

# Glukokortikoider reduserer akutte postoperative smerter

## Sammendrag

Glukokortikoider har vært brukt mot akutt postoperativ smerte siden 1970-årene. Analgetisk effekt er dokumentert etter oralkirurgi, ortopedisk kirurgi, adenotonsillektomi, laparoskopisk og perianal kirurgi. Mekanismer bak den analgetiske effekten antas å være redusert prostaglandinsyntese pga. hemming av fosfolipase A<sub>2</sub> og cyklo-oksigenase-2-mRNA-ekspressjon, hemming av andre mediatorer for inflammatorisk hyperalgesi, nedsatt signaloverføring i nociseptive C-fibrer og redusert ødem/inflammasjon. Antiemetiske egenskaper på linje med de beste alternativene, gjør glukokortikoidene ekstra verdifulle perioperativt.

Denne oversikten er basert på randomiserte kontrollerte studier funnet ved søk i Cochrane Library (Issue 4, 2004), Medline (1966–desember 2004), EMBASE (1980–desember 2004), PubMed (1950–desember 2004) og referanselister i relevante artikler.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

**Luis Romundstad**  
luisro@medisin.uio.no  
**Harald Breivik**  
**Audun Stubhaug**  
Anestesiavdelingen  
Rikshospitalet  
0027 Oslo

Glukokortikoidenes antiinflammatoriske effekter ble oppdaget av Hence og kolleger i slutten av 1940-årene. Binyrebarkens aktive substanser var da nettopp blitt isolert av Reichstein og Kendall, og identifisert som steroidhormoner. Gruppen til Hence fant at selv små doser av kortison gav dramatisk symptomlindring ved revmatoid artritt.

Hence, Reichstein og Kendall ble belønnet med nobelprisen i medisin i 1950. Glukokortikoidene er fremdeles våre mest potente antiinflammatoriske midler og har et utstrakt bruksområde til tross for meget alvorlige bivirkninger ved langtidsterapi (1). Analgetisk effekt er dokumentert, ikke bare ved inflammatoriske lidelser som revmatoid artritt (2), men også ved kreft (3) og akutt postoperativ smerte (4). Det er vist at de hindrer utvikling av nevropatisk smerte etter nerveskade hos rotter (5, 6), og at de kan redusere kronisk overfølsomhet i og omkring operasjonsområdet hos mennesker (7) (Romundstad L, Stubhaug A, Skolleborg K og medarbeidere. Chronic pain and sensory changes after augmentation-mammoplasty: effects of methylprednisolone or parecoxib. Foredrag ved ESA-konferansen i Wien, mai 2005).

## Mekanismer

Glukokortikoidene binder seg til intracellulære reseptorer, modifiserer gentranskripsjon og induserer proteinsyntese (8, 9). Glukokortikoidene påvirker ikke COX-1, men gir redusert prostaglandinsyntese ved å hemme fosfolipase A<sub>2</sub> og COX-2-mRNA-ekspressjon i perifere vev og i sentralnervesystemet (9, 10). Andre steroideffekter av betydning for analgesi inkluderer hemming av leukocytter og mediatorer for inflammatorisk hyperalgesi som induserbar nitrogenoksid oksidase, bradykinin, TNF- $\alpha$ , interleukin-1beta, interleukin-6, elastase og plasminogen (4, 11, 12). Glukokortikoider kan også hemme frigjøring av neuropeptider fra nerveender, signaloverføring i nociseptive C-fibrer og ektopisk utløst depolarisering fra traumatiserte nerver (4). Redusert vasodilatasjon og væskekeeksudasjon fra kapillærer bidrar til mindre ødem og reduksjon av smerte som skyldes økt trykk i avgrensede vevsrom (8).

Steroidinduserte effekter som avhenger av proteinsyntese har omtrent to timers latentstid (11). Av hensyn til dette er glukokortikoidene ofte blitt gitt preoperativt (4). Imidlertid kommer signifikant smertelindring innen en time etter intravenøs injeksjon av metylprednisolon (13, 14). Hurtig innsettende antihyperalgetisk effekt er blitt observert allerede før 15 minutter i eksperimentelle modeller hos både mennesker og dyr (11). Hurtige ikke-genome steroideffekter via membranreseptorer, som resulterer i redusert eksitabilitet i bakhornsnevroner, har vært søkt som forklaring på disse observasjonene (15).

## Analgetisk effekt ved postoperative smerter

Først i 1970-årene begynte man å bruke glukokortikoider systematisk til postoperativ smertelindring. Per Skjelbred & Per Løkken var blant de første som viste at disse medikamentene effektivt reduserer smerte og ødem etter oralkirurgi (13). Senere studier har bekreftet Skjelbred & Løkkens funn og vist analgetisk effekt etter oralkirurgi (4, 16), ortopedisk kirurgi (4, 14, 17, 18), adenotonsillektomi (19, 20), perianalkirurgi (18) og laparoskopisk kolecystektomi (21). Dokumentasjonen etter andre typer kirurgi er noe svakere (4). Ulike anestesimetoder, kirurgisk teknikk, og annen analgetisk behandling virker forstyrrende i disse studiene (21). Studier med få inkluderte og liten postoperativ smerteintensitet gir redusert studiensensitivitet. Dette gjelder især de første studiene på analgetisk effekt av glukokortikoider etter adenotonsillektomi, som ble gjort på små populasjoner av barn med liten postoperativ smerteintensitet (22, 23). I tilsvarende studier gjort de tre siste årene, har man tatt konsekvensen av at disse barna har relativt beskjedne smerter og derfor inkludert flere og/eller studert voksne pasienter som har mer smerter etter adenotonsillektomi enn barn (19, 20). Da ser man at glukokortikoidene har analgetisk effekt også etter slike inngrep (19, 20). Studier der man bruker mindre enn 8 mg deksametason eller 40 mg metylprednisolon gir mindre sannsynlighet for målbar analgetisk effekt (4). Ved store kirurgiske inngrep der de endogene glukokortikoidnivåene er høye, er den analgetiske



## Hovedbudskap

- Glukokortikoider reduserer postoperativ smerte etter små og middels store kirurgiske inngrep – svakere evidens etter større operasjoner
- De har antiemetisk effekt etter kirurgi
- Midlene gis preoperativt for å oppnå maksimal antiinflammatorisk, analgetisk og antiemetisk effekt postoperativt
- Kun en dose (deksametason 16–24 mg intravenøst eller metylprednisolon 80–125 mg intravenøst) anbefales foreløpig i den perioperative fase pga. manglende bivirkningsdata ved gjentatt dosering over flere dager postoperativt

effekten av ekstra tilførsel beskjedent (21). Men selv etter stor kirurgi ser man andre positive effekter av en enkeltdose glukokortikoid som bedret lungefunksjon, mindre tretthet (fatigue), redusert postoperativ kvalme og oppkast, kortere tid til peroral ernæring, bedret appetitt og hurtigere rekonvalesens (4, 24).

#### Glukokortikoider versus NSAID/COX-2-hemmere

Kun i seks studier har man sammenliknet glukokortikoider med aktive medikamenter (NSAID/COX-2-hemmere) (4, 14, 25). Resultatene indikerer at glukokortikoider har noe langsommere innsettende effekt, men den analgetiske effekten er sammenliknbar og av lengre varighet. Glukokortikoider kan imidlertid ikke erstatte andre ikke-opioide analgetika postoperativt pga. mulighet for bivirkninger ved gjentatt administrasjon over flere dager. Det ser likevel ut til at *en enkelt* steroiddose kan redusere postoperativ smerte og analgetikaforbruk i 3–4 døgn etter administrasjon (14, 26). Kombinasjon av glukokortikoider og NSAID/COX-2-hemmere har vist additiv analgetisk effekt etter mammakirurgi og oralkirurgi (26, 27).

#### Antiemetisk effekt

Glukokortikoider har antiemetisk effekt sammenliknbar med ondansetron og droperidol, og virker additivt sammen med disse (28, 29). Mekanismene bak denne effekten er ikke klarlagt, men hemming av opioide og serotonerge systemer samt inflammatoriske mediatorer bidrar trolig (29).

#### Bivirkninger

Bivirkninger som ses ved langtidsterapi, slik som infeksjoner, dårlig vevstilheling, magesår og endret utseende, opptrer ikke ved korttidsbehandling (30). Enkelt doser glukokortikoider øker ikke kirurgisk blødning slik NSAID kan gjøre, og øker heller ikke faren for nyre- og hjertesvikt som NSAID og COX-2-hemmere. En metaanalyse fra 2002 med data fra over 1 900 pasienter viste ingen økning i bivirkninger etter svært høye enkelt doser (metylprednisolon 30 mg/kg intravenøst) perioperativt (30). Man skal imidlertid være oppmerksom på at store doser glukokortikoider (over ca. 5 mg/kg metylprednisolon) kan føre til signifikant stigning i blodsukkernivået (4) med potensielle negative konsekvenser i den postoperative fase. Av 457 pasienter med opticusnevritt som ble behandlet med metylprednisolon 1 000 mg intravenøst/døgn i tre dager, deretter prednison 1 mg peroralt/kg/døgn i 14 dager, fikk to pasienter alvorlige, men forbigående bivirkninger (psykose og akutt pankreatitt) (31). De psykiske effektene som ofte består av eufori og følelse av økt energi initialt, kan gå over i dysfori ved mer enn en ukes behandling (32). Psykotiske reaksjoner har vært beskrevet selv etter enkelt doser, men risikoen for dette er svært

liten (30). Gode postoperative bivirkningsdata for gjentatt dosering over flere dager finnes ikke. Likeledes savnes bivirkningsdata for kombinasjoner av glukokortikoider og andre ikke-opioide analgetika postoperativt.

#### Konklusjon

Glukokortikoider har dokumentert analgetisk effekt etter oralkirurgi, ortopedisk kirurgi, laparoskopisk kirurgi, adenotonsillektomi og perianalkirurgi. Den antiemetiske effekten gjør dem spesielt egnet perioperativt.

*Manuskriptet ble godkjent 7.4. 2005.*

#### Litteratur

1. Brune K, Hinz B. The discovery and development of antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2391–9.
2. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD000189.
3. Henriksen H, Gamborg H, Leikersfeldt G. Kortikosteroider i palliation af præterminale og terminale cancerpatienter. Evidens eller empiri? *Ugeskr Læger* 2003; 165: 3913–7.
4. Holte K, Kehlet H. Perioperative single-dose glucocorticoid administration: pathophysiologic effects and clinical implications. *J Am Coll Surg* 2002; 195: 694–712.
5. Kingery WS, Agashe GS, Sawamura S et al. Glucocorticoid inhibition of neuropathic hyperalgesia and spinal Fos expression. *Anesth Analg* 2001; 92: 476–82.
6. Takeda K, Sawamura S, Sekiyama H et al. Effect of methylprednisolone on neuropathic pain and spinal glial activation in rats. *Anesthesiology* 2004; 100: 1249–57.
7. Barron RP, Benoliel R, Zeltser R et al. Effect of dexamethasone and dipyron on lingual and inferior alveolar nerve hypersensitivity following third molar extractions: preliminary report. *J Orofac Pain* 2004; 18: 62–8.
8. Schleimer RP. An overview of glucocorticoid anti-inflammatory actions. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45: 3–7.
9. Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci* 1998; 94: 557–72.
10. O'Banion MK, Winn VD, Young DA. cDNA cloning and functional activity of a glucocorticoid-regulated inflammatory cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 4888–92.
11. Ferreira SH, Cunha FQ, Lorenzetti BB et al. Role of lipocortin-1 in the anti-hyperalgesic actions of dexamethasone. *Br J Pharmacol* 1997; 121: 883–8.
12. Barnsley L. Steroid injections: effect on pain of spinal origin. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2002; 16: 579–96.
13. Skjølbred P, Løkken P. Post-operative pain and inflammatory reaction reduced by injection of a corticosteroid. A controlled trial in bilateral oral surgery. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 2: 391–6.
14. Romundstad L, Breivik H, Niemi G et al. Methylprednisolone intravenously one day after surgery has sustained analgesic and opioid-sparing effects. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 1223–31.
15. He LM, Zhang CG, Zhou Z et al. Rapid inhibitory effects of corticosterone on calcium influx in rat dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience* 2003; 116: 325–33.
16. Neupert EA 3rd, Lee JW, Philput CB et al. Evaluation of dexamethasone for reduction of post-surgical sequelae of third molar removal. *Oral Maxillofac Surg* 1992; 50: 1177–83.
17. Aasbø V, Ræder JC, Grøgaard B. Betamethasone reduces postoperative pain and nausea after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 1998; 87: 319–23.

18. Karst M, Kegel T, Lukas A et al. Effect of celecoxib and dexamethasone on postoperative pain after lumbar disc surgery. *Neurosurgery* 2003; 53: 331–7.
19. Stewart R, Bill R, Ullah R et al. Dexamethasone reduces pain after tonsillectomy in adults. *Clin Otolaryngol* 2002; 27: 321–6.
20. Hanasono MM, Lalakea ML, Mikulec AA et al. Perioperative steroids in tonsillectomy using electrocautery and sharp dissection techniques. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 917–21.
21. Bisgaard T, Klarskov B, Kehlet H et al. Preoperative dexamethasone improves surgical outcome after laparoscopic cholecystectomy: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2003; 238: 651–60.
22. Catlin FI, Grimes WJ. The effect of steroid therapy on recovery from tonsillectomy in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 649–52.
23. Volk MS, Martin P, Brodsky L et al. The effects of preoperative steroids on tonsillectomy patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 109: 726–30.
24. Halvorsen P, Raeder J, White PF et al. The effect of dexamethasone on side effects after coronary revascularization procedures. *Anesth Analg* 2003; 96: 1578–83.
25. Hyrkas T, Ylipaavalniemi P, Oikarinen VJ et al. A comparison of diclofenac with and without single-dose intravenous steroid to prevent postoperative pain after third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51: 634–6.
26. Hval K, Thagaard KS, Ræder J. Additiv og langvarig analgetisk effekt av kombinasjonen dexamethason og rofecoxib etter mammakirurgi. Foredrag, Norsk dagkirurgisk forums vintermøte, januar 2005, Gardermoen. [www.nordaf.no/files/steroid.hval.5.pps](http://www.nordaf.no/files/steroid.hval.5.pps) (7.4.2005).
27. Romundstad L, Breivik H, Skolleborg K et al. Methylprednisolon reduserer postoperativ smerte, kvalme, oppkast og tretthet etter brystforstørrende kirurgi. Abstrakt, Norsk anesthesiologisk forenings høstmøte, oktober 2004, Trondheim. [www.legeforeningen.no/asset/24146/2/24146\\_2.pdf](http://www.legeforeningen.no/asset/24146/2/24146_2.pdf) (7.4.2005).
28. Henzi I, Walder B, Tramer MR. Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2000; 90: 186–94.
29. Tramèr MR. Strategies for postoperative nausea and vomiting. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004; 18: 693–701.
30. Sauerland S, Nagelschmidt M, Mallmann P et al. Risks and benefits of preoperative high dose methylprednisolone in surgical patients: a systematic review. *Drug Saf* 2000; 23: 449–61.
31. Chrousos GA, Kattah JC, Beck RW et al. Side effects of glucocorticoid treatment. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *JAMA* 1993; 269: 2110–2.
32. Plihal W, Krug R, Pietrowsky R et al. Corticosteroid receptor mediated effects on mood in humans. *Psychoneuroendocrinology* 1996; 21: 515–23.