

ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update

Sofia Ramiro ,^{1,2} Elena Nikiphorou ,^{1,3} Alexandre Sepriano ,^{1,4}
Augusta Ortolan ,⁵ Casper Webers ,⁶ Xenofon Baraliakos,⁷
Robert B M Landewé ,^{8,9} Filip E Van den Bosch ,^{10,11} Boryana Boteva,¹²
Ann Bremander,^{13,14} Philippe Carron ,^{10,11} Adrian Ciurea ,¹⁵
Floris A van Gaalen ,¹ Pál Géher,¹⁶ Lianne Gensler,¹⁷ Josef Hermann,¹⁸
Manouk de Hooge ,¹⁰ Marketa Husakova,¹⁹ Uta Kiltz ,⁷
Clementina López-Medina ,^{20,21} Pedro M Machado ,^{22,23,24}
Helena Marzo-Ortega,²⁵ Anna Molto ,²⁶ Victoria Navarro-Compán ,²⁷
Michael J Nissen ,²⁸ Fernando M Pimentel-Santos,⁴ Denis Poddubnyy ,²⁹
Fabian Proft ,²⁹ Martin Rudwaleit ,³⁰ Mark Telkman,³¹
Sizheng Steven Zhao ,³² Nelly Ziade ,^{33,34} Désirée van der Heijde ,¹

膠原病・リウマチ内科 ジャーナラルクラブ

2022/11/22 岡秀樹

2016年からの主な変更点

Recommendation 5. NSAIDs継続投与→効果ないならon demandでの使用を推奨.

Recommendation 9. TNFiが第1選択薬→TNFiとIL-17i, (JAKi)が横並びになった.

Recommendation 10. ブドウ膜炎とIBDに対してモノクローナル抗体のTNFi,
乾癬があればIL-17iを推奨.

Recommendation 11. 治療反応が悪ければ診断を再考, FMやdepression, OAを評価.

Recommendation 12. first b/ts DMARDに失敗すれば, 別のTNFi, IL-17i, JAKiに変更 (横並び).

- 活動性指標にはASDAS (> BASDAI) を強調

Method

欧米16カ国から33名が参加+5名を公募.

2016年と比較して52%が新メンバー.

2022年1月1日までに発表された論文をsystemic literature review (SLR).

まず, 2022年2月にSLRが提示され議論された.

the overarching principles (OAPs) and recommendationsには, SLRのエビデンスと専門家の意見も考慮された.
有効性と安全性が同等なら, 特にコスト面を重要視した.

Recommendationは, 匿名投票による正式な投票が行われた.

1回目の投票は75%以上 (2回目は67%以上, 3回目は50%以上) が賛成になればコンセンサスに達したとした.

複数回の投票が必要な場合は, 投票と投票の間に議論を行い, 練り直した.

終了後, 運営委員会によりOxford Center for Evidence Based Medicineの基準に従いSLRから導き出されたlevels of evidence (LoE), grades of recommendation (GoR)が, 各Recommendationに行われる.

最後に, タスクフォースの各メンバーはオンライン調査 (0 = 全く同意しない, から10 = 完全に同意する) で, level of agreement (LoA) を匿名で回答した.

LoAの平均値と標準偏差, および 8 以上の同意の割合が示された.

Result

Overarching principles

Overarching principles	LoA (0–10)	
	Mean (SD)	% with score ≥8
A axSpA is a potentially severe disease with diverse manifestations, usually requiring multidisciplinary management coordinated by the rheumatologist.	9.8 (0.4)	100
B The primary goal of treating the patient with axSpA is to maximise health-related quality of life through control of symptoms and inflammation, prevention of progressive structural damage, and preservation/normalisation of function and social participation.	9.8 (0.5)	100
C The optimal management of patients with axSpA requires a combination of non-pharmacological and pharmacological treatment modalities.	9.8 (0.5)	100
D Treatment of axSpA should aim at the best care and must be based on a shared decision between the patient and the rheumatologist.	9.5 (1.8)	97
E axSpA incurs high individual, medical and societal costs, all of which should be considered in its management by the treating rheumatologist.	9.5 (0.9)	94

- A. axSpAは多様な症状を呈する重症化する可能性のある疾患であり、通常はリウマチ専門医が診療して総合的な管理が必要。
- B. axSpAの治療の第一目標は、症状や炎症のコントロールし、構造的損傷の進行を防止、身体機能の維持/正常化、社会活動への参加を通じて、健康関連のQOLを最大化することである。
- C. axSpA の最適な管理には、非薬物療法と薬物療法の併用が必要である。
- D. axSpAの治療は、最適なケアを目指すべきであり、それは患者とリウマチ専門医の共同決定に基づかなければならない。
- E. axSpA は、個人、医療、社会的に高いコストがかかるため、治療するリウマチ専門医はそのすべてを考慮に入れて管理しなければならない。

Recommendations	Level of evidence/grade of recommendation*	
1 The treatment of patients with axSpA should be individualised according to the current signs and symptoms of the disease (axial, peripheral, extramusculoskeletal manifestations) and the patient characteristics including comorbidities and psychosocial factors.	5/D	9.6 (0.8) 97

SpA患者の治療は、現在の徴候や症状 (axial, peripheral, EMM), 併存疾患や心理社会的要因を含む患者の特徴に応じて個別に行う必要がある。

- AxSpA の症状は不均一であり、個々の疾患特性や患者のニーズにより意思決定を共有することを核とし、個人に合わせた治療アプローチが必要である。
- 特に、治療を決定する際に、リウマチ専門医は、axial, peripheral, EMMといった異なるSpA症状の存在とその程度について情報を得る必要がある。
- タスクフォースは、何よりもまず、axSpAの診断はリウマチ専門医が行う、あるいは確認することが重要であると考えた。
- axSpAの臨床診断は、臨床症状に基づいて臨床検査や画像検査を併用し、より可能性の高い他の診断を除外することが出発点であり、分類基準 (例, ASAS axSpA分類基準)に基づいてはならない。
- 分類基準を満たすことは、均質な患者集団を研究対象とするために用いられるが、診断には不向きである。
- EMMsは現在、ぶどう膜炎、乾癬、IBDを指す用語として使用されている。

	Recommendations	Level of evidence/grade of recommendation*		
2	Disease monitoring of patients with axSpA should include patient-reported outcomes, clinical findings, laboratory tests and imaging, all with the appropriate instruments and relevant to the clinical presentation. The frequency of monitoring should be decided on an individual basis depending on symptoms, severity and treatment.	5/D	9.5 (1.1)	97

axSpA患者の疾患モニタリングには、患者報告アウトカム (PRO)、臨床所見、検査、画像診断が含まれ、すべて適切な機器を用い、臨床像に関連したものであるべきである。モニタリングの頻度は、症状、重症度、治療に応じて個別に決定されるべきである。

- ASDASが疾患活動性の評価に最も適した指標、axSpA患者のモニタリングに推奨。ASDASは、CRPを用いた炎症性の指標を含み、患者の視点のみを反映すBASDAIとは対照的にバランスのとれた指標。ASDASは、椎体骨棘形成と関連することが示されており、BASDAI単独では構造的な障害進行との関連はない。ASDASでは、疾患活動性状態や改善・悪化基準を定義するために特定のカットオフ値が検証されている。
- モニタリングのASASコアセットは、疼痛、疲労、朝のこわばり、身体機能 (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)、関節腫脹、脊椎可動域、EMMの評価などのPROを収集する質問表が含まれる重要な指針。
- 仙腸関節や椎体MRIはaxial病変の評価に用いられるが、臨床的な疾患活動性の指標とMRIによる炎症との関連はわずかである。モニタリングのために日常的なMRIの撮影はコストの面からも推奨されない。
- 脊椎X線は構造的な損傷評価を行える。椎体骨棘形成はより多くの椎体骨棘形成を予測する予後的な価値がある。しかし、構造的損傷は緩徐なため2年以上の間隔を空ける必要がある。

	Recommendations	Level of evidence/grade of recommendation*	
3	Treatment should be guided according to a predefined treatment target.	5/D	9.0 (1.2) 85

治療は、あらかじめ設定された治療目標に従って行われるべきである。

- axSpAで、ASDASが高ければ高いほど、より多くの椎体骨棘が形成されるというエビデンスがあり、ASDASは適切な治療ターゲットであると言える。
- その後、TICOSPAというT2T試験が行われ、ASDAS < 2.1をターゲットとしたT2Tは、その試験の主要エンドポイントであるASAS-HI \geq 30%の改善において通常ケアと有意差はないことが示され、negative studyであった。しかし、T2Tは副次的なアウトカムで一定の効果を示した。このようにaxSpAにおけるT2Tの真の有効性は、いまだ不明な点が多い。
- タスクフォースは、治療目標のガイダンスとして使用されるべきであるが、免疫抑制治療の強化は、医師と患者が残存する炎症活性の存在を確信し、他の要因がその強化を妨げない場合にのみ行うべきであることを強調した。

	Recommendations	Level of evidence/grade of recommendation*		
4	Patients should be educated about axSpA and encouraged to exercise on a regular basis and stop smoking; physiotherapy should be considered.	2b /B (education, exercise) 5/D (stop smoking) 1a /A (physiotherapy)	9.8 (0.5)	100

axSpAに関する教育を行い、定期的な運動と禁煙を奨励すべきであり、理学療法も考慮すべきである。

- 運動はaxSpAの管理の基礎であり、薬理的治療とは別に、疾患の転帰に効果があることが証明。質的研究から、指導を受けた方がアドヒアランスが高いというエビデンスあり。理学療法、特に監視下での運動は自宅での運動よりも効果的である。注意すべきは、どの運動を行うのが最善であるかはわかっていない。
- 禁煙がaxSpAの予後に及ぼす効果について正式な調査は行われていないが、喫煙に伴う健康リスクはよく知られているため禁煙を推奨することは妥当である。

	Recommendations	Level of evidence/grade of recommendation*	
5	Patients suffering from pain and stiffness should use an NSAID as first-line drug treatment up to the maximum dose, taking risks and benefits into account. For patients who respond well to NSAIDs, continuous use is preferred if needed to control symptoms.	1a/A	9.5 (0.8) 97

痛みとこわばりに悩む患者は、リスクと利益を考慮しながら、第1選択薬として最大量までNSAIDを使用すべきである。NSAIDsがよく効く患者には、症状をコントロールするために必要であれば、継続的に使用することが望ましい。

- NSAIDsは、axSpAにおける薬物療法の第一選択薬。
タスクフォースは、症状のコントロールに必要な場合にのみ、オンデマンドでNSAIDsを継続使用することを支持する。症状コントロールのために継続的な使用が必要でない場合は、長期使用のリスクを考慮し、オンデマンドのNSAIDs治療を優先すべき。
- NSAIDsの継続的な使用に関する決定は、症状のコントロールのみに基づくべきであり、構造的な疾患の進行を抑制する試みには基づいていないことを強調する。

	Recommendations	Level of evidence/grade of recommendation*		
6	Analgesics, such as paracetamol and opioid-(like) drugs, might be considered for residual pain after previously recommended treatments have failed, are contraindicated, and/or poorly tolerated.	5/D	8.9 (1.4)	79

パラセタモールやオピオイド系薬剤などの鎮痛剤は、NSAIDsが無効、禁忌、忍容性が低い場合に残存痛に対して検討される。

この推奨は専門家の意見に基づくものであるが、axSpAにおける鎮痛薬の臨床試験が不足している。オピオイド系薬剤の短期使用は、リスク・ベネフィットの観点から許容されるが、長期使用には注意が必要であり、一般に推奨されない。

この推奨は、axSpAでの有効性が証明されておらず、中毒のリスクを伴うものでありすべての推奨の中で最も低いLoAにも反映されている。

Recommendations		Level of evidence/grade of recommendation*		
7	Glucocorticoid injections directed to the local site of musculoskeletal inflammation may be considered. Patients with axial disease should not receive long-term treatment with systemic glucocorticoids.	2/B (injections) 5/D (long-term systemic GCs)	9.6 (0.8)	100

筋骨格系炎症のある局所部位にGC注射を考慮してもよい。
Axial病変のある患者は、GCによる長期的な治療を受けてはならない。

GC注射は、axSpA患者の関節炎や付着部炎に対して研究されていないにもかかわらず、タスクフォースのメンバーは有効であるという意見を持っている。

純粋なaxial病変に対するGC投与に関しては、短期間のGCに関するエビデンスが存在するのみ。2つの研究では、短期間の高用量GC (50mg/日または60mg/日を24週間かけて漸減) は、純粋なaxial病変の患者の徴候と症状に対して中程度の効果を有することが示唆されている。

axial病変におけるGCの長期使用に関するデータは不足し、副作用からタスクフォースはaxial病変に対するGCの慢性使用を支持しない。

Recommendations		Level of evidence/grade of recommendation*		
8	Patients with purely axial disease should normally not be treated with csDMARDs; sulfasalazine may be considered in patients with peripheral arthritis.	1a/A (sulfasalazine, methotrexate) 1b/A (leflunomide) 4/A (other csDMARDs) 1a/A (sulfasalazine peripheral disease)	9.6 (0.9)	94

軸索病変に限局される患者は, csDMARDsによる治療を受けるべきではない。
末梢性関節炎の患者には, SASPを考慮することができる。

- SASP, MTX, LEFなどのcsDMARDsはaxial病変に限局される患者には推奨されない。
しかし, csDMARDsを用いた試験結果の解釈にはlimitationがあり, 臨床試験や検証された結果も乏しい。
- NSAIDsが無効で, axial病変に限局する患者の治療オプションはbDMARDsまたはtsDMARDsだが, 高価である。
- タスクフォースは, csDMARDsは通常使用しないことを強調し, OAPsに沿ったものであり, 患者との共同決定である限り, 例外的に使用する余地を与えることで合意した。
- 末梢性関節炎患者は, サブグループで有効性が証明されているSASPが優先される。

	Recommendations	Level of evidence/grade of recommendation*		
9	TNFi, IL-17i† or JAKi‡ should be considered in patients with persistently high disease activity despite conventional treatments (figure 1); current practice is to start a TNFi or IL-17i.	1a/A	9.2 (1.2)	94

従来の治療にもかかわらず高い疾患活性が持続する患者には、TNFi, IL-17i または JAKi を考慮；現在の診療では、TNFi または IL-17i を開始。

- CRP上昇とMRIでのSIJの炎症の存在は治療反応予測因子として重要。X線での仙腸関節炎の存在は、規制当局の承認を得るのに必要。
- 高い疾患活動性はASDAS \geq 2.1とする。
- TNFi, IL-17i, JAKiの全ては臨床試験で有効性が確認されているが、優先順位を付けることは困難。
- “current practice”では、TNFi or IL-17iから開始することが、使用経験の長さ、EBMの豊富さ、安全性から優先されている。
- JAKiは、r-axSpAに限ったRCTしかなく、RAと比べて年齢が低いことや心血管リスク因子が少ないことは関連しているかもしれないが、タスクフォースは1つ以上の心血管リスク因子を持つ65歳以上にJAKiの使用は制限することを推奨。

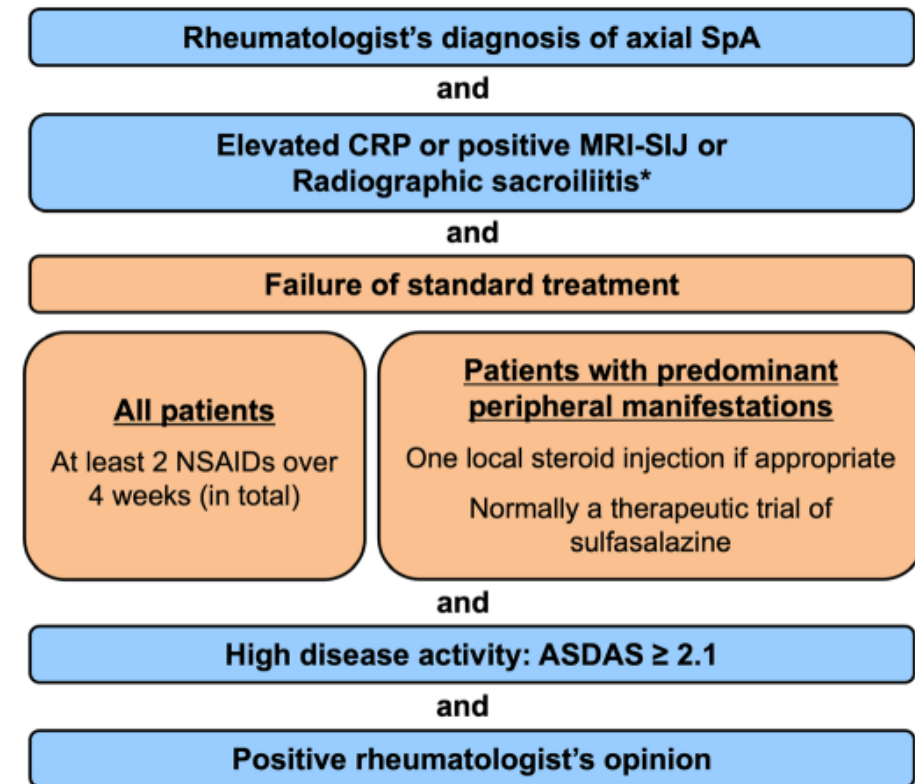


Figure 2 ASAS-EULAR recommendations for the treatment of patients with axial SpA with b/tsDMARDs. *Radiographic sacroiliitis

Recommendations		Level of evidence/grade of recommendation*	
9	TNFi, IL-17i† or JAKi‡ should be considered in patients with persistently high disease activity despite conventional treatments (figure 1); current practice is to start a TNFi or IL-17i.	1a/A	9.2 (1.2) 94

従来の治療にもかかわらず高い疾患活性が持続する患者には、TNFi, IL-17i または JAKi を考慮；現在の診療では、TNFi または IL-17i を開始。

[治療継続の基準]

少なくとも12週間の治療後、ASDAS ≥ 1.1 の改善と、リウマチ専門医からの継続の肯定的意見が重要。

治療を継続するかどうかの最終判断は、患者との共同決定で行われる。

BASDAI が治療開始の目安となっていれば、BASDAI の反応 (≥ 2.0) を用いることも可能。

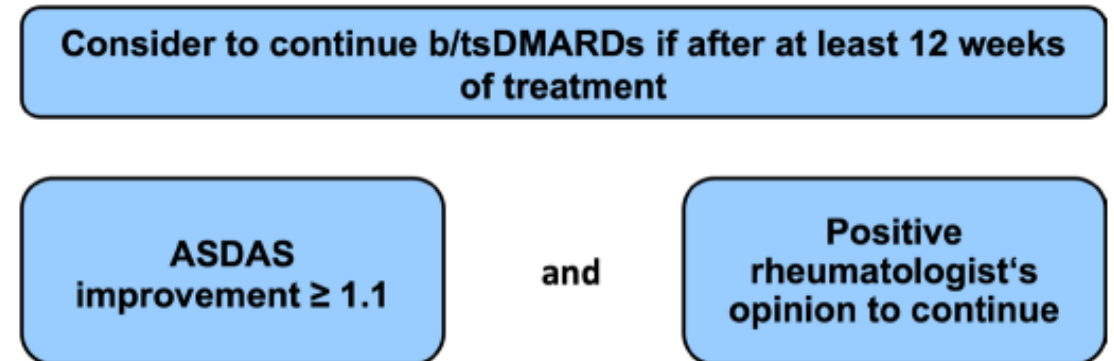


Figure 3 ASAS-EULAR recommendations for the continuation of b/tsDMARDs. ASAS, Assessment of SpondyloArthritis international

Recommendations		Level of evidence/grade of recommendation*	
10	If there is a history of recurrent uveitis or active IBD \S , preference should be given to a monoclonal antibody against TNF $\ $. In patients with significant psoriasis, an IL-17i may be preferred.	2b/B (uveitis, IBD) 1a/B (psoriasis)	9.1 (1.8) 97

再発性ぶどう膜炎や活動性IBDの既往がある場合は、TNFに対するモノクローナル抗体を優先的に使用すべき。尋常性乾癬のある患者には、IL-17i (IL-17Ai)が望ましい。

- ぶどう膜炎の既往 (頻繁にぶどう膜炎を発症し、最近も発症している)のある患者では、TNFのモノクローナル抗体 (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab) がぶどう膜炎の再発防止に有効であることが示され、Etanerceptでは矛盾した結果となった。
また、モノクローナル抗体の方がEtanerceptやsecukinumabよりもぶどう膜炎の再燃予防に有効。
- secukinumabは非感染性ぶどう膜炎で試されたが失敗。
- これらのデータから、タスクフォースはぶどう膜炎再発の既往がある患者にはモノクローナル抗体を推奨する。
- IBDも同様に、TNFのモノクローナル抗体の有効性とEtanerceptおよびsecukinumabの有効性は欠如。
IL-17iは活動性のIBD患者には禁忌。

	Recommendations	Level of evidence/grade of recommendation*		
11	Absence of response to treatment should prompt re-evaluation of the diagnosis and consideration of the presence of comorbidities.	5/D	9.5 (0.8)	97

治療が奏功しない場合は、診断の再評価と併存疾患の有無を検討する必要がある。

- 臨床的効果が得られない場合、医師は患者を再評価するよう警告を発するべきであり、別の免疫抑制療法にそのまま切り替えるのではなく、以前の診断が本当に正しかったかどうかを疑うことが賢明である。
- 線維筋痛症、うつ病、変形性関節症などの併存疾患の存在は、特にPRO指標のみで評価した場合、より高い疾患活動性の認識と、より悪い治療成績と関連する。

Recommendations		Level of evidence/grade of recommendation*		
12	Following a first b/tsDMARD failure, switching to another bDMARD (TNFi or IL-17i) or a JAKi should be considered.	2b/B (TNFi after TNFi failure) 1b/A (IL-17i after TNFi failure) 5/D (all other switches)	9.3 (1.1)	88

最初のb/tsDMARDが無効となった場合、他のb/tsDMARD (TNFiまたはIL-17i)、またはJAKiへの切り替えを検討する。

- 最初のTNFiが無効な場合、すなわちTNFi-IR (TNFi insufficient responders)に対するTNFiのRCTは実施されていない。
- 観察研究によれば、TNFi-IRでも、2回目のTNFiは有効であるが、有効性のレベルは1回目のTNFiの場合より低くなる可能性がある。
IL-17iはTNFi-IRにも有効であるが、TNFi-Naveより有効性は低い (直接比較はsecukinumabのみ)。
bDMARD- IRからJAKiのデータは、得られていない。
IL-17i, JAKiの失敗後のTNFiの有効性に関するデータはない, JAKi失敗の場合のIL-17i、TNFiまたはIL-17i失敗の場合のJAKiに関するデータもない。
- 同じ作用機序での切り替えではなく、異なる作用機序間での切り替えの優位性を示すデータがないため、タスクフォースはいかなる切り替えも推奨することに合意した。

Recommendations		Level of evidence/grade of recommendation*		
13	If a patient is in sustained remission, tapering of a bDMARD can be considered.	1a/B (TNFi), 5/D (IL-17i)	9.1 (1.2)	82

持続的寛解にある場合, bDMARD の漸減を検討することができる.

- bDMARD の突然の中止は, 高い割合で再燃を引き起こす可能性があること, 漸減は治療効果を維持するのに有効であることが示されている.
- axSpAにおけるCZPの二重盲検試験では, 継続, 漸減, 中止のすべて直接比較し, 継続または漸減は, 中止に比べて, フレアのリスクが有意に低いことが示された.
- 持続的寛解は正式には定義されていないが, ASDASのinactive diseaseまたはlow disease activityを使用することができる.
- “持続的”も定義されていないが, タスクフォースは, 漸減治療を開始する前に, 最低限6カ月間の寛解状態にあること強調する.
- IL-17i については, ixekizumabの休薬により高い割合で再燃が見られたという 1 件の試験のみで, JAKi の休薬や漸減に関するデータはない.

	Recommendations	Level of evidence/grade of recommendation*		
14	Total hip arthroplasty should be considered in patients with refractory pain or disability and radiographic evidence of structural damage, independent of age; spinal corrective osteotomy in specialised centres may be considered in patients with severe disabling deformity.	4/C	9.5 (0.8)	97

股関節全置換術は、年齢に関係なく、難治性の疼痛や障害を有し、X線写真で構造的損傷が確認された患者に対して検討されるべきである。

専門施設での脊椎矯正骨切り術は、重度の障害性変形を有する患者において検討されうる。

- 股関節の障害はaxSpA患者において頻繁に起こる問題であり、症候性の関節破壊は、患者の年齢に関係なく、股関節全置換術を検討する必要がある。特に若い患者では、セメントレス人工関節が好まれる。

	Recommendations	Level of evidence/grade of recommendation*		
15	If a significant change in the course of the disease occurs, causes other than inflammation, such as a spinal fracture, should be considered and appropriate evaluation, including imaging, should be performed.	5/D	9.6 (0.9)	97

疾患の経過に重大な変化が生じた場合、脊椎骨折など炎症以外の原因を検討し、画像診断を含む適切な評価を行うべきである。

- 特に脊椎強直症では、脊椎骨折を疑うべきである。
- 骨折は軽微な外傷であっても起こりやすく、一般の人の脊椎骨折と比較して、通常より悪い転帰をたどることになる。
- 疑われる場合、MRI/CTなどの適切な画像診断を行うべきであり、経験豊富な脊髄外科医に相談する必要がある場合もある。