

Periinterventionelle medikamentöse Therapie in der Rheumatologie



Standort Wannsee



Standort Buch

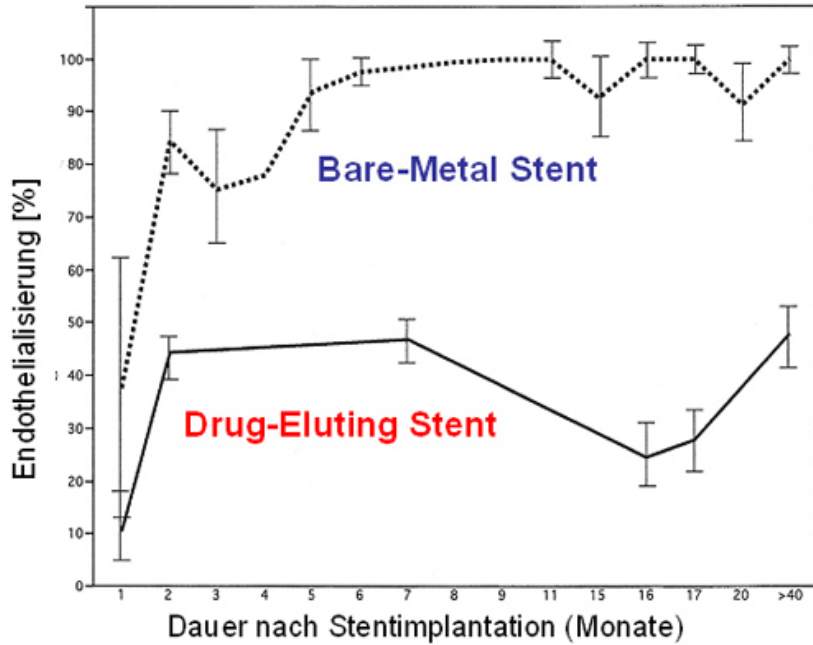
Prof. Dr. Andreas Krause
Immanuel Krankenhaus Berlin
Klinik für Innere Medizin
Abteilung Rheumatologie und Klinische Immunologie
berlin.immanuel.de

1. Thrombozytenaggregationshemmer
2. Antikoagulationen
3. Glukokortikoide
4. Klassische Basistherapeutika
5. Biologika

Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern

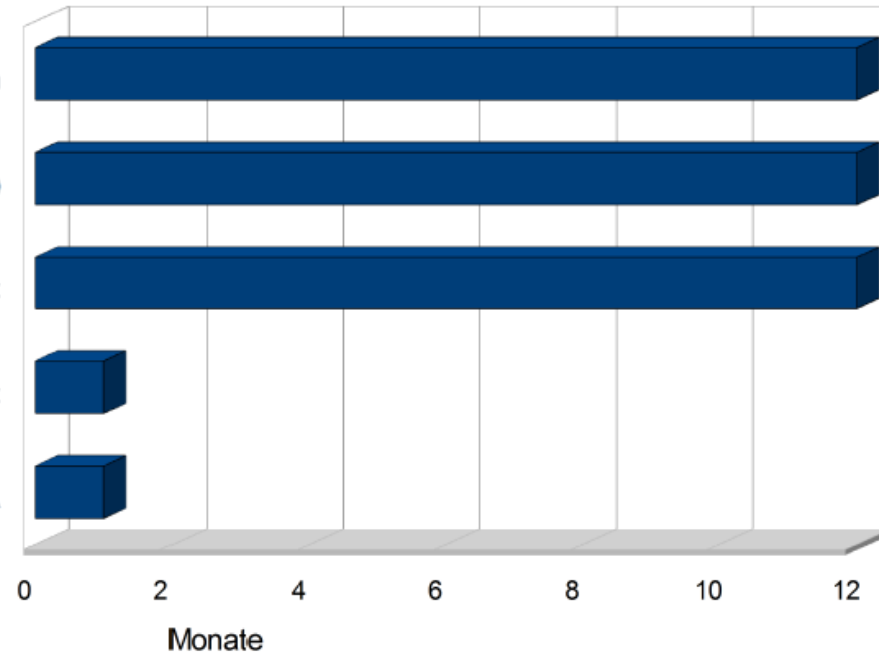
1. Thrombozytenaggregationshemmer werden sowohl zur Primärprophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse, sowie zur Sekundärprophylaxe und nach Stentimplantationen eingesetzt
2. Thrombozytenaggregationshemmer können das perioperative Blutungsrisiko erhöhen und sollten daher am besten immer periinterventionell pausiert werden
3. Eine besondere Blutungsgefahr geht von Clopidogrel bzw. einer dualen Plättchenaggregationshemmung aus

Das Problem: KHK, ACS, Stents



Dauer der dualen Therapie
mit ASS/Clopidogrel

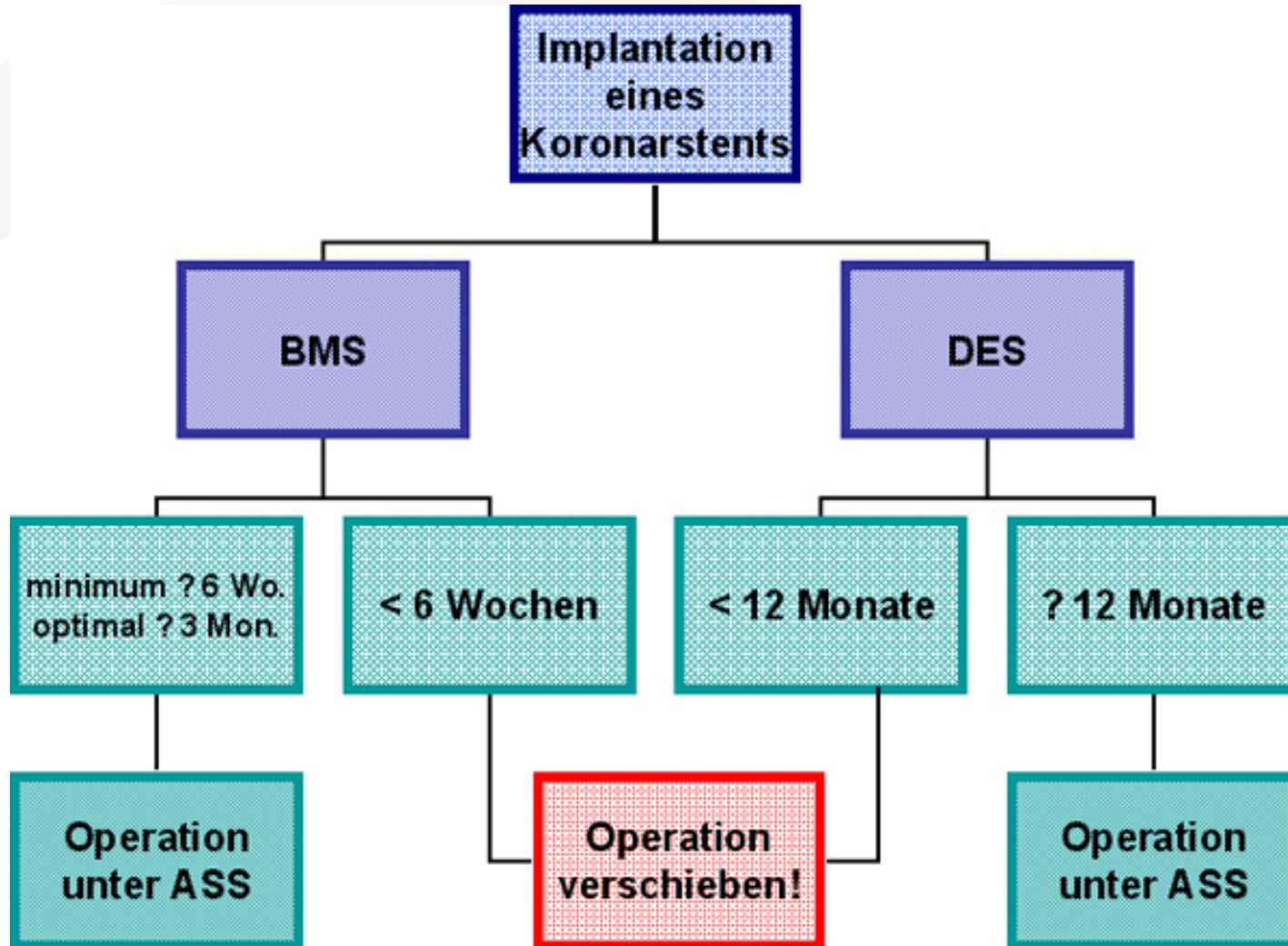
- Verfahren
- Jedes akute Koronarsyndrom
 - Neuere Verfahren (beschichteter Ballon)
 - Drug Eluting Stent
 - Bare Metal Stent
 - PTCA



Wann sollten Thrombozytenaggregationshemmer perioperativ abgesetzt werden?

1. Clopidogrel (Plavix®) wann immer vertretbar
2. ASS immer bei Primärprophylaxe
3. Anästhesiologisch bestehen, außer bei Spinalanästhesien, gegen die Fortsetzung von ASS keine Bedenken, auch nicht bei Lokal- oder Regionalanästhesien
4. Chirurgisch kein ASS vor neurochirurgischen, rückenmarksnahen, ophthalmologischen und Hohlräumeingriffen. Bei orthopädischen Ops (außer Wirbelsäule) Risikoabwägung, Op unter ASS ist möglich

Op-Planung und Thrombozytenaggregationshemmer perioperativ nach BMS und DES



2. Orale Antikoagulantien

- Wegen des erhöhten Blutungsrisikos werden orale Antikoagulantien üblicherweise präinterventionell pausiert
- Wegen des Thrombembolierisikos wird i.d.R. ein „Bridging“ mit LMW-Heparinen durchgeführt

Problem:

- Bridging scheint das Blutungsrisiko zu erhöhen (Beispiel: Schrittmacherimplantation)
- Lt. Registerdaten erhöht die Unterbrechung der oralen Antikoagulation das Thromboembolierisiko: RR = 2,5-fach

Dr. Aaron Juche herzlichen Dank für Folien und Daten!

Siegel D et al. Circulation 2012; 126:1630
Raunsø J et al. Eur Heart J 2012; 33:1886

Gelenkpunktion und orale Antikoagulantien

Prospektive Beobachtungsstudie (1998)

- 32 Gelenke, 4 Wochen Nachbeobachtung, INR 2,6 (1,5-4,3)
- Keine Komplikation

Prospektive Beobachtungsstudie (2003)

- 15 Pat., INR 2,9 (1,3-5), 9 Pat. zusätzlich NSAR
- 2 Blutungen (13%, 1x mild, 1x schwer, INR 3,8 bzw. 5 plus NSAR)

Retrospektive Aktenauswertung (2012)

- alle Punktionen in US-amerik. Krankenhaus 2001-2009
- 2 Strategien: A= Warfarin auch bei INR > 2 weiter; B= Pause + Punktion, wenn INR < 2, ASS und Clopidogrel in A+B weiter
- Komplikationen in A: 1x frühe Blutung (0,2%), 1x Gelenkinfektion (0,2%), 3x Schmerz (0,7%) => jeweils nicht signifikant

Prospektive Beobachtungsstudie (2013)

- Warfarin pausiert, INR 1,2: 18 Pat., 32 Punktionen (30 Gelenke)
- Warfarin weiter, INR 2,4, 21 Pat., 32 Punktionen (27 Gelenke)
- 21, 23 oder 25G-Nadeln; keine Blutungen

Gelenkpunktion und orale Antikoagulantien (Cumarine)

Procedere:

- OAK-Pause
- INR am OP-Tag sollte $\leq 2,0$ (oder 2,5?) sein
- Bridging nur bei hohem Thrombembolierisiko
- OAK weiter am Tag des Eingriffs, wenn keine Komplikation

Direkte (neue) orale Antikoagulantien

Medikament	<i>Apixaban</i>	<i>Dabigatran</i>	<i>Rivaroxaban</i>
Markenname	Eliquis	Pradaxa	Xarelto
Wirkmechanismus	Faktor-Xa-Hemmer	Direkter Thrombin-hemmer	Faktor-Xa-Hemmer
Indikationen			
Thromboseprophylaxe nach orthopäd. OP	Zulassung Dosis: 2x 2,5 mg/die	Zulassung Dosis: 1x 220 mg/die	Zulassung Dosis: 1x 10 mg/die
Therapie TVT und LAE	Keine Zulassung Keine Studie	Keine Zulassung Dosis: 2x 150 mg/die	Zulassung Dosis: 1x 20 mg/die
Langzeitprophylaxe nach TVT	Keine Zulassung Dosis: 2x 2,5 mg/die	Keine Zulassung Dosis: 2x 150 mg/die	Zulassung Dosis: 1x 20 mg/die
Prophylaxe bei Vorhofflimmern	Zulassung Dosis: 2x 5 mg/die	Zulassung Dosis: 2x 150 mg/die	Zulassung Dosis: 1x 20 mg/die

Pausieren direkter oraler Antikoagulantien vor einem Eingriff

	niedriges Blutungsrisiko		hohes Blutungsrisiko	
	Kreatinin-Clear. > 50 ml/min	Kreatinin-Clear. 30-50 ml/min	Kreatinin-Clear. > 50 ml/min	Kreatinin-Clear. 30-50 ml/min
Dabigatran	1-2 Tage	2-3 Tage	2-3 Tage	4 Tage
Rivaroxaban	1 Tag	1 Tag	2 Tage	2 Tage
Apixaban	1 Tag	2 Tage	2 Tage	3 Tage

nach: Spyropoulos AC, Douketis JD. Blood 2012; 120:2954-62
mit freundlicher Genehmigung: arznei-telegramm©

1.+2. Thrombozytenaggregations-hemmern und orale Antikoagulationen periinterventionell- Zusammenfassung

- ✓ Risikoabwägung!
- ✓ ASS in der Primärprophylaxe immer absetzen
- ✓ ASS kann bei orthopädischen (und vielen anderen) Operationen fortgesetzt werden, außer bei rückenmarksnahen Eingriffen
- ✓ unter Clopidogrel nur Notfalloperationen/punktionen
- ✓ Gelenkpunktionen bei $INR < 2$ möglich
- ✓ NOAKs 1 Tag vor Gelenkpunktion pausieren
- ✓ Bridging nur bei hohem Thrombembolierisiko

3. Glukokortikoide

1. Glukokortikoide erhöhen dosisabhängig das Risiko für Infektionen und Wundheilungsstörungen
2. Perioperativ besteht stressbedingt ein erhöhter Glukokortikoidbedarf
3. Viele Patienten unter Langzeit-Glukokortikoidtherapie leiden unter einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz

3. Glukokortikoide

1. Bei **kleinen** Eingriffen präoperative Gabe der doppelten „Erhaltungsdosis“ (Langzeitdosis)
2. Bei **größeren** Eingriffen Hydrocortison (HC) nach Schema:
 - am OP-Tag 100mg HC in 500 ml NaCl 0,9% bis 16:00 Uhr, danach von 16:00-8:00 50 mg HC
 - 1. postoperativer Tag 8:00-8:00 100 mg HC
 - 2. postoperativer Tag 50 mg HC
 - danach Erhaltungsdosis (ggfs. Modifikation nach Bedarf)
3. Die perioperative Gabe der Glukokortikoide wird i. d. R. von den Anästhesisten festgelegt

4. Klassische Basistherapeutika (DMARD)

1. Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin; im weiteren Sinne auch Azathioprin, CiclosporinA, Mycophenolat
2. Bis aus SASP und HCQ wirken die DMARDs potentiell immunsuppressiv und **können** somit das perioperative Infektions- und Wundheilungsstörungsrisiko erhöhen
3. Belastbare Daten existieren aber nur für MTX, wenige Daten für LEF, für die anderen DMARDs praktisch keine
4. Risikoabwägung Infektion/Wundheilungsstörung vs. RA-Schub

- Endoprothetik: allgemein 1-2%, RA unter DMARD-Therapie 3-4%
- Kohortenstudie mit n=462: Infektionsrisiko 3,7%
- Risikofaktoren: Re-Op, vorangegangene Infekte
- RA vs. OA: HR für p.o. Komplikationen 4,08 (1,35-12,33)
- oberflächliche Gelenke (Ellenbogen/Fuß) vs. tiefer gelegene Gelenke: HR 3,2-4,1 (1,6-6,5 bzw. 10,1)
- kurze Op-Dauer vermindert das Risiko

Widmer AF. Clin Infect Dis 2001; 33 (Suppl. 2): S94-S106

Ruyssen-Witrand A, et al. Clin Exp Rheumatol 2007; 25: 430-436

Den Broeder AA et al. J Rheumatol 2007, 34: 689-695

Risikofaktoren für chirurgische Infektion bei Elektiv-Ops bei RA

Table 4. Characteristics of procedures and infection rates. Values are number of procedures (%).

Procedures	Total	1	2A	2B	Infections
Total procedures	1219	1023	104	92	
Wrist/hand	317 (26)	266 (26)	30 (29)	21 (23)	8 (3)
Ankle/foot	280 (23)	226 (22)	29 (28)	25 (27)	25 (9)
Knee	195 (16)	168 (16)	12 (11)	15 (16)	8 (4)
Hip	172 (15)	139 (14)	17 (16)	16 (17)	2 (1)
Shoulder	114 (9)	101 (10)	7 (7)	6 (7)	1 (1)
Elbow	102 (8)	89 (9)	6 (6)	7 (8)	9 (9)
Other	39 (3)	34 (3)	3 (3)	2 (2)	2 (5)

Abhängigkeit der Wundinfektionsrate vom Kontaminationsgrad

Kategorie	n	Infektionen (%)	
Sauber	47054	732	1.5
Sauber kontaminiert	9370	720	7.7
Kontaminiert	4442	676	15.2
Stark infiziert	2093	832	40.0

Infektionen bei Patienten mit RA

Risiken:

- Krankheitsaktivität
- Behinderung
- Leukopenie
- chronische Lungenerkrankung
- Niereninsuffizienz
- Diabetes mellitus
- vorangegangene Infektionen
- Alter >60

Infektionsquellen:

- Divertikulose
- Sinusitis
- Infekte im Kieferbereich
- infizierte Hämorrhoiden
- eingewachsene Nägel/Panaritium
- Weichteilinfektionen

MTX: Basistherapie bei rheumatoider Arthritis präoperativ absetzen?

Jain A, et al.: Influence of steroids and Mtx on wound complications after elective rheumatoid hand and wrist surgery. J Hand Surg 27: 449-455, 2002

N=80, 129 Operationen, 5 Jahre Nachbeobachtung

keine gehäuften Komplikationen unter Mtx und/oder Steroiden

Infektionen bei Diabetikern 33%, bei nicht-Diabetikern 3,3%

Grennan DM, et al.: Mtx and early postoperative complications in patients with RA undergoing elective orthopaedic surgery. Ann Rheum Dis 60: 214-217, 2001

n=80 unter Mtx, n=80 mit Mtx-Pause (2 Wochen prä und post),
n=228 ohne Mtx (insgesamt 388 Pts.), RCT, 1 Jahr Beobachtung.

Keine Häufung von Infektionen oder anderen

Komplikationen: 2% vs. 15% vs. 10,5%

Entzündungsschübe: 0% vs. 8% vs. 2,6%

MTX: Basistherapie bei rheumatoider Arthritis perioperativ fortsetzen?

Keine Probleme sahen:

- Sany J, et al. J Rheumatol 1993; 20: 1129-1132 (RCT)
- Bibbo C et al., Foot Ankle Int 2003; 24: 40-44, (n=104)
- Sreekumar R, et al. Acta Orthop Belg 2011; 77: 823-826 (10 Jahre Nachbeobachtung zu Grennan et al.)
- Murata K, et al. Mod Rheumatol 2006; 16: 14-19

Perioperativer Einsatz von **Methotrexat** bei RA: systematischer Review

- **Einschluss-Kriterien**
 - MTX abgesetzt vs. MTX fortgesetzt
 - Orthopädische Eingriffe
 - Nur RCT und „high quality“ Kohorten-Studien
 - Mindestens 1-Jahr FU
- **Ergebnis**
 - 2 RCT: kein erhöhtes Risiko für chirurgische Komplikationen aber statistisch signifikant weniger RA-Symptome
 - Kohorten-Studien widersprüchlich
- **Folgerung:** perioperative Fortsetzung von MTX ist sicher bei elektiven orthopädischen Eingriffen
- **3e-Initiative und Leitlinien** (USA, Kanada, Japan, UK und D) empfehlen perioperative Fortsetzung zumindest bis <25mg/Wo

Perioperatives Risiko unter Leflunomid

- In einer prospektiven (n=81) Studie keine Hinweise, in 2 anderen Studien (n=201, n=20) erhöhte Rate p. o. Infektionen oder Wundheilungsstörungen (am höchsten in Kombination mit Glukokortikoiden)
- Problem: HWZ von LEF bzw. seinem aktiven Metaboliten A7717726 ca. 15 Tage (1-4 Wochen). Kurzfristiges Absetzen daher sinnlos, nur mehrmonatige Pause oder Auswaschen (5 Tage wohl ausreichend) würde das Risiko senken, wäre aber mit hohem Risiko für die RA verbunden
- Also: Risikoabwägung!

Tanaka N, et al. J Clin Rheumatol 2003; 9: 115-118

Fuerst M, et al. Rheumatol Int 2006; 26: 1138-1142

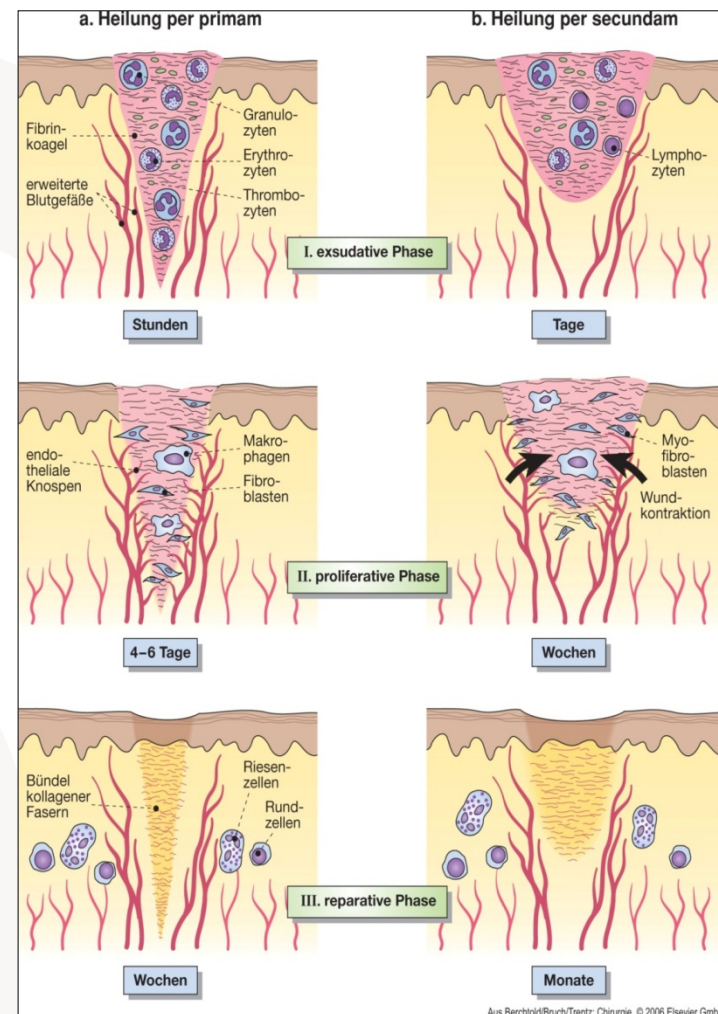
Rehart S, Petak N. Akt Rheumatol 2007; 32: 74-77

4. Klassische Basistherapeutika (DMARD) - Zusammenfassung

- ✓ HCQ, SASP und MTX können bzw. sollten perioperativ fortgesetzt werden
- ✓ Für LEF ist eine individuelle Risikoabwägung erforderlich
- ✓ wenn eine LEF-Pause für notwendig gehalten wird, prä-operatives Auswaschen mit Cholestyramin oder Aktivkohle über 5 (?) Tage; Rheumatologen hinzuziehen!
- ✓ für AZA, MMF, CsA gibt es keine Daten, je nach eingeschätztem Risiko beibehalten oder absetzen (1-2 Tage prä-op)
- ✓ Wiederbeginn der Therapie nach Fadenzug

5. Biologika

1. Alle Biologika erhöhen das Infektionsrisiko
2. TNF-Blocker erhöhen theoretisch auch das Risiko für Wundheilungsstörungen (TNF spielt eine wichtige Rolle bei der Wundheilung)



Perioperativer Umgang mit TNF-Blockern

Keine kontrollierten Studien

Tab. 1 Übersicht der vorhandenen klinischen Studien zu TNF-Blockern perioperativ bei orthopädischen Eingriffen

Autor	Studiendesign	Patienten (n)	Eingriffe (n)	Komplikationen (n)	Infektionen (n)	Risikorerhöhung durch TNF-Blocker
Giles et al. 2006 [13]	Retrospektiv, kontrolliert, nicht randomisiert	91	113	10	10	Ja
Kawakami et al. 2010 [9]	Retrospektiv, Fall-Kontroll-Studie	49	64	8	8	Ja
Ruyssen-Witrand et al. 2007 [15]	Retrospektiv, unkontrolliert	770	127	13%	NA	Nein
Den Broeder et al. 2007 [10]	Retrospektive Kohortenstudie, nicht randomisiert	768	1219	115	41	Nein
Bibbo u. Goldberg 2004 [16]	Prospektiv, unkontrolliert	31	31			Nein
Wendling et al. 2005 [17]	Retrospektiv, kontrolliert, nicht randomisiert	38	50	9 (in 6 Fällen RA-Schub)	0	Nein
Hirano et al. 2010 [18]	Retrospektive Fall-Kontroll-Studie	113	113	7		Nein
Talwalkar et al. 2005 [19]	Retrospektiv, kontrolliert, nicht randomisiert	11	16	4	0	Nein

NA nicht angegeben.

Kawakami (2011)	Retrospektiv Fall-Kontroll-Studie	je 64 mit und ohne TNF-Blocker	8/64 vs. 1/64 OR 21.8 p=0.036	ja
Kubota (2012)	Prospektiv	276 mit Biologika 278 ohne Biologika		nein

Risikofaktoren für chirurgische Infektion bei Elektiv-Ops bei RA

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

ALFONS A. den BROEDER, MARJONNE C.W. CREEMERS, JAAP FRANSEN, EEFJE de JONG, DIRK-JAN RAM de ROOIJ, ATE WYMENGA, MAARTEN de WAAL-MALEFIJT, and FRANK H.J. van den HOOGEN

- Retrospektive Analyse von 1219 Eingriffen
- Stratifizierung zwischen
 - Gruppe 1: keine anti-TNF- α -Therapie
 - Gruppe 2: a: Anti-TNF- α -Therapie gestoppt mindestens 4 HWZ
b: Anti-TNF- α -Therapie fortgesetzt

Risikofaktoren für chirurgische Infektion bei Elektiv-Ops bei RA

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

ALFONS A. den BROEDER, MARJONNE C.W. CREEMERS, JAAP FRANSEN, EEFJE de JONG,
 DIRK-JAN RAM de ROOIJ, ATE WYMENGA, MAARTEN de WAAL-MALEFIJT, and FRANK H.J. van den HOOGEN

Chirurgische Infektionen

Gruppe 1:	4%	Gruppe 2a;	5.8%
		Gruppe 2b:	8.7%

Wunddehiszenzen

Gruppe 1:	4.4%	Gruppe 2a:	0.9%
		Gruppe 2b:	9.8%
		Gr. 2b vs. Gr 2a:	OR 11.2 (CI 1.4-90)
		Gr. 2b vs. Gr. 1	OR 2.4 (CI 1.1-5.0)

Perioperativer Umgang mit TNF-Blockern; erwähnenswerte Berichte

Gilson M, et al. 2010:

20 Patienten unter anti-TNF-Therapie mit **TEP-Infektionen**;

40 gematchte Kontrollen

erhöhte Rate von TEP-Infektionen, wenn TNF-Blocker prä-operativ nicht pausiert werden; weitere Risiken: TEP oder Revisions-Op im letzten Jahr, Glukokortikoide,

Syed A, et al. 2013:

325 **abdominelle Op** bei Pat. mit M. Crohn, bei 150 (46%) TNF-Blocker bis <8 Wochen vor Op

Mehr Komplikationen in der anti-TNF-Gruppe

Infektionen: 36% vs. 25% (p=0,05; OR 2,43; 1,18-5,03)

lokale chirurgische Komplikationen: 36% vs. 25% (p=0,10; OR 1,96; 1,02-3,77)

Gilson M, et al. Arthritis Res Ther 2010: 12; R145

Syed A, et al. Am J Gastroenterol 2013; 108: 583-593

Perioperativer Umgang mit TNF-Blockern: Nationale Empfehlungen

- Kanada, USA, Japan, UK:
14 Tage bzw. 2-4 Wochen prä-op pausieren unter Beachtung individueller Risiken und der Pharmakokinetik des Biologikums
- Frankreich:
ohne weitere Risiken 2 Wochen Pause für ETA, 4 Wochen für ADA, bei Risiken 4-5 Halbwertszeiten
- Deutschland:
zumindest bei größeren Eingriffen oder Infektionsrisiken 2 Halbwertszeiten pausieren

HWZ von TNF-Blockern

Substanz	HWZ	Wann absetzen prä-Op?
Etanercept	4-5 Tage	9 Tage
Infliximab	8-9 Tage	16-20 Tage
Golimumab	9-15 Tage	24 Tage
Adalimumab	14 Tage	28 Tage
Certolizumab	14 Tage	28 Tage

- i.d.R. also 1 Gabe pausieren (s.c.), Op an dem Tag, an dem danach dann die nächste Gabe erfolgen müsste, bei Infliximab Op im Intervall
- Wiederaufnahme der Therapie nach Fadenzug

Andere Biologika

- Keine belastbaren Daten für Anakinra, Abatacept, Tocilizumab und Rituximab
- Im Zweifelsfalle pausieren in Abhängigkeit von der HWZ bzw. Wirkdauer:

Präparat	Abstand letzte Gabe bis Op
Abatacept s.c.	2 Wochen
Abatacept i.v.	4 Wochen
Anakinra	1-2 Tage
Rituximab	(3-) 6 Monate
Tocilizumab	1 Monat

- Bis auf RTX gleiche Regel wie für TNF-Blocker
- Wiederaufnahme der Therapie nach Fadenzug/Wundheilung
- Cave: fehlender CrP-Anstieg unter Tocilizumab!

Tab. 2 Empfehlungen zu den einzelnen Substanzen sowie das Evidenzlevel. (Nach [23])		
	Empfehlungen zu den Substanzen	Evidenzlevel
1	Bei laufender Kortikoidtherapie sollte die Dauerdosis perioperativ beibehalten werden, eine postoperative Dosiserhöhung ist zu vermeiden.	V
2	Methotrexat kann perioperativ fortgeführt werden. Bei einer hohen Dosis (25–30 mg/Woche) ist eine vorübergehende Dosisreduktion zu erwägen.	IV
3	Leflunomid kann bei niedrigem Infektionsrisiko (s.u.) perioperativ fortgeführt werden. Bei hohem Risiko sollte Leflunomid präoperativ durch Cholestyramin ausgewaschen werden.	V, III
4	Chloroquin, Hydroxychloroquin und Sulfasalazin können perioperativ fortgeführt werden.	IV
5	Ciclosporin A, Mycophenolat-Mofetil und Azathioprin sollten 1–2 Tage vor der Operation pausiert werden.	V
6	Da im ersten Halbjahr einer Therapie mit Biologicals mit einer erhöhten Infektionsrate zu rechnen ist, sollten elektive Eingriffe möglichst nicht in diesem Zeitraum durchgeführt werden.	III
7	TNF-Hemmer sollten bei größeren Eingriffen oder bestehendem Infektionsrisiko mindestens zwei Halbwertszeiten vor dem geplanten Eingriff abgesetzt werden.	III
8	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)
9	Anakinra sollte 1–2 Tage vor der Operation pausiert werden.	V
Erfolgt eine perioperative Unterbrechung der Therapie, wird für alle Substanzen eine Wiederaufnahme bei fehlenden Zeichen einer Infektion und unauffälligen Lokalverhältnissen 2 Wochen postoperativ empfohlen (Evidenzlevel IV).		