

美国风湿病协会/美国髌/膝关节医师协会 《风湿免疫性疾病关节置换围手术期抗 风湿类药物管理指南》解读

刘立华 孙伟 高福强 李子荣

风湿免疫性疾病多属于全身性自身免疫性疾病,当累及髌/膝关节时,可导致严重的关节畸形、疼痛和功能障碍,常需采用全髌或全膝关节置换术(THA/TKA)。THA/TKA 成功的重点在于优化围手术期管理^[1],提高手术效果及安全性、降低手术风险、增加患者满意度,以达到快速康复的目的。风湿免疫性疾病多需长期应用免疫抑制剂,围手术期感染、脱位、再住院率及疾病活动复发等风险较高^[2-4];现阶段疾病“长程管理、达标治疗”的理念,逐渐渗透到多种风湿免疫性疾病的诊疗中,抗风湿类药物围手术期的管理是矫形外科医师在临床活动中所面临的棘手问题。美国风湿病协会(ACR)和美国髌/膝关节医师协会(AAHS)2017 年 6 月底联合发布了《风湿性疾病患者择期全髌/膝关节置换术围手术期抗风湿药物管理指南》^[5](以下简称《指南》)。现将《指南》关于抗风湿类药物围手术期管理的内容进行简要归纳与总结,作为临床实践参考。

一、《指南》制定背景

《指南》研究对象是成年类风湿性关节炎(RA)、脊柱关节炎(SpA)[包括强直性脊柱炎(AS)和银屑病性关节炎(PsA)]、幼年特发性关节炎(JIA)及系统性红斑狼疮(SLE)引起的髌/膝关节受累,需要择期行 THA/TKA 并术前应用抗风湿类药物的患者。SLE 患者分为重型和非重型,但 THA/TKA 手术适应证均明确。重型 SLE:重要脏器受累表现,包括治疗诱导缓解和巩固治疗两阶段:狼疮肾炎,中枢神经系统狼疮,严重溶血性贫血(血红蛋白 < 99 g/L),血小板减少 < 50 000/ml,血管炎(而不是轻度的皮肤血管炎),包括肺出血、心肌炎、狼疮性肺炎、严重肌炎(表现为肌无力)、狼疮肠炎(血管炎性)、狼疮性胰腺炎、胆囊炎、肝炎、蛋白丢失性肠病、吸收障碍、眶部炎症/肌炎、严重角膜炎、后葡萄膜炎、视网膜血管炎、严重巩膜炎、视神经炎、前部缺血性视神经病变。非重型 SLE 为除重型表现以外的 SLE。

由于缺乏直接可靠、高质量的随机对照试验数据,用于

评价围手术期抗风湿类药物与手术风险间关系的相应指标及循证医学证据缺乏。《指南》制定工作组通过对单纯使用抗风湿类药物改善病情非手术治疗患者、风湿性疾病 THA/TKA 围手术期不使用抗风湿类药物患者,严重不良事件分析发现:术区感染、非手术部位感染及疾病活动复发是重要的风险评价指标,而再住院率、死亡率及远期关节功能等为次要相关指标。《指南》对抗风湿类药物以外的手术影响因素未进行处理,包括适应证选择、假体选择、手术入路、合并症的处理,以及血栓风险及心血管风险的评估等。《指南》推荐小组采取不记名投票、80% 以上通过率及再讨论-投票的形式达成共识,最终确定了推荐内容。虽然《指南》建议多为有条件限制的推荐、循证医学证据等级中等以下,但仍有助于绝大多数患者围手术期用药的管理,以达到快速康复的目的。

二、基于药物分类的指南推荐

《指南》制定计划按照不同抗风湿药物及不同类疾病分类评价,但由于缺乏相应的循证医学证据,除 SLE 以外的疾病按照不同抗风湿类药物分类统一评价。Smolen 等^[6]将常用抗风湿类药物分为传统合成改善病情的抗风湿类药物(csDMARDs)、生物制剂改善病情的抗风湿类药物(bDMARDs)、靶向合成改善病情的抗风湿类药物(tsDMARDs)及糖皮质激素,其中生物制剂包括生物制剂和生物类似物。《指南》中用药管理主要针对上述药物,而非甾体类抗炎药物(NSAIDs)^[7-9]和植物药制剂^[7](雷公藤、白芍总苷等)用药及管理未在《指南》中涉及。

1. 《指南》对 csDMARDs 推荐意见:围手术期维持应用 csDMARDs,包括甲氨蝶呤、来氟米特、羟氯喹、柳氮磺胺吡啶,且不改变原用药剂量(表 1)。该推荐循证医学等级为中等以下,且基于围手术期感染的风险评价。文献系统回顾显示,与围手术期停用 csDMARDs 相比,继续使用 csDMARDs 可降低手术感染风险^[10-11]。虽有证据表明,围手术期继续应用 csDMARDs 不增加术后风湿性疾病活动复发的风险,但不作为围手术期用药指导依据。

2. 《指南》对 bDMARDs 推荐意见:建议术前停用所有的生物制剂;手术时间安排在不同类生物制剂最后一次用药周期结束之后;切口愈合(通常 14 d,局部无引流和缝合物,切口无明显红肿表现)且不存在非手术部位感染,即可恢复生物制剂应用(不同给药间隔、用药周期及手术时间,表 2)。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.19.016

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81372013,81672336);北京市自然科学基金(7174346)

作者单位:100029 北京协和医学院中日友好临床医学院(刘立华);北京中日友好医院骨科(孙伟、高福强、李子荣)

刘立华与孙伟对本文有同等贡献

通信作者:高福强,Email:gaofuqiang0604@163.com

相对于术后风湿类疾病的活动复发,围手术期感染的预防是术后关注的焦点。在非手术治疗的患者中,应用生物制剂治疗风湿类疾病增加深部感染和严重不良事件的风险^[12],且不同生物制剂间风险差异并不明显;在不同类型风湿性疾病患者中,关节置换术后感染相关的风险均不同程度增加^[4,13];此外,研究表明治疗剂量与感染风险间存在剂量相关性,相对于低剂量生物制剂,标准剂量及较高剂量使感染几率明显增加^[12]。相对于感染的风险增加,维持生物制剂应用所带来的益处相关数据缺乏。

表 1 改善病情抗风湿药:手术期间维持用药

制剂	给药间隔	维持/停用
甲氨蝶呤	每周一次	维持
柳氮磺胺吡啶	每日一次或两次	维持
羟氯喹	每日一次或两次	维持
来氟米特	每天	维持
多西环素	每天	维持

药物血清水平与对机体免疫功能的影响时限无相关性,《指南》建议根据患者使用药物类别、剂型及病情需要,在最后一次用药周期结束后实施手术。目前尚无直接、可靠的证据支持和规定生物制剂恢复用药的最佳时间。鉴于生物制剂用药预防标准规定严禁其用于存在活动性感染或高风险的情况(如切口未愈合),《指南》建议恢复用药以是否存在手术部位和非手术部位感染等临床指标作为判断标准。

表 2 生物制剂用药管理

制剂	给药间隔	预定手术时限 ^a
阿达木单抗	每周或每两周 1 次	2 或 3 周
依那西普	每周 1 次或 2 次	2 周
戈利木单抗	每 4 周(皮下给药)	5 周
	每 8 周(静脉给药)	9 周
英夫利昔单抗	每 4、6 或 8 周 1 次	5、7 或 9 周
阿巴西普	每月(静脉给药)1 次	5 周
	每周(皮下给药)1 次	2 周
赛妥珠单抗	每 2 或 4 周 1 次	3 或 5 周
利妥昔单抗	每隔 4~6 个月间隔 2 周给药	7 个月
托珠单抗	每周(皮下给药)1 次	2 周
	每 4 周(静脉给药)1 次	5 周
阿那白滞素	每天	2 d
苏金单抗	每 4 周	5 周
优特克单抗	每 12 周	13 周
贝利木单抗	每 4 周	5 周
托法替尼 ^b	每日 1 次或 2 次	最后 1 次给药后 7 d

注:^a 与最后 1 次给药时间相关;^b 术前 7 d 停药

3.《指南》对 tsDMARDs 推荐意见:建议术前至少 7 d 停用托法替尼(表 2)。在中重度 RA 患者中,托法替尼所致严重感染的风险与生物制剂相当^[14],且其为发生感染的独立

危险因素^[15]。由于托法替尼的生物半衰期较短,间接转化数据表明其用药后约 7 d,患者免疫抑制状态恢复正常;但该建议随研究深入有进一步调整的可能。对于恢复用药时间《指南》未提及,本文作者建议,托法替尼恢复用药时限与生物制剂原则类似。

4.《指南》对糖皮质激素推荐意见:建议继续应用术前每日用量,而不建议使用超生理剂量的应激剂量。围手术期糖皮质激素维持用药有助于维持血液动力学稳定,有利于降低感染的风险。

对于泼尼松龙剂量 < 16 mg/d 或等效剂量的患者,维持用药有助于维持血液动力学稳定,但该建议不适用于自幼儿发育阶段即应用糖皮质激素治疗的幼年特发性关节炎患者、原发性肾上腺机能不全者及原发性下丘脑病患者。与接受超生理剂量的应激剂量的患者相比,维持现有剂量对血液动力学稳定性的影响二者间无统计学差异^[16]。

根据疾病预防与控制中心的资料,连续应用泼尼松龙 20 mg/d 至少 14 d 后,机体免疫抑制将消退,相应的感染风险降低;而观察性研究表明,长期应用糖皮质激素 > 15 mg/d 关节置换者感染风险增加。因此,从预防感染的角度,对于选择性 THA/TKA 患者而言,最佳状态为接受泼尼松龙(或等效剂量) < 20 mg/d;尽可能维持术前每日应用剂量,而不是使用超生理剂量的应激剂量^[16]。

三、基于疾病病情分类的指南推荐

SLE 是一种高度异质性的复杂疾病^[17],多种自身抗体和多系统受累是其两个主要临床特征,常需对其病情活动度和轻重程度进行评估。SLE 主要治疗目标:维持长期缓解、低疾病活动度^[18],尽可能减少疾病相关或治疗相关的并发症,根本上改善患者生活质量。SLE 围手术期用药管理是临床医师棘手的问题,其疾病活动复发的风险大于感染的风险。

重型 SLE 推荐意见:围手术期维持甲氨蝶呤、霉酚酸酯、硫唑嘌呤、环孢霉素及他克莫司用量(表 3)。重型 SLE 患者围手术期用药管理经验匮乏,相关风险存在不确定性。间接证据表明,不同患者停用免疫抑制剂药物后,SLE 疾病活动复发的时限不同。《指南》小组建议围手术期继续应用此类药物,但特别指出须由风湿科医师针对不同患者进行个体化治疗。

表 3 重症系统性红斑狼疮用药:围手术期维持用药

制剂	给药间隔	维持/停用
霉酚酸酯	每日 2 次	维持
硫唑嘌呤	每日 1 次或 2 次	维持
环孢素	每日 2 次	维持
他克莫司	每日 2 次(静脉或口服)	维持

非重型 SLE 推荐意见:建议术前 1 周停用霉酚酸酯、硫唑嘌呤、环孢霉素及他克莫司(表 4)。对于非重型 SLE 患者,与药物相关的感染风险明确,故围手术期感染的预防重

于疾病活动复发的预防。《指南》小组建议术前 1 周停用此类药物以恢复患者的部分免疫功能,术后严密观察患者病情变化,预防切口愈合不良及感染等并发症,术后 3~5 d 患者病情稳定即可恢复用药。

表 4 非重症系统性红斑狼疮:术前 1 周停药

制剂	给药间隔	维持/停用
霉酚酸酯	每日 2 次	停用
硫唑嘌呤	每日 1 次或 2 次	停用
环孢素	每日 2 次	停用
他克莫司	每日 2 次(静脉或口服)	停用

四、展望

总之,《指南》是结合了现有文献资料、专家经验和患者意见的重要成果,其内容对临床医师和患者都具有指导意义,优化抗风湿类药物围手术期的管理有助于降低手术风险。然而,《指南》局限性在于缺乏高质量、直接的循证医学证据,且只针对围手术期抗风湿类药物相关的风险。这些不足及《指南》的更新有赖于更多资料搜集与整理、更多经验的积累,以及更深入的研究来解决。

参 考 文 献

- [1] 周宗科,翁习生,曲铁兵,等. 中国髋、膝关节置换术加速康复——围术期管理策略专家共识[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2016, 9(1):1-9. DOI:10.3969/j.issn.2095-9985.2016.01.001.
- [2] Lindeque B, Hartman Z, Noshchenko A, et al. Infection after primary total hip arthroplasty[J]. Orthopedics, 2014, 37(4):257-265. DOI:10.3928/01477447-20140401-08.
- [3] Chen J, Cui Y, Li X, et al. Risk factors for deep infection after total knee arthroplasty: a meta-analysis[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2013, 133(5):675-687. DOI:10.1007/s00402-013-1723-8.
- [4] Ravi B, Croxford R, Hollands S, et al. Increased risk of complications following total joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(2):254-263. DOI:10.1002/art.38231.
- [5] Goodman SM, Springer B, Guyatt G, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons guideline for the perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty[J]. J Arthroplasty, 2017, 32(9):2628-2638. DOI:10.1016/j.arth.2017.05.001.
- [6] Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(6):960-977. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-210715.
- [7] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(4):265-270. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2010.04.014.
- [8] 中华医学会风湿病学分会. 强直性脊柱炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(8):557-559. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2010.08.012.
- [9] 中华医学会风湿病学分会. 银屑病关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(9):631-633. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2010.09.012.
- [10] Grennan DM, Gray J, Loudon J, et al. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery[J]. Ann Rheum Dis, 2001, 60(3):214-217.
- [11] Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, et al. Examination of the risk of continuous leflunomide treatment on the incidence of infectious complications after joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis[J]. J Clin Rheumatol, 2003, 9(2):115-118. DOI:10.1097/01.RHU.0000062514.54375.bd.
- [12] Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet, 2015, 386(9990):258-265. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61704-9.
- [13] Lin JA, Liao CC, Lee YJ, et al. Adverse outcomes after major surgery in patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide population-based study[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(9):1646-1651. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-202758.
- [14] Strand V, Ahadiet S, French J, et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials[J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17:362. DOI:10.1186/s13075-015-0880-2.
- [15] Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ, et al. Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(11):2924-2937. DOI:10.1002/art.38779.
- [16] Somayaji R, Barnabe C, Martin L. Risk factors for infection following total joint arthroplasty in rheumatoid arthritis[J]. Open Rheumatol J, 2013, 7:119-124. DOI:10.2174/1874312920131210005.
- [17] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊断及治疗指南 中华医学会风湿病学分会[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(5):342-346. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2010.05.016.
- [18] Roberts AL, Rizzolo D. Systemic lupus erythematosus: an update on treat-to-target[J]. JAAPA, 2015, 28(9):22-28. DOI:10.1097/01.JAA.0000470432.76823.93.

(收稿日期:2017-12-10)

(本文编辑:霍永丰)