

Behandling af akut smerte efter fjernelse af 3. molarer

Afhandlingen beskriver 3. molar-modellen anvendt i farmakologisk forskning, samt udvikling af en sammenlignelig dyremodel

Sven Erik Nørholt

Ph.d.-afhandlingen omhandler fjernelse af 3. molarer som model til afprøvning af analgetika med brug af forskellige effektvariable. En sammenlignelig dyrekspérimentel model beskrives. Afhandlingen udgår fra Afdeling for Tand-, Mund- og Kæbekirurgi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aarhus Universitet.

Inflammationen efter et kirurgisk indgreb involverer en række mediatorer fra vævet, blodet og fra de sensoriske nerver. Disse stoffer indgår i et komplekst samspil som giver de klassiske symptomer på inflammation: smerte, hævelse, varme, rødme og nedsat funktion. Flere grupper af farmaka kan påvirke inflammationen. Steroider hæmmer omdannelse af fedtsyrer fra cellevæggen til arachidonsyre, som er kilde til nogle af de mest potente pro-inflammatoriske stoffer: prostaglandiner og leukotriener. De non-steroide antiinflammatoriske stoffer (NSAID) hæmmer dannelse af prostaglandiner. Endelig kan opioider hæmme inflammationsprocessen ved at nedsætte frigivelse af neuropeptider fra nerveender i et inflammatorisk område.

Modeller til præklinisk og klinisk afprøvning af farmaka er beskrevet, og det er vigtigt for alle modeller at resultaterne kan overføres til en relevant klinisk situation. Udvikling af modeller til evaluering af akut smerte efter oral kirurgi har dannet grundlag for denne afhandling.

Studie I

Denne undersøgelse sammenlignede virkning af to typer NSAID-tabletter, lornoxicam (LNX) og ketorolac, og placebo efter kirurgisk fjernelse af 3. molarer i underkæben. Studiet var en randomiseret, dobbeltblind dosisbestemmelsesundersøgelse med en enkelt dosis af undersøgelsesmedicinen. Den primære effektvariable var den totale smertelindring (TOT-

PAR) i en periode på seks timer. Formålet med undersøgelsen var at fastlægge dosis-effekt- og dosis-sikkerhed-sammenhængen for LNX i doser på 4-32 mg, sammenlignet med ketorolac (10 mg) og placebo. Efter operation i lokalbedøvelse fik patienterne spørgeskemaer samt en pakke med undersøgelsesmedicinen, som hjemme skulle indtages når smerteniveauet var mindst moderat. Virkningen af undersøgelsesmedicinen blev angivet ved scoring af smerteintensitet og smertelindring.

Tre hundrede patienter blev opereret og heraf fuldførte 278 patienter. Undersøgelsen viste en tydelig dosis-effekt-sammenhang for LNX, og der blev kun observeret få, milde bivirkninger. Det fandtes at 3. molar-modellen har en følsomhed, der gør det muligt at skelne mellem forskellige doser af et lægemiddel, og at det er muligt at opnå en høj grad af samarbejdsevne fra patienterne. Kun få patienter (3%) havde for lavt smerteniveau til at blive inkluderet.

Studie II

Her blev 3. molar-modellen anvendt i en anderledes udformning end i første studie, idet medicinen blev givet intramuskulært, og patienterne blev i afdelingen efter operationen og i evalueringsperioden. Formålet med undersøgelsen var at sammenligne den smertestillende virkning og sikkerheden af LNX (4, 8, 16 og 20 mg), morfin (10 og 20 mg) og placebo.

Fire hundrede patienter blev opereret, og heraf udviklede 252 patienter mindst moderat smerte inden for fire timer efter operationen. Alle patienter behandlet med aktiv medicin havde større smertelindring end placebogruppen, og både for LNX og morfin fandtes en tydelig dosis-effekt-sammenhang. Effekten af 20 mg morfin og 8, 16 og 20 mg LNX kunne ikke skelnes. Dette studie viste at 3. molar-modellen er tilstrækkeligt sensitiv til at skelne mellem stærke analgetika i forskellige

doser, og dermed kan modellen anvendes til afprøvning af et større spektrum af analgetika. Det kan forventes at omtrent 1/3 af patienterne ikke udvikler et tilstrækkeligt smerteniveau inden for 4-5 timer efter operationen.

Studie III

Heri blev yderligere effektmål anvendt i 3. molar-modellen for at evaluere om funktionsnedsættelse efter oral kirurgi har relation til smerteniveau og -lindring.

Patienterne modtog enten 400 mg ibuprofen eller placebo, hvis de inden for fire timer efter fjernelse af en 3. molar i underkæben følte mindst moderat smerte. Gabeevne (trismus), bidkraft og tryksmertetærskler ud for 3. molars område blev målt før operationen, på det tidspunkt hvor patienterne bad om medicin, og derefter hver time i fire timer. Der blev opereret 78 patienter, og heraf udviklede 57 mindst moderat smerte og fik dermed undersøgelsesmedicin. Angivelse af smertelindring og af smerteintensitet viste god effekt af ibuprofen. Gabeevnen var ikke signifikant forskellig i ibuprofen- og placebogruppen, men smerte udløst af gabning (på VAS) var højere i placebogruppen to timer efter medicinering. Bidkraften var reduceret tre timer efter medicinering med placebo sammenlignet med ibuprofen. Detektionsgrænsen for tryksmerte var signifikant reduceret i den opererede side to og tre timer efter medicinering med placebo i forhold til ibuprofen, og en tilsvarende forskel var til stede for tryksmertetolerance efter to timer. Disse forskelle tolkes som udtryk for den analgetiske virkning på funktionsrelateret smerte, som er en vigtig del af behandlingen af postoperativ smerte. Resultaterne kan dog ikke umiddelbart overføres til situationen efter større kirurgiske indgreb.

Studie IV

I denne undersøgelse blev en eksperimentel dyremodel, som bestod i ekstraktion af kindtænder på rotter, udviklet for at simulere 3. molar-modellen. Formålet var, på histologisk niveau, at beskrive de inflammatoriske forandringer i kæben efter oral kirurgi afhængig af forskellige farmakologiske behandlinger. Der blev fokuseret på neuroinflammationen, idet forekomst af neuropeptiderne substans P og CGRP blev evalueret immunhistokemisk. Tyve rotter i fire grupper fik enten morfin, NSAID, steroid eller placebo forud for ekstraktion af molarer i underkæben. Halvdelen af rotterne blev aflivet efter tre timer; resten blev aflivet efter 48 timer med medicinindgift hver 12. time. Der fandtes immunfarvning i det periapikale område, og der var en tendens til flere nervefibre med positiv farvning for substans P og CGRP efter 48 timer end efter 3 timer; dette var mest udtalt efter steroidbehandling. Denne model simulerer et klinisk relevant kirurgisk indgreb og gør

det muligt at evaluere nogle af de basale biologiske mekanismer i inflammationsprocessen, hvilket også kan være relevant ved screening af nye lægemidler.

Konklusion

Som konklusion på litteraturoversigten og studierne kan det sluttes at 3. molar-modellen er et værdifuldt redskab til evaluering af analgetikas virkning på akut postoperativ smerte, og resultaterne fra undersøgelser med 3. molarer kan overføres til de fleste andre typer postoperativ smerte. Modellen har god sensitivitet, og i de foreliggende studier er der, ud over effekt af NSAID, påvist dosis-effekt-sammenhæng for morfin, og der blev anvendt funktionelle mål til at udtrykke effekt af analgetika på funktionsevnen efter fjernelse af 3. molarer. Udvikling af en dyremodel der er sammenlignelig med 3. molar-modellen er ikke færdiggjort med det foreliggende arbejde, idet der kræves yderligere udvikling af metoden, ligesom der skal gennemføres undersøgelser på større materialer for at validere modellen.

Nørholt S.E. *Treatment of acute pain following removal of mandibular third molars. Use of the dental pain model in pharmacological research and development of a comparable animal model* (Ph.D. thesis). Int J Oral Maxillofac Surg 1998; 27 (Suppl 1).

Afhandlingen der omfatter 41 sider + tre originalartikler, kan rekvireres hos forfatteren. Adresse: Afd. for Tand-, Mund- og Kæbekirurgi, Århus Universitetshospital, Nørrebrogade 44, 8000 Århus C.

Afhandlingen blev forsvaret på Tandlægeskolen i Århus den 19. maj 1998. Medlemmer af bedømmelsesudvalget var professor, dr.med. Troels Staehelin Jensen, professor, dr.med. Lars Arendt-Nielsen og professor, dr.scient. Lasse Skoglund.

Forfatter

Sven Erik Nørholt, specialtandlæge, ph.d.

Afdeling for Tand-, Mund- og Kæbekirurgi, Århus Universitetshospital