

## ABSTRACT

## Non-steroidale antiinflammatoriske præparater synes ikke at påvirke knoglehelingen i det orale område

**Introduktion** – Non-steroidale antiinflammatoriske præparater (NSAID) anvendes hyppigt i forbindelse med postoperativ smertekontrol efter kirurgiske indgreb på kæberne. Præparaternes virkning beror på hæmning af enzymet cyclooxygenase, der bl.a. er en vigtig regulator af den inflammatoriske proces. Formålet med denne litteraturgennemgang er at vurdere NSAID's mulige påvirkning af knogleheling med særlig vægt på implantatindsættelse og rekonstruktive procedurer i det orale område.

**Metode** – Der er gennemført en litteratursøgning i Medline/PubMed.

**Resultater** – To humane randomiserede kontrollerede studier, fire dyreeksperimentelle og to laboratorieundersøgelser blev identificeret. I ét humant studie var der ingen signifikant forskel i marginalt knogleniveau omkring implantater på patienter behandlet med NSAID sammenlignet med patienter behandlet med placebo vurderet røntgenologisk ½ år postoperativt. Ligeledes kunne der i det andet humane studie ikke påvises nogen effekt af NSAID-behandling på knogleniveauet i membranbehandlede parodontale defekter. Tre ud af fire dyreforsøg samt to studier på celleniveau gav mistanke om, at NSAID påvirker knoglenydannelse ved regenerative procedurer. Det skal dog understreges, at ingen af dyreforsøgene involverede kæberne.

**Konklusion** – Der er ikke påvist en negativ effekt på knogleheling omkring implantater ved samtidig smertebehandling med NSAID i humane studier. Enkelte dyreeksperimentelle undersøgelser og laboratorieundersøgelser indikerer, at NSAID kan have en negativ effekt på knogleheling. De dyreeksperimentelle undersøgelser involverede imidlertid ikke kæberne. Der er derfor behov for supplerende humane randomiserede forsøg til at af- eller bekræfte, om NSAID påvirker knoglenydannelse inden for det orale område.

# Non-steroidale antiinflammatoriske præparaters påvirkning af knogleheling

Mette Marcussen, specialtandlæge, ph.d.-studerende, Kæbekirurgisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital

Sten Rasmussen, forskningsansvarlig overlæge, lektor, Ortopædkirurgisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital

Non-steroidale antiinflammatoriske præparater (NSAID) anvendes ofte i forbindelse med smertekontrol efter kirurgiske indgreb på kæberne, herunder implantatindsættelse, autolog knogletransplantation og frakturbehandling (1,2). I det ortopædkirurgiske speciale, hvor NSAID hidtil ofte har været anvendt som analgetikum, pågår en diskussion vedrørende NSAID's hæmmende effekt på knogledannelse og knogleheling (3,4). Forsøg på mus og rotter har vist nedsat eller forsinket heling af femurfraktur, såfremt dyrene samtidig behandles med NSAID (5,6). Et humant retrospektivt studie involverende 32 patienter med ikke-heling efter femurfraktur og 67 aldersmatchede patienter med samme frakturtype og behandling med normalt helingsforløb. Resultatet viste en forøget risiko (odds-ratio: 10) for manglende heling af femurfraktur ved brug af NSAID sammenlignet med patienter, som ikke fik NSAID. Desværre blev dosis ikke angivet. Samtidig er det alment accepteret, at NSAID ikke bør anvendes ved knoglerekonstruktiv kirurgi på rygsøjlen, da kliniske undersøgelser har vist øget resorption af knogletransplantatet, såfremt patienterne samtidig behandles med høj dosis NSAID i mindre end 14 dage postoperativt (8,9). Høj dosis blev defineret som mere end 120 mg/dag ketorolac (fx Toradol) og henholdsvis 300 mg/dag diclofenac (fx Voltaren). Dette har medført en mere forsigtig anvendelse af NSAID ved visse ortopædkirurgiske procedurer. Det er formålet med denne artikel ved en systematisk litteraturgennemgang at vurdere den aktuelle viden vedrørende NSAID's mulige påvirkning af knogleheling med særlig vægt på implantatindsættelse og rekonstruktive procedurer i det orale område.

### EMNEORD

Bone regeneration;  
anti-inflammatory  
agents, non-steroidal

### Materiale og metode

En litteratursøgning i Medline/Pubmed blev udført den 6.6.2011 efter nedenstående retningslinjer:

1) Search "Bone Regeneration" [Mesh]	13.961 artikler
2) Search "Fracture Healing" [Mesh]	7141 artikler
3) Search "Anti-inflammatory agents, non-steroidal" [Mesh]	57.214 artikler
4) Search #1 OR #2	20.718 artikler
5) Search #4 AND #3	107 artikler

Hvis ovennævnte søgning blev kombineret med Mesh-søgeordene »oral surgery« eller »maxillofacial surgery«, kunne der ikke identificeres relevante artikler. Artiklernes abstracts er indledningsvis gennemgået. Herefter er relevante artikler på engelsk med fokus på det orale område gennemgået. Der blev identificeret to humane randomiserede kontrollerede studier, fire dyreeksperimentelle undersøgelser og to laboratorieundersøgelser.

## Resultater

De væsentligste resultater er anført i Tabel 1.

### Humane studier

Der blev identificeret to humane studier. Heling efter implantatindsættelse med og uden brug af NSAID er afprøvet i ét klinisk kontrolleret og randomiseret forsøg (10). Dette studie inkluderede 61 patienter, som fik indsat i alt 132 implantater. Der var ikke signifikant forskel på det marginale knogleniveau efter seks måneders heling, målt på periapikale røntgenoptagelser hos de 31 patienter, som blev behandlet med peroral ibuprofen 600 mg 4 x dagligt i 4½ dag postoperativt, sammenlignet med de 30 ikke-medicinerede kontrolpatienter. Det kunne herefter konkluderes, at korttidsbrug af NSAID postoperativt i forbindelse med implantatindsættelse ikke synes at påvirke det marginale knogleniveau efter seks måneders heling.

Et andet humant randomiseret kontrolleret studie inkluderede 24 patienter med vertikale membranbehandlede parodontale defekter (11). Efter ni måneder blev knogleniveauet evalueret klinisk ved visuel inspektion efter opklapning. Der var ikke signifikant forskel på patienter i postoperativ behandling med naproxen 500 mg x 2 dagligt i én uge sammenlignet med kontrolpatienter.

### Dyreeksperimentelle studier

Der blev identificeret fire studier på rotter. De tre af studierne omhandlede knogleimplantatkontakt efter implantatindsættelse i tibia (12-14). I alle tre studier blev vævet undersøgt histologisk. I ét studie blev der indsat ét implantat i tibia på i alt 31 rotter. I alt 17 rotter blev behandlet med meloxicam 3 mg/kg i 60 dage og 14 rotter med placebo (12). Der blev påvist signifikant nedsat knogleimplantatkontakt i meloxicamgruppen. I et andet studie blev der inkluderet 30 rotter, som fik indsat et titanimplantat i tibia (13). Af de 30 rotter fik 10 diclofenac 1,07 mg/kg 2 x dagligt i 5 dage, 10 fik meloxicam 0,2 mg/kg 2 x dagligt i 5 dage, og 10 fik placebo. Der var signifikant forringet knogleimplantatkontakt bedømt histologisk i diclofenacgruppen sam-

menlignet med placebogruppen, hvorimod der ikke var forskel mellem kontrol- og meloxicamgruppen. I et tredje studie, som involverede 30 rotter, blev der indsat to titanimplantater med henholdsvis glat og sandblæst overfladetype i tibia (14). I alt 16 rotter blev behandlet med 3 mg/kg/dag meloxicam i 60 dage, og 14 fik placebo. Der fandtes signifikant forringet knogleimplantatkontakt bedømt histologisk ved begge implantattyper i meloxicamgruppen i forhold til kontrolgruppen.

Knoglenydannelse og genekspressionen af cyclooxygenase-2 (COX-2) samt effekten af COX-2-hæmmer på knogleregeneration er ligeledes blevet undersøgt (15). På rotter blev en knogledefekt på 5x1,5 mm præpareret i femur og dækket med en titanmembran. Én gruppe fik 3 mg/kg/dag selektiv COX-2-hæmmer injiceret intraperitonealt i 14 dage, mens den anden gruppe fik injiceret saltvand. Forekomsten af COX-2, platelet-derived-growth-factor (PDGF-B), bone morphogenic protein (BMP-6) og insulin-like growth factor (IGF-I/II) blev undersøgt med PCR-analyse og undersøgt immunhistokemisk. Der sås signifikant forringet knoglenydannelse vurderet immunhistokemisk samt signifikant nedsat genekspression af COX-2 ved RT-PCR-analyse i COX-2-hæmmer-gruppen sammenlignet med placebogruppen.

### In vitro-studier

To laboratoriestudier blev identificeret. I et studie blev effekten af NSAID på proliferationen af knoglemarvsderiverede osteoblaster undersøgt (16). Knoglemarvsceller udtaget fra ilium på minigrise blev dyrket med osteogen vækstfaktor samt ibuprofen i følgende koncentrationer: 0,1, 1,0 og 3,0 mM/L. Endvidere blev der inkluderet kontroller. Osteoblaster eksponeret for en koncentration af ibuprofen under 0,1 mmol/l viste ingen tegn på påvirkning, hvorimod koncentrationer på 1,0 mmol/l eller derover påvirkede uddifferentiering og delingen af osteoblasterne. En anden undersøgelse havde til formål at undersøge NSAID's påvirkning af fibroblaster (17). Fibroblaster blev dyrket på henholdsvis en resorberbar membran (Bio-Gide) og en ikke-resorberbar membran (Gore-Tex) i 24 timer og udsat for 10 mM/L naproxen. Herefter blev cellerne fikseret, og der blev udført elektronmikroskopisk undersøgelse. Der kunne påvises en signifikant nedsat DNA-syntese, celledeling og cellevitalitet i naproxengruppen på begge membrantyper i forhold til de inkluderede kontroller.

## Diskussion

Det var formålet med denne artikel ved en systematisk litteraturgennemgang at vurdere den aktuelle viden vedrørende NSAID's mulige påvirkning af knogleheling med særlig vægt på implantatindsættelse og rekonstruktive procedurer i det orale område. NSAID har i modsætning til andre bredt anvendte analgetika som fx paracetamol, codein, tramadol og dextropropoxyphen foruden analgetisk effekt også en anti-inflammatorisk virkning. Dermed er NSAID særlig velegnet til smertelindring ved inflammatoriske tilstande, inkl. til postoperativ smertekon-

Problemstilling	Materialer og metode	Resultater	Reference
<b>HUMANE STUDIER</b>			
Knogleheling omkring titanimplantater	61 patienter fik indsat 132 implantater. 31 patienter behandlet med ibuprofen 600 mg 4 x dagligt én uge postoperativt. 30 patienter behandlet med placebo.	Ingen signifikant forskel på knogleniveau vurderet på periapikale røntgenoptagelser 6 måneder postoperativt, hvor der også sås 100 % implantatoverlevelse.	Alissa 2009 Reference 10
Heling af membranbehandlede parodontale defekter	24 patienter med membran behandlede vertikale parodontale knogledefekter. 12 behandlet med naproxen 500 mg 2 x daglig. 12 behandlet med placebo.	Ingen signifikant forskel i knogleniveau vurderet ved visuel inspektion 9 måneder postoperativt.	Bichara 1999 Reference 11
<b>DYREEKSPERIMENTELLE STUDIER</b>			
Knogleheling omkring titanimplantater	31 rotter fik indsat 1 implantat i tibia. 17 behandlet med meloxicam 3 mg/kg/dag i 60 dage. 14 behandlet med placebo. Aflivet efter 60 dage.	Signifikant forringet knogle-implantat-kontakt i meloxicamgruppen bedømt histologisk sammenlignet med kontrolgruppen.	Ribeiro 2006 Reference 12
Knogleheling omkring titanimplantater	30 rotter fik indsat 1 titanimplantat i tibia. 10 behandlet med diclofenac 1,07 mg/kg 2 x dagligt i 5 dage. 10 behandlet med meloxicam 0,2 mg/kg dagligt i 5 dage. 10 behandlet med placebo. Aflivet efter 28 dage.	Signifikant forringet knogle-implantatkontakt bedømt histologisk i diclofenacgruppen sammenlignet med kontrolgruppen. Ingen signifikant forskel mellem meloxicamgruppen og kontrolgruppen.	Pablos 2008 Reference 13
Knogleheling omkring titanimplantater	30 rotter fik indsat 2 titanimplantater (glat og sandblæst implantat) i tibia. 16 rotter behandlet med 3mg/kg/dag meloxicam i 60 dage. 14 behandlet med placebo. Aflivet efter 60 dage.	Signifikant forringet knogle-implantatkontakt bedømt histologisk ved begge implantat typer i meloxicamgruppen sammenlignet med placebo gruppen.	Ribeiro 2009 Reference 14
COX-2 ekspression i nydannet knogle	7 rotter fik præpareret knogledefekt i tibia. 5 behandlet med selektiv COX-2-hæmmer (NS-398) 1,5 mg/kg/dag i 14 dage. 2 behandlet med placebo. Aflivet efter 14 dage.	Signifikant forringet knogle-nydannelse vurderet immun-histokemisk samt signifikant nedsat genekspression af COX-2 ved RT-PCR-analyse i COX-2-hæmmer-gruppe sammenlignet med placebo-gruppen.	Damrongsri 2006 Reference 15
<b>IN VITRO-STUDIER</b>			
Osteoblasters uddifferentiering	Knoglemarvsceller udtaget fra minigrise og dyrket med osteogen vækstfaktor samt ibuprofen 0,1, 1,0 og 3,0 mM/L. Endvidere placebo.	Ingen signifikant forskel på uddifferentiering af osteoblaste ved lavdosis ibuprofen (0,1 mM/L). Signifikant nedsat uddifferentiering af osteoblaste ved højdosis ibuprofen (1,0 mM/L).	Abukawa 2009 Reference 16
Fibroblaster på resorberbare kollagen-membraner	Fibroblaster dyrket 24 timer på resorberbare membraner og naproxen 10 mM/L og herefter analyseret elektronmikroskopisk.	Signifikant forskel i form af nedsat celleantal, forringet stimulation af DNA-syntese samt nedsat overlevelsessevne (viability).	Aybar 2004 Reference 17

**Tabel 1.** Oversigt over artikler efter systematisk søgning i Medline/PubMed i henhold til strategi beskrevet under Materiale og Metode.  
**Table 1.** Review of articles found through systematic search in Medline/PubMed according to the strategy described under material and method.

trol. Den analgetiske og anti-inflammatoriske effekt beror på NSAID's hæmning af prostaglandin-E2 (PGE-2)-syntesen via blokering af enzymet cyclooxygenase-2 (COX-2) (18). Prostaglandin findes i to former, der dannes via enzymerne COX-1 og COX-2. De non-selektive NSAID-præparater hæmmer begge COX-enzymet, mens selektive præparater udelukkende hæmmer COX-2. De selektive COX-2-hæmmere kan være fordelagtige på grund af nedsat risiko for gastrointestinale blødninger, men har vist sig uegnede til længere tids smertebehandling på grund af betydelig mistanke om øget risiko for kardiovaskulære komplikationer, herunder forhøjet blodtryk og øget risiko for trombedannelse (19). Derfor kan COX-2-hæmmere ikke anbefales til postoperativ smertekontrol efter kirurgiske indgreb i mundhulen. Idet et kirurgisk indgreb udløser et aseptisk inflammatorisk respons, er det relevant at undersøge, hvorvidt NSAID påvirker knogleheling.

En oversigtsartikel fra 2008 gennemgår potentielle risici og fordele ved at anvende NSAID i klinisk odontologi (20). Konklusionen er, at der mangler velgennemførte studier til at belyse, hvorvidt NSAID har en negativ effekt på knogleheling, og henviser i øvrigt til den ortopædkirurgiske litteratur. En anden oversigtsartikel fra samme år redegør for NSAID's indflydelse på osseointegration (21). Konklusionen er, at de fleste studier vedrørende effekten af NSAID og osseointegration er udført *in vitro*, at studierne er vanskelige at sammenligne og ikke umiddelbart mulige at overføre til kliniske forhold. Derfor konkluderer ligesom i forrige artikel, at der mangler velgennemførte humane studier.

Nærværende litteraturgennemgang identificerede få undersøgelser, og kun to randomiserede kontrollerede humane studier vedrørende det orale område, heraf et omhandlende implantatindsættelse (10,11). Det er beskrevet både i dyreeksperimentelle og i *in vitro*-studier, at knogledannelse kan påvirkes af NSAID-præparater (12-17). Det eneste velgennemførte humane randomiserede kontrollerede studie kunne imidlertid ikke påvise nogen signifikant forskel på hverken implantatoverlevelse eller det marginale knogleniveau ½ år postoperativt hos patienter behandlet med NSAID i forhold til kontrolpatienter. Flere dyreeksperimentelle undersøgelser har vist nedsat knogleimplantatkontakt hos rotter, der blev behandlet med NSAID. Dyreeksperimentelle studier på COX-2-knockout mus (genetisk manipulerede mus uden COX-2-enzym) har vist, at COX-2-enzymet katalyserer osteogenese både under intramembranøs og endokondral knogleheling. Der var fibrøs heling af frakturerne og manglende uddifferentiering af mesenchymale celler til osteoklaster og osteoblaster hos COX-2-knockout mus i forhold til raske kontroller (22). Der findes ingen humane undersøgelser med fokus på en eventuel påvirkning ved knoglegenerative procedurer.

Genopbygning af den atrofiske processus alveolaris med autolog knogle før dental rehabilitering med implantater er en velbeskrevet klinisk procedure (23). Under heling af knogletransplantatet sker en gradvis revaskularisering af det avitale

knogletransplantat med indvækst af kar, og efter seks måneder ses resorption af onlay bloktransplantater på op til 30-50 % (24,25). Endvidere udgøres halvdelen af det tilbageværende knoglevæv af avital knoglevæv. Hvordan disse processer evt. påvirkes af den initiale inflammation, er ukendt. I et nyligt litteraturstudie vedrørende knoglerekonstruktion beskrives anvendelse og holdbarhed af knogletransplantater (23). For onlay knogletransplantation er den eksisterende litteratur generelt præget af dårlig metodologi med hensyn til måling af den postoperative knogleresorption. Således er der udelukkende i to ud af 26 publikationer rapporteret data vedrørende knogleresorption, som i disse tilfælde varierede fra 10 til 50 % af den transplanterede knogle. Det anvendte analgetikum var ikke angivet i nogle af undersøgelserne.

De i nærværende artikel inkluderede studier er svære at sammenligne. Der er anvendt forskellige NSAID-præparater i forskellige doser. Hos mennesker er den terapeutiske koncentration i blodet af ibuprofen 0,1 mM/L. Ibuprofen absorberes 100 % fra mave-tarm-kanalen, og maksimal plasmakoncentration opnås efter fem timer (26). Terapeutisk plasmakoncentration for ibuprofen er beregnet til 0,1 mM/L ved en døgn dosis på 1.200-2.400 mg, eller mellem 400 mg x 3 og 600 mg x 4 (27). Dette svarer til, at en person på 70 kg behandles med en dosis på 23 mg/kg. Koncentrationen af NSAID lokalt i knoglevæv er ikke kendt. Et af de inkluderede *in vitro*-studier viste, at osteoblaster ikke påvirkes ved koncentrationer under 0,1 mM/L, og et andet nyere *in vivo*-studie på rotter indikerede ligeledes, at knogleheling ikke påvirkes på langt sigt ved kortvarig indtagelse af NSAID (16,28). Samtidig er der foretaget mange undersøgelser på dyr, som har vist forsinket knogleheling ved anvendelse af NSAID-præparater (5,12-15), mens andre studier ikke fandt en påvirkning, når præparaterne blev givet i en kort periode (16,29). Det er på den anden side velkendt, at tidlig indtagelse af NSAID-præparater kan forebygge ektopisk ossifikation (knogledannelse i blødtvæv) hos patienter, som har fået indsat total hofteprotese (30). Endvidere blev proteseløsning efter 10 år næsten udelukkende observeret i den gruppe af patienter, som havde fået NSAID postoperativt. Endvidere antyder en anden undersøgelse på mennesker, der har fået

## KLINISK RELEVANS



NSAID virker smertestillende og hæmmer inflammationen. Det inflammatoriske respons udløst ved et kirurgisk indgreb er starten på knoglehelingen. NSAID synes ikke at påvirke knoglehelingen omkring implantater signifikant. Imidlertid indikerer flere dyreforsøg og laboratorieundersøgelser, at NSAID kan påvirke knoglehelingen. Resultater fra dyreforsøg kan imidlertid ikke ukritisk overføres direkte til mennesker, og de gennemførte dyreeksperimentelle undersøgelser involverede ikke kæberne.

foretaget regenerativ knoglekirurgi svarende til rygsøjlen, at der kan være en dosisafhængighed (9). Ligeledes synes der at være forskel på anvendelse af NSAID som kontinuerlig vanlig medicin eller som kortvarig smerteprofylakse. Endelig har et humant studie, som ovenfor anført, indikeret en stærkt forøget risiko (oddsratio: 10) for manglende heling af femurfraktur ved brug af NSAID i forhold til patienter, som ikke blev behandlet med NSAID (7). Dette synes ikke at være tilfældet ved ansigtsfrakturer, hvor manglende heling er associeret til patientens comorbiditet, fx dårligt reguleret diabetes eller postoperativ infektion og dårlig patientkooperation (31).

Forskell i bl.a. farmakokinetik hos mennesker og forsøgsdyr betyder, at resultater fra dyreeksperimentelle studier ikke kan overføres direkte til mennesker. Samtidig er evalueringsparametrene i den foreliggende litteratur uensartet. Således er der anvendt bedømmelse af knogleniveau på røntgen ved det humane studie, histologisk undersøgelse af væv i dyrestudier og vurdering af cellemorfologi og biokemiske analyser i *in vitro*-studierne. Resultaterne er modstridende, og emnet er på ingen måde sufficient belyst.

### Konklusion

Der er ikke påvist en negativ effekt på knogleheling omkring implantater ved samtidig smertebehandling med NSAID i humane studier. Enkelte dyreeksperimentelle undersøgelser og laboratorieundersøgelser indikerer, at NSAID kan have en negativ effekt på knogleheling. De dyreeksperimentelle undersøgelser involverede imidlertid ikke kæberne. Der er derfor behov for supplerende humane randomiserede forsøg til at af- eller bekræfte, om NSAID påvirker knoglenydannelse inden for det orale område.

### ABSTRACT (ENGLISH)

*Non-steroidal anti-inflammatory agents influence on bone healing*

**Introduction** – Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) are often used for postoperative pain control after surgical procedures in the oral and maxillofacial area. Their anti-inflammatory effect is due to regulation of the enzyme COX-2, a catalyst for the production of prostaglandin-2, which is known to be a key regulator of inflammation. The aim of this article is through a systematic search of the literature to reveal current knowledge as to whether NSAID is affecting bone healing in the craniofacial area.

**Material and method** – A search in electronic database (Medline/PubMed) with the following key-words (Mesh-terms): "bone regeneration" OR "fracture healing" AND "anti-inflammatory agents, non-steroidal" was conducted. The articles in English concerning the maxillofacial area were selected and described systematically.

**Results** – Two minor randomised human studies, four animal studies and two laboratory studies were identified. One human study could not find a significant difference on bone level six months after implant insertion, evaluated radiographically in patients receiving NSAID, compared to the control group. Another human study found no significant difference in bone level in membrane treated parodontal defects. Three of four animal studies and the two laboratory studies showed a significant reduction in bone implant contact and in osteoklast differentiation. None of these studies were conducted in jawbone.

**Conclusion** – Two human randomised clinical studies could not find a significant difference on bone healing around implants in patients receiving NSAID compared to controls. Animal and laboratory studies have indicated a negative effect on bone healing. As results from animal and laboratory studies are not directly referable to a human setting, further investigations are needed to disclose whether NSAID affects bone healing after reconstructive procedures.

### Litteratur

- Joshi A, Parara E, Macfarlane TV. A double-blind randomised controlled clinical trial of the effect of preoperative ibuprofen, diclofenac, paracetamol with codeine and placebo tablets for relief of postoperative pain after removal of impacted third molars. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004; 42: 299-306.
- Derry C, Derry S, Moore RA et al. Single dose oral ibuprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3: CD001548.
- Abdul-Hadi O, Parvizi J, Austin MS et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in orthopaedics. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91: 2020-7.
- Dodwell ER, Latorre JG, Parisini E et al. NSAID exposure and risk of non-union: a meta-analysis of case-control and cohort studies. *Calcif Tissue Int* 2010; 87: 193-202.
- Mullis BH, Copland ST, Weinhold PS et al. Effect of COX-2 inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs on a mouse fracture model. *Injury* 2006; 37: 827-37.
- Endo K, Sairyo K, Komatsubara S et al. Cyclooxygenase 2 inhibitor delays fracture healing in rats. *Acta Orthop* 2005; 76: 470-4.
- Giannoudis PV, MacDonald DA, Matthews SJ et al. Non-union of the femoral diaphysis. *J Bone Joint Surg Br* 2000; 82: 655-8.
- Glassmann SD, Rose SM, Dimar BE et al. The effect of postoperative non-steroidal anti-inflammatory drug administration on spinal fusion. *Spine* 1998; 23: 834-8.
- 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* 2011; 36: 461-8.
- Alissa R, Sakka S, Oliver R et al. Influence of ibuprofen on bone healing around dental implants: a randomised double-blind placebo-controlled clinical study. *Eur J Oral Implantol* 2009; 2: 167-84.
- Bichara J, Greenwell H, Drisko C et al. The effect of postsurgical naproxen and a bioabsorbable membrane on osseous healing in intrabony defects. *J Periodontol* 1999; 70: 869-77.
- Ribeiro FV, César-Neto JB, Nociti FH Jr. et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibitor may impair bone healing around titanium implants in rats. *J Periodontol* 2006; 77: 1731-5.
- Pablos AB, Ramalho SA, König B Jr. et al. Effect of meloxicam and diclofenac sodium on peri-implant bone healing in rats. *J Periodontol* 2008; 79: 300-6.
- Ribeiro FV, Nociti FH Jr., Sallum EA et al. Effect of aluminium oxide-blasted implant surface on the bone healing around implants in rats submitted to continuous administration of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009;

- 24: 226-33.
15. Damrongsri D, Geva S, Salvi GE et al. Cyclooxygenase-2 inhibition selectively attenuates bone morphogenetic protein-6 synthesis and bone formation during guided tissue regeneration in a rat model. *Clin Oral Implants Res* 2006; 17: 38-47.
16. Abukawa H, Phelps M, Jackson P et al. Effect of ibuprofen on osteoblast differentiation of porcine bone marrow-derived progenitor cells. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 2412-7.
17. Aybar B, Erkut S, Yildirim S et al. The effects of naproxen sodium on specific parameters of L-strain carriers over guided regeneration barrier materials. *Clin Oral Implants Res* 2004; 15: 709-15.
18. 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.
19. Graham DJ, Campen D, Hui R et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 2005; 365: 475-81.
20. Francon RN, Téofilo JM, Satin RB et al. Prostaglandins and bone: potential risks and benefits related to the use of non steroidal anti-inflammatory drugs in clinical dentistry. *J Oral Sci* 2008; 50: 247-52.
21. Kalyvas DG, Tarenidou M. Influence of non steroidal anti-inflammatory drugs on osseointegration. *J Oral Sci* 2008; 50: 239-46.
22. Zhang X, Schwarz EM, Young DA et al. Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair. *J Clin Invest* 2002; 109: 1405-15.
23. Esposito M, Grusovin MG, Felice P et al. Interventions for replacing missing teeth: horizontal and vertical bone augmentation techniques for dental implant treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD003607.
24. Chiapasco M, Casentini P, Zaniboni M. Bone augmentation procedures in implant dentistry. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009; 24 (Suppl): 237-59.
25. Acocella A, Bertolai R, Colafranceschi M et al. Clinical, histological and histomorphometric evaluation of the healing of mandibular ramus bone block grafts for alveolar ridge augmentation before implant placement. *J Craniomaxillofac Surg* 2010; 38: 222-30.
26. www.medicin.dk
27. Capone ML, Tacconelli S, Di Francesco L et al. Pharmacodynamic of cyclooxygenase inhibitors in humans. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2007; 82: 85-94.
28. Akritopoulos P, Papaioannidou P, Hatzokos I et al. Parecoxib has non-significant long-term effects on bone healing in rats when administered for a short period after fracture. *Arch Orthop Trauma Surg* 2009; 129: 1427-32.
29. Krischak GD, Augat P, Sorg T et al. Effects of diclofenac on periosteal callus maturation in osteotomy healing in an animal model. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007; 127: 3-9.
30. Persson PE, Nilsson OS, Berggren AM. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs cause endoprosthesis loosening? A 10-year follow-up of a randomized trial on ibuprofen for prevention of heterotrophic ossification after hip arthroplasty. *Acta Orthop* 2005; 76: 735-40.
31. Bormann KH, Wild S, Gellrich NC et al. Five-year retrospective study of mandibular fractures in Freiburg, Germany: incidence, aetiology, treatment, and complications. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 1251-5.

## PRO:DENTAL

Din digitale samarbejdspartner har anskaffet sig en 3Shape scanner og kan nu tilbyde dig - en Dansk fuldkeramisk krone på **kun 6 dage**.

Pris 1800 kr. **alt inkl.**

PRO:EAST afdelingen kan tilbyde dig en fuldkeramisk krone på **10 dage**

Pris: 875 kr. **alt inkl.**

**Valget er dit!**

Arbejdssedler og leveringstider kan downloades på [www.prodental.dk](http://www.prodental.dk)  
Tlf. 86 80 50 40/ 86 80 50 55  
Søndergade 1 b 1 box 143 8600 Silkeborg

# INVESTER I SOLENERGI



## HØJT AFKAST, LAV RISIKO

**Obton Solenergi Italien** er en pulje af solcelleanlæg, der er færdigbyggede og i drift. Investeringen kendetegnes ved:

- ▶ Gennemsnitligt årligt udbytte på 15%
- ▶ Kun anlæg, der allerede er taget i drift
- ▶ Høj sikkerhed og gennemskuelig risikoprofil

Få mere information eller rekvirer materiale på [www.obton.com](http://www.obton.com) eller kontakt Obton A/S på tlf. **86 26 12 00**, [obton@obton.dk](mailto:obton@obton.dk).

**OBTON** <sup>A</sup>/<sub>S</sub>

Toldkammeret · Nordhavngade 1 · DK-8000 Aarhus C · Tlf. 86 26 12 00 · Fax 86 26 12 70 · [obton@obton.com](mailto:obton@obton.com) · [www.obton.com](http://www.obton.com)