

# Biyolojik DMARD kullanan veya başlanacak olan seropozitif ve seronegatif romatoid artrit hastalarının karşılaştırılması

Comparison of seropositive and seronegative rheumatoid arthritis patients using or about to be initiated with biological DMARDS

Ö Zehra Özsoy, Ö Şerife Asya Germe, Ö Gizem Ayan, Ö Güllü Sandal Uzun, Ö Mustafa Ekici, Ö Erdiç Ünalı, Ö Levent Kılıç, Ö Ali Akdoğan, Ö Şule Apras Bilgen, Ö Sedat Kiraz, Ö Ali İhsan Ertenli

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

## Öz

**Amaç:** Romatoid artrit (RA) etiyojisi net olarak bilinmeyen, dünya nüfusunun %0,5-1'ini etkileyen enflamatuvar, otoimmün sistemik bir hastalıktır. Bu çalışmada biyolojik tedavi alan veya yeni başlanan seronegatif (SN) ve seropozitif (SP) RA hastalarının demografik, klinik özelliklerinin, tedavi seçimlerinin ve tedaviye yanıtının karşılaştırılması hedeflenmiştir.

**Yöntem:** 2010-2024 tarihleri arasında biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (b-DMARD) kullanması planlanan ve kullanan RA tanılı Hacettepe Üniversitesi Biyolojik Veri Tabanı'na kayıtlı hastanın dosyaları ve kayıtları otomasyon sisteminden tarandı. RA hastaları SPRA ve SNRA olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen RA hastalarının demografik özellikleri, hastalık süresi, b-DMARD kullanım takip süresi, komorbiditeleri, RA ekstraartiküler bulguları, romatoid faktör ve anti-siklik sitrulinlenmiş peptid aktivatoru sonuçları, biyolojik tedavi başlangıcı ve kontrollerde hastalık aktivasyon ölçümleri, görsel analog ölçek (GAÖ) global, GAÖ ağrı, GAÖ yorgunluk, Sağlık Değerlendirme Anketi-Engellilik indeksine kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 2.559 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortanca değeri 55 idi ve 2.034'ü kadındı. Hastalık süresi ortanca değeri 14 yıldır. Hastaların %75'i SPRA, %25'i SNRA idi. Hastalık aktivite skoru (DAS-28), iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark oluşturmasa da düşük hastalık aktivitesinde olan hasta oranı SNRA grupta daha fazla iken, SPRA grupta ise orta ve yüksek hastalık aktivitesindeki hasta oranı daha fazlaydı. B-DMARD tedavisi sonrası hastalar DAS-28 hastalık aktivite skoruna göre değerlendirildiğinde remisyona veya düşük hastalık aktivitesine ulaşan hasta oranı SNRA grupta, orta ve yüksek hastalık aktivitesinde kalan hasta oranı SPRA grupta istatistiksel anlamlı fark oluşturmasa da daha fazla idi. Ekstraartiküler bulgulardan interstisyel akciğer hastalığı sıklığı ve sıkka semptomları SPRA grupta daha fazla idi.

**Sonuç:** SPRA ve SNRA klinik özellikleri, ekstraartiküler tutulum bulguları, hastalık aktiviteleri, tedavi seçimleri ve tedavi yanıtları farklılıklar gösteren RA'nın iki ayrı alt tipi olarak düşünülebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Romatoid artrit, seropozitif, seronegatif, b-DMARD

## Abstract

**Objective:** Rheumatoid arthritis (RA) is an inflammatory, autoimmune systemic disease. This study aimed to compare the demographic, clinical characteristics, treatment choices, and treatment responses of seronegative (SN) and seropositive (SP) RA patients who were receiving or newly started biological treatment.

**Methods:** The files and records of patients registered with Hacettepe University Biological Database with RA diagnosis who were planned to use biological disease-modifying antirheumatic drugs (b-DMARDs) between 2010-2024 were scanned. RA patients were divided into two groups as SPRA and SNRA. Demographic characteristics, disease duration, bDMARD use follow-up period, comorbidities, RA extra-articular findings, visual analog scale (VAS) global, VAS pain, VAS fatigue, Health Assessment Questionnaire-Disability index were recorded for RA patients included in the study.

**Results:** Two thousand five hundred and fifty-nine patients were included in the study. Median age of the patients was 55 years and 2034 of them were female. 75% of the patients were SPRA, 25% were SNRA. Although the DAS-28 score did not create a statistically significant difference when compared between the two groups, the rate of patients with low disease activity was higher in the seronegative group, while the rate of patients with moderate and high disease activity was higher in the SPRA group. When patients were evaluated according to the disease activity score (DAS-28) disease activity score after b-DMARD treatment, the proportion of patients who achieved remission or low disease activity was higher in the seronegative group. Among extra-articular findings, the frequency of interstitial lung disease and sicca symptoms were higher in the SPRA group.

**Conclusion:** SPRA and SNRA can be considered as two separate subtypes of RA with differences in clinical features, extra-articular involvement findings, disease activities, treatment choices and treatment responses.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, seropositive, seronegative, b-DMARD

## İletişim / Correspondence:

Dr. Zehra Özsoy, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: dr.zehraduman@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4534-4929

Geliş Tarihi / Received: 21.01.2025 Kabul Tarihi / Accepted: 28.02.2025 Yayın Tarihi / Publication Date: 19.03.2025

**Atıf / Cite this article as:** Özsoy Z, Germe ŞA, Ayan G, et al. Comparison of seropositive and seronegative rheumatoid arthritis patients using or about to be initiated with biological DMARDS. Ulus Romatol Derg. 2025;17(1):53-59



## Giriş

Romatoid artrit (RA) etiyojisi net olarak bilinmeyen, enflamatuvar, simetrik periferik poliartritir.<sup>[1]</sup> Dünya nüfusunun %0,5-1'ini etkileyen, otoimmün sistemik bir hastalıktır.<sup>[2-4]</sup> Tedavi edilmez ise başta el ve ayak küçük eklemleri olmak üzere sinoviyal pek çok eklemdede, kıkırdak-kemik harabiyetine, deformitelere ve fiziksel işlev kaybına neden olur.<sup>[5]</sup> Sistemik enflamasyona bağlı olarak akciğer fibrozisi, sklerit, lenfoproliferatif hastalık gibi diğer organ tutulumlarına da yol açabileceği gibi inme, miyokard enfarktüsü ile sonuçlanabilecek ateroskleroza hızlandırabilir.<sup>[6]</sup>

Anti-siklik sitrulinlenmiş peptid antikoru (ACPA), romatoid faktör (RF) gibi RA tanısında kullanılan bir otoantikör olmakla birlikte, prognoz tahmin edilmesinde de değerli bir belirteçtir.<sup>[7]</sup> RF kadar duyarlı olmakla birlikte RF'den çok daha spesifiktir.<sup>[8]</sup> RF ve ACPA gibi RA ile ilişkili otoantikörlerin varlığı hastalığın otoimmün doğasını destekler.<sup>[9,10]</sup> ve eklem hasarı, ekstraartiküler bulgular, mortalite ile ilişkilidirler.<sup>[11,12]</sup> Önceki Amerikan Romatizma Derneği (*American College of Rheumatism - ACR*) 1987 kriterleri, ACPA henüz geliştirilmediğinden yalnızca RF'yi içeriyordu.<sup>[13]</sup> Bu otoantikörler, ACR/Avrupa Romatizmaya Mücadele Birliği (*the European Alliance of Associations for Rheumatology - EULAR*) 2010 RA tanı kriterlerine dahil edilmiştir.<sup>[14]</sup> Otoantikör pozitifliği olan hastalar "seropozitif RA" (SPRA) olarak adlandırılırken, RA'nın klinik belirtilerini gösteren ancak antikör pozitifliği olmayanlar ise "seronegatif RA" (SNRA) olarak tanımlanır.<sup>[14]</sup>

RA farklı klinik fenotipleri ve tedaviye değişken yanıtları olan bir sendrom olarak kabul edilmektedir.<sup>[6,15]</sup> RF ve özellikle ACPA'nın tanımlanması, belirli genetik ve çevresel risk faktörlerine sahip, homojen bir hasta alt grubunun ve ayrıca hastalığın daha şiddetli seyrinin tanınmasına olanak sağlamıştır.<sup>[12]</sup>

Bu çalışmada biyolojik tedavi alan veya yeni başlanan SNRA ve SPRA hastalarının demografik, klinik özelliklerinin, tedavi seçimlerinin ve tedaviye yanıtlarının karşılaştırılması hedeflenmiştir.

## Gereç ve Yöntemler

### Hasta Seçimi

2010-2024 tarihleri arasında bDMARD kullanması planlanan ve kullanan 2010 ACR/EULAR RA tanı kriterlerini<sup>[14]</sup> sağlayan RA tanılı Hacettepe Üniversitesi Biyolojik Veri Tabanı'na (HÜR-BİO) kayıtlı 2559 hastanın dosyaları ve kayıtları otomasyon sisteminden tarandı. HÜR-BİO 2005 yılında kurulan, biyolojik hastalık

modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (b-DMARD) tedavisi başlanacak olan romatolojik hastalığa sahip hastaların kayıt ve takip edildiği tek merkezli veri tabanıdır.<sup>[16]</sup> Hastalar tek kaynaktan seçilmiştir. Kontrol grubu olmayan, tek merkezli, retrospektif, tanımlayıcı bir çalışmadır.

### Çalışma Parametreleri

Çalışmaya dahil edilen RA hastalarının yaş, cinsiyet, eğitim durumu gibi demografik özellikleri, hastalık süresi, b-DMARD kullanım takip süresi, komorbiditeleri [diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), kronik böbrek hastalığı (KBH), koroner arter hastalığı (KAH), astım, malignite], RA ekstraartiküler bulguları [romatoid nodül, amiloidoz, karpal tünel sendromu, interstisyel akciğer hastalığı (İAH), pulmoner nodül, sikka semptomları], sigara kullanımı, kullanıyor ise sigara paket yılı, vücut kitle indeksleri, RF ve ACPA sonuçları, kan eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP) değerleri, geçmiş ve kullanmakta oldukları tedavileri (cDMARD: sulfasalazin, methotreksat, leflunomid, plaquenil; steroid), [bDMARD'lar (infiximab, adalimumab, etanercept, sertolizumab, golimumab gibi anti-TNF ilaçlar; tofacitinib, baricitinib, upadacitinib gibi Janus kinase (JAK) inhibitörleri; rituximab gibi anti-CD20 monoklonal antikoru; abatacept gibi T-hücre inhibitörü; tocilizumab gibi interlökin-6 reseptörü monoklonal antikoru)], biyolojik tedavi başlangıcı ve kontrollerde hastalık aktivasyon ölçümleri hastalık aktivite skoru (DAS-28),<sup>[17]</sup> görsel analog ölçeği (GAÖ) global,<sup>[18]</sup> GAÖ ağrı,<sup>[18]</sup> GAÖ yorgunluk,<sup>[18]</sup> Sağlık Değerlendirme Anketi-Engellilik indeksi (*Health Assessment Questionnaire-Disability index - HAQ-DI*)<sup>[19]</sup> kaydedildi. Hastalar 6 ayda bir kontrol ziyaretlerinde hastalık aktivite parametreleri açısından değerlendirildi. Tedaviye cevap, b-DMARD kullanmaya başladığı ilk ve hastayı en son değerlendirdiğimiz son ziyarette hastalık aktivite parametrelerindeki değişim olarak kabul edildi.

RF (<20 IU/mL) ve ACPA (0-5 RU/mL) normal olarak sınıflandırıldı. Normal üst seviyenin üç katına kadar "düşük seviyeli seropozitiflik" ve üst normal seviyenin üç katının üzerinde "kuvvetli (yüksek seviyeli) seropozitiflik" olarak adlandırıldı.

RA hastaları RF ve/veya ACPA pozitifliğine göre SPRA ve SNRA olarak iki gruba ayrıldı. Bu hasta gruplarının demografik verileri, hastalık süreleri, b-DMARD kullanım takip süreleri, komorbiditeleri, ekstraartiküler tutulumları, sigara kullanma durumları, vücut kitle indeksleri, kan sedimentasyon ve CRP değerleri, başlangıç ve kontrol hastalık aktivasyonları, b-DMARD seçimleri ve tedaviye yanıtları karşılaştırıldı.

## Etik Değerlendirme

Çalışmamız Helsinki bildirdesinin 2013 yılındaki değişikliğine uygun olup Hacettepe Üniversitesi Kurumsal Etik Kurulu'ndan (karar no: KA: 2022/13-19 - 22005, tarih: 23.08.2022) etik onayı alınmıştır. Tüm katılımcılar yazılı muvafakatname verdi.

## İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS İstatistikleri Windows, Sürüm 23.0 (IBM SPSS İstatistikleri Windows, Sürüm 23.0. Armonk, NY: IBM Corp) kullanılarak analiz edildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılımına uygun olup olmadığı görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri) araştırıldı. Tanımlayıcı analizler, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için medyan ve çeyrekler arası aralık ile gösterildi. Bağımsız gruplarda kategorik verilerin ve oranların analizinde ki-kare veya Fisher testleri kullanıldı. Bağımsız grupların normal dağılmayan verilerinin medyanlarının değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı.  $P < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

### Demografik Bulgular

Çalışmaya 2.559 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortanca [minimum-maksimum (min-maks)] değeri: 55 (17-89) idi ve 2034'ü (%79,5) kadındı. Hastalık süresi ortanca (min-maks)

değeri: 14 (0-56) yıld. b-DMARD kullanım takip süresi ortanca (min-maks) değeri: 35,6 (0-286) aydı. Hastaların %75'i SPRA, %25'i SNRA idi.

### Seropozitif ve Seronegatif RA Hastalarının Özellikleri

SPRA grupta 1.730 (%90,3) hastada RF pozitifliği, 1.253 (%65,4) hastada ACPA pozitifliği, 1.067 (%55,6) hastada hem RF hem ACPA pozitifliği mevcuttu. SPRA hastaların 679'unda (%35,4) RF kuvvetli pozitif iken, 614'ünde (%32) ACPA kuvvetli pozitif idi. Her iki grup daha sıklıkla kadındı. SPRA grup daha ileri yaşta idi ( $p \leq 0,001$ ), hastalık ( $p \leq 0,001$ ) ve b-DMARD kullanım ( $p = 0,01$ ) takip süreleri daha uzundu ve daha fazla sigara içicisiydiler ( $p = 0,01$ ) (Tablo 1). b-DMARD başlama sırasında SPRA hasta grubunun hassas eklem ( $p = 0,02$ ), şiş eklem ( $p = 0,004$ ), DAS-28 skoru ( $p \leq 0,001$ ) daha yüksek idi (Tablo 1). DAS-28 skoru iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark oluşturmasa da düşük hastalık aktivitesinde olan hasta oranı SNRA grupta daha fazla iken [48 (%12,4) vs. 120 (%9,7) ( $p = 0,12$ )], SPRA grupta ise orta ve yüksek hastalık aktivitesindeki hasta oranı daha fazla idi [1.114 (%90,3) vs. 338 (%87,6) ( $p = 0,12$ )]. SNRA grubun lise ve üzeri eğitim seviyesi diğer gruba göre daha yüksek idi [314 (%54,5) vs. 702 (%42,4) ( $p \leq 0,001$ )]. SPRA olan gruptaki hastalarda HT [641 (%36,2) vs. 178 (%30,5) ( $p = 0,01$ )] ve astım [151 (%8,5) vs. 34 (%5,8) ( $p = 0,03$ )] sıklığı daha fazla iken, diğer komorbidite oranları (DM, KBH, KAH, malignite) benzerdi. Ekstraartiküler bulgulardan İAH

**Tablo 1.** Seropozitif ve seronegatif RA hastalarının özelliklerinin ve biyolojik tedavi öncesi hastalık aktivite parametrelerinin karşılaştırılması

	Seropozitif RA sayı (%): 1916 (74,9)	Seronegatif RA sayı (%): 643 (25,1)	p-değeri	
Cinsiyet, kadın, sayı (%)	1531 (79,9)	503 (78,2)	0,36	
Yaş, ortanca (min-maks)	57 (19-89)	50 (17-88)	<0,001	
Hastalık Süresi (yıl), ortanca (min-maks)	15 (0-56)	13 (0-56)	<0,001	
b-DMARD takip süresi (ay), ortanca (min-maks)	37,6 (0-286)	29,7 (0-242)	0,01	
Vücut kitle indeksi, ortanca (min-maks)	28,4 (3-58)	27,9 (13-58)	0,33	
Sigara, sayı (%)				
Hiç içmemiş	1003 (55)	370 (60,5)		
İçmiş	821 (45)	242 (39,5)	0,01	
ESR (mm/h), ortanca (min-maks)	31,5 (2-123)	24 (1-120)	<0,001	
CRP (mg/dL), ortanca (min-maks)	1,44 (0,1-37,4)	1,38 (0,05-85,6)	0,2	
Hastalık aktivite parametreleri ortanca (min-maks)	Hassas eklem	6 (0-28)	4 (0-28)	0,02
	Şiş eklem	2 (0-24)	2 (0-22)	0,004
	DAS-28	4,9 (1-8,2)	4,5 (1,5-7,7)	<0,001
	HAQ-DI	1 (0-3)	0,95 (0-2,9)	0,202
	GAÖ global	70 (0-100)	70 (0-100)	0,902
	GAÖ ağır	70 (0-100)	70 (0-100)	0,262
GAÖ yorgunluk	70 (0-100)	70 (0-100)	0,361	

b-DMARD: Biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar, CRP: C-reaktif protein, DAS-28: Hastalık aktivite skoru, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, GAÖ: Görsel analog ölçeği, HAQ-DI: Sağlık Değerlendirme Anketi-Engellilik indeksi, min-maks: Minimum-maksimum, RA: Romatoid artrit

sıklığı SPRA grupta istatistiksel anlamlı fark olacak şekilde daha fazla iken [57 (%27) vs. 3 (%9,4) (p=0,03)]; pulmoner nodül [73 (%42,2) vs. 13 (%46,4) (p=0,67)] sıklığı benzerdi. Amiloidoz [12 (%0,7) vs. 2 (%0,3) (p=0,36)] ve romatoid nodül [17 (%9,8) vs. 1 (%3,6) (p=0,28)] sıklığı her iki grupta benzerdi. Sikka semptomları SPRA grupta daha fazla idi [81 (%4,6) vs. 13 (%2,2) (p=0,01)]. Ayrıca her iki grupta diz ve kalça protezi, omurga cerrahisi ve karpal tünel sendromu oranları benzerdi.

### Seropozitif ve Seronegatif RA Hastalarının DMARD Tedavileri

SNRA hasta grubunda anti-tümör nekroz faktörü (TNF) tedaviler ilk başlanan b-DMARD olarak daha fazla tercih edilmiş iken; SPRA grubunda Ritüksimab, Abatacept, Tocilizumab, JAK inhibitörleri kullanılmıştır. İzlem sürecinde kullanılan b-DMARD tedaviler incelendiğinde SPRA grupta SNRA gruba göre tüm b-DMARD'ların daha fazla kullanıldığı görülmüştür. Biyolojik tedavi öncesi kullanılan c-DMARD tedaviler açısından hastalar değerlendirildiğinde SPRA grupta daha fazla uygulandıkları saptanmıştır. Hasta gruplarının tedavileri ayrıntılı olarak Tablo 2'de verilmiştir.

### Seropozitif ve Seronegatif RA Hastalarının b-DMARD Tedavi Yanıtları

b-DMARD tedavisi sonrası hastalar DAS-28 hastalık aktivite skoruna göre değerlendirildiğinde remisyon veya düşük hastalık aktivitesine ulaşan hasta oranı SNRA grupta [280 (%51,3) vs. 792 (%47) (p=0,08)]; orta ve yüksek hastalık aktivitesinde kalan hasta oranı SPRA grupta [892 (%53) vs. 266 (48,7) (p=0,08)] istatistiksel anlamlı fark oluşturmasa da daha fazla idi. SPRA hasta grubundaki hastaların kullanılan tedaviler sonrası SNRA gruptaki hastalara göre hassas, şiş eklem ve DAS-28 hastalık aktivite skorlarının istatistiksel olarak anlamlı fark yaratacak şekilde daha fazla gerilediği görülmüş iken; GAÖ global, Ağrı ve HAQ-DI değişimlerinin de daha iyi olduğu görüldü. Hasta gruplarının b-DMARD tedavileri sonrası tedaviye yanıt hastalık aktivite skorlarındaki değişimin karşılaştırılması ayrıntılı olarak Tablo 3'te verilmiştir.

Kullanılan b-DMARD tedaviler ayrı ayrı incelendiğinde; DAS-28 skorunda düşüş Anti-TNF [ortanca (min-maks) (-1,32 (-7,3, 2,76) vs. -0,67 (-6,3, 6,3), p=0,01)], Ritüksimab [ortanca (min-maks) (-1,61 (-5,5, 4,5) vs. -0,65 (-4,1, 2,2), p=0,02)], Tosilizumab [(min-maks) (-1,5 (-5,5, 2,3) vs. -0,4 (-3,9, 1,5), p=0,01)] tedavisi sonrası SPRA grupta SNRA

**Tablo 2.** Seropozitif ve seronegatif RA hasta gruplarının biyolojik tedavi öncesi kullanmış oldukları c-DMARD, ilk başlanan ve takip boyunca kullanılan b-DMARD tedavilerinin karşılaştırılması

	Seropozitif RA	Seronegatif RA	p-değeri	
İlk başlanan b-DMARD sayı (%)	Adalimumab	431 (22,5)	174 (27,1)	0,01
	Etanercept	357 (18,6)	159 (24,7)	0,001
	Infliximab	107 (5,6)	51 (7,9)	0,03
	Golimumab	64 (3,3)	27 (4,2)	0,3
	Sertolizumab	106 (5,5)	53 (8,2)	0,01
	Ritüksimab	261 (13,6)	43 (6,7)	0,001
	Abatacept	338 (17,6)	82 (12,8)	0,004
	Tocilizumab	2 (0,1)	0 (0)	1
	Janus kinaz inhibitörleri	250 (13)	54 (8,4)	0,002
	İzlem sürecinde kullanılan b-DMARD sayı (%)	Adalimumab	684 (72,5)	260 (27,5)
Etanercept		529 (70,2)	225 (29,8)	<0,001
Infliximab		247 (73,5)	89 (26,5)	0,53
Golimumab		96 (68,6)	44 (31,4)	0,07
Sertolizumab		209 (67,4)	101 (32,6)	0,001
Ritüksimab		428 (86,8)	65 (13,2)	<0,001
Abatacept		444 (80,9)	105 (19,1)	<0,001
Tosilizumab		323 (78,2)	90 (21,8)	0,08
Biyolojik tedavi öncesi kullanılan c-DMARD sayı (%)	Janus kinaz inhibitörleri	462 (79)	123 (21)	0,009
	Methotreksat	1512 (85,5)	484 (83,3)	0,2
	Leflunomid	1098 (62,1)	268 (46,1)	<0,001
	Sulfasalazin	1069 (60,4)	321 (55,2)	0,02
	Hidroksiklorokin	1420 (80,3)	367 (63,2)	<0,001
	Glukokortikoid	1589 (89,8)	499 (85,9)	0,009

b-DMARD: Biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar, RA: Romatoid artrit



**Tablo 3.** Seropozitif ve seronegatif RA hasta gruplarında kullanılan b-DMARD tedavisine başlamadan önceki ve takip sonundaki hastalık aktivite parametrelerindeki değişimin karşılaştırılması

Hastalık aktivite parametreleri ortanca (min-maks)	Seropozitif RA	Seronegatif RA	p-değeri
Hassas eklem	-3 (-25; 18)	-1 (-27; 15)	<0,001
Şiş eklem	-1 (-24; 10)	0 (-21; 13)	0,002
DAS-28	-1,37 (-7,3; 4,5)	-0,67 (-6,3; 6,3)	<0,001
HAQ-DI	-0,1 (-2,4; 1,9)	0 (-2,1; 1,8)	0,88
GAÖ global	-10 (-100; 80)	-2,5 (-100; 40)	0,21
GAÖ ağrı	-10 (-100; 100)	0 (-100; 70)	0,2
GAÖ yorgunluk	0 (-100; 100)	0 (-100; 80)	0,71

*b-DMARD: Biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar, DAS-28: Hastalık aktivite skoru, GAÖ: Görsel analog ölçeği, HAQ-DI: Sağlık Değerlendirme Anketi-Engellilik indeksi, min-maks: Minimum-maksimum, RA: Romatoid artrit*

gruba göre daha fazlaydı. Abatacept, Janus Kinaz İnhibitörleri kullanımı ile gruplar arasında fark yoktu. Bununla birlikte SNRA hastalarında b-DMARD tedavi ajanları arasında tedavi yanıtları arasında anlamlı fark saptanmadı.

### Tartışma

Çalışmamızda hastaların %75'i SPRA idi. SPRA grup daha ileri yaşta ve daha fazla sigara içicisiydiler. Hastalık ve b-DMARD kullanım takip süreleri daha uzundu. b-DMARD başlama sırasında hassas eklem, şiş eklem, DAS-28 skoru SPRA grupta daha yüksekti. Sıkka semptomları ve İAH sıklığı SPRA grupta daha fazlaydı. Anti-TNF tedaviler ilk başlanan b-DMARD olarak SNRA hastalarında daha fazla tercih edilmiş iken; diğer biyolojik ajanlar SPRA grubunda daha çok kullanılmıştı. İzlem sürecinde SPRA grupta SNRA gruba göre tüm b-DMARD'lar daha fazla kullanılmıştı. SPRA hastaların kullanılan tedaviler sonrası hassas, şiş eklem ve DAS-28 hastalık aktivite skorlarının daha fazla gerilemekle birlikte daha çok orta ve yüksek hastalık aktivitesinde kaldıkları görüldü.

SNRA'nın daha iyi huylu doğasına ilişkin yaygın inanç, bu hastalık alt grubunun doğru şekilde anlaşılmasını büyük ölçüde engellemiştir. SPRA'nın tedavisinde kaydedilen ilerlemelerin SNRA hastalarda aynı derecede anlamlı iyileşmelere yol açmadığının anlaşılması,<sup>[20]</sup> otoantikor pozitifliğine dayanan analizlerin yapılmasını zorunlu kılmaktadır. RF ve ACPA RA patogeneğinde önemli rol oynar ve radyografik ilerlemeyle önemli ölçüde ilişkili bulunmuş,<sup>[21]</sup> kötü prognostik belirteçler olarak kabul edilmiş ve SPRA hastalarında daha yoğun tedavi verilmesi gerektiği öne sürülmüştür.<sup>[22]</sup> Çalışmalar, bizim çalışmamızı destekler nitelikte, SPRA hastalarında hem hastalığın ortaya çıkışı sırasında hem de DMARD tedavi sonrasında hastalığın ciddiyetinin ve fonksiyon bozukluğunun daha fazla olduğunu göstermektedirler.<sup>[23-26]</sup> Çalışmamızda SPRA hastaları, özellikle başlangıçta hastalık aktivitesi yüksek olanlar, SNRA hastalarına kıyasla hassas, şiş eklem, DAS-28 değerlerinde daha büyük bir düşüşle tedaviye

daha iyi yanıt gösterdi.

SPRA'da çok nadir görülen ilaçsız sürekli remisyon, SNRA hastaların %40'a varan bir kısmında elde edilebilmektedir.<sup>[27]</sup> Çalışmamızda da SPRA tedavi sonrası orta ve yüksek hastalık aktivitesinde kalır iken; SNRA düşük hastalık aktivitesini sağlayabilmiştir. 2022'de yayınlanan 41 çalışmayı içeren sistematik bir literatür taramasında, RF ile ACPA ve anti-TNF'ye yanıt arasında bir ilişki gösterilemedi.<sup>[28]</sup> Bununla birlikte bazı çalışmalarda SPRA TNF'lere daha kötü yanıt için bir risk faktörü olarak görülmüştür.<sup>[29]</sup> Ritüksimabın SPRA'da SNRA'ya göre daha etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>[30]</sup> Norris-Gray ve ark.<sup>[31]</sup> otoantikor negatifliğinin, ritüksimabın kesilmesinde bağımsız bir belirleyiciydi. Benzer şekilde, Shipa ve ark.'nın<sup>[32]</sup> çalışması ritüksimab ile tedavi edilen RA hastalarında sadece otoantikorların varlığında uzun süre ilaçta kalım görüldü. Alten ve ark.<sup>[33]</sup>, Abatacept SubcutaneOus çalışmasında 2892 RA hastasının RF ve/veya ACPA pozitifliği olan hastalarda abataceptte kalımın daha yüksek olduğu görüldü. Beş randomize kontrollü çalışmanın tek bir post-hoc analizi, 3 ayda SPRA hastalarında SNRA hastalara kıyasla tofasitinib yanıtının daha yüksek olduğunu göstermiştir.<sup>[34]</sup> Benzer bir sonuçlar başka çalışmalarda da gösterilmiştir.<sup>[35]</sup> Bununla birlikte Jin ve ark.<sup>[36]</sup> tarafından yapılan bir çalışmada<sup>[36]</sup> biyolojik DMARD'ların ve JAK inhibitörlerinin etkinliğini 4000 SNRA ve 7000 SPRA arasında karşılaştırılmıştır ve tedaviye başladıktan 12 ay sonra değerlendirilen klinik etkinliğin iki grup arasında anlamlı farklılık göstermediğini bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu bir şekilde anti-TNF tedaviler ilk başlanan b-DMARD olarak SNRA'da, ritüksimab, tosilizumab, abatacept ve JAK inhibitörleri SPRA grubunda daha çok tercih edilmişti.

Literatürde SNRA'nın prevalansına ilişkin güncel bir metaanalizde RA'lı hastaların %20-30'unun SNRA olduğunu bildirilmektedir.<sup>[37]</sup> Bununla birlikte, bu tahminlerin kayıtlardan elde edildiği göz önüne alındığında, bazı yazarlar SNRA'nın gerçek prevalansının belirsizliğini

koruduğunu ileri sürmektedir.<sup>[38]</sup> Literatürle uyumlu bir şekilde çalışmamızdaki hastaların %25'i SNRA idi. RA'nın eklem dışı belirtilerinin de SPRA ve SNRA hastalar arasında farklılık gösterdiği bulunmuştur; örneğin sklerit ve romatoid nodüllerin SPRA'da mevcut olma olasılığı daha yüksektir.<sup>[39]</sup> Benzer şekilde, bir meta-analiz İAH'nın daha yüksek ACPA antikör titreleri ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.<sup>[40]</sup> Çalışmamızda da İAH SPRA'da daha fazla görülmüştür. Finlandiya'da 1980-2000'de<sup>[41]</sup> ve Pima Kızılderili popülasyonunda<sup>[42]</sup> ve daha yakın zamanda ABD'deki büyük bir çalışmada<sup>[43]</sup> RF pozitif RA olgusunda azalma sigarayı bırakmayı da içeren halk sağlığı önlemlerine bağlandı. Bizim çalışmamızda da bunu destekler nitelikte SPRA grubunda sigara içme oranı daha fazla idi.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif olmasıdır. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı 3. basamak bir sağlık kuruluşunda gerçekleşmiş olmasıdır ki bu daha alt basamak hastanelerde çözülemeyen daha ağır bir hastalık profili demektir. Ayrıca atlanan seronegatif hastalara tanı konulması açısından bir avantajdır. İkincisi, RA'da SNRA'nın düşük oranı nedeniyle SNRA'lı hasta sayısı nispeten azdı. Ancak, bu çalışmadaki RA hastaları arasında SNRA'lı hastaların oranı genel olarak SNRA'lı hastalara benzerdi; bu da bu çalışmanın gerçek dünya verisini yansıttığını düşündürmektedir. Bununla birlikte tek merkez olması hasta sayısı ve ayrıca farklı tanı ve tedavi yaklaşımları açısından çok merkezli çalışmalara göre kısıtlılık oluşturmaktadır. Ayrıca hastaların Sharp van der Heijde skoru gibi standart değerlendirme araçları için gerekli olan tanı ve takip radyografileri eksikti.

### Sonuç

Sonuç olarak SPRA ve SNRA klinik özellikleri, ekstraartiküler tutulum bulguları, hastalık aktiviteleri, tedavi seçimleri ve tedavi yanıtları farklılıklar gösteren RA'nın iki ayrı alt tipi olarak düşünülebilir. Klinisyen klinik pratikte bu durumu göz önünde bulundurmalıdır.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışmamız Helsinki bildirgesinin 2013 yılındaki değişikliğine uygun olup Hacettepe Üniversitesi Kurumsal Etik Kurulu'ndan (karar no: KA: 2022/13-19 - 22005, tarih: 23.08.2022) etik onayı alınmıştır.

**Hasta Onayı:** Tüm katılımcılar yazılı muvafakatname verdi.

### Dipnotlar

#### Yazarlık Katkıları

Konsept: Z.Ö., A.İ.E., Dizayn: G.S.U., M.E., Veri Toplama veya İşleme: Z.Ö., Ş.A.G., Analiz veya Yorumlama: Ş.A.G., Ş.A.B., S.K., Literatür Arama: Z.Ö., G.A., E.Ü., A.A., L.K., Yazan: Z.Ö.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

### Kaynaklar

1. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. American college of rheumatology ad hoc committee on clinical guidelines. Rheum. 2002;46:328-46.
2. Hochberg MC. Adult and juvenile rheumatoid arthritis: current epidemiologic concepts. Epidemiol Rev. 1981;3:27-44.
3. Buch M, Emery P. The etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. Hosp Pharm 2002;9:5-10.
4. Weissmann G. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. J Clin Rheumatol. 2004;10(3 Suppl):S26-31.
5. Semble EL. Rheumatoid arthritis: new approaches for its evaluation and management. Arch Phys Med Rehabil. 1995;76:190-201.
6. Gravallese EM, Firestein GS. Rheumatoid arthritis - common origins, divergent mechanisms. N Engl J Med. 2023;388:529-42.
7. Whiting PF, Smidt N, Sterne JA, et al. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. Ann Intern Med. 2010;152:456-64.
8. Finckh A, Liang MH. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis; bayes clears the haze. Ann Intern Med. 2007;146:816-7.
9. Volkov M, van Schie KA, van der Woude D. Autoantibodies and B cells: the ABC of rheumatoid arthritis pathophysiology. Immunol Rev. 2020;294:148-63.
10. Sokolova MV, Schett G, Steffen U. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: historical background and novel findings. Clin Rev Allergy Immunol. 2022;63:138-51.
11. Bugatti S, Manzo A, Montecucco C, Caporali R. The clinical value of autoantibodies in rheumatoid arthritis. Front Med (Lausanne). 2018;5:339.
12. Willemze A, Trouw LA, Toes RE, Huizinga TW. The influence of ACPA status and characteristics on the course of RA. Nat Rev Rheumatol. 2012;8:144-52.
13. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1988;31:315-24.
14. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010;62:2569-81.
15. Lin CMA, Cooles FAH, Isaacs JD. Precision medicine: the precision gap in rheumatic disease. Nat Rev Rheumatol. 2022;18:725-33.

16. Nikiphorou E, Buch MH, Hyrich KL. Biologics registers in RA: methodological aspects, current role and future applications. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13:503-10.
17. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Arthritis Rheum*. 2008;59:1371-7.
18. Miller MD, Ferris DG. Measurement of subjective phenomena in primary care research: the visual analogue scale. *Fam Pract Res J*. 1993;13:15-24.
19. Küçükdeveci AA, Sahin H, Ataman S, Griffiths B, Tennant A. Issues in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum*. 2004;51:14-9.
20. Matthijssen XME, Niemantsverdriet E, Huizinga TWJ, Van Der Helm-Van Mil AHM. Enhanced treatment strategies and distinct disease outcomes among autoantibody-positive and -negative rheumatoid arthritis patients over 25 years: a longitudinal cohort study in the Netherlands. *PLoS Med*. 2020;17:e1003296.
21. Meyer O, Labarre C, Dougados M, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:120-6.
22. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:492-509.
23. Farragher TM, Lunt M, Plant D, Bunn DK, Barton A, Symmons DP. Benefit of early treatment in inflammatory polyarthritis patients with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies versus those without antibodies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:664-75.
24. Katchamat W, Koolvisoot A, Aromdee E, Chiowchanwesawakit P, Muengchan C. Associations of rheumatoid factor and anti-citrullinated peptide antibody with disease progression and treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2015;35:1693-9.
25. Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1085-9.
26. Forslind K, Ahlmen M, Eberhardt K, Hafstrom I, Svensson B, BARFOT Study Group. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1090-5.
27. D'Onofrio B, van der Helm-van Mil A, W J Huizinga T, van Mulligen E. Inducibility or predestination? Queries and concepts around drug-free remission in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19:217-25.
28. Wientjes MHM, den Broeder AA, Welsing PMJ, Verhoef LM, van den Beemt BJF. Prediction of response to anti-TNF treatment using laboratory biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *RMD Open*. 2022;8:e002570.
29. Hambardzumyan K, Hermanrud C, Marits P, et al. Association of female sex and positive rheumatoid factor with low serum infliximab and anti-drug antibodies, related to treatment failure in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial population. *Scand J Rheumatol*. 2019;48:362-6.
30. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:329-36.
31. Norris-Grey C, Cambridge G, Moore S, Reddy V, Leandro M. Long-term persistence of rituximab in patients with rheumatoid arthritis: an evaluation of the UCL cohort from 1998 to 2020. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61:591-6.
32. Shipa MRA, Di Cicco M, Balogh E, et al. Drug-survival profiling of second-line biologic therapy in rheumatoid arthritis: choice of another tumour necrosis factor inhibitor or a biologic of different mode of action? *Mod Rheumatol*. 2023;33:700-7.
33. Alten R, Mariette X, Flipo RM, et al. Retention of subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis: real-world results from the ASCORE study: an international 2-year observational study. *Clin Rheumatol*. 2022;41:2361-73.
34. Bird P, Hall S, Nash P, et al. Treatment outcomes in patients with seropositive versus seronegative rheumatoid arthritis in phase III randomised clinical trials of tofacitinib. *RMD Open*. 2019;5:e000742.
35. Sugawara M, Fujieda Y, Noguchi A, et al. Prediction of the intolerance or non-responder to Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a preliminary retrospective study with integrative cluster analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40:1674-80.
36. Jin Y, Liu J, Desai RJ, Kim SC. Real-world treatment effectiveness of disease-modifying antirheumatic drugs by serostatus among patients with rheumatoid arthritis. *ACR Open Rheumatol*. 2023;5:571-80.
37. De Stefano L, Bugatti S, Mazzucchelli I, et al. Synovial and serum B cell signature of autoantibody-negative rheumatoid arthritis vs autoantibody-positive rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63:1322-31.
38. De Stefano L, D'Onofrio B, Gandolfo S, et al. Seronegative rheumatoid arthritis: one year in review 2023. *Clin Exp Rheumatol*. 2023;41:554-64.
39. Koslow M, Young JR, Yi ES, et al. Rheumatoid pulmonary nodules: clinical and imaging features compared with malignancy. *Eur Radiol*. 2019;29:1684-92.
40. Kamiya H, Panlaqui OM. Systematic review and meta-analysis of the risk of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease related to anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibody. *BMJ Open*. 2021;11:e040465.
41. Kaipainen-Seppänen O, Kautiainen H. Declining trend in the incidence of rheumatoid factor-positive rheumatoid arthritis in Finland 1980-2000. *J Rheumatol*. 2006;33:2132-8.
42. Enzer I, Dunn G, Jacobsson L, Bennett PH, Knowler WC, Silman A. An epidemiologic study of trends in prevalence of rheumatoid factor seropositivity in Pima Indians: evidence of a decline due to both secular and birth-cohort influences. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1729-34.
43. Myasoedova E, Davis J, Matteson EL, Crowson CS. Is the epidemiology of rheumatoid arthritis changing? Results from a population-based incidence study, 1985-2014. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:440-4.