

수술 전후 TNF Inhibitor의 사용

가톨릭대학교 대전성모병원 류마티스내과¹, 서울성모병원 류마티스내과²

고 혁 재¹ · 박 성 환²

= Abstract =

TNF Inhibitor Use during the Perioperative Period

Hyeok Jae Ko¹, Sung Hwan Park²

*Division of Rheumatology, Daejeon St. Mary's Hospital, Daejeon¹,
Seoul St. Mary's Hospital², The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

Tumor necrosis factor (TNF) inhibitors are now established as therapeutic agents for treating active rheumatoid arthritis (RA) that is resistant to conventional drug treatment. However, TNF Inhibitors decrease resistance to infection, including unusual infections such as tuberculosis, and they have been shown to impair wound healing in an experimental setting. To date, there is limited data on patients with RA regarding their infections or the complications of surgery performed while taking TNF inhibitors and there is no professional consensus about this. This problem emphasizes a need for awareness and communication between patients, the rheumatologist and the surgeon when treating patients with RA. We reviewed the effects of TNF inhibitors on the incidence of surgical site infection (SSI) and the risk factors for SSIs after performing elective surgery in patients with RA. TNF inhibitors should not be used during the perioperative period until conclusive evidence to the contrary is available.

Key Words: TNF inhibitor, Rheumatoid arthritis, Surgery

<접수일 : 2009년 5월 28일, 수정일 : (1차 : 2009년 7월 14일, 2차 : 2009년 7월 20일) 심사통과일 : 2009년 7월 20일>

※통신저자 : 박 성 환

서울시 서초구 반포동 505번지

가톨릭대학교 서울성모병원 류마티스내과

Tel : 02) 2258-6011, Fax : 02) 599-3589, E-mail : rapark@catholic.ac.kr

본 연구는 일부 보건복지가족부 보건의료기술연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(A084794).

서 론

류마티스관절염(Rheumatoid arthritis, RA)의 치료는 1998년 이후 각종 생물학적 제제(biologic agent)가 개발 사용됨으로써 더 나은 치료 효과를 보이고 있다. 생물학적 제제의 정의는 여러 가지로 내릴 수가 있겠지만 일반적으로 세포 표면 표지자(cell surface marker)에 대한 단일클론 항체(monoclonal antibody), 수용체 길항제(receptor antagonist), 가용성 수용체(soluble receptor) 등의 유전자 재조합 물질, 백신, 항염증 사이토카인 등이 포함된다. 이러한 생물학적 제제를 이용한 치료법은 류마티스관절염의 병태생리에 관여하는 세포나 사이토카인과 같은 물질들에 대한 연구가 발달하면서 가능하게 되었다.

류마티스관절염의 발병기전에는 TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 등과 같은 여러 가지 사이토카인이 관여하며, 이중 대표적인 사이토카인이 TNF- α 이다. TNF- α 는 단핵구, 대식세포, T 림프구 등에서 유래된 염증성 사이토카인으로 류마티스관절염 환자의 관절과피에 결정적인 역할을 한다 (1). TNF- α 의 작용을 단일클론 항체를 사용하여 억제하면 IL-1, IL-6, GM-CSF의 생산도 같이 감소하는 것을 볼 수 있다 (2). 현재까지 TNF inhibitor에는 etanercept, infliximab, adalimumab이 있다. 류마티스관절염 환자에서 TNF inhibitor의 치료적인 사용은 증상과 기능적 호전뿐만 아니라 질환의 방사선 소견의 진행을 느리게 한다 (3). 그러나 TNF inhibitor는 결핵과 같은 감염이나 다른 기회감염의 위험 또한 증가 시킨다 (4). 아직까지 일반적인 세균 감염에 대한 TNF inhibitor사용의 영향은 잘 알려져 있지 않다.

류마티스관절염 환자가 이 질환이 발병 후 20년간 약 1/4 정도의 환자가 수술을 필요로 하고 이러한 경향은 최근에 감소하고 있다 (5-7). 류마티스관절염 환자의 선택적인 정형 외과적 수술의 가장 중요한 합병증은 수술부위 감염이고 발생률은 2~15% 정도이다 (8-10). 몇몇 소수의 연구결과에서 이러한 감염의 위험인자로 수술의 부위(족부/슬관절부), 이전의 수술부위 감염 기왕력, 동반질환(당뇨, 호흡기질환), 활성화된 류마티스관절염, 스테로이드 사용 등이 있다고 보고하였다 (8,9). 류마티스관절염 환자의

치료에 사용하는 DMARDs (disease modifying anti-rheumatic drugs)의 사용이 수술부위 감염의 위험인자인지는 아직 확실하지 않다. Methotrexate (MTX)에 대한 전향적, 무작위 연구결과 흥미롭게도 수술 전후로 MTX를 계속 사용한 환자에서 감염발생이 낮았다 (8). 현재까지는 여러 결과들을 종합해 보면 MTX는 수술기간 동안 투여를 지속하는 것이 권장되고 있다.

최근 TNF inhibitor의 사용빈도가 늘어남으로써 여러 가지 상황에 직면하게 되는데 그 중 수술 전후에 약제를 계속 사용해야 할 것인가라는 질문도 하나의 중요한 관심사이다. 수술 전후 TNF inhibitor의 사용에 대한 자료가 제한적이기 때문에 현재까지 수술과 관련해서 사용에 대한 명확한 지침이 없는 시점이다. 저자들은 문헌 고찰을 통해 수술 전후 TNF inhibitor의 사용이 수술부위 감염을 포함하여 수술 후 합병증에 미치는 영향을 조사하고 이와 관련된 위험인자를 조사함으로써 수술 전후의 TNF inhibitor 사용에 대한 지침을 마련하고자 한다.

본 론

1. 수술 전후에 TNF inhibitor를 계속 사용해도 합병증의 빈도가 증가하지 않는다는 결과들

TNF inhibitor 사용 시 수술 전후의 결과에 대한 자료는 크론씨병(Crohn disease) 환자에 대한 연구결과가 초기 자료이다. 2003년 Colombel 등은 270명의 복부수술을 받은 크론씨병 환자를 후향적으로 수술 후 합병증을 조사하였다. 이 환자들은 수술 전후 모두 infliximab을 사용하였고 그 외 면역 조절제를 사용 중이었다. 결과는 수술 후 30일 동안 경과를 관찰했으나 합병증의 위험이 증가하지 않는다고 보고하였다 (11).

2002년 Brzezinski 등과 2003년 Marchal 등도 35명과 40명의 크론씨병 환자를 대상으로 infliximab을 수술 전후로 투여받은 환자를 대상으로 후향적 조사 결과를 보고하였다. 결과는 상처치유나 패혈증과 같은 수술 후 합병증 위험률이 대조군과 비교하여 증가하지 않았다 (12,13). 여기서 고려할 점은 크론씨병과 류마티스관절염은 임상적으로 다른 질환이고

infliximab을 투여하는 방식도 다르기 때문에 이를 염두에 둔 이해가 필요하다. 이러한 결과들을 보면 TNF inhibitor 사용시 수술과 관련된 합병증을 증가시키지 않는 것 같지만 2004년의 권고를 보면 수술 전후로 일시적으로 중단할 것을 권고했었다 (14). 이때까지만 해도 류마티스관절염 환자에 대한 보고가 거의 없었다.

2004년 Bibbo 등이 처음으로 류마티스관절염 환자에서 TNF inhibitor 사용 중에 수술한 결과를 보고하였다. Etanercept와 infliximab을 사용 중에 응급수술이 아닌 족부, 발목 관절수술을 시행한 31명의 환자를 대상으로 2개의 집단으로 나누어 수술 후 합병증(상처치유와 감염)을 약 1년간 관찰하였다. 결과 TNF inhibitor를 수술전후로 중단하지 않고 사용한 집단(n=16)과 TNF inhibitor를 쓰지 않은 집단(n=15) 간에 차이가 없는 것을 보고하면서 수술 전후에 TNF inhibitor를 계속 사용해도 문제가 없음을 주장하였다 (15).

2005년 Wendling 등이 TNF inhibitor (26 infliximab, 13 etanercept, 11 adalimumab)를 투여 받은 35명의 류마티스관절염 환자에서 시행한 50건의 수술적 처치에 대한 후향적 연구결과를 보고하였다. TNF inhibitor를 투여한 평균 기간은 12.1개월(1~42)이었고 다른 DMARDs나 스테로이드도 사용 중이었다. 50건 중 18건에서 수술 전 TNF inhibitor투여를 중단하였고 수술 후 관찰기간은 평균 14개월(1~42)이었다. TNF inhibitor를 중단하거나 계속 투여한 경우 모두 감염과 관련된 합병증은 나타나지 않았다 (16).

2007년 Broeder 등의 보고에 의하면 총 1,219 (768명의 환자)의 수술동안 TNF inhibitor를 사용하지 않은 군, 수술 전에 중단한 군, 수술직후에 계속 사용한 군의 감염 위험률이 각각 4.0% (41/1023), 5.8% (6/104), 8.7% (8/92)이었다 (17). 결론적으로 수술 전후에 TNF inhibitor 사용은 수술부위 감염률 증가와 유의한 관련이 없었다(OR 1.5, 95% CI 0.43~5.2). 이 연구 결과는 류마티스관절염 환자의 수술 부위 감염과 관련해서 TNF inhibitor의 영향을 평가한 가장 대규모 연구이다. 이전 연구 결과와 비슷하게 족부, 발목관절, 팔꿈치 관절부위 수술이 주로 수술부위 감염이 증가하는 경향을 보였지만 이전에 수술부위 감염이나 피부 감염의 경력이 강력한 수술부위

감염의 예상인자임을 알 수 있었다.

2. 수술 전후에 TNF inhibitor를 계속 사용하면 합병증의 빈도가 증가한다는 결과들

2006년 Giles 등의 보고를 보면 적어도 1차례 이상 정형외과 수술을 시행한 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 후향성 조사였고 총 91명의 환자가 수술을 시행했고 그중 10명의 환자가 수술 후 감염이 발생하였다 (18). 감염이 발생한 환자군이나 발생하지 않은 환자군이나 류마티스관절염과 관련된 기본적인 특징이나 수술의 종류에서는 두 군간에 차이는 보이지 않았다. 그러나 감염이 발생한 군에서 TNF inhibitor의 사용이 유의하게 더 많았고 대관절 성형술의 빈도가 낮았다. 결국 TNF inhibitor의 사용이 수술 후 감염의 발생과 유의하게 연관이 되었다는 결과를 보였고, 35명의 환자가 TNF inhibitor를 사용하였고 그 중 7명이 수술 후 감염이 발생하였으므로 20%에서 발생하였다. 이러한 결과는 다른 감염의 위험인자인 나이, 스테로이드 사용, 당뇨, 발병기간, 류마티스 인자 양성 등을 보정해도 유지되었다. *S. aureus* 세균성 관절염 실험동물에서 초기에 TNF- α 와 같은 염증촉진 사이토카인 발현이 증가하고 이것이 세균 청소의 중요한 인체 방어기전으로 보인다 (19). 그러므로 TNF- α 의 억제제 골과 관절 감염에 대항하는 인체 방어기전에 장애를 줄 수 있을 것이다. 이와 연결된 연구결과로는 TNF inhibitor를 사용한 환자에서 인공관절과 수술하지 않은 관절에서 골수염과 같은 자발성 패혈증이 나타났다는 보고가 있다 (20). 이 연구결과는 수술 전 TNF inhibitor사용을 중단해야 하겠지만 적절한 기준을 만들기 위해서는 좀 더 대규모의 전향적 연구결과가 필요하다.

2007년 Ruyssen-Witrand의 보고에 의하면 총 8년 동안 770명의 환자가 TNF inhibitor를 사용하였고 그중 92명의 환자가 총 127건의 수술적인 처치를 받았다 (21). 그 중 77%의 환자가 류마티스관절염이었다. 대부분의 수술적인 처치가 관절문제였다(85%). 정형외과적인 수술의 합병증 위험률은 12%, 복부 수술은 50%였다. 수술 전에 TNF inhibitor를 중단하는 것은 수술 후 합병증 위험을 감소시키지 않았다. 또한 합병증을 예측할 수 있는 독립적인 위험인자는 없었다. 통계적으로 의미는 없었지만 수술 후 합병증이

있었던 환자들이 TNF inhibitor 치료를 시작하기 전에 많은 양의 스테로이드 사용의 경향이 있는 것을 알 수 있었다. 현재 TNF inhibitor를 사용하는 대부분의 류마티스관절염 환자가 기존 치료에 반응이 없거나 조절이 힘든 활동성 류마티스관절염인 점을 고려해보면 이해할 수 있는 결과이다. 이 연구도 후향성 조사라는 점과 적절한 대조군이 없다는 점이 연구결과를 신뢰하는데 제한이 있다.

3. 수술 전후 TNF inhibitor 사용에 대한 제한

수술 전에 TNF inhibitor를 중단하는 것이 어떠한 영향을 줄 수 있는가에 대한 것은 여러 가지 제한점이 있다. 첫째로 너무 빨리 중단하는 경우 류마티스관절염이 일시적으로 악화되어 오히려 수술 후 합병증 위험을 증가시킬 수 있는 가능성도 생각해 볼 수 있다. 또한 류마티스관절염의 악화로 인한 입원기간의 증가와 스테로이드 사용량의 증가로 연결될 수 있다. 둘째는 장기간 TNF inhibitor의 사용중단으로 인해 치료제에 대한 항체가 생성되어 주사 시 부작용 유발과 이차 약제 효과감소를 유발할 수 있다. 그러나 이러한 가정은 아직은 증거가 확실하지 않고 주로 infliximab사용시에만 보이고 있다. 세포내 유도체에 대한 인체방어 기전에서 TNF- α 의 중요성은 수술전에 이것의 억제로 인한 특히 TNF inhibitor의 투여와 수술 사이의 시간간격이 짧을 때 높은 감염 발생률로 이어질 수 있다.

French Rheumatology Society에서는 백내장 같은 비교적 오염이 적은 수술에서는 2배의 반감기 기간 전에 TNF 치료의 중단(infliximab: 16~19일, adalimumab: 20~40일, etanercept: 7일)을 권유하고 있고 대장 직장 수술이나 관절 치환술과 같은 오염이 많은 수술은 반감기 기간의 5배전에 중단 (infliximab: 40~47.5일, adalimumab: 50~100일, etanercept: 14.5일)을 권유하고 있다 (22). 2008년 류마티스 학회지에 이연아 등은 현재까지 수술 전후 일정기간동안 중단을 권고하고 각 약제의 반감기를 고려하여 etanercept의 경우 최소 수술 1주전에 중단하고, infliximab과 adalimumab은 마지막 투여 후 수술까지 투여 간격만큼의 기간차를 두자고 했다. 그리고, 이들 약제의 사용은 수술 후 최소 10~14일이 경과하고, 상처가 깨끗이 회복된 후에 재개해야 한다고 권고하고 있다 (23).

Table 1. The possible risk factors of perioperative infection with using TNF inhibitors

1. Major surgery (especially foot or ankle surgery)
2. Prior surgical site infection or skin infection
3. Comorbidity (diabetes mellitus, pulmonary disease)
4. Active RA
5. Rheumatoid factor (anti-cyclic citrullinated peptide) positivity
6. Cumulative steroid dose
7. RA disease duration

2008년 ACR (American College of Rheumatology) 권고사항을 보면 생물학적 제제는 수술 전후의 기간 동안(수술 전 1주와 수술 후 1주)에는 사용하지 말도록 하고 있다. 또한 약제의 반감기와 수술의 종류에 따라서 중단기간을 결정하도록 했다. 백내장 수술 같은 감염의 위험이 적은 소규모 수술의 경우에는 생물학적 제제의 중단을 고려하지 않아도 된다고 했다 (24). 이와 같이 현재까지의 추세는 감염과 관련된 합병증에 대해 TNF inhibitor 투여가 문제가 없다는 보고도 있지만 수술 전 중단을 고려하는 지침을 주로 내놓고 있는 상태이다. 지금까지의 연구 결과를 종합해 볼 때 여러 가지 수술 후 감염과 관련된 위험인자는 표 1과 같으며 이러한 위험인자에 대한 평가를 통해 수술의 종류, 사용약물의 반감기 등을 고려하며 환자 개개인에 적합한 사용법이 선택되어야 할 것으로 생각된다.

결 론

류마티스관절염의 치료를 위해 TNF inhibitor를 사용중이던 환자가 수술과 관련된 여러 가지 시술을 앞두고 계속 사용해야 할 것인지, 어느 시기까지 중단해야 하는지에 대한 대답은 아직까지는 그 근거가 부족한 연구 결과로 인해 명확한 해답을 내리기는 어렵다. 우선 수술을 시행할 외과 의사와 류마티스 내과 의사간의 수술 전 상호 의견교환과 자문은 필수이고 환자에게 이를 적극적으로 설명해 주어야 한다. 감염과 같은 합병증의 위험인자를 우선 환자를 대상으로 평가한 후 TNF inhibitor의 사용중단을 결정해야 한다. 또한 환자의 류마티스관절염의 활성도

와 수술까지의 기간을 평가하여 중단 후 류마티스 관절염의 악화나 관련된 합병증이 발생할 가능성이 높다면 TNF inhibitor의 사용을 계속할 것을 고려할 수도 있다. 현재까지의 여러 연구결과들이 대규모의 전향적인 연구가 부족하여 적절한 지침을 마련하기는 어려운 상황이다. 류마티스관절염의 조절과 수술 후 외상의 치유를 최적화하면서 감염과 다른 합병증을 최소화하려는 노력 간의 적절한 균형이 중요하다. 수술 전후에 TNF inhibitor의 지속적인 사용이 안전하다는 근거자료가 마련될 때까지는 위험인자가 높은 환자에서는 수술 전 반감기만큼의 TNF inhibitor 사용을 중단할 것이 추천되며, 환자의 류마티스관절염 활성도와 수술의 종류, 약제의 종류에 따라 중단 기간은 개별화되어야 할 것이다.

참고문헌

- 1) Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344:907-16.
- 2) Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2167-79.
- 3) Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Dougados M. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory disease. *Ann Rheum Dis* 2003;62 Suppl 2: 2-9.
- 4) Giles JT, Bathon JM. Serious infections associated with anti-cytokine therapies in the rheumatic diseases. *J Intensive Care Med* 2004;19:320-34.
- 5) Verstappen SMM, Hoes JN, Jacobs JW, ter Borg EJ, Bijlsma JWJ. Occurrence and predictors of joint surgery in the Utrecht rheumatoid arthritis cohort [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2005;64:216.
- 6) Da Silva E, Doran MF, Crowson CS, O'Fallon WM, Matteson EL. Declining use of orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis? Results of a long-term, population-based assessment. *Arthritis Rheum* 2003;49:216-20.
- 7) Wolfe F, Zwiilich SH. The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: a 23-year prospective longitudinal study of total joint replacement and its predictors in 1600 patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1072-82.
- 8) 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;60:214-7.
- 9) Hamalainen M, Raunio P, Von Essen R. Postoperative wound infection in rheumatoid arthritis surgery. *Clin Rheumatol* 1984;3:329-35.
- 10) Bongartz T, Halligan CS, Osmon DR, Hanssen AD, Bamlet WR, Matteson EL. Incidence and risk factors for prosthetic joint infections in patients with rheumatoid arthritis following total knee and total hip replacement [abstract]. *Arthritis Rheum* 2005;52 Suppl: 1449.
- 11) Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ. Perioperative infliximab and/or immunomodulator therapy is not associated with increased postoperative complications in Crohn's disease. *Digestive Diseases Week, Orlando, FL; May 18-21, 2003. Abstract no. 102323.*
- 12) Brzezinski A, Armstrong L, DelReal GA. Infliximab dose not increase the risk of complications in the perioperative period in patients with Crohn's disease. *Digestive Diseases Week. San Francisco, CA; May 19-22, 2002. Abstract no. 104783.*
- 13) Marchal L, D'Haens G, Van Assche G. Infliximab dose not increase postoperative rates in patients with Crohn's disease. *Digestive Diseases Week, Orlando, FL; May 18-21, 2003. Abstract no. 100519.*
- 14) Rosandich PA, Kelly JT III, Conn DL. Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis in the era of biologic response modifiers. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:192-8.
- 15) Bibbo C, Goldberg JW. Infection and healing complications after elective orthopedic foot and ankle surgery during tumor necrosis factor-alpha inhibition therapy. *Foot Ankle Int* 2004;25:331-5.
- 16) Wendling D, Balblanc JC, Brousse A, Lohse A, Lehuède G, Garbuio P, et al. Surgery in patients receiving anti-tumour necrosis factor α treatment in rheumatoid arthritis: an observational study on 50 surgical procedures. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1378-9.
- 17) Den Broeder AA, Creemers MCW, Fransen J, De Jong E, De Rooij DRAM, Wymenga ATE, et al. 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; 34:689-95.
- 18) Giles JT, Bartlett SJ, Gelber AC, Nanda S, Fontaine K, Ruffing V, et al. Tumor necrosis factor inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic

- infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;55:333-7.
- 19) Hultgren O, Eugster HP, Sedgwick JD, Korner H, Tarkowski A. TNF/Lymphotoxin-alpha double-mutant mice resist septic arthritis but display increased mortality in response to *Staphylococcus aureus*. *J Immunol* 1998;161:5937-42.
- 20) Phillips K, Husni ME, Karlson EW, Coblyn JS. Experience with etanercept in an academic medical center: are infection rates increased? *Arthritis Rheum* 2002;47:17-21.
- 21) Ruyssen-Witrand A, Gossec L, Salliot M, Luc M, Duclos M, Guignard S, et al. Complication rates of 127 surgical procedures performed in rheumatic patients receiving tumor necrosis factor alpha blockers. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:430-6.
- 22) Club rhumatismes et inflammation: Fishes pratiques: conduite a tenir chez les patients sous anti-TNF devant une chirurgie, avis d'experts. <http://www.CRI-net.com>
- 23) Lee YA, Hong SJ, Lee SH, Yang HI. Perioperative medication management in arthritic patients. *J Korean Rheum Assoc* 2008;15:101-9.
- 24) Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American college of rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-84.