

Utsättning av antireumatiska läkemedel vid elektiv reumakirurgi

En översikt från Svensk Reumatologisk Förening 2017-03-09

Arbetsgrupp: Eva Baecklund*, Lena Innala*, Meliha C.Kapetanovic, Marika Kvarnström, Karolina Larsson, Kristina Wiberg* *huvudansvariga för detta dokument

Det är vanligt att uppehåll görs med antireumatisk behandling i samband med kirurgi. Underlaget för detta har granskats. Detta dokument är baserat på befintlig litteratur till och med januari 2017 (referenser sist i dokumentet). Vi har också tagit del av aktuell klinisk praxis via en förfrågan till landets verksamhetschefer inom reumatologi under hösten 2014.

Dokumentet omfattar användandet av syntetiska och biologiska immunmodulerande läkemedel i samband med elektiv reumakirurgi. Allmänt kan konstateras att det vetenskapliga underlaget är begränsat. De studier som finns av komplikationer kopplade till antireumatisk medicinering vid kirurgi är i huvudsak retrospektiva observationsstudier av patienter med reumatoid artrit som genomgått elektiva ortopedkirurgiska ingrepp av varierande typ. I dagsläget saknas randomiserade kontrollerade studier. Flertalet studier fokuserar på TNF-hämmare (adalimumab, etanercept och infliximab) samt metotrexat. Dokumentet ska ses som en översikt över området.

Skäl till läkemedelsuppehåll

De huvudsakliga skälen till uppehåll med antireumatisk terapi i samband med kirurgi är risker för 1. postoperativ infektion 2. försämrad läkningsprocess och 3. annan problematik perioperativt t.ex påverkad njur-, lever- eller blodbild eller risk för läkemedelsinteraktioner. Mot dessa risker som kan vara kopplade till den immunmodulerande behandlingen måste man väga risken för ökad sjukdomaktivitet i samband med terapiuppehåll som i sig också kan medföra ökad infektionsrisk, försämrad sårhäkning och försvårad mobilisering. Höga kortisondoser som terapialternativ vid ökad sjukdomsaktivitet postoperativt kan också vara ogynnsamt för infektionsrisk och sårhäkning.

Postoperativ infektionsrisk

Generellt har patienter med reumatisk sjukdom en ökad förekomst av postoperativa infektioner vid ortopedkirurgiska ingrepp jämfört med personer utan reumatisk sjukdom.

Studier av inverkan av läkemedelsbehandling på infektionsrisk har relativt samstämmigt inte kunnat påvisa någon säker generell riskökning kopplat till behandling med syntetiska antireumatiska läkemedel.

För biologiska läkemedel är bilden mer komplex. Under 2016 har tre metaanalyser publicerats som fokuserat på risken för postoperativa infektioner vid elektiv reumakirurgi hos TNF-hämmarbehandlade RA patienter (Clay et al, Goodman et al, Mabile et al). Alla tre påvisar en ungefärligen fördubblad risk för postoperativa infektioner jämfört med hos RA patienter som inte varit TNF-hämmarbehandlade före eller i anslutning till kirurgin.

Två av metaanalyserna utvärderade effekt av uppehåll/utsättning av TNF-hämmarbehandling före ingreppet. En visade en signifikant minskad risk efter utsättning jämfört med fortsatt TNF-hämmarbehandling och den andra kunde inte påvisa någon signifikant riskminskning vid

utsättning. Bedömningen av dessa resultat försvåras bl a av att man studerat olika typer av ingrepp och olika patientpopulationer som från början kan ha olika risk för infektion. Information om riskfaktorer som rökning och komorbiditet saknas i flertalet studier. Tidpunkt för och längd på uppehållet med TNF-hämmare varierar mellan studier och enskilda studier visar delvis motstridiga resultat. I en tidigare studie jämfördes förekomsten av postoperativ infektion efter reumakirurgi hos patienter som gjort uppehåll med TNF-hämmare mer än 5 halveringstider före ingrepp med uppehåll mindre än 5 halveringstider utan skillnad i infektionsförekomst (Ruyssen 2007). I en annan studie var risken för postoperativ infektion 10 gånger högre hos de som opererats inom doseringsintervall för en TNF-hämmare jämfört med om ingreppet skett efter uppehåll under minst ett doseringsintervall (Scherrer 2013).

Januari 2017 har en retrospektiv kohortstudie baserad på U.S. Medicare data publicerats (George et al) gällande patienter med RA, IBD, AS, psoriasisartrit eller psoriasis som behandlats med infliximab inom 6 månader före elektiv knä- eller höftartroplastik. Den visade ingen ökad risk för infektion som ledde till ny sjukhusvård inom 30 dagar (UVI exkluderade) eller protesinfektion inom ett år hos de som selekterats till att få infliximab inom 4 veckor före operation jämfört med längre uppehåll. Däremot var behandling med kortison mer än 10 mg/dag associerat med en ökad postoperativ infektionsrisk i denna studie. Vissa patienter med möjliga riskfaktorer för infektion var exkluderade från studien (t.ex patienter med ledinfektion sista året, proteskirurgi sista 6 mån).

För vissa biologiska läkemedel finns bara enstaka studier som belyser infektionsrisk vid elektiv reumakirurgi (abatacept, rituximab, tocilizumab) eller inga studier alls (belimumab, certrolizumab, golimumab, apremilast, sekukinumab, ustekinumab).

De rekommendationer som finns publicerade om antireumatisk terapi och elektiv kirurgi baserat på infektionsrisk rekommenderar uppehåll med biologiska läkemedel även om längden på rekommenderat uppehåll varierar i dessa.

Vår sammanvägda bedömning är att en ökad infektionsrisk i samband med elektiv reumakirurgi förefaller sannolik på gruppnivå hos patienter som behandlas med TNF-hämmare och kan i nuläget inte uteslutas hos patienter som behandlas med andra biologiska läkemedel. En anpassning av behandling med biologiska läkemedel i samband med kirurgi behöver övervägas där hänsyn tas till faktorer som typ av ingrepp och individuella riskfaktorer. Vid låg risk för infektion är rimligen, även om formella studier saknas, behovet av att anpassa doseringen av biologiska läkemedel också låg.

Vi föreslår att en individuell bedömning av infektionsrisk alltid görs inför kirurgi och denna kan innebära avsteg från nedanstående föreslagna generella rekommendationer. Faktorer som kopplats till ökad risk för postoperativ infektion hos patienter med reumatisk sjukdom är armbågs- och fotkirurgi, revisionsplastik, hög ålder, samtidig kortisonbehandling, ryggkirurgi med inopererat instrumentarium och tidigare hud- och sårinfektion. Komorbiditet och bakomliggande sjukdom/sjukdomsaktivitet och risk med terapiuppehåll måste också vägas in.

Påverkan på läkningsprocessen

Flertalet studier som utvärderat läkemedelseffekt på den postoperativa läkningsprocessen har inte kunnat påvisa försämrad sårhäkning kopplat till behandling med syntetiska eller biologiska immunmodulerande läkemedel. Undantag är cyklofosfamid och leflunomid där försämrad sårhäkning finns rapporterat. Det finns i nuläget inte tillräckligt underlag för att rekommendera generellt behandlingsuppehåll av detta skäl. En individuell bedömning får göras om sårhäkningskomplikation tillstöter.

Tocilizumab kan ha en särskilt ofördelaktig effekt på läkning av tarmmukosa som kan motivera längre uppehåll efter tarmkirurgi (omfattas inte av dessa rekommendationer).

Övrig problematik

Risk för annan postoperativ problematik (t.ex påverkad njur-, lever- eller blodbild eller risk för läkemedelsinteraktioner) måste bedömas individuellt. Vår uppfattning är att cyklofosfamid och klorambucil är två preparat som intar en särställning baserat på kraftig immunsuppressiv effekt och risk för toxicitet t.ex benmärgspåverkan, varför ett uppehåll med dessa preparat rekommenderas i samband med kirurgi.

Infektionsrisk: Principer för uppehållets längd

De vanligaste redovisade principerna som styr uppehållets längd *före* reumakirurgi är:

Uppehåll under perioperativ period (1 vecka före och 1 vecka efter ingrepp)

Uppehåll baserat på preparatets halveringstid (ofta 3-5 halveringstider)

Uppehåll baserat på doseringsintervall för preparatet

Vid tidpunkten för 5 halveringstider bedöms ett preparat i stort sett vara eliminerat ur kroppen, men detta kemiska mått behöver inte vara kopplat till preparatets biologiska effekter. För t.ex TNF-hämmare med en halveringstid på 10-14 dagar (certrolizumab, adalimumab, golimumab, infliximab) innebär ett uppehåll på 3-5 halveringstider att sista dos ska ges ca 30-70 dagar före planerat ingrepp.

Ett preparats doseringsintervall baseras på dos-responsstudier och relaterar till biotillgänglighet och biologisk effektid.

Detta dokument ansluter sig till principen om uppehåll före kirurgi baserat på preparatets doseringsintervall och koppling till klinisk effekt, dvs i allmänhet betydligt kortare uppehåll än om hänsyn tas till läkemedlets halveringstid.

Principen för återinsättning av läkemedel *efter* reumakirurgi är:

Återinsättning när risk för postoperativ infektion bedöms vara över (1-2 veckor efter ingrepp/vid sårhäkning)

Detta förfarande vid återinsättning efter kirurgi rapporteras väsentligen samstämmigt i litteraturen liksom från flertalet svenska reumatologenheter.

För rituximab (RTX) som ofta doseras med minst 6 månaders intervall kan kirurgi efter dosintervall bli praktiskt svår att alltid genomföra. I den studie som finns av RTX och förekomst av postinfektiös komplikation/infektion (franska AIR-registret) (Godot 2013) sågs

ingen koppling mellan tid sen senaste RTX-infusion och risk vid kirurgi som utfördes under det första året efter infusion. Infektionerna inträffade ofta dagar-närmsta veckorna efter ingreppet i median 6.4 mån (3.7-8.8 mån) efter senaste RTX-infusion. Inga uppgifter om betydelsen av återkomst av B-celler (vilket kan ta 6-12 mån efter behandling) eller förekomst av neutropeni redovisas. I andra studier förefaller medeltiden för ”late-onset neutropenia” vara ca 5 månader efter RTX-behandling, ibland med koppling till infektion, ibland inte. Vårt förslag är att man skjuter på kirurgi så långt det är rimligt efter senaste RTX-infusion utan att exakt tidsgräns kan anges. Bestämning av immunoglobulinnivåer kan övervägas hos högriskpatienter.

Rekommendation

Inför kirurgi görs alltid en individuell bedömning med sammanvägning av riskfaktorer för infektion, typ av ingrepp, risk för skov vid uppehåll mm som kan innebära avsteg från nedanstående generella rekommendation. En färsk kontroll av de laboratorieparametrar som är aktuella att följa för respektive preparat ska beaktas. Med låg infektionsrisk följer mindre behov av doseringsanpassning.

Syntetiska immunmodulerande läkemedel: Inget uppehåll. Undantag är cyklofosamid och klorambucil där rekommendationen är sista dos 1 vecka före ingrepp, återinsättning 1-2 veckor vid okomplicerat förlopp/ sårhäkning baserat på preparatens biverkningsprofil med risk för benmärgshämning mm. För leflunomid finns försämrad sårhäkning rapporterat vilket kan motivera längre uppehåll postoperativt.

Biologiska läkemedel: Ingrepp kan ske från tidpunkt för nästa planerade dos. Undantaget är rituximab där ingen exakt tidsgräns kan fastslås, men principen är ingrepp så långt som är rimligt från senaste dos. I normalfallet återinsättning 1-2 veckor efter ingrepp/vid sårhäkning för samtliga biologiska läkemedel.

Tabell över läkemedel som ingår i denna översikt, uppdelat i syntetiska och biologiska immunmodulerande läkemedel i alfabetisk ordning efter generiskt namn.

Syntetiska immunmodulerande läkemedel:				
Läkemedel	Ingen utsättning*	Sista dos före ingrepp ges minst x veckor (för anakinra x dagar) före ingrepp	Återinsättning 1-2 veckor efter ingrepp/sårläkning	Kommentar
Apremilast Otezla®				Inga studier finns. Allmänt låg infektionsrisk stödjer att utsättning ej behövs.
Azatioprin Azathioprin Actavis®, Azathioprin Orifarm®, Azatioprin Mylan®, Immunprin®, Imurel®	x			
Auranofin Ridaura®	x			
Ciklosporin Ciklosporin IVAX®, Sandimmun®, Sandimmun Neoral®	x			
Cyklofosfamid, infusion Sendoxan®				Individuellt ställningstagande. Situation där elektiv kirurgi ofta undviks.
Cyklofosfamid, tablett Sendoxan®		1v	x	Försämrad sårläkning finns rapporterat-kan motivera längre uppehåll postoperativt
Hydroxiklorokin Plaquenil®	x			
Klorokinfosfat Klorokinfosfat Recip®	x			
Klorambucil Leukeran®		1v	x	
Leflunomide Arava®	x			Försämrad sårläkning finns rapporterat- kan motivera längre uppehåll postoperativt
Metotrexat Ebetrex®, Methotrexate	x			

Orin®, Methotrexate Pfizer®, Methotrexate Teva®, Metoject®, Metotab®				
Mykofenolatmofetil CellCept®, Mykofenolatmofetil Actavis®	x			
Natriumaurotiomalat Myocrisin®	x			
Sulfasalazine Salazopyrin EN®, Sulfasalazine medac®	x			
Biologiska läkemedel:				
Abatacept Orencia® i.v.		4v	x	
Orencia® s.c.		1v	x	
Adalimumab Humira®		2v	x	
Anakinra Kineret®		1 d	x	
Belimumab Benlysta®		4 v	x	Inga studier finns
Certolizumab pegol Cimzia®		2v	x	Inga studier finns
Etanercept Enbrel®		1v	x	
Golimumab Simponi®		4 v	x	Inga studier finns
Infliximab Remicade®		8 v	x	
Rituximab Mabthera®		Så långt från infusion som är rimligt? >4 mån?	x	
Sekukinumab Cosentyx®				Inga studier finns. Allmänt låg infektionsrisk stödjer att utsättning ej behövs.
Tocilizumab RoActemra® i.v.		4v	x	
RoActemra® s.c.		1v	x	
Ustekinumab Stelara®				Inga studier finns Allmänt låg infektionsrisk stödjer att utsättning ej behövs.

* alternativt kan man överväga uppehåll operationsdygnet och till risken för omedelbara postoperativa komplikationer bedöms vara över

Referenser

- Abdulkader R, Dharmapalaiah C, Rose G, Shand LM, Clunie GP, Watts RA. Late-onset neutropenia in patients with rheumatoid arthritis after treatment with rituximab. *J Rheumatol*. 2014 May;41(5):858-61.
- Akkara Veetil BM, Bongartz T. Perioperative care for patients with rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 8(1):32-41.Review.
- Baek SH. Identification and preoperative optimization of risk factors to prevent periprosthetic joint infection. *World J Orthop*. 2014 Jul 18;5(3):362-7.
- Berthold E, Geborek P, Gülfe A. Continuation of TNF blockade in patients with inflammatory rheumatic disease. An observational study on surgical site infections in 1,596 elective orthopedic and hand surgery procedures. *Acta Orthop*. 2013 Oct;84(5):495-501.
- Bibbo C, Goldberg JW. Infectious and healing complications after elective orthopaedic foot and ankle surgery during tumor necrosis factor-alpha inhibition therapy. *Foot Ankle Int*. 2004 May;25(5):331-5.
- Bongartz T, Halligan CS, Osmon DR, Reinalda MS, Bamlet WR, Crowson CS, Hanssen AD, Matteson EL. Incidence and risk factors of prosthetic joint infection after total hip or knee replacement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Dec 15;59(12):1713-20.
- Breuer GS, Ehrenfeld M, Rosner I, Balbir-Gurman A, Zisman D, Oren S, Paran D. Late-onset neutropenia following rituximab treatment for rheumatologic conditions. *Clin Rheumatol*. 2014 Sep;33(9):1337-40.
- Clay M, Mazouyes A, Gilson M, Gaudin P, Baillet A. Risk of postoperative infections and the discontinuation of TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2016 Apr 22. S1297-319X(16)30004-5.
- Del Olmo L, Hernández B, Galindo-Izquierdo M, Tébar D, Balsa A, Carmona L. Peri-operative management of disease modifying anti-rheumatic drugs: recommendations based on a meta-analysis. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2012 Sep-Oct;56(5):393-412. Review.
- den Broeder AA, Creemers MC, Franssen J, de Jong E, de Rooij DJ, Wymenga A, de Waal-Malefijt M, van den Hoogen FH. Risk factors for surgical site infections and other complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis with special attention for anti-tumor necrosis factor: a large retrospective study. *J Rheumatol*. 2007 Apr;34(4):689-95.
- Escalante A, Beardmore TD. Risk factors for early wound complications after orthopedic surgery for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1995 Oct;22(10):1844-51.
- Fuerst M, Möhl H, Baumgärtel K, Rütger W. Leflunomide increases the risk of early healing complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopedic surgery. *Rheumatol Int*. 2006 Oct;26(12):1138-42.
- George MD, Baker JF, Yenchih Hsu J, Wu Q, Xie F, Chen L, Yun H, Curtis JR. Perioperative timing of infliximab and the risk of serious infection after elective hip and knee arthroplasty. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Jan 27. doi: 10.1002/acr.23209.
- Giles JT, Bartlett SJ, Gelber AC, Nanda S, Fontaine K, Ruffing V, Bathon JM. Tumor necrosis factor inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Apr 15;55(2):333-7.
- Gilson M, Gossec L, Mariette X, Gherissi D, Guyot MH, Berthelot JM, Wendling D, Michelet C, Dellamonica P, Tubach F, Dougados M, Salmon D. Risk factors for total joint arthroplasty infection in patients receiving tumor necrosis factor α -blockers: a case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R145.

Goodman SM, Menon I, Christos PJ, Smethurst R, Bykerk VP. Management of perioperative tumour necrosis factor α inhibitors in rheumatoid arthritis patients undergoing arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Mar;55(3):573-82.

Goodman SM. Rheumatoid arthritis: Perioperative management of biologics and DMARDs. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Jun;44(6):627-32.

Goodman SM. Optimizing perioperative outcomes for older patients with rheumatoid arthritis undergoing arthroplasty: emphasis on medication management. *Drugs Aging*. 2015 May;32(5):361-9.

Godot S, Gottenberg JE, Paternotte S, Pane I, Combe B, Sibilia J, Flipo RM, Schaeffer T, Ravaud P, Toussierot E, Berenbaum F, Mariette X, Wendling D, Sellam J. Safety of surgery after rituximab therapy in 133 patients with rheumatoid arthritis: data from the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Nov;65(11):1874-9.

Goh L, Jewell T, Laversuch C, Samanta A. Should anti-TNF therapy be discontinued in rheumatoid arthritis patients undergoing elective orthopaedic surgery? A systematic review of the evidence. *Rheumatol Int*. 2012 Jan;32(1):5-13.

Grennan DM, Gray J, Loudon J, Fear S. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis*. 2001 Mar;60(3):214-7.

Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y, Shioura T, Hayashi M, Kida D, Kaneko A, Eto Y, Ishiguro N. Influences of anti-tumour necrosis factor agents on postoperative recovery in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2010 May;29(5):495-500.

Hirao M, Hashimoto J, Tsuboi H, Nampei A, Nakahara H, Yoshio N, Mima T, Yoshikawa H, Nishimoto N. Laboratory and febrile features after joint surgery in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2009 May;68(5):654-7.

Härle P, Straub RH, Fleck M. Perioperative management of immunosuppression in rheumatic diseases--what to do? *Rheumatol Int*. 2010 Jun;30(8):999-1004. Review.

Iwasa T, Nakamura K, Ogino H, Itaba S, Akiho H, Okamoto R, Iboshi Y, Aso A, Murao H, Kanayama K, Ito T, Takayanagi R. Multiple ulcers in the small and large intestines occurred during tocilizumab therapy for rheumatoid arthritis. *Endoscopy*. 2011 Jan;43(1):70-2.

Jain A, Witbreuk M, Ball C, Nanchahal J. Influence of steroids and methotrexate on wound complications after elective rheumatoid hand and wrist surgery. *J Hand Surg Am*. 2002 May;27(3):449-55.

Johnson BK, Goodman SM, Alexiades MM, Figgie MP, Demmer RT, Mandl LA. Patterns and associated risk of perioperative use of anti-tumor necrosis factor in patients with rheumatoid arthritis undergoing total knee replacement. *J Rheumatol*. 2013 May;40(5):617-23.

Kawakami K, Ikari K, Kawamura K, Tsukahara S, Iwamoto T, Yano K, Sakuma Y, Tokita A, Momohara S. Complications and features after joint surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tumour necrosis factor-alpha blockers: perioperative interruption of tumour necrosis factor-alpha blockers decreases complications? *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Feb;49(2):341-7.

Koyama K, Ohba T, Ebata S, Haro H. Postoperative surgical infection after spinal surgery in Rheumatoid arthritis. *Orthopedics*. 2016 May 1;39(3):e430-3.

Krause ML, Matteson EL. Perioperative management of the patient with rheumatoid arthritis. *World J Orthop*. 2014 Jul 18;5(3):283-91. Review.

Loza E, Martinez-Lopez JA, Carmona L. A systematic review on the optimum management of the use of methotrexate in rheumatoid arthritis patients in the perioperative period to minimize perioperative morbidity and maintain disease control. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Sep-Oct;27(5):856-62. Review.

- Mabille C, Degboe Y, Constantin A, Barnetche T, Cantagrel A, Ruysse-Witrand A. Infectious risk associated to orthopaedic surgery for rheumatoid arthritis patients treated by anti-TNFalpha. *Joint Bone Spine*. 2016 Sep 20. S1297-319X(16)30134-8.
- Momohara S, Kawakami K, Iwamoto T, Yano K, Sakuma Y, Hiroshima R, Imamura H, Masuda I, Tokita A, Ikari K. Prosthetic joint infection after total hip or knee arthroplasty in rheumatoid arthritis patients treated with nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol*. 2011 Oct;21(5):469-75.
- Momohara S, Hashimoto J, Tsuboi H, Miyahara H, Nakagawa N, Kaneko A, Kondo N, Matsuno H, Wada T, Nonaka T, Kanbe K, Takagi H, Murasawa A, Matsubara T, Suguro T Analysis of perioperative clinical features and complications after orthopaedic surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in a real-world setting: results from the multicentre TOcilizumab in Perioperative Period (TOPP) study. *Mod Rheumatol*. 2013 May;23(3):440-9.
- Murata K, Yasuda T, Ito H, Yoshida M, Shimizu M, Nakamura T. Lack of increase in postoperative complications with low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopedic surgery. *Mod Rheumatol*. 2006;16(1):14-9.
- Morrison TA, Figgie M, Miller AO, Goodman SM. Periprosthetic joint infection in patients with inflammatory joint disease: a review of risk factors and current approaches to diagnosis and management. *HSS J*. 2013 Jul;9(2):183-94.
- Nishida K, Nasu Y, Hashizume K, Nakahara R, Ozawa M, Harada R, Machida T, Ozaki T. Abatacept management during the perioperative period in patients with rheumatoid arthritis: report on eight orthopaedic procedures. *Mod Rheumatol*. 2014 May;24(3):544-5.
- Pieringer H, Stuby U, Biesenbach G. Patients with Rheumatoid Arthritis Undergoing Surgery: How Should We Deal with Antirheumatic Treatment? *Sem Arthritis Rheum*. 2007; 36 (5): 278–86.
- Pieringer H, Stuby U, Biesenbach G. The place of methotrexate perioperatively in elective orthopedic surgeries in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008 Oct;27(10):1217-20.
- Pieringer H, Danninger K, Tzaribachev N, Böhler N, Pohanka E, Herold M. Patients with arthritis undergoing surgery: how should we manage tumour necrosis factor blocking agents perioperatively?-A systematic literature review. *Yonsei Med J*. 2013 Jan 1;54(1):253-7.
- Ravi B, Escott B, Shah PS, Jenkinson R, Chahal J, Bogoch E, Kreder H, Hawker G. A systematic review and meta-analysis comparing complications following total joint arthroplasty for rheumatoid arthritis versus for osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012 Dec;64(12):3839-49.
- Robert J. Thorsness, Warren C. Hammert. Perioperative Management of Rheumatoid Medications. *J Hand Surgery* 2012; 37(9):1928–31.
- Rosandich PA, Kelley JT 3rd, Conn DL. Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis in the era of biologic response modifiers. *Curr Opin Rheumatol*. 2004 May;16(3):192-8. Review.
- Ruysse-Witrand A, Gossec L, Salliot C, Luc M, Duclos M, Guignard S, Dougados M. Complication rates of 127 surgical procedures performed in rheumatic patients receiving tumor necrosis factor alpha blockers. *Clin Exp Rheumatol*. 2007 May-Jun;25(3):430-6.
- Scherrer CB, Mannion AF, Kyburz D, Vogt M, Kramers-de Quervain IA. Infection risk after orthopedic surgery in patients with inflammatory rheumatic diseases treated with immunosuppressive drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Dec;65(12):2032-40.
- Talwalkar SC, Grennan DM, Gray J, Johnson P, Hayton MJ Tumour necrosis factor alpha antagonists and early postoperative complications in patients with inflammatory joint disease undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis*. 2005 Apr;64(4):650-1.

Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, Hirose K, Ishima T, Ishii S. Examination of the risk of continuous leflunomide treatment on the incidence of infectious complications after joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2003 Apr;9(2):115-8.

Tebbutt N C, Giraud A S, Inglese M et al. Reciprocal regulation of gastrointestinal homeostasis by SHP2 and STAT-mediated trefoil gene activation in gp130 mutant mice. *Nat Med*. 2002; 8 1089-1097.

Wendling D, Balblanc JC, Brousse A, Lohse A, Lehuede G, Garbuio P, Toussirot E, Auge B, Jacques D. Surgery in patients receiving anti-tumour necrosis factor alpha treatment in rheumatoid arthritis: an observational study on 50 surgical procedures. *Ann Rheum Dis*. 2005 Sep;64(9):1378-9.

Wise DM. Suppressed wound healing in a patient with rheumatoid arthritis taking leflunomide (arava). *Perm J*. 2011 Fall;15(4):70-4.

Guidelines:

Ding T, Ledingham J, Luqmani R, Westlake S, Hyrich K, Lunt M, Kiely P, Bukhari M, Abernethy R, Bosworth A, Ostor A, Gadsby K, McKenna F, Finney D, Dixey J, Deighton C; Standards, Audit and Guidelines Working Group of BSR Clinical Affairs Committee; BHPR. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Nov;49(11):2217-9.

Malaviya AP, Ledingham J, Bloxham J, Bosworth A, Buch M, Choy E, Cope A, Isaacs J, Marshall D, Wright G, Ostör AJ; BSR Clinical Affairs Committee & Standards, Audit and Guidelines Working Group; BHPR. The 2013 BSR and BHPR guideline for the use of intravenous tocilizumab in the treatment of adult patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jul;53(7):1344-6.

Pham T, Claudepierre P, Deprez X, Fautrel B, Goupille P, Hilliquin P, Masson C, Morel J, Puéchal X, Saraux A, Schaefferbeke T, Mariette X, Sibilia J; Club Rhumatismes et Inflammation, French Society of Rheumatology. Anti-TNF alpha therapy and safety monitoring. Clinical tool guide elaborated by the Club Rhumatismes et Inflammations (CRI), section of the French Society of Rheumatology (Société Française de Rhumatologie, SFR). *Joint Bone Spine*. 2005 Jun;72 Suppl 1:S1-58.

Pham T, Bachelez H, Berthelot JM, Blacher J, Claudepierre P, Constantin A, Fautrel B, Gaujoux-Viala C, Goëb V, Gossec L, Goupille P, Guillaume-Czitrom S, Hachulla E, Lequerré T, Marolleau JP, Martinez V, Masson C, Mouthon L, Puéchal X, Richette P, Saraux A, Schaefferbeke T, Soubrier M, Viguier M, Vittecoq O, Wendling D, Mariette X, Sibilia J. Abatacept therapy and safety management. *Joint Bone Spine*. 2012 Mar;79 Suppl 1:3-84.

Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, Paulus HE, Mudano A, Pisu M, Elkins-Melton M, Outman R, Allison JJ, Suarez Almazor M, Bridges SL Jr, Chatham WW, Hochberg M, MacLean C, Mikuls T, Moreland LW, O'Dell J, Turkiewicz AM, Furst DE; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. 2008 Jun 15;59(6):762-84.

Singh 2012: Update ACR (inget om kirurgi)

Smolen 2013: Update EULAR (inget om kirurgi)

Ramiro literature review for EULAR 2013: (inget om kirurgi)