

ABSTRACT

Non-steroidale anti-inflammatoriske midler (NSAID) har i en lang årrække været mistænkt for at hæmme knoglehelingen efter kirurgiske indgreb i mundhulen. Formålet med denne oversigtsartikel er at vurdere vores nuværende viden om NSAID's eventuelle påvirkning af knoglehelingen efter tand-ekstraktion og implantatindsættelse på basis af fem *in vitro*-undersøgelser, syv dyreeksperimentelle undersøgelser og fire kliniske undersøgelser. De i alt 16 inkluderede undersøgelser er fundet via en litteratursøgning (PubMed) med fokus på udvalgte MeSH-termer samt fritestord. NSAID's eventuelle påvirkning af knoglehelingen efter kirurgiske indgreb er på nuværende tidspunkt mangelfuldt belyst. På basis af *in vitro*-undersøgelser, dyreeksperimentelle undersøgelser og kliniske undersøgelser kan det ikke be- eller afkræftes, om NSAID påvirker knoglehelingen. De fleste *in vitro*-undersøgelser viser, at NSAID hæmmer knoglehelingen. I overensstemmelse hermed har flere dyreeksperimentelle undersøgelser antydnet, at NSAID har en negativ effekt på knoglehelingen efter tandekstraktion og implantatindsættelse. I de inkluderede kliniske undersøgelser er det imidlertid uklart, om NSAID hæmmer knoglehelingen efter såvel tandekstraktion som implantatindsættelse. Det kan konkluderes, at det på nuværende tidspunkt synes forsvarligt at anvende NSAID i forbindelse med kortvarig smertekontrol efter kirurgiske indgreb i mundhulen hos i øvrigt sunde og raske patienter.

EMNEORD Anti-inflammatory agent | non-steroidal | dental implants | tooth extraction | osteogenesis



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:
ROMARIO GORGIS
rjgo@sund.ku.dk

Non-steroidale anti-inflammatoriske midler og knogleheling

ROMARIO GORGIS, tandlæge, privat praksis, Næstved, og kommunal tandpleje, Slagelse, samt undervisningsassistent, Afdeling for Anatomi og Neuroanatomi, Odontologisk Institut, Københavns Universitet

LIANNA QAZO, tandlæge, privat praksis, Lolland, og kommunal tandpleje, Næstved

HUYEN TRAN, tandlæge, privat praksis, Albertslund

SØREN SCHOU, specialtandlæge, dr.odont., ph.d., Afdeling for Parodontologi, Odontologisk Institut, Københavns Universitet, og Specialtandlægerne Seedorffs Stræde, Klinik for Oral Kirurgi og Radiologi, Aarhus

► Accepteret til publikation den 12. juli 2020

Tandlægebladet 2020:124:xxx-xxx

B **AGGRUNDEN FOR NÆRVÆRENDE UNDERSØGELSE ER**, at der blandt ortopædkirurger har været bekymring for, om NSAID påvirker knoglehelingen efter kirurgiske indgreb. Dette har derfor vakt stor interesse blandt tandlæger, og dermed har det været omdiskuteret i flere tidligere artikler, om postoperativ smertekontrol ved hjælp af non-steroidale anti-inflammatoriske midler (NSAID) påvirker knoglehelingen i mundhulen (1,3-8).

Knogleheling er en kompleks biologisk proces, som involverer interaktion mellem en række molekylære mediatorer og cellulære komponenter (1,3-4). I forbindelse med tandekstraktion og implantatindsættelse induceres et traume, som medfører en akut inflammatorisk reaktion efterfulgt af knogleresorption og -nydannelse (1,4-6,8). Det er velkendt, at NSAID hæmmer enzymet cyclooxygenase (COX), hvorved omdannelsen af fosfolipider til arakidonsyre hæmmes, således at prostaglandiner ikke dannes (Fig. 1) (1,3-8). Da prostaglandiner varetager væsentlige regulatoriske funktioner i relation til det inflammatoriske respons, kan det ikke umiddelbart udelukkes, at NSAID påvirker knogledannelse efter tandekstraktion og implantatindsættelse (2,5-8).

Der er identificeret to typer af enzymet COX, nemlig COX-1 og COX-2. COX-1 har en række væsentlige fysiologiske funktioner, herunder fornyelse af slimhinden i ventriklen. COX-2

aktiveres som konsekvens af et pro-inflammatorisk respons (1). COX-2 spiller en essentiel rolle i knoglehelingen og er ansvarlig for dannelse af prostaglandiner, som har betydning for en række patofysiologiske forhold, herunder inflammation og osteogenese (1,4). Mere specifikt deltager COX-2 i de tidlige faser af osteogenesis og er samtidig relateret til modningen af osteoblaster i de sene stadier af knogledannelsen (1,3).

På baggrund af inddelingen af de to identificerede COX-enzymmer inddeles NSAID-præparater i selektive og non-selektive. Inden for odontologien indeholder de mest anvendte NSAID-præparater det aktive stof Ibuprofen (24), hvor den anbefalede dosis til voksne er 1.600-1.800 mg fordelt på 3-4 doser om dagen (24-26). Ibuprofen og Naproxen er non-selektive NSAID-præparater, hvilket betyder, at de både hæmmer COX-1 og COX-2 (25-26). Eksempler på selektive COX-2 NSAID-præparater er Celecoxib, Parecoxib og Piroxicam, hvorimod Diclenofac overvejende hæmmer COX-1 (25-26). Virkningsmekanismen bag alle NSAID-præparater er sammenlignelig, dog er bivirkningsprofilen, indikationer og kontraindikationer forskellige (25-26). Dette skyldes, at hvert præparat har, som tidligere beskrevet, forskellig selektivitet og dermed forskellig affinitet til COX-1 og COX-2-enzymmer (25-26). NSAID-præparater,

som har høj affinitet til COX-1, vil have større risiko for udvikling af bl.a. gastrointestinal blødning og ventrikelulcus (25-26). Præparater, som har høj affinitet til COX-2, er forbundet med øget risiko for tromboemboliske komplikationer, herunder myokardieinfarkt og apopleksi (24-26). Non-selektive NSAID-præparater har derimod mindre risiko for udvikling af disse tilstande sammenlignet med henholdsvis selektive COX-1 og COX-2-hæmmere. Der er en række tilstande, hvor NSAID-præparater generelt er kontraindiceret, hvoraf de væsentligste er aktuel ventrikelulcus eller gastrointestinal blødning, hjerteinsufficiens, svær hypertension, svær trombocytopeni, astma eller overfølsomhedsreaktion induceret af non-selektive NSAID (24-26). For kontraindikationer for det enkelte præparat henvises til www.pro.medicin.dk (26).

På baggrund af ovenstående viden om COX-enzymets relation til prostaglandiner og knoglevæv er der udtrykt usikkerhed om, om NSAID via en hæmning af COX-2 og den dermed nedsatte prostaglandin E₂-syntese (PGE₂) kan hæmme knoglehelingen (1,3-5,7,8).

Formålet med denne oversigtsartikel er at vurdere vores nuværende viden om NSAID's eventuelle påvirkning af knoglehelingen efter tandekstraktion og implantatindsættelse på basis ▶

Dannelse af prostaglandiner

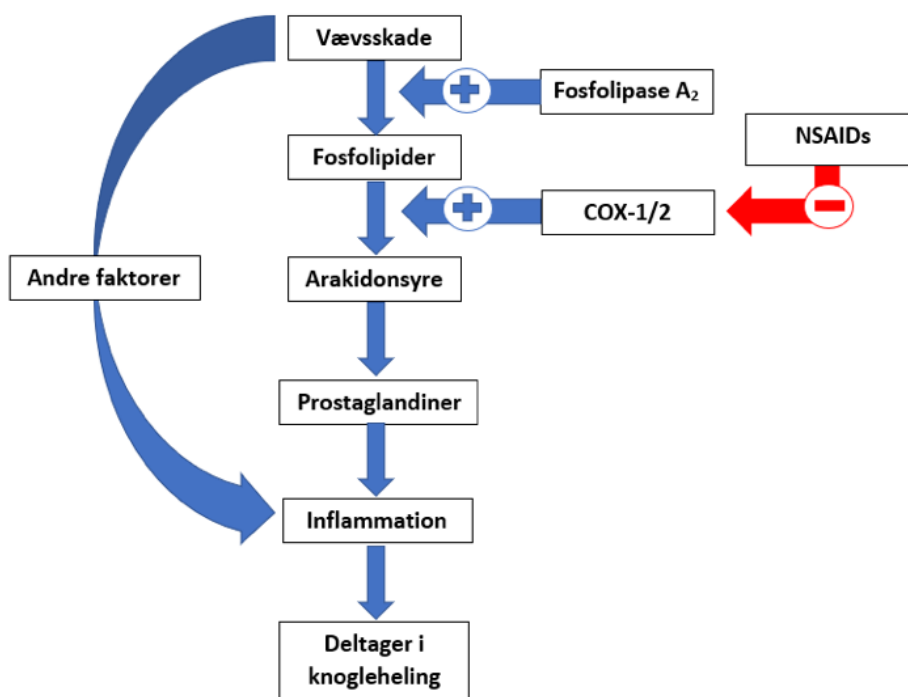


Fig. 1. Ved en vævsskade sker der via fosfolipase A₂ en øget udskillelse af fosfolipider fra celler, hvilket omdannes til arakidonsyre via COX-1/2, og videre til prostaglandiner. Den øgede mængde af prostaglandiner medfører en inflammatorisk reaktion, som er en vigtig del af knoglehelingen.

Fig. 1. During tissue damage, phospholipase A₂ will cause an increased level of phospholipide from cells, which will be converted to arachidonic acids by COX-1/2, and later to prostaglandins. The increased level of prostaglandins leads to an inflammatory reaction, which is an important component within bone healing.

af *in vitro*-undersøgelser, dyreeksperimentelle undersøgelser og kliniske undersøgelser.

METODE

Den 7.8.2018 blev der foretaget en litteratursøgning via PubMed med fokus på knogleheling og NSAID (Fig. 2). Litteratursøgningen blev udført i samarbejde med en videnskabelig bibliotekar (Informationsspecialist) fra Københavns Universitetsbibliotek. Litteratursøgningen blev gennemført uafhængigt af tre af forfatterne (RG, LQ og HT), og i tilfælde af uoverensstemmelser blev artiklerne gennemgået sammen for at opnå konsensus. Følgende MeSH-termer samt fritestord blev anvendt og kombineret for at opnå flest mulige relevante artikler:

- Søgning #1: (Anti-inflammatory agents, non-steroidal OR pain, postoperative OR anti-inflammatory agents).
- Søgning #2: (Bone regeneration OR bony callus OR fracture healing OR osteogenesis OR dental implants OR tooth extraction OR tooth socket OR alveolar bone loss).
- Søgning #3: #1 AND #2.

Eksklusionskriterier

I forbindelse med litteratursøgningen blev der anvendt følgende eksklusionskriterier:

- Studier på andet sprog end engelsk.
- Dyreeksperimentelle studier og kliniske studier med mindre end fem inkluderede forsøgspersoner/forsøgsdyr, herunder studier, hvor antallet af inkluderede forsøgspersoner/forsøgsdyr ikke fremgik.
- Studier, som involverede anvendelse af knogleerstatningsmateriale/knogletransplantat.
- Studier med fokus på knoglehelingen i forbindelse med spinalfusion.

På basis heraf blev i alt 16 artikler inkluderet. Relevant information blev indsamlet og systematiseret i tabelform (Tabel 1-4). Eftersom der snart er gået to år siden den første søgning, blev der 4.4.2020 foretaget en ny søgning med datobegrænsning fra 8.8.2018 til 4.4.2020 med samme kriterier som nævnt ovenstående. Der blev i alt fundet 112 artikler, dog opfyldte ingen af artiklerne ovenstående kriterier.

Pubmed-søgning

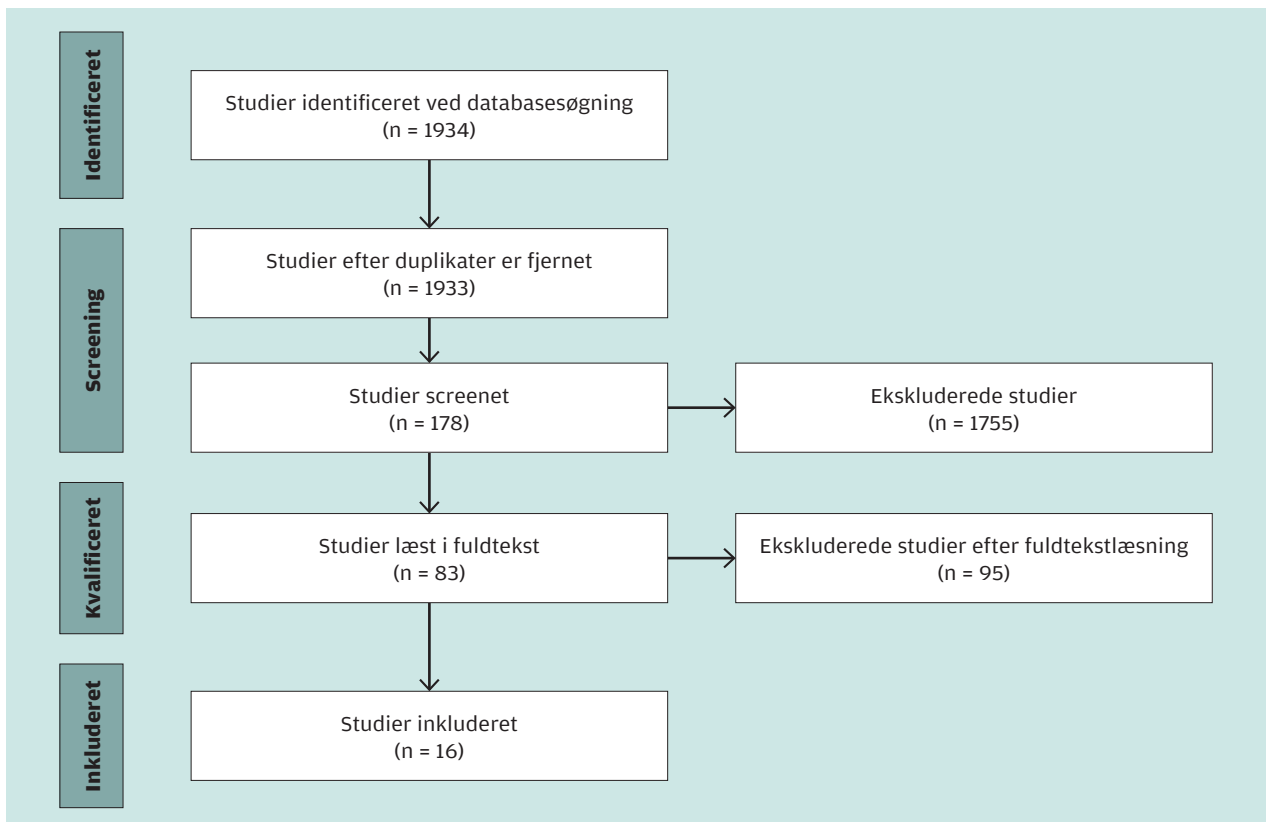


Fig. 2. Oversigt over Consort Flow Diagram.

Fig. 2. Overview of Consort Flow Diagram.

RESULTATER

I det følgende beskrives de væsentligste resultater. Der henvises i øvrigt for detaljerede informationer til Tabel 1 vedrørende *in vitro*-undersøgelse, Tabel 2 vedrørende tandekstraktion samt Tabel 3 og Tabel 4 vedrørende implantatindsættelse.

In vitro-undersøgelser

Fem *in vitro*-undersøgelser blev inkluderet (Tabel 1) (2,17-19,23). I tre af de fem inkluderede undersøgelser blev det konkluderet, at NSAID har en hæmmende effekt på osteogenesen (17-18,23). En undersøgelse viste, at NSAID hæmmer knoglehelingen via en hæmning af den såkaldte kondrogenetiske differentiering (2). Endelig blev det konkluderet i en fjerde undersøgelse, at NSAID hæmmer knogleregenerationen ved at nedsætte celleproliferationen inden for 24 timer uden at påvirke andre celleparametre (19). Den sidste og femte undersøgelse viste, at NSAID's hæmmende effekt på osteogenesen kompenseres ved opregulering af PGE₂-relaterede enzymer og receptorer (18). Der er ikke enighed om den potentielle mekanisme bag NSAID's effekt på knogle-

klinisk relevans

Non-steroid anti-inflammatoriske midler (NSAID) anvendes ofte i forbindelse med smertekontrol primært grundet deres analgetiske og anti-inflammatoriske effekt. Inden for odontologien er NSAID således sammen med paracetamol de hyppigst anvendte præparater ved behandling af akutte og postoperative smerter. Efter kirurgiske indgreb er det vigtigt at sikre de bedste muligheder for heling. I den forbindelse er det vigtigt at være opmærksom på, om smertekontrol ved hjælp af NSAID vil kunne påvirke knoglehelingen efter tandekstraktion og implantatindsættelse. Det synes forsvarligt at anvende NSAID i forbindelse med kortvarig smertekontrol efter kirurgiske indgreb i mundhulen hos i øvrigt sunde og raske patienter.

helingen, men de fleste *in vitro* antyder, at NSAID påvirker knoglehelingen. ▶

In vitro-studier

Model	Non-steroid anti-inflammatorisk middel (NSAID)	Resultater og konklusioner	Reference
Humane knoglederiverede mesenkymalceller fra knoglemarv og trabekulær knogle	Diclofenac, Piroxicam, Parecoxib, Lornoxicam, Meloxicam, Ketoprofen, Ketorolac (10 ⁻³ -100 µg/ml i 21 dage)	<ul style="list-style-type: none">NSAID formodes at hæmme knoglehelingen ved at hæmme den kondrogenetiske differentiering, dog ikke signifikant påvist.	(2)
Humane knoglemarvsderiverede mesenkymalceller	Celecoxib (10 µM, 20 µM, 40 µM i 14 dage) Naproxen (100 µM, 200 µM, 300 µM i 14 dage)	<ul style="list-style-type: none">Signifikant reduktion i PGE₂-syntesenVed tilstedeværelsen af IL-1β signifikant dosisafhængig reduktion i ALP- og calciumniveauet ved høje doser NSAIDHøjdosis NSAID formodes at nedsætte den osteogenetiske differentiering under inflammatoriske forhold	(17)
Knoglemarvsderiverede mesenkymalceller fra hunde	Carprofen, Meloxicam, Indomethacin, Robenacoxib (10 µM i 20 dage)	<ul style="list-style-type: none">Signifikant reduktion i PGE₂-syntesenwNSAID's formodentlige hæmmende effekt på osteogenesen kompenseres ved opregulering af PGE₂-relaterede enzymer og receptorer	(18)
Humane osteoblastlignende celler	Ibuprofen (5 µM, 25 µM i 1 eller 2 dage) Paracetamol (5 µM, 25 µM i 1 eller 2 dage) Methylprednisolon (10 ⁻⁶ µM, 10 ⁻⁸ µM i 1 eller 2 dage)	<ul style="list-style-type: none">Signifikant reduktion i celleproliferation efter 24 timer, dog ingen signifikant forskel efter 48 timer.NSAID formodes at forsinke knogleheling ved at nedsætte celleproliferationen	(19)
Humane osteoprogenitorceller Saos-2	Celecoxib (50 mM, 100 mM i 3 dage)	<ul style="list-style-type: none">Hæmning af COX-2-hæmmer osteogenesen signifikant	(23)

Tabel 1. Inkluderede *in vitro*-studier.

Table 1. Included *in-vitro* studies.

Dyreeksperimentelle studier - tandekstraktion

Forsøgsdyr, tandekstraktioner	Non-steroid anti-inflammatorisk middel (NSAID)	Opfølgingsperiode	Resultater og konklusioner	Reference
10 rotter, 1 incisiv pr. rotte		Aflivet efter 14 dage	<ul style="list-style-type: none"> Ingen forskel på knoglehelingsprocessen samt nydannet knoglevolumen 	(13)
Nimesulidgruppe (n = 5)	5 mg/kg/dag Nimesulid peroralt i 14 dage			
Kontrolgruppe (n = 5)	1 ml/dag vand peroralt i 14 dage			
42 rotter, 1 incisiv pr. rotte		Aflivet efter henholdsvis 7, 14 og 21 dage	<ul style="list-style-type: none"> Signifikant reduceret knoglevolumen i Diclofenacgruppen Større mængde blodkoagel og mindre mængde trabekulær knogle i Diclofenacgruppen Diclofenac forsinket knoglehelingsen signifikant 	(14)
Diclofenacgruppe (n = 21)	10 mg/kg/dag Diclofenac intraperitonealt i 1 dag præoperativt og 4 dage postoperativt			
Kontrolgruppe (n = 21)	NaCl-opløsning intraperitonealt i 1 dag præoperativt og 4 dage postoperativt			
120 rotter, 1 incisiv pr. rotte		Aflivet efter henholdsvis 3, 7, 10, 14, 21 og 30 dage	<ul style="list-style-type: none"> Signifikant forsinket knoglehelings i Meloxicamgruppen Meloxicam formodes at forsinke knoglehelings ved nedregulering af VEGF-receptor-1 og receptor-2 	(15)
Meloxicamgruppe (n = 60)	3 mg/kg/dag Meloxicam intraperitonealt i 7 dage			
Kontrolgruppe (n = 60)	NaCl-opløsning intraperitonealt i 7 dage			

Tabel 2. Inkluderede dyreeksperimentelle studier vedrørende knoglehelings efter tandekstraktion.
Table 2. Included animal experimental studies concerning bone healing after tooth extraction.

Knoglehelings efter ekstraktion

Dyreeksperimentelle undersøgelser

Tre dyreeksperimentelle undersøgelser blev inkluderet (Tabel 2) (13-15). I de tre undersøgelser blev NSAID's effekt på knoglehelings efter tandekstraktion på rotter undersøgt. I alle tre undersøgelser blev der ekstraheret en maksillær incisiv. Det blev konkluderet i alle tre undersøgelser, at NSAID forsinkede knoglehelingsen signifikant (13-15).

Kliniske undersøgelser

Der kunne ikke identificeres kliniske undersøgelser, hvor en eventuel påvirkning af NSAID på knoglehelings efter tandekstraktion blev vurderet.

Knoglehelings efter implantatindsættelse

Dyreeksperimentelle undersøgelser

Fire dyreeksperimentelle undersøgelser blev inkluderet (Tabel 3) (9-12). I de fire undersøgelser blev betydningen af NSAID på knoglehelings efter implantatindsættelse på rotter og kanner i forskellige knogler i kraniet samt tibia undersøgt. I to af undersøgelserne blev det konkluderet, at NSAID medførte

signifikant reduceret knoglehelings, herunder graden af osseointegrationen i form af den procentvise knogle-til-implantatkontakt (9,10). I de to andre undersøgelser synes NSAID ikke at påvirke knoglehelings efter implantatindsættelse (11,12). Der var ikke signifikant forskel mellem NSAID-gruppen og kontrolgruppen med hensyn til graden af osseointegration i begge undersøgelser. Ydermere viste den ene af de to undersøgelser, at der ikke var signifikant forskel på den kraft ("Failure load"), som skulle anvendes for at løsne implantatet (12).

Kliniske undersøgelser

Fire kliniske undersøgelser blev inkluderet. I de fire undersøgelser blev NSAID's betydning for knoglehelings efter implantatindsættelse vurderet (Tabel 4) (5-8). I to af undersøgelserne kunne der ikke påvises ændringer i det marginale knogleniveau (5,7). I de to andre undersøgelser blev der identificeret en sammenhæng mellem anvendelse af NSAID og påvirkning af knoglehelings (6,8). Den ene undersøgelse viste, at NSAID var signifikant korreleret med øget marginal knoglenydannelse ved hydroxylapatit-belagte implantater (6). I den fjerde undersøgelse var det uklart, om NSAID påvirkede knoglehelingsen,

Dyreksperimentelle studier - implantatindsættelse

Forsøgsdyr, implantater	Non-steroid anti-inflammatorisk middel (NSAID)	Opfølgingsperiode	Resultater og konklusioner	Reference
31 rotter, 1 implantat pr. rotte (Tibia)		Aflivet efter 60 dage	<ul style="list-style-type: none"> Signifikant reduceret knogleheling omkring implantater i Meloxicamgruppen Meloxicam har formentlig en negativ effekt på knogleheling 	(9)
Meloxicamgruppe (n = 17)	3 mg/kg/dag Meloxicam subkutan i 60 dage			
Kontrolgruppe (n = 14)	1 mg/kg/dag NaCl-opløsning subkutan i 60 dage			
30 rotter, 1 implantat pr. rotte (Tibia)		Aflivet efter 28 dage	<ul style="list-style-type: none"> Signifikant reduceret procentvis knogletil-implantat-kontakt i Diclofenacgruppen sammenlignet med Meloxicam- og kontrolgruppen Diclofenac formodes at forsinke knoglehelingen Meloxicam har ingen negativ effekt på knoglehelingen 	(10)
Diclofenacgruppe (n = 10)	1,07 mg/kg/dag Diclofenac 2 gange dagligt intramuskulært i 5 dage			
Meloxicamgruppe (n = 10)	0,2 mg/kg/dag Meloxicam intramuskulært i 5 dage			
Kontrolgruppe (n = 10)	NaCl-opløsning intramuskulært i 5 dage			
18 kaniner, 1 implantat pr. kanin (Kranieknogle)		Aflivet efter henholdsvis 4 og 12 uger	<ul style="list-style-type: none"> Ingen signifikant forskel på osseointegrationen Diclofenac og Parecoxib påvirker ikke osseointegrationen og er anvendelige som analgetikum 	(11)
Diclofenacgruppe (n = 6)	2 mg/kg/dag Diclofenac peroralt i 7 dage			
Parecoxibgruppe (n = 6)	1,5 mg/kg/dag Parecoxib subkutan i 7 dage			
Kontrolgruppe (n = 6)	-			
40 kaniner, 40 Hydroxylapatite-belagte implantater i højre femur og 40 implantater uden HA-belægning i venstre femur		Aflivet efter 8 uger	<ul style="list-style-type: none"> Ingen signifikant forskel i total knogleareal inden for et bestemt område omkring implantatet og procentvise knogletil-implantat-kontakt mellem præparatgrupperne Ingen signifikant forskel på "Failure load" mellem præparatgrupperne og implantat typerne NSAID har ingen negativ effekt på osseointegrationen 	(12)
Diclofenacgruppe	5 mg/kg/dag Diclofenac intramuskulært i 8 uger			
Celecoxibgruppe	3 mg/kg/dag Celecoxib peroralt i 8 uger			
Kontrolgruppe	-			

Tabel 3. Inkluderede dyreksperimentelle studier vedrørende knogleheling efter implantatindsættelse.

Table 3. Included animal experimental studies concerning bone healing after implant placement.

Kliniske studier - implantatindsættelse

Patienter, implantater	Non-steroid anti-inflammatorisk middel (NSAID)	Opfølgingsperiode	Design	Resultater og konklusioner	Reference
61 patienter, 123 implantater		2 uger, 3 måneder og 6 måneder	Prospektiv, randomiseret dobbeltblind undersøgelse	• Ingen signifikant forskel på det marginale knogleniveau ved anvendelse af Ibuprofen	(5)
Ibuprofengruppe (n = 31)	600 mg Ibuprofen 4 gange dagligt i 7 dage				
Kontrolgruppe (n = 30)	350 mg placebotabletter (Laktose) 4 gange dagligt i 7 dage				
81 patienter, 326 implantater		-	Retrospektiv kohorteundersøgelse	• NSAID er signifikant korreleret med øget marginalt knogleniveau over tid, dog specifikt gældende for Hydroxylapatite-belagte implantater • NSAID associeret med knoglenydannelse ved Hydroxylapatite-belagte implantater	(6)
Testgruppe (n = 13)	Variierende dosis og præparat				
Kontrolgruppe (n = 68)	-				
28 patienter, 57 implantater		2 uger, 3 måneder og 6 måneder	Prospektiv kohorteundersøgelse	• Ingen signifikant forskel på knogletab approksimalt ved anvendelse af Ibuprofen	(7)
Ibuprofengruppe (n = 14)	600 mg Ibuprofen 4 gange dagligt i 7 dage				
Kontrolgruppe (n = 14)	-				
104 patienter, 468 implantater		-	Retrospektiv kohorteundersøgelse	• NSAID mulig negativ effekt på osseointegrationen hos risikopatienter, dog ingen negativ effekt hos raske patienter.	(8)
Testgruppe (n = 60)	Variierende dosis og præparat				
Kontrolgruppe (n = 44)	-				

Tabel 4. Inkluderede kliniske studier vedrørende knogleheling efter implantatindsættelse.

Table 4. Included clinical studies concerning bone healing after implant placement.

idet der var inkluderet et stort antal medicinsk kompromitterede patienter, der blev behandlet med NSAID. Yderligere var der øget forekomst af såkaldt "cluster failure" i NSAID-gruppen, hvilket vil sige, at patienterne tabte flere implantater, men dette var ikke signifikant (8).

DISKUSSION

Formålet med denne oversigtsartikel var at vurdere, om NSAID påvirker knoglehelingen efter tand-ekstraktion og implan-

tatindsættelse på basis af *in vitro*-undersøgelser, dyreeksperimentelle undersøgelser og kliniske undersøgelser. Der blev i alt inkluderet 16 undersøgelser. På basis af en systematisk gennemgang af de inkluderede undersøgelser kan det konkluderes, at NSAID's eventuelle påvirkning af knoglehelingen efter kirurgiske indgreb i mundhulen på nuværende tidspunkt er mangelfuldt belyst. Det kan således ikke be- eller afkræftes, om NSAID påvirker knoglehelingen. Det synes på nuværende tidspunkt forsvarligt at anvende NSAID i forbindelse med kort-

varig smertekontrol efter kirurgiske indgreb i mundhulen hos i øvrigt sunde og raske patienter.

In vitro-undersøgelser

I flere af *in vitro*-undersøgelserne blev der anvendt mesenkymale stamceller, da disse celler kan uddifferentiere i en osteogenetisk eller kondrogenetisk cellelinje (2,17,18). Dermed er det muligt at vurdere, om NSAID's eventuelle hæmmende effekt på knoglehelingen er relateret til hæmning af cellernes osteogenetiske eller kondrogenetiske differentiering. I en undersøgelse blev der anvendt såkaldte Saos-2-celler, som er en human osteosarkom cellelinje, der muligvis kan differentiere til osteocyt lignende celler (23). Valget af denne cellelinje kan diskuteres, da det er uklart, om disse celler kan uddifferentiere til humanlignende osteoblaster. Endvidere blev alkalisk phosphatase niveauet (ALP) udelukkende målt i en undersøgelse, som understøttede NSAID's hæmmende effekt på osteogenesen (23). I modsætning hertil involverede de andre undersøgelser også måling af blandt andet calciumniveauet og PGE2-syntesen, som kan give en mere nuanceret vurdering af osteogenesen (2,17,18).

Der har generelt været en opfattelse af, at NSAID hæmmer knoglehelingen ved at hæmme COX-1 og COX-2 og dermed dannelsen af prostaglandiner. Prostaglandiner er som tidligere anført involveret i knogledannelsen, hvorfor NSAID menes at kunne påvirke knoglehelingen. I en af de inkluderede undersøgelser blev det påpeget, at der må være andre faktorer end hæmmede prostaglandinsyntese, der forårsager hæmning af knoglehelingen (17). Dette blev baseret på, at det i undersøgelsen blev observeret, at en lavdosis NSAID-behandling ikke havde en hæmmende effekt på osteogenesen, selvom PGE2-syntesen var hæmmede ved alle NSAID-koncentrationer.

Endnu en undersøgelse understøtter, at den potentielle mekanisme ikke udelukkende skyldes hæmning af PGE2-syntesen (18). Undersøgelsen viste, at mesenkymale stamceller derivet fra hunde havde kompensatoriske mekanismer, således at PGE2-niveauet blev opretholdt. De kompensatoriske mekanismer medførte, at ekspressionen af PGE2-relaterede enzymer og receptorer blev opreguleret. Dette kan forklare, hvorfor der kan erkendes en hæmmende effekt på osteogenesen i *in vitro*-undersøgelser, og at der klinisk sjældent observeres en hæmmede knogleheling ved brug af NSAID (18).

I en anden undersøgelse blev det vist, at højdosis NSAID nedsætter den osteogenetiske differentiering under inflammatoriske forhold (17). Samtidig viste undersøgelsen, at NSAID signifikant hæmmer PGE2-syntesen. Grundet prostaglandinernes væsentlige regulatoriske funktioner i inflammationen kan dette muligvis have en vigtig betydning for det inflammatoriske respons, inklusive knogledannelsen efter et kirurgisk indgreb (2).

Fælles for flere af de inkluderede undersøgelser er, at måling af ALP- og calciumniveauet anvendes som markører for den osteogenetiske differentiering (2,17,18). Det er vist i en undersøgelse, at der ikke var forskel på ALP- og calciumniveauet (2). Det blev konkluderet, at NSAID ikke havde en effekt på den osteogenetiske differentiering. Derimod viste undersøgel-

sen som den eneste, at knoglehelingen er associeret med en hæmmede kondrogenetisk differentiering som følge af reduktion af sulfoglukoaminoglykaner (2). Mekanismen kan dog ikke umiddelbart have betydning for knoglehelingen svarende til knogleknoglerne, eftersom der ikke forekommer knogledannelse via brusk i disse knogler. Derfor kan undersøgelsens resultater ikke forklare, hvorfor der eksempelvis er observeret hæmmede knogleheling i forbindelse med osseointegration af implantater.

På basis af de inkluderede *in vitro*-undersøgelser kan det opsummeres, at det fortsat er uklart, i hvilket omfang NSAID kan påvirke knoglehelingen. Det blev i en undersøgelse vist, at den negative effekt er reversibel, da de mesenkymale stamcellers osteogenetiske differentieringspotentiale kunne genoprettes ved ophør af behandling med NSAID (17). Endvidere nævnes det i en anden undersøgelse, at NSAID's effekt på osteogenesen er begrænset ved doser til analgetisk brug, da de anvendte NSAID-koncentrationer i undersøgelsen var højere end de typisk administrerede doser til mennesker ved postoperativ smertekontrol (18). Der blev i en tredje undersøgelse ligeledes også kun observeret en negativ effekt på mesenkymale stamcellers proliferation ved høje koncentrationer, som ikke bliver administreret klinisk (2). Derfor er det usikkert, om resultaterne fra *in vitro*-undersøgelserne kan overføres til forholdene hos mennesker. Der er således behov for yderligere *in vitro*-undersøgelser af NSAID's mulige påvirkning af knoglehelingen i doser, som anvendes ved postoperativ smertekontrol.

Knogleheling efter tandekstraktion

Som tidligere nævnt er der ikke foretaget kliniske undersøgelser af, om NSAID påvirker knoglehelingen efter tandekstraktion. Dyreeksperimentelle undersøgelser har imidlertid indikeret, at knoglehelingen efter tandekstraktion forsinkes ved administration af NSAID (14,15). Det kunne derfor være relevant at vurdere, om knoglehelingen på patienter i behandling med NSAID er forsinket, således at en eventuel efterfølgende protetik behandling med implantat, fast protetik og aftagelig protetik bør udskydes.

Den tilsyneladende forsinkede knogleheling, som er observeret i ovenstående dyreeksperimentelle undersøgelser, kan imidlertid skyldes en række forhold. Eksempelvis blev der ikke taget præoperative røntgenbilleder af de ekstraherede incisiver. Tilstedeværelse af patologiske forandringer svarende til tænderne før ekstraktion kunne tænkes at medføre forsinket heling. Ydermere kunne faktorer som variationer i positionen af de ekstraherede tænder, det marginale knogleniveau og andre anatomiske variationer, herunder dehiscenser og fenestrationer tænkes at påvirke undersøgelsens resultater (22). Det må imidlertid formodes, at der er foretaget en tilfældig fordeling af de inkluderede dyr, hvorved forsøgsgrupperne må formodes at være sammenlignelige.

Der er i de inkluderede undersøgelser anvendt forskellige typer af NSAID, som har forskellig selektivitet med hensyn til henholdsvis COX-1 og/eller COX-2 (1). Eksempelvis er Ibuprofen et non-selektivt præparat, hvorimod Celecoxib har større affinitet for COX-2 end COX-1 (20). De forskellige præparaters farmakokinetik kan også have stor betydning for resultater ►

ne. Den estimerede plasmahalveringstid for Diclofenac er 15 timer hos rotter, hvorimod den forventede plasmahalveringstid for Diclofenac hos mennesker er 1-2 timer (10). Hos mennesket absorberes NSAID fuldstændigt fra mave-tarm-kanalen (21), men om dette er tilfældet hos de inkluderede dyr, vides ikke. Såfremt dyrs absorptionskoefficient er forskellig fra menneskers, vil den effektive koncentration af det aktive stof være forskellig hos mennesker og dyr.

I to af de dyreeksperimentelle undersøgelser blev det konkluderet, at NSAID medførte signifikant forsinket heling (14,15). Det er imidlertid uvist, om selve knoglekvaliteten efter helingen påvirkes af NSAID, hvilket har stor klinisk relevans for en eventuel efterfølgende implantatbehandling. I en nyere retrospektiv undersøgelse konkluderede forfatterne, at omkring 80 % af ekstraktionsalveoler hos mennesker heles fuldstændigt efter 9-12 måneder, hvorfor aflivningstidspunktet for forsøgsdyrene i de inkluderede undersøgelser umiddelbart synes tidligt til at kunne vurdere knoglekvaliteten, selvom knoglehelingen på flere områder er forskellig på mennesker og dyr (22).

Det kan konkluderes, at der er behov for yderligere kliniske undersøgelser af NSAID's mulige påvirkning af knoglehelingen efter tandekstraktion.

Knogleheling efter implantatindsættelse

Som tidligere nævnt er der foretaget såvel dyreeksperimentelle som kliniske undersøgelser af, om NSAID påvirker knoglehelingen efter implantatindsættelse (5-12).

Det er usikkert, om resultaterne fra de dyreeksperimentelle undersøgelser kan overføres direkte til mennesker. Eksempelvis har kaniner en anderledes knoglesammensætning inklusive en hurtigere knogleremodellering sammenlignet med mennesker, hvorfor tolkning af resultater fra dyreeksperimentelle undersøgelser skal foretages med stor forsigtighed. Endvidere adskiller rørkogler som tibia og femur sig bl.a. morfologisk fra kæbekoglerne. Det kan ikke udelukkes, at knoglehelingen og virkningen af NSAID er anderledes i kæbe- og rørkoglerne (11).

I de dyreeksperimentelle undersøgelser blev der anvendt histologisk undersøgelse af knoglehelingen, som kræver et vist antal histologiske snit for at opnå valide resultater. Dette skyldes, at få histologiske snit ikke med sikkerhed giver en valid tredimensionel bedømmelse af vævet. Eksempelvis blev den histologiske evaluering i en undersøgelse baseret på ét histologisk snit, hvilket kan have påvirket undersøgelsens resultater (12).

Fælles for de kliniske undersøgelser er, at der anvendes røntgenbilleder til vurdering af knogleniveauet approssimalt. Det er veldokumenteret, at vurdering af det marginale knogleniveau ved brug af konventionelle røntgenbilleder har sine begrænsninger, idet den todimensionelle gengivelse ikke i alle tilfælde er repræsentativ for den tredimensionelle anatomi. Dette betyder, at der kan overses strukturelle forandringer som ek-

sempelvis ændringer i det marginale knogleniveau facialt/oralt eller andre knogleforandringer grundet overprojektion af andre strukturer, herunder især selve implantatet (5,7). I en undersøgelse foreslår forfatterne, at cone beam computed tomography (CBCT) kunne være anvendt som en mere præcis metode til vurdering af knogleniveauet, men at dette blev fravalgt grundet øget stråledosis (7). Det er imidlertid fortsat usikkert, om CBCT-scanning vil være et bedre alternativ til vurdering af det peri-implantære marginale knogleniveau.

I de inkluderede undersøgelser blev der anvendt forskellige typer implantater, herunder rodformede (7), skrueformede (9,10), cylindriske (12) og HA-belagte implantater (12) samt Bicon-implantater (6). Eksempelvis adskiller designet af Bicon-implantater sig markant fra andre implantattyper (6). De HA-belagte implantater kan tænkes at stimulere knogledannelsen på anden måde end implantater uden HA-belægning. Derfor er det vanskeligt at sammenligne resultaterne i de inkluderede undersøgelser.

RESUMÉ OG KONKLUSION

De fleste dyreeksperimentelle undersøgelser tyder på, at NSAID har en negativ effekt på knoglehelingen efter tandekstraktion og implantatindsættelse. Baseret på de kliniske undersøgelser er det uklart, om NSAID hæmmer knoglehelingen, og om en eventuel negativ effekt er af klinisk betydning hos i øvrigt sunde og raske patienter. Størstedelen af de inkluderede *in vitro*-undersøgelser viser, at NSAID hæmmer osteogenesen. Selvom flere dyreeksperimentelle og *in vitro*-undersøgelser således har antydnet, at NSAID hæmmer knoglehelingen, er undersøgelserne karakteriseret ved et lavt evidensniveau. Der er bl.a. anvendt høje doser, som ikke anvendes klinisk i forbindelse med postoperativ smertekontrol i en kort periode.

Det kan derfor konkluderes, at det er uklart, om NSAID hæmmer knoglehelingen efter såvel tandekstraktion som implantatindsættelse. Det synes på nuværende tidspunkt forsvarligt at anvende NSAID i forbindelse med kortvarig smertekontrol efter kirurgiske indgreb i mundhulen hos i øvrigt sunde og raske patienter. Der er ikke fundet belæg for at ændre de nuværende postoperative retningslinjer i forbindelse med operative indgreb i mundhulen. Der er imidlertid behov for flere kliniske undersøgelser med henblik på at opnå øget viden om NSAID's eventuelle negative effekt på knoglehelingen. Disse kliniske undersøgelser bør være prospektive, randomiserede, dobbeltblinde og kontrollerede. Endvidere bør der fokuseres på korttidsbrug og i doser anvendt i forbindelse med almindelig postoperativ smertekontrol.

EFTERSKRIFT

Nærværende artikel er baseret på en kandidatopgave (Knogleheling og non-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID)), som blev forsvaret på Odontologisk Institut, Københavns Universitet 30.11.18. Vejleder: Specialtandlæge, dr.odont., ph.d. Søren Schou. ♦

NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY AGENTS AND BONE HEALING

For a long period of time, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) have been suspected of impeding bone healing after surgical intervention in the oral cavity. The purpose of this review is to evaluate whether NSAID influence bone healing after tooth extraction and implant placement based on 5 *in vitro* studies, 7 animal studies, and 4 clinical studies. The 16 included studies were identified through a literature search (PubMed) focusing on selected MeSH terms as well as free text words

The current knowledge of the influence of NSAID on bone healing after a surgical procedure is sparse. Based on *in vitro* stud-

ies, animal studies, and clinical studies it cannot be confirmed or rejected whether NSAID affect bone healing. The majority of the *in vitro* studies have revealed that NSAID inhibit bone healing. In accordance, several animal studies have indicated that NSAID have a negative effect on bone healing after tooth extraction and implant placement. However, based on clinical trials it is unclear whether NSAID inhibit bone healing after tooth extraction and implant placement.

Based on the current knowledge, it seems therefore appropriate to use NSAID as short-term pain control after surgical intervention in the oral cavity in healthy individuals.

LITTERATUR

1. Fracon RN, Teófilo JM, Satin RB et al. Prostaglandins and bone: potential risks and benefits related to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in clinical dentistry. *J Oral Sci* 2008;50:247-52.
2. Pountos I, Giannoudis PV, Jones E et al. NSAIDs inhibit *in vitro* MSC chondrogenesis but not osteogenesis: implications for mechanism of bone formation inhibition in man. *J Cell Mol Med* 2011;15:525-34.
3. Gurgel BC, Ribeiro FV, Silva MA et al. Selective COX-2 inhibitor reduces bone healing in bone defects. *Braz Oral Res* 2005;19:312-6.
4. Richards CJ, Graf KW Jr, Mashru RP. The effect of opioids, alcohol, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on fracture union. *Orthop Clin North Am* 2017;48:433-43.
5. 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;2:185-99.
6. Urdaneta RA, Daher S, Lery J et al. Factors associated with crestal bone gain on single-tooth locking-taper implants: the effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int J Oral Maxillo-fac Implants* 2011;26:1063-78.
7. Sakka S, Hanouneh SI. Investigation of the effect of ibuprofen on the healing of osseointegrated oral implants. *J Invest Clin Dent* 2013;4:113-9.
8. Winnett B, Tenenbaum HC, Ganss B et al. Perioperative use of non-steroidal anti-inflammatory drugs might impair dental implant osseointegration. *Clin Oral Implants Res* 2016;27:e1-7.
9. 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.
10. 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.
11. Cai WX, Ma L, Zheng LW et al. Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on osseointegration of dental implants in rabbit calvaria. *Clin Oral Implants Res* 2015;26:478-83.
12. Salduz A, Dikici F, Kılıçoğlu ÖI et al. Effects of NSAIDs and hydroxyapatite coating on osseointegration. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2017;25:1-10.
13. Teófilo JM, Giovanini GS, Fracon RN et al. Histometric study of alveolar bone healing in rats treated with the nonsteroidal anti-inflammatory drug nimesulide. *Implant Dent* 2011;20:e7-13.
14. Yugoshi LI, Sala MA, Brentegani LG et al. Histometric study of socket healing after tooth extraction in rats treated with diclofenac. *Braz Dent J* 2002;13:92-6.
15. Arantes RV, Gestari TM, Viscelli BA et al. Meloxicam temporally inhibits the expression of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-1 and VEGFR-2 during alveolar bone repair in rats. *J Periodontol* 2015;86:162-72.
16. Daluiski A, Ramsey KE, Shi Y et al. Cyclooxygenase-2 inhibitors in human skeletal fracture healing. *Orthopedics* 2006;29:259-61.
17. Yoon DS, Yoo JH, Kim YH et al. The effects of COX-2 inhibitor during osteogenic differentiation of bone marrow-derived human mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev* 2010;19:1523-33.
18. Oh N, Kim S, Hosoya K et al. Compensatory cellular reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs on osteogenic differentiation in canine bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *J Vet Med Sci* 2014;76:629-36.
19. García-Martínez O, Díaz-Rodríguez L, Rodríguez-Pérez L et al. Effect of acetaminophen, ibuprofen and methylprednisolone on different parameters of human osteoblast-like cells. *Arch Oral Biol* 2011;56:317-23.
20. Nielsen LP. Eicosanoider. In: Brøsen S, Simonsen U, Kampmann JP, editors. *Basal og klinisk farmakologi*. København: FADL's Forlag; 2014;215-23.
21. Deleuran B. Antireumatika. In: Brøsen S, Simonsen U, Kampmann JP, editors. *Basal og klinisk farmakologi*. København: FADL's Forlag; 2014;598-612.
22. Bertl K, Kukla EB, Albugami R et al. Timeframe of socket cortication after tooth extraction: A retrospective radiographic study. *Clin Oral Implants Res* 2018;29:130-8.
23. Prideaux M, Wijenayaka AR, Kumarasinghe DD et al. SaOS2 Osteosarcoma cells as an *in vitro* model for studying the transition of human osteoblasts to osteocytes. *Calcif Tissue Int* 2014;95:183-93.
24. Schou S, Nørholt SE, Hillerup S. Smertekontrol efter oral kirurgi. *Tandlægebladet* 2010;114:306-12.
25. Schmidt M, Schjerning Olsen A, Loldrup Fosbøl E et al. NSAID behandling hos patienter med hjertesygdom – et holdningspapir fra Dansk Cardiologisk Selskab. *Dansk Cardiologisk Selskab* 2016; nr. 1.
26. PROMEDICIN.DK. (Set 2020 august). Tilgængelig fra: URL: www.pro.medicin.dk.