

Topikale versus orale NSAIDs – oppnådde konsentrasjoner i blod og vev

Lovisa Hansen Dadadottir¹, Henriette Nordås², Solveig Nyland Finne³, Ane Kuraas⁴ og Ellen Hagesæther⁵

1. Student ved Universitetet i Oslo, Blindern
2. Vitusapotek Arena, Arendal
3. Student ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, Trondheim
4. Apotek 1 Lofotsenteret, Leknes
5. Fakultet for helsefag, OsloMet – storbyuniversitetet, Oslo

E-post: ellen.hagesather@hioa.no

SAMMENDRAG

Hensikt

Hensikten med denne oversiktsartikkelen er å presentere målte konsentrasjoner av virkestoffer i ulike leddvev og muskel (C_{vev}), sammenliknet med blodplasma (C_{plasma}), oppnådd ved topikal og oral administrering. Om topikal administrering gir mer fordelaktig $C_{\text{vev}}/C_{\text{plasma}}$ ratio enn oral, og om konsentrasjonene som oppnås i målvev er høye nok til å kunne gi effekt, vil deretter bli diskutert.

Materiale og metoder

Systematisk søk i databasene Medline, Pubmed og Cochrane Library, og videre utvalgelse etter definerte kriterier.

Resultater

Sju studier oppfylte alle inklusjonskriteriene, mens 10 studier ble brukt som støttelitteratur. Topikal administrering økte ratio $C_{\text{vev}}/C_{\text{plasma}}$ for muskler og andre underliggende vev, som for eksempel sener. C_{vev} var høy nok for effekt. Unntaket var synovialvæske, hvor motstridende resultater er publisert angående administrasjonsveiens påvirkning på ratio. C_{vev} oppnådd i synovialvæske var lav. Generelt for studiene gjelder at antall forsøkspersoner er begrenset, og at den individuelle variasjonen er stor.

Konklusjon

Topikale NSAIDs kan med fordel benyttes ved inflammasjoner i muskler, sener og bløtdeler. Ved gikt bør topikale NSAIDs unngås, da konsentrasjonen som oppnås i synovialvæske kan være så lav at effekten blir liten. Individuelle variasjoner må påregnes både ved topikal og oral administrering.

HOVEDBUDSKAP

Topikal administrering av NSAID øker ratio $C_{\text{vev}}/C_{\text{plasma}}$ og gir høy C_{vev} i muskel og andre underliggende vev som for eksempel sener.

C_{vev} i synovialvæske er så lav at pasienter risikerer å ikke oppleve en effekt.

Individuelle variasjoner må påregnes både ved topikal og oral administrering.

BAKGRUNN OG HENSIKT

Rundt en fjerdedel av alle rapporterte bivirkninger i verden er forårsaket av systemiske NSAIDs (1). Dette er deres største ulempe, og har ført til utviklingen av topikale preparater; geler og plaster med ketoprofen, ibuprofen eller diklofenak. Rasjonalet bak disse preparatene er fremstilt i figur 1. Trinn 2 i figuren illustrerer hvordan et bytte til topikale NSAIDs kan redusere grad og hyppighet av systemiske bivirkninger, deriblant potensielt dødelig mageblødning. Men har disse preparatene samme effekt som ved oral administrering?

Cochrane-biblioteket vedlikeholder to publikasjoner om dette temaet (2, 3). I 2015 ble det konkludert at topikale NSAIDs gir god smertelindring ved akutte skader som forstuing, strekk og overbelastning, antakeligvis tilsvarende orale NSAIDs (2). I 2016 ble det konkludert med at 6 av 10 opplever stor lindring av smerter fra slitasjegikt i kneleddet i opptil 6–12 uker med topikal diklofenak og ketoprofen. Tilsvarende tall for placebobehandling er 5/10 (3). Konklusjonen fra 2016 både støttes (1) og avvises (4, 5), mens konklusjonen fra 2015 stort sett støttes (4, 5).

Store individuelle forskjeller både i farmakokinetikk og -dynamikk, stor pla-

ceboeffekt og subjektivitet knyttet til bruk av smerteskala, kan komplisere tolkning av data basert på smertemåling, trinn 5 i figur 1. Denne oversiktsartikkelen fokuserer derfor på data fra trinn 2 og 3. Hensikten er å presentere målte konsentrasjoner av virkestoffer i ulike vev i ledd og muskel (C_{vev}), sammenliknet med konsentrasjoner i blodplasma (C_{plasma}), oppnådd ved topikal og oral administrering. Om topikal administrering gir mer fordelaktig $C_{\text{vev}}/C_{\text{plasma}}$ ratio enn oral, og om konsentrasjonene som oppnås i målvev er høye nok til å kunne gi effekt, vil deretter bli diskutert.

MATERIALE OG METODER

Det ble søkt i databasene Medline, Pubmed og Cochrane Library med søkeordene: *Administration oral, administration topical, antiinflammatory agents non-steroidal, tissue distribution OR absorption*. Det ble også søkt i Pubmed med søkeordene: *dermal application, cutaneous, tissue concentration, tissue absorption, tissue accumulation, deep percutaneous penetration, concentrations in muscle and joints, penetration into muscles and joints, plasma and synovial fluid concentrations, knee joint, skin disposition, concentration in epidermis, subcutaneous concentration, in vivo, clinical trials, humans, pain/drug therapy, dogs*, i ulike kombinasjoner. Søket ble avsluttet 26. april 2017.

Utvalgsriterier: 1) var formidlet på engelsk eller skandinavisk 2) hadde anvendt klinisk relevante formuleringer 3) inneholdt konsentrasjonsmålinger av diklofenak, ibuprofen og/eller ketoprofen i vev, ledd og/eller muskel etter topikal og oral administrering til mennesker. Tilsvarende administrering til dyr, samt studier med kun topikal administrering til mennesker, ble benyttet som støttelitteratur. Minst to personer gjennomgikk hver artikkel, og

ved uenighet gjennomgikk en tredje person artikkelen.

Deretter ble det valgt å fokusere på ratioen $C_{\text{vev}}/C_{\text{plasma}}$ for topikal versus oral administrering. C_{vev} etter topikal administrering ble ansett som høy nok til å kunne gi effekt, hvis den var høyere eller like høy som tilsvarende konsentrasjon oppnådd ved oral administrering.

RESULTATER

Ut fra 263 artikler, var det sju studier som oppfylte alle tre kriterier (6–12). De målte konsentrasjonene, C_{vev} , i ulike leddvev og muskel, samt den utregnede ratioen $C_{\text{vev}}/C_{\text{plasma}}$ fra disse studiene er oppsummert i tabell 1. Totalt 184 forsøkspersoner fikk administrert NSAID topikalt. I tillegg ble det identifisert sju studier som rapporterte resultater fra kun topikal administrering til mennesker (13–19). Det totale antall forsøkspersoner her var 74. Tre dyrestudier er også blitt vurdert (20–22).

Muskel:

Fem studier brukte oral administrering som kontroll. Topikal administrering gav høyest ratio $C_{\text{muskel}}/C_{\text{plasma}}$ i alle fem studiene (6, 7, 10–12). Konsentrasjonsverdien funnet etter topikal administrering var også like høy eller høyere enn tilsvarende verdier etter oral administrering (6, 10–12), med ett unntak (7), hvor C_{max} etter topikal administrering utgjorde cirka 85 % av tilsvarende verdi oppnådd ved oral administrering. For tre studier var det mulig å beregne ratioen kun ved topikal administrering, det vil si oral administrering var ikke benyttet som kontroll. To av studiene bekrefter den fordelaktige $C_{\text{muskel}}/C_{\text{plasma}}$ ratioen og at C_{muskel} er høy nok til å kunne forventet effekt (13, 19). også for den siste studien kan det beregnes en ratio $C_{\text{muskel}}/C_{\text{plasma}}$ som er høyere enn tilsvarende ratio oppnådd med oral administrering, men konsentrasjonen av diklofenak er lav (16). For denne studien er også doseringen lav.

I griser var ratioen $C_{\text{muskel}}/C_{\text{plasma}}$ både for C_{max} samt AUC_{0-8t} og $AUC_{0-11,5t}$ cirka 1000 ganger høyere ved topikal administrering enn oral administrering (20, 22). I den ene studien var C_{max} og AUC-verdiene også høyest ved topikal administrering (22), mens i den andre lå de på 70–75 % av tilsvarende verdier oppnådd ved oral administrering (20). Vevskonsentrasjonene oppnådd på den ubehandlede siden av grisens rygg var cirka 1000 ganger lavere enn på den siden hvor diklofenak-plasteret ble påført (20).

Synovialvæske og synovialhinne:

Seks studier omhandlet synovialvæske

(totalt 104 forsøkspersoner) og fire studier omhandlet synovialhinne (totalt 59 forsøkspersoner). To studier sammenliknet konsentrasjoner oppnådd i synovialvæske ($C_{\text{s-væske}}$) og synovialhinne ($C_{\text{s-hinne}}$) med topikal administrering versus oral administrering. I den ene studien var ratioen $C_{\text{vev}}/C_{\text{plasma}}$ høyest ved topikal administrering (9), mens det motsatt var tilfellet i den andre studien (12). Lavere $C_{\text{s-væske}}/C_{\text{plasma}}$ ratio ved topikal administrering ble bekreftet av (6). I alle tre studiene var C_{vev} oppnådd ved topikal administrering lav. En studie uten oral administrering som kontroll, viste en høy $C_{\text{s-væske}}/C_{\text{plasma}}$ og høy $C_{\text{s-væske}}$ ved topikal administrering (15), mens en annen viste det motsatte (17). To studier uten oral administrering som kontroll viste en høy $C_{\text{s-hinne}}/C_{\text{plasma}}$ og høy $C_{\text{s-hinne}}$ ved topikal administrering (14, 17).

I tillegg har konsentrasjon av både fritt og bundet diklofenak i kne som var blitt behandlet topikalt, sammenliknet med det ubehandlede kneet (18). Konsentrasjonene av både fritt og bundet legemiddel var bare marginalt bedre i det behandlede kneet. Konsentrasjon av fritt legemiddel var lik i synovialvæsken og plasma.

Andre vev:

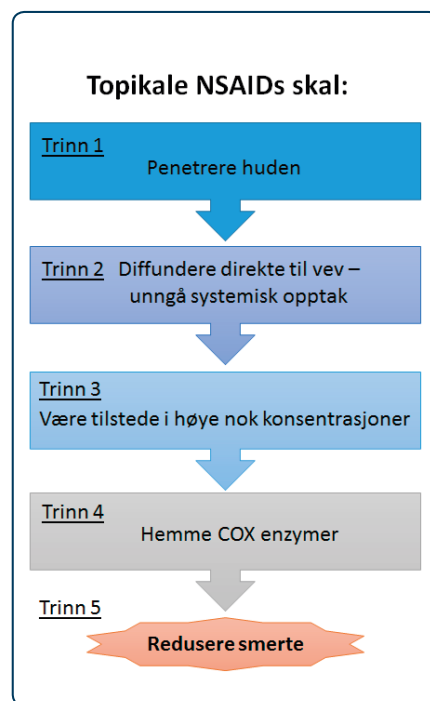
For sene og seneskjede, så var ratio $C_{\text{vev}}/C_{\text{plasma}}$ høyere ved topikal administrering enn ved oral, og selve konsentrasjonene som ble oppnådd var også høye (8, 10). Antall forsøkspersoner var 33. Den fordelaktige fordelingen ved topikal administrering, samt høye konsentrasjoner i målvevet, ble støttet av (13, 14), dog uten oral administrering som kontroll. Antall forsøkspersoner var 13.

For andre vev er det enda mindre data, kun fra få studier og få forsøkspersoner, og ikke alltid med oral administrering som kontroll. Men ratio $C_{\text{vev}}/C_{\text{plasma}}$ samt C_{vev} var høy ved topikal administrering for fascie (6), knekapsel (13, 15), menisk og brus (9).

DISKUSJON

Utformingen av studiene varierte. Doseringene var stort sett normale, eventuelt noe høyt (18).

Fire studier benyttet mikrodialyse til å måle konsentrasjoner i vev (7, 11, 16, 19). Det er kun fritt/ubundet virkestoff som kan diffundere over en dialysemembran og inn i proben, og det forventes derfor lavere verdier når denne metoden benyttes. Dyrestudier har vist at mikrodialyse gir et svar som tilsvarer cirka 16 % av total virkestoffkonsentrasjon (21). Fordelen med å benytte mikrodialyse, er kontinuerlig måling, slik at parameterne AUC og C_{max}



Figur 1. Ønskede mekanismer bak effekten til topikale NSAIDs (23).

kan bestemmes. Alternativet til mikrodialyse i så henseende, er å benytte et stort antall forsøkspersoner (8, 9), da én forsøksperson ikke bør utsettes for gjentakende vevsprøveinngrep.

De fleste studiene administrerte legemidlet topikalt som enten gel eller plaster gjentakende over 3–8 dager, mens tre studier kun benyttet en enkelt dosering (7, 10, 12). Fordelen med gjentakende dosering er at plattåkonsentrasjoner kan oppnås (C_{ss}). Ved 1. ordens nedbrytningskinetikk vil dermed ulike måletidspunkt, fra 4 til 15 timer (13–15, 17, 18) etter siste dosering, uansett reflektere C_{ss} , og ratio $C_{\text{vev}}/C_{\text{plasma}}$ vil ikke påvirkes.

En stor ulempe med enkelt dosering uten kontinuerlig måling (10, 12) er at prøvetakingstidspunktet vil være kritisk. Det er vist at ved topikal administrering vil t_{max} i muskelen være omtrent 6 timer, mens t_{max} i blodet vil være omtrent 12 timer (10). Hvis prøvetakingstidspunktet hadde vært 6 timer etter administrering, ville dermed ratioen $C_{\text{vev}}/C_{\text{plasma}}$ etter topikal administrering blitt høyere sammenliknet med de valgte tidspunktene på 12 (12) og 14 (10) timer, hvor derimot eventuelle fordeler med topikal administrering muligens underestimeres.

De ulike rapporterte konsentrasjonsverdiene skyldes altså ikke bare valg av administrasjonsvei, men også variasjon i utforming av studiene. I et forsøk på å finne en mest mulig robust parameter for å sammenlikne

Tabell 1. Oppsummering av humane studier hvor målte konsentrasjoner av virkestoff i ulike vev i ledd og muskel (C_{vev}) og blodplasma (C_{plasma}) presenteres.

Humane studier med ibuprofen						
Referanse			Administrasjonsvei			
			Topikal	Oral		
Dominkus et al. (6)	Vevsprøver tatt under kneoperasjon, 15 timer etter siste administrering.	Dosering:	375 mg * 3 gel/dag i 3 dager		600 mg * 2/dag i 3 dager	
		C , gjennomsnitt ± standardavvik	Ratio $C_{\text{vev}}/C_{\text{plasma}}$		Ratio $C_{\text{vev}}/C_{\text{plasma}}$	
		Plasma (µg/ml)	1,0 ± 0,5 (n = 12)		1,6 ± 1,3 (n = 5)	
		Synovialvæske (µg/g)	1,3 ± 1,1 (n = 12)	1,3 ± 1,3	2,2 ± 1,9 (n = 5)	1,4 ± 1,6*
		Fascie (µg/g)	2,7 ± 1,7 (n = 12)	2,7 ± 2,2	2,9 ± 2,8 (n = 5)	1,8 ± 2,3*
		Muskel (µg/g)	8,4 ± 8,9 (n = 12)	8,4 ± 9,8	5,3 ± 3,7 (n = 5)	3,3 ± 3,5*
Tegeder et al. (7)	Mikrodialyse ble brukt til å måle konsentrasjoner i låret.	Dosering:	800 mg gel enkeltdose		2 x 400 mg enkeltdose	
		Vev: AUC_{0-4,65t} , Plasma: AUC_{0-10t} , gj. snitt ± standardavvik	Ratio $C_{\text{vev}}/C_{\text{plasma}}$		Ratio $C_{\text{vev}}/C_{\text{plasma}}$	
		Plasma (µg x t/ml)	0,84 ± 0,23 (n = 11)		181 ± 24 (n = 11)	
		Muskel (µg x t/g)	0,064 ± 0,090 (n = 11)	0,076 ± 0,11	0,21 ± 0,12 (n = 11)	0,0012 ± 0,00067**
Humane studier med ketoprofen						
Referanse			Administrasjonsvei			
			Topikal	Oral		
Rolf et al. (8)	Vevsprøver tatt under operasjon av akillesene, 0, 6, 14 timer etter at siste plaster ble fjernet, og 2, 6, 14 timer etter inntak av kapsel.	Dosering:	30 mg plaster/dag i 5 dager		50 mg enkeltdose	
		C_{max} , medianverdi	Ratio $C_{\text{vev}}/C_{\text{plasma}}$		Ratio $C_{\text{vev}}/C_{\text{plasma}}$	
		Plasma (µg/ml)	0,018 (n = 7)		2,3 (n = 10)	
		Sene (µg/g)	0,95 (n = 6)	53	0,28 (n = 9)	0,13
		Seneskjede (µg/g)	5,0 (n = 7)	281	0,30 (n = 10)	0,13
Rolf et al. (9)	Vevsprøver tatt under kneoperasjon, 0, 6, 14 timer etter at siste plaster ble fjernet, og 2, 6, 14 timer etter inntak av kapsel.	Dosering:	30 mg plaster/dag i 5 dager & enkeltdose		50 mg enkeltdose	
		C_{max} , medianverdi	Ratio $C_{\text{vev}}/C_{\text{plasma}}$		Ratio $C_{\text{vev}}/C_{\text{plasma}}$	
		Plasma (µg/ml)	0,019 (n = 10)		2,6 (n = 10)	
		Synovialvæske (µg/g)	0,013 (n = 6)	0,68	0,35 (n = 7)	0,14
		Synovialhinne (µg/g)	0,057 (n = 7)	3,1	0,36 (n = 7)	0,14
		Menisk (µg/g)	0,35 (n = 6)	18	0,086 (n = 3)	0,033
		Brusk (µg/g)	0,57 (n = 2)	30	0,084 (n = 1)	0,032
Sekiya et al. (10)	Vevsprøver tatt under kneoperasjon, 14 timer etter administrering.	Dosering:	40 mg plaster enkeltdoser		150 mg depotkapsel enkeltdose	
		C_{14t} , gjennomsnitt ± standardavvik ^a	Ratio $C_{\text{vev}}/C_{\text{plasma}}$		Ratio $C_{\text{vev}}/C_{\text{plasma}}$	
		Plasma (µg/ml)	0,20 ± 0,066 (n = 6)		3,4 ± 1,3 (n = 5)	
		Sene (µg/g)	0,24 ± 0,40 (n = 6)	1,2 ± 2,1	0,21 ± 0,11 (n = 5)	0,062 ± 0,040*
		Muskel (µg/g)	0,080 ± 0,16 (n = 6)	0,41 ± 0,60	0,056 ± 0,027 (n = 5)	0,017 ± 0,010*
Humane studier med diklofenak						
Referanse			Administrasjonsvei			
			Topikal	Oral		
Brunner et al. (11)	Mikrodialyse ble brukt til å måle konsentrasjoner i låret (0-48 timer etter siste administrering).	Dosering:	48 mg * 3 gel/dag i 3 dager		50 mg * 3/dag i 3 dager	
		C_{max} , gjennomsnitt ± standardavvik ^b	Ratio $C_{\text{vev}}/C_{\text{plasma}}$		Ratio $C_{\text{vev}}/C_{\text{plasma}}$	
		Plasma (µg/ml)	0,0056 ± 0,0034 (n = 12)		1,1 ± 0,47 (n = 12)	
		Muskel (µg/g)	0,014 ± 0,012 (n = 12)	2,5 ± 2,7	0,0030 ± 0,0016 (n = 12)	0,0028 ± 0,0019**
Miyatake et al. (12)	Vevsprøver tatt under kneoperasjon, 12 timer etter administrering av plaster og depotkapsel.	Dosering:	30 mg plaster enkeltdose		37,5 mg depotkapsel enkeltdose	
		C_{12t} , gjennomsnitt ± standardavvik	Ratio $C_{\text{vev}}/C_{\text{plasma}}$		Ratio $C_{\text{vev}}/C_{\text{plasma}}$	
		Plasma (µg/ml)	0,0047 ± 0,0020 (n = 7)		0,0066 ± 0,0045 (n = 7)	
		Synovialvæske (µg/g)	0,0020 ± 0,00070 (n = 7)	0,43 ± 0,23	0,017 ± 0,012 (n = 7)	2,6 ± 2,5**
		Synovialhinne (µg/g)	0,0050 ± 0,0038 (n = 7)	1,1 ± 0,93	0,015 ± 0,0092 (n = 7)	2,3 ± 2,1*
		Muskel (µg/g)	0,0093 ± 0,0083 (n = 7)	2,0 ± 2,0	0,00070 ± 0,0011 (n = 7)	0,11 ± 0,18**

ulikt utformede studier på tvers, ble det valgt å fokusere på ratioen $C_{\text{vev}}/C_{\text{plasma}}$ for topikal sammenliknet med oral administrering utført i samme studie. Ratioen $C_{\text{vev}}/C_{\text{plasma}}$ kan minimere variasjon som skyldes ulike måletidspunkt etter gjentakende dosering samt ulik dosering. Og ved å fokusere på om ratioen var høyere eller lavere ved topikal sammenliknet med oral administrering, vil også variasjon som skyldes mikrodialyse versus vevsprøver og ulike farmakokinetiske parametere minimeres. Variasjon som gjenstår er prøvetakingstidspunktet ved enkelt-dosering uten kontinuerlige målinger.

Oppsummert vil vi prøve å avdekke om det er reproducerbarhet knyttet til om topikal administrering fører til en større oppkonsentrering i målvev enn oral administrering, noe som vil gi en bedre effekt versus bivirkingsratio. Studier uten oral administrering som kontroll er tatt med som støtte.

Høyest mulig $C_{\text{vev}}/C_{\text{plasma}}$ ratio ansås altså som svært fordelaktig, men kun hvis C_{vev} også er høy nok til å kunne gi en effekt. Denne verdien er ukjent. For eksempel er den anslått å ligge fra 0,001 til 0,5 µg/ml for diklofenak (12) og 0,02–0,03 µg/ml gav cirka 75 % reduksjon i prostaglandin E2 i mus (21). Det er rimelig å anta at en høy konsentrasjon vil gi en tilsvarende høyere effekt, men det er vanskelig å sette en bestemt nedre grense. Det ble derfor valgt å anse konsentrasjonen som høy nok hvis den er høyere eller lik konsentrasjoner som oppnås ved oral administrering.

Data for ratio $C_{\text{vev}}/C_{\text{plasma}}$ og C_{vev} fra totalt 87 forsøkspersoner og 18 griser tyder på at topikal administrering kan gi god effekt i muskler med mindre systemiske bivirkninger. Det ble funnet en reproducerbarhet knyttet til dette, til tross for at studiene omhandler både ibuprofen, ketoprofen og diklofenak, gjentakende og enkelt-dosering samt parametere som AUC, C_{max} eller andre konsentrasjonsmålinger.

For synovialvæske og synovialhinne er det rapportert sprikende data angående hvorvidt topikal eller oral administrering oppnår høyest $C_{\text{vev}}/C_{\text{plasma}}$ ratio. Ratio $C_{\text{s-væske}}/C_{\text{plasma}}$ basert på målinger som representerer C_{ss} , var cirka 1, både ved topikal og oral administrering (6, 17, 18).

I synovialhinne var den noe høyere etter topikal administrering (14, 17). For både synovialhinne og -væske oppnådde topikal administrering høyest ratio når C_{max} ble benyttet som parameter (9), mens det motsatte var tilfellet når konsentrasjoner 12 timer etter en enkelt-dosering, ble benyttet (12). Det siste var ikke overraskende, jmfør diskusjonen innledningsvis.

Funnene basert på C_{ss} tyder på at virkestoff i synovialvæsken hovedsakelig har kommet via systemisk blodtilførsel. Mindre vaskulariserte vev i leddet fungerer antakeligvis ikke som et virkestoffdepot for å øke konsentrasjonen i synovialvæsken ytterligere. Dette tyder på at effekt versus bivirkningsratio er lik for begge administrasjonsveiene. Da $C_{\text{s-væske}}$ i de fleste studiene er lavere etter topikal enn etter oral administrering (6, 9, 12, 17), kan topikal administrering for å nå synovialvæsken ikke anbefales. Det er altså en reel risiko for at pasientene ikke oppnår høye nok konsentrasjoner for effekt.

Studier i rotter viste dog et annet resultat (21). Her var ratio $C_{\text{s-væske}}/C_{\text{plasma}}$ for C_{max} cirka 50 ganger høyere ved topikal administrering, en forskjell som også var statistisk signifikant (student t-test; $p = 0,025$). $C_{\text{s-væske}}$ var litt lavere ved topikal administrering, men høy nok til å oppnå signifikant og kliniske relevant reduksjon av prostaglandin E2-verdiene i væsken. Rotter har flere hårsekker enn mennesker, noe som øker permeabiliteten til huden. Det er også mulig at det er lettere å oppnå høyere konsentrasjoner i mindre ledd, da diffusjonsdistansen er mindre.

Resultatene for andre vev som sene og seneskjede, fascie, knekapsel, menisk og brusk viste entydig at topikal administrering kan anbefales, selv om datagrunnlaget var begrenset.

Generelt viste dataene at det er stor individuell variasjon, og et relativt standardavvik på 50–100 % var ikke uvanlig (6, 7, 10–12). Dette gjaldt både ved topikal og oral administrering, og tyder på en uforutsigbar effekt, og kanskje også at ikke alle vil få effekt. Store standardavvik kombinert med relativt få forsøkspersoner resulterte også i at det kun for noen få studier kunne finnes statistisk signifikante forskjeller mellom topikal og topikal administrering (se tabell 1).

Denne oversiktartikkelen har tatt for seg virkestoffene ibuprofen, ketoprofen og diklofenak. Dette er virkestoff som markedsføres for topikal administrering i Norge. Basert på presenterte funn, er det ingen av de tre virkestoffene som utpeker seg, verken i positiv eller negativ retning.

KONKLUSJON

På grunnlag av oppnådde konsentrasjoner i vev versus plasma, kan topikale NSAIDs anbefales ved inflammasjonstilstander i muskler fremfor bruk av orale NSAIDs. Dette gjelder også andre uroliggende vev som for eksempel sener, selv om datagrunnlaget her er mer begrenset. Topikale NSAIDs er særlig aktuelt for personer med økt risiko for komplikasjoner ved bruk av orale NSAIDs. Ved gikt derimot, bør topikale NSAIDs unngås, da det er en reel risiko for at konsentrasjonen som oppnås i synovialvæske ikke er høy nok for effekt. Individuelle variasjoner må påregnes både ved topikal og oral administrering.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

REFERANSER

- Heyneman CA, Lawless-Liday C, Wall GC. Oral versus topical NSAIDs in rheumatic diseases. *Drugs* 2000; 60: 555–74.
- Derry S, Moore RA, Gaskell H et al. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; nr. 6: CD007402.
- Derry S, Conaghan P, Da Silva J et al. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; nr. 4: CD007400.
- «BMJ Clinical Evidence», <http://clinicalevidence.bmj.com> (søkedato 13.11.2017).
- Vaile JH, Davis P. Topical NSAIDs for musculoskeletal conditions. *Drugs* 1998; 56: 783–99.
- Dominkus M, Nicolakis M, Kotz R et al. Comparison of tissue and plasma levels of ibuprofen after oral and topical administration. *Arzneimittelforschung* 1996; 46: 1138–43.
- Tegeđer I, Muth-Selbach U, Lötsch J et al. Application of microdialysis for the determination of muscle and subcutaneous tissue concentrations after oral and topical ibuprofen administration. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 357–68.
- Rolf C, Movin T, Engstrom B et al. An open, randomized study of ketoprofen in patients in surgery for Achilles or patellar tendinopathy. *J Rheumatol* 1997; 24: 1595–8.
- Rolf C, Engström B, Beauchard C et al. Intra-articular absorption and distribution of ketoprofen after topical plaster application and oral intake in 100 patients undergoing knee arthroscopy. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 564–7.
- Sekiya I, Morito T, Hara K et al. Ketoprofen absorption by muscle and tendon after topical or oral administration in patients undergoing anterior cruciate ligament reconstruction. *AAPS PharmSciTech* 2010; 11: 154–8.
- Brunner M, Dehghanyar P, Seigfried B et al. Favourable dermal penetration of diclofenac after administration to the skin using a novel spray gel formulation. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 573–7.
- Miyatake S, Ichiyama H, Kondo E et al. Randomized clinical comparisons of diclofenac concentration in the soft tissues and blood plasma between topical and oral applications. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67: 125–9.
- Berner G, Engels B, Vögtle-Junkert U. Percutaneous ibuprofen therapy with Trauma-Dolgit gel.

*Ikke statistisk signifikant forskjellig fra tilsvarende tall fra topikal administrering (student t-test; $p = 0,05$).

** Statistisk signifikant forskjellig fra tilsvarende tall fra topikal administrering (student t-test; $p = 0,05$).

^a Omregnet fra oppgitt standardfeil.

^b Omregnet fra oppgitt konfidensintervall.

- bioequivalence studies. *Drugs Exp Clin Res* 1988; 15: 559–64.
14. Osterwalder A, Reiner V, Reiner G et al. Tissue absorption and distribution of ketoprofen after patch application in subjects undergoing knee arthroscopy or endoscopic carpal ligament release. *Arzneimittelforschung* 2002; 52: 822–7.
 15. Ballerini R, Casini A, Chinol M et al. Study on the absorption of ketoprofen topically administered in man: comparison between tissue and plasma levels. *Int J Clin Pharmacol Res* 1986; 6: 69–72.
 16. Brunner M, Davies D, Martin W et al. A new topical formulation enhances relative diclofenac bioavailability in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71: 852–9.
 17. Efe T, Sagnak E, Roessler PP et al. Penetration of topical diclofenac sodium 4% spray gel into the synovial tissue and synovial fluid of the knee: a randomised clinical trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2014; 22: 345–50.
 18. Radermacher J, Jentsch D, Scholl M et al. Diclofenac concentrations in synovial fluid and plasma after cutaneous application in inflammatory and degenerative joint disease. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31: 537–41.
 19. Müller M, Rastelli C, Ferri P et al. Transdermal penetration of diclofenac after multiple epicutaneous administration. *J Rheumatol* 1998; 25: 1833–6.
 20. Tse S, Powell KD, MacLennan SJ et al. Skin permeability and pharmacokinetics of diclofenac epolamine administered by dermal patch in Yorkshire-Landrace pigs. *J Pain Res* 2012; 5: 401.
 21. Shinkai N, Korenaga K, Mizu H et al. Intra-articular penetration of ketoprofen and analgesic

- effects after topical patch application in rats. *J Control Release* 2008; 131: 107–12.
22. Cevc G, Mazgareanu S, Rother M. Preclinical characterisation of NSAIDs in ultradeflexible carriers or conventional topical gels. *Int J Pharm* 2008; 360: 29–39.
 23. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Topical Agents

in the Treatment of Rheumatic Pain. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34: 415–32.

Manuskriptet ble mottatt 22. november 2017 og godkjent 21. februar 2018. ■

REVIEW ARTICLE, SUMMARY

Drug concentrations in blood and tissue after topical vs. oral NSAIDs

Background

The object of this review article is to summarise the current knowledge on how the route of administration (topical vs. oral) of NSAIDs affects their final concentration in the various joint tissues and muscle (C_{tissue}), compared to blood plasma (C_{plasma}). Whether the ratio $C_{\text{tissue}}/C_{\text{plasma}}$ is more beneficial after topical administration, and if the concentrations reached in target tissue are of sufficient magnitude to achieve a therapeutic effect, will be discussed.

Material and methods

Systematic search in the databases Medline, Pubmed and Cochrane Library with subsequent inclusion/exclusion based on predefined criteria.

Results

Seven papers fulfilled all inclusion criteria, whilst 10 studies provided supporting data. The ratio $C_{\text{tissue}}/C_{\text{plasma}}$ increased after topical administration for muscles and other nearby tissues like tendons. Levels of C_{tissue} associated with therapeutic effect were reached. The exception was synovial fluid, where C_{tissue} was too low to prove efficient, and the results regarding the influence of administration route on the ratios, were conflicting. Generally, the number of test subjects was limited, and the individual variation among them was high.

Conclusion

Topical NSAIDs are advantageous in cases of muscle, tendon and soft tissue inflammation, but not arthritis. A high individual variation is expected for both administration ways.



FONUS
BEGRAVELSESBYRÅ

Hvordan si farvel?

En begravelse er en viktig stund – den er et siste farvel. En begravelse handler mer om et levd liv enn om døden. Det er de gode minnene du skal sitte igjen med når livet skal gå videre.

Det kan vi hjelpe til med.

Medlemsfordel (gjelder medlem + nærmeste familie)

- * Kr. 1 000,- i rabatt på gravferder
- * Kr. 3 000,- i rabatt på ny gravsten

fonus-no
Telefon 03024, hele døgnet
Oslo, Akershus, Hedmark, Østfold