

Topikal diclofenac -

Har det en effekt i behandlingen af akutte smerter?



Forskningstræningopgave under speciallægeuddannelsen i almen medicin

**Udarbejdet af: Anne Malene Selmer Christensen
&
Ole-Victor Laursen-Wadschier**

Vejleder: Flemming Bro

13. april 2016

Indholdsfortegnelse

Introduktion	2
Metode.....	3
Figur 1: Flowchart med in- og eksklusionskriterier.....	4
Smerteskalaer.....	5
Resultater	6
Artikel 1: Predel HG, Hamelsky S, Gold M, Giannetti B: "Efficacy and Safety of Diclofenac Diethylamine 2.32% Gel in Acute Ankel Sprain". (2012) (5).....	6
Artikel 2: González de Vega C, Speed C, Wolfarth B, González J: "Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: A multicentre, randomized, blinded, controlled and non-inferiority trial". (2013) (6)	7
Artikel 3: Predel HG, Giannetti B, Pabst H, Schaefer A, Hug AM, Burnett I: "Efficacy and safety of diclofenac diethylamine 1.16% gel in acute neck pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study". (2013) (7).....	8
Artikel 4: Predel HG, Giannetti B, Seigfried B, Novellini R, Menke G: "A randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre study to evaluate the efficacy and safety of diclofenac 4% spray gel in the treatment of acute uncomplicated ankle sprain". (2013) (8)9	
Artikel 5: Zacher J, Altman R, Bellamy N, Brühlmann P, Da Silva J, Huskisson E, Taylor RS: "Topical diclofenac and its role in pain and inflammation: an evidence-based review". (2008) (9)	10
Artikel 6: Derry S, Moore RA, Gaskell H, McIntyre M, Wiffen PJ: "Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults (Review)". (2015) (13).....	11
Diskussion	12
Konklusion	14
Bilag.....	15
Bilag 1: Salg af Voltaren gel (ATC M02AA15) i primær sektoren i perioden 2006-2014... 15	
Bilag 2: Resultater af søgning i PubMed.....	16
Bilag 3: Oversigt over in- og ekskluderede artikler.....	22
Bilag 4: Tabel over bivirkninger ved topikalt diclofenac.....	23
Bilag 5: Karakteristika af RCT studierne	24
Bilag 6: Effektivitet og bivirkninger ved RCT-studierne	25
Bilag 7: Tabel med oversigt over randomisering i RCT-studierne	27
Referenceliste.....	28

Introduktion

I almen praksis er hyppige henvendelsesårsager forstrækninger, forstuvninger eller overbelastninger. God klinisk praksis for behandling af akutte og ukomplicerede skader som disse omfatter, udover RICE-principperne, smertebehandling (1).

Smertebehandlingens farmakologiske del omfatter for lette smerter paracetamol og NSAID i henhold til WHO's smertetrappe (2).

Peroralt NSAID har været kendt og brugt i mere end 30 år. De er effektive og tolereres som oftest godt, men kan have en række alvorlige bivirkninger såsom gastrointestinalblødning og perforation. Risikoen herfor øges med behandlingsvarighed og dosis. I England er der årligt ca. 2000 dødsfald som skyldes gastrointestinal-blødninger relateret til behandling med perorale NSAID. I et forsøg på at mindske risikoen for systemiske bivirkninger blev topikal NSAID udviklet herunder diclofenac gel. Diclofenac gel hæmmer ligesom andre NSAID cyclooxygenase (COX) enzymet og dermed dannelsen af prostaglandiner. Diclofenac gel virker antiinflammatorisk, analgetisk og antipyretisk. Systemiske koncentrationer af diclofenac er efter kutan applikation ca. 100 gange lavere end efter oral administration af en tilsvarende mængde diclofenac. Mængden af diclofenac som absorberes systemisk er proportional med størrelsen af arealet af området som behandles og afhænger af den mængde som påføres, hudens fugtighed, kontakt tid og okklusion. Den anbefalede dosering af topikal diclofenac er 2-4 g gel 3-4 gange dagligt. Ved påføring af gel to gange dagligt opnås steady state efter to dage.

Bivirkningerne som ses ved brug af topikal diclofenac er oftest milde og forbigående hudreaktioner på applikationsstedet såsom udslæt, eksem og kløe (Bilag 4). Behandling med diclofenac gel er kontraindiceret under tredje trimester af graviditeten (3).

I 2006 blev diclofenac gel markedsført i Danmark og siden da har salget heraf været stigende. I det første år blev der i primærsektoren solgt 5,3 tons Diclofenac gel (ATC-kode M02AA15). I 2014 var tallet steget til 22,4 tons (Bilag 1) (4).

I Danmark er der aktuelt markedsført følgende NSAID til udvortes brug (ATC-kode M02AA): Diclofenac gel 11,6 mg/g, Ibuprofen creme 5%, Ibuprofen gel 5%, Ketoprofen gel 2,5% og Piroxicam gel 0,5% - hvor kun Ketoprofen er receptpligtigt.

Lægemiddelstyrelsen oplyser at studierne som danner grundlag for markedsføringstilladelse er fortrolige oplysninger som ikke udleveres.

Formålet med denne litteraturgennemgang er at undersøge effekten af Diclofenac gel på voksne med akutte smerter som skyldes forstuvning, forstrækning eller overbelastning.

Metode

Ved gennemgang af artikler vil vi undersøge effekten af topikalt diclofenac sammenlignet med placebo på akutte smerter forårsaget af forstuvninger, forstrækninger eller overbelastning. Vi har valgt at fokusere på topikalt NSAID i form af diclofenac gel. Artiklerne skal omhandle effekten (smertestillende, mindske af hævelse mv.) af diclofenac gel på mennesker og desuden medtages oplysninger om bivirkninger.

Vi søgte på PubMed og brugte søgestrengen: *topical AND diclofenac AND (pain acute OR acute)*. Se flowchart nedenunder for overblik over in- og eksklusionsprocessen.

På denne søgning fik vi 84 resultater. Vi valgte at gennemgå abstracts med publikationsdato fra 1. januar 2008 og frem, hvilket reducerede antallet af artikler til 53 (bilag 2).

Følgende blev ekskluderet (bilag 3):

- 15 artikler omhandlede ikke emnet
- 5 artikler havde fokus på andet outcome
- 1 artikel var ikke tilgængelig
- 3 artikler havde fokus på kroniske smerter
- 2 artikler omhandlede ikke NSAID gel
- 5 artikler omhandlede studier foretaget på dyr
- 17 artikler undersøgte plaster/patch formuleringer
- 1 artikel var ældre udgave af medtaget artikel

6 artikler blev inkluderet:

- 4 RCT
- 2 reviews

Figur 1: Flowchart med in- og eksklusionskriterier

PubMed-søgning: topical AND diclofenac AND (pain acute OR acute)



84 artikler

Eksklusion: publikationsdato før 1. januar 2008



53 artikler

Eksklusion:

- 15 artikler omhandlede ikke emnet
- 5 artikler havde fokus på andet outcome
- 1 artikel var ikke tilgængelig
- 3 artikler havde fokus på kroniske smerter
- 2 artikler omhandlede ikke NSAID gel
- 5 artikler omhandlede studier foretaget på dyr
- 17 artikler undersøgte plaster/patch formuleringer
- 1 artikel var ældre udgave af medtaget artikel



6 artikler

4 RCT

2 reviews

Smerteskalaer

De inkluderede studier bruger forskellige skalaer til at vurdere patientens tilstand før og efter behandling.

VAS-skala: Er en 100 mm visuel analog skala som bruges til at måle smerteintensiteten. Patienten skal angive et tal fra 0-100, hvor 0 er ingen smerte og 100 er værst tænkelige smerte.

Pain On Movement (POM): Score som giver udtryk for oplevelsen af smerte ved bevægelse.

Pain At Rest (PAR): Score som angiver oplevelsen af smerte i hvile.

Foot and Ankle Ability Measure (FAAM): Spørgeskema som bruges til at vurdere den fysiske funktion af personer med muskuloskeletale lidelser i ben, fod og ankel.

Activity of Daily Living subscale (ADL): Spørgeskema bestående af 21 spørgsmål som omhandler aktiviteter i dagligdagen såsom at stå, gå og at gå op og ned af trapper. Den endelige ADL subskala score blev standardiseret til en 0-100 skala hvor 0 = dårligste niveau af fysiske funktion og 100 = højeste niveau af fysisk funktion.

Neck Disability Index (NDI): Spørgeskema bestående af 10 spørgsmål som graderes mellem 1-5 og benyttes til at følge udviklingen gennem patientens behandlingsperiode.

Resultater

Artikel 1: Predel HG, Hamelsky S, Gold M, Giannetti B: “Efficacy and Safety of Diclofenac Diethylamine 2.32% Gel in Acute Ankel Sprain”. (2012) (5)

Studiet er et randomiseret dobbelt-blindet, placebo kontrolleret klinisk studie. Formålet med studiet var at undersøge effekten og sikkerheden af Diclofenac diethylamine 2,32% (DDEA 2,32%) gel til behandling af akut ankel forstuvning sammenlignet med placebo.

Forsøgspersonerne blev fundet i 6 lægecentre i Tyskland som var specialiserede i sports- eller intern medicin. Inklusionskriterierne var at personerne skulle være 18 år eller ældre samt have en akut grad I-II lateral ankel forstuvning som var opstået inden for 12 timer. Inklusionskriteriet var en score for smerte ved bevægelse (pain on movement = POM) på >50 mm på en 100-mm visuel analog skala (VAS) og ingen brug af smertelindrende medicin 12 timer før randomiseringen. Behandling med hvile, is, kompression eller elevation af benet var tilladt op til randomiseringen.

242 personer blev inkluderet i studiet og blev randomiseret til en af følgende grupper:

- En gruppe hvor DDEA 2,32% blev påført 2 gange dagligt (80 personer)
- En gruppe hvor DDEA 2,32% blev påført 3 gange dagligt (80 personer)
- En placebo-gruppe som modtog placebo-gel (82 personer)

Alle patienter modtog 3 tuber som enten indeholdt DDEA 2,32% gel eller placebo gel. Den første dosis gel blev påført i studiecentret på dag 1 og herefter applikerede forsøgspersonerne en 5 cm lang stribe af gel (ca.2 g) på begge sider af anklen 3 gange om dagen i 7 dage.

Patienterne vendte tilbage til kontrol på lægecentre på dag 3, 5 og 8 (+/-1 dag). Det var tilladt at tage 500 mg paracetamol tabletter op til 4 gange dagligt. Dog ikke inden for 12 timer før kontrolbesøg. Det var tilladt at bruge krykker. 236 patienter gennemførte studiet.

På dag 5 undersøgte man smerte ved bevægelse (POM). Studiet konkluderede at behandling med DDEA 2,32% gel to eller tre gange om dagen medførte en reduktion i POM på hhv. 49,1 og 49,7 mm på VAS-skalaen, hvilket næsten var det dobbelte af placebo-gruppen (25,4 mm) ($p < 0,0001$). Desuden var DDEA 2,32% gel signifikant bedre end placebo i at reducere ømhed og hævelse. Der var ingen signifikant forskel i effekten af behandling med DDEA 2,32% to eller tre gange dagligt.

Der blev rapporteret om bivirkninger af to personer (2,5%) i gruppen hvor DDEA 2,32% blev påført to gange dagligt samt af to personer i gruppen hvor DDEA 2,32% blev påført tre gange dagligt. Fire personer (4,9%) oplevede bivirkninger i placebo-gruppen. I alt tre tilfælde blev vurderet til at kunne være opstået som bivirkning til gelen. Der var et tilfælde af kløe på

applikationsstedet efter behandling med DDEA 2,32% to gange dagligt. To bivirkninger i placebo gruppen omhandlede hhv. smerte og hudirritation af området hvor gelen blev påført. Der var ikke nogen systematisk forskel i bivirkningerne mellem de tre grupper. Alle bivirkningerne var milde.

Artikel 2: González de Vega C, Speed C, Wolfarth B, González J: “Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: A multicentre, randomized, blinded, controlled and non-inferiority trial”. (2013) (6)

Studiet var et randomiseret, dobbeltblindet, kontrol studie.

Formålet var at sammenligne effekten af det homøopatiske lægemiddel Traumeel creme eller gel med topical diclofenac gel (1%) til behandling af akut ankel forstuvning.

Forsøgspersonerne blev fundet på 15 lægecentre i Spanien. De skulle være i aldersgruppen 18-40 år samt være fysisk aktive. Atleter blev også inkluderet.

Inklusionskriterierne var en akut ankel forstuvning af de laterale ligamenter grad I-II indenfor de seneste 24 timer. Desuden en VAS score mellem 30-60 mm (moderat smerte) og >60mm (svær smerte) samt være ude af stand til at fortsætte deres fysiske aktivitet. Graden af ankelforstuvning blev bestemt af en læge. Fraktur blev udelukket ved et røntgenbillede.

449 personer blev randomiseret til en af tre grupper. Personerne modtog enten 2 g: Traumeel creme (T-O) (152 personer) eller Traumeel Gel (T-G) (15 personer) eller topikal diclofenac gel (D-G) (147 personer). Forsøgspersonerne blev bedt om at påføre medicinen på anklen tre gange om dagen i 14 dage. Follow-up perioden var 42 dage.

Det var tilladt for personerne at tage 500 mg paracetamol tabletter op til 4 gange dagligt. Dog ikke indenfor 24 timer før kontrolbesøgene. I de tre grupper var der ikke nogen forskel i patientkarakteristika og compliance.

Deltagerne skulle selv vurdere de to primære udfald: Ankelsmerte ud fra en 0-100 mm Visuel Analog Skala (VAS). Dagligdagsaktiviteter (ADL) underskala af fod og ankel.

Den gennemsnitlig reduktion af smerte i VAS-score var fra baseline målt på dag 7 på hhv. 60,6 %, 71,1% og 68,9 % i hhv. T-O, T-G og D-G gruppen.

På dag 7 blev der rapporteret om total smertefrihed af hhv. 12 (8,5%), 7 (5,9%) og 8 (5,9%) af deltagerne i hver gruppe. Den gennemsnitlige forbedring af ankel funktionen målt ved FAAM ADL skala var hhv. 26.2, 26.2, og 25.0 point for T-O, T-G og D-G gruppen.

Det sidste kontrolbesøg var efter 6 uger. Her rapporterede alle deltagere om total smertefrihed og normal funktion af anklen.

Alle tre behandlinger blev tålt godt og der blev kun rapporteret om få bivirkninger. En person udgik af studiet grundet forværring af skaden. Af de resterende 448 personer oplevede 43 af dem bivirkninger. Der var 9/152 personer (5,9%) i T-O gruppen, 14/148 personer (9,5%) i T-G gruppen og 8/147 (5,4%) i D-G gruppen, som rapporterede om bivirkninger (P=0,3310). Bivirkninger som muligvis var relateret til behandlingen blev rapporteret i 5/152 (3,3%) i T-O

gruppen, 3/148 (2%) i T-G gruppen og af 3/147 (2%) i D-G gruppen. Bivirkningerne var bl.a hævelse, udslæt, kløe, nasopharyngitis, smerter i ryggen. Disse blev hver især generelt kun angivet af en eller to personer og var ligeligt fordelt i behandlingsgrupperne. Forskellen i frekvens mellem grupperne opnåede ikke statistisk signifikans. Der blev ikke rapporteret om nogle alvorlige bivirkninger

Studiet viste at Traumeel gel og creme reducerede smerte og forbedrede ankel led funktion lige så godt som diclofenac gel ved akut ankel forstuvning grad I-II, der var ikke en signifikant forskel. Studiet konkluderede at man må anse Traumeel som en sikker behandling og et godt alternativt til det topikale NSAID, diclofenac gel 1% i behandlingen af akutte ankelforstuvninger.

Studiet blev sponsoreret af Biologische Heilmittel Heel som producerer og sælger Traumeel gel.

Artikel 3: Predel HG, Giannetti B, Pabst H, Schaefer A, Hug AM, Burnett I: "Efficacy and safety of diclofenac diethylamine 1.16% gel in acute neck pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study". (2013) (7)

Studiet var randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret studie.

Det primære formål med studiet var at afklare effektiviteten af diclofenac gel (DDEA 1,16%) sammenlignet med placebo i behandlingen af akutte nakkesmerter i relation til bevægelse efter 48 timers brug. Sekundære formål var at vurdere diclofenacs effekt på hvilesmerter, funktionel hæmning, patientens egen vurdering af behandlingseffektiviteten samt sikkerhed efter 5 dages behandling.

Populationen bestod af mænd og kvinder ≥ 18 år med akutte nakkesmerter fra cervicale led og relateret blødt væv. Smerterne skulle have været ≥ 12 timer og have medført smerter ved bevægelse på VAS ≥ 50 mm. Eksklusionskriterier var nakkesmerter som kunne relateres til organisk lidelse, tidligere eller konkurrerende lidelser, nylige forstuvninger af nakkens muskulatur eller kroniske nakkesmerter (≥ 3 md) samt brug af smertestillende inden for 6 timer fra randomiseringen.

Deltagerne blev udvalgt fra tre tyske sportsmedicin klinikker. Novartis Pharmaceuticals Drug Supply Management stod for randomiseringen.

Medicinen blev givet over 5 dage med følgende besøg: dag 1 (baseline og 1 time efter applikation), dag 2 (24 timer \pm 4 timer efter første påføring af stoffet), dag 3 (48 timer \pm 4 timer efter første påføring af stoffet) og dag 5 (studie slut, 96 timer + 24 timer efter første påføring af stoffet). Effektiviteten blev vurderet ved hvert besøg, ligesom bivirkninger blev registreret.

Der blev benyttet DDEA 1,16% eller placebo som kun bestod af transportmediet som DDEA Voltaren indeholder. Dosering var 2 g gel masseret på området i 1 min. 4 gange dagligt. Man måtte benytte op til 2 g paracetamol som nødmedicin, dog mindst > 6 timer før hver evaluering. Ingen øvrig konkurrerende terapi måtte benyttes.

Bevægelsessmerter blev vurderet ved hvert besøg og skulle følge et nøje mønster og hvilesmerter blev registreret ved at forsøgspersonen stod op i et minut. Funktionel hæmning blev vurderet ved baseline (dag 1), dag 2, 3 og 5 via NDI.

Studiet inkluderede 72 deltager, 36 fik Voltaren gel og 36 fik placebo. Alle 72 forsøgsdeltagere gennemførte forsøget. Gennemsnitsalderen var 33,8 år og der var ligelig fordeling af kvinder og alle var kaukasier. Baseline smerter var ikke forskellige i de to grupper.

Smerter ved bevægelse var tre gange lavere efter 48 timer hos de der blev behandlet med Voltaren gel (19,5 mm) sammenlignet med placebo (56,9 mm). Ændringer fra baseline var 57,77 mm med DDEA (75% reduktion) sammenlignet med 16,9 mm med placebo (23% reduktion). Desuden var der signifikant større reduktion i smerter ved bevægelse ved Voltaren gel sammenholdt med placebo ved undersøgelse ved 1 time sammenholdt med 96 timer. Desuden var smerter ved hvile signifikant lavere med Voltaren ved alle besøg. Yderligere viste NDI at patientens funktion bedredes. Næste alle DDEA (94,4%) patienter responderede på behandling sammenlignet med 8,3% i placebogruppen. Desuden viste over halvdelen af DDEA patienterne (58,3%) tidligt respons på behandlingen sammenlignet med placebo (8,3%). Ved forsøgets afslutning angav 100% af Voltaren-gruppen behandlingen som god eller fremragende, størrelsen for placebogruppen var 19,4%. En enkelt bivirkning blev registreret og det var i placebogruppen (moderat hovedpine). Der konkluderes at effekten af DDEA indsætter hurtigt og medfører fald i smerter ved bevægelse inden for 1 time men også efter 48 timer. Desuden forbedredes bevægeligheden betydeligt.

Artikel 4: Predel HG, Giannetti B, Seigfried B, Novellini R, Menke G: "A randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre study to evaluate the efficacy and safety of diclofenac 4% spray gel in the treatment of acute uncomplicated ankle sprain". (2013) (8)

Studiet var et prospektivt, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret studie.

Formålet var at evaluere effektiviteten og sikkerheden for diclofenac 4% spray gel ved behandling af akutte ukomplicerede ankelforstuvninger sammenlignet med placebo.

Inklusionskriterierne var: alder 18-50 år, akut, ukompliceret, unilateral ankelforstuvning med hævelse ≥ 12 mm, skade opstået indenfor 2-18 timer før indskrivning, tilstedeværelse af spontan smerte, smerter ved bevægelse, ømhed og indskrænket ledbevægelighed kombineret med smerte. Eksklusionskriterier var: ankelfraktur, ligament ruptur eller alvorlig ankelforstuvning som ikke vurderedes modtagelig for topikal NSAID behandling.

Forsøgspersonerne blev undersøgt og randomiseret på dag 1 og med fire efterfølgende besøg (V1-V5). Randomiseringen skete til to behandlingsregimer: A: diclofenac 4% spray gel (indeholdende 32-40 μ g diclofenac sodium) appliceret på huden tre gange dagligt med intervaller på 7-8 timer i 14 ± 1 dage. B: placebo (transportmediet) påført efter samme anvisninger som diclofenac. Det var tilladt at benytte paracetamol 500 mg tabletter som

nødmedicin. Der blev udleveret to pakker af 10 stk. tabletter. Non-farmakologisk behandling var ikke tilladt.

Primær endpoint var respons på behandlingen i form af påvirkning af hævelse, ændring i spontan smertescore, ændringer i bevægelsessmerter, ømhed og nedsættelse af bevægeligheden ved passiv ledbevægelse, indtagelse af nødmedicin samt undersøgeren og patientens overordnede vurdering af behandlingseffekten. Effektivitetsmålene blev gjort ved hvert besøg. Sikkerhedsparametrene var type og antal af bivirkninger rapporteret af patienterne ved besøgene.

236 patienter var inkluderet og randomiseret til behandling eller placebo (diclofenac n=120, placebo n=116). 12 patienter trak sig fra forsøget (6 i hver gruppe), to patienter (en i hver gruppe) trak sig pga. bivirkninger og fire patienter udeblev fra follow-up, en patient i diclofenac gruppen trak sit samtykke tilbage og en i placebogruppen trak sig pga. insufficient effekt. Fire patienter (to i hver gruppe) kom ikke til follow-up. Dvs. totalt 232 patienter (diclofenac n=118, placebo n=114) til ITT (intention-to-treat) og 224 til PP (per-protocol sample) (diclofenac n=114, placebo n=110). De to grupper var ikke signifikant forskellige i patient karakteristika eller effektivitetens variabler.

Gennemsnitlig ankelhævelse var signifikant mindre ved behandling med diclofenac sammenlignet med placebo ved V2 (9,7 mm diclofenac, 12,2 mm placebo), V4 (3,6 mm diclofenac, 5,1 mm placebo) og V5 (2,1 mm diclofenac, 3,0 mm placebo). Relativ ankelhævelse fra baseline var signifikant lavere for Diclofenac dog ikke ved V3.

Responsraten var signifikant højere i diclofenac gruppen end placebogruppen ved V2 (91,5%) og V3 (82,5%), ingen statistisk signifikant forskel ved V5. Spontan smerte VAS score var lavere i diclofenac gruppen end placebo gruppen ved alle tidspunkter. Ændringer i smertescore ift. baseline var signifikant større i diclofenac gruppen end placebo ved V2 (-26,4 mm diclofenac, -18,0 mm placebo) og V3 (-22,9 mm, diclofenac, -28,4 mm placebo). Spontant hvilesmerter var signifikant lavere ved V4 og V5 i diclofenacgruppen.

Bevægelsesrelaterede smerter var signifikant lavere i diclofenac gruppen ved V2, V3 og V4, men ingen i V5. Ømhed var signifikant lavere i diclofenacgruppen ved V2.

Både blandt patienterne og undersøgerne var der stor tilfredshed med behandlingen (> 70% besvarede "meget god"), der var ingen statistisk signifikant forskel på placebo og diclofenac grupperne.

29 patienter i diclofenac gruppen og 19 patienter i placebo gruppen indtog mindst en tablet fra nødmedicinen. Få bivirkninger blev registreret i begge grupper, men ingen alvorlige og alle var reversible. Studiet blev finansieret af MIKA Pharma GmbH.

Diclofenac reducerer smerte og hævelse sammenlignet med placebo, ligesom hævelsen aftager hurtigere medførende hurtigere tilbagevenden til almindelig dagligdags aktiviteter. Mod slutningen af studiet var diclofenac ikke længere overlegen ift. placebo.

Artikel 5: Zacher J, Altman R, Bellamy N, Brühlmann P, Da Silva J, Huskisson E, Taylor RS: "Topical diclofenac and its role in pain and inflammation: an evidence-based review". (2008) (9)

Formålet med dette systematiske review var, at undersøge effekten samt bivirkninger af topikal diclofenac hos patienter med inflammatoriske og/eller akutte eller kroniske smertefulde tilstande såsom forstuvninger, bursitis eller osteoarthritis.

Der blev inkluderet 19 dobbelt-blindet, randomiserede placebo-kontrol studier (RCT-studier) samt enkelt-blindet studier. Studierne blev fundet ved systematisk litteratursøgning i Medline. Forfatterne valgte studier fra, som ikke var tilstrækkelig blindede samt studier hvor frafaldet af deltagere var over 20 % i undersøgelsesperioden. Studiepopulationen udgjorde tilsammen af mere end 3000 personer.

Af de 19 dobbelt-blindet studier omhandlede 3 studier akutte tilstande (10) (11) (12). Af disse studier var der 2 studier som brugte topikal NSAID i form af 1,16% diclofenac diethylamine gel (11) (12). Schermer et al. fandt bl.a at diclofenac diethylamine gel var bedre end placebo til at reducere den initiale smerte ved akutte ankelforstuvninger samt medførte en hurtigere reduktion i hævelsen omkring leddet.

Topikal diclofenac tålte godt og bivirkningerne var oftest i form af milde lokale hud irriteringer. Ved sammenligning med andre topikale NSAID havde diclofenac gel færre bivirkninger. Frekvensen af gastrointestinale komplikationer var lavere sammenlignet med orale NSAID.

Det systematiske review konkluderede, at topikal diclofenac reducerede smerte og inflammation signifikant bedre end placebo i akutte og kroniske tilstande. Effekten af topikal diclofenac var sammenlignelig med andre topikale NSAID og enkelte orale NSAID. Medicinalfirmaet Novartis som producerer bl.a Voltaren gel (diclofenac gel) har sponsoreret reviewet.

Artikel 6: Derry S, Moore RA, Gaskell H, McIntyre M, Wiffen PJ: "Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults (Review)". (2015) (13)

Formålet med Cochrane-reviewet er at bestemme effektiviteten og sikkerheden af topikale formuleringer af NSAID på akutte smerter hos voksne. Dette review er en opdatering af et tidligere review fra 2010.

Der blev inkluderet randomiserede, dobbelt-blindede, aktive eller placebo kontrollerede forsøg hvor forsøgspersonerne var voksne med akut opståede smerter som følge af forstuvninger, forstrækninger eller sports og overbelastningsskader. Der var krav om minimum 10 deltagere i hvert forsøg og der skulle påføres behandling mindst én gang dagligt.

Der blev inkluderet 61 studier totalt og én af sammenligningerne var mellem Diclofenac gel/emulgel og placebo. Denne del bygger på tre studier (5) (8) (7), som alle er medtagne i vores litteraturgennemgang.

Formuleringer med topikal diclofenac demonstrerede signifikant høje rater af klinisk succes sammenlignet med topikal placebo. Diclofenac emulgel havde det laveste NNT på 1,8 (1,5 til 2,1) i to studier som benyttede minimum 50% reduktion i smerte som outcome. Et alvorligt tilfælde blev registreret med bivirkninger som ikke kunne tilskrives medicineren.

Overordnet konkluderes der at topikal NSAID virker smertestillende på akutte tilstande som forstuvninger, forstrækninger og overbelastningsskader sandsynligvis sammenlignelig med orale NSAID. Gel formuleringer af diclofenac, ibuprofen og ketoprofen og nogle diclofenac plastre giver den bedste effekt. Bivirkninger er alle minimale med topikalt NSAID.

Diskussion

De seks inkluderede studier viser alle at diclofenac har en effekt på akutte muskelsmerter.

I tre af studierne (5) (7) (8) sammenlignes diclofenac gel med placebo gel. Dosis, mængde og varighed er forskellige og der oplyses ikke altid hvor stort et område der skal påføres gelen, samt hvordan påføringen skal foretages. Desuden er der sparsomme oplysninger om gelen der anvendes som placebo. Man kunne spekulere i om den i sig selv har smertelindrende effekt.

Ved flere af studierne følges populationerne med follow up. Ved disse evalueres bla. hvile- og bevægelses relaterede smerter. Her må man antage en hvis grad af interpersonel variation ligesom der anvendes forskellige skalaer til vurdering af smerterne.

Studiepopulationen udgøres af mennesker over 18 år. Der er forskelle i in- og eksklusionskriterier, hvilket kan besværliggøre en direkte sammenligning af resultaterne af studierne og dermed effekten af diclofenac gel. I et af studierne (5) inkluderes forsøgspersoner med POM smerter på VAS > 50 mm hvorimod et andet studie (6) inkluderer fra VAS > 30 mm.

Det kunne være interessant hvis kommende studier havde et objektivi mål for ligament healing med for at undersøge om Diclofenac gel fremmer healing af ligamenter i tillæg til reducere af smerte, ømhed og hævelse af anklen.

I to af studierne (7) (5) er der tale om fysisk aktive personer som oplever en akut skade i forbindelse med deres sport fx. en ankelforstuvning. Ofte rapporteres effekten af diclofenac gel ved at personerne udfylder et spørgeskema hvor de selv vurderer effekten af behandlingen. Man kunne forestille sig at sportsudøvere generelt er i bedre fysisk form samt måske var mere kritiske over for en behandling som ikke have effekt sammenlignet med målpopulationen. Målpopulationen er mennesker som henvender sig til den praktiserende læge med akutte muskelsmerter som er opstået i forbindelse med dagligdagsaktivitet og i noget omfang i forbindelse med sport.

I to af studierne (8) (6) er det tilladt for personerne at tage "nødmedicin" mod smerter i form af paracetamol tabletter samtidig med de bliver behandlet med diclofenac gel. Dermed kan den reelle effekt af diclofenac gel være svær at undersøge præcist. Dette kan give informationsbias i form af en systematisk overvurdering af effekten af diclofenac gel grundet underrapportering af smerte. Forfatterne forsøger at justere for denne mulige informationsbias ved at sætte forskellige kriterier op for hvornår "nødmedicin" må anvendes samt gør brugen af "nødmedicin" ens for alle de undersøgte grupper.

Flere af studierne er sponsoreret af medicinalvirksomheder. Man kunne forestille sig at studier der viser en positiv effekt har større chance for at blive publiceret end negative studier. Publikationsbias vil medføre en overvurdering af effekten. Samtidig er tre af vores fire fundne RCT-studier med samme førsteforfatter, Predel.

En begrænsning i vores opgave er at vi kun har søgt på Pubmed. Desuden har vi kun søgt efter studier på engelsk. Såfremt vi havde udvidet vores søgning til andre databaser, kunne vi formentlig havde fundet flere relevante artikler. Dog er det værd at bemærke at de artikler som benyttes i Cochrane reviewet har vi også fundet via vores søgestreng. Vi har ikke lavet statistiske beregninger.

Økonomisk vil den daglige pris for behandling med diclofenac gel være ca. 39-183 kr., ved behandling 2-4 gange dagligt med påsmøring af 2-4 g. Sammenligneligt for tablet diclofenac er prisen ca. 21-105 kr., hvis man behandler 2-3 gange dagligt med 50-75 mg (max. døgndosis 150 mg). Prisinterval skyldes forskel i pakningsstørrelse og priser er beregnet pr. 6. april 2016.

Konklusion

Ved gennemgang af de inkluderede studier finder vi at diclofenac gel har en god effekt i behandling af akutte muskuloskeletale smerter som skyldes forstuvning, forstrækninger eller overbelastning. Behandlingen reducerer smerte samt forbedre funktionen i forhold til placebo. Desuden har topikalt diclofenac gel kun få, milde og reversible bivirkninger.

Diclofenac gel kan altså være et godt alternativ til peroral NSAID til behandlingen af akutte smerter.

Det kunne være interessant at gennemgå artikler som sammenligner effekten af peroralt NSAID med topikalt diclofenac.

Bilag

Bilag 1: Salg af Voltaren gel (ATC M02AA15) i primær sektoren i perioden 2006-2014

							2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
ATC kode	Varenummer	Lægemiddelnavn	Doseringsform	Styrke	Pakningsstørrelse	Mængde enhed	Solgt mængde (1.000 enheder)								
M02AA15	20048	Voltaren	Gel	11,6 mg/g	100 g	g (præparat)	1.224,10	4.530,40	5.843,30	5.535,60	6.905,00	9.758,90	10.517,70	12.090,70	12.481,10
M02AA15	20292	Voltaren	Gel	11,6 mg/g	50 g	g (præparat)	4.109,60	9.409,30	7.360,00	5.077,70	6.114,20	8.202,00	8.182,70	8.697,60	7.272,20
M02AA15	74169	Voltaren	Gel	11,6 mg/g	10 g	g (præparat)	-	106,2	275,3	217,3	182,2	0,6	-	-	-
M02AA15	123407	Voltaren Emulgel	Gel	11,6 mg/g	100 g	g (præparat)	-	-	-	-	45,2	62,6	-	-	-
M02AA15	148463	Diclofenac "Orifarm"	Gel	11,6 mg/g	50 g	g (præparat)	-	-	-	-	-	-	529,9	755,9	1.274,30
M02AA15	198334	Voltaren	Gel	11,6 mg/g	150 g	g (præparat)	-	-	-	-	-	-	-	-	15,2
M02AA15	418734	Voltaren Emulgel	Gel	11,6 mg/g	50 g	g (præparat)	-	-	-	-	-	-	-	-	17,5
M02AA15	510965	Voltaren Emulgel	Gel	11,6 mg/g	100 g	g (præparat)	-	-	-	-	-	-	-	-	39
M02AA15	559998	Diclofenac "Orifarm"	Gel	11,6 mg/g	100 g	g (præparat)	-	-	-	-	-	-	498,7	866,4	1.265,50
Total mængde (kg)							5.333,70	14.045,90	13.478,60	10.830,60	13.246,60	18.024,10	19.729,00	22.410,60	22.364,80

Bilag 2: Resultater af søgning i PubMed

1: Di Nisio M, Peinemann F, Porreca E, Rutjes AW. Treatment for superficial infusion thrombophlebitis of the upper extremity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 20;11:CD011015. doi: 10.1002/14651858.CD011015.pub2. Review. PubMed PMID: 26588711.

2: Shorstein NH, Liu L, Waxman MD, Herrinton LJ. Comparative Effectiveness of Three Prophylactic Strategies to Prevent Clinical Macular Edema after Phacoemulsification Surgery. *Ophthalmology*. 2015 Dec;122(12):2450-6. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.08.024. Epub 2015 Sep 26. PubMed PMID: 26409728; PubMed Central PMCID: PMC4658259.

3: Derry S, Moore RA, Gaskell H, McIntyre M, Wiffen PJ. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 11;6:CD007402. doi: 10.1002/14651858.CD007402.pub3. Review. PubMed PMID: 26068955.

4: Singla N, Desjardins PJ, Cosca EB, Parulan C, Arriaga A, Poole KC, Batz DM, Chang PD. Delayed-onset muscle soreness: a pilot study to assess analgesic study design features. *Pain*. 2015 Jun;156(6):1036-45. doi: 10.1097/j.pain.000000000000109. PubMed PMID: 25633158; PubMed Central PMCID: PMC4450872.

5: Iwaszkiewicz KS, Hua S. Development of an effective topical liposomal formulation for localized analgesia and anti-inflammatory actions in the Complete Freund's Adjuvant rodent model of acute inflammatory pain. *Pain Physician*. 2014 Nov-Dec;17(6):E719-35. PubMed PMID: 25415787.

6: Agrawal R, Sandhu SK, Sharma I, Kaur IP. Development and evaluation of curcumin-loaded elastic vesicles as an effective topical anti-inflammatory formulation. *AAPS PharmSciTech*. 2015 Apr;16(2):364-74. doi: 10.1208/s12249-014-0232-6. Epub 2014 Oct 16. PubMed PMID: 25319056; PubMed Central PMCID: PMC4370954.

7: Boukhatem MN, Ferhat MA, Kameli A, Saidi F, Kebir HT. Lemon grass (*Cymbopogon citratus*) essential oil as a potent anti-inflammatory and antifungal drugs. *Libyan J Med*. 2014 Sep 19;9:25431. doi: 10.3402/ljm.v9.25431. eCollection 2014. PubMed PMID: 25242268; PubMed Central PMCID: PMC4170112.

8: Petersen L, Bek T. Diameter changes of retinal arterioles during acute hypoxia in vivo are modified by the inhibition of nitric oxide and prostaglandin synthesis. *Curr Eye Res*. 2015 Jul;40(7):737-43. doi: 10.3109/02713683.2014.954676. Epub 2014 Sep 8. PubMed PMID: 25198069.

9: McCarberg B, D'Arcy Y. Options in topical therapies in the management of

patients with acute pain. *Postgrad Med*. 2013 Jul;125(4 Suppl 1):19-24. Review. PubMed PMID: 24547600.

10: Uhl RL, Roberts TT, Papaliadis DN, Mulligan MT, Dubin AH. Management of chronic musculoskeletal pain. *J Am Acad Orthop Surg*. 2014 Feb;22(2):101-10. doi: 10.5435/JAAOS-22-02-101. Review. PubMed PMID: 24486756.

11: Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, McLachlan AJ. Interventions available over the counter and advice for acute low back pain: systematic review and meta-analysis. *J Pain*. 2014 Jan;15(1):2-15. doi: 10.1016/j.jpain.2013.09.016. Epub 2013 Oct 14. Review. PubMed PMID: 24373568.

12: Simon LS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their risk: a story still in development. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S1. doi: 10.1186/ar4173. Epub 2013 Jul 24. PubMed PMID: 24267149; PubMed Central PMCID: PMC3891549.

13: Taintor J, Caldwell F, Almond G. Aseptic tenosynovitis of the carpal flexor sheath caused by rupture of the accessory ligament of the deep digital flexor tendon. *Can Vet J*. 2013 Aug;54(8):765-8. PubMed PMID: 24155477; PubMed Central PMCID: PMC3711165.

14: Predel HG, Giannetti B, Pabst H, Schaefer A, Hug AM, Burnett I. Efficacy and safety of diclofenac diethylamine 1.16% gel in acute neck pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013 Aug 21;14:250. doi: 10.1186/1471-2474-14-250. PubMed PMID: 23964752; PubMed Central PMCID: PMC3847223.

15: Predel HG, Giannetti B, Seigfried B, Novellini R, Menke G. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre study to evaluate the efficacy and safety of diclofenac 4% spray gel in the treatment of acute uncomplicated ankle sprain. *J Int Med Res*. 2013 Aug;41(4):1187-202. doi: 10.1177/0300060513487639. PubMed PMID: 23908551.

16: González de Vega C, Speed C, Wolfarth B, González J. Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: a multicentre, randomised, blinded, controlled and non-inferiority trial. *Int J Clin Pract*. 2013 Oct;67(10):979-89. doi: 10.1111/ijcp.12219. Epub 2013 Jul 25. PubMed PMID: 23889885; PubMed Central PMCID: PMC4231442.

17: de Almeida P, Tomazoni SS, Frigo L, de Carvalho Pde T, Vanin AA, Santos LA, Albuquerque-Pontes GM, De Marchi T, Tairova O, Marcos RL, Lopes-Martins RÁ, Leal-Junior EC. What is the best treatment to decrease pro-inflammatory cytokine release in acute skeletal muscle injury induced by trauma in rats: low-level laser therapy, diclofenac, or cryotherapy? *Lasers Med Sci*. 2014 Mar;29(2):653-8. doi: 10.1007/s10103-013-1377-3. Epub 2013 Jun 30. PubMed PMID: 23812849.

18: Li C, Frangione V, Rovati S, Zheng Q. Diclofenac epolamine medicated plaster in the treatment of minor soft tissue injuries: a multicenter randomized

- controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2013 Sep;29(9):1137-46. doi: 10.1185/03007995.2013.816669. Epub 2013 Jul 3. PubMed PMID: 23777324.
- 19: Mo J, Panichayupakaranant P, Kaewnopparat N, Nitruangjaras A, Reanmongkol W. Topical anti-inflammatory and analgesic activities of standardized pomegranate rind extract in comparison with its marker compound ellagic acid in vivo. *J Ethnopharmacol.* 2013 Jul 30;148(3):901-8. doi: 10.1016/j.jep.2013.05.040. Epub 2013 Jun 3. PubMed PMID: 23743057.
- 20: Argoff CE. Topical analgesics in the management of acute and chronic pain. *Mayo Clin Proc.* 2013 Feb;88(2):195-205. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.11.015. Review. PubMed PMID: 23374622.
- 21: Muniz Ramirez A, Flores Cotera LB, Perez Gutierrez RM. Anti-inflammatory activity of the hexane extract of *Byrsonima crassifolia* seeds in experimental animal models. *Altern Ther Health Med.* 2013 Jan-Feb;19(1):26-36. PubMed PMID: 23341424.
- 22: Staiger C. Comfrey root: from tradition to modern clinical trials. *Wien Med Wochenschr.* 2013 Feb;163(3-4):58-64. doi: 10.1007/s10354-012-0162-4. Epub 2012 Dec 7. Review. PubMed PMID: 23224633; PubMed Central PMCID: PMC3580139.
- 23: de Paiva Carvalho RL, Leal-Junior EC, Petrellis MC, Marcos RL, de Carvalho MH, De Nucci G, Lopes-Martins RA. Effects of low-level laser therapy (LLLT) and diclofenac (topical and intramuscular) as single and combined therapy in experimental model of controlled muscle strain in rats. *Photochem Photobiol.* 2013 Mar-Apr;89(2):508-12. doi: 10.1111/j.1751-1097.2012.01236.x. Epub 2012 Nov 8. PubMed PMID: 22989160.
- 24: Komatsu T, Sakurada T. Comparison of the efficacy and skin permeability of topical NSAID preparations used in Europe. *Eur J Pharm Sci.* 2012 Dec 18;47(5):890-5. doi: 10.1016/j.ejps.2012.08.016. Epub 2012 Sep 15. PubMed PMID: 22985876.
- 25: Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12;9:CD007400. doi: 10.1002/14651858.CD007400.pub2. Review. PubMed PMID: 22972108; PubMed Central PMCID: PMC4160008.
- 26: de Almeida P, Lopes-Martins RÁ, Tomazoni SS, Albuquerque-Pontes GM, Santos LA, Vanin AA, Frigo L, Vieira RP, Albertini R, de Carvalho Pde T, Leal-Junior EC. Low-level laser therapy and sodium diclofenac in acute inflammatory response induced by skeletal muscle trauma: effects in muscle morphology and mRNA gene expression of inflammatory markers. *Photochem Photobiol.* 2013 Mar-Apr;89(2):501-7. doi: 10.1111/j.1751-1097.2012.01232.x. Epub 2012 Oct 9. PubMed PMID: 22937980.
- 27: Predel HG, Hamelsky S, Gold M, Giannetti B. Efficacy and safety of diclofenac

diethylamine 2.32% gel in acute ankle sprain. *Med Sci Sports Exerc.* 2012 Sep;44(9):1629-36. doi: 10.1249/MSS.0b013e318257ed41. PubMed PMID: 22525762.

28: Cavone L, Calosi L, Cinci L, Moroni F, Chiarugi A. Topical mannitol reduces inflammatory edema in a rat model of arthritis. *Pharmacology.* 2012;89(1-2):18-21. doi: 10.1159/000335094. Epub 2012 Jan 10. PubMed PMID: 22236612.

29: Kuehl K, Carr W, Yanchick J, Magelli M, Rovati S. Analgesic efficacy and safety of the diclofenac epolamine topical patch 1.3% (DETP) in minor soft tissue injury. *Int J Sports Med.* 2011 Aug;32(8):635-43. doi: 10.1055/s-0031-1275359. Epub 2011 May 11. PubMed PMID: 21563042.

30: Lionberger DR, Jousselein E, Lanzarotti A, Yanchick J, Magelli M. Diclofenac epolamine topical patch relieves pain associated with ankle sprain. *J Pain Res.* 2011 Mar 7;4:47-53. doi: 10.2147/JPR.S15380. PubMed PMID: 21559350; PubMed Central PMCID: PMC3085263.

31: Gimbel J, Jacobs D, Pixton G, Paterson C. Effectiveness and safety of diclofenac epolamine topical patch 1.3% for the treatment of acute pain due to back strain: an open-label, uncontrolled study. *Phys Sportsmed.* 2011 Feb;39(1):11-8. doi: 10.3810/psm.2011.02.1857. PubMed PMID: 21378482.

32: Taylor RS, Fotopoulos G, Maibach H. Safety profile of topical diclofenac: a meta-analysis of blinded, randomized, controlled trials in musculoskeletal conditions. *Curr Med Res Opin.* 2011 Mar;27(3):605-22. doi: 10.1185/03007995.2010.550606. Epub 2011 Jan 13. Review. PubMed PMID: 21231861.

33: Lionberger DR, Brennan MJ. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain due to soft tissue injury: diclofenac epolamine topical patch. *J Pain Res.* 2010 Nov 10;3:223-33. doi: 10.2147/JPR.S13238. PubMed PMID: 21197326; PubMed Central PMCID: PMC3004639.

34: Lionberger DR, Jousselein E, Yanchick J, Magelli M, Lanzarotti A. Pooled analysis of clinical trial data evaluating the safety and effectiveness of diclofenac epolamine topical patch 1.3% for the treatment of acute ankle sprain. *Open Access J Sports Med.* 2011 Jul 14;2:75-84. doi: 10.2147/OAJSM.S17048. Review. PubMed PMID: 24198574; PubMed Central PMCID: PMC3781886.

35: Dua K, Pabreja K, Ramana MV. Aceclofenac topical dosage forms: in vitro and in vivo characterization. *Acta Pharm.* 2010 Dec;60(4):467-78. doi: 10.2478/v1007-010-0036-5. PubMed PMID: 21169138.

36: Costantino C, Kwarecki J, Samokhin AV, Mautone G, Rovati S. Diclofenac epolamine plus heparin plaster versus diclofenac epolamine plaster in mild to moderate ankle sprain: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre, phase III trial. *Clin Drug Investig.* 2011;31(1):15-26. doi: 10.2165/11585890-000000000-00000. PubMed PMID: 20923251.

- 37: Coudreuse JM, de Vathaire F. Effect of a plaster containing DHEP and heparin in acute ankle sprains with oedema: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study. *Curr Med Res Opin.* 2010 Sep;26(9):2221-8. doi: 10.1185/03007995.2010.508020. PubMed PMID: 20684665.
- 38: McCarberg BH, Argoff CE. Topical diclofenac epolamine patch 1.3% for treatment of acute pain caused by soft tissue injury. *Int J Clin Pract.* 2010 Oct;64(11):1546-53. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02474.x. Review. PubMed PMID: 20666849; PubMed Central PMCID: PMC2984542.
- 39: Kuehl KS. Review of the efficacy and tolerability of the diclofenac epolamine topical patch 1.3% in patients with acute pain due to soft tissue injuries. *Clin Ther.* 2010 Jun;32(6):1001-14. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.06.001. Review. PubMed PMID: 20637956.
- 40: Brewer AR, McCarberg B, Argoff CE. Update on the use of topical NSAIDs for the treatment of soft tissue and musculoskeletal pain: a review of recent data and current treatment options. *Phys Sportsmed.* 2010 Jun;38(2):62-70. doi: 10.3810/psm.2010.06.1784. PubMed PMID: 20631465.
- 41: Yanchick J, Magelli M, Bodie J, Sjogren J, Rovati S. Time to significant pain reduction following DETP application vs placebo for acute soft tissue injuries. *Curr Med Res Opin.* 2010 Aug;26(8):1993-2002. doi: 10.1185/03007995.2010.493099. PubMed PMID: 20575621.
- 42: Massey T, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jun 16;(6):CD007402. doi: 10.1002/14651858.CD007402.pub2. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;6:CD007402. PubMed PMID: 20556778; PubMed Central PMCID: PMC4163964.
- 43: Mueller EA, Kirch W, Reiter S. Extent and time course of pain intensity upon treatment with a topical diclofenac sodium patch versus placebo in acute traumatic injury based on a validated end point: post hoc analysis of a randomized placebo-controlled trial. *Expert Opin Pharmacother.* 2010 Mar;11(4):493-8. doi: 10.1517/14656560903535898. PubMed PMID: 20163263.
- 44: Gokhale NS, Vemuganti GK. Diclofenac-induced acute corneal melt after collagen crosslinking for keratoconus. *Cornea.* 2010 Jan;29(1):117-9. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181a06c31. PubMed PMID: 19907307.
- 45: Hsieh LF, Hong CZ, Chern SH, Chen CC. Efficacy and side effects of diclofenac patch in treatment of patients with myofascial pain syndrome of the upper trapezius. *J Pain Symptom Manage.* 2010 Jan;39(1):116-25. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.05.016. Epub 2009 Oct 12. PubMed PMID: 19822404.
- 46: Savić S, Weber C, Savić MM, Müller-Goymann C. Natural surfactant-based topical vehicles for two model drugs: Influence of different lipophilic excipients on in vitro/in vivo skin performance. *Int J Pharm.* 2009 Nov

3;381(2):220-30. doi: 10.1016/j.ijpharm.2009.07.007. Epub 2009 Jul 16. PubMed PMID: 19616085.

47: Sanna V, Peana AT, Moretti MD. Effect of vehicle on diclofenac sodium permeation from new topical formulations: in vitro and in vivo studies. *Curr Drug Deliv*. 2009 Jan;6(1):93-100. PubMed PMID: 19418961.

48: Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Paquet P, Quatresooz P. Emerging therapies for ionizing radiation-associated skin field carcinogenesis. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Apr;10(5):813-21. doi: 10.1517/14656560902754060 . Review. PubMed PMID: 19351230.

49: Petersen B, Rovati S. Diclofenac epolamine (Flector) patch: evidence for topical activity. *Clin Drug Investig*. 2009;29(1):1-9. doi: 10.2165/0044011-200929010-00001. Review. PubMed PMID: 19067470.

50: Schleining JA, McClure SR, Evans RB, Hyde WG, Wulf LW, Kind AJ. Liposome-based diclofenac for the treatment of inflammation in an acute synovitis model in horses. *J Vet Pharmacol Ther*. 2008 Dec;31(6):554-61. doi: 10.1111/j.1365-2885.2008.00994.x. PubMed PMID: 19000279.

51: 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 Oct;24(10):2967-92. doi: 10.1185/03007990802381364 . Epub 2008 Sep 23. Review. PubMed PMID: 18814824.

52: Zacher J, Altman R, Bellamy N, Brühlmann P, Da Silva J, Huskisson E, Taylor RS. Topical diclofenac and its role in pain and inflammation: an evidence-based review. *Curr Med Res Opin*. 2008 Apr;24(4):925-50. doi: 10.1185/030079908X273066 . Epub 2008 Feb 14. Review. PubMed PMID: 18279583.

53: Cruz R, Quintana-Hau JD, González JR, Tornero-Montaño R, Baiza-Durán LM, Vega L. Effects of an ophthalmic formulation of meloxicam on COX-2 expression, PGE2 release, and cytokine expression in a model of acute ocular inflammation. *Br J Ophthalmol*. 2008 Jan;92(1):120-5. Epub 2007 Oct 25. PubMed PMID: 17962388.

Bilag 3: Oversigt over in- og ekskluderede artikler

Tallene er henvisninger til artikelnumre som angivet på bilag 2 fra PubMed-søgningen.

Ekskluderede artikler:

Omhandler ikke emnet: 1,2,5,6,7,8,13,19,21,22,28,44,46,48,53

Fokus på andet outcome: 24,26,32,35

Artikel ikke tilgængelig: 9

Fokus på kroniske smerter: 10,12,25

Omhandler ikke NSAID gel: 4,11

Studier foretaget på dyr: 17,23,47,50,65

Plaster/patch: 18,20,29,30,31,33,34,36,37,38,39,40,41,43,45,49,51

Ældre udgave af medtaget artikel: 42 (medtagne artikel nr. 3)

Inkluderede artikler: 3,14,15,16,27,52

Bilag 4: Tabel over bivirkninger ved topikalt diclofenac

Infektioner og parasitære sygdomme Meget sjælden (<1/10.000)	Pustuløst udslæt
Immunsystemet Meget sjælden (<1/10.000) Frekvens ikke kendt (kan ikke estimeres fra tilgængelige data)	Overfølsomhed (inklusiv urticaria), angioødem. Anafylakslignende reaktioner.
Luftveje, thorax og mediastinum Meget sjælden (<1/10.000)	Bronkospasm, astma.
Hud og subkutant væv Almindelig (≥1/100 til <1/10) Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100) Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000) Meget sjælden (<1/10.000)	Udslæt, eksem, erytem, dermatit (inklusive kontaktdermatit), pruritus. Rødme, petekkier, allergisk dermatit. Bulløs dermatit. Tørhed, lysoverfølsomheds-reaktioner.
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)	Brændende fornemmelse på applikationsstedet.

Bilag 5: Karakteristika af RCT studierne

Indikation	Første forfatter (år)	Medicin og dosis	Sammenlignende medicin og dosis	Total population, gennemsnitsalder (SD), % mænd	Varighed	Outcomes
Akut ankel forstuvning	Predel (2012)	2,32% Diclofenac Diethylamine Gel, 2 g 2x om dagen eller 3x om dagen	Placebo	242, 32,4 (12,6) år, 78%	8 +/- 1 dag	Reduktion i pain of movement (POM). Smerte i hvile (VAS). Ankel led funktion (Karlsson scoring scale). Pressure pain treshold (ømhed). Hævelse.(injured -uninjured ankles) N-cm2
Akut ankel forstuvning	Gonzáles de Vega (2013)	Traumeel gel, Treumeel creme, Diclofenac gel 1%	Traumeel gel, Treumeel creme, Diclofenac gel 1%	449, 27,7 (6,4) år, 73,3%	6 uger	Ankelsmerte ud fra en 0-100mm Visuel Analog Skala (VAS). Dagligdagsaktiviteter (ADL) underskala af fod og ankel.
Akutte nakkesmerter	Predel (2013)	Diclofenac 1,16% 2 g x 4 dgl.	Placebo gel	72, 33,8 (12,9) år, 50%	5 dage	Reduktion i smerter efter 48 t for Voltaren gel pt. Reduktion i smerter ved bevægelse for Voltaren gel pt. efter 1 t ift. efter 96 t. Reduktion i hvilesmerter ved alle besøg.
Akut ankel forstuvning	Predel (2013)	Diclofenac 4% spray gel x 3 dgl.	Placebo spray gel	232, 29,0 (9,8) år, 54%	14 dage	Reduktion i smerter og hævelse i Diclofenac-gruppen. Hævelse aftager hurtigere og hurtigere tilbagevenden til dagligdags aktiviteter sammenlignet med placebo. Mod slutning af studiet ingen forskel på de to grupper.

Bilag 6: Effektivitet og bivirkninger ved RCT-studierne

Indikation	Første forfatter (år)	Effektivitets fund	Sikkerhedsfund
Akut ankel forstuvning	Predel (2012)	Sammenlignet med placebo viste diclofenac: Smerte ved bevægelse (POM): På dag 5 var faldet i POM med DDEA 2,32% gel to eller tre gange om dagen (49,1 og 49,7mm) det dobbelte af placebogruppen (25,4mm, P<0,001). POM, dag 3 og 8: På begge dage var faldet i POM signifikant større i gruppen med DDEA 2,32% påført 2 eller 3 gange om dagen sammenlignet med placebogruppen (P<0,0001). Smerte i hvile (VAS): På ethvert tidspunkt var der signifikant større fald i smerter i hvile score i gruppen behandlet med 2,32% DDEA gel sammenlignet med placebo (P<0,0001), frasat DDEA 2,32% 2 gange om dagen på dag 3 (p<0,001). Ankel led funktion: På ethvert tidspunkt var der signifikant større forbedring i ankel led funktionen i gruppen behandlet med DDEA 3,32% gel sammenlignet med placebo. Ømhed: faldet i ømhed var ca. dobbelt så stort i gruppen behandlet med DDEA 2,32% gel sammenlignet med placebo på ethvert tidspunkt (p<0,0001). Hævelse (dag 8): Ankel hævelsen hos patienter behandlet med DDEA 2,32% (0,3 cm) var ca. 1/3 af de behandlet med placebo (0,9cm)	Der blev kun rapporteret få bivirkninger og disse var milde til moderate hudlidelser såsom kløe og irritation. Bivirkninger blev rapporteret af 2 patienter (2,5%) i hhv. gruppen med applikation 2 gange og 3 gange om dagen versus 4 patienter i placebogruppen (4,9%)
Akut ankel forstuvning	González de Vega (2013)	Den gennemsnitlige reduktion i VAS skalaen var 60,6 %, 71,1% og 68,9 % i hhv. T-O, T-G og D-G gruppen på dag 7. Der blev rapporteret om total smertefrihed af hhv. 12 (8,5%), 7 (5,9%) og 8 (5,9%) af deltagerene i hver gruppe på dag 7. Den gennemsnitlige forbedring af ankel funktionen målt ved FAAM ADL skala var hhv. 26.2, 26.2, og 25.0 point for T-O, T-G og D-G gruppen på dag 7. Konklusion: Traumeel gel og creme reducerede smerte og forbedrede ankel led funktion lige så godt som diclofenac gel ved akut ankel forstuvning grad I-II.	Der blev kun rapporteret få bivirkninger og disse var milde til moderate
Akutte nakkesmerter	Predel (2013)	Lavere smerteangivelse efter 48 timer for Voltaren gel (19,5 mm) sammenlignet med placebo (56,9 mm). Ændringer fra baseline var 57,77 mm med DDEA (75% reduktion) sammenlignet med 16,9 mm med placebo (23% reduktion). Næste alle DDEA (94,4%) patienter responderede på behandling sammenlignet med 8,3% i placebogruppen. 100% af Voltarengruppen angav behandlingen som god eller fremragende, størrelsen for placebogruppen var 19,4%.	En registrering af hovedpine i placebogruppen.

Akut ankel forstuvning	Predel (2013)	<p>Gennemsnitlig ankelhævelse var signifikant mindre ved behandling med diclofenac sammenlignet med placebo ved V2 (9,7 mm diclofenac, 12,2 mm placebo), V4 (3,6 mm diclofenac, 5,1 mm placebo) og V5 (2,1 mm diclofenac, 3,0 mm placebo). Relativ ankelhævelse fra baseline var signifikant lavere for Diclofenac dog ikke ved V3. Responsraten var signifikant højere i diclofenac gruppen end placebogruppen ved V2 (91,5%) og V3 (82,5%), ingen statistisk signifikant forskel ved V5. Diclofenac havde kliniske fordel over placebo på ITT og PP. Spontan smerte VAS score var lavere i diclofenac gruppen end placebo gruppen ved alle tidspunkter. Ændringer i smertescorift. baseline var signifikant større i diclofenac gruppen end placebo ved V2 (-26,4 mm diclofenac, -18,0 mm placebo) og V3 (-22,9 mm, diclofenac, -28,4 mm placebo). Spontant hvilesmerter var signifikant lavere ved V4 og V5 i diclofenacgruppen. Bevægelsesrelaterede smerter var signifikant lavere i diclofenac gruppen ved V2, V3 og V4, men ingen i V5. Ømhed var signifikant lavere i diclofenacgruppen ved V2.</p>	Få bivirkninger i begge grupper og ingen alvorlige og alle reversible.
------------------------	---------------	---	--

Bilag 7: Tabel med oversigt over randomisering i RCT-studierne

Første forfatter (år)	Hensigtsmæssig metode og randomisering	Tilstrækkelig randomisering	Tab til follow-up/udeblevne	Tab til follow-up > 20%
Predel (2012)	Ja	Ja	Ja	nej
González de Vega (2013)	Ja	Nej. Randomiseringen var dobbeltblindet for T-G og D-G, men enkelt blindet for T-O (konsistensen af gel og creme var forskellige), patienterne var dog ikke klar over hvilken medicin de fik da det var pakket i ens æsker.	Ja	?
Predel (2013)	Ja	Ja	Nej	Nej
Predel (2013)	Ja	?	Ja	Nej

Referenceliste

1. Lægehåndbogen. [Online] [Citeret: 7. april 2016.]
<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/akut-og-foerstehjaelp/tilstande-og-sygdomme/foerstehjaelp/skader/ledskader-akutte/>.
2. World Health Organization (WHO). [Online] [Citeret: 7. april 2016.]
<http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>.
3. produktresume.dk. [Online] [Citeret: 7. april 2016.]
<http://www.produktresume.dk/docushare/dsweb/Get/Document-22606/Voltaren%2C+gel+11%2C6+mg-g.doc>.
4. Dataleverancer og Lægemedelstatistik. [Online] [Citeret: 7. april 2016.]
<http://www.medstat.dk/>.
5. Predel HG, Hamelsky S, Gold M, Giannetti B. Efficacy and safety of diclofenac diethylamine 2.32% gel in acute ankle sprain. 2012.
6. González de Vega C, Speed C, Wolfarth B, González J. Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: a multicentre, randomised, blinded, controlled and non-inferiority trial. 2013.
7. Predel HG, Giannetti B, Pabst H, Schaefer A, Hug AM, Burnett I. Efficacy and safety of diclofenac diethylamine 1.16% gel in acute neck pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. 2013.
8. Predel HG, Giannetti B, Seigfried B, Novellini R, Menke G. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre study to evaluate the efficacy and safety of diclofenac 4% spray gel in the treatment of acute uncomplicated ankle sprain. 2013.
9. Zacher J, Altman R, Bellamy N, Brühlmann P, Da Silva J, Huskisson E, Taylor RS. Topical diclofenac and its role in pain and inflammation: an evidence-based review. 2008.
10. Predel HG, Koll R, Pabst H, et al. Diclofenac patch for topical treatment of acute impact injuries: a randomized, double blind, placebo controlled, multicentre study. 2004.
11. R, Schermer. Topical therapy for sprains of the ankle joint. A double-blind study of the efficacy of diclofenac-diethylammonium in an emulsion-gel. 1991.
12. El-Hadidi T, el-Garf A. Double-blind study comparing the use of Voltaren Emulgel versus regular del during ultrasonic sessions in the treatment of localized traumatic and rheumatic painful conditions. 1991.
13. Derry S, Moore RA, Gaskell H, McIntyre M, Wiffen PJ. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. 2015.
14. Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF). [Online] 14. august 2006. [Citeret: 7. april 2016.]
http://www.irf.dk/dk/anmeldelser/praeparatanmeldelser/arkiv/voltaren_gel_diklofenacciaetylamin.htm.