



DANDERYDS SJUKHUS

Namn på dokument Utsättning av DMARD (disease modifying antirheumatic drugs) och biologiska preparat i samband med operation		
Enhet: Reumatologisektionen, Ortopedkliniken		Urspr. version (datum) 041220
Fastställt/Gäller från:	080401	Fastställt av: Göran Lindahl
Översyn/revision:	100401	Ansvarig: Håkan Ström

Utsättning av DMARD (disease modifying antirheumatic drugs) och biologiska preparat i samband med operation: Rekommendationer

Reumatologisektionen, Ortopedkliniken, Danderyds sjukhus AB

- Klorokinfosfat
 - Plaquenil (hydroxyklorokin)
 - Salazopyrin EN
 - Myocrisin
 - Ridaura
 - Sandimmun Neoral
 - Methotrexate
 - Sendoxan, Cyklofosamid
 - Imurel, Azathioprin
 - Leukeran,
 - Reumacon
 - Arava
 - Enbrel
 - Humira
 - Kineret
 - Orencia
 - Remicade
 - Mabthera
- Patienten **kan fortsätta med medicinen**, dock uppehåll operationsdagen
- Patienten **gör uppehåll en vecka före samt en vecka efter operationen**
- Behandling skall **ej ges 2 veckor före samt 2 veckor efter operationen** eller till dess suturerna är tagna
- Infusion minst 4 veckor före op.** Nästa infusion när suturerna är tagna och såret är läkt och oretat.
- Optimalt är att **operera 3 månader efter en kur.**

Bör man sätta ut DMARD (disease modifying antirheumatic drugs) och biologiska preparat vid operation av pat med reumatisk sjukdom?

Rekommendationer från Reumatologisektionen, Ortopedkliniken, Danderyds sjukhus AB

BAKGRUND	Escalante et al ¹ studerade detta vid beh med methotrexate (66 ingrepp), peroralt guld (22), parenteralt guld (65), azathioprin (32), hydroxyklorokin (26) samt fler än ett LARM (25). Konklusionen blev att risken för komplikationer var identisk för pat med och utan LARM vid tiden för op. Dock fann författarna en fördubblad risk för postoperativa komplikationer vid beh med azathioprin. Kombinationen två eller flera LARM gav ej ökad risk jfr med ett LARM.
ARAVA	I en studie från 2006 ² fann man signifikant högre risk för postoperativ sårläkningskomplikation vid beh med Arava jfr med methotrexate. Man rekommenderar utsättning preoperativt. Eftersom eliminationshalveringstiden är 2 veckor får man i så fall ge kolestyramin. En medelväg är att sätta ut Arava 2 veckor innan op och sätta in Arava igen då stygnen är tagna och såret ser oretat ut.
AZATHIOPRIN, IMUREL	Escalantes ¹ studie visade ökad risk för postop komplikationer.
CYKLOFOSFAMID	Data saknas.
ENBREL	Wyeth AB: Utsätn 5 halveringstider dvs 14 dagar före op. En nypublicerad artikel ³ där etanercept och infliximab studerades visade att perioperativ användning av dessa ej gav signifikant ökat antal sårinfektioner postoperativt.
GULDSALT	Ingen påverkan på sårläggning enl Rettig ⁴ . I övrigt saknas data.
HUMIRA	Enl Abbot: I de kliniska studierna krävdes att pat skulle göra uppehåll minst 2 veckor före planerad kirurgi.
HYDROXYKLOROKIN	Vad gäller hydroxyklorokin finns ej rapporter förutom Escalantes ¹ studie. Halveringstiden i helblod är cirka 50 dagar varför det inte torde vara praktiskt genomförbart att sätta ut medicinen i samband med operation.
KINERET	Humandata finns ej. Amgen: Kineret är eliminerat ur kroppen efter 30 timmar men den biologiska verkan kan ännu vara kvar.
KLORAMBUCIL	Inom onkologin utsättes preparatet en tid före op.
MABTHERA	Roche AB: Vid njurtransplantation ges Mabthera 1 månad till 14 dagar före operation.

METHOTREXATE

I en retrospektiv studie⁵ visades att 4 av 19 som beh med MTX < 4 veckor före op fick komplikationer medan 0 av 34 som ej hade MTX 4 v före op eller annat LARM 3 mån före op hade komplikationer. Skillnaden mellan grupperna var signifikant ($p < 0.03$) och ingen annan faktor kunde förklara skillnaden.

Perhala et al⁶ (retrospektiv studie): Av 61 mtxbehandlade patienter med 92 artroplastiker hade 8 pat 8 komplikationer (8.7 %). Av 61 ej mtxbehandlade patienter med 110 artroplastiker fanns 5 pat med 6 komplikationer (5.5%). Ej signifikant skillnad. Dock rätt låg medeldos (8.2 mg/vecka).

Sany et al⁷ (prospektiv studie): 32 RA pat med mtxbeh (50 op): 6 fördröjd sårsläkning.

Hos 32 pat med RA utsattes MTX minst 7 dagar före op (medel 11 dagar) (39 op) och återinsattes 1 mån efter op: 4 fördröjd sårsläkning. Ej sign skillnad. Ingen fick postop infektion.

Carpenter et al⁸ studerade alla totalplastiker och steloperationer prospektivt jan 82 - dec 91. Grp 1: MTX utsatt 14 dagar vid op. Grp 2: MTX ej utsatt. Pat kom i resp grupp enl ortoped eller reumatologs val, ej randomiserat. Njursjd, leversjd, diabetes, protestyp, kirurg, antibiotika, kortison dos, RF och sjddur registrerades. Grp 1: 19 pat 26 ingrepp. Grp 2: 13 pat 16 ingrepp. Ej sign skillnad mellan grperna i ålder, kön, sjddur, % RF, mtdos, vecko eller total (medeldos 12.7 mg/vecka), kortison dos, vita, alb/s. Ej skillnad vad gäller njursjd, leversjd, diabetes, sjdaktivitet. Resultat: 4 postop infekt i grp 2, ingen i grp 1. Sign skillnad ($p < 0.03$). Konklusion: Att fortsätta med MTX vid op tycks var behäftat med risk för infektion. Ingen uppflammning av sjdaktivitet i samband med utsättandet av MTX.

1997 skrev Bridges och Moreland en översiktsartikel med titeln: Perioperative use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis undergoing orthopedic surgery⁹. Författarna konkluderar att utifrån tillgänglig litteratur tycks det vara så att majoriteten av patienter som håller upp med MTX i 4 veckor eller mer får uppflammande symptom medan de som håller upp endast 2 veckor eller mindre inte får försämring. Utifrån tillgängliga data drog Bridges et al⁹ tillsammans med Carpenter et al⁸ slutsatsen att det verkar vettigt att göra ett uppehåll av Methotrexate på 2 veckor i samband med operation, 1 vecka före och 1 vecka efter, totalt uppehåll mellan doserna 21 dagar.

Nya data i målet kom 2001 då Grennan et al¹⁰ i en prospektiv randomiserad studie med 88 (fortsatte med MTX) resp 72 (gjorde 2v uppehåll före och 2v efter) pat med RA kunde visa att methotrexate givet perioperativt ej ökade risken för postoperativ infektion eller sårkomplikation. Det har efter detta påpekats att åtminstone hos patienter med renal eller kardiovaskulär comorbiditet bör methotrexate utsättas¹¹.

I en retrospektiv genomgång av 129 operationer av hand och

handled på pat med RA kunde konstateras att MTX ej gav statistiskt signifikant ökad risk för infektion¹².

I en översiktsartikel från 2004 rekommenderas att man fortsätter med MTX så vida ej riskfaktorer föreligger¹³. Angivna riskfaktorer var bl a patient med hög ålder, njurinsufficiens, kortison dos överstigande 10 mg dagligen. Vid riskfaktor uppehåll med MTX i 14 dagar. Detta blir besvärligt att följa därför förordas upphåll på alla patienter i en vecka före op samt en vecka efter op.

ORENCIA

Bristol-Myers Squibb Nordic: Finns ej studier eller nedskrivna rekommendationer. Rent praktiskt har man i USA försökt passa in så att inget Oencia ges senare än 2 veckor före op samt ges åter 2 veckor efter op då stygnen är tagna.

REMICADE

Schering-Ploug: Det mesta av substansen är eliminerad efter 3-4 halveringstider dvs efter cirka 30 dagar. Detta skulle betyda att man kan operera mellan två infusioner (vid 2 mån infusionsintervall). En nypublicerad artikel³ där etanercept och infliximab studerades visade att perioperativ användning av dessa ej gav signifikant ökat antal sårinfektioner postoperativt. Vid operation av Crohnpatienter som haft behandling med Remicade har man ej sett ökad komplikationsfrekvens¹³.

REUMACON

Conpharm som tidigare hade hand om försäljningen av Reumacon kände ej till problem i samband med op av Reumaconbehandlade pat. Förslag från Conpharm: sätt ut Reumacon 1 vecka före och återinsätt 1 vecka efter op.

SALAZOPYRIN

En studie³ har visat skyddande effekt mot sårinfektion.

SANDIMMUN NEORAL

Sättes ej ut vid operation av transplanterade patienter. Ciklosporin påverkar ej granulocyter och antikroppar. Grampos bakt använder T-cell som värdcell så kanske det blir mindre risk för infektioner som dock kan vara desto svårare att upptäcka. Endosprofylax mot grampositiva bakterier rekommenderas (prof Jan Andersson, Huddinge Universitetssjukhus).

KONKLUSION

Mest praktiskt torde vara att sätta ut MTX på alla patienter i samband med operation. Om det inte är mer än 21 dagars uppehåll mellan doserna MTX är risken för exacerbation av sjukdomen liten⁹ En studie¹ har visat ökad risk för postop komplikationer under behandling med azathioprin. TNF- alfa blockad: Enl 4 studier ej ökad risk för postoperativa infektioner vid beh med TNF alfablockad perioperativt^{3,14,15,16}. En undersökning har visat på ökad risk¹⁷ och en studie försöker förklara varför man ej funnit ökad risk och hur man bör göra för att kunna påvisa ökad risk¹⁸. För närvarande således inkonklusiva resultat vad gäller TNF-alfa blockad. Även för övriga långsamtverkande antireumatika saknas vägledning för vårt handlande i litteraturen. Troligen bör cyclofosamid, azathioprin och klorambucil utsättas i samband med operation.

REFERENSER

1. Escalante A *et al.* J Rheumatol 1995;22:1844-51

2. Fuerst et al. *Rheumatol Int* 2006; 26(12): 1138-42
3. Broeder et al. *J Rheumatol* 2007;34(4):689-953.
4. Rettig H. [letter] *Deutsche Med Wochenschrift* 1972;97:1226
5. Bridges SL *et al.* *J Rheumatol* 1991;18:984-8
6. Perhala RS *et al.* *Arthritis Rheum* 1991;34:146-52
7. Sany J *et al.* *J Rheumatol* 1993;20:1129-32
8. Carpenter MT *et al.* *Orthopedics* 1996;19:207-10
9. Bridges SL *et al.* *Rheum Dis Clin of North Am* 1997;23:981-93
10. Grennan DM *et al* *Ann Rheum Dis* 2001;60:214-17
11. Wluka A *et al* *Ann Rheum Dis* 2002;61:86-87
12. Jain *et al* *J Hand Surg* 2002;27A:449-55
13. Rosandich *et al.* *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:192-98
14. Bibbo et al. *Foot & Ankle Int* 2004;25(5):331-35
15. Wendling et al. *Ann Rheum Dis* 2005;(64): 1378-79
16. Talwalkar et al. *Ann Rheum Dis* 2005;(64): 650-51
17. Giles J T et al. *Arthritis & Rheum* 2006;(2): 333-37
18. Dixon WG et al. *Arthritis & Rheum* 2007; (9): 2896- 904

Håkan Ström, docent överläkare