



Πρόβλεψη της κλινικής απάντησης σε Βιολογική Θεραπεία (abatacept) ασθενών με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα βάσει ανοσοφαινοτυπικής ανάλυσης περιφερικού αίματος

Πρόδρομος Σιδηρόπουλος^{1,3}, Παναγιώτης Βεργίνης², Γαρυφαλία Παπαδάκη³, Γιώργος Μπερτσιάς³, Αργυρώ Ρέπα¹, Νέστορας Αυγουστίδης¹

¹Ρευματολογική Κλινική, Ιατρική σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, ²Ιδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών, Ακαδημίας Αθηνών, ³Εργαστήριο Ρευματολογίας, Αυτοανοσίας και Φλεγμονής, Ιατρική σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Εισαγωγή

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μια χρόνια αυτοάνοση φλεγμονώδης ασθένεια, η οποία χαρακτηρίζεται από μυοσκελετικό πόνο, αναπηρία και μειωμένο προσδόκιμο ζωής. Υπολογίζεται ότι στην Δυτική Ευρώπη το 0,63% των γυναικών και το 0,24% των ανδρών εμφανίζουν ΡΑ, ενώ το ποσοστό αυξάνεται μέχρι 2% σε ενήλικες ηλικίας άνω των 60 χρόνων.¹ Γενικά, ανάμεσα σε 291 ιατρικές καταστάσεις, η ΡΑ κατατάσσεται στην 42^η θέση σε συμμετοχή στη παγκόσμια αναπηρία, ακριβώς κάτω από την ελονοσία και ακριβώς πάνω από την ανεπάρκεια σε ιώδιο.¹ Στην Ευρώπη, το τελικό κόστος της ασθένειας ανά χρόνο εκτιμάται στα 45,3 δισεκατομμύρια ευρώ (δεδομένα από το 2007), από τα οποία τα απευθείας ιατρικά έξοδα και θεραπείες αντιπροσωπεύουν το ένα τρίτο.²

Τα Τ βοηθητικά λεμφοκύτταρα (Th lymphocytes) παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ασθένειας, διαμέσου της απελευθέρωσης κυτταροκίνων και χημειοκίνων. Οι κύριοι παθογονικοί Τ κυτταρικοί υποπληθυσμοί είναι: α) Th1 που χαρακτηρίζονται από την απελευθέρωση ιντερφερόνης γ (IFN-γ) και β) Th17 λεμφοκύτταρα που εκκρίνουν σημαντικές ποσότητες ιντερλευκίνης 17 (IL-17). Και οι δυο υποπληθυσμοί έλκουν στην άρθρωση άλλους παθογονικούς κυτταρικούς

πληθυσμούς, όπως μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα και ουδετερόφιλα. Ταυτόχρονα ρυθμιστικά δίκτυα που πρέπει να λειτουργούν προκειμένου να σταματήσουν τη φλεγμονή και να αποκαταστήσουν την ομοιότητα του οργανισμού είναι ελλατωματικά στην ενεργή νόσο. Οι καλύτερα χαρακτηρισμένοι κυτταρικοί πληθυσμοί είναι: α) τα CD4⁺ Τ ρυθμιστικά κύτταρα (Tregs) (που χαρακτηρίζονται από την έκφραση του μεταγραφικού παράγοντα Foxp3 και/ή την έκκριση της ιντερλευκίνης 10, και β) τα κατασταλτικά κύτταρα μυελικής προέλευσης (MDSCs) που ασκούν ένα ανοσορυθμιστικό ρόλο διαμέσου της απελευθέρωσης κατασταλτικών παραγόντων. Ενδιαφέρον είναι ότι μετά από αποτελεσματική θεραπεία (με TNFα αναστολείς), παρατηρείται αποκατάσταση της ανοσολογικής ρύθμισης.

Η θεραπευτική στρατηγική που ακολουθείται στη ΡΑ έχει θεμελιωδώς αλλάξει κατά τα τελευταία 15 έτη. Τη στιγμή της διάγνωσης γίνεται θεραπεία με μη-βιολογικά φάρμακα και εν συνεχεία, σε επιθετικές μορφές της ασθένειας, γίνεται συνδυασμός των παραπάνω φαρμάκων ή αγωγή με βιολογικούς παράγοντες. Ο στόχος της θεραπείας είναι η ύφεση της ασθένειας ή η χαμηλή ενεργότητά της.³ Βιολογικοί παράγοντες που εφαρμόζονται σε κλινική πράξη, είναι είτε αναστολείς κυτταροκίνων (αναστολείς έναντι TNFα ή IL-6), παράγοντες που απαλείφουν τα Β κύτταρα (αντισώματα έναντι του CD20), ή αναστολείς που εμποδίζουν τη συνενεργοποίηση των Τ κυττάρων (CTLA4Ig). Δεδομένα από μητρώα ασθενών (registries) έχουν δείξει ότι περίπου το 50-60% των ασθενών με ΡΑ στους οποίους χορηγούνται αυτοί οι παράγοντες μπορεί να αποκρι-

Υπεύθυνος Αλληλογραφίας:
Πρόδρομος Σιδηρόπουλος,
Ρευματολόγος
Αναπληρωτής καθηγητής
Ρευματολογίας
Εργαστήριο Ρευματολογίας,
Αυτοανοσίας και Φλεγμονής
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου
Κρήτης
Πανεπιστημιακό Γενικό
Νοσοκομείο Ηρακλείου
Διασταύρωση Βουτών-Σταυρακίων
Τ.Θ.1352, Βούτες Ηρακλείου
Κρήτης 71003
Ελλάδα
e-mail: sidiropp@uoc.gr

Λέξεις-Κλειδιά: ρευματοειδής αρθρίτιδα, κυτταροκίνες, βιοδείκτες, πρόβλεψη απάντησης

θούν στη θεραπεία, ενώ οι υπόλοιποι θα σταματήσουν τη θεραπεία εξαιτίας της μη αποτελεσματικότητας (πρωτογενή ή δευτερογενή) ή της τοξικότητας τους.⁴ Μέχρι τώρα η επιλογή της εξατομικευμένης θεραπείας είναι πολύ περιορισμένη.⁵ Ο βέλτιστος πολλαπλασιασμός των Τ κυττάρων και η λειτουργικότητά τους απαιτούν ενδοκυττάρια σήματα που προέρχονται από τον υποδοχέα των Τ κυττάρων και από συν-υποδοχείς τους (CD28).⁶ Ο CD28 αποστέλλει συν-ενεργοποιητικά σήματα όταν προσδεθούν τα κατάλληλα μόρια συνδέτες (CD80 ή CD86). Το αντιγόνο Τ-κυτταροτοξικός λεμφοκυττάρων-4 (CTLA-4) εκφράζεται στα λεμφοκύτταρα και προσδένει τα ίδια μόρια-συνδέτες του CD28 (CD80 ή CD86) αλλά ισχυρότερα, με τελικό αποτέλεσμα την καταστολή της ενεργοποίησης των Τ κυττάρων, και την αναστολή τους.⁷

Η έκφραση του μορίου CTLA-4 ενεργοποιείται παροδικά σε όλα τα Τ κύτταρα μετά την ενεργοποίηση του Τ κυτταρικού υποδοχέα. Το abatacept είναι μια ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη που αποτελείται από μια εξωκυττάρια περιοχή του ανθρώπινου υποδοχέα CTLA-4 και ένα κομμάτι της σταθερής περιοχής της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης IgG1 που έχει τροποποιηθεί για να αποφευχθεί η πρόσδεση του συμπληρώματος.⁸ Το abatacept ανταγωνίζεται με τον CD28 για την πρόσδεση των μορίων CD80 και CD86 που βρίσκονται στην επιφάνεια αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, και γι' αυτό το λόγο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ρύθμιση της ενεργοποίησης των Τ κυττάρων. Το abatacept έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της ΡΑ, έγκριση που έχει βασιστεί σε αποτελέσματα ενός εντατικού κλινικού προγράμματος ανάπτυξης εξετάζοντας την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών με ΡΑ.⁹⁻¹¹ Το abatacept έχει επίσης εγκριθεί για τη θεραπεία της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, ενώ το belatacept – μια τροποποιημένη μορφή του abatacept – έχει εγκριθεί για να αποτρέψει την απόρριψη των μοσχευμάτων νεφρού. Πρόσφατα, σε μια ελεγχόμενη δοκιμή, η υποδόρια χορήγηση abatacept έδειξε να έχει συγκρίσιμα αποτελέσματα με το adalimumab (αναστολέας της κυτταροκίνης TNF-α)^{12,13} και γι' αυτό το λόγο η υποδόρια μορφή του χορηγείται σε κλινική πράξη. Δεδομένα από μητρώα ασθενών έχουν δείξει ότι στην κλινική πράξη, πάνω από 50% των ασθενών με ΡΑ που αρχίζουν με ένα βιολογικό παράγοντα θα σταματήσουν τη θεραπεία εξαιτίας της αναποτελεσματικότητας ή της τοξικότητάς του σε βάθος χρόνου.^{4,14} Πολλές έρευνες έχουν αναφερθεί στο θέμα των προγνωστικών δεικτών απόκρισης – κλινικούς ή βιοδείκτες – κατά τη θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες.⁵ Παρ' όλα αυτά, δεν είναι διαθέσιμο ένα αξιόπιστο κλινικά εφαρμόσιμο εργαλείο. Η ανάπτυξη ενός τέτοιου εργαλείου για τη καθημερινή κλινική πράξη θα είναι ένα ακόμη σημαντικό βήμα στη βελτιστοποίηση της θεραπείας των αυτοάνοσων νο-

σημάτων με λιγότερο κόστος και πιθανή τοξικότητα. Τα διαθέσιμα δεδομένα για να προβλεφθεί η συνέχιση της θεραπείας με το abatacept είναι περιορισμένα.¹⁵⁻¹⁷

Σχεδιασμός μελέτης

Η συγκεκριμένη προοπτική, μη παρεμβατική μελέτη θα περιλαμβάνει ασθενείς με ΡΑ που θα λάβουν θεραπεία με abatacept, λόγω ενεργού νόσου. Όλοι οι ασθενείς θα προέρχονται από την κλινική Ρευματολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου. Οι θεραπείες θα χορηγούνται από τους Ρευματολόγους σύμφωνα με τις οδηγίες της Ελληνικής Ρευματολογικής Εταιρίας και τις οδηγίες της EULAR. Οι ασθενείς θα παρακολουθούνται για διάστημα 12 μηνών ή εναλλακτικά μέχρι τη διακοπή της θεραπείας (στην περίπτωση που η διάρκεια της θεραπείας είναι κάτω από 12 μήνες). Οι ασθενείς θα παρακολουθούνται κλινικά κάθε 3 μήνες και θα καταγράφονται η ενεργότητα της νόσου, η λειτουργικότητά τους και εργαστηριακοί παράμετροι. Ανοσολογικές εξετάσεις του περιφερικού αίματος (κυτταροκίνες, κυτταρικοί υποπληθυσμοί και λειτουργικές έρευνες) θα γίνουν πριν τη θεραπεία και μετά από 3 μήνες θεραπείας. Οι παραπάνω μελέτες θα διεξαχθούν στο εργαστήριο Ρευματολογίας, Φλεγμονής και Αυτοανοσίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης.

Πληθυσμός ασθενών με ΡΑ που θα συμπεριληφθούν στη μελέτη

Ασθενείς με ΡΑ (κριτήρια ACR για τη ΡΑ)¹⁸ οι οποίοι σύμφωνα με τις συστάσεις του θεράποντος ιατρού Ρευματολόγου είναι υποψήφιοι για την έναρξη θεραπείας με abatacept, βάσει των οδηγιών της Ελληνικής Ρευματολογικής Εταιρίας και τις οδηγίες της EULAR, θα συμπεριληφθούν στη μελέτη.³ Όλοι οι συμμετέχοντες θα είναι ενήμεροι για τη συμμετοχή τους στη συγκεκριμένη μελέτη.

Σύμφωνα με δεδομένα από κλινικές δοκιμές, περίπου το 60% των ασθενών που αρχίζουν abatacept σαν πρώτο βιολογικό παράγοντα έχουν χαμηλή ενεργότητα νόσου βάσει του δείκτη DAS28 κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου θεραπείας. Αυτά τα δεδομένα αφορούν σε συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών με διάρκεια νόσου <5 χρόνια.¹³ Υποθέτοντας ότι στον πληθυσμό ασθενών που θα εξεταστεί θα υπάρχει μικρότερο επίπεδο απόκρισης σε κλινική πράξη σε σύγκριση με αυτό που αναφέρεται σε κλινικές δοκιμές, 40%-50% των ασθενών θα έχουν χαμηλό DAS28 και θα κατηγοριοποιηθούν σαν αποκρινόμενοι ασθενείς. Σκοπός της έρευνας είναι να συγκεντρωθούν 30 ασθενείς που θα παρακολουθούνται ιατρικά για 12 μήνες.

Κλινικές παράμετροι

Οι ασθενείς θα κατηγοριοποιηθούν σε αποκρινόμενους (καλή απόκριση, ενδιάμεση ή μη αποκρινόμενοι

ασθενείς) βασιζόμενοι στις τιμές ενεργότητας της νόσου DAS28.²⁰ Επιπλέον, η ενεργότητα των ασθενών θα χαρακτηριστεί ως ύφεση, χαμηλή, ενδιάμεση ή υψηλή όταν τα επίπεδα του DAS28 είναι <2.6, ≤3.2, ≤5.1 ή >5.1 αντιστοίχως.²¹ Επίσης, τα κριτήρια SDAI/CDAI θα εφαρμοστούν.²² Οι ασθενείς που θα σταματήσουν τη θεραπεία θα καταγραφούν καθώς και οι λόγοι διακοπής τους (μη αποτελεσματικότητα, τοξικότητα, ή άλλοι λόγοι).

Ανοσολογικές μελέτες

Ανοσολογικές μελέτες θα διεξαχθούν στα βασικά επίπεδα (πριν την έναρξη της θεραπείας) και στους 3 μήνες θεραπείας. Πιο λεπτομερώς:

1. Φαινοτυπικός χαρακτηρισμός παθογονικών και ρυθμιστικών κυτταρικών υποπληθυσμών

Αρχικά, θα χαρακτηριστούν οι T κυτταρικές αποκρίσεις σε ασθενείς μετά από θεραπεία με abatacept. Περιφερικά CD4+ T κύτταρα περιφερικού αίματος θα εξεταστούν για την παρουσία Th1 και Th17 κυττάρων βάσει της ενδοκυττάριας έκφρασης των κυτταροκίνων IFN-γ και IL-17 αντιστοίχως, με κυτταρομετρία ροής. Επιπλέον, θα εξεταστεί η έκφραση της IL-10 κυτταροκίνης η οποία εκφράζεται από T ρυθμιστικούς υποπληθυσμούς. Επίσης, χρησιμοποιώντας συνδυασμούς σημασμένων με φθορίζουσα χρωστική αντισωμάτων, θα καθοριστεί η συχνότητα των μυελικών κυτταρικών πληθυσμών όπως είναι τα μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα και ουδετερόφιλα, καθώς επίσης και κατασταλτικών κυττάρων μυελικής σειράς. Τέλος, εξετάζοντας την ενδοκυττάρια έκφραση του παράγοντα FoxP3 στα CD4+ T κύτταρα, θα χαρακτηριστεί η παρουσία των T ρυθμιστικών κυττάρων.

2. Λειτουργικός χαρακτηρισμός των ρυθμιστικών κυτταρικών υποπληθυσμών

Για να γίνει κατανοητό εάν τα ρυθμιστικά κυτταρικά δίκτυα λειτουργούν στους ασθενείς που χορηγείται abatacept θα δοκιμαστεί η παρακάτω προσέγγιση: θα απομονωθούν T ρυθμιστικά κύτταρα βάσει των δεικτών επιφανείας τους και θα καθοριστεί η δυνατότητα τους να καταστρέφουν παθογονικούς αυτόλογους Th1 και Th17 κυτταρικούς πληθυσμούς *in vitro*. Οι παθογονικοί TH1 και TH17 κυτταρικοί πληθυσμοί θα ενεργοποιηθούν με αντι-CD3/αντι-CD28 σφαιρίδια και ο πολλαπλασιασμός τους θα εξεταστεί μετά από σήμανση κυττάρων με συγκεκριμένη χρωστική (CFSE dye). Επιπλέον, η ανίχνευση της ιντερλευκίνης 2 σε υπερκείμενα καλλιέργειας (cytokine ELISA) θα δώσει επιπλέον στοιχεία για την ικανότητα πολλαπλασιασμού τους και η κατασταλτική τους ικανότητα θα εξεταστεί κατά παρόμοιο τρόπο όπως στο (α).

3. Αναγνώριση κυτταροκίνων/χημειοκίνων σε ορούς ασθενών με PA

Θα γίνει συλλογή ορών από ασθενείς με PA και θα αναλυθούν για την παρουσία κυτταροκίνων και χημειοκίνων (multiplex bead analysis). Θα καλυφθεί ένα μεγάλο φάσμα κυτταροκίνων και χημειοκίνων όπως ιντερλευκίνη-1β, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12 17A & F, IFN-γ, IFN-α, IFN-β, TNF-α, MCP-1, GM-CSF, TGF-β, MIP1-α, MIP1-β.

Σημαντικότητα

Σε αυτή τη μελέτη, θα εξεταστεί εάν το ανοσολογικό προφίλ του περιφερικού αίματος ασθενών με PA μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν βιοδείκτης για την πρόγνωση κλινικών αποκρίσεων στο abatacept.

Περίπου το 40-50% των ασθενών με PA που αρχίζουν θεραπεία με abatacept στην κλινική πράξη θα σταματήσουν αυτόν τον παράγοντα κυρίως εξαιτίας της μη αποτελεσματικότητας του κατά τη διάρκεια του 1^{ου} χρόνου θεραπείας. Από την άλλη, υπάρχει ένας αριθμός ασθενών που ανταποκρίνονται αργότερα στο abatacept, ανάμεσα στον 3^ο-6^ο μήνα θεραπείας. Σύμφωνα με τις οδηγίες της EULAR για τη θεραπεία των ασθενών με PA, οι ρευματολόγοι πρέπει να αποφασίσουν για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας κατά τη διάρκεια των πρώτων 3-6 μηνών θεραπείας.³ Οι αποφάσεις για διακοπή της θεραπείας βασίζονται μόνο στη κλινική ενεργότητα της νόσου. Δεν είναι διαθέσιμοι βιοδείκτες που προβλέπουν τις κλινικές αποκρίσεις, και αυτό αποτελεί μια σημαντική έλλειψη για τη βελτιστοποίηση της θεραπείας σε ασθενείς με PA. Είναι κλινικά και ανοσολογικά σημαντικό να αναπτυχθεί ένας προγνωστικός δείκτης της απόκρισης στη συγκεκριμένη θεραπεία.

Χρηματοδότηση:

1. BMS (Investigator initiated study, BMS PROTOCOL NUMBER: 2014-ORE-0033)
2. Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία
3. Παγκρήτια Ένωση Υγείας

ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

Οι συγγραφείς δεν αναφέρουν σύγκρουση συμφερόντων για τη συγκεκριμένη δημοσίευση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1316-22.
2. Lundqvist J, Kastang F, Kobelt G, and Jonsson B. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: determinants of access. *Eur J Health Econ* 2008;2:S87-93.
3. Smolen J S, Landewe R, Breedveld F, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological dis-

- ease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73:492-509.
4. Flouri I, Markatseli T E, Voulgari P V, Boki K A, Papadopoulos I, Settas L, 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;43:447-57.
 5. van den Broek M, Visser K, Allaart C F, Huizinga T W. Personalized medicine: predicting responses to therapy in patients with RA. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13:463-9.
 6. Carreno B M, Collins M. The B7 family of ligands and its receptors: new pathways for costimulation and inhibition of immune responses. *Annu Rev Immunol* 2002;20:29-53.
 7. Tivol E A, Borriello F, Schweitzer A N, Lynch W P, Bluestone J A, Sharpe A H. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity* 1995;3:541-7.
 8. Linsley P S, Brady W, Urnes M, Grosmaire L S, Damle N K, Ledbetter J A. CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7. *J Exp Med* 1991;174:561-9.
 9. Bathon J, Robles M, Ximenes A C, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, et al. Sustained disease remission and inhibition of radiographic progression in methotrexate-naive patients with rheumatoid arthritis and poor prognostic factors treated with abatacept: 2-year outcomes. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1949-56.
 10. Genovese M C, Becker J C, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114-23.
 11. Kremer J M, Genant H K, Moreland L W, Russell A S, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Results of a two-year follow-up study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2008;58:953-63.
 12. Schiff M, Weinblatt M E, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Elegbe A, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:86-94.
 13. Weinblatt M E, Schiff M, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Zhao C, et al. (2013) Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 2013;65:28-38.
 14. Hetland M L, Christensen I J, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen I T, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum* 2010;62:22-32.
 15. Maneiro R J, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino J J. Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:9-17.
 16. Scarsi M, Ziglioli T, Airo P. Baseline numbers of circulating CD28-negative T cells may predict clinical response to abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2011;38:2105-11.
 17. Takahashi N, Kojima T, Kaneko A, Kida D, Hirano Y, Fujibayashi T, et al. Use of a 12-week observational period for predicting low disease activity at 52 weeks in RA patients treated with abatacept: a retrospective observational study based on data from a Japanese multicentre registry study. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:854-9.
 18. Arnett F C, Edworthy S M, Bloch D A, McShane D J, Fries J F, Cooper N S, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;31:315-24.
 19. Kavousanaki M, Makrigiannakis A, Boumpas D, Verginis P. Novel role of plasmacytoid dendritic cells in humans: induction of interleukin-10-producing Treg cells by plasmacytoid dendritic cells in patients with rheumatoid arthritis responding to therapy. *Arthritis Rheum* 2012;62:53-63.
 20. van Gestel A M, Haagsma C J, van Riel P L. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998;41:1845-50.
 21. Prevoo M L, van't Hof M A, Kuper H H, van Leeuwen M A, van de Putte L B, van Riel P L. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.
 22. Smolen J S, Breedveld F C, Schiff M H, Kalden J R, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:244-57.