

# Rituximab en el tratamiento de esclerosis múltiple. Experiencia de un hospital de tercer nivel en México

Jaime I. Castro-Macías,<sup>1</sup> José C. Rodríguez-Jiménez<sup>2\*</sup> y Andrés Mena-Novoa<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurociencias, Hospital Regional de Alta Especialidad Bajío; <sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional de Alta Especialidad Bajío; <sup>3</sup>Departamento de Medicina y Nutrición, Universidad de Guanajuato. León, Guanajuato, Mexico

## Resumen

**Antecedentes:** La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica, autoinmune y degenerativa. Las terapias blanco contra los linfocitos B han probado ser efectivas en su tratamiento; sin embargo, existen pocos estudios que evalúen su eficacia en población mexicana. **Objetivo:** Evaluar el impacto clínico del rituximab en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) de reciente diagnóstico. **Material y métodos:** Estudio de vida real, descriptivo, en el que se evalúa rituximab como tratamiento de EMRR durante un periodo de 24 meses. Se analizaron variables clínicas pre y postratamiento; se realizó la comparación entre pacientes naïve y no naïve. **Resultados:** Se incluyeron 28 pacientes con EMRR. La edad media al diagnóstico fue de 30.7 años y 22 pacientes fueron naïve (78.5 %). Después de 24 meses, se observó una reducción media de 1.8 puntos en EDSS y en el número de lesiones activas por resonancia magnética. Aunque se logró establecer una diferencia significativa en ambas variables con  $p < 0.05$ , el modelo de regresión logística no mostró una relación entre las variables para alcanzar un NEDA-3. No se observaron eventos adversos graves. **Conclusiones:** El tratamiento con rituximab resultó en mejoría significativa clínica y radiológica en pacientes mexicanos con EMRR naïve y no-naïve.

**PALABRAS CLAVE:** Discapacidad. Esclerosis múltiple. Remitente-recurrente. Rituximab.

## Rituximab in the treatment of multiple sclerosis. Experience of a tertiary care hospital in Mexico

### Abstract

**Background:** Multiple sclerosis is a chronic, autoimmune, degenerative disease. Therapies targeting B-cells have been shown to be effective in its treatment; however, there are few studies evaluating their efficacy in the Mexican population. **Objective:** To evaluate the clinical impact of rituximab in patients with newly-diagnosed relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). **Material and methods:** Real life, descriptive study, in which rituximab was evaluated as treatment for RRMS over a 24-month period. Pre- and post-treatment clinical variables were analyzed; a comparison was made between treatment-naïve and non-treatment-naïve patients. **Results:** Twenty-eight patients with RRMS were included. Mean age at diagnosis was 30.7 years, and 22 patients were treatment-naïve (78.5 %). After 24 months, there was a mean reduction of 1.8 points in the EDSS scale and a decrease in the number of active lesions on magnetic resonance imaging; a significant difference in both variables could be established ( $p < 0.05$ ). However, the logistic regression model did not show a relationship between the variables for achieving NEDA-3 criteria. No serious adverse events were observed. **Conclusions:** Treatment with rituximab resulted in significant clinical and radiological improvement in treatment-naïve and non-treatment-naïve Mexican patients with RRMS.

**KEYWORDS:** Disability. Multiple sclerosis. Relapsing-remitting. Rituximab.

#### \*Correspondencia:

José C. Rodríguez-Jiménez  
E-mail: jc.rodriguezjimz@gmail.com

Fecha de recepción: 12-01-2023

Fecha de aceptación: 27-02-2023

DOI: 10.24875/GMM.23000014

Gac Med Mex. 2023;159:184-189

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2023 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Antecedentes

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, desmielinizante, autoinmune y degenerativa del sistema nervioso central que comúnmente afecta a mujeres jóvenes entre los 20 y 40 años.<sup>1</sup> Es la principal causa de discapacidad neurológica no traumática en adultos jóvenes. De acuerdo con su evolución e inicio de síntomas, se clasifica en EM remitente recurrente y formas progresivas primaria o secundaria.<sup>2</sup> En su patogénesis, los linfocitos B desarrollan un papel importante al activar las células T y producir citocinas proinflamatorias. Agentes de depleción selectiva de linfocitos B como ocrelizumab, ofatumumab y ublituximab han demostrado ser efectivos en el tratamiento de esclerosis múltiple,<sup>3</sup> por lo cual existen numerosos estudios respecto al uso de rituximab (RTX) en el tratamiento de EM.

RTX es un anticuerpo monoclonal quimérico genéticamente modificado que tiene como blanco el antígeno de superficie CD20 de los linfocitos B, causa depleción de los linfocitos B desde su etapa pre-B hasta su etapa madura y ha sido aprobado para el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes.<sup>3</sup> Por imágenes de resonancia magnética (IRM) se ha observado que RTX es eficaz en reducir el número de recaídas y lesiones desmielinizantes en pacientes con EM.<sup>4</sup>

Aun cuando se trata de un medicamento con uso fuera de indicación (*off-label*) para EM, cada vez existe un mayor número de estudios de vida real que demuestra la eficacia clínica y el impacto de RTX en el número de lesiones determinadas por IRM, además de que se observa buena tolerabilidad, adecuado perfil de seguridad y baja tasa de abandono terapéutico.<sup>5-8</sup>

Rituximab es actualmente la opción terapéutica preferida para nuestros pacientes con EM debido a su disponibilidad y bajo costo demostrado en varios ensayos clínicos.<sup>9</sup>

El objetivo del presente estudio fue describir de manera prospectiva el impacto clínico del uso de RTX en pacientes con EM remitente recurrente de reciente diagnóstico y su seguimiento a 24 meses en un centro de tercer nivel de atención en México.

## Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo y observacional de vida real en un solo centro médico de México, en pacientes con diagnóstico confirmado

de EM fenotipo remitente-recurrente de acuerdo con los criterios de McDonald de 2017, quienes recibieron RTX durante un periodo de 24 meses, de junio de 2020 a junio de 2022. Se incluyeron pacientes de 18 años o más sin comorbilidad que contraindicara el uso de terapia anti-CD20; se prefirió el RTX debido a su conveniencia y disponibilidad en el centro de atención.

La evaluación basal de todos los pacientes durante su primera visita al centro incluyó biometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, resonancia magnética simple y contrastada de encéfalo y médula espinal e identificación de bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo.

Los pacientes fueron tratados con una dosis de inducción de 1 g de RTX el día 1 y el día 15, seguida de 1 g cada seis meses como mantenimiento. El protocolo de administración fue el siguiente: antes del inicio de la terapia se realizó una revisión del estado de vacunación del paciente y, en caso necesario, se indicó esquema de vacunación (varicela) y se esperó al menos cuatro semanas antes de administrar el medicamento; se solicitó biometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, prueba cutánea de tuberculina y serologías para antígeno de superficie de hepatitis B, anticuerpos contra hepatitis C y anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana. Inmediatamente antes de la infusión se descartaron procesos infecciosos agudos mediante evaluación clínica y laboratorio. Como premedicación previa al inicio de RTX se administraron 100 mg de hidrocortisona, 1000 mg de paracetamol y 25 mg de difenhidramina. Se realizó un monitoreo estrecho de signos vitales y reacciones adversas al RTX durante su infusión. La velocidad de infusión se inició a 50 mL/hora y se incrementó 100 mL/h cada hora. Si el paciente toleraba la infusión, se continuó el aumento de su velocidad hasta su término. En caso de alguna reacción adversa, se suspendió la infusión y se llevó a cabo una evaluación médica; la infusión se reinició a su velocidad inicial de acuerdo con el criterio médico.

La periodicidad del seguimiento fue cada seis meses en la consulta externa del servicio de neurología, se realizó evaluación clínica, aplicación de EDSS, estudios de laboratorio y estudios de neuroimagen, así como la cuantificación de los subtipos CD19 y CD20 de linfocitos.

Se incluyeron variables clínicas y demográficas como edad al diagnóstico, sexo, duración de la enfermedad, número de recaídas durante el seguimiento y puntuación en EDSS basal y al final del tratamiento. Se definió

respuesta al tratamiento mediante los criterios NEDA-3 (*no evidence disease activity-3*) si los pacientes alcanzaron un estado libre de recaídas, no hubo progresión de la discapacidad (evaluada mediante EDSS) sostenida por al menos seis meses y al final del seguimiento, además de no haber evidencia de nuevas lesiones en T2 y T1-gadolinio en IRM de encéfalo y médula espinal.

Las variables numéricas son presentadas en medias y desviación estándar. La prueba de chi cuadrada fue utilizada para comparar frecuencias y datos nominales; del mismo modo, se utilizaron las pruebas t de Student de muestras pareadas y de McNemar para evaluar el cambio en la puntuación de EDSS y en el número de lesiones activas identificadas por IRM antes y después del tratamiento con RTX.

Para demostrar la eficacia del fármaco en pacientes que alcanzaron los criterios NEDA-3, se realizó la prueba t de Student de muestras pareadas con la comparación de la edad y puntuación de EDSS, así como la prueba de McNemar en la que se compararon las variables *naïve* (no haber recibido tratamiento antes) y sexo. Se llevó a cabo un modelo de regresión logística para identificar una posible relación de las variables edad al diagnóstico, sexo, *naïve* y puntuación basal de EDSS con alcanzar los criterios NEDA-3.

La significación estadística fue definida con un valor de  $p < 0.05$  y un intervalo de confianza de 95 %. Los datos fueron analizados mediante el programa SPSS versión 29.0.

El comité de ética del centro aprobó el protocolo de estudio y, por su parte, los pacientes firmaron un consentimiento informado para autorizar el uso de RTX y otro para participar en la investigación.

## Resultados

Se incluyeron 28 pacientes, 15 mujeres (54 %) y 13 hombres (46 %), con una edad media de  $32.8 \pm 10.4$  años; la edad media al diagnóstico fue de  $30.7 \pm 9.31$  años. De todos los pacientes, 22 (79 %) fueron *naïve*, mientras que seis (22 %) habían sido atendidos en otros centros y se les habían administrado otros fármacos, interferón beta en cinco (18 %) y glatirameró en uno (3 %). Los pacientes tratados con interferón beta recibieron 1.2 millones de unidades subcutáneas cada tercer día, mientras que el paciente con glatirameró recibió 20 mg subcutáneos al día. La duración media de estas modalidades terapéuticas previas modificadoras de la enfermedad fue de  $1.2 \pm 0.5$  años; el único tratamiento fue con RTX una vez que

**Tabla 1. Características demográficas y clínicas de 28 pacientes con esclerosis múltiple tratados con rituximab**

Sexo mujer/hombre (n/n)	15/13	
	Media $\pm$ DE	
Edad (años)	32.8 $\pm$ 10.4	
Edad al diagnóstico (años)	30.7 $\pm$ 9.3	
EDSS al inicio (puntuación)	3.9 $\pm$ 2.6	
EDSS durante el seguimiento (puntuación)*	2.6 $\pm$ 2.4	
Tiempo entre diagnóstico y tratamiento (años)	4.25 $\pm$ 4.1	
Tiempo entre inicio de síntomas y diagnóstico (años)	2.18 $\pm$ 3.5	
	n	%
Lesiones activas identificadas por IRM antes del tratamiento	26	92
Lesiones activas identificadas por IRM al final del seguimiento*	15	53
NEDA-3 al término de tratamiento con RTX	12	43
Presencia de bandas oligoclonales		64

\*Seguimiento de 24 meses postratamiento. IRM: imagen por resonancia magnética; EDSS: Expanded Disability Status Scale; NEDA-3: *no evidence of disease activity-3*.

los pacientes entraron al centro. En todos los pacientes se determinaron bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo, que resultaron positivas en 64 %. El origen étnico no fue determinado. Todos los pacientes completaron el periodo de seguimiento. Las características generales demográficas y clínicas al inicio y al final del seguimiento se detallan en la Tabla 1.

Se observó una reducción media de 1.8 puntos en la EDSS después de 24 meses de seguimiento, además de una reducción en las lesiones determinadas como activas mediante IRM en 13 pacientes (47 %). Fue posible establecer una diferencia significativa en la puntuación de EDSS y en el número de lesiones activas antes y después del tratamiento, con  $p < 0.009$  y  $< 0.005$ , respectivamente. La comparación de la puntuación de EDSS y de las lesiones activas por IRM al inicio y al final del seguimiento se muestra en la Tabla 2.

En el presente estudio, 12 pacientes (43 %) alcanzaron los criterios NEDA-3 al final del seguimiento, no se observó incremento en la puntuación de EDSS en los pacientes estudiados y en 16 (57 %) se mantuvo sin cambios. En el grupo de pacientes que alcanzaron los criterios NEDA-3 al final del seguimiento, la prueba de McNemar identificó la variable *naïve* como

**Tabla 2.** Comparación de la puntuación de EDSS y lesiones activas identificadas por IRM antes y después del tratamiento con rituximab en 28 pacientes con esclerosis múltiple

	Pre-RTX (Media ± DE)	Pos-RTX (Media ± DE)	p
Escala EDSS (puntuación)	6.5 ± 2.25	4.7 ± 2.27	< 0.009*
Lesiones que se realzan con el contraste en IRM (%)	26 ± 292	15 ± 253	< 0.005**

\*prueba t de Student. \*\*prueba de McNemar.

EDSS: Expanded Disability Status Scale; IRM: imagen por resonancia magnética; RTX: rituximab; DE: desviación estándar.

estadísticamente significativa, con una  $p = 0.008$ . Las variables edad y puntuación de EDSS también mostraron una diferencia, con  $p = 0.001$  para la primera y  $p = 0.01$  para la segunda.

El impacto de las variables independientes en pacientes que alcanzaron o no los criterios NEDA-3 al final del seguimiento se detalla en la Tabla 3. Los posibles predictores para lograr los criterios NEDA-3 a 24 meses de seguimiento fueron evaluados mediante un modelo de regresión logística, en el que se incluyeron las variables edad al diagnóstico, sexo, *naïve* y puntuación de EDSS; no se encontró algún predictor significativo. En la Tabla 4 se muestran los resultados del modelo de regresión logística que evalúa los factores relacionados con alcanzar los criterios NEDA-3.

Respecto a la seguridad del tratamiento, se observaron eventos adversos leves clínicamente significativos (*rash*) relacionados con la infusión de RTX solo en tres pacientes (10 %). No se reportó la presencia de complicaciones infecciosas o eventos adversos graves que requirieran hospitalización durante el periodo de seguimiento. Los niveles de gammaglobulina no fueron evaluados durante el seguimiento.

## Discusión

RTX ha demostrado beneficios en el tratamiento de la EM en dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo: el estudio HERMES, en pacientes con EM remitente recurrente;<sup>10</sup> y el estudio OLYMPUS, en pacientes con formas primariamente progresivas de la enfermedad.<sup>11</sup> Actualmente, su utilidad fuera de indicación para EM se ha extendido alrededor del mundo.<sup>12-16</sup>

En nuestro centro, RTX es una de las principales opciones terapéuticas en pacientes con EM debido a

**Tabla 3.** Comparación de características clínicas de pacientes con esclerosis múltiple que alcanzaron o no los criterios NEDA-3 mediante la administración de rituximab

	Sin NEDA-3 (n = 26)		Con NEDA-3 (n = 12)		p
	n	%	n	%	
Sexo					
Mujer	9	32	6	1	0.43*
Hombre	7	25	6	21	
	Media ± DE	Media ± DE			
Edad (años)	28 ± 9.3	27 ± 10.3			0.001**
<i>Naïve</i> a tratamiento (%)	22 ± 78.6	10 ± 48			0.008*
Escala de EDSS (puntos)	4.1 ± 2.6	3.8 ± 3			0.01**

\*Prueba de McNemar. \*\*Prueba t de Student.

DE: desviación estándar; EDSS: Expanded Disability Status Scale; NEDA-3: *no evidence of disease activity-3*.**Tabla 4.** Resultados del modelo de regresión logística que evalúa los factores relacionados con alcanzar los criterios NEDA-3 en pacientes con esclerosis múltiple

Predictor	Coficiente	Error estándar	p
Edad	0.035	0.012	0.062
Sexo	0.035	0.25	0.86
<i>Naïve</i>	-0.256	0.307	0.32
EDSS	0.52	0.033	0.50

Modelo de regresión logística,  $R = 0.42$ ,  $R^2 = 0.184$ .NEDA-3: *no evidence of disease activity-3*.

su bajo costo, disponibilidad, eficacia, seguridad y cómoda administración. Esta investigación representa el primer estudio mexicano prospectivo observacional que evalúa el efecto del RTX en pacientes con EM fenotipo clínico remitente recurrente, el cual fue tolerado adecuadamente, lo que incrementó la evidencia de este fármaco como opción terapéutica, con una significativa reducción en el estado de enfermedad durante 24 meses.

Estos resultados coinciden con los de dos estudios previos de vida real suecos, los cuales demostraron una reducción en la tasa anualizada de recaídas y en la puntuación de EDSS en pacientes con esquemas similares de tratamiento.<sup>7,16,17</sup> Sin embargo, estos hallazgos no son consistentes, ya que en otros reportes se observó una reducción en la tasa anualizada de recaídas, pero no así en la puntuación de EDSS.<sup>8</sup> En nuestro estudio, la condición *naïve* alcanzó

significación estadística para cumplir los criterios NEDA-3, además de observar cambios significativos en la puntuación de EDSS al evaluar el grupo que alcanzó NEDA-3. La mayoría de los pacientes fueron *naïve* respecto al tratamiento con RTX como primera terapia modificadora de la enfermedad, en comparación con otros estudios con diseños retrospectivos.<sup>9</sup>

En contraste con investigaciones que reportaron un empeoramiento en la evolución por EDSS a los 12 y 18 meses,<sup>14-16</sup> en nuestro grupo no se identificó declinación de esta escala. Los pacientes más jóvenes con EDSS menor demostraron mejor respuesta al tratamiento evaluado mediante los criterios NEDA-3 en una mayor proporción que los pacientes de mayor edad. Estos hallazgos están relacionados con el impacto de la edad, las recaídas, su recuperación y mecanismos de progresión de la EM, así como el efecto de una edad mayor con una menor eficacia del tratamiento modificador de la enfermedad, lo cual fue corroborado en nuestro análisis.<sup>18,19</sup> Aun cuando se encontraron diferencias significativas, el modelo de predicción para lograr los criterios NEDA-3 a 24 meses no mostró diferencias.

Además, observamos datos similares en relación con una reducción en la aparición de lesiones activas identificadas por IRM durante el seguimiento, lo cual resulta relevante ya que se ha considerado el incremento en el número de lesiones que se realizan tras la administración del medio de contraste como marcador de gravedad de la enfermedad.<sup>10</sup>

RTX mostró un beneficio consistente en cuanto al control de la actividad inflamatoria, tanto clínica como radiológica, al reducir la aparición de nuevos brotes, así como al evitar la aparición de nuevas lesiones activas en IRM.

A pesar de que nuestro estudio sugiere que el tratamiento con RTX es seguro, estos hallazgos deben ser tomados con precaución debido a que existen reportes que asocian el uso de este fármaco con riesgo de infección e hipogammaglobulinemia durante un seguimiento de cuatro a cinco años.<sup>20</sup> El tratamiento con RTX produce depleción de células B que inevitablemente puede generar un grado de inmunosupresión. Además de infecciones oportunistas, la aparición de leucoencefalopatía multifocal progresiva ha sido reportada en pacientes con EM y tratamiento con RTX, lo cual debería ser tomado en consideración.

RTX es utilizado como opción terapéutica en pacientes con limitaciones para adquirir un tratamiento, ya que este medicamento está disponible a través de

recursos federales. El diseño de esta investigación no se realizó con el objetivo de evaluar la eficacia del fármaco, consideramos que se trata de un estudio de vida real, esencialmente observacional debido a que no se contó con un grupo placebo. En este contexto y con estos resultados podemos aportar evidencia de que el RTX es un tratamiento alternativo de primera línea en pacientes con EM.

## Conclusiones

A pesar de las limitaciones, nuestro estudio confirma que RTX puede ser considerado como una opción de primera línea efectiva y segura en población mexicana con EM remitente recurrente. Sin embargo, son necesarios estudios prospectivos más grandes y con un seguimiento más prolongado para establecer la magnitud del efecto.

## Financiamiento

Los autores declaran que no recibieron financiamiento alguno para la realización de la investigación aquí reseñada.

## Conflicto de intereses

Los autores no manifiestan conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

1. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol.* 2019;26:27-40.
2. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: a review. *JAMA.* 2021;325:765-79.
3. Milo R. Therapies for multiple sclerosis targeting B cells. *Croat Med J.* 2019;60:87-98.
4. Chisari CG, Sgarlata E, Arena S, Toscano S, Luca M, Patti F. Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. *J Neurol.* 2022;269(1):159-83.
5. Midaglia L, Mora L, Mulero P, Sastre-Garriga J, Montalbán X. Rituximab eficacia, efectividad y seguridad. *Rev Neurol.* 2018;25-32.
6. Bellinva A, Prestipino E, Portaccio E, Razzolini L, Fonderico M, Fratangelo R, et al. Experience with rituximab therapy in a real-life sample of multiple sclerosis patients. *Neurol Sci.* 2020;41:2939-45.

7. Airas L, Nylund M, Mannonen I, Matilainen M, Sucksdorff M, Rissanen E. Rituximab in the treatment of multiple sclerosis in the hospital district of Southwest Finland. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;40:101980.
8. Mazdeh M, Khamseh M, Taheri M, Ghafouri-Fard S. Effect of rituximab on Expanded Disability Status Scale and relapse rate in multiple sclerosis patients. *J Mol Neurosci.* 2020;70:1165-8.
9. Bribiesca-Contreras E, García-Estrada C, Gómez-Figueroa E, Zertuche-Ortuño L, Rodríguez-Rivas R, Marcín-Sierra M, et al. Impact of rituximab in Mexican patients with multiple sclerosis—a single-center retrospective study. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;58:103485.
10. Hauser SL, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, Panzara M, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2008;358:676-88.
11. 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;66:460-71.
12. Alcalá C, Gascón F, Pérez-Miralles F, Gil-Perotín S, Navarré A, Bosca I, et al. Efficacy and safety of rituximab in relapsing and progressive multiple sclerosis: a hospital-based study. *J Neurol.* 2018 Jul 1;265:1690-7.
13. Alldredge B, Jordan A, Imitola J, Racke MK. Safety and efficacy of rituximab: experience of a single multiple sclerosis center. *Clin Neuropharmacol.* 2018;41:56-9.
14. D'Amico E, Zanghi A, Chisari CG, Fermo S, Toscano S, Arena S, et al. Effectiveness and safety of rituximab in demyelinating diseases spectrum: an Italian experience. *Mult Scler Relat Disord.* 2019; 27:324-6.
15. Memon AB, Javed A, Caon C, Srivastawa S, Bao F, Bernitsas E, et al. Long-term safety of rituximab induced peripheral B-cell depletion in autoimmune neurological diseases. *PLoS One.* 2018;13: e0190425.
16. Scotti B, Disanto G, Sacco R, Guigli M, Zecca C, Gobbi C. Effectiveness and safety of rituximab in multiple sclerosis: An observational study from Southern Switzerland. *PLoS One.* 2018;13:e0197415.
17. Granqvist M, Boremalm M, Poorghobad A, Svenningsson A, Salzer J, Frisell T, et al. Comparative effectiveness of rituximab and other initial treatment choices for multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2018; 75:320-7.
18. Zeydan B, Kantarci OH. Impact of age on multiple sclerosis disease activity and progression. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020;20:24.
19. Schweitzer F, Laurent S, Fink GR, Barnett MH, Reddel S, Hartung HP, et al. Age and the risks of high-efficacy disease modifying drugs in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2019;32:305-12.
20. Perriguet M, Maarouf A, Stellmann JP, Rico A, Boutiere C, Demortiere S, et al. Hypogammaglobulinemia and infections in patients with multiple sclerosis treated with rituximab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;9:e11115.