
PŮVODNÍ PRÁCE

Doporučení České reumatologické společnosti pro monitorování bezpečnosti léčby revmatoidní artritidy

Šedová L.¹, Štolfa J.¹, Horák P.², Pavelka K.¹

¹Revmatologický ústav, Praha, ²III. interní klinika FN a LF UP Olomouc

Souhrn

Článek navazuje na doporučení České Reumatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy, která se zabývá strategií a účinností terapeutických postupů. Zde se pojednává o způsobu monitorování bezpečnosti léčby jak preparáty ze skupiny DMARDs (disease modifying drugs), tak i nesteroidními antirevmatiky. Článek je rozdělen podle jednotlivých preparátů. U DMARDs je uvedena jejich hlavní toxicita, u nesteroidních antirevmatik analyzována toxicita gastrointestinální, kardiovaskulární, renální a další. s poznámkami ke koxibům. Vždy jsou uvedeny nutné testy a kontroly před zahájením léčby a pravidelné periodické kontroly během léčby. Nechybí ani poznámky ke graviditě, laktaci a základnímu očkování. V poslední části je zmiňována také předoperační příprava pacientů s revmatoidní artritidou.

Klíčová slova: bezpečnost léčby revmatoidní artritidy, toxicita DMARDs, NSA, gravidita, laktace, předoperační příprava

Summary

Šedová L., Štolfa J., Horák P., Pavelka K.: The Czech Rheumatological Society recommendations for monitoring the treatment safety in rheumatoid arthritis

The report follows the Czech Rheumatological Society recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis, which deal with the strategy and efficacy of treatment approaches. Herein, we deal with ways of monitoring the treatment safety with agents from the DMARDs group (disease modifying antirheumatic drugs), as well as nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The report is divided according to particular agents. In DMARDs, their main toxicity is analysed with special notes to coxibs. The necessary tests prior to the start of treatment and regular periodic follow-ups during the treatment are listed. Notes to pregnancy, lactation and basic vaccinations are presented, as well. In the last part, the pre-operative preparation of patients with rheumatoid arthritis is mentioned.

Key words: treatment safety in rheumatoid arthritis, toxicity of DMARDs, NSAIDs, pregnancy, lactation, pre-operative preparation

Čes. Reumatol., 17, 2009, No. 1, p. 4–15.

Nutnost časně a agresivní léčby revmatoidní artritidy je již široce akceptována. Chorobu modifikující léky (disease modifying drugs – DMARDs) a biologika jsou pilíři této terapie. Zasahují do imunopatologických dějů choroby, snižují reaktanty akutní fáze a zpomalují nebo zastavují rentgenovou progresi.

Chorobu modifikující léčba má být časná, kontinuální a v indikovaných případech kombinovaná. Léčbu doplňují glukokortikoidy a nesteroidní antirevmatika.

Jako klíčové se jeví najít rovnováhu mezi intenzivní terapií a její bezpečností. Intenzivní terapie musí jít proto rukou v ruce s důsledným monitorováním nežádoucích účinků podaných preparátů.

Doporučení České reumatologické společnosti pro monitorování bezpečnosti DMARDs při léčbě revmatoidní artritidy

V současné době jsou nejčastěji používanými DMARDs antimalarika, sulfasalazin, metotrexát, leflunomid a cyklosporin A.

Antimalarika

Hlavním nežádoucím účinkem je retinopatie.

Ostatní méně závažné nežádoucí účinky jsou dyspepsie, myopatie, rozmazané vidění a poruchy akomodace, kožní pigmentace a periferní neuropatie.

Dávkování

- Hydroxychlorochin 400 mg denně s možnou de-trakcí na udržovací dávku 200 mg denně. Maximální dávka by neměla překračovat 6,5 mg/kg/den.
- Chlorochin 250 mg denně Maximální dávka by neměla překračovat 3 mg/kg/den.

Vyšetření před zahájením léčby

Krevní obraz a diferenciální krevní obraz, urea, kreatinin, iontogram, transaminázy, moč a sediment.

Oftalmologické vyšetření.

Pravidelné kontroly

Kontroly dle úrovně rizika retinopatie (tab. 1 a 2) (1).

Tab. 1. Kritéria pro posouzení rizika vzniku retinopatie.

	<u>Nízké riziko</u>	<u>Vysoké riziko</u>
Dávka	< 6,5 mg/kg HCQ < 3 mg/kg CHQ	> 6,5 mg/kg HCQ > 3 mg/kg CHQ
Délka aplikace	< 5 let	> 5 let
Habitus	štíhlý	vysoký podíl tělesného tuku
Ledvinné/jater. onemocnění	žádné	přítomné
Konkomitující retinální onem.	žádné	přítomné
Věk	< 60 let	> 60 let

Dle Americké oftalmologické společnosti, 2002. HCQ - hydroxychlorochin, CHQ- chlorochin

Tab. 2. Frekvence oftalmologických kontrol u léčby antimalariky dle úrovně rizika.

Nízké riziko:	do 30 let jednou za pět let do 40 let dvakrát za pět let do 65 let každé 2 až 4 roky nad 65 let jednou ročně
Vysoké riziko:	jednou ročně

Při zhoršení zraku zastavit medikaci a odeslat k oftalmologovi.

Léčbu trvající déle než 5 let konzultovat s oftalmologem (2).

Opatření při nežádoucích účincích

- Při údajích o neostrém nebo rozmazaném vidění je nutné přerušit léčbu a odeslat k oftalmologovi.
- Pokud pacient potřebuje léčbu déle než 5 let nutno konzultovat s oftalmologem.
- Občasná nauzea nebo mírný průjem ustupují v průběhu terapie. Při závažných příznacích nutno přerušit léčbu.

Zvláštní upozornění

- Pacienty je třeba vyzvat, aby aktivně oznámili každé zhoršení zraku.
- Antimalarika lze podávat během těhotenství, nedoporučují se během kojení (3).
- Vakcinace není omezena.

Sulfasalazin

Hlavním nežádoucím účinkem je myelotoxicita, která se vyskytuje nejčastěji v prvním půlroce léčby (4).

Ostatní méně závažné nežádoucí účinky jsou kožní raš a fotosenzitivita, cefalea, změny nálady, dyspepsie, elevace jaterních parametrů, vertigo, tinitus (5).

Dávkování

Zahajovací dávka je 500 mg denně.

Postupně se dávka zvyšuje o 500 mg týdně do 2–3 g denně.

Vyšetření před zahájením léčby

Krevní obraz a diferenciální krevní obraz, urea, kreatinin, iontogram, transaminázy, moč a sediment.

Nutné ověřit alergickou anamnézu vůči sulfonamidům, což je kontraindikací zahájení terapie.

Pravidelné kontroly

Krevní obraz, diferenciální krevní obraz a transaminázy každý měsíc první trimestr, dále jednou za trimestr. Po roce na stabilní dávce a pokud nejsou přítomné patologické nálezy možno snížit frekvenci na jednou za půl roku.

Při zvýšení dávky opět je nutná kontrola za měsíc, dále lze pokračovat dle předchozího schématu.

Při každé kontrole nutná cílená otázka na kožní raš a ústní ulcerace.

Další kontroly

Moč a sediment, urea, kreatinin a iontogram dvakrát ročně.

FW a CRP k hodnocení aktivity choroby.

Opatření při nežádoucích účincích

- Při poklesu počtu leukocytů pod 3,5 tis., neutrofilů pod 2 tis. a trombocytů pod 150 tis. přerušit léčbu. Po normalizaci nálezu zkusit nižší dávku.
- Při dvojnásobném a vyšším zvýšení AST a/nebo ALT přerušit léčbu a po normalizaci nálezu zkusit nižší dávku.
- Při zvětšení objemu erytrocytů (MCV) nad 105 fl přerušit léčbu a kontrolovat hladiny vitaminů B12 a kyseliny listové. V případě nedostatečných hladin těchto vitaminů zkusit suplementaci a znovu nasadit léčbu za častějších kontrol.
- Při mírné gastrointestinální intoleranci nebo cefalee redukovat dávku event. zkusit antiemetika. Tyto příznaky jsou často přechodné. Při závažné intoleranci je nutné přerušit léčbu.
- Při závažné bolesti v krku přerušit léčbu a zkontrolovat krevní obraz.
- Při generalizovaném raši přerušit léčbu a urgentně kontaktovat dermatologa.
- Při ústních ulceracích přerušit léčbu a po zhojení zkusit nižší dávku.
- Při abnormální tvorbě hematomů, při spontánním nebo nadměrném krvácení ihned přerušit léčbu a kontrolovat počet trombocytů.
- Při vertigu a tinnitu redukovat dávku.

Zvláštní upozornění

- Sulfasalazin mohou užívat muži usilující o reprodukci, nutno však počítat s přechodnou reverzibilní oligospermii (6).

Tab. 3. Doporučení postupu při hepatotoxicitě metotrexátu.

Elevace jaterních testů:		Opatření:
Mírná	(< 2x)	– opakovat test za 2–4 týdny
Střední	(2x - 3x)	– pravidelná kontrola každé 2–4 týdny s event. redukcí dávky
Perzistující	(> 2x) či závažná (> 3x)	– přerušit a event. konzultovat hematologa

- Preparát lze užívat během těhotenství i kojení, nemělo by se však překračovat dávku 2 g/den (7).
- Ve všech případech je vhodné předepsat současně kyselinu listovou (8).
- Při mírné renální insuficienci může preparát vyvolat tvorbu krystalů, což lze omezit dostatečným přívodem tekutin.
- Při těžké renální insuficienci je preparát nevhodný.
- Sulfasalazin snižuje vstřebávání folátů.

Metotrexát

Hlavním nežádoucím účinkem je myelosuprese, vzácně jaterní cirhóza a pneumonitida. Riziko závažné hepatopatie při terapii metotrexátem zvyšují (9, 10):

- vyšší věk
- délka trvání choroby
- preexistující jaterní nemoc
- obezita
- diabetes mellitus
- pravidelná konzumace alkoholu

Dávkování

7,5 mg – 25 mg jednou týdně. Úvodní dávka (5–10 mg týdně) je určena klinickým stavem, věkem a hmotností pacienta. Dávka se zvyšuje o 2,5 mg – 5 mg po 4–6 týdnech dokud přetrvává aktivita nemoci (11).

Doplňková léčba

Acidum folicum 5 mg týdně 24 hodin po užití metotrexátu (12).

Vyšetření před zahájením léčby

Krevní obraz a diferenciální krevní obraz, moč a sediment, urea, kreatinin, iontogram, transaminázy, albumin, rentgenový snímek plic ne starší 1 roku.

Sérologie hepatitid (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc pro screening hepatitidy B a anti-HCV pro screening hepatitidy C)

U vybraných pacientů (preexistující plicní nemoc) funkční plicní testy.

Pravidelné kontroly

Krevní obraz a diferenciální krevní obraz, moč a sediment, urea, kreatinin, transaminázy každý měsíc v prvním trimestru, dále jednou za trimestr.

Při zvýšení dávky kontrola za měsíc. Po stabilizaci dávky opět jednou za trimestr.

Opatření při nežádoucích účincích

- Při poklesu počtů leukocytů pod 3,5 tis., neutrofilů pod 2 tis. a trombocytů pod 150 tis. přerušit léčbu a po normalizaci nálezu zkoušet nižší dávku.
- Při dvojnásobném zvýšení AST a/nebo ALT podávat hepatoprotektiva a opakovat testy za 2–4 týdny, při zvýšení od dvoj- do trojnásobku normálních hodnot podávat hepatoprotektiva, provádět pravidelné kontroly každé 2–4 týdny event. redukovat dávku. Pokud zvýšení jaterních parametrů přetrvává i po snížení dávky nebo dosahuje více než trojnásobku normálních hodnot, je nutné podání preparátu přerušit a zajistit konzultaci s hepatologem (tab. 3).
- Při raši, ústních ulceracích, nauze, zvracení nebo průjmu přerušit léčbu a po ústupu příznaků zkoušet redukovanou dávku.
- Při nově vzniklé nebo zhoršující se dušnosti či suchém kašli přerušit léčbu a kontrolovat rentgenový snímek plic.
- Při zvětšení MCV nad 105 fl přerušit léčbu a kontrolovat hladiny vitaminů B12 a kyseliny listové. V případě nedostatečných hladin těchto vitaminů zkoušet suplementaci a znovu nasadit léčbu za častějších kontrol.
- Při podstatném zhoršení renálních funkcí zvýšit frekvenci laboratorních kontrol na minimálně jednou měsíčně.
- Při abnormální tvorbě hematomů a závažné bolesti v krku přerušit léčbu a zkontrolovat krevní obraz.
- Mírná gastrointestinální intolerance se může objevit kdykoli během léčby. Lze ji omezit redukcí dávky nebo zvýšením dávky kyseliny listové event. převedením na parenterální formu preparátu.

Zvláštní upozornění

- U pacientů s pozitivním screeningem na HBV je nutné doplnit kompletní sérologické vyšetření (HBeAg, anti-HBe) včetně kvantitativního stanovení HBV DNA.
- U pacientů s pozitivním anti-HCV je nezbytné doplnit kvantitativní vyšetření HCV RNA.
- U pacientů s pozitivním HBeAg a/nebo zjištěnou replikací viru pomocí HBV nebo HBC není léčba metotrexátem vhodná.

- U pacientů s pozitivním HBsAg je možná léčba metotrexátem po konzultaci s hepatologem a zvážení profylaxe (lamivudin).
- U všech pacientů chronicky infikovaných HBV či HCV je nutné provádět pravidelně monitoraci během léčby.
- Během podávání metotrexátu a v průběhu prvních tří měsíců po jeho vysazení je u pacientů mužského i ženského pohlaví nutná spolehlivá antikoncepce (13, 14).
- Během kojení je metotrexát kontraindikován (14).
- Preparát není nutno vysazovat při chirurgických zákrocích. Je však nutná opatrnost pro možnost infekcí (15).
- Při závažných infekcích je nutné preparát přechodně vysadit (16).
- Očkování živou vakcínou je kontraindikované.

Leflunomid

Hlavním nežádoucím účinkem je hepatotoxicita.

Ostatní méně závažné nežádoucí účinky jsou gastrointestinální (průjem, jaterní léze), kožní (raš, defluvium, pruritus), kardiovaskulární (arteriální hypertenze), CNS (cefalea, vertigo), hematologické (anémie), celkové (alergie, infekty, hmotnostní pokles).

Dávkování 10–20 mg denně

Úvodní dávka 100 mg denně po dobu 3 dnů ke zrychlení nástupu účinnosti vyvolává častěji gastrointestinální intoleranci a není bezpodmínečně nutná, urychluje však nástup účinnosti. Je kontraindikována při kombinované léčbě s jiným imunosupresivem (17).

Vyšetření před zahájením léčby

Krevní obraz a diferenciální krevní obraz, transaminázy, krevní tlak.

Sérologie hepatitid (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc pro screening hepatitidy B a anti-HCV pro screening hepatitidy C)

Pravidelné kontroly

Stejně testy každý měsíc v prvním půl roce, dále jednou za dva měsíce.

Při kombinaci s jiným imunosupresivem nebo hepatotoxickým lékem jsou nutné kontroly dlouhodobě jednou měsíčně (18).

Kontrola krevního tlaku při každé návštěvě.

Opatření při nežádoucích účincích

- Při poklesu počtu leukocytů pod 3,5 tis., neutrofilů pod 2 tis. a trombocytů pod 150 tis. přerušit léčbu. Po normalizaci nálezu zkoušet nižší dávku 10 mg denně (20 mg obden).
- Při zvýšení AST a/nebo ALT do dvojnásobku horní hranice normy podávat hepatoprotektiva,

opakovat testy za 2 týdny. Při zvýšení od dvoj do trojnásobku horní hranice normy podávat hepatoprotektiva, opakovat testy do 72 hodin, při přetrvávání zvýšení redukovat dávku a kontrolovat testy každých 14 dní. Při přetrvávání zvýšení přerušit léčbu a zvážit podání cholestyraminu (19) (tab. 4).

- Při raši nebo pruritu mírného stupně pokračovat v plné dávce za pečlivých kontrol a zvážit podání antihistaminik. U středního stupně zvážit redukcí dávky a u závažného stupně přerušit léčbu.
- Při abnormální tvorbě hematomů a závažné bolesti v krku přerušit léčbu a zkontrolovat krevní obraz.
- Při nově vzniklé nebo zhoršující se arteriální hypertenzi zvážit redukcí dávky nebo zahájení/úprava antihypertenzní terapie. Při přetrvávající nekontrolované hypertenzi přerušit léčbu a zvážit podání cholestyraminu.
- Mírná gastrointestinální intolerance, především průjemy jsou obvykle přechodné na začátku léčby. Lze je omezit podáním symptomatických preparátů nebo redukcí dávky. Pokud jsou závažné přerušit léčbu a zvážit podání cholestyraminu.
- Při závažné bolesti hlavy bez jiné příčiny zvážit redukcí dávky. Pokud přetrvává, přerušit léčbu a zvážit podání cholestyraminu.
- Při akutní dušnosti přerušit léčbu, kontrolovat rtg plic a konzultovat pneumologa.

Zvláštní upozornění:

- U pacientů s pozitivním screeningem na HBV je nutné doplnit kompletní sérologické vyšetření (HBeAg, anti-HBe) včetně kvantitativního stanovení HBV DNA.
- U pacientů s pozitivním anti-HCV je nezbytné doplnit kvantitativní vyšetření HCV RNA.
- U pacientů s pozitivním HBeAg a/nebo zjištěnou replikací viru pomocí HBV nebo HBC není léčba leflunomidem vhodná.
- U pacientů s pozitivním HBsAg je možná léčba leflunomidem po konzultaci s hepatologem a zvážení profylaxe (lamivudin).
- U všech pacientů chronicky infikovaných HBV či HCV je nutné provádět pravidelně monitoraci během léčby.
- Během podávání leflunomidu a v průběhu prvních 2 let po jeho vysazení je u pacientů mužského i ženského pohlaví nutná spolehlivá antikoncepce. Bezpečný odstup pro koncepci lze zkrátit podáním cholestyraminu.
- Koncentrace leflunomidu by neměla před koncepcí překročit 20 µg/l měřeno dvakrát po 14 dnech.
- Během kojení je leflunomid kontraindikován.
- Preparát není nutno vysazovat při chirurgických zákrocích.
- Očkování živou vakcínou je kontraindikované.

Tab. 4. Doporučení postupu při hepatotoxicitě leflunomidu.

Elevace jaterních testů:		Opatření:
Mírná	(< 2x)	– opakovat test za 2 týdny
Střední	(2x - 3x)	– opakovat test za 72 hodin a redukovat dávku (20 mg obden)
Perzistující	(> 2x) či závažná (> 3x)	– přerušit a zvážit podání cholestyraminu

- Při užívání leflunomidu s jiným hepatotoxickým preparátem se doporučují pravidelné měsíční kontroly dlouhodobě a důrazně poučit o nutnosti abstinence.

Washout: podání 8 g cholestyraminu třikrát denně po dobu 11 dnů.

Cyklosporin A

Hlavními nežádoucími účinky jsou nefrotoxická, myelotoxicita a arteriální hypertenze.

Dávkování:

Zahajovací dávka je 2,5 mg/kg/den ve dvou oddělených dávkách prvních 6 týdnů s možným zvýšením po 2–4 týdnech o 25 mg do dosažení účinnosti nebo do maximální dávky 4 mg/kg/den.

Udržovací dávka je 2,5–3,2 mg/kg/den.

Vyšetření před zahájením léčby:

Krevní obraz a diferenciální krevní obraz, transaminázy, urea, kreatinin, iontogram, lipidogram, glykemie, krevní tlak.

Pravidelné kontroly:

Krevní obraz a diferenciální krevní obraz a transaminázy každý měsíc v prvním trimestru, dále jednou za trimestr.

Iontogram, urea a kreatinin jednou za 14 dní po stabilizaci dávky jednou měsíčně.

Krevní tlak při každé návštěvě.

Lipidogram a glykemie dvakrát ročně.

Opatření při nežádoucích účincích:

- Při zvýšení kreatininu o více než 30 % původní hodnoty zvážit redukci dávky o 25 až 50 %. Při zvýšení kreatininu o více než 50 % původní hodnoty redukovat dávku o 50 % a přerušit léčbu

pokud nedojde k normalizaci hodnot do 4 týdnů (tab. 5).

- Při zvýšení kaliemie nad horní hranici normy přerušit léčbu a po normalizaci hodnot zkusit redukovanou dávku.
- Při poklesu počtu trombocytů pod 150 tis. přerušit léčbu. Po normalizaci nálezu zkusit redukovanou dávku.
- Při signifikantním zvýšení v lipidogramu přerušit léčbu. Po normalizaci nálezu zkusit redukovanou dávku.
- Při zvýšení diastolického tlaku nad 95 mm rtuti ve dvou po sobě jdoucích měřeních redukovat dávku cyklosporinu o 25 až 50 % nebo zahájit/upravit léčbu. Vhodné jsou beta-blokátory nebo blokátory kalciových kanálů nikoli však diltiazem, nicardipin a verapamil, protože tyto zvyšují plasmatické hladiny cyklosporinu. Při přetrvávající elevaci přerušit léčbu.
- Při zvýšení AST a/nebo ALT a/nebo ALP nad dvojnásobek horní hranice normy přerušit léčbu, pátrat po jiné příčině elevace a konzultovat hepatologa.
- Při abnormální tvorbě hematomů přerušit léčbu a zkontrolovat krevní obraz.
- Při benigní hyperplazii dásní poučit o nutnosti zvýšené ústní hygieny. Při přetrvávání obtíží zvážit přerušování léčby.
- Při hirsutismu navrhnout depilaci nebo odbarvení ochlupení event. zvážit přerušování léčby.
- Při hyperlipidemii zahájit podávání statinů do maximální denní dávky 10 mg.
- Při raši nebo pruritu mírného stupně pokračovat v plné dávce za pečlivých kontrol a zvážit podání antihistaminik. U středního stupně zvážit redukcí dávky a u závažného stupně přerušit léčbu.

Zvláštní upozornění:

- Během podávání cyklosporinu je nutná spolehlivá antikoncepce.

Tab. 5. Doporučení postupu při nefrotoxicitě cyklosporinu.

Elevace jaterních testů:	Opatření:
O více než 30 % původní hodnoty	redukce dávky o 25–50 %
O více než 50 % původní hodnoty	redukce dávky o 50 %
Přetrvávající zvýšení 4 týdny po redukcí dávky	přerušování léčby

- Během kojení je cyklosporin kontraindikován.
- Očkování živou vakcínou je kontraindikované.
- Nutno upozornit pacienty na potřebu vyhnout se přímému slunečnímu záření.

Doporučení monitorování bezpečnosti léčby glukokortikoidy jsou součástí doporučení České reumatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy (20).

LITERATURA

1. Kwek TK, Lew TW, Thoo FL. The role of preoperative cervical spine X-rays in rheumatoid arthritis. *Anaesth Intensive Care* 1998; 26: 636-41.
2. Mulroy WF, Estoks DM, Harris WH. Total hip arthroplasty with use of so-called second generation cementing techniques. *Joint Surg Am* 1995; 77: 1845-52.
3. Wymenga AB, van Horn JR, Theeuwes A, Muijtens HL, Slooff TJ. Perioperative factors associated with septic arthritis after arthroplast. Prospective multicenter study of 362 knee and 2651 hip operations. *Acta Orthop Scand* 1992; 63: 665-71.
4. Lehman DE, Capello WN, Feinberg JR. Total hip arthroplasty without cement in obese patients. A minimum two-year clinical and radiographic follow-up study. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76: 854-62.
5. Eijsbouts A, van den Hoogen F, Laan R, et al. Similar response of adrenocorticotropic hormone, cortisol and prolactin to surgery in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1138-9.
6. Friedman RJ, Schiff CF, Bromberg JS. Use of supplemental steroids in patients having orthopedic operations. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77: 1801-6.
7. Coursin DB, Wood KE. Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. *JAMA* 2002; 287: 236-40.
8. Buckwalter JA, Ballard WT, Brooks P. Principles of arthritis surgery. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). *Rheumatology* 3rd edition. New York: Mosby; 2003. p. 532-542.
9. Wilke WS, Clough JD, Segal AM. Local infectious complications following large joint replacement in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate versus those not treated with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 146-52.
10. Sany J, Anaya JM, Canovas F, et al. Influence of methotrexate on the frequency of postoperative infectious complications in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993; 20: 1129-32.
11. Grennan DM, Gray J, Loudon J, Fear S. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopedic surgery. *Ann Rheum Dis* 2001; 61: 86-7.
12. 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; 16: 192-8.
13. Schreiber S, Campieri M, Colombel JF. Use of anti-tumour necrosis factor agents in inflammatory bowel disease. European guidelines for 2001-2003. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16: 1-11; discussion 12-3.
14. 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; 25: 331-5.
15. 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; 64: 650-1.
16. Wendling D, Balblanc JC, Brousse A, et al. Surgery in patients receiving anti tumour necrosis factor alpha treatment in rheumatoid arthritis: an observational study of 50 surgical procedures. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1378-9.
17. Giles JT, Bartlett SJ, Gelber AC, et al. Tumor necrosis factor inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 333-7.
18. Jain A, Maini R, Nanchahal J. Disease modifying treatment and elective surgery in rheumatoid arthritis: need for more data. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 602-3.