

# Rituximab v liečbe pemphigus vulgaris

## Rituximab in the Treatment of Pemphigus vulgaris

Šuchaňová, K.<sup>1</sup>, Urbanček, S.<sup>1</sup>, Pěč, J.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerologická klinika, Fakultná nemocnica s poliklinikou F.D. Roosevelta Banská Bystrica a Slovenská zdravotnícka univerzita

<sup>2</sup>Dermatovenerologická klinika Univerzitetnej nemocnice Martin a Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

korešpondencia: kristina.suchanova@gmail.com

### Súhrn

Autori sa zaoberajú problematikou pemphigus vulgaris so zameraním sa na liečbu rituximabom. V klinickej praxi dermatovenerológa lôžkového oddelenia sú bulózne autoimunitné ochorenia skupiny pemphigus relatívne častými diagnózami. V ostatných rokoch sa do popredia dostáva liečba rituximabom určená pre stredne ťažké a ťažké štádiá ochorenia skupiny pemphigus vulgaris.

Táto práca kompletizuje teoretické poznatky o rituximabe v liečbe pemphigus vulgaris a prináša praktický pohľad na jednotlivé klinické prípady. Jednoznačne bola preukázaná účinnosť rituximabu v liečbe pacientov s pemphigom.

**Kľúčové slová:** pemphigus vulgaris, rituximab

### Abstract

This specialization thesis deals with the issue of blistering pemphigus vulgaris with the focus on rituximab treatment. During the clinical practice of the inpatient dermatovenerologist, blistering autoimmune of the pemphigus vulgaris are relatively common diagnoses. In recent years, rituximab treatment for moderate to severe stages of disease has come to the foreground.

This thesis completes the theoretical knowledge about rituximab in the treatment of pemphigus vulgaris and provides a practical view on individual clinical cases. The efficacy of rituximab in the treatment of patients with both pemphigus vulgaris has been clearly demonstrated.

**Key words:** pemphigus vulgaris, rituximab

### Úvod

Bulózne ochorenia predstavujú širokú škálu ochorení. Práca sa zameriava na tie bulózne dermatózy, ktoré sú mediované autoimunitne, predovšetkým pemphigus vulgaris, kde možno využiť terapeutický efekt rituximabu.

Aj napriek celkovému medicínskemu progresu v ostatných rokoch so širokými možnosťami liečby týchto ochorení sa aj dnes nezriedka objavujú náročné situácie v rámci terapie. Rituximab - antiCD20 protilátka vo forme intravenózne infúzie predstavuje modernú, bezpečnú a hlavne účinnú liečbu stredne ťažkého a ťažkého pemphigus vulgaris. Neliečené alebo neadekvátne liečené ochorenia okrem negatívneho estetického hľadiska, bolestivosti a úporného pruritu výrazne limitujú pacienta v bežnom živote s vysokým potenciálom zhoršenia celkového zdravotného stavu, v extrémnom prípade vyúsťujúceho k úmrtiu.

Teoretická časť tejto práce sumarizuje poznatky o bulózných autoimunitných ochoreniach typu pemphigus vulgaris, jeho etiopatogenéze, diagnostike, klinickej manifestácii a liečbe s dôrazom na rituximab. Práca bližšie opisuje mechanizmus účinku, účinnosť a bezpečnosť rituximabu ako aj konkrétne dávkovacie schémy.

Bulózne ochorenia predstavujú širokú skupinu klinických jednotiek, ktorých charakteristickým znakom je tvorba vezikúl a búl na koži, ale aj slizniciach. Etiologicky sa jedná o autoimunitne podmienené neinfekčné dermatózy, ktorých diagnostika vychádza z klinického, histopatologického a imunologického vyšetrenia [1].

### Diagnostika pemphigus vulgaris

Základom diagnostiky bulózných autoimunitných ochorení je okrem klinického obrazu aj histologické, cytodiagnostické a imunofluorescenčné vyšetrenie.

Pri klinickom vyšetrení možno využiť Nikolského fenomén. NF 1 alebo priamy NF sa vykonáva pôsobením tangenciálneho tlaku na intaktnú kožu v okolí patologickej lézie. Pozitívny je v prípade, že dôjde k vzniku búl/vezikúl. V prípade nepriameho NF 2 provokujeme progresiu už preexistujúceho pľuzgiera do periférie, a to pôsobením tlaku priamo na kryt patologickej morfy.

V rámci cytodiagnostiky sa opierame o Tzankov test, ktorým zisťujeme prítomnosť akantolytických buniek, tzv. Tzankových buniek zo spodiny čerstvo rozrušeného

pľuzgiera. Test býva pozitívny okrem ochorení pemphigus vulgaris aj napr. pri vezikulách herpes simplex, herpes zoster/varicella.

K verifikácii konkrétnej dermatózy azda najviac prispieva histologické vyšetrenie ako aj vyšetrenie priamou alebo nepriamou imunofluorescenčnou metódou (PIF resp. NIF). Základným diferencujúcim prvkom histologického nálezu je prítomnosť suprabazálne lokalizovaného pľuzgiera pri pemphigus vulgaris. Nasledujúca tabuľka 1 prináša stručný prehľad najčastejších náleзов PIF a NIF pri pemphigus vulgaris.

**Tabuľka 1** • Prehľad náleзов priamej a nepriamej imunofluorescencie

Pemphigus vulgaris	
PIF	NIF
intraepidermálne sieťovité depozity IgG, C3	pozitivita cirkulujúcich autoprotilátok IgG

**Liečba pemphigus vulgaris**

Pred dostupnosťou liečby kortikosteroidmi v 50. rokoch minulého storočia mal PV veľmi vysokú úmrtnosť. Príchodom cielenej terapie sa manažment pemphigu postupne zmenil. Doteraz boli systémové kortikosteroidy a imunosupresíva hlavnými liekmi bulózných autoimunitných ochorení. Medzi konvenčnými adjuvantnými imunosupresívami odporúčajú pokyny EADV aj BAD azatioprín (AZA) a mykofenolát mofetil (MMF) ako liek prvej voľby [2]. Samozrejmosťou je prihliadanie na komorbidity pacientov. Účinnosť preukazujú aj iné lieky, napríklad metotrexát, cyklosporín A, cyklofosamid. Je pozoruhodné, že podľa Atzmony a kol. tieto lieky majú hlavne kortikosteroidy šetriaci efekt a nie efekt morbostatický. Preto nevedú k zlepšeniu dosiahnutia remisie, ale znižujú riziko relapsu o 29 % v porovnaní so samotnými kortikosteroidmi [3]. Nedávna prospektívna multicentrická štúdia [4] podporuje použitie rituximabu ako terapie prvej línie pre pemphigus, pričom vykazuje vynikajúcu účinnosť v porovnaní so samotnými kortikosteroidmi a znížený výskyt ich závažných nežiaducich účinkov (Obr. 1 - 8).

Podávanie intravenózneho imunoglobulínu (IVIg) alebo imunoadsorpcie (IA) je terapeutickou možnosťou u pacientov s ťažkým/rezistentným PV. V neposlednom rade treba spomenúť, že liekmi, ktoré sú v SR oficiálne kategorizované na liečbu pemphigus vulgaris sú len glukokortikoidy, azatioprín a rituximab. Ostatné spomenuté liečivá sú liečbou „off-label“ a teda vyžadujú povolenie MZ SR.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti RTX sú obmedzené a majú väčšinou retrospektívny charakter. Okrem toho nie je jasné, ktorý liečebný režim je najpriaznivejší a ktoré faktory môžu byť prediktívne pre odpoveď na liečbu [5]. V literatúre sú publikované prípady liečby rituximabom najmä pri diagnóze pemphigus vulgaris. V ťažších prípadoch bývajú ordinované v prvom kroku glukokortikoidy, neskôr intravenózne imunoglobulíny. V poslednom rade možno použiť aj konvenčné imunosupresíva/imunomodulačné činidlá, ako je dapsón alebo azatioprín, ktoré sú poslednou voľbou bezpečného použitia počas tehotenstva [6].



**Obr. 1** • Pacientka č. 1 Pemphigus vulgaris pred liečbou rituximabom a po 6 mesiacoch liečby rituximabom



**Obr. 2** • Pacientka č. 2 Pemphigus vulgaris pred liečbou rituximabom a po 6 mesiacoch liečby rituximabom

**Rituximab - mechanizmus účinku**

Rituximab predstavuje chimerickú (humánno/myšiaciu) monoklonálnu protilátku proti CD20 antigénu B lymfocytov, ktorý je neglykolyzovaným fosfoproteínom. Ťažké reťazce sa skladajú zo 451 aminokyselín a ľahké z 213 aminokyselín. Fc fragment je ľudský a zabezpečuje efektorové funkcie, čím sa minimalizuje tvorba protilátok proti samotnému rituximabu. Fab fragment, ktorý je na rozdiel od Fc fragmentu variabilnou časťou protilátky, zabezpečuje väzbu na CD20 a je myšieho pôvodu [7]. Výsledkom pôsobenia rituximabu na receptor CD 20 je indukcia deplécie B-buniek. CD20 je špecificky exprimovaný na povrchu B lymfocytov počas diferenciácie, od štádia pre-B až po zrelé B-bunky, na normálnych aj malígnych B lymfocytoch. Podstatné však je, že nie je exprimovaný na plazmatických alebo kmeňových bunkách. Táto diferenciálna expresia by mohla vysvetliť, prečo hladiny sérového imunoglobulínu po liečbe neklesajú a prečo B-bunky zvyčajne začnú recirkulovať do 6 mesiacov po liečbe.

Predpokladá sa, že k deplécii B-buniek rituximabom dochádza prostredníctvom niekoľkých potenciálnych mechanizmov. Boli preukázané priame apoptotické a antiproliferatívne účinky rituximabu na B-bunky. Protilátkovo závislá bunková cytotoxicita môže byť sprostredkovaná NK bunkami, monocytmi a makrofágmami prostredníctvom interakcie s Fcy receptormi. Fagocytóza

B- buniek je riadená monocytmi alebo makrofágmi prostredníctvom Fc sprostredkovanej opsonizácie. Ďalej je Fc časť rituximabu schopná viazať C1q s následnou aktiváciou klasickej dráhy komplementu, čo vedie k cytotoxicite závislej od komplementu.

Aj keď sa teda rituximab nezameriava priamo na bunky vylučujúce protilátky, považuje sa deplécia zameraná na CD20 za potenciálne bezpečnejší kompromis, pretože liečivo zamerané na plazmatické bunky by mohlo vymazať všetku humorálnu pamäť. Väčšina štúdií ukazuje, že deplécia B-buniek v periférnej krvi je úplná za 2 až 4 týždne po podaní infúzie rituximabu, pričom repopulácia nastáva v období 5 až 13 mesiacov po infúzii [8].

Boli identifikované hostiteľské genetické faktory, ktoré môžu prispievať k variabilite účinnosti deplécie B-buniek rituximabom. Ukázalo sa, že polymorfizmy FcyRIIIa a FcyRIIa, ktoré ovplyvňujú afinitu väzby receptora na ľudský IgG, korelujú s odpoveďou rituximabu na lymfóm. Štúdie *ex vivo* preukázali, že NK bunky exprimujúce alelu FcyRIIIa F s nízkou afinitou vyžadovali 4-násobné zvýšenie koncentrácie rituximabu, aby sa dosiahla rovnaká hladina cytotoxicity ako u NK buniek exprimujúcich alelu V s vysokou afinitou.

Štúdie *in vivo* na pacientoch s autoimunitnými ochoreniami podporili tieto zistenia a ukázali, že pacienti so systémovým lupus erythematosus s alelou F s nízkou afinitou vyžadovali približne 10-násobné zvýšenie sérovej hladiny rituximabu, aby dosiahli depléciu B-buniek porovnateľnú s depléciou B-buniek s alelou V.

Z negatívnych faktorov zo strany hostiteľa sa v literatúre uvádza aj vývoj ľudských antichimerických protilátok, ktoré korelujú s nedostatočnou odpoveďou na rituximab. Rituximab ako chimerický humánno-myšací IgG obsahuje potenciálne imunogénne myšie sekvencie vo variabilnej oblasti protilátky. Antichimerické protilátky sa častejšie pozorujú u pacientov s autoimunitným ochorením liečeným rituximabom v porovnaní s pacientami s lymfómami. Konkrétne boli tiež hlásené u pacientov s pemphigom liečených rituximabom, pričom korelujú s nedostatočným klinickým výsledkom. Nedávno bolo preukázané, že séra pacientov s PV liečených rituximabom s obsahom anti-chimerických protilátok inhibujú väzbu rituximabu na B-bunky *in vitro* [9].

### Bezpečnosť rituximabu

Vo všeobecnosti platí, ako pri autoimunitných bulózných ochoreniach i iných, že okrem účinnosti musí daná liečba spĺňať aj nároky bezpečnosti, pričom benefit podania lieku jednoznačne musí prevyšovať jeho potenciálne riziká. Metaanalýza skupiny 153 pacientov s pemphigom liečených rituximabom ukázala, že u 7 % sa vyvinuli závažné infekcie s 2 úmrtiami (1,3 %). Zistené údaje korelujú s výstupom retrospektívnej štúdie liečby rituximabom na 370 pacientoch z Nemeckého registra autoimunitných chorôb, ktorá zistila, že u 12,2 % pacientov sa vyskytli mierne až závažné infekčné komplikácie vrátane zápalu pľúc, sepsy a celulitídy, ktoré viedli k smrti u 1,9 % [10].



**Obr. 3** • Pacientka č. 3 Pemphigus vulgaris pred liečbou rituximabom a po 6 mesiacoch liečby rituximabom



**Obr. 4** • Pacientka č. 4 Pemphigus vulgaris pred liečbou rituximabom a po 6 mesiacoch liečby rituximabom



**Obr. 5** • Pacientka č. 5 Pemphigus vulgaris pred liečbou rituximabom

### Nežiaduce účinky rituximabu

Medzi najčastejšie nežiaduce účinky liečby rituximabom patria reakcie priamo súvisiace s infúziou, kardiovaskulárne príhody a infekcie.

Akútna cytokínová reakcia v priebehu alebo po infúzii vyvolaná uvoľneným IL-6 a TNF spôsobuje triašku, zvýšenú teplotu a nevoľnosť. Infúzne reakcie sa môžu vyskytovať až v 35 % prípadov pri prvom podaní, neskôr ich výskyt klesá. Náročným momentom je klinické oddiferencovanie od akútnych reakcií z precitlivenosti.

Najvýraznejšie reakcie sú pozorované v priebehu prvých pár minút až 2 hodín po začatí prvej intravenózne infúzie rituximabu a zahŕňajú dyspnoe, v najťažších prípadoch s bronchospazmom a hypoxiou, febrilitu so zimnicou a triaškou, nauzeu, urtikáriou a angioedém. Od 0,04 do 0,07 % pacientov bol popísaný fatálny priebeh [11].

V súvislosti s mechanizmom účinku rituximabu, kde dochádza k deplécii B-buniek u približne 70 – 80 % pacientov sú prirodzene pozorované aj infekcie. K poklesu imunoglobulínov v sére však dochádza len u malej časti pacientov. Infekcie súvisiace s liečbou sa vyskytli u 14 pacientov (37 %) v skupine s rituximabom v porovnaní s 15 pacientami (42 %) v skupine so štandardnou dávkou prednizónu. Medzi najčastejšie uvádzanými infekciami sú herpes simplex a zoster, bronchitída, infekcia močových ciest, mykotická infekcia a konjunktivitída. Zo závažných infekcií sa spomínajú pneumónie spôsobené *Pneumocystis jirovecii*, trombóza infekčného pôvodu, zápal medzistavcovej platničky a stafylokoková sepsa [12].

Medzi nežiaduce hematologické reakcie, ktoré sú zvyčajne mierne a reverzibilné patria neutropénia, anémia a trombocytopenia.

Z nežiaducich reakcií postihujúcich kardiovaskulárny systém treba spomenúť hypotenziu a hypertenziu. Počas aplikácie infúzie boli hlásené aj prípady arytmie vrátane ventrikulárnej a supraventrikulárnej tachykardie a angina pectoris.

Ďalšími hlásenými NÚ sú prípady intersticiálnej pľúcnej choroby, neurologické poruchy (syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie/reverzibilná posteriórna leukoencefalopatia), toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm) a Stevensov-Johnsonov syndróm, ktoré však boli hlásené veľmi zriedkavo [13].

#### Dávkovanie rituximabu

Rituximab má viac ako 16-ročnú históriu používania na liečbu PV, pričom je prvou a zároveň jedinou biologickou liečbou v indikácii PV schválenou v EÚ a USA, konkrétne pre použitie u pacientov so stredne ťažkým až ťažkým ochorením. Toto schválenie je založené na údajoch z RITUX 3 štúdie, kde bol rituximab v kombinácii s krátkodobým prednizónom účinnejší ako samotný prednizón v štandardnej dávke v 24. mesiaci (> 3-násobné zvýšenie rýchlosti dosiahnutia kompletnej odpovede na liečbu po dobu  $\geq 2$  mesiacov) [14].

Aktuálne je v EÚ aj USA odporúčaný indukčný režim rituximabu pri liečbe PV; skladá sa z dvoch 1 g i.v. infúzií podaných s odstupom 14 dní v kombinácii s adekvátnou detrakciou dávky glukokortikoidov. Následný udržiavací režim pozostáva z 0,5 g i.v. infúzií v 12. a 18. mesiaci a potom každých 6 mesiacov ak je to potrebné, na základe klinického hodnotenia. V prípade relapsu môžu pacienti dostať 1g rituximabu, samozrejme so zvážením pridania glukokortikoidov do liečebného režimu. Následné infúzie sa môžu podávať  $\geq 16$  týždňov po predchádzajúcej infúzii. V minulosti bola často využívaná liečebná schéma prevzatá z onkohematológie určená pre liečbu lymfómov, kedy sa podávalo 375 mg/m<sup>2</sup> každých 7 dní počas 4 týždňov liečby [15].

Pre riziko IRR je všeobecne zaužívaná premedikácia antipyretikom a antihistaminikom (napr. paracetamol a bisulepín) a taktiež hydrokortizónom pred každou infúziou rituximabu [16].



**Obr. 6** • Pacientka č. 5 Pemphigus vulgaris pred liečbou rituximabom a po 6 mesiacoch liečby rituximabom



**Obr. 7** • Pacientka č. 6 Pemphigus vulgaris pred liečbou rituximabom a po 3 mesiacoch liečby rituximabom



**Obr. 8** • Pacientka č. 7 Pemphigus vulgaris po 6 mesiacoch liečby rituximabom

Rituximab je kontraindikovaný u pacientov s aktívnymi závažnými infekciami, závažným zlyhávaním srdca (trieda IV podľa New York Heart Association) a u pacientov v ťažko imunokompromitovanom stave.

#### Účinnosť rituximabu

Podľa údajov rozsiahlej 90-mesačnej štúdie bola zistená 89 % miera úplnej remisie PV pri liečbe rituximabom v 24. mesiaci sledovania. Medzi 36. a 90. mesiacom došlo k relapsu u 7 z 34 pacientov, čo predstavuje 20,6 % [17, 18].

## Výšetrenia pred plánovanou liečbou rituximabom

Pred začatím samotnej liečby je doporučené vyšetrenie diferenciálneho krvného obrazu, hepatálnych a renálnych parametrov, RTG pľúc, Mantoux test, skriningový test na hepatitídu typu B a C a taktiež HIV. Pre potenciálnu

kardiotoxicitu je potrebné doplniť EKG a echokardiografiu. Ako veľmi osožné sa ukazuje stanovenie východiskových hladín IgG, nakoľko pri nízkych IgG je zvýšené riziko závažných infekcií vyvolaných RTX, preto ich stanovenie niektorí autori odporúčajú [19]. V neposlednom rade je dôležité vyšetrenie PCR COVID testom.

## Literatúra

- Laskaris G. Pocket atlas of oral diseases, 2nd ed.; New York: Thieme, 2006. ISBN 1-58890-249-8.
- Harman K, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of pemphigus vulgaris. 2017. *British Journal of Dermatology* [online]. 177(5), 1170-1201 [cit. 2021-9-1]. ISSN 0007-0963. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29192996/>.
- Atzmony L, et al. 2015. The role of adjuvant therapy in pemphigus: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 73(2), 264-271. ISSN 01909622.
- Joly P, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *The Lancet* [online]. 2017, 389(10083), 2031-2040 [cit. 2021-8-2]. ISSN 01406736. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28342637/>.
- Lamberts A, et al. 2018. Effectiveness and Safety of Rituximab in Recalcitrant Pemphigoid Diseases. *Frontiers in Immunology* [online]. 9(248) [cit. 2021-7-20]. ISSN 1664-3224. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.00248/full>.
- Brabin B, et al. 2004. Dapsone Therapy for Malaria During Pregnancy. *Drug Safety* [online]. 27(9), 633-648 [cit. 2021-7-14]. ISSN 0114-5916. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15230645/>
- Boom L, et al. 2013. Off-label use of rituximab in dermatology: pemphigus treatment. *Anais Brasileiros de Dermatologia* [online]. 88(4), 676-678 [cit. 2021-7-20]. ISSN 0365-0596. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24068154/>.
- Rouziér A, et al. 2005. Regeneration of the immunoglobulin heavy-chain repertoire after transient B-cell depletion with an anti-CD20 antibody. *Arthritis Research & Therapy* [online]. 7(4) [cit. 2021-7-9]. ISSN 14659905. Dostupné z: <http://europepmc.org/article/PMC/1175025>.
- Lunardon L, Payne A. 2012. Inhibitory human antichimeric antibodies to rituximab in a patient with pemphigus. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [online]. 2012, 130(3), 800-803 [cit. 2021-7-24]. ISSN 00916749. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11842383/>.
- Tony HP, et al. 2011. Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID). *Arthritis Research & Therapy* [online]. 13(3) [cit. 2021-8-16]. ISSN 1478-6354. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21569519/>.
- Paul, F, Cartron G. 2019. Infusion-related reactions to rituximab: frequency, mechanisms and predictors. *Expert Review of Clinical Immunology* [online]. 15(4), 383-389. ISSN 1744-666X. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1744666X.2019.1562905>.
- Tavakolpour S, et al. 2018. Sixteen-year history of rituximab therapy for 1085 pemphigus vulgaris patients: A systematic review. *International Immunopharmacology* [online]. 54, 131-138 [cit. 2021-9-9]. ISSN 15675769. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29132070/>.
- EMA, 2019. MabThera (rituximab) [online]. 2019 [cit. 2021-08-12]. Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/mabthera-epar-medicine-overview\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/mabthera-epar-medicine-overview_sk.pdf).
- Frampton JE. 2020. Rituximab: A Review in Pemphigus Vulgaris. *American Journal of Clinical Dermatology* [online]. 21(1), 149-156 [cit. 2021-9-9]. ISSN 1175-0561. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838645/>.
- Cholera M, Chainani-Wu N. 2016. Management of Pemphigus Vulgaris. *Advances in Therapy* [online]. 2016, 33(6), 910-958 [cit. 2021-7-9]. ISSN 0741-238X. Dostupné z: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs12325-016-0343-4.pdf>.
- SPC, 2019. Mabthera 500 mg infúzny koncentrát [online]. 2019 [cit. 2021-08-12]. Dostupné z: [https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/mabthera-500-mg-infuzny-koncentrat-94688.html#10\\_0](https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/mabthera-500-mg-infuzny-koncentrat-94688.html#10_0).
- Mignard C, et al. 2019. Prognostic factors for long-term relapse in patients with pemphigus treated with rituximab in the first line. *Ann Dermatol Venereol*. 146(12), 96–97. ISSN: 0151-9638.
- Polansky M, et al. 2019. Rituximab therapy in patients with bullous pemphigoid: A retrospective study of 20 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology* [online]. 2019, 81(1), 179-186 [cit. 2021-7-15]. ISSN 01909622. Dostupné z: <https://europepmc.org/article/MED/30923002>.
- Bubna, A. 2020. Rituximab in dermatology: Revisited. *Indian Journal of Drugs in Dermatology* [online]. 6(1) [cit. 2021-8-9]. ISSN 2455-3972. Dostupné z: <https://www.ijdd.in/text.asp?2020/6/1/5/287443>.