

## 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis

Liana Fraenkel,<sup>1</sup>  Joan M. Bathon,<sup>2</sup> Bryant R. England,<sup>3</sup>  E. William St.Clair,<sup>4</sup> Thurayya Arayssi,<sup>5</sup> Kristine Carandang,<sup>6</sup>  Kevin D. Deane,<sup>7</sup>  Mark Genovese,<sup>8</sup>  Kent Kwas Huston,<sup>9</sup> Gail Kerr,<sup>10</sup> Joel Kremer,<sup>11</sup>  Mary C. Nakamura,<sup>12</sup> Linda A. Russell,<sup>13</sup> Jasvinder A. Singh,<sup>14</sup>  Benjamin J. Smith,<sup>15</sup>  Jeffrey A. Sparks,<sup>16</sup>  Shilpa Venkatachalam,<sup>17</sup> Michael E. Weinblatt,<sup>16</sup> Mounir Al-Gibbawi,<sup>18</sup> Joshua F. Baker,<sup>19</sup>  Kamil E. Barbour,<sup>20</sup>  Jennifer L. Barton,<sup>21</sup> Laura Cappelli,<sup>22</sup>  Fatimah Chamseddine,<sup>18</sup> Michael George,<sup>23</sup>  Sindhu R. Johnson,<sup>24</sup>  Lara Kahale,<sup>18</sup> Basil S. Karam,<sup>18</sup> Assem M. Khamis,<sup>18</sup>  Iris Navarro-Millán,<sup>25</sup>  Reza Mirza,<sup>26</sup> Pascale Schwab,<sup>21</sup> Namrata Singh,<sup>27</sup> Marat Turgunbaev,<sup>28</sup> Amy S. Turner,<sup>28</sup>  Sally Yaacoub,<sup>18</sup>  and Elie A. Akl<sup>18</sup>

膠原病・リウマチ内科 Journal Club

岡秀樹

# Agend

- ✓ **Recommendations for DMARD- naive patients with moderate- to- high disease activity**
- ✓ **Recommendations for DMARD- naive patients with low disease activity**
- ✓ **Recommendations for administration of methotrexate**
- ✓ **Recommendations for treatment modification in patients treated with DMARDs who are not at target**
- ✓ **Recommendations for tapering/discontinuing DMARDs**
- ✓ **Recommendations for specific patient populations**

- ✓ **Recommendations for DMARD-naive patients with moderate- to- high disease activity**

- ✓ Recommendations for **DMARD-naive** patients with **moderate- to- high disease activity**
- **DMARD monotherapy**
  - ◆ HCQ,SASPよりMTXを強く推奨
  - ◆ LEFよりMTXを条件付きで推奨
  - ◆ MTX-monoは,bDMARD or tsDMARD monoより強く推奨
  - ◆ MTX-monoは,dual or triple csDMARDsより条件付きで推奨

✓ Recommendations for **DMARD-naive** patients with **moderate- to- high disease activity**

- **DMARD monotherapy**

- ◆ **MTX monoは,MTX + TNF製剤より条件付きで推奨**

MTX + TNFは,MTX-monoより優れている低いevidenceはあるが,  
MTX-monoで目標達成できる方が多く,TNFのリスクやコストを考えると  
MTX-monoを推奨

- ◆ **MTX monoは,MTX + non-TNF製剤 or tsDMARDより強く推奨**

MTX + non-TNF or tsDMARDは,MTX-monoより優れている低いevidenceは  
あるが,MTXに追加するコストやリスク,明確な有益性がないためMTX-monoを推奨

✓ Recommendations for **DMARD-naive** patients with **moderate- to- high disease activity**

• **glucocorticoids**

◆ **csDMARD開始時に短期間(<3ヵ月)のPSL併用しないことを条件付きで推奨**

DMARDsの効果が出る前に,症状を緩和するために短期的なグルココルチコイドが必要になることが多いことをメンバー全員が認めたため,この推奨は条件付き

◆ **csDMARD開始時に長期間(>3ヵ月)のPSL併用しないことを強く推奨**

- ✓ **Recommendations for DMARD- naive patients with low disease activity**

✓ Recommendations for **DMARD-naive** patients with **low disease activity**

◆ **HCQ > SASP > MTX > LEF**を条件付きで推奨

MTXの免疫抑制効果や副作用を避ける傾向にある

◆ **MTX-naive**でMTX以外のcsDMARDで治療されているなら  
**MTX-mono**は,**MTX + bDMARD/tsDMARD**よりも条件付きで推奨



✓ **Recommendations for administration of methotrexate**

## ✓ Recommendations for administration of methotrexate

### ◆MTX初回投与時は,皮下注射よりも経口を条件付きで推奨

皮下注射の有効性が上回るエビデンスはあるが,  
経口は簡易でバイオアベイラビリティもよいので好まれる

### ◆MTX初回投与は,15mg/週以上を開始することを条件付きで推奨

### ◆週1回のMTX経口投与に耐えられない患者は,分割投与,皮下注射,葉酸を増量することが,他のDMARDに切り替えるよりも条件付きで推奨

### ◆経口MTXで治療目標に到達していない患者に,皮下注射への切り替えは他のcsDMARDの追加/変更を行うよりも条件付きで推奨

- ✓ **Recommendations for treatment modification**  
**in patients treated with DMARDs who are not at target**

✓ Recommendations for treatment modification in patients treated with DMARDs who are not at target

● **Treat- to- target**

- ◆ bDMARD or tsDMARDsによる治療歴のない患者には,usual careよりT2Tに合わせた治療を行うことを強く推奨
- ◆ bDMARD or tsDMARDsの効果が不十分な患者には,usual careに加えてT2T approachを行うことが条件付きで推奨
- ◆ 寛解よりも,LDAを最小限の初期治療目標にすることを条件付きで推奨

**Treat to target:**有効な手段を用いて疾患活動を頻繁に監視し、あらかじめ設定した目標（LDA or remission）に到達することを目指して、疾患活動を最小限に抑えるために治療を変更する体系的なアプローチ

✓ Recommendations for treatment modification in patients treated with DMARDs who are not at target

● **Modification of DMARD(s)**

◆ **MTX最大量を使用しても、目標に到達できない方にtriple TxよりbDMARD or tsDMARDの追加を条件付きで推奨**

最終的にbDMARDまたはtsDMARDの追加が望ましいとされたのは、患者パネルができるだけ早く改善を最大化することを強く望んだからです。

◆ **bDMARD or ts DMARD投与中に目標に到達できない方は、異なったclassのbDMARD or ts DMARDへの変更を条件付きで推奨**

✓ Recommendations for treatment modification in patients treated with DMARDs who are not at target

## ● Use of glucocorticoids

- ◆ PSL使用中なら,目標を維持するためにPSL継続するよりはDMARDsの追加や変更を条件付きで推奨
- ◆ DMARD使用しても目標を達成できない方は,ステロイド関注を行うよりDMARDsの追加か変更を条件付きで推奨

この推奨はステロイド関注による治療とは関係なく,疾患活動性を低下させるためにDMARDsを調整すべきであるという前提に基づいている。

- ✓ Recommendations for tapering/discontinuing DMARDs

## ✓ Recommendations for tapering/discontinuing DMARDs

- tapering開始前の6か月間でLDA or remissionを維持できていることが前提.
- 寛解が6か月間維持していない方にtapering/discontinuingは考慮しない

◆“Dose reduction”より, 現在の量で継続することを条件付きで推奨

◆“gradual discontinuing”より, “dose reduction”を条件付きで推奨

◆突然中止より, “gradual discontinuing”を条件付きで推奨

“Dose reduction” refers to lowering the dose or increasing the dosing interval of a DMARD.

“Gradual discontinuation” denotes gradually lowering the dose of a DMARD and subsequently stopping it.



✓ Recommendations for tapering/discontinuing DMARDs

◆ **Triple TxでDMARDの中断を考えている患者は,HCQよりSASPの”gradual discontinuing”を条件付きで推奨**

HCQよりもSASPの方が有害事象が多い

◆ **MTX + bDMARD or tsDMARDの中断を考えている患者は, bDMARD or tsDMARDよりもMTXの”gradual discontinuing”を条件付きで推奨**

MTXの効果不十分のためbDMARD or tsDMARDが追加されるため, これらを継続した方が疾患活動性を制御できる可能性が高い.

✓ **Recommendations for specific patient populations**

✓ Recommendations for specific patient populations

● **Subcutaneous nodules**

- ◆ 皮下結節を有する疾患活動性が高い患者は,他のDMARDよりMTXを条件付きで推奨
- ◆ MTX使用中でも皮下結節が増大する患者は,MTX継続するよりMTX以外のDMARDに変更することを条件付きで推奨

このMTX変更の推奨はMTXが増大する皮下結節の一因となる可能性がある。

✓ Recommendations for specific patient populations

## ● Pulmonary disease

◆ 臨床的に軽度で安定している気道・肺実質病変や  
画像検査で偶発的に発見された肺疾患を有する方は、  
炎症性関節炎の治療でMTXを条件付きで推奨

既存の肺疾患がMTX関連肺炎のリスク因子を示す研究もあるが、  
全体的なリスクは不明で他のDMARDでも報告はある。  
MTXはRA治療のアンカードラッグのため使用を条件付きで推奨する

✓ Recommendations for specific patient populations

● **Heart failure**

- ◆ **csDMARDで効果不十分, NYHA class 3 or 4の方は, TNF阻害薬より non-TNF阻害薬 or tsDMARDの追加を条件付きで推奨**
- ◆ **TNF阻害薬使用中の患者が心不全になれば, non-TNF阻害薬 or tsDMARDへの変更を条件付きで推奨**

✓ Recommendations for specific patient populations

● **Lymphoproliferative disorder**

◆ **RTXの使用が承認されているリンパ増殖性疾患の既往がある疾患活動性が高い方は,他のDMARDよりRTXの使用を条件付きで推奨**

RTXの使用は,リンパ増殖性疾患の再燃や悪化をさせないと予想されているため他のDMARDよりも好まれる.

✓ Recommendations for specific patient populations

● **Hepatitis B infection**

- ◆ HBc Ab陽性の方にRTX投与するなら,抗ウイルス薬の予防投与は強く推奨(HBs Agの状態にかかわらず)
- ◆ HBc Ab, HBs Ag陽性の方に,bDMARD or tsDMARD投与するなら,抗ウイルス薬の予防投与は強く推奨
- ◆ HBc Ab陽性, HBs Ag陰性の方にbDMARD or tsDMARDを投与するなら,抗ウイルス薬の予防投与よりはウイルス量や肝機能のモニタリングを条件付きで推奨

✓ Recommendations for specific patient populations

● **Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)**

◆ **疾患活動性が高ければMTX-naïveの方には,肝酵素と肝機能が正常,線維化の進行がなければMTXの使用を条件付きで推奨**

NAFLDへのMTX投与は肝毒性のリスクが高く,4-8週ごとの頻回のモニタリングを要する.



✓ Recommendations for specific patient populations

● **Persistent hypogammaglobulinemia without infection**

◆ **安定しているなら他のbDMARD or tsDMARDに変更するよりRTXを継続することを条件付きで推奨**

感染合併のない低 $\gamma$ グロブリン血症の臨床的意義は不明.

RAでは感染リスクが高まる可能性が指摘されているが,活動性を安定させ感染リスクを低下させるためにDMARDsを変更することがRTX継続より効果的かは不明.

✓ Recommendations for specific patient populations

● **Previous serious infection**

◆ **csDMARD-monoで疾患活動性が高いならbDMARD or tsDMARDを追加するよりcsDMARDの追加を条件付きで推奨**

csDMARD(dual or triple)はbDMARD or tsDMARDと比べて感染症のリスクが低い観察研究に基づいている。

◆ **疾患活動性が高いならPSL投与よりDMARDの追加/変更を条件付きで推奨**

✓ Recommendations for specific patient populations

● **Nontuberculous mycobacterial (NTM) lung disease**

◆ **PSLを同じ用量で継続するより最小限の用量にすることを条件付きで推奨**

これは吸入 or 経口PSL投与を受けている方はNTM肺疾患のリスクが高くなることを示す研究に基づいている

◆ **csDMARD-monoでも活動性が高いなら,bDMARD or tsDMARDよりcsDMARDの追加を条件付きで推奨**

◆ **csDMARDでも活動性が高いならABTを条件付きで推奨**

結核の人口データに基づいてABTが条件付きで推奨され、TNF製剤はmycobacterium感染のリスクが高くなるため避けるべき