



Detta är ett svar från SBU:s Upplysningstjänst 11 november 2015. SBU:s Upplysningstjänst svarar på avgränsade medicinska frågor. Svaret bygger inte på en systematisk litteraturoversikt, varför resultaten av litteratursökningen kan vara ofullständiga. Kvaliteten på ingående studier har inte bedömts. Detta svar har tagits fram av SBU:s kansli och har inte granskats av SBU:s råd eller nämnd.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) och ökad blödningsrisk vid mag- och tarmkirurgi

NSAID är en läkemedelsgrupp som verkar inflammationsdämpande, smärtlindrande och febernedsättande men som också medför ökad blödningsrisk.

Fråga:

Ger NSAID-läkemedel ökad blödningsrisk vid mag- och tarmkirurgi?

Sammanfattning:

Upplysningstjänsten har identifierat fyra systematiska översikter och sju randomiserade kontrollerade studier (RCT) som undersökt om NSAID-läkemedel ger ökad blödningsrisk vid kirurgi jämfört med placebo eller andra läkemedel. De fyra systematiska översikterna inkluderar även studier vid andra typer av kirurgi än mag- och tarmkirurgi. De sju RCT:erna undersöker blödningsrisk vid kirurgiskt borttagande av gallblåsa och annan bukkirurgi (exempelvis tumörkirurgi). Samtliga RCT var dubbelblindade.

Författarna till två av översikterna som undersöker selektiva COX-2-hämmare drar slutsatsen att studierna inte visar på någon skillnad mellan grupperna. Författarna till de två övriga översikterna drar slutsatsen att NSAID kan leda till en viss ökad risk för blödning vid operation.

Författarna till RCT:erna drar slutsatsen att det inte fanns några betydande skillnader i blödningstendens, blodförlust eller blödningstid jämfört med kontrollgruppen. I en av studierna med ketorolac, som getts under operation, ökade blödningstiden jämfört med placebo. De randomiserade studierna inkluderar få deltagare (n=16 till 60).

SBU har inte tagit ställning i sakfrågan eftersom de enskilda studiernas kvalitet inte bedömts och resultaten inte vägts samman. Här redovisas därför endast de enskilda författarnas slutsatser.



Bakgrund

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel eller Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID) är en grupp av läkemedel som verkar inflammationsdämpande, smärtlindrande och febernedsättande. NSAID verkar genom att blockera Cyklooxygenas (COX) enzym och därvid minskar mängden prostaglandiner i kroppens celler. NSAID-behandling leder till en ökad risk för biverkningar såsom magsår samt ökar blödningsrisken. COX finns i två varianter. En grupp läkemedel som specifikt hämmar COX-2 kallas coxiber och anses ha en något lägre risk för magblödningar än traditionella NSAID som hämmar både COX-1 och COX-2.

Bukkirurgi omfattar bland annat ingrepp i mag-tarmkanalen från matstrupen till ändtarmen, levern, gallvägarna och bukspottkörteln. Bukkirurgin omfattar även sjukdomar i vissa organ utanför själva mag-tarmkanalen som till exempel mjälten och bråck i bukväggen. Kolecystektomi är ett ingrepp som innebär bortoperation av gallblåsan.

Avgränsningar

Vi har gjort sökningar (se avsnittet ”Litteratursökning”) i databaserna Embase, Medline, Cochrane Library, HTA-databaser samt andra svenska myndigheters webbplatser. Vi har också läst referenslistor i artiklar som lästs i fulltext och referenssökt i Scopus. För att artiklarna skulle inkluderas i svaret krävdes att författarna undersökt om NSAID-läkemedel kan ge ökad blödningsrisk vid mag- och tarmkirurgi.

Endast systematiska sammanställningar och RCT:er har inkluderats i svaret. Vi har för RCT inte inkluderat artiklar som utvärderat effekten vid ortopedi, gynekologi, livmoderoperationer eller organtransplantationer. Vi har inte inkluderat artiklar som utvärderat blandade behandlingar med exempelvis acetylsalicylsyra.

Upplýsingstjástens litteratursökning har totalt genererat 1 219 träffar. Vi har läst alla sammanfattningar. Av dessa har 33 artiklar bedömts kunna vara relevanta och lästs i fulltext. Totalt ingår 11 artiklar (fyra systematiska översikter och sju RCT) i svaret. De artiklar som inte ingår i svaret har exkluderats på grund av att de inte var relevanta för frågeställningen. Observera att vi varken har bedömt kvaliteten på översikterna eller de ingående studierna. Det är sannolikt att flera av studierna kan ha lägre kvalitet än vad SBU inkluderar i sina ordinarie utvärderingar.

Systematiska översikter

I de totalt fyra inkluderade systematiska översikterna (fem publikationer) [1-5] ingår mellan fem till sju RCT som bland annat undersökt blödningsrisk vid intag av NSAID vid alla typer av kirurgi (inkluderar bukkirurgi) jämfört mot placebo eller



andra läkemedel. Översikten av Straube [4] och Zimmel [5] undersöker blödningsrisk vid behandling med selektiva COX-2-hämmare. I översikten av Elia [1] påpekas det att inga blödningskomplikationer uppkom vid behandling med COX-2-hämmare. Översikten av McDaid [3] blandar studier som undersökt blödningsrisk vid behandling med selektiva COX-2-hämmare och de som undersökt både COX-1- och COX-2-hämmare.

Översikten av Elia [1] inkluderar RCT av Varrassi [6] och medförfattare. En till två RCT överlappar mellan de olika översikterna.

Författarna till översikterna som undersöker selektiva COX-2-hämmare [4,5] drar slutsatsen att studierna inte visar på någon skillnad mellan grupperna. Författarna till övriga två översikter [1-3] drar slutsatsen att NSAID leder till en viss ökad risk för blödning vid operation.

Tabell 1. Systematiska översikter

Inkluderande studier	Population	Utfallsmått
McDaid och medförfattare samt Maund och medförfattare [3,2] 2010 och 2011 (samma data och text i båda översikter)		
6 RCT hanterar utfall för blödningsrisk (totalt ingår 60 RCT som även hanterar andra utfallsmått).	Patienter med omfattande kirurgi ¹ och som behandlats med morfin och paracetamol, traditionella NSAID eller COX-2-hämmare.	Blödningsrisk
Författarens slutsatser: "Surgical bleeding was not reported in any paracetamol studies and in a single COX-2 inhibitor study. Based on six trials (n=695), 2.4% of participants receiving an NSAID experienced surgery-related bleeding compared to 0.4% with placebo."		
Zimmel [5] 2006		
5 RCT hanterar utfall för blödningsrisk (totalt ingår 30 RCT som även hanterar andra utfallsmått).	Patienter med kirurgiska ingrepp ¹ och som behandlats med COX-2-hämmare.	Blödningsrisk
Författarens slutsatser: "Five studies identified for the efficacy proportion of this review mention surgical blood loss as a secondary outcome measured. All five studies found no difference in surgical blood loss when a COX-2 inhibitor was compared to opioid or placebo."		
Elia och medförfattare [1] 2005		
9 RCT hanterar utfall för blödningsrisk (totalt ingår 52 RCT som även hanterar andra utfallsmått).	Patienter med omfattande kirurgi ¹ och som behandlats med paracetamol, NSAID eller selektiva COX-2-hämmare.	Blödningsrisk



Inkluderande studier	Population	Utfallsmått
Författarens slutsatser: "Nonsteroidal antiinflammatory drugs also significantly reduced the incidence of nausea/vomiting from 28.8% to 22.0% (number needed to treat, 15) and of sedation from 15.4% to 12.7% (number needed to treat, 37) but increases the risk of severe bleeding from 0% to 1.7% (number needed to do harm, 59)." "No surgical bleeding complication were reported with COX-2 inhibitors."		
Straube och medförfattare [4] 2005		
7 RCT hanterar utfall för blödningsrisk (totalt ingår 22 RCT som även hanterar andra utfallsmått).	Patienter med kirurgiska ingrepp ¹ och som behandlats med selektiva COX-2-hämmare.	Blödningsrisk
Författarens slutsatser: "Intraoperative blood loss was assessed in the seven trials (six of them major surgery) and in none of them was there a significant difference between the coxib group and the placebo group."		

RCT = randomiserade kontrollerade studier; NSAID = icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel; COX-2 = cyklooxygenas (enzym) isoform 2

¹Varierande kirurgi som inte enbart var mag- och tarmkirurgi.

Randomiserade kontrollerade studier

Samtliga inkluderade studier hade parallell design och var dubbelblindade [6-12]. Studierna undersökte om NSAID-läkemedlen etoricoxib, celecoxib (selektiva COX-2-hämmare), ketoprofen, och ketorolac (COX-1- samt COX-2-hämmare) gav ökad blödningsrisk jämfört med placebobehandling. En studie jämförde ketorolac med morfin. Etoricoxib och celecoxib gavs i tablettform en till 1,5 timmar eller strax före planerad titthålskirurgi vid bortoperation av gallblåsan (elektiv laproskopisk kolecystektomi). Ketorolac gavs som injektion intramuskulärt och genom infusionspump före och under planerad bukkirurgi eller bortoperation av gallblåsan. Ketoprofen gavs genom infusion, en till nio timmar efter omfattande bukkirurgi, under 30 minuter. Vid samtliga studier gavs ytterligare smärtstillande läkemedel. Antalet deltagare varierade i de olika grupperna från 16 till 60 individer. Blödning mättes som blödningstendens i tre steg: ingen, mild eller signifikant, blodförlust (volym) eller blödningstid. Författarna drar slutsatsen att det inte var några betydande skillnader i blödningstendens, blodförlust eller blödningstid jämfört mot kontrollgruppen. I en av studierna med ketorolac som getts intramuskulärt och som infusion under operation ökade blödningstiden jämfört med placebo.

Tabell 2. Randomiserade kontrollerade studier

Population	Behandling	Utfallsmått
Sandhu och medförfattare [11] 2011		



Population	Behandling	Utfallsmått
Patienter ¹ 18 till 75 år som ska genomgå elektiv ² laparoskopisk ³ kolecystektomi ⁴ .	Etoricoxib (NSAID/selektiv COX-2-hämmare) 120 mg och diazepam 0,2 mg/kg n=60 Placebo och diazepam 0,2 mg/kg n=59 Läkemedel gavs en timme före operation. Etoricoxib gavs som tablett.	Blödningstendens i tre steg (ingen, mild, signifikant)
Författarens slutsatser: "There were no significant differences in the bleeding tendency rating scores, duration times between fentanyl and rescue morphine, number of rescue morphine doses, or length of hospital stay. But the number of oral analgesic drug usages was significantly less in the etoricoxib group (p=0.006)."		
Puura och medförfattare [10] 2006		
Patienter ¹ 18 till 70 år som ska genomgå elektiv ² laparoskopisk ⁴ kolecystektomi ⁴ .	Etoricoxib (NSAID/selektiv COX-2-hämmare) 120 mg, oxazepam 15 mg och placebo-tablett n=24 Etoricoxib (NSAID) 120 mg, oxazepam 15mg och 1000 mg paracetamol n=25 Placebo och oxazepam 15 mg n=23 Läkemedel gavs som tablett 1,5 timmar före generell bedövning.	Total blodförlust (avrundat till närmaste 5 ml-gräns)
Författarens slutsatser: "No significant differences were observed between the groups with regard to nausea, blood loss, duration of anesthesia och duration of surgery."		
Oberhofer och medförfattare [8] 2005		
Patienter som ska genomgå omfattande bukkirurgi (vanligast var koloncancer, gastrisk tumör, obstruktiv gulsot, maligna tumörer, levermetastaser).	Ketoprofen 100 mg i 100 ml saltlösning n=21 Placebo n=23 (100 ml saltlösning) Läkemedel och placebo gavs som infusion i 30 minuter 1 till 9 timmar efter operation. Alla patienter fick ytterligare generell bedövning (infusion av tramadol 200 mg,	Blödning (oklart hur)



Population	Behandling	Utfallsmått
	metamizol 5 g under 24 timmar med ytterligare 25 mg tramadol i.v. vid behov).	
Författarens slutsatser: "There were no bleeding complications or other adverse events related to ketoprofen therapy. The study showed the value of short-term use of ketoprofen to improve the quality of analgesia after major abdominal surgery without significant adverse effects."		
Population	Behandling	Utfallsmått
Cheng och medförfattare [7] 2004		
Patienter ¹ 18 till 75 år som ska genomgå elektiv ² laparoskopisk ³ kolecystektomi. ⁴	Celecoxib (NSAID/selektiv COX-2-hämmare) 200 mg n=30 Placebo n=29 Läkemedel gavs som tablett strax före operation. Alla patienter fick ytterligare intravenös infusion av läkemedel (fentanyl 2 mg/kg, thiopentone 4 mg/kg och atracurium 0,5 mg/kg).	Blödningstendens i tre steg (ingen, mild, signifikant)
Författarens slutsatser: "There were no significant differences in intraoperative bleeding tendency."		
Saravanan och medförfattare [12] 1999		
Patienter ¹ 30 till 65 år som ska genomgå elektiv ² bukkirurgi.	Ketorolac (NSAID) (totalt gavs 60 mg, 10 mg intramuskulärt i 1 ml och 50 mg i cirka 500 ml som infusion). Infusionshastigheten var 0,05 mg (0,5 ml) per kg och timme), n=30. Placebo (saltlösning), n=30 Läkemedel och placebo blev influerat i cirka 30 minuter före operation och gavs sedan under och efter operation. Alla patienter fick ytterligare generell bedövning (0,2 mg/kg diazepam gavs oralt natten före operation och före operation, pethidine 1 mg/kg gavs 45 minuter före kirurgi).	Blödningstid
Författarens slutsatser:		



Population	Behandling	Utfallsmått
"Pethidine requirement was significantly less and there was no clinically significant prolongation of bleeding time."		
Population	Behandling	Utfallsmått
Varrassi och medförfattare [6] 1994		
Patienter 18 till 65 år som ska genomgå elektiv ² kolecystektomi. ⁴	Ketorolac (NSAID) (totalt gavs 30 mg intramuskulärt i 1 ml). Efter detta gavs ketorolac under 24 timmar som infusion 2 mg/timme, n=50. Placebo (saltlösning), n=50 Alla patienter fick ytterligare generell bedövning (0,01 mg/kg atropin intramuskulärt 45 minuter före kirurgi). Morfin kunde själv administreras efter operation.	Total blodförlust (ml) och blödningstid
Författarens slutsatser: "Intraoperative blood losses were similar: 180 (6.3) ml in the ketorolac vs 165 (8.4) ml in the control group. Bleeding time was significantly longer in the ketorolac patients at 6 h."		
Power och medförfattare [9] 1990		
Patienter ska genomgå elektiv ² kolecystektomi ⁴	Ketorolac (NSAID) 30 mg (1 ml doser), n=50 Morfin 10 mg, n=50 Läkemedel gavs intermuskulärt på begäran med minst 2 timmars mellanrum och med ett maximum på 6 doser. Alla patienter fick ytterligare generell bedövning.	Total blodförlust (ml)
Författarens slutsatser: "Blood loss was not increased by ketorolac, although platelet function was impaired."		

NSAID= icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel; COX-2= cyklooxygenas (enzym) isoform 2

¹ASA 1- och 2-patienter = Healthy American Society of Anesthesiology; ett system för att bedöma individens fysik och lämplighet för kirurgi före operationen. ASA 1 och 2 innebär frisk respektive mild systemisk sjukdom.

²planerad

³titthålskirurgi vid

⁴kirurgiskt borttagande av gallblåsa



Projektgrupp

Detta svar är sammanställt av Göran Bertilsson, Jessica Dagerhamn och Jan Liliemark vid SBU.

Litteratursökning

PubMed via NLM 8 June 2015		
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and risk for bleeding after gastrointestinal surgery		
	Search terms	Items found
Population:		
1.	Search ("Digestive System Surgical Procedures"[Mesh]) OR (((intestine[Title/Abstract]) OR abdominal[Title/Abstract])) AND surgical[Title/Abstract]	317 332
Intervention:		
2.	Search ("Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh]) OR NSAID[Title/Abstract]	71 293
Study types:		
3.	Search ("Hemorrhage"[Mesh]) OR bleeding[Title/Abstract]	356 376
Final	#1 AND #2 AND #3	331

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[Title/Abstract] = Title or abstract

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

Cohrane Library via Wiley 8 June 2015		
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and risk for bleeding after gastrointestinal surgery		
	Search terms	Items found
Population:		
1.	"surgery":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	79 588
Intervention:		
2.	MeSH descriptor: [Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal] explode all trees	6 587
3.	NSAID:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 746
Outcome:		
4.	"bleeding":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18 204
Final	#1 AND (#2 OR #3) AND #4	98(2CDSR, 90 CENTRAL and 1 CRM)

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy



[TI, AB, KW] = Title, abstract or keyword
 CDSR = Cochrane Database of Systematic Review
 CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"
 CRM = Method Studies

Embase via embase.com 9 juni 2015		
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and risk for bleeding after gastrointestinal surgery		
	Search terms	Items found
Population:		
1.	'abdominal surgery'/exp OR 'abdominal surgery':ab,ti OR 'gastrointestinal surgery'/exp OR 'gastrointestinal surgery':ab,ti OR 'intestinal surgery':ab,ti OR 'intestinal surgery'/exp	598 737
2.	'bleeding'/exp OR 'bleeding':ab,ti	697 520
Intervention:		
3.	'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp OR nonsteroid NEAR/2 'anti inflammatory' OR nsaid:ab,ti OR nsaid:ab,ti	471 076
Study types:		
4.	'systematic review'/exp OR systematic:ab,ti OR meta:ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR (randomized AND controlled) OR 'observational study'/exp OR 'controlled study'/exp	5,132,194
Final	#1 AND #2 AND #3 AND #4	711

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

:ti:ab = Title or abstract

'' = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDR DATUM 8 juni 2015		
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and risk for bleeding after gastrointestinal surgery		
	Search terms	Items found
Population:		
1.	MeSH DESCRIPTOR Gastrointestinal Hemorrhage EXPLODE ALL TREES	261
2.	(bleeding) AND (surgical)	547
Intervention:		
3.	MeSH DESCRIPTOR Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal EXPLODE ALL TREES	989
4.	(NSAID)	238
Final	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	65

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts



Referenser

1. Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology* 2005;103:1296-1304.
2. Maund E, McDaid C, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: A systematic review. *British Journal of Anaesthesia* 2011;106:292-297.
3. McDaid C, Maund E, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (nsaids) for the reduction of morphine-related side effects after major surgery: A systematic review. *Health Technology Assessment* 2010;14:1-196.
4. Straube S, Derry S, McQuay HJ, Moore RA. Effect of preoperative Cox-II-selective NSAIDs (coxibs) on postoperative outcomes: a systematic review of randomized studies. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2005;49:601-613.
5. Zimmel MH. The role of COX-2 inhibitors in the perioperative setting: efficacy and safety. A systematic review. *AANA Journal* 2006;74:49-60.
6. Varrassi G, Panella L, Piroli A, Marinangeli F, Varrassi S, Wolman I, et al. The effects of perioperative ketorolac infusion on postoperative pain and endocrine-metabolic response. *Anesthesia and Analgesia* 1994;78:514-519.
7. Cheng PGB, Lim MJ, Onsieng MK, Chiu KYW, Chan MK, Li KWM, et al. Celecoxib premedication in post-operative analgesia for laparoscopic cholecystectomy. *Acute Pain* 2004;6:23-28.
8. Oberhofer D, Skok J, Neseek-Adam V. Intravenous ketoprofen in postoperative pain treatment after major abdominal surgery. In: *World journal of surgery*; 2005. p 446-9.
9. Power I, Noble DW, Douglas E, Spence AA. Comparison of i.m. ketorolac trometamol and morphine sulphate for pain relief after cholecystectomy. *Br J Anaesth* 1990;65:448-55.
10. Puura A, Puolakka P, Rorarius M, Salmelin R, Lindgren L. Etoricoxib premedication for post-operative pain after laparoscopic cholecystectomy. In: *Acta anaesthesiologica Scandinavica*; 2006. p 688-93.
11. Sandhu T, Paiboonworachart S, Ko-iam W. Effects of preemptive analgesia in laparoscopic cholecystectomy: a double-blind randomized controlled trial. *Surg Endosc* 2011;25:23-7.
12. Saravanan P, Badhe A, Rajendran KM, Sahai A. A clinical trial of perioperative ketorolac infusion on postoperative pain relief. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology* 1999;15:271-278.