



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.
2020; 34 (3): 209 - 214
http://www.fusabil.org

Ahmet KARATAŞ^{1, a}
Servet YOLBAŞ^{2, b}
Burak ÖZ^{1, c}
Nevzat GÖZEL^{3, d}
Rabia PİŞKİN SAĞIR^{1, e}
Mustafa GÜR^{1, f}
Süleyman Serdar KOCA^{1, g}

¹ Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Romatoloji Bilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

² İnönü Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Romatoloji Bilim Dalı,
Malatya, TÜRKİYE

³ Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0002-6725-4182

^b ORCID: 0000-0001-8516-9769

^c ORCID: 0000-0001-9762-2401

^d ORCID: 0000-0001-7326-6860

^e ORCID: 0000-0003-1791-790X

^f ORCID: 0000-0002-3841-5282

^g ORCID: 0000-0003-4995-430X

Geliş Tarihi : 04.06.2020
Kabul Tarihi : 02.10.2020

Yazışma Adresi Correspondence

Ahmet KARATAŞ
Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Romatoloji Bilim Dalı,
Elazığ - TÜRKİYE

drakaratas@yahoo.com

Seronegatif ve Seropozitif Romatoid Artritli Hastalarda Abatasept Tedavisinin Etkinliği

Amaç: Bu çalışmada, seronegatif ve seropozitif romatoid artrit (RA) tanılı hastalarda abatasept tedavisinin etkinlik bakımından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Fırat Üniversitesi Romatoloji bölümünde 2014 - 2017 yılları arasında takip edilen, 2010 Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) kriterlerine göre RA tanısı konulmuş ve abatasept tedavisi almış olan hastalar dahil edildi. RF ve/veya anti-CCP oto-antikör pozitifliği olanlar seropozitif RA, negatif olanlar ise seronegatif RA olarak gruplandırıldı. Hastalık aktivite skoru (DAS) 28-CRP, klinik hastalık aktivite indeksi (CDAI), sağlık değerlendirme anketi (HAQ) ve görsel analog skala (VAS) skorlamaları ile laboratuvar verileri geriye dönük olarak hasta dosyalarından taranarak kaydedildi.

Bulgular: Abatasept kullanan hastalarda %37.1 (n=13) RF negatifliği, %62.9 (n=22) RF pozitifliği saptandı. Abatasept kullanan hastaların %34.2' sinde (n=12) anti-CCP negatif, %65.8'sinde (n=23) anti-CCP pozitif olarak saptandı. Abatasept tedavisine devam eden hasta sayısı toplam %57.1 (n=20) olarak tespit edildi. RF pozitif hastalarda tedaviye devam oranı %59.1 iken, negatif hastalarda bu oran %53.8 idi (P=0.762). Anti-CCP pozitif hastalarda tedaviye devam oranı %70 iken, negatif hastalarda bu oran %50 idi (P=0.284). Seropozitifliğin ilaca devam oranları üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. DAS28-CRP, CDAI, VAS-ağrı, VAS-global, VAS-hekim ve HAQ skorlarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Sonuç: Bu çalışmada seropozitif ve seronegatif RA hastalarında abatasept tedavisinin etkinliğinin benzer olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Abatasept, romatoid artrit, seropozitif, seronegatif

Efficacy of Abatacept Therapy in Patients with Seronegative and Seropositive Rheumatoid Arthritis

Objective: The aim of this study was to compare the abatacept treatment in terms of effectiveness in patients with seronegative and seropositive rheumatoid arthritis (RA).

Materials and Methods: Patients with RA who received abatacept treatment at Fırat University Department of Rheumatology between 2014 and 2017, diagnosed according to the 2010 American Rheumatology Association criteria, were included in the study. Those with RF and/or anti-CCP auto-antibody positivity were grouped as seropositive RA, those with RF and/or anti-CCP auto-antibody negativity were grouped as seronegative RA. DAS 28-CRP, CDAI, HAQ and VAS scores, and laboratory data were evaluated, retrospectively.

Results: 37.1%(n=13) RF negativity and 62.9%(n=22) RF positivity were found in patients using abatacept. In patients, anti-CCP was negative in 34.2% (n=12), and anti-CCP was positive in 65.8% (n=23) The total number of patients who continued with abatacept treatment was 57.1% (n=20). While the abatacept retention rate was 59.1% in RF positive patients, this rate was 53.8% in RF negative patients (P=0.762). While the abatacept retention rate was 70% in anti-CCP positive patients, this rate was 50% in anti-CCP negative patients (P=0.284). The effect of seropositivity on the abatacept retention rate of treatment was not statistically significant. There was no statistical difference between the two groups in terms of DAS28-CRP, CDAI, VAS-pain, VAS-global, VAS-physician, and HAQ scores.

Conclusion: In our study, the effectiveness of abatacept therapy was found to be similar in seropositive and seronegative RA patients.

Key Words: Abatacept, rheumatoid arthritis, seropositive, seronegative

Giriş

Romatoid artrit (RA), eklemlerde destrüksiyona yol açan kronik sinovit ile karakterize bir oto-immün hastalıktır. Patojenik mekanizmalar tam olarak bilinmemekle birlikte, T ve B hücrelerin etkilendiği immün disregülasyon ile ilişkilidir (1-6).

Doğal bağışıklığın uyarılması, RA patogenezinde en erken süreçtir ve bunu sitrülünasyon veya karbamilasyon izlemektedir. Sitrüline olmuş kendi proteinlerine karşı otoimmün yanıtların ortaya çıkması patogenezdaki majör gelişmedir. Romatoid eklemden, α-enolaz, vimentin, kollojen ve fibrinojen gibi vücut proteinlerinin yapısındaki arginin kalıntılarının peptidil arginin deaminaz enzimi ile reaksiyonu sonucu sitrüllenme

(sitrülinatlı peptidler) oluşur. Etkilenmiş sitrülinatlı peptidler, modifiye edilmemiş proteinlere göre daha etkili bir şekilde immün cevaba yol açarlar. Romatoid faktör (RF), immüoglobülin (Ig)-G'nin Fc kısmındaki epitoplara karşı gelişen immüoglobülin (4-6). Oto-antikörlerin B lenfositler tarafından oluşturulduğu iyi bilinmekle birlikte, T hücre cevabının da bu oto-antikörlerin üretimi aşamasındaki etkisi kaçınılmazdır. Ig-G, Ig-A veya Ig-M gibi farklı izotiplerdeki RF'ler T hücresi yardımının göstergesidir (4). RF ve/veya anti-sitrüline (sitrülenmiş) protein antikörleri (ACPA) saptanması, RA'nın klinik pratikte tanısı için 2010 ACR/EULAR sınıflandırma kriterlerinin önemli bir parçasını oluşturur (7).

Abatasept çözünebilir rekombinant insan proteinidir. CTLA4'ün hücre dışı parçası ve IgG1 molekülünün Fc kısmının füzyonu ile elde edilir (CTLA4-Ig). Abatasept CD80/86'ya bağlanarak kostimülasyonu kompetitif olarak inhibe eder. Böylece T hücre aktivasyonu engellenmiş olur. Selektif T hücre kostimülasyon modülatörü olan abataseptin RA tedavisinde kullanımı onaylanmıştır (8, 9).

Seropozitiflik (RF ve/veya ACPA oto-antikörlerin pozitifliği), prognostik faktörler olarak da kullanılabilir ve radyografik progresyon ile ilişkilidir (6). Bunun nedeni, büyük olasılıkla ACPA'lar tarafından sitrulin içeren antijenlerin immün komplekslerinin oluşması ve onu takiben bol miktarda kompleman aktivasyonuna yol açan RF'nin bağlanmasıdır (4-6). RA patogenezi heterojendir. Hastalar arasında serolojik durumlardaki farklılıklar da bunun bir göstergesidir (4). ACPA-pozitif ve ACPA-negatif hastalık patogenezi arasında farklılık gösterilmiştir (4-6). Böylesi farklılıklar ise kullanılan tedavi ajanları ile elde edilen tedavi yanıtlarında farklılığa yol açabilmektedir.

Bu çalışmada, seropozitif ve seronegatif RA tanılı hastalarda abatasept tedavisinin etkinlik bakımından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Romatoloji bölümünde 2014 – 2017 yılları arasında takip edilen, 2010 Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) kriterlerine göre RA tanısı konulmuş ve abatasept tedavisi almış olan hastalar dahil edildi. RF ve/veya ACPA oto-antikör pozitifliği olanlar seropozitif RA, negatif olanlar ise seronegatif RA olarak gruplandırıldı. Hastaların hastalık aktivitesi, fonksiyonel durum, ağrı için görsel analog skalası (VAS-ağrı), hasta global değerlendirme (VAS-global), hekim global değerlendirme (VAS-hekim), şiş ve hassas eklem sayısı ve RF ve anti-siklik sitrülin peptid (anti-CCP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri gibi laboratuvar incelemelerini içeren klinik ve laboratuvar verileri geriye dönük olarak dosyalarından tarandı. Çalışma için, Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nda onay alındı (2020/08-01).

Hastalık aktivitesi ve fonksiyonel değerlendirme amacıyla hastalık aktivite skoru (DAS) 28-CRP, klinik hastalık aktivite indeksi (CDAI), kompozit skorlama

indeksleri ve sağlık değerlendirme anketi (HAQ) skorlaması hasta dosyalarından kayıt edildi.

İstatiksel analizler SPSS 23.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizi Student's t-testi ile, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin analizi Mann Whitney U testi ile yapıldı. Bağımlı değişkenlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon signed-rank testi kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. P değeri 0.05'in altında olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kaplan-Meier yöntemi ile tedavide kalım süresi analizi yapıldı.

Bulgular

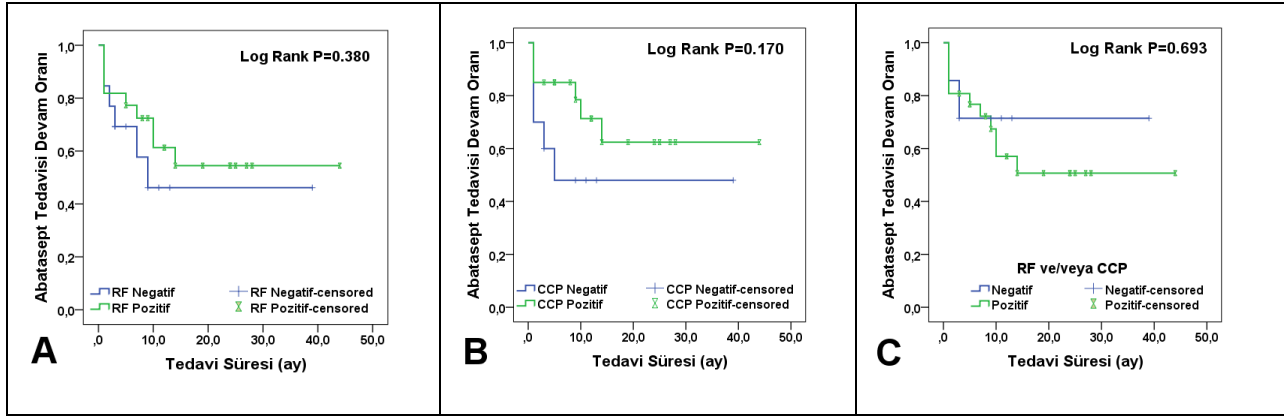
2014-2017 yılları arasında abatasept tedavisi alan hasta sayısı toplam 35 idi. Hastaların ortalama yaşı 51.5 ± 12.4 ve ortalama hastalık süreleri 7 ± 3.4 yıldır. Hastalar ortalama 11.6 ± 10.9 ay abatasept kullanmışlardı. Birinci biyolojik ajan olarak abatasept kullanımı %74.3 (n=26), bDMARD sonrası abatasept kullanımı %25.7 (n=9) idi. Abatasept kullanan hastaların %17.2'si (n=6) halen sigara içiyor, %8.5'u (n=3) sigarayı bırakmış, %74.3'ü ise (n=26) hiç sigara içmemişti.

Abatasept kullanan hastalarda %37.1 (n=13) RF negatifliği, %62.9 (n=22) RF pozitifliği saptandı. Abatasept kullanan hastaların %34.2'sinde (n=12) anti-CCP negatif, %65.8'sinde (n=23) anti-CCP pozitif olarak saptandı.

Abatasept tedavisine devam eden hasta sayısı toplam %57.1 (n=20) olarak tespit edildi. Tedaviyi bırakan 15 hastanın %46.7'si (n=7) ilk biyolojik ajan olarak abatasept tedavisi kullanmıştı. Tedaviyi bırakan %53.3 (n=8) hastada biyolojik hastalık modifiye edici ilaçlar (bDMARD) sonrası abatasept tedavisine geçilmişti. 7 hastada etkisizlik nedeniyle, 1 hastada hepatit b reaktivasyonu nedeniyle, 7 hastada ise henüz tedavinin birinci ayında kendi isteğiyle abatasept tedavisi kesilmişti. RF pozitif hastalarda tedaviye devam oranı %59.1 iken, negatif hastalarda bu oran %53.8 idi (P=0.762). Anti-CCP pozitif hastalarda tedaviye devam oranı %70 iken, negatif hastalarda bu oran %50 idi (P=0.284). RF ve/veya anti-CCP pozitif hastalarda tedaviye devam oranı %57.7 iken, negatif hastalarda bu oran %71.4 olarak saptandı (P=0.509). Seropozitifliğin ilaca devam oranları üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. İlaçta kalım süresi analizi yapıldığında seropozitifler ile seronegatiflerin ilaca devam oranı benzerdi (P=0.693, Şekil 1).

Romatoid faktör pozitif ve negatif hastalar arasında ESH ve CRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla P=0.305, P=0.488). DAS28-CRP, CDAI, VAS-ağrı, VAS-global, VAS-hekim ve HAQ skorlarında iki grup arasında farklılık istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştı (Tablo 1).

Benzer şekilde, anti-CCP pozitif ve negatif hastalar arasında ESH ve CRP düzeyleri, DAS28-CRP, CDAI,



Şekil 1. A: RF negatif ve pozitif RA hastalarının abatasept tedavisine devam oranları; **B:** CCP negatif ve pozitif RA hastalarının abatasept tedavisine devam oranları; **C:** RF ve/veya CCP negatif ve pozitif RA hastalarının abatasept tedavisine devam oranları. RF: Romatoid faktör; CCP: Siklik sitrülün peptid.

VAS-ağrı, VAS-global, VAS-hekim ve HAQ skorlarında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (Tablo 2). Abatasept başlanılan seronegatif RA hastalarında tedavi sonrası VAS-hekim, DAS28-CRP, CDAİ skorları ve ESH düzeylerinde azalma saptansa da istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştı. Abatasept başlanılan seropozitif RA hastalarında tedavi sonrası CDAİ skorunda azalma

istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diğer taraftan, abatasept alan seronegatif RA hastalarında VAS-ağrı, VAS-global, HAQ skorlarında; abatasept alan seropozitif RA hastalarında ise VAS-hekim, VAS-ağrı, VAS-global, DAS28-CRP ve HAQ skorlarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 3 ve 4).

Tablo 1. Abatasept kullanan hastaların RF'ye göre klinik ve laboratuvar verileri

	RF pozitif (n=22)	RF negatif (n=13)	P
Yaş (yıl)	52.5±10.5	49.7±15.5	0.572
Hastalık süresi (yıl)	7.7±3.5	5.7±3.1	0.072
Şiş eklem sayısı (n)	1.6±2.8	0.6±1.8	0.391
Hassas eklem sayısı (n)	7.6±6.5	7.0±6.4	0.681
ESH (mm/h)	26.5±17.4	32.7±20.6	0.305
CRP (mg/dL)	18.5±30.3	20.2±24.7	0.488
DAS28-CRP	3.8±0.9	3.6±1.4	0.864
CDAİ	15.3±8.5	12.9±10.8	0.374
VAS-ağrı	41.5±15.3	37.5±17.9	0.794
VAS-global	40.5±14.2	37.3±17.8	0.944
VAS-hekim	32.8±16.5	29.8±18.1	0.680
HAQ	1.2±0.5	1.0±0.5	0.338

CDAİ: Klinik hastalık aktivite indeksi (Clinical Disease Activity Index); **CRP:** C-reaktif protein; **DAS:** Hastalık aktivite skoru (Disease activity score); **ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı; **HAQ:** Sağlık değerlendirme anketi (Health assessment questionnaires); **RF:** Romatoid faktör; **VAS:** Görsel analog skala (visual analog scale)

Tablo 2. Abatasept kullanan hastaların Anti-CCP'ye göre klinik ve laboratuvar verileri

	Anti-CCP pozitif (n=23)	Anti-CCP negatif (n=12)	P
Yaş (yıl)	53.1±10.2	53.3±13.3	0.738
Hastalık süresi (yıl)	7.1±3.5	6.8±3.4	0.818
Şiş eklem sayısı (n)	1.9±3.1	0.8±1.6	0.400
Hassas eklem sayısı (n)	7.1±6.6	6.8±4.6	0.920
ESH (mm/h)	27±13.8	33.3±26.2	0.775
CRP (mg/dL)	14±16.7	27.5±38.8	0.816
DAS28-CRP	3.8±1.0	3.7±1.2	0.982
CDAİ	15.5±10.2	12.3±7.5	0.582
VAS-ağrı	42.7±14.2	33.3±16.0	0.171
VAS-global	41.6±13.0	33.1±16.1	0.208
VAS-hekim	35.4±13.3	26.4±19.8	0.258
HAQ	1.2±0.5	0.9±0.5	0.217

CCP: Siklik sitrülün peptid; **CDAİ:** Klinik hastalık aktivite indeksi (Clinical Disease Activity Index); **CRP:** C-reaktif protein; **DAS:** Hastalık aktivite skoru (Disease activity score); **ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı; **HAQ:** Sağlık değerlendirme anketi (Health assessment questionnaires); **VAS:** Görsel analog skala (visual analog scale)

Tablo 3. Seronegatif RA hastalarının abatasept tedavi öncesi ve sonrası durumu

	Tedavi öncesi (ilk ziyaret)	Tedavi sonrası (son ziyaret)	P
VAS-ağrı	42.8 ± 15.2	19.2 ± 22.4	0.002
VAS-global	35.2 ± 18.3	19.2 ± 22.5	0.002
VAS-hekim	28.1 ± 20.8	22.3 ± 19.3	0.180
DAS28-CRP	3.6 ± 1.3	2.4 ± 1.0	0.141
CDAİ	12.7 ± 8.5	7.7 ± 2.42	0.180
HAQ	0.9 ± 0.5	0.6± 0.4	0.042
ESH	38.0 ± 25.5	21.7 ± 18.1	0.593
CRP	22.5 ± 29.5	3.2 ± 0.5	0.002

CDAİ: Klinik hastalık aktivite indeksi (Clinical Disease Activity Index); **CRP:** C-reaktif protein; **DAS:** Hastalık aktivite skoru (Disease activity score); **ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı; **HAQ:** Sağlık değerlendirme anketi (Health assessment questionnaires); **VAS:**Görsel analog skala (visual analog scale)

Tablo 4. Seropozitif RA hastalarının abatasept tedavi öncesi ve sonrası durumu

	Tedavi öncesi (ilk ziyaret)	Tedavi sonrası (son ziyaret)	P
VAS-ağrı	42.8 ± 15.2	18.8 ± 20.1	0.002
VAS-global	41.9 ± 14.3	18.6 ± 20.1	0.002
VAS-hekim	33.4 ± 16.1	15.0 ± 18.7	0.006
DAS28-CRP	3.9 ± 0.9	2.4 ± 1.1	0.024
CDAİ	15.7 ± 9.5	8.5 ± 9.4	0.155
HAQ	1.2 ± 0.5	0.3± 0.4	<0.001
ESH	27.1 ± 16.1	30.6 ± 20.2	0.379
CRP	19.2 ± 29.0	6.4 ± 8.6	<0.001

CDAİ: Klinik hastalık aktivite indeksi (Clinical Disease Activity Index); **CRP:** C-reaktif protein; **DAS:** Hastalık aktivite skoru (Disease activity score); **ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı; **HAQ:** Sağlık değerlendirme anketi (Health assessment questionnaires); **VAS:**Görsel analog skala (visual analog scale)

Tartışma

Romatoid faktör ve ACPA klinik artiritten 10 yıl öncesine kadar görülebilir ve bu durum "Pre-RA" olarak adlandırılmaktadır. Eklem tutulumunun başlamasından önce zamanla, ACPA'ların konsantrasyonu ve epitop çeşitliliği artarken, sonrasında serum sitokin konsantrasyonları da artar. RA için bu karakteristik oto-antikörler, hastaların %50-70'inde teşhis sırasında pozitifdir (4-6).

Yapılan çalışmalarda (8, 9) hem seropozitif hem de seronegatif RA hastalarında abatasept tedavisinin etkin olduğu ortaya konulmuştur. Karşıt olarak, seropozitifliğin abatasept ve diğer biyolojikler için tedavi yanıtı ve tedavi sağkalımı açısından farklılıklar oluşturabileceğini ifade eden çalışmalar vardır. Bir meta-analizde, tümör nekroz faktör inhibitörleri (TNFi)'ne klinik yanıtın RF veya anti-CCP antikör seropozitifliğinden etkilenmediği gösterilmiştir (10). Aksine, seropozitif hastalarda, seronegatiflere göre, rituksimabın klinik olarak daha etkin olduğu gösterilmiştir (11).

Abatasept tedavi yanıtının seropozitiflikle ilişkisini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Fransa ORA kayıt kütüğünde anti-CCP pozitifliği, hastalık aktivitesinden bağımsız olarak, abatasept tedavisine daha iyi bir yanıt ile ilişkili saptanmıştır. Anti-CCP düzeyi EULAR tedavi yanıtı olanlarda, olmayanlara göre, yüksek iken, RF düzeyi açısından fark saptanmamış. Multivariate lojistik regresyon analizlerde, EULAR tedavi yanıtı anti-CCP

pozitifliği ile ilişkili saptanırken (OR=1.9, %95 CI=1.2-2.9, P=0.007), RF ile ilişkisiz bulunmuştur (OR=1.0; %95 CI=0.6-1.6, P=0.9) (12).

Mayıs 2008'den Aralık 2013'e kadar rutin klinik pratikte intravenöz abatasept tedavisi alan hastaların değerlendirildiği uluslararası prospektif bir çalışmada, 672 biyolojik naif hasta ile yapılan 6 aylık analizlerde, abataseptin etkinliğinin bazal serolojik durumdan bağımsız olduğu bildirilmiştir. Biyolojik yanıtız hastalarda ise, abatasept tedavisine yanıt seropozitif RA hastalarında seronegatif RA hastalarına göre daha etkili bulunmuştur. Seropozitif RA hastalarında iyi veya orta düzeyde EULAR tedavi yanıtı, ortalama CDAİ ve Boolean remisyon değerleri daha iyi saptanmıştır (13).

Yapılan çalışmalarda (14, 15), seropozitif RA hastalarında abatasept tedavisine yanıtın daha iyi olduğu gösterilmiştir. Sokolove ve ark. (14) yapmış oldukları çalışmada, seropozitif hastalarda, seronegatif hastalara göre, abatasept ve adalimumab gruplarında daha yüksek bir klinik yanıt bulmuşlardır. Emery ve ark. (15) yapmış oldukları çalışmada ise başlangıçta anti-CCP pozitif olan hastalarda hem başlangıçta anti-CCP negatif olanlara göre hem de sonradan serokonversiyon (ACPA-pozitiften ACPA-negatife dönüşümü) gelişenlere göre abataseptin daha fazla etkin olduğunu saptamışlardır. Yapılan başka bir çalışmada (16), pozitif seroloji (ACPA veya RF) abatasept tedavisi sırasında DAS28-CRP'de azalma ile anlamlı derecede ilişkili saptanmıştır.

Abatasept tedavisi sırasında serokonversiyon olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda, abatasept ile tedavi edilen erken RA hastalarında serokonversiyon olabileceği gösterilmiştir (17, 18). Karşıt olarak, başka bir çalışmada, 6 aylık tedaviden sonra ACPA düzeylerinde herhangi bir farklılık tespit edilememiştir. Ancak, bu sonuç çalışmaya alınan hasta seçimi ile ilişkili olabilir (19).

Ek olarak, seropozitifliğin tedavi sağkalımı ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. 9 RA kayıt kütüğünden elde edilen verilerin analizinde, RF veya ACPA pozitif olan RA'lı hastaların abatasept tedavisine seronegatif hastalardan daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir (20).

Nüßlein ve ark. (21) yaptıkları çalışmanın ara değerlendirmesinde, orta ve şiddetli RA olan ve daha önce en az bir TNFi kullanmış 865 hastaya intravenöz abatasept tedavisi başlamış ve ilaç sağkalımını rapor etmişlerdir. Bu çalışmada, anti-CCP pozitifliği, 2'den az TNFi (yetersiz yanıt) kullanımı ve kardiyovasküler komorbiditesi olan RA hastalarında abatasept tedavisine devam oranı daha yüksek bulunmuştur (21). Ek olarak, abatasept kullanan 267 hastanın verilerinin analiz edildiği TURKBIO kayıt kütüğü verilerine göre, abatasept için bir yıllık tedavi devam oranları anti-CCP pozitif olanlarda, negatiflere kıyasla, daha yüksektir (%73.1'e

karşın %56.4, P=0.084). Fakat RF pozitif ve negatif hastalar arasında böylesi farklılık gözlenmemiştir (22). ORA kayıt kütüğünde, 6 ay sonra abatasept tedavisine devam eden hastalarda, abatasept tedavisini bırakan hastalara göre, anti-CCP pozitifliği daha sık saptanmıştır (%72.5'e karşın %62.4, P=0.02) (12).

Hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel karşılaştırmaların gücünün zayıf olması çalışmamızın kısıtlılığıdır.

Yapılmış olan çalışmaların (14-16, 20) büyük kısmında T hücre kostimülasyon yolunu hedef alan abatasept tedavisinin seropozitif hastalarda daha etkin olduğu ve tedaviye devam oranının daha iyi olduğu şeklinde sonuçlar bulunmuştur. Bu durum seropozitif hastaların daha homojen olma olasılığı ile ilişkilendirilebilir. Seronegatif olan hastaların bir kısmının spondilartitler gibi RA'yı taklit edebilen hastalar olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, hastalığın patogenezini hedef alan abatasept tedavisinin daha homojen olan seropozitif grupta daha etkin olacağı kaçınılmazdır. Buna karşın, çalışmamızda abatasept tedavisi alan seropozitif ve seronegatif RA hastaları arasında etkinlik açısından anlamlı fark tespit edilemedi ve her iki grupta da abatasept tedavisinin etkin olduğu saptandı.

Kaynaklar

- Bellucci E, Terenzi R, La Paglia GM, et al. One year in review 2016: Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34: 793-801.
- Guo Q, Wang Y, Xu D, et al. Rheumatoid arthritis: Pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res* 2018; 27:15.
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 388: 2023-2038.
- van Venrooij WJ, van Beers JJ, Pruijn GJ. Anti-CCP antibodies: The past, the present and the future. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 391-398.
- Bax M, Huizinga TW, Toes RE. The pathogenic potential of autoreactive antibodies in rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol* 2014; 36: 313-325.
- van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, et al. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R949-958.
- Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 114-123.
- Flores-Borja F, Jury EC, Mauri C, Ehrenstein MR. Defects in CTLA-4 are associated with abnormal regulatory T cell function in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 19396-19401.
- Todd DJ, Costenbader KH, Weinblatt ME. Abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 494-500.
- Lv Q, Yin Y, Li X, et al. The status of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody are not associated with the effect of anti-TNF α agent treatment in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9:e89442.
- 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: 329-336.
- Gottenberg JE, Ravaud P, Cantagrel A, et al. Positivity for anti-cyclic citrullinated peptide is associated with a better response to abatacept: Data from the 'Orencia and Rheumatoid Arthritis' registry. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1815-1819.
- Alten R, Nüßlein HG, Mariette X, et al. Baseline autoantibodies preferentially impact abatacept efficacy in patients with rheumatoid arthritis who are biologic naïve: 6-month results from a real-world, international, prospective study. *RMD Open* 2017; 3:e000345.
- Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R, et al. Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 709-714.
- Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: Results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 19-26.
- Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2016; 26: 491-498.

17. Emery P, Durez P, Dougados M, et al. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: A clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 510-516.
18. Smolen JS, Wollenhaupt J, Gomez-Reino JJ, et al. Attainment and characteristics of clinical remission according to the new ACR-EULAR criteria in abatacept-treated patients with early rheumatoid arthritis: New analyses from the Abatacept study to Gauge Remission and joint damage progression in methotrexate (MTX)-naive patients with Early Erosive rheumatoid arthritis (AGREE). *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 157.
19. Pieper J, Herrath J, Raghavan S, et al. CTLA4-Ig (abatacept) therapy modulates T cell effector functions in autoantibody-positive rheumatoid arthritis patients. *BMC Immunology* 2013; 14: 34
20. Gottenberg JE, Courvoisier DS, Hernandez MV, et al. Brief report: association of rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibody positivity with better effectiveness of abatacept: Results from the pan-european registry analysis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1346-1352.
21. Nüßlein HG, Alten R, Galeazzi M, et al. Prognostic factors for abatacept retention in patients who received at least one prior biologic agent: An interim analysis from the observational, prospective ACTION study. *BMC Musculoskelet Disord* 2015; 16: 176.
22. Ertenli I, Karadag O, Pehlivan Y, et al. The effect of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity on drug survival of abatacept in patients with rheumatoid arthritis in routine care: The results from turkbio registry. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67.