

# Visse analgetika kan med fordel anvendes transdermalt

Niels Martin Jensen<sup>1</sup>, Rikke Holmgaard<sup>2</sup>, Jesper Bo Nielsen<sup>3</sup> & Jens Ahm Sørensen<sup>1</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Plastikkirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital  
2) Klinik for Plastikkirurgi, Brystkirurgi og Brandsårsbehandling, Rigshospitalet  
3) Miljømedicin, Institut for Sundheds-tjenesteforskning, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger  
2015;177:V09140487

Akutte og kroniske smerter er et udtalt problem for mange patienter i Danmark. Et dansk tværnsnitstudie fra 2012 viste, at prævalensen for personer, som er over 16 år og har kroniske smerter, er over 25% [1]. Behandlingsmulighederne for disse patienter er mange, og i de seneste ti år er salget af smertestillende topikale lægemidler steget markant. Fra 2005 til 2013 steg det samlede danske salg af smertestillende lægemidler til applikation på huden således med knap 150% [2] (Figur 1 og Figur 2).

Formålet med denne artikel er at give en status over de topikale smertestillende lægemidler, der i øjeblikket findes på det danske marked, samt at beskrive deres anvendelse og bivirkninger.

## LÆGEMIDLER I DANMARK

Der findes p.t. fem forskellige smertestillende lægemidler til applikation på huden.

Lægemidlerne diclofenac, ibuprofen og piroxicam findes som gel eller creme og tilhører gruppen af nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID). Disse er fremstillet mhp. lokalvirkning og appliceres lokalt på huden 2-4 gange dagligt ved akutte eller kroniske smerter af mild til moderat karakter.

Lægemidlerne buprenorphin og fentanyl findes begge som depotplaster og tilhører gruppen af opioider. Opioidplaster er fremstillet mhp. central virk-

ning og appliceres oftest på den øverste del af ryggen eller under kravebenet på brystet ved langtidsbehandling af moderate til stærke smerter af kronisk karakter. Opioidplaster skal skiftes 1-2 gange ugentligt.

Topikale NSAID findes som håndkøbsmedicin, mens topikale opioider er på recept. Virkningen af NSAID-gel/creme og opioidplaster er forskellig. Topikale NSAID appliceres lokalt, hvor smerten finder sted og virker kun lokalt. Systemisk effekt for topikale NSAID er hverken forventet eller intenderet. Den centrale virkning ses til gengæld ved opioidplaster ligesom ved systemisk opioid tabletbehandling. I Tabel 1 ses en oversigt over de aktuelle lægemidler samt deres formulering og koncentration.

## ABSORPTION OG VIRKNING

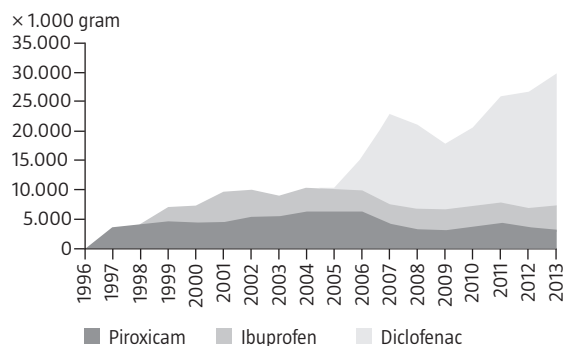
### NSAID

Ved applikation af NSAID på huden sker der absorption gennem huden, og aktivstoffet akkumuleres primært lokalt i huden omkring applikationsstedet og i det underliggende væv [3]. Koncentrationen af NSAID i blodet bliver derfor væsentlig lavere (ca. 5%) ved dermal applikation end ved oral administration [3], hvorved systemiske bivirkninger minimeres.

NSAID hæmmer enzymet cyclooxygenase (COX)

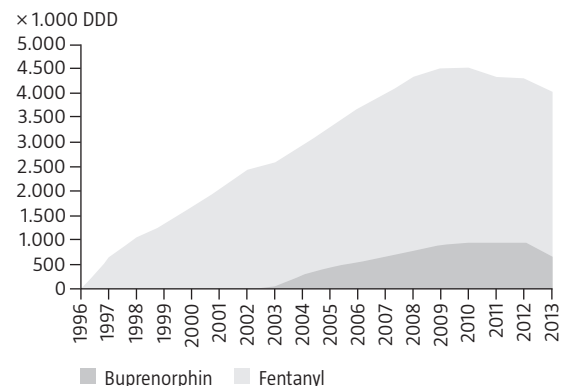
FIGUR 1

Samlet salg af diclofenac, ibuprofen og piroxicam til applikation på huden i perioden 1996-2013. Salget gælder både aktuelle samt løbende udgåede formuleringer og produkter på markedet som f.eks. diclofenacplaster. Data er udtaget fra Medstat.dk.



FIGUR 2

Samlet salg af buprenorphin og fentanyl til applikation på huden i perioden 1996-2013. Salget gælder både aktuelle samt løbende udgåede formuleringer og produkter på markedet. Data er udtaget fra Medstat.dk.



DDD = definerede døgndoser.

## FAKTABOKS

Akutte og kroniske smerter er et udtalt problem, og over en fjerdedel af den danske befolkning over 16 år oplever kroniske smerter.

Topikalt administrerede nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID) er lige så effektive i behandlingen af lokale akutte og kroniske, milde til moderate smerter som oralt administrerede NSAID.

Behandling med topikalt administrerede NSAID er dyrere end behandling med oralt administrerede NSAID, men giver færre systemiske bivirkninger.

Opioidplaster er lige så effektivt i behandlingen af kroniske, moderate til svære smerter som morfin.

Behandling med opioidplaster øger risikoen for utilsigtede hændelser, er sværere at dosere korrekt ved præparatskifte og er dyrere end behandling med oralt opioid.

Opioidplaster er særlig attraktivt for patienter, som har problemer med indtag af opioider peroralt eller svære gener af forstoppelse.

Opioidplaster giver jævn smertedækning hele døgnet og minimerer risikoen for gennembrudssmerter.

og dermed omdannelsen af arakidonsyre til prostaglandin, der forårsager smerteoplevelsen [4]. Desuden reducerer NSAID dannelsen af frie iltradikaler, hæmmer aggregationen af neutrofile granulocytter og trombocytter og har samtidig en antipyretisk effekt.

### Opioider

Opioid diffunderer over huden og ind i blodkarrene, hvorefter det krydser blod-hjerne-barrieren og virker centralt på  $\mu$ -receptorerne i den grå substans i centralnervesystemet [5]. Frigivelsen af opioidet reguleres primært af koncentrationsgradienten mellem hud og plaster [6], og frigivelsen falder i den sidste tid, hvor plasteret er på huden [5].

Buprenorfin og fentanyl er ca. 100 gange mere potente end morfin, og deres lipofile struktur gør dem fordelagtige, når det gælder transdermal transport [5, 6]. Buprenorfin og fentanyl har en langsomt indsættende smertestillende virkning og en langvarig effekt, som skyldes opioidernes langsomme binding og høje affinitet til  $\mu$ -receptorerne [6].

Topikale opioider er målbare i plasma 1-2 timer efter applikation af plasteret, men den fulde analgetiske effekt viser sig først efter 12-16 timer [5, 7].

*Steady state*-koncentrationen af opioid i blodet opnås efter 2-4 plasterapplikationer, da der først skal opnås en depotakkumulation i huden [7]. Denne akkumulation og den langsomme frigivelse herfra bevirker, at koncentrationen af opioid i blodet falder langsomt – 50% over 16 timer fra seponeringen af plasteret [7].

## TABEL 1

Overzicht for aktuelle smertestillende lægemidler på markedet i Danmark til applikation på huden inklusive deres formuleringer og koncentrationer på markedet i Danmark. Data udtaget fra pro.medicin.dk

Lægemiddelgruppe	Lægemidler	Formulering	Koncentration
NSAID	Diclofenac	Gel	1%
	Ibuprofen	Gel/creme	5%/5%
	Piroxicam	Gel	0,5%
Opioider	Buprenorfin	Depotplaster	12/25/50/75/100 $\mu$ g/time
	Fentanyl	Depotplaster	5/10/20/35/52,5/70 $\mu$ g/time

NSAID = nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer.

## EFFEKTIVITETEN AF LÆGEMIDLERNE

### NSAID

Formuleringerne har indflydelse på effektiviteten af topikale NSAID. Eksperimentielle studier har vist, at NSAID gel- og sprayformuleringer er mere effektive end cremer, mens kliniske studier har vist, at sprayformuleringer er mere effektive end gelformuleringer [3, 4].

Behandling med topikale NSAID er påvist at være mere effektiv end placebo og oral behandling ved akut forstuvning og til længere tids behandling af overfladenære led ved f.eks. osteoarthritis (OA) i fingre, hænder og knæ [8-15]. Indikationen er dog ikke bevægeapparatsmerter generelt, da topikale NSAID ikke vil virke ved dybereliggende smerter ved f.eks. hofte-OA (Tabel 2).

Foruden til smertebehandling af bevægeapparatet har topikale NSAID vist sig at kunne anvendes til smertebehandling ved mastalgi [16], til chokbølgeterapi af sten i urinvejene [17], elektiv *direct current*-konvertering [18] og superficiel tromboflebitis [19].

### Opioider

De topikale opioider buprenorfin og fentanyl er undersøgt i forbindelse med smertebehandling af kroniske, moderat til svære cancersmerter samt ved andre tilstande, som kræver kontinuerlig smertebehandling [6]. Her har opioidplaster vist sig at være signifikant bedre end placebo [6, 20]. Desuden har man i et systematisk review fra 2012 påvist, at smertebehandling med fentanylplaster virker signifikant bedre end morfin og metadon i behandlingen af kroniske cancersmerter [20].

### BIVIRKNINGER

Den hyppigste bivirkning generelt for topikale smertestillende lægemidler er forbigående milde, lokale reaktioner på huden, såsom irritation, rødme, kløe og udslæt, som også ses ved placebo [3, 4, 7]. Topikale

TABEL 2

Behandling af smerter med transdermale NSAID.

Lægemiddel	Akutte smerter <sup>a</sup>		Kroniske smerter <sup>b</sup>	
	bedre end placebo <sup>c</sup>	samme effekt som oralt NSAID <sup>d</sup>	bedre end placebo <sup>c</sup>	samme effekt som oralt NSAID <sup>d</sup>
Ibuprofen	X [8]	X [9]	X [15]	–
Diclofenac	X [11]	–	X [12]	X [14]
Piroxicam	X [10]	–	–	X [13]

NSAID = nonsteroid antiinflammatoriske stoffer; OA = osteoarthritis.

a) Akutte bevægeapparatsmerter – bløddelsskader som f.eks. forstuvninger.

b) Smerter ved OA i knæ og hænder.

c) Samme formulering, gel eller creme, uden tilsat lægemiddel.

d) Tablet ibuprofen 400 mg.

NSAID bruges over længere tid på samme sted over leddet for at opretholde en mætning i huden, hvilket kan give hudseksem, mens applikationsstedet for opioidplaster løbende varieres.

For lægemidlerne diclofenac, ibuprofen, piroxicam, buprenorphin og fentanyl genfindes de bivirkninger i indberetninger til Sundhedsstyrelsen som dem, der allerede oplyses i produktresuméerne [21].

### NSAID

Der er påvist signifikant færre alvorlige systemiske bivirkninger ved anvendelsen af topikale NSAID end ved anvendelse af orale NSAID [3, 4, 22]. I et randomiseret klinisk studie (RCT) fra 2009 fandt man således ingen kardiovaskulære og gastrointestinale bivirkninger ved brug af hverken diclofenacgel eller placebo [12], mens man i et andet RCT fra 1991 dog påviste, at piroxicam gav samme risiko for gastrointestinale bivirkninger som oralt indtaget ibuprofen [13].

### Opioider

Kendte bivirkninger ved orale opioider såsom respiratorisk depression, kvalme, forstoppelse, svimmelhed, døsigthed og træthed ses også ved brug af topikale opioider, hvilket er forventeligt og betinget af midlets systemiske virke [6]. Dog er risikoen for forstoppelse mindre ved topikalt anvendt fentanyl og buprenorphin end ved systemisk anvendt morfin [6, 20].

### UTILSIGTEDE HÆNDELSER OG MISBRUG

Det er beskrevet, at brugen af transdermal buprenorphin og fentanyl øger risikoen for misbrug og afhængighed [6]. Desuden anfører Institut for Rationel Farmakologi (IRF), at risikoen for utilsigtede hændelser med smertepلاسترer stiger ved større forbrug [23]. Dette er bekymrende, da et dansk studie fra 2012 på-

viser, at knap 5% af den danske befolkning over 16 år har et opioidforbrug.

Lignende bekymring gjorde sig gældende i USA i 2011 pga. et stigende forbrug af opioider. Dette resulterede i, at der blev udfærdiget et systematisk review, hvori der var inkluderet 105 studier over omfanget og omstændighederne for utilsigtede hændelser og misbrug af opioider, herunder fentanyl- og buprenorphinplaster [24]. I studiet blev fentanylplaster beskrevet som værende det lægemiddel, i forbindelse med hvilket der hyppigst forekom med utilsigtede hændelser og fejl [24].

Flere patienter blev fundet døde dagen efter at have tygget eller slugt fentanylplaster eller injiceret fentanyl, som var ekstraheret fra plasteret [24]. I et casebaseret multicenterstudie fandt man desuden misbrug af fentanylplaster ved inhalation og indføring i rectum [25].

### DISKUSSION

For mange patienter er akutte eller kroniske smerter et udtalt problem, og alene kroniske smerter opleves af over en fjerdedel af den danske befolkning over 16 år [1]. Behandlingsmulighederne er mange, men særligt transdermal smertebehandling vinder frem.

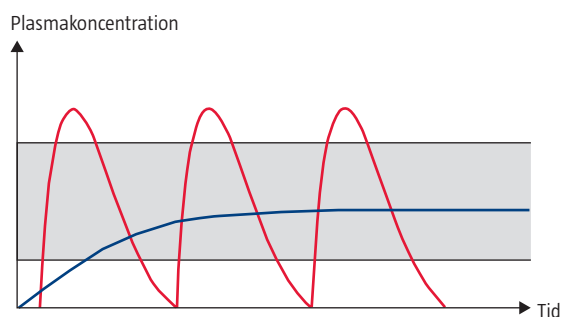
### NSAID

Systemiske NSAID anvendes ved milde til moderate smerter pga. deres antiinflammatoriske og smertelindrende effekt. Applikation af NSAID-creme eller -gel lokalt 2-4 gange dagligt har vist sig at have en lige så god virkning som systemisk indgivende NSAID.

Ved topikale NSAID absorberes lægemidlet primært lokalt, og *first pass*-metabolismen undgås. Det kan dog ikke undgås, at topikale NSAID absorberes i blodet, men mængden er meget lavere end ved peroral behandling. Dette giver en lavere systemisk *peak*-koncentration end ved peroral behandling. Topikale NSAID skal derfor ikke ses som en mildere form for systemisk behandling.

De hyppige lokale bivirkninger såsom irritation, rødme og kløe ved topikale NSAID skyldes sandsynligvis formuleringen og ikke lægemidlet. Desuden er disse bivirkninger milde og forbigående til forskel fra de alvorlige kardiovaskulære og gastrointestinale bivirkninger, som ses ved behandling med systemiske NSAID. For piroxicamgel er der dog ikke påvist nogen forskel i gastrointestinale bivirkninger i forhold til oralt indtaget ibuprofen. Desuden er cremer påvist at være mindre effektive end gel, hvorfor diclofenac- og ibuprofengel må være mest anbefalelsesværdig.

At prisen for topikale NSAID er 2-3 gange højere end prisen for traditionel tabletbehandling, er en ulempe, men skal ses i lyset af en generelt nedsat ri-



Skitse for anægetikumkoncentration i plasma ved peroral versus transdermal behandling.

— Peroral behandling — Transdermal behandling  
 ■ Terapeutisk vindue

siko for mere alvorlige bivirkninger, særligt for topikalt anvendt ibuprofen og diclofenac.

### Opioider

Systemiske opioider anvendes til behandling af kroniske, moderate til stærke smerter pga. deres effektive smertestillende effekt. Transdermal fentanyl og buprenorphin er lige så effektive smertestillende som systemisk morfin [6, 20].

Graden af bivirkninger som svimmelhed, kvalme, træthed og respirationsdepression ved anvendelse af opioidplastre er sammenlignelig med graden af bivirkningerne ved systemisk anvendte opioider. Dog ses der mindre tendens til forstoppelse ved brug af opioidplastre end ved brug af systemisk morfin. Lokale bivirkninger ses også ved disse plastre og skyldes højst sandsynligt lægemidlets formulering.

Der er særligt tre ulemper, som gør sig gældende ved opioidplaster i forhold til peroral opioidbehandling: 1) Der er øget risiko for utilsigtede hændelser. 2) Prisen er 2-3 gange højere end ved systemisk opioidbehandling. 3) Ved skift mellem plaster og peroral behandling er dosering vanskelig pga. forskellige doser og deres langsomtindsættende virkning. Dette kan, sammen med en koopererende patient uden svære gener af forstoppelse ved indtag af tabletter, tale mod brugen af opioidplaster i forhold til effektiv systemisk opioidbehandling.

Ulemperne taget i betragtning har transdermale opioider dog en styrke i form af mindre risiko for genembrudssmerter ved optimal dosering. Særligt patienter, som har stærke kroniske smerter og har behov for jævn smertebehandling hele døgnet, har god brug af opioidplaster. Opioidplaster er derfor attraktivt til patienter, som har svære gener af forstoppelse, hos hvem indtag af opioider peroralt er forbundet med gener, eller som har behov for jævn smertedækning hele døgnet.

### KONKLUSION

Topikale NSAID kan bruges på lige fod med systemiske NSAID til behandling af milde til moderate akutte og kroniske bevægeapparatsmerter. Til trods for lokale bivirkninger og den højere pris er det en klar fordel at bruge ibuprofen- og diclofenacgel i stedet for perorale NSAID pga. den mindskede risiko for systemiske bivirkninger.

Med transdermalt appliceret fentanyl og buprenorphin behandles kroniske, moderate til svære smerter lige så godt som med systemisk administreret morfin. Men for patienter, som ikke har gener af peroral opioidbehandling, vil en vanskeligere dosering ved præparatskifte, øget risiko for utilsigtede hændelser, flere lokale bivirkninger og højere pris ikke give nogen fordel ved transdermal opioidbehandling. Opioidplaster er dog særlig attraktivt til patienter, som kræver jævn smertedækning hele døgnet, hos hvem indtag af opioider peroralt er forbundet med gener, eller som har svære gener af forstoppelse.

### SUMMARY

Niels Martin Jensen, Rikke Holmgaard, Jesper Bo Nielsen & Jens Ahm Sørensen:

Certain opioids can preferably be administered transdermally  
 Ugeskr Læger 2015;177:V09140487

Many patients experience acute or chronic pain. The options for treating these pain conditions are many, and particularly products for topical application are gaining ground. NSAID for topical use is a good alternative to NSAID administered orally due to less systemic side effects. Transdermally delivered opioids have proven to be as effective as morphine in pain management of chronic, moderate to severe pain. The steady delivery and lower risk of breakthrough pain outweigh the higher cost and risk of adverse events compared to the orally delivered opioids.

**KORRESPONDANCE:** Niels Martin Jensen, Plastikkirurgisk Afdeling Z, Odense Universitetshospital, Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense.  
 E-mail: nmjensen@health.sdu.dk

**ANTAGET:** 8. januar 2015

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 23. februar 2015

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

### LITTERATUR

1. Kurita GP, Sjogren P, Juel K et al. The burden of chronic pain: a cross-sectional survey focussing on diseases, immigration, and opioid use. *Pain* 2012;153:2332-8.
2. Statens Serum Institut, Medstat.dk, Sundhedsdata og smitteberedskab, Dataleverancer og Lægemiddelstatistik (1996-2012). [www.medstat.dk](http://www.medstat.dk) (18. marts 2014).
3. Massey T, Derry S, Moore RA et al. Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(6):CD007402.
4. Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD007400.
5. Lotsch J, Walter C, Parnham MJ et al. Pharmacokinetics of non-intravenous formulations of fentanyl. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:23-36.
6. Kress HG. Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. *Eur J Pain (London, England)* 2009;13:219-30.
7. Hadley G, Derry S, Moore RA et al. Transdermal fentanyl for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD010270.

8. Machen J, Whitefield M. Efficacy of a proprietary ibuprofen gel in soft tissue injuries: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract* 2002;56:102-6.
9. Whitefield M, O'Kane CJ, Anderson S. Comparative efficacy of a proprietary topical ibuprofen gel and oral ibuprofen in acute soft tissue injuries: a randomized, double-blind study. *J Clin Pharm Ther* 2002;27:409-17.
10. Russell AL. Piroxicam 0.5% topical gel compared to placebo in the treatment of acute soft tissue injuries: a double-blind study comparing efficacy and safety. *Clin Invest Med* 1991;14:35-43.
11. Predel HG, Hamelsky S, Gold M et al. Efficacy and safety of diclofenac diethylamine 2.32% gel in acute ankle sprain. *Med Sci Sports Exerc* 2012;44:1629-36.
12. Altman RD, Dreiser RL, Fisher CL et al. Diclofenac sodium gel in patients with primary hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2009;36:1991-9.
13. Dickson D. A double-blind evaluation of topical piroxicam gel with oral ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Curr Ther Res Clin Exp* 1991;49:199-207.
14. Zacher J, Burger K, Farber L et al. Topical diclofenac versus oral ibuprofen: a double blind, randomized clinical trial to demonstrate efficacy and tolerability in patients with activated osteoarthritis of the finger joints (Heberden and/or Bouchard arthritis). *Akt Rheumatol* 2001;26:7-14.
15. Rovensky J, Micekova D, Gubzova Z et al. Treatment of knee osteoarthritis with a topical non-steroidal antiinflammatory drug. *Drugs Exp Clin Res* 2001;27:209-21.
16. Colak T, Ipek T, Kanik A et al. Efficacy of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in mastalgia treatment. *J Am Coll Surg* 2003;196:525-30.
17. Liu J, Zang YJ. Comparative study between three analgesic agents for the pain management during extracorporeal shock wave lithotripsy. *Urol J* 2013;10:942-5.
18. Ambler JJ, Zideman DA, Deakin CD. The effect of topical non-steroidal anti-inflammatory cream on the incidence and severity of cutaneous burns following external DC cardioversion. *Resuscitation* 2005;65:173-8.
19. Becherucci A, Bagilet D, Marenghini J et al. Effect of topical and oral diclofenac on superficial thrombophlebitis caused by intravenous infusion. *Med Clin (Barc)* 2000;114:371-3.
20. Koyyalagunta D, Bruera E, Solanki DR et al. A systematic review of randomized trials on the effectiveness of opioids for cancer pain. *Pain Physician* 2012;15:ES39-58.
21. Sundhedsstyrelsen. Indberettede bivirkninger. <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/medicin/sikkerhed/bivirkninger/drug-analysis-prints-indberettede-bivirkninger> (18. mar 2014).
22. Rainsford KD, Kean WF, Ehrlich GE. Review of the pharmaceutical properties and clinical effects of the topical NSAID formulation, diclofenac epolamine. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2967-92.
23. Institut for Rationel Farmakoterapi. Irrationelt brug af stærke opioider. [www.irf.dk/dk/publikationer/rationel\\_farmakoterapi/maanedsbld/2011/irrationelt\\_brug\\_af\\_stærke\\_opioider.htm](http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedsbld/2011/irrationelt_brug_af_stærke_opioider.htm) (2. apr 2014).
24. Butts M, Jatoi A. A systematic compilation of reports published on opioid-related problems. *J Opioid Manag* 2011;7:35-45.
25. Mrvos R, Feuchter AC, Katz KD et al. Whole fentanyl patch ingestion: a multi-center case series. *J Emerg Med* 2012;42:549-52.