







Rheumatoid arthritis



CLINICAL SCIENCE

Effect of tapered versus stable treatment with tumour necrosis factor inhibitors on disease flares in patients with rheumatoid arthritis in remission: a randomised, open label, non-inferiority trial

Siri Lillegraven ¹, Nina Paulshus Sundlisæter ¹, Anna-Birgitte Aga ¹, Joseph Sexton,¹ Inge Christoffer Olsen,² Åse Stavland Lexberg,³ Tor Magne Madland,⁴ Hallvard Fremstad,⁵ Christian A. Høili,⁶ Gunnstein Bakland,⁷ Cristina Spada,⁸ Hilde Haukeland,⁹ Inger Myrnes Hansen,¹⁰ Ellen Moholt,¹ Till Uhlig ^{1,11}, Daniel H Solomon,^{12,13} Désirée van der Heijde ^{1,14}, Tore K Kvien ^{1,11}, Espen A Haavardsholm^{1,11}

Ann Rheum Dis. 2023;82:1394-1403

膠原病 Journal Club 2023年11月21日 梅本大地

2021 ACR Guideline for the Treatment of RA

■ Recommendations for tapering/discontinuing DMARDs

- DMARD減量より継続を条件付きで推奨
- DMARD中止より漸減を条件付きで推奨
- b/tsDMARDsより先にMTX/SASPを減量
- 6カ月は低疾患活動性/寛解を維持しているべき

DMARD減量に慎重な推奨

EULAR recommendations for the management of RA: 2022 update

Recommendation 11.

ステロイド中止後も寛解維持例ではbDMARDs漸減可(1b, A)

- 完全に中止するとほぼ全例で最終的に再燃
- 減量/間隔を伸ばすのが妥当
- 6カ月以上, 厳密な寛解を維持していれば漸減して良いのでは？

疾患活動性がどれほど安定したら
漸減可能かはわからない

低疾患活動性/DAS28寛解を満たす患者群でのTNFi漸減/中止を評価した先行研究は多数存在

Trial	Inclusion criteria	寛解期間	介入	患者数 (中止, 減量, 継続)	観察期間	flare基準	結果
PRESERVE, 2013	DAS28<3.2	NA	ETN 中止, 25mg/w, 50mg/w	202,200,202	52w	DAS28	中止でflare↑ 減量, 継続に差なし
OPTIMA, 2014	DAS28<3.2	24w	ADA 中止, 40mg/2w	102,105	52w	NA	中止でflare↑ 中止群のうち54%で 52週時点でも寛解
ENCOURAGE, 2016	DAS28<2.6	24w	ETN 中止, 50mg/w	50, 49	52w	DAS28	中止でflare↑ 中止群のうち53%で 52週時点でも寛解
C-EARLY, 2017	DAS28<3.2	52w	CZP 中止, 200mg/4w, /2w	127, 82, 84	52w	DAS28	中止でflare↑ 減量, 標準に差なし
SEAM-RA ,2020	SDAI<3.3	24w	ETN 中止, 50mg/w	101, 51	48w	SDAI	中止でflare↑

→ 長期間かつdeep remission後の休薬を検証した研究はない

Arthritis Rheumatol. 2021;73(5):759-768
Arthritis Rheumatol. 2017;69(10):1937-1948
Mod Rheumatol 2016;26: 651-61
Lancet. 2014;383(9914):321-32
Lancet. 2013;381(9870):918-29

- より寛解が長期化し滑膜炎がない群でのデータは少ない。
- 1年間寛解を維持し，腫脹関節がないRAを対象にTNFi漸減を評価。

P : TNFi治療を受け1年以上寛解維持しているRA

I : TNFiを4カ月かけて漸減，可能なら中止

C : TNFiを継続

O : 12カ月後までの再燃率

Study design

- 単国籍(ノルウェー), 多施設(9施設)
- ランダム化, open-label, 非劣性試験
- 2013/3 – 2019/1にrecruitされた患者

Inclusion criteria

- 18～80歳
- 2010 ACR/EULARのRA分類基準を満たす
- 罹病期間は指定せず
- 過去18カ月で少なくとも2回連続で, DAS or DAS28による寛解状態が12か月以上持続.
- 組み入れ時に, DAS<1.6かつ腫脹関節なし
- 過去12カ月間, TNFi, csDMARDの用量が一定で, GCsの用量が安定もしくは減量.

Exclusion criteria

- 腎機能異常(Ccr<40mL/min/m²)
- 肝障害
- 重篤な併存疾患 (悪性腫瘍, 糖尿病, 感染症, 難治性高血圧, 心血管系疾患, 呼吸器疾患)
- 白血球/血小板減少症
- 妊婦・授乳婦
- 活動性結核
- 精神疾患, アルコール依存症, 薬物依存症

Intervention/Outcome

- TNFi 継続/漸減群に1対1で無作為に割り付け
 - 漸減群:割り付け後, 4カ月は半量→寛解維持していたら中止
csDMARDsは維持, 再燃したら介入前のTNFi用量にもどす
-
- 4カ月ごとに評価.
 - 評価項目: 腫脹・圧痛関節, Pt/Physician global assessment(VAS), ESR/CRP, physical function
 - Xpはmodified Total Sharp Scoreで評価.
 - 治療反応性はACR20/50/70/90とEULAR good/moderate responseで評価.

Primary endpoint

- 12カ月後までに再燃した患者の割合
 - 再燃とは3つ全て満たす or 主治医/患者の判断
- ① DAS > 1.6, ② DASが前回から0.6pt上昇, ③ 2関節以上の腫脹(44関節中)

Secondary endpoint

- 以下の0-12カ月間の疾患活動性の変化とAUC
- DAS, DAS28, SDAI, CDAI, PROMIS physical function, EQ-5, SF-36

Statistical analyses

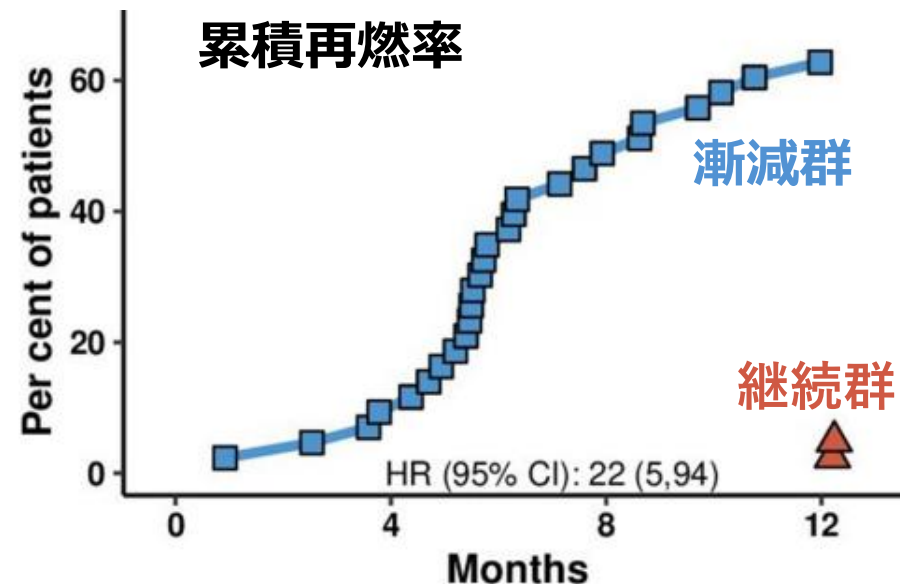
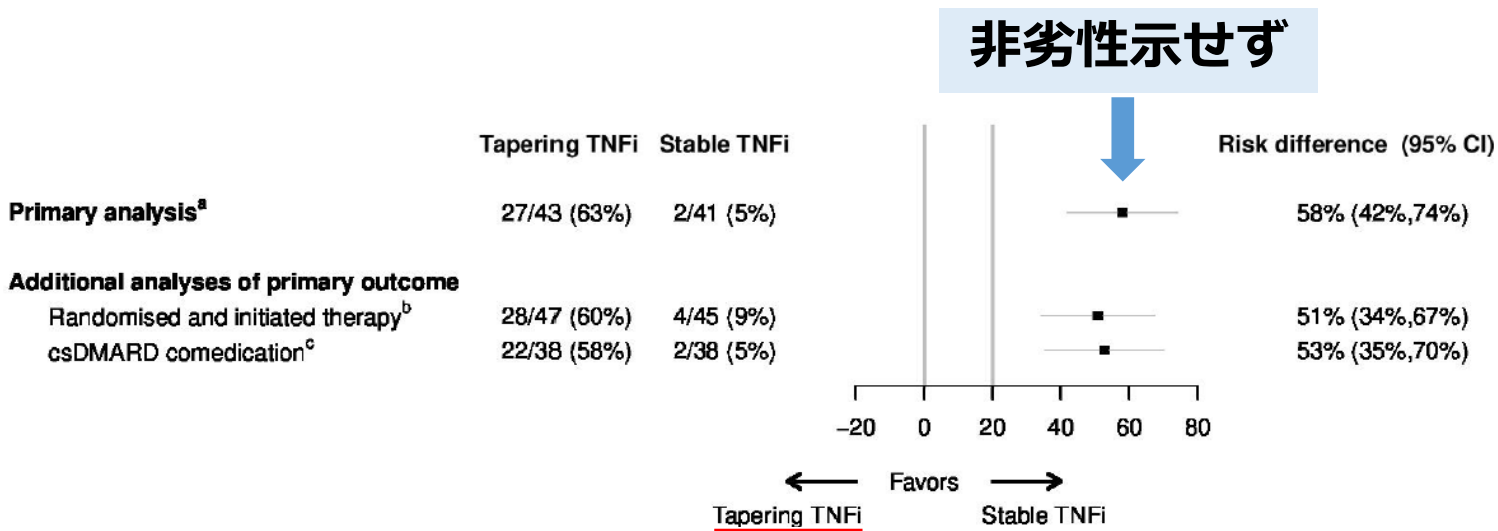
- 一般的な再燃率を20%と仮定.
- 漸減の非劣性を決定づける検出力を80%と設定.
- 非劣性マージンは再燃リスクの差が20%に設定され, 95%CIがこの差を下回る場合に非劣性とした.
- サンプルサイズは, 最大20%の脱落率の可能性を調整した後, 各群に80人の患者を含めることを目標とした.
- 解析はロジステック回帰混合モデルで行った.

Baseline characteristics

Characteristic	Tapering TNFi (n=47)	Stable TNFi (n=45)
Age, years, mean (SD)	57.6 (12.6)	57.4 (10.7)
Female, no (%)	25 (53%)	30 (67%)
Time since first swollen joint, years, mean (SD)	11.9 (6.9)	10.0 (7.2)
Positive for anticitrullinated peptide antibodies, no (%)	36 (77%)	35 (78%)
Positive for rheumatoid factor, no (%)	32 (68%)	28 (62%)
Measures of disease activity		
<u>Disease Activity Score†, mean (SD)</u>	<u>0.8 (0.3)</u>	<u>0.9 (0.4)</u>
Simplified Disease Activity Index‡, mean (SD)	1.1 (1.0)	1.9 (2.3)
Simplified Disease Activity Index‡remission, no (%)	45 (96%)	34 (76%)
<u>ACR/EULAR remission§, no (%)</u>	<u>38 (81%)</u>	<u>30 (67%)</u>
Swollen joint count¶, mean (SD)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)
Tender joint count (Ritchie Articular Index)**, mean (SD)	0.1 (0.2)	0.2 (0.5)
ESR, mm/hour††, normal value <17 mm/hour in women and <12 mm/hour in men, median (IQR)	7.0 (5.0–14.0)	8.0 (5.0–15.0)
CRP, mg/dL‡‡, normal value <0.4 mg/dL, median (IQR)	0.1 (0.1–0.3)	0.1 (0.1–0.2)
Patient's global assessment (0–100)§§, median (IQR)	3.0 (1.0–12.0)	2.0 (1.0–12.0)
Physician's global assessment (0–100)§§, median (IQR)	0.0 (0.0–2.0)	0.0 (0.0–2.0)
Medication		
Etanercept, no (%)	20 (43%)	20 (44%)
Certolizumab pegol, no (%)	14 (30%)	15 (33%)
Golimumab, no (%)	1 (2%)	4 (9%)
<u>Infliximab, no (%)</u>	<u>9 (19%)</u>	<u>0 (0%)</u>
Adalimumab, no (%)	3 (6%)	6 (13%)
Co-medication with csDMARDs, no (%)	42 (89%)	41 (91%)
Co-medication with methotrexate, no (%)	38 (81%)	38 (84%)

- 漸減群, N=47
- 継続群, N=45
- 年齢 57.6歳
- 発症 10-12年
- Sero+ 80%
- DAS 0.8, SDAI 1.1
- Boolean寛解 81%
- ETN, CZPが多い
- 漸減群でIFXが多い
- 90%でcsDMARDs併用
- MTX 16-18mg/w

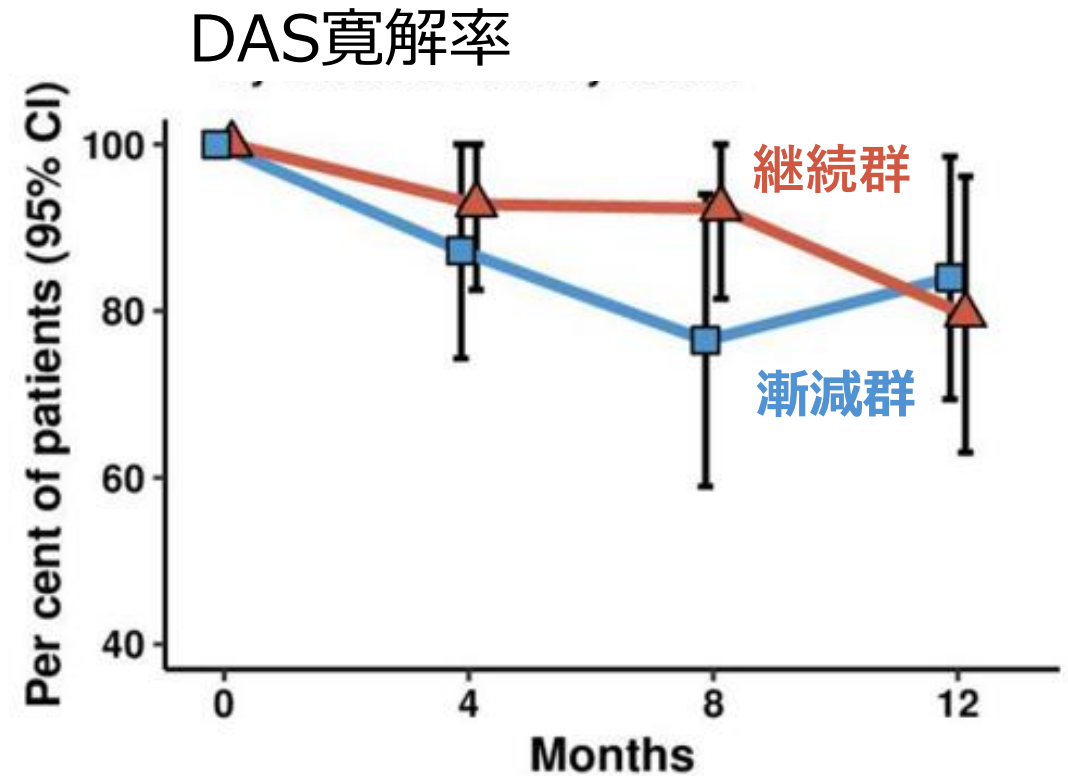
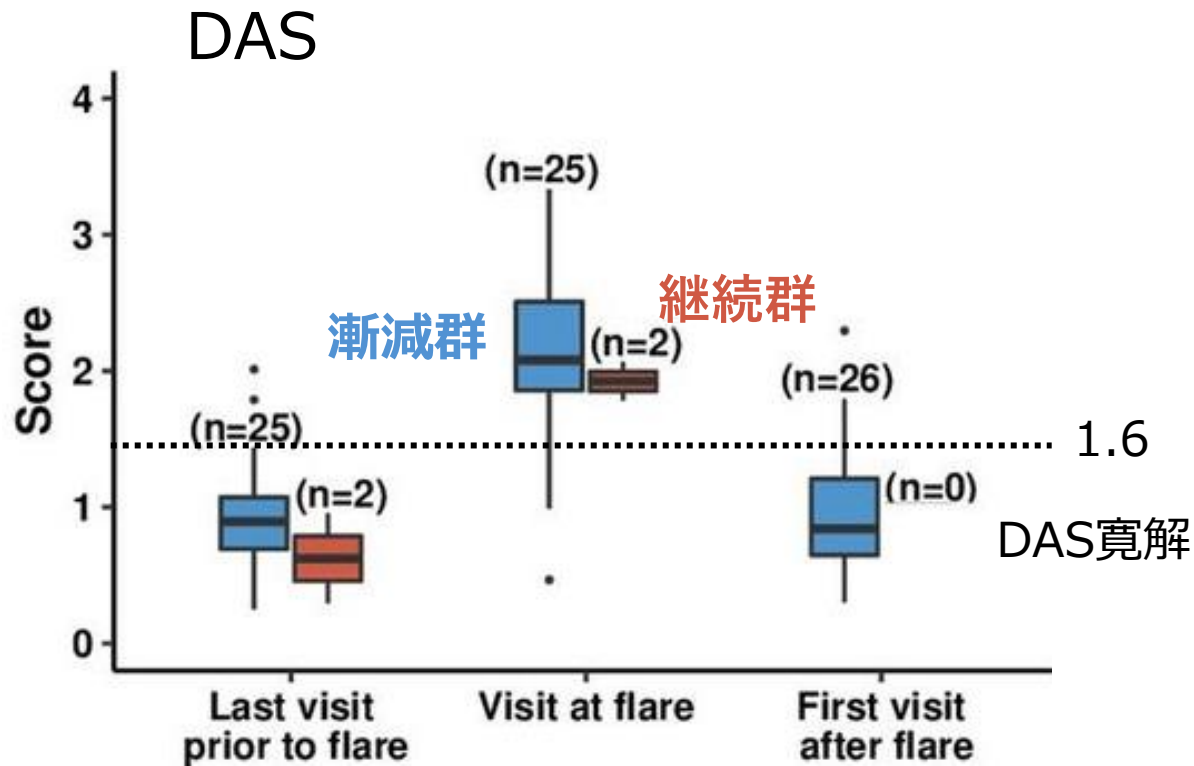
Primary endpoint



再燃

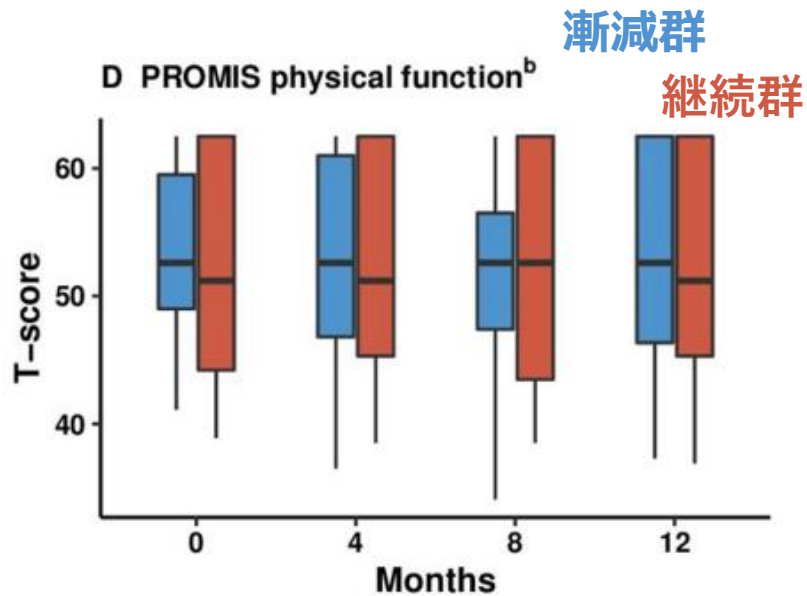
- 漸減群：27/43例 (63%)
- 継続群：2/41例 (5%)
- リスク差：58% (95%CI 42%~74%)

Secondary endpoint



- 再燃時のDASは漸減群 2.2, 継続群 1.9
- 漸減群の再燃後は, 88%がDAS寛解
- 12 か月後には, 漸減群 37/42 (88%), 継続群 34/40 (85%)でDAS寛解

Secondary endpoint



	Tapering TNFi	Stable TNFi	Tapering TNFi	Stable TNFi	
	Baseline		Change 0-12 months		Difference at 12 months (95% CI) ^b
Continuous variables^a					
Functional outcomes					
PROMIS Physical Function ⁱ , mean (SD)	53.4 (6.7)	52.9 (8.4)	-0.5 (5.6)	-0.9 (5.4)	0.6 (-1.6,2.7)
EuroQol-5 Dimensions ^m , median (IQR)	0.8 (0.8,1.0)	1.0 (0.8,1.0)	0.0 (0.1)	-0.1 (0.2)	0.1 (0.0,0.1)
Fatigue visual-analogue scale ⁿ , median (IQR)	7.0 (1.0,22.0)	3.0 (0.0,24.0)	3.4 (19.9)	5.2 (18.9)	-1.7 (-10.1,6.6)
Joint pain visual-analogue scale ⁿ , median (IQR)	4.0 (1.0,9.0)	2.0 (1.0,11.0)	3.2 (16.1)	4.8 (11.9)	-2.0 (-8.0,4.0)
SF-36 Physical Functioning ^o , median (IQR)	90.0 (80.0,100.0)	90.0 (80.0,100.0)	-4.3 (14.2)	-0.7 (10.5)	-3.5 (-8.8,1.8)
SF-36 Bodily Pain ^o , median (IQR)	90.0 (70.0,100.0)	90.0 (77.5,100.0)	-2.0 (18.1)	-8.4 (20.6)	6.0 (-2.0,14.0)
SF-36 Role-physical ^o , median (IQR)	100.0 (100.0,100.0)	100.0 (75.0,100.0)	-16.9 (31.2)	-1.5 (33.3)	-13.4 (-27.5,0.7)
SF-36 Role-emotional ^o , median (IQR)	100.0 (100.0,100.0)	100.0 (100.0,100.0)	-5.0 (24.5)	-3.3 (24.5)	-2.4 (-12.8,8.0)
SF-36 Mental health ^o , median (IQR)	88.0 (76.0,92.0)	88.0 (84.0,96.0)	2.1 (11.2)	0.1 (10.0)	0.6 (-3.3,4.5)
SF-36 Social Functioning ^o , median (IQR)	100.0 (87.5,100.0)	100.0 (87.5,100.0)	-1.5 (17.7)	-1.8 (12.0)	0.0 (-5.7,5.7)
SF-36 Vitality ^o , median (IQR)	70.0 (60.0,80.0)	70.0 (50.0,80.0)	-3.0 (18.5)	-2.4 (14.2)	0.1 (-6.7,6.9)
SF-36 General Health ^o , median (IQR)	85.0 (70.0,90.0)	80.0 (70.0,95.0)	-4.5 (17.1)	-7.5 (15.4)	3.1 (-3.7,9.9)
SF-36 Physical Component Summary Score ^o , median (IQR)	54.0 (50.7,58.1)	54.5 (46.5, 57.9)	-3.2 (6.5)	-2.4 (7.4)	-0.7 (-3.9,2.5)
SF-36 Mental Component Summary Score ^o , median (IQR)	55.9 (51.1,58.0)	56.8 (55.0,58.4)	0.3 (6.8)	-0.4 (6.5)	0.7 (-2.2,3.5)
RAID ^p	0.9 (0.3,1.7)	0.5 (0.0,2.0)	0.3 (1.2)	0.3 (1.3)	-0.0 (-0.5,0.4)

- PROMIS physical function, EQ-5, Fatigue, SF-36は有意差なし。

Adverse Events

	Tapering TNFi (n=47)	Stable TNFi (n=45)
Adverse events*		
Upper respiratory tract infections, no	5	14
Diarrhoea, no	3	0
Fracture, no	3	0
Influenza, no	0	3
Urinary tract infection (including pyelonephritis), no	3	1
Patients with adverse events		
1, no (%)	10 (21)	16 (36)
≥2, no (%)	13 (28)	15 (33)
Adverse events		
Serious†‡, no	3	2
Leading to study discontinuation§, no	0	1

Adverse Events (全体)

- 漸減群 49件
- 継続群 57件

Severe Adverse Events

- 漸減群 3例 (6%)
- 継続群 2例 (4%)

Common Adverse Events

- 上気道感染
漸減群 5例
継続群 14例

- 12カ月以上寛解しているRAでも、TNFiを漸減→中止すると有意に再燃する。
- 再燃後の治療反応性は良く、12カ月時点での寛解率は同等。X線での関節破壊や機能的評価も有意差はなかった。
- 本研究内の、継続群の再燃率が低すぎたため結果に影響した可能性。
- 漸減群で、最初の4カ月の半量でも再燃が増加した。

Limitation

- Open labelであり再燃の評価に影響を与える
- 再燃の判断に期待バイアスが含まれる
- サンプルサイズ不足
- 治療薬剤の不均一性