






CLINICAL SCIENCE

Glucocorticoid discontinuation in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis: a post-hoc analysis of the BeSt and IMPROVED studies

Johanna Maria Maassen ¹, Raquel Dos Santos Sobrín ²,
Sytske Anne Bergstra ¹, Robbert Goekoop ³, Tom W J Huizinga ¹,
Cornelia F Allaart¹

[Ann Rheum Dis. 2021;80(9):1124-29.]

背景

- Glucocorticoid (GC) は, RA早期で活動性を抑えるために, csDMARDsと併用してbridging therapyとして使用される.
- csDMARDs単剤よりGC+ csDMARDsの方がX線の進行が抑えられる (BeSt, COBRA, etc.) .
- GC長期内服の副作用は明らかであり, T2Tでの目標 (寛解/LDA) 到達後, 速やかな漸減中止が推奨されている (EULAR, JCR etc.).
- ただ, 初回GC中止後の経過や, 再燃後のGC 2回目中止に関するデータは明らかでない.

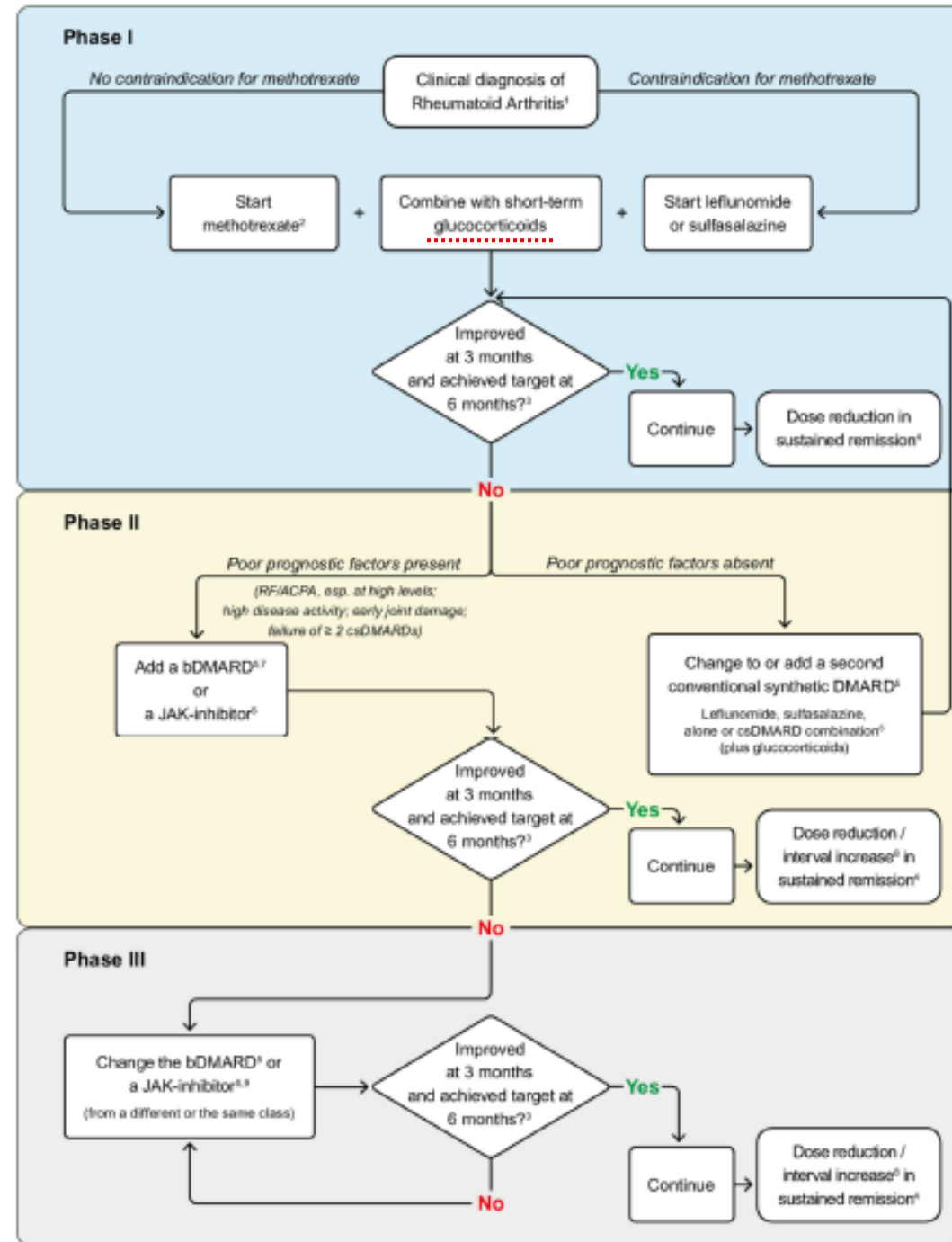
EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update

[Ann Rheum Dis. 2020;79(6):685-699.]

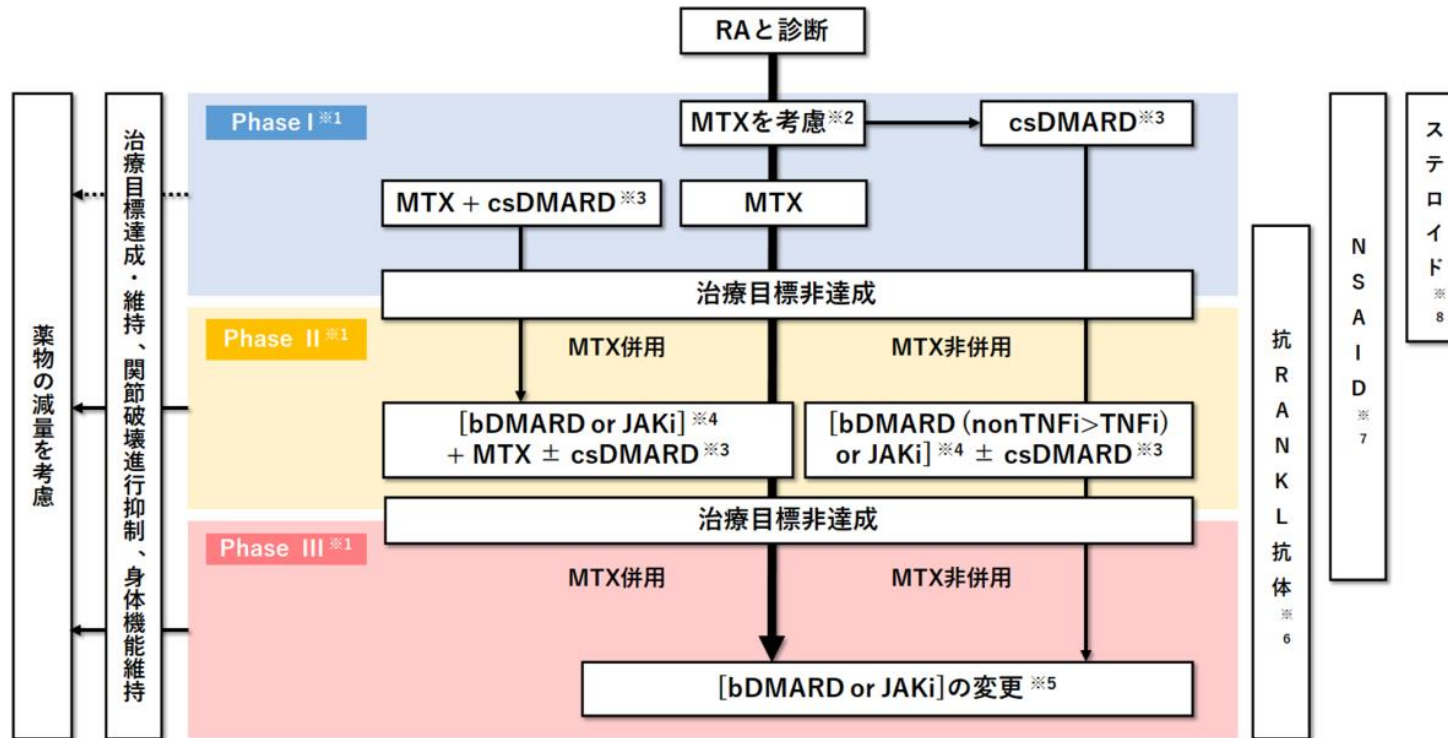
Overarching principles	LoE	SoR	LoA
Recommendations			
6. Short-term glucocorticoids should be considered when initiating or changing csDMARDs, in different dose regimens and routes of administration, but should be tapered as rapidly as clinically feasible.	1a	A	8.9

- 治療導入時やcsDMARDsの変更時、短期間のGC併用は考慮するべきだが、臨床的改善すれば速やかに漸減する。

- 3カ月以内での中止が推奨される



関節リウマチ診療ガイドライン2020



←..... エキスパートオピニオン
 ← 弱い推奨
 ← 強い推奨

*8：早期かつcsDMARD使用RAに必要最小限を投与し、可能な限り短期間（数カ月以内）で漸減中止する。再燃時などに投与する場合も同様である。



Dynamical trajectory of glucocorticoids tapering and discontinuation in patients with rheumatoid arthritis commencing glucocorticoids with csDMARDs: a real-world data from 2009 to 2020

[Ann Rheum Dis. 2021;80:997–1003.]

- 207人がinclude, 経過follow期間はmedian 38.6 months.
- 124人がGC中止. GC投与の初期量はPSL 10 (5–10) mg/day, 6カ月で50%に減量され, その後緩徐に減り, 48カ月までに中止.
- GC中止の積算率は9.7% (6M), 26.6% (1Y), 48.0% (2Y), 58.6% (3Y). **Median 27カ月でGC中止.**
- 110人のDMARD-naïve患者ではGC中止の積算率は12.7% (6M), 30.0% (1Y), 50.9% (2Y), 60.6% (3Y). **Median 24カ月でGC中止.**
- 124人のGC中止患者では, 28.2%でcsDMARDsの追加もしくは増量された. 約半数でGC中止後寛解維持された. GC中止6ヶ月で79.1% (91/115) が再燃ない状態を維持していた.
- GCとcsDMARDsを投与しているRA患者では, real-lifeの環境では理想的な疾患コントロールをしながら中止することは難しい.
- ほとんどの場合短期の再燃を伴う.
- 中止までの期間は, ガイドラインで推奨されている期間よりはるかに長くなる.

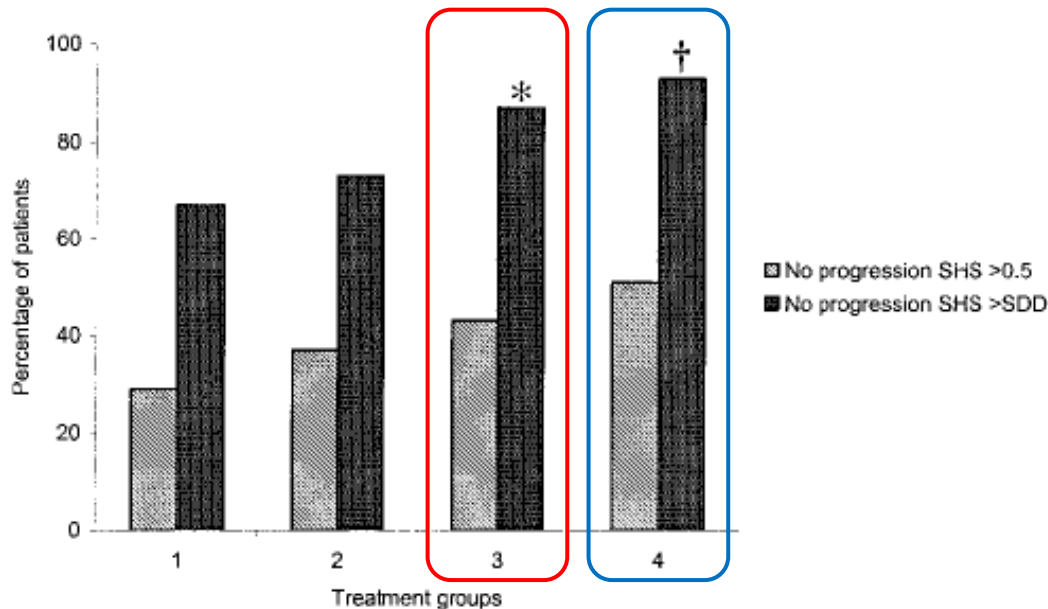
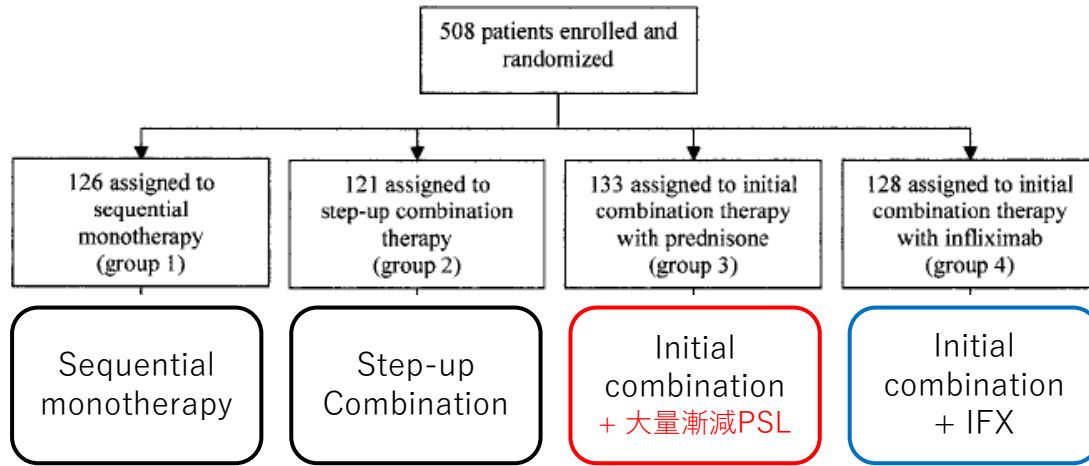
目的

- 2つのT2T study (BeSt, IMPROVED)を解析する.
(初期に高用量PSL+ csDMARDsを投与 → 減量)
 1. GC (経口PSL)の初回, 2回目の中止の成功率の評価
 2. GC中止が成功する因子の抽出

BeSt (2005)

[Arthritis Rheumatol. 2005;52(11):3381-90.]

Clinical and Radiographic Outcomes of Four Different Treatment Strategies in Patients With Early Rheumatoid Arthritis (the BeSt Study)

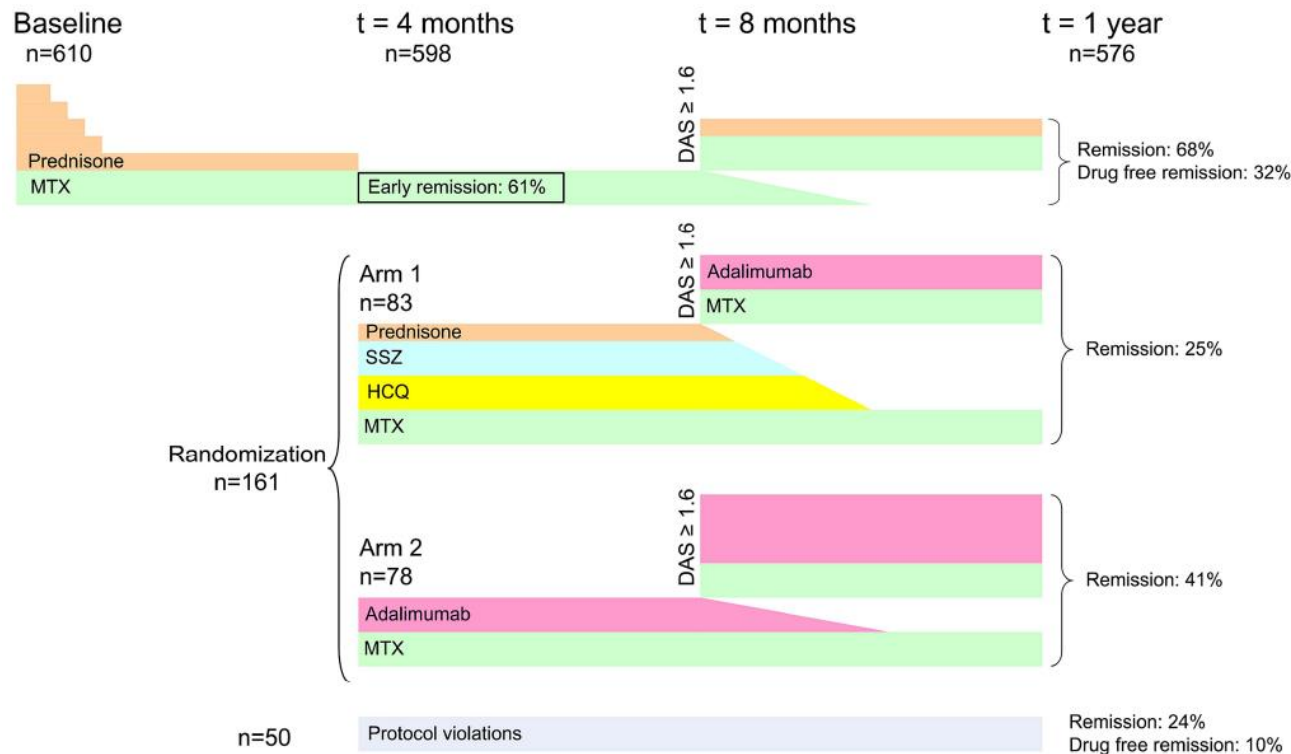


- 508人, early RA (1987 ACR, 発症 ≤2y) でactiveな患者を4群にランダム化
 - group 1: Sequential monotherapy (MTX 15-30mg/w → SSZ → LEF → MTX/IFX → Gold/mPSL → MTX/CSA/PSL)
 - group 2: Step-up combination therapy (MTX 15-30mg/w → +SSZ → +HCQ → +PSL → MTX/IFX → MTX/CSA/PSL → LEF)
 - group 3: Initial combination + 大量漸減PSL (MTX 7.5mg/w + SSZ 2g + PSL 60mg (7wで7.5mg, 寛解なら28wでoff) → MTX 25-30mg/wまでup → MTX/CSA/PSL → MTX/IFX → LEF → Gold/mPSL → AZA/PSL)
 - group 4: Initial combination + IFX (MTX 25-30mg/w + IFX 3mg/kg → 3M後IFX 6mg/kgまでup → IFX 10mg/wまでup → SSZ → LEF → MTX/CSA/PSL → Gold/mPSL → AZA/PSL), 寛解したらIFX漸減.
- 3Mごとに疾患活動性を評価し薬剤調整する。TargetをLDA (DAS44 ≤2.4)とする。
- 結果: 治療3か月/1年後のD-HAQはgroup 3, group 4がgroup 1, group 2より有意に小さい (P<0.001, 0.009)。
- 1年後のX線変化はgroup 3, group 4の方が抑制された [ΔTSS=2.0, 2.5, 1.0, 0.5] (P<0.001)。
- 結論: Early RAでは, 最初からMTX+SSZ+PSL大量 or IFXで強力に治療した方が治療成績がよい。

IMPROVED (2014)

[Ann Rheum Dis 2014;73:1356–1361.]

A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achieving remission: the IMPROVED study



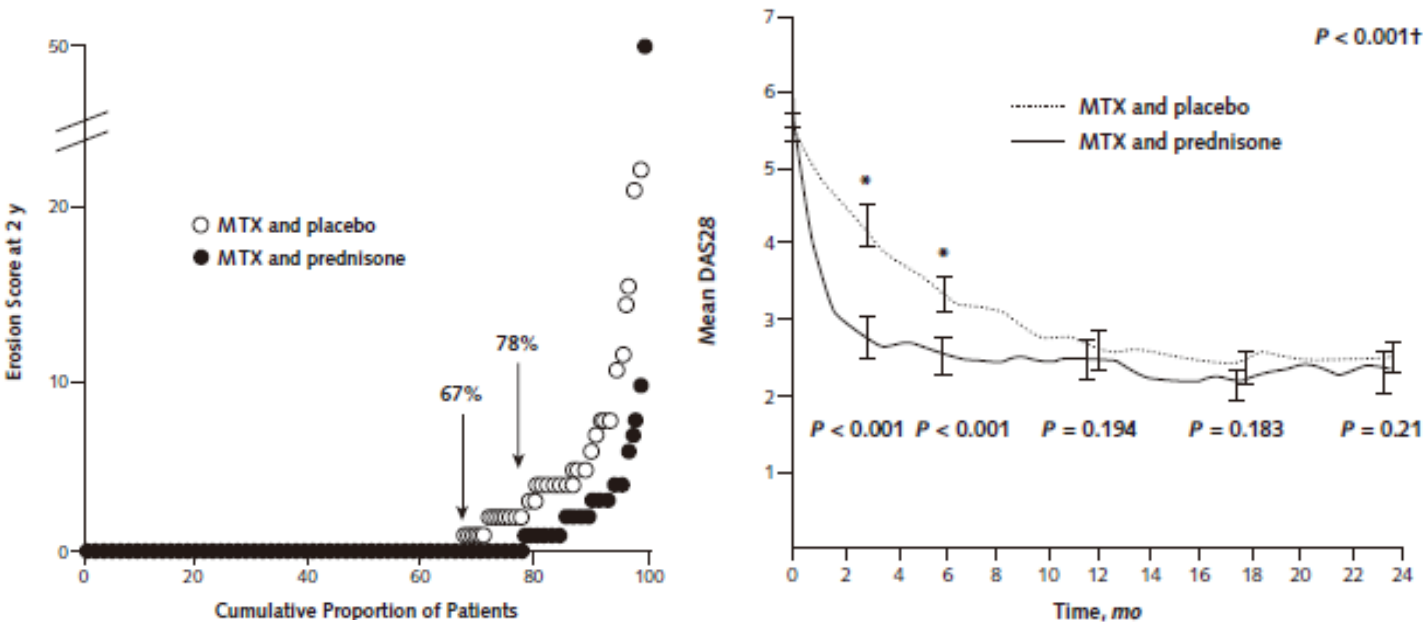
- Early RAの早期寛解strategy探索を目的とする。
- 610人のearly RA (2010 criteria) が対象。
- 全員 PSL 60→7.5mg (7wで減量)+MTX 25mg/w, 4M後の寛解 (DAS<1.6)を目標
- 4Mで寛解の375人 PSL off→ 8Mで寛解ならMTX漸減中止, DAS ≥ 1.6 ならPSL 7.5mg+MTX
- 4MでDAS ≥ 1.6 の161人→ ランダム化2群振分
 - Arm 1:** PSL 5mg+SSZ 2g+HCQ+MTX 25mg/w, 8Mで寛解ならMTX単独, DAS ≥ 1.6 ならADA+MTX
 - Arm 2:** ADA 40mg/2w+MTX 25mg/w, 8Mで寛解ならMTX単独, DAS ≥ 1.6 ならADA/w+MTX
- Outcome: 寛解率, HAQ, X線score

- 結果: 全体の61%が4Mで早期寛解達成, そのうち68%が1年後寛解達成, 32%がdrug free.
ランダム化群… Arm 1の25%, Arm 2の41%が1年後寛解 (p<0.01).
- 結論: Early RAに初めからMTX+大量PSLで61%が4M早期寛解, 1年後寛解維持かdrug freeと成績良好.
- 早期寛解しない群にもADA導入することで, 1年後に(DMARDs複数+PSLより)高い寛解率を得られる.

CAMERA-II (2012)

[Ann Intern Med. 2012;156(5):329-39.]

Low-Dose Prednisone Inclusion in a Methotrexate-Based, Tight Control Strategy for Early Rheumatoid Arthritis



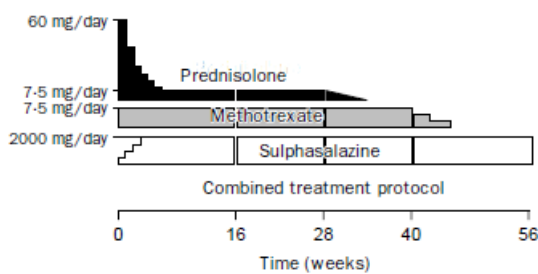
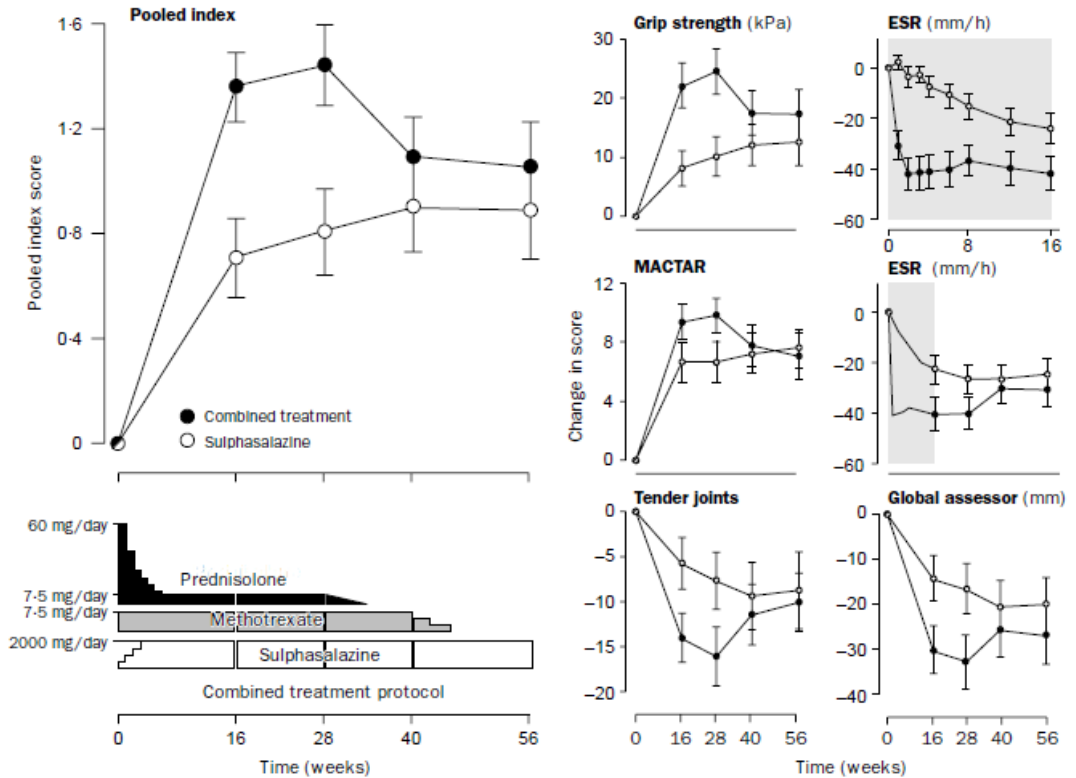
- Tight controlにおけるGCの役割を明らかにする多施設二重盲検RCT
- 対象: 236人RA (発症<1年)を2群にわけ
てtight control
 - MTX+PSL群 (n117): PSL 10mg追加
 - MTX(+Placebo)群 (n119)
- Tight control : MTX 10mg/wで開始し寛解まで5mgずつ30mg/wまで増量.
上限4wで寛解非達成ならCSA/Bio追加

- Primary outcome: 2年後のXp joint damage,
- 結果: 2年後のXp damageはMTX+PSLがMTXより少ない. DAS, HAQ, 寛解維持率, CSAかBio追加回避もMTX+PSL群がMTXより優れている. 有害事象は同等.
- 結論: Early RAのtight controlにおいて, MTX+低用量PSL併用はRAの予後を改善する。

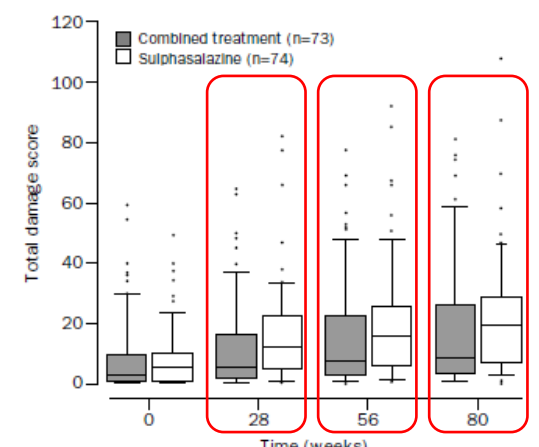
COBRA (1997)

[Lancet 1997;350(9074):309-318.]

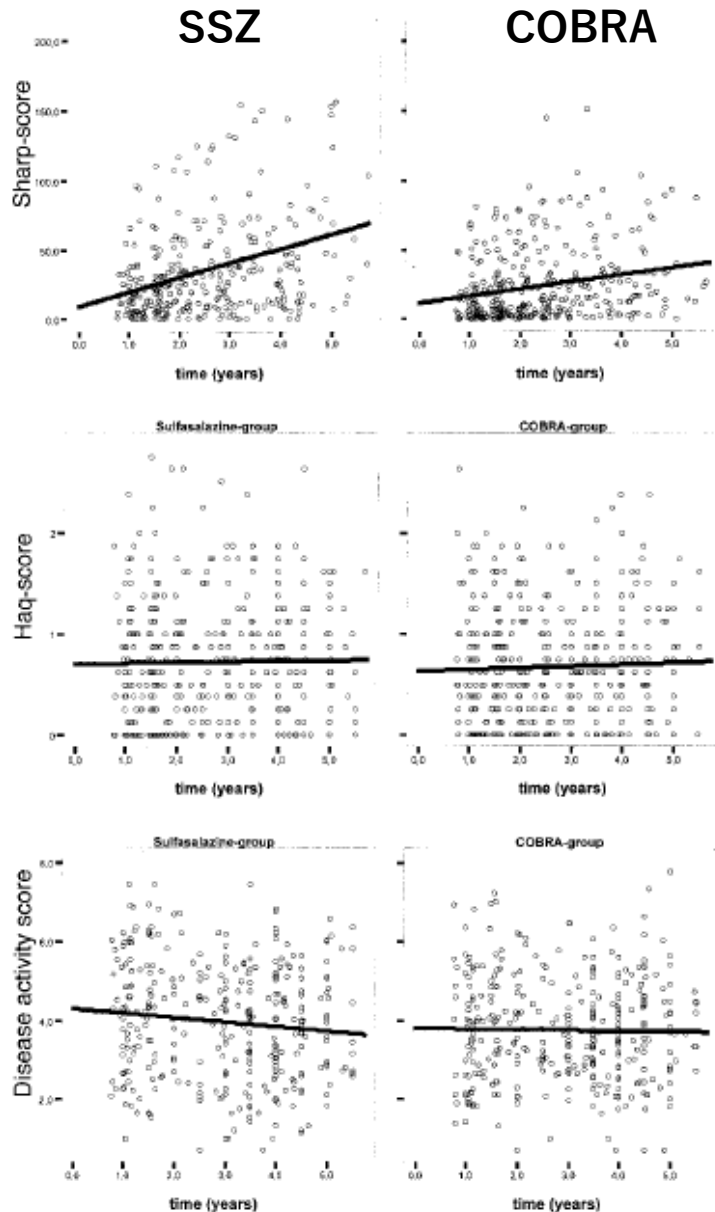
Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis



COBRA	week	PSL
	1	60 mg
	2	40 mg
	3	25 mg
	4	20 mg
	5	15 mg
	6	10 mg
	以後	7.5 mg



- GC/MTX/SSZとSSZ単剤を比較する。
- 多施設二重盲検RCT。
- 対象: 155人RA (発症平均4M)を2群にランダム化。
 - Combined-Tx群 (n76): PSL (7wで60→7.5mg, 28w off)+ SSZ 2g+ MTX 7.5mg/w (40w off)
 - SSZ群 (n79): SSZ 2g 単独
- End point: Pooled index (5指標), Sharp score
- 結果: 28w pooled indexはCombined-Tx群が良い (p<0.0001), PSL終了後は有意差が消失。
- 28w Sharp scoreはSSZ群が有意に悪化(p<0.0001). 56w/80wでも有意差あり (p=0.004, p=0.001).
- 結論: Combined-Txはdamageを軽減する作用があり, GC終了1年後も効果が持続する。

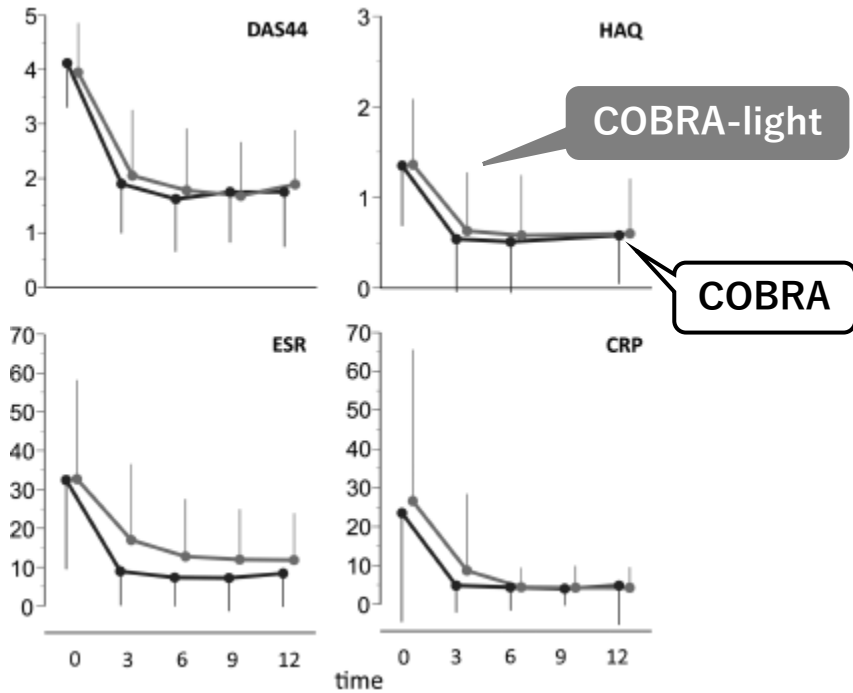


- COBRA (1997)の長期観察.
- COBRA 56週終了をbaselineとして4-5年観察.
56週以降の治療に制限はない.
 - COBRA群 (n74): 初期6MにPSL+ SSZ 2g+ MTX 7.5mg/w
 - SSZ群 (n74): SSZ 2g 単独
- BaselineではCOBRA群がSSZ群よりDAS28, Sharp scoreが有意に低い. HAQは同等.
- 4-5年のfollow upでは
 - Δ DAS28: COBRA -0.07/y, SSZ -0.17/y (SSZが良い, $p=0.014$)
 - Δ Sharp score: COBRA 5.6/y, SSZ 8.6/y ($p=0.033$)
 - HAQ: 同等
- Xp進行予測因子: RF陽性, Sharp score, DAS28.
- 結論: early RAで初期6Mに高用量GCを含むintensive combination therapyを行うと, 併用するDMARDsと関係なく, Xp進行を継続的に抑制する.

COBRA-light (2015)

[Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1233-40.]

Intensive combination treatment regimens, including prednisolone, are effective in treating patients with early rheumatoid arthritis regardless of additional etanercept: 1-year results of the COBRA-light open-label, randomised, non-inferiority trial



COBRA original

PSL

week 1 60 mg
week 2 40 mg
week 3 25 mg
week 4 20 mg
week 5 15 mg
week 6 10 mg
week 7-28 7.5 mg

MTX

week 2 7.5 mg/w

SSZ

week 2 1000mg
week 3-26 2000mg

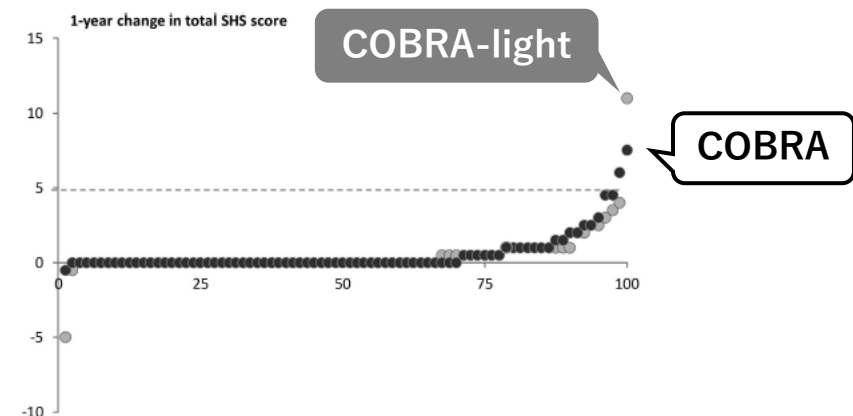
COBRA light

PSL

week 1 30 mg
week 2 20 mg
week 3 15 mg
week 4-8 10 mg
week 9-28 7.5 mg

MTX

week 2-4 10 mg/w
week 5-8 17.5 mg/w
week 9-26 25 mg/w

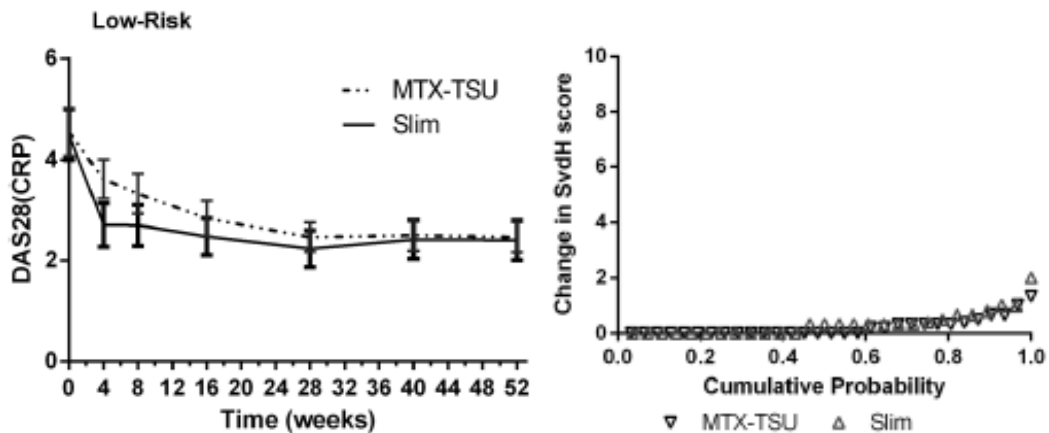
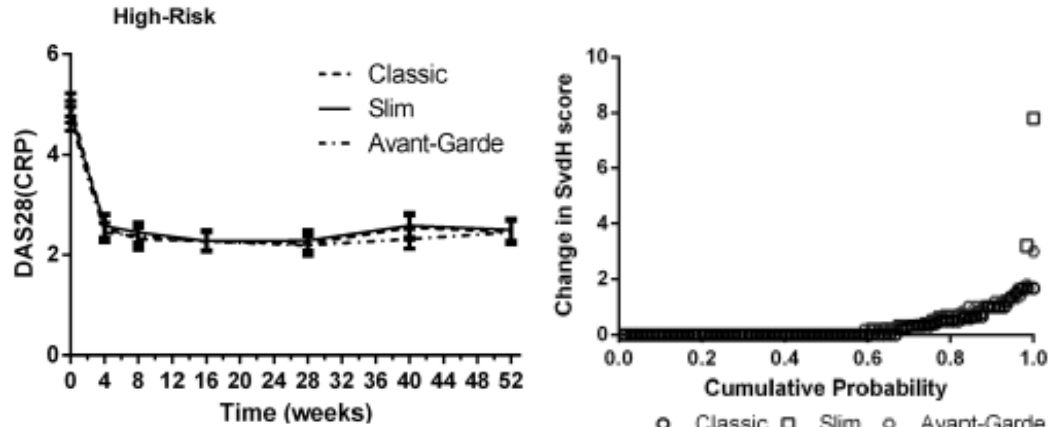


- COBRA-light (PSL減量/MTX増量) のoriginal COBRAと非劣勢を証明するopen-label RCT.
- Early-RA 162人をCOBRA群(n81)とCOBRA-light群(n81)に分けT2Tで治療, 26 or 39wで DAS44 \geq 1.6ならETN追加.
- End point: 52wのDAS44, HAQ, SHS
- 結果
 - 52w Δ DAS: COBRA -2.41, light -2.02 (p=ns).
 - 52wのHAQ, SHSとも進行は殆どなし.
 - 重篤な感染症: COBRA n9 vs light n16
 - ETN要: COBRA n47(59%) vs light n61(71%) (p=0.03). 実投与はそのうち62%のみ.
- 結論: COBRAとCOBRA-lightともearly RAを1y後のDAS, HAQ, SHSの点でよく制御する.
- ETN投与少ないのはLDAで利点少ないためか.

COBRA Slim (2017)

[Ann Rheum Dis. 2017;95(1):219-231.]

Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial



COBRA Slim

PSL

week 1 30 mg
week 2 20 mg
week 3 12.5 mg
week 4 10 mg
week 5 7.5 mg
week 6-52 5 mg

MTX

15 mg/w

COBRA Avant Grade

PSL

week 1 30 mg
week 2 20 mg
week 3 12.5 mg
week 4 10 mg
week 5 7.5 mg
week 6-52 5 mg

MTX

15 mg/w

LEF

10 mg

MTX-Tight StepUp

MTX

15 mg/w

- Early RAに異なるDMARDs組み合わせのCOBRAと、RAリスクで層別化し評価したopen-label RCT.
- ERA 379人をErosion/DAS/RF/CCPでHigh risk(n289)とLow risk(n90)に層別.
- High risk: COBRA-Classic (n98), Slim (n98), Avant-Grade (n93) でT2T治療.
- Low risk: MTX-TSU(n47), Slim (n43).
- Outcome: 52w DAS28(CRP)寛解率
- 結果
 - High risk群 52w寛解率: COBRA 64.3%, Slim 60.2%, Avant-Grade 62.4% (p=0.840).
 - Low risk群 52w寛解率: MTX-TSU 57.4%, Slim 67.4% (p=0.329).
 - 有害事象はHigh riskではSlimが他より少ない (p=0.038). Lowは同等.
- 結論: COBRA Slimは、ERAのriskに関わらず有効で、安全性/costに優れた寛解導入.

方法

- 後ろ向き研究
- **BeSt** (目標DAS ≤ 2.4) : DAS ≤ 2.4 が28週維持されたらPSL中止
- **IMPROVED** (目標DAS < 1.6) : DAS < 1.6 で直ちにPSL中止
- 次回外来まで目標DASが維持されていればGC中止成功とする.
- GC中止の成功因子を抽出にロジスティック回帰分析を用いた.
- 初回GC中止と2回目GC中止の成功因子の抽出に混合効果ロジスティック回帰モデルを用いた.

結果 (BeSt study)

Table 1 Patient characteristics for overall primary prednisone discontinuation in arm 3 of the BeSt study

Characteristics	n	Total n=93	No success n=37	Success n=56
Age, years*	93	54 (14)	52 (15)	55 (12)
Gender, female, %	93	65	<u>78</u>	<u>55</u>
Symptom duration BL, weekst	93	23 (15–58)	23 (17–51)	24 (14–59)
DAS at BL*	93	4.3 (0.9)	4.3 (0.8)	4.2 (0.9)
SJC at BL*	93	14 (6)	15 (6)	14 (6)
RAI at BL*	93	14 (6)	14 (7)	13 (6)
ESR at BL*	93	35 (22)	32 (20)	36 (23)
VAS GH at BL*	93	49 (22)	45 (20)	51 (23)
DAS at stop visit*	93	1.6 (0.6)	<u>2.0 (0.3)</u>	<u>1.4 (0.6)</u>
RF, positive, %	93	66	59	70
ACPA, positive, %	90	53	61	48
Erosions, present at BL, %	91	74	76	72

*Mean (\pm SD).

†Median (IQR).

- BeSt study arm 3 (GC+MTX+SSZ) 133人のうちfollowした93人
- 28週時点で78人がGC減量中止し、遅れて15人がGC減量中止した (初回GC中止)
- 60% (56/93)が初回GC中止成功. 38% (35/93)が直ちに再燃.
- 初回GC中止成功は男性が多く、中止時のDASが低値だった.

結果 (BeSt study)

Table 2 Logistic univariable and multivariable logistic regression analyses evaluating which factors are associated with overall successful primary prednisone discontinuation in arm 3 of the BeSt study

Variable	Univariable model		Final multivariable model* n=91, R ² =0.2390	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Age, year	1.02 (0.98 to 1.05)	0.32		
Gender, female	0.34 (0.13 to 0.88)	0.03		
Symptom duration BL, weeks	1.00 (0.99 to 1.01)	0.94		
DAS at BL	0.91 (0.56 to 1.47)	0.69		
DAS at stop visit	0.05 (0.01 to 0.21)	<0.01	0.05 (0.01 to 0.22)	<0.01
Autoantibody, positive	0.89 (0.34 to 2.32)	0.81		

*The final multivariable logistic regression model was based on a stepwise backward selection of predictors (see online supplemental file 1).

BL, baseline; DAS, Disease Activity Score.

- 初回GC中止の成功因子(性別, 中止時DAS) は単変量モデルのロジスティック回帰分析でも抽出された。
- 35人が2回目のGC中止試みられ, 47% (17/35) が再燃した。
- 2回目GC中止の成功因子は解析で抽出されなかった。

結果 (IMPROVED study)

Table 3 Patient characteristics for overall primary prednisone discontinuation in the IMPROVED study

Characteristics	n	Total n=400	No success n=158	Success n=242
Age, years*	400	52 (14)	52 (13)	52 (14)
Gender, female, %	400	63	<u>72</u>	<u>57</u>
Symptom duration BL, weeks†	394	16 (8–30)	16 (8–32)	16 (9–30)
DAS at BL*	398	3.0 (0.8)	<u>3.2 (0.9)</u>	<u>2.9 (0.8)</u>
SJC at BL*	399	7 (6)	<u>8 (6)</u>	<u>6 (6)</u>
RAI at BL*	399	6 (4)	7 (4)	6 (4)
ESR at BL*	400	29 (24)	31 (25)	28 (23)
VAS GH at BL*	398	42.6 (23.2)	<u>47.2 (21.6)</u>	<u>39.7 (23.8)</u>
DAS at stop visit*	400	1.0 (0.4)	1.1 (0.4)	0.9 (0.4)
RF, positive, %	386	60	63	58
ACPA, positive, %	391	60	57	62
Erosions, present at BL, %	391	15	16	15

*Mean (\pm SD).

†Median (IQR).

- 初回GC中止した61% (242/400) で中止成功, 31% (123/400) で直ちに再燃, 8%が中止できず.
- 初回GC中止成功例は男性が多く, ベースラインDAS/VASが低値でSJCが少ない.

結果 (IMPROVED study)

Table 4 Logistic univariable and multivariable logistic regression analyses evaluating which factors are associated with overall successful primary prednisone discontinuation in the IMPROVED study

Variable	Univariable model		Final model* n=380, R ² =0.0828	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Age, year	0.99 (0.99 to 1.01)	0.99		
Gender, female	0.52 (0.34 to 0.80)	<0.01	0.59 (0.37 to 0.94)	0.03
Symptom duration BL, weeks	1.00 (0.99 to 1.01)	0.96		
DAS at BL	0.66 (0.52 to 0.85)	<0.01	0.72 (0.55 to 0.94)	0.02
DAS at stop visit	0.23 (0.13 to 0.41)	<0.01	0.22 (0.12 to 0.41)	<0.01
Autoantibody, positive	0.83 (0.52 to 1.31)	0.41		

*The final multivariable logistic regression model was based on a stepwise backward selection of predictors (see online supplemental file).

BL, baseline; DAS, Disease Activity Score.

- 多変量解析では、男性、ベースラインのDAS低値、受診中止時のDAS低値が初回GC中止成功の因子として抽出された。
- 139人が2回目のGC中止試みられ、49% (68/139) が再燃した。
- 2回目GC中止成功例は、高齢、症状が短期間、中止時DAS低く、解析では中止時DAS低値が抽出された。

結論

- 初回GC中止は約40%で再燃する.
- 2回目GC中止は約50%で再燃する.
- これらは, GCでDA改善したところで, csDMARDsが有効でなければ再燃するというを示す.
- ベースラインの臨床的特徴は, 初回GCのbridging期間を個別化するには不十分であった. しかし, 中止時のDASは指標になるかもしれない.