

INDICAȚII OFF-LABEL ALE TERAPIILOR BIOLOGICE ÎN DERMATOLOGIE

OFF LABEL INDICATIONS OF BIOLOGICS IN DERMATOLOGY

Marius Irimie

¹Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania Brașov²UMF BucureștiAutor corespondent: **Marius Irimie**, e-mail: marius.irimie@unitbv.ro**Abstract:**

In the last years numerous biological agents have been included in the therapeutic arsenal of dermatologists. Biological agents act by modifying the host immune response against disease including monoclonal antibodies and a series of proteins that changes the activity of some cytokines (interferon, interleukins), enzymes or growth factors. In dermatology, psoriasis is the main condition for which biological therapies are authorized. With the advancement of knowledge in the pathophysiology of skin disorders, biological therapies started being used off label in the treatment of other cutaneous inflammatory conditions. We make a review of off label indications of biological therapies in skin diseases other than psoriasis.

Key-words: *biologics, psoriasis***Introducere**

În ultimele decade în arsenalul terapeutic al dermatologului au fost incluși numeroși agenți biologici. Agenții biologici acționează prin modificarea răspunsului imunologic al gazdei față de boală incluzând anticorpi monoclonali și o serie de proteine care modifică activitatea unor citokine (interferon, interleukine), enzime sau factori de creștere. În dermatologie psoriazisul este principala afecțiune cutanată pentru care terapiile biologice sunt autorizate. Odată cu avansarea cunoștințelor în ceea ce privește fiziopatogenia afecțiunilor cutanate, terapiile biologice au început să fie utilizate off-label și în tratamentul altor afecțiuni inflamatorii cutanate în afara psoriazisului. Mai exact, biologicile utilizate în tratamentul altor afecțiuni cutanate decât psoriazisul sunt inhibitorii factorului de necroză tumorală α (TNF α) (etanercept, infliximab, adalimumab), blocante ale IL-12 și IL-23 (ustekinumab), anticorpi monoclonali anti-CD20 (rituximab), anticorpi monoclonali anti-IgE. În continuare facem o trecere în revistă a indicațiilor off-label ale terapiilor biologice în afecțiuni dermatologice altele decât psoriazisul.

Afecțiuni inflamatorii granulomatoase și neutrofile

Probabil că cea mai logică indicație a biologicilor în afara psoriazisului este în cazul dermatozelor granulomatoase și neutrofile.

Sarcoidoza

Studiile in vitro și in vivo au demonstrat rolul TNF α în formarea granuloamelor sarcoidozice. [113] De asemenea nivelul TNF α în sarcoidoză are o valoare predictivă privind severitatea bolii și rezistența la tratament. [124] Blocada TNF- α reprezintă o strategie terapeutică pentru sarcoidoză, cu toate acestea nu există studii care să compare eficacitatea între diferiți inhibitori ai TNF- α . Majoritatea acestor raportări sunt prezentări de cazuri individuale sau serii mici de cazuri. Eșecul terapiilor convenționale sau prezența unor efecte secundare indezirabile a altor medicații disponibile reprezintă cele mai frecvente indicații ale terapiei anti-TNF α în sarcoidoză.

De la primul caz raportat în 2001, numeroase publicații au raportat eficacitatea și siguranța terapiei cu infliximab în tratamentul sarcoidozei, inclusiv a celei cutanate, îndeosebi în cazuri rebele la tratament. [80, 103, 115, 62] În majoritatea situațiilor odată tratamentul întrerupt s-a constatat reapariția leziunilor necesitând noi cure de tratament. Doty și colab.[31] au raportat experiența lor cu infliximab într-o serie de zece pacienți cu sarcoidoză, cinci dintre ei cu lupus pernicios desfigurant, răspunsul fiind spectaculos. Heffernan și colab. [51] au publicat un caz de sarcoidoză cutanată diseminată refractară care s-a remis după 6 săptămâni de administrare intravenoasă a infliximabului. Haley și colab. [50] au raportat rezultate spectaculoase într-un caz de

lupus pernio mutilant cu răspuns parțial la terapiile convenționale dezvoltând efecte secundare importante și care a răspuns rapid la infliximab. Tuchinda și colab. [114] au raportat cazul unui pacient cu sarcoidoză cutanată cronică progresivă care nu a răspuns la corticoterapia sistemică și la imunosupresoare care a răspuns semnificativ la monoterapia cu etanercept. Khanna și colab. [65] au descris cazul unui pacient cu lupus pernio rezistent la corticoterapie și la hidroxicloroquin care a răspuns la asocierea etanerceptului. Există puține informații ale eficacității adalimumabului în sarcoidoză cutanată. Philips și colab. [89] au obținut un răspuns favorabil într-un caz de sarcoidoză cutanată cu ulcerări ale membrelor inferioare rebele la terapiile anterioare cu prednison, hidroxicloroquin și metotrexat, și care s-au vindecat după 9 săptămâni de adalimumab.

Având în vedere că nu există dovezi convingătoare care să sugereze că etanerceptul aduce beneficii pacienților cu sarcoidoză, iar datele preliminare ale utilizării adalimumabului relevă rezultate modeste,[87] iar unele studii raportează chiar declanșarea sau exacerbarea sarcoidozei în cursul tratamentului cu inhibitori ai TNF α [21, 101] abordarea optimă a tratamentului cu această clasă de medicamente în sarcoidoză nu este clar stabilită. În plus aceste medicații trebuie utilizate cu precauție în sarcoidoză având în vedere riscul de a dezvolta tuberculoza care poate fi dificil de diagnosticat la pacienții cu sarcoidoză. Doza optimă, durata terapiei, precum și profilul de siguranță pe termen lung a terapiei anti-TNF α la pacienții cu sarcoidoză cutanată refractară necesită a fi stabilite în studii prospective.

Granulomul inelar și necrobioza lipoidică

Alte afecțiuni inflamatorii granulomatoase ale pielii în care s-au utilizat inhibitori ai TNF α sunt granulomul inelar și necrobioza lipoidică, în patogeneza cărora este de asemenea incriminat rolul TNF α . [35] Deși pentru nici una din aceste două afecțiuni nu s-au realizat trialuri clinice randomizate, au fost raportate serii de cazuri în care au fost utilizați cu succes inhibitori ai TNF α îndeosebi în cazuri refractare ale acestor afecțiuni. În timp ce infliximabul [53, 84] și adalimumabul [112, 120] s-au dovedit eficiente în special în forme diseminate de granulom inelar, au fost raportate atât cazuri de ameliorare cât și cazuri de eșec ale terapiei cu etanercept. [72, 106] Deși mai

rare, există raportări de cazuri în literatura de specialitate de utilizare cu succes a mai multor inhibitori ai TNF α în necrobioza lipoidică. [56, 108, 123] Administrarea intralezională a infliximabului a condus la vindecarea leziunilor de necrobioză lipoidică dar recurențele au fost frecvente. [7]

Dermatoze neutrofilice

În ceea ce privește dermatozele neutrofilice, biologicele au fost folosite în pyoderma gangrenosum și sindromul Sweet, dar de asemenea nici în cazul acestor afecțiuni nu există studii clinice randomizate care să furnizeze dovezi consistente privind utilizarea agenților biologici.

Infliximabul a fost utilizat la pacienți cu pyoderma gangrenosum (PG) asociind sau nu boala Crohn. Cele mai consistente date există pentru infliximab utilizat cu bune rezultate într-un studiu pe 30 de pacienți cu pyoderma gangrenosum. Nu au fost observate diferențe ale răspunsului terapeutic la infliximab în funcție de asocierea sau nu a bolii inflamatorii intestinale. [15] Informațiile privind terapiile cu adalimumab și etanercept sunt ceva mai variate, fiind raportate atât cazuri de eșec cât și de succes terapeutic ale ambilor agenți biologici. [19, 39, 54, 57, 68, 90] Date mai recente au dovedit expresia crescută a IL-23 în leziunile de PG și totodată eficacitatea ustekinumabului într-un caz refractar de PG. [48]

Deși există dovezi clare ale unor niveluri crescute ale TNF α în sindromul Sweet, [94] utilizarea inhibitorilor anti-TNF α în această afecțiune este oarecum mai complicată datorită posibilei asocieri a unei neoplazii. În serii mici de cazuri a fost demonstrată eficacitatea etanerceptului în controlul leziunilor cutanate ale sindromului Sweet asociat cu artrită inflamatorie. [3, 122] De asemenea, infliximabul administrat intravenos a fost util în cazuri de sindrom Sweet asociat cu boala Crohn. [18, 40, 79, 116]

Având în vedere posibila exacerbare a afecțiunilor asociate dermatozelor neutrofilice, utilizarea inhibitorilor anti-TNF α trebuie abordată cu precauție.

Dermatoze buloase autoimune

Nivelurile TNF α sunt crescute în lichidul bulelor pacienților cu pemfigoid bulos după unele studii corelându-se direct cu activitatea bolii, [24, 42] cu toate că multe alte citokine sunt implicate în patogenia acestei afecțiuni. Diversi agenți

biologici au fost utilizați în tratamentul atât al pemfigoidului bulos (PB) cât și a omologului său intraepidermic pemfigusul vulgar (PV). Mai mulți autori, [23, 86, 121] bazându-se pe asocierea întâmplătoare a psoriazisului sau artritei psoriazice cu PB, au indicat terapia cu etanercept urmată de rezoluția ambelor afecțiuni. În mod similar, un pacient cu psoriazis și PB a fost tratat cu ustekinumab observându-se rezoluția ambelor afecțiuni. [78] Au fost publicate mai multe cazuri de pemfigoid cicatricial tratate cu etanercept. [17, 64, 98] În schimb, există câteva raportări de cazuri izolate de apariție a PB în cursul terapiei anti-TNF α indicată pentru alte afecțiuni. [13, 14] Rituximabul, un alt agent biologic anti-CD20, a fost utilizat de asemenea în terapia PB. Sunt autori care au raportat ameliorări ale bolii cu acest tratament dar uneori terapia este limitată de apariția unor infecții severe. [105]

Mai mulți agenți biologici au fost folosiți în tratamentul PV dar nivelul de evidență al utilizării lor este redus. Etanerceptul a fost cel mai adesea utilizat inhibitor TNF α în tratamentul PV, pemfigusul vegetant și pemfigusul foliaceu. [47, 76, 104] Dar și în acest caz, există situații contradictorii de apariție a PV în cursul terapiei cu etanercept pentru psoriazis. [26] A fost publicat și un caz de PV care nu a mai răspuns la terapia combinată fiind tratat cu adalimumab.[119] A fost raportată de asemenea în cazuri izolate administrarea de infliximab pentru PV. [60] În schimb informațiile despre utilizarea rituximabului în PV sunt mult mai solide. O meta-analiză pe 153 de pacienți subliniază beneficiile categorice ale rituximabului cu o rată de răspuns de 65% comparativ cu o rată clinică de răspuns de numai 30% în cazul terapiei PV cu corticosteroizi și imunosupresoare.[36] Nu există nici un protocol unanim acceptat de administrare a rituximabului în PV. Cel mai utilizat protocol utilizat în PV este cel de tratament al limfomului constând în patru doze săptămânale de 375 mg/m² rituximab intravenos, urmate de perfuzii lunare de imunoglobuline 2 g/kg per ciclu până când limfocitele B revin la valori normale.[36] Deși nu există studii clinice largi, tendința datelor disponibile este de a considera rituximabul cel puțin ca o terapie alternativă pentru pacienții cu PV sever, refractar, în condițiile în care terapia convențională, incluzând corticoterapia și imunosupresoarele, a eșuat sau aceasta nu este tolerată datorită efectelor secundare sau

contraindicațiilor.

A fost raportat și un caz de pemfigus cu IgA tratat cu adalimumab 40 mg la două săptămâni în asociere cu micofenolat mofetil 1 g/zi.[55] De asemenea au fost publicate 3 cazuri (un caz asociat cu lupus eritematos sistemic) de tratament al pustulozei subcornose Sneddon-Wilkinson cu infliximab dar răspunsul a fost doar tranzitor. [12, 85, 118] Etanerceptul a fost utilizat cu succes la doi pacienți cu pustulozei subcornose Sneddon-Wilkinson. [9, 59]

Boli de țesut conjunctiv

Cu toată multitudinea de opțiuni terapeutice pentru tratamentul manifestărilor cutanate și sistemice ale lupusului eritematos sistemic (LES), sclerodermiei și dermatomiozitei, există totuși cazuri frecvente refractare la aceste terapii astfel încât arsenalul terapeutic al acestor boli de țesut conjunctiv necesită noi opțiuni terapeutice.

TNF α este considerat un mediator cheie în procesul patogenic din LES. Cele mai multe publicații raportează o creștere a producției de autoanticorpi sau inducerea lupusului de către inhibitorii TNF α . Totuși, unii inhibitori ai TNF α , precum și rituximabul și tocilizumabul (un anticorp monoclonal anti-IL6), au fost utilizați cu succes în tratamentul LES. [4] Ramos-Casals și colab. [92], într-un studiu clinic pe 196 pacienți a subliniat eficacitatea rituximabului în cazuri refractare de LES și alte afecțiuni autoimune sistemice. Într-un alt studiu pe 1684 de pacienți cu LES a fost evaluată eficacitatea belimumabului, un nou anticorp monoclonal uman inhibitor al activatorului limfocitelor B, reieșind o ameliorare semnificativă a LES activ comparativ cu grupul de control. [41] Terapia cu infliximab a condus la o ameliorare a artritei și nefritei la pacienții cu LES. [5, 6] De asemenea, se găsește în literatură raportarea ameliorării unui caz de lupus eritematos subacut sub terapie cu etanercept. [34]

Datele privind utilizarea terapiei biologice în sclerodermie și dermatomiozită sunt sărace. În timp ce datele unor cazuri izolate au fost promițătoare, [29] un mic studiu pe 16 pacienți nu a reușit să demonstreze o ameliorare clinică semnificativă a leziunilor cutanate de sclerodermie sistemică după 24 de săptămâni de terapie cu infliximab. [27] A fost raportat un caz de apariție a unor leziuni sclerodermiforme după câteva săptămâni de la inițierea terapiei cu infliximab pentru poliartrita reumatoidă, leziuni

care au dispărut la discontinuarea terapiei și au reapărut la reinițierea acesteia. Leziunile nu au reapărut în cursul terapiei cu etanercept. [93] Există și raportări ale utilizării etanerceptului în sclerodermie. Într-un studiu pe model murin cu sclerodermie indusă de bleomicină s-a observat o reducere a sclerozei dermice, a acumulării de colagen și celule miofibroblastice după administrarea de etanercept. [69] Într-un studiu pe 10 pacienți cu scleroză sistemică s-a obținut o ameliorare a scorului cutanat la 4 pacienți după 6 luni de etanercept, iar la 3 din 4 pacienți s-a obținut o ameliorare a ulcerărilor digitale. Testele funcționale respiratorii, apertura bucală și extensia sclerozei mâinilor s-au stabilizat. [33] Într-un alt studiu retrospectiv pe 18 pacienți cu afectare articulară tratați cu etanercept, la 15 pacienți s-a obținut o reducere semnificativă a inflamației și sinovitei, în timp ce afectarea cutanată a rămas stabilă. [73] Totuși există două raportări a apariției morfeei localizate multifocale în cursul terapiei cu etanercept pentru psoriazis vulgar și poliartrită reumatoidă. [20, 107]

De asemenea există raportări de cazuri de dermatomiozită care subliniază eficiența terapiei cu infliximab, [25, 30, 32, 52, 95] deși alte publicații raportează eșecul acestei terapii complicată cu sepsis și ulterior apariția unui limfom non-Hodgkinian la câteva luni de la inițierea terapiei. [96] Există o singură raportare a eficienței terapiei cu efalizumab într-un caz de dermatomiozită rezistentă la alte terapii. [58] Klein și colab. au raportat patru cazuri în care dermatomiozita a fost indusă sau exacerbată de terapia cu inhibitori TNF α (etanercept, adalimumab). [67]

Afecțiuni ale ocluziei foliculare

Hidradenita supurativă (HS) sau acnea inversată face parte din tetrada ocluziei foliculare alături de acnea conglobata, celulita disecantă a scalpului și sinusul pilonidal. HS este o afecțiune inflamatorie cronică, recurentă, extrem de debilitantă care afectează în mod primar glandele apocrine localizate axilar, perineal și perimamelonar. Asocierea HS cu boala Crohn, psoriazisul, și pyoderma gangrenosum, precum și cu artropatiile seronegative sugerează existența unui mecanism imunopatogenic comun cu prezența de nivele crescute ale TNF α motivând încercările de tratament cu inhibitori TNF α care și-au demonstrat deja eficacitatea în aceste boli

inflamatorii majore. [81, 91] Beneficiile acestor agenți biologici asupra HS au fost pentru prima dată stabilite la pacienții cu boală Crohn concomitentă tratați cu infliximab. [45, 97]

Dintre publicațiile care evaluează terapia cu anti-TNF α în HS cele mai multe se referă la utilizarea infliximabului. Un mic studiu clinic randomizat a demonstrat o ameliorare semnificativă a scorului HS după 8 săptămâni de utilizare a infliximabului (5 mg/kgc) comparativ cu grupul martor. [46] Kimball și colab. [66] într-un studiu clinic de faza a II-a pe 154 de pacienți cu HS moderată și severă refractară la terapia antibiotică au arătat eficacitatea terapiei cu adalimumab versus control, studiind două posologii diferite. 17,6% dintre pacienți au avut un scor Physician Global Assessment al HS de vindecare, sau de activitate minimă sau ușoară a bolii. Datele preliminare ale altor studii de faza a III-a, finalizate sau în curs, anunță rezultate promițătoare ale terapiei cu inhibitori ai TNF α la pacienți cu HS severă de lungă durată care nu a răspuns la alte terapii anterioare. [11, 110] Miller și colab. [83] într-un studiu dublu orb, randomizat, controlat placebo, au evidențiat o reducere semnificativă a scorului Sartorius după șase și respectiv 12 săptămâni de administrare a adalimumab o dată la două săptămâni comparativ cu placebo; totuși efectele curative pe termen lung nu au fost constante. O metanaliză cuprinzând 5 studii clinice randomizate sugerează că atât terapia cu infliximab cât și cea cu adalimumab sunt eficiente în HS dar infliximabul are un răspuns mai rapid și mai precoce. [111] Doar în câteva mici studii sau prezentări de cazuri a fost evaluată eficacitatea etanerceptului în HS, rezultatele fiind contradictorii. [1, 43, 74, 88] Rezultatele terapiei cu ustekinumab sunt variabile în HS. Într-o investigație cuprinzând 3 pacienți cu HS s-a observat remisiunea completă într-un caz, ameliorare într-un al doilea caz și niciun răspuns la cel de-al treilea pacient. [49]

Și alte entități care aparțin grupului afecțiunilor ocluziei foliculare (PASH, SAPHO) asociate altor afecțiuni inflamatorii pot beneficia de asemenea de terapiile anti-TNF α . [16, 38]

Dermatoze alergice

Dermatita atopică

Dermatita atopică (DA) este o dermatoză alergică cu o prevalență în continuă creștere cu necesitatea unor terapii mai eficiente. DA este cea

mai frecventă afecțiune inflamatorie a pielii, afectând până la 25% din copiii și 4% până la 7% dintre adulți. [10] Recent, DA a fost caracterizată prin patternul TH2/TH22 polarizat, cu posibila implicare a TH17. [44] În plus, rezoluția clinică a DA folosind medicații imunosupresoare topice sau sistemice (corticosteroizi, inhibitori ai calcineurinei, ciclosporina, fototerapia cu banda îngustă) a fost asociată cu inhibarea răspunsului imun și inversarea răspunsurilor epidermice patologice, sugerând un model de răspuns imun primar. Astfel, s-a deschis posibilitatea experimentării unor noi terapii direcționate împotriva unor subseturi de celule T precum dupilumabul (anti-receptor IL4) [8], ustekinumabul (anti-IL23 p40), [2, 37] apremilastul (anti-phosphodiesterase 4). [100] Efalizumabul [70] și alefaceptul [75], terapii biologice cu acțiune neselectivă asupra celulelor T, și-au demonstrat de asemenea eficacitatea la pacienții cu DA, dar au fost retrase de pe piață. Deși la pacienții cu psoriazis suprimarea căii IL23/TH17 pare mai bună abordare terapeutică datorită rolului său central în patogeniza bolii, rolurile relative ale TH2, TH22 și/sau TH17 la pacienții cu DA necesită a fi stabilite prin studii clinice.

Urticaria cronică idiopatică

Urticaria cronică idiopatică (UCI) sau urticaria cronică spontană este o afecțiune cutanată caracterizată prin apariția recurentă de plăci urticariene, angioedem, sau ambele, care apar de cel puțin două ori pe săptămână timp de mai mult de 6 săptămâni având un impact important asupra calității vieții pacienților. Patogeneza UCI nu este complet stabilită. Se consideră că degranularea mastocitelor și eliberarea de histamină joacă rolul major. Cu toate acestea, în mai mult de jumătate dintre cazuri nu poate fi identificat un trigger alergic care să fie responsabil pentru activarea mastocitelor. În unele cazuri, a fost documentată prezența anticorpilor IgG cu afinitate ridicată pentru subunitatea alfa a receptorilor IgE (FcεRI) sau chiar față de IgE. Opțiunile terapeutice în UCI sunt puține și de multe ori off-label.

Omalizumab este un anticorp monoclonal recombinant aprobat pentru tratamentul astmului moderat-sever persistent și utilizat inițial doar off label în terapia UCI. Acesta blochează legarea IgE la FcεRI rezultând în reducerea eliberării

mediatorilor din mastocite și bazofile, și reducerea expresiei receptorului IgE. În ultimii ani a existat un interes amplu [82, 63, 99] de extindere a utilizării omalizumabului și în UCI, astfel încât, în prezent, omalizumabul este aprobat pentru utilizare ca a treia linie de tratament și în UCI care nu poate fi controlată de blocanții receptorilor H1. Doza optimă pentru UCI este de 300 mg administrată subcutanat la fiecare 4 săptămâni, deși la unii pacienți este suficientă și o doză de 150 mg. De cele mai multe ori, debutul acțiunii omalizumabului apare în decurs de o săptămână de la inițierea tratamentului, inducând remisiunea completă a UCI. Omalizumabul induce în general remisiunea la 50% dintre pacienți după prima doză. [109] Cu toate acestea, simptomele reapar atunci când tratamentul este oprit, în general, în decurs de la 1 la 2 luni. Omalizumabul nu pare să determine o remisiune de durată a simptomelor, iar durata ideală a tratamentului pentru UCI nu a fost definită, aceasta fiind individualizată de la caz la caz.

Alte afecțiuni cutanate

O serie largă de alte afecțiuni cutanate răspund la terapiile biologice precum inhibitorii TNFα și blocantele IL12/IL23 probabil prin interacțiunea cu cascada procesului inflamator al acestor afecțiuni. Aceste afecțiuni includ: granulomatoza cu poliangeită, poliangeita microscopică, [61] boala grefă contra gazdă, [22] pitiriazisul rubra pilar, [28, 102, 117] reticulohistiocitoza multicentrică. [71, 77]

Concluzie

Deși în mod uzual cea mai frecventă indicație a terapiei biologice rămâne psoriazisul, inhibitorii TNFα, blocanții IL12/IL23, rituximumab și alte medicații biologice noi și-au găsit utilitatea în terapia și a altor boli inflamatorii cutanate recalcitrante. Odată cu familiarizarea utilizării acestor medicații biologice de către dermatologi, arsenalul terapeutic s-a extins acestea fiind utilizate pentru diverse afecțiuni cutanate inflamatorii mai dificil de tratat. Totuși potențialele efecte adverse severe, precum și riscul de exacerbare paradoxală a unora dintre aceste afecțiuni sau declanșarea altor boli cutanate limitează utilizarea acestor medicații. Un alt aspect important care limitează utilizarea off label a acestor terapii este costul acestora, decontarea lor de către sistemele de asigurări de sănătate fiind

posibilă doar pentru indicațiile lor clasice (psoriazis, poliartrita reumatoidă, etc).

Bibliografie:

- [1] Adams DR, Yankura JA, Fogelberg AC, Anderson BE. Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Arch Dermatol.* 2010;146:501–4.
- [2] Agusti-Mejias A, Messegueur F, García R, et al. Severe refractory atopic dermatitis in an adolescent patient successfully treated with ustekinumab. *Ann Dermatol.* 2013;25:368-370.
- [3] Ambrose NL, Tobin AM, Howard D. Etanercept treatment in Sweet's syndrome with inflammatory arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36:1348-1349.
- [4] Aringer M, Burkhart H, Burmester GR, et al. Current state of evidence on 'off-label' therapeutic options for systemic lupus erythematosus, including biological immunosuppressive agents, in Germany, Austria and Switzerland - a consensus report. *Lupus.* 2012;21:386-401.
- [5] Aringer M, Graninger WB, Steiner G, Smolen JS. Safety and efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in systemic lupus erythematosus: An open-label study. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3161–9.
- [6] Aringer M, Houssiau F, Gordon C, Graninger WB, Voll RE, Rath E, et al. Adverse events and efficacy of TNF-alpha blockade with infliximab in patients with systemic lupus erythematosus: Long-term follow-up of 13 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1451–4.
- [7] Barde C, Laffitte E, Campanelli A, Saurat JH, Thielen AM. Intralesional infliximab in noninfectious cutaneous granulomas: three cases of necrobiosis lipoidica. *Dermatology* 2011;222:212-6.
- [8] Beck LA, Thaci D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2014;371:130-9.
- [9] Berk DR, Hurt MA, Mann C, Sheinbein D. Sneddon-Wilkinson disease treated with etanercept: Report of two cases. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:347–51.
- [10] Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2008;358:1483-94.
- [11] Blanco R, Martínez-Taboada VM, Villa I, et al. Long-term successful adalimumab therapy in severe hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol.* 2009;145:580-584.
- [12] Bonifati C, Trento E, Cordiali Fei P, Muscardin L, Amantea A, Carducci M. Early but not lasting improvement of recalcitrant subcorneal pustular dermatosis (Sneddon-Wilkinson disease) after infliximab therapy: Relationships with variations in cytokine levels in suction blister fluids. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30:662–5.
- [13] Bordinon M, Belloni-Fortina A, Pigozzi B, et al. Bullous pemphigoid during long-term TNF-alpha blocker therapy. *Dermatology.* 2009;219:357-358.
- [14] Boussemart L, Jacobelli S, Batteux F, et al. Autoimmune bullous skin diseases occurring under anti-tumor necrosis factor therapy: two case reports. *Dermatology.* 2010;221:201-205.
- [15] Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Gut.* 2006;55:505-509.
- [16] Bruzzese V. Pyoderma gangrenosum, acne conglobata, suppurative hidradenitis, and axial spondyloarthritis: efficacy of anti-tumor necrosis factor a therapy. *J Clin Rheumatol.* 2012;18:413-415.
- [17] Canizares MJ, Smith DI, Conners MS, et al. Successful treatment of mucous membrane pemphigoid with etanercept in 3 patients. *Arch Dermatol.* 2006;142:1457-1461.
- [18] Castro-Fernández M, Sánchez-Muñoz D, Ruíz-Granados E, Merchante N, Corzo J. Coexistence of pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome in a patient with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2007 Dec; 102(12):2865-6.
- [19] Charles CA, Leon A, Banta MR, et al. Etanercept for the treatment of refractory pyoderma gangrenosum: a brief series. *Int J Dermatol.* 2007;46:1095-1099.
- [20] Chimenti MS, Teoli M, Di Stefani A, Giunta A, Esposito M, Perricone R. Resolution with rituximab of localized scleroderma occurring during etanercept treatment in a patient with rheumatoid arthritis. *Eur J Dermatol.* 2013;23:273–4.
- [21] Clementine RR, Lyman J, Zakem J, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonist-induced sarcoidosis. *J Clin Rheumatol.* 2010;16:274-279.
- [22] Couriel DR, Saliba R, de Lima M, et al. A phase-III study of infliximab and corticosteroids for the initial treatment of acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:1555-1562.
- [23] Cusano F, Iannazzone SS, Riccio G, et al.

- Coexisting bullous pemphigoid and psoriasis successfully treated with etanercept. *Eur J Dermatol.* 2010;20:520.
- [24] D'Auria L, Mussi A, Bonifati C, et al. Increased serum IL-6, TNF-alpha and IL-10 levels in patients with bullous pemphigoid: relationships with disease activity. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1999;12:11-15.
- [25] Dastmalchi M, Grundtman C, Alexanderson H, Mavragani CP, Einarsdottir H, Helmers SB, et al. A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1670-7.
- [26] Daulat S, Detweiler JG, Pandya AG. Development of pemphigus vulgaris in a patient with psoriasis treated with etanercept. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:483-484.
- [27] Denton CP, Engelhart M, Tvede N, et al. An open-label pilot study of infliximab therapy in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1433-1439.
- [28] Di Stefani A, Galluzzo M, Talamonti M, et al. Long-term ustekinumab treatment for refractory type-I pityriasis rubra pilaris. *J Dermatol Case Rep.* 2013;7:5-9.
- [29] Diab M, Coloe JR, Magro C, et al. Treatment of recalcitrant generalized morphea with infliximab. *Arch Dermatol.* 2010;146:601-604.
- [30] Dold S, Justiniano ME, Marquez J, Espinoza LR. Treatment of early and refractory dermatomyositis with infliximab: a report of two cases. *Clin Rheumatol.* 2007 Jul; 26(7): 1186-8.
- [31] Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest.* 2005; 127:1064-71.
- [32] Efthimiou P, Schwartzman S, Kagen LJ. Possible role for tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis: A retrospective study of eight patients. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1233-6.
- [33] Ellman MH, MacDonald PA, Hayes FA. Etanercept as treatment for diffuse scleroderma: A pilot study. *Arthritis Rheum.* 2000; (43 Suppl):S392.
- [34] Fautrel B, Foltz V, Frances C, Bourgeois P, Rozenberg S. Regression of subacute cutaneous lupus erythematosus in a patient with rheumatoid arthritis treated with a biologic tumor necrosis factor alpha-blocking agent: Comment on the article by Pisetsky and the letter from Aringer et al. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1408-9.
- [35] Fayyazi A, Schweyer S, Eichmeyer B, et al. Expression of IFNgamma, coexpression of TNF-a and matrix metalloproteinases and apoptosis of T lymphocytes and macrophages in granuloma annulare. *Arch Dermatol Res.* 2000;292:384-390.
- [36] Feldman RJ, Ahmed AR. Relevance of rituximab therapy in pemphigus vulgaris: analysis of current data and the immunologic basis for its observed responses. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011;7:529-541.
- [37] Fernández-Antón Martínez MC, Alfageme Roldán F, Ciudad Blanco C, Suárez Fernández R. Ustekinumab in the treatment of severe atopic dermatitis: a preliminary report of our experience with 4 patients. *Actas Dermosifiliogr.* 2014 Apr;105(3):312-3.
- [38] Firinu D, Murgia G, Lorrai MM, Barca MP, Peralta MM, Manconi PE, del Giacco SR. Biological treatments for SAPHO syndrome: an update. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2014;13(3):199-205.
- [39] Fonder MA, Cummins DL, Ehst BD, Anhalt GJ, Meyerle JH. Adalimumab therapy for recalcitrant pyoderma gangrenosum. *J Burns Wounds.* 2006 Nov 20;5:e8.
- [40] Foster EN, Nguyen KK, Sheikh RA, Prindiville TP. Crohn's disease associated with Sweet's syndrome and Sjögren's syndrome treated with infliximab. *Clin Dev Immunol.* 2005 Jun;12(2):145-9.
- [41] Furie R, Petri MA, Strand V, Gladman DD, Zhong ZJ, Freimuth WW. Clinical, laboratory and health-related quality of life correlates of Systemic Lupus Erythematosus Responder Index response: a post hoc analysis of the phase 3 belimumab trials. *Lupus Sci Med.* 2014 Jun 26;1(1):e000031.
- [42] Giacalone B, D'Auria L, Bonifati C, et al. Decreased interleukin-7 and transforming growth factor-beta1 levels in blister fluids as compared to the respective serum levels in patients with bullous pemphigoid. opposite behavior of TNF-alpha, interleukin-4 and interleukin-10. *Exp Dermatol.* 1998;7:157-161.
- [43] Giamarellos-Bourboulis EJ, Pelekanou E, Antonopoulou A, et al. An open-label phase-II study of the safety and efficacy of etanercept for the therapy of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2008;158:567-572.
- [44] Gittler JK, Shemer A, Suarez-Farinas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQ, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins

- characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1344-54.
- [45] Goertz RS, Konturek PC, Naegel A, Janka R, Amann K, Maennlein G, et al. Experiences with a long-term treatment of a massive gluteal acne inversa with infliximab in Crohn's disease. *Med Sci Monit*. 2009 Jan; 15(1):CS14-8.
- [46] Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, et al. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62:205-217.
- [47] Gubinelli E, Bergamo F, Didona B, et al. Pemphigus foliaceus treated with etanercept. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:1107-1108.
- [48] Guenova E, Teske A, Fehrenbacher B, et al. Interleukin 23 expression in pyoderma gangrenosum and targeted therapy with ustekinumab. *Arch Dermatol*. 2011;147:1203-1205.
- [49] Gulliver WP, Jemec GB, Baker KA. Experience with ustekinumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Jul; 26(7):911-4.
- [50] Haley H, Cantrell W, Smith K. Infliximab therapy for sarcoidosis (lupus pernio). *Br J Dermatol*. 2004; 150:146-9.
- [51] Heffernan MP, Anadkat MJ. Recalcitrant cutaneous sarcoidosis responding to infliximab. *Arch Dermatol*. 2005; 141:910-11.
- [52] Hengstman GJ, van den Hoogen FH, Barrera P, et al. Successful treatment of dermatomyositis and polymyositis with anti-tumor-necrosis-factor-alpha: preliminary observations. *Eur Neurol*. 2003;50:10-15.
- [53] Hertl MS, Haendle I, Schuler G, et al. Rapid improvement of recalcitrant disseminated granuloma annulare upon treatment with the tumour necrosis factor-alpha inhibitor, infliximab. *Br J Dermatol*. 2005;152:552-555.
- [54] Hinterberger L, Müller CS, Vogt T, Pfohler C. Adalimumab: a treatment option for pyoderma gangrenosum after failure of systemic standard therapies. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2012 Dec;2(1):6.
- [55] Howell SM, Bessinger GT, Altman CE, Belnap C. Rapid response of IgA pemphigus of the subcorneal pustular dermatosis subtype to treatment with adalimumab and mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53:541-3.
- [56] Hu SW, Bevona C, Winterfield L, et al. Treatment of refractory ulcerative necrobiosis lipoidica diabetorum with infliximab: report of a case. *Arch Dermatol*. 2009;145:437-439.
- [57] Hubbard VG, Friedmann AC, Goldsmith Systemic pyoderma gangrenosum responding to infliximab and adalimumab. *Br J Dermatol*. 2005;152:1059-61.
- [58] Huber A, Gaffal E, Bieber T, Tüting T, Zel J. Treatment of recalcitrant dermatomyositis with efalizumab. *Acta Derm Venereol*. 2006;86:254-5.
- [59] Iobst W, Ingraham K. Sneddon-Wilkinson disease in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3771.
- [60] Jacobi A, Shuler G, Hertl M. Rapid control of therapy-refractory pemphigus vulgaris by treatment with the tumour necrosis factor-alpha inhibitor infliximab. *Br J Dermatol*. 2005; 153, 448-449.
- [61] Josselin L, Mahr A, Cohen P, et al. Infliximab efficacy and safety against refractory systemic necrotising vasculitides: long-term follow-up of 15 patients. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67:1343-1346.
- [62] Kaiser CA, Cozzio A, Hofbauer GF, Kamarashev J, French LE, Navarini AA. Disfiguring annular sarcoidosis improved by adalimumab. *Case Rep Dermatol*. 2011 May;3(2):103-6.
- [63] Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jul;132(1):101-9.
- [64] Kennedy JS, Devillez RL, Henning JS. Recalcitrant cicatricial pemphigoid treated with the anti-TNF-alpha agent etanercept. *J Drugs Dermatol*. 2010;9:68-70.
- [65] Khanna D, Liebling MR, Louie JS. Etanercept ameliorates sarcoidosis arthritis and skin disease. *J Rheumatol*. 2003; 30:1864-7.
- [66] Kimball AB, Kerdell F, Adams D, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157:846-855.
- [67] Klein R, Rosenbach M, Kim EJ, Kim B, Werth VP, Dunham J. Tumor necrosis factor inhibitor-associated dermatomyositis. *Arch Dermatol*. 2010;146(7):780-4.
- [68] Kleinpenning MM, Langewouters AM, Van De Kerkhof PC, et al. Severe pyoderma gangrenosum unresponsive to etanercept and adalimumab. *J Dermatolog Treat*.

- 2011;22:261-265.
- [69] Koca SS, Isik A, Ozercan IH, Ustundag B, Evren B, Metin K. Effectiveness of etanercept in bleomycin-induced experimental scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:172-5.
- [70] Kothary N, Diak IL, Brinker A, Bezabeh S, Avigan M, Dal Pan G. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with efalizumab use in psoriasis patients. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:546-51.
- [71] Kovach BT, Calamia KT, Walsh JS, et al. Treatment of multicentric reticulohistiocytosis with etanercept. *Arch Dermatol.* 2004;140:919-921.
- [72] Kreuter A, Altmeyer P, Gambichler T. Failure of etanercept therapy in disseminated granuloma annulare. *Arch Dermatol.* 2006;142:1236-1237.
- [73] Lam GK, Hummers LK, Woods A, Wigley FM. Efficacy and safety of etanercept in the treatment of scleroderma-associated joint disease. *J Rheumatol.* 2007;34:1636-7.
- [74] Lee RA, Dommasch E, Treat J, Sciacca-Kirby J, Chachkin S, Williams J, et al. A prospective clinical trial of open-label etanercept for the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:565-73.
- [75] Lee S, Yamada Y, Tonsho M, Boskovic S, Nadazdin O, Schoenfeld D, et al. Alefacept promotes immunosuppression-free renal allograft survival in nonhuman primates via depletion of recipient memory T cells. *Am J Transplant.* 2013;13: 3223-9.
- [76] Lin MH, Hsu CK, Lee JY. Successful treatment of recalcitrant pemphigus vulgaris and pemphigus vegetans with etanercept and carbon dioxide laser. *Arch Dermatol.* 2005;141:680-682.
- [77] Lovelace K, Loyd A, Adelson D, et al. Etanercept and the treatment of multicentric reticulohistiocytosis. *Arch Dermatol.* 2005;141:1167-1168.
- [78] Majima Y, Yagi H, Tateishi C, et al. A successful treatment with ustekinumab in a case of antilaminin- γ 1 pemphigoid associated with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2013;168:1367-1369.
- [79] Malheiros AP, Teixeira MG, Takahashi MD, de Almeida MG, Kiss DR, Ceconello I. Sweet syndrome associated with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2007 Dec;13(12):1583-4.
- [80] Mallbris L, Ljungberg A, Hedblad MA, et al. Progressive cutaneous sarcoidosis responding to anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:290-293.
- [81] Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Increased serum tumour necrosis factor-alpha in hidradenitis suppurativa patients: is there a basis for treatment with anti-tumour necrosis factor-alpha agents? *Acta Derm Venereol.* 2009;89:601-603.
- [82] Maurer M, Altrichter S, Bieber T, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jul;128(1):202-9 e5.
- [83] Miller I, Lynggaard CD, Lophaven S, Zachariae C, Dufour DN, Jemec GB. A double-blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2011 Aug;165(2):391-8.
- [84] Murdaca G, Colombo BM, Barabino G, et al. Anti-tumor necrosis factor-a treatment with infliximab for disseminated granuloma annulare. *Am J Clin Dermatol.* 2010;11:437-439.
- [85] Naretto C, Baldovino S, Rossi E, Spriano M, Roccatello D. The case of SLE associated Sneddon-Wilkinson pustular disease successfully and safely treated with infliximab. *Lupus.* 2009;18:856-7.
- [86] Nin M, Tokunaga D, Ishii N, et al. Case of coexisting psoriatic arthritis and bullous pemphigoid improved by etanercept. *J Dermatol.* 2013;40:55-56.
- [87] Pariser RJ, Paul J, Hirano S, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adalimumab in the treatment of cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68:765-773.
- [88] Pelekanou A, Kanni T, Savva A, et al. Long-term efficacy of etanercept in hidradenitis suppurativa: results from an open-label phase-II prospective trial. *Exp Dermatol.* 2010;19:538-540.
- [89] Philips MA, Lynch J, Azmi FH. Ulcerative cutaneous sarcoidosis responding to adalimumab. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53:917.
- [90] Pomerantz RG, Husni ME, Mody E, et al. Adalimumab for treatment of pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol.* 2007;157:1274-1275.
- [91] Poulin Y. Successful treatment of hidradenitis suppurativa with infliximab in a patient who failed to respond to etanercept. *J Cutan Med Surg.* 2009 Jul-Aug;13(4):221-5.
- [92] Ramos-Casals M, García-Hernández FJ, de Ramón E, et al. Off-label use of rituximab in

- 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:468-476.
- [93] Ranganathan P. Infliximab-induced scleredema in a patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2005;11:319-22.
- [94] Reuss-Borst MA, Pawelec G, Saal JG, et al. Sweet's syndrome associated with myelodysplasia: possible role of cytokines in the pathogenesis of the disease. *Br J Haematol.* 1993;84:356-358.
- [95] Riley P, McCann LJ, Maillard SM, Woo P, Murray KJ, Pilkington CA. Effectiveness of infliximab in the treatment of refractory juvenile dermatomyositis with calcinosis. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Jun;47(6):877-80.
- [96] Roddy E, Courtney PA, Morris A. Non-Hodgkin's lymphoma in a patient with refractory dermatomyositis which had been treated with infliximab. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:1194-1195.
- [97] Roussomoustakaki M, Dimoulios P, Chatzicostas C, Kritikos HD, Romanos J, Panayiotides JG, et al. Hidradenitis suppurativa associated with Crohn's disease and spondyloarthritis: response to anti-TNF therapy. *J Gastroenterol.* 2003;38(10):1000-4.
- [98] Sacher C, Rubbert A, König C, Scharffetter-Kochanek K, Krieg T, Hunzelmann N. Treatment of recalcitrant cicatricial pemphigoid with the tumor necrosis factor alpha antagonist etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Jan;46(1):113-5.
- [99] Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Sep;128(3):567-73 e1.
- [100] Samrao A, Berry TM, Goreshi R, Simpson EL. A pilot study of an oral phosphodiesterase inhibitor (apremilast) for atopic dermatitis in adults. *Arch Dermatol.* 2012;148:890-7.
- [101] Santos G, Sousa LE, João AM. Exacerbation of recalcitrant cutaneous sarcoidosis with adalimumab - a paradoxical effect? a case report. *An Bras Dermatol.* 2013;88:26-28.
- [102] Seckin D, Tula E, Ergun T. Successful use of etanercept in type I pityriasis rubra pilaris. *Br J Dermatol.* 2008;158:642-644.
- [103] Sené T, Juillard C, Rybojad M, et al. Infliximab as a steroid-sparing agent in refractory cutaneous sarcoidosis: single-center retrospective study of 9 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:328-332.
- [104] Shetty A, Marcum CB, Glass LF, et al. Successful treatment of pemphigus vulgaris with etanercept in four patients. *J Drugs Dermatol.* 2009;8:940-943.
- [105] Shetty S, Ahmed AR. Treatment of bullous pemphigoid with rituximab: critical analysis of the current literature. *J Drugs Dermatol.* 2013;12:672-677.
- [106] Shupack J, Siu K. Resolving granuloma annulare with etanercept. *Arch Dermatol.* 2006;142:394-395.
- [107] Stewart FA, Gavino AC, Elewski BE. New side effect of TNF-alpha inhibitors: Morphea. *Skinmed.* 2013;11:59-60.
- [108] Suárez-Amor O, Pérez-Bustillo A, Ruiz-González I, et al. Necrobiosis lipoidica therapy with biologicals: an ulcerated case responding to etanercept and a review of the literature. *Dermatology.* 2010;221:117-121.
- [109] Sussman G, Hebert J, Barron C, et al. Real-life experiences with omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014 Feb;112(2):170-4.
- [110] Thomsen SF, Sand FL. Adherence to TNF-alpha inhibitors in patients with hidradenitis suppurativa. *J Dermatolog Treat.* 2015 Feb;26(1):97-98.
- [111] Thorlund K, Druyts E, Mills EJ, et al. Adalimumab versus infliximab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in adult patients naïve to anti-TNF therapy: an indirect treatment comparison meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2014 Jul 1;8(7):571-81.
- [112] Torres T, Pinto Almeida T, Alves R, et al. Treatment of recalcitrant generalized granuloma annulare with adalimumab. *J Drugs Dermatol.* 2011;10:1466-1468.
- [113] Toussiro E, Pertuiset E. TNF-a blocking agents and sarcoidosis: an update. *Rev Med Interne.* 2010;31:828-837.
- [114] Tuchinda C, Wong HK. Etanercept for chronic progressive cutaneous sarcoidosis. *J Drugs Dermatol.* 2006;5:538-40.
- [115] Tuchinda P, Bremmer M, Gaspari AA. A case series of refractory cutaneous sarcoidosis successfully treated with infliximab. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2012 Dec;2(1):11.
- [116] Vanbiervliet G, Anty R, Schneider S, Arab K, Rampal P, Hebuterne X. Sweet's syndrome and erythema nodosum associated with Crohn's disease treated by infliximab. *Gastroenterol Clin Biol.* 2002 Mar;26(3):295-7.
- [117] Vasher M, Smithberger E, Lien MH, et al.

- Familial pityriasis rubra pilaris: report of a family and therapeutic response to etanercept. *J Drugs Dermatol.* 2010;9:844-850.
- [118] Voigtländer C, Lüftl M, Schuler G, Hertl M. Infliximab (anti-tumor necrosis factor alpha antibody): A novel, highly effective treatment of recalcitrant subcorneal pustular dermatosis (Sneddon-Wilkinson disease) *Arch Dermatol.* 2001;137:1571-4.
- [119] Vojáčková N, Fialová J, Vaňousová D, Hercogová J. Pemphigus vulgaris treated with adalimumab: Case study. *Dermatol Ther.* 2012;25:95-7.
- [120] Werchau S, Enk A, Hartmann M. Generalized interstitial granuloma annulare - response to adalimumab. *Int J Dermatol.* 2010;49:457-460.
- [121] Yamauchi PS, Lowe NJ, Gindi V. Treatment of coexisting bullous pemphigoid and psoriasis with the tumor necrosis factor antagonist etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(suppl 2):S121-S122.
- [122] Yamauchi PS, Turner L, Lowe NJ, et al. Treatment of recurrent Sweet's syndrome with coexisting rheumatoid arthritis with the tumor necrosis factor antagonist etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(suppl 2):S122-S126.
- [123] Zhang KS, Quan LT, Hsu S. Treatment of necrobiosis lipoidica with etanercept and adalimumab. *Dermatol Online J.* 2009;15:12.
- [124] Ziegenhagen MW, Benner UK, Zissel G, Zabel P, Schlaak M, Muller-Quernheim J. Sarcoidosis: TNF-alpha release from alveolar macrophages and serum level of sIL-2R are prognostic markers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156:1586-92.