

EFFETTI AVVERSI CUTANEI DEI FARMACI UTILIZZATI NEL TRATTAMENTO DELL'INFEZIONE COVID-19

A cura della Dott.ssa Maria Sofia Molonia

TAKE HOME MESSAGES

- ✓ Attualmente non esiste un trattamento specifico per il COVID-19, motivo per cui l'approccio terapeutico adottato si avvale di farmaci sperimentali di uso consolidato per altre patologie;
- ✓ A seguito dell'infezione acuta da COVID-19, si possono manifestare reazioni cutanee più o meno gravi quali, edema emorragico acuto, rash, orticaria, petecchie, eritema multiforme.
- ✓ Non è però semplice stabilire se tali siano da ascrivere all'infezione da Sars-Cov-2 oppure ai farmaci assunti per contrastarla.

INTRODUZIONE

Attualmente non esiste un trattamento specifico per la malattia dovuta all'infezione da SARS-CoV-2, e l'approccio terapeutico finora adottato si avvale anche di farmaci di uso consolidato per altre patologie, che potrebbero risultare efficaci o per il trattamento della sintomatologia o per ridurre l'infezione. Un report¹, svolto presso l'Università di Mersin (Turchia) e pubblicato a maggio del 2020 su *Dermatologic Therapy*, ha approfondito gli eventi avversi cutanei associati all'uso dei farmaci che si stanno attualmente utilizzando per il trattamento del Covid-19.

FARMACI ANTIMALARICI

Nell'ambito di tale classe, i farmaci impiegati per il trattamento di pazienti con COVID-19 sono la cloroquina e l'idrossicloroquina. Tali farmaci hanno, infatti, dimostrato di possedere una potenziale attività antivirale nei confronti del SARS-CoV-2, ma gli effetti benefici non sono stati dimostrati: i dati clinici ad oggi ottenuti sono, infatti, ancora molto limitati e con risultati spesso contrastanti^{2,3}. Relativamente alle reazioni avverse di tipo cutaneo, gli antimalarici generalmente possono determinare insorgenza di *esantemi generalizzati pustolosi, orticaria, prurito, pelle secca, rash cutanei, peggioramento di psoriasi, lesioni esfoliative, sindromi simili alla Stevens-Johnson, depigmentazione mucocutanea, alopecia e decolorazione dei capelli*⁴. In particolare, nei pazienti Covid-19 in trattamento con tali antimalarici, *le reazioni cutanee osservate sono state orticaria e vesciche*⁵.

AZITROMICINA

L’Azitromicina è un antibiotico, appartenente alla classe dei macrolidi, con importanti proprietà immunomodulanti ed antinfiammatorie. Tale farmaco, inoltre, rappresenta una valida alternativa terapeutica per il trattamento di diversi disordini cutanei, quali la rosacea, psoriasi, e la sindrome SAPHO (sinovite, acne, pustolosi, iperostosi e osteite)⁶. Per quanto riguarda il trattamento di pazienti affetti da Covid-19, un recentissimo studio condotto in Francia⁷ ha dimostrato che la combinazione azitromicina e idrossiclorochina ha preliminarmente portato a risultati positivi, ancora tuttavia da confermare. In termini di tossicità cutanea, l’azitromicina può determinare reazioni molto gravi, talora accompagnate anche da *febbre, angioedema, bruciore agli occhi, dolorabilità cutanea, rash cutaneo generalizzato, vesciche, desquamazione, eruzione pustolosa, sindrome di DRESS, vasculite cutanea leucocitoclastica ed eruzioni fisse da farmaco*⁸. Effetti che possono manifestarsi anche nelle infezioni da SARS-CoV-2.

COLCHICINA

La colchicina è un alcaloide naturale che, grazie alle sue proprietà immunomodulanti e anti-neutrofiliche, è utilizzato per il trattamento di diverse malattie mucocutanee, alcune delle quali piuttosto rare, come la malattia di Behçet, l’epidermolisi bollosa acquisita, l’aftosi orale ricorrente, la vasculite cutanea, l’orticaria cronica e la sindrome di Sweet. Tra i nuovi studi clinici ultimamente autorizzati per il trattamento di Covid-19, lo studio “Colcorona” (colchicina covid-19 trial), sta valutando l’efficacia della colchicina nel ridurre la condizione infiammatoria causata dall’infezione da SARS-CoV-2, che può, in alcuni casi, portare alla compromissione di vari organi fino al decesso dei pazienti. La colchicina viene, dunque, utilizzata come un farmaco antinfiammatorio in grado di contenere la tempesta citochinica, che caratterizza i pazienti Covid-19. Per quanto riguarda la tossicità cutanea da colchicina, questa è caratterizzata da *rash diffuso morbilliforme violaceo, eruzioni lichenoidi, reazioni simil necrolisi epidermica tossica, eritema bolloso e lesioni simil eritema nodoso*^{9,10}.

REMDESIVIR

Remdesivir è un antivirale, utilizzato originariamente contro l’Ebola, in grado di bloccare l’RNA polimerasi virale. Sebbene tale farmaco non sia ancora autorizzato nell’Unione Europea, esso può essere disponibile per i pazienti attraverso gli studi clinici e i programmi di uso compassionevole con i quali gli stessi hanno accesso, in situazioni di emergenza, ai farmaci non autorizzati. Recentemente, somministrato per via parenterale, è stato, infatti, utilizzato per centinaia di pazienti cinesi, americani ed europei affetti da Covid-19. *La reazione cutanea, ad oggi più frequentemente osservata, è stata il rash*¹¹. Si tratta comunque di un farmaco

sperimentale e le conoscenze a riguardo sono ancora parecchio limitate: sono necessari dunque ulteriori studi per verificarne la reale efficacia.

OSELTAMIVIR/FAVIPIRAVIR/UMIFENVIR

Oseltamivir, favipiravir e umifenvir sono farmaci approvati per il trattamento dei virus influenzali pandemici A e B. Oseltamivir inibisce la neuroamidasi virale e blocca il rilascio di particelle virali dalla cellula ospite, riducendo, in tal modo, la diffusione a livello del sistema polmonare. Al momento oseltamivir, in combinazione con cloroquina e favipiravir, è oggetto di diversi studi clinici per il trattamento del Covid-19. Favipiravir, a tal proposito, agisce come un analogo nucleosidico e presenta un profilo di effetti collaterali inferiore¹². *Oseltamivir può causare sindrome di Stevens–Johnson, necrolisi tossica epidermica, angioedema o reazioni cutanee idiosincrasiche*^{13,14}. Umifenovir è in grado di inibire la fusione del capsido virale con la proteina S/ACE2 della cellula ospite. Tale farmaco è approvato in Russia e in Cina per il trattamento dell'influenza e, al momento, è oggetto di un trial randomizzato e controllato condotto in soggetti con Covid-19. Ad oggi non vi sono segnalazioni di reazioni avverse cutanee¹⁵.

RIBAVIRINA E INTERFERONE

La ribavirina è un altro farmaco antivirale, già utilizzato contro il virus influenzale A e B e quello parainfluenzale di tipo 1. Recentemente, è stato proposto come potenziale trattamento del Covid-19 in combinazione con telbivudina, vitamina B12 e nicotinamide¹⁶. *A livello cutaneo, la ribavirina può determinare eruzioni acneiche, alopecia, sclerodermia localizzata, lesioni maculo-papulari eczematose, cute secca, prurito e rash*. Anche l'Interferone è un agente antivirale in grado di inibire la replicazione virale. Al momento è in corso uno studio volto a valutare l'efficacia e la tollerabilità dell'interferone- α , in combinazione con la ribavirina. *A livello cutaneo, l'interferone può determinare insorgenza di reazioni avverse al sito di infusione, psoriasi, reazioni eczematose, alopecia, sarcoidosi, lupus, lesioni vasculitiche e lichenoidi, con un'incidenza compresa tra il 13% e il 23%*^{18,19}.

LOPINAVIR/RITONAVIR E ALTRI ANTIRETROVIRALI

Lopinavir e ritonavir sono farmaci già autorizzati per l'HIV e recentemente proposti per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2, per la loro capacità di bloccare la serin proteasi. Ad oggi, però, evidenze scientifiche, se pur provenienti da studi osservazionali, suggeriscono un limitato effetto antivirale di tali farmaci nei confronti del nuovo coronavirus; sono in corso, dunque, dei trial randomizzati per verificarne la reale efficacia. Anche per darunavir, un altro agente antiretrovirale, vi sono evidenze che suggerirebbero,

anche se sulla base di studi *in vitro*, un'attività nei confronti del SARS-CoV-2^{20,21}. Come reazioni avverse cutanee, gli agenti antiretrovirali possono determinare insorgenza di *eruzioni maculopapulari, eritrodermia, sindrome di Stevens-Johnson o necrolisi epidermica tossica, reazioni al sito di iniezione, cisti, noduli, indurimento, lipodistrofia, eritema annulare, fotosensibilità, iperpigmentazione, prurito, alopecia, paronichia e orticaria*^{22,23}.

NITAZOXANIDE

La nitazoxanide è un farmaco antivirale ad ampio spettro, che viene utilizzato in medicina per il trattamento di varie infezioni da elminti, protozoi e virali. Anche per questa molecola, studi *in vitro* suggerirebbero un'attività immunomodulante anti Covid-19. Tra le reazioni avverse, di tipo cutaneo più osservate, vi è *perdita di capelli, prurito e reazioni allergiche cutanee, come orticaria, rash e cute arrossata*.

CAMOSTAT MESILATO E DORNASE ALFA

Il Camostat mesilato è un inibitore delle proteasi, approvato in Giappone per il trattamento della pancreatite, che potenzialmente potrebbe agire efficacemente contro l'infezione da SARS-CoV-2. *Rash, prurito, colorazione gialla della pelle o della congiuntiva e porpora sono gli eventi avversi cutanei che si possono osservare a seguito dell'assunzione di tale farmaco*²⁴. Il Dornase Alfa è una soluzione altamente purificata di desossiribonucleasi I umana ricombinante (rhDNase), enzima in grado di idrolizzare il DNA presente nell'espettorato e nel muco delle vie aeree. Al momento sono in corso studi clinici per valutarne l'efficacia in soggetti con Covid-19 e non si sono riscontrate reazioni avverse cutanee gravi²⁵.

CORTICOSTEROIDI

I corticosteroidi, grazie alla loro attività antinfiammatoria, sono utilizzati per il trattamento dei sintomi respiratori da infezione da SARS-CoV-2. Generalmente sono impiegati a basso dosaggio (metilprednisolone alla dose di 1-2 mg/Kg/die) e per brevi periodi di trattamento (3-5 giorni)¹⁶. *Come effetti avversi cutanei, i corticosteroidi possono indurre prurito, bruciore, follicolite, cute secca, eruzioni acneiforme, atrofia cutanea, telangiectasia, eritema, edema, fissurazioni, orticaria, acne, lesioni papulopustolose*⁶.

BARICITINIB E GLI ALTRI INIBITORI DELLE JANUS CHINASI

Baricitinib è in grado di bloccare gli enzimi della famiglia delle janus chinasi (JAK), a livello degli pneumociti nell'infezione da SARS-CoV-2^{27,28}. L'inibizione delle JAK potrebbe, inoltre, contenere il processo

infiammatorio²⁹. *Baricitinib può determinare eruzioni simil-pustolose, rash, infezioni da herpes simplex e zoster, melanoma, orticaria e angioedema.*

TOCILIZUMAB E ANAKINRA

Tocilizumab, è un anticorpo monoclonale umanizzato, diretto contro il recettore dell'interleuchina-6 (IL-6), in grado di bloccare la tempesta citochinica incontrollata che si verifica a seguito di condizioni infiammatorie¹⁰. *Infezioni cutanee, prurito, reazioni di ipersensibilità e dermatite psoriasiforme sono gli eventi avversi cutanei associati all'utilizzo di tale farmaco^{30,31}. Anakinra, invece, è un farmaco immunosoppressore, che agisce bloccando un'altra citochina proinfiammatoria, l'IL-1. Tra gli eventi avversi cutanei, a seguito della sua assunzione, è possibile riscontrare insorgenza di arrossamenti al sito di iniezione e cellulite^{32,33}.*

FARMACI BIOLOGICI ANTI TNF- α

Nei pazienti con Covid-19 sono stati riscontrati elevati livelli del fattore di necrosi tumorale (TNF)- α . A tale scopo è stato proposto, come potenziale trattamento, anche l'anticorpo monoclonale umano Adalimumab³⁴. Come tutti gli altri inibitori del TNF- α , *l'adalimumab presenta una tossicità cutanea caratterizzata da reazioni in sede di infusione, sindromi simil lupus, vasculiti cutanee, infezioni, reazioni eczematose, eruzioni lichenoidi e granulomatose, psoriasi, linfomi o melanomi³⁵.*

SOMMINISTRAZIONE INTRAVENOSA AD ALTA DOSE DI IMMUNOGLOBULINE

Tra le varie proposte di trattamento per l'infezione da COVID-19, in questi giorni l'interesse degli esperti è rivolto all'utilizzo terapeutico del plasma dei pazienti che hanno già superato l'infezione. Tale metodo, già autorizzato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità ed utilizzato in passato per trattare diverse malattie (poliomielite, morbillo, parotite, Ebola, SARS e Mers), consentirebbe di sfruttare l'immunità sviluppata dai pazienti guariti, per trattare ed evitare il peggioramento delle condizioni di quelli con infezione in fase attiva. Il plasma dei soggetti guariti contiene, infatti, anticorpi, che si sono rivelati preziosi nel combattere l'infezione da COVID-19. *Tale trattamento può indurre, però, reazioni anafilattiche, rash, orticaria, petecchie, eritema multiforme e alopecia³⁶.*

INIBITORI DEL CHECKPOINT IMMUNITARIO

Alcuni inibitori dei checkpoint immunitari, come l'inibizione del signaling CD200-CD200R1 e del checkpoint PD1, sono meccanismi recentemente proposti per il trattamento dell'infezione da Covid-19, e pertanto oggetto attualmente di studi clinici. *Tali farmaci possono determinare, però, rash, alopecia, xerosi, prurito, orticaria, fotosensibilità, iperidrosi, vitiligine, esfoliazione cutanea, modifica del colore dei capelli, lesioni simil granuloma piogenico, dermatite e pannicolite granulomatosa*³⁷.

CONCLUSIONI

A seguito dell'infezione acuta da COVID-19, si possono manifestare reazioni cutanee più o meno gravi quali, edema emorragico acuto, rash, orticaria, petecchie, eritema multiforme ecc. Non è però semplice stabilire se tali eventi avversi siano da ascrivere all'infezione da SARS-CoV-2 oppure ai farmaci assunti per contrastarla³⁸. Informazioni dettagliate del paziente riguardo la storia familiare, il dosaggio, il tempo d'esposizione al farmaco e la presenza di patologie concomitanti, sono sicuramente utili per effettuare una diagnosi più accurata. E', comunque opportuno, dopo aver esaminato tutti i trattamenti, potenzialmente efficaci, contro il COVID-19, andare ad individuare, in base alle caratteristiche del paziente, il farmaco più efficace, con un rapporto rischio/beneficio più favorevole.

TABELLA RIASSUNTIVA

EFFETTI AVVERSI CUTANEI DEI FARMACI UTILIZZATI NEL TRATTAMENTO DELL'INFEZIONE COVID-19	
Farmaci	Effetti avversi cutanei
Clorochina, idrossiclorochina ed altri farmaci antimalarici	Orticaria, vesciche, esantemi generalizzati pustolosi, prurito, pelle secca, rash cutanei, peggioramento di psoriasi, lesioni esfoliative, sindromi simili alla Stevens-Johnson, depigmentazione mucocutanea, alopecia e decolorazione dei capelli.
Azitromicina	Reazioni cutanee molto gravi talora accompagnate anche da febbre, angioedema, bruciore agli occhi, dolorabilità cutanea, rash cutaneo generalizzato, vesciche, desquamazione, eruzione pustolosa, sindrome di DRESS, vasculite cutanea leucocitoclastica ed eruzioni fisse da farmaco.
Colchicina	Rash diffuso morbilliforme violaceo, eruzioni lichenoidi, reazioni simil necrolisi epidermica tossica, eritema bolloso e lesioni simil eritema nodoso.
Remdesivir	Rash cutaneo
Oseltamivir/favipiravir/umifenivir	Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica, angioedema o reazioni cutanee idiosincrasiche.
Ribavirina	Eruzioni acneiche, alopecia, sclerodermia localizzata, lesioni maculopapulari eczematose, cute secca, prurito e rash.
Interferone	Reazioni avverse al sito di infusione, psoriasi, reazioni eczematose, alopecia, sarcoidosi, lupus, lesioni vasculitiche e lichenoidi.
Lopinavir/ritonavir e altri antiretrovirali	Eruzioni maculopapulari, eritrodermia, sindrome di Stevens-Johnson o necrolisi epidermica tossica, reazioni al sito di iniezione, cisti, noduli, indurimento, lipodistrofia, eritema annulare, fotosensibilità, iperpigmentazione, prurito, alopecia, paronichia e orticaria.
Nitazoxanide	Perdita di capelli, prurito, orticaria, rash e cute arrossata.
Camostat mesilato e dornase alfa	Rash, prurito, colorazione gialla della pelle o della congiuntiva e porpora.
Corticosteroidi	Prurito, bruciore, follicolite, cute secca, eruzioni acneiforme, atrofia cutanea, telangiectasia, eritema, edema, fissurazioni, orticaria, acne, lesioni papulopustolose.
Baricitinib e gli altri inibitori delle janus chinasi	Eruzioni simil-pustolose, rash, infezioni da herpes simplex e zoster, melanoma, orticaria e angioedema.
Tocilizumab	Infezioni cutanee, prurito, reazioni di ipersensibilità e dermatite psoriasiforme.
Anakinra	Insorgenza di arrossamenti al sito di iniezione e cellulite.
Farmaci biologici anti TNF- α	Reazioni in sede di infusione, sindromi simil lupus, vasculiti cutanee, infezioni, reazioni eczematose, eruzioni lichenoidi e granulomate, psoriasi, linfomi o melanomi
Trattamento con immunoglobuline	Reazioni anafilattiche, rash, orticaria, petecchie, eritema multiforme e alopecia.
Inibitori del checkpoint immunitario	Rash, alopecia, xerosi, prurito, orticaria, fotosensibilità, iperidrosi, vitiligine, esfoliazione cutanea, modifica del colore dei capelli, lesioni simil granuloma piogenico, dermatite e pannicolite granulomatosa

BIBLIOGRAFIA

1. Türsen, Ümit, Belma Türsen, and Torello Lotti. "Cutaneous Side-Effects of the Potential Covid-19 Drugs." *Dermatologic Therapy* (2020): e13476.
2. Ying-Hui Jin, Lin Cai, Zhen-Shun Cheng et al (2020). A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version) *Mil Med Res.* 7: 4.
3. Joshua B, Daniel K, Freedman R, Le K, Lin X. (2020) Clinical outcomes of hydroxichloroquine in hospitalized patients with COVID-19: a quasi-randomized comparative study. *20:882 N Eng J Med.*
4. Salido M, Joven B, D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. (2002) Increased cutaneous reactions to hydroxychloroquine (Plaquenil) possibly associated with formulation change: comment on the letter by Alarcón. *Arthritis Rheum.* 246(12):3392-6.
5. Recalcati S (2020). Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* doi: 10.1111/jdv.16387.
6. Esther J van Zuuren, Zbys Fedorowicz, Ben Carter, Mireille MD van der Linden, Lyn Charland, Cochrane Skin Group Interventions for rosacea (2015). *Cochrane Database Syst Rev.* 4: CD003262.
7. Gautret P, Lagie JC, Parola P, et al (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 20: 105949.
8. Das A, Sancheti K, Podder I, Das NK. (2016) Azithromycin induced bullous fixed drug eruption. *Indian J Pharmacol.* 48(1):83-5.
9. Mason SE, Smoller BR, Wilkerson AE. (2006) Colchicine intoxication diagnosed in a skin biopsy: a case report. *J Cutan Pathol.* 33(4):309-11.
10. An I, Demir V, Akdeniz S (2017) Lichenoid drug eruption induced by colchicine: case report. *Cut Ocul Toxicol* 36:2, 199-200.
11. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G (2020) Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* doi: 10.1056/NEJMoa2007016.
12. Russell B, Moss C, George G, et al (2020). Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19—a systematic review of current evidence. *E cancer medical science.* 14: 1022.
13. Zuo W, Wen LP, Li J, Mei D, Fu Q, Zhang B. (2019) Oseltamivir induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis-case report. *Medicine (Baltimore).* 98(19): e15553.
14. Kalsi T, Stevenson J, Wade P, Kinirons M. (2011) Tongue swelling in association with oseltamivir (Tamiflu). *BMJ Case Rep.* 4;2011.
15. Chen C, Huang J, Yin P (2020) Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *MedRxiv.* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
16. Liu C, Zhou Q, Li Y, et al (2020). Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases. *ACS Cent Sci.* 6(3): 315–331.
17. Lorcy S, Gaudy-Marqueste C, Botta D et al (2016) Cutaneous adverse events of telaprevir/peginterferon/ribavirin therapy for chronic hepatitis C: A multicenter prospective cohort study. *Ann Dermatol Venereol.* 143(5):336-46
18. Bush AE, Hymes SR, Silapunt S. (2017) Lichenoid Dermatitis From Interferon alpha-2a in a Patient With Metastatic Renal Cell Carcinoma and Seronegative HCV. *J Drugs Dermatol.* 16(7):714-716
19. Kandeel M, Al-Nazawi M. (2020) Virtual screening and repurposing of FDA approved drugs against COVID-19 main protease. *Life Sci.* 251:117627.

20. Hoffmann et al., (2020) SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor, *Cell*, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
21. Pistone G, Pistone A, Sorbello D, Viviano E, Bongiorno MR. (2014) Cutaneous Adverse Reactions to Highly Antiretroviral Therapy in HIV-Positive Patients. *Case Rep Dermatol*. 6(2):145-9.
22. Introcaso CE, Hines JM, Kovarik CL (2010) Cutaneous toxicities of antiretroviral therapy for HIV: part I. Lipodystrophy syndrome, nucleoside reverse transcriptase inhibitors, and protease inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. 63(4):549-61.
23. Sharma A, Vora R, Modi M, Sharma A, Marfatia Y. (2008) Adverse effects of antiretroviral treatment. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 74(3): 234-7.
24. Reihill JA, Walker B, Hamilton RA, et al. (2016) Inhibition of Protease-Epithelial Sodium Channel Signaling Improves Mucociliary Function in Cystic Fibrosis Airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 194(6):701-10.
25. Yang C, Montgomery M. (2018) Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 9:CD001127
26. Spada F, Barnes TM, Greive KA. (2018) Comparative safety and efficacy of topical mometasone furoate with other topical corticosteroids. *Australas J Dermatol*. 59(3):e168-e174.
27. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. (2020) Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* 395: e30–31.
28. Praveen D, Chowdary PR, Aanandhi MV. (2020) BARICITINIB- A JANUASE KINASE INHIBITOR- NOT AN IDEAL OPTION FOR MANAGEMENT OF COVID 19. *Int J Antimicrob Agents*. 4:105967
29. Peterson D, Damsky W, King B. (2020) The use of Janus kinase inhibitors in the time of SARS-CoV-2. *J Am Acad Dermatol*. 9. pii: S0190-9622(20)30522-3.
30. Markatseli TE, Theodoridou A, Zakalka M, et al. (2019) Persistence and Adherence during the First Six Months of Tocilizumab Treatment Among Rheumatoid Arthritis Patients in Routine Clinical Practice in Greece. Results from the Single Arm REMISSION II Study (NCT01649817). *Mediterr J Rheumatol*. 30(3):177-185.
31. Matsushima Y, Hayashi A, Mizutani K, et al. (2019) Psoriasiform Dermatitis Developing during Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis with Tocilizumab. *Case Rep Dermatol*. 11(3):317-321.
32. Vastert SJ, Jamilloux Y, Quartier P, et al (2019) Anakinra in children and adults with Still's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 58(Suppl 6):vi9-vi22.
33. Kullenberg T, Löfqvist M, Leinonen M, Goldbach-Mansky R, Olivecrona H. (2016) Long-term safety profile of anakinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes. *Rheumatology (Oxford)*. 55(8):1499-506.
34. Tu YF, Chien CS, Yarmishyn AA, Lin YY et al, (2020) A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *Int J Mol Sci*. 21(7). pii: E2657.
35. Sehgal R, Stratman EJ, Cutlan JE. (2018) Biologic Agent- Associated Cutaneous Adverse Events: A Single Center Experience. *Clin Med Res*. 16(1-2):41-46.
36. Brannagan TH, Nagle KJ, Lange DJ, Rowland LP. (1996) Complications of intravenous immune globulin treatment in neurologic disease. *Neurology*. 47:674–677.
37. Belum VR, Benhuri B, Postow MA et al. (2016) Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer*. 60:12-25.
38. Estebanez A, Pérez-Santiago L, Silva E, Guillen-Climent S, García-Vázquez A, Ramón MD. (2020) Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. doi: 10.1111/jdv.16474.

