

NSAID och fraktur- läkning



Inverkar NSAID menligt på frakturläkning? Det tycks som om det in vitro finns belegg för skadlig inverkan på benläkningen (dock fördelaktigt för ledband, men om detta är kliniskt viktigt verkar det råda delade meningar om).

SVAR: ULRIKA PETERSSON/TOM MJÖRNDAL, ELINOR (Umeå), januari 2005, Drugline nr 22887

Prostaglandiner, speciellt prostaglandin E-2 (PGE-2), spelar en viktig roll i benomsättningen och är nödvändiga för en normal bennybildning. De syntetiseras av osteoblaster genom omvandling av arakidonsyra i fosfolipidmembranen. Denna omvandling är beroende av enzymet cyklooxygenas (COX), som finns i två varianter: COX-1, som är det fysiologiskt förekommande enzymet (t ex i ventrikelslemhinnan) och COX-2, som induceras vid inflammation.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) verkar genom att hämma både COX-1 och COX-2, vilket teoretiskt skulle kunna medföra en påverkan på benomsättningen. Ett stort antal in vitro-studier och djurexperimentella studier tyder också på att NSAID hämmar bennybildningen efter frakturer genom att just hämma bildningen av PGE-2 [1-4]. Dessa studier visar också en långsammare läkningsprocess, ett ökat antal fall av utebliven läkning (non-

union) och en försämrad mekanisk styrka i det utläkta benet hos råttor som givits NSAID (ketorolak, indometacin) i doser om 1–2 mg/kg kroppsvikt. Den negativa effekten verkar dock vara dosberoende. Sannantaget visar de experimentella studierna en klar risk för försämrad benläkning och benkvalitet vid samtidig behandling med NSAID. Data från humanstudier är dock mer sparsamma och baseras endast på retrospektiva studier och observationsstudier. I en retrospektiv studie på 377 patienter med femurfraktur fann man att risken för pseudartros var 11 gånger högre hos patienter som fått NSAID (diklofenak och ibuprofen) (OR=10,74, 95 procents konfidensintervall = 3,55–33,23, $P < 0,0001$) [5]. I samma studie noterades också att patienter med utläkta frakturer, som tagit NSAID, hade en längre läkningstid än de patienter som inte tagit NSAID [5]. I en annan retrospektiv studie på 94 patienter med tibiafraktur förlängdes läkningstiden från i genomsnitt 17 veckor till 24 veckor hos patienter med samtidig behandling med NSAID [6]. Det är sedan länge känt att NSAID kan motverka ektopisk benbildning, varför NSAID-preparat ofta använts profylaktiskt vid exempelvis protesplastik. I en observationsstudie på 282 patienter med acetabulumfraktur noterades en ökad förekomst av utebliven läkning hos de patienter som erhållit behandling med indometacin (75 mg/dag) som profylax mot ektopisk benbildning jämfört med de individer som ej fått behandling (26 procent mot 7 procent, $P=0,004$) [7].

Studier på rena COX-2-hämmare uppvisar skiftande resultat. Även här har man med djurexperimentella studier visat att COX-2-hämmarna är behäftade med en hämmad frakturläkning redan i doser som är ekvivalenta med de terapeutiska doser som används till människa [8, 9]. Vissa studier menar dock att denna effekt är lindrigare för de rena COX-2-hämmarna än för andra NSAID-preparat [10, 11]. I studier på möss, där COX-1- respektive COX-2-generna slagits ut, noterades utebliven läkning av frakturer hos de COX-2-knockade mössen, tydande på att COX-2 är av stor betydelse för en normal läkning av frakturer [8, 12]. Endogent tillfört PGE-2 stimulerade bennybildningen hos dessa möss, vilket tyder på att den inhiberande effekten av COX-2-hämmarna på benbildning är reversibel.

Frakturläkning tycks således vara starkt beroende av en funktionell COX-2-aktivitet. Med detta i beaktande bör man därför sannolikt undvika att ge så-

väl COX-2-hämmare som övriga NSAID i det akuta skedet efter en fraktur, åtminstone inte för långtidsbehandling eller till patienter med andra riskfaktorer för utebliven frakturläkning, såsom rökning, steroidbehandling eller metabol bensjukdom. Frågan kvarstår dock huruvida kortvarig behandling (enstaka dagar med NSAID eller COX-2-hämmare har någon nämnvärd negativ effekt på frakturläkningen. Det ska också tilläggas att det ännu inte finns några randomiserade prospektiva studier på människor där man undersökt effekten av NSAID eller COX-2-hämmare på benomsättning eller frakturläkning. Mot bakgrund av den ganska övertygande dokumentationen från in vitro-studier och djurförsök kommer sannolikt inte någon sådan studie att kunna genomföras av etiska skäl.

REFERENSER

- Altman RD, Latta LL, Keer R, Renfree K, Hornicek FJ, Banovac K. Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on fracture healing: a laboratory study in rats. *J Orthop Trauma*. 1995;9:392-400.
- Hogevold HE, Grogaard B, Reikeras O. Effects of short-term treatment with corticosteroids and indomethacin on bone healing. A mechanical study of osteotomies in rats. *Acta Orthop Scand*. 1992 Dec;63(6):607-11.
- Engesaeter LB, Sudmann B, Sudmann E. Fracture healing in rats inhibited by locally administered indomethacin. *Acta Orthop Scand*. 1992 Jun;63(3):330-3.
- Reikeraas O, Engebretsen L. Effects of ketorolac tromethamine and indomethacin on primary and secondary bone healing. An experimental study in rats. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1998;118(1-2):50-2.
- Giannoudis PV, MacDonald DA, Matthews SJ, Smith RM, Furlong AJ, De Boer P. Nonunion of the femoral diaphysis. The influence of reaming and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bone Joint Surg Br*. 2000 Jul;82(5):655-8.
- Butcher CK, Marsh DR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs delay tibial fracture union. *Injury*. 1996;27:375.
- 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.
- Simon AM, Manigrasso MB, O'Connor JP. Cyclooxygenase 2 function is essential for bone fracture healing. *J Bone Miner Res*. 2002;17(6):963-76.
- Goodman S, Ma T, Trindade M, Ikenoue T, Matsura I, Wong N, et al. COX-2 selective NSAID decreases bone ingrowth in vivo. *J Orthop Res*. 2002;20:1164-9.
- Brown KM, Saunders MM, Kirsch T, Donahue HJ, Reid JS. Effect of COX-2-specific inhibition on fracture-healing in the rat femur. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86-A(1):116-23.
- Gerstenfeld LC, Thiede M, Seibert K, Mielke C, Phippard D, Svagr B, et al. Differential inhibition of fracture healing by non-selective and cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Orthop Res*. 2003;21(4):670-5.
- Zhang X, Schwarz EM, Young DA, Puzas JE, Rosier RN, O'Keefe RJ. Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into osteoblast lineage and is critically involved in bone repair. *J Clin Invest* 2002;109(11):1405-15. Erratum in: *J Clin Invest* 2002;110(8):1211.

■ Under vinjetten »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts vid Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge av med dr Mia von Euler och apotekare Åsa Jansson, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentoberoende, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på www.lic.nu