

CLINICAL SCIENCE

# Modern treatment approach results in low disease activity in 90% of pregnant rheumatoid arthritis patients: the PreCARA study

Hieronimus TW Smeele , Esther Röder, Hetty M Wintjes,  
Laura JC Kranenburg-van Koppen, Johanna MW Hazes, Radboud JEM Dolhain

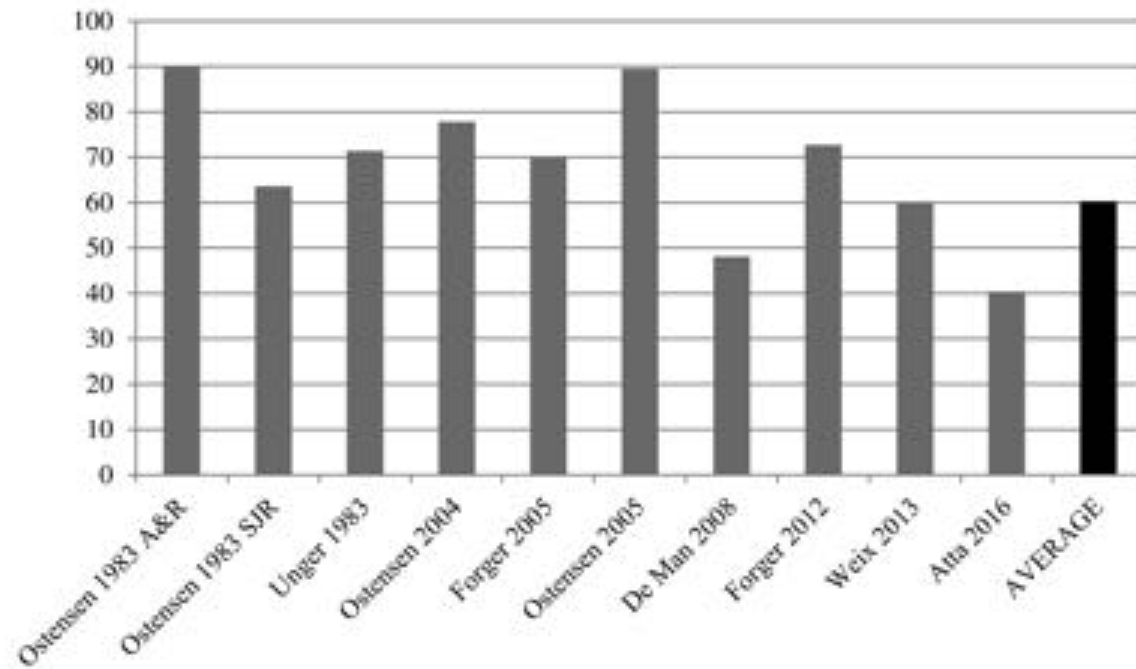
*Ann Rheum Dis* 2021;80:859-864

膠原病 Journal Club    2021年7月14日    志水 隼人

## はじめに

- 関節リウマチが高疾患活動性の状態は、妊娠が成立するまでの期間延長と関連する。
- 妊娠期間中も疾患活動性が高いことは、低出生体重児の独立したリスク因子である。
- 最近まで妊娠中は関節リウマチ疾患活動性が低下することが多いと考えられてきたが、必ずしもそうではないとする報告がある。

### **% Improved during pregnancy**



# 本研究の目的

- 妊娠を希望している、あるいは妊娠しているRA患者において、寛解あるいは低疾患活動性を目指したmodified T2Tアプローチの実行可能性を評価すること。
- 妊娠中にTNF阻害薬を必要とする患者がどれくらいいるかを評価すること。
- 妊娠中のTNF阻害薬中止の疾患活動性に与える影響を調査すること。

# 患者集団とデータ収集

- 患者

Preconception Counseling in Active RA (PreCARA)  
コホートのうち、2011年から2020年10月までに  
組み入れられたRA患者

PreCARAコホート：炎症性リウマチ性疾患と妊娠に関する現在進行中の前向きコホート研究。  
オランダ ロッテルダムの3次医療施設である  
Erasmus medical centerで行われている。

- 妊娠前にコホートに組み入れられていることが望ましいとされた。
- Study visit :
  - 妊娠前は3か月ごと、それぞれのtrimesterの間
  - 出産後6週, 12週, 26週
- 診察時の確認事項：
  - 関節所見、質問票、血液検査
  - 疾患活動性
  - cs/bDMARDsの投与量や投与間隔の情報
- 寛解を目指したmodified T2Tアプローチに沿って治療

# PreCARA治療プロトコール

## 寛解を目指したmodified T2Tアプローチ

- ① SASP and/or HCQで治療開始
- ② PSL (最大 PSL 7.5mg/dが望ましい)  
TNF阻害薬 (セルトリズマブ・ペゴルが望ましい)
- ③ EULARの推奨通りの期間でTNF阻害薬は中止  
(セルトリズマブ・ペゴルやPSLへの変更も考慮)

# Pregnancy-induced Amelioration of Rheumatoid Arthritis (PARA) study

- 2002-2019年の間に組み入れられた同様の研究デザインである妊娠中RA患者のhistorical reference cohort

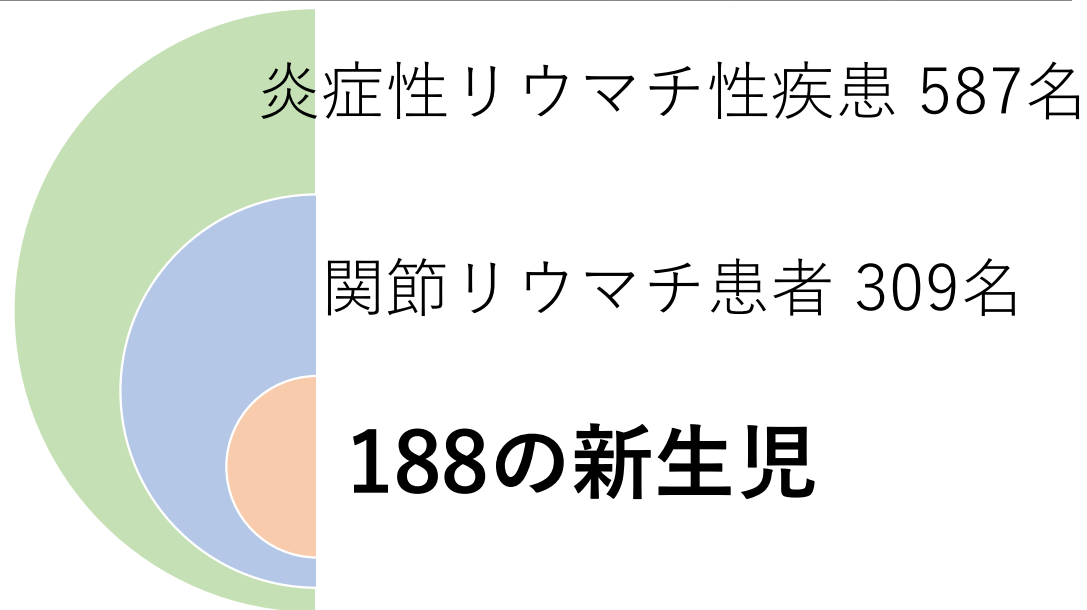


結果

**Table 1** Clinical and demographic features of patients with rheumatoid arthritis included in the PreCARA cohort (n=184) and PARA cohort (n=253) that were used for the current data analysis

Variable	PreCARA cohort	PARA cohort	P value
Mean age at delivery, years (SD)	32.8 (3.9)	32.7 (3.8)	0.88
Median disease duration at first visit, years (IQR)	6.8 (3.7–10.7)	4.9 (2.2–9.7)	0.009
Erosive disease, n (%)	52 (28.3)	161 (63.7)	<0.001
Rheumatoid factor positive and/or ACPA positive, n (%)	164 (89.1)	176 (71.8)	<0.001
Nulliparity, n (%)	81 (44.0)	126 (49.8)	0.23
Education level, years of education (SD)	15.9 (3.5)	15.0 (3.0)	0.02
Number of different DMARDs prescribed prior to inclusion in the cohort (IQR)	3 (2–4)	2 (1–3)	<0.001
Number of different csDMARDs prescribed prior to inclusion in the cohort (IQR)	2 (2–3)	2 (1–2)	<0.001
Number of different bDMARDs prescribed prior to inclusion in the cohort (IQR)	1 (0–2)	0 (0–0)	<0.001

# PreCARAコホート



**Table 2** The percentage of patients in the PreCARA cohort using certain medication during pregnancy (total number of patients=184)

Medication	Last visit before pregnancy n (%) N=116	1st trimester visit n (%) N=167	2nd trimester visit n (%) N=174	3rd trimester visit n (%) N=172	6 weeks postpartum visit n (%) N=170	12 weeks postpartum visit n (%) N=153	26 weeks postpartum visit n (%) N=125
Methotrexate	2 (1.7)	0	0	0	27 (15.9)	34 (22.2)	31 (24.8)
Leflunomide	0	0	0	0	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (2.4)
Hydroxychloroquine	77 (66.4)	96 (57.5)	94 (54.0)	93 (54.1)	97 (57.1)	88 (57.5)	70 (56.0)
Sulfasalazine	76 (65.6)	103 (61.7)	104 (59.8)	103 (59.8)	104 (61.2)	95 (62.1)	79 (63.2)
Prednisone	53 (45.7)	69 (41.3)	67 (38.5)	72 (41.9)	67 (39.4)	60 (39.2)	46 (36.8)
Azathioprine	1 (0.9)	3 (1.8)	3 (1.7)	3 (1.7)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.8)
Certolizumab pegol	31 (26.7)	38 (22.8)	48 (27.6)	50 (29.1)	47 (27.7)	46 (30.1)	38 (30.4)
Adalimumab	8 (6.9)	8 (4.8)	0	0	5 (2.9)	6 (3.9)	7 (5.6)
Etanercept	19 (16.4)	20 (12.0)	19 (10.9)	6 (3.5)	19 (11.2)	22 (14.4)	16 (12.8)
Infliximab	11 (9.5)	11 (6.6)	4 (2.3)	0	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.8)
Tocilizumab	2 (1.7)	0	0	0	4 (2.4)	4 (2.6)	6 (4.8)
Golimumab	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
Abatacept	0	0	0	0	1 (0.6)	2 (1.3)	2 (1.6)

## PreCARAコホートでの薬剤使用

- 11名(6%)は妊娠中に薬剤使用なし
- SASP, HCQ, PSL, CZPが最もよく使用
- 3rd trimesterでのPSL投与量は中央値 5mg (IQR 5-10mg)
- 19.0%が妊娠中に一度はPSL>7.5mg/dを使用
- 3rd trimesterでのSASP投与量は中央値 2000mg,HCQ 200mg
- 87名 (47.3%)が妊娠期間中のいずれかの時点で TNFiを使用
- CZPが最多
- 計26名が妊娠中にTNFiを中止 (ADA 4名, IFX 7名, ETN 13名, CZP 4名)
- TNFi中止後、17名(65.4%)が3rd trimesterで PSLを使用
- 13名が妊娠中にTNFiを変更 (ADA→CZP 4名, ETN→CZP 5名, IFX→CZP 4名)

**Table 3** The percentage of patients in the PARA cohort, a historic reference cohort (2002–2010), using certain medication during pregnancy (total number of patients=253)

Medication	Before pregnancy visit n (%) N=124	1st trimester visit n (%) N=213	2nd trimester visit n (%) N=232	3rd trimester visit n (%) N=245	6 weeks postpartum visit n (%) N=239	12 weeks postpartum visit n (%) N=240	26 weeks postpartum visit n (%) N=222
Methotrexate	0	0	0	0	45 (18.8)	73 (30.4)	89 (40.0)
Leflunomide	0	0	0	0	0	3 (1.3)	4 (1.8)
Hydroxychloroquine	8 (6.5)	5 (2.3)	5 (2.2)	4 (1.6)	10 (4.2)	19 (7.9)	18 (8.1)
Sulfasalazine	42 (33.9)	61 (28.6)	65 (28.0)	63 (25.7)	64 (26.8)	73 (30.4)	70 (31.5)
Prednisone	52 (41.9)	80 (37.6)	87 (37.5)	87 (35.5)	85 (35.6)	89 (37.1)	78 (35.1)
Azathioprine	2 (1.6)	1 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.3)	2 (0.8)	2 (0.9)
Adalimumab	0	0	0	0	5 (2.1)	7 (2.9)	12 (5.4)
Infliximab	0	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (1.4)
Etanercept	0	0	0	0	7 (2.9)	14 (5.8)	13 (5.9)

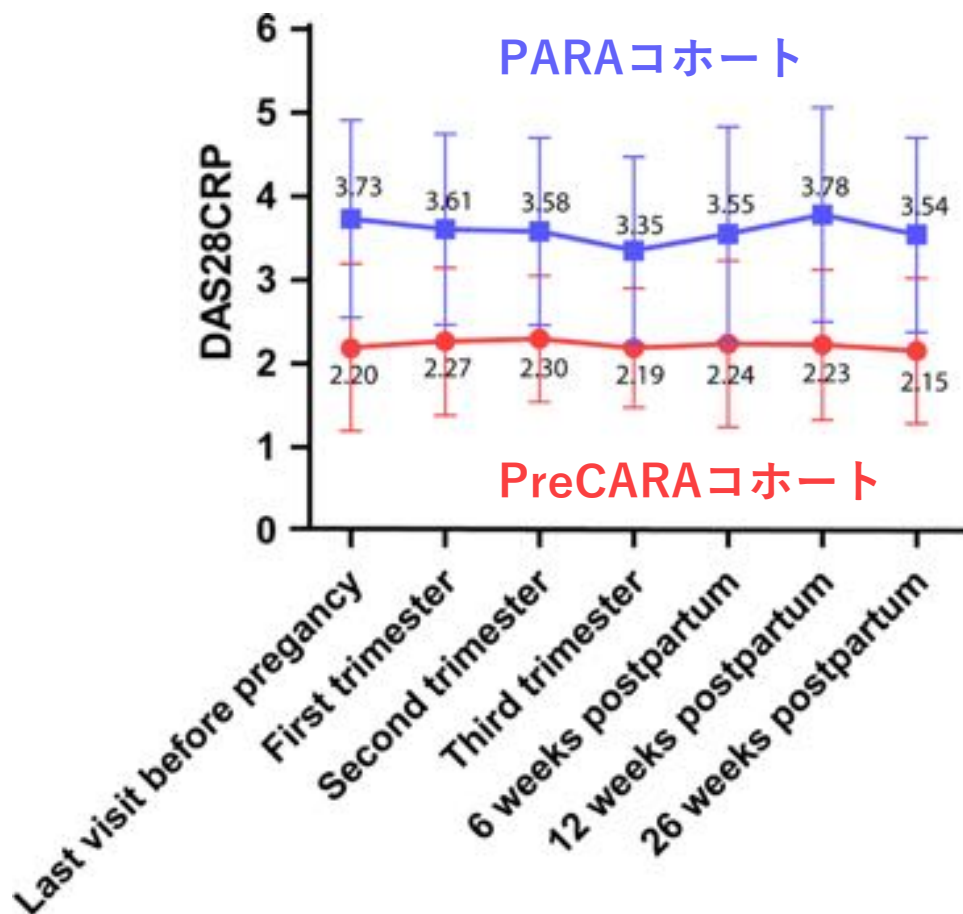
The medication that is not listed in this table was not prescribed during this study period.

## PARAコホートでの薬剤使用

- 41.2%の患者が妊娠中にどのDMARDsも使用せず
- PSLとSASPが最も使用
- PSL投与量は中央値 7.5mg (IQR 5-10mg)
- 70.6%が妊娠中に一度はPSL>7.5mg/dを使用

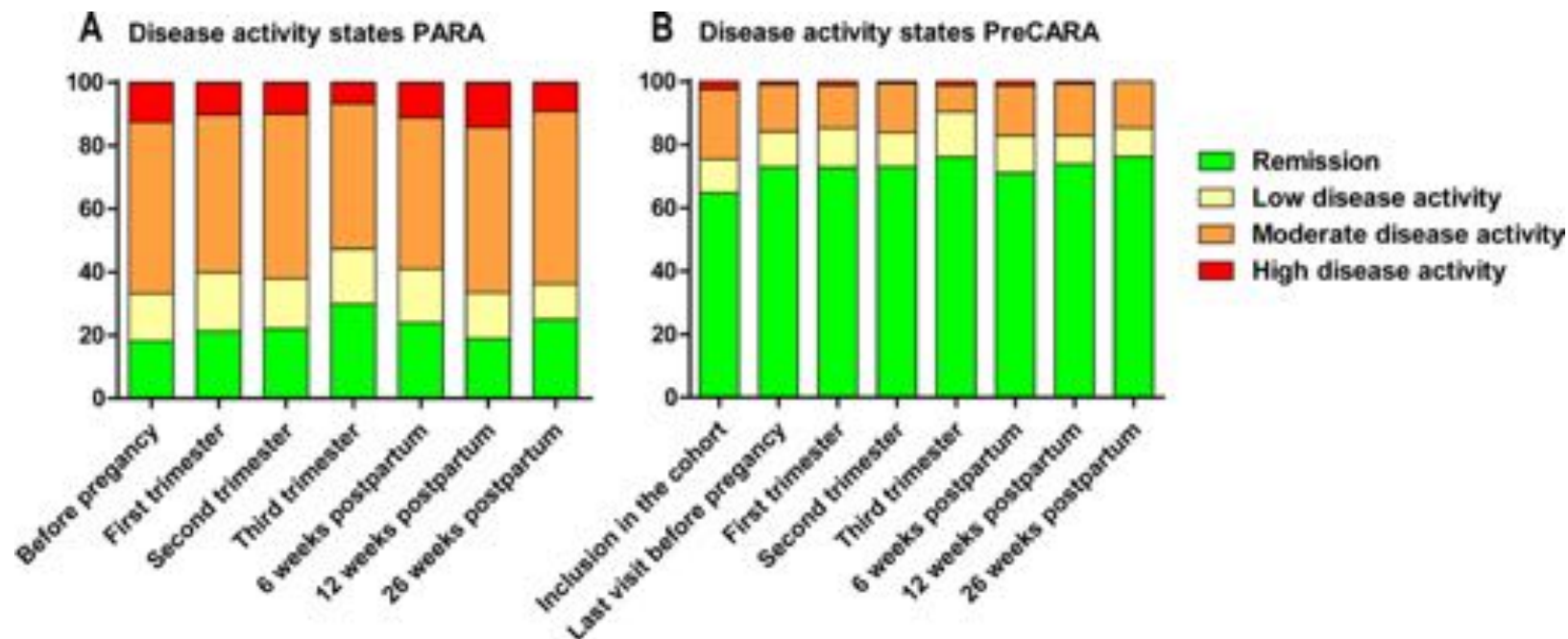
# 妊娠中と産後の活動性変化

# 妊娠中と産後の疾患活動性



- **PARAコホート**では、3rd trimesterに活動性はやや低下し出産後に増悪した。  
(産後のsevere flare 5.7%, moderate flare 21%)
- **PreCARAコホート**では、妊娠期間中および出産後の疾患活動性は変化しなかった。  
(産後のsevere flare 0%, moderate flare 12.2%)
- PreCARAコホートでの疾患活動性は、PARAコホートより有意に低かった ( $p < 0.001$ )。

# 妊娠中と産後の疾患活動性



- 寛解あるいは低疾患活動性の割合は、PARAコホートと比較してPreCARAコホートで有意に高かった ( $p < 0.001$ )。
- PreCARAコホートでの寛解と低疾患活動性患者の総数は、組み入れ時点での64.8%, 75.4%から、3rd trimester時点で76.1%, 90.4%へと増加した。

# 妊娠中のTNFi使用と疾患活動性

- TNFi→CZPに変更 (n=13)
- TNFi中止、PSL開始 (n=17)
- CZPを継続 (n=30)
- TNFi中止、CZPもPSL使用せず (n=8)

3rd trimesterでの  
疾患活動性に有意差なし

妊娠中にTNFiを使用した  
患者と使用しなかった患  
者で疾患活動性に有意差  
なし



# ディスカッション

- 妊娠を希望しているあるいは妊娠中のRA患者に対して、TNFi, 少量PSL, csDMARDsを組み合わせたT2Tアプローチは有用
- 妊娠期間中にTNFiを変更, 中止した群で疾患活動性に有意差は見られず  
→完全寛解を達成しており主治医の熟慮の末に選ばれた患者のみが中止されており、また多くの患者ではPSLなどは継続していた

疾患活動性増悪のリスク上昇なしに、  
妊娠中にTNFiを中止できると解釈すべきではない

# Limitation

- 比較として使用されたPARAコホートの患者集団の特徴は、今回のPreCARAコホートの特徴と少し異なっている。
- 選択バイアスがある可能性がある：今回の研究は3次医療施設で実施されており、より重症な患者が多くなった可能性がある。
- T2T, TNFi, 併用療法のいずれが妊娠中のアウトカム改善に寄与したかはわからない。
- 有害事象について言及がない。