

# Несвоевременные мысли о применении генно-инженерных биологических препаратов при ревматических болезнях

Муравьев Ю.В.<sup>1</sup>, Муравьева Л.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Центральное поликлиническое отделение МБУЗ «Химкинская центральная клиника», Химки, Россия

<sup>1</sup>115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;

<sup>2</sup>141400 Московская область, Химки, ул. Чкалова, 2/21

<sup>1</sup>V.A. Nasonova  
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Central Outpatient Department, Khimki Central Clinical Hospital, Khimki, Russia  
<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; <sup>2</sup>2/21, Chkalov St., Khimki, Moscow Region 141400

**Контакты:** Юрий Владимирович Муравьев;  
[murawyu@mail.ru](mailto:murawyu@mail.ru)

**Contact:** Yuri Muravyev;  
[murawyu@mail.ru](mailto:murawyu@mail.ru)

Поступила 02.11.15

В течение последних двух десятилетий разработан целый ряд инновационных генно-инженерных биологических препаратов, внедрение которых в клиническую практику позволило существенно улучшить результаты лечения ревматических болезней. В то же время отмечается нарастание числа сообщений о связанных с их применением неблагоприятных реакциях, нередко парадоксальных (показанное при многих аутоиммунных процессах назначение этих препаратов может вызвать аналогичные аутоиммунные процессы).

**Ключевые слова:** генно-инженерные биологические препараты; неблагоприятные реакции; индуцированные аутоиммунные процессы; риск развития рака и инфекций.

**Для ссылки:** Муравьев ЮВ, Муравьева ЛА. Несвоевременные мысли о применении генно-инженерных биологических препаратов при ревматических болезнях. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):361-366.

## TARDY IDEAS ON THE USE OF BIOLOGICAL AGENTS IN RHEUMATIC DISEASES

Muravyev Yu.V.<sup>1</sup>, Muravyeva L.A.<sup>2</sup>

The past two decades have been marked by the design of a great variety of innovative biological agents, the clinical introduction of which could substantially improve the results of treatment for rheumatic diseases. At the same time, there are a larger number of reports on their administration-associated adverse events, often paradoxical ones (these drugs indicated in many autoimmune processes may induce similar autoimmune processes).

**Key words:** biological agents; adverse events; induced autoimmune processes; risk for cancer and infections.

**For reference:** Muravyev YuV, Muravyeva LA. Tardy ideas on the use of biological agents in rheumatic diseases.

Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):361-366 (In Russ.).

**doi:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-361-366>

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) произвели революцию в лечении ревматических заболеваний (РЗ). После того как было установлено, что один из цитокинов – фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) – играет ключевую роль в развитии воспаления, его подавление ингибиторами становится эффективным методом лечения РЗ [1, 2]. Три первых ингибитора ФНО $\alpha$ , одобренные для лечения больных ревматоидным артритом (РА) Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) в США и Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМЕА) в Европе: инфликсимаб (ИНФ), этанерцепт (ЭТЦ) и адалимумаб (АДА) – были признаны эффективными и безопасными и в дальнейшем одобрены FDA и ЕМЕА для лечения ревматических, желудочно-кишечных и кожных болезней. Достаточно быстро более миллиона больных получили лечение ингибиторами ФНО $\alpha$  [3]. По мере расширения применения и удлинения периода лечения этими препаратами накапливаются и данные о связанных с ними неблагоприятных реакциях (НР). Несмотря на то что ингибиторы ФНО $\alpha$  интенсивно исследовались

Откусишь с одной стороны – подрастешь,  
с другой – уменьшишься...

С одной стороны чего?

И с другой стороны чего?

Льюис Кэрролл. «Алиса в Стране чудес»

в последнее десятилетие и демонстрировали, согласно данным литературы, «приемлемую безопасность» [4–6], нарастает число зафиксированных на фоне такого лечения НР, включая инфекции, повышение риска развития рака и лимфом, демиелинизирующих болезней и сердечно-сосудистой патологии. Кроме того, увеличилось число сообщений о развитии аутоиммунных процессов, связанных с применением ингибиторов ФНО $\alpha$ , от бессимптомных иммунологических нарушений до угрожающих жизни системных аутоиммунных болезней [7].

На сегодняшний день пять ингибиторов ФНО $\alpha$ : ИНФ, ЭТЦ, АДА, цертолизумаба пэгол (ЦЗП) и голимумаб (ГЛМ) – одобрены органами здравоохранения США и Европы для применения при таких РЗ, как РА, псоритический артрит (ПсА), анкилозирующий спондилит (АС), ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) и бляшечный псориаз (БП). Для лечения аутоиммунных болезней во многих странах также одобрены ГИБП, нацеленные на рецепторы интерлейкина 6 (ИЛ6): тоцилизумаб – ТЦЗ), популяцию В-клеток (ритуксимаб – РТМ), костимуляцию Т-клеток (абатацепт – АБЦ).

К настоящему времени ГИБП были назначены во всем мире нескольким миллионам больных РЗ, что значительно увеличило расходы на лечение, поскольку это очень дорогие лекарственные препараты (стоимость их колеблется от 10 до 30 тыс. долларов США на больного в год, т. е. на несколько порядков больше по сравнению с другими препаратами, например метотрексатом – МТ). Кроме того, хотя воспалительные РЗ, при которых показано применение ГИБП, имеют относительно небольшое распространение [8, 9], их хроническое течение обуславливает необходимость длительного (многочесячного, а нередко и многолетнего) применения таких средств. Только в США три ингибитора ФНО $\alpha$  входят в десятку лекарственных препаратов, лидировавших по продажам в 2012 г. (АДА продано на 4,3 млрд, ЭТЦ – на 4 млрд, ИНФ – на 3,7 млрд долларов США). Текущие годовые продажи этих препаратов в мире превысили 30 млрд долларов США, а в целом общий объем продаж превышает 200 млрд долларов [10]. Показано, что информация торговых представителей фармацевтических компаний оказывает значительное влияние на выбор медикаментов [11–13]. Зачастую существует разобщенность между больными и врачами, органами здравоохранения и производителями лекарств. С одной стороны, как больные, так и врачи хотят знать, какой препарат является лучшим, с другой – органы здравоохранения (например, FDA в США или ЕМЕА в Европе) хотят убедиться, что лечебный эффект препаратов хорошо документирован.

В клинической базе (ClinicalTrials.gov database) зарегистрированы 212 рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) ингибиторов ФНО $\alpha$  при аутоиммунных болезнях, но опубликованы результаты только 82 (38,7%). Таким образом, информация о результатах 61,3% исследований ингибиторов ФНО $\alpha$  практически недоступна для клинических исследователей, врачей, больных и населения в целом. Для РКИ при РА показатель отсутствия публикаций в целом выше, нежели при других болезнях: так, из 20 РКИ ИНФ опубликовано 7 (35%); ЭТЦ – соответственно 23 и 7 (30%); АДА – 28 и 9 (32%); ЦЗП – 19 и 5 (26%); ГЛМ – 12 и 7 (58%) [10]. Кроме того, в данных прежних исследований ГИБП, финансировавшихся фармацевтическими фирмами, по сравнению с исследованиями, не субсидированными ими, обнаружена тенденция к более высокой частоте отсутствия публикаций о РКИ при РА [14, 15].

Относительно недавно обнаружены систематические ошибки, связанные с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, т. е. публикационной необъективностью (другими словами – предвзятостью), что в значительной степени может влиять на восприятие ГИБП, если они имели относительно неблагоприятный результат по сравнению с плацебо или другим препаратом. Даже если публикационная предвзятость не бросается в глаза в отчетах, отражающих результаты исследования ингибиторов ФНО $\alpha$  при РЗ, то отсутствие доступных данных 61,3% РКИ вызывает определенные сомнения относительно надежности предполагаемого лечебного эффекта, описанного в публикациях. Более того, остается неясным, на самом ли деле более частое цитирование опубликованных данных «положительных» исследований, по сравнению с «отрицательными», может иметь потенциальные последствия, обусловленные публикационной предвзятостью. Феномен публика-

ционной («цитируемой») предвзятости был изначально зарегистрирован после анализа исследований нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при РА, опубликованных до 1985 г. [16]. Например, авторы ряда систематических обзоров и метаанализов следующим образом оценили неблагоприятные онкологические исходы, связанные с ингибиторами ФНО $\alpha$ : одни показали, что препараты, применявшиеся при РА не менее 6 мес, в том числе в РКИ, незначительно отличались по влиянию на риск развития злокачественных новообразований от других базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) или от плацебо [17]; другие отметили нарастание риска развития меланомы [18]; третьи не обнаружили нарастания риска возникновения злокачественных новообразований [19]; четвертые представили доказательства нарастания риска возникновения злокачественных новообразований у больных РА, получавших ингибиторы ФНО $\alpha$  [3].

Наиболее всесторонне (на сегодняшний день) оценка НР, связанных с ГИБП, охватила 163 исследования с участием 50 тыс. больных, получавших ГИБП для лечения разнообразных болезней [20], но выводы большей частью остаются неубедительными и статистически незначимыми. Возможным объяснением этого может быть гетерогенность болезней. Прямое сопоставление изучаемых ГИБП в длительных исследованиях может в итоге обеспечить информацией, которая ответит на остающиеся вопросы относительно их безопасности; на появление таких исследований можно надеяться, однако ждать результатов придется много лет. Следует отметить малое число исследований с прямым сопоставлением разных ГИБП; так, из 212 зарегистрированных РКИ ингибиторов ФНО $\alpha$  только 38 (17,9%) включали прямое сопоставление активных препаратов, а опубликованы результаты только 9 из них [10].

Расширение целевого применения ингибиторов ФНО $\alpha$  при РЗ вызвало рост числа сообщений о развитии индуцированных ими аутоиммунных нарушений. С января 1990 г. по декабрь 2006 г. в опубликованных статьях были идентифицированы 233 случая аутоиммунных заболеваний [васкулит – 113, системная красная волчанка (СКВ) – 92, интерстициальные поражения легких (ИПЛ) – 24 и другие болезни – 4], обусловленных применением ингибиторов ФНО $\alpha$  [21]. В дальнейшем было идентифицировано 379 случаев аутоиммунных болезней, индуцированных ингибиторами ФНО $\alpha$  [22]: васкулит – 118, СКВ – 105; псориаз – 50; ИПЛ – 34; признаки антифосфолипидного синдрома (АФС) – 32, глазные аутоиммунные болезни – 19; саркоидоз – 10; аутоиммунный гепатит – 7; воспалительные миопатии – 4.

Учитывая, что применение ГИБП при РЗ быстро увеличивается, испанское Общество внутренней медицины разработало проект BIOGEAS, целью которого является анализ аутоиммунных болезней, возникших после применения ГИБП. В регистре проекта к июлю 2009 г. было зарегистрировано свыше 800 случаев аутоиммунных болезней, обусловленных применением ГИБП, включая как системные (СКВ, васкулит, саркоидоз, АФС), так и органоспецифические (ИПЛ, увеит, ретробульбарный неврит, периферическую нейропатию, рассеянный склероз и аутоиммунный гепатит) [23].

ГИБП применяются при ряде РЗ, главным образом, по специфическим показаниям, хотя нередко назначаются

и по не зарегистрированным показаниям [24]. Несмотря на то что в медицинской печати регулярно подчеркивается «приемлемая безопасность» ГИБП, к настоящему времени уже имеется более 1500 сообщений о возникновении аутоиммунных процессов, вызванных не только ингибиторами ФНО $\alpha$ , но и другими ГИБП [25]. В таблице представлен перечень описанных системных и органоспецифических аутоиммунных процессов (другими словами, НР), обусловленных применением ГИБП.

Уже описано более 140 случаев СКВ, индуцированной ГИБП [23]. Волчаночноподобные кожно-мышечные симптомы включают сыпь на скулах, язвы ротовой полости, дискоидную волчанку и фотосенсибилизацию [24]. Большинство этих больных получали ГИБП по поводу РА [23].

Опубликованы данные о более чем 140 случаях васкулита, индуцированного ГИБП [23]. Некоторые авторы предполагают, что повышение уровня IgA ревматоидного фактора (РФ) на фоне лечения ингибиторами ФНО $\alpha$  может быть фактором риска развития васкулита [26]. Хотя развитие васкулита было связано в основном с ИНФ, ЭТЦ и АДА, недавно опубликовано сообщение о развитии гранулематоза Вегенера на фоне лечения ГЛМ [27].

Саркоидоз, индуцированный ГИБП, характеризуется преимущественным поражением легких и кожи; вовлечение глаз наблюдается нечасто [23]. Описаны 7 больных с саркоидозным увеитом, вызванным ингибиторами ФНО $\alpha$  [28].

С применением ингибиторов ФНО $\alpha$  связано развитие тромбоцитопении, без серьезных осложнений [29]. Эти же авторы наблюдали 111 больных (главным образом, РА – 83%) с нейтропенией (в большинстве случаев – транзиторной), обусловленной ингибиторами ФНО $\alpha$  (преимущественно ЭТЦ – 73%), тяжелые инфекции наблюдались только у 4% больных. Нейтропения также наблюдалась в период лечения ТЦЗ больных СКВ и васкулитом [30].

Описан 91 случай тромбоза, связанного с применением ингибиторов ФНО $\alpha$  [29], специально обсуждается возможность протромботического влияния ГИБП [31], поскольку трудно определить, связан ли тромбоз с лечением ГИБП, сопутствующим или основным заболеванием.

В период лечения ингибиторами ФНО $\alpha$  наблюдались случаи изолированной эозинофилии, связанной с вовлечением легких, эозинофильным целлюлитом, эозинофильным фасцитом и атопическим дерматитом [32].

ГИБП индуцируют развитие гемофагоцитарного синдрома (ГФС) – угрожающего жизни состояния, характеризующегося лихорадкой, гепатоспленомегалией, цитопенией и обнаружением макрофагов в органах гемопоэза. Имеется ряд сообщений о развитии ГФС, связанного с ГИБП, в том числе с ИНФ [33–35], с ЭТЦ [36–38], с АДА [39]. Применение ингибиторов ФНО $\alpha$  вызвало появление демиелинизирующих неврологических болезней периферической и центральной нервной системы [40].

Системные и органоспецифические аутоиммунные процессы, обусловленные применением ГИБП [25]

Группа заболеваний	Заболевания
Системные аутоиммунные болезни	СКВ/волчаночноподобное заболевание, АНЦА-васкулит, гигантоклеточный артериит, пурпура Шенлейна–Геноха, узелковый периартериит, АФС/АФС-подобное заболевание, саркоидоз, полимиозит, дерматомиозит
Гематологические болезни	Цитопения, тромбоцитопения, нейтропения, гемолитическая анемия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, тромбоз глубоких вен, тромбоз легочной артерии, тромбоз артерий конечностей, гиперэозинофилия, эозинофильный целлюлит, эозинофильный фасцит, гемофагоцитарный синдром
Неврологические болезни	Болезни ЦНС, ретробульбарный неврит, рассеянный склероз, демиелинизирующее заболевание ЦНС, энцефалит, асептический менингит, синдром обратной задней энцефалопатии, заболевание периферической нервной системы, синдром Гийена–Барре, синдром Миллера–Фишера, мультифокальная моторная нейропатия, хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия, периферическая нейропатия, синдром Левис–Саммер
Легочные болезни	Обычная интерстициальная пневмония, неспецифическая интерстициальная пневмония, организованная пневмония, диффузное повреждение альвеол, лимфоидная интерстициальная пневмония, легочный васкулит, АНЦА-связанное альвеолярное кровотечение, некротизирующий легочный нодулез, легочный лимфоцитарный васкулит, ринит, синусит, тяжелый бронхоспазм, гиперчувствительный пневмонит, острый респираторный дистресс-синдром
Глазные болезни	Увеит, склерит, эндогенный эндофтальмит, язвенный кератит, связанный с гиперэозинофилией, тромбоз вен сетчатки
Болезни ЖКТ	Колит, аутоиммунный гепатит, холестатический гепатит, острый токсический гепатит, гранулематозный гепатит, синдром Бадда–Киари
Кожные болезни	Псориаз, индуцированный ГИБП, ладонно-подошвенный пустулез, генерализованный пустулез, эритродермия, себорейный псориаз, инверсионный псориаз, псориаз кожи головы, атопический дерматит, некроз кожи, гангренозная пиодермия, пустулезный фолликулит, мультиформная эритема, лихеноидная реакция, поверхностный дерматит, кольцевидная эритема, нейтрофильный гидраденит, синдром Свита, кожная волчанка
Другие болезни	Орбитальный миозит, тиреоидит, перикардит, мембранозный гломерулонефрит, склеродерма, реактивация гистецидоза

**Примечание.** АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ЦНС – центральная нервная система, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

В постмаркетинговых исследованиях и отдельных описаниях случаев сообщается о демиелинизирующих болезнях, связанных с первыми тремя одобренными ингибиторами ФНО $\alpha$  [41]. Опубликованы сообщения о 151 случае демиелинизирующего процесса ЦНС, развившегося после начала применения ингибиторов ФНО $\alpha$ , главным образом, ретробульбарного неврита (80% случаев), а также миелиита [40]. Недавно описан энцефалит, индуцированный ГИБП [42]. Была рассмотрена и классифицирована периферическая нейропатия, описанная у 41 больного, получавшего ингибиторы ФНО $\alpha$  [43]. У 16 из этих пациентов был синдром Гийена–Барре (в том числе Миллера–Фишера – у 2), у 10 – мультифокальная моторная нейропатия, у 5 – хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия, у 7 – периферическая нейропатия, у двух – синдром Левис–Саммер, приобретенная мультифокальная демиелинизирующая сенсорная и моторная нейропатия [40].

Интерстициальная пневмония может быть связана с применением разных лекарственных препаратов, включая ГИБП [44]; описаны 122 случая развития интерстициальной пневмонии при РЗ на фоне лечения ГИБП (в том числе три случая – при назначении РТМ) [45], отдельно проведен анализ 121 случая интерстициальной пневмонии, обусловленной РТМ (почти все – с гематологическими злокачественными заболеваниями) [46].

Опубликованы данные о нередких случаях увеита, развившегося на фоне лечения ГИБП, главным образом ЭТЦ, преимущественно у больных АС, хотя в ряде случаев отмечалось исчезновение увеита при продолжении лечения ингибиторами ФНО $\alpha$ , а у некоторых больных увеит возникал после эффективного лечения артрита, что позволяет обсуждать патогенетические различия воспаления глаз и суставов [23, 47]. Описана взаимосвязь ТЦЗ с развитием острого увеита и ulcerативного кератита [48].

Описано развитие новых случаев или обострения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), индуцированных ингибиторами ФНО $\alpha$ , у 29 детей [49] и 39 взрослых. Большинство из этих больных получали ЭТЦ, главным образом при АС [50].

Менее часто ВЗК развиваются на фоне применения других ГИБП, включая РТМ и ГЛМ [51–56]. Описано 19 случаев аутоиммунного гепатита, связанного с применением ингибиторов ФНО $\alpha$  [23].

Псориаз – еще одна парадоксальная НР, связанная с ГИБП; болезнь, при которой одобрено их применение. До 2007 г. описано 104 случая псориаза, индуцированного ингибиторами ФНО $\alpha$  [57]; позже опубликованы данные о 56 подобных случаях из клиники Мейо [58]. Недавно ус-

тановлено, что псориаз возникает у 0,25% больных ВЗК, леченных ингибиторами ФНО $\alpha$  [59]. Описаны случаи возникновения псориаза на фоне лечения РТМ [60], АБЦ [61–63], анакинрой [64]. ГИБП индуцируют и другие кожные болезни: гангренозную пиодермию, пустулярный фолликулит, мультиформную эритему, лихеноидные реакции, синдром Свита [65, 66].

Недавно опубликован обзор об индуцированных ГИБП (ЭТЦ, АДА, ИНФ, ТЦЗ, АБЦ) аутоиммунных болезнях почек, включая гломерулонефрит, связанный с системным васкулитом, гломерулонефрит при волчаночноподобном синдроме и изолированную аутоиммунную болезнь почек [67].

Вышеописанное появление ряда аутоиммунных НР (по сути, около 50 аутоиммунных болезней): от бессимптомных иммунологических нарушений до угрожающих жизни – диктует необходимость проведения тщательной клинической и иммунологической оценки больных при назначении ГИБП. В случае появления симптомов поражения таких органов, как печень, легкие, нервная система, отмена препарата обязательна.

Таким образом, в настоящее время доступны не все данные клинических исследований, связанных с назначением ГИБП при РЗ, что затрудняет объективную оценку эффективности и безопасности этих препаратов, а также выбор оптимальной тактики ведения больных. Непродолжительный период наблюдения и недостаточное число больных не позволяют достоверно оценить отдаленные перспективы лечения ГИБП, влияют на интерпретацию данных, касающихся отдаленных исходов болезни. Отсутствие длительных РКИ ГИБП ограничивает наше понимание связи этих препаратов с риском серьезных инфекций и злокачественных новообразований. Изучение больших популяций, длительный период наблюдения, улучшение отчетов и прямые сравнительные исследования ГИБП будут способствовать улучшению наших знаний о вреде и пользе этих препаратов.

#### **Прозрачность исследования**

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

#### **Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

*Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Haraoui B. Differentiating the efficacy of the tumor necrosis factor inhibitors. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34:7-11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.01.003
2. Nurmohamed MT, Dijkmans BA. Efficacy, tolerability and cost effectiveness of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2005;65:661-94. doi: 10.2165/00003495-200565050-00006
3. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006;95:2275-85. doi: 10.1001/jama.295.19.2275
4. Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM, et al. Long-term safety, efficacy and radiographic outcomes with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32:1232-42.
5. Lebwohl M, Gottlieb A, Wallis W, Zitnik R. Safety and efficacy of over 7 years of etanercept therapy in a global population of patients with rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:195. doi: 10.1016/j.jaad.2004.10.788
6. Haraoui B, Keystone E. Musculoskeletal manifestations and autoimmune diseases related to new biologic agents. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:96-100. doi: 10.1097/01.bor.0000198007.73320.6e

7. Rubin RL. Drug-induced lupus. *Toxicology*. 2005;209:135-47. doi: 10.1016/j.tox.2004.12.025
8. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part 1. *Arthritis Rheum*. 2008;58:15-25. doi: 10.1002/art.23177
9. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part 2. *Arthritis Rheum*. 2008;58:26-35. doi: 10.1002/art.23176
10. Ioannidis JP, Karassa FB, Druyts E, et al. Biologic agents in rheumatology: unmet issues after 200 trials and \$200 billion sales. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;11:665-73. doi: 10.1038/nrrheum.2013.134
11. Light DW. Pharmaceutical sales representatives and patient safety. *J Gen Intern Med*. 2013;28(11):1394. doi: 10.1007/s11606-013-2559-1
12. Mintzes B, Lexchin J, Wilkes MS, et al. Pharmaceutical sales representatives and patient safety. *J Gen Intern Med*. 2013;28(11):1395. doi: 10.1007/s11606-013-2563-5
13. Mintzes B, Lexchin J, Sutherland J, et al. Pharmaceutical sales representatives and patient safety: a comparative prospective study of information quality in Canada, France and the United States. *J Gen Intern Med*. 2013;28(10):1368-75. doi: 10.1007/s11606-013-2411-7
14. Khan NA, Lombeida JI, Singh M, et al. Association of industry funding with the outcome and quality of randomized controlled trials of drug therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2059-67. doi: 10.1002/art.34393
15. Schmucker C, Schell LK, Portalupi S, et al. Extent of non-publication in cohorts of studies approved by research ethics committees or included in trial registries. *PLoS One*. 2014;9(12):e114023. doi: 10.1371/journal.pone.0114023
16. Gotzsche PC. Reference bias in reports of drug trials. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;295(6599):654-6. doi: 10.1136/bmj.295.6599.654
17. Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308:898-908. doi: 10.1001/2012.jama.10857
18. Yadav S, Singh S, Harmsen WS, et al. Effect of medications on risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: A population-based cohort study from Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2015 Jun;90(6):738-46. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.03.024. Epub 2015 May 9.
19. Thompson AE, Rieder SW, Pope JE. Tumor necrosis factor therapy and the risk of serious infection and malignancy in patients with early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum*. 2011;63:1479-85. doi: 10.1002/art.30310
20. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2):CD008794. doi: 10.1002/14651858.CD008794.pub2
21. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86(4):242-51. doi: 10.1097/MD.0b013e3181441a68
22. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Soto MJ, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(5):847-61. doi: 10.1016/j.berh.2008.09.008
23. Ramos-Casals M, Perez-Alvarez R, Diaz-Lagares C, et al. Autoimmune diseases induced by biological agents: a double-edged sword? *Autoimmun Rev*. 2010;9:188-93. doi: 10.1016/j.autrev.2009.10.003
24. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, Soto MJ. A systematic review of the off-label use of biological therapies in systemic autoimmune diseases. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87:345-64. doi: 10.1097/MD.0b013e318190f170
25. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Ramos-Casals M; BIOGEAS study group. Biologics-induced autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(1):56-64. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835b1366
26. Mendonc JA, Marques-Neto JF, Samara AM, Appenzeller S. Increased levels of rheumatoid factors after TNF inhibitor in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2012;32:815-8. doi: 10.1007/s00296-011-1812-3
27. Parekh K, Ching D, Rahman MU, Stamp LK. Onset of Wegener's granulomatosis during therapy with golimumab for rheumatoid arthritis: a rare adverse event? *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1785-7. doi: 10.1093/rheumatology/keq101
28. Fonollosa A, Artaraz J, Les I, et al. Sarcoid intermediate uveitis following etanercept treatment: a case report and review of the literature. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012;20:44-8. doi: 10.3109/09273948.2011.623212
29. Bessissow T, Renard M, Hoffman I, et al. Review article: nonmalignant haematological complications of antitumour necrosis factor alpha therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:312-23. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05189.x
30. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, et al. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum*. 2010;62:542-52. doi: 10.1002/art.27221
31. Муравьев ЮВ, Гридина ГИ, Каратеев ДЕ. Тромбоэмболия – неожиданная неблагоприятная реакция, возникшая в период применения ингибитора фактора некроза опухоли  $\alpha$  адалимумаба. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):354-6 [Muravyev YV, Gridina GI, Karateev DE. Thromboembolism is an unexpected poor response resulting from the use of the tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitor adalimumab. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):354-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1514
32. Malisiewicz B, Murer C, Pachlopnik Schmid J, et al. Eosinophilia during psoriasis treatment with TNF antagonists. *Dermatology*. 2011;223:311-5. doi: 10.1159/000334805
33. Aouba A, de Bandt M, Aslangul E, et al. Haemophagocytic syndrome in a rheumatoid arthritis patient treated with infliximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:800-2. doi: 10.1093/rheumatology/keg187
34. Oda Y, Urushidani Y, Ooi S, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a rheumatoid arthritis patient treated with infliximab. *Intern Med*. 2012;51:655-7. doi: 10.2169/internalmedicine.51.5687
35. Numakura T, Matsuura Y, Takiguchi H, et al. Tuberculosis associated with hemophagocytic syndrome complicated by treatment with infliximab. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2010;48:449-53.
36. Araki D, Fujii H, Matsumura M, et al. Etanercept-induced lupus accompanied by hemophagocytic syndrome. *Intern Med*. 2011;50:1843-8. doi: 10.2169/internalmedicine.50.5430
37. Sandhu C, Chesney A, Piliotis E, et al. Macrophage activation syndrome after etanercept treatment. *J Rheumatol*. 2007;34:241-2.
38. Ramanan AV, Schneider R. Macrophage activation syndrome following initiation of etanercept in a child with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30:401-3.
39. Mehta BM, Hashkes PJ, Avery R, Deal CL. A 21-year-old man with Still's disease with fever, rash, and pancytopenia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:575-9. doi: 10.1002/acr.20001
40. Bosch X, Saiz A, Ramos-Casals M; BIOGEAS Study Group. Monoclonal antibody therapy-associated neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2011;7:165-72. doi: 10.1038/nrneurol.2011.1
41. Nozaki K, Silver RM, Stickler DE, et al. Neurological deficits during treatment with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Am J Med Sci*. 2011;342:352-5. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31822b7bb8
42. Brigo F, Bongiovanni LG, Cerini R, et al. Infliximab-related seizures: a first case study. *Epileptic Disord*. 2011;13:214-7.
43. Stubgen JP. Tumor necrosis factor-alpha antagonists and neuropathy. *Muscle Nerve*. 2008;37:281-92. doi: 10.1002/mus.20924

44. Ramos-Casals M, Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, et al. Pulmonary disorders induced by monoclonal antibodies in patients with rheumatologic autoimmune diseases. *Am J Med.* 2011;124:386-94. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.11.028
45. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41:256-64. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.11.002
46. Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Parfrey H, et al. Noninfectious pulmonary toxicity of rituximab: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:653-62. doi: 10.1093/rheumatology/ker290
47. Wendling D, Paccou J, Berthelot JM, et al. New onset of uveitis during antitumor necrosis factor treatment for rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41:503-10. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.05.005
48. Wendling D, Dernis E, Prati C, et al. Onset of inflammatory eye disease undertocilizumab treatment for rheumatologic conditions: a paradoxical effect? *J Rheumatol.* 2011;38:2284. doi: 10.3899/jrheum.110170
49. Van Dijken TD, Vastert SJ, Gerloni VM, et al. Development of inflammatory bowel disease in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *J Rheumatol.* 2011;38:1441-6. doi: 10.3899/jrheum.100809
50. Toussirot E, Houvenagel E, Goëb V, et al. Development of inflammatory bowel disease during anti-TNF- $\alpha$  therapy for inflammatory rheumatic disease: a nationwide series. *Joint Bone Spine.* 2011 [Epub ahead of print].
51. Sekkach Y, Hammi S, Elqatni M, et al. Ulcerative colitis: exceptional consequence after rituximab therapy. *Ann Pharm Fr.* 2011;69:265-9. doi: 10.1016/j.pharma.2011.06.005
52. Bhalme M, Hayes S, Norton A, et al. Rituximab-associated colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 [Epub ahead of print].
53. ElFassi D, Nielsen CH, Junker P, et al. Systemic adverse events following rituximab therapy in patients with Graves' disease. *J Endocrinol Invest.* 2011;34:e163-7.
54. Goetz M, Atreya R, Ghalibafian M, et al. Exacerbation of ulcerative colitis after rituximab salvage therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:1365-8. doi: 10.1002/ibd.20215
55. Ardelean DS, Gonska T, Wires S, et al. Severe ulcerative colitis after rituximab therapy. *Pediatrics.* 2010;126:e243-6. doi: 10.1542/peds.2009-3395
56. Fiehn C, Vay S. Induction of inflammatory bowel disease flares by golimumab: report of three patients with enteropathic spondylarthritis or ankylosing spondylitis and comorbid colitis. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3640-1. doi: 10.1002/art.30546
57. Collamer AN, Batafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40:233-40. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.04.003
58. Shmidt E, Wetter DA, Ferguson SB, Pittelkow MR. Psoriasis and palmoplantar pustulosis associated with tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors: the Mayo Clinic experience, 1998 to 2010. *J Am Acad Dermatol.* 2011;67:e179-85. doi: 10.1016/j.jaad.2011.05.038
59. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving antitumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:209-15. doi: 10.1136/ard.2007.087288
60. Thomas L, Canoui-Poitrine F, Gottenberg JE, et al. Incidence of new-onset and flare of preexisting psoriasis during rituximab therapy for rheumatoid arthritis: data from the French AIR registry. *J Rheumatol.* 2012;39:893-8. doi: 10.3899/jrheum.111347
61. Kato K, Satoh T, Nishizawa A, Yokozeki H. Psoriasiform drug eruption due to abatacept. *Acta Derm Venereol.* 2011;91:362-3. doi: 10.2340/00015555-1042
62. Konsta M, Rallis E, Karameris A, et al. Psoriasiform lesions appearing in three patients with rheumatoid arthritis during therapeutic administration of abatacept, a selective inhibitor of T-cell costimulation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:257-8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04042.x
63. Brigant F, Clavel G, Chatelain D, et al. A case of generalized guttate psoriasis induced by etanercept with relapse after abatacept. *Dermatol Online J.* 2011;17:11.
64. Gonzalez-Lopez MA, Martinez-Taboada VM, Gonzalez-Vela MC, et al. Newonset psoriasis following treatment with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra. *Br J Dermatol.* 2008;158:1146-8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08470.x
65. Hawryluk EB, Linskey KR, Duncan LM, Nazarian RM. Broad range of adverse cutaneous eruptions in patients on TNF- $\alpha$  antagonists. *J Cutan Pathol.* 2012;39:481-92. doi: 10.1111/j.1600-0560.2012.01894.x
66. Brunasso AM, Laimer M, Massone C. Paradoxical reactions to targeted biological treatments: a way to treat and trigger? *Acta Derm Venereol.* 2010;90:183-5. doi: 10.2340/00015555-0777
67. Piga M, Chessa E, Ibba V, et al. Biologics-induced autoimmune renal disorders in chronic inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and analysis of a monocentric cohort. *Autoimmun Rev.* 2014;13(8):873-9. doi: 10.1016/j.autrev.2014.05.005