

膠原病 Journal Club

2023/1/10 住友

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update

[Ann Rheum Dis. 2022 Nov 10;ard-2022-223356.
Online ahead of print.]

Overreaching principles		LoE	SoR	LoA	%LoA ≥8
A.	RA 患者の治療は最善のケアを目指すべきであり, 患者とリウマチ専門医との間で共有された決定に基づく必要がある.	n.a.	n.a.	10 ± 0	100
B.	治療の決定は, 疾患の活動性, 安全性の問題, および併存疾患や構造的障害の進行などの他の患者要因に基づいて行われる.	n.a.	n.a.	9.9 ± 0.4	100
C.	リウマチ専門医は, RA 患者のプライマリケアを行うべき専門医である.	n.a.	n.a.	9.8 ± 0.9	96
D.	患者は, RA の不均一性に対処するために, 作用機序の異なる複数の薬剤を利用する必要がある. 彼らは生涯を通じて複数の連続した治療が必要とするかもしれない.	n.a.	n.a.	9.8 ± 0.6	100
E.	RA は, 個人的, 医療的, および社会的に高いコストを要するため, 治療を行うリウマチ専門医はその管理を考慮する必要がある.	n.a.	n.a.	9.7 ± 0.6	100

2019年と同じ

Recommendations		LoE	SoR	LoA	%LoA ≥8
1.	RA と診断されたら, ただちにDMARD による治療を開始する必要がある.	1a	A	9.9 ± 0.2	100
2.	治療は, 全ての患者の持続的寛解または低疾患活動性を目標とするべきだ.	1a	A	9.8 ± 0.4	100
3.	活動性疾患ではモニタリングを頻繁に行う必要がある (1~3 か月毎). 治療開始後3ヶ月以内に改善が見られない場合, または6か月までに治療目標が達成されない場合, 治療を調整する必要がある.	2b	B	9.5 ± 0.7	98
4.	MTX は最初の治療戦略の一部であるべきだ.	1a	A	9.6 ± 0.8	96
5.	MTX に対する禁忌 (または早期の不耐性) の患者では, (最初の) 治療戦略の一部としてLeflunomideまたはSASPを考慮する必要がある.	1a	A	9.1 ± 1.2	94
6.	短期 のグルココルチコイドの併用は, csDMARD を開始または変更する際に, さまざまな用量や投与手段で考慮する必要がある. しかし, 臨床的に可能な限り速やかに漸減し, 中止する べきだ.	1a	A	9.3 ± 1.2	92

- 赤字は2019年にはなかった記載.
- **短期間 = 3ヶ月以内**

Recommendations		LoE	SoR	LoA	%LoA ≥ 8
7.	最初の csDMARD で治療目標が達成できず、 <u>予後不良因子</u> がない場合、他の csDMARD を考慮するべきだ。	5	D	8.6 ± 1.4	83
8.	最初の csDMARD で治療目標が達成できず、 <u>予後不良因子</u> がある場合、bDMARD を追加するべきだ。 JAK阻害剤が考慮される場合は、関連する危険因子*を考慮しなければならない。	Efficacy: 1a; Safety: 1b	Efficacy: A; Safety: B	9.1 ± 1.1	92
9.	bDMARD および tsDMARD* は csDMARD を併用する必要がある。csDMARDs を併用できない患者では、IL-6阻害剤と tsDMARDs* が、他の bDMARDs と比較していくつかの利点がありうる。	Efficacy: 1a	Efficacy: A	9.2 ± 0.9	96
10.	bDMARD または tsDMARD* の治療が失敗した場合は、別の bDMARD または tsDMARD*+ を検討するべきだ。もし1つのTNF または IL-6R 阻害薬 が失敗した場合、別の作用機序の薬剤を投与するか、または2番目のTNF または IL-6R阻害薬++ を投与するかもしれない。	Efficacy: 1a/+5/++ 3; Safety: 1b	Efficacy: A/+D; Safety: B; IL-6R- inhibition:C	9.3 ± 0.8	98
11.	グルココルチコイド中止後も寛解が維持された場合、DMARDs の減量 (bDMARDs/tsDMARDs* and/or csDMARDs) が考慮されうる。	1b	A	9.3 ± 1.1	89

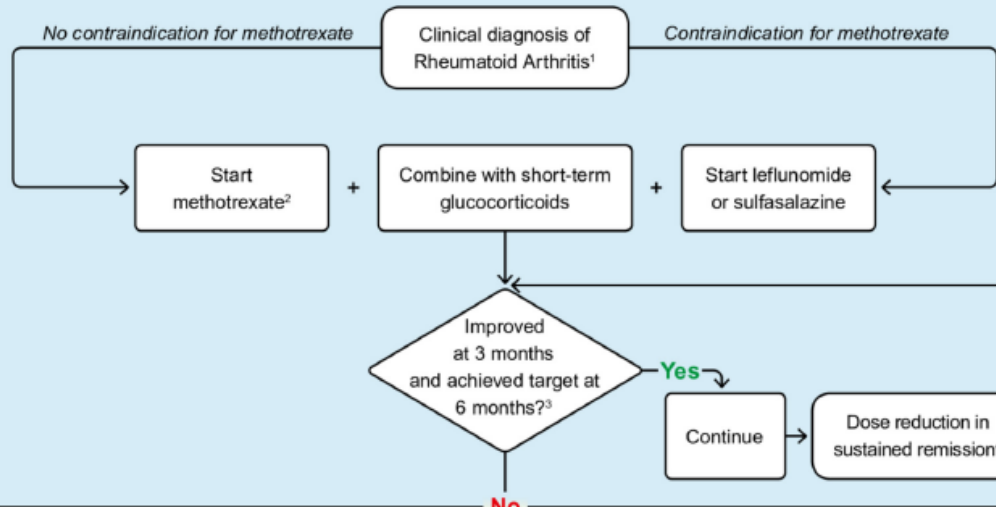
- 赤字は2019年にはなかった記載 (ORAL-Surveillance, Sarilumab).
- 以前の項目 (11, 12) が11にまとめられている。

用語の定義

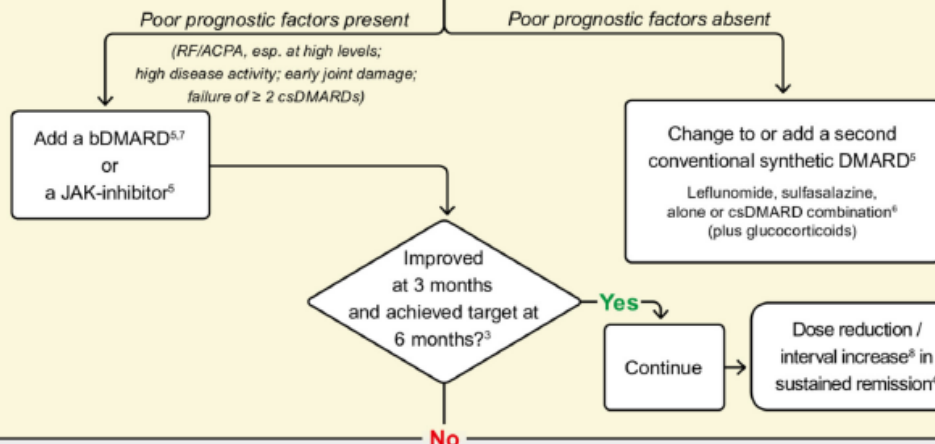
Poor prognostic factor	<ul style="list-style-type: none">• csDMARDによる治療にもかかわらず, 持続的な中程度または高度疾患活動性 (composite measureによる)• 急性期反応物質の高値• 腫脹関節が多い• RF および/または ACPA の存在 (特に高値)• 初期の骨びらの存在• 2つ以上の csDMARD の失敗
Low dose glucocorticoids	PSL \leq 7.5mg
Short-term	3ヶ月以内
Tapering	<ul style="list-style-type: none">• 薬剤投与量の減少または投与間隔の延長• 中止を含む場合があるが, ゆっくりと減らした後にのみ.
Remission	ACR-EULAR 寛解定義 (Booleanまたはindex-based); 持続的寛解: ACR-EULARで定義された6か月以上の寛解
Low disease activity	医療専門職による, 関節数を含む検証済みのcomposite measureによる低疾患活動性状態; 持続的な低疾患活動性: 6か月以上の低疾患活動性
Moderate, high disease activity	医療専門職による, 関節数を含む検証済みのcomposite measureによるそれぞれの疾患活動性状態

2019 治療algorithm

Phase I



Phase II



Phase III

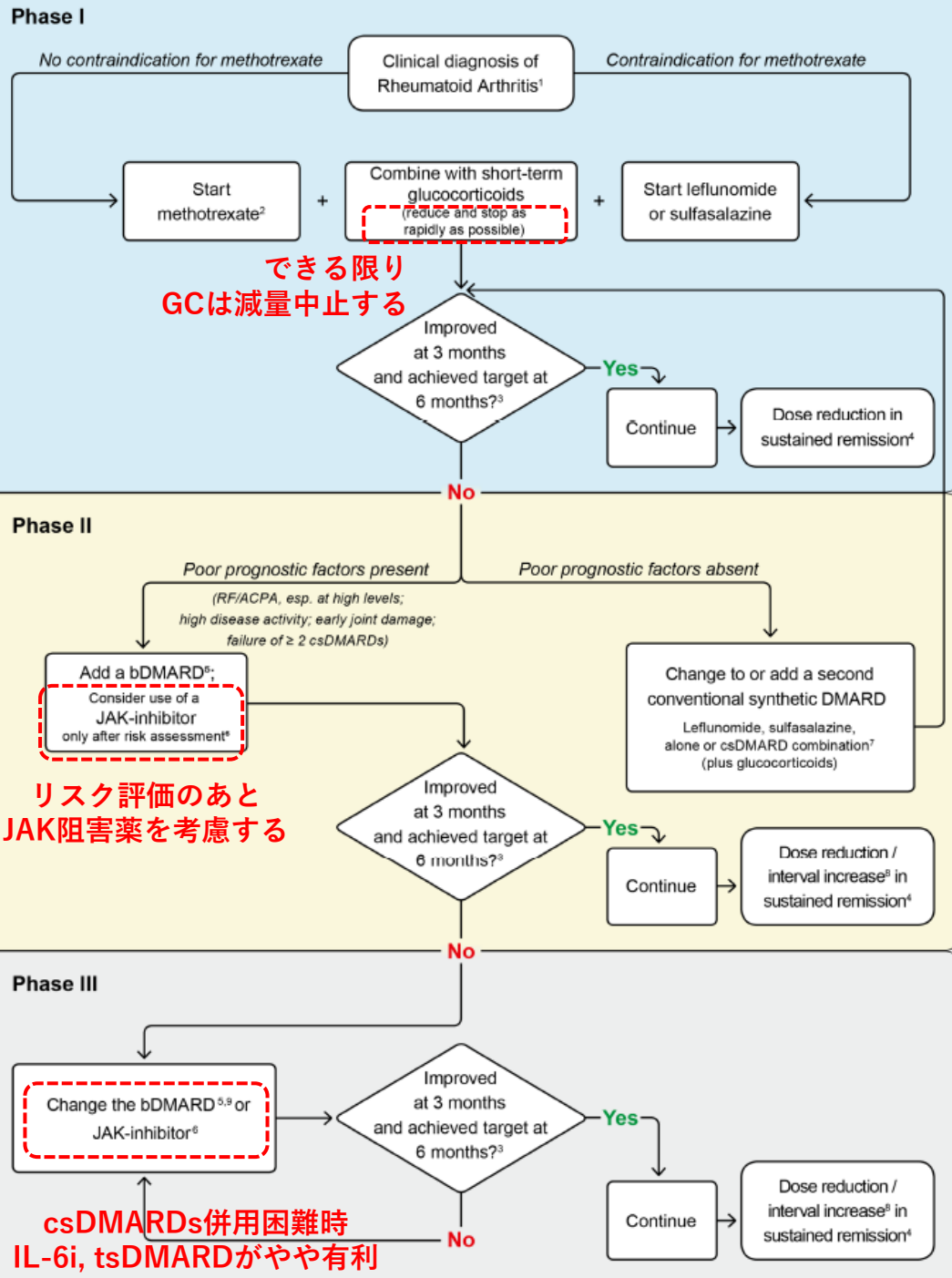


2022 治療algorithm

6. 短期のグルココルチコイドの併用は、csDMARD を開始または変更する際に、さまざまな用量や投与手段で考慮する必要がある。しかし、臨床的に可能な限り速やかに漸減し、**中止するべきだ**。

8. 最初の csDMARD で治療目標が達成できず、予後不良因子がある場合、bDMARD を追加するべきだ。**JAK阻害剤**が考慮される場合は、**関連する危険因子***を考慮しなければならない。

10. bDMARD または tsDMARD* の治療が失敗した場合は、別の bDMARD または tsDMARD*+ を検討するべきだ。もし1つのTNF または **IL-6R阻害薬**が失敗した場合、別の作用機序の薬剤を投与するか、または2番目のTNF または **IL-6R阻害薬++** を投与するかもしれない。



EULAR recommendation 2019との違い

GC減量中止についての強調：GC+MTXは初めの3-6ヶ月に限る。

- 「短期間」は3カ月以内と定義し、「漸減」でなく「中止」を強調。

JAK阻害薬のリスク評価の強調（MACEs, malignancy, 血栓）

- bDMARDsと同等の立場からの引き下げ。

GC減量中止についての強調 (6.)

- GC+ csDMARDs の有効性は bDMARDs+ MTXと同等 (CDAI寛解40%)
[NORD-STAR, BMJ 2020;371:m4328]
- GLORIA trialでは2年間の少量GCの有効性が示されたが, GC副作用出現に5年以上要することを考えると長期データが不十分 [ARD 2022;81:925–36.]
- csDMARDsが有効な3ヶ月以内にGCは中止する. また, bDMARDsを開始した時点でGCは中止する(不要, 感染リスク).
- Clinical trialでは24Mで90%中止しているが, real worldでは中止は50%
[Semin Arthritis Rheum 2010;40:2–14][ARD 2021;80:1522–9][ARD 2017;76:504–10].
- GC「中止」を強調すべきと判断され, 「短期間」は3カ月以内と定義し, 「漸減」の曖昧な表現から中止を強調する表現に変更された.

JAK阻害剤を処方する際の危険因子 (8.)

- 年齢65歳以上
- 現在または過去の喫煙
- その他の心血管危険因子（糖尿病, 肥満, 高血圧など）
- 現在または過去の悪性腫瘍の病歴（治療に成功した非黒色腫皮膚がんを除く）
- 血栓塞栓イベントの危険因子（心筋梗塞または心不全の病歴, 癌, 遺伝性の血液凝固障害, 血栓の既往, ホルモン避妊薬またはホルモン補充療法, 大手術を受けているまたは不動の患者）

MTX併用について (9.)

- MTX併用は、全てのbDMARDとtsDMARDの単剤療法と比較して有効性が高く、またbDMARDの免疫原性に対して有利である。
- bDMARDの効果を高めるためのMTX併用は、TNFiの場合はMTX 10mg/w程度で十分である [ARD 2015;74:1037-44][Arthritis Rheum 1998;41:1552-63]
- 単剤療法としては、IL-6阻害薬やJAK阻害薬がやや有利。

DMARDの完全な中止は推奨されない (11.)

- bDMARDs and/or csDMARDs を中止すると、ほとんどの患者で最終的に再燃するため、完全な中止は勧められない。
ABT [ARD 2015;74:19-26], TCZ [J Rheumatol 2013;40:1069-73], ETN [Lancet 2013;381:918-29]
- DMARD の漸減（減量かspacing）は、厳密な寛解状態が少なくとも 6 か月継続している場合にのみ開始されるべきである。
- 減量後に再燃したほとんどの患者（すべてではない）は、元の用量で再導入すると良好な状態に戻ることができる。