

3.3 Perioperatives Management

3.3.1 Neue biologische Medikamente und nicht steroidale Antiphlogistika

I. Arnold

Inhärentes Komplikationsrisiko der rheumatoiden Arthritis

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine systemische Entzündung, die nicht nur die Gelenke befällt, sondern sich auch extraartikulär manifestieren kann. RA-Patienten leiden insbesondere an einer **Alteration der T-Zellen mit eingeschränkter Reaktion auf die körpereigene immunologische Abwehr**. Eine Lymphozytopenie unter remissionsinduktiver Therapie und/oder inflammatorisch getrieben (Grenzwert <600microl und speziell die Reduktion von CD 4+T-Helferzellen <250 Zellen/microl) hat dabei eine große Bedeutung [184]. Im Vergleich zu Gesunden ist die **Infektionsanfälligkeit** der Rheumapatient im Mittel um das Doppelte erhöht [125]. Das Risiko erhöht sich noch bei Einleitung einer remissionsinduktiven Basistherapie, die ebenfalls zu einem gewissen Grad einen proliferationshemmenden Effekt auf die Zellen der lymphatischen Reihe ausübt.

Auch die **Gelenkentzündung** per se (Synovialitis/Arthritis) stellt ein erhebliches lokales Infektionsrisiko dar. Die Wahrscheinlichkeit einer septischen Arthritis für ein naives Gelenk erhöht sich für RA-Erkrankte bedeutend. Edward 2007 [129] hat anhand einer Registerstudie mit 34 250 RA-Patienten (Kontrollgruppe = 102 747 Patienten) eine um fast 13-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Ereignis einer septischen Arthritis finden können (236 vs. 85 Fälle, 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) 10,1–16,5) und dieses unabhängig davon, ob zusätzlich eine Medikation mit Kortikoiden oder DMARDs erfolgt ist. Auch Doran u. Crowson 2002 [126] berichtete anhand einer longitudinalen retrospektiven Kohortenstudie über ein auffällig **erhöhtes Infektionsrisiko der RA-Erkrankten** (► Tab. 3.1): 19,64 vs. 12,87/100 Patientenjahre. Die Inzidenz an Gelenkinfekten übertraf sogar noch die Zahlen von Edwards (Relatives Risiko 14,89, 95 %-KI: 6,12–73,71), aber auch die Häufigkeit von Osteomyelitiden (Relatives Risiko 10,63) und Haut-/ Weichteilinfekten (Relatives Risiko 3,28) wichen von denen nicht chronisch-entzündlich Erkrankter signifikant ab.

Septische Arthritiden stellen generell eine ernste, aber eher seltene Komplikation dar, deren Inzidenz bei RA-Patienten mehr

als doppelt so hoch im Vergleich zu Non-RA-Patienten zu kalkulieren ist. Diese können nicht nur eine irreversible Gelenkzerstörung bewirken, sondern sind auch mit einer 10 %igen Mortalitätsrate verbunden.

Auch die krankheitsassoziierte Immobilität und Teilhabebeeinträchtigung in Folge von Schmerz, Krankheitsaktivität und Gelenkdestruktion beeinflusst die Infektinzidenz, ebenso, ob und in welcher Höhe eine Glukokortikoid-Begleitmedikation erfolgt. Statistisch betrachtet verdoppeln Kortikoidsteroiden noch einmal das Infektrisikoprofil [317]. Diesbezüglich ist im Besonderen auch die **extraartikuläre Manifestation (EAM)** der RA zu berücksichtigen, deren Häufigkeit zwischen 18–40% liegt [409] [542]. Diese nehmen mit Ausprägung, Dauer und Schwere der Erkrankung zu. Neben vaskulitischen Veränderungen spielt hierbei die Ablagerung von Immunkomplexen eine wesentliche Rolle. Beispielhaft sei das Auge (Skleritis, Episkleritis, Keratitis), die Haut (kutane Vaskulitiden, Rheumaknoten, Raynaud-Syndrom) genannt. Das periphere Nervensystem kann durch mikroangiopathische Schäden der Vasa nervorum betroffen sein [24]. In der Folge kann eine periphere Polyneuropathie entstehen, welche ähnlich den Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus) die Kaskade einer neuropathischen Osteopathie in Gang zu setzen vermag. Bei genauer Betrachtung finden sich Verläufe einer Charcot-Arthropathie bei Patienten des rheumatischen Formenkreises in ähnlicher Häufigkeit, wie sie für die diabetisch-neuropathische Osteoarthropathie beschrieben sind. Für die molekularen Entstehungsmechanismen von EAM spielen neben genetischen Faktoren auch Umwelteinflüsse als Stimulationstrigger eine Rolle [543] [59]. Das komplexe nicht alleine arthrogene Erkrankungsspektrum der RA erklärt insbesondere auch das inhärente generell erhöhte Infektionsrisiko.

Natürlich beeinflussen neben der **Krankheitsaktivität** – ablesbar an den serologischen Entzündungsmarkern (Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, C-reaktives Protein, Rheumafaktoren) – und hiermit häufig einhergehende **Veränderungen des Blutbilds** (Leukopenie oder auch der durch die Inflammation geförderte Eisenmangel) ebenso die **Erkrankungsdauer** und das **Vorliegen von Komorbiditäten** (Chronic obstructive pulmonary Disease, Alkohol- und Nikotinabusus, Diabetes mellitus) die Abwehrlage der RA-Patienten.

Hohe Spiegel von zirkulierenden Immunkomplexen führen zu einer Komplementaktivierung (C3/C4) und setzen katabole Mechanismen in Gang, die mit einer erhöhten **Anfälligkeit für bakterielle Besiedelungen** einhergehen. In Vergleichsstudien [125] über mehrere tausend Personenjahre (Studienzeitdauer über die Personendaten zugänglich waren) spielt auch das **Lebensalter**

Tab. 3.1 Risikofaktoren für einen infektbedingten stationären Aufenthalt bei RA-Patienten.

Prädiktor	Hazard Ratio	95 %-Konfidenzintervall	in %
demografische Faktoren			
Alter/10-Jahresintervall	1,49	1,33–1,67	<0,001
Nikotin	1,29	0,96–1,72	0,071
Komorbiditäten			
chronische Lungenerkrankung	2,05	1,53–2,74	<0,001
Leukopenie	1,92	1,37–2,67	<0,001
extraartikuläre Manifestationen	2,38	1,58–3,60	<0,001
Medikationen			
Kortikosteroide	1,56	1,20–2,04	<0,001

der Patienten in Bezug auf die Immuntoleranz eine wichtige Rolle (Hazard Ratio (HR) pro 10-Jahresintervall bis zu 1,5). In Bezug auf Komorbiditäten ermittelte der Autor für das Vorliegen eines Diabetes mellitus eine HR von 2,45, hinsichtlich chronischer Lungenerkrankungen betrug die HR 2,83, ebenso wie bei zerebralen Erkrankungen.

Aber auch Einschränkungen der renalen und kardialen Leistungsreserve, implantierte Gelenkendoprothesen und vorausgegangene Gelenk- und/oder Hautweichteilinfektionen und das Ausmaß bereits etablierter Gelenkzerstörungen erhöhen das Risiko für septische Komplikationen. Anscheinend beeinflussen diese Faktoren zusammen mit den immunologischen Veränderungen im Rahmen der rheumatoiden Arthritis die Infektinzidenz nachhaltiger als die zur Krankheitsmodifikation eingesetzten Medikamente. Dennoch bleibt es von Wichtigkeit, diese erkennbar einordnen zu können.

Merke



Grundsätzlich gilt, dass unter immunsuppressiver Therapie eine erhöhte Infektvigilanz erforderlich erscheint [410]. Dabei stellt sich das Komplikationsrisiko für Kortikoide (kumulative Dosis) bedeutsamer dar als für die konventionellen DMARD's [126].

Rheumatoide Arthritis und orthopädische Eingriffe

Ungefähr 25% der Patienten mit rheumatoider Arthritis erhalten innerhalb von 20 Jahren nach Krankheitsbeginn einen operativen Gelenkersatz. Bei bereits implantierter Totalendoprothese beträgt die Wahrscheinlichkeit, eine weitere Arthroplastik an einem anderen Gelenk zu benötigen, 50% innerhalb von 7 Jahren [222] [573].

Auch wenn bereits vor der Biologika-Ära schwedische Registeruntersuchungen eine Abnahme rheumaorthopädischer Eingriffe im Bereich der unteren Extremität um 16% zwischen 1987 und 1996 und 12% für den Zeitraum von 1997 bis 2001 nachweisen konnten [564], war auch in diesem Patientenkollektiv in nahezu der Hälfte der Fälle ein Gelenkersatz notwendig geworden. Vor dem Hintergrund weltweit **steigender Endoprothesenimplantationszahlen** ergibt sich bei den Rheumapatienten ein leichter Rückgang der Gelenkersatzoperation im Bereich der oberen und unteren Extremität, wobei andererseits die Zahl der implantierten Knieendoprothesen relativ konstant blieb [254]. Immerhin bis zu 15% aller Hüft- und Knie-Totalendoprothesen in Skandinavien wurden weiterhin bei RA-Patienten durchgeführt. Rückläufig verhält es sich allerdings mit der Operationsfrequenz hinsichtlich Gelenksynovialektomien. Diese Daten stehen im Zusammenhang mit dem **Paradigmenwechsel der modernen medikamentösen Rheumatherapie**, hinsichtlich Früherkennung, „Treat to Target“, Früheskalation, Therapieziel Remission und „Tight Control“, insbesondere im Zusammenhang und seit Einführung der Biologika vor mehr als 10 Jahren. Dafür spricht, dass der Anteil der Patienten, die eine immunsuppressive Therapie erhalten – entweder in Form einer Disease-modifying antirheumatic Drug (DMARD), das trifft für etwa 70% der Patienten zu, oder in Form einer Biologikatherapie, die in den ersten Jahren dieses Jahrhunderts ungefähr 20% der RA-Patienten verordnet wurde [2] [393] –

in den letzten Jahren stetig gestiegen ist. Aufgrund dieser Zahlen ist es also heutzutage recht wahrscheinlich, dass ein RA-Patient, der sich einer elektiven orthopädischen Operation unterziehen muss, immunsuppressiv behandelt wird. Trotzdem sprechen immer noch mehr als die Hälfte der Verläufe nicht komplett auf diese Therapieformen an und selbst bei früher effektiver, rasch eskalierender Basistherapie erreicht die Mehrheit der Patienten keine komplette Remission. Ein finnische Matched-Pair-Registeruntersuchung zwischen 2112 biologikatherapierten (bDMARD's, Biological Disease-modifying antirheumatic Drug) RA-Patienten und 2710 mit konventionellen Basistherapeutika (nbDMARD's, Non-biological Disease-modifying antirheumatic Drug) behandelnden Rheumapatienten fand für erstere eine höhere Inzidenz hinsichtlich einer Gelenkersatzoperation (3,90 vs. 2,64/100 Patientenjahre) mit einer in dieser Gruppe geringeren Revisionsinzidenz (0,65 vs. 0,83) [3].

Merke



Orthopädische Operationen im Zusammenhang mit einer gebotenen engen Zusammenarbeit zwischen internistischen und orthopädischen Rheumatologen stellen weiterhin einen wesentlichen Behandlungsbeitrag dar und führen auch nachweislich zu einer vorhersagbaren Schmerzreduktion und Optimierung der physikalischen Funktion, einschließlich Mobilität. Hierbei erweisen sich die RA-Patienten sogar gegenüber den degenerativ Erkrankten als überlegen und nachhaltiger beeinflussbar [35] [393].

Die Betrachtung des **Komplikationsrisikos** im Zusammenhang mit orthopädisch-rheumatologischen Eingriffen ist aufgrund von statistischen Unzulänglichkeiten leider sehr erschwert. Viele Studien lassen sich durch unterschiedliche Begriffsdefinitionen, was denn als Komplikation zu verstehen ist, nicht vergleichen. Bei einer ohnehin seltenen Erkrankung wie der RA (Häufigkeit 0,65% der erwachsenen Bevölkerung = 440 000 Betroffene in Deutschland, Neuerkrankungsrate p.a. 35–30 Männer, 50–60 Frauen je 100 000 Einwohner) erscheint es statistisch schwierig, ein ebenso seltenes Ereignis wie die perioperative Komplikation zu erfassen. Dies führt zu Statistiken und Analysen mit hohem Konfidenzintervall (KI) und lässt wenig Aussagekraft zu. Auch ist hierfür ein gut strukturiertes prospektives Studiendesign erforderlich und kann nicht mit für Studienprotokolle geschaffene gepoolten Kohorten, die die Wirklichkeit nur unzureichend abbilden, ausreichend beantwortet werden. Auch erscheint es nicht immer einfach, die klinische Symptomatik eines Gelenkinfekts von einer alleinigen Schubsymptomatik der RA zu unterscheiden und entsprechend zu werten. Die Begriffe „postoperative Komplikationen“, „Serious Infection“ oder „Surgical Site Infection“ werden in den zugrunde liegenden Studien nicht immer präzise definiert.

Wie sieht nun die Studienlage aus? Zahlreiche Autoren veröffentlichten Ergebnisse einer bis zu 4-fach erhöhten **Infektinzidenz** nach Gelenkersatz von Hüfte und Knie, im Zusammenhang mit rheumatologischen Erkrankungen. So verglich Schrama et al. 2010 [471] auf Grundlage des norwegischen Endoprothesenregisters RA-Patienten mit Osteoarthritis: 108 786 Totalendoprothesen-Versorgungen zwischen 1987–2008, davon 2462 Knie-Totalendoprothesen bei RA vs. 21 832 bei Osteoarthritis bzw. 4 167 Hüft-Totalendoprothesen bei RA gegenüber 80 325 bei Osteoarthritis. Für den Kniegelenkersatz bei Rheumapatienten war die

Risikoerhöhung 1,6-fach, keine Unterschiede gab es hinsichtlich der Hüftendoprothetik. Auch Wymenga et al. 1992 [576] konnte in einer prospektiven Multicenterstudie über einen 1-Jahresverlauf im Vergleich zum Hüftgelenk nur für den Kniegelenkersatz eine deutlich erhöhte Infektgefahr finden (Relatives Risiko 4,8, 95%-KI 1,2–19). Diese Beobachtung könnte sich durch eine geringere Weichteildeckung bei Kniegelenkersatzoperation erklären, zumal gerade die Hautweichteile bei Rheumapatienten sich infektfähig darstellen.

Sowohl Hüft- als auch Kniegelenk-Totalendoprothesen fielen allerdings durch eine höhere Rate von **Spätrevisionen/ Infekten** (ab und nach 6 Jahren postoperativ) auf. Auch Fehling et al. 2002 [140] fand in über 50% mehr späte als frühe Endoprotheseninfekte bei Patienten des rheumatischen Formenkreises im Vergleich zu der degenerativen Erkrankungsgruppe. Spätinfekte sind überwiegend hämatogen verursacht und gut vereinbar mit einer RA-typischen Immunkompromittierung. Bei Betrachtung der skandinavischen Registerdaten aus Finnland, Norwegen und Schweden ergeben sich für die Kniealloarthroplastik bei den systemisch-entzündlichen Erkrankten nahezu eine Verdopplung des infektassoziierten Revisionsrisikos [253] [434].

Bongartz 2008 [50] untersuchte 12 periprothetische Hüft- und 11 ebensolche Knieinfekte bei 462 von 657 RA-Patienten durchgeführten Gelenkersatzoperationen, bei denen 8 als Frühinfekte auffielen, und die Autoren beschrieben hierfür ein im Vergleich zur Osteoarthrosen-Kohorte um 4,08 erhöhtes Risiko (95%-KI 1,35–12,33). Rezidivoperationen an den Gelenken (HR 2,99, 95%-KI 1,20–8,75) und vorausgegangene Infektionen (HR 5,49, 95%-KI 1,87–16,14) erwiesen sich bei dieser Untersuchung als prädiktiv für ein erhöhtes **postoperatives Risiko einer Komplikation**. Eine kürzere Operationsdauer schien dagegen das Risiko zu reduzieren [49]. In einer jüngst veröffentlichten Metaanalyse von Ravi et al. 2012 [417] wurde hinsichtlich des RA-Risikoprofils nach Knie- oder Hüftgelenkersatz für das Kniegelenk eine eindeutige Auffälligkeit für Infektionen und Frührevision gefunden, während die Hüftgelenke eher durch eine höhere Luxationsrate bei Rheumapatienten auffällig waren. Die erhöhte Luxationsgefahr fand sich auch, wenn eine Adjustierung für den Zugang und die Hüftkopfgröße vorgenommen wurde. Eine Erklärung könnte durch einen ungünstigeren Weichteilmantel im Rahmen der rheumatoiden Arthritis mit entsprechender Diskriminierung und Abschwächung der pelvitrochantären Muskulatur begründet sein.

Hinzuweisen ist auch auf das **ungünstigere Outcome nach Revision in Folge von Protheseninfekten** bei RA-Patienten im Ver-

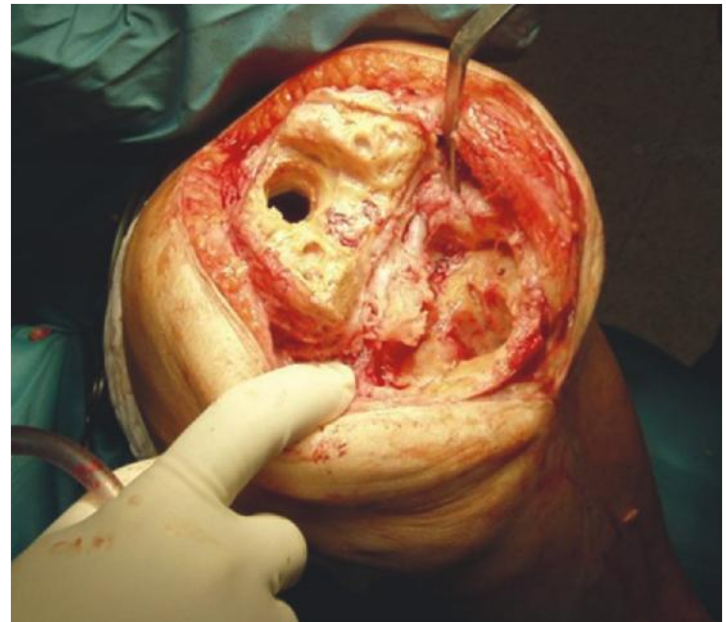


Abb. 3.14 Protheseninfekt bei RA-Patient. Situs vor Re-Implantation einer Kniegelenk-Revisions-Totalendoprothese im Algorithmus einer zweizeitigen septischen Wechseloperation: Verbliebene große ossäre Defekte femoral und tibial.

gleich zu den Osteoarthrotikern. (► Abb. 3.14) Betroffen waren sowohl die Frührevision mit alleinigem Débridement und Retention der Prothese als auch der zweizeitige Wechsel, welcher ein um ein 5-Faches schlechteres Langzeitergebnis im Vergleich zur Osteoarthrose-Gruppe aufweist. Es wird zudem über eine deutlich erhöhte Mortalität (29%) nach zweizeitigen septischen rheumatischen Knie-Totalendoprothesen-Revisionen [36] [163] [240] berichtet.

Liegt die Prävalenz einer **periprothetischen Infektion** grundsätzlich bei 1–2%, so erhöht sich diese für RA-Patienten unter immunsuppressiver Therapie auf 4–8% [33] [146] [158] [253] [407] [434] [571] [576]. Eingriffe **im Bereich der Endstrombahn** (Hände, Füße), die Verwendung und Applikationsdauer eines Tourniquets müssen ebenfalls hinsichtlich ihres potenziell erhöhten Komplikationspotenzials bedacht werden, auch erscheinen oberflächlich gelegene Gelenke grundsätzlich mit einem höheren Infektrisiko assoziiert. Dies gilt insbesondere für **Ellenbogen-, Fuß- und Sprunggelenke** (► Tab. 3.2).

Tab. 3.2 Risiko einer infektassoziierten Revision nach Hüft- und/oder Knie-Totalendoprothese bei RA-Patienten.

Autor/Jahr	Zeitraum	Anzahl Totalendoprothesen	Lokalisation	Risiko
Wilson et al. 1990 [571]	1973–1987	4 171	Knie	+
Bengtson u. Knutson 1991 [33]	1975–1985	12 118	Knie	+
Robertsson et al. 2001 [434]	1988–1997	41 223	Knie	+
Jämsen et al. 2009 [253]	1994–2007	40 135	Knie	+
Fitzgerald et al. 1977 [146]	1969–1972	3 215	Hüfte	+
Furnes et al. 2001 [158]	1987–1999	53 698	Hüfte	-
Wymenga et al. 1992 [576]	1986–1988	3 013	Hüfte/ Knie	+/-
Berbari et al. 1998 [36]	1969–1991	26 505	Hüfte/ Knie	-
Bongartz 2008 [49]	1996–2004	657	Hüfte/ Knie	+
Poss et al. 1984 [407]	1970–1979	3 936	Hüfte/ Knie	+

Die Gesamtheit der dargestellten Fakten verdeutlicht die unbedingt gebotene Sorgsamkeit im perioperativen Umgang mit Patienten aus dem rheumatischen Formenkreis.

Perioperatives Management unter Biologika-Therapie

Allgemeines Infektrisiko der Biologika

Zum Thema Biologika siehe Kap. Biologische Basistherapeutika.

Die Evolution der medikamentösen RA-Therapie hat sich nach Einführung des Key-Players Methotrexat (Kap. Methotrexat) spätestens durch die **Entwicklung der Tumornekrosefaktor- α -Blocker** nahezu revolutioniert. Das Zytokin Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) als therapeutisches Target stellt einen Hauptmediator im Zusammenhang mit der synovial getriggerten Entzündungsreaktion dar und kontrolliert die extrazelluläre Matrixdegeneration über die Aktivierung von Proteinase wie Metalloproteinase. Derzeit werden in Deutschland bei ungefähr 25 % aller RA-Patienten Biologika verschrieben.

Umfängliche Untersuchungen zum Infektionsrisiko existieren insbesondere für die TNF- α -Blocker. Ungefähr 5 schwere Infektionen auf 100 Patientenjahre ist diesbezüglich der aus der Datentabelle zu entnehmende **ungefähre Risikodurchschnitt**. Diese Angaben beziehen sich aber im Wesentlichen auf Phase-III-Zulassungsstudien. Im praktischen Alltag muss mit einer diesbezüglich etwas höheren Inzidenz für das Ereignis „Serious Infection“ gerechnet werden (► Abb. 3.15). Diese steigt in einigen (retrospektiven) Studien sogar bis zu 10,5/100 Patientenjahre im Vergleich zum Infektrisiko Biologika-naiver RA-Patienten (3,4/100 Patientenjahre) an [449].

Hierunter sind Hautweichteilinfekte (40%), pulmonale Besiedelungen (20%) und Gelenkinfekte (6,5%) zu nennen [449].

Galloway et al. 2011 [160] konnte in einer großen prospektiven Beobachtungsstudie hinsichtlich der **Inzidenz für septische Arthritiden** unter Infliximab (IFX), Etanercept (ETN) oder Adalimumab (ADA) gegenüber nbDMARD's eine 2,3-fache Risikoerhöhung ausmachen: 4,2/1000 Patientenjahre vs. 1,8/1000. Signifikante



Abb. 3.15 Septische Handgelenkarthritis rechts einer RA-Patientin 3 Monate nach Kombination einer Methotrexat-Monotherapie mit Adalimumab (DAS 28 4,6).

Unterschiede innerhalb der TNF- α -Kohorten fanden sich dagegen nicht.

In einer internationalen Vergleichsstudie (Cochrane Overview), welche 163 randomisiert kontrollierte Studien mit 50 010 RA-Patienten sowie 46 Extensionstudien mit 11 954 Patienten erfasste, zeigte sich das **Risiko für Gesamtnebenwirkungen** für die 9 untersuchten biologischen Präparate signifikant erhöht (OR 1,28, 95 %-KI 1,09–1,50, Number needed to harm = 22 (95 %-KI 1,4–6,0)). Ernsthafte Infektionen wurden mit einer Odds Ratio (OR) von 1,37 (95 %-KI 1,09–1,83) und ein Therapieabbruch wegen Toxizität mit einer OR von 1,47 (95 %-KI 1,20–1,86) berechnet.

Merke



Es fand sich also ein gegenüber konventionellen DMARD's generell erhöhtes Infektionsrisiko für Biologika. Dabei fanden sich nur geringe Unterschiede zwischen den einzelnen biologischen Substanzen [492].

Ein niederländischer Head-to-Head-Vergleich detektierte für Etanercept ein etwas geringes **Infektionsrisiko** im Vergleich zu Infliximab und Adalimumab. Zwischen letzteren fand sich kein direkter Unterschied [547]. Singh et al. 2011 [492] fanden Hinweise für eine gegenüber Etanercept, Adalimumab, Abatacept, Golimumab, Infliximab sowie Rituximab erhöhte Rate von Serious Infections von Certolizumab pegol. Neben Certolizumab (OR 3,51) fiel auch Tocilizumab (OR 1,58) gegenüber den anderen 7 **Biologika** durch eine höhere Rate an ernsthaften Infektionen auf. Abatacept (OR 0,57) und Rituximab (OR 0,97) blieben dagegen unter dem statistischen Mittelwert von 1,19. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Aaltonen et al. 2012 [1] in ihrer Analyse von 26 randomisiert kontrollierten Studien. Die Inzidenz für schwere Infektionen betrug in ihrer Datenanalyse für Infliximab 1,45 (95 %-KI 0,63–3,35), Etanercept 0,87 (95 %-KI 0,48–1,58), Adalimumab 2,89 (95 %-KI 0,68–12,36), Golimumab 1,41 (95 %-KI 0,53–3,72), Certolizumab 6,11 (95 %-KI 0,78–47,93). Für Infliximab fand sich generell eine vermehrte Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen.

Große amerikanische Studien anhand von Krankenversicherungsdatenbanken (Medi-Care) liefern Hinweise, dass zumindest für die ersten 6 Monate das Risikoprofil von Infliximab gegenüber Etanercept und Adalimumab mehr als doppelt erhöht ist [99] [192] [304]. Ursächlich hierfür ist neben pharmakokinetischen Unterschieden ein unterschiedliches Proteinbindungsverhalten. Möglicherweise trägt auch die bei Infliximab gesteigerte Affinität zu transmembrane gebundenen und löslichen zirkulierenden TNF- α -Molekülen mit forciert konsekutiver Apoptose von Monozyten und T-Zellen zu einer vermehrten Neigung (bis 3,2-fach erhöht gegenüber Etanercept) granulomatöser Entzündungen bei [118] [130] [559].

Eine im operativen Setting zu beachtende Gruppe sind die Patienten, deren Biologikum aufgrund einer unzureichenden Wirksamkeit gewechselt wurde (Biologika-Switch), deren erhöhtes Risikoprofil begründet sich mit einer per se ohnehin erhöhten Krankheitsaktivität und dem zufolge meist einer höheren Zahl von Komorbiditäten sowie auch in der Regel höheren kumulativen Kortikoiddosen [100] [192]. Weiterhin zu beachten ist die Tatsache, dass der **Einsatz von Biologika das Auftreten opportunistischer Infektionen erhöhten kann**. Hierzu werden virale,

mykobakterielle und fungale Verursacher gerechnet. Auch eine Herpes-Zoster-Reaktivierung ist in diesem Zusammenhang zu nennen [292]. Aus diesem Grund ergibt sich auch das zwingend vorgeschriebene Tuberkulose-Screening vor der Implementierung einer TNF- α -Blockade-Therapie, um keiner Reaktivierung einer inapparenten Tbc-Erkrankung Vorschub zu leisten.

Praxis



Aus eigener Erfahrung sei auf septische Verläufe im Zusammenhang mit atypischen und seltenen Erregern wie Listerien, Legionellen und im Bereich der Handgelenke häufiger auch nachgewiesenen Infektionen mit z. B. *Mycobacterium avium* oder *marinum* hingewiesen. Die Kalkulation einer Antibiotikatherapie hat in solchen Fällen dem fakultativ durch TNF- α -Inhibitoren veränderten Erregerspektrum Rechnung zu tragen. Das nicht selten „maskierte“ und schwierig zu interpretierende Erscheinungsbild solcher Infekte darf nicht als reine Schubsymptomatik einer RA („flare“) missinterpretiert werden.

Eine umfangreiche Datenlage halten auch die nationalen rheumatologischen Gesellschaften parat. In Japan wird aufgrund nachgewiesener erhöhter Infektinzidenz unter Biologika (Relatives Risiko 2,37, 95%-KI 1,11–5,05) auf die Notwendigkeit einer besonderer Pharmakovigilanz hingewiesen [290].

Das britische Register fand eine gegenüber konventionellen DMARD's mehr als doppelt so hohe Inzidenz von Weichteilinfekten für Anti-TNF- α -Präparate bei 11 881 erfassten Fällen, davon 8 884 bis Studienende. Auch wurde hier eine deutlich erhöhte Inzidenz für Herpes-zoster-Infektionen gefunden. Umfangreich sind auch die Daten des Deutschen Registers RABBIT (= rheumatoid arthritis observation of biologic therapy) [21]. Ein Vergleich zwischen 1522 RA-Patienten ohne TNF- α -Blocker-Therapie und 1468 unter konventionellen DMARD's zeitigt bezüglich der Biologika-Therapie eine doppelt so hohe Infektinzidenz (3,0/100 Patientenjahre vs. 1,5/100 Patientenjahre). Diese Rate erhöht sich noch deutlich für beide Gruppen, wenn Risikofaktoren wie eine chronische Lungenerkrankung und oder eine Glukokortikoid-Komedikation von mehr als 7,5 mg täglich hinzukommen. Im Hinblick einer optimierteren Stratifizierung wurde 2011 in Berlin ein Risikoscore im Hinblick auf Infektionen unter Biologika entwickelt (siehe: www.biologika-register.de/riskscore). Ähnliche Risikobewertungen wurden auch in den USA [101] eingeführt und unterscheiden sich hierbei von dem deutschen Score durch die Aufnahme des Komorbiditätsfaktors Diabetes mellitus, welcher dort eine wesentlich höhere Prävalenz als in Deutschland (30% bei RA-Patienten in den USA vs. 8% in Deutschland) aufweist. Die italienische Registerstudie (GISEA) [21] detektierte auch noch ein höheres Patientenalter zu Beginn einer Therapie als additiven Risikofaktor.

Merke



Für das perioperative Management bei mit biologischen Medikamenten kontrollierten RA-Patienten ist es wichtig, zu berücksichtigen, dass die ersten 6 Monate nach Therapiebeginn mit dem höchsten Infektrisiko einhergehen [251] [448].

In Großbritannien sank das Infektrisiko auf eine Hazard Ratio (HR) von 0,9, wenn die Medikamente bereits 34–36 Monate implementiert waren. Im ersten Monat betrug das statistische Risiko dagegen noch 1,8 HR [160]. Die Risikoerhöhung zeigt sich statistisch eindrucksvoll im Vergleich zu der nbDMARD-Patientengruppe mit einer bis zu 80% gesteigerten Infektinzidenz [19] [122] [121]. Mehrere Erklärungen sind für dieses Phänomen denkbar:

Der Einsatz hochpreisiger biologischer Medikamente erfolgt meist selektioniert für schwere Krankheitsverläufe mit ohnehin erhöhtem Risikoprofil. Ein Auftreten von Nebenwirkungen wie eine schwere Infektion führt dann häufig zum kompletten Absetzen dieser Basistherapeutika. Auch lernt innerhalb der letzten Monate nach Initiierung einer TNF- α -Blockade das körpereigene Immunsystem, auf andere Signalwege umzuregulieren, mit entsprechend verbesserter Infekttoleranz. Außerdem mag die zeitlich begründete Risikoreduktion weniger auf das Biologikum an sich zurückzuführen sein als auf patientenbezogene Faktoren wie Krankheitsaktivität und/oder höherer Kortikoidbedarf vor Eintritt der Wirkung des biologischen Medikaments.

Fazit



Zusammenfassend ist das Risiko schwerer Infektionen unter insbesondere TNF- α -Blockern, welche am besten in kontrollierten prospektiven Studien nachuntersucht sind, etwa verdoppelt und in retrospektiven Kohortenanalysen um das 2–5-Fache erhöht [37]. Vorsicht scheint geboten bei Kortikoiddosierungen über 7,5 mg täglich innerhalb der ersten 6 Behandlungsmonate nach Biologikabeginn und bei Steigerung deren Dosierung außerhalb des empfohlenen Bereichs. Auch die individuelle Risikokonstellation (Krankheitsaktivität, EAM, Komorbidität) bedarf besonderer Beachtung. Ausreichende Daten fehlen allerdings, um Hinweise für einen Anstieg des Infektrisikos in der Langzeittherapie geben zu können [290]. Im Umkehrschluss haben sich bisher allerdings auch keine Hinweise für eine mangelnde Langzeitsicherheit ergeben. Die ungefähre Inzidenz von Infekten unter Biologika scheint je nach Kontinent und Studiendesign zwischen 32–105/1000 Patientenjahre [280].

Rituximab zeigt im Vergleich zu den TNF- α -Blockern keine erhöhte stationär behandlungspflichtige infektbezogene Auffälligkeit. Publierte Metaanalysen beschreiben auch für Tocilizumab ein mit den TNF- α -Inhibitoren vergleichbares Sicherheitsprofil. Aus Beobachtungsstudien geht weiter hervor, dass bei Versagen einer TNF- α -Hemmung der Wechsel auf Rituximab (RTX) als Folgebiologikum (Subsequent-Line = sl-BIO) eine möglicherweise dann geringere Rate an schweren Infekten erwarten lässt als ein Switch innerhalb des Wirkungsspektrums auf einen anderen TNF- α -Blocker wie Etanercept oder Adalimumab (dann 30–44% höheres Risiko im Vergleich zu RTX) und insbesondere Infliximab (62% erhöhte Inzidenz von Infektionen gegenüber Rituximab) [263].

Biologika und Wundheilung

Das Zytokin TNF- α spielt eine entscheidende **regulative Rolle in der Abwehr von Antigenen** (Host Defense), indem es Monozyten und Makrophagen aktiviert und neben der Chemotaxis und Expression von Adhäsionsmolekülen auch die Phagozytose poly-

mononuklearer Zellen (PMN) vorantreibt. Ein diesbezüglich intakter Signalweg ist auch für die Expression von Adhäsionsmolekülen wie E-Selectin und interzelluläres Adhäsionsmolekül I mit konsekutiver Leukozytenmigration im Rahmen einer ungestörten Wundheilung von Bedeutung. Der Multifunktionalität des Zytokins ist es auch zuzuschreiben, dass im Rahmen der Inflammationskontrolle, die **Aktivierung von neutralisierenden Granulomen** (Apoptose der infizierten Zelle) im Rahmen der intrazellulären Erregerabwehr erfolgt. Auch der entzündlich getriggerte **Nitrit- und Oxidstoffwechsel** wird durch TNF- α kontrolliert.

Merke



Zusammen mit Interleukin-1 ist TNF- α ein wesentlicher Mediator im Aktivierungsprozess der Sepsis.

Bekannt ist, dass die Autoimmunbalance und schützende Barrierefunktion der Haut durch eine **TNF- α -Blockade** beeinflusst wird, weil sodann ein wichtiger Mediator der Immunantwort ausfällt und die Endothelaktivität im Zusammenspiel mit den kutanen Langenhan-Riesenzellen eine infektbegünstigende Einschränkung erfährt und der Prostaglandinsyntheseweg gehemmt wird. Der Prozess wird zusätzlich noch durch hohe Kortikosteroidosen beeinträchtigt, weil diese ebenfalls die **Reepithelisierung und Wundremodelling der Haut unterdrücken**. In solchen Fällen reicht dann schon eine geringe Keimzahl aus, um Infekte zu verursachen [108] [289] [511]. Diese Erkenntnisse konnten auch tierexperimentell nachgewiesen werden. TNF-Rezeptor-p55-knock-out-Mäuse fallen durch eine deutlich verzögerte Heilung artifizierender Wunden mit nachweisbar reduzierter Angiogenese, Kollagenakkumulation und limitierter Repithelisierung auf. Gleiche Befunde konnten auch mit Interleukin-6-defizienten Mäusen erhoben werden [316] [364].

TNF- α wirkt im Zusammenhang der Wundheilung regulatorisch über die Aktivierung von Metalloproteinasen in Fibroblasten mit nachfolgender Kollagen-IV-Synthese und ist diesbezüglich **essenziell im Stadium der frühen Wundheilung**. Anders verhält es sich in späteren Stadien und bei Wundheilungsproblemen, bei denen dann eine gesteigerte TNF- α -Genexpression und damit verbundene MMP-Stimulation eher eine extrazelluläre matrixdegenerative Wirkung aufzuweisen scheint [96] [208] [562]. In chronischen oder artifizierender Wunden können daher unterschiedliche TNF- α -Spiegel, bzw. Genexpressionen gemessen werden. Diese Konzentrationen sind deutlich erhöht im Zusammenhang mit chronisch-venösen Wunden. Im Umkehrschluss ergeben sich erste Hinweise für die Wirksamkeit einer solch pathologische Zytokinpiegel reduzierenden Therapie unter z. B. Etanerceptgabe. Erste Erfolge in Richtung einer rascheren Wundkonditionierung wurden bereits publiziert.

Merke



Bezeichnenderweise setzen auch die Keratinozyten der Haut TNF- α unter Stimuli wie erhöhter UVB-Einstrahlung frei. Dieser Zusammenhang mag klinisch von Relevanz sein, im Hinblick auf z. T. erhöhte Raten von Nichtmelanomen der Haut bei Patienten unter Anti-TNF- α -Therapie.

Im klinischen Alltag der TNF- α -Zytokin-Inhibierung bei RA-Patienten konnte im Bezug auf die Anfälligkeit für Haut- und Weichteilinfekte bereits Dixon et al. 2007 [122] in einer Serie von 525 biologikaassoziierten Infekten bei insgesamt 10 664 RA-Patienten eine bis zu 5-fach erhöhte Störung der Wundheilung nachweisen. Vorsicht erscheint insbesondere nach vorausgegangenen Haut- und Weichteilinfektionen und bei bekanntem Diabetes mellitus geboten [562]. Eine intakte Immunkompetenz bildet eine wichtige Voraussetzung für die 3 Phasen einer ungestörten Wundheilung im Zusammenspiel von Kollagen, Fibroblasten und Myofibroblasten. Interessanterweise fanden auch den Broeder und Mitarbeiter 2007 [110] in einer retrospektiven parallelen Kohortenstudie (1209 rheumaorthopädische Eingriffe) zwar kein signifikant erhöhtes postoperatives Operationsrisiko unter bewusster perioperativer Fortführung einer Biologika-Therapie, aber doch eine deutliche Zunahme verzögerter Wundheilungsraten und -dehiscenzen (9,8% vs. 4,4%) verglichen mit der TNF- α -pausierten Gruppe (OR 11,2, 95%-KI 1,4–9,88) [110].

Zusammenfassend ist die Grenze zwischen einer verzögerten Wundheilung und einer bereits eingetretenen Infektion (Surgical Site Infection, SSI) nicht immer einfach zu ziehen. Unter biologischen Therapien sind zudem die Verläufe oftmals maskiert und können insbesondere von unerfahrenen Ärzten fehlinterpretiert werden.

Dieses betrifft auch die wichtige **Differenzialdiagnose zwischen einem akuten Rheumaschub bzw. eines protrahierten Gelenkinfekts**. Bei Rheumapatienten ist neben einer gesteigerten Vulnerabilität der Haut auch eine erhöhte Besiedlung von Staphylococcus aureus, ein Hauptverursacher von Gelenkinfektionen, nachweisbar. Diese sog. „Staphylokokkenlast“ kann im Mundabstrich nachgewiesen werden und ist gegenüber Gesunden deutlich erhöht. Neben einer geringeren Salivation (Speichelfluss) können auch durch Immunsuppressiva verursachte Ulzerationen für das erhöhte Bakterienaufkommen verantwortlich sein. Eine erhebliche Diskriminierung der natürlichen Hautbarriere ist insbesondere bei RA-assoziiierter leukoklastischer Vaskulitis (postkapillare Schädigung insbesondere im Bereich der Haut) zu erwarten. Die meisten Ulzerationen bei Rheumapatienten entstehen auf dieser Basis. Als **multifaktorielle Gründe einer verzögerten Wundheilung** bei RA-Patienten sind weiterhin zu nennen

- die eingeschränkte Mobilität (erhöhte Gefahr und das Risiko von Druckulzerationen),
- Unterernährung (Appetitlosigkeit),
- Sicca-Syndrom,
- Kortikoiddermatose,
- fixierte Fehlstellung der Extremitäten (z. B. Knick-Plattfuß, Atrophie plantares Fettgewebe),
- extraartikuläre Manifestationen (Vaskulitis, Polyneuropathie, Rheumaknoten).

Diese Betrachtungen begründen den Stellenwert einer sorgfältigen Kontrolle der Wundheilung von TNF- α -therapierten RA-Patienten.

Biologika und operativer Eingriff

Wie aus der aktualisierten Zusammenstellung (► Tab. 3.3) entnommen werden kann, existieren sehr unterschiedliche Aussagen zum perioperativen Risikoprofil der biologischen Medikamente. Neben großen Registerstudien existieren sehr viele kleine

Tab. 3.3 Studien zum perioperativen Infektrisiko unter TNF- α -Blockade-Therapie.

Autor	Studie	Ergebnis/Auffälligkeiten	Aussage
den Broeder et al. 2007 [110]	retrospektive Kohortenstudie, nicht randomisiert 768 Patienten 3 Kohorten Surgical Site Infection	Gruppe 1: TNF- α -Blocker-naiv: 41/102 = 4,0% Surgical Site Infection Gruppe 2: TNF- α -Blocker perioperativ gestoppt: 6/104 = 5,8% Gruppe 3: TNF- α -Blocker fortgeführt: 8/92 = 8,7% für Wundheilungsstörung/ Dehiszenz: TNF- α -Blocker fortgeführt vs. gestoppt: OR 11,2 (95%-KI 1,4–90) wesentliche Risikofaktoren: • Surgical Site Infection • Oberflächlich gelegene Gelenke: ◦ Ellenbogeneingriffe, OR 4,1 ◦ Fuß/ Sprunggelenk, OR 3,2 ◦ vorausgegangener Haut/ Weichteilinfekt, OR 13,8 (95%-KI 5,2–36,7)	keine Risikoerhöhung durch TNF- α -Blocker, aber: Cave: Wundheilung
Schrama et al. 2010 [471]	norwegisches Endoprothesenregister 1987–2008 retrospektive Observationsstudie Endpunkt Revision wg. Infektion Knie-/Hüft-Totalendoprothese Fallkontrolle Osteoarthritis vs. rheumatoide Arthritis: 102 157/6 629	Revision wg. Infekt für Knie-Totalendoprothese bei Rheumapatienten 1,6-fach häufiger vs. Osteoarthritis-Patient hinsichtlich Hüft-Totalendoprothese kein signifikanter Unterschied aber ab 2001 (Einführung Biologika) Auffälligkeiten mehr bei Hüft- Totalendoprothesen keine Adjustierung hinsichtlich Komorbiditäten, Komedikation etc. erfolgt schränkt Aussage ein	keine auffällige Risikoerhöhung zw. rheumatoider Arthritis/ Osteoarthritis, auch nicht nach Einführung der Biologika, aber: Spätinfekte (nach >6 Jahren) bei Kohorte der rheumatoiden Arthritis erhöht
Corrao 2007 [93]	kleine Fallserie orthopädische Eingriffe Abdominalchirurgie Katarrakt 6–12 Monate Nachbeobachtung	bei allen Eingriffen Etanercept perioperativ nicht abgesetzt	Etanercept perioperativ fortgeführt bedeutet keine Risikoerhöhung
Suzuki et al. 2011 [517]	retrospektive Observationsstudie Multicenter	orthopädische Endoprothetik verschiedener Lokalisation bDMARD gestoppt, n = 1626, 34 Komplikationen (2,1%) nbDMARD, n = 29 903, 298 Komplikationen (1,8%)	Totalendoprothese an Fuß/ Sprunggelenk unter bDMARD > 2,1-fach auffällig für alle anderen Topografien kein Unterschied
Momohara et al. 2011 [359]	retrospektive Singlecenter-Studie 81 Hüft-Totalendoprothesen 339 Knie-Totalendoprothesen adjustiert für Disease Activity, BMI, Diabetes mellitus, Nikotin	24 Surgical Site Infections (5,7%) 3 tiefere Gelenkinfekte (0,7%) Risikofaktoren: • bDMARD, OR 5,69 (95%-KI 2,07–15,61) • lange Krankheitsdauer mit rheumatoider Arthritis, OR 1,09 keine Wundheilungsstörungen aufgefallen	Infliximab und Etanercept auffällig hinsichtlich Surgical Site Infection
Gilson 2010 [179]	retrospektive Fallkontrollstudie RATIO-Register (Französische Gesellschaft für Rheumatologie) 2006–2008 n = 20 TNF- α -Blocker-induzierte Totalendoprothesen-Infekte	Infektlokalisation: • Knie n = 12 • Hüfte n = 5 • oberes Sprunggelenk n = 1 • Schulter n = 2 Risikofaktoren: • vorausgegangene Totalendoprothese am operierten Gelenk • 8/20 = 40%: Totalendoprothese oder Totalendoprothesen-Revision aufgrund eines vorhergegangenen Infekts • Kortikosteroide von 20 Infekten wurden in 5 Fällen TNF- α -Blocker fortgeführt	TNF- α -Blocker bei Totalendoprothesen-Revisionen nicht fortführen Infektionen auch unter TNF- α selten, aber bei Totalendoprothesen-Patienten sehr ernste Komplikation mit erheblicher funktioneller Behinderung 20% Intensivtherapie 10% Mortalität
Bibbo u. Goldberg 2004 [40]	prospektive Singlecenter-Studie über 12 Monate fußchirurgische Eingriffe ohne Totalendoprothesen	bDMARD n = 16 (gestoppt) bDMARD n = 15 (fortgeführt) Infektionen und Wundheilungsstörung als kombinierter Endpunkt: TNF- α -Gruppe schneidet etwas besser ab	TNF- α -Blocker können fortgeführt werden

Tab. 3.3 Fortsetzung

Autor	Studie	Ergebnis/Auffälligkeiten	Aussage
Hirano 2010 [230]	prospektive Vergleichsstudie Arthrodesen des oberen Sprunggelenks Totalendoprothesen verschiedener Gelenke Wundheilung Rekompensation Hb-Wert postoperativ	bDMARD n = 39: 2x Wundheilungsprobleme (5,1 %) nbDMARD n = 74: 5x Wundheilungsprobleme (6,8 %)	TNF- α -Gruppe nicht auffällig im Vergleich zu nbDMARD bezgl. Wundproblemen, sogar schnellerer postoperativer Hb-Wert-Anstieg
Ruyssen-Witrand 2007 [444]	sehr große, systematische retrospektive Monocenter-Studie 770 Patienten mit rheumatoider Arthritis unter Etanercept, Infliximab, Adalimumab 107 orthopädische Eingriffe (38 Totalendoprothesen)	Infektionsrate 6,5 % Komplikationsrate sank bei Absetzen der TNF- α -Blocker > 2 Halbwertszeiten (17,6 vs. 30 %) Risikofaktoren (nicht signifikant): • vorausgegangener Gelenkersatz • Revisionseingriffe	unter TNF- α -Blocker hohe Komplikationsrate von 15 %, davon 9,4% Infektionen
Galloway 2011 [160]	prospektive Beobachtungsstudie Daten des Britischen Biologika Registers	Totalendoprothesen-Infekte nbDMARD: IR 3,1 TNF- α -Gruppe: IR 3,2	TNF- α -Hemmer erhöhen im Vergleich zu nbDMARD nicht das Risiko hinsichtlich Totalendoprothesen-Infekt
Berthold et al. 2013 [38]	Monocenter-Studie verschiedene rheumaorthopädische Eingriffe, auch Totalendoprothesen	TNF- α -Blocker fortgeführt: Surgical Site Infection (5,1 %) TNF- α -Blocker gestoppt: Surgical Site Infection (3,2 %) kein signifikanter Unterschied	TNF- α -Blocker können perioperativ fortgeführt werden
Talwalkar 2005 [444]	kontrollierte, retrospektive Monocenter-Studie nur 16, auch nicht orthopädische Eingriffe	TNF- α -Blocker fortgeführt: n = 4 TNF- α -Blocker unterbrochen: n = 12 zwischen beiden Gruppen kein Unterschied für Wundheilungsstörung oder Infekt	Fortführen der TNF- α -Blocker erhöht nicht das Risiko
Wendling 2005 [566]	retrospektive Monocenter-Studie 39 orthopädische Eingriffe inkl. Totalendoprothesen	TNF- α -Blocker > 2 HWZ unterbrochen (n = 18) oder Eingriff im Intervall keine schweren Infekte, 6x Wundheilungsstörung insgesamt	kein Unterschied zwischen Absetzen > 2 HWZ oder Eingriff im Intervall
Scherrer et al. 2013 [457]	retrospektive Monocenter-Kohortenstudie	bDMARD: n = 122 7 Infekte adjustierte OR 2,54 (95 %-KI 1,08–5,97)	signifikant erhöhte Infektrate gegenüber nbDMARD, aber nicht wenn > 1 nbDMARD (OR 2,49) > 2 nbDMARD (OR 7,00!)
Johnston et al. 2013 [263]	retrospektive Kohortenstudie Knie-Totalendoprothesen bei rheumatoider Arthritis (n = 268)	TNF- α -Blocker (gestoppt): n = 104 3,0 Surgical Site Infection: • 3x Zellulitis • 1x tiefer Infekt • 1x Pneumonie • 2x Revisionen nbDMARD: • 3x Zellulitis • 4x Pneumonie • 2x tiefe Beinvenenthrombose • 1x Revision	kein signifikanter Unterschied zw. TNF- α -Hemmer und nbDMARD's
Kubota 2012 [272]	retrospektive Kohortenstudie Adjustierung für: Alter, Aktivität der rheumatoiden Arthritis, Methotrexat als Begleitmedikation verschiedene orthopädische Eingriffe einschl. Totalendoprothesen	bDMARD: n = 276, (gestoppt), davon 236 Etanercept nbDMARD: n = 278 verzögerte Heilung: • 6,4% bDMARD • 4,3% nbDMARD Surgical Site Infection: kein signifikanter Unterschied	kein Unterschied zw. nb und bDMARD
Kawakami 2010 [272]	retrospektive Fallkontroll- Single-Center-Studie Totalendoprothesen und Synovialektomien allerdings keine Adjustierung	bDMARD (gestoppt): n = 64 Gelenke, 8 Surgical Site Infection (12,5 %); OR 9,0 (95 %-KI 1,23–386,1) nbDMARD: n = 64 Gelenke, 1 Surgical Site Infection (1,6 %) keine Wundheilungsverzögerung Etanercept oder Infliximab Risikofaktoren: TNF- α -Blocker-Therapie, Krankheitsdauer, Kortikoide *	unter TNF- α -Blockade erhöhte Rate von Surgical Site Infection

Tab. 3.3 Fortsetzung

Autor	Studie	Ergebnis/Auffälligkeiten	Aussage
Bongartz 2008 [50]	retrospektive Single-Center-Studie Hüft-Totalendoprothesen und Knie-Totalendoprothesen n = 657 Matched Control gg. Osteoarthritis	4,2% mehr Infektionen bei rheumatoider Arthritis vs. Osteoarthritis deutlich signifikant: HR 4,08 (95 %-KI 1,35–12,33) höchste Risikofaktoren: • vorausgegangener Protheseninfekt am operierten Gelenk (HR 5,49) • Revisionsarthroplastik (HR 2,99)	erhöhte Infektinzidenz
Matthew 2006 [341]	retrospektiv Totalendoprothesen, Wirbelsäule, Frakturen 126 Patienten mit rheumatoider Arthritis (42 Eingriffe)	bDMARD n = 30 (gestoppt): 9/30 (30%) Wundinfekte/ Gelenkinfekte nbDMARD: 11/112 (10%)	erhöhte Infektinzidenz postoperativ unter TNF- α -Hemmern
Giles 2006 [177]	kontrollierte, retrospektive Kohortenstudie, nicht randomisiert keine Adjustierung Patienten nicht aktiv nachverfolgt, Vorstellung wg. Komplikation erfolgte selbstständig	n = 91 (35 Patienten davon unter TNF- α -Blocker) 10 postoperative Infekte, davon 7 aus der TNF- α -Kohorte: OR 4,4 (95 %-KI 1,1–18,41)	bDMARD-Gebrauch erhöht postoperativ Infektionsrisiko
Hayata 2011 [215]	retrospektive Studie, ausschließlich Infliximab (gestoppt)	52 orthopädische Eingriffe 3,8% (= 2) Infektionen	unter Infliximab (gestoppt) keine erhöhte perioperative Infektrate

retrospektive Kohortenanalysen und oftmals werden nur kleine Patientenzahlen überblickt und verschiedene, schwer vergleichbare operative Eingriffe zusammengefasst (z. B. Gelenkersatz an Fingergrundgelenken mit Arthroplastik an Hüft- und Kniegelenken, Bursektomie, Synovialektomie). Auch wurden die Studien nicht verblindet durchgeführt. Wichtige Einflussfaktoren (Steroidbedarf, Krankheitsaktivität) sind häufig nicht adjustiert, so dass damit die Aussagekraft per se sehr eingeschränkt ist. Ein auf statistisch auf 4% erhöhtes inhärentes **Basisrisiko aller RA-Patienten für postoperative Infektionen** vorausgesetzt, betrüge die Number-needed-to-treat (NNT) für einen statistisch aussagekräftigen Vergleich zwischen nicht biologischen und biologischen DMARD-Kohorten mindestens 600 pro Gruppe, um eine Aussage hinsichtlich der Verdoppelung eines Risikofaktors treffen zu können. Eine solch hohe Frequenz an orthopädischen Operationen lässt sich mit Monocenterstudien nahezu nicht erbringen [402].

Dennoch lohnt es sich, hier einige Arbeiten zu betrachten. Bibbo und Goldberg 2004 [40] fanden prospektiv bei einer allerdings sehr kleinen Kohorte von 31 Patienten hinsichtlich Fuß- und Sprunggelenkeingriffen (keine Totalendoprothesen) keine signifikant erhöhte **Infektrate** oder gestörte **Wundheilung** im Vergleich zwischen **Absetzen und Fortführen der TNF- α -Blocker** [40]. Barnard et al. 2012 [31] bildete keine Kohorten, sondern unterbrach TNF- α -Medikamente perioperativ konsequent anlässlich von bei RA-Patienten durchgeführten Fingergrundgelenkarthroplastiken. Auch hier fielen die 140 nachbeobachteten Wunden nicht signifikant auf. Viel Aufsehen erregte auch die niederländische Studie von den Broeder [110]. Diese retrospektive Untersuchung bezieht sich auf 3 gebildete Kohorten anlässlich 1219 elektiver rheumachirurgischer Eingriffe bei 780 Patienten und untersuchte diese in 3-Monats-Intervallen über 1 Jahr nach. Die Rate an schweren SSI betrug 4,0% für die TNF- α -Blocker-naive Gruppe, 5,8% wenn TNF- α perioperativ unterbrochen wurde und 8,7% bei Fortführung dieser Medikation perioperativ. Hieraus ergab sich keinerlei Signifikanz. Topografisch auffällig waren Eingriffe im Bereich für den Ellenbogen, den Fuß und das Sprunggelenk, also oberfläch-

lich gelegene Regionen und Patienten mit vorausgegangenen Hautweichteilinfekten. Die von den Autoren getroffene Schlussfolgerung, die TNF- α -Medikation perioperativ ohne Risikoerhöpfung fortführen zu können, kann sich allerdings nur allein auf die Infektrate beziehen. Wunddehiszenzen dagegen ergaben sich in der TNF- α -Blocker-fortgeführten Gruppe mit 8,7% deutlich häufiger, als bei den TNF- α -Blocker-naiven (4,4%) bzw. der Gruppe, bei der die Medikation von Etanercept (n = 79), Adalimumab (n = 37) oder Infliximab (n = 80) unterbrochen wurde (Inzidenz von Wunddehiszenzen, hier 0,9%). Die Daten aus dem britischen Biologika-Register konnten hinsichtlich periprothetischer postoperativer septischer Arthritiden zwischen nbDMARD (n = 1954, 6 Infekte, entsprechend Inzidenz: 3,1/1000 Patientennjahre) und perioperativ unterbrochenen bDMARD-Kohorten (n = 12959, 41 Infekte, entsprechend Inzidenz 3,2/1000 Patientennjahre) keinen auffälligen Unterschied finden. Alle Infektionen ereigneten sich innerhalb der ersten 90 postoperativen Tage. Das Vorhandensein einer Endoprothese stellte einen adjustierten Risikofaktor dar.

Eine ebenfalls aktuelle Schweizer Monocenter-Beobachtungsstudie [457] analysierte 373 **operationsassoziierte Infekte** (0,8%) bei 47 887 Eingriffen im Rahmen von degenerativen Gelenkerkrankungen und verglich diese mit 49 Infekten (2,0% Inzidenz) bei 2472 rheumachirurgischen Interventionen. Insbesondere Ellenbogen- und fußchirurgische Eingriffe stellten sich diesbezüglich als risikobehaftet dar, also auch hier fielen Gelenke mit per se geringer Hautweichteildeckung auf, wobei in dieser Untersuchung allerdings handchirurgische Eingriffe von der Risikoerhöpfung ausgenommen blieben. In der Studie konnten allerdings nur für etwas mehr als die Hälfte der RA-Patienten (54%, n = 1329) eine Adjustierung hinsichtlich einer DMARD-Komedikation nachgewiesen werden. Auch waren insgesamt nur 122 Patienten unter Biologika-Therapie erfasst. Bei diesen ereignete sich in 7 Fällen eine Komplikation. 115 Patienten blieben diesbezüglich unauffällig (OR 2,54, 95 %-KI 1,08–5,97). Als ungünstig erwies sich eine sehr kurze Therapieunterbrechung von weniger als

einem Administrationsintervall mit hieran assoziierter 10-facher Risikoerhöhung. In der Gruppe der Komplikationen war Infliximab (81 %) gegenüber Adalimumab (33 %) und Etanercept (24 %) das am häufigsten verwendete bDMARD. Suzuki et al. [517] hat 2011 die japanischen Registerdaten (Committee on Arthritis of Japanese Orthopedic Association, JOA) für rheumaorthopädische Eingriffe bei Patienten ohne Biologika-Therapie verglichen. Bei 3 468 Eingriffen für die bDMARD-Gruppe mit 46 Infektionen (1,3 %) gegenüber 56 339 Operationen der konventionellen Gruppe (nbDMARD) und 567 Infektionen (1 %) unterschieden sich beide Gruppen nicht. Den Gelenkersatz betreffend war die Biologikagruppe mit 7,1 % (34 Komplikationen bei 1626 Totalendoprothesen) gegenüber 1 % (298 Komplikationen bei 29 903 Totalendoprothesen) mit einer Odds Ratio von 2,12 (95 %-KI 1,48–3,03) über das 2-Fache erhöht und auffällig. 68 % der Infekte traten innerhalb der ersten 30 Tage auf und die Inzidenz für Fußeingriffe war mit 5,1 % sogar noch deutlich erhöht. Die topografische Verteilung der infektassoziierten Endoprothesen in der Biologikagruppe verteilte sich auf 24 Knie-, 5 Hüft-, 4 Fuß-, 1 Hand- und 2 Ellenbogengelenkersatzoperationen.

Nur wenige Untersuchungen beschäftigen sich mit **Komplikationen unter Fortführung einer biologischen Therapie**. Eine Studie aus Lund [38], die allerdings ebenfalls nur retrospektives Design aufweist, hatte von 2003–2005 systematisch TNF- α -Inhibitoren perioperativ unterbrochen (Gruppe A) und von 2006–2009 diese konsequent fortgeführt. Es wurden sowohl hand- als auch fußchirurgische endoprothetische Eingriffe, aber auch Arthrodesen durchgeführt, dieses z. T. an mehreren Gelenken simultan. Eine Adjustierung fand hinsichtlich des Alters, der DMARD-Begleitmedikation und Krankheitsaktivität (DAS28) statt. Diese Monocenterobservationsstudie fand keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf den Parameter SSI zwischen beiden Kohorten: In Gruppe A wurden 28 Infektionen, verteilt auf 870 Eingriffe (entsprechend 3,2 % Risikoerhöhung) detektiert, in Gruppe B (fortgeführte Biologika) 35 Infektionen auf 681 Eingriffe verteilt (Risiko 5,1 %) mit einer Ausnahme, nämlich einer erhöhten Inzidenz bei fußchirurgischen Prozeduren.

Nicht-TNF- α -Hemmer und perioperatives Infekt- bzw. Wundheilungsrisiko

Abatacept blockiert als Fusionsmolekül die T-Zell-Kostimulation durch antigenpräsentierende Zellen (APC), indem es CD28 aus seiner kostimulatorischen Bindung zur T-Zelle und APC verdrängt. Es existieren nur wenige Publikationen über den perioperativen Umgang mit diesem biologischen Medikament. Nishida u. Ozaki 2014 [384] berichteten über 8 retrospektive rheumaorthopädische Eingriffe unter einer durchschnittlichen Therapieunterbrechung von 33 Tagen. Unter diesem Regime fanden sich keinerlei postoperative Auffälligkeiten. Im deutschsprachigen Raum wird Abatacept für 2 Halbwertszeiten, d. h. 4 Wochen (entsprechend einem Dosierungsintervall) vor einem geplanten Eingriff, abgesetzt. Die französischen Empfehlungen gehen sogar dazu über, einen 2-monatigen Abstand zur letzten Abatacept-Infusion zu empfehlen.

Rituximab (RTX) ist ein monoklonaler Anti-CD-Antikörper, ein Merkmal, dass auch B-Zellen auf ihrer Oberfläche tragen, diese produzieren neben vielen anderen Autoantikörpern auch den sog. Rheumafaktor. Rituximab blockiert diese CD20-positiven B-Zellen und unterbindet damit auch den Entzündungsprozess. Da-

ten, die ein vermehrtes perioperatives Komplikationsrisiko belegen, existieren nicht. Allerdings ist innerhalb der ersten 3 Monate nach letzter Infusion mit einer deutlichen Depletion der B-Lymphozyten zu rechnen. Es empfiehlt sich, bei diesen Patienten präoperativ den B-Zell-Nadir zu erfassen. Auch gibt es unter RTX-Therapie Hinweise, nicht nur im Zusammenhang mit Stammzelltransplantationen, sondern auch im Rahmen der RA-Therapie, für das Auftreten und eine vermehrte Vigilanz bezüglich Neutropenien als Spätkomplikation [572]. Eine elektive Operation sollte entweder vor einem Switch auf RTX oder am Ende eines Applikationsintervalls (so spät wie möglich nach dem vorausgegangenen Zyklus) erfolgen. Eine deutsche retrospektive Analyse anhand von 14 Patienten mit 20 rheumaorthopädischen Eingriffen, durchschnittlich 6 Monate nach der letzten Gabe, konnte keine perioperativen oder postoperativen Komplikationen feststellen [269].

Aus dem französischen Register (AIR: Autoimmunity and Rituximab Registry) haben Godot und Mitarbeiter [185] 133 Patienten mit insgesamt 140 Eingriffen (davon 94 orthopädische Prozeduren) bis zu einem Jahr nachbeobachten können. Der Operationszeitpunkt im Hinblick auf die letzte Infusion betrug durchschnittlich 6,4 Monate. In 7,4 % der orthopädischen Eingriffe (7/95) ergaben sich Komplikationen mit einer Rate von insgesamt 8,5 %. Ein tödlicher septischer Verlauf wurde berichtet. Eine Tendenz zu Ungunsten von Wirbelsäuleneingriffen war ablesbar, aber statistisch nicht signifikant. Interessanterweise wies die Gruppe mit nur kurzen Intervallen nach dem letzten Zyklus (≤ 3 Monate) weniger Komplikationen auf. Insgesamt war die **Komplikationsrate von RTX mit der von TNF- α -Hemmern oder Tocilizumab vergleichbar**.

Tocilizumab (TZN) ist ein monoklonaler IL-6-Rezeptorantikörper. Dieses Zytokin beeinflusst als Akutphase Eiweiß, Fieber und CRP-Anstieg und ist neben TNF- α auch in Abläufe der Wundheilung integriert. Durch die IL-6-Blockade ist in Anbetracht des fehlenden CRP und Fieberanstiegs im Zusammenhang mit Operationen in besonderem Maße auf die klinischen Zeichen einer möglichen Infektion zu achten. In Übereinstimmung mit der japanischen Gesellschaft wird auch in Deutschland empfohlen, Tocilizumab ungefähr 2 Halbzzeiten vor einem elektiven Eingriff zu unterbrechen, also eine Operation am Ende eines Applikationsintervalls zu planen [173] [288]. Momohara et al. 2013 [360] hat retrospektiv 161 orthopädische Operationen (davon 89 Endoprothesen) aus 25 japanischen Krankenhäusern ausgewertet. Die TZN-Therapie wurde mindestens 14 Tage präoperativ unterbrochen. Nur 2 verzögerte Wundheilungen und ein infektassoziiertes Hüft-Totalendoprothesen-Wechsel komplizierten den Verlauf. Immerhin 20 Patienten hatten allerdings eine verzögerte Wundheilung mit einer eindeutigen statistischen Signifikanz. Eine andere asiatische Fallkontrollstudie [231] verglich 22 rheumachirurgische Interventionen unter TZN mit 22 Patienten ohne DMARD's. In beiden Kohorten fand sich keine auffällige Wundheilung oder Infektinzidenz. Ebenfalls diesbezüglich unauffällig blieb TZN (n=8) im direkten Vergleich mit dem Einsatz von TNF- α -Inhibitoren (n=16) und konventionellen Basistherapeutika (nbDMARD's, n=16) in einer weiteren japanischen Untersuchung [232].

Im Zusammenhang mit der Psoriasisarthritis erfuhr aktuell der IL-12/23-Antikörper **Ustekinumab** die Zulassung. Sicherheitsdaten im perioperativen Setting sind diesbezüglich noch nicht in großer Zahl verfügbar.

Zusammenfassung

Empfehlungen [232] für das **perioperative Fortführen biologischer Medikamente bedürfen stets einer individuellen Risikoabwägung**. Die Art des durchzuführenden Eingriffs, Patientencharakteristika, Krankheitsparameter/ -aktivität sowie -dauer und natürlich die durchgeführte immunsuppressive Therapie bedürfen einer besonderen Berücksichtigung (► Tab. 3.4). Die Gabe von biologischen Medikamenten ist im empfohlenen Therapiealgorithmus remissionsinduktiver Maßnahmen bei RA-Patienten erst an 3. Stelle gestellt (EULAR-Empfehlungen), so dass deren Einsatz gewöhnlich bei selektionierten Patienten mit höherer Krankheitsaktivität und meist längerer Krankheitsdauer erfolgt [295]. Die derzeitigen Publikationen ohne Multizenter-Studien mit randomisierten Design erlauben keine Aussage zu der Frage, ob Biologika unbedenklich perioperativ fortgeführt werden können [186].

Zu berücksichtigen ist aber, dass bei Einnahme biologischer Medikamente das allgemeine Risiko für schwerwiegende bakterielle Infektionen im Vergleich zu Patienten, welche mit konventionellen DMARD's behandelt werden, per se in etwa doppelt so hoch. Darüber hinaus beträgt das postoperative Risiko für schwere Infektionen (SSI) immerhin 4% für bDMARD's-Patienten. Im Hinblick auf den Gelenkersatz sind insbesondere die schwerwiegenden Konsequenzen bis hin zum zweizeitigen Wechsel eines infizierten Implantats mit einer Mortalitätsrate von immerhin 3–18% zu kalkulieren. Umgekehrt stellt das Vorhandensein einer infizierten Totalendoprothese, die in situ verbleibt, eine Kontraindikation für eine TNF- α -Blocker-Therapie dar. Diese Erwägungen lassen es ratsam erscheinen, den Empfehlungen der verschiedenen nationalen rheumatologischen Gesellschaften zu folgen. Dabei wird in Frankreich das Zeitfenster für eine Biologika-Unterbrechung sogar auf mehr als 2 Halbwertszeiten festgeschrieben,

während die amerikanischen ACR-Guidelines den Stopp auf nur ein Administrationsintervall beschränken [48] [102] [119] [308] [287] [376] [401] [446]. Auch die Kommission der Pharmakotherapie der DGRh empfiehlt ein **perioperatives Absetzen biologischer Medikamente**, ist allerdings nicht mehr so kategorisch und weist auf die Möglichkeit einer Risikoprofilierung im Rahmen eines individuellen Entscheidungsspielraums hin [232]. Trotzdem sollte die Sorge um die Provokation einer RA-Aktivierung (Rheumaschub) nach Stopp der Biologika uns nicht davon abhalten, das Gefährdungspotenzial, insbesondere hinsichtlich einer ungestörten Wundheilung, als hoch zu erachten. Bongartz 2008 [49] konnte statistisch kalkulieren, dass auf einen Fall eines verhinderten perioperativen Infekts durch Absetzen der Medikamente ungefähr bei 13 Patienten die Entwicklung eines Krankheitschubs erwartet werden kann.

Im Umkehrschluss lassen weder Registerdaten noch die miteinander nicht vergleichbaren wenigen randomisierten Kontrollstudien (zahlreiche Co-Variablen, unterschiedliche nbDMARD's, verschiedenste Dosierungen, nicht vergleichbare Eingriffe, keine Adjustierung der Komorbiditäten) derzeit auch keine Aussage treffen, ob die perioperative Fortführung biologischer Medikamente unbedenklich sein könnte.

Da im ersten Halbjahr einer neu etablierten Biologika-Therapie mit einer erhöhten Infektionsrate (u. a. durch noch nicht kontrollierte Krankheitsaktivität und möglicherweise auch höheren Kortisonbedarf, ggf. auch durch die initial bestehende Neutropenie) zu rechnen ist, sollten elektive Eingriffe möglichst nicht in diesem Zeitraum durchgeführt werden. Weiterhin konsentiert ist eine rasche Wiederaufnahme einer unterbrochenen Therapie mit biologischen Medikamenten nach Abschluss der Wundheilung bei fehlenden Infektzeichen. Auch der Zeitpunkt des präoperativen Absetzens wird zunehmend enger gefasst und kaum länger als 2 Wochen vor dem Eingriff terminiert.

Es bleibt weiteren großen randomisierten Studien vorbehalten, die Datenlage letztendlich zu optimieren. In diese Richtung geht auch eine von der Deutschen Gesellschaft für orthopädische Rheumatologie (DGORh) initiierte prospektive Multicenter-Studie in Form eines zentralisierten Komplikationsregisters, deren Ergebnisse innerhalb der nächsten Jahre erwartet werden.

Perioperatives Management und nicht steroidale Antiphlogistika

Nicht steroidale Antiphlogistika (NSAR) sind Medikamente, die im Zusammenhang mit orthopädisch-rheumatologischen Operationen zum einen als **Ossifikationsprophylaxe** heterotoper Ossifikationen im Rahmen von Gelenkersatzchirurgie eingesetzt werden, andererseits aber als auch als **Analgetikum** und **Antiphlogistikum** bekannt sind, die der Patient meist schon im präoperativen Setting „mitbringt“. Das orthopädische Interesse im Zusammenhang mit diesen Medikamenten richtet sich insbesondere auf den **Einfluss auf den Knochenstoffwechsel** (sowie die Niere und den Gastrointestinaltrakt).

Die durch Antiphlogistika NSAR beeinflusste Zyklooxygenaseaktivität und die Prostaglandin-Signalwege stellen wichtige Faktoren des Skelettmetabolismus dar [241]. Für den Prozess der Frakturheilung ergibt sich aus zahlreichen Tierversuchen eine Evidenz im Hinblick auf eine wesentliche Mitbeteiligung komplexer Arachidonsäureprozesse und dessen Metabolite, Leukotriene

Tab. 3.4 Faktoren zur individuellen Einstufung des Risikos bei rheumachirurgischen Eingriffen. Einschätzungen der Kommission Pharmakotherapie der DGRh [232].

Kriterien	Erläuterung
Art des Eingriffs	<ul style="list-style-type: none"> • aseptisch oder septisch • Infektionsrisiko (z. B. Gelenkersatz) • Lokalisation (z. B. Füße, Ellenbogen) • Operationsdauer
Patientencharakteristika	<ul style="list-style-type: none"> • Alter, Geschlecht, BMI • Anamnese zu Infektionen, Wundheilungsstörungen • Erst- oder Rezidiv-Operation • Hautinfektionen/ -verletzungen im Operationsbereich • Infektionen anderer Lokalisation • Blutbildveränderungen und weitere relevante Laborabweichungen • Begleiterkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, Lunge) • Alkohol- und Nikotinkonsum
entzündlich-rheumatische Grunderkrankung	<ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsdauer • Ausmaß der Erkrankung • aktuelle Krankheitsaktivität
immunsuppressive Therapie	<ul style="list-style-type: none"> • Substanz(en) • Beginn, Dauer, Dosierung • Begleitmedikation (Glukokortikoide, nicht steroidale Antiphlogistika)

und Prostaglandine. **Zyklooxygenase-2** spielt eine gewichtige Funktion für die Osteoblastendifferenzierung im Rahmen der Frakturheilung und zeigt sich dabei gegenüber COX-1 hochreguliert (Osteoklastogenese).

Osteoklasten regulieren die regenerative Phase der Heilung und sind dann besonders an der Grenzschicht des Reparaturkallus und in der Zone der enchondralen Ossifikation vermehrt. Neben der Resorption des kalzifizierten Knorpels der hypertrophen Chondrozyten bereiten Osteoklasten auch die Knochenneubildung vor. Celecoxib vorbehandelte Mäuse weisen im fraktur-nahen Kallus eine deutliche Typ-X-Kollagensynthesereduktion auf [176]. Aktuelle Reviews geben deutliche Hinweise, zumindest in Tierversuchen, darüber, dass NSAR, auch insbesondere selektive COX-2-Hemmer, über eine Inhibierung der enchondralen Ossifikation die **Frakturheilung verzögern**. Der Effekt ist reversibel und von Medikamentendauer und -dosis beeinflusst [489]. Noch können diese tierexperimentellen Erkenntnisse derzeit nicht in High-Quality-Studien im Hinblick auf die Frakturkonsolidierung, Osteotomie- und Fusionsheilung humanmedizinisch übertragen werden. Allerdings zeigen einzelne kleinere Untersuchungen und Fallkontrollstudien immerhin Hinweise für ein diesbezüglich 3-fach erhöhtes Risiko ausbleibender knöcherner Integrationen [176].

Andererseits weist der COX-2-Hemmer **Celecoxib** im Rahmen von kollageninduzierten Arthritismodellen an Ratten einen protektiven Infekt für die knöchernen Wachstumszone mit Reduktion der inflammatorisch getriggerten Knochenresorption auf, hat also im Entzündungsgeschehen nachweisbare **protektive Effekte** [123] [385].

Auch ist die protektive Bedeutung der NSAR im Zusammenhang mit der **Prävention heterotoper Ossifikationen** bekannt, ebenso deren Relevanz für die Prophylaxe von Syndesmophytenbildungen bei den Spondyloarthritiden [540]. So scheint eine zeitlich limitierte Einnahme bisher keinen nachweislich diskriminierenden Effekt auf den Knochenstoffwechsel zu bewirken. Die chronische Einnahme solcher Medikamente sollte dagegen kritisch überprüft und begründet sein [175]. Jeffcoash et al. 2014 [256] hat unterjährig in einer retrospektiven Studie 1901 Patienten mit Frakturen des Humerus, der Tibia oder des Femurschafts gesichtet und im Hinblick auf Nikotinabusus sowie NSAR-Medikation die 60 Patienten mit verzögerter Knochenheilung ausgewertet. Für die NSAR-Kohorten (3,2%) war das Risiko für eine Non-Union mit 2,1 OR (95%-KI 1,15–4,10) und für die Raucher sogar mit 3,19 (95%-KI 1,84–4,53) zu kalkulieren [175]. **Eicosanoid** wie **Prostaglandine** und **Leukotriene** sind nicht nur für die Fraktur-, sondern auch Wundheilung wichtige Mediatoren im Wechselspiel von Platelet-derived Growth Factor (PDGF) neutrophiler Zellen, Makrophagen und Fibroblasten. Nicht steroidale Antiphlogistika sind des Weiteren mit ihrem Einfluss auf die Infektionsrate und Wundheilung untersucht worden. Im Bereich des Fußes und Sprunggelenks (n=104 Patienten) konnte keine Verzögerung der Wund- und Knochenheilung gefunden werden [256]. Bedenken gegenüber einer perioperativen Blutung scheinen sich dagegen auch nicht zu bewahrheiten, sodass in der Praxis NSAR einschließlich niedrig dosierter Acetylsalicylsäure perioperativ nicht mehr abgesetzt werden, da das Risiko des Absetzens höher eingestuft wird als das Blutungsrisiko.

Merke

Zusammenfassend gelten NSAR jetzt in niedrigen Dosierungen im perioperativen Setting rheumaorthopädischer Operationen als wenig bedenklich.



3.3.2 Konventionelle Basistherapie

R. Scholz

Kortikoide

Zunächst ist darauf hinzuweisen, dass die **Entdeckung des Kortisons** und die Erkrankung der rheumatoiden Arthritis eng miteinander verbunden sind. Es war Dr. P. Hench, der im Jahre 1948 in Rochester (USA) ein solches Präparat erstmals zur Anwendung brachte [303]. Damals noch tierischen Ursprungs wurde es einem Rheumapatienten verabreicht. Die Therapie war äußerst erfolgreich. Schon wenig später konnten Glukokortikosteroide synthetisch hergestellt werden. Durch Modifikationen der Herstellungsverfahren kamen Präparate mit stärkerer Wirksamkeit und längerer Wirkdauer in den klinischen Alltag. Neben der Anwendung bei rheumatischen Erkrankungen verhalf es auch der Organtransplantation zu größeren Erfolgen. Mit zunehmender Anwendung wurden aber auch bald schon erhebliche Nebenwirkungen bekannt. Dennoch haben die Glukokortikoide bis heute einen festen Platz in der Behandlung verschiedenster Erkrankungen.

Merke

In der Rheumatologie wird ihr antiinflammatorischer und immunsuppressiver Effekt zur Limitierung der Krankheitsaktivität genutzt [210].



Wirkungen

Glukokortikoide haben sowohl **rezeptorvermittelte als auch unspezifische Effekte**. Sie entfalten Wirkungen auf viele Zellen des Körpers. Abhängig von der Dosis und der Applikationsart beeinflussen sie auch die Proliferation und die Funktion von Immunzellen, Fibroblasten und Endothelzellen. Mit einer protrahierten Wundheilung und Prädisposition zu Infektionen muss gerechnet werden. Dabei ist bis dato nicht geklärt, welche tägliche oder auch kumulative Glukokortikoiddosis so beeinflusst, dass der **antiproliferative Effekt** mit hoher **Wahrscheinlichkeit zu evidenten Wundheilungsstörungen** führt. Wenngleich ihr regelmäßiger Einsatz durch die erheblich verbesserte moderne DMARD- und Biologika-Therapie zurückgedrängt wurde, sind Kortisonpräparate auch in der Langzeitbehandlung rheumatischer Erkrankungen nicht selten erforderlich. Übliche **Low-Dose-Einstellungen** mit ≤ 5 mg Prednisolonäquivalent werden bei Bedarf situativ durch zeitlich begrenzte deutliche Dosiserhöhungen (sog. **Stoßtherapien**) ergänzt. Die kumulative Steroiddosis steigt dabei bisweilen deutlich an. Namentlich bei Rheumapatienten mit einer hohen Erkrankungsaktivität und konsekutiv raschem Progress sowie bei solchen mit einer Unverträglichkeit bzw. inakzeptablen Nebenwirkungen der DMARD- und/oder Biologika-

Therapie ist die Kortikoidgabe nicht selten die einzige Alternative. Äquivalent gilt dies bei vorliegenden Kontraindikationen gegen andere DMARD's und/oder Biologika. Zu erwähnen sind auch andere rheumatische Erkrankungen, die vordergründig über einen längeren Zeitraum mit Kortison behandelt werden (z.B. Polyomyalgie rheumatica u.a.). Darüber hinaus muss in Einzelfällen auch daran gedacht werden, dass bei den Kortikoiden eine nicht zu unterschätzende **Tendenz zur Selbstmedikation** (zumindest temporäre Dosissteigerungen betreffend) unterstellt werden muss.

Nebenwirkungen und Behandlungsfolgen

Neben den hinlänglich bekannten **Nebenwirkungen**, z.B. auf den Gastrointestinaltrakt, das Herz-Kreislauf- und Gefäßsystem, die Knochen, die Haut etc., sind Patienten, die einen längerfristigen Behandlungsbedarf mit Kortikosteroiden unterliegen – besonders auch in Stresssituationen – als gefährdet einzuschätzen. Da operative Eingriffe in Abhängigkeit ihres Umfangs auch zu diesen **Stresssituationen** zu rechnen sind, ist die Berücksichtigung der Kortisondauermedikation und ein subtiles diesbezügliches perioperatives Management unter Beachtung weiterer DMARD- und Biologika-Therapie für den Behandlungserfolg von großer Bedeutung.

Im Rahmen des perioperativen Managements sind es 2 wesentliche Grundgedanken, die Berücksichtigung finden müssen. Das ist einerseits die mehr oder weniger eingeschränkte Fähigkeit des Organismus, auf Stress adäquat zu reagieren (überwiegend systemischer Effekt) und andererseits auch die Einflussnahme auf die intra- und postoperative Lokalsituation (hauptsächlich lokaler Effekt). Dabei ist es eine lang bekannte Tatsache, dass **Patienten mit einer rheumatischen Grunderkrankung ein erhöhtes Risiko für perioperative Infektionen und Wundheilungsstörungen** mitbringen [265]. Die **immunsuppressive Medikation steigert dieses Risiko** zusätzlich in nicht unerheblicher Form [48].

Hinsichtlich der überwiegend systemischen Effekte ist als eine der Behandlungsfolgen einer längerfristigen Kortisontherapie die einsetzende **Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse** zu beachten [265]. Aufgrund dessen muss mit einer mehr oder weniger stark eingeschränkten Fähigkeit des Organismus, auf Stressreaktionen mit einer adäquaten Cortisolausschüttung zu reagieren und damit wichtige Körperfunktionen aufrecht zu erhalten, gerechnet werden. Wappler 2014 [560] weist darauf hin, dass es im Extremfall sogar zu deletären Folgen im Sinne einer **Addison-Krise mit arterieller Hypotension bis hin zum Schock** kommen kann.

Im Rahmen von Operationen kommt es zu einem maximalen **ACTH- und Cortisolanstieg** im Plasma, der die übliche Cortisol-tagesproduktion (etwa 10 mg/d) bis um den Faktor 20 überschreiten kann. Der Cortisolplasmaspiegel bleibt bei Nebennieren-Gesunden für etwa eine Woche überhöht und ohne Tagesrhythmik [266]. Zur Kompensation der gestörten endokrinen Regulationsfähigkeit von Patienten mit einer Kortisondauermedikation ist es daher erforderlich, die perioperative Phase durch eine adäquate Substitution zu überbrücken. Kaiser et al. 2010 [266] empfehlen, für die Substitutionstherapie Hydrocortison zu benutzen, um Substitutions- und medikamentöse Pharmakotherapie der Grunderkrankung klar voneinander zu trennen. Diese Trennung wird auch von einer Reihe anderer Autoren propagiert

[210] [412]. Postoperativ ist die Rückkehr zur vorbestehenden systemischen Kortikoidtherapie möglich [266].

Die erforderliche **Hydrocortisonmenge** für eine adäquate Substitution ist dabei insbesondere vom Ausmaß des Stresses abhängig [266]. Unterschiedliche Dosierungsschemata werden angegeben, wobei zumeist nicht darauf hingewiesen wird, ob, und wenn ja wie, die Nebennierenrindeninsuffizienz nachgewiesen wird [412]. Ein differenziertes Vorgehen ist daher wichtig. Kahlenberg u. Fox 2011 [265] favorisieren bei größeren operativen Eingriffen noch recht unpräzise 50–100 mg Hydrocortison zur präoperativen Substitution sowie eine Wiederholung der intravenösen Dosis nach 24 Stunden, bevor man zur ursprünglichen oralen Dosis (der eigentlichen Pharmakotherapie) zurückkehrt. Bei sehr großen Eingriffen wird postoperativ die tägliche Dosishalbiert bevorzugt, bevor man zur ursprünglichen Erhaltungsdosis zurückkehrt.

Für unklare Fälle geben Kahlenberg und Fox 2011 [265] an, dass ein **ACTH-Stimulationstest** die endogene Steroidproduktion abschätzen lässt, so dass besser vorhergesagt werden kann, welche Patienten von der Substitution profitieren würden. In der klinischen Routine ist dieses Vorgehen nach Ansicht der Autoren aber lediglich Ausnahmesituationen vorbehalten.

Dosierungsschemata

Für die **perioperative Substitutionstherapie** werden auch in der modernen Literatur durchaus differente Empfehlungen gegeben. Kaiser et al. 2010 bezeichnen die perioperative Gabe von Glukokortikoiden als eine der speziellen Situationen der systemischen Kortikoidtherapie. Weitgehende Einigkeit besteht in der Ansicht, dass eine Dauertherapie mit Glukokortikoiden perioperativ nicht unterbrochen werden soll und auch am Morgen des operativen Eingriffs fortgesetzt werden muss [560]. Dosierungsempfehlungen orientieren sich einerseits an der Höhe der dauerhaft vorbestehenden Kortisonosis und andererseits an der Art und Größe des Eingriffs. Letztere ist insbesondere interessant für die Ausprägung des Stresslevels sowie für die mit einer inadäquaten Cortisolfreisetzung einhergehende Gefährdung, schwerwiegende Allgemeinsymptome auszubilden. Härle et al. 2010 [210] weisen in diesem Zusammenhang darauf hin, dass die häufig in der Literatur zitierte supraphysiologische Glukokortikoids substitution in Anlehnung an Salem und Mitarb. aus dem Jahr 1994 nicht durch ausreichende Evidenz untermauert ist.

Verschiedene Guidelines empfehlen für Patienten, die mehr als 5 mg/d Prednisolon einnehmen, eine **kurzzeitige Dosiserhöhung perioperativ**. Eine Differenzierung wird dabei wie folgt angegeben:

- **Kleinere Operationen** (z. B. ambulante Handchirurgie o. ä.) benötigen nach Ansicht von Kahlenberg und Fox 2011 [265] keine Supplementierung.
- Bei **größeren Operationen** werden 50–100 mg Hydrocortison zur präoperativen Substitution empfohlen und die Möglichkeit genannt, die intravenöse Kortikoiddosis über 24 Stunden zu wiederholen, bevor man zur ehemaligen oralen Dosis zurückkehrt.
- In **Extremsituationen** (sehr großer Stress, z. B. herzchirurgischer Eingriff) sollte die Stressdosis des Hydrocortisons postoperativ täglich halbiert werden, bevor man zur Ausgangsdosis zurückkehrt.

Wappler 2014 [560] unterteilt die Größe der Eingriffe ebenfalls in 3 Gruppen. Er sieht jedoch auch schon **bei kleinen Eingriffen** die Notwendigkeit, zu Operationsbeginn einmalig 25 mg Hydrocortison zu substituieren. Für **mittelgroße Operationen** wird die Substitution von 100 mg Hydrocortison über 24 Stunden empfohlen. Am nächsten Tag kann bereits mit der präoperativ eingenommenen Steroiddosis fortgefahren werden. Bei **großen Eingriffen** empfiehlt auch er die jeweilige Halbierung der Initialdosis von 100 mg Hydrocortison am 1. und 2. postoperativen Tag, bevor zur Ausgangstherapiedosis zurückgekehrt werden sollte.

Wie schon an diesen beiden in der aktuellen Literatur aufgeführten Dosierungsschemata zu erkennen ist, verbleibt ein nicht unbedeutender individueller Spielraum schon allein durch die Einschätzung, in welche der Gruppen der durchzuführende Eingriff einzuordnen ist. Hinzu kommen vielfältige weitere **Einflussfaktoren** wie der Allgemeinzustand des Patienten, Begleiterkrankungen, die Aktivität der Grunderkrankung etc. Sie beeinflussen naturgemäß nicht nur die Höhe der zu substituierenden Menge, sondern auch das Gesamtrisiko sowohl hinsichtlich systemischer unerwünschter Wirkungen als auch lokaler Komplikationen. Quoß 2005 [412] weist darauf hin, dass einer steroidinduzierten **diabetischen Stoffwechsellage** sowie möglichen **Elektrolytveränderung** (Hypernatriämie) besondere Beachtung geschenkt werden sollte. Nicht selten sind individuelle (vom Schema abweichende) Entscheidungen zu treffen, die sich neben den oben genannten Parametern auch an vielen **Nebenfaktoren** und nicht zuletzt an der Erfahrung des orthopädischen Rheumatologen orientieren müssen.

Praxis



Abzuwiegen ist dabei immer das Risiko einer Wundheilungsstörung durch die Kortisongabe selbst, welche zuletzt schon allein aufgrund einer perioperativ weitergeführten DMARD-/ Biologika-Therapie erhöht sein kann, gegen eine Schubsituation, die möglicherweise auftritt, wenn die medikamentöse Therapie um die chirurgischen Eingriffe herum pausiert wird. So werden bei der entsprechenden Entscheidung der Patient, der Internist und der operierende orthopädische Rheumatologe eine gemeinsam konsentrierbare Vorgehensweise besprechen. Faktoren, die dabei ebenfalls eine Rolle spielen, sind: das Patientenalter, die Erkrankungsdauer, bestehende Komorbiditäten und die Größe des Eingriffs.

DMARD's

Die klassischen DMARD's (Disease modifying antirheumatic Drugs) sind eine sehr wichtige pharmakotherapeutische Säule für die Behandlung rheumatischer Erkrankungen und werden daher häufig eingesetzt. Sie können sowohl in Form einer Mono- als auch Kombinationstherapie mit anderen DMARD's oder mit einem Biologikum zur Anwendung kommen. Darüber hinaus wird oft auch noch eine Kombination mit Glukokortikoiden, meist in Form der Low-Dose-Kortisontherapie, erforderlich.

Wirkung

Die einzeln oder in Kombination angewendeten Basistherapeutika limitieren durch ihre **immunsuppressive Wirkung** die inflammatorische Aktivität der rheumatischen Grunderkrankung [210].

Sie führen jedoch, wie im Übrigen auch die Grunderkrankung selbst, zu einer **Herabsetzung der Infektabwehr** [265]. Daher sind Patienten mit rheumatischen Erkrankungen bei notwendig werdenden operativen Eingriffen hinsichtlich verschiedener Komplikationsmöglichkeiten – namentlich der Infektion – besonders gefährdet [48] [265]. Aus diesem Grund muss der immunsuppressiven Medikation für das perioperative Management besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden. Vor allem bei elektiven Eingriffen ist zu entscheiden, ob die antirheumatische Basistherapie teilweise oder vollständig unterbrochen werden sollte.

Risikofaktoren und krankheitsspezifische Einflüsse

Man wägt dabei mögliche Risiken, insbesondere die der Wundheilungsstörung und der Infektion, gegen die gefürchtete Exazerbation der chronisch-entzündlichen Grunderkrankung ab [49] [295]. Als Grundsatz kann gelten, dass der orthopädische Rheumatologe beide Seiten der zumeist komplexen Situation im Auge haben muss und dabei (in Kooperation mit dem Patienten und dem internistischen Rheumatologen) nicht selten eine ausgesprochen individuelle Entscheidung zu treffen hat. Auf diese Entscheidungsprozess haben vielfältige Faktoren Einfluss, die hinsichtlich ihrer Gewichtung einer subtilen Abwägung bedürfen. Dabei sollten krankheitsspezifische Einflüsse ebenso wie unterschiedliche Patientencharakteristika in die Überlegungen einbezogen werden. Darüber hinaus spielt die Eingriffsart und die aktuelle Medikation eine wichtige Rolle [295].

Unter **krankheitsspezifischen Einflüssen** sind v. a. die bestehenden größeren Unterschiede hinsichtlich des individuellen Risikopotentials zwischen den verschiedenen rheumatischen Erkrankungen zu verstehen. Aber auch innerhalb einer Krankheitsentität sind durchaus sehr differente Aktivitätslevel anzutreffen. So sind bei einer typischen rheumatoiden Arthritis insbesondere die Patienten gefährdet, die schon eine lange Krankheitsdauer aufweisen, seropositiv sind (hochtitriger Rheumafaktor/ Anti-CCP-Antikörperstatus) und eine allgemein aggressiv verlaufende Grunderkrankung aufweisen. Zu weiteren Patientencharakteristika sind – neben allgemeinen Aspekten wie Alter, BMI, Alkohol- und Nikotinkonsum – besonders bezüglich der Wundheilungsstörungen und der Infektion relevante Begleiterkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, periphere arterielle Verschlusskrankheit, chronisch-venöse Insuffizienz) zu rechnen. Ebenso sind anamnestiche Erhebungen (frühere Infektionen, Wundheilungsstörungen an anderen Lokalisationen etc.) von Bedeutung [295].

Den vorgesehenen operativen Eingriff betreffend bleibt anzumerken, dass auch hierfür unterschiedliche **Risiken für Wundheilungsstörungen und Infektionen** in die Überlegungen einzubeziehen sind. Dabei spielt neben der Lokalisation (z. B. höhere Raten an Wundheilungsstörungen und Infektionen im Rahmen komplexer Fußeingriffe sowie bestimmter Eingriffe am Ellenbogengelenk und anderer schlechter weichteilgedeckter Regionen etc.) auch die Frage nach dem Infektionsrisiko und dem aus einer möglichen, z. B. auch nur einer sog. Low-Grade-Infektion erwachsenden Konsequenz eine Rolle [49]. Hier gelten insbesondere alle Eingriffe, bei denen dauerhaft Implantate eingebracht werden, als besonderes Risiko. Es liegt auf der Hand, dass beispielsweise Patienten, die sich einer arthroskopischen Synovialektomie unterziehen müssen, sehr viel weniger gefährdet sind, eine bedeutende Wundheilungsstörung oder gar Infektion zu erleiden als

solche, die einen endoprothetischen Gelenkersatz erhalten. Mit einem noch höheren Risiko sind Implantatrevisionen versehen.

Merke



Eine allgemeine chirurgische Regel, die natürlich auch für Eingriffe auf dem Gebiet der orthopädischen Rheumatologie Gültigkeit besitzt, besagt, dass die Gefahr perioperativer Infektionen auch mit besonders langen Operationszeiten sowie großen operativen Zugängen/ Wundflächen und einer hohen Implantatlast wächst [295].

Schließlich ist in den jeweils individuell zu erstellenden Plan für die perioperative Phase die Art der Medikation, ihre Dosierung sowie die relevante Begleitmedikation einzubeziehen [295]. Bei jeder geplanten Unterbrechung der Basistherapie sollte man von vornherein auch Alternativen zur Behandlung eventuell auftretender **akuter Krankheitsschübe** in die Überlegungen einbeziehen. Allzu oft steht bei einer vollständigen Unterbrechung der DMARD- und/oder Biologika-Therapie lediglich das Kortison in höherer Dosierung dafür zur Verfügung [210]. Auch dafür ist eine subtile Risiko-Nutzen-Abwägung erforderlich.

Neben der Entscheidung, ob (und wenn ja, was) Basistherapeutika abgesetzt werden sollen, muss auch zu der Frage des Zeitpunkts der Therapiepause präoperativ und zum Zeitpunkt des Wiederbeginns postoperativ Stellung genommen werden.

Überlegungen zum perioperativen Management

Aus dem bisher Gesagten geht hervor, dass eine pragmatische und allgemeingültige Lösung für alle operativen Eingriffe, wie sie z. T. heute noch in der täglichen Praxis durch Absetzen sämtlicher immunsuppressiver Medikation anzutreffen ist, nicht sinnvoll ist. Eine individuelle Entscheidung unter Berücksichtigung der o. g. Faktoren mit einer subtilen **Nutzen-Risiko-Bewertung** durch einen erfahrenen orthopädischen Rheumatologen ist unumgänglich. Um diese wichtige Entscheidung auf eine möglichst objektive und solide Datenbasis zu stellen, sind in den letzten Jahren wertvolle Anhaltspunkte im Sinne einer allgemeinen Handlungsempfehlung bezüglich des perioperativen Managements entstanden. Hierzu hat auch die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) entsprechende Empfehlungen publiziert [295].

Die Tabelle ▶ Tab. 3.5 gibt Auskunft, welche Medikamente heute im Bereich der klassischen **DMARD-Therapie** für die Behand-

lung rheumatischer Erkrankungen Berücksichtigung finden und deshalb in die Überlegungen zum perioperativen Management Eingang finden müssen. Für die einzelnen Substanzen gibt es eine unterschiedliche Datenlage und daraus abgeleitete **Informationen bezüglich des perioperativen Vorgehens**. Sie unterscheiden sich dabei nicht nur im Wirkmechanismus und im Nebenwirkungsprofil, sondern z. T. auch erheblich in der Pharmakokinetik. So ist, sollte ein präoperatives Absetzen für erforderlich gehalten werden, besonders auch die Kenntnis der biologischen Halbwertszeit (orientierende Angaben siehe ▶ Tab. 3.5) von Belang. Unter den klassischen DMARD's ist v. a. das Leflunomid herauszuheben, welches wegen seines ausgeprägten enterohepatischen Kreislaufs sehr lange in relevanter Plasmakonzentration vorhanden ist. Von daher wird nach der Entscheidung zum Aussetzen um einen operativen Eingriff herum im Allgemeinen ein Auswaschverfahren erforderlich.

DMARD's

Im Einzelnen sind folgende Angaben zu bedenken.

Methotrexat

Methotrexat (MTX) ist das mit Abstand am häufigsten eingesetzte DMARD, welches sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen DMARD's und v. a. auch gemeinsam mit Biologika angewendet wird [210]. Es gilt heute als Goldstandard in der Therapie vieler Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, insbesondere der rheumatoiden Arthritis. Der Dosisbereich liegt bei einer einmal wöchentlichen Gabe von 7,5–30 mg bei oraler oder parenteraler Applikation [295]. Aufgrund der Studienlage geht man heute mehrheitlich davon aus, dass ein **Absetzen des Methotrexats perioperativ im Regelfall nicht erforderlich** ist [48] [295] [222] [446] [556]. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Infektionsrate bei Fortführung dieser DMARD-Therapie nicht signifikant ansteigt [295]. Kritisch zu betrachten ist dabei allerdings, dass die Studien heterogen bezüglich der verwendeten Dosis, der Begleitmedikation, der Art des operativen Eingriffs und auch der Definition einer Infektion sind [295].

Praxis



Die aktuellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) zielen orientierend auf eine perioperative Fortführung der MTX-Medikation bis zu einer Dosis von 20 mg pro Woche ab. Darüber hinaus und bei relevanten pulmonalen Begleiterkrankungen wird eine vorübergehende Dosisreduktion perioperativ zu erwägen sein.

Tab. 3.5 Wirkmechanismen der DMARD's.

DMARD	Wirkmechanismus	Halbwertszeit	Elimination
Methotrexat	Folsäurehemmung	ca. 3–10 Stunden	überwiegend renal
Leflunomid	Pyrimidin-Synthese-Hemmer Hemmung der Dihydroorotat-Dehydrogenase	ca. 2 Wochen	renal und hepatisch
Sulfasalazin	antibakteriell und entzündungshemmend	ca. 5–8 Stunden	renal und enteral
Azathioprin	immunsuppressiver Antimetabolit	ca. 3–5 Stunden	überwiegend renal
Chloroquin/Hydroxychloroquin	Hemmung von Komplement sowie von Antigen-Antikörper-Reaktionen	ca. 30–60 Tage	überwiegend hepatisch
Ciclosporin A	Hemmung zellvermittelter Reaktionen	ca. 6 Stunden	überwiegend hepatisch
Mycophenolat-Mofetil	Purin-Synthese-Hemmung (Inosinmonophosphatdehydrogenase-Hemmung)	ca. 16–18 Stunden	überwiegend renal

Leflunomid

Leflunomid gehört in die Gruppe der **Dihydroorotat-Dehydrogenase-hemmenden immunsuppressiven Medikamente**. Das Enzym Dihydroorotat-Dehydrogenase ist für die Synthese von Pyrimidinbausteinen unerlässlich. So inhibiert Leflunomid die De-novo-Pyrimidinsynthese. Es verdient für die perioperative Phase besondere Beachtung, da v. a. die **lange Halbwertszeit** eine lediglich kurzfristige Unterbrechung der Einnahme nicht sinnvoll erscheinen lässt. Nach eigenen Erfahrungen ist Leflunomid weniger wegen möglicher Infektionen als noch vielmehr wegen zunächst **aseptischer Wundheilungsstörungen perioperativ von Bedeutung**. Im späteren Verlauf der Wundheilung (erst nach einigen Tagen) fallen nicht selten atrophe Verhältnisse und Wundrandnekrosen auf, die auch den Boden für eine spätere Infektion bereiten können. Aus den genannten Gründen ist ein sehr differenziertes Vorgehen anzuraten.

Praxis

Bei niedrigem Infektionsrisiko und kleineren Eingriffen wird derzeit die Fortführung der Medikation empfohlen [295]. Bei größerem Infektionsrisiko bzw. bei größeren Eingriffen ist hingegen ein präoperatives Auswaschen anzuraten. Für dieses wird die Gabe von Colestyramin über 5 Tage (z. B. 3 x 8g) oder die Verwendung von Aktivkohle empfohlen. Man geht beim Auswaschen über diesen Zeitraum von einer deutlichen Reduktion des Plasmaspiegels aus [295]. Aus eigener praktischer Erfahrung empfehlen wir auch ein intensives Wundmonitoring, insbesondere in der späten Wundheilungsphase.

Azathioprin

Die Substanz Azathioprin wurde 1942 von Hitchings und Elion als Vorläufermedikament von 6-Mercaptopurin entdeckt [303]. Die Studienlage zu perioperativen Komplikationen hinsichtlich Infektion und Wundheilungsstörung ist ausgesprochen gering. Die Substanz hat eine **kurze Plasmahalbwertszeit** von wenigen Stunden, sodass schon durch eine kurze Pause von 1–2 Tagen präoperativ ein möglicher Effekt auf die o.g. Parameter weitgehend ausgeschlossen werden kann und die nur kurze Zeit der Therapieunterbrechung keine Exazerbation der rheumatischen Grunderkrankung befürchten lässt [295].

Sulfasalazin

Sulfasalazin besitzt nur eine vergleichsweise **geringe immunsuppressive Wirkung**. In einer Studie konnte sogar eine geringere Infektionsrate unter Sulfasalazin nachgewiesen werden. Bei **kurzer Halbwertszeit** von wenigen Stunden kann es perioperativ im Regelfall fortgeführt werden. Nur in Ausnahmefällen ist eine kurzzeitige Unterbrechung zu erwägen [265] [295].

Ciclosporin A

Ciclosporin A gehört zu den **calcineurin-hemmenden immunsuppressiven Medikamenten** und weist ebenso wie beispielsweise das Azathioprin eine nur **kurze Halbwertszeit** auf. Insofern wird es seitens der aktuellen DGRH-Empfehlungen identisch behandelt und bei entsprechender Gesamtkonstellation eine **kurze Therapiepause** von wenigen Tagen zu erwägen sein [295].

Mycophenolat-Mofetil

Die Muttersubstanz Mycophenolsäure wurde schon 1896 aus Maisbrühekulturen isoliert. Erst Ende der 1960er-Jahre erfuhr sie erneutes Interesse zunächst für die Onkologie, um zu Beginn der 1980er-Jahre als immunsuppressives Präparat angewendet zu werden. Die Substanz gehört zu den **Inosinmonophosphat-Dehydrogenase-hemmenden immunsuppressiven Medikamenten** und wirkt somit vorzugsweise über die Hemmung der De-novo-Purinsynthese. Ihre Halbwertszeit ist relativ kurz, weshalb es für die perioperative Phase dem Azathioprin und dem Ciclosporin vergleichbar zu beurteilen ist [295].

Chloroquin/Hydroxychloroquin

Die eher selten angewendete DMARD-Behandlung mit Hydroxychloroquin ist durch ihre **lange Halbwertszeit** in dem hier zu betrachtenden Zusammenhang bemerkenswert. Bezüglich perioperativer Komplikationen liegen keine ausreichend verlässlichen Daten vor. Da der immunsuppressive Effekt als vergleichsweise gering eingestuft wird und die lange Halbwertszeit ein präoperatives Absetzen ohnehin nicht sinnvoll erscheinen lässt, wird diese DMARD-Behandlung **perioperativ im Allgemeinen fortgeführt** [265] [295].

Merke

Eine gesonderte Betrachtung verdienen primär septische operative Eingriffe. Nach Ansicht des Autors sollten bei schon vorliegender Infektion DMARD-Therapien bis zu deren Sanierung unterbrochen werden, wenngleich dies z. B. im Rahmen von Endoprothesenwechseloperationen wegen Low-Grade-Infekten durchaus längere Phasen betreffen kann.

3.4 Wirbelsäule

3.4.1 Rheumatische Halswirbelsäule

R. Kothe

Einleitung

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine klassische entzündliche Erkrankung, die sich typischerweise primär durch den Befall der Hände und Füße auszeichnet. An der Wirbelsäule manifestiert sich der Entzündungsprozess v. a. an der Halswirbelsäule (HWS). Historische Angaben über die Häufigkeit des zervikalen Befalls bei der RA schwanken zwischen 42 % und 80 %. Aktuelle Studien zeigen dagegen, dass die zervikale Manifestation von unterschiedlichen klinischen Faktoren abhängt und die Angaben deshalb für das jeweilige Patientenkollektiv differenziert betrachtet werden müssen [379] [583].

Epidemiologie

In einer prospektiven Follow-up-Studie bei 140 Rheumapatienten ohne initiale HWS-Beteiligung zeigte sich nach mehr als 5 Jahren bei 43 % der Patienten eine zervikale Instabilität [583]. Die medikamentöse Behandlung innerhalb der Gruppe war aller-