

Monoterapia rytuksymabem w pęcherzycy liściastej

Rituximab monotherapy in pemphigus foliaceus

Agnieszka Kardynał¹, Justyna Sicińska¹, Marta Kurzeja¹, Małgorzata Olszewska², Lidia Rudnicka^{1,3}

¹Klinika Dermatologii CSK MSWiA w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Lidia Rudnicka

²Katedra i Klinika Dermatologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wiesław Gliński

³Zakład Neuropeptydów Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN w Warszawie

Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Lipkowski

Przegl Dermatol 2011, 98, 255–265

SŁOWA KLUCZOWE:

komórki CD20+, leczenie biologiczne, pęcherzyca zwykła.

KEY WORDS:

biological therapy, CD20+ cells, pemphigus vulgaris.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

prof. dr hab. n. med.

Lidia Rudnicka

Klinika Dermatologii

CSK MSWiA

ul. Wołoska 137

02-507 Warszawa

tel.: +48 22 508 14 80

faks: +48 22 508 14 92

e-mail:

lidiarudnicka@yahoo.com

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Rytuksymab stanowi chimeryczne ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z przez błonowym antygenem komórek CD20⁺ (limfocyty B i pre-B), powodując ich deplecję w mechanizmie lizy zależnej od układu dopełniacza, cytotoksyczności komórek zależnej od przeciwciał oraz apoptozy. Wskazaniem rejestracyjnym rytuksymabu jest leczenie chłoniaków nieziarniczych, przewlekłej białaczki limfocytowej oraz reumatoidalnego zapalenia stawów. Rytuksymab stosuje się także w wielu jednostkach chorobowych o podłożu autoimmunologicznym, m.in. w toczeniu rumieniowatym układowym i zespole Sjögrena. Znalazł zastosowanie także jako lek adiuwantowy w ciężkich lub opornych na standardowe leczenie immunosupresyjne przypadkach pęcherzycy zwykłej lub liściastej.

Cel pracy. Analiza skuteczności leczenia pęcherzycy liściastej rytuksymabem w monoterapii u 2 pacjentów z przeciwwskazaniami do klasycznego leczenia immunosupresyjnego oraz przegląd piśmiennictwa.

Opis przypadków. U 2 pacjentów – 66-letniego mężczyzny i 61-letniej kobiety – z pęcherzycą liściastą włączono terapię rytuksymabem w pojedynczym cyklu, podanym w dawce 1000 mg w odstępie dwutygodniowym. U pierwszego pacjenta po 4 miesiącach stwierdzono negatywizację serologiczną oraz poprawę kliniczną ze stopniowym gojeniem się nadżerek i zmniejszeniem liczby nowych zmian. Po 8 miesiącach zaobserwowano prawie całkowite zagojenie zmian. U drugiej pacjentki odnotowano podobny przebieg.

Wnioski. Po zastosowaniu rytuksymabu w monoterapii u osób z pęcherzycą liściastą uzyskano stopniową poprawę kliniczną aż do prawie całkowitego ustąpienia zmian skórnych. Negatywizację serologiczną stwierdzono przed uzyskaniem remisji klinicznej. To nietypowe zjawisko można tłumaczyć szybkim zahamowaniem produkcji nowych, patogennych przeciwciał pęcherzycowych poprzez deplecję komórek CD20⁺, przy jednoczesnym utrzymywaniu się aktywności związanych *in vivo* przeciwciał pęcherzycowych w naskórku.

ABSTRACT

Introduction. Rituximab is a chimeric human-mouse monoclonal antibody, which binds to the CD20 antigen on B and pre-B lymphocytes and causes depletion of CD20⁺ cells in the mechanism of complement-

dependent and independent cytolysis, antibody-dependent cell cytotoxicity and the mechanism of apoptosis. Rituximab is currently registered for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma, chronic lymphocytic leukaemia and rheumatoid arthritis. Rituximab has also demonstrated efficacy in a number of other autoimmune diseases, including systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. In severe or recalcitrant cases of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus, rituximab was applied as an adjuvant drug.

Objective. To present the efficacy of rituximab monotherapy in patients with pemphigus foliaceus, who had contraindications to classic immunosuppression, and a review of the literature.

Case reports. We present 2 patients with pemphigus foliaceus, a 66-year old male and a 61-year old female, treated with rituximab in monotherapy as a first-line treatment. In the first patient serological negativisation and improvement were observed 4 months after therapy initiation. After 8 months further, significant clinical improvement, with sparse residual lesions, was observed. In the second case similar results were achieved.

Conclusions. In patients with pemphigus foliaceus significant improvement was observed after rituximab monotherapy. Serological negativisation was achieved prior to clinical remission. This unusual phenomenon may be explained by rapid depletion of CD20+ cells and inhibition of antibody production, while *in vivo* bound pathogenic pemphigus antibodies remained active.

WPROWADZENIE

Pęcherzyca zwykła (*pemphigus vulgaris* - PV) i pęcherzyca liściasta (*pemphigus foliaceus* - PF) należą do autoimmunologicznych chorób pęcherzowych przebiegających z powstawaniem śródskórkowych pęcherzy w wyniku utraty łączności pomiędzy komórkami naskórka w procesie akantolizy. Etiopatogeneza tych chorób jest złożona i obejmuje wiele czynników genetycznych, środowiskowych oraz zjawisk immunologicznych. Cechą zasadniczą zaburzeń immunologicznych w pęcherzycy jest wytwarzanie patogennych autoprzeciwciał skierowanych przeciw antygenom - desmogleinie 1 (Dsg 1) i desmogleinie 3 (Dsg 3). Na tworzenie tych przeciwciał i aktywność choroby wpływa m.in. stopień pobudzenia limfocytów B [1-3], dlatego w leczeniu chorób pęcherzowych stosuje się leki hamujące aktywność tych komórek, w tym glikokortykosteroidy, oraz leki adiuwantowe, takie jak cyklofosfamid, cyklosporyna A, mykofenolan mofetylu i azatiopryna [1, 4]. Podejmowane są również próby zastosowania w leczeniu pęcherzycy leków biologicznych, swoiście blokujących aktywność limfocytów B, w tym rytuksymabu [5, 6].

Rytuksymab został zsyntetyzowany w 1993 roku. Jest chimerycznym mysio-ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, zbudowanym z łańcuchów cięż-

kich klasy IgG1 i łańcuchów lekkich κ , wiążącym się z antygenem CD20 na powierzchni komórek [7]. Antygen ten stanowi wysoko swoisty antygen komórek pre-B i dojrzałych limfocytów B. W 1997 roku rytuksymab jako pierwsze przeciwciało monoklonalne uzyskała rejestrację Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration* - FDA) do leczenia chłoniaków grudkowych [8].

Mechanizm działania rytuksymabu

Opisano wiele mechanizmów, w których rytuksymab prowadzi do efektu immunomodulacji. Należy do nich cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ang. *antibody dependent cytotoxicity* - ADCC), cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (ang. *complement-derived cytotoxicity* - CDC) oraz mechanizm indukcji apoptozy [9].

Nowe badania wskazują, że działanie rytuksymabu wykracza poza wpływ na limfocyty B. Lek ten zmniejsza również ekspresję HLA-DR, CD69 i CD40L na powierzchni limfocytów T, obniża aktywność komórek NK, zwiększa aktywność komórek T regulatorowych, indukuje dojrzewanie makrofagów i obniża produkcję czynnika martwicy nowotworów α (ang. *tumour necrosis factor α* - TNF- α) [7].

Istnieje również hipoteza tzw. efektu szczepionkowego rytuksymabu. Została ona stworzona na

podstawie obserwacji klinicznych, które wskazują, że remisja choroby po drugim cyklu leczenia rytuksymabem jest dłuższa niż po pierwszym cyklu. Zjawisko nazwane „efektem szczepionkowym” wiąże się z tym, że krążące we krwi antygeny komórek zniszczonych w wyniku działania tego leku zostają wychwycone przez komórki dendrytyczne i zaprezentowane limfocytom T cytotoksycznym. Po kolejnym cyklu terapii na skutek „efektu wzmacniacza” dochodzi do szybkiej i silnej odpowiedzi na podanie rytuksymabu [8].

Po cyklu leczenia rytuksymabem obserwuje się deplecję obwodowych limfocytów B u około 66% pacjentów, która utrzymuje się zazwyczaj przez 5–12 miesięcy.

Okres półtrwania leku we krwi wynosi 21 dni, ale efekt immunologiczny i kliniczny jego działania utrzymuje się wiele miesięcy [10, 11]. Na różnice osobnicze parametrów farmakokinetycznych wpływa wiek i płeć pacjenta. U mężczyzn stwierdzono większą objętość dystrybucji i szybszy klirens niż u kobiet. Nie zaobserwowano różnic dotyczących farmakokinetyki rytuksymabu stosowanego w monoterapii w porównaniu z danymi z terapii skojarzonej z metotreksatem lub cyklofosfamidem [12].

Mechanizmy oporności na rytuksymab

Zjawisko oporności na rytuksymab znane jest głównie z badań nad odpowiedzią na ten lek u osób z chłoniakami [13, 14]. Uważa się, że jedną z przyczyn oporności może być niska ekspresja antygeny CD20 na komórkach docelowych rytuksymabu. Innym wytłumaczeniem tego zjawiska mogą być mutacje prowadzące do zmiany domeny wewnątrzkomórkowej antygeny CD20 i w efekcie modyfikacji drogi przekazywania sygnałów w procesie apoptozy zależnej od rytuksymabu. Niektórzy badacze podnoszą kwestię polimorfizmu receptora Fc γ R wpływającego na wiązanie leku [13]. Oporność na rytuksymab może wynikać z hamowania jego wiązania ze składową C1q dopełniacza przez obecność inhibitorów układu dopełniacza (cząsteczek CD55 i CD59) na komórkach docelowych [14]. Dotychczas opisano pojedyncze przypadki braku odpowiedzi na rytuksymab u chorych na PV, jednak mechanizm wrażliwości lub oporności na ten lek u osób z pęcherzycą nie jest znany.

Wskazania do leczenia rytuksymabem

Obecnie poza leczeniem chłoniaków nieziarniczych (ang. *non Hodgkin lymphoma* – NHL) wskazania rejestracyjne rytuksymabu obejmują przewlekłą białaczkę limfocytową oraz reumatoidalne zapalenie stawów. Opisano skuteczne zastosowanie tego leku poza wskazaniami rejestracyjnymi w toczeniu rumie-

niowatym układowym [10, 15], zespole Sjögrena [15–17], zapaleniu skórno-mięśniowym [17–19], zapaleniu wielomięśniowym [17, 18, 20], pemfigoidzie [18], zapaleniach naczyń związanych z ANCA [17, 21, 22], krioglobulinemii [17, 23], samoistnej plamicy małopłytkowej (ang. *idiopathic thrombocytopenic purpura* – ITP) [15, 18, 24], niedokrwistości autoimmunohemolitycznej (ang. *autoimmune hemolytic anemia* – AIHA) [17, 25] oraz stwardnieniu rozsianym [15, 18].

Dawkowanie

Pierwszym zarejestrowanym w onkologii sposobem dawkowania było podanie leku w dawce 375 mg/m² p.c. w 1 cyklu we wlewie dożylnym. Cykl obejmuje 4 infuzje podawane w odstępach tygodniowych [26]. Taką terapię można powtórzyć po około 6–12 miesiącach (najwcześniej po 16 tygodniach) [27].

W reumatoidalnym zapaleniu stawów stosuje się 2 podania preparatu w odstępie 14 dni w dawce 1 g we wlewie [27]. Decyzję o powtórzeniu cyklu podejmuje się indywidualnie w zależności od stopnia zaawansowania lub nawrotu objawów chorobowych.

Przeciwwskazania do leczenia i wskazania do przerwania leczenia rytuksymabem

Do przeciwwskazań do wdrożenia leczenia rytuksymabem zalicza się: niewydolność serca IV stopnia według NYHA lub inne niewyrównane choroby układu sercowo-naczyniowego, nadwrażliwość na preparat, ciężkie infekcje wirusowe lub bakteryjne (ostre, przewlekłe, nawrotowe) oraz chorobę nowotworową w wywiadzie w ciągu 5 lat poprzedzających leczenie [7, 27, 28]. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków zakwalifikowała rytuksymab do leków kategorii C.

Rytuksymab nie jest zarejestrowany do leczenia u dzieci. Dotychczas opisano ponad 60 dzieci, u których ten lek zastosowano z powodu chorób autoimmunologicznych, w tym 7 dzieci z PV [29, 30]. Wydaje się jednak, że z uwagi na bardzo ograniczone dane piśmiennictwa decyzja o włączeniu rytuksymabu u dzieci powinna być podejmowana z najwyższą ostrożnością.

Szczególność ostrożności należy zachować również w przypadkach: obniżonego poziomu immunoglobulin G, zmniejszonej liczby limfocytów T i B (przy liczbie limfocytów CD4⁺ < 200/mm³ znacząco zwiększa się ryzyko rozwoju infekcji), zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B i C (ang. *hepatitis B virus* – HBV, i ang. *hepatitis C virus* – HCV) lub ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus* – HIV) i neutropenii < 1500 komórek na 1 mm³ [28].

Leczenie rytuksymabem powinno zostać przeprowadzone w przypadku wystąpienia ostrych infekcji, reakcji anafilaktycznej, ciąży lub zaistnienia innych okoliczności będących przeciwwskazaniem do stosowania leku [31].

Do 2011 roku opisano ponad 130 osób z PV i PF leczonych rytuksymabem jako lekiem adiuwantowym z powodu ciężkiej lub odpornej na leczenie pęcherzycy. Lek ten zazwyczaj stosowano łącznie z glikokortykosteroidami. Opisano również przypadki przyjmowania rytuksymabu jako trzeciego leku u pacjentów leczonych glikokortykosteroidami i azatiopryną, mykofenolanem mofetylu lub dożylnymi wlewami immunoglobulin [32].

CEL PRACY

Celem pracy jest analiza skuteczności terapii PF rytuksymabem w monoterapii u 2 pacjentów z przeciwwskazaniami do klasycznego leczenia immunosupresyjnego oraz przegląd piśmiennictwa.

OPIS PRZYPADKÓW

U pierwszego pacjenta, 66-letniego mężczyzny z cukrzycą typu 2, nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, zespołem pozakrzepowym, żylakami podudzi, stanem po rewaskularyzacji lewej tętnicy udowej oraz przebytą gruźlicą płuc, pojawiły się słabo napięte wykwitły pęcherzowe, płytkie nadżerki i strupy, najbardziej nasilone w obrębie skóry twarzy, owłosionej skóry głowy, tułowia oraz pojedyncze na skórze kończyn górnych i dolnych. Dodatkowo na skórze twarzy występowały zmiany rumieniowe i rumieniowo-naciekowe (ryc. 1A-D).

W badaniu metodą immunofluorescencji bezpośredniej (ang. *direct immunofluorescence* - DIF) wykryto związane *in vivo* przeciwciała *pemphigus* w naskórku w klasie IgG (++) i składową dopełniacza (+). W badaniu metodą immunofluorescencji pośredniej wykryto przeciwciała *pemphigus* w mianie 80 na przelyku małpy i 160 na przelyku świnki morskiej. W badaniu metodą ELISA (ang. *enzyme linked immunosorbent assay*) potwierdzono obecność w surowicy przeciwciał anty-Dsg 1. Wskaźnik przeciwciał anty-Dsg 3 znajdował się poniżej punktu odcięcia dla wartości dodatnich.

Do leczenia włączono doksycyklinę w dawce 200 mg/dobę oraz miejscowo preparaty klobetazolu i betametazonu. Po 4 miesiącach terapii uzyskano niewielką, przejściową poprawę. W związku z przeciwwskazaniami do wdrożenia glikokortykosteroidów zastosowano leczenie rytuksymabem w monoterapii w schemacie obejmującym 2 wlewy po 1 g podane w odstępie 14 dni. Po 4 miesiącach zaobser-

wowano poprawę ze stopniowym gojeniem się nadżerek i znaczącym zmniejszeniem liczby tworzących się nowych zmian skórnych. W tym czasie uzyskano negatywną serologiczną w metodzie zarówno immunofluorescencji pośredniej, jak i ELISA. Po kolejnych 4 miesiącach od podania pojedynczej serii rytuksymabu obserwowano prawie całkowite zagojenie zmian. Sporadycznie pojawiały się pojedyncze nowe nadżerki pokryte strupami w obrębie owłosionej skóry głowy, tułowia i kończyn dolnych. Przez cały czas obserwacji monitorowano stan kliniczny i wyniki badań dodatkowych zgodnie z przytoczonymi w dyskusji zaleceniami. Nie stwierdzono nieprawidłowości, poza związanymi z chorobami narządów wewnętrznych, które u pacjenta rozpoznano przed zachorowaniem na pęcherzycę.

Drugim pacjentem była 61-letnia kobieta z grasiczakiem w wywiadzie (leczenie operacyjne w 31. roku życia) oraz PF od ponad 2 lat (ryc. 2A, B). W wywiadzie stwierdzono nieudane próby włączenia ogólnego leczenia immunosupresyjnego. Pacjentka każdorazowo przerywała zalecane leczenie po kilku dniach. Wywiad co do przyczyn przerywania terapii był niespójny.

W badaniu metodą DIF wykryto w badanym wycinku skórnym związane *in vivo* przeciwciała *pemphigus* w naskórku w klasie IgG (++) i składową dopełniacza (++) . Miano przeciwciał w surowicy w badaniu metodą IIF wynosiło 160 na przelyku małpy i 320 na przelyku świnki morskiej. W badaniu surowicy metodą ELISA wskaźnik anty-Dsg 1 kształtował się na poziomie 150, natomiast wskaźnik dla anty-Dsg 3 znajdował się poniżej punktu odcięcia.

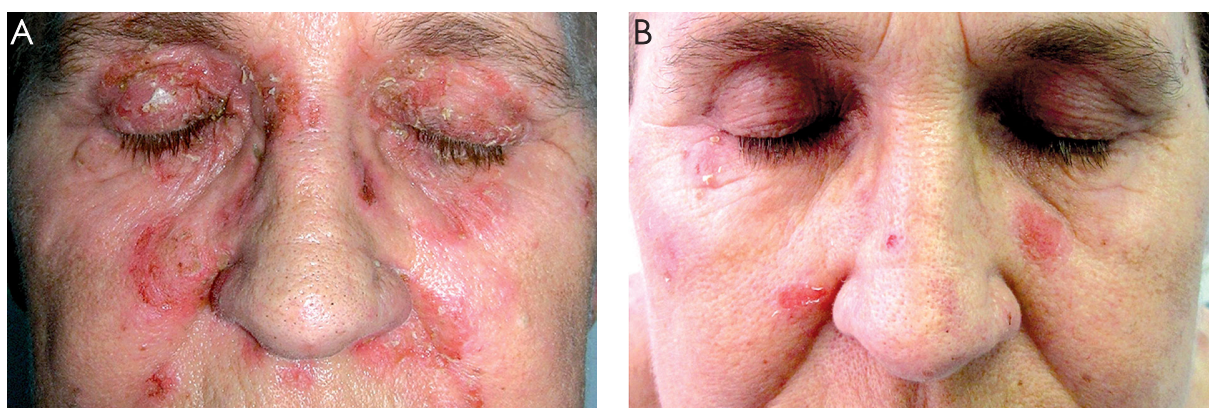
W związku z nieprzebraniem przez pacjentkę zaleceń lekarskich oraz rozwinięciem erytrodermii w przebiegu PF włączono leczenie rytuksymabem w schemacie obejmującym 2 wlewy po 1 g podane w odstępie 14-dniowym, z dobrą tolerancją. Po 4 miesiącach od pierwszego wlewu zaobserwowano znaczącą poprawę kliniczną z ustąpieniem około 50% zmian. Pacjentka nie zgłosiła się na kolejne wizyty kontrolne, poinformowała jedynie telefonicznie, że stan jej skóry jest dobry.

Przed pierwszym wlewem rytuksymabu, po 2 tygodniach oraz po 4 miesiącach wykonano dodatkowo badanie wybranych zmian skórnych metodą refleksyjnej mikroskopii konfokalnej (ang. *reflectance confocal microscopy* - RCM). Przed leczeniem obserwowano liczne komórki akantoliczne na poziomie warstwy ziarnistej z towarzyszącym nasilonym naciekiem limfocytarnym. Po 2 tygodniach uwagę zwracało całkowite ustąpienie nacieku zapalnego. Widoczna pozostawała mała szczelina śródskórkowa bez towarzyszących komórek akantolitycznych. Stwierdzono również zatarcie charakterystycznej struktury plastra miodu, co jest typowe



Ryc. 1. Przypadek nr 1. Pacjent z pęcherzycą liściastą przed podaniem rytuksymabu (A, C) i 8 miesięcy po pojedynczym cyklu tego leku w monoterapii (B, D)

Fig. 1. Case no 1. Patient with pemphigus foliaceus before (A, C) and 8 months after a single cycle of rituximab monotherapy (B, D)



Ryc. 2. Przypadek nr 2. Pacjentka z pęcherzycą liściastą przed podaniem rytuksymabu (A) i 4 miesiące po pojedynczym cyklu tego leku w monoterapii (B)

Fig. 2. Case no 2. Patient with pemphigus foliaceus before (A) and 4 months after a single cycle of rituximab monotherapy (B)

dla zmian pęcherzycowych w okresie gojenia (ryc. 3A, B). Po 4 miesiącach obserwowane zmiany były całkowicie zagojone.

OMÓWIENIE

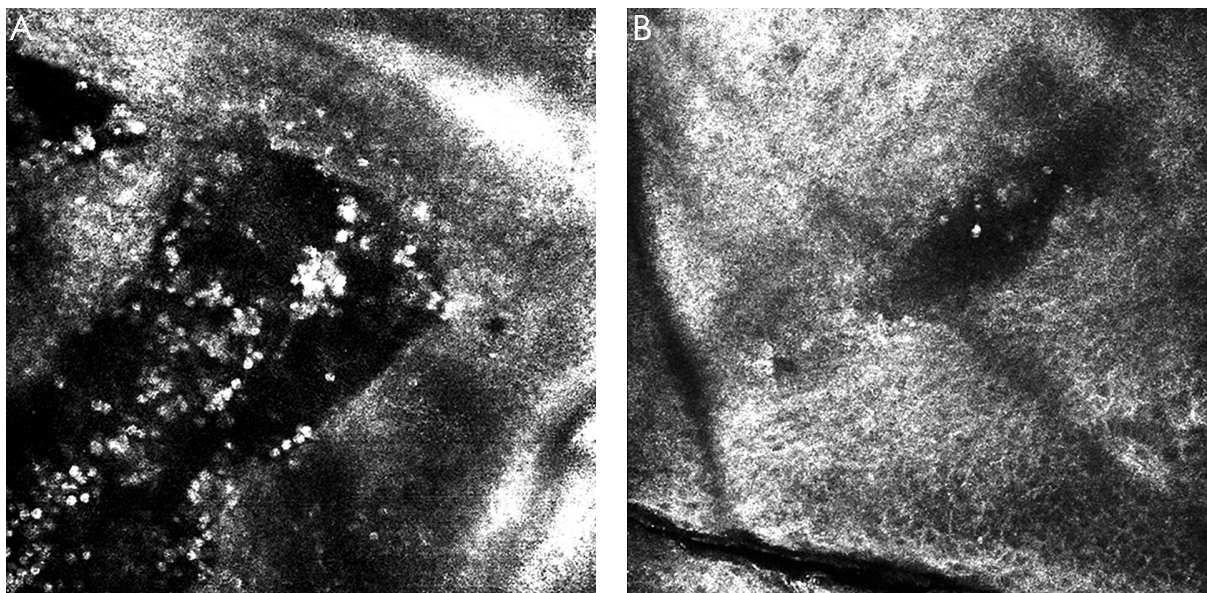
W PV i PF rytuksymab był stosowany dotychczas głównie jako lek adiuwantowy, a także u pacjentów opornych na inne metody leczenia [17, 18, 36]. W dotychczas opublikowanych pracach dotyczących stosowania tego leku w terapii PV i PF opisywano stosowanie obydwu przedstawionych schematów terapeutycznych [31]. Dawki i schematu terapeutycznego nie modyfikowano niezależnie od jednoczesnego stosowania glikokortykosteroidów [21, 33, 34], metotreksatu [12, 35], cyklofosfamidu [12, 34, 35], azatiopryny [28] lub mykofenolanu mofetylu [28].

Leczenie przypadków własnych PF przeprowadzono według schematu zarejestrowanego dla reumatoidalnego zapalenia stawów obejmującego 2 wlewy po 1 g podane w odstępie dwutygodniowym. Wlew rytuksymabu był poprzedzony premedykacją złożoną z preparatu glikokortykosteroidu (100 mg prednizolonu *i.v.*), leku przeciwhistaminowego (2 mg klemastyny *i.v.*) oraz leku przeciwgorączkowego (1 g paracetamolu *p.o.*), podaną 30 minut przed wlewem. Początkowa prędkość wlewu wynosiła 50 mg/godz. i przy dobrej tolerancji leczenia była zwiększana co 30 minut o 50 mg/godz.

do maksymalnej 400 mg/godz., zgodnie z wcześniej opublikowanym schematem postępowania [27, 28].

Przed podaniem rytuksymabu należy przeprowadzić badania kwalifikujące do jego stosowania. W 2007 roku Szechiński i wsp. [27] opracowali polski konsensus dotyczący stosowania tego leku w leczeniu osób chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, zawierający m.in. wykaz badań zalecanych przed rozpoczęciem terapii. Należą do nich: kwalifikacja internistyczna (z oceną wydolności układu krążenia), kontrolne badanie ginekologiczne (u kobiet) z uwzględnieniem badań dodatkowych sutków, mammografii lub badania ultrasonograficznego (USG), badanie rentgenograficzne (RTG) klatki piersiowej, elektrokardiograficzne (EKG), próba tuberkulinowa. Ponadto wykaz ten zawiera następujące badania laboratoryjne: morfologia krwi obwodowej z rozmazem mikroskopowym, odczyn Biernackiego (OB), oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein* – CRP), kreatyniny, elektrolitów, immunoglobulin, aktywności aminotransferaz, obecności antygeny HBs, przeciwciał anti-HCV we krwi oraz badanie ogólne moczu [27]. Dodatkowo niektórzy autorzy zalecają oznaczenie liczby oraz fenotypu limfocytów B i T we krwi obwodowej, ocenę proteinogramu oraz wykonanie badań wykluczających zakażenie HIV [28].

U pacjentów leczonych rytuksymabem należy także wykonywać co 2 miesiące badania kontrolne: ocenę stanu ogólnego i badania dodatkowe, tj. morfologię z rozmazem mikroskopowym, OB, CRP,



Ryc. 3. Pęcherz śródskórny w badaniu metodą refleksyjnej mikroskopii konfokalnej przed leczeniem (A), liczne komórki akantolizacyjne z towarzyszącym naciekiem limfocytarnym. W okresie gojenia (B) widoczna jest jedynie szczelina śródskórna bez towarzyszącego nacieku zapalnego i z pojedynczymi komórkami akantolizacyjnymi. Naskórek w okresie gojenia pozbawiony jest charakterystycznej struktury „plastra miodu”

Fig. 3. Intra-epidermal blister in reflectance confocal microscopy before treatment (A) with numerous acantholytic cells and lymphocytic infiltration. In the healing phase (B) only an intraepidermal cleft is visible with a few acantholytic cells, but no inflammatory infiltrate. Epidermis during the healing phase does not retain the characteristic honeycomb structure

aktywność aminotransferaz i stężenie kreatyniny. Po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia zaleca się oznaczenie stężenia immunoglobulin, wykonanie badania EKG, a po 12 miesiącach kontrolnego badania RTG klatki piersiowej [27].

Dotychczasowe doniesienia piśmiennictwa dotyczące leczenia pęcherzycy rytuksymabem są opisami pojedynczych przypadków oraz małych grup pacjentów. Peterson i Chan dokonali sumarycznej analizy doniesień na temat stosowania tego leku w autoimmunologicznych chorobach pęcherzowych i podsumowali doświadczenia dotyczące 71 osób [36]. Grupa obejmowała: 51 chorych na PV, 1 na pęcherzycę bujającą, 9 na PF, 5 na pęcherzycę paraneoplastyczną, 4 z nabytym pęcherzowym oddzieleniem się naskórka i 1 z pemfigoidem pęcherzowym z jednoczesnym występowaniem choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft versus host disease* – GVHD). Autorzy podkreślają, że po zastosowanym leczeniu u 69% pacjentów obserwowano całkowitą remisję (ustąpienie wszystkich zmian skórnych i śluzówkowych), a u 25% – remisję częściową. U 6% chorych odnotowano progresję choroby. W tej grupie, liczącej 71 pacjentów, podczas pięcioletniej obserwacji stwierdzono 6 zgonów (w tym 4 osób z pęcherzycą paraneoplastyczną).

Pfütze i wsp. [3] porównali skuteczność metody immunoabsorpcji i rytuksymabu stosowanych jako leczenie adiuwantowe w terapii PV. U 11 osób z PV, głównie z postacią śluzówkową oporną na terapię, w leczeniu zastosowano klasyczne preparaty glikokortykosteroidów z azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu. U 6 chorych zastosowano leczenie adiuwantowe metodą immunoabsorpcji, a 5 osobom podano rytuksymab. Po 6 miesiącach obserwacji stwierdzono utrzymywanie się odpowiedzi klinicznej i zmniejszenie stężenia przeciwciał przeciwko Dsg 3 w obu grupach, co pozwoliło na znaczącą redukcję dawek przyjmowanego przewlekłe prednizolonu z 0,4 mg/kg m.c. do 0–0,1 mg/kg m.c. w przypadku immunoabsorpcji oraz z 0,4–0,5 mg/kg m.c. do całkowitego odstawienia glikokortykosteroidów po 6–12 miesiącach w przypadku zastosowania rytuksymabu. W grupie osób leczonych metodą immunoabsorpcji zaobserwowano szybszą odpowiedź terapeutyczną (po około 3 miesiącach), ale jednocześnie częstsze i szybsze nawroty w porównaniu z pacjentami leczonymi rytuksymabem [2].

Ahmed i wsp. zastosowali leczenie rytuksymabem u 11 osób z pęcherzycą według następującego protokołu: trzy infuzje w dawce 375 mg/m² p.c. we wlewie w odstępach tygodniowych oraz czwarty wlew w tej samej dawce w połączeniu z IVIG (ludzkich immunoglobulin) w dawce 2 g/kg m.c. [2, 37]. Schemat powtórzono w kolejnym miesiącu leczenia, następnie w trzecim, czwartym, piątym i szóstym

miesiącu podawano tylko 1 dawkę rytuksymabu i immunoglobulin. Łącznie u każdego z pacjentów zastosowano 12 wlewów rytuksymabu i 6 wlewów immunoglobulin przez 6 miesięcy. W kolejnych miesiącach stosowano wlewy immunoglobulin do czasu unormowania się poziomu limfocytów B. U 82% pacjentów uzyskano całkowitą remisję choroby [2], co może wskazywać, że ten schemat z bardzo licznymi infuzjami rytuksymabu nie ma znaczącej przewagi nad stosowaniem przez innych autorów mniejszych dawek leku.

Menezes i wsp. [1] przedstawili chorego na PV leczonego nieskutecznie przez 4 lata prednizonem w dawce 1 mg/kg m.c., prednizonem z azatiopryną w dawce 2–4 mg/kg m.c., następnie mykofenolanem mofetylu, cyklosporyną A oraz wlewami immunoglobulin w dawce 2 g/kg m.c. U pacjenta wdrożono leczenie rytuksymabem w schemacie obejmującym 4 infuzje po 375 mg/m² p.c. Po 2 miesiącach zaobserwowano poprawę jego stanu klinicznego oraz obniżenie poziomu przeciwciał przeciwko Dsg 3. Po uzyskaniu remisji odstawiono leczenie immunosupresyjne. U pacjenta nie obserwowano nawrotów podczas dwuletniej obserwacji [1].

Hertl i wsp. sugerują, że zasadne jest włączenie rytuksymabu (w schemacie obejmującym 4 infuzje po 375 mg/m² p.c. we wlewie) po 3 miesiącach nieskutecznego leczenia glikokortykosteroidami w skojarzeniu z klasycznym lekiem immunosupresyjnym, takim jak cyklofosfamid, azatiopryna, mykofenolan mofetylu lub innymi [31, 38]. Należy dodać, że klasyczne leczenie immunosupresyjne daje remisję kliniczną u 43% chorych stosujących terapię skojarzoną kortykosteroidami i azatiopryną, u 58% osób leczonych kortykosteroidami i cyklosporyną oraz u 88% pacjentów po terapii kortykosteroidami i cyklofosfamidem [39]. Można z tego pośrednio wnioskować, że według niemieckich autorów powyżej 12% chorych na PV powinno otrzymać rytuksymab. Biorąc pod uwagę bardzo ograniczone piśmiennictwo dokumentujące długotrwałą skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tego leku w pęcherzycy, to stanowisko wydaje się przedwczesne.

Eming i wsp. [40] opisali 11 osób z PV przyjmujących rytuksymab po nieskutecznym leczeniu immunosupresyjnym (prednizolon w dawce 0,5–1 mg/kg m.c., azatiopryna w dawce 1,5–2,5 mg/kg m.c., mykofenolan mofetylu w dawce 2–3 g/dobę). Zastosowano dawkę 4 × 375 mg/m² p.c. w odstępach 7-dniowych. Podczas 12-miesięcznej obserwacji u wszystkich pacjentów obserwowano zmniejszenie stężenia przeciwciał przeciwko Dsg 3 do 30–40% wartości wyjściowej. Całkowitą remisję kliniczną osiągnięto u 8 z 12 osób (66%). U 3 chorych obserwowano nawrót kliniczny poprzedzony zwiększeniem stężenia przeciwciał przeciwko Dsg 3 [40].

Zależność czasowa między zwiększeniem stężenia przeciwciał pęcherzycowych a nasileniem zmian śluzówkowych i skórnych w pęcherzycy jest fenomenem dobrze znanym z klasycznego leczenia immunosupresyjnego tej choroby. Typowo też, dopiero wiele miesięcy po uzyskaniu remisji klinicznej, u pacjentów obserwuje się negatywizację serologiczną. W opisywanych przypadkach uzyskano negatywizację serologiczną 4 miesiące po włączeniu rytuksymabu, jeszcze przed uzyskaniem remisji klinicznej. To nietypowe zjawisko można tłumaczyć szybkim zahamowaniem przez lek produkcji nowych, patogennych przeciwciał pęcherzycowych przez krążące komórki CD20⁺, podczas gdy obserwowana aktywność kliniczna wiąże się z utrzymywaniem się w naskórku przeciwciał pęcherzycowych.

Carr i Heffernan [41] zebrali opublikowane w latach 2002–2007 prace dotyczące leczenia rytuksymabem 40 osób z pęcherzycą, spośród których u 30 chorych na PV i 2 na PF uzyskano zadowalający efekt terapeutyczny. Większość pacjentów leczono w cyklu obejmującym 4 wlewy w dawce 375 mg/m² p.c. podane w odstępach jednodobowych. Odpowiedź na leczenie obserwowano zazwyczaj w pierwszych 2–6 tygodniach po wdrożeniu leczenia. Tolerancja terapii zwykle była dobra, opisano jednak 4 ciężkie powikłania – zapalenie płuc, septyczne zapalenie stawów biodrowych, posocznice oraz zapalenie płuc o etiologii *Pneumocystis carinii* zakończone zgonem [41]. Interpretacja tej analizy jest trudna, gdyż rytuksymab stosowano w skojarzeniu z różnymi klasycznymi lekami immunosupresyjnymi.

Joly i wsp. [42] włączyli leczenie rytuksymabem u osób z PV w schemacie 4 × 375 mg/m². Całkowitą remisję uzyskano u 86% pacjentów (u 18 z 21) podczas obserwacji trwającej od 3 do 36 miesięcy, z czego u 38% odstawił się na steroidoterapię. Z powikłań zaobserwowano wystąpienie 2 infekcji oraz 1 zgon spowodowany sepsą [31, 42].

Goh i wsp. opisali 5 chorych na PV, u których zastosowano leczenie rytuksymabem w schemacie 4 × 375 mg/m². Całkowitą remisję (ustąpienie zmian na błonach śluzowych i możliwość odstawienia leczenia immunosupresyjnego) uzyskano u 1 chorego z postacią śluzówkową PV. U 2 pacjentów opisano całkowitą remisję zmian skórnych i śluzówkowych, ale z koniecznością kontynuowania leczenia immunosupresyjnego w dawkach zredukowanych co najmniej o połowę. Odpowiedź na leczenie pojawiała się 2–8 miesięcy, poprawa utrzymywała się w czasie 13–18 miesięcy obserwacji. U pozostałych 2 osób mimo terapii nastąpiła progresja choroby. Z zaobserwowanych działań niepożądanych u 1 pacjenta wystąpiła późno rozwijająca się neutropenia (> 30 dni od ostatniego wlewu rytuksymabu),

a u innego pacjenta doszło do rozwoju infekcji cytomegalowirusem po 11 tygodniach od ostatniego wlewu [43].

Craythorne i wsp. [44] opisali kilkudziesięcioletnie remisje po zastosowaniu rytuksymabu u 6 osób z PV. Autorzy podawali lek we wlewach cotygodniowych przez 8 tygodni (375 mg/m²), a następnie raz w miesiącu (przez 4–10 miesięcy), jednocześnie odstawiając wcześniej stosowane nieskuteczne leczenie immunosupresyjne glikokortykosteroidami i lekami adiuwantowymi.

Większość publikacji dotyczy zastosowania rytuksymabu w przebiegu PV lub mieszanych grup złożonych z PV i PF.

Schmidt i wsp. przedstawili 2 przypadki skutecznej terapii chorych na PF rytuksymabem. U jednego z pacjentów jedynym leczeniem dodatkowym był puls deksametazonu (100 mg przez 3 kolejne dni) podany 2 tygodnie od zakończenia wlewów rytuksymabu [45].

Connelly i wsp. [46] opisali 21-miesięczną dziewczynkę hospitalizowaną z powodu erythrodermii w przebiegu PF. Początkowo dziecko leczono pulsami metyloprednizolonu, wlewami immunoglobulin, następnie mykofenolanem mofetylu. Ponieważ po 3 miesiącach nie uzyskano satysfakcjonującej odpowiedzi terapeutycznej podjęto decyzję o wdrożeniu terapii rytuksymabem w dawce 375 mg/m². Łącznie podano 12 infuzji, uzyskując całkowite ustąpienie zmian skórnych po 4 tygodniach leczenia oraz obniżenie miana autoantyciał pęcherzycowych mierzonych metodą IIF z 1280 do 160 po 5 wlewach i 16 po 7 wlewach [46].

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi leczenia rytuksymabem są reakcje związane z wlewem, np. bóle głowy, nudności, rumień i świąd skóry, przejściowa gorączka, bóle brzucha i obniżenie ciśnienia tętniczego [41, 47].

Częstość występowania infekcji w grupie osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych rytuksymabem oszacowano na 35% w porównaniu z 28% infekcji, które wystąpiły w grupie otrzymujących placebo [41]. Ciężkie infekcje zaobserwowano u 2% pacjentów stosujących rytuksymab i u 1% osób otrzymujących placebo [41]. Saillot i wsp. stwierdzili w grupie 745 osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych preparatem anti-CD20 17 przypadków (2%) ciężkich infekcji – 5 przypadków zapalenia płuc (w tym 2 spowodowane zakażeniem *Pseudomonas aeruginosa*), 2 przypadki bakteryjnego zapalenia stawów (w tym 1 spowodowany przez *Staphylococcus aureus*), 3 przypadki odmiedniczkowego zapalenia nerek, 2 zapalenia jelit, 1 przypadek zapalenia nędrzy, 1 przypadek zapalenia skóry i tkanki podskórnej i 1 przypadek ostrego zapalenia wątroby typu B. Jedna z osób zmarła w wyniku zapalenia płuc. Nie zaob-

serwowano żadnych przypadków zakażeń oportunistycznych (w tym gruźlicy) [47]. Niektórzy autorzy podkreślają, że ciężkie działania niepożądane występują również podczas klasycznego leczenia immunosupresyjnego, w tym w szczególności stosowania glikokortykosteroidów [48].

W grupie osób z chorobami autoimmunologicznymi leczonych rytuksymabem opisano przypadki wystąpienia wieloogniskowej postępującej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy* – PML) [41, 47]. Dotyczyły one 2 osób z toczniem rumieniowatym układowym, 1 osoby z reumatoidalnym zapaleniem stawów, 1 z pancytopenią o podłożu autoimmunologicznym i 1 z autoimmunologiczną małopłytkowością [47, 49]. U pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi oceniano zwiększenie ryzyka zachorowania na PML związanego z wprowadzeniem do rutynowego leczenia tej choroby rytuksymabu i stwierdzono, że ryzyko to wynosi 2,2 przypadku na 1000 pacjentolat [7].

Dotychczasowe dane nie wskazują na zwiększenie ryzyka rozwoju nowotworów litych u chorych leczonych rytuksymabem. Uważa się jednak, że z taką terapią wiąże się zwiększone ryzyko zachorowania na raki skóry [28, 47]. Może to wskazywać na zasadność dożywotniej regularnej kontroli dermatologicznej u pacjentów, którzy otrzymali rytuksymab, podobnie jak ma to miejsce w przypadku innych leków o działaniu immunosupresyjnym.

Ponowna terapia rytuksymabem najczęściej jest włączana po około 6-12 miesiącach od ostatniego wlewu. Za przerwę minimalną uznaje się czas 16 tygodni [27]. Opisany w piśmiennictwie okres generowania odpowiedzi na leczenie w chorobach autoimmunologicznych wynosi 1-20 tygodni, a poprawa utrzymuje się średnio 3-36 miesięcy [43].

Nie powinno się wdrażać ponownie terapii u pacjentów, u których: leczenie rytuksymabem nie przyniosło satysfakcjonującego efektu, zaistniały okoliczności stanowiące przeciwwskazania do kontynuacji terapii, nie nastąpiła normalizacja poziomów immunoglobulin w surowicy oraz gdy liczba komórek CD4⁺ jest mniejsza niż 100/cm³ [28].

PODSUMOWANIE

Należy stwierdzić, że rytuksymab może stanowić nową, obiecującą formę farmakoterapii PV i PF. Lek ten najczęściej podawany jest w skojarzeniu ze standardowymi lekami immunosupresyjnymi jako leczenie adiuwantowe, jednak w niektórych sytuacjach, m.in. przeciwwskazań do terapii klasycznej lub w przypadku wystąpienia działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia glikokortykosteroidami, może być wykorzystany

w monoterapii. Dalsze badania dotyczące długofalowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu w leczeniu pęcherzycy pozwolą na ewentualne sformułowanie precyzyjnych wskazań do tej metody terapii.

Praca współfinansowana w ramach projektu badawczego Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego Nr N N402 371538.

Bardzo dziękujemy wszystkim lekarzom, którzy uczestniczyli w leczeniu pacjentów rytuksymabem, w szczególności Joannie Czuwarze, Małgorzacie Maj, Patrycji Panasiuk, Marcie Sar-Pomian, Monice Słowińskiej, Elżbiecie Szymańskiej, Pawłowi Traczewskiemu, Oldze Warszawik, pani mgr Annie Wiergowskiej i zespołowi pielęgniarek uczestniczących w terapii.

Piśmiennictwo

1. Menezes N., Leite I., Tente D., Couceiro A., Baptista A., Valera P.: Pemphigus vulgaris – still a difficult disease to treat. *Int J Dermatol* 2010, 301, 230-232.
2. Mignogna M.D., Fortuna G., Leuci S.: Oral pemphigus. *Minerva Stomatol* 2009, 58, 501-518.
3. Pfütze M., Eming R., Kneisel A., Kuhlmann U., Hoyer J., Hertl M.: Clinical and immunological follow-up of pemphigus patients on adjuvant treatment with immunosorption or rituximab. *Dermatology* 2009, 218, 237-245.
4. Strowd L.C., Taylor S.L., Jorizzo J.L., Namazi M.R.: Therapeutic ladder for pemphigus vulgaris: emphasis on achieving complete remission. *J Am Acad Dermatol* 2011, 64, 490-494.
5. Cianchini G., Corona R., Frezzolini A., Ruffelli M., Didoona B., Puddu P.: Treatment of severe pemphigus with rituximab: report of 12 cases and a review of the literature. *Arch Dermatol* 2007, 143, 1033-1038.
6. Schmidt E., Goebeler M., Zillikens D.: Rituximab in severe pemphigus. *Ann N Y Acad Sci* 2009, 1173, 683-691.
7. Kardynal A., Rudnicka L.: Rytuksymab w leczeniu tocznia rumieniowatego układowego. Część I. Podstawy teoretyczne. *Pol Merkuriusz Lek* 2010, 29, 131-134.
8. Bil J., Winiarska M.: Molekularne mechanizmy aktywności terapeutycznej rytuksymabu – przeciwciała monoklonalne anty-CD20. *Post Biol Kom* 2007, 2, 335-359.
9. Gürçan H.M., Keskin D.B., Stern J.N., Nitzberg M.A., Shekhani H., Ahmed A.R.: A review of the current use of rituximab in autoimmune diseases. *Int Immunopharmacol* 2009, 9, 10-25.
10. Garcia-Carrasco M., Jiménez-Hernandez N., Escárcega R.O., Mendoza-Pinto C., Galarza-Maldonado C., Sandoval-Cruz M. i inni.: Use of rituximab in patients with systemic lupus erythematosus: an update. *Autoimmun Rev* 2009, 8, 343-348.
11. Wardle E.N.: Systemic lupus erythematosus conundrums. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009, 20, 731-736.
12. Cartron G., Blasco H., Piantaud G., Watier H., Le Guellec C.: Pharmacokinetics of rituximab and its clinical use: thought for the best use? *Crit Rev Oncol Hematol* 2007, 62, 43-52.
13. Czuczman M.S., Olejniczak S., Gowda A., Kotowski A., Binder A., Kaur H. i inni.: Acquisition of rituximab resistance in lymphoma cell lines is associated with both global CD20 gene and protein down-regulation regulated at the pretranscriptional and posttranscriptional levels. *Clin Cancer Res* 2008, 14, 1561-1570.

14. **Friedberg J.W.:** Unique toxicities and resistance mechanisms associated with monoclonal antibody therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005, 329-334.
15. **Arkfeld D.G.:** The potential utility of B cell-directed biologic therapy in autoimmune diseases. *Rheumatol Int* 2008, 28, 205-215.
16. **Ring T., Kallenbach M., Praetorius J., Nielsen S., Melgaard B.:** Successful treatment of a patient with primary Sjögren's syndrome with rituximab. *Clin Rheumatol* 2006, 25, 891-894.
17. **Sailler L.:** Rituximab off label use for difficult-to-treat autoimmune diseases: reappraisal of benefit and risks. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008, 34, 103-110.
18. **Levesque M.C.:** Translational mini-review series on B cell-directed therapies: recent advances in B cell-directed biological therapies for autoimmune disorders. *Clin Exp Immunol* 2009, 157, 198-208.
19. **Haroon M., Devlin J.:** Rituximab as a first-line agent for the treatment of dermatomyositis. *Rheumatol Int* 2010 Mar 26.
20. **Mok C.C., Ho L.Y., To C.H.:** Rituximab for refractory polymyositis: an open-label prospective study. *J Rheumatol* 2007, 34, 1864-1868.
21. **Kowalewska B., Szechiński J., Roszkowska E.:** Wegener's granulomatosis effectively treated with rituximab: a case study. *Pol Arch Med Wewn* 2008, 118, 381-385.
22. **Wong C.F.:** Rituximab in refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: what is the current evidence? *Nephrol Dial Transplant* 2007, 22, 958-959.
23. **Terrier B., Launay D., Kaplanski G., Hot A., Larroche C., Cathébras P. i inni:** Safety and efficacy of rituximab in non-viral cryoglobulinemia vasculitis: data from the French AIR registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010, 62, 1787-1795.
24. **Alasfoor K., Alrasheed M., Alsayegh F., Mousa S.A.:** Rituximab in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Ann Hematol* 2009, 88, 239-243.
25. **Bussone G., Ribeiro E., Dechartres A., Viallard J.F., Bonnotte B., Fain O. i inni:** Efficacy and safety of rituximab in adults' warm antibody autoimmune haemolytic anemia: retrospective analysis of 27 cases. *Am J Hematol* 2009, 84, 153-157.
26. **Zent C.S., Call T.G., Shanafelt T.D., Tschumper R.C., Jelinek D.F., Bowen D.A. i inni:** Early treatment of high-risk chronic lymphocytic leukemia with alemtuzumab and rituximab. *Cancer* 2008, 113, 2110-2118.
27. **Szechiński J., Głuszko P., Kucharz E.J., Maśliński W., Samborski W., Tłustochowicz W. i inni:** Konsensus dotyczący stosowania rituksymabu w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia* 2007, 45: 115-119.
28. **Mariette X., Pham T., Sibilia J., Fautrel B., Gottenberg J.E., Goupille P. i inni:** Management of patients on rituximab in daily practice 2009. Dostępne na: <http://www.cri-net.com>.
29. **Jansson A.F., Sengler C., Kuemmerle-Deschner J., Gruhn B., Kranz A.B., Lehmann H. i inni:** B cell depletion for autoimmune diseases in paediatric patients. *Clin Rheumatol* 2011, 30, 87-97.
30. **Fuertes I., Guilabert A., Mascaró J.M., Iranzo P.:** Rituximab in childhood pemphigus vulgaris: a long-term follow-up case and review of the literature. *Dermatology* 2010, 221, 13-16.
31. **Hertl M., Zillikens D., Borradori L., Bruckner-Tuderman L., Burckhard A., Eming R. i inni:** Recommendations for the use of rituximab (anti-CD20 antibody) in the treatment of autoimmune bullous skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008, 6, 366-373.
32. **Schmidt E., Henning K., Mengede C., Zillikens D., Kromminga A.:** Immunogenicity of rituximab in patients with severe pemphigus. *Clin Immunol* 2009, 132, 334-341.
33. **Leandro M.J., Cambridge G., Edwards J.C., Ehrenstein M.R., Isenberg D.A.:** B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2005, 44, 1542-1545.
34. **Wache A., Gil L., Komarnicki L.:** Rytuksymab w hematologii i onkologii w perspektywie 10 lat doświadczeń. *Współcz Onkol* 2008, 4, 173-178.
35. **Strand V., Balbir-Gurman A., Pavelka K., Emery P., Li N., Yin M. i inni:** Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. *Rheumatology (Oxford)* 2006, 45, 1505-1513.
36. **Peterson J.D., Chan L.S.:** Effectiveness and side effects of anti-CD20 therapy for autoantibody-mediated blistering skin diseases: a comprehensive survey of 71 consecutive patients from the initial use to 2007. *Ther Clin Risk Manag* 2009, 5, 1-7.
37. **Ahmed A.R., Spigelman Z., Cavacini L.A., Posner M.R.:** Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2006, 355, 1772-1779.
38. **Li Y., Foshee J.B., Sontheimer R.D.:** Sustained clinical response to rituximab in a case of life-threatening overlap subepidermal autoimmune blistering disease. *J Am Acad Dermatol* 2011, 64, 773-778.
39. **Olszewska M., Kolacinska-Strasz Z., Sulej J., Labecka H., Cwikla J., Nastorska U. i inni:** Efficacy and safety of cyclophosphamide, azathioprine, and cyclosporine (ciclosporin) as adjuvant drugs in pemphigus vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2007, 8, 85-92.
40. **Eming R., Nagel A., Wolff-Franke S., Podstawa E., Debus D., Hertl M.:** Rituximab exerts a dual effect in pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol* 2008, 128, 2850-2858.
41. **Carr D.R., Heffernan M.P.:** Off-label uses of rituximab in dermatology. *Dermatol Ther* 2007, 20, 277-287.
42. **Joly P., Mouquet H., Roujeau J.C., D'Incan M., Gilbert D., Jacquot S. i inni:** A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med* 2007, 357, 545-552.
43. **Goh M.S., McCormack C., Dinh H.V., Welsh B., Foley P., Prince H.M.:** Rituximab in the adjuvant treatment of pemphigus vulgaris: a prospective open-label pilot study in five patients. *Br J Dermatol* 2007, 156, 990-996.
44. **Craythorne E., du Viver A., Mufti G.J., Warnakulasuriya S.:** Rituximab for the treatment of corticosteroid - refractory pemphigus vulgaris with oral and skin manifestations. *J Oral Pathol Med* 2011 Mar 9. doi: 10.1111/j.1600-0714.2011.01017.x. [Epub ahead of print].
45. **Schmidt E., Bröcker E.B., Goebeler M.:** Rituximab in treatment-resistant autoimmune blistering skin disorders. *Clinic Rev Allergy Immunol* 2008, 34, 56-64.
46. **Connelly E.A., Aber C., Kleiner G., Nousari C., Charles C., Schachner S.A.:** Generalized erythrodermic pemphigus foliaceus in a child and its successful response to rituximab treatment. *Pediatr Dermatol* 2007, 24, 172-176.
47. **Kardynał A., Rudnicka L.:** Rytuksymab w leczeniu tocznia rumieniowatego układowego. Część II. Doświadczenia kliniczne. *Pol Merkuriusz Lek* 2010, 29, 135-140.

48. **Emer J.J., Wolinsky C.:** Rituximab: a review of dermatological applications. *J Clin Aesthet Dermatol* 2009, 2, 29-37.
49. **Carson K.R., Evens A.M., Richey E.A., Habermann T.M., Focosi D., Seymour J.F. i inni:** Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events Reports project. *Blood* 2009, 113, 4834-4840.

Otrzymano: 26 IV 2011 r.

Zaakceptowano: 16 V 2011 r.