

XV Средиземноморский конгресс по ревматологии (Турция, Стамбул, 28–31 августа 2014 г.)

Середавкина Н.В., Денисов Л.Н., Коротаева Т.В., Кондратьева Л.В., Подряднова М.В.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты:

Наталья Валерьевна Середавкина;
n_seredavkina@mail.ru

Contact:

Natalia Seredavkina;
n_seredavkina@mail.ru

Поступила 02.12.14

В статье представлен краткий обзор материалов XV Средиземноморского конгресса по ревматологии, состоявшегося в августе 2014 г. в Стамбуле, Турция. Данный Конгресс объединяет ученых и врачей стран Средиземноморья и концентрирует интерес ревматологов и специалистов смежных специальностей на географических и этнографических особенностях структуры патологии населения, вызванной поражением опорно-двигательного аппарата воспалительного и метаболического генеза, своеобразии течения ревматических болезней и ответа на лечение. Целью Конгресса является не только представление информации по самым современным достижениям в ревматологии, но и создание условий для академического обмена знаниями на международном уровне и стимулирования новых исследований.

Ключевые слова: XV Средиземноморский конгресс по ревматологии.

Для ссылки: Середавкина НВ, Денисов ЛН, Коротаева ТВ и др. XV Средиземноморский конгресс по ревматологии (Турция, Стамбул, 28–31 августа 2014 г.). Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):101–106.

15th MEDITERRANEAN RHEUMATOLOGY CONGRESS (ISTANBUL, TURKEY, 28–31 AUGUST 2014)
Seredavkina N.V., Denisov L.N., Korotaeva T.V., Kondratyeva L.V., Podryadnova M.V.

The paper presents a brief review of the proceedings of the 15th Mediterranean Rheumatology Congress that was held in Istanbul, Turkey, in August 2014. This congress unites the scientists and physicians of Mediterranean countries and focuses the attention of rheumatologists and allied health professionals on the geographical and ethnical features of the pattern of human diseases caused by the inflammatory and metabolic involvement of the locomotor apparatus, as well as the peculiarity of the course of rheumatic diseases and treatment response. The goal of the congress is not only to present information on the latest advances in rheumatology, but also to create conditions for the academic exchange of knowledge at an international level and for the promotion of new investigations.

Keywords: 15th Mediterranean Rheumatology Congress.

For reference: Seredavkina NV, Denisov LN, Korotaeva TV, et al. 15th Mediterranean Rheumatology Congress (Istanbul, Turkey, 28–31 August 2014). *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):101–106.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-101-106>

В августе 2014 г. в Стамбуле (Турция) состоялся XV Средиземноморский конгресс по ревматологии. Он объединяет ученых и врачей стран Средиземноморья и концентрирует интерес ревматологов и специалистов смежных специальностей на географических и этнографических особенностях структуры патологии населения, вызванной поражением опорно-двигательного аппарата воспалительного и метаболического генеза, своеобразии течения ревматических болезней и ответа на лечение. Целью Конгресса является не только представление информации по самым современным достижениям в ревматологии, но и создание условий для академического обмена знаниями на международном уровне и стимулирования новых исследований.

Программа Конгресса была чрезвычайно разнообразна. На заседаниях были представлены три типа докладов: 1-й тип, под заголовком «Встреча с профессором», включал лекции в рамках программы непрерывного образования врачей, отражающие современное состояние соответствующей проблемы, 2-й тип – презентация результатов оригинальных исследований (по итогам конкурса абстракт) и 3-й тип – постерные доклады.

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) – редкое наследственное заболевание, проявляющееся рецидивирующими серозитом, артритом, лихорадкой и развитием

амилоидоза, – встречается преимущественно у представителей народностей, предки которых жили в бассейне Средиземного моря. Ряд вопросов, рассмотренных на Конгрессе, были посвящены диагностике и лечению ССЛ.

Одним из клинических проявлений ССЛ является затяжная фебрильная миалгия (ЗФМ), распознавание которой в ряде случаев вызывает определенные трудности. I. Simsek (Анкара, Турция) и соавт. [1] проанализировали результаты клинко-лабораторно-инструментального обследования 20 больных ЗФМ на фоне ССЛ и сопоставили их с данными магнитно-резонансной томографии (МРТ) пораженных мышц. Длительность болезни составляла в среднем $17 \pm 2,6$ года. У 80% больных была выявлена гомозиготная мутация в гене *M694V* (ген ССЛ – *Mediterranean FeVer* – ген *MEFV*). Мышечные ферменты и данные электромиографии (ЭМГ) у всех пациентов были в пределах нормы. По результатам биопсии мышцы (у 8 больных) признаков миозита не отмечалось. МРТ показала как очаговое, так и диффузное поражение мышц, что отражалось интенсивностью сигнала и накоплением контрастного вещества. Также наблюдались миофасциальное воспаление и подкожный отек тканей. Авторы пришли к заключению, что при соответствующей клинической картине и при отсутствии типичных проявлений

миозита по данным ЭМГ, биохимического и гистологического анализов проведение МРТ может способствовать верификации диагноза ЗФМ, в частности в странах Средиземноморья, где ССЛ распространена.

«Золотым стандартом» для купирования атак ССЛ и профилактики амилоидоза является колхицин. У 5–10% больных ССЛ колхицин неэффективен или приводит к развитию неблагоприятных реакций (НР). О. Kucuksahin (Анкара, Турция) и соавт. [2] доложили об эффективном применении антител к рецепторам интерлейкина 1 (ИЛ1) – аИЛ1 α – у 19 пациентов с ССЛ, у 12 из которых наблюдалась неэффективность и у 7 имелись НР колхицина: у одного – астеноспермия, у трех – токсический гепатит, у двух – диарея, и у одного больного на фоне колхицина отмечалось ухудшение течения артрита. Семнадцать пациентов получали анакинру 100 мг/сут и двое – канакинумаб 150 мг/мес в течение 2,5–19 мес. На фоне лечения отмечалось достоверное снижение частоты обострений, в 50% случаев атаки не рецидивировали. У одного больного отмечалось дальнейшее прогрессирование артрита, в связи с чем аИЛ1 α заменен на ингибитор ИЛ6.

Интересны результаты испанского мультицентрового исследования PREDIMED [PRimary prEvention of cardiovascular DIsease with MEditerranean Diets – первичная профилактика сердечно-сосудистой болезни с помощью средиземноморской диеты (СрД)], представленные проф. R. Estruch (Барселона, Испания) [3]. В исследование вошли 7447 пациентов из 7 медицинских центров Испании, у которых отсутствовали клинические проявления атеросклероза, но у всех был высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Срок наблюдения составил 4,8 года. В табл. 1 представлена характеристика обследованных пациентов.

Результаты исследования показали, что назначение СрД с повышенным содержанием орехов и оливкового масла холодного отжима достоверно снижает частоту развития сердечно-сосудистых нарушений (инсульт, инфаркт, внезапная коронарная смерть) более чем на 30% по сравнению с традиционной гипохолестеринемической диетой. Данное исследование подтверждает преимущества СрД для первичной профилактики ССО с высоким уровнем научной доказательности. СрД с повышенным содержанием ненасыщенных жирных кислот уменьшает уровень оксидативного стресса и маркеров воспаления в клетках и плазме и улучшает показатели, отражающие нестабильность атеросклеротической бляшки: ИЛ18, матриксная металлопротеиназа 9 (ММП9), тканевый ингибитор ММП9, ИЛ10 – и профиль стабильности бляшки.

C. Salvarani (Реджо-нель-Эмилия, Италия) [4] доложил об успешном применении позитронно-эмиссионной

томографии (ПЭТ) при системных васкулитах. Основным методом диагностики артериита Такаюсу (АТ) и гигантоклеточного артериита (ГКА) является ангиография. Однако этот инвазивный метод не позволяет диагностировать болезнь на ранней стадии развития и приводит к высокой лучевой нагрузке [5]. Предпосылками для введения ПЭТ в диагностику васкулитов стали следующие факты:

1) по данным УЗИ симптом нимба (свечение) выявлялся по крайней мере в одной артерии у 29–54% пациентов [6, 7];

2) компьютерная томография (КТ) демонстрировала утолщение стенок аорты (предполагаемый аортит) у 45–65% больных ГКА при постановке диагноза [8];

3) ПЭТ демонстрировала повышенный захват контрастного препарата (фтордезоксиглюкозы – ФДГ) в крупных артериях (особенно в подключичных): у 83% больных ГКА при верификации диагноза [9] контрастный препарат аккумулировался в метаболически активных воспалительных клетках на протяжении всей стенки пораженного сосуда.

Во время процедуры 18F-ФДГ-ПЭТ или 18F-ФДГ-ПЭТ-КТ захват ФДГ крупными сосудами может быть градуирован по качественной визуальной шкале на 4 стадии:

0 – отсутствие захвата ФДГ,

1 – захват ФДГ меньше, чем в печени,

2 – захват ФДГ сопоставим с захватом в печени,

3 – захват ФДГ больше, чем в печени.

Наиболее точно отражают васкулит 2–3-я степени захвата, тогда как 1-я степень (реже 2-я) наиболее часто описана при атеросклерозе сосудов [10].

С целью верификации степени активности васкулита при помощи ПЭТ С. Salvarani и соавт. [4] выполнили 215 процедур ПЭТ у 78 больных АТ. Результаты показали, что степень захвата ФДГ достоверно коррелировала с такими показателями воспаления, как СОЭ и уровень С-реактивного белка, что позволило считать ПЭТ высокоэффективным методом диагностики и оценки степени активности системных васкулитов. Однако практическая ценность ПЭТ при долгосрочном наблюдении за такими пациентами остается неясной. Как интерпретировать сохраняющийся персистирующий захват ФДГ низкой степени в стенках сосудов у больных, уже получивших лечение и находящихся в ремиссии? Как остаточные явления воспаления в артериальной стенке в рамках прогрессирующего сосудистого повреждения или как прогрессирующее ремоделирование? Кроме того, ПЭТ имеет свои ограничения: отсутствие информации о структуре сосудистой стенки и характеристике тока крови; отсутствие универсального метода количественной оценки захвата ФДГ; некоторые артерии (например, почечные) нельзя визуализировать из-

Таблица 1 Характеристика пациентов в исследовании PREDIMED [3]

Параметры	Группы пациентов		
	СрД + оливковое масло (n=2543)	СрД + орехи (n=2454)	контроль (n=2450)
Возраст, годы, Ме±δ	67±6	67±6	67±7
Женщины, %	59	67	60
Сахарный диабет, %	50	47	49
Курение в настоящее время, %	14	15	14
Дислипидемия, %	72	73	72
Индекс массы тела, кг/м ² , Ме±δ	30±4	30±4	30±4
Объем талии, см, Ме±δ	100±10	100±11	100±11

Таблица 2 Частота коморбидных заболеваний у больных АС [13]

Патология	Число больных, n (%)
Увеит	14 (16,47)
Воспалительные заболевания кишечника	3 (3,53)
Язвенная болезнь желудка	18 (21,18)
Артериальная гипертензия	16 (18,82)
Ишемическая болезнь сердца	10 (11,76)
Сахарный диабет	11 (12,94)
Хроническая обструктивная болезнь легких	15 (17,65)
Остеопороз	11 (12,94)
Депрессия	20 (23,53)
Злокачественные новообразования	1 (1,18)

за их маленького диаметра (<0,7–1 мм); высокая стоимость и ограниченная доступность метода. Таким образом, 18F-ФДГ-ПЭТ-КТ является оптимальным методом диагностики васкулитов, поражающих крупные сосуды, особенно на ранней престенотической стадии. Если стеноз уже развился, диагноз может быть верифицирован при помощи КТ- или МРТ-ангиографии, в то время как ПЭТ применима для оценки степени активности болезни. 18F-ФДГ-ПЭТ-КТ является перспективным методом для долгосрочного наблюдения и оценки активности васкулитов, однако необходимы дальнейшие исследования.

Еще одной проблемой, освещенной на Конгрессе, была коморбидность при ревматических заболеваниях. Ревматоидный артрит (РА) ассоциируется с повышенной частотой развития кардиоваскулярной болезни [11]. Р. Ostojic (Белград, Сербия) и соавт. [12] исследовали влияние активности болезни, ожирения и депрессии на липидный статус, нарушения углеводного обмена и риск развития ССО у 36 больных РА. Результаты показали, что у пациентов с метаболическим синдромом (МС) 10-летний риск ССО был на 10% выше, чем у больных без МС (p=0,0001). Высокая активность РА ассоциировалась с инсулинорезистентностью и низким уровнем в крови холестерина липопротеидов высокой плотности. С другой стороны, депрессия и ожирение ассоциировались с высоким уровнем общего холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности. Для того чтобы снизить кардиоваскулярный риск у больных РА, авторы рекомендуют воздействовать не только на активность артрита, но также на ожирение и на депрессию.

По данным Y. Gagr (Анкара, Турция) и соавт. [13], свыше 40% больных анкилозирующим спондилитом (АС)

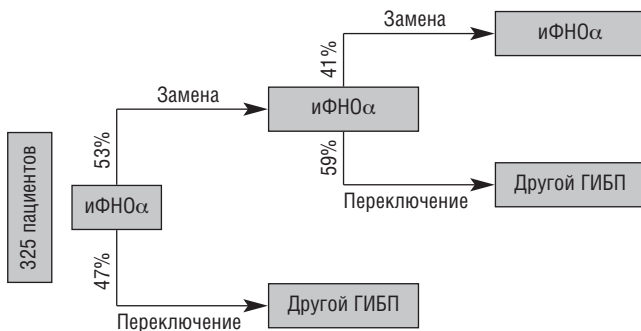


Схема терапии у пациентов с РА [28]

имеют сопутствующие заболевания. Наиболее часто встречаются депрессия, язвенная болезнь желудка и артериальная гипертензия (табл. 2).

У больных с сопутствующими заболеваниями отмечались более высокие значения BASDAI и оценки боли по визуальной аналоговой шкале, а также более выраженные функциональные нарушения (по BASMI, BASFI), более низкое качество жизни и ее социальная и эмоциональная составляющие.

В ряде сообщений обсуждались различные аспекты применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в ревматологии. Появление ГИБП в арсенале ревматологов привело к значительным успехам в терапии РА. В соответствии с современными рекомендациями по лечению РА, при непереносимости и неэффективности традиционных базисных противовоспалительных препаратов в качестве препаратов выбора обычно используются ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНОα) [14]. При непереносимости/неэффективности первого иФНОα возможна его замена на другой иФНОα или переключение на ГИБП с другим механизмом действия. Однако точный алгоритм действий до настоящего времени не определен. До 30% пациентов не отвечают или отвечают лишь частично на иФНОα. У части больных эффективность лечения со временем снижается и/или возникают НР [15]. Данные по эффективности циклической стратегии замены одного иФНОα на другой по результатам рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ) и национальных регистров противоречивы [16–18]. РПКИ с участием пациентов с неудовлетворительным ответом на иФНОα продемонстрировали эффективность нескольких биологических агентов по сравнению с плацебо, однако РПКИ, в которых сравнивались результаты последовательного использования различных иФНОα (замена) и переключения иФНОα на другой ГИБП, до настоящего времени не проводились [19, 20]. Существуют данные об эффективности голимумаба (ГЛМ), ритуксимаба (РТМ), абатацепта (АБЦ) и тоцилизумаба (ТЦЗ) в качестве препаратов второй линии при неэффективности иФНОα, однако сравнительная оценка их эффективности проводилась лишь косвенно [17, 19–22]. Предварительное заключение о преимуществе переключения на РТМ по сравнению с заменой на альтернативный иФНОα было сделано по результатам одного исследования и анализа двух национальных регистров [23–25]. Последнее наблюдательное исследование, в котором сравнивалась эффективность различных типов антицитокиновых препаратов, показало отсутствие преимуществ между назначением другого иФНОα и ТЦЗ в качестве второй линии терапии [26]. E.G. Favalli и соавт. [27] продемонстрировали, что независимо от причины отмены иФНОα наилучшим вариантом дальнейшей терапии является назначение моноклональных антител с другим механизмом действия.

S. Parisi (Парма, Италия) и соавт. [28] обследовали 325 больных РА, у которых первый (или второй) иФНОα был отменен и назначен другой препарат. Схема назначения препаратов больным представлена на рисунке.

Первый иФНОα был отменен у 68 из 325 пациентов, 36 из них назначен другой иФНОα, 18 – АБЦ, 5 – РТМ и 6 – ТЦЗ. Эффективность и переносимость лечения в группах были сопоставимы. Второй иФНОα был отменен у 34 больных, 14 из них назначен третий иФНОα, 10 – АБЦ, 4 – РТМ и 6 – ТЦЗ. Эффективность и переноси-

мость лечения в данном случае были достоверно выше в группе переключения препарата. Результаты показали, что частота сохранения пациента на препарате (ЧСПП) для ЭТЦ была достоверно больше в группе замены (на второй линии – 84%, на третьей – 80%), в то время как в группе переключения хорошо зарекомендовали себя АБЦ (на второй линии – 83%, на третьей – 80%) и РТМ (на второй линии – 100%, на третьей – 75%). Авторы пришли к выводу, что в клинической практике при отсутствии ответа на иФНОα оптимальным решением будет замена иФНОα на ГИБП с другим механизмом действия, и подчеркивают необходимость поиска специфических биомаркеров, отвечающих за выбор оптимального ГИБП для конкретного типа пациентов.

P. Sidiropoulos и I. Flouri (Ираклион, Греция) представили предварительные результаты по Греческому регистру биологической терапии [29]. Регистр был основан в 2004 г. как независимая организация под эгидой Греческого общества ревматологов. В нем приняли участие два университета и 8 госпиталей из 5 городов Греции (Афины, Фессалоники, Ираклион, Иоаннина и Кавала). Основной целью регистра является оценка профиля эффективности и безопасности различных ГИБП, независимо от диагноза и показаний для их назначений. На март 2014 г. было зарегистрировано 2306 пациентов, из них 1337 – с РА, 474 – с АС, 305 – с псориатическим артритом (ПсА), 49 – с недиффе-

ренцированной спондилоартропатией и 141 – с другими заболеваниями (такими как ювенильный хронический артрит, болезнь Стилла взрослых, болезнь Бехчета и т. д.). В целом различные ГИБП назначались в 3536 случаях: 1323 больных получали ИНФ, 711 – АДА, 689 – ЭТЦ, 255 – АБЦ, 227 – РТМ, 174 – ТЦЗ, 72 – анакинру, 70 – ГЛМ и 15 – цертолизумаба пэгол (ЦЗП). Общее время наблюдения составило 12 802 года, среднее время наблюдения – 3,62 пациенто-года. НР были зарегистрированы в 5202 случаях, 35 из них окончились летальным исходом, 696 были жизнеугрожающими, 2230 – средней степени тяжести и 2241 – легкими. У 450 пациентов развитие НР потребовало отмены лечения. Было показано, что назначение иФНОα в течение 1 года терапии приводило к достоверному снижению активности РА у 72–78% пациентов – хороший и удовлетворительный ответ согласно критериям EULAR (European league against rheumatism – Европейская антиревматическая лига). Эффективность различных иФНОα была сопоставима. Однако в реальной практике лишь 10% больных достигли ремиссии согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR). ЧСПП для иФНОα достоверно снижалась после 3-го года применения и через 5 лет была ниже 50%, причем ИНФ достоверно чаще отменялся из-за развития НР (ЧСПП – 31%), чем АДА и ЭТЦ (ЧСПП – 43 и 49% соответственно; $p=0,01$). Риск серьезных инфекционных осложнений был ниже на

Таблица 3 Разработка биосимиляров [24]*

Оригинальный препарат	Фазы испытаний			
	доклиническая	ранняя	фаза 3	одобрено для применения в странах Евросоюза
ИНФ	1. BioXpress** 2. Harvest Moon	1. GS071 (Aprogen)	1. BOW 015 (Epirus)	1. Inflectra (Celltrion/Hospira)
ТЦЗ	1. Harvest Moon			
ГЛМ	1. Harvest Moon			
ЦЗП	1. Harvest Moon			
АДА	1. Harvest Moon 2. Biocon/ Mylan 3. BioXpress 4. Amgen/Watson	1. BI-695501 (BI)		
АБЦ	1. Harvest Moon 2. BioXpress			
ЭТЦ	1. Harvest Moon 2. Biocon/ Mylan 3. BioXpress 4. PRX-106 (Protalix) 5. Coherus/Daiichi Sankyo 6. Avent (Avesthagen)	1. LBEC0101 (LG Life Sciences)	TuNEX	
РТМ для лечения РА	1. BioXpress 2. MabionCD20 (Mabion)	1. SAIT 101 (Samsung/Quintiles) 2. PF-05280586 (Pfizer) 3. MK-8808 (Merck) 4. GP 2013 (Sandoz) 5. TL011 (Teva) 6. CT-P10 (Celltrion)		
РТМ для лечения неходжкинской лимфомы	1. MabionCD20 (Mabion)	1. CT-P10 (Celltrion) 2. GP 2013 (Sandoz)		
РТМ для неизвестных показаний	1. Coherus/Daiichi Sankyo 2. Amgen/Watson 3. AP052 (Aprogen) 4. Avetux (Avesthagen) 5. Harvest Moon 6. Richter/ Stada			

Примечание. * – фазы клинических испытаний препаратов представлены на момент проведения Конгресса (август 2014 г.), ** – если указано одно название – это название фармацевтической компании, если два названия – указано название препарата, в скобках – название фирмы.



Президент XV Средиземноморского конгресса по ревматологии профессор Н. Аккос (в центре) и российские коллеги д.м.н. Т.В. Коротаева и профессор Л.Н. Денисов



Российская делегация. Слева направо: Т.В. Коротаева, Л.Н. Денисов, М.В. Подряднова, Л.В. Кондратьева, Н.В. Середавкина



Секция «Визуализационные методы исследования». Председатели – профессор Л.Н. Денисов (Россия) и профессор Н. Direskeneli (Турция)

фоне лечения АДА [относительный риск (ОР) 0,62; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,38–1,0 ($p < 0,05$)] или ЭТЦ [ОР 0,39; 95% ДИ 0,21–0,72 ($p < 0,05$)], чем на фоне ИНФ [30]. При замене одного иФНО α на другой эффективность и длительность лечения у второго иФНО α были достоверно ниже, чем у первого. При АС и ПсА снижение активности болезни на фоне терапии иФНО α было более выраженным, чем при РА (в течение первого года 62% больных АС продемонстрировали улучшение BASDAI50), ЧСПП для иФНО α при АС и ПсА также была выше (67% после 3 лет лечения).

В последние годы, в связи с окончанием срока действия патентов на ряд оригинальных биологических препаратов, все более актуальным становится вопрос о производстве «аналогов» ГИБП – биосимиляров. Первый биоаналог был зарегистрирован в 2013 г. южнокорейской биотехнологической компанией Celltrion и американской компанией Hospira – это биоаналог препарата ИНФ под торговым названием ремсима (Remsuma), который стоит на 30% дешевле оригинала. В настоящее время уже несколько фармацевтических компаний занимаются разработкой новых лекарственных средств и проведением клинических испытаний на разных стадиях, и список препаратов постоянно растет [31]. В табл. 3 представлен перечень компаний-производителей и названий биосимиляров ГИБП, разработка которых проводится в настоящее время в странах Средиземноморья.

Экстраполяция клинических данных расширяет список показаний для биосимиляров, при которых биосими-

ляр не исследовался, но для которых одобрен оригинальный ГИБП. Считается, что если биоподобие подтверждено согласно критериям FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США), то можно предположить, что биосимиляр будет действовать по тому же механизму, что и оригинальный ГИБП. В частности, биосимиляр иФНО α компании Celltrion продемонстрировал эффективность, эквивалентную ИНФ, при РА и АС. Однако экстраполяция невозможна, если два терапевтических показания предполагают различные механизмы действия препарата и патофизиологии болезни (например, ревматических и онкологических заболеваний). Может ли один и тот же препарат применяться при РА и болезни Крона? До настоящего времени эти вопросы остаются открытыми [31].

Российская делегация представила на Конгрессе два устных доклада и 16 стендовых.

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 статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Simsek I, Yilmaz S, Sanal HT, et al. Protracted febrile myalgia of familial Mediterranean fever can be reliably detected by magnetic resonance imaging: a comprehensive analysis of 20 cases. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(4 Suppl 83):S-6–7.
2. Kucuksahin O, Ilgen U, Ates A, et al. Anti-interleukin-1 treatment in 19 patients with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(4 Suppl 83):S-5.
3. Estruch R. Mediterranean diet and disease. *Proceedings of the 15th Mediterranean Congress of Rheumatology*; 2014 August 28–31; Istanbul, Turkey.
4. Salvarani C. PET. *Proceedings of the 15th Mediterranean Congress of Rheumatology*; 2014 August 28–31; Istanbul, Turkey.
5. Pipitone N, Versari A, Salvarani C. Role of imaging studies in the diagnosis and follow-up of large-vessel vasculitis: an update. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(4):403–8. DOI: 10.1093/rheumatology/kem379. Epub 2008 Feb 21.
6. Ghinoi A, Pipitone N, Nicolini A, et al. Large-vessel involvement in recent-onset giant cell arteritis: a case-control colour-Doppler sonography study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Apr;51(4):730–4. DOI: 10.1093/rheumatology/ker329. Epub 2011 Dec 16.

7. Schmidt WA, Seifert A, Gromnica-Ihle E, et al. Ultrasound of proximal upper extremity arteries to increase the diagnostic yield in large-vessel giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(1):96–101. DOI: 10.1093/rheumatology/kem322
8. Agard C, Barrier JH, Dupas B, et al. Aortic involvement in recent-onset giant cell (temporal) arteritis: a case-control prospective study using helical aortic computed tomodensitometric scan. *Arthritis Rheum*. 2008 May 15;59(5):670–6. DOI: 10.1002/art.23577.
9. Blockmans D, de Ceuninck L, Vanderschueren S, et al. Repetitive 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a prospective study of 35 patients. *Arthritis Rheum*. 2006;55(1):131–7. DOI: 10.1002/art.21699
10. Meller J, Strutz F, Siefker U, et al. Early diagnosis and follow-up of aortitis with [(18)F]FDG PET and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(5):730–6. DOI: 10.1007/s00259-003-1144-y. Epub 2003 Apr 4.
11. Kaplan MJ. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(3):289–97. DOI: 10.1097/01.bor.0000218951.65601.bf
12. Ostojic P, Bartolovic D, Cvijovic A, et al. Impact of disease activity, obesity and depression on lipid status, glycoregulation and risk for coronary heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(4 Suppl 83):S-3.
13. Garip Y, Eser F, Bodur H. Prevalence of comorbidities in Turkish patients with ankylosing spondylitis: impact on the health-related quality of life in terms of disease activity, functional status, severity of pain and social and emotional functioning. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(4 Suppl 83):S-60.
14. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):964–75. DOI: 10.1136/ard.2009.126532. Epub 2010 May 5.
15. Marchesoni A, Zaccara E, Gorla R, et al. TNF-alpha antagonist survival rate in a cohort of rheumatoid arthritis patients observed under conditions of standard clinical practice. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1173:837–46. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04621.x.
16. Furst DE, Gaylis N, Bray V, et al. Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the opposite study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):893–9. DOI: 10.1136/ard.2006.068304. Epub 2007 Apr 5.
17. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet*. 2009;374(9685):210–21. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60506-7. Epub 2009 Jun 26.
18. Caporali R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, et al. Switching TNF-alpha antagonists in rheumatoid arthritis: the experience of the LORHEN registry. *Autoimmun Rev*. 2010;9(6):465–9. DOI: 10.1016/j.autrev.2009.12.010. Epub 2009 Dec 31.
19. Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(11):1516–23. DOI: 10.1136/ard.2008.092932. Epub 2008 Jul 14.
20. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med*. 2005 Sep 15;353(11):1114–23. DOI: 10.1056/NEJMoa050524
21. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2793–806. DOI: 10.1002/art.22025
22. Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, Wong JB. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor α inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1303–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200490. Epub 2012 Jan 30.
23. Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Ruiz J, et al. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1861–4. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201324. Epub 2012 Jun 26.
24. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum*. 2007;56(5):1417–23. DOI: 10.1002/art.22520
25. Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, et al. Rituximab or a second anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-tumor necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(8):1108–15. DOI: 10.1002/acr.21663.
26. Yoshida K, Tokuda Y, Oshikawa H, et al. An observational study of tocilizumab and TNF- α inhibitor use in a Japanese community hospital: different remission rates, similar drug survival and safety. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(11):2093–9. DOI: 10.1093/rheumatology/ker295. Epub 2011 Sep 2.
27. Favalli EG, Biggioggero M, Marchesoni A, Meroni PL. Survival on treatment with second-line biologic therapy: a cohort study comparing cycling and swap strategies. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(9):1664–8. DOI: 10.1093/rheumatology/keu158. Epub 2014 Apr 12.
28. Parisi S, Fusaro E, Lumetti F, et al. Survival on treatment with second-third biologic therapy: switching vs swapping. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(4 Suppl 83):S-3–4.
29. Sidiropoulos P, Flouri I. Hellenic Registry for biologic therapies. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(4 Suppl 83):S-5.
30. Flouri I, Markatseli TE, Voulgari PV, et al. Comparative effectiveness and survival of infliximab, adalimumab, and etanercept for rheumatoid arthritis patients in the Hellenic Registry of Biologics: Low rates of remission and 5-year drug survival. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(4):447–57. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.07.011. Epub 2013 Sep 6.
31. Mola EM. Future prospects for biosimilars in Mediterranean. Proceedings of the 15th Mediterranean Congress of Rheumatology; 2014 August 28–31; Istanbul, Turkey.