

Time-Dependent Effect of Prophylactic Trimethoprim-Sulfamethoxazole on the Incidence of Serious Infections in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Target Trial Emulation Study

Yun Kyu Kim,¹ Jeffrey R. Curtis,²  Se Rim Choi,³ Jina Yeo,⁴ Min Jung Kim,⁵ Yun Jong Lee,⁶  Eun Bong Lee,⁷  and Jun Won Park¹ 

Introduction

- トリメトプリム-スルファメトキサゾール(TMP-SMX)はリウマチ性疾患を含む免疫不全者のニューモシスチス肺炎(PJP)一次予防として広く使用される。

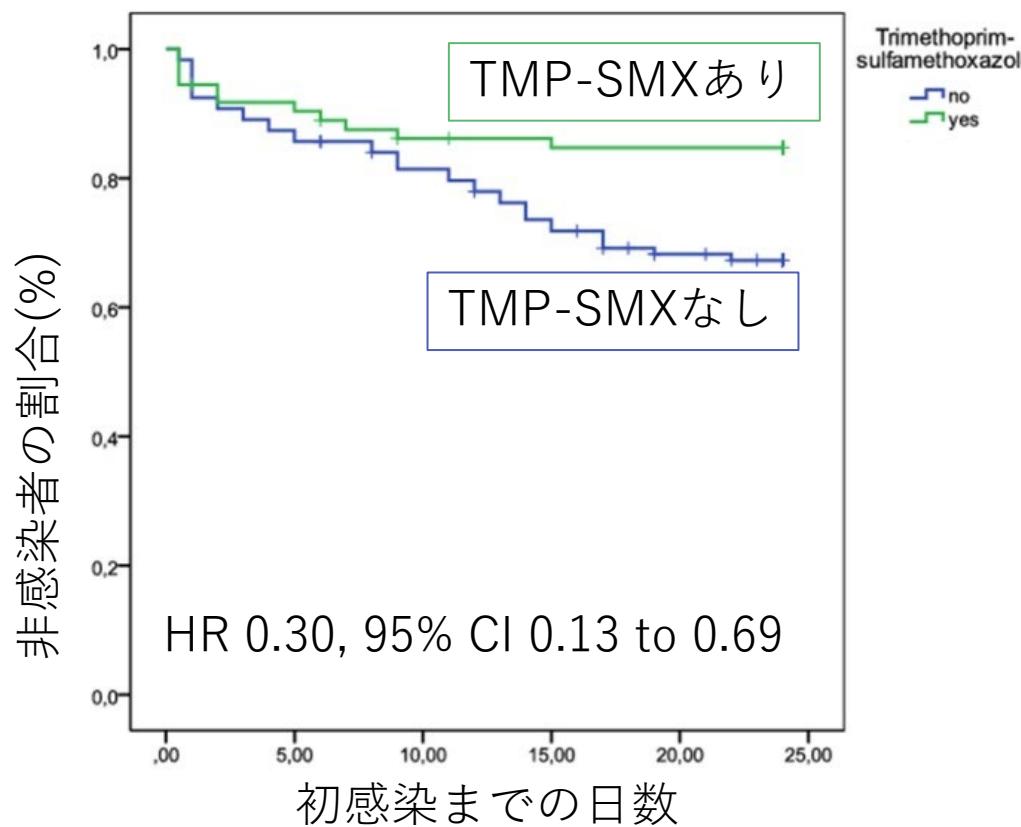
Ann Rheum Dis 2018;77(5):644–649
Arthritis Rheumatol 2023;75(11):2036–2044.

- EULARのANCA関連血管炎(AAV)recommendation 2022でRTXやCYC, 高用量GCを服用している場合にPJP予防でのTMP-SMXを推奨(B).

Ann Rheum Dis 2024;83:30–47.

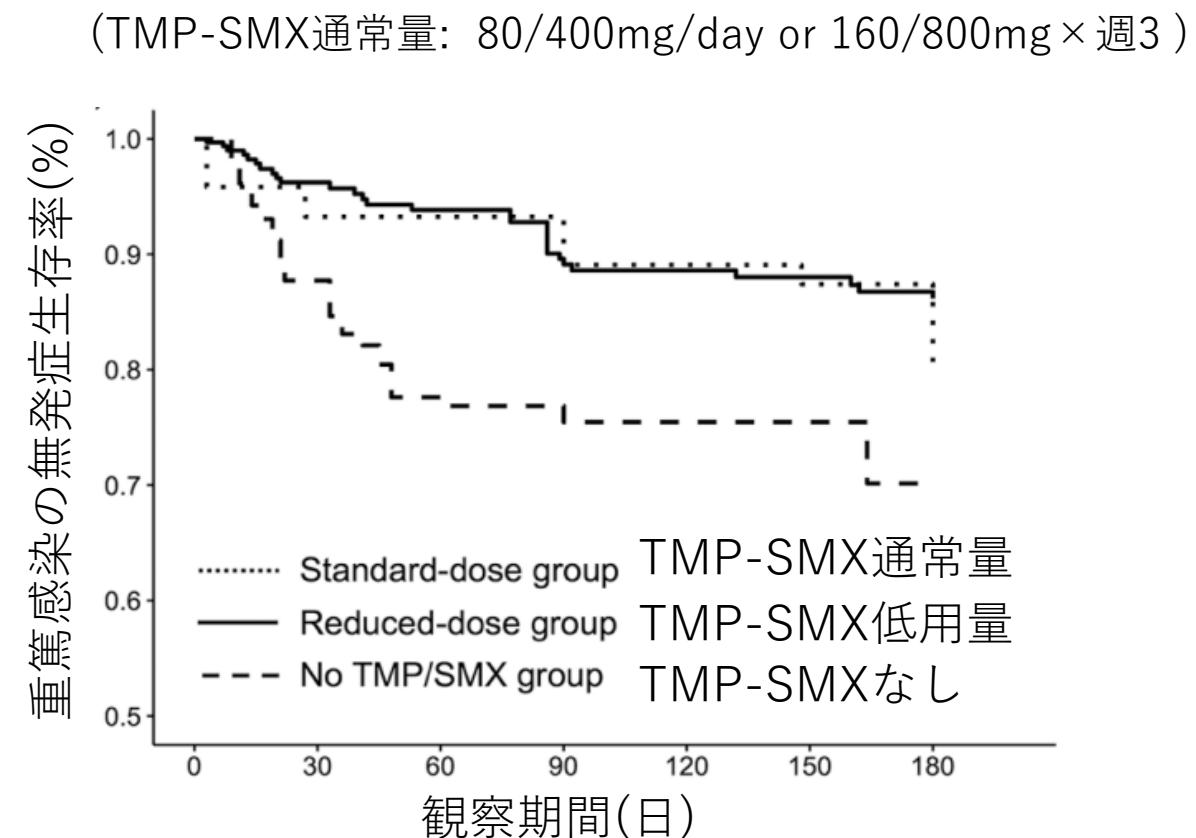
Introduction

RTX治療中のAAV192名の解析で,TMP-SMX使用が重篤な感染症頻度低下と関連



Ann Rheum Dis. 2018;77(10):1440-47

AAV250名の解析で,TMP-SMX低用量使用も重症感染症リスクを低減



Clin Exp Rheumatol. 2021;39 Suppl 129(2):142-148

多施設共同後ろ向き観察コホート(Target Trial Emulation, TTE)

目的：RTXまたはCYCで導入中のAAV患者において予防的TMP-SMXは(PJPに限らず)
重篤感染の発生を減らすか？

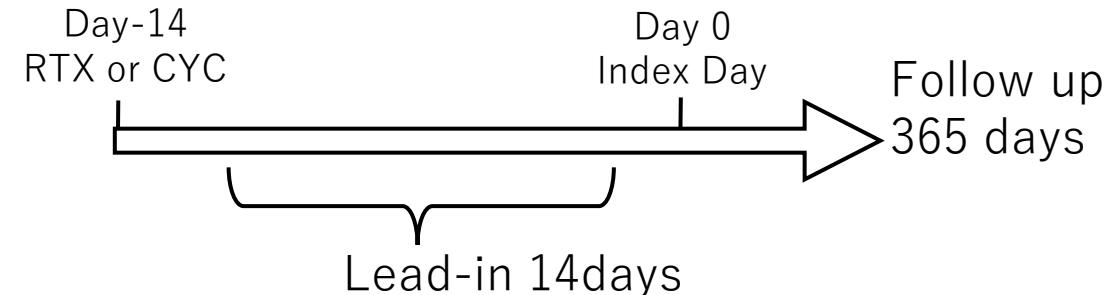
対象：韓国 の 4 つの施設で2005-2023の間に治療された、
18歳以上の新規発症/再燃のAAVでRTXかCYCを導入

介入：TMP-SMXをインデックス日までに予防投与開始

対照：TMP-SMXをインデック日時点で予防投与なし

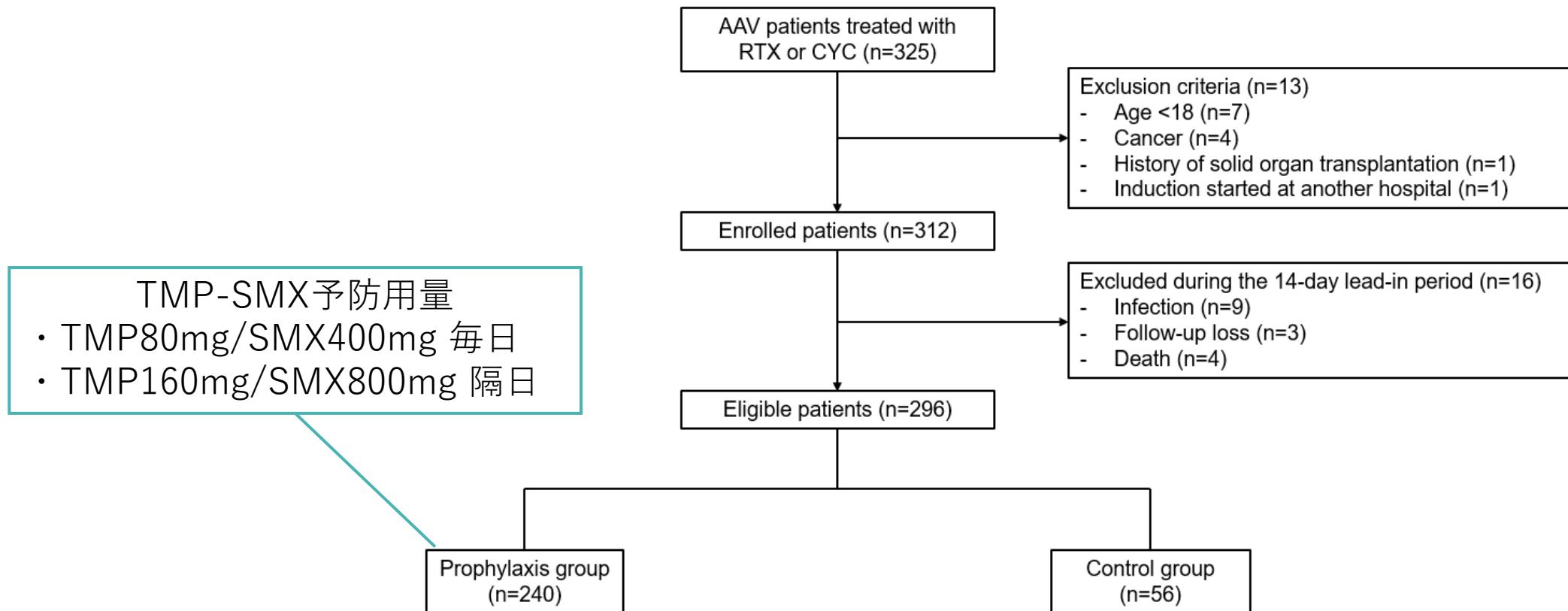
結果：インデック日～観察期間1年での重篤感染症発症率

除外：悪性腫瘍の併存, 臓器移植の既往, 他院で寛解導入開始,
インデックス日14日以内の重篤感染症



TTE: 本来実現したい理想的な介入試験(TMP-SMXの無作為化)を想定した仮想的なRCT

フローチャート

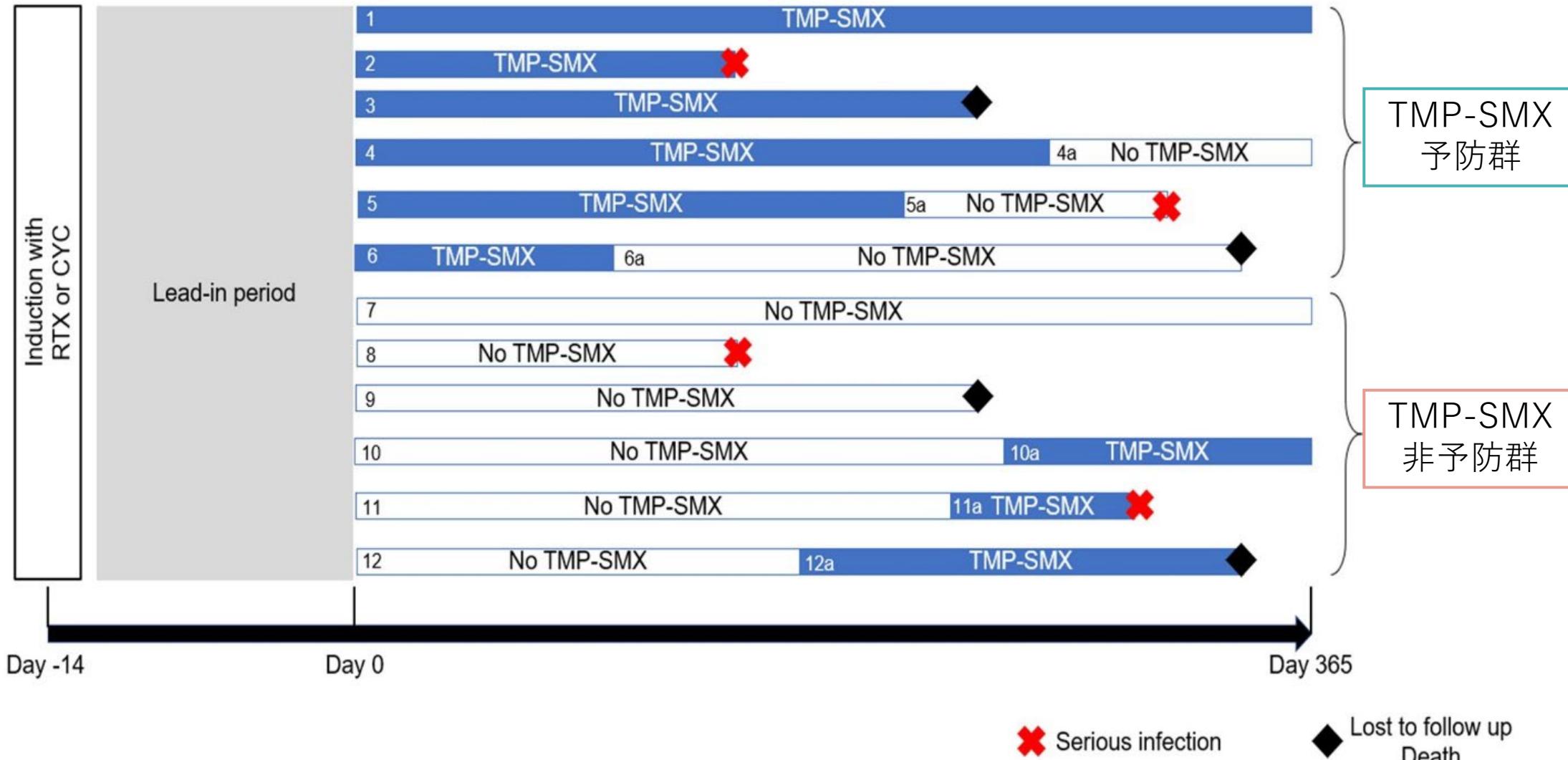


- 患者をTMP-SMX予防投与(インデック日までに)有無で2群にわける
- ベースライン共変量(年齢, 性別, 併存疾患など)を用いて逆確率重みづけ(IPW)で群間交絡を補正.
- TMP-SMXの投与期間を時間依存変数として扱う

ITT 解析

1) Intention-to-treat analysis

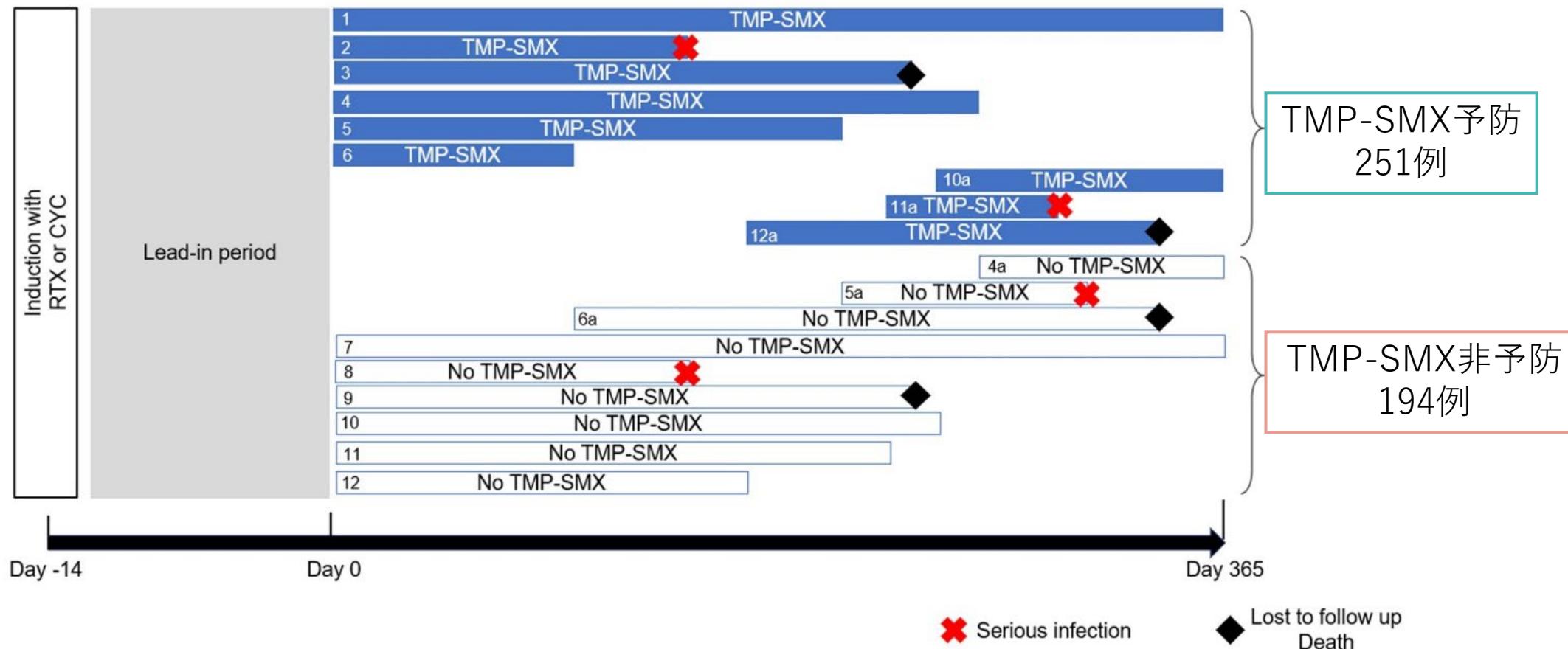
後にTMP-SMX止めても/投与しても割り付けは変えずに解析



時間依存性解析

曝露は日単位で判定：その日のTMP-SMX併用の有無で「曝露/非曝露」を分類。
連続した同一状態の期間をエピソードとして区切り

時間変動共変量の項目: Hb, リンパ球数, GFR, GCs用量



アウトカム、統計解析

- 主要評価項目：重篤感染の発症
①静注抗菌薬の投与 ②入院 ③入院期間の延長のいずれか
判定は2名の独立評価者が診療記録を確認して確定。
- 副次評価項目：感染関連死亡, TMP-SMXに関連する重篤な有害事象(ADR)
CTCAE v5.0で重症度評価し, probable/certainをADRと定義. Number
Needed to Treat (NNT)やNumber Needed to Harm (NNH)も算出
- 最大52週まで追跡し死亡・追跡不能（最終受診から6か月）で打ち切り

- 群間比較は χ^2 検定(カテゴリ), t検定(連続), 1年発症率差はポアソン回帰
- 主要解析はCox比例ハザードモデルにロバスト標準誤差(Schoenfeld残差)
- 区分的Cox(piecewise Cox)を実施(120日・180日)し区間ごとにHRを推定.
- 感度分析：①IPWの代わりにリスク因子で調整する多変量Cox, ②Andersen-Gillモデルで
反復イベント考慮, ③AAV再燃を検閲に追加, ④リードイン期間を28日に延長, その間
 ≥ 14 日の予防投与で群再分類の設定で再解析

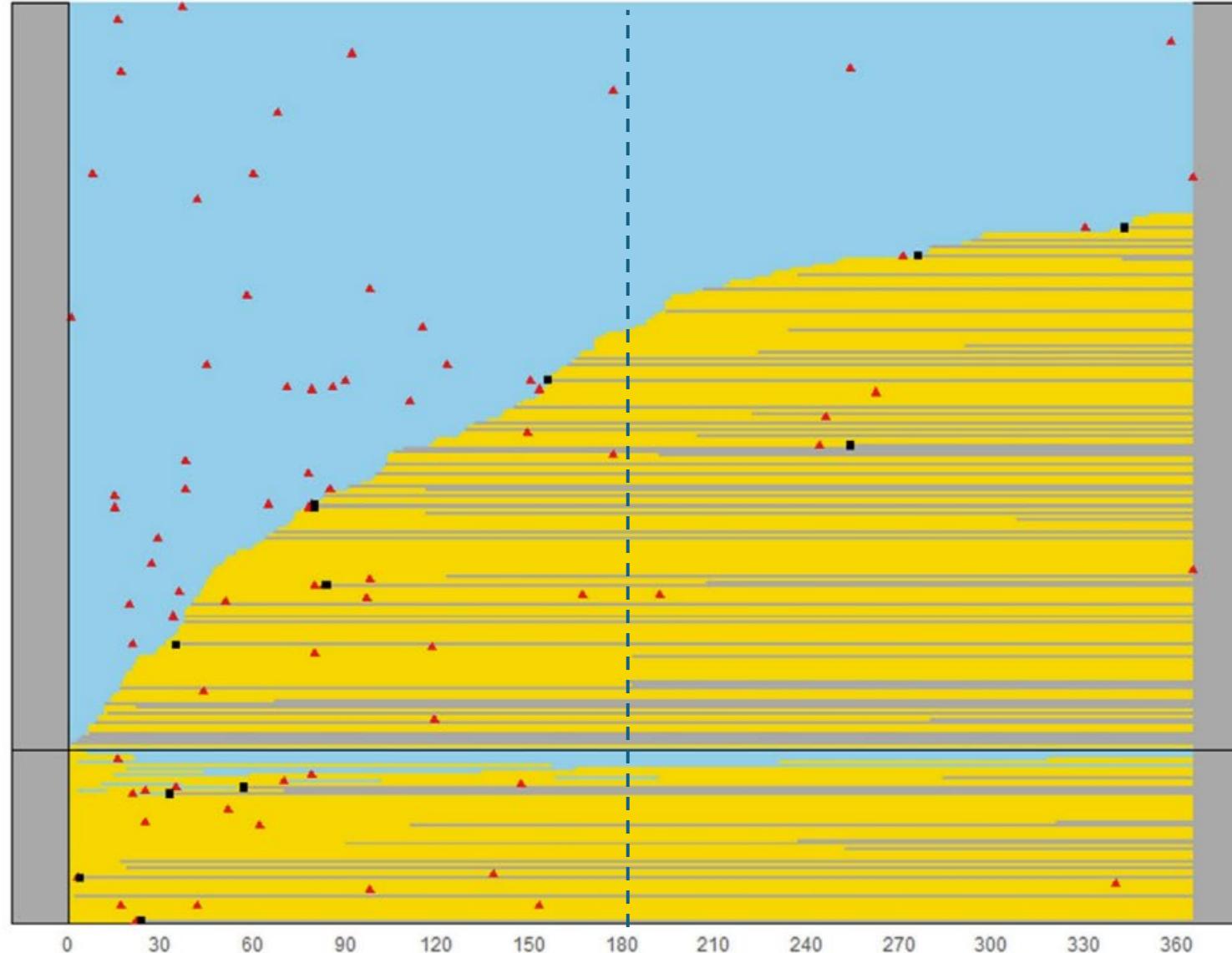
患者背景

Baseline characteristics	TMP-SMX预防群 n=240	TMP-SMX非预防群 n=56	SMD before IPW	SMD after IPW
Age, mean ± SD, y	63.7 ± 13.4	61.5 ± 15.9	0.149	0.051
Female, n (%)	134 (55.8)	34 (60.7)	0.099	0.034
Weight, mean ± SD, kg	58.8 ± 11.2	58.0 ± 13.1	0.058	0.008
Hypertension, n (%)	71 (29.6)	22 (39.3)	0.205	0.007
Diabetes, n (%)	47 (19.6)	11 (19.6)	0.001	0.017
Chronic hepatitis B, n (%)	2 (3.6)	6 (2.5)	0.062	0.024
Severe anemia, ^a n (%)	14 (5.8)	3 (5.4)	0.021	0.093
Lymphopenia, ^b n (%)	60 (25.0)	14 (25.0)	<0.001	0.028
GFR, mean ± SD, mL/min/1.73 m ²	52.7 ± 40.7	59.9 ± 39.4	0.179	0.064
ANCA positivity, n (%)	207 (86.2)	41 (73.2)	0.329	0.076
PR3-ANCA/c-ANCA	22 (9.2)	11 (19.6)		
MPO-ANCA/p-ANCA	185 (77.1)	30 (53.6)		
Underlying AAV, n (%)			0.432	0.040
GPA	69 (28.7)	25 (44.6)		
MPA	161 (67.1)	26 (46.4)		
EGPA	10 (4.2)	5 (8.9)		
New onset AAV, n (%)	213 (88.8)	49 (87.5)	0.039	0.010
BVAS, mean ± SD,	16.9 ± 6.4	14.9 ± 6.5	0.304	0.065
Lung involvement, n (%)	160 (66.7)	37 (66.1)	0.013	0.006
RTX, n (%)	165 (68.8)	36 (64.3)	0.095	0.038
GCs pulse, n (%)	106 (44.2)	21 (37.5)	0.136	0.072
Mean GCs dose, mean ± SD, mg ^c	45.9 ± 19.6	39.2 ± 23.0	0.314	0.072

全患者のTMP-SMX予防/非予防パターン

TMP-SMX
予防群

TMP-SMX
非予防群



TMP-SMX予防群

- 45.8%(n=110)がDay180以内にTMP-SMXを中止
- 19名が有害事象で中止
- 91名が医師の判断で中止

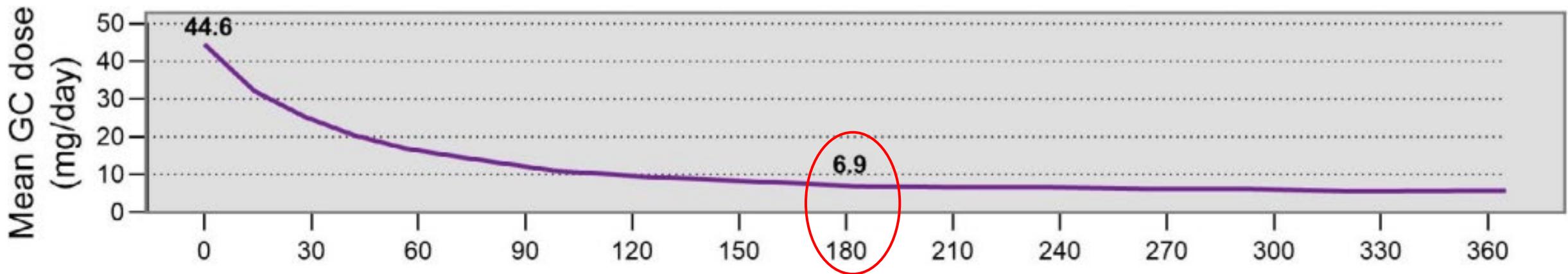
TMP-SMX非予防群

- 19.6%(n=11)が観察期間中にTMP-SMXを投与

- TMP-SMX非投与
- TMP-SMX投与
- ▲ 感染症
- 感染症による死亡

グルココルチコイド量の推移

- TMP-SMX投与/非投与群合わせて観察開始時点
PSL 44.6 ± 20.4 mg/day, Day 180で 6.9 ± 5.7 mg/day



重篤感染症

総観察人年：252.1人年 (310.9 ± 109.7 日/人)

重篤感染は77件、発生率は30.5/100人年(95%CI 24.2-37.9)

再発感染：11人

[病原体・感染部位]

- 細菌35件、ウイルス7件、PJP 5件、非PJP真菌 7件、不詳 23件
- 呼吸器 54.5%と最多

[時期別リスク]

- Day0-180：66件(85.7%)と集中、発生率49.9/100人年
- 発生率比(IRR)：5.43 (95%CI 2.87-10.28)

[GC量]

- 41.6%はPSL<15mg/day

[予後]

- 重篤感染を経験した12/65例(18.5%)が感染関連死

重篤感染の内訳

代表的な起因微生物(初感染, 件)

TMP-SMX予防群
240例

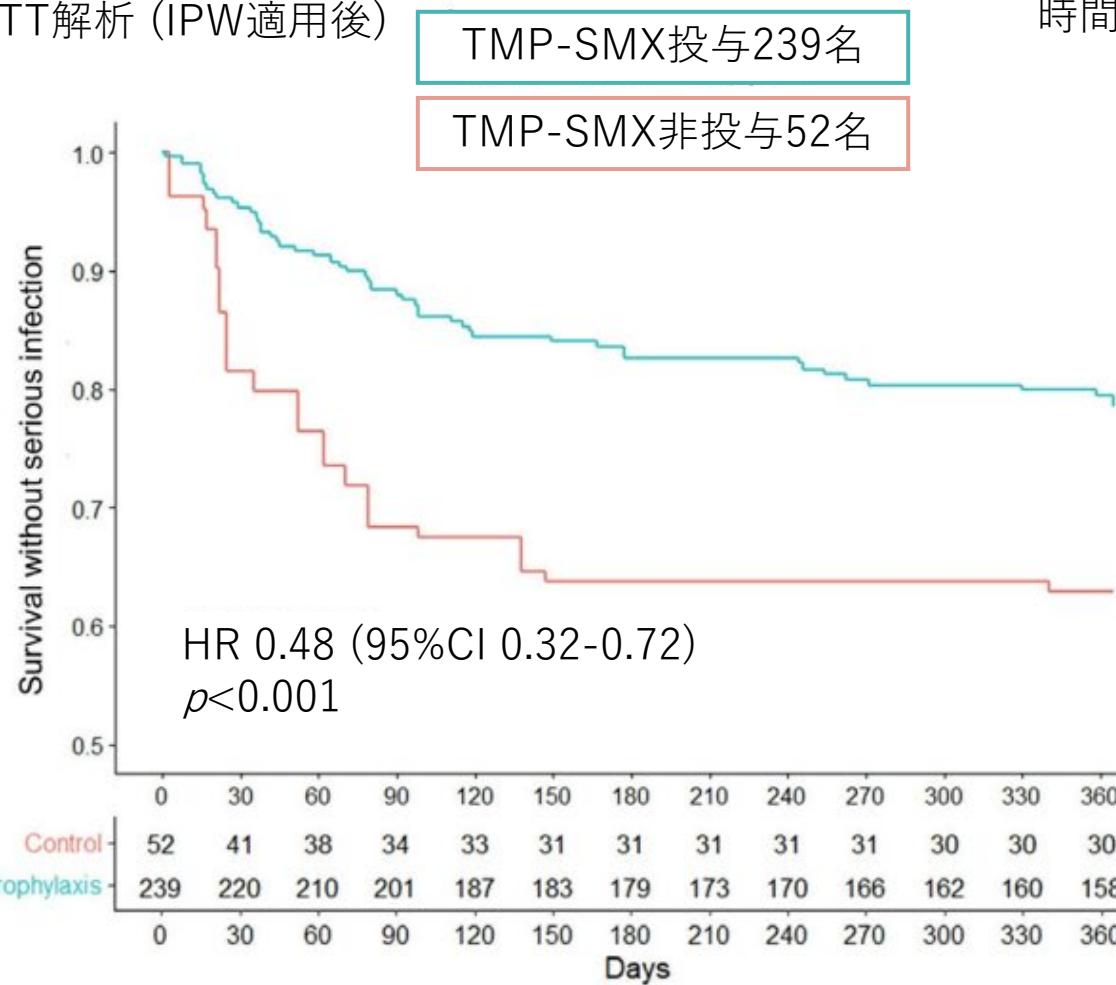
TMP-SMX非予防群
56例

- PJP : 予防 1 vs. 非予防 3
- *Pseudomonas aeruginosa* : 予防7 vs. 非予防0
- *Aspergillus species* : 予防 6 vs. 非予防 0
- *Klebsiella pneumonia* : 予防 4 vs. 非予防 1
- *Escherichia coli* : 予防 3 vs. 非予防 1
- *S.aureus* : 予防 0 vs. 非予防 1

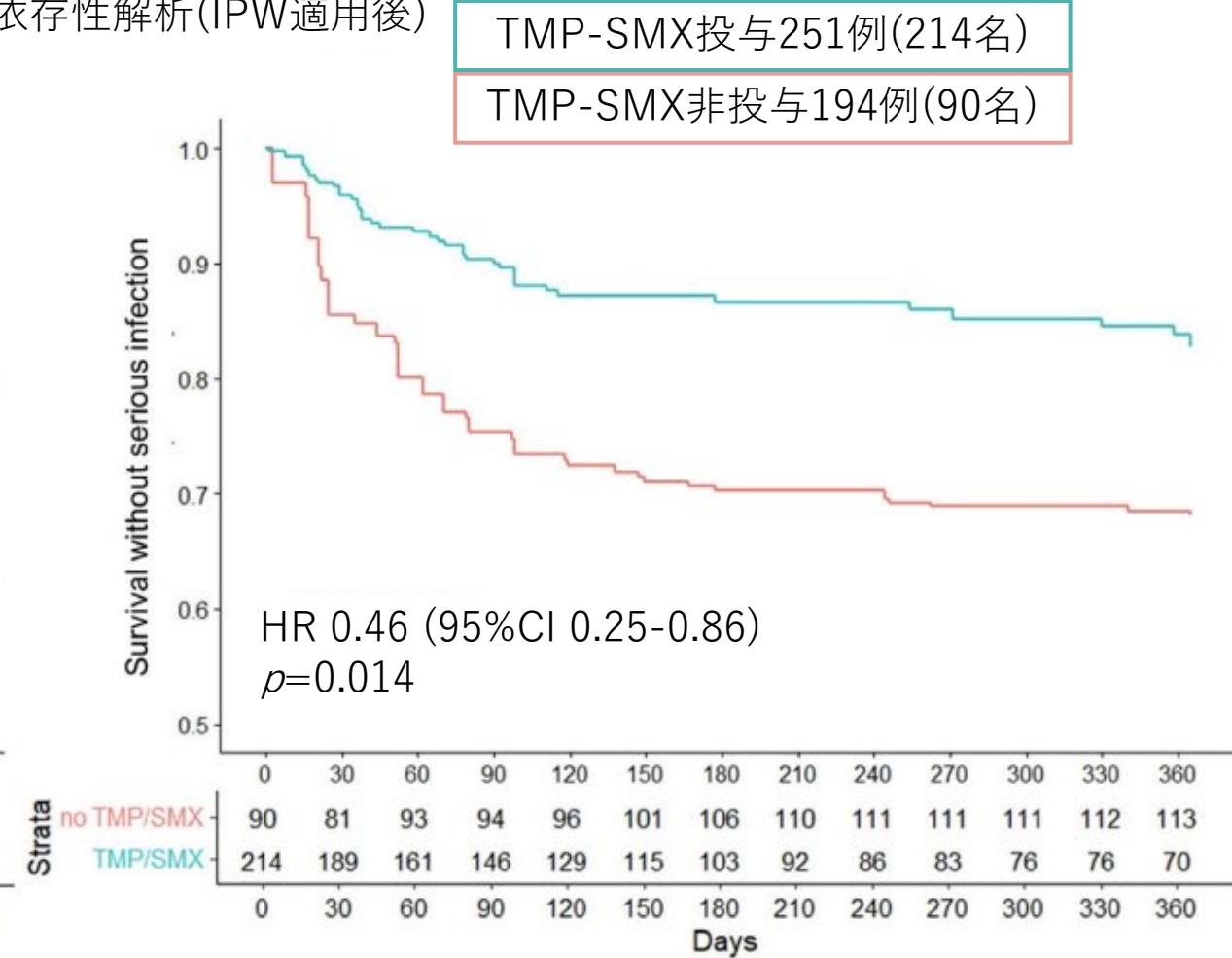
※ 群ごとの人数, 背景など調整していない

TMP-SMX投与群は1年間の重篤感染症発症率が減少

ITT解析 (IPW適用後)



時間依存性解析(IPW適用後)



ITT解析・時間依存性解析による予防効果

Table 2. Prophylactic efficacy of TMP-SMX based on ITT analysis and time-varying analysis*

	ITT analysis ^a		Time-varying analysis ^{a,b}	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Serious infection	0.48 (0.32–0.72)	<0.001	0.46 (0.25–0.86)	0.014
Serious infection except PJP and viral infection	0.63 (0.44–0.90)	0.011	0.60 (0.30–1.21)	0.155
Infection-related mortality	0.23 (0.10–0.53)	<0.001	0.22 (0.05–0.94)	0.041

ITT解析

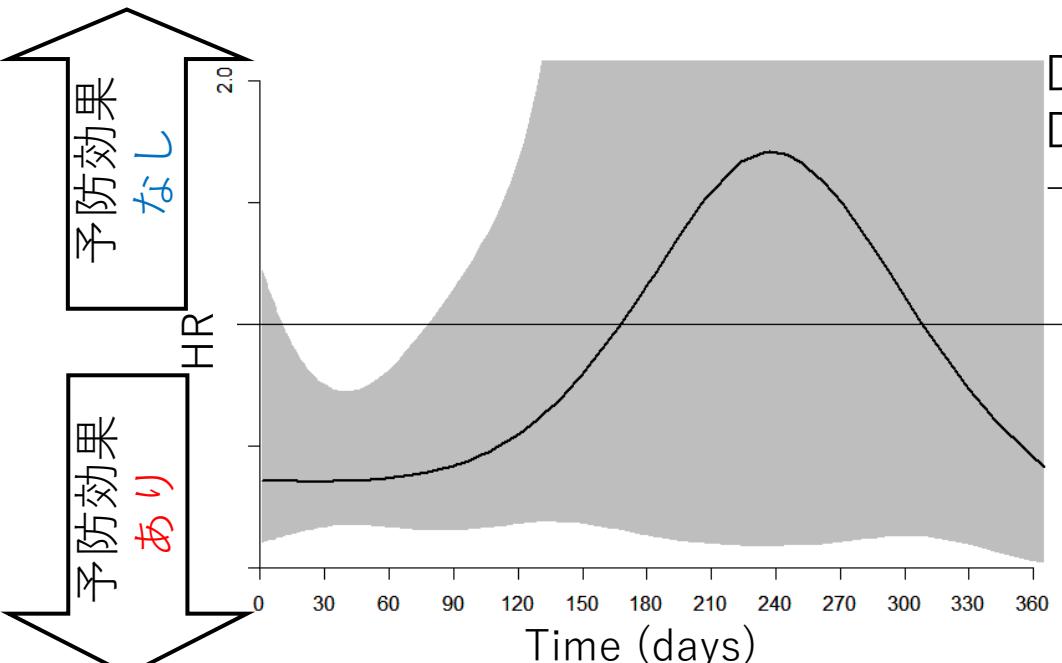
- 重篤感染の1年発症はTMP-SMX予防群で**有意に低下** (HR 0.48, 95% CI 0.32–0.72)
- PJPとウイルス感染を除外しても効果は持続 (HR 0.63, 95% CI 0.44–0.90)
- 感染関連死亡もTMP-SMX予防群で**有意に低下** (HR 0.23, 95% CI 0.10–0.53)

時間依存性解析

- 重篤感染1年発症はTMP-SMX予防群で**有意に低下** (HR 0.46, 95% CI 0.25–0.86)
- 感染関連死亡もTMP-SMX予防群で**有意に低下** (HR 0.22, 95% CI 0.05–0.94)

区分的Coxによる期間別HR(Day120/180): ITT & 時間変化解析

Change-point	Day 120			Day 180		
	Baseline to day 120, HR (95% CI)	Day 120 onward, HR (95% CI)	Treatment-by-period interaction, P value	Baseline to day 180, HR (95% CI)	Day 180 onward, HR (95% CI)	Treatment-by-period interaction, P value
ITT analysis ^a	0.41 (0.21-0.80)	0.97 (0.22-4.32)	0.301	0.41 (0.22-0.76)	3.67 (0.46-29.43)	0.044
Time-varying analysis ^{a,b}	0.42 (0.21-0.82)	0.78 (0.26-2.38)	0.337	0.40 (0.21-0.77)	1.48 (0.40-5.48)	0.074



Day 0-120/180 : ITT・時間依存性解析とも**有意に重篤感染のHR低下**
 Day120/180以降 : ITT・時間依存性解析で有意なHR低下を示せず
 →Day 120/180前後でのHRの比較でも有意差示せず

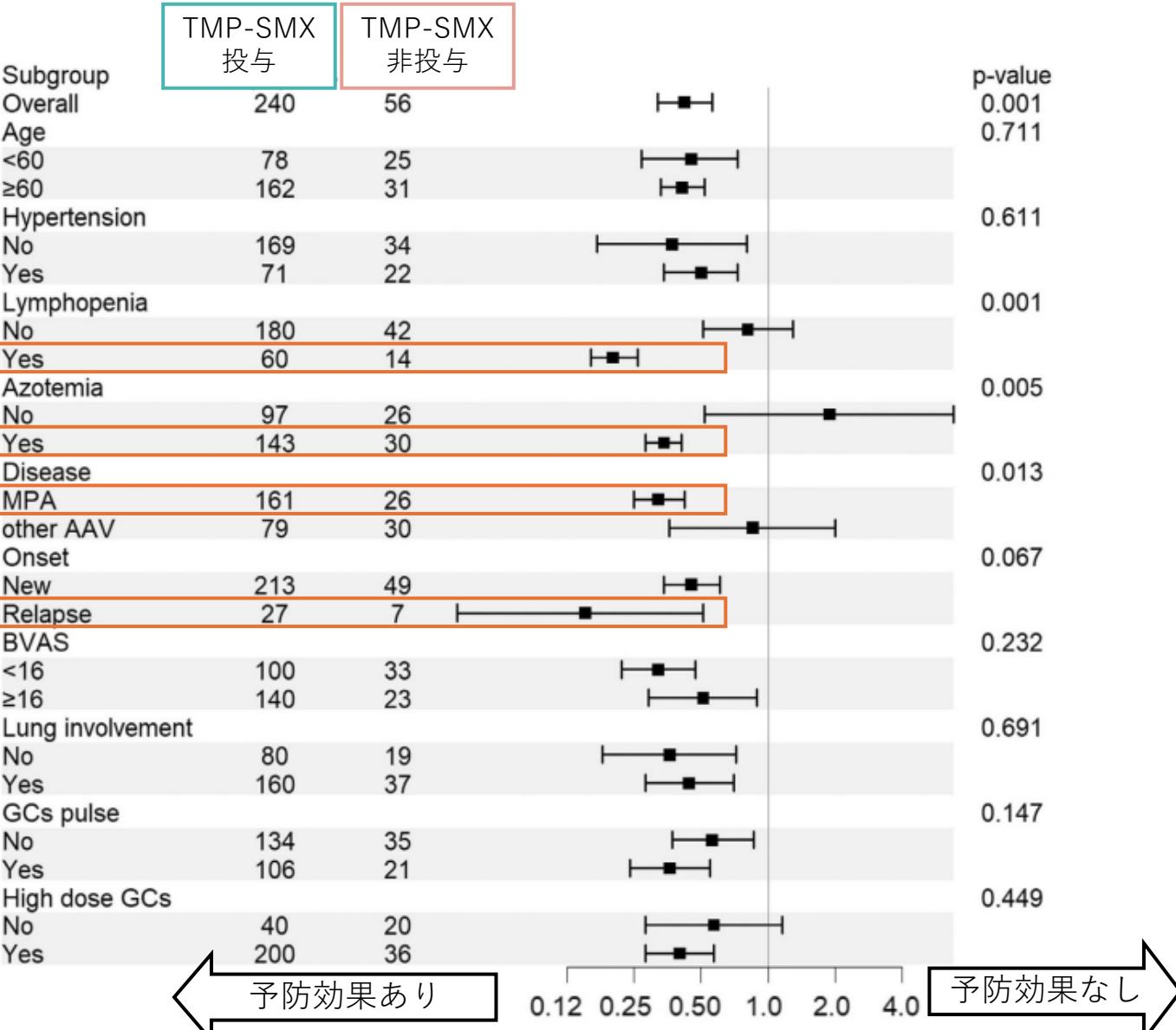
Day 180-270 : HRが1を上回る領域がある
 ※イベント数・リスク集合が少ない95%信頼区間が広い

Day 270-360 : HRが再び1を下回る
 ※イベント数・リスク集合が少ない95%信頼区間が広い

重篤感染のリスク因子

[AAV全体を対象としたリスク因子]

- 単変量解析では高齢(≥ 60), 高血圧, リンパ球減少, 高BUN血症, MPA, 肺病変, BVAS高値, GCパルス療法, GC大量療法が関連.
- RTX, CYCの投与間で差はない($p=0.837$).
- 多変量解析では高齢(≥ 60), リンパ球減少, 肺病変, azotemiaが関連した.



TMP-SMXの安全性

- 発症率 6.28件/100人年(95% CI 2.87-11.68)
- 有害事象(AE)が起きた35例のうち27例(77.1%)がTMP-SMXを中止
- 重篤なAEは1例で肝機能障害 →中止後は速やかに改善

重篤AEを1件起こすためのNNH = 127.4

重篤感染を1件防ぐためのNNT = 8.0

→TMP-SMXによる予防(benefit)が有害事象(risk)を
大きく上回ることを示唆

感度分析

- 多変量Cox regression model : TMP-SMX 予防効果あり
 - HR 0.42 (95%CI 0.32-0.56)
 - Day180までの効果は明瞭
- Anderson-Gillモデル : Day180までのTMP-SMX 予防効果あり
 - Day180までHR 0.48 (95%CI 0.27-0.87)
 - Day180以降では有意差なし
- IPWにAAV再燃を組み入れてもTMP-SMXの 予防効果あり
- リードイン期間を14→28日へ延長し TMP-SMXを14日以上投与したもの を予防群として再解析 : TMP-SMX 予防効果あり

Anderson-Gillモデル: Cox比例ハザードモデルの拡張版で「繰り返し発生するイベント」や
「時間依存性」，「左側打ち切り」に対応可能

Discussion

- 重篤感染の約86%がDay180までに発生した.
- TMP-SMXはAAVの重篤感染リスクを有意に低下させ， 予防効果は Day 0～Day 180で最も大きい
- PJP以外も含む重篤感染の発症を約50%低下することを示唆
- 安全性についてはTMP-SMXによる重篤感染予防がリスクを上回ることが示唆された
- PSL<15mg/dayであっても約40%の重篤感染の発生を認めた.

Limitation

- 後ろ向き観察研究であり群間の背景の違いが大きい.
- IPWで補正したが服薬アドヒアランスは残存した未測定交絡となり得る.
- 時間依存性解析で時系列分割で推定分散が増大→予防効果がやや弱くみえる.
- 2018年以前の症例ではCOVID-19の影響について評価不能.