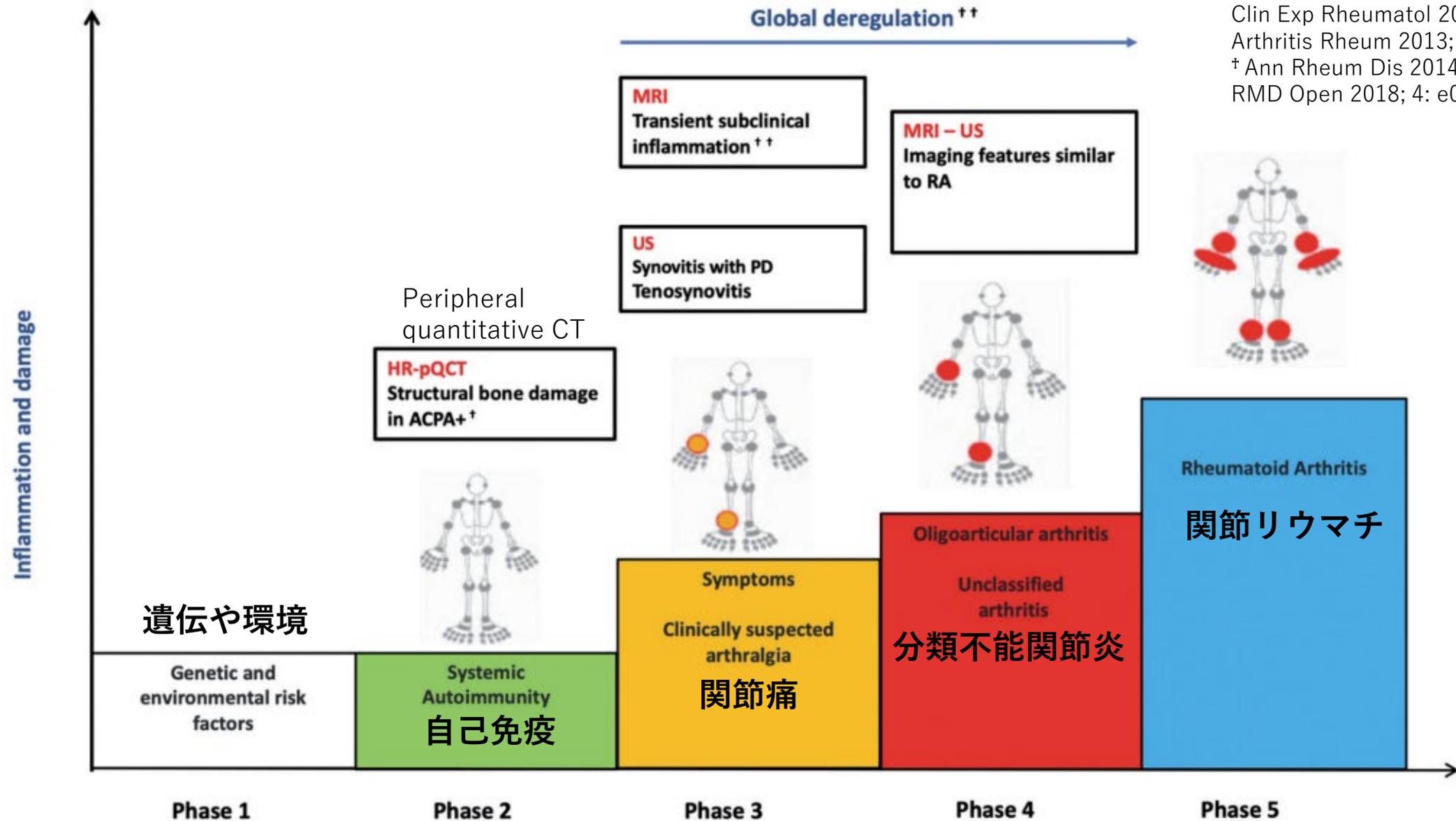


Development of rheumatoid arthritis after methotrexate in anticitrullinated protein antibody-negative people with clinically suspect arthralgia at risk of rheumatoid arthritis: 4-year data from the TREAT EARLIER trial

Quirine A Dumoulin, Doortje I Krijbolder, Karen Visser, Leroy R Lard, Annette H M van der Helm-van Mil

Lancet Rheumatol. 2024;S2665-9913(24):00196-6.

Pre-RAのphase



Clin Exp Rheumatol 2020; 38: 536-542
 Arthritis Rheum 2013; 65: 2219-32.
[†] Ann Rheum Dis 2014; 73(5): 854-60. ^{††}
 RMD Open 2018; 4: e000748.

Prevention RA trials [Pre-RA phase 2, 3]

Ref	Intervention	Treatment period	Follow-up period after treatment	Effect on progression to RA	Effect on subclinical inflammation	Effect on symptoms and function
Bos et al. Ann. Rheum. Dis. 2010;69, 571–574.	DEX 100mg mc	2 injections at 0 and 6 wks	26 m (median)	No effect	-	-
PRAIRI Ann. Rheum. Dis. 2019;78,179–185.	RTX (1g div)	Single infusion at baseline	29 m (median)	No effect (possible delay)	-	-
TREAT EARLIER Lancet 2022;400, 283–294.	MTX(25mg/wk)+ mPSL 120mg mc at baseline	12m	12m	No effect	Improvements in MRI inflammation (sustained at 24m)	Improvements in symptoms, functional ability & work ability (sustained at 24m)
ARIAA Lancet. 2024;403, 850-859.	ABT(125mg sc/w)	6 m	12m	Lower progression (35% vs 57% with placebo) at 18 m	Improvement in MRI-inflammation at 6 m (sustainability at 18 m not yet known)	-
APIPPRA Lancet. 2024;403, 838-849.	ABT(125mg sc/w)	12 m	12m	Lower progression (25% with treatment versus 37% with placebo) at 24 months	-	-
StopRA Arthritis Rheumatol. 2022;74, abstr. 1604.	HCQ (200-400mg/d)	12 m	Planned 36 months (stopped prematurely)	No effect	-	-

The Window of Opportunity

- RAへの発展が治療で”修正可能”な感受性期間があるという考え
- RA診断後2年以内に治療開始した群で長期的な転帰が良好(放射線的損傷や機能障害が軽度).

Am. J. Med. 1995;98, 156-168
Ann. Intern. Med. 1996;124, 699-707
Ann. Intern. Med. 2002;136, 1-12
Arthritis Rheum. 2003;48, 1797-1807

リスク層別化の重要性

“clinicostatistical tragedy”

特定のリスクの小集団に効果が現れてもリスクの異なるヘテロな試験対象集団で評価すると効果が薄まり，偽陰性が発生しやすくなる。

[Ann Rheum Dis 1968; 69:1287-312.]

The PROMPT study

未分類関節炎のMTX1年服用 vs プラセボでのRA発症率を評価。
→5年間の追跡でMTXでのRA発症抑制効果は示せなかった。

[Ann Rheum Dis 2014; 73:396-400.]

一方，RA発症予測モデルで層別化した解析では高リスク群で1年間のMTXがRA発症抑制効果を認めた。

[Ann Rheum Dis 2017;5:926-931.]

2段階でリスク層別化

- ① 過去1年以内に発症した関節痛でACPA有無問わず, リウマチ専門医がRAへの移行を疑う→**Clinically Suspect Arthralgia, CSA**

以下は除外; 臨床的に明らかな関節炎場合や関節痛の原因が別疾患(変形性関節症や線維筋痛症)で説明できる場合

- ② リスク予測モデル(下記)に基づきCSAを点数化しLow-High riskに層別化 [Ann Rheum Dis 2020; 79 (suppl 1): 872.1-872.]

- ・ ACPA陽性 2pt
- ・ RF陽性 1pt
- ・ MRIでsubclinicalな炎症が2ヶ所以上 2pt
- ・ MRIでMCP伸筋腱炎の存在 1pt

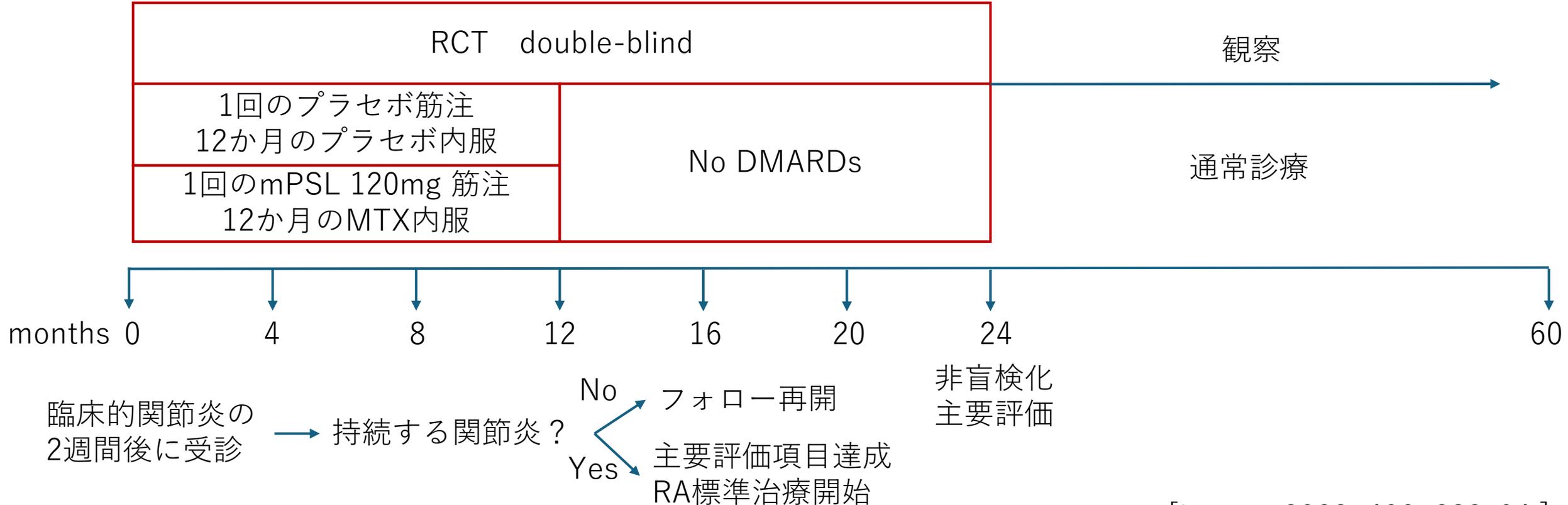
- ・ Low risk群(RA発症予測リスク25%未満) 0-1pt
- ・ Increased risk群(RA発症予測リスク25~70%) 2-3pt
- ・ High risk群(RA発症予測リスク70%以上) 4pt以上

The TREAT EARLIER study

a randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial

[Lancet 2022; 400: 283–94.]

- P 18歳以上の (CSA)+MRI subclinical関節炎症所見あり n=236
- I 単回のGC筋注射(120mg)+MTX(~25mg/wk)1年間 n=119
- C プラセボ n=117
- O RAへの進展率 (24カ月時点)

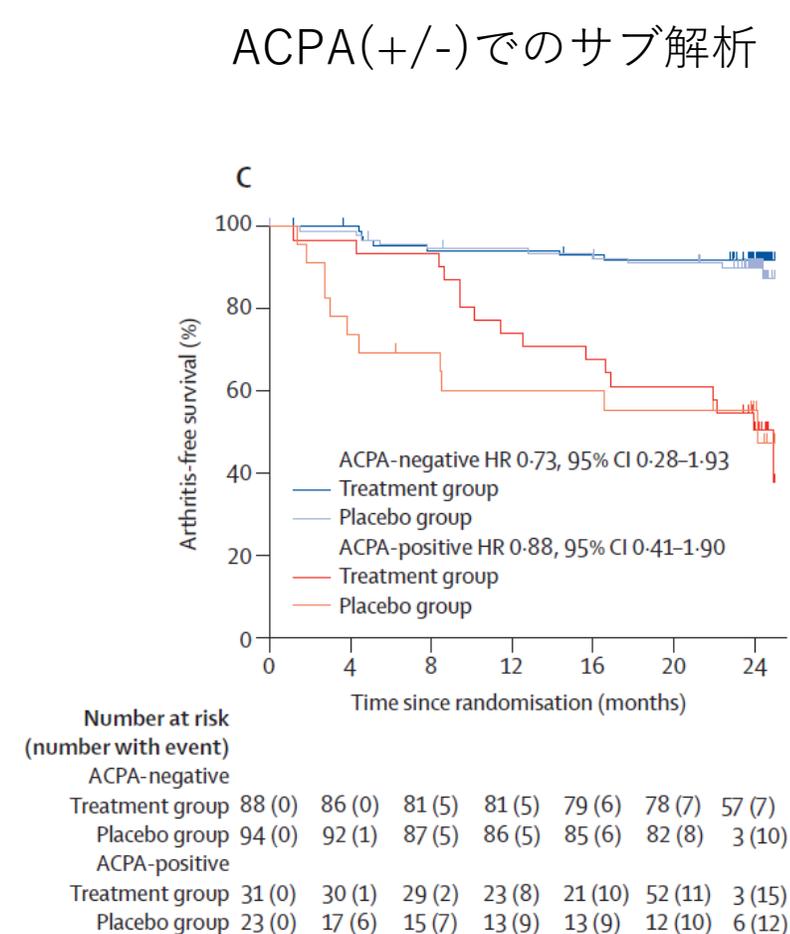
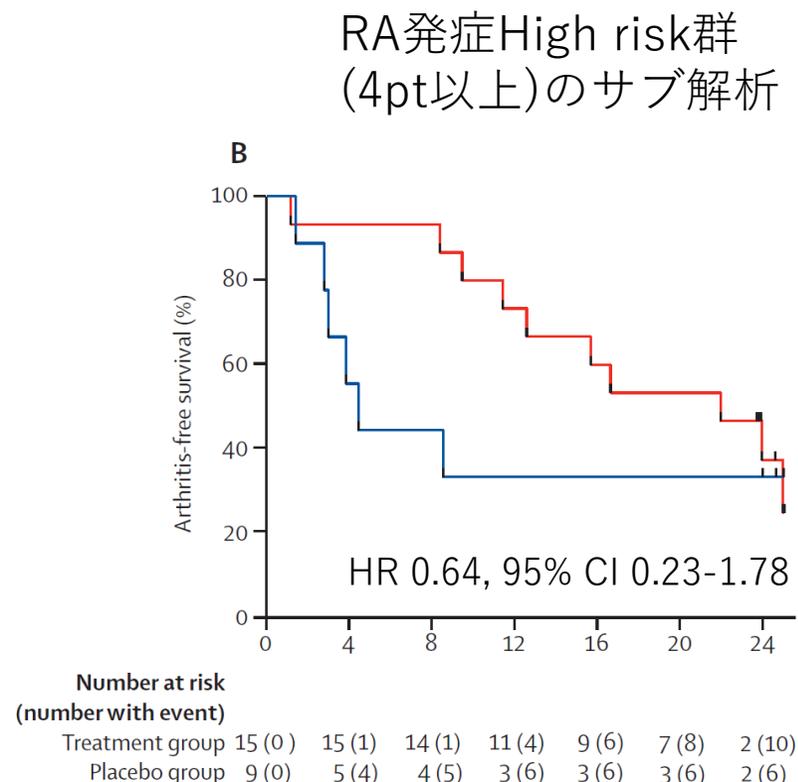
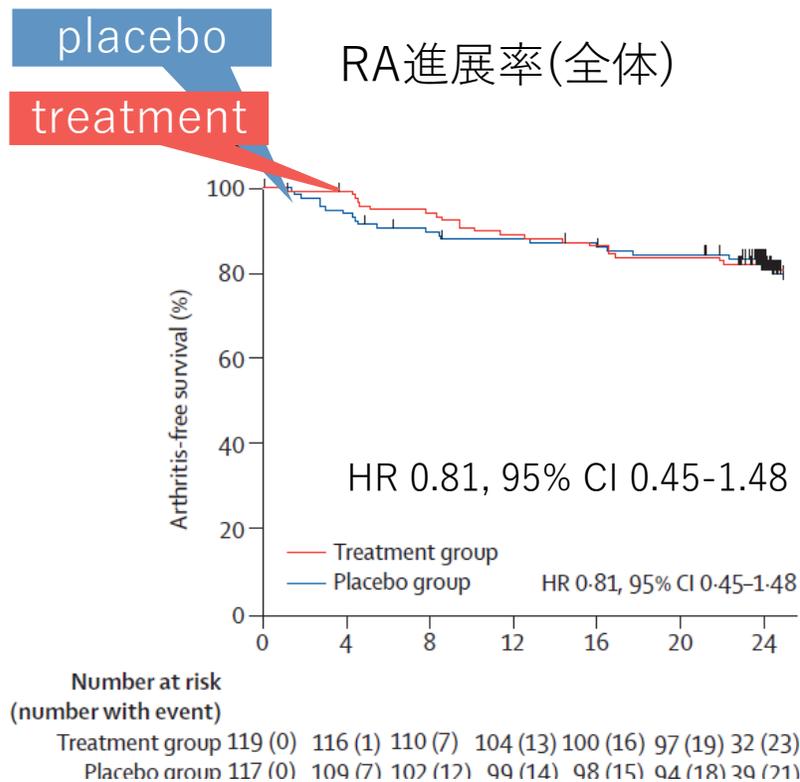


[Lancet 2022; 400: 283–94.]

CSAにMTX治療するもRA進展抑制を示せなかった

The TREAT EARLIER study

[Lancet 2022; 400: 283-94.]



背景

- ACPA(-)RAの病態メカニズムは不明な点も多い.
- ACPA(+)と比べてRAの診断が難しい場合もある.

→ACPA(-)RAの予防的治療は可能なのか？

目的と方法

ACPA(-)群にはRA発症low risk群が多く含まれて偽陰性を来した可能性あり、RA発症リスク層別化後でのMTX1年治療によるRA進展抑制を明らかにする。

- 【治療群】 単回GC筋注(mPSL 120mg)後、1年間のMTXを内服。
MTXは治療開始4wkまでに最大25mg/wkまで増量。
- 【プラセボ群】 筋注・内服ともにプラセボ薬を服用。

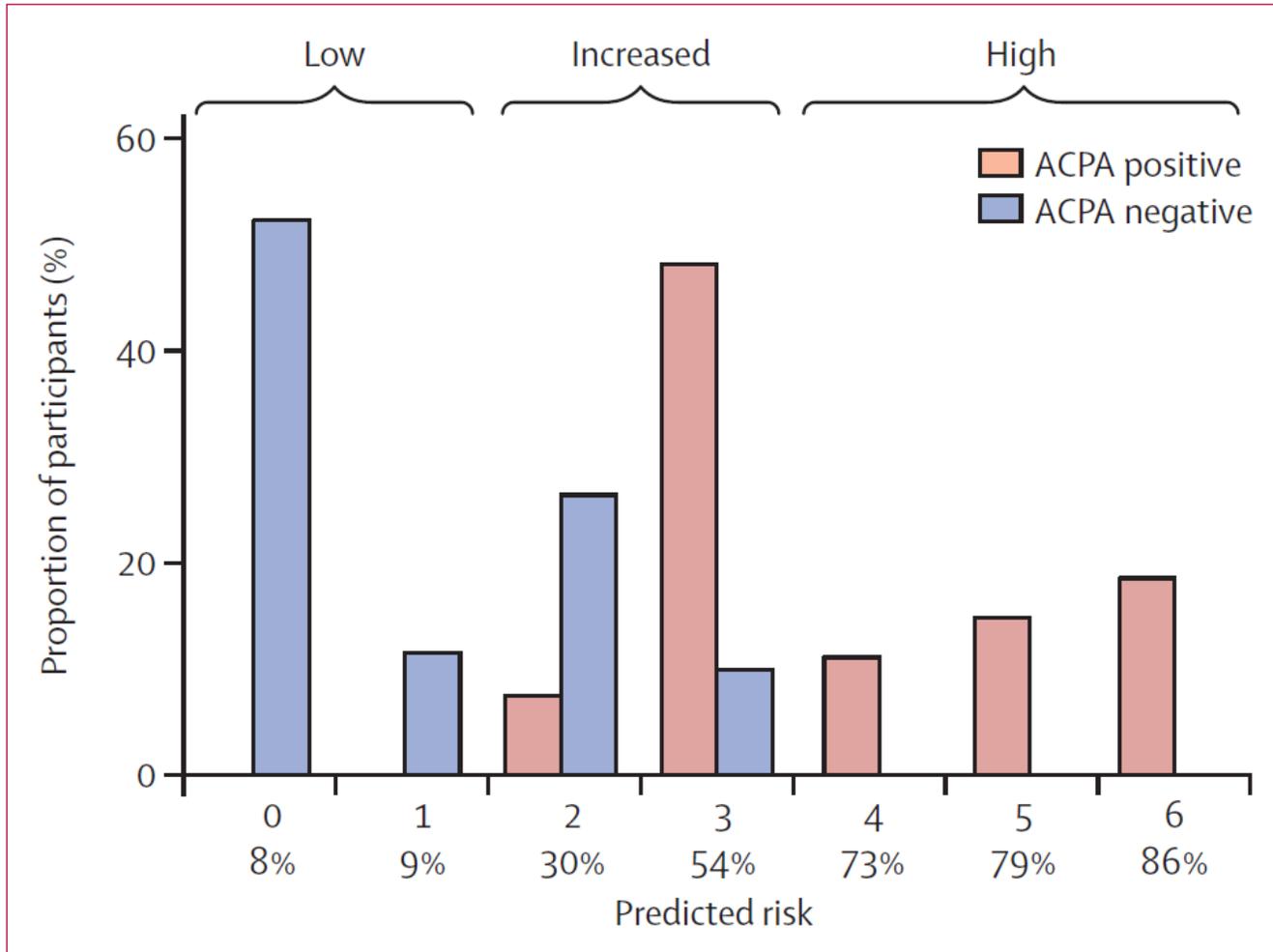
→1年間の治療期間を含め5年間の追跡調査を行い、4年間のデータを収集

- 【評価項目】 1.5T造影MRIで4/12/24カ月時点のMCP/MTP/手関節の subclinicalな炎症(腱鞘滑膜炎・骨炎)をRheumatoid arthritis MRI scoring system (RAMRIS) を用いて2人の読影者が合計点を算出。ほかHAQ, 握力を評価。

統計学的解析

- 4年間追跡でのRA進展率を評価するため、Kaplan-Meier曲線、ログランク検定、Cox比ハザードモデルを用いた。
- サブグループ解析：
 - ① ACPA(-)CSA集団のMRI検出のsubclinical関節炎、HAQ、握力を制約付き線形混合モデル(LMM)で評価。
 - ② MTX投与量とRA発症抑制の関連性を平均MTX 0-9mg/wk, 10-19mg/wk, 20-25mg/wkの3つに分類し4年後のRA発症抑制率に対するMTX投与量の影響を評価した。

CSA のACPA(+/-)での分布



ACPA(-)

- High risk群は**いなかった**.
- Increased risk群は66/182(36%).
- Low risk群は116/182(64%).

ACPA(+)

- High risk群は24/54(44%).
- Increased risk群は30/54(56%).
- Low risk群は**いなかった**.

ACPA(-)の患者背景

	Increased risk (n=66)*	Low risk (n=116)†
Age, years	47 (13)	46 (12)
Sex		
Female	41 (62%)	82 (71%)
Male	25 (38%)	34 (29%)
Symptom duration, weeks	22 (14-42)	29 (17-54)
Tender joint count including 68 joints	4 (1-10)	4 (1-9)
BMI, kg/m ²	28 (6)	29 (6)
Increased C-reactive protein (ie, ≥5 mg/L)	18 (27%)	30 (26%)
Health Assessment Questionnaire disability index	0.8 (0.4-1.4)	0.5 (0.1-1.0)
Grip strength, kg	28 (14)	29 (14)
MRI total inflammation score‡	9 (6-14)	4 (2-5)
Prediction model variables		
Rheumatoid-factor positive (ie, ≥3.5 IU/mL)	8 (12%)	15 (13%)
More than two locations of subclinical inflammation on MRI	65 (99%)	0
Presence of metacarpophalangeal-extensor tenosynovitis	12 (18%)	6 (5%)

Data are n (%), mean (SD), or median (IQR). ACPA=anticitrullinated protein antibody. *ACPA-negative participants with 25-70% risk of developing persistent, clinically apparent inflammatory arthritis. †ACPA-negative participants with <25% risk of developing persistent, clinically apparent inflammatory arthritis. ‡Sum of subclinical tenosynovitis, synovitis, and osteitis rheumatoid arthritis MRI scoring system scores, each consisting of the mean of the score of two independent readers.

Table: Baseline characteristics of ACPA-negative participants with clinically suspect arthralgia

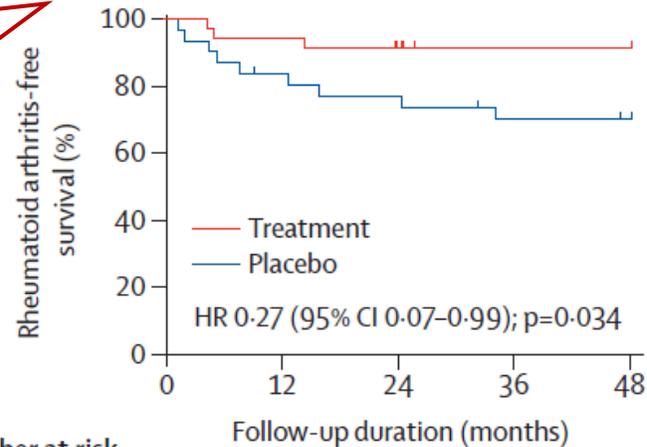
- Increased riskとLow risk群での患者背景
- Increased risk群ではMRIでの2ヶ所以上のsubclinical inflammationを65/66(99%), MCP伸筋腱炎も12/66(18%)に認めた。

RA-increased risk, ACPA(-) CSAでは1年間のMTXでRAへの進展を抑制

- 全体ではMTX治療群25/119(21%), プラセボ群27/117(23%)がprimary outcome(RA進展)へ至った.
- ACPA(-)では22/182(12%)がRAへ進展した.

ACPA(-)Increased riskでMTX治療群3/35(9%)に対し, プラセボ群9/31(29%)がRA進展
 →MTX治療群でのRA進展を有意に抑制
 (HR 0.27, 95%CI 0.07-0.99, p=0.034)

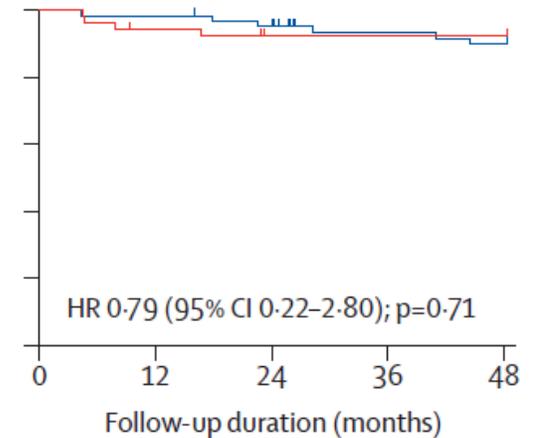
ACPA(-) RA-increased risk



	0	12	24	36	48
Treatment	35 (0)	33 (2)	31 (3)	27 (3)	27 (3)
Placebo	31 (0)	25 (5)	23 (7)	20 (9)	19 (9)



ACPA(-) RA-low risk



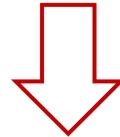
	0	12	24	36	48
Treatment	53 (0)	49 (3)	46 (4)	46 (4)	46 (4)
Placebo	63 (0)	63 (0)	59 (3)	51 (4)	49 (6)



- 自己抗体陰性(RF-/ACPA-)も同様に, increased risk+MTX治療群でRA進展抑制した.

機能障害の変化 ACPA(-)群

- CSAのHAQスコア ≥ 1 が臨床的関節炎発症に関連(HR=2.5, 95%CI 1.03-6.10)
[RMD Open 2017;3: e000419.]
- CSAの握力(ダイナモメーター)は健常対照と比較して75%低下, MRI検出レベルのsubclinical関節炎と関連(炎症1ptあたり-0.38kg, 95%CI -0.68~-0.08)
[RMD Open 2023;9: e002885.]

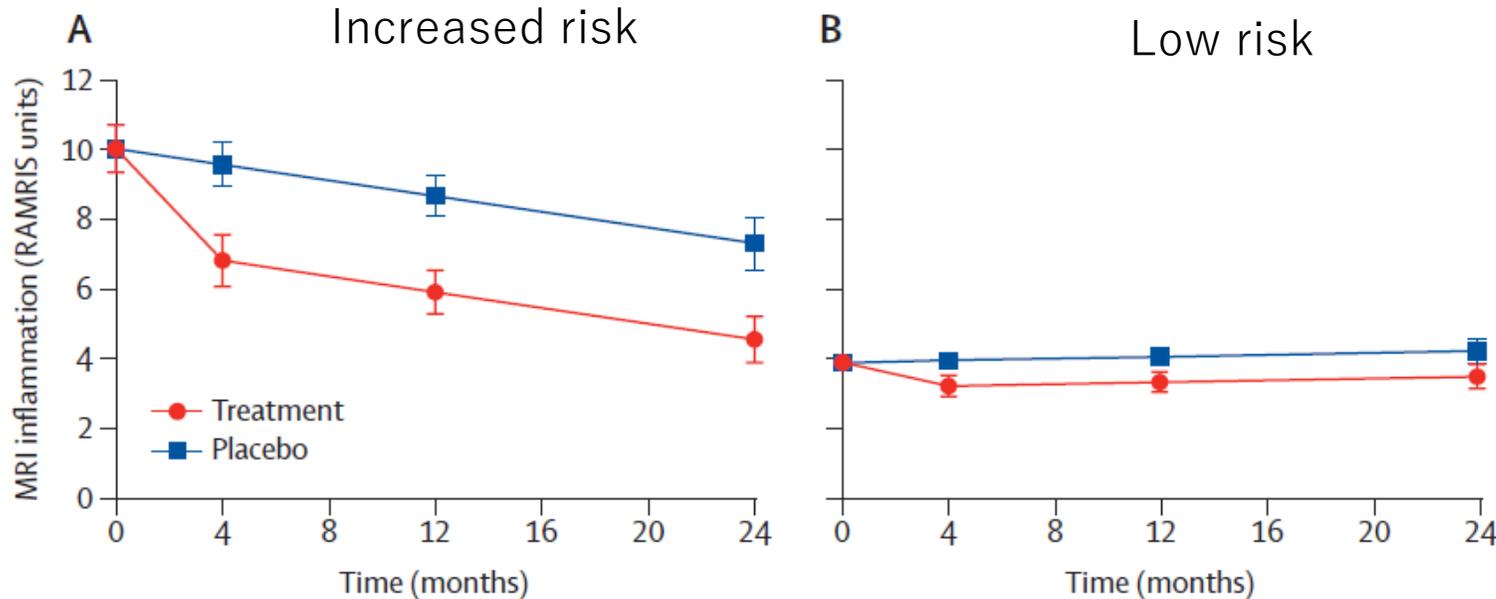


- Increased risk群では2年間でMTX治療群の握力改善(3.0kg, 95%CI,0.85-5.15)し, MTX治療/プラセボ群のHAQ平均差は-0.14(95%CI -0.27~-0.01)

→Increased riskのCSAはMTX治療で握力やHAQの改善を認めた。

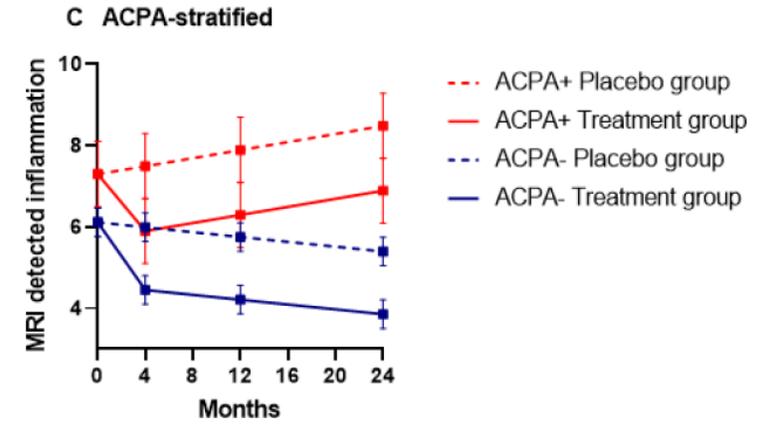
MRIで検出される関節炎症の変化 ACPA(-)群

リスク群ACPA(-)でのsubclinical関節炎の重症度(RA MRI scoring system; RAMRIS)変化



-2.8 total RAMRIS,
(95% CI -4.0 to -1.5)

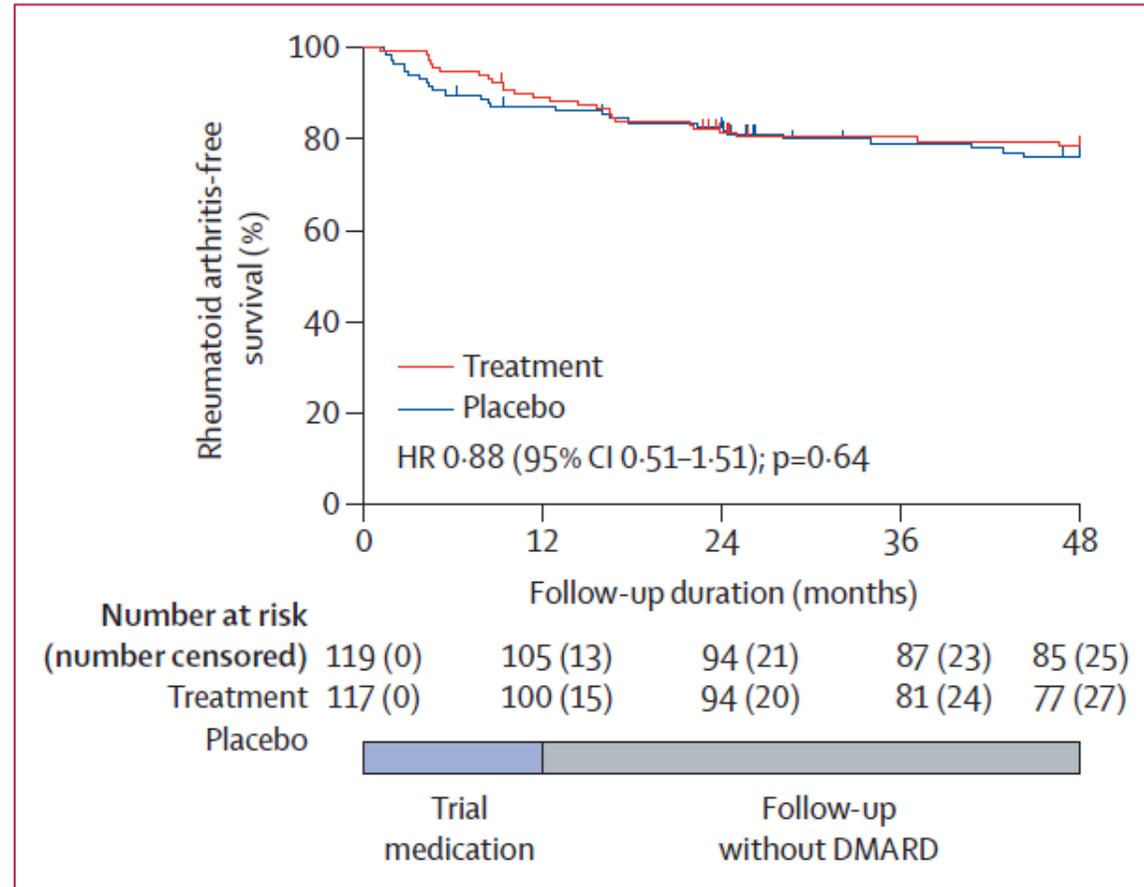
-0.7 total RAMRIS,
(95% CI -1.3 to -0.2)



▲ TREAT EARLIER trial(2022)の解析
ACPA(-)のMRI関節炎はMTX治療群で
改善傾向

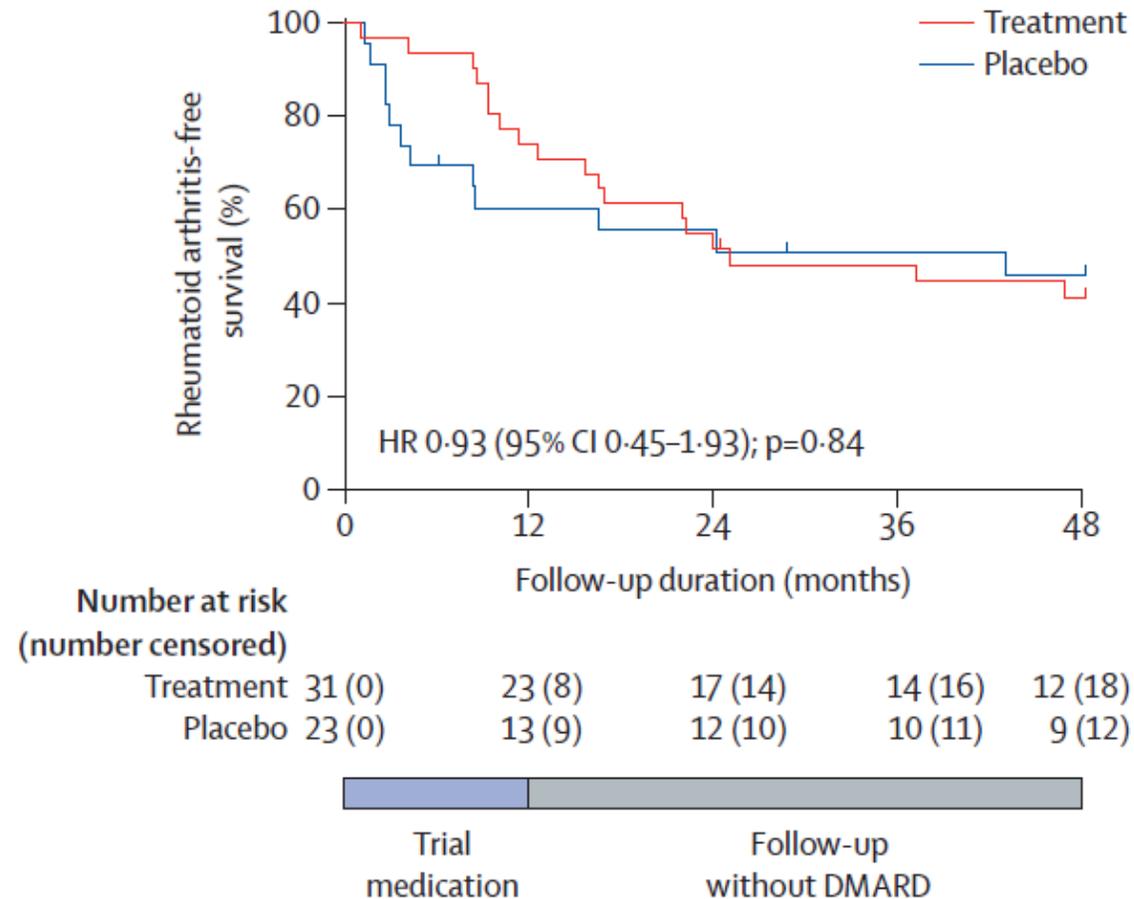
Increased risk群の方がMRIでのsubclinical関節炎改善度が大きい

全患者のRA進展率 [観察期間4年]



- 先行研究と同様[Lancet 2022; 400: 283-94.]，観察期間を延長しても治療によるRA進展抑制を示せなかった。

ACPA(+)ではRA進展抑制を示せなかった



4年間の観察期間で、54人のACPA(+)CSA中30(56%)がRAへ進展し、両群での有意差は認めなかった。MTX投与中の1年間はRA進展が遅れた印象だったが、治療後の2-4年目ではプラセボ群と差はなかった。

MTX用量による効果や安全性 (全集団)

	Treatment group (n=119)		Placebo group (n=117)		p value
	Number of events	Incidence rate per 100 person-years (95% CI)	Number of events	Incidence rate per 100 person-years (95% CI)	
Serious adverse events					
Total	14	6.5 (3.6-11.0)	14	6.9 (3.8-11.6)	>0.99
Admission after elective surgery	6	..	7
Infection*	1	..	2
Cardiovascular event†	2	..	1
Trauma	1	..	1
Depression	1	..	1
Malignancy	1	..	0
Acute kidney injury	1	..	0
Other‡	1	..	2
Adverse events possibly related to study medication§					
Gastrointestinal (any)	34	15.0 (11.0-22.2)	25	12.3 (8.0-18.2)	0.40
Nausea, vomiting, reflux, or diarrhoea	23	10.8 (6.8-16.1)	12	5.9 (3.1-10.3)	0.12
Abdominal pain or constipation	8	..	13
Mouth sores	2	..	0
Malaise after study medication	4	1.9 (0.5-4.8)	1	0.5 (0.0-2.7)	0.41
Infections (any)	136	63.6 (53.3-75.2)	134	66.0 (55.3-78.2)	0.80
Upper respiratory tract infection or influenza	97	..	104
Lower respiratory tract infection or pneumonia	3	..	4
Skin or soft tissue infection	8	..	12
Urinary tract infection	7	..	4
Pulmonary (any)	9	4.2 (1.9-8.0)	5	2.5 (0.9-5.7)	0.48
Laboratory adverse events§					
Leukopenia	2	0.9 (0.1-3.4)	3	1.5 (0.3-4.3)	0.95
Thrombocytopenia	0	0	1	0.5 (0.6-2.7)	0.97
AST or ALT >ULN	42	19.6 (14.1-26.5)	8	3.9 (1.7-7.8)	<0.0001
AST or ALT >3×ULN	13	6.1 (3.2-10.4)	1	0.5 (0.0-2.4)	0.0025

- MTX量と効果の関連性
MTX 10-19mgまたは20-25mg/wkは0-9mg/wkよりRA抑制効果を認めた。
- 安全性
The TREAT EARLIER trialの安全性プロファイルを参照(左図)
 - 重篤な有害事象はMTX治療群 vs プラセボ群で有意差なし
 - MTX治療群では肝逸脱酵素の有意な上昇，消化器症状（嘔気，嘔吐，下痢，逆流性食道炎）を高頻度に認めた

本論文のまとめ

- ACPA(-)のCSAでRA発症increased riskの場合1年間のMTX投与でRAへの進展抑制効果がある。
 - ACPA(-)のCSAでRA発症low riskの場合(プラセボもRA発症率低く)RA進展率で差は認めなかった。
 - ACPA(+)¹のCSAでMTXでのRA進展抑制効果を示せなかった。
- ACPA(-) CSA increased riskに対しMTX治療はRA発症抑制効果あり。

考察 ACPA, RF以外の自己抗体について

- 既報ではACPA-/RF-のRA患者でのanti-CarPや抗アセチル化タンパク抗体陽性率は8-14%にとどまる。
Ann Rheum Dis 2014;73:1761-68.
J Rheumatol 2015; 42:572-79.
Ann Rheum Dis 2024; 83:267-70.
- 2017年CSAの研究でACPA(-)209例中anti-CarP陽性は9例(4%).

Rheumatology (Oxford) 2017; 56: 2145-53.

→抗カルバミル化タンパク抗体(anti-CarP)や抗アセチル化タンパク抗体は本試験では未測定だが, ACPA(-)での陽性割合は高くないかもしれない。

考察 治療効果

- NNT (Number Needed to Treat; 治療必要数)では,
5人のIncreased risk ACPA(-)CSAにMTX治療で1人のRA発症防げた.
(statinでの心血管イベント発症のNNT>20) Lancet 2002;359: 1379–87.
Br J Clin Pharmacol 2022; 88: 282–89.
- HAQの改善やsubclinical関節炎の重症度も改善した.

Prevention trialsにおける課題

- より精度の高いリスク層別化システムの確立
- CSAが実際に活動性のある関節炎となるスコアリングを確立
- 関節炎慢性化病態のACPA+/-での相違を調べる
- RA予防治療における, Point of no returnの時期の特定