











CLINICAL SCIENCE

Low dose, add-on prednisolone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: the pragmatic randomised, double-blind placebo-controlled GLORIA trial

Maarten Boers ,^{1,2} Linda Hartman ,^{1,2} Daniela Opris-Belinski,³ Reinhard Bos,⁴
Marc R Kok ,⁵ Jose AP Da Silva ,⁶ Eduard N Griep,⁷ Ruth Klaasen,⁸
Cornelia F Allaart,⁹ Paul Baudoin,¹⁰ Hennie G Raterman,¹¹ Zoltan Szekanecz ,¹²
Frank Buttgereit ,¹³ Pavol Masaryk,¹⁴ L Thomas Klausch,¹ Sabrina Paolino,¹⁵
Annemarie M Schilder,⁴ Willem F Lems ,² Maurizio Cutolo ,¹⁵ For the GLORIA
Trial consortium

膠原病・リウマチ内科 Journal Club

2022/09/13 奥村友貴

Introduction

- RAへの慢性GC少量投与は1950年頃から行われ、有益性と有害性がそれぞれ指摘。
- メタ解析では、疾患活動性を抑え、関節破壊の進行を遅らせることが示された^{1) 2)}。
Early RAの中長期的なGC使用に関するデータでは有害性は大きくない³⁾。
- GCの慢性投与の有害性を証明する臨床試験は行われておらず、日常臨床では慢性投与が行われている⁴⁾。
- RA患者では慢性疾患を有する割合が高く⁵⁾、特に高齢者ではGCでの有害事象のリスクが高くなる可能性がある。

1) Cochrane Database Sys Rev. 2000;1998(2):CD001158.

2) Cochrane Database Sys Rev 2007 Jan 24;2007(1):CD006356.

3) Rheumatology(Oxford). 2009 Jul;48(7):807-11.

4) J Rheumatol. 2021 Jul;48(7):977-984.

5) Ann Rheum Dis. 2021 Mar;80(3):286-292.

RecommendationによるGCの位置づけ

■ EULAR 2019 Ann Rheum Dis. 2020 Jun;79(6):685-699.

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.

GCを許容

■ JCR 2020

通し推奨番号	推奨	CQ	推奨文	推奨の強さ	エビデンスの確実性	同意度 [9点満点]
7	ステロイド	疾患活動性を有するRA患者に副腎皮質ステロイド投与は有用か？	疾患活動性を有する早期RA患者に、csDMARDに短期間の副腎皮質ステロイド投与の併用を推奨する（条件付き）。	弱い	非常に低 ⊕○○○	7.39

GCを許容

[関節リウマチ診療ガイドライン2020] 発行：診断と治療社

■ ACR 2021 Arthritis Rheumatol. 2021 Jul;73(7):1108-1123.

Glucocorticoids

Initiation of a csDMARD without short-term (<3 months) glucocorticoids is conditionally recommended over initiation of a csDMARD with short-term glucocorticoids for DMARD-naive patients with moderate-to-high disease activity

Use of glucocorticoids

Addition of/switching to DMARDs is conditionally recommended over continuation of glucocorticoids for patients taking glucocorticoids to remain at target

GCを許容せず

Method

◆ Design

プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験

EU7カ国, 28施設

2016.06.30-2020.12.30

独立機関のContract Research Organisationがデータを管理

◆ Inclusion criteria

ACR (1987), またはACR/EULAR (2010)の分類基準を満たす

65歳以上

DAS28 \geq 2.6 (患者が集まらずDAS \geq 3.2 \rightarrow DAS \geq 2.6に変更)

Method

◆ Exclusion Criteria

GCによる有益性が小さい可能性がある場合

- ・ 組み入れの1ヶ月前に治療薬の変更が行われている（患者が集まらず3ヶ月前から変更）
- ・ 過去3カ月でGCの累積投与量が200mg以上
- ・ 過去30日以内にGCによる治療を受けている

GCによる有害性が高い可能性がある場合

- ・ PSLの禁忌（コントロール不良の高血圧, 糖尿病, 慢性感染症, 骨粗鬆症など）
- ・ カルシウムまたはビタミンDサプリの禁忌
- ・ 主治医の判断（併存疾患の状態や余命による）

有害性/有益性の評価が困難である場合

- ・ GCが経口または静脈投与の絶対的適応, 通院不可など

Method

◆ Procedure

- 2年間, PSL 5mg群とPBO群を1:1に割り付け.
- GC使用歴, ベースラインでのDMARDの変更, 施設で層別化.
- 患者と医療従事者, 評価者は盲検化 (盲検化の成功は評価せず).
- 試験期間中は, RAの治療はDMARDs, NSAIDs, 再燃や併存疾患による短期GCの使用など制限なし.
- 最初の3ヵ月は抗リウマチ薬を変更しないことを依頼 (強制ではない).
- すべての患者にCa 500mgとVt.D3 800 IUの投与を勧めた.

- アドヒアランスの確認は, 内服カプセルを回収して評価, >80%を良好と定義.
- 評価は, 3, 6, 12, 18, 24ヵ月目で行い, X線は開始時と24ヵ月後に行った.

Method

◆ Primary outcome

- ① 2年間でのDAS28の変化率
- ② 少なくとも1つ以上の特定の有害事象 (Adverse Event of special interest: AESI)
を経験した患者数

※特定の有害事象 (AESI) : GCP (Good Clinical Practice)に以下を加えた

- ・ 投与中断となったRA増悪以外のあらゆる有害事象
- ・ 心筋梗塞, 脳血管, 末梢動脈血管イベント
- ・ 新規発症の治療を要する高血圧, 糖尿病, 感染症, 白内障, 緑内障
- ・ 症候性の骨折

Method

◆ Secondary outcome

- X線で手足の関節損傷の評価 (mTSS)
- DEXAによる骨密度
- 骨折の評価

Method

◆ statistics

- ・ 有害事象の発生率は20%と予測し, 800人の患者で相対リスク1.38とすると80%の検出力を有する. 募集が集まらず, 450人で同様の相対リスクと11%のリスク差が検出されたCAPRA2研究を採用した.
- ・ 有害事象の評価は, 1度でもPSL or PBOを内服した人 (safety population), 有益性はベースラインの評価を受け, 3か月後の評価を受けた人 (modified ITT)をそれぞれ対象.
- ・ 片側検定 (< 0.05)
- ・ 有益性については, 層別化因子で調整した混合効果モデルを使用.
- ・ 有害事象については, 相対リスクとその分散を推定するために一般化推定方程式を使用.

Outcome

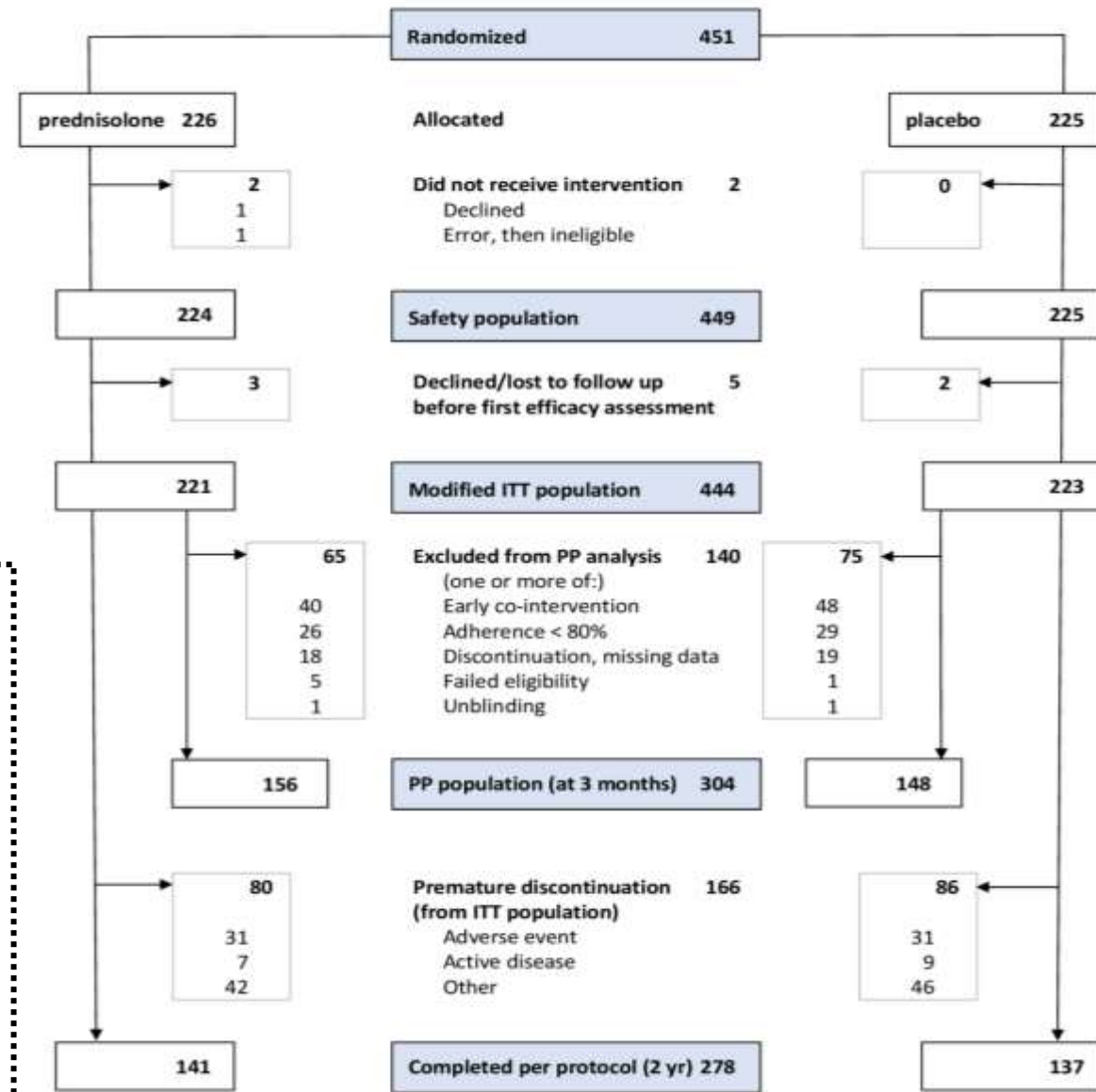
- 451名が登録
- PSL群 226名, PBO群 225名に割り付け
- 2年後の完遂 PSL群 141名, PBO群 137名

最初の募集が遅れた, 疾患活動性が低い, 現在GCを使用しているなどの理由で不適格と判明した患者も多くいた.

高齢者の募集と通院の維持は困難であることが判明.

そのため, inclusion criteria, サンプルサイズを調整し, 施設を追加した.

COVID- 19の流行により, 重要なエンドポイントデータの収集に支障をきたした.



Outcome

	Prednisolone (n=224)	Placebo (n=225)
General		
Age: mean (SD; max)	72.5 (5.3; 87)	72.6 (5.4; 85)
BMI	27.2 (4.5)	27.2 (4.4)
Obese (BMI ≥30; %)	24	23
Female, n (%)	160 (71)	156 (69)
RA		
Disease duration	10.8 (10.4)	10.4 (10.2)
DAS28*	4.43 (1.04)	4.60 (1.05)
RF/anti-CCP, n (%)		
Both –	57 (25)	45 (20)
Anti-CCP +	119 (53)	134 (60)
<i>Specific history, n (%)</i>		
Infections	41 (18)	47 (21)
Osteoporosis	56 (25)	61 (27)
Baseline DEXA T-score <-2.5	25 (11)	38 (17)
Prevalent spine fractures†	68 (32)	78 (36)

Antirheumatic therapy		
<i>Previous</i>		
GC use	105 (47)	104 (46)
<i>Ongoing</i>		
DMARD	169 (75)	187 (83)
MTX	127 (57)	153 (68)
Biologic	36 (16)	29 (13)
Anti-TNF	26 (12)	20 (9)
Monotherapy	8 (4)	8 (4)
NSAID	57 (25)	54 (24)
Actual baseline change therapy‡	28 (13)	33 (15)
Start biologic	3	5
Stop biologic	0	1
Comorbidities (count/patient)		
All (including history), mean (SD)	3.3 (3.9)	3.1 (3.3)
median (q1–q3; max)	6 (4-9; 21)	5 (3-8; 26)
Active, mean (SD)	2.2 (2.8)	2.0 (2.9)
median (q1–q3; max)	4 (2-6; 14)	3 (2-5; 15)
Medication (all indications)		
Total number of drugs/pt, mean	7.0	7.1
median (range)	7 (0 -17)	7 (1-19)

年齢: 72歳

罹病期間: 10年

DAS28: 4.43 vs 4.60

抗CCP: 53% vs 60%

GC使用歴: 47% vs 46%

MTX併用: 57% vs 68%

Bio併用: 16% vs 13%

多くは心血管系の合併症の治療を受けている。

ベースラインで61名がDMARDsの変更を行い, ランダム化後にはPSL群 60名とPBO群70名で変更。

Outcome

Online supplementary appendix Table s 3.

Open-label glucocorticoid (GC) treatment during trial.*

	all indications		for RA	
	prednisolone	placebo	prednisolone	placebo
per site				
<u>oral</u>	74	79	30	42
joints, bursae, tendons	43	46	26	27
intramuscular, subcutaneous	39	62	34	57
intravenous	4	2	0	0
total	160	189	90	126
patients	81	86	57	65
with substantial GC protocol deviations	7	12	4	9
mean events/pt			1.6	1.9
mean first administration (months after baseline)			13.0	8.5

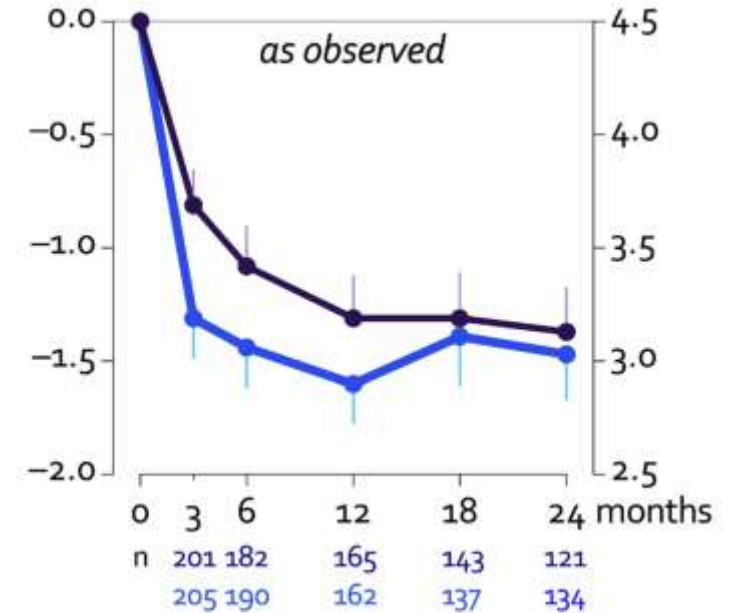
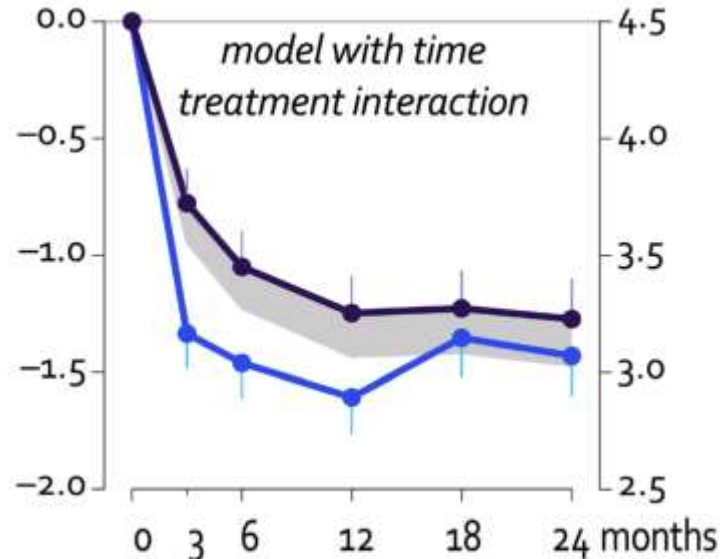
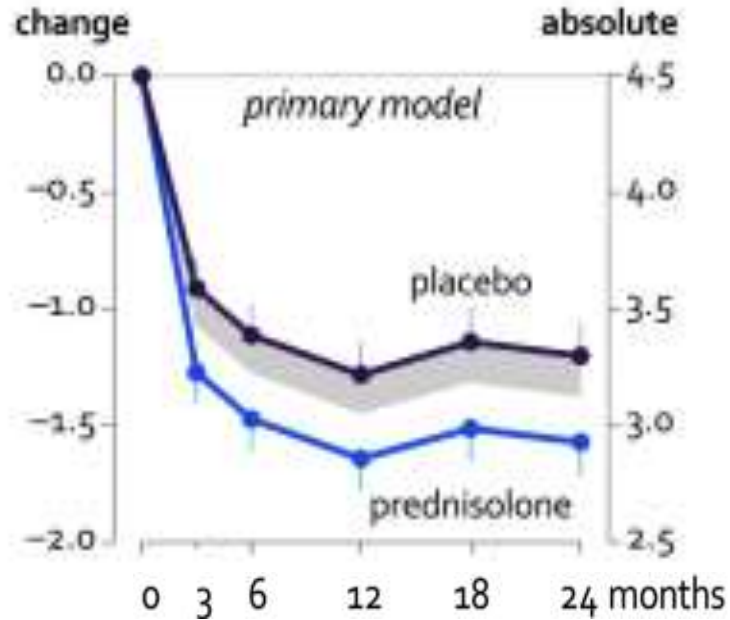
* prednisolone, n=221; placebo, n=223.

- PSL群 28名, PBO群 20名で疾患活動性低下に伴うPSL中止があった。
- 短期のGCレスキューを受けた患者数や回数はPBO群でわずかに多い。

Outcome

2年後にPSL群は, DAS28が0.37低下.

◆ Primary outcome



- 両群とも初めの3カ月で減少し, 1年で安定.
- 2年後にPSL群のDAS28はPBO群より0.37低い (95%CL 0.23, $p < 0.0001$).

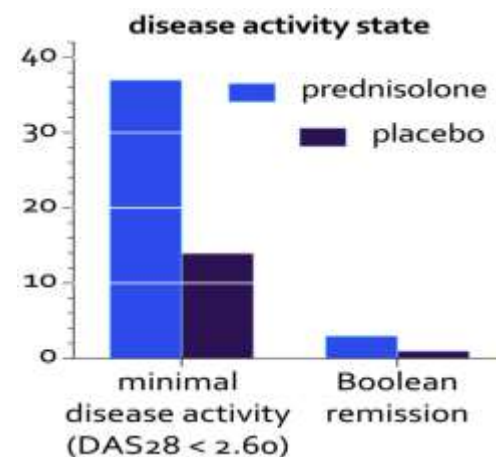
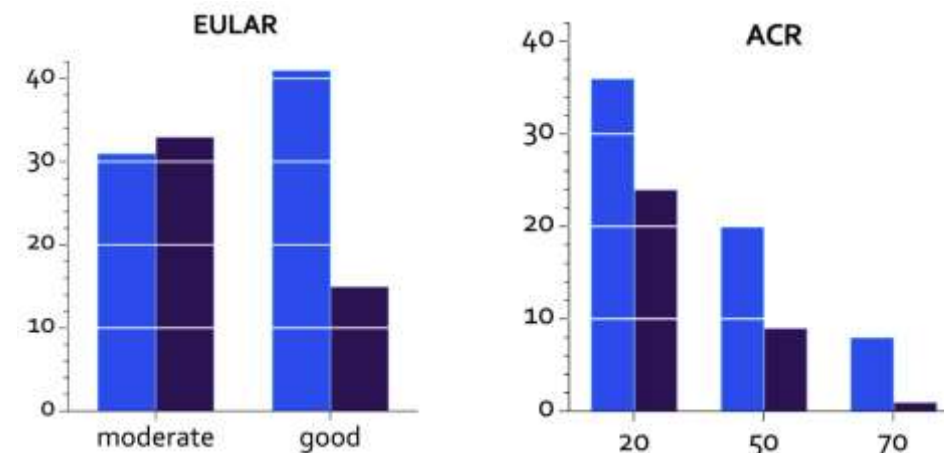
Outcome

PSLは最初の3ヵ月で効果が大きい。

3ヵ月時点の疾患活動性の評価

Table 2 Prednisolone is more effective than placebo: short-term (3 month) effects on disease activity in the per protocol population*

	Prednisolone (n=156)		Placebo (n=148)		Difference
	Baseline	Change	Baseline	Change	
DAS28					
Model†	4.40 (1.04)	-1.32 (1.06)	4.46 (0.99)	-0.76 (1.12)	-0.62(-0.44)‡
Unadjusted	4.40 (1.04)	-1.36 (1.14)	4.46 (0.99)	-0.73 (1.21)	
DAS components					unadjusted
ESR	28.5 (20.2)	-7.4 (15.9)	28.4 (20.7)	-2.2 (12.8)	-5.2
Tender joint count	4.9 (4.4)	-2.7 (3.6)	5.5 (4.7)	-2.1 (5.0)	-0.6
Swollen joint count	2.9 (3.3)	-2.1 (3.2)	3.3 (3.5)	-1.6 (3.2)	-0.5
Patient global ass.	5.6 (2.4)	-1.7 (2.8)	5.2 (2.2)	-0.6 (2.5)	-1.1
Other core set					
Pain	5.4 (2.5)	-1.7 (2.7)	5.1 (2.3)	-0.7 (2.5)	-1
Fatigue	5.1 (2.6)	-0.8 (2.4)	4.8 (2.8)	-0.4 (2.2)	-0.4
Physician global ass.	4.4 (2.0)	-2.0 (2.2)	4.5 (2.0)	-1.5 (2.2)	-0.5
HAQ	1.2 (0.7)	-0.2 (0.5)	1.1 (0.7)	0.0 (0.4)	-0.2
CRP (mg/L)	9.1 (13.4)	-3.5 (13.6)	10.1 (13.8)	-2.1 (11.9)	-1.4
SDAI	18.7 (8.7)	-8.7 (7.9)	19.5 (9.4)	-6.2 (9.2)	-2.5
CDAI	17.7 (8.6)	-8.4 (7.5)	18.5 (9.2)	-6.1 (9.0)	-2.3
Response §					
EULAR					NNT
Good		63 (41)		22 (15)	41
Moderate		48 (31)		47 (33)	-1
None		43 (28)		75 (52)	-14
ACR§					
20		53 (36)		33 (24)	12
50		30 (20)		13 (9)	17
70		12 (8)		2 (1)	14.9
State					
Minimal disease		57 (37)		20 (14)	37
Boolean remission		5 (3.2)		1 (0.7)	4



いずれの評価基準でも一貫して疾患活動性は低下

Outcome

PSL群で有害事象が相対リスク 1.24倍が多い。

◆ Primary outcome

Table 4 More AESI in prednisolone patients; safety population

	Prednisolone (n=224)		Placebo (n=225)	
Number of patients with at least one AESI *	134 (60%)		111 (49%)	
SAE only	25		25	
Other AESI only	79		65	
SAE and other AESI	30		21	
By organ class (per 100 person-years) †	SAE	Other AESI	SAE	Other AESI
Cardiac disorders‡	1.7	0.0	2.2	0.0
Eye disorders	0.0	3.1	0.6	2.0
Gastrointestinal disorders	1.7	1.7	0.6	2.0
Infections and infestations§	7.3	35.0	4.5	25.6
Injury, poisoning and procedural complications	0.8	4.0	1.7	2.2
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)¶	2.5	1.1	2.0	0.3
Nervous system disorders	2.0	0.0	2.5	0.3
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2.0	2.5	0.8	0.6
Other	4.5	2.3	2.8	1.4
Total	23	55	18	39
By protocol-defined category				
Infection	26	124	16	91
Urinary tract	4	49	4	29
Pneumonia	2	17	2	13
Other	20	58	10	49
Cardiovascular‡	8	2	6	0
Symptomatic fracture**	2	11	4	6
New onset				
Hypertension	1	4	0	7
Diabetes mellitus	0	2††	0	1††
Cataract	0	7	2‡‡	6
Glaucoma	0	1	0	3
Other§§	43	43	35	26
Total	80	194	63	140

特定の有害事象はPSL群 (60%)で、PBO群 (49%)より多かった (adjusted relative risk 1.24, 95% CL 1.04, p=0.02).

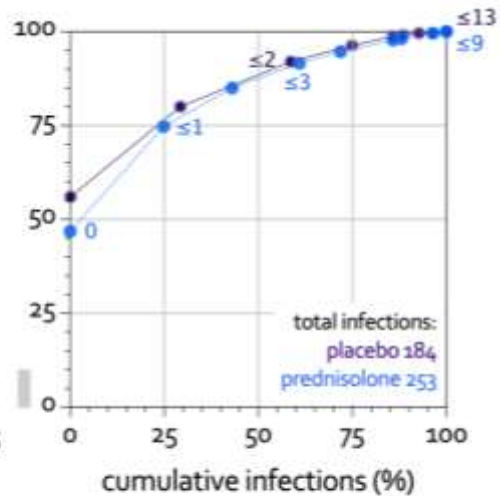
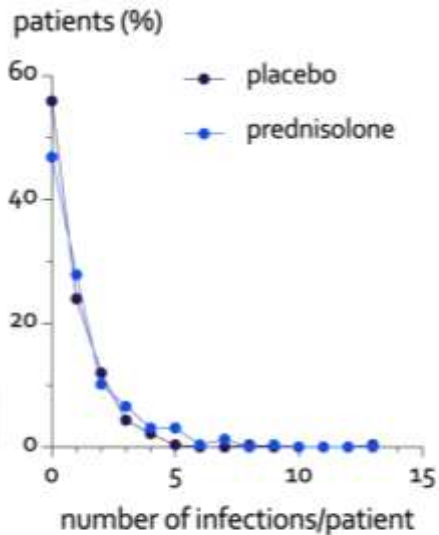
重篤な有害事象 (SAE)に差はない。

有害事象は感染症が多い。

GC特有の有害事象はまれ。

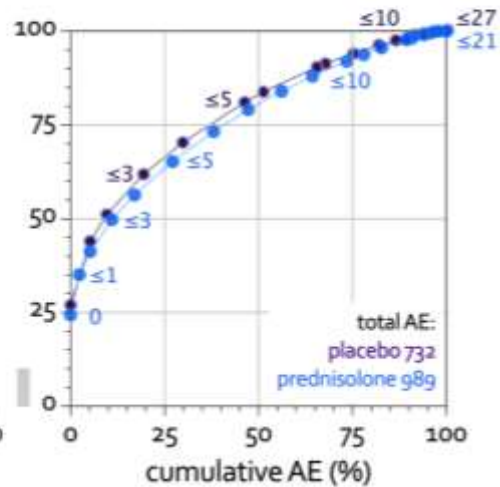
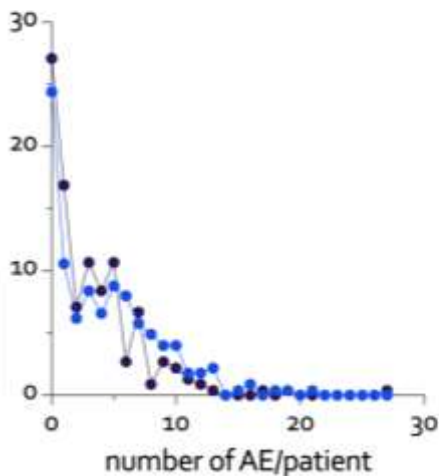
Outcome

患者 1 人当たりの有害事象イベント



感染症

PSL群もPBO群も，感染症罹患数 ≤ 1 は患者の75%であり，全体感染数の25%である。
50%は感染症の有害事象はない。



有害事象

PSL群もPBO群も， $3 \leq$ の有害事象は50%で経験され，全体の10%である。

Outcome

◆ secondary outcome

関節損傷の進行はPSL群で遅い.

Table 3 Prednisolone is more effective than placebo: long-term effects on disease activity state and damage (24 months, modified ITT population)

Prednisolone (n=221)		Placebo (n=223)				
Disease activity state†		During study		NNT		
Patients with at least one occurrence of:						
Minimal disease activity	62 (44)		35 (26)		5.6	
Lasting ≥ 6 months	64 (29)		39 (17)		8.3	
Remission	25 (17)		20 (15)		50	
Lasting ≥ 6 months	15 (7)		12 (5)		33	
Damage	baseline	change	baseline	change	difference in change ‡	p
n	200	132	206	125		
<i>Total score</i>						
Mean (SD)	20.0 (34.6)	0.3 (1.0)	17.2 (33.4)	1.9 (6.4)	1.7 (0.7)	0.003
Median (Q1; Q3)	7 (2; 20)	0 (0; 0)	6 (2; 15)	0 (0; 1)		
(Min; max)	(0; 196)	(-4; 4)	(0; 276)	(-1; 64)		
<i>Erosions</i>						
Mean (SD)	8.6 (17.7)	0.1 (0.6)	7.3 (17.7)	0.7 (1.9)		
Median	3	0	2	0		
<i>Joint space narrowing</i>						
Mean (SD)	11.5 (18.2)	0.2 (0.7)	9.9 (16.5)	1.2 (5.0)		
Median	4	0	5	0		
Patients with no damage	21 (11)		21 (10)			
<i>Progression (total score)</i>						
Negative		14 (11)		2 (2)		
Zero		88 (67)		84 (67)		
1-4 point/year		30 (23)		27 (22)		
≥5/year		0 (0)		12 (10)		

関節損傷の進行 (total score, change)

PSL群で1.7点低い (95%CL 0.7, p=0.003).

年間で5点以上の進行はPSL群で認めなかった.

Outcome

◆ secondary outcome

骨密度と骨折の評価

腰椎の骨密度はPSL群で1%減少し, PBO群で3%で上昇. 大腿骨頸部は両群で変化なし.

Table 5 Small differences in bone health between prednisolone-treated and placebo-treated patients after 2 years

	Prednisolone		Placebo		Difference	p
	Baseline	Change	Baseline	Change		
Bone mineral density* n	220	142	221	135		
Lumbar spine						
g/cm ²	1.06 (0.21)	-0.01 (0.08)	1.03 (0.19)	0.03 (0.08)	0.04 (0.02)	< 0.0001
T-score	-0.48 (1.70)	-0.07 (0.58)	-0.71 (1.60)	0.19 (0.63)	0.27 (0.15)	
Total hip						
g/cm ²	0.85 (0.14)	0.00 (0.11)	0.86 (0.16)	0.00 (0.05)	0.00 (-0.02)	0.40
T-score	-1.14 (0.99)	-0.04 (0.59)	-1.09 (1.06)	-0.01 (0.37)	-0.04 (0.06)	
Fracture† n	211	120	220	124	relative risk	
Spine compression (imaging)	68 (32)	23 (19)	78 (36)	19 (15)	1.28 (0.88)	0.14
n	224		225			
	SAE	other AESI	SAE	other AESI		
Symptomatic, total‡	2	11	4	6		
Vertebral	0	4	2	2		
Pelvis	2	1	0	0		
Hip	0	0	1	0		
Foot	0	4	0	1		
Arm/hand	0	2	0	3		
Multiple limb	0	0	1	0		

骨折総数はPSL群で僅かに高かったが,新規の圧迫骨折数に有意差なし (相対リスク1.28倍, P=0.14).

Discussion

- 3ヵ月での反応や関節損傷進行抑制の効果パターンは, Bioの臨床試験で見られるものと似ている.
- 高価な薬剤や自己注射を避けた高齢者が影響して, Bio併用は20%以下であり, 試験結果へのBioの影響は少ない.
- Bioは副作用による中止がPBO群より多いが, 本研究はPSL群とPBO群と中止率は同等.
- CZPの感染症発生率⁶⁾を本研究のPSL群を比較すると, CZPの方が高い.
- 低用量GCの副作用は, 他のDMARDsと同じように考えるべき.

Discussion

- 本研究結果は, これまでの研究で指摘されていたGCの副作用とは逆であった⁷⁾.
- これまでの研究では, Channelling Biasが指摘されており解釈が困難. Channelling bias: より活動性の高いRAを優先的にGCで治療して, 後に活動性の低いRAと転帰を比較する.
- このバイアスはフォローアップ期間が長くなる程大きくなり, 大きくなれば傾向スコアマッチングなどの統計テクニックでの補正が難しくなる.

Discussion

◆ Strength

- 高齢RAの標準治療にGCを追加して長期的な効果を示した初のRCT.
- サンプル数が多い.
- 有害事象が詳細に記録された.

◆ Limitation

- COVID-19の影響でデータの欠損が多い.
- PBOの効果反応も大きく, GC短期投与などの交絡因子が関係.
- 片側検定, プロトコールの変更.
- 長期フォローとしては2年間は短い.