

## PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

## Biologická léčba a riziko komplikací v perioperačním období

Gimunová O.<sup>1</sup>, Bednařík O.<sup>2</sup>, Forejtová Š.<sup>3</sup><sup>1</sup>Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, FN Brno, LF MU<sup>2</sup>Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno, LF MU<sup>3</sup>Revmatologický ústav, Praha*Anest. intenziv. Med., 26, 2015, č. 3, s. 152–155*

## SOUHRN

Dosud není jednotný konsenzus, zda má být biologická léčba před plánovaným elektivním chirurgickým výkonem přerušována. Výsledky retrospektivních studií jsou značně nejednotné, neboť retrospektivní design studií i poměrně malý počet sledovaných jedinců značně limitují interpretaci jejich výsledků. Riziko vzniku infekce bývá nejvyšší na počátku biologické léčby. Současná doporučení se však kloní k přerušování biologické léčby v perioperačním období. V závěru práce autoři navrhuji, jak s biologickou léčbou zacházet před plánovanou operací.

## KLÍČOVÁ SLOVA

biologická léčba – perioperační období – infekce

## ABSTRACT

**Gimunová O., Bednařík O., Forejtová Š.: Biological treatment and the risk of perioperative complications**

So far, there is no consensus whether to stop biological treatment prior to elective surgery. The results of retrospective studies are very heterogeneous, because the retrospective study design and the relatively small numbers of individuals studied considerably limit the interpretation of the data. The risk of infection is greatest at the beginning of the administration of biological treatment. Current recommendations are in favour of interrupting biological treatment in the perioperative period. We present a recommendation on the management of biological treatment before surgery.

## KEYWORDS

biological treatment – perioperative period – infection

## ÚVOD

Výsledek operačního výkonu a průběh perioperačního období mohou ovlivnit i léčebné postupy, jako je např. biologická léčba. Biologickou léčbou obecně rozumíme podávání látek, které jsou vyráběny cíleně biotechnologicky. Biologika příznivě zasahují do imunitního systému nemocného přesně tam, kde je to vzhledem k mechanismům vzniku nemoci třeba. Největší překážkou většího rozšíření biologické léčby jsou enormní ceny dnes dostupných preparátů. Biologická léčba se uplatňuje hlavně v onkologii a v rámci léčby autoimunitních chorob. Počet pacientů na biologické léčbě postupně narůstá.

nitních chorob. Počet pacientů na biologické léčbě postupně narůstá.

Jaký však má být přístup anesteziologa v rámci předanestetické vizity pacienta, u kterého probíhá biologická léčba? Má se snažit kontaktovat lékaře, který biologickou léčbu řídí a informovat ho o připravovaném operačním výkonu pacienta? Neměl by to být úkol ošetřujícího lékaře-chirurga? Pokud se nedaří spojit se se specializovaným lékařem, který biologickou léčbu zavedl, je vhodné elektivní výkon odložit? Mají anesteziologové a chirurgové požadovat v rámci interního předoperačního vyšetření i písem-

né vyjádření specializovaného lékaře stran biologické léčby v perioperačním období?

Pacienti většinou o rizicích biologické léčby v perioperačním období nejsou informováni. V současné době se již ale objevují informované souhlasy pro biologickou léčbu, kde je doporučována návštěva specializovaného lékaře před operačním výkonem. Pacienti si ale toto doporučení nemusí zapamatovat.

### BIOLOGICKÁ LÉČBA V ONKOLOGII

V léčbě solidních nádorů se v posledních letech stále více používá tzv. cílená léčba (targeted therapy). Jde o pojmenování protinádorových léků účinkujících jinak než klasická cytostatika, která necíleně poškozují nukleové kyseliny. Tyto nové léky většinou zasahují na úrovni regulačních a signálních proteinů. Spolu s biologickou léčbou vytváří chemoterapie účinný léčebný mechanismus, který prodlužuje přežití pacientů s nádorovým onemocněním.

Biologickou léčbu v onkologii představují:

1. monoklonální protilátky: trastuzumab (Herceptin), cetuximab (Erbix), Panitumumab (Vectibix), pertuzumab (Perjeta), ipilimumab (Yervoy)
2. inhibitory tyrosinkináz: gefitinib (Iressa), erlotinib (Tarceva), lapatinib (Tyverb)
3. c-Kit tyrosinkinázové inhibitory: imatinib (Glivec)
4. tyrosinkinázové inhibitory VEGFR (vaskulárních endoteliálních růstových faktorů): sunitinib (Sutent), pazopanib (Votrient), regorafenib (Stivarga), axitinib (Inlyta)
5. inhibitory kinázy Raf: sorafenib (Nexavar), vemurafenib (Zelboraf)
6. inhibitory mTOR: temsirolimus (Torisel), everolimus (Afinitor)
7. antiangiogenní léčba: bevacizumab (Avastin), aflibercept (Zaltrap)
8. léky se zvláštním mechanismem účinku: trabectedin (Yondelis)

Biologická léčba v onkologii je finančně hodně nákladná. Vzhledem k tomu je její indikace a aplikace vázána na komplexní onkologická centra, mezi která patří i centrum ve FN Brno.

S podáváním biologické léčby v kombinaci s chemoterapií se setkáme prakticky u všech nemocných s diagnózou solidního nádoru, hlavně ve IV. klinickém stadiu nemoci – tedy u pacientů s diseminovaným onemocněním. Nejčastěji u pacientů s karcinomem prsu, tlustého střeva a konečníku, karcinomem plic, ledviny, vaječníku, také u nemocných s maligním melanomem.

Z hlediska plánovaných operačních výkonů (i drobných – např. zavedení centrálního žilního portu) jsou nejrizikovější antiangiogenní léky (Avastin, Zaltrap). Mohou způsobit nejen hypertenzi, arteriální trombembolii, proteinurii, ale hlavně krvá-

cení, zhoršené hojení ran, píštěle, perforace střeva, městnavé srdeční selhání. Za bezpečné se z hlediska operačního výkonu považuje období 4–6 týdnů od aplikace těchto léků, a to před výkonem i po něm.

Je nutné zdůraznit, že v případě biologické léčby jde o systémovou onkologickou léčbu se signifikantní toxicitou. Například kardiotoxicita – městnavé srdeční selhání, asymptomatická kardiální dysfunkce, ischemie, prodloužení QT intervalu se mohou objevit u Herceptinu, Perjety, Zaltarpu, Tyverbu, Nexavaru, Sunitinibu, Erbituxu. U řady dalších léků se můžeme setkat s hepatotoxicitou, poruchami funkce štítné žlázy – hlavně ve smyslu hypotyreózy.

Součástí interního předoperačního vyšetření a anesteziologického vyšetření před plánovanou operací u onkologických pacientů by měla být cílená otázka, zda pacienti dostávají biologickou léčbu. V případě kladné odpovědi by mělo být indikováno vyjádření onkologa ohledně biologické léčby v perioperačním období.

### BIOLOGICKÁ LÉČBA V GASTROENTEROLOGII

Biologická léčba se uplatňuje hlavně u Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy.

Podle převažujícího mechanismu účinku můžeme biologickou léčbu, která se používá u těchto onemocnění, rozdělit do tří skupin:

1. látky inhibující prozáněťové cytokiny (TNF- $\alpha$ ), kam patří např. infliximab, adalimumab, golimumab;
2. inhibitory adhezivních molekul, např. natalizumab – převážně v rámci klinických studií;
3. další biologické léky, např. interleukin 10, interleukin 11, interferon beta – také převážně v rámci klinických studií.

Jednoznačným důvodem k zahájení této léčby je Crohnova choroba a ulcerózní kolitida nereagující na předcházející léčbu kortikosteroidy, imunosupresivy a antibiotiky, dále se také zařazují nemocní s některými extraintestinálními komplikacemi choroby.

Před operačními výkony gastrointestinálního traktu u těchto onemocnění bývá biologická léčba přerušena. Jiná situace je u operačního výkonu mimo gastrointestinální trakt, kdy stabilizovaný pacient na biologické léčbě je v remisi.

### BIOLOGICKÁ LÉČBA V REVματοLOGII

Důležitou součástí perioperační péče u pacientů se zánětlivými revmatickými onemocněními je mimo jiné i úprava jejich terapie antirevmatiky v předoperačním i pooperačním období. Imunosupresivní léčba by mohla potenciálně ohrožovat pacienta v pooperačním období, kdy imunosupresivní účinek léků může mít vliv na zvýšený počet infekčních komplikací a tím i na zhoršený průběh hojení ran. Naopak vysazení imunosupresivní léčby zpravidla

vede ke zhoršení aktivity onemocnění, což zhoršuje průběh mobilizace a rehabilitace po operaci a to má pak negativní vliv i na celkový výsledek ortopedického výkonu.

Z kontrolovaných observačních studií vyplývá, že revmatoidní artritida (RA) sama o sobě zvyšuje riziko vzniku vážné infekce přibližně 2krát v porovnání s normální populací [1]. Riziko dále zvyšují komorbidity, jako je chronická obstrukční choroba bronchopulmonální, diabetes mellitus, chronické onemocnění ledvin a další.

Bylo zjištěno, že přibližně jedna čtvrtina pacientů s revmatoidní artritidou potřebuje během prvních dvou dekád nemoci chirurgický výkon na kloubech. Dále bylo prokázáno, že počet chirurgických výkonů na kloubech kulminoval v roce 1990 a od té doby má sestupnou tendenci, především v důsledku účinné léčby revmatoidní artritidy. Terapie biologickými léky znamená převrat v léčbě revmatoidní artritidy, ankylozující spondylitidy, psoriatické artritidy i juvenilní idiopatické artritidy. Bylo prokázáno, že biologika významně ovlivňují průběh těchto zánětlivých revmatických onemocnění, neboť u nich snižují výrazné aktivitu. Redukují jednak subjektivní potíže nemocného a současně významně ovlivňují i systémové příznaky onemocnění. Kromě toho má biologická léčba schopnost snižovat i výskyt extra-artikulárních příznaků (např. oční, kožní či střevní manifestace, vaskulitidu, plicní postižení, rozvoj amyloidózy atd). V neposlední řadě tato léčba přispívá ke zlepšení funkčních schopností pacientů a zvyšuje významně jejich kvalitu života. U řady pacientů tak biologika vedou k navození úplné remise onemocnění. U revmatoidní artritidy i psoriatické artritidy bylo prokázáno, že biologická léčba vede ke zpomalení či zástavě rentgenové progresy. Z výsledků klinických studií a sledování na úrovni národních registrů biologické léčby bylo ověřeno, že tato léčba významně redukuje celkové ekonomické náklady na onemocnění, protože šetří druhotné náklady ve zdravotnictví i sociální sféře, zvyšuje také schopnost postižených jedinců účastnit se pracovního procesu a zlepšuje jejich soběstačnost.

Nejvíce zkušeností s léčbou v perioperačním období je dosud se skupinou léků, které blokují tumor nekrotizující faktor a (TNF $\alpha$ ).

V současné době máme v České republice možnost podávat 5 antagonistů tumor-nekrotizujícího faktoru a (tzv. anti-TNFa), a to infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab a etanercept. K dispozici máme i protilátku proti B-buňkám typu CD-20 rituximab, dále pak abatacept, který zabraňuje aktivaci T-lymfocytů, a konečně humanizovanou monoklonální protilátku proti receptoru pro interleukin-6 tocilizumab. Vzhledem k tomu, že doposud neexistuje dostatek kontrolovaných studií u lidí, které by hodnotily vliv biologické léčby na vývoj infekčních

pooperačních komplikací, jsou stále vedeny diskuse, zda a na jak dlouho má být biologická léčba v perioperačním období přerušena. Nevýhodou je, že většina studií u pacientů s revmatoidní artritidou zahrnuje malé množství pacientů a studie jsou převážně retrospektivní. Největší počet klinických hodnocení byl proveden u infliximabu, kdy byl retrospektivně sledován jeho vliv na pooperační průběh jednak u pacientů s Crohnovou chorobou (CD), jednak u pacientů s revmatickými zánětlivými onemocněními. Výsledky těchto retrospektivních studií jsou nejednotné, většina z nich ale neprokázala zvýšený výskyt infekcí v perioperačním období. Nové zkušenosti však přicházejí z národních registrů, které sledují účinnost a bezpečnost podávání biologické léčby u jednotlivých diagnóz.

Z retrospektivních a randomizovaných klinických studií a z dat vycházejících z národních registrů nebylo jednoduché udělat jednotné návody jak vysazovat biologickou léčbu v perioperačním období [2]. Riziko vzniku infekce závisí mimo jiné i na typu operace, kterou pacient podstupuje, roli hrají i další rizikové faktory, jako je diabetes mellitus, plicní nebo ledvinné onemocnění a hladina albuminu [3]. Je také známo, že perioperační přerušení anti-TNFa terapie vede ke vzplanutí aktivity onemocnění, riziko infekcí pak mimo jiné zvyšuje např. přídatné navýšení dávky kortikoidů. Bylo též prokázáno, že zvýšení samotné aktivity revmatoidní artritidy může přispívat ke zhoršení rizika infekcí po ortopedických operačních výkonech. Kromě toho je známo, že dlouhodobější přerušení biologické léčby může vést k tvorbě protilátek proti jednotlivým preparátům, což může zvyšovat například výskyt nežádoucích infuzních reakcí, nebo může mít za následek snížení účinnosti této terapie. Dříve bylo doporučováno vynechávat anti-TNFa léčbu před plánovaným výkonem podle délky biologického poločasu daného preparátu. Pokud se jednalo o sterilní elektivní výkon, bylo doporučováno vynechat anti-TNFa po dobu 2 biologických poločasů. Pokud se plánovala operace s vyšším rizikem infekce, doporučovalo se vynechat anti-TNFa terapii po dobu 5 biologických poločasů. Vzhledem k tomu, že dosavadní zkušenosti jednoznačně nesvědčí pro vyšší riziko vzniku perioperačních infekčních komplikací u pacientů léčených biologickou léčbou, doporučená doba vysazení před operací byla v poslední době zkrácena.

V současné době se doporučuje v České republice vynechat anti-TNFa terapii v předoperačním období alespoň na jeden cyklus (tj. nejméně 1 týden pro etanercept, 2 týdny pro adalimumab a 6–8 týdnů pro infliximab). Obdobná je řada dalších evropských i mimoevropských doporučení, z nichž většina se shoduje na dočasném vysazení biologické léčby před operací, a to po dobu 1 týdnu až 2 měsíců pro anti-TNFa, abatacept a tocilizumab.



V případě zubního ošetření s rizikem infekce (absces, extrakce zubu atd.) je doporučováno preventivní podávání antibiotik.

Stejně tak do současné doby neexistují klinická data o pooperačních komplikacích u pacientů po aplikaci rituximabu. Obecně je doporučováno provádět plánovaný elektivní výkon až po návratu B-buněk (CD19) k normě, což v některých případech může trvat až rok. Pokud je ale z nějakého důvodu operační výkon nutno provést, předcházející podání rituximabu není kontraindikací k výkonu.

Také pro abatacept nejsou do současné doby jasná klinická data, která by hodnotila riziko vzniku infekčních komplikací při operacích. Postup před operačním výkonem je tedy podle návodů České revmatologické společnosti stejný jako u anti-TNFa léků, tedy doporučuje se abatacept vynechat alespoň jeden cyklus před plánovaným výkonem.

Co se týče tocilizumabu, podle současného doporučení není vhodné provádět chirurgický výkon v průběhu léčby tocilizumabem, případně je možno operovat až po 14 dnech po poslední dávce.

## ZÁVĚR

Poznatky o vývoji infekčních komplikací v perioperačním období u pacientů s biologickou léčbou vycházejí jednak z klinických, většinou retrospektivních studií, a dále z národních registrů biologické léčby. Vždy však musí být uplatňován přísně individuální přístup k nemocnému, a to s ohledem na typ operace, daný preparát, na další rizikové faktory u nemocného, které mohou přispívat k horšímu hojení. V neposlední řadě je nutno brát v úvahu i riziko vzplanutí onemocnění po vysazení biologické léčby. Musí být pak vyhodnocen poměr rizika vysazení této biologické léčby k riziku vzniku peripoperačních infekčních komplikací. Nicméně jsou potřebné další přesvědčivé důkazy o vlivu různých typů biologické léčby na průběh perioperačního období, což vyžaduje další výzkum, který by hodnotil jejich efekt a toxicitu během operačního výkonu a po operačním výkonu. A biologická léčba začíná pronikat i do dalších medicínských oborů.

Situace může být pro anesteziology ještě složitější, když se u revmatologických pacientů biologická léčba v některých případech kombinuje s jinými léky, např. metotrexátem. Ve všech případech je ale nutné pacienty, kteří byli a jsou léčeni biologickými léky, v perioperačním období velmi pečlivě monitorovat a po možných infekčních komplikacích aktivně pátrat. Anesteziologové by měli věnovat větší pozornost pacientům na biologické léčbě a zvážit nutnost písemného vyjádření specializovaného lékaře stran biologické léčby v perioperačním období. Toto vyjádření by mělo být k dispozici u pacientů v klinických studiích s biologickou léčbou.

Pro anesteziology a jejich pacienty v anesteziologické ambulanci je velmi náročné tuto problematiku zvládnout den před operačním výkonem. Je proto výhodou, když se předanestetické vyšetření v anesteziologické ambulanci provádí několik dní před plánovaným operačním výkonem.

Biologická léčba v různých oborech je velmi komplikovaná a není náplní práce anesteziologa ji řídit v perioperačním období. Chirurgové z různých oborů, kteří jsou ošetřujícími lékaři pacientů v perioperačním období, tuto problematiku také samozřejmě detailně neznají, i když by termín operačního výkonu měli přizpůsobit době případného adekvátního vysazení biologické léčby.

Informované souhlasy s biologickou léčbou většinou nezahrnují problematiku perioperačního období. Určitým řešením by bylo zařadit tuto problematiku do všech informovaných souhlasů s biologickou léčbou. Bylo by výhodou, kdyby každý pacient kontaktoval svého lékaře před elektivním operačním výkonem ohledně případného přerušení biologické léčby. Tato odpovědnost by se neměla v žádném případě přenášet na anesteziologa, který se většinou setkává s pacientem krátce před plánovaným operačním výkonem. Pokud se jedná o emergentní operační výkon, ošetřující lékař pacienta v pooperačním období by měl řešit také problematiku další biologické léčby se specializovaným odborníkem v bezprostředním pooperačním období.

## LITERATURA

1. Doran, M. F., Crowson, C. S., Pond, G. R., O'Fallon, W. M., Gabriel, S. E. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: A population-based study. *Arthritis Rheum.*, 2002, 46, p. 2287–2293.
2. 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, 32, p. 5–13.
3. Listing, J., Gerhold, K., Zink, A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology*, 2013, 52, p. 53–61.

Do redakce došlo dne 18. 1. 2015.

Do tisku přijato dne 15. 3. 2015.

Adresa pro korespondenci:

**MUDr. Olga Gimunová, Ph.D.**

KARIM FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: ogimunova@fnbrno.cz