

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V07200544

Immunsuppressiv behandling og postoperativ sårheling

Hasan Gökcer Tekin¹, Hassan Ali Eskandarani¹, Lars Iversen² & Jacob Juel¹

1) Plastikkirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, 2) Hud- og Kønssygdomme, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2021;183:V07200544

HOVEDBUDSKABER

- Perioperativ håndtering af immunsuppressive præparater er vigtig for at optimere den postoperative sårheling.
- Der er store forskelle på immunsuppressive præparaters betydning for postoperativ sårheling.
- Perioperativ håndtering af immunsuppressive præparater bør foregå efter individuel lægefaglig vurdering, da evidensen på området fortsat er mangelfuld.

Patienter, som er i immunsuppressiv behandling, er en heterogen gruppe, som ofte har brug for livslang behandling. Ved kirurgiske indgreb hos denne patientgruppe må der perioperativt tages stilling til håndteringen af den immunsuppressive behandling. Uden stillingtagen risikerer man forlænget sårheling og langvarige behandlingsforløb [1, 2]. Der eksisterer ikke specifikke retningslinjer for håndtering af immunsuppressiv behandling inden for alle kirurgiske specialer. Sårheling er afhængig af multiple faktorer, hvilket yderligere besværliggør generelle retningslinjer. I denne artikel gennemgås den gængse litteratur om håndtering af immunsuppressiv behandling hos patienter, der gennemgår operative indgreb. Formålet er at skabe overblik over de forskellige præparater og give forslag til håndteringen af immunsuppressiv behandling i den perioperative fase.

METHOTREXAT

Methotrexat (MTX) hæmmer dihydrofolatreduktasen og fungerer som en folinsyreantagonist. Derigennem virker det partielt hæmmende på DNA-syntesen og supprimerende på knoglemarven [2]. Lavdosis-MTX (< 25 mg/ uge) bruges i steroidbesparende øjemed ved en lang række autoimmune sygdomme heriblandt reumatoid arthritis (RA) og psoriasis. Flere prospektive og retrospektive ortopædkirurgiske studier viser ikke øgede komplikationsrater hos patienter, som er i behandling med lavdosis-MTX [1]. Det amerikanske og det danske reumatologiske selskab anbefaler ikke pausering af MTX forud for ortopædkirurgiske indgreb [3, 4]. Denne anbefaling er blandt andet baseret på et større ortopædkirurgisk studie af *Grennan et al*, som inkluderede 388 patienter, hvor man ikke fandt nogen signifikant forskel på postoperative infektions- og komplikationsrater efter et års followup [5]. I et systematisk review havde man lignende konklusion, men understregede, at patienterne, som fik behandling med MTX, ikke havde væsentlige komorbiditeter såsom høj alder (> 60 år), nyreinsufficiens, respiratorisk sygdom og leversygdom. Af denne årsag var studiegruppen formentlig ikke repræsentativ for hele spektret af patienter med RA [6]. Anbefalingerne fra det amerikanske reumatologiske selskab er baseret på studier med en særlig lav ugentlig dosis af MTX (4-13 mg/uge) [7]. Der er derfor overordnet konsensus om, at

MTX i lav dosis ikke nødvendigvis behøver pausering i forbindelse med ortopædkirurgiske indgreb hos patienter uden væsentlige komorbiditeter (Tabel 1).

TABEL 1 Forslag til håndteringen af immunsuppressive præparater i den perioperative fase.

| Lægemiddel | Behandling |
|-------------------------|--|
| Methotrexat | Fortsæt behandlingen hvis patienten ikke har væsentlige komorbiditeter |
| Biologisk lægemiddel | Planlæg det operative indgreb til ugen efter den 1. ikkeadministrerede dosis Genoptag 14 dage efter |
| Glukokortikoider | Pauseres medmindre patienten har fået > 5 mg/dag i > 3 uger I så fald tilpasses dosis det kirurgiske indgreb |
| Mesalazin | Pauseres på operationsdagen og indtil der foreligger normalt serumkreatininniveau ≥ 48 t. postoperativt |
| Azathioprin | Pauseres på operationsdagen og indtil der foreligger normalt serumkreatininniveau ≥ 48 t. postoperativt |
| Ciclosporin | Fortsæt behandlingen, men vær ekstra opmærksom på postoperative infektioner |
| Tacrolimus og sirolimus | Reducer sirolimusbehandling til mindst mulig terapeutisk dosis: serumniveau 4-12 ng/ml, forud for operative indgreb Der foretrækkes behandlingsregimer baseret på calcineurinhæmmere: acrolimus eller ciclosporin |

BIOLOGISKE LÆGEMIDLER

Tumornekrosefaktor alfa (TNF α) er et proinflammatorisk cytokin, der er opreguleret i en lang række immunologiske sygdomme såsom psoriasis, RA og inflammatorisk tarmsygdom (IBD). Derudover har TNF α indvirkning på angiogenese og fibroblastproliferation, som begge er vigtige komponenter i sårhelingen. Betydningen af TNF α -inhibitorer (TNF α I) for sårhelingen er omdiskuteret. Resultaterne af enkelte studier

indikerer, at patienter, som har psoriasis og RA og er i behandling med TNF α I, har øget risiko for forlænget sårheling, hvorimod andre studier om sårheling ikke har vist nogen påvirkning af denne [8, 9]. I et systematisk review og en metaanalyse af reumatologiske patienter, som var i behandling med TNF α I og gennemgik ortopædkirurgiske indgreb, sås en let øget risiko for infektioner i operationssåret (relativ risiko (RR) = 2,03; 95% konfidens-interval (KI); 1,40-2,96), men ikke forlænget sårheling (RR = 1,09; 95% KI: 0,69-1,75) [10]. I to metaanalyser havde hhv. 5.769 og 2.476 patienter, som havde IBD og blev behandlet med TNF α I, let, men signifikant øget risiko for postoperative infektioner efter abdominale indgreb (oddsratio (OR) = 1,45; 95% KI: 1,04-2,02 og OR = 1,38; 95% KI: 1,05-1,82) [11, 12]. I studiet med 5.769 patienter blev det angivet, at ca. 39% af patienterne blev opereret med laparoskopisk teknik, mens der i studiet med 2.476 patienter ikke blev redegjort for den kirurgiske teknik (åben eller laparoskopisk). For at mindske effekten af TNF α I, anbefaler det amerikanske reumatologiske selskab, at man planlægger det elektive indgreb til at ske i slutningen af en behandlingscyklus. Det optimale tidspunkt for kirurgi er ugen efter den første ikkeadministrerede dosis. Lignende anbefalinger gælder for andre biologiske lægemidler, herunder anti-interleukin (IL)-1, anti-IL-6, anti-IL-17, anti-IL12/23, anti-CD20 og Januskinaseinhibitorer [3, 13]. Behandlingen med de biologiske lægemidler kan som regel genoptages minimum 14 dage efter det kirurgiske indgreb.

GLUKOKORTIKOIDER

Glukokortikoider (GC) fungerer i høj dosis immunsuppressivt og bruges jævnligt ved opblussende immunologisk betingede sygdomme. Præparatet bruges primært i den akutte fase og sjældent som en langvarig behandlingsmodalitet, da bivirkningsprofilen bl.a. er associeret med osteoporose, diabetes mellitus, infektioner og en nedsat endogen produktion af kortisol pga. inhibering af hypothalamus-hypofyse-binyrebark (HPA)-aksen [14]. Der ligger flere årtiers forskning bag GC's betydning for sårheling, og der er generelt konsensus om, at GC forringer sårhelingen [15]. Hos patienter med IBD peger man i de fleste større studier på forringet sårheling, øget risiko for anastomoselækager og sepsis ved abdominale indgreb [16]. I studierne skelnes der dog ikke mellem åben og laparoskopisk teknik, hvilket kan være afgørende for komplikationsraterne [16]. I et stort amerikansk registerstudie med 635.265 kirurgiske patienter hvoraf 20.434 var i behandling med GC, fandt man en øget risiko for overfladiske (OR = 1,72) og dybe (OR = 2,35) infektioner i operationssåret hos patienter, som var i behandling med GC [17]. I kontrast til de fleste studier på området fandt man i et nyere ortopædkirurgisk registerstudie, der inkluderede 10.973 patienter med knæalloplastik, ikke forhøjet risiko for infektioner i operationssåret ved behandling med GC [18]. Selvom resultaterne af langt hovedparten af studierne tyder på, at der er flere postoperative sårhelingskomplikationer ved behandling med GC, bør dosis øges i forbindelse med operative indgreb hos patienter, der op til operationsdagen har fået over 5 mg prednisolon dagligt i minimum tre uger. Dette skyldes et øget behov for kortisol ved operativt stress og insufficiens af HPA-aksen hos langtidshandlede patienter. Afhængigt af størrelsen på det operative indgreb anbefales der på operationsdagen et tilskud af prednisolon (eller et andet syntetisk GC i ækvivalent dosis) oven i patientens vanlige dosis. Der anbefales et tilskud på 5 mg, 10-15 mg og 20-30 mg for små, intermediære og store operative indgreb (Tabel 2) [19, 20]. Hvis patienter ikke er i langtidshandling med GC, bør præparatet pauseres perioperativt.

TABEL 2 Anbefalinger for tilskud af glukokortikoider i forbindelse med operative indgreb.

| Størrelse på det operative indgreb/kirurgiske stress | Eksempler | Tilskud af glukokortikoider oven i vanlig dosis |
|--|--|--|
| Lille | Ingvinalhernie, koloskopi og større excisioner i lokal anæstesi og laparotomi | 5 mg prednisolon på operationsdagen Gives kun på operationsdagen |
| Intermediær | Hemikolektomi, rekonstruktiv plastikkirurgi, revaskularisering og lednær kirurgi | 10-15 mg prednisolon på operationsdagen Nedtrapning til vanlig daglig dosis over næste 1-2 døgn |
| Stor | Større hjerte-lunge-kirurgi, leverresektion, Whipples operation og laparotomi | 20-30 mg prednisolon på operationsdagen Nedtrapning til vanlig daglig dosis over næste 1-2 døgn |

MESALAZIN

Mesalazin hæmmer migrationen af de intestinale makrofager og inhiberer den inflammatoriske proces i tarmene. Præparatet bruges til behandling af IBD og er et af førstevalgspræparaterne. Der mangler fortsat større studier, hvor betydningen af mesalazin for postoperativ sårheling og infektioner beskrives. Postoperativ nedsat nyrefunktion er defineret som en stigning på over 150% af serumkreatininniveauet inden for 48 timer efter det operative indgreb samt nedsat urinudskillelse (< 0,5 ml/kg/t over seks timer) [21]. Da mesalazin udskilles renalt, er der risiko for akkumulering af toksiske doser, og der foreslås derfor en pausering af mesalazin på selve operationsdagen og indtil der foreligger en måling, som viser normalt serumkreatininniveau minimum 48 timer efter indgrebet [21].

AZATHIOPRIN

Azathioprin inhiberer purinsyntesen og bruges som et steroidbesparende præparat til en lang række immunologiske sygdomme for at fastholde remission. Azathioprins betydning for sårheling og postoperative komplikationer er fortsat omdiskuteret. I flere studier med dyr og mennesker rapporteres der ikke om øget forekomst af postoperative infektioner eller nedsat sårheling [2]. Dog fandt man i et studie af *Myreliid et al* med 343 patienter, som havde IBD og gennemgik både åbne og laparoskopiske abdominale indgreb, at azathioprin var associeret med en højere forekomst af postoperativ sepsis med abdominalt fokus (16% mod 6%, som ikke fik behandling med azathioprin) [22]. Da den terapeutiske effekt af azathioprin først indtræder efter flere måneders behandling, må man forvente en lang præoperativ pausering, før det formentlig har en betydning for sårhelingen. Dette er endnu ikke undersøgt. Ligesom mesalazin udskilles azathioprin renalt, og der anbefales tilsvarende håndtering af præparatet [21].

CICLOSPORIN

Ciclosporin er en calcineurinhæmmer og et potent immunsuppressivt præparat, som bruges til behandling af bl.a. organtransplanterede patienter og patienter med behandlingsrefraktære immunologisk betingende sygdomme. Der er ikke rapporteret om en øget forekomst af postoperative komplikationer hos patienter, som

har IBD og er i behandling med ciclosporin efter abdominale indgreb [23]. Begrænsningen ved disse studier er, at der er få patienter inkluderet, og at der ikke skelnes mellem åben og laparoskopisk teknik [24]. I et dermatokirurgisk studie med 82 patienter, som var i ciclosporinbehandling, sammenholdt man disse med en ikkeimmunsupprimeret kontrolgruppe og påviste ingen overhyppighed af postoperative sårinfektioner efter excisioner i huden [25]. I litteraturen er der konsensus om, at ciclosporin ikke øger infektionsrisikoen eller forlænger sårhelingen ved operative indgreb. Man bør dog udvise forsigtighed, da evidensen er baseret på studier med relativt få patienter.

TACROLIMUS OG SIROLIMUS

Organtransplanterede patienter får oftest kombinationsbehandling med et eller flere immunsuppressive præparater, hvor enten tacrolimus eller sirolimus indgår. Tacrolimus er en calcineurinhæmmer, ligesom ciclosporin, men den er mere potent i sin inhibition af immunsystemet. Sirolimus blokerer proteinkinase-mammalian target of rapamycin (mTor), som forhindrer cellevækst og celledeling samt bl.a. forhindrer fibroblastproliferation i sårhelingsprocessen [2]. Der er rapporteret om forlænget sårheling i både dyre- og menneskestudier for både tacrolimus og sirolimus, hvor især mTor-inhibitoren sirolimus igennem dens fibroblasthæmmende funktion har vist væsentligt nedsat sårheling [2, 26]. Organtransplanterede patienter er en udsat patientgruppe, og forskellige studier har vist postoperative infektionsrater på 3-53% [27]. Dette gør sig også gældende, når der sammenlignes med anden immunsuppressiv behandling [25, 28]. Behandlingsregimer baseret på calcineurinhæmmere (tacrolimus eller ciclosporin) har vist færre postoperative sårhelingskomplikationer end sirolimusbaserede behandlingsregimer [29]. Hvis patienter er i sirolimusbehandling, bør der reduceres til mindst mulig terapeutisk dosis (serumsirolimusniveau: 4-12 ng/ml) forud for operative indgreb [29]. Dosisjusteringer hos organtransplanterede patienter er en specialistopgave, som kræver tæt samarbejde med en læge, der har særligt kendskab til organtransplanterede.



Overfladisk infektion i et operationssår. Postoperativ dag 14. Gengivet med patientens tilladelse.

DISKUSSION

Korrekt håndtering af immunsuppressiv behandling i forbindelse med operative indgreb spiller en vigtig rolle for optimering af postoperativ sårheling. Antibiotikaproylakse forud for operative indgreb hos denne risikogruppe, som patienter, der er i immunsuppressiv behandling, udgør, nedsætter ikke nødvendigvis risikoen for postoperative infektiøse komplikationer [30]. En generel anbefaling på området er vanskelig at give, da litteraturen er baseret på procedurespecifikke komplikations- og infektionsrater. I enkelte studier anvendes der

alvorlige komplikationer, såsom sepsis og anastomoselækager, som endepunkter, mens der i andre studier anvendes mindre alvorlige komplikationer såsom infektioner i operationssåret og forlænget sårheling. De to store patientpopulationer (patienter med RA og IBD) i litteraturen, er også forskellige hvad angår sygdomsbyrde og komorbiditeter. Disse faktorer nedsætter den eksterne validitet i forhold til andre patientgrupper og procedurer. Derudover er der mangel på randomiserede kliniske forsøg, hvor man undersøger, om pauseringen af præparaterne nedsætter risikoen for postoperative sårhelingskomplikationer. Denne artikel er baseret på den eksisterende litteratur på området, og kan bruges som *støtte* i håndteringen af det immunsuppressive præparat forud for kirurgiske indgreb. Men mangel på evidens gør, at håndteringen i sidste ende bør bero på en samlet lægefaglig vurdering af den kirurgiske procedure, patientens komorbiditeter og den bagvedliggende immunologisk betingede sygdom.

KORRESPONDANCE: *Hasan Gökcer Tekin*. E-mail: hgtekin@gmail.com

ANTAGET: 17. november 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 4. januar 2021

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSER: *Lene Birk-Sørensen*, Plastikkirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, takkes for kritisk gennemlæsning af manuskriptet.

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Immunosuppressive therapy and post-operative wound healing

Hasan Gökcer Tekin, Hassan Ali Eskandarani, Lars Iversen & Jacob Juel

Ugeskr Læger 2021;183:V07200544

Patients in immunosuppressive treatment may have increased risk of post-operative infections and wound-healing complications. Perioperative management of immunosuppressive treatment is challenging due to the variety of medications and differences in surgical procedures across surgical specialities. This review examines the literature regarding the effect of immunosuppressive treatment on post-operative infections and wound-healing complications.

LITTERATUR

1. Karukonda SR, Flynn TC, Boh EE et al. The effects of drugs on wound healing – part II. *Int J Dermatol* 2000;39:321-33.
2. Bootun R. Effects of immunosuppressive therapy on wound healing. *Int Wound J* 2013;10:98-104.
3. Goodman SM, Springer B, Guyatt G et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons guideline for the perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1538-51.
4. Lægemedler | Danskreumatologi.dk. <https://danskreumatologi.dk/laegemedler/>(29. mar 2020).
5. 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;60:214-17.
6. 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;27:856-62.
7. Visser K, Katcharmart W, Loza E et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a

- broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1086-93.
8. Bakkour W, Pursell H, Chinoy H et al. The risk of post-operative complications in psoriasis and psoriatic arthritis patients on biologic therapy undergoing surgical procedures. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:86-91.
 9. Momohara S, Kawakami K, Iwamoto T et al. 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;21:469-75.
 10. Ito H, Kojuma M, Nishida K et al. Postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis using a biological agent – a systematic review and meta-analysis. *Mod Rheumatol* 2015;25:672-8.
 11. Yang ZP, Hong L, Wu Q et al. Preoperative infliximab use and postoperative complications in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2014;12:224-30.
 12. Billioud V, Ford AC, Tedesco ED et al. Preoperative use of anti-TNF therapy and postoperative complications in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2013;7:853-67.
 13. Singh JA, Saag KS, Bridges Jr SL et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1-26.
 14. Ackerman GL, Nolsn CM. Adrenocortical responsiveness after alternate-day corticosteroid therapy. *N Engl J Med* 1968;278:405-9.
 15. Anstead GM. Steroids, retinoids, and wound healing. *Adv Wound Care J Prev Heal* 1998;11:277-85.
 16. Nguyen GC, Elnahas A, Jackson TD. The impact of preoperative steroid use on short-term outcomes following surgery for inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:1661-7.
 17. Ismael H, Horst M, Farooq M et al. Adverse effects of preoperative steroid use on surgical outcomes. *Am J Surg* 2011;201:305-8.
 18. Fassihi SC, Gu A, Perim DA et al. Chronic preoperative corticosteroid use is not associated with surgical site infection following revision total knee arthroplasty. *J Orthop* 2020;20:173-6.
 19. Schiff RL, Welsh GA. Perioperative evaluation and management of the patient with endocrine dysfunction. *Med Clin North Am* 2003;87:175-92.
 20. Coursin DB, Wood KE. Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. *JAMA* 2002;287:236-40.
 21. Borthwick E, Ferguson A. Perioperative acute kidney injury: risk factors, recognition, management, and outcomes. *BMJ* 2010;341:c3365.
 22. Myrelid P, Olaison G, Sjö Dahl R et al. Thiopurine therapy is associated with postoperative intra-abdominal septic complications in abdominal surgery for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2009;52:1387-94.
 23. Subramanian V, Pollok RCG, Kang JY, Kumar D. Systematic review of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease treated with immunomodulators. *Br J Surg* 2006;93:793-9.
 24. Pinna-Pintor M, Arese P, Bona R et al. Severe steroid-unresponsive ulcerative colitis: outcomes of restorative proctocolectomy in patients undergoing cyclosporin treatment. *Dis Colon Rectum* 2000;43:609-13.
 25. Basu P, Goldenberg A, Cowan N et al. A 4-year retrospective assessment of postoperative complications in immunosuppressed patients following Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:1594-601.
 26. Dean PG, Lund WJ, Larson TS et al. Wound-healing complications after kidney transplantation: a prospective, randomized comparison of sirolimus and tacrolimus. *Transplantation* 2004;77:1555-61.
 27. Abbo LM, Grossi PA, AST ID Community of Practice. Surgical site infections: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33:e13589.
 28. Brewer JC, Otley CC, Christenson LJ et al. The effects of sirolimus on wound healing in dermatologic surgery. *Dermatol Surg* 2008;34:216-33.
 29. Mehrabi A, Fonouni H, Wentz M et al. Wound complications following kidney and liver transplantation. *Clin Transplant* 2006;20(suppl 17):97-110.
 30. Chan S, Ng S, Chan HP et al. Perioperative antibiotics for preventing post-surgical site infections in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;8:CD013209.