

Rituximab

Ansvarig för dokumentet: Anders Svenningsson (141222), uppdaterat av Anders Svenningsson (160505), reviderad 160707, uppdaterad 180222, 181107, 191127, 210118, 230628, 241118

Läkemedel: Mabthera®, Rixathon®, Ruxience®, Truxima® (rituximab)

Datum för godkännande inom EU: Ej godkänd indikation för behandling vid MS

SMSS rekommendation till användning:

Aktiv skovvis MS. Progressiv MS med skov eller inflammatorisk aktivitet påvisad i form av Gd+ lesioner på MR.

Dosering: Godkänd dosering saknas vid MS men utifrån data från svenska fas 3- och observationella studier finns evidens för hög effekt på skov och nya MRI-lesioner med nedanstående protokoll:

Initialdos 1000 mg iv följt av 500 mg var 6:e månad. Efter 1–2 års behandling görs individuell bedömning avseende fortsatt doseringsintervall baserat på patientens ålder, initial inflammatorisk aktivitet samt grad av återkomst av CD19-positiva B-lymfocyter efter föregående dos. Utglesning av infusionsintervall kan övervägas vid stabil sjukdom för att minska totaldos rituximab, vilket sannolikt relaterar till risk att utveckla låga nivåer av IgG och IgM (se nedan). Erfarenheter från olika svenska centra talar för att dosering var 12:e månad förefaller ge likvärdig hämning som 6 månaders intervall på den inflammatorisk aktiviteten vid långtidsbehandling. Kontrollerade studier pågår i Sverige för att belysa detta vetenskapligt.

Vid återfall i inflammatorisk aktivitet och samtidigt detekterbara nivåer av CD19-positiva celler bör tätare doseringsintervall eller högre dos övervägas samt mätning av specifika antikroppar mot rituximab (anti-drug-antibodies; ADA, se nedan). På motsvarande sätt bör man avvakta med ny rituximabdos om patienten inte uppvisar mätbara CD19-positiva celler inför en planerad behandling (undantaget första årets behandling). Det är idag inte klarlagt om immunogeniciteten av rituximab är densamma vid behandling med dess biosimilarer.

Administrering av rituximab:

1. 30 – 60 min före infusion ges premedicinering, nedan är ett förslag:
 - Tabl **Paracetamol** 1g
 - Tabl **Cetirizin** 10 mg alternativt tabl **Tavegyl** 1 mg

- Tabl **Betapred** 4 – 6 mg (kan ersättas av annan kortikosteroid i ekvipotent dosering)
- 2. Infusion **Rituximab** i 500 mg per 250 mL NaCl ges därefter med långsam upptrappning av infusionshastighet beroende på eventuella infusionsrelaterade biverkningar.
 - Blodtryck och puls kontrolleras före infusion och därefter vid behov
 - Vid kraftiga infusionsrelaterade biverkningar trots premedicinering kan ytterligare antihistamin, kortison eller adrenalin 0,3 - 0,5 mg im ges.

Bakgrund:

Rituximab är en chimer monoklonal antikropp riktade mot cellytestrukturen CD20, vilken uttrycks på hela linjen av B-lymfocyter från och med pre-B-lymfocyter men inte på plasmaceller (1). Antikropparna orsakar lyses av dessa celler så att de försvinner ur cirkulationen inom ett dygn. Rituximab har sitt största användningsområde inom onkologin för behandling av lymfom och lymfatisk leukemi men har också indikation reumatoid artrit (RA) och granulomatös polyangit. Erfarenhet av behandling med rituximab vid flera andra autoimmuna sjukdomar är omfattande. Rituximab saknar MS-indikation men har använts vid MS i stigande omfattning sedan 2008.

Klinisk effekt:

Det finns två randomiserade kontrollerade studier av rituximab vid MS varav den första var en fas 2-studie och publicerades 2008. Vid denna gavs behandling med rituximab i dosen 1000 mg givet i två doser med två veckors intervall, vilket ledde till 50% reduktion av skovaktivitet och ca 90% reduktion av MRI-aktivitet under det följande året jämfört med placebo (2). I den svenska fas 3-studien RIFUND-MS jämfördes rituximab doserat enligt ovan rekommenderade protokoll (1000 mg följt av 500 mg var 6:e månad under 2 år) med dimetylfumarat (DMF) i standarddosen 240 mg x 2 (3). Patienter randomiserade till rituximab hade en ca 80% reducerad risk att få både kliniska skov och nya eller förstorade T2-lesioner på MRI. Det förelåg ingen skillnad i antalet allvarliga biverkningar mellan rituximab och DMF. Ingen av ovanstående studier var dimensionerade för att detektera effekt på bestående försämring.

En svensk fas 2-studie visade minskad subklinisk inflammatorisk aktivitet mätt med MR och neurofilament i liquor hos patienter i kliniskt stabil fas vid byte från injektionsbehandling med interferon beta eller glatirameracetat till rituximab (4). En annan svensk studie visade 90% minskad risk för skov vid byte från Tysabri på grund av JCV positivitet till rituximab jämfört med fingolimod (5).

Rituximab visade ingen signifikant positiv effekt på primärvariabeln i en fas 3-studie vid primärprogressiv MS. I en förutbestämd subgruppsanalys sågs emellertid en signifikant positiv effekt hos patienter som var yngre än 51 år och som hade Gd+ lesioner vid baseline (6).

Biverkningar:

1. Infusionsrelaterade biverkningar:

Infusionsreaktioner är vanliga, särskilt vid första infusionen, men oftast lätta – måttliga. Att göra uppehåll i infusionen och sedan starta med långsammare hastighet brukar vara en tillräcklig åtgärd i de flesta fall. Ytterligare läkemedel kan ges vid kraftigare reaktioner, se ovan om administrering.

2. Infektioner

Klinisk erfarenhet talar för att enskilda personer som erhåller rituximab regelbundet har lättare att få infektioner framför allt i luftvägarna. Svenska studier har visat att behandling med rituximab innebär en ökad risk för allvarliga infektioner jämfört med interferon och natalizumab och fingolimod (7). I absoluta tal skattas enligt den studien risken till ungefär 2 allvarliga infektioner per 100 behandlingsår vid rituximab jämfört med cirka 1,3 per 100 behandlingsår med fingolimod och natalizumab. Det finns indikationer på att rituximab kan leda till en ökad risk för enterovirusencefalit.

Diagnostik av infektioner som baseras enbart på serologi (ex Borrelia, TBE) försvåras av pågående rituximabbehandling pga sämre utveckling av specifikt serologiskt svar.

Risken för PML vid behandling med rituximab vid RA, där behandlingen alltid kombineras med methotrexat, har uppskattats till ca 1/25 000 patienter (8). Vid MS finns ännu inga fall av PML rapporterat som kan kopplas till behandling med rituximab, men en låg risk kan inte uteslutas.

Risken för svår SARS-CoV-2 förefaller vara ökad med 2-3 gånger vid anti-CD20 behandling (9).

3. Hypogammaglobulinemi.

Långvarig användning av rituximab innebär en risk för att utveckla låga IgG-nivåer och hypogammaglobulinemi. Utifrån svenska studier sjunker s-IgG ca 0,2 g/L för varje års behandling (på gruppnivå) med den aktuella regimen av rituximab som hittills använts i Sverige (10). Studier pågår för att belysa om glesare dosering och/eller lägre doser minskar denna risk. Stor individuell variation föreligger vilket gör noggrann monitoreringen av s-IgG viktig vid anti-CD20 behandling. Vissa personer har stabila s-IgG nivåer medan hos andra sjunker s-IgG snabbt. S-IgG-värden <4 g/L bedöms som allvarlig immunbrist och innebär

avsevärt ökad infektionsrisk. Vi vet inte om låga s-IgG-värden inducerat av rituximab är reversibelt, erfarenhet talar för att den är långvarig. Följande rekommendationer bygger på klinisk erfarenhet och saknar ännu vetenskapligt stöd:

- Vid en tydlig tendens för s-IgG att sjunka (riktmärke 1-2 g/L över en period på 2-3 år) bör behandlingen till att börja med glesas ut till årliga infusioner, eventuellt sättas ut helt en längre tid och följa IgG för att se om en återhämtning sker. Nya doser bör inte ges så länge CD19+ B-celler inte återkommit alternativt så länge patienten har mycket låga eller inga minnes-B-celler (vanligen definierade som CD27+/IgD-), om dessa kan kvantifieras.
- Vid snabbt sjunkande s-IgG och därmed ökad risk för utvecklande av hypogammaglobulinemi inom 1–2 år bör behandlingen omedelbart avbrytas. Om och vilken behandling som ges i stället avgörs individuellt.
- Om patienten har en ökad känslighet för bakteriella infektioner (typiskt haemofilus och pneumokocker) oavsett s-IgG-nivåer bör behandlingsförsök med immunglobuliner iv eller sc göras för att se om det bryter mönstret. Annan MS-behandling bör övervägas.
- Generellt minskar inflammatorisk aktivitet och därigenom behandlingsnytta med ökande ålder (11, 12, 13) varför varje typ av risk för biverkningar eller komplikationer enligt ovan hos äldre personer i första hand bör leda till att omvärdera den immunmodulerande behandlingens nytta. Det går inte att ange någon specifik ålder som gäller generellt, men utifrån data enligt studier som anges ovan kan 50 år användas som en tumregel för ålder då de flesta patienter sannolikt har en relativt låg nytta av sin immunomodulerande behandling varvid eventuella biverkningar och komplikationer snabbt leder till en oförmånlig risk/nytta balans för behandlingen i fråga. Vid utsättning skall monitorering med MR ske med 6–12 månaders intervall beroende på ålder och tidigare inflammatorisk aktivitet.

4. Neutropeni

En ovanlig biverkan av rituximab är en specifik form av neutropeni benämnd "late onset neutropenia" (LON), definierat som neutrofiler $< 1,5 \times 10^9/L$ som uppträder minst 4 veckor efter rituximab-behandling där annan orsak är utesluten. Incidensen vid RA har uppmätts till 3% (14) men är inte känd vid MS. Tillståndet är ofta reversibelt under loppet av några veckor men kan i vissa fall kräva beh med GCSF. Pat bör informeras vid start av behandling med rituximab att söka akut vård i händelse av tecken till svår infektion med hög feber och allmänpåverkan. Föreligger samtidig neutropeni krävs vanligtvis sjukhusvård. Det föreligger sannolikt en ökad risk att återfå LON vid återupptagande av rituximab-behandling, men det brukar inte betraktas som kontraindicerat att fortsätta behandlingen efter en episod av LON (15). Grav neutropeni ($< 0,5 \times 10^9/L$), särskilt om denna varit symptomgivande, bör dock leda till att rituximab-behandlingen avslutas.

Kontraindikationer och försiktighet:

Behandling skall inte ges under akut eller kronisk infektion (hepatit B, C, HIV, tbc). Svår infektion som bedöms vara associerad till rituximab behandling föranleder utsättning av rituximab. Vid annan pågående långvarig immunosuppressiv behandling bör rituximab undvikas. Det finns erfarenhet av behandling med rituximab hos barn (16) men effekterna av långtidsbehandling hos unga individer är inte kända varför detta skall göras med försiktighet. Man bör vara medveten om att de immunologiska effekterna av mångårig kontinuerlig B-cells deplektion är dåligt kända.

Vaccinationer

Inför rituximab start bör man överväga att genomföra vaccinationer eftersom antikroppssvaret på vaccination är nedsatt under pågående rituximabbehandling. Om tid medges rekommenderas vaccination mot i första hand pneumokocker och TBE. Dessa två vacciner ges lämpligen under initial behandling med natalizumab för att patienten inte skall riskera nya skov under vaccinationen. Inför start av flera sjukdomsmodifierande behandlingar, inklusive rituximab, skall även serologisk test för VZV tas. Vid bristfällig immunitet rekommenderas vaccination. Observera dock att detta vaccin är levande och får liksom andra levande vaccin inte ges under rituximabbehandling eller annan immunomodulerande behandling, interferon-beta och glatarameracetat undantaget. Om patienten genomför vaccination under pågående behandling med rituximab bör den göras så nära som möjligt innan nästföljande infusion men inte närmare än 4 veckor för att optimera möjligheterna av att erhålla ett positivt immunsvår på vaccinationen. Man bör eftersträva att patienten återfått B-lymfocyter till en nivå av $0,04 \times 10^9/L$ ($40 \times 10^6/L$; $40/uL$) varvid förutsättningarna för ett adekvat vaccinationssvar är goda (17). I annat fall bör patienten informeras att skyddet sannolikt inte blir fullgott.

Graviditet och amning:

Det finns inga data som talar för att rituximab är teratogent.. Farmakokinetiska studier har visat att rituximab i dosen 2×1000 mg är fullständigt eliminerat inom 6 månader (18). Då passagen av IgG-molekyler över placenta är minimal första trimestern bedöms riskerna låga om försök till konception påbörjas 3 månader efter den senaste rituximab-dosen. Klinisk erfarenhet indikerar att den långtidseffekt som uppnås av rituximab leder till fortsatt skydd mot inflammatorisk aktivitet under hela graviditeten (19).

Vid amning bedöms risken för att rituximab skulle ha effekter på barnets immunsystem som mycket lågt om barnet fötts fullgånget. I en norsk studie av 6 barn som ammade där mamman erhållit $500 - 1000$ mg rituximab $13 - 31$ dagar postpartum så kunde ingen påverkan på barnens B-lymfocyter ses (20). Internationella consensus riktlinjer anger därför att behandling med rituximab kan återupptas postpartum under pågående amning (21). Om mamman erhållit behandling med rituximab innan graviditet är risken låg för skov postpartum varför man som försiktighetsåtgärd kan avvakta 1–2 veckor med att ge första dosen rituximab

efter förlossningen då den första bröstmjölken är extra immunoglobulinrik.

Interaktioner:

Det föreligger inga kända interaktioner mellan rituximab och andra läkemedel annat än det som kan hänföras till dess effekter på immunsystemet. Halveringstiden för rituximab ligger på cirka 21 dagar.

Monitorering: Särskilda överväganden, för övrigt se *checklista*.

Inför behandling kontrolleras förekomst av kroniska infektioner som innebär kontraindikation mot behandling (Hepatit B och C, HIV samt tbc om risk bedöms föreligga för detta). Serologi mot VZV testas för att värdera behovet av vaccination. Blodstatus med diff, nivåer av IgG och IgM samt nivåer av B-lymfocyter (CD19/CD20) skall kontrolleras inför varje behandling. Vid snabb normalisering av B-lymfocyter i kombination med påtagliga biverkningar alternativt om det föreligger återfall av inflammatorisk aktivitet kan mätning av antikroppar riktade mot läkemedlet (ADA) övervägas. Det har inte visats att återkomst av B-lymfocyter inför behandling innebär ökad risk för inflammatorisk aktivitet.

Prov för ADA skickas numera till Wieslab, remiss kan laddas ner på: [Remiss Biologiska läkemedel Wieslab](#)

Washout vid byte till rituximab:

Vid tidigare behandling med teriflunomide bör forcerad eliminering föregå behandlingsstart med rituximab. Vid tidigare behandling med natalizumab eller fingolimod rekommenderas att rituximab ges senast 4–6 veckor efter sista dos natalizumab eller fingolimod. Efter fingolimod-behandling rekommenderas en andra dos rituximab efter ytterligare 4–6 veckor då autoreaktiva lymfocyter "instängda" i lymfkörtlar kan undgå cytolysen av rituximab behandlingen vid den första dosen.

Washout vid byte från rituximab:

Om behandlingsbyte från rituximab sker pga behandlingssvikt tillämpas ingen washout. Om det rör sig om ett planerat behandlingsbyte till annat preparat utan behandlingssvikt sätts den nya behandlingen lämpligen in sex månader efter senaste rituximab-dosen.

Referenser

1. Kehrl JH, Riva A, Wilson GL, Thevenin C. Molecular mechanisms regulating CD19, CD20 and CD22 gene expression. *Immunology today*. 1994;15(9):432-6.
2. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008;358(7):676-88.
3. Svenningsson A, Frisell T, Burman J, Salzer J, Fink K, Hallberg S, et al. Safety and efficacy of rituximab versus dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis or clinically isolated syndrome in Sweden: a rater-blinded, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2022;21(8):693-703.
4. de Flon P, Gunnarsson M, Laurell K, Soderstrom L, Birgander R, Lindqvist T, et al. Reduced inflammation in relapsing-remitting multiple sclerosis after therapy switch to rituximab. *Neurology*. 2016;87(2):141-7.
5. Alping P, Frisell T, Novakova L, Islam-Jakobsson P, Salzer J, Bjorck A, et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2016;79(6):950-8.
6. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009;66(4):460-71.
7. Luna G, Alping P, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, et al. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. *JAMA Neurol*. 2020;77(2):184-91.
8. Clifford DB, Ances B, Costello C, Rosen-Schmidt S, Andersson M, Parks D, et al. Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis. *Archives of neurology*. 2011;68(9):1156-64.
9. Sormani MP, De Rossi N, Schiavetti I, Carmisciano L, Cordioli C, Moiola L, et al. Disease- Modifying Therapies and Coronavirus Disease 2019 Severity in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2021.
10. Hallberg S, Evertsson B, Lillvall E, Boremalm M, de Flon P, Fink K, et al. Risk of hypogammaglobulinemia during rituximab treatment for multiple sclerosis – the Hypogamma-MS study. *JAMA Neurol*. 2023:Manuscript for submission.
11. Khademi M, Dring A, Gilthorpe J, Wuolikainen A, Al-Nimer A, Harris R, et al. Intense inflammation and nerve damage in early multiple sclerosis subsides at older age: A reflection by cerebrospinal fluid biomarkers. *PLOS ONE*. 2013;8(5):e63172.
12. Matell H, Lycke J, Svenningsson A, Holmen C, Khademi M, Hillert J, et al. Age-dependent effects on the treatment response of natalizumab in MS patients. *Mult Scler*. 2015;21(1):48- 56.
13. Signori A, Schiavetti I, Gallo F, Sormani MP. Subgroups of multiple sclerosis patients with larger treatment benefits: a meta-analysis of randomized trials. *Eur J Neurol*. 2015;22(6):960-6.
14. Tesfa D, Ajeganova S, Hagglund H, Sander B, Fadeel B, Hafstrom I, et al. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: association with B lymphocyte depletion and infections. *Arthritis Rheum*. 2011;63(8):2209-14.

15. Monaco WE, Jones JD, Rigby WF. Rituximab associated late-onset neutropenia-a rheumatology case series and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2016;35(10):2457- 62.
16. Salzer J, Lycke J, Wickstrom R, Naver H, Piehl F, Svenningsson A. Rituximab in paediatric onset multiple sclerosis: a case series. *J Neurol*. 2016;263(2):322-6.
17. Tolf A, Wiberg A, Muller M, Nazir FH, Pavlovic I, Lauren I, et al. Factors Associated With Serological Response to SARS-CoV-2 Vaccination in Patients With Multiple Sclerosis Treated With Rituximab. *JAMA Netw Open*. 2022;5(5):e2211497.
18. Breedveld F, Agarwal S, Yin M, Ren S, Li NF, Shaw TM, et al. Rituximab pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis: B-cell levels do not correlate with clinical response. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(9):1119-28.
19. Razaz N, Piehl F, Frisell T, Langer-Gould AM, McKay KA, Fink K. Disease activity in pregnancy and postpartum in women with MS who suspended rituximab and natalizumab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(6).
20. Rod BE, Torkildsen O, Myhr KM, Bo L, Wergeland S. Safety of breast feeding during rituximab treatment in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;94(1):38-41.
21. Dobson R, Rog D, Ovadia C, Murray K, Hughes S, Ford HL, et al. Anti-CD20 therapies in pregnancy and breast feeding: a review and ABN guidelines. *Pract Neurol*. 2023;23(1):6-14.