

Laura Airas, Marjo Nylund, Iina Mannonen, Marcus Sucksdorff ja Eero Rissanen

## Rituksimabi MS-taudin hoidossa

**JOHDANTO.** B-soluja tuhoavat monoklonaaliset CD20-vasta-aineet vähentävät MS-tautiin liittyvää tulehdusaktiivisuutta. Selvitimme takautuvassa seurantatutkimuksessa kokemuksia MS-potilaiden hoidoista rituksimabilla Tyksissä.

**MENETELMÄT.** Tutkimukseen otettiin mukaan kaikki Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin MS-tautia sairastavat potilaat, jotka olivat saaneet rituksimabihoitoa vähintään puolen vuoden ajan. Tiedot lääkityksestä, taudin vaikeudesta, magneettikuvauslöydöksistä ja laboratoriotuloksista kerättiin potilastietojärjestelmästä.

**POTILAAT.** Takautuvaan tarkasteluun otettiin mukaan 18 aaltomaista MS-tautia, 14 ensisijaisesti etenevää MS-tautia ja 22 toissijaisesti etenevää MS-tautia sairastavaa potilasta, joille oli tarjottu rituksimabilääkehoitoa tilanteissa, joissa muut MS-lääkkeet eivät olleet tehonneet toivotusti tai muita sopivampia lääkkeitä ei ollut tarjolla.

**TULOKSET.** Tutkimuksemme osoittaa rituksimabin olevan käyttökelpoinen lääke MS-taudin hoidossa myös suomalaisessa terveydenhuoltoympäristössä. Merkittävin lääkityksen lopetukseen johtanut haittavaikutus oli neutropenia, jota esiintyi kahdella potilaalla.

**PÄÄTELMÄT.** Rituksimabin avulla pystytään vähentämään MS-tautiin liittyvää sairauskuormitusta Suomessaakin.

**MS**-tauti on autoimmuunitauti, jossa aktivoituneet lymfosyytit ja monosyytit kulkeutuvat keskushermostoon ja muodostavat siellä tulehduspesäkkeitä (1). Tämä johtaa demyelinaatioon, aksonivaurioon ja kliinisiin neurologisiin oireisiin. Taudin alkuvaiheessa suurimmalla osalla potilaista (90 %) on aaltomainen tautimuoto (relapsoiva-remittoiva MS-tauti, RRMS), jolloin pahenemisvaiheet (relapsit) vuorottelevat oireettomampien jaksojen kanssa. Aaltomaisen MS-taudin hoito on kehittynyt viime vuosina, ja taudin aktiivisuus saadaan useimmiten pidettyä mahdollisimman pienenä, kun valitaan tehokas lääke ja hoito aloitetaan kyllin aikaisin (2,3).

Merkittävä osa aaltomaista tautimuotoa sairastavista potilaista siirtyy toissijaisesti etenevään tautimuotoon (sekundaaris-progressiivinen MS-tauti, SPMS) keskimäärin 15 vuoden kuluttua diagnoosista. Toissijaisesti etenevässä vaiheessa pahenemisvaiheiden määrä vähenee, ja kliinistä oirekuvausta hallitsee tasainen oireiden kertyminen. Ensisijaisesti etenevää tautimuotoa (primaaris-progressiivinen MS-tauti,

PPMS) sairastaa alusta asti 10 % potilaista. Heidän oireensa lisääntyvät tasaisesti ilman pahenemisvaiheita. Ensisijaisesti ja toissijaisesti etenevissä tautimuodoissa MS-lääkkeiden tutkittu teho on ollut vaatimattomampi kuin aaltomaisessa MS-taudissa (4).

B-lymfosyyteillä on havaittu olevan tärkeä rooli MS-taudin patogeneesissä T-soluja auttavina soluina antigeenien esittelyn ja sytokiini tuotannon myötä (5). Kliinisissä lääketutkimuksissa B-soluja poistavat (depleetio) monoklonaaliset vasta-aineet ovat osoittautuneet tehokkaiksi ja turvallisiksi MS-taudin hoidossa (**TAULUKKO 1**) (6–14). B-solulääkkeistä rituksimabi on ollut markkinoilla pisimpään. Se on geeniteknologisesti tuotettu kimeerinen monoklonaalinen vasta-aine, joka tunnistaa CD20-molekyylin B-lymfosyyttien pinnassa. Sitoutuessaan CD20-molekyyliin se aiheuttaa tätä molekyylillä ilmentävien B- ja T-solujen solukuoleman (15). Sitä on tutkittu toisen vaiheen satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa aaltomaisen ja ensisijaisesti etenevän MS-taudin hoidossa (7,8).

**TAULUKKO 1.** Yhteenveto MS-taudin hoidossa käytettyjen B-solulääkkeiden tutkimuksista (6–14).

	Rituksimabi	Okrelitsumabi <sup>2</sup>	Ofatimumabi
<b>Ensimmäinen käyttöaihe ja muut käyttöaiheet<sup>1</sup></b>	Non-Hodgkin-lymfooma Krooninen lymfaattinen leukemia Nivelreuma Granulomatoottinen polyangiitti ja mikrokooppinen polyangiitti	Aktiivinen RRMS Varhainen PPMS	Krooninen lymfaattinen leukemia
<b>Toisen vaiheen tutkimukset</b>	<b>RRMS</b> HERMES (7), lumekontrolloitu	<b>RRMS</b> (10), lumekontrolloitu	<b>RRMS</b> (9), lumekontrolloitu
	<b>PPMS</b> OLYMPUS (8), lumekontrolloitu	– <sup>3</sup>	–
<b>Kolmannen vaiheen tutkimukset</b>	–	<b>RRMS</b> OPERA I & II (11), okrelitsumabi vs beeta-interferoni 1a	<b>RRMS</b> Tutkimukset käynnissä
	–	<b>PPMS</b> ORATORIO (6), lumekontrolloitu	–
<b>EMA:n hyväksyntä</b>	–	8.1.2018	–

RRMS = aaltomainen MS-tauti, PPMS = ensisijaisesti etenevä MS-tauti, EMA = Euroopan lääkevirasto

<sup>1</sup>Rituksimabi kehitettiin alun perin non-Hodgkin-lymfooman hoitoon vuonna 1997, minkä jälkeen käyttöaiheet ovat laajentuneet. Sitä käytetään lisäksi monien muidenkin vaikeasti hoidettavien autoimmuunitautien off label -hoitona (12–14). Rituksimabilla hoidettujen potilaiden tarkka kokonaismäärä ei ole tiedossa, mutta rituksimabilla hoidettuja nivelreumapotilaita on maailmassa jo yli 300 000.

<sup>2</sup>Okrelitsumabin erinomainen teho RRMS:n hoidossa osoitettiin kahdessa laajassa kolmannen vaiheen tutkimuksessa (OPERA I ja II) (11). Laajassa kolmannen vaiheen PPMS-tutkimuksessa okrelitsumabin osoitettiin ensimmäisenä MS-lääkkeenä vähentävän etenevää tautia sairastavien potilaiden liikunta- ja toimintakyvyn heikentymistä (ORATORIO) (6).

<sup>3</sup>Toisen vaiheen PPMS-tutkimusta ei tehty okrelitsumabilla vaan edettiin suoraan kolmannen vaiheen tutkimuksiin toisen vaiheen rituksimabitutkimuksen tuloksien perusteella.

Aaltomaisen MS-taudin tutkimuksessa rituksimabi vähensi varjoaineella tehostuvien valkean aineen muutosten määrää potilaiden aivoissa (7). Myös pahenemisvaiheita esiintyi rituksimabipotilailla vähemmän kuin lumelääkettä saaneilla (7). Ensisijaisesti etenevän MS-taudin tutkimuksessa rituksimabi ei merkittävästi hidastanut taudin etenemistä (8). Alaryhmäanalyysissä sen kuitenkin osoitettiin hidastavan nuorten (alle 51-vuotiaiden) potilaiden sekä potilaiden, joilla oli varjoaineella tehostuvia muutoksia aivojen magneettikuvauksessa, taudin etenemistä (8).

Tutkimuksia rituksimabin käytöstä MS-taudin hoidossa ei jatkettu kolmanteen vaiheeseen. Sen sijaan keväällä 2018 Euroopan markkinoille tuli rituksimabin pohjalta kehitetty toinen B-soluja poistava humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, okrelitsumabi. Myös kroonisen lymfaattisen leukemian hoitoon tarkoitettua täysin humanisoitua CD20-vasta-ainetta ofatumuma-

bia tutkitaan satunnaistetussa kontrolloidussa kolmannen vaiheen tutkimuksessa aaltomaisen MS-taudin hoidossa (9).

Hyvän tehonsa, turvallisuutensa, kätevän antamistapansa (yksi infuusio kuuden kuukauden välein) sekä rituksimabin muihin MS-lääkkeisiin verrattuna suhteellisen edullisen hinnan vuoksi B-solulääkkeet otettiin käyttöön MS-taudin hoidossa jo ennen kuin okrelitsumabi sai virallisen myyntiluvan MS-taudin hoitoon. Tämän ansiosta rituksimabin käyttökokemuksista on runsaasti julkaistua reaali maailman tutkimustietoa (real-world data) (16–30).

Ruotsissa rituksimabin myyntiluvasta poikkeava eli off label -käyttö on yleistynyt MS-tautia sairastavien potilaiden hoidossa, ja käyttökokemuksia on raportoitu laajoissa takautuvissa rekisteritutkimuksissa (21,28). Rituksimabia annetaan infuusiona laskimoon kuuden kuukauden välein, ja MS-taudin hoidossa yleisimmät kerta-annokset ovat 500 mg

**TAULUKKO 2.** VSSHP:n ohjeistus rituksimabihoidon käytännön toteutukseen.

<b>Ennen hoidon aloitusta</b>	Tarkista potilaan rokotusstatus. Ohjeista tarvittaessa rokotukset. Hoitoa edeltävät laboratoriokokeet: Perusverenkuva ja valkosolujen erittelylaskenta, CRP-, kreatiniini- ja ALAT-pitoisuudet, virtsanäyte, seerumin vesirokkovirusmääritys, veren lymfosyyttien immunofenotyyppitys, tuberkuloosin gamma-interferonitestit, JC-virusvasta-ainetesti, hepatiitti B -viruksen s-antigeenin vasta-ainetesti, plasman IgG-pitoisuus Ennen infuusion antamista suljetaan pois akuutit infektiot, tarvittaessa verikokein.
<b>Infuusion yhteydessä annettavat tukilääkkeet</b>	Ennen rituksimabia 250 mg metyyliprednisolonia + 100 ml 0,9 %:n vahuista natriumkloridiliuosta las-kimoon niin, että glukokortikoidi-infuusio loppuu puoli tuntia ennen rituksimabi-infuusion aloitusta. Esilääkityksenä noin puoli tuntia ennen rituksimabi-infuusiota annetaan suun kautta 1 g parasetamolia ja 10 mg setiiriitsiiniä. Verenpainetta seurataan puolen tunnin välein ennen infuusion aloitusta ja aina ennen annoksen suu- rentamista (jotka tehdään valmisteyhteenvedon ohjeistuksen mukaisesti).
<b>Annostelu</b>	Ensimmäinen infuusio 1 000 mg, sitten 500 mg puolen vuoden välein kolmen vuoden ajan, tai hoitavan neurologin harkinnan mukaan. Rituksimabi-infuusio annetaan tipanlaskijan kautta.
<b>Seuranta- verikokeet</b>	Kolmen kuukauden kuluttua infuusiosta: Perusverenkuva, valkosolujen erittelylaskenta ja veren lymfosyyttien immunofenotyyppitys. Puolen vuoden kuluttua: Perusverenkuva, valkosolujen erittelylaskenta, veren lymfosyyttien immunofenotyyppitys ja plasman IgG-pitoisuus.

tai 1 000 mg. Ruotsin MS-liiton sivuilla on ohjeet rituksimabilääkityksen käytännön toteutukseen, ja olemme soveltaneet näitä ohjeita myös Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirissä (VSSHP) (**TAULUKKO 2**) (31).

## Menetelmät

Tutkimuksemme on yhdessä tutkimuskeskuk-sessa toteutettu takautuva havaintotutkimus rituksimabin käytettävyydestä MS-taudin hoi-dossa Suomen olosuhteissa. Rituksimabihoi-toa tarjottiin VSSHP:n alueella vuosina 2014–2017 sellaisille MS-tautia sairastaville potilaille, joiden hoidossa muilla MS-lääkkeillä ei ollut saatu toivottua tehoa tai joille muita, sopivam-pia lääkkeitä ei ollut tarjolla. Kaikki hoidetut potilaat tiesivät, ettei lääkkeellä ole virallista käyttöaihetta MS-taudin hoidossa. Tutkimuk-seen otettiin mukaan potilaat, jotka olivat saa-neet vähintään kaksi rituksimabiannosta puo-len vuoden välein viimeistään 24.4.2018.

Tiedot lääkityksestä, MS-taudin vaikeu-desta ja pahenemisvaiheista, hoidon aikaisista infektiosta ja haittavaikutuksista, infuusio-

reaktioista, magneettikuvauslöydöksistä ja la-boratoriotuloksista kerättiin VSSHP:n potilas-tietojärjestelmästä. CD19-positiiviset B-solut määritettiin virtausmittaamalla. Toimintaky-kyä kuvaavat Expanded Disability Status Scale (EDSS) -pisteet kerättiin sairauskertomusmer-kinnöistä. EDSS perustuu kliiniseen neuro-logiseen tutkimukseen. Nolla EDSS-pistettä tarkoittaa neurologisen tutkimuksen normaalia löydöstä ja kymmenen pistettä MS-taudista johtuvaa kuolemaa. Kuusi pistettä tarkoittaa, että potilas tarvitsee apuvälinettä kävellessään.

Pahenemisvaiheiden määrää arvioitiin sai-rauskertomusmerkintöjen perusteella kahden vuoden ajalta ennen tutkimusta sekä tutki-muksen aikana. Potilaiden T1-painotteisista aivojen magneettikuvista arvioitiin varjoaineel-la tehostuvien aivomuutosten määrää. Tutki-mukselle haettiin VSSHP:n tutkimuslupa. Pahenemisvaiheiden, EDSS-pisteiden ja mag-neettikuvauksessa havaittujen muutosten tilas-tollisessa arvioinnissa eri aikapistettä vertailtiin MS-ryhmittäin Wilcoxonin merkittyjen sija-lukujen testillä. P-arvoa < 0,05 pidettiin tilas-tollisesti merkitseväenä.

**TAULUKKO 3.** Potilasaineisto.

	RRMS (n = 18)	PPMS (n = 14)	SPMS (n = 22)	Kaikki (n = 54)
Naisia, n (%)	14 (78 %)	7 (50 %)	13 (59 %)	34 (63 %)
Ikä (v) ensioireiden alkaessa, ka (sd)	33,3 (9,9)	38,3 (10,4)	34,4 (16,8)	35,0 (13,2)
Ikä (v) diagnoosihetkellä, ka (sd; vaihteluväli)	36,8 (11,0; 23,0–57,7)	41,2 (11,2; 22,9–61,8)	31,9 (11,8; 17,0–66,3)	36,0 (11,8; 17,0–66,3)
Ikä (v) rituksimabihoidon alussa, ka (sd; vaihteluväli)	41,5 (11,3; 23,3–59,0)	43,1 (11,5; 24,2–52,5)	46,2 (8,8; 26,9–67,0)	43,8 (10,4; 23,3–66,5)
Taudin kesto (v) ensioireiden jälkeen ennen rituksimabihoitoa, ka (sd; vaihteluväli)	8,3 (6,8; 0,3–18,9)	4,7 (3,44; 0,6–12,1)	16,2 (5,6; 7,4–25,8)	10,6 (7,4; 0,3–25,6)
SPMS:n kesto (v), ka (sd; vaihteluväli)	–	–	6,1 (4,1; 0,2–16,8)	–
EDSS-pistemäärä rituksimabihoidon alussa, md (vaihteluväli)	3,3 (1,0–7,0)	5,25 (2,0–7,0)	6,0 (3,0–7,0)	5,0 (1,0–7,0)
Rituksimabi-infuusioita, md (vaihteluväli)	3,5 (2–6)	4 (2–6)	3 (2–6)	3 (2–6)
Ensimmäinen rituksimabiannos 500 mg, n (%)	8 (44 %)	6 (43 %)	12 (55 %)	26 (48 %)
Vuotuinen relapsimäärä kaksi vuotta ennen rituksimabihoitoa, ka (sd)	0,8 (0,6)	–	0,2 (0,4)	0,4 (0,5)
Vuotuinen relapsimäärä vuoden kuluessa rituksimabihoidon aikana, ka (sd)	0,1 (0,3)	–	0,1 (0,2)	0,2 (0,5)
JC-viruspositiivisia, n (%)	15 (83 %)	9 (64 %)	10 (46 %)	34 (63 %)
Ei aiempaa lääkettä, n (%)	4 (22 %)	10 (71 %)	3 (14 %)	17 (32 %)
Edeltävä hoito, n (%)				
Natalisumabi	4 (22 %)	2 (14 %)	3 (14 %)	9 (17 %)
Beetainterferoni	1 (6 %)	0 (0 %)	1 (5 %)	2 (4 %)
Glatirameeriasetaatti	5 (28 %)	1 (7 %)	2 (9 %)	8 (15 %)
Fingolimodi	3 (17 %)	0 (0 %)	9 (41 %)	12 (22 %)
Muut	1 (7 %)	1 (6 %)	4 (18 %)	6 (11 %)
Seuranta-aika vuosina (vaihteluväli)	2,0 (0,9–3,8)	2,5 (1,5–4,2)	2,1 (0,8–3,4)	2,2 (0,8–4,2)
Rituksimabi lopetettu seurannan aikana, n (%)	0 (0 %)	4 (29 %)	7 (32 %)	11 (20 %)

EDSS = Expanded Disability Status Scale, ka = keskiarvo, md = mediaani, PPMS = ensisijaisesti etenevä MS-tauti, RRMS = aaltomainen MS-tauti, SPMS = toissijaisesti etenevä MS-tauti, sd = keskihajonta

## Tulokset

Yhteensä 54 potilasta täytti tutkimuskriteerit. Heistä 18 sairasti aaltomaista MS-tautia, 14 ensisijaisesti ja 22 toissijaisesti etenevää tautimuotoa, ja tutkimus kattoi yhteensä 108,7 potilasvuotta. **TAULUKOSSA 3** kuvataan potilasaineisto. Potilaista 42 (78 %) oli alle 51-vuotiaita, 39:n (72 %) magneettikuvauslöydökset juuri ennen lääkityksen aloitusta tunnettiin, ja 12:lla (31 %) esiintyi varjoaineella tehostuvia aivomuutoksia.

**TAULUKOSSA 2** esitetään VSSHP:n ohjeet rituksimabilääkityksen annoksista ja seurannasta. Lääke annettiin suonensisäisenä infuusiona hoitavan neurologin harkinnan mukaan 500 mg:n tai 1 000 mg:n annoksina, ja ensimmäisen ja toisen infuusion väli oli useimmiten noin 7 kk. Noin puolet hoidoista aloitettiin 1 000 mg:n annoksella (**TAULUKKO 4**). Aaltomaista MS-tautia sairastaville annettiin toinen infuusio 6 kk:n (keskihajonta ± 0,8 kk) kuluttua. Tämän jälkeen annettavat lääkemäärät ja antamisajankohdat ohjeisti hoitava neurologi. Annosväli oli 5–21 kk, keskimäärin 7 kk (keskihajonta ± 2 kk). Rituksimabiannoksista 71 % annettiin noin 5–7 kk:n, 27 % 8–12 kk:n ja 2,2 % yli vuoden kuluttua edellisestä annoksesta. Tautiryhmien osalta myöhemmät annoskoot tai -välit eivät eronneet merkittävästi.

Potilaista 83 % sai rituksimabia ainakin vuoden ajan. Tutkimuspotilaat saivat rituksimabia keskimäärin 1,9 vuotta (vaihteluväli 0,5–3,8 vuotta). Yhteensä yksitoista potilasta lopetti

**TAULUKKO 4.** Lääkeannosten suuruus ja antoväli hoitoryhmittäin.

	Annos	RRMS	PPMS	SPMS
Ensimmäisiä lääkeannoksia, n (%)	1 000 mg	10 (56)	8 (57)	10 (45)
	500 mg	8 (44)	6 (43)	12 (55)
Ensimmäisen ja toisen lääkeannoksen antoväli, kk (vaihteluväli)		6,8 (6–9)	7,9 (6–13)	7,3 (6–12)
Toisia lääkeannoksia, n (%)	1 000 mg	4 (22)	1 (7)	2 (9)
	500 mg	14 (78)	13 (93)	20 (91)
Toisen ja kolmannen lääkeannoksen antoväli, kk (vaihteluväli)		6,9 (5–10)	7,5 (5–12)	7,3 (5–13)
Kolmansia lääkeannoksia, n (%)	1 000 mg	3 (17)	1 (7)	1 (5)
	500 mg	13 (72)	11 (79)	16 (72,7)
Kolmannen ja neljännen lääkeannoksen antoväli, kk (vaihteluväli)		6,7 (5–8)	7,3 (6–11)	7,6 (6–12)
Neljänsiä lääkeannoksia, n (%)	1 000 mg	–	–	1 (5)
	500 mg	9 (50)	8 (57)	7 (32)
Neljännen ja viidennen lääkeannoksen antoväli, kk (vaihteluväli)		11,3 (6–21)	6,0	6,0
Viidensii lääkeannoksia, n (%)	1 000 mg	–	–	–
	500 mg	3 (17)	3 (21)	2 (9)
Viidennen ja kuudennen lääkeannoksen antoväli, kk		7	6	7
Kuudensii lääkeannoksia, n (%)	1 000 mg	–	–	–
	500 mg	1 (6)	1 (7)	1 (5)

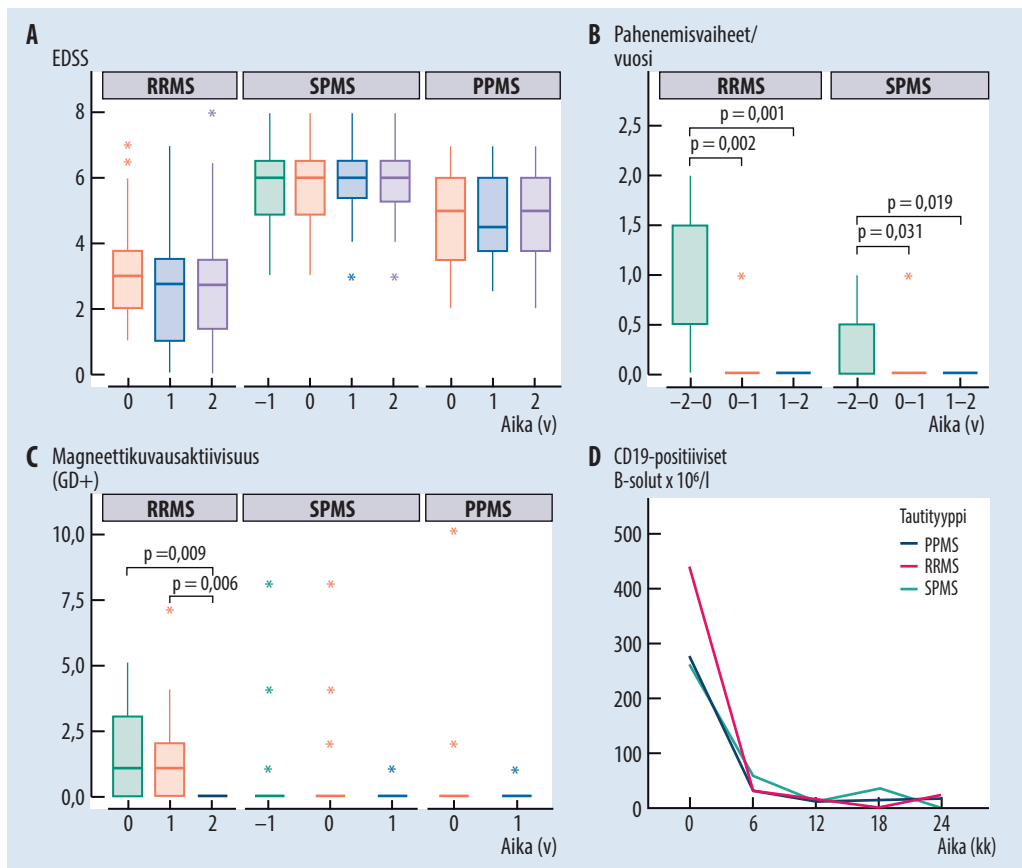
PPMS = ensisijaisesti etenevä MS-tauti, RRMS = aaltomainen MS-tauti, SPMS = toissijaisesti etenevä MS-tauti

lääkityksen seuranta-aikana. Kaikki hoidon lopettaneet potilaat sairastivat ensi- tai toissijaisesti etenevää MS-tautia (neljä ensisijaisesti etenevää ja seitsemän toissijaisesti etenevää tautia sairastavaa potilasta). Kymmenen potilasta lopetti hoidon petyttyään lääkkeen tehoon, yksi lääkkeestä aiheutuneen haittavaikutuksen vuoksi. Lääkkeen lopettaneiden potilaiden EDSS-pisteet eivät muuttuneet hoidon aikana merkittävästi, eikä heillä esiintynyt pahenemisvaiheita. Tutkimuksen aikana rituksimabia annettiin yhteensä 189 kertaa, joista 41 kerralla potilas sai 1 000 mg:n annoksen.

**B-solumäärät ja infuusiotaajuus.** B-solumäärä vaikutti hoitavan neurologin hoitopäätöksiin, ja jos potilaiden B-solumäärät pysyivät pidempään eli yli puolen vuoden ajan erittäin pieninä ( $< 10 \times 10^6/l$ ), infuusioväliä usein pidennettiin. **TAULUKOSSA 4** kuvataan tutkimuskohortissamme toteutuneet infuusiotaajuudet eri hoitosykliden aikana.

**Potilaiden toimintakyky rituksimabihoidon aikana** pysyi keskimäärin melko vakaana kaikissa MS-tautiryhmissä EDSS-asteikolla määritettynä (**KUVA A**). Toissijaisesti etenevää MS-tautia sairastavien hoidonaikaista toimintakykyä pystyttiin vertaamaan myös hoitoa edeltäneeseen aikaan, mutta tässäkin tarkastelussa ei havaittu muutoksia toimintakyvyssä (**KUVA A**). Aaltomaista tautimuotoa sairastavista 39 %:n EDSS-pistemäärä pieneni, 46 %:n EDSS-pisteet pysyivät ennallaan ja 15 %:lla lisääntyivät. Ensisijaisesti etenevää tautia sairastavista 14 %:n toimintakyky parani, 43 %:n heikkeni ja 43 %:n säilyi ennallaan tutkimuksen ajan. Toissijaisesti etenevää tautia sairastavien vastaavat luvut olivat 22 %, 28 % ja 50 %.

**Pahenemisvaiheiden määrä rituksimabihoidon aikana.** Pahenemisvaiheiden vuosittainen määrä määritettiin sairauskertomuksista kerättyjen tietojen perusteella kahden vuoden



**KUVA.** Expanded Disability Status Scale (EDSS), pahenemisvaiheet, varjoaineella tehostuvat magneettikuvaus-  
 ssa havaittavat muutokset ja B-solumäärät ennen rituksimabihoitoa ja sen aikana. **A)** MS-potilaiden toiminta-  
 takyky rituksimabihoiton aikana EDSS-asteikolla mitattuna. Toissijaisesti etenevää MS-tautia sairastavista poti-  
 laista oli käytettävissä EDSS-tiedot myös aikapisteestä vuotta ennen lääkityksen aloitusta (–1 v). **B)** Keskimää-  
 räinainen vuosittainen pahenemisvaiheiden määrä kahden vuoden ajalta ennen lääkityksen aloitusta ja aloituksen  
 jälkeen. **C)** Varjoaineella tehostuvien muutosten määrä magneettikuvausmuutosten määrä noin vuosi ennen lääkityksen  
 aloitusta (–1 v), juuri ennen lääkityksen aloitusta (0 v) ja noin vuosi lääkityksen aloituksen jälkeen (1 v) eri MS-  
 tautimuodoissa. **D)** CD19-positiivisten B-solujen määrä juuri ennen hoitoa ja puolivuositain hoidon aloituksen  
 jälkeen. Keskimääräinen CD19-positiivisten B-solujen määrä puolen vuoden kuluttua ensimmäisestä infusiosta  
 oli  $3,00 \times 10^6/l (\pm 2,63)$ , kun normaali vaihteluväli on  $90\text{--}660 \times 10^6/l$  (Tykslab). **Kuvissa A–C** p-arvot kuvaavat tilas-  
 tollisesti merkitseviä eroja kyseisten aikapisteiden välillä.

GD+ = varjoaineella tehostuva magneettikuvausmuutos, ka = keskiarvo, PPMS = ensisijaisesti etenevä MS-tauti,  
 RRMS = aaltomainen MS-tauti, SPMS = toissijaisesti etenevä MS-tauti

ajalta ennen hoidon aloitusta sekä ensimmäi-  
 seltä ja toiselta hoitovuodelta (**KUVA B**). Sekä  
 aaltomaista tautia sairastavilla että toissijaisesti  
 etenevää tautia sairastavilla pahenemisvaiheet  
 vähenivät rituksimabihoiton aloituksen myötä  
 tilastollisesti merkitsevästi (**KUVA B**).

**Varjoaineella tehostuvia muutoksia mag-  
 neettikuvissa** esiintyi hoidon aloitushetkellä  
 vain kahdellatoista tutkittavalla. Tehostuvien  
 pesäkkeiden väheneminen hoidon myötä oli

tilastollisesti merkitsevää aaltomaista tautia sair-  
 rastavilla (**KUVA C**).

**Rituksimabin vaikutus B-solujen mää-  
 rään.** Rituksimabihoiton vaikutusta verisolui-  
 hin tarkkailtiin säännöllisin laboratoriotark-  
 kailuina. Laboratorioseurannan tarkoituksena oli toi-  
 saalta sulkea pois mahdollinen neutropenia ja  
 toisaalta arvioida hoidon vaikutusta B-solujen  
 määrään verenkierrossa. B-solujen tiedetään  
 vähenävän nopeasti ensimmäisen rituksimabi-

**TAULUKKO 5.** Rituksimabihoiton aikaiset infektiot.

Infektiot koko rituksimabihoiton aikana	RRMS (n = 18)	PPMS (n = 14)	SPMS (n = 22)	Kaikki (n = 54)
Virtsatieinfektiot	3	4	5	12
Keuhkokuume	2	–	1	3
Flunssa	3	1	1	5
Muut <sup>1</sup>	2	3	3	8

<sup>1</sup>Pyelonefriitti, määrittelemätön bakteeri-infektio, kaksi epäselvää infektiota, kaksi hammasinfektiota, influenssa, leuan alueen infektiopaise. RRMS = aaltomainen MS-tauti, PPMS = ensisijaisesti etenevä MS-tauti, SPMS = toissijaisesti etenevä MS-tauti

infuusion jälkeen, ja B-solumäärän pieneneminen todettiin tässäkin tutkimuksessa (**KUVA D**) (7).

**Rituksimabiin liittyneet haittavaikutukset.** Potilaista 22 (41 %) sai jonkinlaisia infuusion liittyviä reaktioita lääkkeen antamisen yhteydessä. Usein haitat olivat lieviä flunssankaltaisia oireita, huimausta tai kutinaa, ja yleensä ne esiintyivät ensimmäisen antamiskerran yhteydessä. Neljä potilasta sai infuusiosta voimakkaampia haittavaikutuksia. Yksi potilas koki subjektiivista tajunnan sumenemista ja vartalon jäykistymistä, toinen hengenahdistusta ja kahdella esiintyi takykardiaa. Erittäin vakavia infuusioreaktioita ei esiintynyt.

Yhden analyysiin mukaan otetun toissijaisesti etenevää tautia sairastavan potilaan hoito lopetettiin, kun hänellä todettiin neljännen infuusion jälkeen neutropenia (neutrofilimäärä  $0,00 \times 10^9/l$ ). Hän sairastui määrittämättömään bakteeri-infektioon, joka parani mikrobilääkityksellä. Neutrofilimäärä palautui neutrofiilikasvutekijähoidon myötä, mutta rituksimabia ei aloitettu uudestaan. Toiselle sairaalamme potilaille kehittyi neutropenia heti ensimmäisen rituksimabi-infuusion jälkeen (32). Yleisimpiä infektiota olivat virtsatieinfektiot, joita esiintyi kahdellatoista potilaalla, sekä erilaiset hengitystieinfektiot eli flunssa viidellä ja pneumonia kolmella potilaalla. Lisäksi kaksi tutkittavaamme sai hammasinfektion ja yhdelle kehittyi leuan alueen infektiopaise (**TAULUKKO 5**).

## Pohdinta

Rituksimabin off label -käyttö MS-taudin hoidossa on yleistä eri puolilla maailmaa (16–30). Tutkimuksemme osoittaa, että rituksimabia

voidaan käyttää suomalaistenkin potilaiden hoidossa.

Potilaamme olivat useimmiten tyytyväisiä hoidon tehoon ja sen toteutuksen helpouteen sekä halukkaita aloittamaan hoidon huolimatta sen epävirallisesta asemasta taudin hoidossa. Tutkimuksemme on ajalta, jolloin sittemmin käyttöaiheen MS-taudin hoitoon saaneen okrelitsumabin käyttö ei vielä ollut mahdollista. Erinomaisten kolmannen vaiheen tutkimustulosten ja lääkkeestä tähän mennessä kertyneiden turvallisuustietojen sekä hoitokokemusten perusteella myös okrelitsumabi vaikuttaa kätevältä, tehokkaalta ja turvalliselta MS-lääkkeeltä.

Lääkkeiden off label -käytöstä on Suomessa vain vähän ohjeita tai säädöksiä (33). Sosiaali- ja terveysministeriön lääkkeen määräämisestä antaman asetuksen (726/2003) mukaan lääkärin tulee kiinnittää erityistä huomiota valittavan lääkkeen tehoon, turvallisuuteen ja hintaan, mutta säännökset eivät velvoita lääkärinä pitävää valmisteyhteenvedon mukaisessa käyttöaiheessa (33). Tuore MS-taudin Käypä hoito -suositus ohjeistaa, että rituksimabia voidaan harkita MS-tautia sairastavien potilaiden hoidossa yksittäistapauksissa (4). Potilasta pitää informoida hoidon off label -luonteesta, ja hoitopäätökset tehdään yhdessä potilaan kanssa. Joskus on tarpeen pohtia off label -lääkekäyttöä valtakunnallisestikin. Tästä aiempi esimerkki on asiantuntijapohdinnan tuloksena syntynyt sosiaali- ja terveysministeriön terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvoston pyytämä ja Fimean tekemä laaja selvitys bevasitsumabin, ranibitsumabin ja afliberseptin käytöstä silmänpohjan kostean ikärappeuman hoidossa (34).

Erittäin aktiivista aaltomaista MS-tautia hoidettaessa ensisijaiset hoitovaihtoehdot ovat ny-



## Ydinasiat

- ▶ Kuvaamme artikkelissa kokemuksemme 54 MS-tautia sairastavan potilaan rituksimabihoidosta VSSHP:ssa.
- ▶ Myyntiluvasta poikkeavaan lääkehoitoon valittiin tapauskohtaisesti potilaita, joille muut MS-lääkkeet eivät sopineet.
- ▶ Rituksimabihoidon myötä B-solut hävisivät nopeasti verenkierrosta.
- ▶ Potilaiden keskimääräinen hoidonaikainen toimintakyky pysyi vakaana verrattuna sitä edeltävään aikaan.

kyään natalitsumabi, alemtutsumabi, fingolimodi sekä uusimpina tulokkaina okrelitsumabi ja kladriibiini. Hoitava neurologi päättää hoidosta yhteisymmärryksessä potilaan kanssa. Lääkkeiden yksilölliset riski-hyötysuhteet punnitaan huolellisesti, ja lääkityksen valinnassa voidaan ottaa huomioon myös terveystaloudelliset näkökohdat. Merkittäviä lääkevalintaa muovaavia seikkoja ovat muun muassa JC-virusvastaaineet (etenevän multifokaalisen leukoenkefalopatian riski erityisesti natalitsumabihoidon yhteydessä), muiden autoimmuunitautien riski (alemtutsumabi), lääkkeen antamistiheys ja -reitti (natalitsumabi annetaan suoneen neljän viikon välein) sekä kustannukset.

Kladriibiinilla on Kelan rajoitettu peruskorvattavuus, jolloin potilaan kustannettavaksi jää hoidon vuosittainen täysi omavastuu eli 605,13 € (vuonna 2018), mikä saattaa vähentää hoitomyöntyvyyttä. B-solulääkkeitä valittaessa voidaan huomioida kustakin lääkkeestä saadut hoitokokemukset, lääkkeen virallinen asema (käyttöaiheen mukainen hoito vai ei) sekä hoitokustannukset. Pharmaca Fennican mukaiset B-solulääkkeiden tukkuhinnat ovat: rituksimabi 3 932,62 €/vuosi, kun lääkettä annetaan 500 mg kahdesti vuodessa, sekä okrelitsumabi 29 443,28 €/vuosi, jos annos on tavanomainen 600 mg kahdesti vuodessa. Käytännössä sairaala-apteekille koituvat kustannukset eivät kuitenkaan aina vastanne näitä listahintoja.

Lisäksi Suomessa on nykyään saatavilla rituksimabin hinnaltaan edullisempi biosimilaa-ri, jonka hinta on Pharmaca Fennican mukaan 2 468,86 €/vuosi, jos annos on 500 mg kahdesti vuodessa. Suomen MS-rekisterin mukaan tätä artikkelia kirjoitettaessa B-soluhoidoista okrelitsumabia sai Suomessa 46 potilasta ja rituksimabia 56 potilasta. Ofatumumabin käytöstä ei ole tietoa. Okrelitsumabipotilaat jakaantuivat tasaisesti eri sairaanhoitopiireihin, mutta rituksimabipotilaita oli eniten VSSHP:n alueella.

Infuusioreaktiot ovat varsin tavallisia B-soluhoidojen yhteydessä, etenkin kun lääkettä annetaan ensimmäistä kertaa. Onneksi ne eivät kuitenkaan yleensä ole erityisen vakavia, varsinkin kun hoidon yhteydessä annetaan tukilääkkeinä glukokortikoidia, antihistamiinia ja parasetamoliamia (TAULUKKO 2). Tyypillisinä infuusioreaktioina saattaa esiintyä verenpaineen laskua, ihottumaa, kuumereaktioita ja flunssan kaltaisia oireita. Nämä oireet saadaan yleensä hyvin hallintaan infuusionopeutta hidastamalla tai lisäämällä tukilääkeannoksia.

Omassa aineistossamme ei ollut yhtään sellaista vakavaa infuusioreaktiota, joka olisi estänyt lääkkeen antamisen. Viivästynyt neutropenia on vakava haittatapahtuma, joka on vaikeaa tunnistaa ilman verenkuvan analyysiä. Syvä neutropenia voidaan hoitaa neutrofilikasvutekijöillä, mutta hoitamattomana se saattaa johtaa vaikeaan, sairaalahoitoa vaativaan infektiin (32). Siksi suosittelemme verenkuvan seuranta-alkosolujen erittelylaskennalla 3 kk:n välein. Lisäksi potilaat ohjeistetaan hakeutumaan verikokeisiin, joilla suljetaan pois mahdollinen neutropenia, mikäli infektio-oireita ilmaantuu.

B-soludepleetio johtaa väistämättä jonkinlaiseen immunosuppressioon, mutta vakavat opportunistiset infektiot ovat harvinaisia B-soluhoidojen yhteydessä. Yhtään MS-tautia sairastavan potilaan B-soludepleetiosta johtuvaa etenevää multifokaalista leukoenkefalopatiatapausta ei ole vielä kuvattu. Etenevän multifokaalisen leukoenkefalopatian riskiksi on reumapotilaskohortissa arvioitu 1:25 000, mutta reumapotilaiden rituksimabihoido yhdistetään usein johonkin muuhun immunosuppressiiviseen hoitoon, mikä voi lisätä riskiä. Ruotsa-



laisessa kohortissa keuhkokuumetta esiintyi 14 %:lla rituksimabia saaneista potilaista (35).

Pitkäkestoisemmat hoitajaksot B-soluja poistavilla lääkkeillä saattavat johtaa hypogammaglobulinemiaan, joka myös altistaa infektiolle. Mikäli plasman IgG-vasta-ainepitoisuuksien havaitaan pienentyneen, voidaan antaa immunoglobuliinikorvaushoitoa suomensisäisesti. B-soluja poistavat lääkkeet heikentävät rokotevasteita, ja nykyään suositellaan pneumokokkrokotuksen antamista sekä muun rokotussuojan tarkastamista ennen B-solulääkkeiden aloitusta (36,37). B-solulääkehoidon aikanakin potilas voi ottaa rokotuksen, mutta odotettavissa on tällöin normaalia heikompia rokotusvasteita. Alkuperäisessä rituksimabitutkimuksessa aaltomaista MS-tautia sairastaville potilaille annettiin lääkettä kaksi kertaa 1 000 mg kahden viikon välein, ja seuranta-aika oli puoli vuotta (7). Myöhemmin tehdyissä reaali-maailman tutkimuksissa pienemmätkin rituksimabiannokset ovat toimineet (21,38).

B-solunmäärien seuranta saattaa auttaa lääkEVasteen arvioinnissa, ja mikäli jo puolen vuoden kuluttua edellisestä infuusiosta CD19-positiivisten solujen määrä on selvästi lisääntynyt, saattaa annoksen suurentaminen 500 mg:sta 1 000 mg:aan olla tarpeen. Mikäli potilaalla taas esiintyy aiempaa enemmän tulehduksia rituksimabihoiton aikana, saattaa olla perusteltua pidentää infuusioväliä, varsinkin jos B-

solunmäärät ovat jatkuvasti pienet. Pidempi annosväli saattaa vähentää infektiokerkkyyttä ja hypogammaglobulinemiariskiä.

## Lopuksi

MS-taudin patogeneesi on tulehduksen ja neurodegeneraation jatkumo. Pahanemisvaiheet ovat akuutin keskushermostotulehduksen kliininen ilmenemismuoto, ja oireiden tasainen eteneminen liittyy kroonisempaan aivojen sairauteen. Tulehdus ja neurodegeneraatio liittyvät läheisesti yhteen, ja todennäköistä on, että etenevissäkin tautimuodoissa B-soluhoidon hyödyt liittyvät etupäässä tulehduksen estoon. B-solulääkkeillä on pieniä keskinäisiä eroja, mutta ne kaikki vaikuttavat sitoutumalla CD20-molekyyliin ja tuhoamalla B-soluja. Teoreettisesti ajatellen B-soluja poistavat lääkkeet ovat yhtäläisen tehokkaita ja hyvin siedettyjä MS-taudin hoidossa, mutta lääkkeillä tehdyt tähänastiset tutkimukset eroavat toisistaan siten, että rituksimabin osalta tutkimusnäyttö on heikompaa kuin okrelitsumabin (**TAULUKKO 1**). Suoria (head-to-head) vertailuja lääkkeiden välillä ei ole toistaiseksi tehty.

MS-tauti on elinikäinen sairaus, joka vaatii pitkäkestoisia hoitoja. Aika näyttää B-solulääkkeiden todellisen tehon pitkäaikaishoidossa ja paljastaa lääkkeisiin liittyvät mahdolliset vielä piilevät haitat. ■

\*\*\*

Täsmennetty 24.6.2019, että tekstissä mainittu potilaan lääkekustannusten vuosiomavastuu 605,13 € koski artikkelin kirjoitusvuotta 2018.

**LAURA AIRAS, professori, neurologian erikoislääkäri**  
Turun yliopisto ja Tyks neurotoimialue

**MARJO NYLUND, FM, tutkimuskoordinaattori**  
Tyks neurotoimialue

**IINA MANNONEN, LK**  
Turun yliopisto

**MARCUS SUCKSDORFF, LL, neurologian erikoislääkäri**  
Tyks neurotoimialue

**EERO RISSANEN, LT, neurologian erikoislääkäri, ylilääkäri**  
Turun yliopisto ja Tyks neurotoimialue

### SIDONNAISUUDET

**Laura Airas:** Apuraha (BiogenIdec, Novartis, Roche, Merck), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Genzyme, Teva, Merck, Biogen, Roche, Novartis) luento-/asiantuntijapalkkio (Novartis, Genzyme, Teva, Merck, Biogen, Roche)

**Marjo Nylund, Iina Mannonen:** Ei sidonnaisuuksia

**Marcus Sucksdorff:** Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Biogen, Sanofi Aventis, Orion)

**Eero Rissanen:** Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Biogen, Merck, Novartis, Roche), luento-/asiantuntijapalkkio (Biogen, Merck, Roche, Teva)

### VASTUUTOIMITTAJA

Perttu J. Lindsberg

**KIRJALLISUUTTA**

1. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2018;378:169–80.
2. Airas L, Atula S, Kuusisto H, ym. Monoklonaaliset vasta-aineet MS-taudin hoidossa. *Duodecim* 2018;134:565–72.
3. Pielh F. A changing treatment landscape for multiple sclerosis: challenges and opportunities. *J Intern Med* 2014;275:364–81.
4. MS-tauti. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2015 [päivitetty 5.2.2019]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
5. Jelcic I, Al Nimer F, Wang J, ym. Memory B cells activate brain-homing, autoreactive CD4(+) T cells in multiple sclerosis. *Cell* 2018;175:85–100.e23.
6. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, ym. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:209–20.
7. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, ym. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;358:676–88.
8. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, ym. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009;66:460–71.
9. Sorensen PS, Lisby S, Grove R, ym. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology* 2014;82:573–81.
10. Kappos L, Li D, Calabresi PA, ym. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011;378:1779–87.
11. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, ym. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:221–34.
12. Dierickx D, Delannoy A, Saja K, ym. Anti-CD20 monoclonal antibodies and their use in adult autoimmune hematological disorders. *Am J Hematol* 2011;86:278–91.
13. Ryden-Aulin M, Boumpas D, Bultink I, ym. Off-label use of rituximab for systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus Sci Med* 2016;3:e000163.
14. Sailler L. Rituximab off label use for difficult-to-treat auto-immune diseases: reappraisal of benefits and risks. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;34:103–10.
15. Palanichamy A, Jahn S, Nickles D, ym. Rituximab efficiently depletes increased CD20-expressing T cells in multiple sclerosis patients. *J Immunol* 2014;193:580–6.
16. D'Amico E, Zanghi A, Chisari CG, ym. Effectiveness and safety of rituximab in demyelinating diseases spectrum: an Italian experience. *Mult Scler Relat Disord* 2018;27:324–6.
17. Barra ME, Soni D, Vo KH, ym. Experience with long-term rituximab use in a multiple sclerosis clinic. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2016;2. DOI: 10.1177/2055217316672100.
18. Rommer PS, Dörner T, Freivogel K, ym. Safety and clinical outcomes of rituximab treatment in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica: experience from a national online registry (GRAID). *J Neuroimmune Pharmacol* 2016;11:1–8.
19. Alldredge B, Jordan A, Imitola J, ym. Safety and efficacy of rituximab: experience of a single multiple sclerosis center. *Clin Neuropharmacol* 2018;41:56–9.
20. Alcalá C, Gascon F, Perez-Miralles F, ym. Efficacy and safety of rituximab in relapsing and progressive multiple sclerosis: a hospital-based study. *J Neurol* 2018;265:1690–7.
21. Alping P, Frisell T, Novakova L, ym. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2016;79:950–8.
22. Berenguer-Ruiz L, Sempere AP, Gimenez-Martinez J, ym. Rescue therapy using rituximab for multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2016;39:178–81.
23. de Flon P, Gunnarsson M, Laurell K, ym. Reduced inflammation in relapsing-remitting multiple sclerosis after therapy switch to rituximab. *Neurology* 2016;87:141–7.
24. de Flon P, Laurell K, Söderström L, ym. Improved treatment satisfaction after switching therapy to rituximab in relapsing-remitting MS. *Mult Scler* 2017;23:1249–57.
25. Memon AB, Javed A, Caon C, ym. Long-term safety of rituximab induced peripheral B-cell depletion in autoimmune neurological diseases. *PLoS One* 2018;13:e0190425.
26. Nielsen AS, Miravalle A, Langer-Gould A, ym. Maximally tolerated versus minimally effective dose: the case of rituximab in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18:377–8.
27. Salzer J, Svenningsson R, Alping P, ym. Rituximab in multiple sclerosis: a retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology* 2016;87:2074–81.
28. Salzer J, Lycke J, Wickström R, ym. Rituximab in paediatric onset multiple sclerosis: a case series. *J Neurol* 2016;263:322–6.
29. Scotti B, Disanto G, Sacco R, ym. Effectiveness and safety of rituximab in multiple sclerosis: an observational study from Southern Switzerland. *PLoS One* 2018;13:e0197415.
30. Topping J, Dobson R, Lapin S, ym. The effects of intrathecal rituximab on biomarkers in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2016;6:49–53.
31. Svenska MS-sällskapet [verkkosivu]. [www.mssallskapet.se](http://www.mssallskapet.se).
32. Rissanen E, Remes K, Airas L. Severe neutropenia after rituximab-treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2017;20:3–5.
33. Hermanson T. Saako lääkettä määrätä myyntiluvasta poiketen? *Duodecim* 2008; 124:2777–8.
34. Kuoppala J, Härkönen U. Biologiset lääkkeet silmänpohjan kostean ikäraupeuman hoidossa, loppuraportti. Helsinki: Fimea 2015.
35. Clifford DB, Ances B, Costello C, ym. Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis. *Arch Neurol* 2011;68:1156–64.
36. Arad U, Tzadok S, Amir S, ym. The cellular immune response to influenza vaccination is preserved in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Vaccine* 2011;29:1643–8.
37. Hua C, Barnette T, Combe B, ym. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor alpha, and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:1016–26.
38. Svenningsson A, Bergman J, Dring A, ym. Rapid depletion of B lymphocytes by ultra-low-dose rituximab delivered intrathecally. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e79.

**SUMMARY**

**Rituximab in the treatment of multiple sclerosis in the Hospital District of Southwest Finland**

**BACKGROUND.** B-cell depleting monoclonal anti-CD20 antibodies reduce the inflammatory burden associated with multiple sclerosis (MS). Here we describe our experience of treating MS patients with B-cell depleting rituximab.

**PATIENTS AND METHODS.** All MS patients (n=54) who had received rituximab treatment at least for six months by April 2018 were identified from the patient charts. Information about medication, disease severity, MR images and laboratory parameters were collected from the charts.

**RESULTS.** Our study confirms the usability of rituximab within the Finnish health care environment. Rituximab was well tolerated and well received by the patients. The most serious adverse event that led to treatment discontinuation was neutropenia.

**CONCLUSIONS.** Rituximab can be used to reduce MS disease burden for the benefit of Finnish MS patients.