

# Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur perioperativen Vorgehensweise unter Therapie mit DMARDs und Biologika bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen

K.Krüger, K.Albrecht, S.Rehart, R.Scholz und die Kommission Pharmakotherapie der DGRh

## Einleitung

Patienten mit entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen werden häufig mit immunsuppressiven Substanzen behandelt. Ist ein operativer Eingriff erforderlich, muss entschieden werden, ob die medikamentöse Therapie unterbrochen werden sollte oder fortgeführt werden kann. Bei einer Fortführung der Medikation besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Infektionen und Wundheilungsstörungen, dessen Ausmaß und Auswirkungen für viele Substanzen bisher nicht hinreichend geklärt sind. Eine Unterbrechung kann einen Krankheitsschub zur Folge haben, der seinerseits den postoperativen Heilungsverlauf erschweren kann [1].

Die folgenden Empfehlungen zur perioperativen Vorgehensweise bei Therapie mit DMARDs und Biologika dienen als Orientierung für eine individuelle Handhabung, wenn ein elektiver Eingriff unter einer bestehenden Basistherapie erfolgen soll. Sie geben einen Überblick über die Publikationen, die hauptsächlich orthopädisch-rheumatologische Eingriffe untersucht haben. Zu anderen operativen Eingriffen (z.B. abdominell) sind - über Einzelfallberichte hinaus - leider keine Erfahrungen publiziert.

Die Empfehlungen sind vom Vorstand und der Kommission Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie nach einer systematischer Literaturrecherche (Stand 30.04.2013) und einem Konsens-Prozess entwickelt und verabschiedet worden. Die Suchstrategie ist mit den entsprechenden Schlagworten im Anhang abgebildet.

<b>1</b>	Art des Eingriffs	aseptisch oder septisch Infektions-Risiko (z.B. Gelenkersatz) Lokalisation (z.B. Füße, Ellenbogen) OP-Dauer
<b>2</b>	Patientencharakteristika	Alter, Geschlecht, BMI Anamnese zu Infektionen, Wundheilungsstörungen Erst- oder Rezidiv-OP Hautinfektionen/-verletzungen im OP-Bereich Infektionen anderer Lokalisation Blutbild-Veränderungen und weitere relevante Laborabweichungen Begleiterkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, Lunge) Alkohol- und Nikotinkonsum
<b>3</b>	entzündlich-rheumatische Grunderkrankung	Krankheitsdauer Ausmaß der Erkrankung aktuelle Krankheitsaktivität
<b>4</b>	Immunsuppressive Therapie	Substanz(en) Beginn, Dauer, Dosierung Begleitmedikation (Glukokortikoide, NSAR)

<b>Tab. 2 Empfehlungen zu den einzelnen Substanzen</b>		<b>Evidenzlevel [23]</b>
<b>1</b>	Bei laufender Glukokortikoid-Therapie sollte die Dauerdosis perioperativ beibehalten werden, eine postoperative Dosiserhöhung ist zu vermeiden.	V
<b>2</b>	Methotrexat kann perioperativ fortgeführt werden. Bei einer hohen Dosis (25-30mg/Woche) ist eine vorübergehende Dosisreduktion zu erwägen.	I V
<b>3</b>	Leflunomid kann bei niedrigem Infektionsrisiko (s.unten) perioperativ fortgeführt werden. Bei hohem Risiko sollte Leflunomid präoperativ durch Cholestyramin ausgewaschen werden.	V, III
<b>4</b>	Chloroquin, Hydroxychloroquin und Sulfasalazin können perioperativ fortgeführt werden.	IV
<b>5</b>	Ciclosporin A, Mycophenolat-Mofetil und Azathioprin sollten 1-2 Tage vor der OP pausiert werden.	V
<b>6</b>	Da im ersten Halbjahr einer Biologika-Therapie mit einer erhöhten Infektionsrate (u.a. durch noch nicht kontrollierte Krankheitsaktivität und höheren GK-Bedarf) zu rechnen ist, sollten elektive Eingriffe möglichst nicht in diesem Zeitraum durchgeführt werden.	III
<b>7</b>	TNF-Hemmer sollten bei größeren Eingriffen oder bestehendem Infektionsrisiko mindestens zwei Halbwertszeiten vor dem geplanten Eingriff abgesetzt werden.	III
<b>8</b>	Ein elektiver Eingriff unter Abatacept, Rituximab und Tocilizumab sollte am Ende des jeweiligen Applikationsintervalls geplant werden. Bei einer Notfall-OP ist die erfolgte Therapie aber keine Kontraindikation.	V bzw. IV (Toc)
<b>9</b>	Anakinra sollte 1-2 Tage vor der OP pausiert werden.	V

**Erfolgt eine perioperative Unterbrechung der Therapie wird für alle Substanzen eine Wiederaufnahme bei fehlenden Zeichen einer Infektion und unauffälligen Lokalverhältnissen zwei Wochen postoperativ empfohlen (Evidenzlevel IV).**

## **A. Allgemeine Empfehlung und Risikoeinschätzung**

Die perioperative medikamentöse Therapie mit klassischen DMARDs und Biologika sollte nach einer individuellen Einschätzung des Risikoprofils des Patienten (s. Tab. 1) und unter Berücksichtigung der Empfehlungen zu den einzelnen Substanzen (s. Tab. 2) erfolgen.

### **Art des Eingriffs**

Durch die Vielfalt der operativen Eingriffe und die unterschiedlichen Faktoren, die das Entstehen einer Infektion beeinflussen können, ist es notwendig, eine individuelle Risikoeinschätzung vorzunehmen. Die Art des operativen Eingriffs ist eine Einflussgröße. Liegt ein steriles Umfeld wie bei einer Katarakt-OP vor, ist das Risiko einer Infektion deutlich niedriger als bei einem potentiell septischen Umfeld, beispielsweise bei kolorektalen Eingriffen. Die Prävalenz einer periprothetischen Infektion nach Endoprothesen liegt inzwischen bei 1-2% [2]. Für Patienten mit rheumatoider Arthritis und einer immunsuppressiven Therapie werden jedoch postoperative Infektionsraten von 4-8% beschrieben [3,4]. In einer Kohortenstudie (n=462) lag das Infektionsrisiko bei einem Hüft-/Kniegelenkersatz bei 3,7%. Rezidiv-Operationen (HR 2,99; 95% KI 1,02–8,75) und vorausgegangene Infektionen (HR 5,49; 95% KI 1,87–16,14) waren prädiktiv für ein höheres postoperatives Risiko für eine Komplikation. Außerdem hatten Patienten mit einer RA im Vergleich zu einer Arthrose ein höheres Risiko (HR 4,08; 95% KI 1,35–12,33) [5]. In einer retrospektiven Auswertung (n=1219 Eingriffe) waren oberflächlich gelegene Gelenke (Ellenbogen OR 4;1; 95% KI 1,6–10,1 und Fuß/Sprunggelenk OR 3,2; 95% KI 1,6–6,5) mit einem höheren Risiko assoziiert. Eine kurze OP-Dauer reduzierte das Infektionsrisiko (OR 0,42, 95% KI 0,23–0,78) [4].

### **Patientenstatus und Grunderkrankung**

Das Alter der Patienten, Adipositas und Alkohol- und Nikotinkonsum sind zusätzliche Risikofaktoren für eine Infektion [6, 7]. Als Begleiterkrankungen müssen insbesondere Diabetes mellitus, Leukopenie, chronische pulmonale Erkrankungen sowie chronische Nierenerkrankungen bedacht werden [6, 11], weitere potentielle Infektionsquellen sind eine Divertikulitis, Sinusitiden, Infekte im Kieferbereich, infizierte Hämorrhoiden und auch eingewachsene Nägel. Ebenso muss die Begleitmedikation überprüft werden [8]. Das Infektionsrisiko ist weiterhin abhängig von der Schwere und Dauer der rheumatischen Grunderkrankung und auch von der aktuellen Krankheitsaktivität [6]. Patienten mit RA weisen im Vergleich zu Patienten mit Arthrose ein erhöhtes postoperatives Infektionsrisiko auf [5].

### **NSAR, Glukokortikoide und Immunsuppressive Therapie - allgemeine Gesichtspunkte**

In den ersten 6 Monaten nach Beginn einer Biologikatherapie wird von einem erhöhten Infektionsrisiko ausgegangen [9]. Dies ist weniger auf die Biologika selbst zurückzuführen als auf patientenbezogene Faktoren wie Krankheitsaktivität oder höheren Glukokortikoid-Bedarf vor Eintritt der Wirkung des Biologikums. Daher sollten elektive operative Eingriffe nach Möglichkeit nicht in diesem Zeitraum der anlaufenden Wirkung geplant werden, sondern nach Stabilisierung der Situation seitens der rheumatischen Erkrankung. Eine Glukokortikoid-Therapie (GK) erhöht auch generell dosisabhängig das Risiko einer Infektion [10, 11]. Hautverletzungen und Hämatome bei bestehender Hautatrophie durch eine lange GK-Einnahme können zusätzlich für die Entstehung von Infektionen verantwortlich sein [4].

In einer retrospektiven Kohortenstudie von handchirurgischen Eingriffen wurde bei Patienten unter GK (n=30) bzw. kombinierter GK- und Methotrexat (MTX)-Einnahme (n=30) und Dosierungen von 4-20mg Prednisolon/d kein erhöhtes Auftreten von Wundinfektionen beobachtet, so dass die Autoren eine Fortführung empfahlen [8]. In einer britischen Kohortenstudie (n=16207) wird ein dosisabhängiges Infektionsrisiko mit einem relativem Risiko von RR=1,10 für <5 mg Prednisolon/Tag bis zu 1.85 für eine Prednisolondosis von > 20 mg/Tag beschrieben. Auch die niedrigdosierte GK-Therapie hatte noch ein höheres relatives Risiko als eine MTX-Therapie [12]. GK sollten aber nicht abgesetzt werden, um einen Krankheitsschub bzw. bei hohen Dosierungen ( $\geq$  20mg Prednisolonäquivalent/Tag) über einen längeren Zeitraum ( $\geq$  3 Wochen) eine Nebennierenrindeninsuffizienz zu vermeiden [1]. Besteht die Gefahr einer Nebennierenrindeninsuffizienz, wird perioperativ ein GK-Stoß durchgeführt. Eine niedrigdosierte GK-Therapie  $\leq$  7,5mg Prednisolonäquivalent/Tag kann fortgeführt werden, da sie mutmaßlich keinen Einfluss auf eine verzögerte Wundheilung hat [13]. Bei einer mittleren bis hohen Dosis muss bei einer anzustrebenden Reduktion die Gefahr eines Krankheitsschubs gegen eine erhöhte Infektionsgefahr und verzögerte Wundheilung abgewogen werden [14].

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) sind in einer Kohortenstudie von Eingriffen am Fuß/Sprunggelenk untersucht worden, ein Einfluss auf die Infektionsrate oder Wundheilung zeigte sich nicht [15]. Eine Verzögerung der Wund- und Knochenheilung war allerdings in einer experimentellen Studie an Ratten beobachtet worden [16]. Bedenken gegenüber einer perioperativen Blutung scheinen sich nicht zu bewahrheiten, so dass in der Praxis NSAR einschließlich niedrigdosierter Acetylsalicylsäure präoperativ nicht mehr abgesetzt werden, da das Risiko des Absetzens höher eingestuft wird als das Blutungsrisiko. Wichtig ist hingegen, unter einer NSAR-Therapie eine perioperativ eingeschränkte Nierenfunktion zu berücksichtigen.

## **B. Empfehlungen zu den einzelnen Substanzen**

### **Klassische DMARD-Therapie**

#### **Methotrexat**

Methotrexat (MTX) ist die Standard-Basistherapie in der Rheumatologie und wird nicht nur als Monotherapie, sondern auch als häufigster Kombinationspartner einer Biologikatherapie eingesetzt. MTX wird in einer Dosis von 7,5 – 30mg /Woche oral oder parenteral verabreicht.

Auf Grundlage einer systematischen Literaturrecherche der multinationalen 3E Initiative wurde die Empfehlung ausgesprochen, dass eine Basistherapie mit MTX perioperativ fortgeführt werden kann [17]. Gleiches empfehlen die meisten nationalen Guidelines [18 - 22]. Ein weiterer systematischer Review von 2009 empfiehlt die Fortführung in einer niedrigen Dosis, worunter aufgrund der analysierten Studien Dosierungen um 10 mg/Woche verstanden werden [24]. Alle Empfehlungen basieren auf zwei kontrolliert randomisierten Studien, die unter perioperativer Fortführung der MTX-Therapie keinen Anstieg von Infektionen im Vergleich zu Patienten mit einer 4-wöchigen MTX-Pause beschrieben haben [25,26]. Zum größeren RCT mit 388 Patienten gibt es eine Langzeitbeobachtung über 10 Jahre, die auch keine späte Infektion beobachtet hat [27]. Allerdings sind in beiden Studien Patienten mit sehr variabler MTX-Dosis eingeschlossen worden (2,5-25mg/Woche); die durchschnittliche Dosis lag bei 7,5 bzw. 10mg/Woche. Eine Kohortenstudie mit 122 Patienten hat bei

niedriger Dosis (10mg MTX/Woche) keine erhöhte Infektionsrate gezeigt [28]. In einer Langzeitbeobachtung von 60 Patienten mit niedrigdosierter MTX-Einnahme und 61 Patienten ohne MTX zeigte sich kein Anstieg postoperativer Infektionen oder Wundheilungsstörungen [29].

Die multinationalen Empfehlungen der 3E Initiative haben keine perioperative Dosisempfehlung gegeben. Auch wenn aufgrund vorliegender systematischer Reviews mit 2 RCT formal die höchste Evidenzlage erfüllt ist, sollte wie bei allen folgenden Substanzen bedacht werden, dass die zur Verfügung stehenden Studien sehr uneinheitlich in der Dosierung, in der Begleitmedikation (NSAR, Glukokortikoide), in der Art des operativen Eingriffes und in der Definition einer Infektion sind. Die Evidenz ist in diesem Fall kritisch zu betrachten.

Basierend auf den zur Verfügung stehenden Daten mit der eben genannten Einschränkung empfehlen wir eine perioperative Fortführung von MTX bei einer Dosis bis 20 mg/Woche. Die einleitend angeführte individuelle Abwägung gilt hier ebenso wie für alle folgenden Empfehlungen, dazu zählt bei den DMARDs auch die Beachtung einer perioperativ eingeschränkten Nierenfunktion. Bei einer sehr hohen Dosis (25-30mg/Woche) ist eine vorübergehende Dosisreduktion zu erwägen, ebenso eine Unterbrechung bei pulmonalen Begleiterkrankungen, um das Risiko einer Pneumonie zu minimieren [13].

### **Leflunomid**

Der Einfluss von Leflunomid auf operative Komplikationen wurde in zwei prospektiven Studien untersucht. In einer der beiden zeigte sich kein Unterschied in der Infektionsrate zwischen 41 Patienten mit kontinuierlicher Leflunomid-Einnahme und 41 Patienten mit einer 4-wöchigen Unterbrechung [30]. Bei der zweiten Studie lag das Risiko von Wundheilungsstörungen bei 32 Patienten mit kontinuierlicher Leflunomid-Therapie mit 40,6% deutlich höher als bei Patienten mit einer kontinuierlichen MTX-Therapie (13,6%, n=59) [31]. Bei einer weiteren Untersuchung fiel ebenfalls eine erhöhte Wundheilungsstörung unter kontinuierlicher Leflunomid-Einnahme auf (30%, n=10 versus 10% bei Unterbrechung, n=10) [32]. Alle Studien sind bei kleiner Fallzahl lediglich als hinweisgebend zu werten.

Aufgrund der langen Halbwertszeit erscheint eine regelhafte Unterbrechung der Leflunomid-Einnahme nicht sinnvoll. Wir empfehlen bei niedrigem Infektionsrisiko und kleineren Eingriffen eine perioperative Fortführung von Leflunomid. Bei hohem Infektionsrisiko bzw. größeren Eingriffen sollte Leflunomid durch Gabe von Cholestyramin (3-mal 8 g/Tag) oder Aktiv-Kohle (4-mal 50 g/Tag) ausgewaschen werden. Bedenkt man, daß bereits durch eintägiges Auswaschen mit Cholestyramin, die Halbwertszeit von Leflunomid dramatisch verringert wird (33), so erscheint bei dieser Indikation eine Auswaschdauer von maximal 5 Tagen akzeptabel.

### **Azathioprin, Ciclosporin A und Mycophenolat-Mofetil**

Zu Azathioprin, Ciclosporin A und Mycophenolat-Mofetil liegen keine evidenzbasierte Daten vor. In den retrospektiven Kohortenstudien sind < 10 Patienten mit Azathioprin behandelt worden, die ohne Infektion bzw. verzögerte Wundheilung blieben [25,34]. In einer anderen retrospektiven Auswertung war die präoperative Einnahme von Azathioprin bei 32 Patienten (ohne nähere Angaben zur Dosierung) mit einer Verdopplung der Komplikationsrate im Vergleich zu MTX assoziiert (RR 2.13, 95% CI 1.04 to 4.37) [35].

Da alle Substanzen eine kurze Halbwertszeit haben (Azathioprin 4-5h, Ciclosporin A 5-10h, Mycophenolat ca 16h), sollten die Substanzen bei kurzer Pause von 1-2 Tagen vor der OP keinen unmittelbaren Effekt mehr auf die perioperative Situation haben, auch wenn die immunsuppressive Wirkung länger anhält. Die Gefahr eines Schubes der entzündlich-rheumatischen Erkrankung ist bei so kurzer Pause nicht gegeben.

### **Chloroquin und Hydroxychloroquin**

Zur perioperativen Handhabung von Chloroquin und Hydroxychloroquin gibt es keine ausreichenden Daten. In je einem RCT und einer Kohortenstudie wurde eine kleine Anzahl von Patienten mit Chloroquin oder Hydroxychloroquin behandelt, hieraus ist eine Aussage nicht abzuleiten [15,25]. Da Chloroquin und Hydroxychloroquin keine potente Immunsuppression bewirken, können sie im Allgemeinen als sicher für die perioperative Zeit eingestuft werden. Außerdem spricht die lange Halbwertszeit von 40-50 Tagen gegen eine Unterbrechung, zusammenfassend ist daher eine perioperative Fortführung zu empfehlen.

### **Sulfasalazin**

In einer retrospektiven Studie wies die Einnahme von Sulfasalazin im Vergleich zu anderen Risikofaktoren ein reduziertes Infektionsrisiko auf (OR 0,21; 95% KI 0,05–0,89) [4]. Die Patientenzahl, die im Gesamtkollektiv (n=768) tatsächlich mit Sulfasalazin behandelt worden war, wurde nicht angegeben. Sulfasalazin hat eine kurze Halbwertszeit von 4-5 Stunden und hat eine minimal immunsuppressive Wirkung, so dass es perioperativ fortgeführt werden kann. Sofern die Gefahr einer medikamentösen Interaktion bzw. eines additiven hepatotoxischen Effektes mit anderen perioperativ eingesetzten Medikamenten besteht, kann Sulfasalazin am Tag der OP pausiert werden. Auch hier ist in Anbetracht der kurzen Pause ein Schub der entzündlich-rheumatischen Erkrankung unwahrscheinlich.

## **Biologika-Therapie**

### **TNF-alpha Hemmer**

Es gibt drei aktuelle systematische Reviews, die die Evidenz für den perioperativen Einsatz von Biologika überprüft haben [36-38]. Bei fehlenden randomisierten und prospektiven Studien wurden Daten aus retrospektiven Kohortenstudien herangezogen. In der größten Kohorte (n=768) wird unter kontinuierlicher Einnahme von TNF-Hemmern numerisch ein Anstieg an Infektionen im Operationsgebiet beschrieben, der jedoch nicht signifikant war (OR 1,5; KI 0,43-5,2) [4]. Die Infektionsraten im OP-Gebiet lagen bei 4,0% für die TNF-naiven Patienten, bei 5.8% für die Gruppe, die TNF-Hemmer pausiert hatte (n=104 Eingriffe) und bei 8.7% für die Gruppe mit kontinuierlicher Verabreichung (n=92) [4]. Wundheilungsstörungen waren in dieser Untersuchung bei Patienten unter ohne Pause fortgeführter TNF-Blocker-Therapie allerdings häufiger als in der Kontrollgruppe zu beobachten (9.8 vs. 4.4 %).

In einer weiteren untersuchten Kohorte wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen kontinuierlicher Applikation von TNF-Hemmern und frühen postoperativen Komplikationen

beschrieben (OR 4.4, 95% KI 1.10–18.41) [39]. Auch hier besteht ein sehr großes Konfidenzintervall und die Zahlen beruhen auf nur 35 Patienten unter TNF-Hemmer-Therapie. In einer japanischen Auswertung wurde bei größeren orthopädischen Eingriffen unter TNF-Hemmern ein erhöhtes Infektionsrisiko (12,2%, n=64) im Vergleich zur DMARD-Einnahme (2,2%, n=64) postuliert [40]. In dieser Studie wurden die TNF-Hemmer (Etanercept bzw. Infliximab) aber gemäß der japanischen und britischen Empfehlungen 2-4 Wochen präoperativ pausiert. Zu den OPs zählten u.a. Gelenkersatz an MCP-, Hüft- und Kniegelenk, aber auch arthroskopische Synovektomien. Diese Zusammenfassung von verschiedenen OPs, Substanzen und kleiner Patientenzahl erlauben im Grunde keine statistische Analyse, zumal die Studien nicht verblindet durchgeführt worden sind. Wichtige Kofaktoren wie die Krankheitsaktivität, GK-Bedarf und weitere Komedikation sind in diesen Studien aufgrund der kleinen Patientenzahlen nicht adjustiert worden. Eine prospektiv angelegte Studie ermittelte unter TNF-Hemmern kein erhöhtes Infektionsrisiko [41]. Bei nur 16 Patienten und Begrenzung auf Operationen an Fuß- und Sprunggelenk fehlt hier aber ebenso die Aussagekraft, zumal auch in dieser Studie die TNF-Hemmer perioperativ pausiert worden waren. In einer kürzlich publizierten Studie wurden 276 Patienten unter Biologika-Einnahme und Gelenkersatz-OP untersucht. Im Vergleich zu Patienten ohne Biologika-Einnahme (n=278) zeigte sich kein signifikanter Unterschied, aber auch hier wurde die Einnahme gemäß der Empfehlungen 2-4 Wochen präoperativ pausiert [42].

Ein direkter Vergleich zwischen Unterbrechung der TNF-Hemmer und kontinuierlicher Einnahme zeigte in zwei kleinen Kohortenstudien (n=50) keinen Unterschied im Infektionsrisiko [43, 44]. Ein Krankheitsschub trat jedoch in der Gruppe mit TNF-Unterbrechung häufiger auf (5/6 versus 13/44). Ein wichtiges Argument für Therapie-Unterbrechung vor einer TEP liefert hingegen eine französische Analyse von 20 Fällen einer TEP-Infektion unter Anti-TNF-Therapie: Bei allerdings kleiner Fallzahl war hier eine kontinuierliche Gabe bis zum Eingriff mit einer deutlichen Risiko-Erhöhung verbunden, als weitere Risikofaktoren erwiesen sich frühere Infektion und höhere GK-Dosis (45). Zusammengefasst lassen die Studienergebnisse keine klare Aussage bezüglich eines Risikoanstiegs unter kontinuierlicher TNF-Einnahme zu [36,37]. In einem jüngst publizierten systematischen Literatur-Review kommen die Autoren zu der Schlußfolgerung, dass es keine Evidenz für ein erhöhtes Risiko bei einer Unterbrechung der TNF-Hemmer gibt, sondern eher den Hinweis auf ein per se erhöhtes postoperatives Infektionsrisiko unter einer TNF-Hemmer Therapie. Sie empfehlen daher, die OP am Ende eines Applikationsintervalls zuzüglich einer Sicherheitswoche zu planen [40].

Die nationalen Empfehlungen der rheumatologischen Gesellschaften aus Canada, USA, Japan und Großbritannien geben eine präoperative Unterbrechung für 14 Tage [22] bzw. 2-4 Wochen [21, 20] vor. Zusätzlich wird eine individuelle Einschätzung nach Patientenstatus, Schwere der OP und Pharmakokinetik des eingesetzten Biologikums vorgeschlagen [18]. Die Sicherheitsinstruktionen zu TNF-alpha-Hemmern einer französischen Autorengruppe empfehlen bei Patienten ohne Risikofaktoren eine mindestens 2-wöchige Unterbrechung für Etanercept und mindestens 4 Wochen für Adalimumab, sowie eine längere Unterbrechung von 4-5 Halbwertszeiten bei bestehenden Risikofaktoren [46]. Eine Wiederaufnahme der Medikation wird in allen nationalen Empfehlungen bei ausreichender Wundheilung und fehlenden Zeichen einer Infektion empfohlen [18-22].

Da die Studienlage bisher keine ausreichende Sicherheit gewährleistet, empfehlen wir, die TNF-alpha Hemmer zumindest bei größeren Eingriffen oder bei einem bestehenden Infektionsrisiko für zwei Halbwertszeiten vor dem geplanten Eingriff zu pausieren. Dies entspricht für Etanercept 9 Tage, Infliximab 16-20 Tage, Golimumab 24 Tage und Adalimumab und Certolizumab 28 Tage. Bei fehlendem oder geringen Infektionsrisiko können die TNF-alpha Hemmer perioperativ fortgeführt

werden. Als Hilfe für die Abschätzung dieses Risikos ist die Anwendung des vom Deutschen Rheuma-Forschungs-Zentrum entwickelten Infektionsrisiko-Scores zu empfehlen (11).

### **Abatacept**

Zum perioperativen Risiko unter laufender Therapie mit Abatacept gibt es eine kürzlich publizierte Fallserie von sieben Patienten mit acht Eingriffen [47]. In allen Fällen wurde ein zwei- bis dreiwöchiges therapiefreies Intervall vor Eingriff eingehalten, Komplikationen zeigten sich nicht. In den publizierten Empfehlungen zum Management von Patienten mit Abatacept wird bei einer gut eingestellten RA ein 2-monatiger Abstand zur vorherigen Abatacept-Infusion vorgeschlagen, wiederum unter Beachtung des individuellen Risikoprofils [48].

Analog zur Vorgehensweise bei den TNF-alpha-Hemmern empfehlen wir, Abatacept für mindestens zwei Halbwertszeiten, d.h. 4 Wochen (entsprechend einem Dosierungsintervall) vor einem geplanten operativen Eingriff abzusetzen und erst nach Abschluss des Wundheilungsprozesses, frühestens jedoch 14 Tage nach dem Eingriff, fortzuführen.

### **Rituximab**

Zu Rituximab gibt es ebenfalls keine Daten bezüglich operativer Komplikationen unter fortgesetzter Therapie. Es liegt nur eine retrospektive Analyse von 20 rheumaorthopädischen Eingriffen bei 14 Patienten unter Rituximab-Therapie mit im Schnitt 4,6 Monaten Intervall nach letzter Gabe vor, es kam in keinem Fall zu Komplikationen (49). Unter Rituximab kann eine verzögerte B-Zell Depletion auftreten. Dies sollte bei Einschätzung des individuellen Risikos für eine postoperative Infektion berücksichtigt werden. Eine elektive OP sollte so spät wie möglich nach der letzten Rituximab-Gabe (am Ende des Applikationsintervalls) geplant werden. Bei einem dringlichen Eingriff oder wahrscheinlichem Krankheitsschub sollte eine vorausgegangene Rituximab-Therapie aber nicht als Kontraindikation für eine OP bewertet werden, sondern durch eine engmaschige postoperative Kontrolle und frühe Therapiemaßnahmen bei den ersten Anzeichen einer Infektion begleitet werden [14].

### **Tocilizumab**

In einer retrospektiven Auswertung wurden 161 Patienten mit rheumatoider Arthritis unter kontinuierlicher Tocilizumab Therapie (OP im Applikations-Intervall) untersucht [50]. Bei drei Patienten trat eine Infektion auf, zwei davon oberflächlich, eine an der Eingriffsstelle. 20 Patienten hatten eine verzögerte Wundheilung. In einer Fall-Kontroll-Studie mit 22 Patienten unter Tocilizumab und 22 Patienten unter konventioneller DMARD Therapie traten in beiden Gruppen keine Infektionen auf [51]. In beiden Studien wurde aber ein fehlender CRP- und Fieber-Anstieg unter Tocilizumab-Therapie beobachtet. Die japanische Gesellschaft für Rheumatologie empfiehlt einen Mindestabstand von 2 Wochen nach der letzten Infusion [52].

Wir empfehlen eine elektive OP am Ende des Applikationsintervalls zu planen, das entspricht ungefähr 2 Halbwertszeiten von Tocilizumab (20 Tage). In Anbetracht des fehlenden CRP- und Fieber-Anstieges ist postoperativ in besonderem Maße auf die klinischen Zeichen einer möglichen Infektion zu achten.



## **Anakinra**

Zu Anakinra gibt es keine Daten zum perioperativen Einsatz. Basierend auf der Halbwertszeit von 4-6 Stunden sollte die Therapie mit dieser Substanz ein bis zwei Tage vor der OP abgesetzt und nach ausreichender Wundheilung und fehlenden Zeichen einer Infektion wieder begonnen werden. Auch hier ist aber eine nicht näher bestimmbare über die Halbwertszeit hinausgehende immunsuppressive Wirkung anzunehmen.

## **Zusammenfassung**

Der perioperative Einsatz antirheumatischer Arzneimittel kann zu einem erhöhten Infektionsrisiko und zu einer Wundheilungsstörung bis zum manifesten Infekt führen, andererseits kann eine Unterbrechung der antirheumatischen Therapie einen Krankheitsschub zur Folge haben. Beides kann, insbesondere in der Endoprothetik, den Operationserfolg gefährden. Da nur wenige Daten mit ausreichend hoher Evidenz vorliegen, sind die vorliegenden Empfehlungen als hinweisgebend einzuordnen, es ist stets eine individuelle Risikoeinschätzung vorzunehmen. Klassische DMARDs wie MTX können im Normalfall fortgeführt werden - ob dies auch für Leflunomid gilt, ist noch umstritten. Für Biologika wird eine Unterbrechung von zwei Halbwertszeiten vor der geplanten OP empfohlen. Die Therapie kann nach abgeschlossener Wundheilung und bei fehlenden Zeichen einer Infektion fortgeführt werden.

## **Literatur**

1. Pieringer H, Stuby U, Biesenbach G (2007) Patients with rheumatoid arthritis undergoing surgery: how should we deal with antirheumatic treatment? *Semin Arthritis Rheum* 36:278-86
2. Widmer AF (2001) New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopedic implants. *Clin Infect Dis* 33 Suppl 2:S94-106
3. Ruysen-Witrand A, Gossec L, Salliot C et al (2007) Complication rates of 127 surgical procedures performed in rheumatic patients receiving tumor necrosis factor alpha blockers. *Clin Exp Rheumatol* 25:430-436
4. Den Broeder AA, Creemers MC, Fransen J et al (2007) Risk factors for surgical site infections and other complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis with special attention for anti-tumor necrosis factor: a large retrospective study. *J Rheumatol* 34:689-95
5. Bongartz T, Halligan CS, Osmon DR et al (2008) Incidence and risk factors of prosthetic joint infection after total hip or knee replacement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 59:1713-20
6. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE (2002) Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 46:2287-93
7. Listing J, Gerhold K, Zink A (2013) The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology* 52: 53-61

8. Jain A, Witbreuk M, Ball C, Nanchahal J (2002) Influence of steroids and methotrexate on wound complications after elective rheumatoid hand and wrist surgery. *J Hand Surg Am* 27:449-55
9. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK et al (2011) Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology* 50:124–131
10. Wolfe F, Caplan L, Michaud K (2006) Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 54:628-34
11. Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M et al (2011) Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis* 70:1914–20
12. Dixon WG, Kezouh A, Bernatsky S, Suissa S (2011) The influence of systemic glucocorticoid therapy upon the risk of non-serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *Ann Rheum Dis* 70:956-60
13. Härle P, Straub RH, Fleck M (2010) Perioperative management of immunosuppression in rheumatic diseases--what to do? *Rheumatol Int* 30:999-1004
14. Scanzello CR, Figgie MP, Nestor BJ, Goodman SM (2006) Perioperative management of medications used in the treatment of rheumatoid arthritis. *HSS J* 2:141-7
15. Bibbo C, Anderson RB, Davis WH, Norton J (2003) The influence of rheumatoid chemotherapy, age, and presence of rheumatoid nodules on postoperative complications in rheumatoid foot and ankle surgery: analysis of 725 procedures in 104 patients [corrected]. *Foot Ankle Int* 24:40-4
16. Dvivedi S, Tiwari SM, Sharma A (1997) Effect of ibuprofen and diclofenac sodium on experimental wound healing. *Indian J Exp Biol* 35:1243-5
17. Visser K, Katchamart W, Loza E et al (2009) Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 68:1086-93
18. Bombardier C, Hazlewood GS, Akhavan P et al (2012) Canadian Rheumatology Association recommendations for the pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: part II safety. *J Rheumatol* 39:1583-602
19. Luqmani R, Hennell S, Estrach C et al (2009) British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). *Rheumatology (Oxford)* 48:436-9
20. Ledingham J, Deighton C; British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group (2005) Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNFalpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology (Oxford)* 2005 44:157-63
21. Koike R, Takeuchi T, Eguchi K, Miyasaka N; Japan College of Rheumatology (2007) Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 17:451-8

22. Saag KG, Teng GG, Patkar NM et al (2008) American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 59:762-84
23. OCEBM Levels of Evidence Working Group\*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
24. Loza E, Martinez-Lopez JA, Carmona L (2009) A systematic review on the optimum management of the use of methotrexate in rheumatoid arthritis patients in the perioperative period to minimize perioperative morbidity and maintain disease control. *Clin Exp Rheumatol* 27:856-62
25. Grennan DM, Gray J, Loudon J, Fear S (2001) Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis* 60:214-7
26. Sany J, Anaya JM, Canovas F et al (1993) Influence of methotrexate on the frequency of postoperative infectious complications in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 20:1129-32
27. Sreekumar R, Gray J, Kay P, Grennan DM (2011) Methotrexate and postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery - a ten year follow-up. *Acta Orthop Belg* 77:823-6
28. Murata K, Yasuda T, Ito H, Yoshida M, Shimizu M, Nakamura T (2006) Lack of increase in postoperative complications with low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopedic surgery. *Mod Rheumatol* 16:14-9
29. Perhala RS, Wilke WS, Clough JD, Segal AM (1991) Local infectious complications following large joint replacement in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate versus those not treated with methotrexate. *Arthritis Rheum* 34:146-52
30. Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, Hirose K, Ishima T, Ishii S (2003) Examination of the risk of continuous leflunomide treatment on the incidence of infectious complications after joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 9:115-8
31. Fuerst M, Möhl H, Baumgärtel K, Rüter W (2006) Leflunomide increases the risk of early healing complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopedic surgery. *Rheumatol Int* 26:1138-42
32. Rehart S, Petak N (2007) Moderne rheumatische Basistherapie perioperativ. *Akt Rheumatol* 32: 74-77
33. Van Riel PLCM, Smolen JS, Emery P et al. (2004) Leflunomide: A Manageable Safety Profile. *J Rheumatol* 2004; 31 Suppl 71: 21 - 24
34. Barnard AR, Regan M, Burke FD, Chung KC, Wilgis EF (2012) Wound healing with medications for rheumatoid arthritis in hand surgery. *ISRN Rheumatol*;2012:251962
35. Escalante A, Beardmore TD (1995) Risk factors for early wound complications after orthopedic surgery for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 22:1844-51
36. da Cunha BM, Maria Henrique da Mota L, Dos Santos-Neto LL (2012) Risk of orthopedic surgical site infections in patients with rheumatoid arthritis treated with antitumor necrosis factor alfa therapy. *Int J Rheumatol*;2012:369565
37. Goh L, Jewell T, Laversuch C, Samanta A (2012) Should anti-TNF therapy be discontinued in rheumatoid arthritis patients undergoing elective orthopaedic surgery? A systematic review of the evidence. *Rheumatol Int* 32:5-13

38. Pieringer H, Danninger K, Tzaribachev N, Böhler N, Pohanka E, Herold M (2013) Patients with arthritis undergoing surgery: how should we manage tumour necrosis factor blocking agents perioperatively?-A systematic literature review. *Yonsei Med J* 54:253-7
39. Giles JT, Bartlett SJ, Gelber AC et al (2006) Tumor necrosis factor inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 55:333-7
40. Kawakami K, Ikari K, Kawamura K et al (2010) Complications and features after joint surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tumour necrosis factor-alpha blockers: perioperative interruption of tumour necrosis factor-alpha blockers decreases complications? *Rheumatology (Oxford)* 49:341-7
41. Bibbo C, Goldberg JW (2004) Infectious and healing complications after elective orthopaedic foot and ankle surgery during tumor necrosis factor-alpha inhibition therapy. *Foot Ankle Int* 25:331-5
42. Kubota A, Nakamura T, Miyazaki Y, Sekiguchi M, Suguro T (2012) Perioperative complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics. *Mod Rheumatol* 22:844-8
43. Talwalkar SC, Grennan DM, Gray J, Johnson P, Hayton MJ (2005) Tumour necrosis factor alpha antagonists and early postoperative complications in patients with inflammatory joint disease undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis* 64:650–651
44. Wendling D, Balblanc JC, Brousse A, Lohse A, Lehuede G, Garbuio P et al (2005) Surgery in patients receiving anti-tumour necrosis factor alpha treatment in rheumatoid arthritis: an observational study on 50 surgical procedures. *Ann Rheum Dis* 64:1378–1379
45. Gilson M, Gossec L, Mariette X et al (2010) Risk factors for total joint arthroplasty infection in patients receiving tumor necrosis factor  $\alpha$ -blockers: a case-control study. *Arthritis Res Ther* 12: R145
46. Pham T, Bachelez H, Berthelot JM et al (2011) TNF alpha antagonist therapy and safety monitoring. *Joint Bone Spine* 78 Suppl 1:15-185
47. Nishida K, Nasu Y, Hashizume K et al (2013) Abatacept management during the perioperative period in patients with rheumatoid arthritis: report on eight orthopaedic procedures. *Mod Rheumatol*. 2013 Apr 13 [Epub ahead of print]
48. Pham T, Bachelez H, Berthelot JM et al (2012) Abatacept therapy and safety management. *Joint Bone Spine* 79 Suppl 1:3-84
49. Kaufmann D, Arbogast M (2010) Prä- und postoperatives Management von Patienten unter Rituximabtherapie. *Akt Rheumatol* 35: 368-388.
50. Momohara S, Hashimoto J, Tsuboi H et al (2012) Analysis of perioperative clinical features and complications after orthopaedic surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in a real-world setting: results from the multicentre TOcilizumab in Perioperative Period (TOPP) study. *Mod Rheumatol*. 2012 Jun 10. [Epub ahead of print]
51. Hirao M, Hashimoto J, Tsuboi H et al (2009) Laboratory and febrile features after joint surgery in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 68:654-7
52. Koike R, Harigai M, Atsumi T et al (2009) Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 19:351-7

## **Anhang: Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche**

Die Literaturrecherche fand am 17.01.2013 statt und wurde in Medline (PubMed) durchgeführt. Eine zweite Aktualisierung wurde am 30.04.2013 durchgeführt. Es wurde nach folgenden Schlagworten gesucht: (surgery OR perioperative [Title/abstract] OR 'Prosthetic related infection' [MeSH] OR 'surgical wound infection' [MeSH]) AND substance name (AND arthritis). Das letztgenannte Schlagwort wurde bei den Substanzen, die im Rahmen von Vaskulitiden und Kollagenosen eingesetzt werden, weggelassen. Zusätzlich wurden die Referenzen manuell durchsucht. Es wurden systematische Reviews, RCT, kontrollierte Studien und Kohortenstudien eingeschlossen, dabei wurden Volltexte mit abstracts in englischer und deutscher Sprache berücksichtigt. Außerdem wurden die Kongressabstracts vom acr 2012, DGRh 2012 und EULAR 2012 manuell durchsucht.