

# Association between severe non-adherence to hydroxychloroquine and SLE flares, damage, and mortality in 660 patients from the SLICC Inception Cohort

Yann Nguyen MD, PhD, Benoît Blanchet MD, PhD, Murray B Urowitz MD, John G Hanly MD, Caroline Gordon MD, Sang-Cheol Bae MD, PhD, MPH, Juanita Romero-Diaz MD, MSc ... [See all authors](#) ✓

First published: 17 July 2023 | <https://doi.org/10.1002/art.42645> | Citations: 3

Author disclosures are available at <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.42645>.

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as doi: 10.1002/art.42645.

膠原病・リウマチ内科ジャーナルクラブ

2023/11/14 寺前友樹

# INTRODUCTION

- ヒドロキシクロロキン(HCQ)は, SLEの再燃リスクを減少させるだけでなく, 糖尿病, 脂質異常症, 血栓イベントなどの併存疾患や長期的なdamageと死亡率低下に対して有効.
- SLEでのHCQの内服アドヒアランス不良は3~85%と報告.
- **全血**のHCQ血中濃度だけでなく, **血清**のHCQの血中濃度でも内服アドヒアランス不良を評価できることが判明.
- 血清のHCQ血中濃度が低いという客観的な内服アドヒアランス不良を示した患者が, 1年後の**フレア**の**リスク**, 最大5年後の**damage index**と**死亡リスク**が高いかどうかを評価した.

# PATIENTS AND METHODS

- The SLICC Inception Cohort

1999年から2011年に、北米、ヨーロッパ、アジア 11カ国の33のセンターで構成.  
毎年、case report formと血清サンプルを収集.

- 対象：コホート登録時(T0)に少なくとも3カ月間、HCQを処方.

- 除外：HCQ投与を受けなかった、HCQ処方が3カ月未満、登録後に未来院.

- 測定因子

人口統計的特徴(年齢, 性別, 人種, 学歴, 嗜好, 罹病期間, 既往歴など),  
SLEの障害臓器, 治療薬, SLEDAI-2K, damage index, 死亡

# PATIENTS AND METHODS

## ■ 定義

- 内服アドヒアランス不良

HCQ 400 mg/日; < 106 ng/ml (全血の200 ng/ml に相当)

HCQ 200 mg/日; <53 ng/ml (全血の100 ng/mlに相当).

他の処方されたHCQの1日用量は, 200 or 400 mg/日の最も近い値に四捨五入.  
300 mg/日は400 mg/日に切り上げた.

- Flare

最初の1年間に, (a) SLEDAI-2Kの4点以上の増加, (b) GCs or ISの新たな開始,  
(c) 他の原因を除外した新たな腎病変(活動性の腎炎, ネフローゼ症候群)

- Damage indexの増加

5年間でSDIが1点以上の増加

# PATIENTS AND METHODS

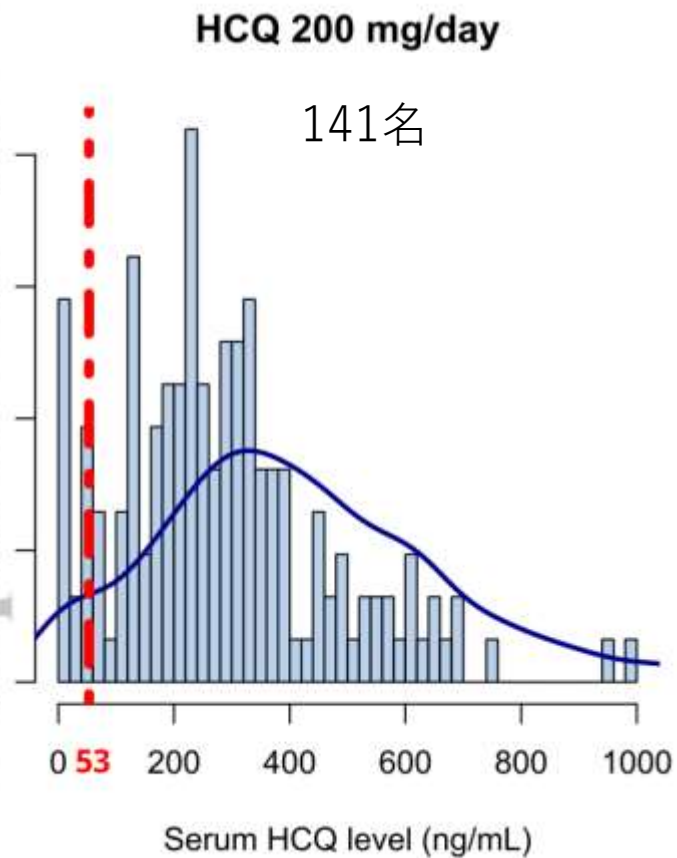
## ■ Statistical analyses

- 内服アドヒアランス不良とFlareとの関連の評価にロジスティック回帰モデルを使用.
- 感度分析では, 測定感度以下のHCQレベルとFlareのcomposite outcomeの関連を評価.
- Early damageリスクの評価で, 1, 2, 3, 4年の時点で打ち切る感度生存分析を施行.
- SDI悪化の関連因子, 5年間の内服アドヒアランス不良と死亡(すべての原因)との関連は, Cox比例ハザードモデルで評価.

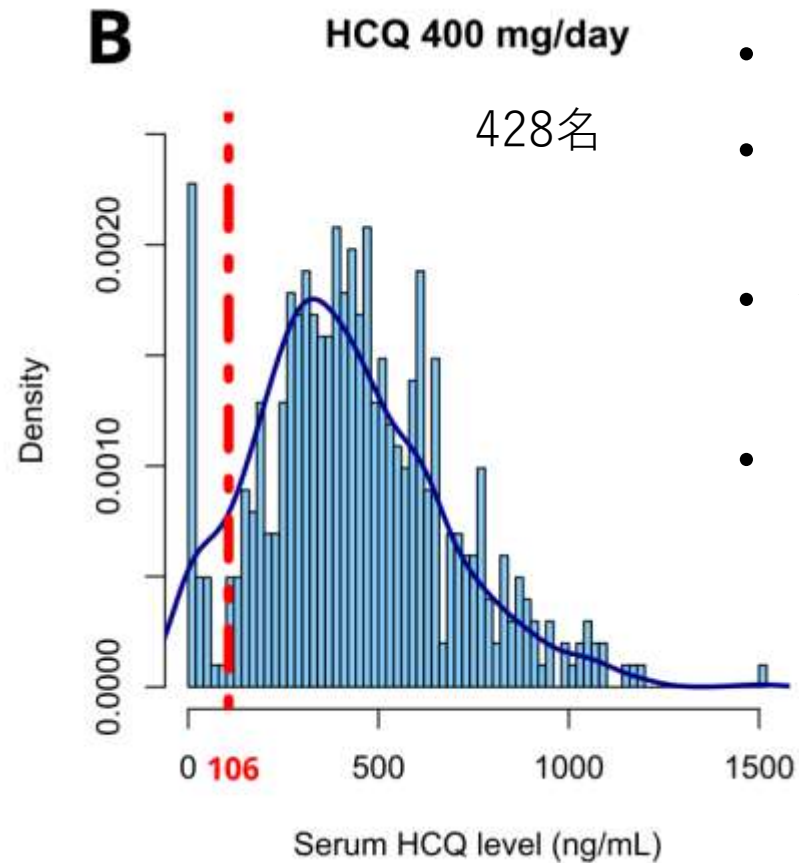
# RESULTS

## ■ Hydroxychloroquine levels and non-adherence at T0

Accepted Article



Median 250 (IQR 158-365) ng/ml



Median 427 (IQR 287-602) ng/ml

- 参加まで8.7カ月(mean)処方.
- 91名の用量は最も近い1日の処方量に四捨五入.
- 全体で**48名(7.3%)**の内服アドヒアランス不良患者.
- そのうち28人(コホート全体の4.2%)は定量不可能な血清HCQレベルであった.

# RESULTS

## ■ Study population

Patients' characteristics	Overall (n=660)	Severe non-adherence to hydroxychloroquine		p-value
		No (n=612)	Yes (n=48)	
Female Sex	580 (87.9)	536 (87.6)	44 (91.7)	0.545
Pregnancy	7 (1.1)	6 (1.0)	1 (2.1)	1.00
Black ethnicity	107 (16.2)	96 (15.7)	11 (22.9)	0.269
Age at serum sample, years, mean (SD)	36.2 (13.5)	36.4 (13.7)	33.4 (10.7)	0.132
Months since SLE diagnosis, mean (SD)	7.2 (4.6)	7.1 (4.6)	8.4 (4.9)	0.062
Education level				0.886
Postsecondary	413 (62.6)	382 (62.4)	31 (64.6)	
≤High school	247 (37.4)	230 (37.6)	17 (35.4)	
Cigarette smoking				0.642
Non-smoker	437 (66.2)	408 (66.7)	29 (60.4)	
Current or past smoker	222 (33.6)	203 (33.2)	19 (39.6)	
Not available	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	
Main clinical manifestations				
Renal disease	131 (19.8)	120 (19.6)	11 (22.9)	0.715
Neurologic disorder	18 (2.7)	16 (2.6)	2 (4.2)	0.861
SLEDAI-2K at T0, mean (SD)	4.8 (4.9)	4.8 (4.8)	6.0 (5.8)	0.091
Other comorbidities				
Body mass index, kg/m <sup>2</sup> , mean (SD)	25.8 (6.1)	25.7 (6.0)	27.3 (7.2)	0.074
Dyslipidemia	55 (8.3)	50 (8.2)	5 (10.4)	0.786
Diabetes mellitus	17 (2.6)	16 (2.6)	1 (2.1)	0.658
Treatment at T0				
Hydroxychloroquine, daily dose				0.936
200 mg/day	155 (23.5)	143 (23.4)	12 (25.0)	
400 mg/day	505 (76.5)	469 (76.6)	36 (75.0)	
Corticosteroid	438 (66.4)	404 (66.0)	34 (70.8)	0.602
Other immunosuppressive drugs	242 (36.7)	219 (35.8)	23 (47.9)	0.127
Azathioprine	91 (13.8)	78 (12.7)	13 (27.1)	0.011
Cyclophosphamide	25 (3.8)	22 (3.6)	3 (6.2)	0.592
Methotrexate	65 (9.8)	62 (10.1)	3 (6.2)	0.537
Mycophenolate mofetil	58 (8.8)	53 (8.7)	5 (10.4)	0.881
Other immunosuppressant*	7 (1.1)	6 (1.0)	1 (2.1)	1
Outcomes				
SLE flare within one year	191 (28.9)	163 (26.6)	28 (58.3)	<0.001
≥4-point increase in SLEDAI-2K	68 (10.3)	57 (9.3)	11 (22.9)	0.006
New steroid and/or IS	94 (14.2)	78 (12.7)	16 (33.3)	<0.001
New renal involvement	71 (10.8)	62 (10.1)	9 (18.8)	0.107
≥1-point increase SDI within 5 years	167 (25.3)	152 (24.8)	15 (31.2)	0.417
Mortality within 5 years	11 (1.7)	8 (1.3)	3 (6.2)	0.047

- N=660
- 内服アドヒアランス不良, N=48
- SLE診断までの期間(7.1カ月 vs 8.4カ月, p=0.062).
- 診断からコホート参加までの期間(6.8か月 vs 4か月, P<0.001)
- 人種, 学歴, SLEDAI-2K, 主要な障害臓器はアドヒアランス不良を関連せず.
- 内服アドヒアランス不良は, 1年以内の再燃, 5年以内の死亡率と関連.



# RESULTS

## ■ Severe non-adherence to HCQ at T0 and risk of SLE flares at 1 year

	Overall N=660	SLE flare within one year		
		N(%) or mean (SD) N=191	Univariate OR (95%CI)	Multivariate OR (95%CI)
<i>Demographic data and comorbidities</i>				
Age at serum sample, years, mean (SD)	36.2 (13.5)	33.3 (12.2)	0.98 (0.96-0.99)	0.98 (0.97-0.99)
Male sex	580 (87.9)	167 (87.4)	1.06 (0.63-1.75)	-
<u>Black ethnicity</u>	107 (16.2)	47 (24.6)	2.22 (1.45-3.40)	2.09 (1.33-3.26)
Education level				
Post-secondary	413 (62.6)	116 (60.7)	Reference	Reference
≤High school	247 (37.4)	75 (39.3)	1.12 (0.79-1.58)	1.10 (0.76-1.58)
Cigarette smoking				
Non-smoker	437 (66.2)	127 (66.8)	Reference	
Current or past smoker	222 (33.6)	63 (33.2)	0.97 (0.67-1.38)	
Body mass index, kg/m <sup>2</sup> , mean (SD)	25.8 (6.1)	25.9 (6.0)	1.00 (0.98-1.03)	
<i>SLEDAI-2K at T0, mean (SD)</i>	4.8 (4.9)	5.9 (5.7)	1.06 (1.02-1.10)	1.05 (1.01-1.09)
<i>Treatment at T0</i>				
Corticosteroids	438 (66.4)	137 (71.7)	1.42 (0.99-2.06)	1.00 (0.67-1.51)
Azathioprine	91 (13.8)	38 (19.9)	1.95 (1.23-3.07)	1.63 (0.99-1.51)
Hydroxychloroquine level				
Severe HCQ non-adherence	48 (7.3)	28 (14.7)	3.86 (2.12-7.12)	3.32 (1.78-6.28)
Non-quantifiable	28 (4.2)	16 (8.4)	3.48 (1.62-7.67)	

- 1年後に191人がflare.
- 内服アドヒアランス不良は, n=28人/191

### 再燃のリスク因子(多変量)

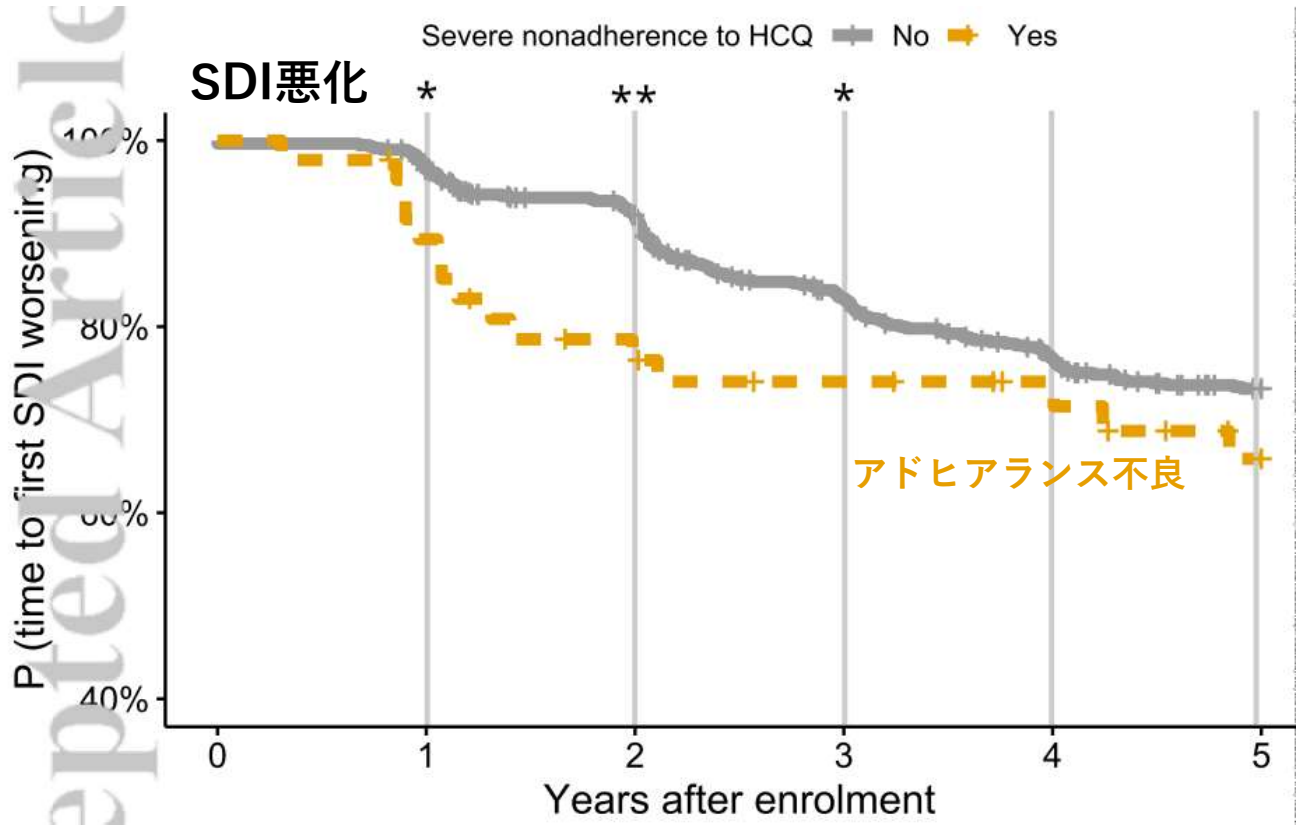
- 内服アドヒアランス不良  
adjusted OR 3.32 (95%CI 1.78–6.28).
- 黒人  
aOR 2.09 (95%CI 1.33-3.26)

composite outcome: SLEDAI-2K $\geq$ 4の増加 (aOR 3.19), 新たなGCs and/or IS(aOR 3.16), 新たな腎臓病変(aOR 1.41)と関連.



# RESULTS

## ■ Severe non-adherence to HCQ at T0 and risk of damage at 5 years



### SDI悪化の関連因子

- 内服アドヒアランス不良  
HR 1.30 (95% CI 0.74-2.29).
- 特に最初の3年間で進行リスクが高い(T0-T1, aHR 4.26, T0-T2, aHR 3.54, T0-T3, aHR 1.92)
- SDIの悪化は、内服アドヒアランス良好者と比較して、不良者の、疾患活動性や治療の副作用とは関連せず(p=0.19, 0.133).

- 167人(25.3%)でSDIが少なくとも1点増加.
- 15人(31.2%)は内服アドヒアランス不良.

# RESULTS

## ■ Severe non-adherence to HCQ at T0 and mortality at 5 years

	Overall N=660	Death within 5 years	
		N events (%) or mean (SD) N=11	Univariate OR (95%CI)
<b>Demographic data and comorbidities</b>			
Age at serum sample, years, mean (SD)	36.2 (13.5)	44.8 (19.3)	1.05 (1.01-1.09)
Male sex	80 (12.7)	0 (0.0)	NA
Black ethnicity	107 (16.2)	2 (18.2)	1.31 (0.28-6.06)
Education level			
Post-secondary	413 (62.6)	5 (45.5)	Reference
≤High school	247 (37.4)	6 (54.5)	2.25 (0.69-7.37)
Cigarette smoking			
Non-smoker	437 (66.2)	5 (45.5)	Reference
Current or past smoker	222 (33.6)	6 (54.5)	2.63 (0.80-8.61)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup> , mean (SD)	25.79 (6.1)	26.3 (6.8)	1.03 (0.93-1.14)
<b>SLEDAI-2K at T0, mean (SD)</b>	4.8 (4.9)	6.6 (6.1)	1.07 (0.97-1.18)
<b>Treatment at T0</b>			
Corticosteroid	438 (66.4)	11 (100.0)	1.42 (0.99-2.06)
Azathioprine	91 (13.8)	2 (18.2)	1.66 (0.36-7.69)
Hydroxychloroquine			
Severe HCQ non-adherence	48 (7.3)	3 (27.3)	5.41 (1.43-20.39)
Non-quantifiable serum levels	28 (4.2)	1 (9.1)	2.87 (0.37-22.38)

- 全体で5年以内に11名が死亡。
- 内服アドヒアランス不良, n=3/11

### 死亡率との関連因子(単変量)

- 内服アドヒアランス不良  
HR 5.41 (95% CI 1.43–20.39)
- 測定感度以下  
HR 2.87 (95% CI 0.37–22.38)
- 喫煙  
HR 2.63 (95% CI 0.80–8.16)

# Discussion

- コホートの登録時点のHCQ濃度に基づく内服アドヒアランス不良は7.3%.
- 内服アドヒアランス不良は, 翌年の再発リスク, 1年, 2年, 3年後のdamage indexの増加, 5年以内の死亡リスクと関連.
- 血中濃度による内服アドヒアランス不良の別の研究では, 29%と報告.  
内服アドヒアランスは, 年齢や罹病期間, 設定する濃度閾値にも影響される.
- HCQの中止 or 減量は, 継続よりも再燃リスクが高い. HCQ濃度が低いと, SLEの活動性の上昇や, その後の全身性および腎臓の再燃と関連しているにもかかわらず, HCQの内服アドヒアランス不良に関連する再燃リスクを評価した研究はほとんどない.

# Discussion

- SDIの増加は疾患活動性だけでなく、治療に関連(GCsなど)した影響もある。治療関連のdamageは、疾患活動性のdamageよりも遅れて発生する。
- HCQは、SLE患者の死亡率低下の関係は知られているが、内服アドヒアランス不良と死亡率との関連が実証された研究は初めて(単変量解析)。

## 【Strength】

- 大規模で多施設。
- データは縦断的に収集され、欠損はほとんどなかった。
- 多数のイベント(再燃またはdamage index増加)により、統計的検出力を得た。
- 全血ではなく、血清での有用性を証明。

# Discussion

## 【Limitation】

- 3カ月以上のHCQ処方制限でコホート全体の60%以上が除外.
- 200mg or 400mg以外は四捨五入した.
- 長期間の血清保存後の濃度測定.
- 妊婦が7名含まれており, 内服アドヒアランスに影響した可能性.
- 再燃を複合アウトカムで評価した.
- HCQ濃度は登録時の1回のみ, 連続測定ではない.
- GCsやISの内服アドヒアランスは不明.