

# PREPORUKE ZA PRIMJENU BIOLOŠKIH LIJEKOVA PRI KIRURŠKIM ZAHVATIMA NA KOŠTANO-MIŠIĆNOM SUSTAVU

## RECOMMENDATIONS FOR BIOLOGICAL THERAPY TREATMENT IN PATIENTS UNDERGOING SURGICAL PROCEDURES OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM

Frane Grubišić<sup>1</sup>, Miroslav Mayer<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju,  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb  
<sup>2</sup>Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti,  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

Adresa autora za dopisivanje/Corresponding author:

**Doc. dr. sc. Frane Grubišić, dr. med.**

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

Vinogradska 29

10000 Zagreb

Tel.: 01/3787248

Faks: 01/3787395

E-mail: franegrubisic@gmail.com

Primljeno/Received: 8. 10. 2018.

Prihvaćeno/Accepted: 17. 10. 2018.

### SAŽETAK

Elektivna artroplastika kuka i koljena terapijski je pristup kod bolesnika s uznapredovalim upalno-degenerativnim promjenama koje se mogu razviti u sklopu RA, PsA ili AS-a. Osnovni je cilj ovog članka predstaviti preporuke za primjenu konvencionalnih i bioloških lijekova koji modificiraju bolest u perioperativnom razdoblju. Izazovi s kojima se kliničari suočavaju povezani su s povišenim rizikom od infekcija, prolongiranim cijeljenjem rane i mogućim pogoršanjem popratne upalne reumatske bolesti u bolesnika kod kojih je prekinuta primjena bioloških lijekova.

Prema dostupnim podacima, primjena konvencionalnih lijekova koji modificiraju bolest čini se sigurnom uz znatno niži rizik od infekcije i odgođenog cijeljenja rane, a može spriječiti pogoršanje upalne reumatske bolesti. Glukokortikoide treba ili isključiti ili ih primjenjivati u najnižoj dozi zbog povišenog rizika od infekcije i prolongiranog cijeljenja rane. Što se tiče primjene bioloških lijekova koji modificiraju bolest, preporuka je da se antagonisti TNF-alfa isključe u određenom vremenu prije operacije čime se reducira rizik od infekcije, dok primjena tocilizumaba, rituksimaba i inhibitora JAK-a nije povezana s povišenim rizikom od razvoja infekcije. Podataka o perioperativnoj primjeni sekukinumaba nema, a primjena blokatora IL-12/23 također se čini sigurnom.

Prije početka ponovne primjene preparata važno je procijeniti status kirurške rane (uredno položeni šavovi, uredno cijeljenje, bez znakova znatne sekrecije, otekline ili crvenila) i uvjeriti se da nema kliničkih znakova infekcije na nekirurškome mjestu. Ponovni početak primjene bDMARD-a u obzir dolazi nakon 14 dana, što odgovara periodu u kojem rana uredno cijeli.

**KLJUČNE RIJEČI:** Reumatoidni artritis; Psorijatični artritis; Ankilozantni spondilitis; Antireumatici; Biološki lijekovi; Glukokortikoidi; Faktor tumorske nekroze alfa; Perioperacijska skrb; Poslijeoperacijske komplikacije; Infekcija kirurške rane; Cijeljenje rane; Ortopedski kirurški zahvati; Preporuke

**ABSTRACT**

Elective hip or knee arthroplasty remains the treatment of choice for RA, PsA, or AS patients with severe and advanced secondary degenerative changes as a result of inflammatory processes. The main objective of this paper is to present recommendations for the use of both conventional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in the perioperative period. Clinicians may face a number of challenges in their patients such as increased risk of infection, prolonged wound healing, and flares of inflammatory rheumatic disease due to discontinuation of biological therapy.

Based on the data presented in this paper, continuation of conventional disease-modifying antirheumatic drugs is not only associated with a significantly decreased risk of infection, but may also prevent flares of arthritis. Glucocorticoids should be completely withheld or should be prescribed in the lowest dose in order to avoid the risk of infection and prolonged wound healing. As for the biologic disease modifying antirheumatic drugs in the perioperative period, TNF-alpha inhibitors should be withheld within a certain time frame prior to the surgical procedure in order to avoid unwanted complications. Also, tocilizumab, rituximab, and JAK inhibitors can be administered during the perioperative period although data are scarce. Data on perioperative use of secukinumab are lacking, and the IL12/23 inhibitor ustekinumab has been shown to be safe.

Prior to the restart of biological therapy, usually 14 days after the surgery, it is important to evaluate that the wound shows evidence of healing and no signs of inflammation.

**KEYWORDS:** Rheumatoid arthritis; Psoriatic arthritis; Ankylosing spondylitis; Antirheumatic agents; Biological products; Glucocorticoids; Tumor necrosis factor-alpha – antagonists; Perioperative care; Postoperative complications; Surgical wound infection; Wound healing; Orthopedic procedures; Practice guidelines as topic

**Uvod**

Biološki lijekovi koji modificiraju bolest (engl. *biologic DMARDs*; u tekstu bDMARD-i) u širokoj su primjeni pri liječenju najčešćih upalnih reumatskih bolesti (reumatoidni artritis, psorijatični artritis, anki-lozantni spondilitis, neradiografski aksijalni spon-diloartritis). Većina bDMARD-a povoljno utječe na smirivanje simptoma i aktivnosti bolesti, sprječavanje radiološke progresije, poboljšanje funkcionalne spo-sobnosti i kvalitete života. S druge strane, porastom životne dobi bolesnika ili, pak, bolešću koja ne reagira optimalno na primijenjeno farmakološko liječenje izbor liječenja može biti i kirurški zahvat (npr. artro-skopija, ugradnja endoproteze). U populaciji bolesnika s reumatoidnim artritismom (RA) 34 – 44% bolesnika kojima je učinjena aloartroplastika kuka i koljena uzima bDMARD-e u trenutku operacije, a neki drugi izvori upućuju na to da je taj postotak i znatno veći, otprilike 80%. Kako god bilo, primjena bioloških lije-kova u periodu prije kirurškog zahvata zamjene zgloba ostaje pitanje bez jasnog i konkretnog odgovora. S jedne strane, nastavak njihove primjene prije operacije i za vrijeme nje može povisiti stopu postoperativnih infekcija ili uzrokovati produženo cijeljenje rane, a, s druge strane, prekid terapije mogao bi biti okidačem za pogoršanje upalne reumatske bolesti.

**Reumatoidni artritis**

Posljednjih dvadesetak godina svjedočimo o znatnim pomacima u shvaćanju RA kao bolesti kod koje valja poznavati zglobne i izvanzglobne manifestacije.

Uvelike to zahvaljujemo novim mogućnostima farma-kološkog liječenja, odnosno uvođenju bioloških lijekova. Iako se danas RA ipak ranije otkriva, a time i počinje prije liječiti, operativno liječenje (npr. ugradnja to-talne endoproteze), ostaje terapijskim izborom kod bolesnika s uznapredovalim upalno-degenerativnim promjenama na koksofemoralnim i femoropatelnim zglobovima. Više od 50% bolesnika s RA bude podvrgnuto nekom obliku ortopedskog zahvata tijekom bolesti, a gotovo polovica bolesnika postaje kandidati-ma za ugradnju endoproteze (1). Pretpostavka je da će se do 2030. godine stopa artroplastika za sve kliničke indikacije povisiti za 600%. Stopa artroplastike za bole-snike s RA i dalje je visoka, tj. 4 – 5% svih artroplastika otpada na RA (2, 3).

Faktori specifični za RA poput aktivne bolesti, one-sposobljenosti ili imunosupresivnog liječenja pridonose porastu infekcije kod bolesnika koji se podvrgavaju artroplastici kao operativnom liječenju. Uz gore nave-deno te činjenicu da je incidencija artroplastike među starijim bolesnicima s RA u porastu, važna je odluka o optimalnome perioperativnom liječenju bolesnika konvencionalnim sintetskim lijekovima koji modifi-ciraju bolest (engl. *conventional synthetic disease-mo-difying antirheumatic drugs* – csDMARDs; u tekstu csDMARD-i) i biološkim lijekovima (engl. *biologic disease-modifying antirheumatic drugs* – bDMARDs; u tekstu bDMARD-i) (1). Stopa postoperativnih infek-cija procijenjena je u općoj populaciji na 1 – 2% i ona je 2 – 4 puta viša u bolesnika s RA bez prilagodbe trenutačnoga farmakološkog liječenja (4). Incidencija

postoperativnih infekcija iznosi 0,5 – 6% ovisno o vrsti i lokalizaciji kirurškog zahvata, iako neka istraživanja pokazuju trend sniženja incidencije (osobito kod zahvata na šaci ili stopalu) (5, 6). Infekcija na mjestu zahvata, zbog svojeg učinka na funkcionalnu onesposobljenost, potrebu za dodatnim kirurškim zahvatom i hospitalnim liječenjem te povišenom stopom mortaliteta, teška je komplikacija kod bolesnika s RA koji se podvrgavaju ortopedskom zahvatu. Sama upalna reumatska bolest poput RA nezavisni je faktor rizika od razvoja infekcije na mjestu zahvata (7).

U trenutku operativnog liječenja 75 – 84% bolesnika s RA uzima csDMARD-e ili bDMARD-e, a perioperativna primjena tih lijekova izazov je zbog potrebne ravnoteže između kontrole bolesti i povišenog rizika od infekcije potaknutog imunosupresivnim liječenjem.

Primjena glukokortikoida (GK) također je visoko zastupljena, a studija Courtney Shourt i suradnika upućuje na to da 80% bolesnika hospitaliziranih zbog aloartroplastike kuka ili koljena uzima GK u trenutku prijma (8). Bolesnici s težim oblikom RA učestalije uzimaju GK, što povisuje rizik od infekcije (tomu pridonose dugi period uzimanja lijeka te njegova apsolutna i kumulativna doza). Nadalje, prema podacima Dixona i suradnika iz 2011. i 2012. god., incidencija infekcija nakon tri godine terapije GK-om univerzalna je: u 100% bolesnika razvije se infekcija (9, 10). Osim toga, praksa je i da se dnevna doza GK povisi u periodu odlaska na operativno liječenje kako bi se liječila aktivna bolest, a zbog straha od adrenalne insuficijencije (zbog operacije kao stresogenog faktora) provodi se i dnevna nadoknada GK tzv. suprafiziološkim režimom doziranja. U nekoliko randomiziranih kliničkih istraživanja u kojima su bolesnici bili podijeljeni u dvije grupe (standardna dnevna doza GK prema dopunskoj stresnoj dozi GK na dan operacije), ni u jednoj od obje skupine nisu uočene nikakve hemodinamske nestabilnosti. Pronađena je niža serumska koncentracija glukokortikoida u „nestresnoj“ grupi. Iako su ove studije provedene na malom broju ispitanika, može se zaključiti da su bolesnici s RA, koji su dugotrajno liječeni GK-om, nepotrebno izloženi prekomjernim dozama GK u vrijeme operacije (11).

Što se tiče perioperativne primjene metotreksata, dokazi iz randomiziranih kontroliranih istraživanja pokazuju da nema povišenog rizika od infekcije ili od prolongiranog cijeljenja rane kod bolesnika koji su nastavili s primjenom metotreksata u trenutku artroplastike u usporedbi s bolesnicima kojima je lijek ukinut. Dapače, u ovoj su potonjoj skupini uočeni i pogoršanje RA i problemi s cijeljenjem rane. Nadalje, potrebno je napomenuti da te studije nisu u obzir uzete i druge moguće rizične faktore poput pušenja, primjene GK ili šećerne bolesti (12, 13). Postoje dokazi da je kontinuirana primjena metotreksata prije i nakon elek-

ktivnoga kirurškog zahvata sigurna, a time se postiže i bolja kontrola aktivnosti bolesti (12, 14). Budući da se 80% doze metotreksata izlučuje putem bubrega (bilo nakon peroralne ili parenteralne primjene), kod starijih je bolesnika zbog niže glomerularne filtracije preporučljivo kontrolirati bubrežnu funkciju u perioperativnom razdoblju. Primjena nesteroidnih antireumatika (kao komedikacije) radi analgezije u perioperativnom periodu može dodatno sniziti glomerularnu filtraciju i time povisiti dozu metotreksata, pa tako i njegovu potencijalnu toksičnost (15).

U pogledu primjene leflunomida u perioperativnom periodu dostupni su podaci (a time i preporuke) kontradiktorni (rizik od cijeljenja rane, rizici povezani sa životnom dobi) zbog čega se preporučuje njegovo privremeno ukidanje kod starijih bolesnika prije odlaska na kirurški zahvat (2).

Primjena (hidroksi)klorokina, sulfasalazina i azatioprina smatra se sigurnom u perioperativnom razdoblju (2).

U ovom trenutku nema randomiziranih kliničkih istraživanja kojima bi osnovna ideja vodilja bila primjena antagonista TNF-alfa u perioperativnom periodu. Susan Goodman i suradnici publicirali su 2016. godine metaanalizu o gore navedenoj temi. Ta je metaanaliza uključila podatke iz 11 istraživanja u kojima su kohortu činili bolesnici s RA koji podliježu kirurškom zahvatu, i to 3683 bolesnika koji su nedavno bili izloženi antagonistima TNF-alfa i 4310 bolesnika bez nedavne izloženosti njima. Kod bolesnika koji su bili izloženi antagonistima TNF-alfa omjer vjerojatnosti infekcije na mjestu operacije iznosio je 2,47 u usporedbi s drugom skupinom, što govori u prilog razvoju infekcija povezanih s primjenom antagonista TNF-alfa. Mogući izvori pristranosti koji se nisu sistematski analizirali u ovim studijama jesu izbor bolesnika koji su primali antagonist TNF-alfa, zatim aktivnost bolesti, istodobna primjena GK, pušenje ili životna dob. Iako podaci iz ovih studija ne dopuštaju formuliranje konačnih preporuka, mudrim se pristupom smatra prekid primjene antagonista TNF-alfa prije ortopedskog zahvata (osobito prilikom artroplastike), i to dva i pol poluvremena života prije operacije te njihovo ponovno uvođenje 2 – 3 tjedna nakon operacije kada rana zacijeli (16).

Prema tome, i dalje ostaje otvoreno pitanje primjene antagonista TNF-alfa prije kirurškog zahvata. Pravog odgovora još nema jer su rezultati studija kontradiktorni, a taj se nesklad objašnjava statističko-metodološkim problemima (nedostatak statističke snage da otkrije male razlike u stopi infekcija ili, pak, dizajn samog istraživanja) (17, 18).

Trenutačna je praksa među specijalistima, a prema preporukama brojnih međunarodnih udruženja, da se primjena antagonista TNF-alfa obustavi neposredno prije operativnog liječenja (17). Brojna se nacionalna reumatološka udruženja razlikuju u smjernicama za

perioperativnu primjenu antagonista TNF-alfa. Npr., *American College of Rheumatology* (ACR) preporučuje prekid liječenja antagonistima TNF-alfa barem tjedan dana prije operacije i ponovni početak tjedan dana nakon operacije. U Velikoj Britaniji preporuka je da period prekida prije operacije iznosi 3 – 5 poluvremena života lijeka i da se ponovo krene s liječenjem nakon cijeljenja rane, a u Japanu se preporučuje prekid od 2 do 4 tjedna prije operacije i ponovni početak 10 – 14 dana nakon cijeljenja rane (19 – 21). Ovakve razlike u preporukama posljedica su manjka visokokvalitetnih dokaza temeljenih na istraživanjima. Istraživanje Beverly Johnson i suradnika iz 2013. god. upozorilo je na niski rizik od infekcije i perioperativnih neželjenih nuspojava u bolesnika s RA koji su primali antagonist TNF-alfa i bili podvrgnuti ugradnji endoproteze koljena. Grupa anti-TNF imala je 3,26% (3/92) lokalnih infekcija u usporedbi s njih 2,10% (3/143) u grupi bolesnika koji nisu primali antagonist anti-TNF i ta razlika nije bila statistički značajna (17). S druge strane, meta-analiza koju su proveli Michelle Clay i suradnici pokazala je povišen rizik od razvoja infekcije na mjestu zahvata kod bolesnika koji su nastavili s primjenom antagonista TNF-alfa prije operacije, ali i pogoršanje RA u bolesnika kod kojih je ta terapija isključena (18).

U pogledu primjene tocilizumaba, a temeljem postmarketinških podataka o farmakovigilanciji, nije identificiran znatan porast rizika od infekcije. Istraživanje Hiraa i suradnika iz 2009. god. pokazalo je da je u grupi od 22 bolesnika s RA liječenih tocilizumabom porast vrijednosti C-reaktivnog proteina i temperature nakon operacije bio zamaskiran. U istom istraživanju nije bilo poremećaja ili odgode prilikom cijeljenja rane. U retrospektivnom istraživanju na uzorku od 161 operacije Momohara i suradnici opisali su dva slučaja zakasnjelog cijeljenja rane i tri infekcije (dvije su infekcije bile površinske) (22, 23). Iako ne postoje podaci temeljem kojih bi se mogla formulirati smjernica, preporučuje se kod bolesnika koji primaju tocilizumab intravenski jedanput na mjesec izostaviti lijek 4 – 6 tjedana prije operacije. Bolesnicima koji tocilizumab primaju svaki tjedan preporučuje se lijek izostaviti 14 dana prije operacije. Ne postoje podaci o optimalnom vremenu ponovnog početka liječenja poslije artroplastike pa se lijek preporučuje ponovo uvesti nakon 2 – 3 tjedna pod uvjetom da je rana uredno zacijeljena.

Rituksimab je monoklonsko antitijelo usmjereno na CD-20 (antigen prisutan na pre-B-limfocitima, ali ne i na zrelim plazmatskim stanicama koje produciraju antigen). Lijek ima produljeni učinak, a dozira se u intervalima svaka 4 – 6 mjeseci. Faktori rizika od razvoja infekcije kod bolesnika s RA liječenih rituksimabom jesu postojeća srčana ili plućna bolest, izvanzglobne manifestacije RA i snižene vrijednosti imunoglobulina. S druge strane, rituksimab ima zadovoljavajuću

sigurnosni profil što se tiče infekcija: podaci iz randomiziranih kontroliranih studija ne upućuju na znatan porast infekcija uz potreban oprez kod starijih bolesnika koji primaju rituksimab (rizik od infekcije nešto je viši nego u mlađih bolesnika) (24). Preporuka je da se rituksimab ne mora prekidati u perioperativnom periodu (25).

Abatacept je imunomodulatorni preparat koji djeluje preko kostimulatornog signala CD80/CD86:CD28 potrebnog za aktivaciju T-stanica. Malo je dostupnih informacija o smjernicama za njegovu primjenu u perioperativnom periodu iako nekoliko radova (tzv. *case series*) opisuju sigurnosni perioperativni profil. Nema informacija ni o sigurnosnom riziku vezanom uz životnu dob. S obzirom na povoljan sigurnosni profil lijeka i njegovo poluvrijeme života od 13 do 14 dana, preporuka je da se abatacept izostavi 14 dana prije planirane operacije i ponovo uvede nakon 14 – 21 dana (26).

Što se tiče primjene inhibitora Janus kinaze tofacitiniba, nema publiciranih podataka vezanih uz kirurške infekcije u bolesnika koji su njime liječeni. S obzirom na kratak poluživot lijeka od 3 sata, prekid njegova davanja 2 dana prije operacije čini se razumnom odlukom (2), a prema preporukama ACR-a iz 2017. god., tofacitinib bi se mogao prekinuti i sedam dana prije operacije (27).

Ni EULAR ni ACR nemaju jasne smjernice za bari-citinib. Njemačko reumatološko društvo preporučuje prekid davanja baricitiniba 3 do 4 dana prije planirane operacije, a nastavak liječenja nakon cijeljenja rane.

### Spondiloartritis (uključujući psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis)

Trenutačne smjernice Britanskoga dermatološkog društva (engl. *British Association of Dermatologists* – BAD) i Britanskog društva za reumatologiju (engl. *British Society for Rheumatology* – BSR) za primjenu biološke terapije kod bolesnika sa PsA preporučuju njezin prekid, i to barem četiri poluživota lijeka prije operativnog liječenja (npr., 2 tjedna za etanercept, 4 – 6 tjedana za infliksimab ili 12 tjedana za ustekinumab), te ponovno uvođenje nakon operacije ako nema znakova infekcije i ako cijeljenje rane zadovoljava (28). Međutim, dokazi na kojima su ove preporuke temeljene dolaze uglavnom iz manjih retrospektivnih studija o RA i upalnim bolestima crijeva. Tako su Bakkour i suradnici proveli retrospektivno istraživanje na uzorku od 42 bolesnika sa psorijazom i PsA kod kojih je učinjeno 77 operacija (od lokalnih operacija na koži do ortopedskih i kardiokirurških zahvata), a biološka im terapija nije prekidana (u 76% bolesnika). Ovim su istraživanjem pokazali da nije bilo povišenog rizika od postoperativnih infekcija ili odgođenog cijeljenja rane, dok

je prekid terapije bio povezan s pogoršanjem simptoma bolesti. Primjenom logističke regresije pokazalo se da dob, spol, konkomitantna imunosupresivna terapija, šećerna bolest ili pušenje nisu utjecali na ishod (29). Isto su tako Antonella Fabiano i suradnici proveli istraživanje na uzorku od 131 bolesnika s umjerenim do težim oblikom psorijaze koji su uzimali antagonist TNF-alfa (118 bolesnika) ili inhibitor IL-12/23 (13 bolesnika) i bili podvrgnuti operaciji (58 većih operacija, 73 manje operacije). Kod 44 bolesnika liječenje je prekinuto u periodu od četiri poluživota prije operacije i opisana su dva slučaja infekcije rane. U 88 bolesnika kod kojih je nastavljeno liječenje opisan je samo jedan slučaj infekcije rane. Manjak statističke razlike između dvije skupine navodi na zaključak da na pojavu postoperativnih komplikacija ne utječe prekid terapije antagonistima TNF-alfa ili inhibitorom IL-12/23 (30). Usporedimo li preporuke gore navedenih nacionalnih društava (npr. ACR, BSR) s istraživanjem Bakkoura i suradnika, postavlja se pitanje je li potrebno toliko dugačko razdoblje između prekida lijeka i operativnog liječenja, dakle četiri poluživota lijeka (npr., 2 – 3 tjedna za etanercept, 8 – 11 tjedana za adalimumab, 4 – 6 tjedana za infliksimab, 12 tjedana za ustekinumab, 8 – 10 tjedana za iksekizumab, 12 – 16 tjedana za sekukinumab). Naime, tako dugotrajan prekid terapije bez jasno definirana perioperativnog rizika dovodi u pitanje mogućnost pogoršanja kožne i zglobove bolesti.

Iako nema specifičnih studija koje bi analizirale liječenje bolesnika sa psorijazom ili PsA metotreksatom ili ciklosporinom u perioperativnom razdoblju, prijedlog je da se oni nastave davati jer bi se tako ublažila ili čak i prevenirala pogoršanja psorijaze (28). Choi i suradnici u preglednom radu iz 2016. god. upozoravaju na nepraktičnost dosadašnje strategije liječenja za većinu bolesnika sa psorijazom i PsA jer vjeruju kako postoji dovoljno kvalitetnih dokaza da se infliksimab, adalimumab, etanercept, metotreksat i ciklosporin mogu kod kirurških zahvata niskog rizika primjenjivati cijelo vrijeme. Kod operacija srednjeg i visokog rizika preporučuje se individualan pristup oboljeloj osobi temeljen na procjeni rizika i komorbiditeta. Ako je prekid terapije antagonistima TNF-alfa klinički indiciran, preporučuje se u perioperativnom periodu primjena metotreksata ili ciklosporina da bi se spriječilo pogoršanje aktivnosti bolesti. Što se tiče ostalih preparata i njihove perioperativne primjene (sekukinumab, golimumab, certolizumab pegol, ustekinumab, apremilast i iksekizumab), ne postoji dovoljno kvalitetnih podataka temeljem kojih bi se mogle dati konkretne preporuke (28).

Kod bolesnika s ranijim početkom ankilozantnog spondilitisa (AS) velika je vjerojatnost obostrane zahvaćenosti koksofemoralnih zglobova, i to u 25 – 50% oboljelih (31, 32). Potpuna aloartoplastika koksofemoralnih zglobova u AS-u najčešći je kirurški zahvat, a

indiciran je kod bolesnika s refraktornim bolima i/ili onesposobljenošću, kao i pri strukturalnim oštećenjima zglobova. Nekoliko je studija pokazalo poboljšanje funkcije i smanjenje boli nakon potpune aloartoplastike (33, 34). Druga skupina kirurških zahvata pripada spinalnoj kirurgiji: korektivna osteotomija i stabilizacija u težim oblicima AS-a (31). Farmakološko liječenje AS-a obuhvaća primjenu nesteroidnih anti-reumatika u bolesnika s dominantnom afekcijom aksijalnog skeleta, a preporuka broj 9 odnosi se na primjenu bDMARD-a (antagonisti TNF-alfa i inhibitori IL-17) kod bolesnika s aktivnom bolešću unatoč primjeni najmanje dvaju nesteroidnih antireumatika (na temelju ASAS/EULAR-ovih preporuka za liječenje aksijalnog spondiloartritisa iz 2016. godine) (35). Goodmanova i suradnici publicirali su 2017. god. smjernice ACR-a i Američkog udruženja kirurga za kuk i koljeno (engl. *American Association of Hip and Knee Surgeons* – AAHKS) za perioperativno liječenje antireumatskim lijekovima (uključeni su csDMARD-i, bDMARD-i i tsDMARD-i – engl. *targeted synthetic DMARDs*) u reumatskim bolestima zbog kojih bolesnici mogu biti podvrgnuti elektivnoj totalnoj artroplastici kuka ili koljena (27). S obzirom na to da za AS i perioperativnu primjenu bioloških lijekova nema specifičnih podataka iz literature, preporuke ACR-a i AAHKS-a kažu da se, npr., sulfasalazin može primjenjivati kod bolesnika koji su podvrgnuti elektivnoj totalnoj artroplastici kuka ili koljena. Naime, sistematskim pregledom literature, što je uključivalo randomizirana kontrolirana istraživanja o temi primjene odnosno prekida csDMARD-a u trenutku kirurškog zahvata (osobe s RA, PsA, AS-om, juvenilnim idiopatskim artritismom i sistemskim eritemskim lupusom), uočeno je da je rizik od infekcije bio snižen i iznosio 0,39 (95%-tni CI 0,17 – 0,91) (36). Nadalje, rizik od pogoršanja bolesti niži je ako se nastavi s primjenom csDMARD-a i on iznosi 0,06 (95%-tni CI 0,0 – 1,10) (37). Od bDMARD-a za liječenje AS-a i neradiografskog aksijalnog spondiloartritisa (nr-axSpA) u Hrvatskoj su odobreni svi antagonisti TNF-alfa te blokator IL-17A sekukinumab. Prema tome, preporuke za perioperativnu primjenu antagonista TNF-alfa u bolesnika s AS-om i nr-axSpA iste su kao i preporuke navedene u poglavlju o RA.

Budući da ne postoje jedinstveni (inter)nacionalni konsenzus, odnosno (inter)nacionalne smjernice za perioperativnu primjenu csDMARD-a i bDMARD-a, autori ovog teksta smatraju kako, uz prethodno spomenute podatke vezane za poluvrijeme života preparata ili tjedni razmak između prekida primjene lijeka i operacije, korisna može biti i preporuka ACR-a i AAHKS-a da se prekid primjene bDMARD-a planira na kraju ciklusa doziranja određenog preparata. Naime, podaci iz sistemskih pregleda, metaanaliza i tzv. mrežnih metaanaliza pokazali su da je rizik od

infekcija strogo povezan s višom dozom preparata u usporedbi s nižom dozom tako da poluvrijeme života lijeka u serumu ne korespondira s trajanjem imunosupresivnog učinka. Zbog toga je i ciklus doziranja izabran kao relevantni podatak pri određivanju vremena povlačenja lijeka (27, 38).

### Zaključak

Elektivna aloartoplastika kuka i koljena terapijska je opcija kod bolesnika s uznapređovalim upalno-degenerativnim promjenama te posljedičnom refraktornom boli i onesposobljenošću bolesnika. S obzirom na to da je učestalost ovakvih kirurških zahvata i dalje velika, važna je kvalitetna suradnja reumatologa i ortopeda. Nadalje, većina bolesnika s RA, PsA ili AS-om u trenutku operacije uzima jedan od csDMARD-a ili bDMARD-a zbog čega je važno procijeniti funkcionalni status, aktivnost bolesti, popratni komorbiditet i moguće faktore rizika vezane uz upalnu reumatsku bolest (npr., životna dob, pušenje, uzimanje GK). Na temelju navedenih podataka primjena csDMARD-a čini se sigurnom uz minimalni rizik od infekcije i odgođenog cijeljenja rane, a može i spriječiti pogoršanje upalne reumatske bolesti. GK je potrebno ili isključiti ili primjenjivati u najnižoj dozi zbog povišenog rizika od infekcije i prolongiranog cijeljenja rane. Što se tiče primjene bDMARD-a, preporuka je da se antagonisti TNF-alfa isključe prije same operacije čime se reducira rizik od infekcije, dok primjena tocilizumaba, rituksimaba i inhibitora JAK-a nije povezana s povišenim rizikom od razvoja infekcije. Podataka o perioperativnoj primjeni sekukinumaba nema, a primjena blokatora IL-12/23 također se čini sigurnom.

Prije početka ponovne primjene preparata važno je procijeniti status kirurške rane (uredno položeni šavovi, uredno cijeljenje, bez znakova znatne sekrecije, otekline ili crvenila) i uvjeriti se da nema kliničkih znakova infekcije na nekiruskome mjestu. Ponovni početak primjene bDMARD-a u obzir dolazi nakon 14 dana, što odgovara periodu u kojem rana uredno cijeli.

**IZJAVA O SUKOBU INTERESA:** Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

**CONFLICT OF INTEREST STATEMENT:** Authors declare no conflict of interest.

### LITERATURA

- Kapetanovic MC, Lindqvist E, Saxne T, Eberhardt K. Orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis over 20 years: prevalence and predictive factors of large joint replacement. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(10):1412–6.
- Goodman SM. Optimizing perioperative outcomes for older patients with rheumatoid arthritis undergoing arthroplasty: emphasis on medication management. *Drugs Aging.* 2015; 32(5):361–9.
- Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89(4): 780–5.
- Giles JT, Bartlett SJ, Gelber AC i sur. Tumor necrosis factor inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;55: 333–7.
- Bongartz T, Halligan CS, Osmon DR i sur. Incidence and risk factors of prosthetic joint infection after total hip or knee replacement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1713–20.
- Nikiphorou E, Carpenter L, Morris S i sur. Hand and foot surgery rates in rheumatoid arthritis have declined from 1986 to 2011, but large-joint-replacement rates remain unchanged: results from two UK inception cohorts. *Arthritis Rheum.* 2014; 66:1081–9.
- Wilson MG, Kelley K, Thornhill TS. Infection as a complication of total knee replacement arthroplasty. Risk factors and treatment in sixty-seven cases. *J Bone Joint Surg Am.* 1990;72: 878–83.
- Shourt CA, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Utilization of orthopedic surgery among patients with rheumatoid arthritis 1980–2007: a population based study focused on rates of surgery, patient gender and mortality. *J Rheumatol.* 2012;39 (3):481–5.
- Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp ME, Ray DW, Bernatsky S, Suissa S, Sylvestre MP. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case control analysis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(7):1128–33.
- Dixon WG, Suissa S, Hudson M. The association between systemic glucocorticoid therapy upon the risk of non-serious infection in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(4):R139.
- Glowniak JV, Loriaux DL. A double-blind study of perioperative steroid requirements in secondary adrenal insufficiency. *Surgery.* 1997;121(2):123–9.
- Goodman SM, Cronstein BN, Bykerk VP. Outcomes related to methotrexate dose and route of administration in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(2):272–8.
- Loza E, Martinez-Lopez JA, Carmona L. 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.* 2009;27(5):856–62.
- Grennan DM, Gray J, Loudon J i sur. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:214–7.
- Simon LS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their risk: a story still in development. *Arthritis Res Ther.* 2013;15 (Suppl. 3):S1.
- Goodman SM, Menon I, Smethurst R, Christos P, Bykerk V. Management of perioperative tumor necrosis alpha inhibitors in rheumatoid arthritis undergoing arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(3): 573–82.
- Johnson BK, Goodman SM, Alexiades MM, Figgie MP, Demmer RT, Mandl LA. Patterns and associated risk of peri-

- operative use of anti-tumor necrosis factor in patients with rheumatoid arthritis undergoing total knee replacement. *J Rheumatol.* 2013;40(5):617–23.
18. Clay M, Mazouyes A, Gilson M, Gaudin P, Baillet A. Risk of postoperative infections and the discontinuation of TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2016;83(6):701–5.
  19. Saag KG, Teng GG, Patkar NM i sur. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(6):762–84.
  20. Ding T, Ledingham J, Luqmani R i sur. Standards, Audit and Guidelines Working Group of BSR Clinical Affairs Committee; BHPR. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(11):2217–9.
  21. Pham T, Claudepierre P, Deprez X i sur. Anti-TNF alpha therapy and safety monitoring. Clinical tool guide elaborated by the Club Rhumatismes et Inflammations (CRI), section of the French Society of Rheumatology (Société Française de Rhumatologie, SFR). *Joint Bone Spine.* 2005;72(Suppl 1):S1–58.
  22. Hirao M, Hashimoto J, Tsuboi H i sur. Laboratory and febrile features after joint surgery in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):654–7.
  23. Momohara S, Hashimoto J, Tsuboi H i sur. Analysis of perioperative clinical features and complications after orthopedic surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in real-world setting: results from multicenter TOcilizumab in Perioperative Period (TOPP) study. *Mod Rheumatol.* 2013;23(3):440–9.
  24. van Vollehoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd i sur. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol.* 2010;37(3):558–67.
  25. Goodman SM. Rheumatoid arthritis: Perioperative management of biologics and DMARDs. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44(6):627–32.
  26. Nishida K, Nasu Y, Hashizume K i sur. Abatacept management during the perioperative period in patients with rheumatoid arthritis: report on eight orthopedic procedures. *Mod Rheumatol.* 2014;24(3):544–5.
  27. Goodman SM, Springer B, Guyatt G i sur. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the perioperative management of anti-rheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(8):1538–51.
  28. Choi YM, Debbaneh M, Weinberg JM i sur. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: perioperative management of systemic immunomodulatory agents in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(4):798–805.
  29. Bakkour W, Pursell H, Chinoy H, Griffiths CE, Warren RB. The risk of post-operative complications in psoriasis and psoriatic arthritis patients in biologic therapy undergoing surgical procedures. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(1):86–91.
  30. Fabiano A, Simone CD, Gisondi P i sur. Management of patients with psoriasis treated with biologic drugs needing a surgical treatment. *Drug Dev Res.* 2014;75(Suppl. 1):S24–6.
  31. Lubrano E, Astorri D, Taddeo M i sur. Rehabilitation and surgical management of ankylosing spondylitis. *Musculoskelet Surg.* 2013;97(Suppl. 2):S191–5.
  32. Vander Cruyssen B, Muñoz-Gomariz E, Font P i sur. ASPECT-REGISPONSER-RESPONDIA Working Group. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxf).* 2010;49(1):73–81.
  33. Sweeney S, Gupta R, Taylor G, Calin A. Total hip arthroplasty in ankylosing spondylitis: outcome in 340 patients. *J Rheumatol.* 2001;28(8):1862–6.
  34. Joshi AB, Marković I, Hardinge K, Murphy JC. Total hip arthroplasty in ankylosing spondylitis: an analysis of 1181 hips. *J Arthroplasty.* 2002;17(4):427–33.
  35. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R i sur. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):978–91.
  36. Grennan DM, Gray J, Loudon J, Fear S. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopedic surgery. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:214–7.
  37. Goodman SM, Friedlander R, Figgie C i sur. Flares occur frequently in RA patients undergoing arthroplasty. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(Suppl. 10).
  38. Singh JA, Cameron C, Noorbalochi S, Culin T, Tucker M, Christensen R i sur. Risk of serious in biologic treatment of patient with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2015;386:258–65.