

膠原病 Journal Club

2022/5/31 住友

EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome

[Ann Rheum Dis 2022;81(6):768–779.]

# 背景

- RAとASの心血管リスク (CVR) 管理のEULAR推奨は2010, 2015/16 (Update) 発表された。

## EULAR推奨 心血管リスク管理 (RA, AS, PsA) (2015/16) [Ann Rheum Dis. 2017; 76(1): 17-28.]

### Overarching principles

- A) RA患者では, CVD riskが一般人口より高いことに注意すべき. AS, PsAも同様かもしれない.
- B) リウマチ科医は, RAと他の炎症性関節疾患患者のCVD risk管理の責任がある.
- C) NSAIDs とGCの使用は, EULAR/ASASの治療推奨に準拠するべきだ.

### Recommendations

1. CVD risk 低下のためにRA, AS, PsAの活動性を適切に制御すべき.
2. CVD risk は少なくとも5年に1度評価することを推奨し, 治療方針の大きな変更後は再評価すべき.
3. CVD risk 評価は, National guidelineに従い, ない場合はSCORE CVD risk prediction modelを使用すべき.
4. CVD risk 評価にTCとHDLcを使用するべきで, 脂質の測定は理想的には疾患が安定/寛解時に行うべき. 非空腹時脂質も有用.
5. CVD risk prediction modelはRA患者では1.5倍で適用するべき.
6. 頸動脈エコーでの動脈硬化性プラークのスクリーニングはCVD risk評価の一環として考慮されうる.
7. ライフスタイルの推奨においては, 全ての患者に対して, 健康的な食事, 定期的な運動, 禁煙の利点を重視するべきだ.
8. CVD risk 管理は, RA, AS, PsA患者でもnational guidelineに従うべきで, 降圧剤・スタチンは一般人口と同様に使用されうる.
9. CVDが確認されているか, CVDリスク因子のあるRA, PsA患者にNSAIDs処方する場合は注意するべき.
- 10.ステロイド: 長期使用では, GC用量は最小にするべきで, 寛解/LDAの際には減量を試み, GC継続する理由を常に確認するべき.

- リウマチ性筋骨格系疾患 (RMD: rheumatic and musculoskeletal diseases) のCVR管理推奨を作成した。

# 概要

- 4 Overarching principles
- 19推奨 (11: gout/vasculitis/SSc/MCTD/myositis/SS, 8:SLE/APS)
- 3つの話題：1) CVR 予測tool, 2) TraditionalなCVR因子入, 3) 病気に関連したCVR因子介入

Should)

- 痛風：利尿剤を回避.
- SSc： $\beta$ -blockerを避ける
- SLE：目標血圧<130/80 mmHg
- 脂質management：一般人口へのガイドライン
- 抗血小板薬の使用 (SLE, APS, LVV)：EULARガイドライン

推奨)

- 痛風：UA<6mg/dLを推奨, 特定の尿酸低下治療はCVR低下と関連なし
- SLE/血管炎でGC最小化/DA最小化
- SLE：HCQ使用はCVR低下し得るため推奨. 特定の免疫抑制治療はCVR低下と関連なし

Overarching principles	LoA (SD)
A) RMD (痛風, 血管炎, SSc, 筋炎, MCTD, SS, SLE, APS) のCVR上昇を臨床医は注意すべきだ。全てのRMDにおいて, 疾患活動性の低下はCVRを下げる傾向にある。	9.92 (0.39)
B) リウマチ科医は, かかりつけ医, 内科医, 循環器医や他職種と共同でCVRの評価・管理する責任がある。	9.55 (1.12)
C) CVRスクリーニングはすべてのRMD患者で定期的に行われるべきで, CVR因子 (禁煙, 血圧・脂質・糖尿病の管理) を厳密にコントロールする。CVR評価は診断6ヶ月以内に行うことを推奨する。	9.55 (0.84)
D) CVRの患者教育とカウンセリング, 治療アドヒアランス, ライフスタイルの改善 (健康的な食事, 定期的な運動) が, CVR管理において重要である。	9.88 (0.42)
Recommendations (痛風, 血管炎, SSc, 筋炎, MCTD, SS)	
1. これらの患者では, traditionalなCVR因子評価を推奨する。一般人口におけるCV prediction toolの使用を推奨する。	9.48 (0.84)
2. ANCA関連血管炎では, Framingham scoreはCVRを過小評価し得る。EUVAS modelの情報がmodified Framingham risk factorを補完する可能性があり, 考慮することを推奨する。	8.59 (1.50)
3. これらの患者では, 血圧管理は一般人口に対する推奨に従うべきである。	9.66 (0.62)
4. 痛風の患者では, 利尿剤は回避すべき。	8.88 (2.06)
5. SSc患者では, $\beta$ -blockerを回避すべき。	8.92 (2.11)
6. これらの患者では, 脂質管理は一般人口に対する推奨に従うべきである。	9.48 (1.08)
7. これらの患者では, 一次予防としての抗血小板薬を標準的に使用することは推奨されない。抗血小板薬の使用は, 一般人口に対する推奨に従うべきである。	9.37 (1.14)
8. 痛風患者では, CVイベントリスクと死亡率を下げるために尿酸値 6mg/dL (0.36mmol/L) 未満を推奨する。	9.03 (1.34)
9. 痛風患者で, CVの視点で望ましい特定の尿酸低下治療は存在しない。	9.14 (1.35)
10. ANCA関連血管炎では, 寛解導入療法と寛解維持療法は, ともにCVRを低下させるだろう。	9.07 (1.35)
11. GCAでは, 再燃リスクとGC副作用のバランスをとった理想的なGCレジメンは CVRを低下させるかもしれない。	9.14 (1.06)

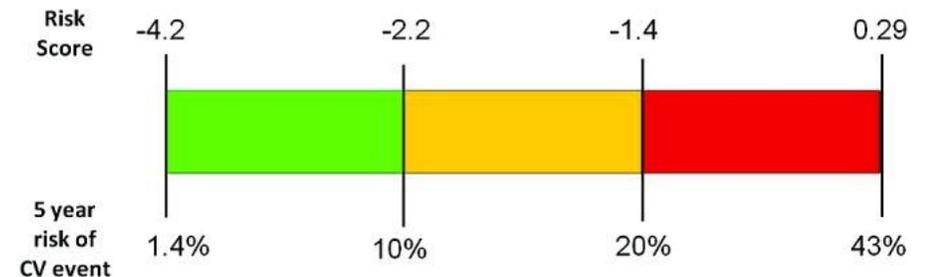
# Gout/vasculitis/SSc/MCTD/myositis/SS

(CV risk 予測tool(1-2))

- 各疾患独自のCV risk予測toolの研究はない
- 既存のTool：Framingham Risk Score (FRS), QRISK3, Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)
- AAVについて：2つのstudyでFramingham予測よりCVイベント高かった<sup>39, 40</sup>。
- EUVAS modelの方がAUC高い (0.73) > Framingham model (0.65)<sup>41</sup>。 [Arthritis Care Res 2011;63:588-96.]

$$\text{Risk score} = -3.9 + (0.04 * \text{Age}) - (0.95 * \text{PR3 ANCA}) + (0.68 * \text{HTN})$$

$$\text{Predicted risk of a cardiovascular event in 5 years} = 1 / (1 + e^{-\text{risk score}})$$



age		
Years	M	F
30-34	-1	-9
35-39	0	-4
40-44	1	0
45-49	2	3
50-54	3	6
55-59	4	7
60-64	5	8
65-69	6	8
70-74	7	8

Cholesterol		
mg/dl	M	F
<160	-3	-2
160-199	0	0
200-239	1	1
240-279	2	1
≥280	3	3

Systolic BP	Diastolic BP				
	<80	80-84	85-89	90-99	≥100
male					
<120	0	0	1	2	3
120-129	0	0	1	2	3
130-139	1	1	1	2	3
140-159	2	2	2	2	3
≥160	3	3	3	3	3
Female					
<120	-3	0	0	2	3
120-129	0	0	0	2	3
130-139	0	0	0	2	3
140-159	2	2	2	2	3
≥160	3	3	3	3	3

HDL cholesterol		
mg/dl	M	F
<35	2	5
35-44	1	2
45-49	0	1
50-59	0	0
≥60	-2	-3

Diabetes		
	M	F
No	0	0
Yes	2	4

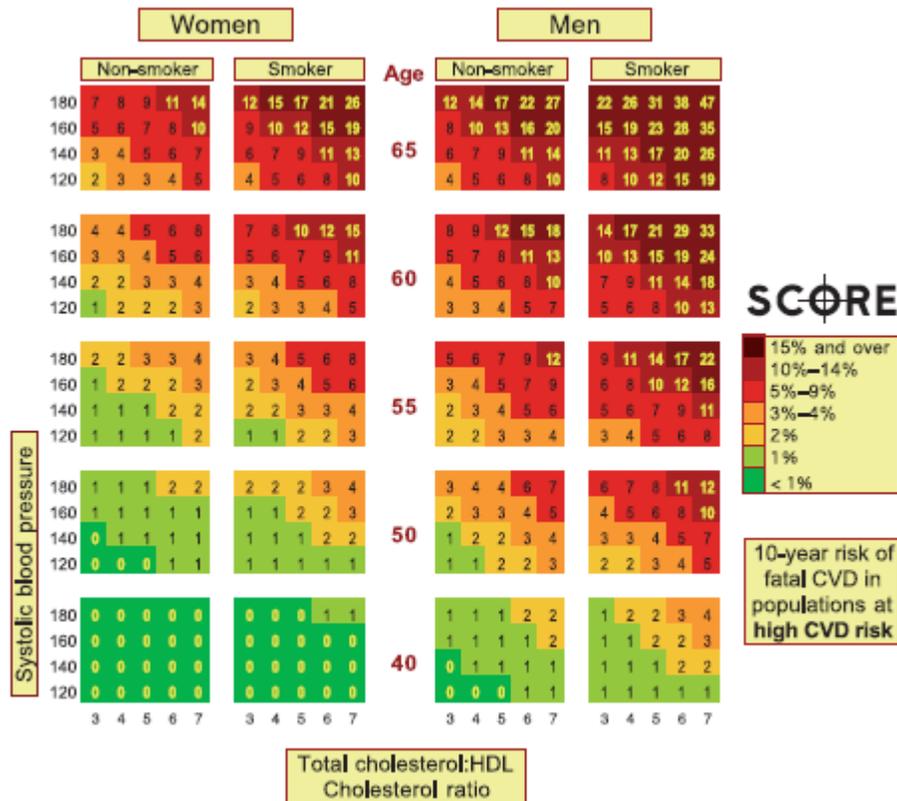
Smoking		
	M	F
No	0	0
Yes	2	2

STEP2: Use total score to determine Predicted 10year Absolute Risk of CHD event (Coronary death, Myocardial infarction, Angina) by sex.

Total score	≤-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	≥17
Male	<2	3	3	4	5	7	8	10	13	16	20	25	31	37	45	53	53	53	53	53
Female	<1	2	2	2	3	3	4	4	5	6	7	8	10	11	13	15	18	20	24	27

図1 フラミンガムリスクスコアの計算

- FRS: 男女別に10年間の冠動脈疾患発症リスクを示す(米国). (Age, DM, Smoke, TC, HDLc, sBP/dBP) [Circulation. 1998; 97: 1837-47]



- QRISK3: 10年間のCVDリスク予測モデル(英国) [BMJ. 2017;357:j2099.]

Welcome to the QRISK3-2017 risk calculator

This calculator is only valid if you do not already have a diagnosis

**About you**

Age (25-84):

Sex:  Male  Female

Ethnicity:

UK postcode:

Postcode:

**Clinical information**

Smoking status:

Diabetes status:

Angina or heart attack in a 1st degree relative (60)?

Chronic Kidney disease (stage 3, 4, or 5)?

Atrial fibrillation?

On blood pressure treatment?

Do you have migraines?

Rheumatoid arthritis?

Systemic lupus erythematosus (SLE)?

Severe mental illness?

On atypical antipsychotic medication?

Are you on regular steroid tablets?

A diagnosis of or treatment for erectile dysfunction?

Leave blank if unknown

Total cholesterol:HDL cholesterol ratio:

Systolic blood pressure (mm Hg):

Standard deviation of at least two most recent systolic blood pressure readings (mm Hg):

Body mass Index

Height (cm):

Weight (kg):

**Your results**

Your risk of having a heart attack or stroke within the next 10 years is:

In other words, in a crowd of 100 people with the same risk factors as you, 23 are likely to have a heart attack or stroke within the next 10 years.

Risk of a heart attack or stroke

Your score has been calculated using estimated data, as some information was left blank.

Your body mass index was calculated as 31.22 kg/m<sup>2</sup>.

- SCORE: [Eur Heart J 2003;24:987-1003.]

# Gout/vasculitis/SSc/MCTD/myositis/SS

(Traditional CVR因子に対する介入(3-9))

- 特定の降圧剤を推奨するstudyはない。
- 痛風：EULAR management guidelineのとおり，利尿剤 (thiazide, loop利尿薬)の使用は血中尿酸値を上げるため避ける。CCBかロサルタンは考慮できる。
- SSc：大規模試験がなく expert opinionに留まるが， $\beta$  blockerは Raynaud現象に影響するため禁忌と考えられている。
- LVVのLDA：2009 EULAR推奨では使用推奨されていたが，risk-benefitの分析が望ましくなかったとされ，2020 updateではLDAの全面的な使用は必須ではなくなった。

# Gout/vasculitis/SSc/MCTD/myositis/SS

(疾患特異的CVR因子に対する介入(10-11))

- AAVの寛解導入・寛解維持治療とCVR：3/4試験でBVAS ver3とCV event riskに関連がみられた<sup>64-66</sup>。
- GCAでは2試験でGC量が多いほど(/day, 累積) CVRが高かったが、免疫抑制剤追加が新規CV eventにprotectiveだった<sup>67-68</sup>。

## Recommendations (SLE, APS)

## LoA (SD)

- |   |             |
|---|-------------|
| 1. SLE and/or APSでは, traditionalなCVR因子と疾患関連リスク因子を評価することが推奨される.  | 9.88 (0.32) |
| 2. 2A) SLEでは, 血圧低値がCVイベント減少と関連しており, 目標血圧 <130/80mmHgを考慮すべきだ.  | 9.70 (0.54) |
| 2B) ループス腎炎で, U-pro>500mg/gCr か高血圧の場合, ACE阻害薬かARBが推奨される.   | 9.51 (0.64) |
| 2C) APSでは, 血圧管理は一般人口に対する推奨に従うべきである.   | 9.81 (0.39) |
| 3. SLE and/or APSでは, 脂質管理は一般人口に対する推奨に従うべきである.   | 9.70 (0.54) |
| 4. 4A) SLEでは, 各自のCVRに応じてLDAを含む予防的対応を一般人口に対する推奨に従って行うべきである.  | 9.29 (1.37) |
| 4B) 高リスクaPLプロファイルの無症候性aPLキャリア (血管または産科APS分類基準を満たさない) では, traditionalな危険因子の有無にかかわらず, 低用量アスピリン (75-100mg) による予防的治療が推奨される. | 9.44 (0.97) |
| SLEがあり, 血栓症または妊娠合併症の病歴がない患者では   |             |
| (1) 高リスクaPLプロファイルの場合, 低用量アスピリンによる予防的治療が推奨される.   |             |
| (2) 低リスクのaPLプロファイルの場合, 低用量アスピリンによる予防的治療を検討されうる.   |             |
| 5. SLEでは, CVRを下げるために低疾患活動性を維持するべきである.   | 9.59 (1.11) |
| 6. SLEでは, 潜在的なCV副作用を最小限にするために, 可能な限り少量のGCが推奨される.  | 9.59 (0.79) |
| 7. SLEでは, CVイベントリスクを低下させる特定の免疫抑制治療は推奨されない.  | 9.44 (0.89) |
| 8. SLEでは, HCQの使用はCVイベントリスクを低下させる観点からも考慮されるべきである.  | 9.66 (0.73) |

# SLE/APS

(CV risk 予測tool(1))

- Framingham Risk Score (FRS) はSLEのCVRを低く見積もる
- SCOREは致死的CVイベントの半分以下しか予測しない.  
QRISK3はSLEに重みづけするがvalidation studyがない.
- APSに関連するCVR prediction scoreはまだない.

# SLE/APS

(Traditional CVR因子に対する介入(2-4))

- 2A) SLE: CV eventにはsBPのほうがより強い関連がある。SLEをBP 3群にわけたstudyより, 目標血圧を130/80未満とした<sup>30)</sup>。
- 2B) LN: 血圧に関するエビデンスは乏しく, ACE/ARBの使用は付随する高血圧か高度蛋白尿に対して推奨する。
- SLE, APSにおける抗血小板薬の記載は, EULAR recommendation for management of SLE and APSに準じる。

# SLE/APS

(疾患特異的CVR因子に対する介入(5-8))

- SLEDAI levelがCV eventリスクと関連する<sup>69, 77, 79, 93</sup>。
- GC投与量, 累積量, PSL>30mg使用歴とCV eventリスクとの関連は, コホート研究でもcase-control studyでも示されている<sup>71, 92, 100, 101</sup>。
- HCQとCV予防については多くのエビデンスがある (6つのコホート研究を含む)<sup>69, 77, 79, 88, 94, 107</sup>。
- SLE活動性が低い患者でHCQ投与される傾向があることに注意が必要 (SELの活動性自体がCV risk)。

# Discussion

- RMDが稀な疾患なため，各疾患を対象とした観察研究が限られエビデンスレベルが低い
- CVR prediction toolを，患者に適切に適用することが困難
- HCQ以外の薬剤のCVRへの影響を知るにはより多くの研究が必要（NSAIDs, GC, colchicine, IL-1 antagonist）

## Box 1 Research agenda and future perspectives

1. Validation of existing generic and modified CVR prediction tools in large prospective studies, and development of new disease-specific equations.
  2. Additive value of vascular imaging and/or circulating biomarkers in CVR assessment in RMDs.
  3. Identification of patient subgroups with higher CVR.
  4. Long-term effects of current and new drugs for RMDs on CVR factors and cardiovascular events.
  5. Role of antithrombotic agents used in some RMDs (eg, aspirin, LMWH in SLE/APS) to reduce the overall CVR in these patients.
  6. Need for large educational campaigns within the rheumatological and other medical specialties and patient associations to increase CVR awareness.
  7. Best implementation methods for the CVR recommendations.
- APS, antiphospholipid syndrome; CVR, cardiovascular risk; LMWH, low-molecular weight heparin; RMDs, rheumatic and musculoskeletal diseases; SLE, systemic lupus erythematosus.