

INTERSTICIJUMSKA BOLEST PLUĆA I BULOZNI PEMFIGOID POVEZANI SA PRIMENOM DIREKTNIH ORALNIH ANTIKOAGULANASA: PRIKAZ SLUČAJA DETEKCIJE SIGNALA ZASNOVANIH NA LITERATURI U FARMAKOVIGILANCI

SERIJA SLUČAJEVA

CASE SERIES

INTERSTITIAL LUNG DISEASE AND BULLOUS PEMPHIGOID ASSOCIATED WITH DIRECT ORAL ANTICOAGULANT USE: A CASE REPORT OF LITERATURE-BASED PHARMACOVIGILANCE SIGNAL DETECTION

Nikica Hadži-Nikolić¹

¹ PrimeVigilance, Beograd, Srbija

¹ PrimeVigilance, Belgrade, Serbia

SAŽETAK

Uvod/Cilj: Direktni oralni antikoagulansi (engl. *direct oral anticoagulants* – DOAC) značajno su unapredili prevenciju i lečenje tromboembolijskih poremećaja zahvaljujući predvidivoj farmakokinetici, pojednostavljenom doziranju i smanjenoj potrebi za monitoringom u poređenju sa antagonistima vitamina K. Međutim, sa sve većom kliničkom primenom, noviji dokazi ukazuju da DOAC lekovi mogu izazvati retke, ali klinički značajne nehemoragijske neželjene reakcije, kao što su intersticijska bolest pluća (engl. *interstitial lung disease* – ILD) i bulozni pemfigoid (BP). Cilj ove studije je da predstavi i kontekstualizuje ove slučajeve kako bi se povećala svest kliničara o retkim plućnim i dermatološkim neželjenim reakcijama povezanim sa DOAC terapijom.

Prikaz slučaja: Ova serija slučajeva prikazuje jedanaest starijih muškaraca kod kojih se razvila intersticijska bolest pluća (ILD) nakon primene apiksabana, dabigatrana ili edoksabana, pri čemu je vreme do pojave simptoma variralo od nekoliko dana do četiri godine. Kod većine pacijenata došlo je do poboljšanja nakon prekida leka i primene kortikosteroida, dok su dva slučaja imala fatalan ishod. Takođe je opisan detaljan slučaj buloznog pemfigoida povezanog sa primenom rivaroksabana kod 86-godišnjeg muškarca sa više pridruženih bolesti, koji se u potpunosti oporavio nakon prekida terapije rivaroksabanom i lečenja kortikosteroidima, bez ponovne pojave bolesti tokom jednogodišnjeg praćenja na apiksabanu.

Zaključak: Blagovremeno prepoznavanje i odgovarajuće zbrinjavanje ovih reakcija od presudnog su značaja za dobar ishod lečenja. Ova serija slučajeva posebno ističe važnost farmakovigilance i potrebu za daljim istraživanjima kako bi se razjasnili mehanizmi nastanka i faktori rizika koji doprinose razvoju ovakvih neželjenih reakcija.

Ključne reči: intersticijska bolest pluća, bulozni pemfigoid, direktni oralni antikoagulansi, novi oralni antikoagulansi, neželjene reakcije na lekove

ABSTRACT

Introduction/Objective: Direct oral anticoagulants (DOACs) have significantly improved the prevention and management of thromboembolic disorders owing to predictable pharmacokinetics, simplified dosing, and reduced monitoring compared to vitamin K antagonists. However, as clinical use increases, emerging evidence suggests that DOACs may also cause rare but clinically important non-hemorrhagic adverse events, such as interstitial lung disease (ILD) and bullous pemphigoid (BP). The aim of this study is to present and evaluate drug safety signal cases reported in the existing literature and to contextualize them in order to enhance clinician awareness of rare pulmonary and dermatologic adverse events associated with DOAC therapy.

Case report: This report describes signal detection of ILD in 11 elderly male patients following exposure to apixaban, dabigatran, or edoxaban, with latency periods ranging from several days to four years. Most patients showed clinical improvement following drug discontinuation and corticosteroid therapy; however, two experienced fatal outcomes. We additionally report a signal detection case of rivaroxaban-associated bullous pemphigoid in an 86-year-old male with multiple comorbidities, who fully recovered following rivaroxaban withdrawal and corticosteroid therapy, with no recurrence after one year of treatment with apixaban.

Conclusion: Prompt recognition and management are crucial for favorable outcomes. These cases underscore the importance of pharmacovigilance and the need for continued investigation to elucidate mechanisms and risk factors for such reactions.

Keywords: interstitial lung disease, bullous pemphigoid, direct oral anticoagulants, novel oral anticoagulants, adverse drug reactions

Autor za korespondenciju:

Nikica Hadži-Nikolić

PrimeVigilance

Đorđa Stanojevića 14, 11000 Beograd, Srbija

Elektronska adresa: nikica.hadzinikolic@primevigilance.com

Corresponding author:

Nikica Hadži-Nikolić

PrimeVigilance

14 Đorđa Stanojevića Street, 11000 Belgrade, Serbia

E-mail: nikica.hadzinikolic@primevigilance.com

Primljeno • Received: October 9, 2025; **Revidirano • Revised:** November 28, 2025; **Prihvaćeno • Accepted:** December 15, 2025; **Online first:** December 25, 2025

DOI: 10.5937/smcl6-62059

UVOD

Tromboembolijski poremećaji kao što su moždani udar izazvan atrijskom fibrilacijom, venska tromboembolija i plućna embolija i dalje predstavljaju glavne uzročnike globalnog morbiditeta i mortaliteta, zbog čega je antikoagulantna terapija neophodna u savremenoj kliničkoj praksi [1–3]. Iako su ovi agensi veoma efikasni, njihovu terapijsku korist uvek moramo sagledavati u skladu sa bezbednosnim rizicima, posebno rizikom od krvarenja, koje može biti blago do opasno po život [3].

Uvođenje direktnih oralnih antikoagulanasa (DOAC), kao što su apiksaban, dabigatran, edoksaban i rivaroksaban, promenilo je paradigmu upravljanja antikoagulantnom terapijom, omogućavajući predvidivu farmakokinetiku, fiksno doziranje, manje interakcija sa lekovima i hranom, kao i smanjenu potrebu za rutinskim laboratorijskim praćenjem [1,2]. Međutim, uprkos prednostima ističe se važnost kontinuiranog praćenja bezbednosti leka nakon njegovog stavljanja u promet, kako bi se uočile retke ili neočekivane neželjene reakcije [3–5].

Farmakovigilanca je posebno važna, jer klinička ispitivanja često ne traju dovoljno dugo, ne uključuju dovoljno raznovrsnu populaciju ili dovoljno veliki uzorak da bi se otkrili retki ili odloženi događaji [4,5]. Spontano prijavljivanje i opservacione studije omogućili su identifikovanje ranije nepoznatih neželjenih reakcija na DOAC, koje se javljaju i van okvira hemoragijskih reakcija. Kada je reč o ovakvim reakcijama, sve češće se izveštava o dva retka, ali klinički značajna neželjena efekta - intersticijskoj bolesti pluća (ILD) i buloznom pemfigoidu (BP) [4–7].

U vezi sa ovim bolestima, nedavno su posebnu pažnju privukla dva stanja: intersticijska bolest pluća (IBP) povezana sa upotrebom direktnih oralnih antikoagulanasa i bulozni pemfigoid izazvan upotrebom rivaroksabana [4–7]. Iako retke, ove neželjene reakcije predstavljaju dijagnostičke izazove i mogu biti nedovoljno prepoznate u kliničkoj praksi [4–7]. Njihovo uočavanje podvlači važnost kontinuirane farmakovigilance, postojanja svesti kod lekara i stalnog istraživanja šireg bezbednosnog profila DOAC lekova [4–7].

Za potrebe ovog pregleda sprovedena je pomoćna pretraga literature koristeći baze podataka PubMed, Web of Science i Google Scholar do marta 2025. godine. Uključeni su samo članci koji su prošli postupak recenziranja, studije slučaja, serije slučajeva, pregledi i analize iz oblasti farmakovigilance objavljene na engleskom jeziku. Dodatni izvori izdvojeni su manuelnim pregledom referentnih listi relevantnih članaka. Duplikati su uklonjeni, a studije su ocenjivane na osnovu njihovog fokusa na retke, nehemoragijske neželjene

INTRODUCTION

Thromboembolic disorders such as atrial fibrillation-related stroke, venous thromboembolism, and pulmonary embolism remain major contributors to global morbidity and mortality, making anticoagulant therapy essential in modern clinical practice [1–3]. While these agents are highly effective, their therapeutic benefits must always be balanced against safety concerns, particularly the risk of bleeding events that can range from minor to life-threatening [3].

The introduction of direct oral anticoagulants (DOACs), including apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban, has changed anticoagulation management paradigms by providing predictable pharmacokinetics, fixed dosing, fewer drug and food interactions, and reduced need for routine laboratory monitoring [1,2]. However, these advantages have also highlighted the importance of continuous post-marketing safety monitoring to identify rare or unexpected adverse reactions [3–5].

Pharmacovigilance is particularly important, as clinical trials often lack sufficient duration, population diversity, or sample size to detect infrequent or delayed events [4,5]. Spontaneous reporting systems and observational studies have consequently revealed previously unrecognized adverse reactions to DOACs, extending beyond hemorrhagic events. Among these, two rare but clinically significant toxicities, i.e., interstitial lung disease (ILD) and bullous pemphigoid (BP), have been increasingly reported [4–7].

Among these, two conditions have recently gained attention: interstitial lung disease (ILD) associated with direct oral anticoagulants and rivaroxaban-induced bullous pemphigoid [4–7]. Though uncommon, these adverse events pose diagnostic challenges and may be underrecognized in clinical practice [4–7]. Their identification underscores the importance of ongoing pharmacovigilance, clinician awareness, and continued investigation into the broader safety profile of DOACs [4–7].

To inform this review, a supportive literature search was conducted using PubMed, Web of Science, and Google Scholar up to March 2025. Only peer-reviewed articles, case reports, case series, reviews, and pharmacovigilance analyses published in English were included. Additional sources were identified by manually screening the reference lists of relevant articles. Duplicate records were removed, and studies were evaluated for relevance based on their focus on rare, non-hemorrhagic adverse events associated with novel oral anticoagulants (NOACs).

This report aims to assess drug safety signal cases from the existing medical literature, present pharma-

reakcije povezane sa upotrebom novih oralnih antikoagulanasa (engl. *novel oral anticoagulants* - NOAC).

Ovaj izveštaj ima za cilj da proceni bezbednosne signale u vezi sa lekovima iz postojeće medicinske literature, predstavi rezultate medicinskog pregleda farmakovigilance pacijenata koji su oboleli od intersticijske bolesti pluća i buloznog pemfigoida, i sintetiše dostupne dokaze o ovim neželjenim reakcijama, sa fokusom na njihove kliničke karakteristike, potencijalne mehanizme i implikacije za lečenje pacijenata i praćenje bezbednosti lekova.

PRIKAZ SLUČAJA

Kao deo procesa otkrivanja bezbednosnih signala u farmakovigilanci, izveštavamo o objedinjenoj seriji koju čini 11 slučajeva starijih muškaraca kod kojih se nakon izlaganja apiksabanu, dabigatranu ili edoksabanu razvila intersticijska bolest pluća (ILD). Pored toga, dajemo detaljan prikaz slučaja 86-godišnjeg muškarca kod koga se nakon započinjanja terapije rivaroksabanom razvio bulozni pemfigoid (BP).

Intersticijska bolest pluća (ILD) povezana sa DOAC lekovima

Bezbednosni signal u vezi sa intersticijskom bolesti pluća (ILD) povezanom sa NOAC, odnosno DOAC lekovima, prvi put se javlja u izveštaju iz baze podataka o bezbednosti sa datumom zaključavanja podataka od 28. februara 2025. godine. Ovaj signal obuhvatio je objedinjenu seriju od 11 starijih muških pacijenata, objavljen u preglednom radu Hana i saradnika [8], u kojem su procenjeni dokazi dostupni do marta 2023. godine. Objedinjena serija slučajeva od 11 starijih muških pacijenata, starosti 65–91 godine (prosečna starost $79,6 \pm 7,1$ godina), kod kojih se tokom primene apiksabana, dabigatrana ili edoksabana javila intersticijska bolest pluća (ILD), evidentirana je kao signal farmakovigilance. Latentni period je značajno varirao, od tri dana do čak četiri godine po započinjanju terapije. Svi pacijenti su imali dispneju, a difuzno alveolarno krvarenje je bilo često prisutno. Klinički ishodi bili su neujednačeni: kod devet pacijenata došlo je do poboljšanja nakon obustave primene leka, često u kombinaciji sa pulsnom terapijom metilprednizolonom, dok su dva pacijenta preminula usled respiratorne insuficijencije. Zaključak ove serije jeste da se ILD može javiti prilikom upotrebe više različitih NOAC lekova, te da su rano snimanje, u kombinaciji sa momentalnom obustavom primene leka i primenom kortikosteroidne terapije, od ključnog značaja za poboljšanje ishoda [8]. Tokom procene farmakovigilance procenjeno je da kod primenjenih NOAC lekova postoji moguća uzročna povezanost sa uočenim reakcijama. Detaljni nalazi dobijeni u ovoj seriji prikazani su u Tabeli 1.

covigilance medical review results of patients experiencing ILD and BP, and synthesize the available evidence on these adverse events, with a focus on their clinical characteristics, potential mechanisms, and implications for patient management and drug safety monitoring.

CASE REPORT

As a part of a pharmacovigilance signal detection process, we report a collated series of 11 cases of elderly males who developed interstitial lung disease (ILD) following exposure to apixaban, dabigatran, or edoxaban. Additionally, we present a detailed case of an 86-year-old male who developed bullous pemphigoid (BP) following the initiation of rivaroxaban.

Interstitial Lung Disease (ILD) Associated with DOACs

A pharmacovigilance signal of ILD associated with NOACs or DOACs was first identified in the safety database report with a data lock point of 28 February 2025. This signal comprised a collated series of 11 elderly male patients, published in a literature review by Han et al. [8], which evaluated the evidence available up to March 2023. A collated case series of 11 elderly male patients, aged 65–91 years (mean age 79.6 ± 7.1), who developed ILD in association with apixaban, dabigatran, or edoxaban, was received as a pharmacovigilance signal. The latency period varied widely, ranging from three days to as long as four years following treatment initiation. All patients presented with dyspnea, and diffuse alveolar hemorrhage was a common feature. Clinical outcomes were mixed: nine patients improved following drug withdrawal, often in combination with methylprednisolone pulse therapy, while two patients died due to respiratory failure. The conclusion drawn from this series was that ILD can occur in association with several NOACs and that early imaging, combined with immediate drug discontinuation and corticosteroid therapy, is essential for improving outcomes [8]. Throughout the pharmacovigilance review process, the administered NOACs were assessed as having a possible causal relationship with the observed events. The detailed findings of this series are summarized in Table 1.

This signal remained under monitoring, with re-evaluation planned for the next safety database review to incorporate additional non-Asian data and refine risk factor assessment.

Rivaroxaban-Associated Bullous Pemphigoid (BP)

As part of our routine pharmacovigilance activities, a particularly well-documented Individual Case Safety Report (ICSR) of rivaroxaban-associated bullous pem-

Tabela 1. Ključni nalazi u okviru slučajeva ILD povezanih sa NOAC

Parametar	Nalaz
Pacijenti	11 odraslih muškaraca (65–91 godina; prosečna starost 79.6 ± 7.1)
NOAC koji je povezan sa događajem	apiksaban, dabigatran, edoksaban
Latentni period	3 dana – 4 godine po započinjanju terapije
Klinička slika	Dispneja kod svih; uobičajeno difuzno alveolarno krvarenje
Ishodi	9 pacijenata se oporavilo nakon isključivanja leka ± pulsna terapija metilprednizolonom; 2 preminulo (respiratorna insuficijencija)
Zaključak	ILD moguća usled primene više različitih NOAC lekova; preporučuju se rano snimanje i brzo povlačenje leka + steroidi

Table 1. Core findings of ILD cases associated with NOACs

Parameter	Findings
Patients	11 elderly males (65–91 y; mean 79.6 ± 7.1)
Implicated NOACs	Apixaban, Dabigatran, Edoxaban
Latency	3 days – 4 years post-start
Clinical picture	Dyspnea in all; diffuse alveolar hemorrhage common
Outcomes	9 recovered after withdrawal ± methylprednisolone pulse; 2 died (respiratory failure)
Conclusion	ILD possible with several NOACs; early imaging and prompt withdrawal + steroids recommended

Ovaj bezbednosni signal se i dalje prati, a za naredni pregled baze podataka o bezbednosti planirana je ponovna evaluacija kako bi se uključili dodatni podaci izvan Azije i unapredila procena faktora rizika.

Bulozni pemfigoid (BP) povezan sa upotrebom rivaroksabana

Zahvaljujući našim rutinskim aktivnostima na polju farmakovigilance, u našoj globalnoj bazi podataka otkriven je jedan posebno dobro dokumentovan izveštaj o bezbednosti pojedinačnog slučaja (engl. *Individual Case Safety Report – ICSR*) buloznog pemfigoida povezanog sa primenom rivaroksabana. Zahvaljujući ovom objavljenom slučaju otkrili smo poseban, dobro dokumentovan bezbednosni signal zasnovan na literaturi, koji se odnosi na pojedinačni slučaj buloznog pemfigoida povezanog sa upotrebom rivaroksabana. 86-godišnji muškarac sa složenom anamnezom, koja uključuje hipertenziju, dijabetes tipa 2, hroničnu bubrežnu bolest (engl. *chronic kidney disease – CKD*; eGFR 45–50 mL/min), dislipidemiju i paroksizmalnu atrijsku fibrilaciju (CHA₂DS₂-VASc skor = 4), započeo je terapiju rivaroksabanom u dozi od 15 mg dnevno i bisoprololom u julu 2019. godine, nakon postavljene dijagnoze atrijske fibrilacije. Do decembra 2019. godine kod pacijenta se javio opšti svrab, koji je u početku pripisan upotrebi rivaroksabana, što je dovelo do zamene terapije apiksabanom u januaru 2020. godine. Međutim, usled lošeg pridržavanja propisanog režima koji je podrazumevao uzimanje leka dva puta dnevno, rivaroksaban je ponovo uveden početkom februara, u dozi od 20 mg dnevno [6].

Istovremeno je primenjivana terapija koja je uključivala ramipril, metformin, atorvastatin, gliklazid, diltiazem i digoksin, dok upotreba lekova koji se izdaju bez recepta nije prijavljena. U roku od nedelju dana od

phigoid was identified in our global safety database. With this published case, we identified a distinct, well-documented literature-based signal of a single case of rivaroxaban-associated bullous pemphigoid. An 86-year-old male with a complex medical history, including hypertension, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease (CKD; eGFR 45–50 mL/min), dyslipidemia, and paroxysmal atrial fibrillation (CHA₂DS₂-VASc score = 4) was initiated on rivaroxaban 15 mg daily and bisoprolol in July 2019 following the diagnosis of atrial fibrillation. By December 2019, he developed generalized pruritus, which was initially attributed to rivaroxaban, prompting a switch to apixaban in January 2020. However, due to poor adherence to the twice-daily regimen, rivaroxaban was reintroduced at a dose of 20 mg daily in early February [6].

Concomitant medications included ramipril, metformin, atorvastatin, gliclazide, diltiazem, and digoxin, with no reported use of over-the-counter products. Within one week of rivaroxaban re-initiation, the patient developed tense bullae on the abdomen, which subsequently progressed to crusted erosions and bullous eruptions on the limbs. He was admitted to hospital on March 2, 2020.

On examination, violaceous plaques with hemorrhagic crusts were noted on the abdomen, and multiple intact bullae were present on the extremities. No mucosal involvement was identified. Skin biopsy revealed a subepidermal blister with eosinophilic infiltration. Direct immunofluorescence demonstrated strong C3 deposition along the basement membrane, consistent with the diagnosis of bullous pemphigoid (BP).

Following hospitalization, rivaroxaban was discontinued, and therapy was switched to apixaban. The patient received systemic corticosteroids and adjunctive

Tabela 2. Lečenje i ishod pacijenta sa buloznim pemfigoidom povezanim sa primenom rivaroksabana

Datum	Terapija	Ishod
Mart 2020. godine	Apiksaban 5 mg dva puta dnevno	
Mart 2020. godine	Oralno primenjen prednizon 50 mg na dan, postepeno smanjen na 16 mg; nega rana	
Maj 2020. godine	Prednizon, azatioprin, doksiciklin	Značajno povlačenje lezija
Mart 2021. godine		Bez ponovnog javljanja lezija nakon više od godinu dana primene apiksabana

Table 2. Treatment and outcome of the patient with rivaroxaban-associated bullous pemphigoid

Date	Therapy	Outcome
March 2020	Apixaban 5 mg twice daily	
March 2020	Oral prednisone 50 mg daily, tapered to 16 mg; wound care	
May 2020	Prednisone, azathioprine, doxycycline	Significant lesion resolution
March 2021		No recurrence after > 1 year on apixaban

ponovnog započinjanja terapije rivaroksabanom, pacijentu su se na abdomenu pojavile napete bule, koje su potom progresivno prelazile u erozije pokrivene krastama i bulozne erupcije na ekstremitetima. U bolnicu je primljen 2. marta 2020. godine.

Pregledom su uočene ljubičaste naslage sa hemoragičnim krastama na abdomenu, dok su na ekstremitetima bile prisutne višestruke intaktne bule. Nije utvrđena zahvaćenost sluzokože. Biopsijom kože utvrđen je subepidermalni mehur sa eozinofilnom infiltracijom. Direktna imunofluorescencija pokazala je izražene depozite C3 duž bazalne membrane, što je u skladu sa dijagnozom buloznog pemfigoida (BP).

Nakon hospitalizacije, rivaroksaban je isključen i umesto njega je uveden apiksaban. Pacijent je lečen sistemskim kortikosteroidima uz dodatnu imunosupresivnu terapiju, uz postepeno kliničko poboljšanje. Vrednost Naranjo skora bila je +5, a apiksaban je uspešno primenjen bez ponovnog javljanja buloznih erupcija tokom jednogodišnjeg perioda praćenja. Imajući u vidu objedinjenu seriju slučajeva, primenjeni apiksaban je tokom ovog farmakovigilantnog pregleda procenjen kao potencijalni uzročnik nastanka neželjene reakcije. U Tabeli 2 prikazan je vremenski okvir i ishodi lečenja.

DISKUSIJA

Ovi izveštaji o proceni bezbednosnih signala u farmakovigilanci predstavljaju značajan doprinos jer objedinjuju 11 slučajeva ILD povezanih sa primenom DOAC lekova, te predstavljaju jedan izolovan slučaj buloznog pemfigoida izazvanog upotrebom rivaroksabana, čime postaju jedan od najopsežnijih kliničkih pregleda ovih retkih nehemoragičnih neželjenih reakcija. Ovi slučajevi ističu retke, ali ozbiljne neželjene reakcije povezane sa direktnim oralnim antikoagulantima i naglašavaju

immunosuppressive therapy, with progressive clinical improvement. The Naranjo score was +5 and apixaban was successfully administered without recurrence of bullous eruptions during the follow-up period of one year. Consistent with the collated series, the administered apixaban was assessed as having a possible causal relationship during this pharmacovigilance review. Table 2 summarizes the treatment timeline and outcomes.

DISCUSSION

These pharmacovigilance signal assessment reports make an important contribution by consolidating 11 ILD cases associated with DOACs, along with a distinct case of rivaroxaban-induced BP, representing one of the most comprehensive clinical overviews of these rare non-hemorrhagic toxicities to date. These cases highlight rare but serious adverse reactions associated with direct oral anticoagulants and underscore the importance of early recognition, appropriate management, and consideration of alternative therapies. Multiple single-case reports and small series have described ILD, often accompanied by diffuse alveolar hemorrhage, following exposure to NOACs. Importantly, this safety concern is not currently reflected in the European Union Summary of Product Characteristics (SmPC) or in most Risk Management Plans. The ILD findings align with pharmacovigilance data reported by Raschi et al. and others [4,8], suggesting that although infrequent, these pulmonary reactions can have severe outcomes. The consistent demographic pattern (elderly Asian males with comorbidities) points to potential population-specific susceptibility.

Additional support for this association comes from a single-center observational survey in Japan. Among 870 apixaban users, four developed ILD, correspond-

značaj ranog prepoznavanja, adekvatnog lečenja i razmatranja alternativnih terapija. Višestruki prikazi pojedinačnih slučajeva i male serije slučajeva opisali su ILD, često praćenu difuznim alveolarnim krvarenjem, nakon izlaganja NOAC lekovima. Važno je napomenuti da ovaj bezbednosni problem trenutno nije naveden u Sadržaju karakteristika leka (SmPC) u Evropskoj uniji niti u većini planova upravljanja rizicima. Nalazi u okviru ILD poklapaju se sa podacima farmakovigilance koje su objavili Raši i saradnici [4,8], što ukazuje na to da, iako retke, ove plućne reakcije mogu imati ozbiljne posledice. Dosledan demografski obrazac (stariji muškarci azijskog porekla sa pridruženim bolestima) ukazuje na potencijalnu populaciono osetljivu predispoziciju.

Dodatnu potvrdu da ova povezanost postoji pruža opservaciona studija sprovedena u pojedinačnom centru u Japanu. Među 870 korisnika apiksabana, četvoro je dobilo ILD, što odgovara učestalosti od približno 0,45%. Svi oboleli pojedinci bili su stariji japanski muškarci, a u tri od četiri slučaja simptomi su se razvili u roku od jedne nedelje od početka terapije. Uprkos lečenju pulsnom terapijom metilprednizolonom i mehaničkoj podršci, dva pacijenta su preminula. Ovi nalazi dodatno potvrđuju potencijalnu ozbiljnost ove neželjene reakcije i ukazuju na postojanje demografske predispozicije [9].

Iako je ILD i dalje retka neželjena reakcija kod svih DOAC lekova, opservacione studije i izveštaji farmakovigilance ukazuju na određenu varijabilnost rizika u zavisnosti od specifičnog agensa, demografskih karakteristika pacijenta i prisustva pridruženih bolesti. **Tabela 3** prikazuje dostupne dokaze o učestalosti ILD kada je

ing to an incidence of approximately 0.45%. All affected individuals were elderly Japanese men, and in three of the four cases symptoms developed within one week of drug initiation. Despite treatment with methylprednisolone pulse therapy and ventilatory support, two patients died. These findings further reinforce the potential seriousness of this adverse reaction and suggest a demographic susceptibility [9].

Although ILD remains an uncommon adverse event across all DOACs, observational studies and pharmacovigilance reports suggest some variability in risk depending on the specific agent, patient demographics, and comorbidities. **Table 3** summarizes the available evidence on the incidence of ILD among different DOACs and highlights key patient and drug-related factors.

The majority of reported cases involve elderly Asian males, and several clinical risk factors have been proposed, including renal impairment, pre-existing pulmonary disease, and a history of smoking. Drug-related factors may also contribute to the risk. Apixaban is associated with a higher potential for metabolic interactions, whereas rivaroxaban carries a higher risk of bleeding complications. Alveolar hemorrhage itself may mimic or precipitate interstitial lung disease, making the distinction between these entities clinically challenging. The relationship between hemorrhage and ILD remains an unresolved question [4,8].

At present, interstitial lung disease is not listed as an adverse reaction in the EU SmPC for any NOAC. In contrast, Japan introduced "important precautions" for rivaroxaban as early as February 2014, specifically

Tabela 3. Poređenje učestalosti i karakteristika ILD u slučaju primene različitih DOAC

DOAC	Prijavljena učestalost	Studija / Populacija	Osnovne karakteristike / Faktori rizika
Apiksaban	~0,45%	Japanska studija sprovedena u pojedinačnom centru (n = 870) [9]	Stariji muškarci; početak bolesti u roku od jedne nedelje kod većine; uobičajeno oštećenje bubrega i prethodna bolest pluća
Rivaroksaban	Retka / neodređena	Studije slučaja i analize farmakovigilance [4,8]	Povećan rizik od krvarenja; ILD se može javiti istovremeno sa difuznim alveolarnim krvarenjem
Dabigatran	Retka	Serijski slučajevi [4,8]	Uglavnom stariji muškarci; ograničen broj slučajeva
Edoksaban	Retka	Serijski slučajevi [4,8]	Rana obustava terapije uz primenu kortikosteroida povezana sa oporavkom

Table 3. Comparative incidence and characteristics of ILD among DOACs

DOAC	Reported Incidence	Study / Population	Key Notes / Risk Factors
Apixaban	~0.45%	Japanese single-center survey (n = 870) [9]	Elderly males; onset within 1 week in most; renal impairment and pre-existing lung disease common
Rivaroxaban	Rare / not quantified	Case reports and pharmacovigilance analyses [4,8]	Higher bleeding risk; ILD may overlap with diffuse alveolar hemorrhage
Dabigatran	Rare	Case series [4,8]	Mostly elderly males; limited number of cases
Edoxaban	Rare	Case series [4,8]	Early discontinuation + corticosteroid therapy associated with recovery

reč o različitim DOAC lekovima i ističe ključne faktore u vezi sa pacijentom i primenjenim lekom.

Većina prijavljenih slučajeva odnosi se na starije muškarce azijskog porekla, a istaknuti su brojni klinički faktori rizika, uključujući oštećenje bubrega, prethodnu bolest pluća i istoriju pušenja. Faktori povezani sa lekovima takođe mogu doprineti povećanju rizika. Apiksaban je povezan sa većim potencijalom za metaboličke interakcije, dok rivaroksaban nosi veći rizik od komplikacija krvarenja. Alveolarno krvarenje samo po sebi može da imitira ili izazove intersticijsku bolest pluća, zbog čega kliničko razdvajanje ovih entiteta predstavlja izazov. Odnos između krvarenja i intersticijske bolesti pluća i dalje je nerešeno pitanje [4,8].

Trenutno intersticijska bolest pluća nije navedena kao neželjena reakcija u Sadržaju karakteristika leka (SmPC) ni za jedan NOAC u EU. Nasuprot tome, Japan je još u februaru 2014. godine uveo „važne mere predostrožnosti“ za rivaroksaban, posebno ističući potencijalne plućne neželjene reakcije. Ova regulatorna mera verovatno je uticala na podizanje svesti i može delimično objasniti veću stopu prijavljivanja iz japanskih centara [4,6,9].

Kliničari treba da budu svesni da respiratorni simptomi, poput dispneje, mogu ukazivati na rani razvoj ILD kod pacijenata lečenih NOAC lekovima. Čini se da je ovaj rizik posebno izražen kod starijih muškaraca azijskog porekla, kao i kod osoba sa oštećenjem bubrega ili postojećom bolešću pluća. Hitna kompjuterizovana tomografija visoke rezolucije neophodna je kod simptomatskih pacijenata kako bi bilo moguće razlikovati ILD od difuznog alveolarnog krvarenja. Kada postoji ovakva sumnja, indikovana je hitna obustava primene NOAC leka koji se trenutno koristi, nakon čega se započinje lečenje velikim dozama kortikosteroida, uz mehaničku podršku u teškim slučajevima. Neophodno je sprovesti edukaciju lekara koji prepisuju lekove kako bi se podigla svest o tome da, iako retka, ILD predstavlja klinički značajnu komplikaciju terapije NOAC lekovima, pored dobro poznatih rizika od krvarenja [1,4,6,8–10].

Budući istraživački prioriteti uključuju analizu farmakovigilance velikih razmera u više regiona radi utvrđivanja stope učestalosti, zatim prospektivne kliničke studije u cilju razjašnjavanja osnovnih mehanizama, kao i fokusirano istraživanje relativnog doprinosa difuznog alveolarnog krvarenja u odnosu na imunološki posredovane neželjene reakcije u patogenezi ILD povezane sa upotrebom NOAC lekova.

Slučaj BP povezan sa rivaroksabanom, detaljno opisan u ovom izveštaju, prvobitno je identifikovan kao temeljno dokumentovan ICSR u našoj bazi podataka farmakovigilance, što naglašava praktičnu vrednost kontinuiranog otkrivanja bezbednosnih signala. Nje-

highlighting potential pulmonary adverse events. This regulatory action likely increased awareness and may partly explain the higher rate of reporting from Japanese centers [4,6,9].

Clinicians should be aware that respiratory symptoms such as dyspnea may signal an early development of ILD in patients treated with NOACs. This risk appears to be greatest in elderly Asian males, as well as in individuals with renal impairment or pre-existing lung disease. Prompt high-resolution computed tomography is warranted in symptomatic patients in order to differentiate ILD from diffuse alveolar hemorrhage. Once suspected, immediate discontinuation of the offending NOAC is indicated, followed by initiation of high-dose corticosteroid therapy, with ventilatory support in severe cases. Educating prescribers is essential to raise awareness that, although uncommon, ILD represents a clinically significant complication of NOAC therapy, in addition to the well-established bleeding risks [1,4,6,8–10].

Future research priorities include large-scale, multi-regional pharmacovigilance analyses to establish incidence rates, prospective clinical studies to elucidate underlying mechanisms, and focused investigations into the relative contributions of diffuse alveolar hemorrhage versus immune-mediated toxicity in the pathogenesis of NOAC-associated ILD.

The rivaroxaban-associated BP case detailed in this report was initially identified as a robust ICSR within our pharmacovigilance database, underscoring the practical output of ongoing signal detection. Its subsequent publication [6] provided a valuable opportunity for in-depth clinical analysis. While several other cases of DOAC-associated BP have been reported in the literature [7,11], this specific case was selected not as a literature review example, but because it represented a high-quality, data-rich signal from our internal monitoring system. The patient's clinical course, confirmed by biopsy and immunofluorescence, together with a positive rechallenge and a high Naranjo score (+5), provided strong evidence for a causal association. The successful transition to apixaban without recurrence further suggests that this adverse reaction may be molecule-specific rather than a class effect, providing a crucial insight for clinical management.

Accurate identification of rivaroxaban-associated BP requires careful clinical evaluation combined with immunofluorescence studies, which remain the definitive diagnostic method [6,7,11]. In this case, both the clinical presentation and immunopathological findings corroborated the diagnosis.

Timely recognition, immediate withdrawal of the suspected agent, and initiation of corticosteroid

govo naknadno objavljivanje [6] pružilo je dragocenu priliku za detaljnu kliničku analizu. Iako je u literaturi objavljeno nekoliko drugih slučajeva BP povezanih sa DOAC lekovima [7,11], ovaj konkretan slučaj izabran je ne kao primer za pregled literature, već zato što predstavlja visokokvalitetan, podacima bogat signal iz našeg internog sistema praćenja. Klinički tok pacijenta, potvrđen biopsijom i imunofluorescencijom, zajedno sa pozitivnim ponovnim izlaganjem i visokim Naranjo skorom (+5), pružio je snažne dokaze o uzročnoj povezanosti. Uspešan prelazak na apixaban bez recidiva dodatno ukazuje na to da bi ova neželjena reakcija mogla biti specifična za agens, a ne za celu grupu lekova, što je ključni podatak kada je reč o kliničkom lečenju.

Precizna identifikacija BP povezanog sa upotrebom rivaroksabana zahteva pažljivu kliničku procenu u kombinaciji sa imunofluorescentnim studijama, koje i dalje predstavljaju zlatni standard dijagnostike [6,7,11]. U ovom slučaju, i klinička slika i imunopatološki rezultati potvrdili su dijagnozu.

Blagovremeno prepoznavanje, momentalna obustava primene sumnjivog uzročnika i započinjanje terapije kortikosteroidima neophodni su za kontrolu progresije bolesti. Dok neki pacijenti pokazuju brzo poboljšanje nakon prekida terapije, drugima može biti potrebna produžena primena kortikosteroida i dodatni imunosupresori, kao što je ovde prikazano [7,11]. Naranjo skor je bio +5, što ukazuje na verovatnu uzročnu vezu između rivaroksabana i BP [6,7]. Naranjo algoritam, koji je u širokoj upotrebi u farmakovigilanci, pruža objektivnu i ponovljivu metodu za procenu uzročnosti, smanjujući subjektivnu pristrasnost pri oceni neželjenih reakcija na minimum. Kontinuirana antikoagulantna terapija predstavlja dodatni izazov. Kod ovog pacijenta, apixaban je uspešno primenjivan bez ponovnog javljanja buloznih erupcija duže od godinu dana, što ukazuje na to da bi ovaj lek mogao biti odgovarajuća alternativa za pacijente sa BP izazvanim upotrebom rivaroksabana [6,7].

Ovaj slučaj ističe potrebu za ranim prepoznavanjem BP izazvanog rivaroksabanom, momentalnim prekidom terapije i započinjanjem kortikosteroidne terapije. Uspešna primena apixabana kao alternative podržava hipotezu da je reč o reakcija specifičnoj za agens, a ne za celu grupu lekova.

Svi ovi slučajevi pokazuju kako nadzor nakon stavljanja leka u promet i farmakovigilanca prevazilaze praznine u znanju koje ostaju iza randomizovanih ispitivanja, koja retko beleže ovako retke događaje [4,5]. Povećana svest kod lekara, brza dijagnostička evaluacija i blagovremena intervencija i dalje su neophodni za svođenje morbiditeta i mortaliteta povezanih sa ovim reakcijama na minimum.

therapy are essential for controlling disease progression. While some patients show rapid improvement following drug cessation, others may need extended corticosteroid therapy and additional immunosuppressants, as seen here [7,11]. The Naranjo score was +5, indicating a probable causal relationship between rivaroxaban and BP [6,7]. The Naranjo algorithm, widely used in pharmacovigilance, offers an objective and reproducible method for assessing causality, minimizing subjective bias in adverse reaction evaluation.

Ongoing anticoagulation poses additional challenges. In this patient, apixaban was successfully administered without recurrence of bullous eruptions for more than one year, suggesting it may be a suitable alternative for patients with rivaroxaban-induced BP [6,7].

This case emphasizes the need for early recognition of rivaroxaban-induced BP, immediate discontinuation of the drug, and corticosteroid initiation. The successful use of apixaban as an alternative supports the hypothesis of a molecule-specific, rather than class-wide, reaction.

Together, these cases illustrate how post-marketing surveillance and pharmacovigilance bridge knowledge gaps left by randomized trials, which rarely capture such infrequent events [4,5]. Increased clinician awareness, prompt diagnostic evaluation, and timely intervention remain essential to minimize morbidity and mortality associated with these reactions.

This study is limited by the small number of cases, retrospective data collection, and an absence of a control group. Causality cannot be conclusively proven, and under-reporting remains a potential bias. Additionally, demographic overrepresentation (elderly males) may restrict generalizability. Nonetheless, these reports provide valuable real-world evidence and highlight the need for larger, multicenter studies. Our intention was to highlight the signal detection process using high-quality internal cases, rather than to provide a comprehensive review of all published DOAC-associated cases. While we focused on a small number of internally identified cases for detailed analysis, we acknowledge that additional cases exist in the literature.

Table 4 presents summary of signal detection reports and supporting external literature.

Although DOACs remain safer and more convenient alternatives to vitamin K antagonists, emerging evidence of rare non-hemorrhagic reactions such as ILD and BP warrants ongoing vigilance. Early imaging, immediate drug withdrawal, and corticosteroid therapy are critical for ILD management, while biopsy and immunofluorescence confirmation followed by immunosuppressive treatment are central to BP care. This

Tabela 4. Rezime izveštaja o otkrivanju bezbednosnih signala i pomoćne eksterne literature

Izvor	Referenca / Poreklo	Opis podataka	Ključni rezultati / Doprinis trenutnoj analizi
Interni signal farmakovigilance	Baza podataka PrimeVigilance (Datum zaključavanja podataka: 28. februar 2025. godine)	Objedinjena serija od 11 izveštaja o bezbednosti pojedinačnih slučajeva (ICSR)	- 11 starijih muškaraca (65-91 godina) je obolelo od ILD - U vezi sa upotrebom apiksabana, dabigatrana, edoksabana - Latentni period: 3 dana do 4 godine - Ishod: stanje 9 pacijenata se popravilo nakon obustavljanja terapije ± steroidi; 2 fatalna ishoda
Interni signal farmakovigilance	Baza podataka PrimeVigilance (Datum zaključavanja podataka: 28. februar 2025. godine)	Jedan dobro dokumentovan ICSR	- 86-godišnji muškarac je dobio bulozni pemfigoid - U vezi sa upotrebom rivaroksabana (pozitivno ponovno izlaganje leku) - Potvrđeno biopsijom i imunofluorescencijom - Potpuni oporavak nakon prelaska na apiksaban
Pomoćna eksterna literatura (ILD)	Raschi et al. Drug Saf. 2020 [4]	Analiza farmakovigilance	- Omogućena eksterna validacija signala ILD kod više DOAC lekova. - Razmatrani potencijalni mehanizmi i klinički izazovi.
Pomoćna eksterna literatura (ILD)	Tomari et al. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016 [9]	Pojedinačna studija slučaja	- Rana studija slučaja o ILD povezanom sa upotrebom apiksabana. - Potvrdila je ozbiljnost i brz razvoj reakcije.
Pomoćna eksterna literatura (ILD)	Chan et al. JAMA Netw Open. 2022 [10]	Opservaciona studija (Tajvan)	- Studija velikog obima koja pruža epidemiološke dokaze za povećan rizik od ILD uz upotrebu DOAC lekova nasuprot upotrebi varfarina.
Pomoćna eksterna literatura (BP)	Chohan et al. Clin Case Rep. 2020 [7]	Pojedinačna studija slučaja	- Nezavistan slučaj BP usled upotrebe rivaroksabana kod starijeg pacijenta sa pridruženim bolestima, koji potvrđuje utemeljenost bezbednosnog signala.
Pomoćna eksterna literatura (BP)	Stavropoulos et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 [11]	Pregledni članak	- Obezbedio je kontekst za pemfigoid izazvan upotrebom lekova kao poznat fenomen, čime je potvrđena biološka utemeljenost.
Regulatorni kontekst	Evropska agencija za lekove (EMA) [5]	Regulatorni izveštaj o proceni	- Obezbedio je kontekst za regulatorni stav u EU, gde ILD trenutno nije naveden u Sadržaju karakteristika leka za DOAC.

Table 4. Summary of signal detection reports and supporting external literature

Source Type	Reference / Origin	Data Description	Key Findings / Contribution to Current Analysis
Internal Pharmacovigilance Signal	PrimeVigilance Safety Database (Data Lock Point: 28 Feb 2025)	Collated series of 11 Individual Case Safety Reports (ICSRs)	- 11 elderly male patients (65-91 yrs) developed ILD - Associated with apixaban, dabigatran, edoxaban - Latency: 3 days to 4 years - Outcome: 9 improved after drug withdrawal ± steroids; 2 fatal
Internal Pharmacovigilance Signal	PrimeVigilance Safety Database (Data Lock Point: 28 Feb 2025)	Single, well-documented ICSR	- 86-year-old male developed bullous pemphigoid - Associated with rivaroxaban (positive rechallenge) - Confirmed by biopsy and immunofluorescence - Full recovery after drug switch to apixaban
Supporting External Literature (ILD)	Raschi et al. Drug Saf. 2020 [4]	Pharmacovigilance analysis	- Provided external validation of the ILD signal across multiple DOACs. - Discussed potential mechanisms and clinical challenges.
Supporting External Literature (ILD)	Tomari et al. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016 [9]	Single case report	- Early case report of apixaban-associated ILD. - Supported the seriousness and rapid onset of the reaction.
Supporting External Literature (ILD)	Chan et al. JAMA Netw Open. 2022 [10]	Observational study (Taiwan)	- Large-scale study providing epidemiological evidence for increased ILD risk with DOACs vs. warfarin.
Supporting External Literature (BP)	Chohan et al. Clin Case Rep. 2020 [7]	Single case report	- Independent case of rivaroxaban-associated BP in an elderly patient with comorbidities, supporting the plausibility of the signal.
Supporting External Literature (BP)	Stavropoulos et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 [11]	Review article	- Provided context for drug-induced pemphigoid as a known phenomenon, supporting biological plausibility.
Regulatory Context	European Medicines Agency (EMA) [5]	Regulatory assessment report	- Provided context on the regulatory stance in the EU, where ILD is not currently listed in the SmPC for DOACs.

Ova studija je ograničena malim brojem slučajeva, retrospektivnim prikupljanjem podataka i odsustvom kontrolne grupe. Uzročnost se ne može konačno dokazati, a nepotpuno prijavljivanje predstavlja moguću pristrasnost. Pored toga, prekomerna demografska zastupljenost (stariji muškarci) može ograničiti mogućnost generalizovanja rezultata. Ipak, ovi izveštaji pružaju vredne dokaze iz stvarnog sveta i ističu potrebu za većim, multicentričnim studijama. Naša namera bila je da ilustrujemo proces otkrivanja bezbednosnih signala koristeći visokokvalitetne interne slučajeve, a ne da pružimo sveobuhvatan pregled svih objavljenih slučajeva povezanih sa DOAC lekovima. Iako smo se usredsredili na mali broj internih slučajeva radi detaljne analize, priznajemo da u literaturi postoje i drugi slučajevi.

Tabela 4 predstavlja rezime izveštaja o otkrivanju bezbednosnih signala i pomoćne eksterne literature.

Iako su DOAC lekovi i dalje bezbednije i praktičnije alternative antagonistima vitamina K, noviji dokazi o retkim nehromoragičnim neželjenim reakcijama, kao što su ILD i bulozni pemfigoid, ukazuju na potrebu za stalnom budnošću. Rano snimanje, momentalna obustava leka i primena kortikosteroidne terapije ključni su za lečenje ILD, dok su biopsija i imunofluorescentna potvrda, uz odgovarajuću imunosupresivnu terapiju, od presudnog značaja za lečenje buloznog pemfigoida. Ovaj izveštaj o proceni bezbednosnog signala farmakovigilance popunjava praznine u znanju koje su ostale iza kliničkih ispitivanja, dok uočeni signali ističu vrednost farmakovigilance u otkrivanju retkih neželjenih reakcija i naglašavaju potrebu za daljim istraživanjima sa ciljem razjašnjenja mehanizama, faktora rizika i strategija za poboljšanje bezbednosti pacijenata.

pharmacovigilance signal assessment report bridges knowledge gaps left by clinical trials, while the signals detected underscore the value of pharmacovigilance in uncovering infrequent adverse events and call for further studies to clarify mechanisms, risk factors, and strategies for improved patient safety.

Conflict of interest: None declared.

Sukob interesa: Nije prijavljen.

LITERATURA / REFERENCES

1. Julia S, James U. Direct oral anticoagulants: a quick guide. *Eur Cardiol*. 2017 Aug;12(1):40-5. doi: 10.15420/ecr.2017:11:2.
2. Gunawardena T. Direct oral anticoagulants: A review for the non-specialist. *Hematol Rep*. 2021 Nov 26;13(4):9239. doi: 10.4081/hr.2021.9239.
3. Amaraneni A, Chippa V, Goldin J, Rettew AC. Anticoagulation safety. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2025 Oct 9]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519025/>.
4. Raschi E, Fusaroli M, Diemberger I, Poluzzi E. Direct oral anticoagulants and interstitial lung disease: emerging clues from pharmacovigilance. *Drug Saf*. 2020 Nov;43(11):1191-4. doi: 10.1007/s40264-020-00990-9.
5. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: direct oral anticoagulants and interstitial lung disease—signal evaluation. EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC); 2021. Available from: <https://www.ema.europa.eu/>
6. Liang JC, Raman K, Chan SH, Tashakkor AY. Rivaroxaban-associated bullous pemphigoid in a patient with atrial fibrillation. *CJC Open*. 2021 Jun 12;3(10):1316-9. doi: 10.1016/j.cjco.2021.06.003.
7. Chohan SA, Balasubramanian D, Ee S. Bullous pemphigoid-like skin rash associated with Rivaroxaban use in a very elderly patient with multimorbidity and chronic kidney disease: A case report. *Clin Case Rep*. 2020 Feb 26;8(4):725-30. doi: 10.1002/ccr3.2757.
8. Han Q, Zhang L, Gong Y, Zhu J, Xie C. Literature case analysis of interstitial lung disease induced by novel oral anticoagulants. *Chin Pharm J*. 2024;59(2):186-90. doi: 10.11669/cpj.2024.02.011.
9. Tomari S, Homma K, Noguchi T, Aiba T, Matsuki T, Suzuki R, et al. Development of Interstitial Lung Disease after Initiation of Apixaban Anticoagulation Therapy. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 Jul;25(7):1767-9. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.036.
10. Chan YH, Chao TF, Chen SW, Lee HF, Chen WM, Li PR, et al. Development of interstitial lung disease among patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulants in Taiwan. *JAMA Netw Open*. 2022 Nov 1;5(11):e2243307. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.43307.
11. Stavropoulos PG, Soura E, Antoniou C. Drug-induced pemphigoid: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Sep;28(9):1133-40. doi: 10.1111/jdv.12366.