

JCR 関節リウマチ診療ガイドライン 2014

九州医療センター リウマチ・膠原病センター

宮原 寿明

(2015 年 第 16 回博多リウマチセミナー)

近年、bDMARD（生物学的製剤）を中心とする新しい治療薬の導入により、関節リウマチ（RA）診療方針も大きく変わってきた。この大きく変化した薬物療法に対応するための RA 診療ガイドライン/リコメンデーションとして、すでに欧米では ACR 2008 リコメンデーション¹⁾と EULAR リコメンデーション 2013 更新版²⁾が発表されているが、日本では 2004 年に作成された治療ガイドライン³⁾が最後である。その後、日本における RA 薬物治療は大幅に変遷しており、新しい変化に対応し日常診療で活用できるガイドラインが必要である。また、日本と欧米では医療体制、医療保険、使用可能薬剤が異なり、薬剤の効果・副作用における人種差も存在する可能性もあることから、日本の RA 診療に特化したガイドラインの作成が必要であると考えられた。この期待に答える形で、今回、関節リウマチ診療ガイドライン 2014⁴⁾が発表された。

本ガイドラインは、厚生省科研費補助金免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業指定研究「我が国における関節リウマチ治療の標準化に関する多層的研究」（研究代表者：宮坂信之）において、ガイドライン作成分科会（分科会長：山中 寿）が組織され、3 年の時間をかけて完成した。本ガイドラインの最も大きな特徴は、現時点で最も進化したガイドライン作成法である GRADE システムを用いて作成されたことである。GRADE システムは、昨年秋の ACR2014 で草稿が発表され、本年 4 月以後に正式発表される予定の「治療リコメンデーション 2015」の作成にも用いられている手法である。単にコクランレビューを用いてエビデンスレベルを決定するだけでなく、利益と不利益のバランスや患者の意見、価値観などを盛り込んで、エビデンスレベルとは独立した推奨度を決定するもので、より日常診療上役に立つ指針が示せると期待されている⁴⁾。

1. 治療方針

治療アルゴリズム（図 1）に関する多くのエビデンスは海外で構築されたものであるために、日本に特化した治療アルゴリズムの構築は困難であり、今回のガイドラインでは、現在最も新しい EULAR リコメンデーション 2013 更新版を一部修正したものを採用している。推奨文は csDMARD（従来型抗リウマチ薬）が海外と異なることを勘案して改変している。レフルノミドは日本人における副作用リスクを強調している。また、日本で適応とならないリツキシマブを削除している。治療アルゴリズムでも日本で適応にない薬剤を除外している。トファシニブは全例市販後調査実施中であり、bDMARD（生物学的製剤）無効例に対する有効性、安全性は日本人で確認されていない。

【治療目標】

臨床症状の改善のみならず、関節破壊の抑制を介して長期予後の改善、特に身体機能障害の防止と生命予後の改善を目指す。

【治療方針】

- 関節炎をできるだけ速やかに鎮静化させて寛解に導入し、寛解を長期間維持する。
- 合併病態の適切な管理と薬剤の適正使用によって有害事象の発現を予防あるいは低減し、もしも生じた場合には適切に対応する。
- 関節破壊に起因する機能障害を生じた場合には、適切な外科的処置を検討する。
- 最新の医療情報の習得に努め、日常診療に最大限適用する。
- 治療法の選択には患者と情報を共有し、協働的意思決定(shared decision making)を行う。

【治療原則】

- RA 診療は最善のケアを目指すものであり、患者とリウマチ専門医の協働的意思決定に基づく。
- リウマチ専門医は RA 患者のケアを行うスペシャリストである。
- RA 治療は個人的、社会的、医療費的に大きな負担を生ずるものであり、リウマチ専門医はこれらすべてを勘案して治療に当たらねばならない。

【推奨】

- csDMARD (従来型抗リウマチ薬) の治療は、診断が下ればできるだけ早く始めるべきである。
- すべての患者において、寛解あるいは低疾患活動性を目指して治療すべきである。
- 高疾患活動性の患者では、患者評価を頻回(1~3 ヶ月ごと)に行うべきである。もし治療開始後 3 カ月以内に改善がみられない場合、または 3 ヶ月以内に治療目標が達成できない場合は、治療を再考すべきである。
- MTX は、活動性 RA 患者に対する最初の治療手段の 1 つに含めるべきである (推奨 1~5)。
- MTX が禁忌であるか、早期に使えなくなった場合は、サラゾスルフアピリジンなど他の csDMARD を最初の治療手段の 1 つに含めるべきである。ただし、レフルノミドは日本人における副作用発現のリスクを十分に勘案し、慎重に投与する (推奨 6~11)。
- DMARD 未使用の患者では、ステロイド使用の有無にかかわらず、csDMARD (従来型抗リウマチ薬) を単剤で開始すべきである。有効性が得られない場合は他の csDMARD (従来型抗リウマチ薬) を追加して併用療法を考慮する (推奨 1、2、6~11)。
- 低用量ステロイドは、1 つまたはそれ以上の csDMARD (従来型抗リウマチ薬) と併用していれば、最初の治療手段の 1 つとして治療開始後 6 ヶ月までは考慮すべきである。ただし臨床的に可能なかぎり早期に減量すべきである (推奨 13)。
- 最初の csDMARD (従来型抗リウマチ薬) 治療により治療目標が達成できない場合、予後不良因子がなければ他の csDMARD (従来型抗リウマチ薬) への変更を考慮し、予後不良因子があれば bDMARD (生物学的製剤) の追加併用を考慮すべきである (推奨 2~4、14~21)。
- MTX 単独または他の csDMARD (従来型抗リウマチ薬) による治療戦略で十分な効果が得られない患者に対しては、ステロイド使用の有無にかかわらず、bDMARD (生物学的製剤)(TNF 阻害薬、アバタセプト、トシリズマブ) を MTX とともに開始すべきである (推奨 14~21)。
- 最初の bDMARD (生物学的製剤) が奏効しない場合は、他の bDMARD (生物学的製剤) を使うべきである。最初の TNF 阻害薬が奏効しない場合は、別の TNF 阻害薬または作用機序の異なる bDMARD (生物学的製剤) を使ってもよい (推奨 14~21)。
- トファシチニブは bDMARD (生物学的製剤) 治療が奏効しない場合の選択肢としてもよい。
- bDMARD (生物学的製剤) 投与中の患者でステロイドを減量後も寛解が維持できていれば、特に csDMARD (従来型抗リウマチ薬) 併用例の場合には bDMARD (生物学的製剤) の減量を考慮できる。
- 長期間寛解が維持できれば、患者と医師の意思共有のうえで csDMARD (従来型抗リウマチ薬) の投与量を慎重に減量することを考慮してよい。
- 治療を再考する場合に、疾患活動性以外の要素、構造的破壊の進行、合併症、安全性に関わる問題なども考慮すべきである (推奨 36、37)。

2. 個々の治療法と注意点：臨床的な疑問(Clinical Question; CQ)をもとに作成された推奨文

CQ に対するエビデンスの、GRADE システムによるエビデンスの質、利益と不利益のバランス、患者の価値観や希望、コストや資源に対する考慮を行い、パネル会議で推奨度の決定が行われた (表 1)。

本邦で初めて GRADE 法に基づいて作成された「関節リウマチ診療ガイドライン 2014」を紹介した。本ガイドラインは EBM の手法に基づくものであるが、決してリウマチ医の診療内容を制限・拘束するものではなく、本ガイドラインに関わらず医師と患者の同意に基づいて治療選択がなされるべきである。

3. 関節リウマチ治療の新たな ACR リコメンデーション

2012 年に改訂された ACR の RA 治療リコメンデーションが 2015 年に新たに改訂される。ACR2014 ではその草稿が発表され、注目を集めた。リコメンデーションの作成には、わが国の「関節リウマチ診療ガイドライン 2014」でも導入された GRADE 法が新たに採用されている。新たなトピックとしては、JAK 阻害薬やステロイドに関する項目などが盛り込まれている。

DMARD 未治療の early RA に対しては低疾患活動性であれば DMARD 単剤療法が強く推奨され、中または高疾患活動性であれば DMARD 単剤療法が推奨される。DMARD 単剤療法とは通常 MTX 単剤を指すが、サラゾスルファピリジン、hydroxychloroquine またはレフルノミドでもよい。また病状の増悪があった場合には短期間のステロイド治療が推奨される。DMARD 治療が奏効せず中または高疾患活動性の場合には、csDMARD の併用か TNF 阻害薬±MTX または Non-TNF 阻害薬±MTX が強く推奨される。こそれでも中・高疾患活動性の場合には低用量ステロイドを追加することが推奨される。

DMARD 未治療の established RA に対しては、低疾患活動性であっても、中高疾患活動性であっても、最初に DMARD 単剤療法が推奨される。DMARD 単剤療法が奏効しない場合には、csDMARD の併用か TNF 阻害薬±MTX、Non-TNF 阻害薬±MTX またはトファシチニブ+MTX が強く推奨される。短期間のステロイド治療も推奨される。

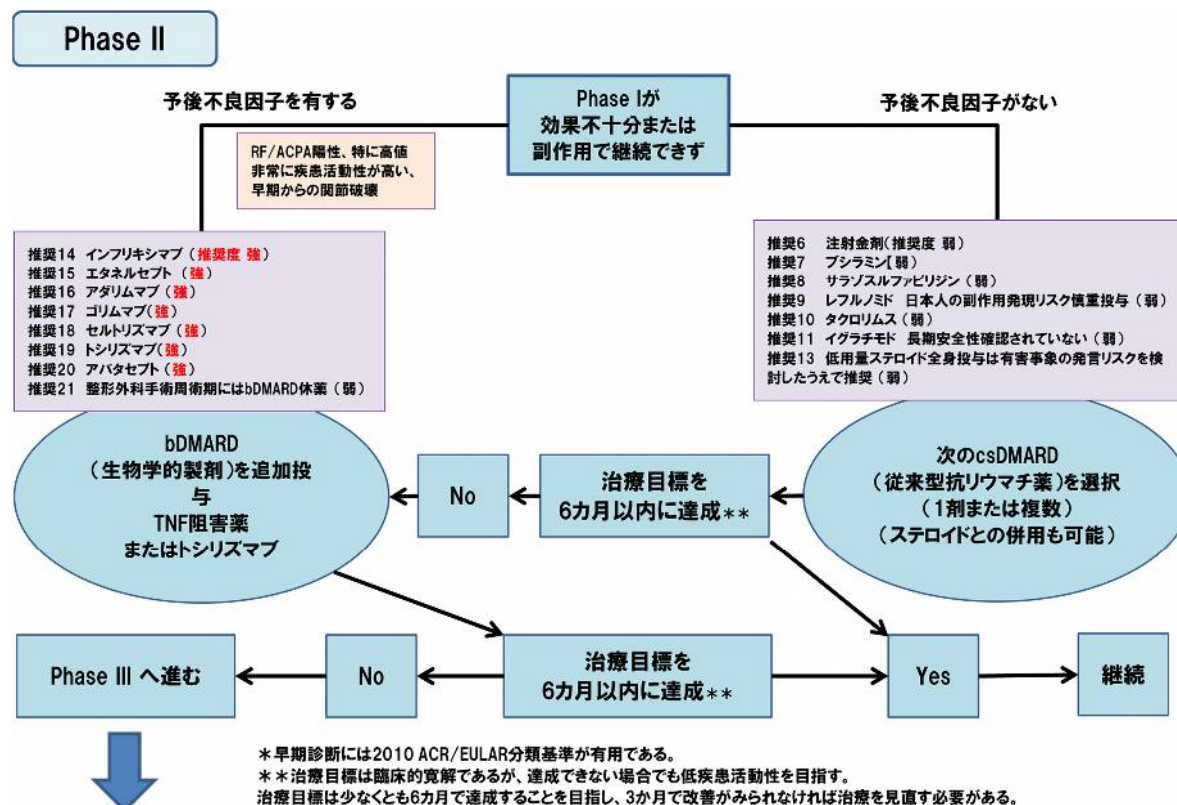
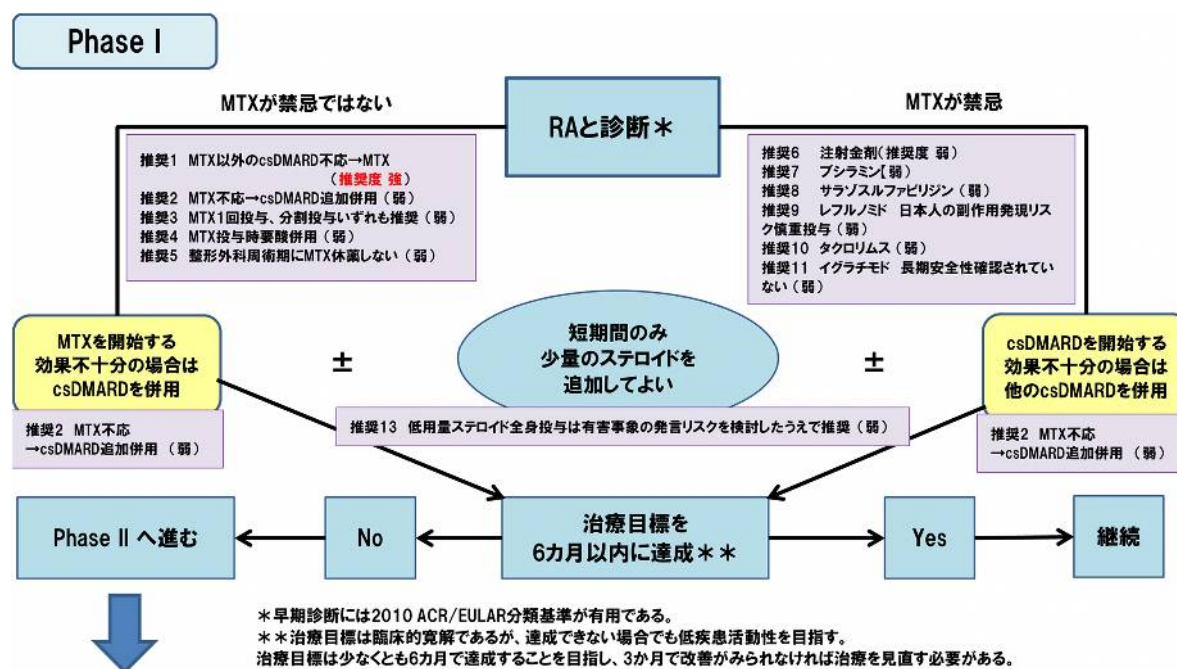
TNF 阻害薬が奏効しない場合は、Non-TNF 阻害薬±MTX または他の TNF 阻害薬±MTX が推奨される。Non-TNF 阻害薬が奏効しない場合は他の Non-TNF 阻害薬±MTX が推奨される。複数の TNF 阻害薬が奏効しない場合は、Non-TNF 阻害薬±MTX またはトファシチニブ±MTX、複数の Non-TNF 阻害薬が奏効しない場合は、トファシチニブ±MTX または TNF 阻害薬±MTX が推奨される。TNF 阻害薬と Non-TNF 阻害薬がともに奏効しない場合は、別の Non-TNF 阻害薬±MTX またはトファシチニブ±MTX が推奨される。

草稿では、アルゴリズム以外に、高リスク患者における bDMARD の使用として、皮膚がん・リンパ増殖性疾患・固形がんの既往、活動性 B 型肝炎、C 型肝炎、うつ血性心不全、重症感染症の既往、生ワクチン接種の場合に関する推奨が述べられた。また、治療の漸減についても言及がなされた。今回の発表はあくまでも草稿であり、正式な発表は 2015 年春以降に予定されている。ACR 2014 で Prof. Singh が発表したスライドは ACR 会員がダウンロード可能であり、参考までに供覧する。

文献

- 1) Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 May; 625-639.
- 2) Smolen JS, Landwe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs; 2013 update. Ann Rheum Dis. 2014 Mar; 73(3): 492-509.
- 3) 越智隆弘、山本一彦、龍順之助 編. 関節リウマチの診療マニュアル（改訂版）；診断のマニュアルと EBM に基づく治療ガイドライン. 東京, 財団法人日本リウマチ財団, 2004.
- 4) 日本リウマチ学会. 関節リウマチ診療ガイドライン 2014.メディカルレビュー社. 東京. 2014

図 1. 関節リウマチ診療ガイドライン 2014 治療アルゴリズム(関節リウマチ診療ガイドライン 2014⁴⁾ 改編)



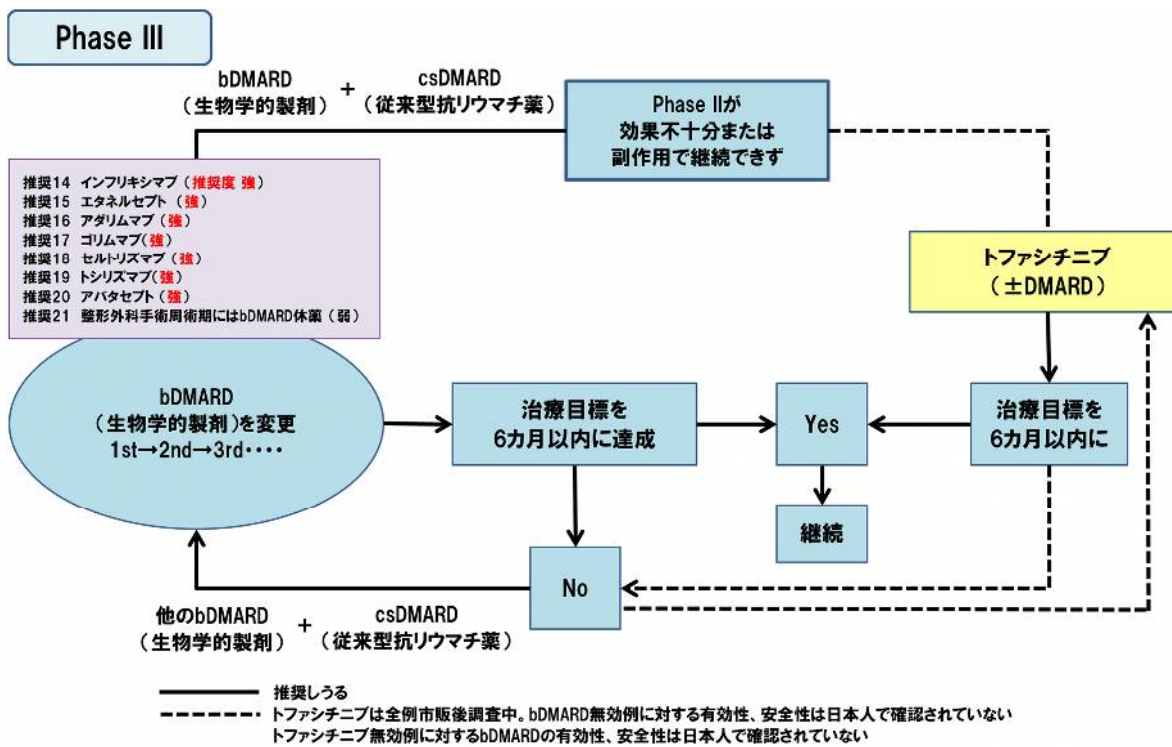


表 1. CQ に対する解説のまとめと推奨

カテゴリー	CQ		解説	推奨		推奨の強さ 強い● 弱い○	同意度
MTX	1	MTX は MTX 以外の csDMARD 不応患者の疾患活動性を抑制するか？	コクランレビューにおいて抑制効果 EULAR リコメンデーション等で第 1 選択薬	1	MTX 以外の csDMARD に不応性なら MTX 投与を推奨	●	5.00
	2	MTX の投与は投与しなかった患者に比較して関節破壊を抑制するか？	bDMARD より関節破壊抑制効果は低い、存在する				
	3	csDMARD 未投与、MTX 以外の csDMARD 不応性患者で MTX とそれ以外の csDMARD の併用療法の有用性は？	コクランレビューにおいて併用で効果は増すが、副作用は増加する				
	4	MTX 不応性の場合、MTX 以外の csDMARD 追加併用は有用か？	コクランレビューにおいて併用で効果は増すが、副作用は増加する MTX+SASP+HQ は効果と毒性のバランスがよい	2	MTX 不応なら、csDMARD 追加併用を推奨	○	4.17
	5	MTX 1 回間投与は複数回投与よりも有用性が高いか？	エビデンスは十分といえない 日常臨床で医師によりさまざま 1 回量増加で消化管症状など副作用出現もあり、エビデンス必要	3	MTX1 回投与、分割投与いずれも推奨	○	4.39
	6	MTX 内服時の葉酸投与は MTX の副作用を減弱させるか？	1 週間 7mg 以下の投与で肝障害、消化管障害は抑制される 血球減少予防はエビデンス十分でない	4	MTX 投与時葉酸併用	○	4.89
	7	MTX 内服時の葉酸投与は MTX の治療効果を減弱させるか？	メタ解析では 7mg 以下の低用量で MTX の有効性減弱せず 葉酸の併用により MTX 増量が可能になる				
	8	整形外科周術期に MTX 休薬は必要か？	Loza らのシステマティックレビュー MTX 診療ガイドライン 2011 年版 出血量が多い手術では手術当週休薬考慮	5	整形外科周術期に MTX 休薬しない	○	4.78
MTX 以外の csDMARD	9	注射金剤投与は非投与に比較して有用か？	古い臨床試験では有用 現在の標準的評価がない 利便性低く、使用頻度著しく減少	6	注射金剤	○	4.26
	10	ブシラミン投与は非投与に比較して有用か？	エビデンスは限定的 欧米での使用なし 日本の専門医の経験的評価	7	ブシラミン	○	4.21
	11	サラゾスルファピリジン投与は非投与に比較して有用か？	欧米のエビデンス豊富 日本における使用量 1000mg はエビデンス乏しい	8	サラゾスルファピリジン	○	4.5
	12	レフルノミド投与は非投与に比較して有用か？	欧米のエビデンス豊富 日本の市販後調査で IP の新規出現、既往・既存の増悪が 1.2%	9	レフルノミド 日本人の副作用発現リスクあり慎重投与	○	4.26
	13	タクロリムス投与は非投与に比較して有用か？	1.0mg、1.5mg の有用性は不明瞭 3mg で有効性 画像的関節破壊抑制効果は証明されていない 3mg 以上で腎毒性増加	10	タクロリムス	○	4.18
	14	イグラチモド投与は非投与に比較して有用か？	日本の臨床試験で有効性 肝障害 NAG 上昇 消化管出血 全例登録調査中	11	イグラチモド 長期安全性確認されていない	○	4.00
NSAID	15	NSAID 投与は非投与に比較して有用か？	疼痛を中心とする臨床症状改善に有効 セレコキシブは非選択性 NSAID と同等の鎮痛効果 消化管障害軽減	12	NSAID	○	4.83
ステロイド	16	ステロイド全身投与は有効かつ安全か？	画像所見、関節所見、疼痛の改善に一定の効果 リスクとベネフィットを慎重に考慮する必要	13	低用量ステロイド全身投与は有害事象の発現リスクを検討したうえで推奨	●	4.56
bDMARD	17	インフリキシマブ 疾患活動性制御に有効か？	コクランレビューにおいて、INF は MTX 併用療法において、プラセボ群と比較し、疾患活動性制御、関節破壊制御、機能障害制御のいずれも明らかな効果あり 有害事象による薬剤中止、重篤な有害事象、抗菌薬を要する感染症および重篤な感染症、死亡のいずれも明らかに増加させるとはいえない	14	インフリキシマブ リスクとベネフィットを勘案し適応決定	●	4.95
	18	関節破壊制御に有効か？					
	19	機能障害制御に有効か？					
	20	有害事象による薬剤中止を増加させるか？					
	21	重篤な有害事象を増加させるか？					
	22	感染症を増加させるか？					
	23	死亡を増加させるか？					
	24	エタネルセプト 疾患活動性制御に有効か？	コクランレビューにおいて、ETN は MTX 併用療法において、プラセボ群と比較し、疾患活動性制御、関節破壊制御、機能障害制御のいずれも明らかな効果あり 有害事象による薬剤中止、全有害事象、重篤な有害事象、感染症、死亡のい	15	エタネルセプト リスクとベネフィットを勘案し適応決定	●	4.95
	25	関節破壊制御に有効か？					
	26	機能障害制御に有効か？					
	27	有害事象による薬剤中止を増加させるか？					
	28	重篤な有害事象を増加させ					

		るか？	れも明らかに増加させるとはいえない				
	29	感染症を増加させるか？					
	30	死亡を増加させるか？					
	31	アダリムマブ 疾患活動性制御に有効か？	コクランレビューにおいて、ADA は MTX 併用療法、非併用療法において、プラセボ群と比較し、疾患活動性制御、関節破壊制御、機能障害制御のいずれも明らかな効果あり 有害事象による薬剤中止、重篤な有害事象、感染症を明らかに増加させるとはいえない 死亡に関しては未検討	16	アダリムマブ リスクとベネフィットを勘案し適応決定	●	4.95
	32	関節破壊制御に有効か？					
	33	機能障害制御に有効か？					
	34	有害事象による薬剤中止を増加させるか？					
	35	重篤な有害事象を増加させるか？					
	36	感染症を増加させるか？					
	37	死亡を増加させるか？					
	38	ゴリムマブ 疾患活動性制御に有効か？	コクランレビューにおいて、GLM は MTX 併用療法において、プラセボ群と比較し、疾患活動性制御、関節破壊制御、機能障害制御のいずれも明らかな効果あり 有害事象による薬剤中止、全有害事象、重篤な有害事象、感染症、死亡のいずれも明らかに増加させるとはいえない	17	ゴリムマブ リスクとベネフィットを勘案し適応決定	●	4.84
	39	関節破壊制御に有効か？					
	40	機能障害制御に有効か？					
	41	有害事象による薬剤中止を増加させるか？					
	42	重篤な有害事象を増加させるか？					
	43	感染症を増加させるか？					
	44	死亡を増加させるか？					
	45	セルトリズマブ 疾患活動性制御に有効か？	コクランレビューにおいて、CTZ 群がプラセボ群と比較して重篤な感染症が増加したが、解析に用いられた臨床試験 4 試験中 2 試験でプラセボ群の重篤な感染症の発現が 0 例であったことが影響している MTX 併用療法において、プラセボ群と比較し、疾患活動性制御、関節破壊制御、機能障害制御のいずれも明らかな効果あり 有害事象による薬剤中止、全有害事象、重篤な有害事象、感染症が増加していたが、尿路感染症、ヘルペスウイルス感染症、結核、日和見感染症、悪性腫瘍、死亡のいずれも明らかに増加させるとはいえない	18	セルトリズマブ リスクとベネフィットを勘案し適応決定	●	4.79
	46	関節破壊制御に有効か？					
	47	機能障害制御に有効か？					
	48	有害事象による薬剤中止を増加させるか？					
	49	重篤な有害事象を増加させるか？					
	50	感染症を増加させるか？					
	51	死亡を増加させるか？					
	52	トシリズマブ 疾患活動性制御に有効か？	コクランレビューにおいて、TCZ は MTX 併用療法において、プラセボ群と比較し、疾患活動性制御、関節破壊制御、機能障害制御のいずれも明らかな効果あり 有害事象による薬剤中止、全有害事象、重篤な有害事象、感染症、死亡のいずれも明らかに増加させるとはいえない	19	トシリズマブ リスクとベネフィットを勘案し適応決定	●	4.94
	53	関節破壊制御に有効か？					
	54	機能障害制御に有効か？					
	55	有害事象による薬剤中止を増加させるか？					
	56	重篤な有害事象を増加させるか？					
	57	感染症を増加させるか？					
	58	死亡を増加させるか？					
	59	アバタセプト 疾患活動性制御に有効か？	コクランレビューにおいて、ABT は MTX 併用療法において、プラセボ群と比較し、疾患活動性制御、関節破壊制御、機能障害制御のいずれも明らかな効果あり 全有害事象の増加を認めたが、有害事象による薬剤中止、重篤な有害事象、感染症、死亡のいずれも明らかに増加させるとはいえない	20	アバタセプト リスクとベネフィットを勘案し適応決定	●	4.94
	60	関節破壊制御に有効か？					
	61	機能障害制御に有効か？					
	62	有害事象による薬剤中止を増加させるか？					
	63	重篤な有害事象を増加させるか？					
	64	感染症を増加させるか？					
	65	死亡を増加させるか？					
	66	bDMARD を休業して手術した方が、休業しないで行うよりも、有害事象 (SSI、フレアアップ) の発生は少ないか？	周術期の bDNARD の継続は SSI、創傷治癒遅延のリスクを上げる可能性があるが、エビデンスに乏しい 休業は RA 再燃の恐れがある 各国のガイドラインは半減期を考慮した休業を推奨 唯一の前向き研究: den Broeder らの報告では TNF 阻害薬を一時中止した群に比べて、継続処置群では SSI 発生率が 50% 高く 肘、足部/足関節、皮膚・創傷感染既往が SSI の危険因子であった	21	整形外科手術周術期には bDMARD 休業	○	4.59
手術	67	人工肩関節置換術は有用か？	除痛効果に対する長期的効果から推奨するが、可動域を含む関節機能の獲得の再現性、人工関節の長期安定性の課題がある	22	人工肩関節置換術	○	4.42

	68	人工肩関節置換術は人工骨頭置換術より臨床成績が優れているか？	TSA の臨床成績が HA より優れているというエビデンスはない TSA には肩甲骨コンポーネントのゆるみの問題が、HA には骨頭の中心性移動の問題がある TSA では腱板が温存されていると臨床成績は良好である	23	人工肩関節置換術・人工骨頭置換術をともに推奨	○	4.39
	69	人工肘関節置換術は有用か？	システマティックレビューでは、再置換術 5～15%、ゆるみ 0～18%、脱臼 3～5%、不安定性 6～13%に認められ、報告・機種間に差がある RA では再置換術 10%、ゆるみ 12%とやや多いが、臨床評価で good/excellent の割合が 83%と良好である	24	人工肘関節置換術	○	4.14
	70	人工膝関節置換は有用か？	RA に対する TKA は長期成績が極めて安定している 当該関節機能だけでなく健康状態も改善し、疾患活動性、治療コストも下げる HAQ は歩行能力は改善するが、総合点では改善効果を認めない報告が多い 高齢者に行われ、全身、特に上肢機能の低下を打ち消せないことや、より細かい機能改善を示せないためと考えられる	25	人工膝関節置換術	●	4.84
	71	人工股関節置換術は有用か？	RA に対する THA の臨床成績は良好で、除痛効果に優れ安定した機能が維持される 10 年生存率は 90%以上で、長期耐用性も期待できる	26	人工股関節置換術	●	4.79
	72	セメントレス THA はセメント THA と同等の臨床成績・長期安定性を得られるか？	ゆるみの発症率からみた臨床成績は、セメントレス THA がセメント THA より劣っているというエビデンスは認められない 骨質が脆弱な場合に注意を要する	27	セメント・セメントレス THA をいずれも推奨	○	4.42
	73	人工足関節置換術は有用か？	TAA は足関節障害には十分有効で 10 年生存率 60～90%が報告されている 長期成績は報告によって大きな開きがある 技術的な困難さを伴う	28	人工足関節置換術	○	4.33
	74	人工足関節置換術は足関節固定術より有用か？	TAA は中～長期成績に不安がある一方、足関節固定は長期的に安定した成績 OA では術後機能は TAA がよいか同等 RA と OA では罹患関節や関節固定法がことなり比較が困難	29	人工足関節置換術・足関節固定をいずれも推奨	○	4.21
	75	bDMARD 投与は整形外科手術の SSIを増やすか？	bDMARD 投与は SSI 発生率軽度上昇させる可能性があり、特に人工関節はその可能性が高い 日整会の調査報告:bDMARD 剤投与患者の人工関節手術の感染率(2.2%)/bDMARD 非投与患者の感染率(1.0%)	30	bDMARD 投与下の整形外科手術では SSIに注意	○	4.79
	76	bDMARD 投与下の整形外科手術では創傷治癒遅延が増えるか？	増加のエビデンスはない TNF 阻害薬で創離開の頻度が高いという報告とトシリズマブで創傷治癒遅延が 12.4%(20/161)に発生したという報告があり注意	31	bDMARD 投与下の整形外科手術では創傷治癒遅延に注意	○	4.59
リハビリ	77	運動療法は RA 治療に有用か？	エビデンスは限られる 筋力・心肺機能を指標とした身体機能向上、ADL 障害の改善化効果がある 身体機能向上は加齢、生活習慣病、OA 対策にも有用	32	運動療法	●	4.95
	78	患者教育は RA 治療に有用か？	エビデンスは限られる 身体障害、疼痛関節数、患者全般評価、心理状況について短期的に効果 RA 治療をすすめるために患者との治療についての合意形成が必須であり、患者教育は不可欠である	33	患者教育	●	4.95
	79	作業療法は身体機能改善に有用か？	エビデンスは限られる 長期罹病患者、身体機能障害を持つ患者は多い 作業療法により身体機能の維持・向上を目指すことは重要	34	作業療法	●	4.94
	80	関節注射は RA 治療に有用か？	Opera 試験や CIMESTRA 試験のようにステロイド関節注射を取り入れた RCT がある 十分な薬物療法でのち、炎症が残存した関節への一時的ステロイド関節注射は推奨で	35	十分な薬物療法でのち、炎症残存関節への一時的ステロイド関節注射を推奨する	○	4.56

			きる				
合併症 妊娠 授乳	81	呼吸器疾患合併患者への csDMARD や bDMARD 投与 は有効かつ安全か？	RA の約 7% に IP を合併する リスク のある例の比較介入試験はなく、IP 発症の予知や頻度は不明 添付文 書上はすべての cs-, bDMARD にお ける IP 誘発の可能性、危険性より 有益性が勝る場合の投与が記載 わが国の市販後調査における IP 発 症率は IFX 0.5%、ETN 0.6%、ADA 0.6%	36	合併症を有する RA 患者 に対する csDMARD、 bDMARD の投与は、リス クとベネフィットを考慮す る	●	4.72
	82	循環器疾患、冠動脈疾患合 併患者への csDMARD や bDMARD 投与は有効かつ安 全か？	RA は冠動脈疾患の合併が多い 多くの臨床試験で組み入れ時、除 外されていてエビデンスは乏しい TNF 阻害薬は重症心不全に禁忌で ある NYHA III/IV のうっ血性心不 全に対する IFX の海外臨床試験で 心不全の悪化や死亡が高いことが 報告されている				
	83	腎機能障害合併患者に csDMARD や bDMARD を投 与した場合、投与しない場合 に比べて予後は改善する か？	有効性・安全性は確立していない CKD 患者では腎排泄薬剤を避ける 腎機能に応じ 1 回投与量の減量や 投与間隔を延長する 個人差、脱 水などの病態、併用薬剤特に NSAID などに注意する bDMARD の抗体製剤は腎排泄薬剤でない が、CKD では腎臓専門医との連携 が必要 2 次性アミロイドーシスに よる腎機能障害に対する bDMARD の 有効性・安全性の報告はあるが、 安全性は担保されない				
	84	肝機能障害合併患者への csDMARD や bDMARD 投与 は有効かつ安全か？	肝機能障害合併患者への投与に ついてエビデンスの高い報告はな い B 型肝炎再活性化と対応のアル ゴリズムについてはガイドライン に従って対応する B 型肝炎ではリス クとベネフィットを考慮する C 型 肝炎については csDMARD、免疫抑 制薬は長期使用でも安全であると 報告されているが、症例報告が主 体である				
	85	内分泌代謝疾患、特に糖尿 病合併患者への csDMARD や bDMARD 投与は有効かつ 安全か？	TNF 阻害薬がインスリン抵抗性を 改善する報告と否定する報告があ る 少なくとも bDMARD は DM 増悪 因子ではない ステロイドは DM を 誘発するが、短期一時投与では DM を誘発しないと報告されている タクロリムスは耐糖能異常、糖尿病 との関連が記載されているが、頻 度、誘発率は明確には分かってい ない				
	86	自己免疫疾患合併患者への csDMARD や bDMARD 投与 は有効かつ安全か？	TNF 阻害薬により SLE や血管炎を 誘発する報告があるが、有効性・安 全性のエビデンスはない 抗 SSA 抗体などの自己抗体陽性例への bDMARD 投与は SLE 様症状の誘 発に注意する				
	87	妊娠中の患者への csDMARD や bDMARD 投与 は有効かつ安全か？	FDA が禁忌としている薬剤は MTX およびレフルノミドである SASP は 催奇形性がなく、胎児毒性は認め られていない bDMARD のうち抗体 製剤は胎盤通過性がある ETN、 CTZ は胎児への移行が極めて少な く有用である可能性がある 疾患活 動性が高く bDMARD 継続が必要な 場合、ETN 単独投与が有用である	37	妊娠・授乳中の RA 患者 に対する csDMARD、 bDMARD の投与は、リス クとベネフィットを考慮す る	●	4.78
	88	授乳中の患者への csDMARD や bDMARD 投与 は有効かつ安全か？	添付文書上、bDMARD、csDMARD の有効性・安全性は確立していな い え ETN の新生児への移行は微 量で影響がないことが報告されて おり、有用である可能性がある				



2015 RA Treatment Recommendations

The DRAFT New ACR Recommendations for the Management of RA

Sunday, November 16, 2014

Jasvinder Singh, MD, MPH – University of Alabama at Birmingham

Rationale for Evidence-Based Clinical Practice Recommendations

- Summarize efficacy and safety considerations for busy clinicians
- Are advisory, NOT proscriptive
- May help to improve health care
- Should be based on evidence and created using a formal process (e.g., GRADE)

Overview

- **Timeline and Process**
 - Guideline development process: GRADE method
 - Topics covered
 - Timeline and panel composition
- **DRAFT 2015 ACR RA guidelines**
 - Recommendations
 - Level of evidence
- The future

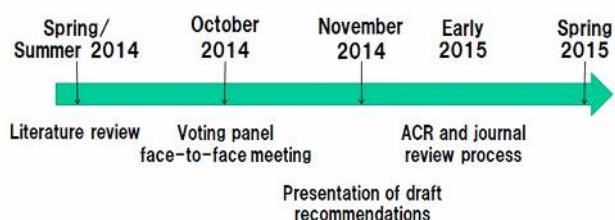
Updates to ACR Guideline Development Process

- New collaborations and infrastructure within ACR
- GRADE instead of RAND-UCLA
 - PICO questions instead of scenarios
 - Use REVman software for comprehensive data
 - abstraction and analysis
 - Voting process changes: GOAL was consensus
- Transparency
 - Online public comment period for project plan
 - Disclosures, evidence/SOF tables, final paper

2015 RA Guideline New Domains and Topics

- Expanded list of therapies – DMARDs (traditional); biologics: tofacitinib
- New safety considerations (prior serious infection, vaccination)
- Incorporated glucocorticoids
- Treat-to-target strategies
- How to taper off therapy

2015 RA Guideline Progress and Timeline



Examples of Previous RA Treatment Recommendations/Guidelines

- ACR 1996: *Monitoring of Drug Therapy, RA management*
- ACR 2002: *RA Management*
- ACR 2008: *RA Management, Monitoring of Drug therapy*
- British Society of Rheumatology 2005: *TNF α -Blockers*
- Italian Society for Rheumatology 2006: *TNF α -Blockers*
- French Society of Rheumatology 2006: *TNF α -Blockers*
- Service de rhumatologie, France 2006: *MTX, non-pharmacological Rx*
- EULAR 2010: *RA management*
- ACR 2012: *RA Management*
- EULAR 2013: *RA management*

Principles for 2015 RA guidelines

- Focus on common patients, not exceptional cases
- Optimal dose of medication given for 3 months before therapy escalation or switching
- Disease activity measurement using one of ACR recommended measures should be performed in a majority of encounters for individuals with RA
- Panel considered cost as one of many possible conditions to recommendations; however, explicit cost-effectiveness analyses not conducted

Principles for 2015 RA guidelines

- MTX is initial therapy in most RA patients
- Mono-DMARD therapy = most often MTX, but could also be SSZ, HCQ, or LEF
- All patients with RA should see rheumatologist
- GC treatment should be limited to "lowest effective dose for shortest possible time" to provide best benefit-risk ratio for patient

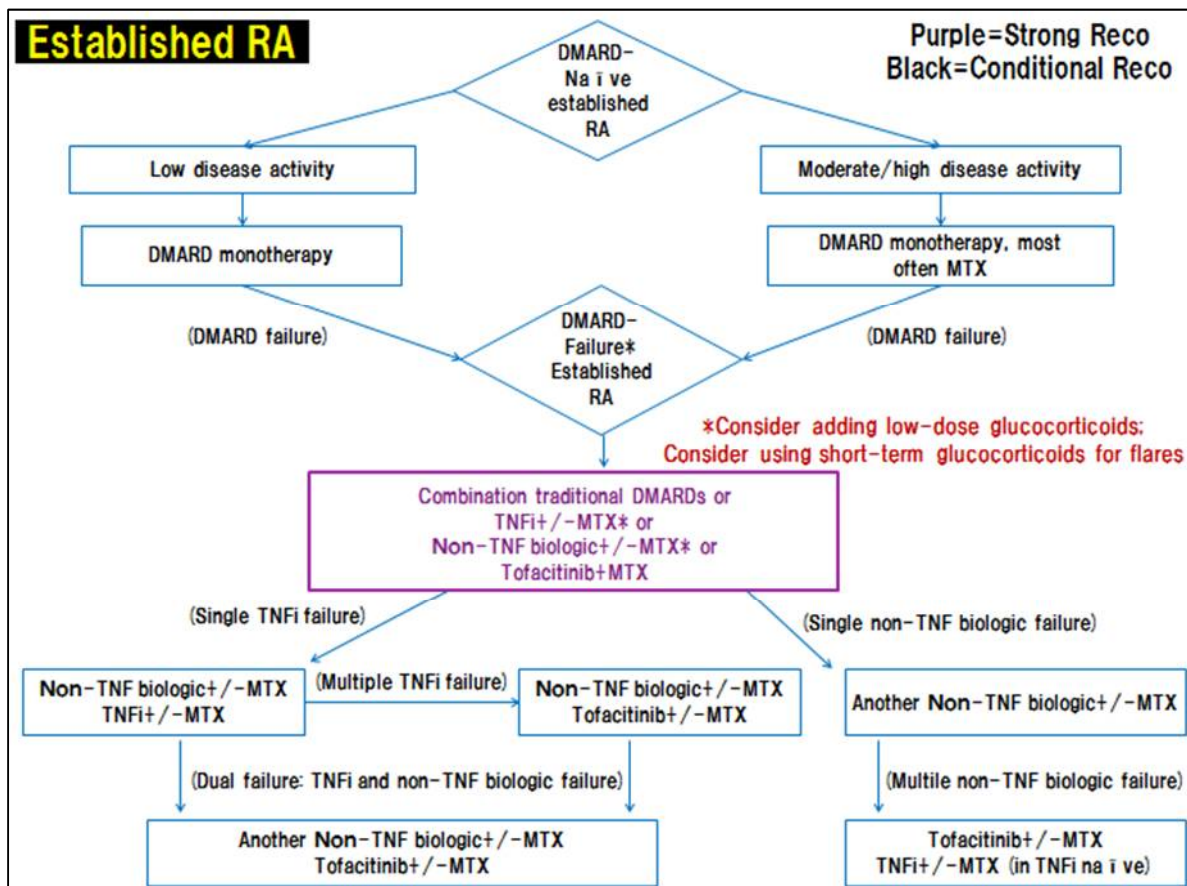
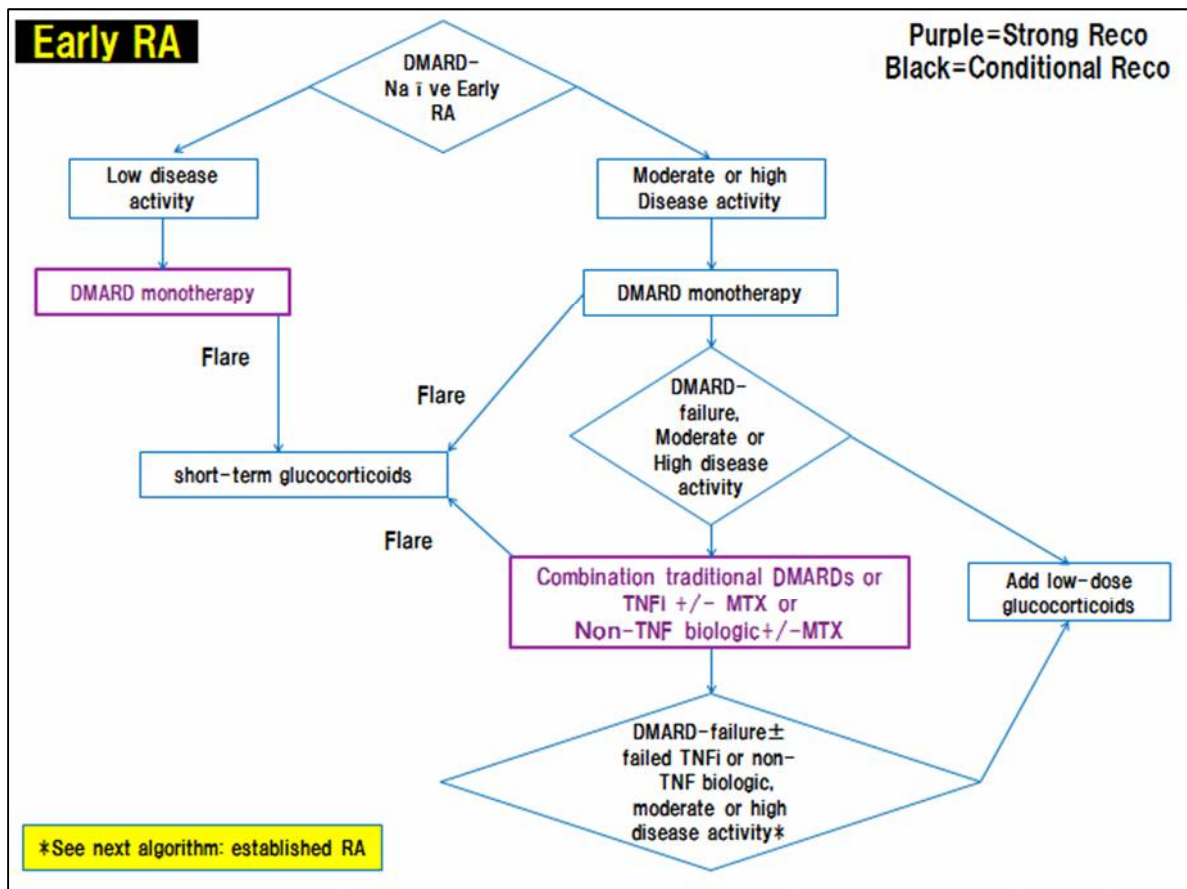
Principles for 2015 RA guidelines

- If a patient is doing well and their RA is under control, switching from one therapy to another should be done only at discretion of treating physician in consultation with patient. *Arbitrary switching between therapies should not be done.*
- Functional status assessment using a standardized, validated measure should be performed routinely for RA patients – at least once per year, but more frequently if RA is active.

2015 RA Treatment Recommendations

2015 Recommendations: Goals of RA Therapy

- Strongly recommend using a treat-to-target strategy rather than a non-targeted approach in
 - Early RA
 - Established RA
- Ideal target should be low disease activity or remission, determined by the clinician and patient
 - In some cases, another target may be chosen because of risk tolerance, comorbidities, etc.



Clinical Scenario

- 33 yo female patient with RA x 5 years, who had been stable on subcutaneous methotrexate 25 mg qweek therapy x 3 years, presents with worsening joint pain and swelling x 3-months.
- On examination, she has
 - 10 tender and 12 swollen joints
- X-rays 3 years ago showed 3 erosions in MCPs, that have not progressed in last 3 years

RA patients with Past Treated Malignancy

Purple=Strong Reco
Blue=Conditional Reco

Malignancy	Recommended
Previously treated or untreated non-melanoma skin cancer	• Combination DMARD or non-TNF biologic <u>over</u> TNFi
Previously treated or untreated melanoma skin cancer	• TNFi <u>over</u> tofacitinib
Previously treated lymphoproliferative disorder	• Combination DMARD or non-TNF biologic (abatacept, tocilizumab or rituximab) <u>over</u> TNFi
Previously treated solid organ malignancy	• Same therapy as in patients Without this condition

Conditional recommendations supported by low level evidence are largely based upon expert opinion and clinical experience

RA patients with Hepatitis B/C

Purple=Strong Reco
Blue=Conditional Reco

Hepatitis	Recommended
Active Hepatitis B infection and Receiving effective antiviral treatment	DMARD, TNFi, non-TNF biologic <u>or</u> tofacitinib
Hepatitis C infection and receiving Effective antiviral treatment	DMARD, TNFi, non-TNF biologic <u>or</u> tofacitinib

Strong recommendation were largely based upon the American Association for the study of liver diseases, cases series and clinical experience

RA patients with Congestive Heart NYHA Class III/IV

	Recommended
Established RA and CHF	Combination DMARDs <u>or</u> non-TNF biologics or tofacitinib <u>over</u> TNFi
Established RA and CHF worsening on current TNFi therapy	Combination DMARDs <u>or</u> non-TNF biologic <u>or</u> tofacitinib <u>over</u> another TNFi

Conditional recommendations supported by clinical experience and FDA safety warning with TNFi

RA patients with Previous Serious Infection

Recommended	No Consensus
Combination DMARD <u>over</u> TNFi	Rituximab <u>over</u> TNFi
Abatacept <u>over</u> TNFi	Tocilizumab <u>over</u> TNFi

Conditional recommendations supported by low level evidence are largely based upon expert opinion and clinical experience

Clinical Scenario

- 54 yo patient with 5-year history of DM, hospitalized with bacterial sepsis (SIRS) 1-year ago treated with IV antibiotics, who was recently diagnosed with RA by her MD, presents with 15 swollen and 15 tender joints.
- Radiographs show extensive erosions in MCPs, wrists and early erosions in MTPs. Acute inflammatory markers are high.
- She is currently tapering glucocorticoids prescribed by her primary care doctor.

Clinical Scenario: Recommendation

- Appropriate treatment options per the guidelines would include:

1. **Combination DMARD therapy**
2. TNFi
3. **Abatacept**
4. Rituximab
5. Tofacitinib
6. Any of the above

Live attenuated Vaccines in RA Patients on Biologics

- Ideally, patients aged ≥ 50 yrs should receive herpes zoster vaccine before biologic therapy (FDA approved for age 50+, although CDC rec is for 60+)
- Early and established RA, currently on biologics
 - Do not use live attenuated vaccines such as herpes zoster (shingles) vaccine (Conditional recommendation: b/c no data specific to early RA, but safety warning)

Conditional recommendations supported by low level evidence are largely based upon CDC recommendations, safety warning, expert opinion and clinical experience

Tapering Therapy: Established RA

Established RA, low disease Activity and Continuing MTX	Established RA, and Continuing MTX
Continuing traditional DMARD therapy, TNFi, non-TNF biologic <u>or</u> tofacitinib	Taper traditional DMARD therapy, TNFi, non-TNF biologic <u>or</u> Tofacitinib (Conditional Recommendation)
	<i>Do not discontinue all therapies</i>

Strong recommendation based on clinical experience that only a very small minority of patients are able to discontinue all therapies: Conditional recommendations supported by low level evidence are largely based upon expert opinion and clinical experience

Conclusions

- 2015 RA recommendations incorporate evidence and utilized a formal group process
 - Reference guide for busy clinicians
 - Identify gaps in evidence
 - Provide a frame-work for future efforts
- ACR membership needs to remain proactive to avoid being on the receiving end of defining what is good quality in rheumatology

Research Agenda

- What role will biosimilars play in the management of RA?
- What to do when pt has mod/high disease activity, single TNFi-IR and is on MTX—should the pt take another TNFi+MTX or a non-TNF biologic+MTX?
- Is it safer to use TNFi or tofacitinib in established RA patients with moderate/high disease activity, with previously treated lymphoproliferative disorder?

Possible topics for future RA guidelines

- Use of DMARDs, biologics in RA patients during pregnancy and breastfeeding periods
- Treatment of RA patients with extra-articular manifestations, such as interstitial lung disease and others
- DMARDs/biologics in perioperative period
- Biomarker tests
- Biosimilars