



# NSAID-preparater til utvortes bruk – virker de, og bør de brukes?

**Behandling med ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID-preparater) er som oftest ensbetydende med tablettinntak, og lokalbehandling anvendes sjelden. Epidemiologiske og kliniske data tyder på at NSAID-medikamenter til lokal bruk i mange tilfeller virker like godt som peroral behandling, og at de har færre og mindre alvorlige bivirkninger. I denne artikkelen presenteres viten om nytteeffekten av lokalbehandling med NSAID-preparater. Datagrunnlaget tillater ikke bastante konklusjoner, men antyder at lokalbehandling bør benyttes mer enn hva tilfellet er i dag.**

Håpet om å kunne dissosiere de smertelindrende og betennelseshemmende effektene av ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID-preparater) fra bivirkningene har avstedkommet en mangeårig forskningsinnsats. På bakgrunn av de seneste lanseringene av selektive cyklooksigenase-2-hemmere fremstår klassiske NSAID-preparater til lokal bruk som gammelmodige og uspenkende. Dette avspeiles i relativt lave salgstall (fig 1). Er lokalbehandling likevel et alternativ som bør utnyttes mer?

## Farmakokinetikk og -dynamikk

En absolutt forutsetning for lokalbehandling er at NSAID-stoffene absorberes gjennom intakt hud. Forsøk med dyr og mennesker har vist at så er tilfellet, og tyder dessuten på at det ikke finnes særlige forskjeller mellom de ulike NSAID-preparatene når det gjelder evne til å passere hudbarrieren (1). Distribusjonsprosessen kan i prinsipp enten gå via blodbanen eller direkte, hvorav sistnevnte mekanisme ser ut til å være viktigst (2). I betent vev skjer det en viss oppkonsentrering og en forsinket redistribusjon av NSAID-preparatene (3), noe som bidrar til betennelseshemmende konsentrasjoner på virkestedet. Samtidig vil NSAID-konsentrasjonene på steder som i utgangspunktet er utsatt for doserelaterte bivirkninger, slik som mage-tarm-kanalen, nyrene og blodplatene, være lavere enn det som sees ved systemisk terapi (4).

## Hva vet vi om effekt?

Et oversiktsarbeid (2) går gjennom noe av dokumentasjonen for effekt av lokal be-

**Lars Slørdal**

*lars.slordal@medisin.ntnu.no*  
 Institutt for laboratoriemedisin  
 Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
 7489 Trondheim  
 og  
 Avdeling for legemidler

**Olav Spigset**

Avdeling for legemidler  
 Regionsykehuset i Trondheim  
 7006 Trondheim  
 og  
 Institutt for laboratoriemedisin

## Hovedbudskap

- Lokal behandling med NSAID-preparater er vist å ha effekter som er sammenliknbare med systemisk behandling ved muskel- og skjelettplager
- I motsetning til tablettbehandling medfører lokal NSAID-terapi få og hovedsakelig trivielle bivirkninger
- NSAID-preparater til lokal bruk er et virksomt og trolig for lite brukt terapialternativ ved overflatiske/hudnære plager i muskel- og støtteapparatet



**Figur 1** Lokalt virkende NSAID-preparater brukes svært lite i Norge, og står for ca. 2,5% av det samlede salgstall for denne legemiddelgruppen. I beregningen er det tatt utgangspunkt i salgstall (definerte døgndoser, DDD) for 1999, og DDD for lokalbehandling er skjønsmessig definert

handling med NSAID-preparater. Her omtales 37 publiserte sammenliknende studier hvor lokal NSAID-behandling er evaluert mot blant annet placebo, peroral NSAID-behandling, steroidterapi og annen lokalbehandling. Forfatterne konkluderer med at lokal NSAID-terapi har effekt ved akutte skader (bløtdelsskader, forstuvninger m.m.), mens det synes mer tvilsomt hvorvidt behandlingen er effektiv ved kroniske leddlidelser (artrose, revmatoid artritt) (2).

Den antiinflammatoriske effekten av lokalt appliserte NSAID-preparater er blitt systematisk evaluert i en metaanalyse som omfattet i alt 86 kliniske forsøk med over 10 000 pasienter (5). Også her ble akutte skader (bløtdelsskader, forstuvninger) og kroniske tilstander (artrose, revmatoid artritt) analysert hver for seg. Resultatene fra metaanalyser av både de placebokontrollerte studiene og fra studiene hvor kontrollpopulasjonene fikk annen, aktiv behandling viste at lokale NSAID-preparater hadde effekt både ved akutte og kroniske tilstander (tab 1). Ved lokalbehandling med NSAID-preparater var «number needed to treat» i størrelsesorden 3–5, noe som ikke er forskjellig fra det som sees i studier med peroral NSAID-terapi. Fem av de til sammen 86 studiene (med totalt nær 650 pasienter) evaluerte lokal NSAID-behandling mot systemisk terapi, og her kunne man ikke påvise signifikante forskjeller mellom behandlingsgruppene (5).

Med utgangspunkt i de data som per i dag foreligger, synes det altså som om effekten av lokal og systemisk NSAID-behandling på mange måter kan sidestilles. En slik konklusjon er likevel ikke definitiv; mange av de underliggende enkeltstudiene er små og suboptimalt anlagt, og det er behov for store undersøkelser hvor lokal NSAID-behandling sammenliknes med peroral NSAID-bruk og med paracetamol (6).

## Hva vet vi om bivirkninger?

Lokal NSAID-behandling kan indusere både lokale og systemiske bivirkninger. Blant de førstnevnte er erytem, kløe, irritasjon, varmfølelse og kontaktallergi gjen-gangere (2), men preparatene kan også gi opphav til fotosensitivitet (7). Trass i at de fleste lokale NSAID-preparater kan utløse slike bivirkninger, synes det som om hudreaksjoner er vanligst ved bruk av ketoprofen (2, 7). Det totale omfanget av slike reaksjoner er i størrelsesorden 1–2% (2).

**Tabell 1** En oppsummering av datagrunnlaget for en publisert metaanalyse av effekten av lokal NSAID-behandling (5)

	Antall studier (pasienter)	Relativ nytte (95 % konfidensintervall) <sup>1</sup>	Number needed to treat (95 % konfidensintervall) <sup>2</sup>
<b>Akutte plager</b>			
Mot placebo	37 (3 556)	1,7 (1,5–1,9)	3,9 (3,4–4,4)
Mot aktiv behandling <sup>3</sup>	24 (4 171)	–	–
<b>Kroniske plager</b>			
Mot placebo	13 (1 161)	2,0 (1,5–2,7)	3,1 (2,7–3,8)
Mot aktiv behandling <sup>3</sup>	12 (1 272)	–	–

<sup>1</sup> Relativ nytte med 95 % konfidensintervall > 1 viser statistisk signifikant gevinst ved lokalbehandling med NSAID-preparat

<sup>2</sup> «Number needed to treat» indikerer hvor mange pasienter som må lokalbehandles med et NSAID-preparat for at en av dem skal oppnå et vellykket resultat som ikke ville inntrådt med placebobe-handling

<sup>3</sup> Behandling med et annet lokalt eller peroralt NSAID-preparat

Noen kasuistikker rapporterer systemiske bivirkninger etter lokal NSAID-behandling, men frekvensen er lav. Dyspepsi og nedsatt nyrefunksjon forekommer, mens alvorlige bivirkninger som ventrikelblødning og hypertensjon/hjertesvikt ikke har latt seg sikkert relatere til lokalbehandling. Doseuavhengige overfølsomhetsreaksjoner, som NSAID-indusert bronkospasme, kan forventes etter både lokal og systemisk behandling (2).

### Hva med tilgjengelighet og pris?

I Norge finnes to registrerte NSAID-preparater til utvortes bruk: ketoprofen gel og ibuprofen gel. Sistnevnte er helt nylig blitt introdusert. Vi er ikke kjent med sammenliknende studier som begrunner anbefalinger blant disse to alternativene. NSAID-preparatene for lokal bruk er generelt dyrere enn de tilsvarende tablettene eller kapslene, men farmakoøkonomiske overveielser kan tyde på at den lavere bivirkningsfrekvensen ved lokalbehandling likevel gir besparelser (2).

### Konklusjon

Analysen av et heterogent og ikke entydig datagrunnlag tyder på at lokalbehandling med NSAID-preparater har samme effekt som peroral NSAID-terapi ved en rekke akutte og muligens også kroniske lidelser i muskel- og skjelettsystemet. Lokalbehandling er assosiert med bivirkninger i form av hudirritasjon hos et fåtall pasienter, og selv om systemiske bivirkninger (gastrointestinale, renale m.m.) kan forekomme, er frekvensen og alvorlighetsgraden lavere enn ved peroral NSAID-behandling. Farmakokinetiske overveielser tilsier at lokalbehandling har best effekt ved overflatisk/hudnær affeksjon av muskulatur, sener/senefester og små ledd/leddkapsler, og i mindre grad ved lidelser i store og dyptliggende muskelgrupper og ledd. Med disse begrensningene fremstår lokal behandling med et NSAID-preparat som et godt alternativ til behand-

ling med perorale NSAID-medisiner, spesielt hos eldre og andre bivirkningsutsatte pasienter.

*Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved Regionsykehuset i Trondheim og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge*



Se også kunnskapssprøve på <http://dnlfquiz.tangen.no>

### Litteratur

1. Singh P, Robert MS. Skin permeability and local tissue concentrations of nonsteroidal anti-inflammatory drugs after topical application. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268: 144–51.
2. Vaile JH, Davis P. Topical NSAIDs for musculoskeletal conditions. A review of the literature. *Drugs* 1998; 56: 783–99.
3. Brooks PM. NSAIDs. I: Kippel JH, Dieppe PA, red. *Rheumatology*. London: Mosby, 1994: 10.1–6.
4. Insel PA. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. I: Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE, red. *The pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill, 1996: 617–57.
5. Moore RA, Tramer MR, Carroll D, Wiffen PJ, McQuay HJ. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 1998; 316: 333–8.
6. Gøtzsche PC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2000; 320: 1058–61.
7. Bagheri H, Lhiaubet V, Montastruc JL, Chouini-Lalanne N. Photosensitivity to ketoprofen. Mechanism and pharmacoepidemiological data. *Drug Saf* 2000; 5: 339–49.

## Lærebok i forskningstyper og forskningsmetoder



Launsø L, Reiper O

### Forskning om og med mennesker

Forskningstyper og forskningsmetoder i samfunnsforskningen. 4. utg. 236 s, tab, ill. København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 2000. Pris DKK 176 ISBN 87-17-06958-0

Boken er en lærebok i metode hvor siktemålet er å gi et overblikk over forskningsprosessen sine faser og sammenhengen mellom metoder, forskningstyper og paradigmer. Målgruppen er praktikere, studenter og yngre



forskere innenfor samfunnsvitenskapelige disipliner og innenfor grenseområder mellom natur- og samfunnsvitenskapene.

Den grunnleggende tankegangen i boken er at samfunnsforskning kan grupperes i fire forskningstyper: den

beskrivende, den forklarende, den forstående og den handlingsrettede. Hver forskningstype beskrives ved forskjellige komponenter. Disse er av to slag: komponenter som har med forskningsprosessen å gjøre (kjerne spørsmål, typiske design og kvalitetskriterier) og komponenter som har med den sosiale sammenhengen forskningen foregår i (forskningens dominerende perspektiv, typiske resultatpresentasjoner, forholdet mellom forsker og de utforskede, primær målgruppe, anvendelse og rasjonalitetsform).

Forfatterne gir også en innføring i paradigmebegrepet og i hvilke komponenter som inngår i et paradigme. I den forbindelsen skisseres ulike samfunnsvitenskapelige paradigmer: det positivistiske, det fortolkningsvitenskapelige og kritisk teori. Videre vies en stor del av boken til ulike faser i forskningsprosessen som problemformulering, datainnsamling, analyse og formidling av resultater. Det legges vekt på at denne prosessen er en frem-og-tilbake-prosess og ikke rent lineær. Hovedvekten legges på presentasjonen av kvalitative metoder, og det gis eksempler underveis. Boken avsluttes med en drøfting av spørsmål om tverrfaglighet og vitenskapelige paradigmer.

Boken gir et lettlest overblikk over og innsikt i forskjellige forskningstyper og premisene for disse. At den legger vekt på å drøfte sammenhengen mellom metoder, forskningstyper og paradigmer gjør den til et nyttig supplement til mer tradisjonell metodelitteratur.

Borghild Svorken

Norsk institutt for forskning om oppvekst, velferd og aldring (NOVA)

Oslo