



Early infection risk in patients with systemic lupus erythematosus treated with rituximab or belimumab from the British Isles Lupus Assessment Group Biologics Register (BILAG-BR): a prospective longitudinal study



Mia Rodziewicz, Sarah Dyball*, Mark Lunt, Stephen McDonald, Emily Sutton, Ben Parker, Ian N Bruce, on behalf of the British Isles Lupus Assessment Group Biologics Register (BILAG-BR) consortium*

2023年7月11日

膠原病・リウマチ内科

岡秀樹

背景

- SLEで, GCs, csDMARDs, biologicsの使用は感染症のリスクをさらに高めると考えられている.
- British Isles Lupus Assessment Group Biologics Register(BILAG-BR)は, 主にRTXとBLMを使用したSLEのlarge U.K prospective observational cohort.
- 中等度から重度のSLEの約3分の2は, 併存疾患, 稀な臓器障害(NPSLE), 併用禁忌薬からランダム化試験の対象にはならない.そのためこれらの薬剤のReal worldでの安全性のデータは重要.
- RTX, BLM, 標準治療(IS)における重篤な感染症の割合を報告することを目的とした.

目的

[Study design and participants]

- 標準化された報告formを使用して, 英国の64のセンターから募集.
- 参加基準は, 5歳以上, 分類基準を満たす(1997ACR, 2012SLICC), 1年以内に新しい生物学的療法の開始, 1カ月以内に標準的なISの開始.
- 標準治療(SoC)群: MMF, CYC, AZA, CNI without Biologics.
- 除外: 臨床試験の参加者, RTX/BLM以外のBio, 収集データが不十分など.
 - RTX導入基準:2つのドメインでBILAG A or Bが1つ, SLEDAI-2K \geq 6, high dose GCsから減量困難, 2つのcsDMARDs(1つはMMF or CYC)併用でも活動性が高いなど.
 - BLM導入基準:血清学的な活動性あり, SELENA-SLEDAI \geq 10
 - 両者とも最終的には主治医判断.

目的

[Procedures]

- 参加者は, 3, 6, 12カ月後に評価された.
- 併存疾患は, DM, HTN, CKD, angina, stroke, asthma, COPD, cancer, liver disease.
- GCs量は, 登録時の維持量または最高用量.
- RTX群, BLM群, SoC群の3つのグループに分けた.
- 42人がSoC群からRTX or BLMに切り替えた.
- 1年以内にRTXとBLMに切り替えた参加者は, 最初の治療のグループに分析対象として含まれた.
- 1年以内にBLMを中止した患者は, 中止後のリスクを考慮して中止日から60日(半減期の約3倍)として計算された.

目的

[Outcome]

- Primary outcomeは, RTX, BLM, 標準治療の開始後12カ月以内の重篤な感染症の発生率.
- Secondary outcomeは, 治療後1年以内の重篤感染症の危険因子の評価, 治療後9カ月以内の重篤感染率, 治療後12カ月以内に死亡に至る重篤感染症の発生率.
- この結果は, 研究センターから標準化された治療報告書に収集されたデータを使用して評価され, 死亡に関するデータは, 研究センターと統計局から収集.
- 12カ月の期間が選択されたのは, RTXのCD19+B細胞数が回復するまでに最大55週間かかる可能性があるから.
- 重篤な感染症は, 抗生物質の静脈内投与, 入院が必要, または死亡に至る感染症と定義.

統計

- ベースラインの特性は χ^2 or Kruskal-Wallis tests を使用.
- Crude incidence rate(累積発生率)は, 重篤な感染症の数を総追跡調査時間で割って計算.
- 個人が複数の重篤な感染症に罹患している可能性があり, 従来のsingle failure Cox regression modelでは複数の重篤な感染症に関連するリスクを説明できないため, multiple failure Cox regression modelを使用.
- Multivariate Cox regression modelを使用して, 重篤な感染症の危険因子を解析.
- 重篤な感染症のリスクは治療群間で比較され, ハザード比(HR)として報告.

結果

- 1383人がBILAG-BRに登録.
- RTX 746人(71%), BLM 119人(11%), SoC 183人(17%).
- SoC群: MMF 105人(57%), AZA 35人(19%), CYC 2人(1%), CNI 1人(1%).
- 罹病期間: RTX 6年, BLM 9.6年, SoC 2.7年.
- SLEDAI-2K: RTX 8, BLM 12, SoC 6.
- GCs量: RTX 10mg, BLM 10mg, SoC 10mg.
- RTX dose/回: 2g 80%, 1g 19%.
- CYC併用: mean 750mg, RTX 72人, BLM 1人
- 11人がRTX投与後12 か月以内にBLMに切り替え(中央値 332日).

	Rituximab group (n=746)	Belimumab group (n=119)	Standard of care group (n=183)	p value
Age, years	39 (30-49)	38 (28-47)	42 (34-53)	0.0007
Sex	0.11
Female	664 (89%)	112 (94%)	166 (91%)	..
Male	82 (11%)	7 (6%)	17 (9%)	..
BMI, kg/m ²	25.8 (22.0-30.0)	25.4 (21.7-28.1)	25.4 (21.9-30.5)	0.38
Ethnicity	0.76
White	362/634 (57%)	57/109 (52%)	95/168 (57%)	..
Black	111/634 (18%)	24/109 (22%)	26/168 (15%)	..
Asian	111/634 (18%)	21/109 (19%)	37/168 (22%)	..
Other	50/634 (8%)	7/109 (6%)	10/168 (6%)	..
Disease duration, years	6.0 (1.8-12.5)	9.6 (4.0-14.5)	2.7 (0.3-11.3)	<0.0001
SLEDAI-2K score	8 (6-12)	12 (10-17)	6 (4-12)	<0.0001
Active renal lupus*	179/626 (29%)	25/110 (23%)	48/166 (29%)	0.47
Multi-morbidity†	362/746 (49%)	50/119 (42%)	78/183 (43%)	0.14
Hypertension	146/640 (23%)	18/103 (17%)	37/162 (23%)	0.47
Diabetes	33/640 (5%)	4/105 (4%)	7/164 (4%)	0.84
Previous myocardial infarction	19/636 (3%)	0	0	0.017
Prednisolone dose at baseline, mg per day	10 (5-15)	10 (5-20)	10 (5-20)	0.0014
Highest prednisolone dose, mg	30 (20-40)	25 (20-40)	30 (20-40)	0.28
Hypogammaglobulinaemia (IgG <6.0 g/L)	46/633 (7%)	5/105 (5%)	10/138 (7%)	0.61
Previous hydroxychloroquine use	636/726 (88%)	112/117 (96%)	157/181 (87%)	0.0007
Current hydroxychloroquine use	350/731 (48%)	50/119 (42%)	74/181 (41%)	0.19
Previous number of immunosuppressives	2 (1-3)	2 (1-3)	1 (0-1)	<0.0001
Additional concomitant immunosuppressive therapy‡	332/679 (49%)	60/115 (52%)	4/183 (2%)	<0.0001

結果

- 12か月間に76人で118件の重篤感染症が発生
RTX群: 58人, 92件
BLM群: 5人, 8件
SoC群: 13人, 18件
- SoC群と比較すると, RTX群(調整後HR1.68[0.6~4.68])とBLM群(1.01[0.21~4.8])で同等.
- 重篤な感染症の全体的な累積発生率は1000人年あたり**117.7**(95%CI 98.3~141.0).
RTX 1コース 125.6 (95%CI 98.8~159.6)/1000人年
RTX2コース以上 134.0 (94.6~207.1)/1000人年
RTX+CYC 99.0(95%CI 47.2~207.6) /1000人年
- 感染部位は, 呼吸器>尿路>皮膚軟部組織.

	Standard of care group (n=183)	Rituximab group (n=746)	Belimumab group (n=119)
Number of serious infections	18	92	8
Individuals with serious infections	13 (7%)	58 (8%)	5 (4%)
Rate of serious infection per 1000 person-years (95% CI)	<u>102.5</u> (64.6-162.7)	<u>129.2</u> (105.3-158.5)	<u>69.6</u> (34.7-139.1)
Unadjusted HR (95% CI)	1 (ref)	1.35 (0.79-2.32)	0.91 (0.38-2.19)
Adjusted HR* (95% CI)	1 (ref)	<u>1.68</u> (0.60-4.68)	<u>1.01</u> (0.21-4.80)

	Number of patients with serious infections (n=76)	Total number of serious infections by site (n=118)
Respiratory	28 (37%)	41 (35%)
Skin and soft tissue	9 (12%)	20 (17%)
Genitourinary tract	17 (22%)	21 (18%)
Gastrointestinal	5 (7%)	12 (10%)
Oral, ear, nose, and throat	3 (4%)	5 (4%)
Sepsis of unknown source	1 (1%)	1 (1%)
Ocular	1 (1%)	1 (1%)
Details unknown	12 (16%)	17 (14%)

結果

重篤な感染症発生のリスク因子

- GCs > 10mg HR 2.38
- IgG < 6.0 HR 2.16
- 併存疾患の数 HR 1.45

- 治療開始から1年以内に感染症関連の死亡は6人。
- RTX群 4人, BLM群 1人, SoC群 1人。
- 感染関連死亡までの中央値 121日 (IQR 60~151)。
- 1000人年あたりの感染関連死亡率: SoC群 5.7 (95% CI 0.8~40.4), RTX群 5.6 (2.1~15.0), BLM群 8.7 (1.2~61.7)。
- 肺炎球菌・インフルエンザワクチンで重篤な感染率に差はない。

	Unadjusted model HR (95% CI)	Adjusted model* HR (95% CI)
Age, years	1.00 (0.98-1.01)	..
Female sex	0.63 (0.37-1.05)	..
Disease duration, years	0.98 (0.95-1.00)	..
Additional concomitant immunosuppressive treatment (per drug)	0.66 (0.47-0.94)	0.60 (0.41-0.90)
Baseline prednisolone dose (per mg)	1.03 (1.01-1.04)	..
Maximum prednisolone dose in baseline course (per mg)	1.02 (1.01-1.03)	..
Baseline prednisolone dose >5 mg	1.52 (0.78-2.98)	..
Baseline prednisolone dose >10 mg	2.15 (1.36-3.41)	2.38 (1.47-3.84)
Hydroxychloroquine use (ever)	0.82 (0.46-1.44)	..
Baseline SLE Disease Activity Index 2000 >10	0.67 (0.40-1.13)	..
Baseline IgG <6.0	1.81 (1.21-2.72)	2.16 (1.38-3.37)
Cumulative number of comorbidities†	1.39 (1.15-1.65)	1.45 (1.17-1.80)
Myocardial infarction	1.90 (0.59-6.19)	..
Diabetes	2.95 (1.38-6.29)	..
Hypertension	1.75 (1.06-2.88)	..
Angina	2.08 (0.50-8.71)	..
Stroke	0.98 (0.30-3.16)	..
Asthma or COPD	1.09 (0.53-2.23)	..
Liver disease	0.43 (0.06-3.16)	..
Cancer	1.49 (0.67-3.31)	..
Chronic kidney disease	1.65 (0.88-3.09)	..
Current cyclophosphamide	0.86 (0.41-1.80)	..
Previous pneumovax or influenza vaccine	0.60 (0.29-1.22)	..

[multiple failure Cox regression model]

考察

- 多くの臨床試験で除外された群を含めた、疾患活動性が高いSLE患者で、RTXとBLM使用による感染症の評価を行ったReal Worldのコホート研究.
- 重篤な感染症の全体的なリスクは、RTX, BLM, SoC群間で同等.
- コホート全体における重篤な感染症の危険因子は、併存疾患の数, 低 γ グロブリン血症, GCs用量10mg以上.
- 免疫抑制薬の併用は、RTXまたはBLM投与を受けている患者の感染リスクを増加させなかった.
- 本試験は、より高リスク群(疾患活動性, 併存疾患など)が含まれていたが、重篤な感染症の発生率は、RTX/BLMのRCTでの報告と同程度であった.

考察

- 欧州でのRTX治療を受けたSLEを対象としたコホート研究では、重篤な感染症の発生率が1000人年あたり60～126.
- 本研究におけるSoC群で重症感染症の発生率は、他のコホートよりも高かった(1000人年あたり11～67).
- 治療開始後1年以内に重篤な感染症を罹患する可能性が高いことを示唆.
- GCs>10mgは既報と一致して感染症のリスク因子であった. 他のISの併用は感染リスクを上昇しなかったが, GCs sparingの効果でGCs減量がリスクを低下させた.

考察

[Strength]

- 臨床試験の場以外でBLMまたはRTXで治療された最大数の患者で重篤な感染リスクを評価.
- 報告された感染症がdisability, 入院, 死亡をもたらした場合に自動的に重篤なものとしてコード化されているが, これらは研究チームによって手動でチェックした.

[Limitation]

- 重篤な感染症の見逃し(他の期間に入院など).
- BLMのサンプルサイズが小さく, 信頼区間が広い.
- RTX, BLM群は高度医療機関を頻回に受診するバイアス.
- 重篤な感染症が発生した時点では時間可変予測因子に関するデータが入手できず, 感染リスクに影響を与えた可能性.