

Uso clínico do rituximabe em doenças autoimunes

Clinical use of rituximab for autoimmune diseases

Marcus Villander Barros de Oliveira Sá¹, Gustavo Henrique de Sá Miranda Cavalcante Filho¹, Luydson Richardson Silva Vasconcelos², Francisco José Trindade Barretto¹

RESUMO

Doenças autoimunes são doenças universais, e os diagnósticos e tratamentos primários são habitualmente iniciados por clínicos em enfermarias ou ambulatorios, antes de serem encaminhados a especialistas. Além disso, pacientes em uso de biológicos internados em hospitais gerais têm sido cada vez mais frequentes na prática clínica. Conhecer o perfil de segurança, as indicações e os efeitos colaterais dessas drogas deve ser preocupação dos clínicos. Neste trabalho, foi realizada revisão de literatura sobre terapia biológica com rituximabe no tratamento das principais doenças autoimunes sistêmicas da prática clínica: artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, vasculites relacionadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilo, púrpura trombocitopênica imune e espondilite anquilosante.

Descritores: Rituximab; Doenças autoimunes; Antígenos CD20; Autoimunidade; Anticorpos monoclonais

ABSTRACT

Autoimmune diseases are universal diseases and primary diagnosis and treatment are typically initiated by internists in wards or outpatient clinics before being referred to specialists. In addition, patients on use of biologicals hospitalized in general hospitals have been increasingly common in clinical practice. Knowing the safety profile, the indications, and the side effects of these drugs should be a concern for the internists as well. In this study, the literature review was performed on biological therapy with Rituximab for treating the main systemic autoimmune diseases of clinical practice: rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides, immune thrombocytopenic purpura, and ankylosing spondylitis.

Keywords: Rituximab; Autoimmune diseases; Antigens, CD20; Autoimmunity; Antibodies, monoclonal

INTRODUÇÃO

Rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20 do tipo IgG1 que atua destruindo os linfócitos B do sistema imunológico, por meio da ligação com o marcador de superfície CD20, e poupando as células que não possuem esse marcador, como as células-tronco e os plasmócitos.¹

Inicialmente aprovado em 1997 para o tratamento de linfoma não Hodgkin de células B,² o uso do rituxi-

mabe foi expandido para incluir doenças autoimunes, como artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES), vasculites relacionadas aos anticorpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), doenças de IGG4, púrpura trombocitopênica imune (PTI), entre outras. Uma vez que as células B se diferenciam e produzem imunoglobulinas, proteínas que exercem papel na patogênese das doenças autoimunes, especialmente as mediadas por anticorpo ou por imunocomplexo (reações de hi-

¹ Real Clínica Médica, Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

² Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, PE, Brasil.

Data de submissão: 9/7/2019. **Data de aceite:** 19/7/2019.

Autor correspondente: Marcus Villander Barros de Oliveira Sá. Rua Telles Júnior, 65 – Aflitos. CEP: 52050375 – Recife, PE, Brasil – Tel.: 55 (81) 3416-1090 – E-mail: marcusvillander@yahoo.com.br

Fonte de auxílio à pesquisa: nenhuma. **Conflitos de interesse:** nenhum.

Contribuição dos autores:

Concepção e delineamento do projeto: MVBOS e GHSMCF.

Coleta, análise e interpretação de dados: MVBOS e GHSMCF.

Redação e revisão crítica do manuscrito: MVBOS, GHSMCF, FJTB e LRSV.

Aprovação da versão final do manuscrito a ser publicada: MVBOS, GHSMCF, FJTB e LRSV.

persensibilidade tipo II e tipo III), a destruição dessas células de defesa pode resultar em controle de sintomas e/ou remissão de doença.

MÉTODOS

Trata-se de revisão não sistemática de literatura sobre mecanismo de ação, uso clínico e efeitos colaterais do rituximabe em doenças autoimunes com uso das bases de dados PubMed®, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), em português e inglês, com seleção de artigos publicados até 2017.

LINFÓCITO B

Os linfócitos B têm papel crítico na patogênese de várias doenças autoimunes por sua capacidade de produzir citocinas, apresentar antígenos, interagir com células T e se transformar em plasmócitos produtores de anticorpos.³⁻⁵ A perda da imunotolerância dessas células contribui para a patogênese das doenças autoimunes, principalmente as mediadas por imunocomplexos.^{4,6-9}

O linfócito B, desde as linhagens iniciais de amadurecimento como linfócito pré-B até o linfócito B maduro de memória, possui fosfoproteína transmembrana que reside nos domínios lipídicos da membrana plasmática denominada *cluster of differentiation 20* (CD20).¹⁰ O CD20 funciona como um canal condutor de cálcio que regula a ativação dos linfócitos B e sua progressão no ciclo celular,¹¹ deixando de existir quando os linfócitos B diferenciam-se em plasmócitos.

RITUXIMABE

Anticorpo monoclonal quimérico tipo IgG1 possui peso molecular de 145 kilodaltons e é composto de duas cadeias pesadas de 451 aminoácidos e duas cadeias leves de 213 aminoácidos.¹ Tem como alvo o CD20 do linfócito B e se liga a ela com uma afinidade de aproximadamente 8,0 nanômetros, promovendo sua ação citolítica.¹ Quando infundido em doses terapêuticas, é capaz de conduzir à rápida e completa depleção dos linfócitos B por meio dos seguintes mecanismos: indução de citotoxicidade mediada por anticorpo e dependente de complemento promovendo lise celular; impedimento da progressão do crescimento celular; estimulação da apoptose celular.^{12,13} A destruição do linfócito B pela interação do rituximabe com o CD20 leva à redução de imunoglobulinas e da apresentação antigênica ao linfócito T e pode resultar em controle de sintomas e/ou remissão de doenças imunomediadas.²

RITUXIMABE NO TRATAMENTO DE DOENÇAS AUTOIMUNES

Artrite reumatoide

O rituximabe foi aprovado em 2008 para pacientes com AR com doença moderada a grave que não respondem adequadamente a drogas antirreumáticas modificadoras de doença sintéticas e pelo menos um droga biológica, como o antifator de necrose tumoral alfa (anti-TNF- α). Dois ensaios clínicos comprovaram seu benefício. O primeiro, publicado em 2004, randomizou 161 pacientes em quatro grupos distintos: Grupo 1, rituximabe; Grupo 2, rituximabe + metotrexato; Grupo 3, rituximabe + ciclofosfamida e Grupo 4, manutenção do metotrexato (controle). O objetivo primário analisado foi melhora clínica em 24 semanas e o secundário, a melhora clínica em 48 semanas. O rituximabe associado ao metotrexato (Grupo 2) ou a ciclofosfamida (Grupo 3) foi mais eficaz que o metotrexato para o controle da doença após 24 semanas, e o grupo metotrexato + rituximabe manteve o benefício na semana 48.¹⁴

O segundo ensaio clínico, o REFLEX, publicado em 2006, verificou o uso do rituximabe em pacientes com AR refratário ao metotrexato e a pelo menos um anti-TNF- α . Randomizou 520 pacientes em dois grupos: Grupo 1, rituximabe + metotrexato, e Grupo 2, metotrexato + placebo. Após 24 semanas, os pacientes que fizeram uso do rituximabe apresentaram redução nos escores de atividade de doença e melhor qualidade de vida, além de melhora radiológica em 2 anos.¹⁵

Uma coorte prospectiva publicada em 2007 sugeriu que o rituximabe pode ser mais eficaz que um segundo inibidor de TNF- α em pacientes refratários a um primeiro anti-TNF- α .^{16,17} Estudo observacional retrospectivo publicado em 2014 mostrou que o rituximabe pode ser eficaz quando usado em monoterapia ou associado a metotrexato ou leflunomida em pacientes virgens de tratamento.¹⁸

A dosagem utilizada nos ensaios clínicos foi de 1.000mg de rituximabe por via intravenosa (IV) nos dias 0 e 14; retratamento foi geralmente administrado na semana 24, não podendo ser mais cedo do que 16 semanas.^{14,15}

A artrite reumatoide com anticorpos positivos (fator reumatoide – FR – e anticorpo anticitrulinado cíclico/anti – CCP) foi a primeira doença autoimune em que o rituximabe foi testado clinicamente, com base na natureza da doença associada a autoanticorpos. Os doentes com anticorpos negativos tiveram resposta clínica menos eficaz quando comparados com os doentes com anticorpos positivos. A resposta dos pacientes com AR com anticorpos negativos, ainda que menos eficiente, é

indicativa de que existem outros mecanismos em que os linfócitos B estão implicados na patogênese da doença, além da redução da produção de anticorpos.¹⁹

Resposta clínica eficaz também foi associada à depleção eficiente dos linfócitos B CD20 + e do fator reumatoide IgM, mas não aos títulos de anti-CCP. A recidiva foi invariavelmente associada com a repopulação dos linfócitos CD20+ em amostra de sangue periférico.¹⁹

As diretrizes do *American College of Rheumatology* preveem o rituximabe como alternativa para tratamento da AR refratária a uma droga modificadora de doença sintética, precedida ou não por um anti-TNF- α , enquanto as recomendações europeias e brasileiras só o recomendam em casos refratários a pelo menos uma droga biológica ou, em casos excepcionais, em pacientes com linfoma ou outras comorbidades que se beneficiem, per si, do rituximabe.²⁰⁻²²

Vasculites sistêmicas

Apesar de relatos de sucesso no tratamento de casos refratários de arterite de Takayasu, poliarterite nodosa e doença de Kawasaki, o rituximabe é mais eficaz no tratamento de vasculite dos pequenos vasos associado ao ANCA.²³ Três ensaios clínicos controlados demonstraram sua eficácia na indução e na manutenção do tratamento de casos graves de granulomatose com poliangiite (GPA; antigamente denominada granulomatose de Wegener) e de poliangeíte microscópica (PAM) associada a ANCA positivos como terapêutica de primeira linha combinada ao corticoide ou terapia de resgate para doença refratária à ciclofosfamida.²⁴⁻²⁷

Publicados em 2010, dois ensaios clínicos randomizados, RAVE e RITUXVAS, atestaram a eficácia do rituximabe nas vasculites ANCA positivas. O estudo RAVE, estudo de não inferioridade, randomizou 197 pacientes com PAM ou GPA e comparou eficácia do rituximabe (375mg/m² por 4 semanas) *versus* ciclofosfamida oral (2mg/kg). Os dois grupos tinham recebido pulsos com corticoide. O rituximabe foi mais eficaz que a ciclofosfamida em manter remissão de doença, permitindo desmame de corticoide em 6 meses de tratamento e sem acrescentar eventos adversos.²⁷ Em 2013, os autores publicaram seguimento dos pacientes do estudo RAVE demonstrando que um único curso do rituximabe manteve remissão de doença por 18 meses quando comparado com a indução por 6 meses com ciclofosfamida oral, seguida por azatioprina nos 12 meses subsequentes.²⁶ Os títulos do ANCA não se correlacionaram com eficácia do tratamento nos dois grupos.

O estudo RITUXVAS randomizou 44 pacientes com acometimento renal por PAM ou GPA em dois grupos, intervenção e controle, na proporção 3:1 respectiva-

mente.²⁸ O grupo intervenção recebeu 375mg/m² de rituximabe por 4 semanas consecutivas e 15mg/kg de ciclofosfamida venosa na primeira e terceira infusão do rituximabe. O grupo controle recebeu apenas ciclofosfamida venosa por 6 meses. Não houve superioridade do rituximabe sobre a ciclofosfamida em pacientes com doença renal, mas a taxa de remissão da doença foi semelhante nos dois grupos.²⁸ Não houve aumento de eventos adversos.

Em 2014, o estudo MAINRITSAN verificou a estratégia de manutenção de remissão de PAM ou GPA após terapia de indução com ciclofosfamida + corticoide. Randomizou 115 pacientes em completa remissão de doença em dois grupos que receberam rituximabe (500mg a cada 6 meses por 18 meses) ou azatioprina. O rituximabe manteve remissão sem recaídas graves no mês 28 em mais pacientes do que a azatioprina, sem aumentar efeitos adversos.²⁹

Redução de atividade da doença pareceu se correlacionar com a queda nos títulos do ANCA, ainda que não invariavelmente.²⁹ Inversamente, a depleção ineficiente em sangue periférico de células B e os títulos residuais de ANCA pareceram se associar com recidiva precoce da doença.³⁰

Até o momento, não existem estudos que atestem o benefício do rituximabe em pacientes com GPA eosinofílica (antigamente chamada de Churg-Strauss).³¹

O uso do rituximabe como alternativa ao tratamento de vasculites sistêmicas ANCA positivas já versa em consensos internacionais.³²

Lúpus eritematoso sistêmico

Estudos publicados em séries de casos e estudos abertos de fase I/II com pacientes lúpicos classificados como refratários à terapêutica padrão (ciclofosfamida ou micofenolato) demonstraram boa resposta ao uso do rituximabe, com taxas de controle parcial ou total que variam de 47% a 89%.³³⁻³⁶

Os resultados, no entanto, não foram tão encorajadores em dois grandes ensaios clínicos randomizados e controlados que avaliaram a resposta ao rituximabe em pacientes com e sem nefrite lúpica.^{37,38} Publicado em 2010, o ensaio clínico EXPLORER se propôs a estudar a eficácia e a segurança do rituximabe em pacientes com lúpus extrarrenal com atividade moderada a severa (um BILAG A ou dois BILAG B) em uso prévio de um imunossupressor associado ao corticoide. O objetivo primário avaliado era a redução da atividade de doença (BILAG C) sem novas recidivas. Não houve diferença estatística entre os grupos estudados com relação ao objetivo primário.³⁷ No entanto, em análise de subgrupo com afro-americanos e hispânicos, foi constatada melhora no objetivo

primário com a adição de rituximabe, o que sugere que esse grupo específico pode se beneficiar dessa terapia. Não houve diferença quanto a eventos adversos e tolerabilidade.³⁷ Apesar de o lúpus ser doença mediada por imunocomplexos e, portanto, potencialmente responsiva à inibição do linfócito B, não ficou definido o benefício do rituximabe no estudo EXPLORER. A heterogeneidade dos pacientes randomizados e a inclusão de pacientes com doença leve ou moderada, estáveis em uso de imunossupressão padrão e sem relato de falha terapêutica prévia poderia ser a causa da obtenção do resultado negativo. Na verdade, não é conhecido que, quando no curso da doença, a depleção de linfócitos B pode oferecer o maior benefício, e estudos abertos têm mostrado que os melhores resultados são com doença grave e/ou resistente à terapia padrão. Assim, excluindo os pacientes com LES grave e refratário, o EXPLORER pode ter reduzido as chances de encontrar benefício nos doentes tratados com rituximabe.³⁹ Por isso, conclusão definitiva sobre a eficácia do rituximabe não pode ser extraída do estudo EXPLORER. O fato de o rituximabe não ter se mostrado superior a outras terapias não significa que ele seja inferior aos outros imunossupressores ou não possa desempenhar papel importante como poupador de glucocorticoides ou de outros imunossupressores.³⁹

Em 2012, justificado pela elevada prevalência de nefrite relacionada ao lúpus e pelas taxas insatisfatórias de seu tratamento com medicamentos habituais, apesar de terapia agressiva, o estudo LUNAR estudou o efeito da adição do rituximabe à terapia inicial para nefrite lúpica proliferativa com micofenolato e corticoide.³⁸ Semelhante ao estudo EXPLORER, os resultados também não foram positivos. O objetivo primário do estudo era avaliar a remissão parcial ou completa da doença renal com a adição do rituximabe. Não houve diferença entre os grupos avaliados quanto ao objetivo primário, porém, nos pacientes que usaram o rituximabe, houve tendência a reduzir a proteinúria, melhorar a função renal e necessitar menos de terapia de resgate imunossupressora. Assim como o EXPLORER, no estudo LUNAR, os autores não recrutaram pacientes com doença refratária à terapia padrão (ciclofosfamida ou micofenolato), e metade dos pacientes tinha experimentado apenas um episódio de nefrite lúpica. A duração média, desde o diagnóstico até o estudo, foi assimetricamente distribuída (5,4 meses para placebo e 11,1 meses para o grupo rituximabe), o que pode ter sido responsável pelos resultados desfavoráveis. Além disso, o fato de ter sido dado aos dois grupos do estudo um tratamento eficaz (micofenolato titulada até 3.000mg ao dia, durante 4 semanas, e prednisolona 0,75mg/kg ao dia, durante 2 semanas), equivalente a CYC como terapia de indução e

de qualidade superior à azatioprina para terapia de manutenção na nefrite lúpica, pode ter contribuído para o baixo poder de detecção de eficácia do rituximabe. Ainda assim, as respostas parciais ocorreram no grupo de rituximabe e foram mantidas até 78 semanas. Rituximabe também reduziu significativamente os títulos do anticorpo anti-DNA dupla hélice e os valores do complemento e reduziu de maneira ainda mais significativamente a proteinúria. Também permitiu maior redução gradual da dose de glucocorticoides oral diária, e menos pacientes iniciaram nova droga imunossupressora antes da semana 52 (1,4% no grupo rituximabe e 11,1% no grupo controle). Os autores também concordaram que respondedores pareciam ter menos recaídas (*flares*) e reconstituir as células B mais rapidamente do que os não respondedores.^{38,39}

Em ambos os ensaios clínicos, a dose do rituximabe foi de 1.000mg nos dias 1, 15, 168 e 182 (esquema semelhante ao utilizado na AR).

Os modelos de ensaios clínicos de ambos, EXPLORER e LUNAR, foram subótimos. Eles, no entanto, conseguiram apresentar perfil de segurança favorável ao rituximabe em pacientes com LES, poupando de efeitos adversos, esteroides e outros imunossupressores e identificou vantagem na individualização do tratamento de LES em grupos que têm pior prognóstico, como afro-americanos e hispânicos.³⁷⁻³⁹

Diante dessa controvérsia ainda não totalmente esclarecida, as sociedades europeia, americana e brasileira de reumatologia autorizam o uso do rituximabe em lúpicos apenas em casos com doença grave e refratários à terapia padrão.⁴⁰⁻⁴³

Espondilite anquilosante

A espondilite anquilosante (EA) é uma entidade caracteristicamente soronegativa por causar inflamação no esqueleto axial sem a produção de autoanticorpos patogênicos. Na sacroileíte ativa e precoce, as células T e os macrófagos são dominantes nos infiltrados encontrados na cartilagem e no osso subcondral, sugerindo a importância da resposta imune celular nessa doença.⁴⁴ No entanto, infiltrações densas de linfócitos B na medula do osso subcondral foram também encontradas nesses pacientes.⁴⁵ Baseado nisso, o rituximabe foi testado em estudo preliminar em 20 pacientes com EA ativa. Foi observada eficácia significativa na semana 24 após a administração venosa de rituximabe em doentes virgens de tratamento com inibidores de TNF, mas não naqueles que já tinham falhado resposta a um inibidor de TNF.⁴⁶

Esses dados são insuficientes para indicar o rituximabe para tratamento da EA, que não deve ser utilizado com essa finalidade, até que novos estudos sejam publicados.⁴⁷⁻⁴⁹

Púrpura trombocitopenica imune

Rituximabe também tem sido utilizado como terapia de segunda linha no tratamento de PTI. A eficácia como segunda ou terceira linha de tratamento para PTI (ou seja, depois de glucocorticoides ou de glucocorticoides e esplenectomia, respectivamente) foi avaliada em uma revisão sistemática de estudos observacionais de 2007 (19 estudos, 313 pacientes adultos).⁵⁰ A maioria dos pacientes recebeu glucocorticoides previamente, e aproximadamente metade realizou esplenectomia. A contagem de plaquetas normalizou em 44% dos pacientes e aumentou para mais de 50.000/microL em 63% dos pacientes. O tempo médio para resposta foi de 5,5 semanas a partir da primeira dose de rituximabe, e a duração da resposta média foi de 11 meses;

Em não esplenectomizados, duas metanálises ilustraram a eficácia do rituximabe. Em 2015, metanálise de estudos randomizados que compararam rituximabe mais tratamento padrão contra somente o tratamento padrão (cinco ensaios; 463 pacientes) encontrou benefício modesto de rituximabe na melhora da contagem de plaquetas.⁵¹ Pacientes virgens de tratamento, bem como aqueles que tinham um curso prévio de glucocorticoides foram incluídos. O objetivo principal do estudo era analisar o aumento da contagem de plaquetas para valores acima de 100.000/microL, com duração média de 6 meses de observação. O objetivo principal foi atingido em 47% dos pacientes que receberam rituximabe e 33% dos controles. Uma resposta parcial (definido com contagem de plaquetas entre 30.000 e 50.000 / microL) ocorreu em 58% dos pacientes que receberam rituximabe em comparação com 47% dos controles. No ensaio com o maior acompanhamento, no entanto, as respostas foram semelhantes entre o rituximabe e o placebo. Esse ensaio distribuiu aleatoriamente 112 doentes com trombocitopenia grave persistente (contagem de plaquetas <30.000/microL) refratários a glucocorticoides para receber rituximabe ou placebo e encontrou respostas completas de 16% *versus* 7%.⁵² Resposta global, definida como evitar a esplenectomia, também não foi diferente (81% contra 73% para o rituximabe contra grupos placebo, respectivamente) após seguimento médio de aproximadamente 1,5 ano. A duração da resposta foi maior no grupo de rituximabe (36 *versus* 7 semanas).⁵² Em 2012, outra metanálise que incluiu estudos randomizados e observacionais em que os indivíduos não esplenectomizados foram tratados com rituximabe encontrou taxa de resposta global de 57% e plaquetas maior que 100.000/microL em 41%.⁵³ Embora a duração média da resposta ao rituximabe (cerca de 1 ano) tenha sido menor do que a esplenectomia, alguns indivíduos podem ter respostas de longa duração. Isso foi ilustrado em um

estudo que avaliou a duração da resposta em 72 adultos que tiveram uma resposta inicial ao rituximabe, que durou pelo menos 1 ano, e 66 crianças com resposta de qualquer duração.⁵⁴ Após 5 anos de observação, 21% dos adultos tiveram resposta continuada. Cabe ressaltar que, nesses estudos, foi utilizada apenas uma dose do rituximabe. É possível que doses repetidas de rituximabe a cada 6 meses (período de maior resposta) poderiam manter a resposta sustentada.

Efeitos adversos

O efeito colateral mais previsível do rituximabe é reação alérgica infusional dentro dos primeiros 30 a 120 minutos após infusão venosa da droga. Reações durante infusão são mais prováveis durante a primeira infusão, ocorrendo em até 30% a 45% dos pacientes.¹⁴ Os sintomas mais comuns são dor de cabeça, febre, calafrios, suores, erupções cutâneas, dispneia, hipotensão, náusea, rinite, prurido, astenia, dor nas costas e leve sensação de língua e garganta edemaciada (angioedema). Broncoespasmo e/ou hipotensão grave estão presentes em menos de 10% dos casos, e menos de 5% das reações são graves ou sugestivas de anafilaxia.⁵⁵ Os sinais e sintomas sugestivos de anafilaxia, como urticária, tosse repetitiva, chiado, aperto na garganta ou mudança de voz, devem ser procurados ativamente ao avaliar um paciente com reação a infusão. Em contraste, febre e dores musculares não são características de anafilaxia, e a presença delas sugere reação leve à infusão. Acredita-se que a maioria desses efeitos adversos esteja relacionada com a interação anticorpo-antígeno entre rituximabe (anticorpo) e CD20 (o antígeno) nos linfócitos B, resultando na liberação de citocinas que se encontravam dentro de células B. Na maioria dos pacientes, a reação adversa é leve, breve, sem sinais de anafilaxia e resolve completamente quando a infusão da droga é suspensa.

Hipogamaglobulinemia e aumento do risco de infecção são outros efeitos previsíveis e possíveis da imunossupressão com o rituximabe. Os níveis de gamaglobulina após curso terapêutico de rituximabe geralmente permanecem dentro da faixa normal, mas cursos repetidos da terapia estão associados a um risco crescente de hipogammaglobulinemia.^{15,54-57}

Uma metanálise de 2009 de três estudos, incluindo 1.143 pacientes com AR, não encontrou aumento de infecções graves associadas ao uso do rituximabe com ou sem metotrexato em comparação com metotrexato mais placebo,⁵⁸ mas outros estudos constataram que cursos repetidos de rituximabe podem estar associados com maior taxa de infecções graves.⁵⁹

O risco de infecções graves em doentes tratados com rituximabe aumenta com a idade,^{58,59} mas não é

conhecido até que ponto isso é um efeito da droga ou apenas reflexo do risco mais elevado de infecção em adultos idosos com doenças autoimunes. É prudente exercer um cuidado especial quando se considera repetição de um curso de rituximabe na presença de baixos níveis de IgG, em particular, se menos do que 500mg/dL (5g/L), ou na presença de outros fatores de risco para infecções repetidas ou graves, como idade avançada e uso de glucocorticoide. Os níveis de imunoglobulina devem ser medidos antes do tratamento e sempre que o retratamento for considerado. Eles também devem ser medidos se o paciente desenvolve quaisquer infecções graves ou recorrentes.

Apesar disso, não houve aumento na incidência de infecções oportunistas nos ensaios clínicos em AR, por exemplo. No entanto, há relatos de caso de infecção grave provocada por *Pneumocystis carinii*,⁶⁰ meningite criptocócica,⁶¹ colite por citomegalovírus⁶² e leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP).⁶³⁻⁶⁵ Deve-se considerar o diagnóstico de LEMP em qualquer paciente tratado com rituximabe que desenvolva novas manifestações neurológicas, apesar de esses eventos serem muito raros e estarem mais fortemente associados com deficiência de imunidade celular.

O rituximabe também tem sido associado com reativação da hepatite B entre os pacientes positivos para o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) ou positivos para o anticorpo contra o core da hepatite B (anti-HBc),⁶⁶ mas esse efeito adverso é mais comum entre os pacientes tratados para linfoma ou outras doenças malignas. O risco de reativação da hepatite B está aumentado mesmo nos pacientes com evidência sorológica de infecção por hepatite B já curada (anti-HBc positivo + anti-HBs positivo).⁶⁶ Todos os pacientes devem ser rastreados para HBsAg e anti-HBc antes de se iniciar o tratamento. Estudo de revisão publicado em 2011 sugere iniciar profilaxia para hepatite B em todos os pacientes portadores crônicos do vírus B (HBsAg+) e naqueles que tiveram contato prévio com vírus B (HBsAg negativos, com anti-HBc positivos)⁶⁷. É prudente consultar o especialista em hepatite B (infetologista ou hepatologista).⁶⁷ As drogas mais utilizadas para profilaxia são o tenofovir, entecavir ou, na ausência desses, a lamivudina.⁶⁸ O rituximabe deve ser descontinuado em doentes com reativação da hepatite B.^{67,68}

CONCLUSÃO

Até o momento, o rituximabe parece ter encontrado seu espaço no tratamento da artrite reumatoide e nas vasculites de pequenos vasos ANCA positivas. A literatura ainda não suporta o uso do rituximabe para tratamento de lúpus eritematoso sistêmico, com exceção

de casos graves e refratários. Igualmente, não há benefício com uso do rituximabe na espondilite anquilosante. Seu uso deve ser acompanhado por vigilância de quadros infecciosos, reativação do vírus da hepatite B e indução de imunodeficiência, especialmente no uso prolongado. Vigilância durante a infusão sempre deve ser instituída pelo risco de anafilaxia.

REFERÊNCIAS

1. Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood*. 1994;83(2):435-45. PMID: 7506951.
2. Maloney DG, Liles TM, Czerwinski DK, Waldichuk C, Rosenberg J, Grillo-Lopez A, et al. Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood*. 1994;84(8):2457-66. PMID: 7522629.
3. Chan OT, Hannum LG, Haberman AM, Madaio MP, Shlomchik MJ. A novel mouse with B cells but lacking serum antibody reveals an antibody-independent role for B cells in murine lupus. *J Exp Med*. 1999;189(10):1639-48. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.189.10.1639>
4. Lipsky PE. Systemic lupus erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity. *Nat Immunol*. 2001;2(9):764-6. doi: <https://doi.org/10.1038/ni0901-764>
5. Dörner T, Burmester GR. The role of B cells in rheumatoid arthritis: mechanisms and therapeutic targets. *Curr Opin Rheumatol*. 2003; 15(3):246-52. doi: <https://doi.org/10.1097/00002281-200305000-00011>
6. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol*. 2003;56(7):481-90. doi: <https://doi.org/10.1136/jcp.56.7.481>
7. Renaudineau Y, Pers JO, Bendaoud B, Jamin C, Youinou P. Dysfunctional B cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2004;3(7-8):516-23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2004.07.035>
8. Swaak T, Smeenk R. Clinical significance of antibodies to double stranded DNA (dsDNA) for systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Rheumatol*. 1987;6 Suppl 1:56-73. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02200721>
9. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349(16):1526-33. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021933>
10. Tedder TF, Engel P. CD20: a regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes. *Immunol Today*. 1994;15(9):450-4. doi: [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(94\)90276-3](https://doi.org/10.1016/0167-5699(94)90276-3)
11. Cragg MS, Walshe CA, Ivanov AO, Glennie MJ. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy. *Curr Dir Autoimmun*. 2005;8:140-74. doi: <https://doi.org/10.1159/000082102>
12. He D, Zhou H, Han W, Zhang S. Rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12):CD009130. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009130.pub2>. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12: CD009130.
13. Pescovitz MD. Rituximab, an anti-cd20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am J Transplant*. 2006;6(5 Pt 1): 859-66. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01288.x>
14. 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(25):2572-81. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032534>

15. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al.; REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2793-806. doi: <https://doi.org/10.1002/art.22025>
16. Scher JU. B-cell therapies for rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2012;70(3):200-3. PMID: 23259629.
17. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Kyburz D, Möller B, Dehler S, et al.; Physicians of the Swiss Clinical Quality Management Program for Rheumatoid Arthritis. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum.* 2007;56(5):1417-23. doi: <https://doi.org/10.1002/art.22520>
18. Richter A, Strangfeld A, Herzer P, Wilden E, Bussmann A, Listing J, et al. Sustainability of rituximab therapy in different treatment strategies: results of a 3-year followup of a German biologics register. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(11):1627-33. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.22327>
19. Moura RA, Graca L, Fonseca JE. To B or not to B the conductor of rheumatoid arthritis orchestra. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;43(3):281-91. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-012-8318-y>
20. Marston B, Palanichamy A, Anolik JH. B cells in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22(3):307-15. doi: <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283369cb8>
21. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):492-509. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573>
22. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(1):1-26. doi: <https://doi.org/10.1002/art.39480>
23. Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al.; Sociedade Brasileira de Reumatologia. Guidelines for the drug treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2013;53(2):158-83. Erratum in: *Rev Bras Reumatol.* 2013;53(3):319. Giorgio, Rina Dalva Neubarth [corrected to Giorgi, Rina Dalva Neubarth]. PMID: 23856794
24. Paroli M. Clinical use of biologics in vasculitis syndromes. *Biologics.* 2012;6:371-8. doi: <https://doi.org/10.2147/BTT.S37537>
25. Tarzi R, Pusey C. Vasculitis syndromes: RAVE about rituximab in ANCA vasculitis? *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(11):628-9. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.204>
26. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al.; RAVE-ITN Research Group. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2013;369(5):417-27. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213277>
27. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al.; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):221-32. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909905>
28. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al.; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):211-20. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909169>
29. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al.; French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014;371(19):1771-80. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404231>
30. Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, Peikert T, Sánchez-Menéndez M, Ytterberg SR, et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum.* 2012;64(11):3770-8. doi: <https://doi.org/10.1002/art.34584>
31. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, Moosig F, Guerry MJ, Amudala N, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(2):396-401. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206095>
32. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1583-94. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209133>. Erratum in: *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1480.
33. Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, Ehrenstein MR, Isenberg DA. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(12):1542-5. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei080>
34. Lu TY, Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein M, et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. *Arthritis Rheum.* 2009;61(4):482-7. doi: <https://doi.org/10.1002/art.24341>
35. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Nishimoto N, Miyasaka N, Sumida T, et al. A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* 2007;17(3):191-7. doi: <https://doi.org/10.1007/s10165-007-0565-z>
36. Ding HJ, Gordon C. New biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(3):405-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2013.04.005>
37. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):222-33. doi: <https://doi.org/10.1002/art.27233>
38. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al.; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):1215-26. doi: <https://doi.org/10.1002/art.34359>
39. Furtado J, Isenberg DA. Reprint of: B cell elimination in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol.* 146(2) 90-103. *Clin Immunol.* 2013;148(3):344-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2013.04.001>
40. Klumb EM, Silva CA, Lanna CC, Sato EI, Borba EF, Brenol JC, et al. [Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis, management and treatment of lupus nephritis]. *Rev Bras Reumatol.* 2015;55(1):1-21. Portuguese. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2014.09.008>
41. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIISIT). *Ann Rheum Dis.* 2007;66(1):34-45. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2005.044354>
42. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al.; European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association

- (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1771-82. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201940>
43. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al.; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(6):797-808. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.21664>
 44. Bollow M, Fischer T, Reissbauer H, Backhaus M, Sieper J, Hamm B, et al. Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis- cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(2):135-40. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.59.2.135>
 45. Appel H, Kuhne M, Spiekermann S, Ebhardt H, Grozdanovic Z, Köhler D, et al. Immunohistologic analysis of zygapophyseal joints in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2845-51. doi: <https://doi.org/10.1002/art.22060>
 46. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, Listing J, Appel H, Braun J, et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naïve patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(5):1290-7. doi: <https://doi.org/10.1002/art.27383>
 47. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):896-904. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2011.151027>
 48. Sampaio-Barros PD, Keiserman M, Meirelles ES, Pinheiro MM, Ximenes AC, Azevedo VJ, et al. Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da espondilite anquilosante. *Rev Bras Reumatol.* 2013;53(3):242-57.
 49. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(2):282-98. doi: <https://doi.org/10.1002/art.39298>
 50. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 2007;146(1):25-33. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-1-200701020-00006>
 51. Chugh S, Darvish-Kazem S, Lim W, Crowther MA, Ghanima W, Wang G, et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2015;2(2):e75-81. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00003-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00003-4)
 52. Ghanima W, Khelif A, Waage A, Michel M, Tjønnfjord GE, Romdhan NB, et al.; RITP study group. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9978):1653-61. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61495-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61495-1)
 53. Auger S, Duny Y, Rossi JF, Quittet P. Rituximab before splenectomy in adults with primary idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis. *Br J Haematol.* 2012;158(3):386-98. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09169.x>
 54. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, Stasi R, Cunningham-Rundles S, Godeau B, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2012;119(25):5989-95. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-393975>
 55. Popa C, Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC. Repeated B lymphocyte depletion with rituximab in rheumatoid arthritis over 7 yrs. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(4):626-30. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ke1393>
 56. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R, Bathon J, et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(12):3896-908. doi: <https://doi.org/10.1002/art.23059>
 57. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, Keystone EC, Fleischmann R, Furst DE, et al. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol.* 2010;37(3):558-67. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.090856>. Erratum in: *J Rheumatol.* 2010;37(10):2198.
 58. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):25-32. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2007.083188>
 59. Payet S, Soubrier M, Perrodeau E, Bardin T, Cantagrel A, Combe B, et al. Efficacy and safety of rituximab in elderly patients with rheumatoid arthritis enrolled in a French Society of Rheumatology registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(9):1289-95. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.22314>
 60. Teichmann LL, Woenckhaus M, Vogel C, Salzberger B, Schölmerich J, Fleck M. Fatal *Pneumocystis pneumonia* following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(8):1256-7. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken234>
 61. Wingfield T, Jani M, Krutikov M, Mayer J, Uriel A, Marks J, et al. Cryptococcal meningitis in an HIV-negative patient with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(9):1725-7. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker210>
 62. Vallet H, Houitte R, Azria A, Mariette X. Cytomegalovirus colitis and hypo-IgG after rituximab therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38(5):965-6. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.100818>
 63. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood.* 2009;113(20):4834-40. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-10-186999>
 64. Fleischmann RM. Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(11):3225-8. doi: <https://doi.org/10.1002/art.24906>
 65. Clifford DB, Ances B, Costello C, Rosen-Schmidt S, Andersson M, Parks D, et al. Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis. *Arch Neurol.* 2011;68(9):1156-64. doi: <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.103>
 66. Mitka M. FDA: Increased HBV reactivation risk with ofatumumab or rituximab. *JAMA.* 2013;310(16):1664. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281115>
 67. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, Burmester G, Dörner T, et al.; Rituximab Consensus Expert Committee. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):909-20. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2010.144998>
 68. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH; American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2016;63(1):261-83. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.28156>