

REVIEW ARTICLE

신경면역질환에서의 리툽시맙을 이용한 치료

유일한

을지대학교 의과대학 노원을지병원 신경과

Rituximab Treatment for Neuroimmunologic Disorders

Ilhan Yoo, MD

Department of Neurology, Nowon Eulji Medical Center, Eulji University School of Medicine, Seoul, Korea

Rituximab is a monoclonal chimeric antibody that targets CD20, which is expressed on the surface of B cells ranging from pre-B cells to mature B cells; rituximab treatment leads to depletion of B cells. It is widely used to treat various autoimmune neurological diseases including neuromyelitis optica spectrum disorder, multiple sclerosis, myasthenia gravis, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, and autoimmune encephalitis. When administering rituximab for treatment, it is essential to consider potential adverse reactions, such as hypersensitivity, infection, and hypogammaglobulinemia, and to monitor B cell levels regularly to maintain the efficacy of treatment and prevent relapse. This review aims to explore the treatment of neuroimmunologic disorders with rituximab.

Journal of Multiple Sclerosis and Neuroimmunology 14(1):44-50, 2023

Key Words: Rituximab; Nervous system diseases; Autoimmune diseases

Received
April 28, 2023

Revised
June 10, 2023

Accepted
June 12, 2023

I 서론

리툽시맙(rituximab)은 B세포의 표면에 존재하는 분화무리 20 (cluster of differentiate 20, CD20)을 표적으로 하는 키메라 단클론 항체이며 비호지킨림프종의 치료약물로 1997년에 미국 식품의약품청, 1998년에 유럽 의약품청의 승인을 받은 약물이다. 단클론 항체는 César Milstein과 Georges Köhler에 의해 본격적으로 개발되었으며 치료를 위해서 처음 사용된 것은 1980년에 림프종 환자의 치료를 위해 사용되었으며 적응증이 점점 넓어져서 B세포암의 치료를 위한 약물로 사용되고 있다.^{1,2} 이후에 류마티스관절염, 전신홍반성루푸스 등의 자가면역질환의

치료를 위한 약물로 적응증이 점차 확장되었다.^{3,4}

I 본론

작용기전

리툽시맙은 B세포 표면에 존재하는 특이적인 물질인 CD20을 표적으로 하여 B세포를 고갈(depletion)시키는 작용을 하는 약물이다. CD20은 pre-B세포 단계부터 성숙B세포까지 단계의 B세포의 표면에 발현되며 형질세포가 되면서 소실된다.⁵ 리툽시맙은 CD20에 결합하여 다음과 같은 작용을 하여 B세포를 고갈시킨다: 1) 자연살해세포, 대식세포, 호중구를 통한 항체 의존성 세포매개세포독성, 2) 포식 작용, 보체 의존적 세포독성에 의한 세포용해, 3) 리툽시맙의 Fc γ 에 대한 수용체를 발현하는 세포를 매개로 한 세포예정사를 직접적으로 유도하여 세포자멸사 유도.⁶

Address for correspondence: Ilhan Yoo, MD
Department of Neurology, Nowon Eulji Medical Center, 68 Hangeullbiseok-ro, Nowon-gu, Seoul 01830, Korea
Tel: +82-2-970-8312
E-mail: kjfdf1@gmail.com

시신경척수염범주질환(neuromyelitis optica spectrum disorder)

리톡시맵은 29개의 임상 연구 732명의 환자를 대상으로 한 메타분석 결과 시신경척수염범주질환 환자의 Expanded Disability Status Scale (EDSS) 점수를 치료 전 대비 약 0.57 감소시키고 연간 재발률을 1.57 감소시킨다.⁷ 보통은 4주간 매주 375 mg/m²를 투약하거나 2주 간격으로 1,000 mg을 2회 투약하여 유도 치료를 한 뒤 375 mg/m² 또는 1,000 mg을 6-12개월 간격으로 투약하는 유지 치료를 고려한다.⁸

다발경화증(multiple sclerosis)

코크란 체계적 문헌고찰에 따르면 재발형 다발경화증에서 리톡시맵과 다른 질환조절치료제(disease modifying therapy)인 인터페론 베타, 글라티라머 아세테이트, 디메틸푸마르산염, 나탈리주맵, 핀골리모드의 치료 효과를 비교한 결과 리톡시맵은 인터페론 베타 또는 글라티라머 아세테이트보다 재발을 더 잘 예방하는 것으로 나타났다(위험비 0.14, 95% 신뢰구간 0.05-0.39), 디메틸푸마르산염(위험비 0.29, 95% 신뢰구간 0.08-1.00)과 나탈리주맵(위험비 0.24, 95% 신뢰구간 0.06-1.00)과 비교한 결과 재발이 더 적은 경향성을 보였으며, 핀골리모드(위험비 0.26, 95% 신뢰구간 0.04-1.69)와 비교한 결과 재발 방지에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.⁹ 따라서, 재발형 다발경화증의 1차 치료제로 리톡시맵을 고려할 수 있다. 진행형 다발경화증에서는 장애의 진행속도 감소에는 뚜렷한 효과가 없는 것으로 밝혀졌다.⁹ 리톡시맵은 이차진행형 다발경화증 환자를 대상으로 한 연구(2019; n=88)에서 장애의 진행속도를 늦춘다(위험률 0.49, $p=0.03$)는 보고도 있다.¹⁰ 다발경화증 환자를 대상으로 한 평가자 눈가림, 무작위 배정 임상시험(2022)에서는 리톡시맵 1,000 mg을 투여한 이후 6개월마다 500 mg을 투여한 군(n=100)에서는 24개월 동안 3명에서 재발이 발생한 반면 디메틸푸마르산염을 투약한 군(n=100)에서는 16명에서 재발이 발생하여 리톡시맵군에서 재발이 유의하게 적었다(위험도비 0.19, $p=0.006$).¹¹

말이집희소돌기아교세포당단백질 항체 관련 질환(myelin oligodendrocyte glycoprotein-antibody associated disease)

말이집희소돌기아교세포당단백질 항체 관련 질환과 시신경척수염범주질환에서 리톡시맵의 치료 효과를 비교한 메타분석 결과 두 개의 질환 모두에서 연간 재발률과 EDSS 점수를 감소시키는 효과가 있지만 말이집희소돌기아교세포당단백질 항체 관련 질환에서는 시신경척수염범주질환보다 효과가 상대적으로

로 적은 것으로 나타났다. 다만, 리톡시맵 치료를 상대적으로 초기에 시작하거나 리톡시맵 투약 전 연간 재발률이 높은 환자에게 사용하였을 때 더 효과적인 것으로 나타났다.¹² 성인과 소아의 말이집희소돌기아교세포당단백질 항체 관련 질환에서 리톡시맵을 포함하여 아자싸이오프린, 미코페놀레이트 모페틸, 정주용 면역글로불린의 효과를 비교한 메타분석 결과 각각 연간 재발률을 평균적으로 1.01, 1.58, 1.32, 1.84 만큼 감소시키며 리톡시맵은 아자싸이오프린, 미코페놀레이트 모페틸, 정주용 면역글로불린에 비교하여 재발 예방 효과가 상대적으로 적은 것으로 나타났다.¹³

만성 면역매개 신경병증(chronic immune-mediated neuropathy)

만성 염증탈수초다발신경병에서의 리톡시맵은 75%의 환자에서 반응을 나타내며 Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) disability score와 Medical Research Council score를 각각 1.7, 1.3 만큼 호전시키는 것으로 나타났으며 면역글로불린 G4 항체(neurofascin 155 항체, contactin 1 항체, neurofascin 140 항체) 양성인 경우에 더 효과가 좋은 것으로 보고되었다.¹⁴ 항disialosyl-면역글로불린 M 만성 자가면역 신경병은 항GD1b, GT1b, GQ1b, GT1a, GD2, GD3 항체 중 하나 이상의 항체를 동반하며 만성 염증탈수초다발신경병 또는 감각신경병, 길이 의존성 축삭 신경병 형태로 나타나는 질환으로 리톡시맵으로 2차 치료를 한 결과 50%의 환자에서 효과를 보였다.¹⁵ 메타분석 결과 항말이집연관당단백질(myelin-associated glycoprotein, MAG) 신경병에서는 47%에서 효과를 보이며 다초점운동신경병 환자 6명을 대상으로 진행된 개방표지 임상시험에서는 1명의 환자에서만 치료 효과를 보였다.^{16,17}

중증근무력증(myasthenia gravis)

증상 발생 1년 이내이고 전체 대상 환자 47명 중 45명이 아세틸콜린 수용체 항체 양성인 전신형 중증근무력증 환자를 대상으로 한 연구에서 리톡시맵은 위약군과 비교하여 통계적으로 유의하게 증상을 최소화시키고 구조약물(rescue medication)이 필요한 상태로의 악화를 예방하는 효과가 있었다.¹⁸ International consensus guidance (2020)에 따르면 근육특이인산화효소(muscle specific kinase, MuSK) 항체 양성 중증근무력증에서 1차 치료의 효과가 부족할 때 375 mg/m²을 1주일 간격으로 4주간 투약하여 유도 치료를 한 뒤, 2달 동안 매달 투약하고 나서 유지 치료를 하는데 유지 치료의 간격과 용량은 아

직 표준지침이 없고 연구에 따라 다르다.^{19,20} 6개월마다 1g 또는 12주마다 375 mg/m²를 투여하거나 CD19+ B세포가 전체 림프구의 1%를 넘는 경우 또는 임상적으로 뚜렷하게 악화된 경우에 375 mg/m²를 투약한다.¹⁹ 불응성 아세틸콜린 수용체 항체 양성 중증근무력증에서의 효과는 불확실하지만 다른 면역억제제 치료가 실패하거나 부작용으로 사용하기 힘들 때 고려할 수 있다.²⁰

염증근육병(inflammatory myopathy)

피부근염, 다발근염, 항합성효소중후군 등의 특발성 염증근육병에서 리톡시맙을 사용한 연구의 메타분석 결과 전반적으로 리톡시맙에 반응을 보이는 환자의 비율은 65-78.3%이고 완전관해는 45%, 부분관해는 39%였다.^{21,22}

자가면역뇌염(autoimmune encephalitis)

항N-methyl-D-aspartate-receptor (NMDAR), 항leucine-rich glioma-inactivated-1 (LGI1), 항contactin-associated protein-like-2 (CASPR2) 자가면역 뇌염에서 초기에 단기 치료로 리톡시맙이 권장된다.²³ 자가면역 뇌염에서 급성기에 2차 치료로 고려할 수 있다.²⁴ 보통 글루코코르티코이드, 면역글로블린, 혈장교환술 등의 1차 치료를 2가지 이상 시도해보고 2주 이내에 임상적인 호전이 없으면 2차 치료로 고려할 수 있고 사이클로포스퍼마이드보다 더 우선적으로 고려한다.²⁵ 4주간 1주 간격으로 375 mg/m² (최대 1,000 mg) 또는 500-1,000 mg (40 kg 미만은 500 mg, 40 kg을 초과하는 경우에는 1,000 mg)을 2주 간격, 또는 375-750 mg/m² (최대 1,000 mg)을 2주 간격으로 투약한다. 또한 CD19+ B세포가 재증식된 경우나 첫 치료 6개월이 지난 경우에 유지 치료로 고려한다.²⁴ Morvan 증후군에도 리톡시맙을 이용한 치료를 고려할 수 있다.²⁶

리톡시맙 치료의 모니터링

유지 치료를 위한 리톡시맙 재투여 시점은 아직 명확하게 결정되지 않았고 통상적으로 6-12개월마다 재투여를 고려한다. 리톡시맙 치료 이후에 질환의 재발을 예방하기 위해 CD19+ B세포가 고갈된 상태로 유지되어야 하므로 B세포가 언제 재증식되는지를 모니터링하는 것은 중요하다. 환자들 간에 질병 활성도와 B세포 재증식까지 걸리는 시간이 차이가 있으므로 모든 환자를 획일적인 간격으로 치료하는 경우 치료 효과가 부족하거나 과한 치료가 될 수 있다.²⁷ 따라서 투여 중간 시점마다 수시로 B세포 재증식을 모니터링하여 재투여 시점을 결정한다. B세포는 질병 기간이 길어지거나 리톡시맙 총 투여용량이 많은 경우

느리게 재증식되는 것으로 알려져 있다.²⁸ 통상적으로 말초혈액 단핵세포(PBMC)에서 CD19+ B세포가 1%를 넘는 경우 대략적으로 5-20 cells/ μ L를 의미하고 이를 재투여의 기준으로 삼거나 CD27+ 기억B세포가 유도 치료 이후에 첫 2년 동안은 0.05%를 넘거나 그 이후에는 0.1%를 넘는 경우에 재투여를 고려한다.^{8,27}

리톡시맙에 대한 저항성

리톡시맙에 저항성을 보이고 효과를 감소시키는 원인은 여러 가지 가설이 제시되고 있다. 대표적으로 항리톡시맙항체가 있는 경우에 B세포 고갈된 이후에 B세포 재구성되는 것과 질병의 재발이 더 빨리 발생하는 경과와 관련되는데 리톡시맙으로 치료한 류마티스 관절염 환자 중 약 4-11%, 다발경화증 환자 중 약 26-37%에서 항리톡시맙항체가 존재한다는 보고가 있다.^{29,30} 리톡시맙으로 치료한 시신경척수염범주질환 환자 중에서는 36.9%가 항리톡시맙항체가 존재하며 B세포 고갈된 상태를 유지하기 위해 유지 치료 중 재투약의 횟수는 증가하지만 연간 재발률과 EDSS 점수에는 유의한 차이가 없다.³¹ 사람백혈구항원 일배체형도 항리톡시맙항체 발생과 관련 있다고 알려져 있는데 사람백혈구항원-DRB1*01:01과 사람백혈구항원-DQA1*01:01가 대표적으로 알려져 있다.³² 또한 리톡시맙에 의해 CD20이 내재화되는 경우 B세포 고갈 효과가 감소할 수 있는데 억제 수용체 Fc γ RIIb의 발현과 내재화 속도가 관련된다고 알려져 있다.^{33,34} Fc γ RIIIa 다형태에 따라서 리톡시맙에 의한 항체 의존 세포매개세포독성이 달라지는 것으로 알려져 있다.³⁵

리톡시맙 치료의 부작용과 리톡시맙 치료를 받는 환자의 백신 주사

리톡시맙에 의해서 발생할 수 있는 부작용으로는 과민, 호중성백혈구감소증, 저감마글로블린혈증, 감염, B세포 재구성의 이상, 심장독성 등이 있다.^{5,36} 리톡시맙 투여는 이차성 원발암의 위험은 높이지 않는 것으로 보고되었다.³⁷

리톡시맙 과민의 종류에는 주입 관련반응, 사이토카인 방출 반응, type I 반응, 혼합 반응, type III 반응, type IV 반응 등이 있으며 주입 관련반응의 빈도는 약 77%로 알려져 있다.³⁸ 주입 관련반응 발생은 보통 주사의 주입속도, CD20+ B세포의 농도와 관련되며 주사를 반복할수록 빈도가 감소하는 것으로 알려져 있다.³⁹ 스티븐스-존슨증후군, 독성표피괴사증후군 등의 심한 반응은 약 10%에서 발생하는 것으로 알려져 있다.^{40,41} 제4형 반응의 발생 이력이 있는 경우 리톡시맙을 투여하지 않는 것을 권장한다.⁴⁰ 그 외의 과민의 경우에는 항히스타민제, 아세트아미노펜, 메틸프레드니솔론을 미리 투여하고 주입속도를 줄이는 방법

을 써서 투여한다.⁴⁰ 또한, 세티리진, 몬테루카스트, 파모티딘, 아스피린, 이부프로펜, 아세트아미노펜, 메틸프레드니솔론 등의 약물을 사용한 12단계 탈감작 프로토콜을 시행한다.⁴⁰

리톡시맙을 투약하고 나서 4주 이후에 후기 발병 호중성백혈구감소증이 약 4-27.3%의 환자에게 발생할 수 있다. 마지막 리톡시맙 치료 약 70-191일 후에 발생하고 약 5-77일 지속되며 대부분의 경우 자연적으로 좋아진다. 감염이나 심각한 합병증으로 이어지는 경우는 드물다.⁴²

리톡시맙 투여에 의해 저감마글로블린혈증(면역글로블린 G < 6 g/L)은 41-56%에서 발생하며 보통 치료 약 2년 후에 뚜렷하게 발생하고 8년째까지 점점 감소하다가 10년째에 정점을 이루는 것으로 알려져 있다.^{43,44} 또한 전체 감염은 34%의 환자에서, 심각한 감염은 8%의 환자에서 발생하며 저감마글로블린혈증의 위험인자로는 치료 기간, 리톡시맙의 연간 투여량, 사이클로포스파미드, 글루코코르티코이드, mitoxantrone의 치료 이력, 기저의 저감마글로블린혈증, 여자, 체질량지수 >25 kg/m²로 알려져 있다.^{43,45} 감염의 위험은 높은 EDSS 점수, 리톡시맙 치료 동안의 재발이 관련되고 저감마글로블린혈증과는 무관한 것으로 보고되었다.⁴³ 저감마글로블린혈증이 있는 경우 면역글로블린 치환은 감염의 위험을 줄여주지만 심각한 감염의 발생은 감소시키지 못하는 것으로 알려져 있다.⁴⁵

리톡시맙 투여에 의해 발생할 수 있는 심장독성에는 저혈압, 혈관부종, 부정맥이 있고 저혈압, 혈관부종은 보통 첫 주사 때 몇 시간 이내에 주입 관련반응의 형태로 나타나며 심각한 형태로 나타나는 경우는 10% 정도이다. 치명적인 심부전은 드물지만 부정맥이나 관상동맥질환의 과거력이 있는 환자는 주입 동안과 그 이후에 모니터링이 필요하다.⁴⁶

리톡시맙 투여 이후에 발생 가능한 감염 중에서는 B형간염 재활성화, 진행타초점백색질뇌증, 대상포진, 주폐포자충폐렴 등이 있으며 다른 면역억제제와 병용 투여시 위험성이 증가한다.⁴⁷ 리톡시맙을 투약하기 이전에 잠복결핵, B형간염, 인체면역결핍바이러스의 스크리닝이 권장된다.⁴⁸ 리톡시맙 투여 중 인플루엔자와 폐렴구균 백신의 효과가 떨어지므로 리톡시맙 치료 시작 이전에 백신 접종이 강력하게 권장되며 적어도 4주 이전에 해야 하고 약독화 생백신은 적어도 8주 이전에 해야 한다.^{5,49} 대상포진 백신 접종은 대상포진 바이러스에 대한 면역력이 없는 상태에서 대상포진 환자와 접촉한 경우와 같은 고위험군에만 고려한다.⁴⁹ 리톡시맙 투여 시작 이후에는 비생백신(non-live 백신)의 접종은 리톡시맙 투여 중에도 고려할 수 있으나 약독화 생백신은 주의해서 투여해야 한다.⁴⁹

B형간염 바이러스 선별검사를 하여 B형간염 표면 항원 또는

B형간염 코어 항체가 양성인 환자는 B형간염의 재활성을 예방하기 위해 entecavir나 tenofovir 치료가 필요하며 치료 기간은 논쟁의 여지가 있으나, 리톡시맙 치료하고 나서 최소 12개월 이후까지 치료를 유지할 것을 권장한다.⁵⁰⁻⁵⁴

리톡시맙 투여에 의해 성숙 B세포가 재증식되는 과정에서 잠복형 JC바이러스를 가진 pre-B세포가 증식하여 진행타초점백색질뇌증이 발생할 수 있다.⁵⁵ 유병률은 원인질환에 따라 다르는데 혈액암 환자 중 리톡시맙을 투여받은 환자 10만 명당 8명, 류마티스관절염 환자 중 리톡시맙을 투여받은 환자 10만 명당 1.5-2.5명으로 알려져 있다.⁵⁵ 상대적인 위험은 류마티스질환이나 자가면역질환에서는 데이터가 아직 없고 혈액암의 경우에는 리톡시맙 사용이 진행타초점백색질뇌증의 발생을 5.4-19.9배 증가하는 것으로 알려져 있다.⁵⁵ 평균적으로, 마지막 리톡시맙 투약 약 4개월 이후에 진단되며 진단 이후 2개월 이후에 사망하고 사망률은 약 89%로 알려져 있다.⁵⁵

리톡시맙 투여에 의해 대상포진의 감염 위험이 약 2배 증가하는 것으로 알려져 있다.^{48,56} 결핵 재활성의 위험은 증가하지 않는 것으로 알려져 있다.⁵⁷

임신 기간과 수유 기간 동안의 리톡시맙 치료

리톡시맙의 평균적인 반감기는 21일이고 반감기가 5년이 지나면 완전히 배출되며 태반통과 경로는 임신 17-20주째에 형성되므로 리톡시맙 투약 직후에 임신을 해도 태반통과 경로 형성 이전에 약물이 모두 배출된다. 따라서, 리톡시맙 투약 직후 임신을 시도할 수 있다.⁵⁸ 임신 중에는 리톡시맙의 투약 간격을 6개월 대신 9-12개월로 변경해서 투약을 고려하며 근무력증이나 시신경척수염범주질환과 같은 질환에서 임상적으로 적응증이 되면 투약을 고려해 볼 수 있다.⁵⁸ 모유를 통해 면역글로블린 G1이 전달되는 비율은 투약받은 약 용량의 0.5% 미만이고 태아의 소화기관을 통해 흡수가 거의 잘 되지 않으므로 모유수유 동안에 리톡시맙의 투약을 고려할 수 있으나 태아가 미숙아인 경우와 미숙아가 아니더라도 출산 초기 며칠 동안에는 주의해야 한다. 또한, 출산 직후에는 산모의 시신경척수염범주질환의 재발 위험성이 증가할 수 있으므로 출산 첫 주가 지난 이후에 최대한 빨리 산모의 리톡시맙 치료를 재개해야 한다.⁵⁸ 신생아에게 수유를 하는 중에 산모가 리톡시맙 치료를 받는 경우에는 태아에게 Bacillus Calmette-Guérin (BCG)이나 로타바이러스 백신과 같은 약독화 생백신 주사를 6개월 동안 연기해야 한다.⁵⁸

코로나바이러스감염증-19 (COVID-19), 코로나바이러스 백신주사와 리툽시맙의 연관성

리툽시맙과 같은 B세포 고갈 치료를 받은 환자는 COVID-19 백신주사에 의해 유발되는 세포성 면역 반응이 달라질 수 있다는 보고가 있다.⁵⁹ 다발경화증 환자의 경우 리툽시맙 치료를 받은 환자들은 마지막 치료를 받고 나서 적어도 6개월 이상 간격을 두고 백신 접종을 하는 것을 권장하고 있고 CD19+ B세포수가 40 cells/ μ L 이상이 될 때 주사하는 것을 권장한다.⁶⁰

I 결론

결론적으로 리툽시맙은 여러 신경면역질환의 치료로 유용한 치료제 중 하나이다. 리툽시맙 투여 이후에 나타날 수 있는 다양한 양상의 이상 반응에 대해 고려해야 하며 질환 재발 방지와 적절한 치료 효과유지를 위해 정기적인 B세포 모니터링이 필요하다.

I REFERENCES

1. Nadler LM, Stashenko P, Hardy R, Kaplan WD, Button LN, Kufe DW, et al. Serotherapy of a patient with a monoclonal antibody directed against a human lymphoma-associated antigen. *Cancer Res* 1980;40:3147-3154.
2. Salles G, Barrett M, Foà R, Maurer J, O'Brien S, Valente N, et al. Rituximab in B-cell hematologic malignancies: a review of 20 years of clinical experience. *Adv Ther* 2017;34:2232-2273.
3. Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Arend LJ, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum* 2004;50:2580-2589.
4. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572-2581.
5. Whittam DH, Tallantyre EC, Jolles S, Huda S, Moots RJ, Kim HJ, et al. Rituximab in neurological disease: principles, evidence and practice. *Pract Neurol* 2019;19:5-20.
6. Boross P, Leusen JH. Mechanisms of action of CD20 antibodies. *Am J Cancer Res* 2012;2:676-690.
7. Wang Y, Chang H, Zhang X, Yin L. Efficacy of rituximab in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: an update systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2021;50:102843.
8. Kim SH, Hyun JW, Kim HJ. Individualized B cell-targeting therapy for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurochem Int* 2019;130:104347.
9. Filippini G, Kruja J, Del Giovane C. Rituximab for peo-

- ple with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;11:CD013874.
10. Naegelin Y, Naegelin P, von Felten S, Lorscheider J, Sonder J, Uitdehaag BMJ, et al. Association of rituximab treatment with disability progression among patients with secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2019;76:274-281.
11. 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;21:693-703.
12. Spagni G, Sun B, Monte G, Sechi E, Iorio R, Evoli A, et al. Efficacy and safety of rituximab in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders compared with neuromyelitis optica spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2023;94:62-69.
13. Chang X, Zhang J, Li S, Wu P, Wang R, Zhang C, et al. Meta-analysis of the effectiveness of relapse prevention therapy for myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Mult Scler Relat Disord* 2023;72:104571.
14. Hu J, Sun C, Lu J, Zhao C, Lin J. Efficacy of rituximab treatment in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2022;269:1250-1263.
15. Peillet C, Adams D, Attarian S, Bouhour F, Cauquil C, Cassereau J, et al. Anti-disialosyl-immunoglobulin M chronic autoimmune neuropathies: a nationwide multicenter retrospective study. *Eur J Neurol* 2022;29:3547-3555.
16. Chaudhry V, Cornblath DR. An open-label trial of rituximab (Rituxan®) in multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:196-201.
17. Chaganti S, Hannaford A, Vucic S. Rituximab in chronic immune mediated neuropathies: a systematic review. *Neuromuscul Disord* 2022;32:621-627.
18. Piehl F, Eriksson-Dufva A, Budzianowska A, Feresiadou A, Hansson W, Hietala MA, et al. Efficacy and safety of rituximab for new-onset generalized myasthenia gravis: the RINOMAX randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2022;79:1105-1112.
19. Young C, McGill SC. Rituximab for the treatment of myasthenia gravis: a 2021 update. *Canadian Journal of Health Technologies* 2021;1:1-58.
20. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update. *Neurology* 2021;96:114-122.
21. Zhen C, Hou Y, Zhao B, Ma X, Dai T, Yan C. Efficacy and safety of rituximab treatment in patients with idiopathic inflammatory myopathies: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol* 2022;13:1051609.

22. Fasano S, Gordon P, Hajji R, Loyo E, Isenberg DA. Rituximab in the treatment of inflammatory myopathies: a review. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:26-36.
23. Thaler FS, Zimmermann L, Kammermeier S, Strippel C, Ringelstein M, Kraft A, et al. Rituximab treatment and long-term outcome of patients with autoimmune encephalitis: real-world evidence from the GENERATE registry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021;8:e1088.
24. Nguyen L, Wang C. Anti-NMDA receptor autoimmune encephalitis: diagnosis and management strategies. *Int J Gen Med* 2023;16:7-21.
25. Nosadini M, Thomas T, Eyre M, Anlar B, Armangue T, Benseler SM, et al. International consensus recommendations for the treatment of pediatric NMDAR antibody encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021;8:e1052.
26. Comperat L, Pegat A, Honnorat J, Joubert B. Autoimmune neuromyotonia. *Curr Opin Neurol* 2022;35:597-603.
27. Ellwardt E, Ellwardt L, Bittner S, Zipp F. Monitoring B-cell repopulation after depletion therapy in neurologic patients. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018;5:e463.
28. Starvaggi Cucuzza C, Longinetti E, Ruffin N, Evertsson B, Kockum I, Jagodic M, et al. Sustained low relapse rate with highly variable B-cell repopulation dynamics with extended rituximab dosing intervals in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2022;10:e200056.
29. Dunn N, Juto A, Ryner M, Manouchehrinia A, Piccoli L, Fink K, et al. Rituximab in multiple sclerosis: frequency and clinical relevance of anti-drug antibodies. *Mult Scler* 2018;24:1224-1233.
30. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390-1400.
31. Li T, Zhang LJ, Zhang QX, Yang CS, Zhang C, Li YJ, et al. Anti-rituximab antibody in patients with NMOSDs treated with low dose rituximab. *J Neuroimmunol* 2018;316:107-111.
32. Mosch R, Guchelaar HJ. Immunogenicity of monoclonal antibodies and the potential use of HLA haplotypes to predict vulnerable patients. *Front Immunol* 2022;13:885672.
33. Lim SH, Vaughan AT, Ashton-Key M, Williams EL, Dixon SV, Chan HT, et al. Fc gamma receptor IIb on target B cells promotes rituximab internalization and reduces clinical efficacy. *Blood* 2011;118:2530-2540.
34. Vaughan AT, Chan CH, Klein C, Glennie MJ, Beers SA, Cragg MS. Activatory and inhibitory Fcγ receptors augment rituximab-mediated internalization of CD20 independent of signaling via the cytoplasmic domain. *J Biol Chem* 2015;290:5424-5437.
35. Cartron G, Dacheux L, Salles G, Solal-Celigny P, Bardos P, Colombat P, et al. Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcγRIIIa gene. *Blood* 2002;99:754-758.
36. Blincoe A, Labrosse R, Abraham RS. Acquired B-cell deficiency secondary to B-cell-depleting therapies. *J Immunol Methods* 2022;511:113385.
37. Fleury I, Chevret S, Pfreundschuh M, Salles G, Coiffier B, van Oers MH, et al. Rituximab and risk of second primary malignancies in patients with non-Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2016;27:390-397.
38. Joerger M. Prevention and handling of acute allergic and infusion reactions in oncology. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 10:x313-x319.
39. Courville J, Nastoupil L, Kaila N, Kelton J, Zhang J, Alcasid A, et al. Factors influencing infusion-related reactions following dosing of reference rituximab and PF-05280586, a rituximab biosimilar. *BioDrugs* 2021;35:459-468.
40. Fouda GE, Bavbek S. Rituximab hypersensitivity: from clinical presentation to management. *Front Pharmacol* 2020;11:572863.
41. Roselló S, Blasco I, García Fabregat L, Cervantes A, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2017;28(suppl_4):iv100-iv118.
42. Dunleavy K, Tay K, Wilson WH. Rituximab-associated neutropenia. *Semin Hematol* 2010;47:180-186.
43. Kim SH, Park NY, Kim KH, Hyun JW, Kim HJ. Rituximab-induced hypogammaglobulinemia and risk of infection in neuromyelitis optica spectrum disorders: a 14-year real-life experience. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2022;9:e1179.
44. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, Alberici F, Kumaratne DS, Burns S, et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *J Autoimmun* 2015;57:60-65.
45. Tieu J, Smith RM, Gopaluni S, Kumararatne DS, McClure M, Manson A, et al. Rituximab associated hypogammaglobulinemia in autoimmune disease. *Front Immunol* 2021;12:671503.
46. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004;109:3122-3131.
47. Gea-Banacloche JC. Rituximab-associated infections. *Semin Hematol* 2010;47:187-198.
48. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, Zhao SS, Courvoisier DS, Arnaud L, et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2023;82:742-753.
49. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, Van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflamma-

- tory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020;79:39-52.
50. Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, Raisch DW, Ganger D, Belknap SM, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol* 2011;22:1170-1180.
 51. Cao X, Wang Y, Li P, Huang W, Lu X, Lu H. HBV reactivation during the treatment of non-Hodgkin lymphoma and management strategies. *Front Oncol* 2021;11:685706.
 52. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-1599.
 53. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016;10:1-98.
 54. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-398.
 55. Bennett CL, Focosi D, Socal MP, Bian JC, Nabhan C, Hrushesky WJ, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with rituximab: a 20-year review from the southern network on adverse reactions. *Lancet Haematol* 2021;8:e593-e604.
 56. Redeker I, Albrecht K, Kekow J, Burmester GR, Braun J, Schäfer M, et al. Risk of herpes zoster (shingles) in patients with rheumatoid arthritis under biologic, targeted synthetic and conventional synthetic DMARD treatment: data from the German RABBIT register. *Ann Rheum Dis* 2022;81:41-47.
 57. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Petrone L, Ippolito G, Goletti D. Risk of tuberculosis reactivation in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis receiving non-anti-TNF-targeted biologics. *Mediators Inflamm* 2017;2017:8909834.
 58. 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;23:6-14.
 59. Hodl I, Sallegger C, Forstner P, Sareban N, Moritz M, Dreö B, et al. Altered cellular immune response to vaccination against SARS-CoV-2 in patients suffering from autoimmunity with B-cell depleting therapy. *Microbes Infect* 2023;25:105103.
 60. Smith JB, Gonzales EG, Li BH, Langer-Gould A. Analysis of rituximab use, time between rituximab and SARS-CoV-2 vaccination, and COVID-19 hospitalization or death in patients with multiple sclerosis. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2248664.