

Manglende evidens for skadelig effekt på knogleheling ved behandling med NSAID

Susanne Janum¹ & Billy Bjarne Kristensen²

Smerter efter ortopædisk kirurgi er et dagligt, klinisk problem, som kræver rationel planlægning og samarbejde på tværs af behandlende specialer [1].

Patienter, kirurger og anæstesiologer deler et ønske om effektiv smertelindring, der med et minimum af bivirkninger faciliterer funktionel rehabilitering, begrænser funktionsnedsættelse og forhindrer unødigt lang indlæggelse [2].

Umiddelbart postoperativt vil der, afhængigt af det kirurgiske indgreb, ofte være fordele ved regional anæstesi, men efter udskrivelse er der behov for en smertebehandling, som patienten selv kan administrere.

Traditionelt vil opioider være førstevalg, men de forårsager ofte kvalme, opkastninger, svimmelhed, sløvhed og hæmmet respiration og anses for at være trafikfarlige. Brugen af opioider begrænser således patientens hverdag og forlænger indlæggelsestiden [3]. Bivirkningerne er dosisafhængige, og reduceret opioidforbrug ved multimodal analgesi vil således have praktisk betydning for patientforløbet [2, 4, 5].

Nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID) er effektive, velegnede til selvadministration og har som kortvarig behandling til raske patienter en fordelagtig bivirkningsprofil [6].

Mange ortopædkirurger er imidlertid skeptiske over for brug af NSAID i forbindelse med kirurgi, der involverer knoglevæv, og ved konservativ behandling af frakturer, da man i dyreforsøg har påvist, at både nonselektive og cyclooxygenase (COX)-2-selektive NSAID hæmmer knogledannelse og dermed den funktionelle rehabilitering [7-10]. Der er beskrevet sammenhæng mellem manglende knogleheling og NSAID-indtag ved både stigende doser og længere behandlingsperiode [11,12]. Årsagen synes at være blokering af prostaglandinsyntesen ved uspecifik hæmning af COX-1 og COX-2 eller selektivt COX-2, idet prostaglandiner stimulerer både osteoklaster og osteoblaster til knogleremodellering og derfor antages at være centrale for helingen [13]. COX-1 udtrykkes konstitutivt i såvel normalt knoglevæv som under remodellering, mens COX-2 induceres under remodellering [14]. I forskellige dyreeksperimentelle studier har man opnået modsatte resultater i vurderingen af nonselektive NSAID over for COX-2-inhibitorer, men det antages, at COX-2-inhibitorer in-

fluerer kraftigst i de tidlige faser af knogleremodellering, mens nonselektive NSAID giver en mere konstant effekt [13]. En systematisk gennemgang af den dyreeksperimentelle evidens ligger uden for rammerne af denne artikel, men i et nyt, omfattende review konkluderer man, at negativ effekt på knogleheling er mest udtalt i forbindelse med komplicerede og ustabile frakturer [14]. Den negative effekt synes også at være mindre betydende hos større dyr (hunde, geder) end hos mindre dyr (kaniner, rotter), om end omfanget af studier med større dyr er stærkt begrænset [14].

Formålet med denne artikel er at opsummere evidensen for, om behandling med NSAID har skadelig effekt på knogleheling.

LITTERATURGENNEMGANG

Informationer og artikler er fundet ved søgning på PubMed, MEDLINE, Google Scholar og Cochrane Library samt ved gennemlæsning af referencer. Følgende søgeord er brugt: *non-steroidal anti-inflammatory agents, cyclooxygenase-2-inhibitors, bone healing, fracture healing, non-union, clinical trials*.

I et randomiseret, kontrolleret studie fandt man negativ effekt af NSAID-præparatet indometacin på frakturheling [15]. I studiet indgik der patienter med acetabulumfraktur og ledsagende fraktur af rørknogle med risiko for heterotop ossifikation. Patienterne blev randomiseret til profylaktisk behandling med enten stråling eller indometacin 120

STATUSARTIKEL

1) Anæstesiologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital
2) Anæstesiologisk Afdeling, Hvidovre Hospital



TABEL 1

Litteraturoversigt vedrørende studier af nonsteroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID) og knogleheling.

Anbefaling	Kirurgi	Præparat	Resultat	Evidens
A	Fraktur af acetabulum og rørknoele [15]	Indomethacin vs. stråling vs. nihil	Oddsratio 5,32 for manglende opheling af fraktur i rørknoele ved NSAID	1b
	Colles fraktur [16]	Piroxicam vs. placebo	Ingen signifikans	1b
	Hallux valgus [17]	Etorocoxib vs. Tramadol	Ingen signifikans	1b
	Total knæalloplastik [18]	Celecoxib vs. placebo	Ingen signifikans	1b
	Total knæalloplastik [19]	Celecoxib vs. nihil	Ingen signifikans	1b
B	Rygkirurgi [23]	NSAID vs. anden behandling	Ingen signifikans	2a
	Ortopædkirurgi, fraktur [24]	NSAID vs. anden behandling	Ingen signifikans	2a
	Rygkirurgi [20]	Ketorolac vs. anden behandling	Oddsratio 4,9 for manglende opheling ved ketorolac Indikation på dosis-respons-sammenhæng	2b
	Rygkirurgi [21]	Ketorolac/Fentanyl vs. Fentanyl	Øget risiko for manglende opheling ved ketorolac	2b
	Rygkirurgi [22]	Ketorolac (høj/lav) vs. anden behandling	Øget risiko for manglende opheling ved højdosis ketorolac, forsinket opheling ved lavdosis ketorolac	2b
	Rygkirurgi, pædiatri [28]	Ketorolac vs. opioid	Ingen signifikans Ingen tilfælde af manglende heling	2b
	Frakturer, pædiatri [29]	Ketorolac vs. anden behandling	Ingen signifikans	2b
	Osteotomi, pædiatri [30]	Ketorolac vs. anden behandling	Ingen signifikans Ingen tilfælde af manglende heling	2b
	Rygkirurgi [31]	Ketorolac vs. paracetamol/opioid	Ingen signifikans	2b
	Rygkirurgi, pædiatri [32]	Ketorolac vs. opioid	Ingen signifikans	2b
	Rygkirurgi, pædiatri [33]	NSAID vs. anden behandling	Ingen signifikans	2b
	Diafysær humerusfraktur [26]	NSAID vs. anden behandling	Relativ risiko 3,9 for manglende heling ved behov for NSAID 61-90 dage postoperativt	2c
	Rygkirurgi [27]	NSAID vs. anden behandling	Øget risiko for manglende opheling ved indtag af NSAID > 3 mdr. postoperativt	2c
C	Diafysær femurfraktur [25]	NSAID vs. anden behandling	Oddsratio 10,7 for manglende heling ved NSAID postoperativt	3b

mg × 3 i seks uger. Effektparameteret var opheling af ledsagende fraktur af rørknoele, hvor man fandt en oddsratio (OR) på 5,32 for mangelfuld heling hos NSAID-gruppen.

Yderligere findes der tre randomiserede, kontrollerede studier; et om brugen af NSAID [16] og to om selektive COX-2-inhibitorer [17, 18] samt en sekvensanalyse [19]. I ingen af disse studier dokumenterede man øget risiko for manglende heling.

Litteraturen er herudover begrænset til tolv retrospektive studier, hvoraf man i tre har fundet øget risiko for manglende heling: to i forbindelse med postoperativ behandling med højdosis ketorolac (> 110 mg pr. dag) efter rygkirurgi [20, 21] og et i forbindelse med behandling med diclofenac efter rygkirurgi [22]. Resultaterne fra disse studier er blevet behandlet i to metaanalyser, hvor man ikke kunne dokumentere risiko ved postoperativ dosering af ketorolac i doser < 120 mg pr. dag [23, 24].

I et studie med retrospektive telefoninterview fandt man en OR på 10,74 for manglende heling ved selvrapporteret brug af NSAID [25]. I et kohortestu-

die med 9.995 patienter med fraktur af corpus humeri fandt man en relation mellem indløste recepter på NSAID 61-90 dage postoperativt og manglende heling, men tolkede ikke dette som udtryk for en kausal sammenhæng [26]. Tilsvarende fandt man i et andet studie, at fortsat indtag af NSAID senere end tre måneder postoperativt var forbundet med øget risiko for manglende heling [27]. I de øvrige undersøgelser har man ikke fundet nogen signifikant effekt af NSAID-behandling på knogleheling [28-33].

En samlet litteraturoversigt kan ses i **Tabel 1**.

DISKUSSION

Brugen af NSAID i forbindelse med ortopædkirurgiske indgreb, der i større eller mindre grad indebærer kirurgi på knoglevæv, er kontroversiel. I den kliniske hverdag ender beslutningen om at initiere eller afstå fra behandlingen ofte med at blive baseret på personlige overbevisninger eller lokale traditioner.

Teoretiske betragtninger taler for, at NSAID hæmmer knogleheling. Der er i dyreeksperimentelle studier påvist negativ effekt på postoperativ knogle-

heling og opheling af frakturer, hvor der dog ofte er anvendt høj dosis af lægemidlet og langvarig behandling [7, 8, 10, 12]. I et dyrestudie har man ved længe-revarende eksponering kun fundet effekt hos ældre dyr, men ingen effekt hos unge dyr eller ved kortvarig eksponering [9].

Ligeledes er hæmmende effekt på abnorm knoglenydannelse hos mennesker dokumenteret i forbindelse med længerevarende højdosisbehandling (dvs. større døgn-dosis end traditionelt rekommanderet) og anvendt klinisk i forebyggelsen af heterotop ossifikation i forbindelse med kirurgi eller traume [34-36]. Dokumentation for en skadelig effekt af NSAID på knogleheling hos mennesker er derimod sparsom såvel kvantitativt som kvalitativt, og materialet er heterogent i forhold til de undersøgte populationer og kirurgiske problemstillinger. I et randomiseret, kontrolleret studie er der påvist betydelig reduceret heling [15]. Der er dog tale om et meget specielt studie-design med svært tilskadekomne patienter og langvarig brug af højdosis NSAID med andet sigte end smertelindring, hvorfor det er svært at ekstrapolere resultatet til NSAID anvendt perioperativt som analgetikum.

I tre andre randomiserede kontrollerede studier samt en sekvensanalyse har man ikke fundet nogen øget risiko for manglende opheling ved indtag af NSAID hhv. selektive COX-2-inhibitorer i terapeutisk dosis [16-19]. Der er her tale om mindre, relativt ukomplicerede kirurgiske problemstillinger (Tabel 1).

Flere retrospektive studier har væsentlige metodologiske svagheder. Et studie er baseret på data for medicin, der er afhentet på apotek. I dette studie har man fundet signifikant øget risiko for manglende heling ved NSAID-indtag 61-90 dage postoperativt [26]. Her er der næppe tale om en kausal sammenhæng, men om en konfundering. Tilsvarende resultat findes i et andet studie, hvor man kan tage de samme forbehold [27]. I et studie, der var baseret på retrospektive telefoninterview med patienter, som var blevet diagnosticeret med manglende heling, samt udvalgte kontrolpersoner, fandt man, at patienter med manglende heling selv rapporterede at have taget mere NSAID og i en længere periode end kontrolgruppen. Tidspunkt for påbegyndelse, dosis og varighed af behandlingen specificeres dog ikke [25]. Igen kan man have mistanke om konfundering, og man må overveje, om der er tale om subjektivitet i patienternes angivelser. Endelig beskrives baggrunden for udvælgelsen af kontrolpersonerne ikke. Det nævnes, at der ikke findes demografiske forskelle på grupperne; dog er der i patientgruppen flere rygere end i gruppen af kontrolpersoner (43,8% vs. 25,3%; $p = 0,065$). Rygning har dokumenteret hæmmende effekt

på knogledannelse [37]. I et andet retrospektivt studie var grupperne ligeledes ikke sammenlignelige i udgangspunktet, idet alle patienter, der fik foretaget ryggkirurgi på mere end ét niveau, fik diclofenac, og samtlige tilfælde af manglende heling blev fundet blandt disse patienter [22].

I de to studier, hvor man påviste sammenhæng mellem højdosis ketorolac og manglende heling, var påbegyndelse og omfang af smertebehandling baseret på patientens symptomer og den behandlende læges vurdering [20, 21], hvilket ikke udelukker den konfundering, at patienter med stærkere smerter vil opleve flere komplikationer. Manglende heling diagnosticeredes i sidstnævnte studie kun ved reoperation. Det kan derfor ikke udelukkes, at der i kontrolgruppen fandtes patienter, der havde manglende heling uden smerter, hvilket ikke gav anledning til analgetikaforbrug, gentagne undersøgelser og reoperation.

Sluttelig fastslås det i to metaanalyser [23, 24] og i et review om ketorolac som led i multimodal analgesi [38], at der ikke findes evidens for, at NSAID som postoperativt analgetikum i terapeutiske doser påvirker knoglehelingen negativt, hvorimod der er fundet negativ effekt ved høje doser og langvarig behandling.

Resultaterne af dyreeksperimentelle studier indikerer, at der er en øget risiko for NSAID-induceret, manglende heling ved komminutte frakturer og højenergifrakturer [14]. Disse resultater bør tolkes med forsigtighed, og ingen humane studier adresserer skadelig effekt af NSAID i relation til kompleksiteten af den kirurgiske problemstilling, men dette kan være en risikofaktor.

Konklusivt indikerer resultaterne af de væsentligste humane studier [15-19], at negativ effekt af NSAID på knogleheling er begrænset i forbindelse med ukomplicerede frakturer, heling omkring prote-



FAKTABOKS

Smertebehandling efter ortopædkirurgi er en daglig, tværfaglig udfordring.

Nonsteroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID) er effektive som led i multimodal analgesi og velegnede til selvadministration.

Reduceret opioidforbrug ved multimodal analgesi fremmer den funktionelle rehabilitering og forkorter indlæggelsestiden.

Skepsis over for NSAID i forbindelse med knogleheling er baseret på teori og ekstrapolering fra dyreeksperimentelle forsøg.

Det er ikke dokumenteret, at NSAID i terapeutiske doser som postoperativt givet analgetikum har skadelig effekt på knogleheling hos mennesker.

Skepsis over for NSAID som kortvarigt, postoperativt givet analgetikum til ortopædkirurgiske patienter bør revurderes.

ser og mindre osteotomi, når der kortvarigt anvendes terapeutisk dosis. Modsat bør man forholde sig skeptisk ved komplicerede, kirurgiske problemstillinger.

I takt med at et stadigt større antal operationer foregår ambulant, er der et stigende behov for effektiv, selvadministreret smertebehandling med et minimum af bivirkninger. Desuden ønsker man at undgå eller begrænse brugen opioider for at undgå kvalme, opkastninger, hudkløe, sedation og forvirring hos patienten, da opioider ofte bidrager til forsinket mobilisering og mangelfuld genoptræning. Om end NSAID er associeret med gastrointestinale bivirkninger og øget blødningsrisiko, hvilket gør præparaterne uegnede til nogle patienter, er der stadig mange, for hvem NSAID kan være fordelagtigt postoperativt eller i forbindelse med frakturer. COX-2-selektive inhibitorer, der ikke i samme grad som tidligere mistænkes for at kunne give tromboemboliske bivirkninger [39, 40], kan repræsentere et alternativ hos udvalgte patientgrupper.

KONKLUSION

NSAID-præparaternes rolle i smertebehandling peri- og postoperativt samt i forbindelse med konservativ behandling af frakturer er kontroversiel og hviler på et spinkelt grundlag.

Mens der er holdpunkter for, at langvarig behandling med højdosis NSAID influerer negativt på knogleremodellering, findes der ikke dokumentation for, at NSAID i terapeutiske doser peri- og postoperativt nedsætter knoglehelingen hos mennesker. Dette er dog ikke et endegyldigt bevis for det modsatte.

I denne sammenhæng mangler der større, veldegnede studier til vurdering af, om en mulig effekt er klinisk betydende, samt identifikation af kirurgiske procedurer og patientgrupper med eventuel særlig risiko.

I praksis må NSAID-behandling betragtes som en mangelfuldt afklaret risikofaktor for nedsat knogleheling. Præparaterne bør ordineres med forsigtighed og undgås ved høj risiko for manglende heling. Der findes dog ikke evidens for kategorisk at afvise kortvarig behandling med NSAID hos ortopædkirurgiske patienter, der har ukompliceret sygdom og efter konventionelle retningslinjer for smertebehandling kan antages at have gavn af disse. Rekommanderet døgndosis bør imidlertid ikke overskrides, og behandlingsvarigheden bør begrænses til dage eller få uger.

KORRESPONDANCE: Susanne Janum, Anæstesiologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, Bispebjerg Bakke 23, 2400 København NV. E-mail: susannejanum@gmail.com

ANTAGET: 10. maj 2012

FØRST PÅ NETTET: 23. juli 2012

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

En fuldstændig litteraturliste kan ses i tilknytning på artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Chung F, Ritchie E, Su J. Postoperative pain in ambulatory surgery. *Anesth Analg* 1997;85:808-16.
- Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993;77:1048-56.
- Oderda GM, Said Q, Evans RS et al. Opioid-related adverse drug events in surgical hospitalizations: impact on costs and length of stay. *Ann Pharmacother* 2007;41:400-6.
- Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22:588-93.
- Marret E, Kurdi O, Zufferey P et al. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2005;102:1249-60.
- Maund E, McDaid C, Rice S et al. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. *Br J Anaesth* 2011;106:292-7.
- Bo J, Sudmann E, Marton PF. Effect of indomethacin on fracture healing in rats. *Acta Orthop Scand* 1976;47:588-99.
- Dimar JR 2nd, Ante WA, Zhang YP et al. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on posterior spinal fusions in the rat. *Spine (Phila Pa 1976)* 1996;21:1870-6.
- Elves MW, Bayley I, Roylance PJ. The effect of indomethacin upon experimental fractures in the rat. *Acta Orthop Scand* 1982;53:35-41.
- Gerstenfeld LC, Thiede M, Seibert K et al. Differential inhibition of fracture healing by non-selective and cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Orthop Res* 2003;21:670-5.
- Dimmen S, Nordsletten L, Madsen JE. Parecoxib and indomethacin delay early fracture healing: a study in rats. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:1992-9.
- Simon AM, O'Connor JP. Dose and time-dependent effects of cyclooxygenase-2 inhibition on fracture-healing. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:500-11.
- Vuolteenaho K, Moilanen T, Moilanen E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase-2 and the bone healing process. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008;102:10-4.
- Pountos I, Georgouli T, Calori GM et al. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect bone healing? *ScientificWorldJournal* 2012;2012:606404.
- Burd TA, Hughes MS, Anglen JO. Heterotopic ossification prophylaxis with indomethacin increases the risk of long-bone nonunion. *J Bone Joint Surg Br* 2003;85:700-5.
- Adolphson P, Abbaszadegan H, Jonsson U et al. No effects of piroxicam on osteopenia and recovery after Colles' fracture. *Arch Orthop Trauma Surg* 1993;112:127-30.
- Brattwall M, Turan I, Jakobsson J. Pain management after elective hallux valgus surgery: a prospective randomized double-blind study comparing etoricoxib and tramadol. *Anesth Analg* 2010;111:544-9.
- Meunier A, Aspenberg P, Good L. Celecoxib does not appear to affect prosthesis fixation in total knee replacement: a randomized study using radiostereometry in 50 patients. *Acta Orthop* 2009;80:46-50.
- Hofmann AA, Bloebaum RD, Koller KE et al. Does celecoxib have an adverse effect on bone remodeling and ingrowth in humans? *Clin Orthop Relat Res* 2006;452:200-4.
- Glassman SD, Rose SM, Dimar JR, et al. The effect of postoperative nonsteroidal anti-inflammatory drug administration on spinal fusion. *Spine (Phila Pa 1976)* 1998;23:834-8.
- Park SY, Moon SH, Park MS et al. The effects of ketorolac injected via patient controlled analgesia postoperatively on spinal fusion. *Yonsei Med J* 2005;46:245-51.
- Lumawig JM, Yamazaki A, Watanabe K. Dose-dependent inhibition of diclofenac sodium on posterior lumbar interbody fusion rates. *Spine J* 2009;9:343-9.
- Li Q, Zhang Z, Cai Z. High-dose ketorolac affects adult spinal fusion: a meta-analysis of the effect of perioperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs on spinal fusion. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011;36:E461-8.
- Dodwell ER, Latorre JG, Parisini E et al. NSAID exposure and risk of nonunion: a meta-analysis of case-control and cohort studies. *Calcif Tissue Int* 2010;87:193-202.
- Giannoudis PV, MacDonald DA, Matthews SJ et al. Nonunion of the femoral diaphysis. The influence of reaming and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bone Joint Surg Br* 2000;82:655-8.
- Bhattacharyya T, Levin R, Vrahas MS et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and nonunion of humeral shaft fractures. *Arthritis Rheum* 2005;53:364-7.
- Deguchi M, Rapoff AJ, Zdeblick TA. Posterolateral fusion for isthmic spondylolisthesis in adults: analysis of fusion rate and clinical results. *J Spinal Disord* 1998;11:459-64.
- Horn PL, Wrona S, Beebe AC et al. A retrospective quality improvement study of ketorolac use following spinal fusion in pediatric patients. *Orthop Nurs* 2010;29:342-3.
- Kay RM, Directo MP, Leathers M et al. Complications of ketorolac use in children undergoing operative fracture care. *J Pediatr Orthop* 2010;30:655-8.
- Kay RM, Leathers M, Directo MP et al. Perioperative ketorolac use in children undergoing lower extremity osteotomies. *J Pediatr Orthop* 2011;31:783-6.