

Die perkutane Behandlung rheumatischer Erkrankungen mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR)

M. Weber^a, P. Villiger^b, B. A. Michel^c, U. Schlumpf^d, H.-R. Ziswiler^b

Einleitung

Topische nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) werden in phytotherapeutischer Form (z.B. Weidenrinde) seit Menschengedenken eingesetzt, erste wissenschaftliche Daten stammen aus den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts [1]. Die Anzahl der Herstellerfirmen, das Spektrum der Applikationsformen (Crème, Gel, Pflaster, Salbe, Schaum, Spray, Tropfen) und der darin verwendeten Substanzen und nicht zuletzt die Verschreibungen und die ohne Rezept verkauften Packungen haben in den letzten Jahren ständig zugenommen. Das Bedürfnis nach geprüften Therapieprinzipien (Evidence-based Medicine) hat Fragen an dieser alten und offensichtlich von Patientinnen und Patienten geschätzten Behandlungsart aufkommen lassen.

Gewebekonzentrationen

Die direkte Penetration von topisch applizierten NSAR in tieferliegende Gewebe wurde in vielen Arbeiten untersucht, allerdings an mehrheitlich kleinen Probandenzahlen.

Einreiben von Diclofenac an der Hand von 8 Patientinnen mit rheumatoider Arthritis für drei Tage vor Operation ergab höhere Arzneimittelkonzentrationen im Synovialgewebe als im Plasma [2]. Die Konzentration von Diclofenac war signifikant höher in der Synovialflüssigkeit des Diclofenac-behandelten gegenüber dem Placebo-behandelten Knie bei 10 Patienten [3]. Eine neuere Untersuchung an 12 Gesunden ergab eine signifikant höhere Konzentration von Diclofenac im Skelettmuskel als im Plasma ohne Korrelation zwischen Plasmaspiegel und Gewebekonzentration, woraus die Autoren folgern, es handle sich um eine direkte Penetration der Substanz, allerdings mit grosser individueller Variabilität [4]. 8 Patienten wurden vor einer Knieoperation mit Diclofenac-Pflaster für 5 Tage behandelt und erreichten intraoperative Synovialkonzentrationen von 36% der Plasmakonzentration, was die Autoren als Beweis für eine direkte Penetration bis in die Gelenkflüssigkeit betrachteten [5].

Hingegen wurde bei 9 Patientinnen mit rheumatoider Arthritis kein Konzentrationsunterschied im Synovialgewebe zwischen behandeltem und unbehandeltem Knie nach Felbinac-Gel gemessen [6]. Dieselbe Substanz wurde bezüglich topischer oder systemischer Anwendung bei 30 randomisierten Patientinnen geprüft, wobei das Verhältnis der Gewebekonzentrationen zu den Plasmaspiegeln bei den topisch behandelten Patientinnen grösser war als bei den oral behandelten [7].

Ibuprofen-Konzentrationen in Subkutis, Muskulatur und Gelenkkapsel der Knie von 8 mit Gel behandelten Patienten waren höher als gleichzeitig gemessene Plasmakonzentrationen [8]. Dieselbe Substanz war bei 12 Patientinnen nach topischer Applikation in absteigender Konzentration im Fettgewebe, der Gelenkkapsel und der Gelenkflüssigkeit nachweisbar [9]. Eine Studie an 10 Patienten zeigte, dass die Konzentration bei beidseitiger Erkrankung im mit Ibuprofen-Gel behandelten Kniegelenkbereich (Muskel, Subkutis) signifikant höher lag als im kontralateralen unbehandelten ($p < 0,01$); für die Gelenkkapsel war die Differenz nicht signifikant ($p = 0,2$) [10]. Bei 12 Patienten führte topisch appliziertes Ibuprofen verglichen mit 5 systemisch behandelten (2×600 mg) zu keinen signifikanten Unterschieden der Konzentrationen in Plasma, Synovia, Faszie und Muskel, lediglich in der Subkutis führte die topische Applikation zu einer höheren Gewebekonzentration [11].

Die Gewebekonzentrationen nach topischer Applikation von alkoholischer Indometacin-Lösung bei 14 Patienten waren in Haut, Subkutis, Muskulatur und Gelenkkapsel deutlich höher als in der Synovialflüssigkeit und im Plasma [12]. Bei 10 Patienten war die anlässlich einer Knieoperation gemessene Konzentration von Flufenaminsäure nach perkutaner Anwendung in der Synovialschleimhaut am höchsten, gefolgt vom subkutanen Fettgewebe, dem hyalinen Gelenkknorpel, dem Meniskusgewebe und der Synovialflüssigkeit [13].

Für Ketoprofen [14] und Salizylate [15] wurde die direkte Penetration in Haut und Subkutis ebenfalls dokumentiert.

^a Klinik für Rheumatologie und Rehabilitation, Stadtspital Triemli, Zürich

^b Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie/Allergologie, Inselspital Bern

^c Rheumaklinik und Institut für Physikalische Medizin, Universitätsspital Zürich

^d Rheumatologie, Kantonsspital Luzern

Korrespondenz:
Dr. Marcel Weber
Klinik für Rheumatologie und Rehabilitation
Stadtspital Triemli
CH-8063 Zürich

marcel.weber@triemli.stzh.ch

Die Plasmakonzentration verschiedener Substanzen erreicht bei normal dosierter oraler Therapie etwa den 50–100fachen Wert verglichen mit der perkutanen Anwendung [7, 16]. Bei kontinuierlicher Anwendung steigt die Plasmakonzentration bis Tag 5 an; bei einmaliger Applikation nimmt die Plasmakonzentration nach Entfernung eines NSAR-Pflasters noch zu, weshalb vermutet wird, dass die Haut als Reservoir dient [17, 18]. Die grossflächige iontophoretische Applikation ermöglicht Plasmaspiegel, welche eine systemische Wirkung erwarten lassen [19].

Die Hautpenetration verschiedener Substanzen oder verschiedener galenischer Formen wurde nur in wenigen Studien erforscht. Ein Vergleich von Ibuprofen-Gel (wässrig-alkoholische hydrophile Lösung), -Crème (Öl-in-Wasser-Emulsion) und -Salbe (hydrophil) ergab bei 6 Probanden die höchsten Gewebekonzentrationen mit Gel und die niedrigsten mit Salbe [20]. Lokale Faktoren wie Menge der applizierten Substanz, Grösse der Oberfläche, Massageintensität, Hautdicke und Hautbeschaffenheit (Hautläsionen) spielen vermutlich eine zusätzliche Rolle.

Die genannten Arbeiten illustrieren, dass NSAR perkutan aufgenommen werden und in relevanter Konzentration das benachbarte Gewebe erreichen. In der Kniegelenkflüssigkeit werden nach perkutaner Applikation deutlich tiefere Wirkstoff-Konzentrationen als nach oraler Verabreichung gemessen. Wie relevant dieser Unterschied für die klinische Wirkung tatsächlich ist, bleibt unbeantwortet.

Plazebo-kontrollierte klinische Studien bei Gonarthrose

In einer randomisierten doppelblinden Studie mit 155 Gonarthrose-Patienten wurde Diclofenac-Pflaster (n = 78) mit Plazebo (n = 77) verglichen; mit Diclofenac wurde bei gleicher Verträglichkeit eine signifikant bessere Wirkung gemessen (visuell analoge Skala, Patientenmeinung, Arztmeinung, nächtliches Erwachen, Reservemedikation) [21]. 59 Patienten berichteten nach zwei Wochen Diclofenac/Hyaluronsäure-Applikation über eine signifikant bessere Schmerzverminderung als 60 plazebo-

behandelte Kontrollpatienten (p = 0,057); alle 119 Patienten nahmen bereits langdauernd NSAR wegen Arthrose [22]. Keinen Unterschied zeigte eine Studie, die Trolamin-Salicylat mit Plazebo bei 25 Patientinnen mit Kniearthrose verglich [23].

Zusammengefasst finden wir in der Literatur Hinweise für einen symptomatisch günstigen Effekt von topischen NSAR bei Gonarthrose, jedoch fehlen aussagekräftige Studien.

Plazebo-kontrollierte klinische Studien bei weichteilrheumatischen Beschwerden

Nach Sprunggelenk-Distorsion bei 30 Sportstudenten war die Schwellung unter Etofenaamat doppelblind verglichen mit Plazebo signifikant schneller rückläufig [24]. Von 281 entweder mit Felbinac-Gel oder mit Plazebo doppelblind behandelten Patienten mit Weichteilschmerzen gaben 50% versus 29% (p = 0,001) eine gute Wirkung an [25]. Weitere Studien bei Sprunggelenk-Distorsionen [26, 27], Schulterschmerz [28], Epikondylitis und Tendinitis [29] und Weichteilschmerzen [30, 31] ergaben signifikant bessere Resultate bei der mit lokalen NSAR behandelten Gruppe gegenüber Plazebo. Zusammengefasst belegen mehrere Studien die Wirksamkeit von topischen NSAR bei lokalisierten weichteilrheumatischen Erkrankungen.

Klinische Studien mit perkutaner versus oraler Applikation von NSAR

290 Gonarthrose-Patienten wurden entweder mit Eltenac-Gel, mit oralem Diclofenac oder mit Plazebo behandelt, wonach sich die drei Gruppen in der visuell analogen Skala und im Lequesne-Index nicht signifikant unterschieden; eine Subgruppen-Analyse mit den Patienten, deren Schmerzwert über dem Mittel lag, ergab ein besseres Abschneiden der beiden Verumgruppen verglichen mit der Plazebo-Gruppe [32]. 321 Patienten mit aktivierter Fingergel-

Tabelle 1. Indikationen für topische NSAR.

Lokalisierte weichteilrheumatische Beschwerden: Tendinitis, Bursitis, Periarthropathie
Traumatische Weichteilschmerzen: Distorsion, Sehnen-, Muskel-, Bänderverletzung
Arthrosen: Fingergelenkpolyarthrose, Arthrose hautnah gelegener (mittelgrosser) Gelenke, Periarthropathie bei Arthrosen

lenkarthrose wurden für drei Wochen unter Double-dummy-Bedingungen mit 4×10 cm Diclofenac-Emulgel oder 3×400 mg Ibuprofen-Tabletten täglich behandelt; die Wirkung war in beiden Gruppen vergleichbar (Tendenz zugunsten der topischen Form), 2 (Gel) versus 13 (Tabletten) Patienten brachen die Studie vorzeitig ab [33].

Metaanalyse

In einer systematischen Übersicht wurden 86 Studien mit 10 160 Patienten beschrieben; die Autoren kamen zum Schluss, dass topische NSAR für akute und chronische Schmerzen wirksam und insgesamt nicht nebenwirkungsreicher als Placebo seien [34]. Ein Antwortbrief hob allerdings die oft geringe Studienqualität (schwache Methodologie, geringe Patientenzahl, kurze Studiendauer), die Heterogenität der Studien und die Möglichkeit der Beeinflussung durch die Sponsorfirma (beispielsweise durch Unterdrückung von negativen Studien) hervor [35].

Nebenwirkungen

Kutane Nebenwirkungen treten in 1–2% der Behandelten auf [36], übrige Nebenwirkungen sind äusserst selten und vergleichbar mit Pla-

zebo. Insbesondere ergab sich keine Assoziation von topischen NSAR mit oberen Gastrointestinalblutungen und -perforationen in einer Fall-Kontroll-Studie mit 1103 Patienten [37]. Ein Fall eines akuten Nierenversagens bei polyzystischen Nieren mit einem Kreatinin-Wert von 360 µmol/l und einem Anstieg auf 673 µmol/l nach fünftägiger Behandlung mit zweimal täglich topischem Ketoprofen wurde kürzlich beschrieben [38]. Aus Sicht des Nebenwirkungsprofils ist die perkutane Applikation von NSAR der systemischen Gabe überlegen.

Einsatz bei älteren Leuten und bei Kindern

Aufgrund der geringen Nebenwirkungen ist bei diesen Bevölkerungsgruppen der Einsatz von topischen NSAR als Ersatz für systemische NSAR besonders empfehlenswert, wobei für Kinder die Praktikabilität und für ältere Leute die Hautbeschaffenheit beachtet werden müssen.

Praktische Aspekte: Fertigprodukte, Preise, subjektives Empfinden

Unterschiedliche Wirkungen verschiedener galenischer Formen (Crème, Gel, Pflaster, Salbe, Schaum, Spray, Tropfen) sind nicht belegt. Tendenziell kann erwartet werden, dass Hydrophilie (Gel besser als Crème oder Salbe) [20] und okklusive Bedingungen (Pflaster) sowie zusätzliche Penetrationsförderung durch Sonophorese [39, 40] und Iontophorese [19] günstig wirken, doch fehlen einschlägige Studien dazu. Bei der Wahl der Galenik spielt das Empfinden der behandelten Person eine wichtige Rolle und soll mit ihr besprochen werden. Natürlich bestehen auch preisliche Differenzen, die bei der Berücksichtigung eines Präparates zu beachten sind.

Die riesige Zahl der ohne Verschreibung verkauften Packungen bezeugt, dass topische NSAR von den Patientinnen und Patienten geschätzt werden. Die direkte Form der Zuwendung und Beschäftigung mit dem schmerzhaften Körperteil gepaart mit der positiven Erwartungshaltung seitens der Patientinnen und Patienten werden in ihrer Wirkung auf den Heilungsverlauf durch die zusammengefassten Studien nur ungenügend abgebildet. Gerade diese Effekte sind jedoch Hauptargumente für den grosszügigen Einsatz einer Therapieform, die auch streng wissenschaftlichen Kriterien vergleichsweise gut standhält.

Quintessenz

- Randomisierte doppelblinde Studien belegen die klinische Wirksamkeit topischer NSAR bei weichteilrheumatischen Symptomen (insbesondere Tendinitis).
- Die symptomatische Behandlung der Fingergelenkpolyarthrose stellt eine gute Indikation für topische NSAR dar.
- Lokale Hautreaktionen sind unter lokaler NSAR-Applikation gleich häufig wie unter Placebo-Applikation auf der Haut. Systemische Nebenwirkungen, insbesondere die bei systemischen NSAR bekannten Wirkungen auf die Magenschleimhaut und die Nieren, werden bei topischen NSAR nicht beobachtet.
- Bei älteren Leuten und bei Kindern ist der Einsatz von topischen NSAR als Ersatz für systemische NSAR besonders empfohlen, da die Nebenwirkungen der systemischen NSAR gerade bei diesen Bevölkerungsgruppen lebensbedrohlich sein können.
- Die Möglichkeit der Selbstbehandlung gepaart mit einer positiven Erwartungshaltung und dadurch günstiger Wirkung auf den Umgang mit einer Krankheit (Coping) werden durch unsere streng wissenschaftlich gewichtete Betrachtung ungenügend abgebildet. Sie stellen jedoch ein wichtiges Argument für den freizügigen Einsatz topischer NSAR dar.

Literatur

- 1 Rujahn CA, Wirthe S. The degree of percutaneous absorption of salicylic acid and its salts and esters from preparations sold for the treatment of arthritis. *J Arch Exp Pathol Pharmacol* 1937;175:26.
- 2 Riess W, Schmid K, Botta L, Kobayashi K, Moppert J, Schneider W, et al. Die perkutane Resorption von Diclofenac. *Arzneimittelforschung* 1986;36:1092-6.
- 3 Radermacher J, Jentsch D, Scholl MA, Lustinetz T, Frölich JC. Diclofenac concentrations in synovial fluid and plasma after cutaneous application in inflammatory and degenerative joint disease. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31:537-41.
- 4 Müller M, Rastelli C, Ferri P, Jansen B, Breiteneder H, Eichler HG. Transdermal penetration of diclofenac after multiple epicutaneous administration. *J Rheumatol* 1998;25:1833-6.
- 5 Galacchi G, Marcolongo R. Pharmacokinetics of diclofenac hydroxyethylpyrrolidine (DHEP) plasters in patients with monolateral knee joint effusion. *Drug Exp Clin Res* 1993;19:97-100.
- 6 Dawson M, McGee CM, Vine JH, Nash P, Watson TR, Brooks PM. The disposition of biphenylacetic acid following topical application. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;33:639-42.
- 7 Bolten W, Salzmann G, Goldmann R, Miehle K. Plasma- und Gewebekonzentrationen von Biphenyl-essigsäure nach einwöchiger oraler Fenbufenmedikation bzw. topischer Anwendung von Felbinac-Gel am Kniegelenk. *Z Rheumatol* 1989;48:317-22.
- 8 Berner G, Engels B, Vögtle-Junkert U. Perkutane Ibuprofen-Therapie mit Trauma-Dolgit Gel. *Med Welt* 1989;40:1024-7.
- 9 Chlud K, Berner G, Wagener HH. Ibuprofenkonzentrationen in subkutanem Fettgewebe, Gelenkkapsel und Synovialflüssigkeit nach perkutaner Anwendung. *Therapiewoche* 1985;35:2872-6.
- 10 Vögtle-Junkert U, Peters H, Berner G, Wagener HH. Spezielle Untersuchungen zur perkutanen Kinetik von Ibuprofen. *Akt Rheumatol* 1990;15:56-62.
- 11 Dominkus M, Nicolakis M, Kotz R, Wilkinson FE, Kaiser RR, Chlud K. Comparison of tissue and plasma levels of ibuprofen after oral and topical administration. *Arzneimittelforschung* 1996;46:1138-43.
- 12 Zacher J, Dittrich P, Wessinghage D, Kukovetz WR. Indometacinkonzentration in Blut, Synovia, Synovialis sowie Haut, Unterhautfettgewebe und Muskulatur nach mehrmaliger kutaner Applikation einer alkoholischen Indometacinlösung. *Akt Rheumatol* 1986;11:104-7.
- 13 Nowack H, Eckenberger HP. Nachweis von kutan applizierter Flufenaminsäure im Innenraum des Kniegelenkes. *Arzneimittelforschung* 1986;36:1550-2.
- 14 Rolf C, Engström B, Beauchard C, Jacobs LD, Le Liboux A. Intra-articular absorption and distribution of ketoprofen after topical plaster application and oral intake in 100 patients undergoing knee arthroscopy. *Rheumatology* 1999;38:564-7.
- 15 Cross SE, Anderson C, Thompson MJ, Roberts MS. Is there tissue penetration after application of topical salicylate formulations? *Lancet* 1997;350:636.
- 16 Dell HD. Pharmakokinetik der perkutanen Therapie. *Swiss Med* 1989;11:12-20.
- 17 Taburet AM, Singlas E, Glass RC, Thomas F, Leutenegger E. Pharmacokinetic comparison of oral and local action transcutaneous flurbiprofen in healthy volunteers. *J Clin Pharm Ther* 1995;20:101-7.
- 18 Van den Ouweland FA, Eenhoorn PC, Tan Y, Gribnau FWJ. Transcutaneous absorption of naproxen gel. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:209-11.
- 19 Pratzel H, Machens R, Dittrich P. Iontophorese zur forcierten Hautresorption von Indometacin und Salicylsäure. *Z Rheumatol* 1986;45:74-8.
- 20 Seth PL. Percutaneous absorption of ibuprofen from different formulations. *Arzneimittelforschung* 1993;43:919-21.
- 21 Dreiser RL, Tisne-Camus M. DHEP plasters as a topical treatment of knee osteoarthritis – a double-blind placebo-controlled study. *Drugs Exp Clin Res* 1993;19:121-7.
- 22 Roth SH. A controlled clinical investigation of 3% diclofenac / 2,5% sodium hyaluronate topical gel in treatment of uncontrolled pain in chronic oral NSAID users with osteoarthritis. *Int J Tissue React* 1995;17:129-32.
- 23 Algozzine GJ, Stein GH, Doering PL, Araujo OE, Akin KC. Trolamine salicylate cream in osteoarthritis of the knee. *JAMA* 1982;247:1311-3.
- 24 Waterloh E, Groth KH. Erfahrungen mit einem Etofenamat-Gel bei Sportverletzungen. *Arzneimittelforschung* 1977;27:1355-7.
- 25 Bolten W. Felbinac-Gel zur Behandlung lokalisierter extraartikulärer rheumatologischer Beschwerden – eine multizentrische, placebokontrollierte, randomisierte Studie. *Z Rheumatol* 1991;50:109-13.
- 26 Diebschlag W, Nocker W, Bullingham R. A double-blind study of the efficacy of topical ketorolac tromethamine gel in the treatment of ankle sprain, in comparison to placebo and etofenamate. *J Clin Pharmacol* 1990;30:82-9.
- 27 Dreiser RL, Roche R, DeSahb R, Thomas F, Leutenegger E. Flurbiprofen local action transcutaneous (LAT): clinical evaluation in the treatment of acute ankle sprains. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1994;14:9-13.
- 28 Ginsberg F, Famey JP. Double-blind, randomized crossover study of the percutaneous efficacy and tolerability of a topical indomethacin spray versus placebo in the treatment of tendinitis. *J Int Med Res* 1991;19:131-6.
- 29 Primbs P, Tomasi MM. Ergebnisse einer Doppelblind-Studie mit Indocid-Gel vs. Placebo. *Fortschr Med* 1983;101:242-4.
- 30 McLatchie GR, McDonald M, Lawrence GF, Rogmans D, Lisai P, Hibberd M. Soft tissue trauma: a randomised controlled trial of the topical application of felbinac, a new NSAID. *Br J Clin Pract* 1989;43:277-80.
- 31 Poul J, West J, Buchanan N, Graham R. Local action transcutaneous flurbiprofen in the treatment of soft tissue rheumatism. *Br J Rheumatol* 1993;32:1000-3.
- 32 Sandelin J, Harilainen A, Crone H, Hamberg P, Forsskahl B, Tamelander G. Local NSAID gel (eltenac) in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol* 1997;26:287-92.
- 33 Zacher J, Burger KJ, Färber L, Gräve M, Abberger H, Bertsch K. Topisches Diclofenac-Emulgel versus orales Ibuprofen in der Therapie der aktivierten Arthrose der Fingergelenke (Heberden- und/oder Bouchard-Arthrose). *Akt Rheumatol* 2001;26:7-14.
- 34 Moore RA, Tramèr MR, Carroll D, Wiffen PJ, McQuay HJ. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 1998;316:333-8.
- 35 Duerden M, Barton S, Johnstone E, MacLean K, Underhill J, Walley T. Topical NSAIDs are better than placebo. *BMJ* 1998;317:280-1.
- 36 Mucha C. Perkutane Applikation von Diclofenac – eine multizentrische Studie aus Klinik und Praxis. *Med Welt* 1987;38:1206-9.
- 37 Evans JMM, McMahon AD, McGilchrist MM, White G, Murray FE, McDevitt DG, MacDonald TM. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs and admission to hospital for upper gastrointestinal bleeding and perforation: a record linkage case-control study. *BMJ* 1995;311:22-6.
- 38 Krummel T, Dimitrov Y, Moulin B, Hannedouche T. Acute renal failure induced by topical ketoprofen. *BMJ* 2000;320:93.
- 39 Benson HAE, McElnay JC. Topical non-steroidal anti-inflammatory products as ultrasound couplants: their potential in phonophoresis. *Physiotherapy* 1994;80:74-6.
- 40 Kröling P, Smolenski U, Schwark M, Schreiber U. Phonophoresis: Überblick über neuere Studien zu Wirkungen und Wirkungsmechanismen. *Phys Rehab Kur Med* 1998;8:184-91.