

# Wirksamkeit und Sicherheit topisch applizierter NSAR bei Arthrose

## Zusammenfassung

Derzeit empfehlen eine Reihe nationaler und internationaler Leitlinien die topische Applikation nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAR) als eine frühe Option zur Therapie symptomatischer Beschwerden bei Arthrose. Pharmakokinetische Daten belegen eine Anreicherung von NSAR in intraartikulären Strukturen, die zum Arthroseschmerz beitragen. Eine kürzlich publizierte Netzwerkmetaanalyse (NMA) ergab, dass Diclofenac-Pflaster (Standardized Mean Difference (SMD)  $-0,81$ ; 95 % Konfidenzintervall [CI]  $-1,12, -0,52$ ) im Vergleich zu Placebo am stärksten analgetisch wirken, gefolgt von u. a. Ibuprofen, Piroxicam, Diclofenac-Gel und Ketoprofen. Zudem ergab die neue NMA für Piroxicam die stärkste funktionsverbessernde Wirkung (SMD  $-1,04$ ; 95 % CI  $-1,60, -0,48$ ), gefolgt von u. a. Ibuprofen, Diclofenac-Pflaster, Diclofenac-Lösung bzw. -Gel und Ketoprofen. Aktuelle Metaanalysen zeigen, dass systemische Nebenwirkungen nach topischer Applikation von NSAR nicht signifikant häufiger als nach Placebo auftreten, wobei lokale Nebenwirkungen vor allem als Hautirritationen (z. B. Trockenheit, Kontaktdermatitis, Juckreiz, selten Photodermatitis bei Ketoprofen) beobachtet wurden. Ein Therapieversuch mit topischen NSAR ist angesichts der neuen Metaanalysen gut begründbar.

Topisch applizierte nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) werden in einer Reihe aktueller nationaler und internationaler Leitlinien als eine frühe Option empfohlen, geringfügige bis moderate Gelenkschmerzen infolge einer Arthrose zu therapieren (1–3). Topische NSAR gelten als eine einfache und effektive Möglichkeit, das Risiko insbesondere von gastrointestinalen Nebenwirkungen wie z. B. Übelkeit, Sodbrennen, Magenschmerzen und Ulzera zu senken. Unter der Vorstellung, einen anatomisch begrenzt auftretenden Schmerz lokal zu behandeln und somit auch unerwünschte systemische Wirkungen zu vermeiden, fragen Patienten unabhängig von den Leitlinienempfehlungen selbst nach topischen NSAR. Hierbei sind sie teilweise auch bereit, die von der gesetzlichen Krankenkasse nicht erstatteten Kosten selbst zu tragen. Daher stellt sich die Frage, welche Aussagen die derzeitige Studienlage zu Wirksamkeit und Sicherheit topisch applizierter NSAR bei Arthrose erlaubt.

## Pharmakokinetik

Eine ausreichende Diffusion des Wirkstoffs durch die Haut ist Voraussetzung für eine Wirkung nach topischer Applikation. Hierbei stellt insbesondere die Hornschicht (Stratum corneum) der Epidermis mit ihrem hohen Lipid- und geringen Wassergehalt die wichtigste Barriere dar. Die individuellen Unterschiede in der Hautbeschaffenheit der Patienten beeinflussen somit auch die lokale Wirkstoffkonzentration. Nach epidermaler Diffusion muss sich das NSAR, z. B. Diclofenac, Ibuprofen oder Ketoprofen, dann in ausreichender Konzentration in den schmerzenden synovialen Strukturen wie Subcutis, Muskulatur, Gelenkkapsel, Synovia, Sehnen bzw. Kreuzbänder anreichern. Die tatsächlich an den schmerzverursachenden Strukturen erreichbaren Mengen hängen somit auch von der Konzentration der Zubereitung, der Rezepturgrundlage, der Dosierung sowie der chemischen Struktur der Substanz ab.

Steinmeyer, J.

## Literatur

- 1 Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie: S2k-Leitlinie Gonarthrose: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/033-004.html> (letzter Zugriff: 6. Juni 2020). AWMF Registernummer 033-004; Stand 30. November 2017.
- 2 Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE et al.: OARSİ guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2019; 27: 1578-1589.
- 3 Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC et al.: 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72: 220-233.

So konnte beispielsweise in einer klinischen Studie mit 39 Patienten, die drei Tage lang zwei- bzw. dreimal täglich ein Diclofenac-Sprühgel 4 % erhielten, die intraartikuläre Konzentration des Wirkstoffs bestimmt werden (4). Hierzu wurde Diclofenac im Synovialgewebe, in der Synovialflüssigkeit und im Blutplasma innerhalb von acht Stunden nach der letzten Applikation gemessen, wobei innerhalb dieses Zeitraums die Patienten eine Knieendoprothese erhielten. Interessanterweise wurde eine 10- bis 20-fach erhöhte Konzentration von Diclofenac im Synovialgewebe (Median: 36,2 ng/g bzw. 42,8 ng/g) verglichen mit Synovialflüssigkeit und Blutplasma gemessen (4).

Auch für topisch appliziertes Ketoprofen liegen mittlerweile pharmakokinetische Daten vor (5). So wurde beispielsweise nach ein- oder mehrmaliger Applikation von Pflastern mit 30 mg Ketoprofen im Vergleich zur einmaligen oralen Applikation von 50 mg Ketoprofen im Meniskus (mediane maximale Konzentration ( $C_{max}$ ): 349,3 ng/g versus 85,7 ng/g) und Knorpel (568,9 ng/g versus 83,5 ng/g) deutlich höhere, im synovialen Gewebe (56,7 ng/g versus 363,9 ng/g), Plasma (18,7 ng/ml versus 2595,3 ng/ml) und Synovialflüssigkeit (12,8 ng/ml versus 353,8 ng/ml) deutlich geringere maximal erreichte Konzentrationen gefunden. Die minimale Konzentration eines NSAR im Gewebe, die noch eine antiinflammatorische Wirkung entfaltet, ist derzeit jedoch nicht bekannt.

Neben einer ausreichend hohen Konzentration des NSAR am Wirkort spielt wahrscheinlich auch ein physiotherapeutischer und psychologischer Effekt durch das Einreiben eine Rolle. Um geringere systemische Nebenwirkungen zu induzieren, sind erheblich niedrigere Plasmaspiegel nach topischer Applikation im Vergleich zur oralen Therapie notwendig. Die Angaben in der Literatur für Ibuprofen-Gel oder -Pflaster sowie für Diclofenac-Pflaster liegen im Bereich von 0,4–2,2 % der maximalen Plasma- bzw. Serumkonzentration nach oraler Gabe (6;7).

### Nebenwirkungen topischer NSAR

Ein neues kürzlich publiziertes, umfangreiches systematisches Review mit Metaanalyse untersuchte das Nebenwirkungsprofil von topisch applizierten NSAR bei Patienten mit meist Gonarthrosen (8). Aus 1209 identifizierten Berichten wurden 25 randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien für das systematische Review und davon 19 für die Metaanalysen eingeschlossen. Zusätzlich wurden die Autoren oder Sponsoren der zugrundeliegenden Studien kontaktiert, um einen Bericht über alle beobachteten Nebenwirkungen zu erhalten. Die topische Applikation von NSAR (z. B. Diclofenac, Ketoprofen, Ibuprofen) erhöhte zwar um 16 % die Wahrscheinlichkeit, insgesamt mehr Nebenwirkungen (Odds Ratio [OR] 1,16; 95% Konfidenzintervall [CI] 1,04–1,29) zu erleiden. Jedoch war die Wahrscheinlichkeit nicht erhöht, eine der als primären Endpunkt definierten organbezogenen Nebenwirkungen zu erleben. Dies traf beispielsweise für gastrointestinale (OR 0,96; 95 % CI 0,73–1,27), vaskuläre (OR 1,21; 95 % CI 0,72–2,03) oder kardiale Nebenwirkung (OR 2,26; 95 % CI 0,86–5,94) nach topischer Applikation eines NSAR zu. Die nicht signifikant häufiger auftretenden kardialen Nebenwirkungen von topisch applizierten NSAR (Ausnahme: topisches Ibuprofen) werden von den Autoren des Reviews nicht als besonders besorgniserregend betrachtet, da sie einige Studien fanden, in denen keine kardialen Nebenwirkungen beobachtet wurden. Dies spiegelt sich zudem in der großen Spannweite des Konfidenzintervalls wieder (8).

4 Efe T, Sagnak E, Roessler PP et al.: Penetration of topical diclofenac sodium 4 % spray gel into the synovial tissue and synovial fluid of the knee: a randomised clinical trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2014; 22: 345-350.

5 Rolf C, Engström B, Beauchard C et al.: Intra-articular absorption and distribution of ketoprofen after topical plaster application and oral intake in 100 patients undergoing knee arthroscopy. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 564-567.

6 McPherson ML, Cimino NM: Topical NSAID formulations. *Pain Med* 2013; 14 Suppl 1: S35-39.

7 Lewis F, Connolly MP, Bhatt A: A Pharmacokinetic study of an ibuprofen topical patch in healthy male and female adult volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2018; 7: 684-691.

8 Honvo G, Leclercq V, Geerinck A et al.: Safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging* 2019; 36: 45-64.

In den acht Studien des selben Reviews (8), in denen topisch appliziertes Diclofenac versus Placebo untersucht wurde, fand sich eine nahezu zweifach erhöhte Absetzrate nach Diclofenac-Gabe (OR 2,00; 95 % CI 1,27–3,14), die auf die tendenziell häufiger auftretenden Nebenwirkungen an der Haut und Subcutis (z. B. Trockenheit, Kontaktdermatitis, Juckreiz) zurückgeführt wurden (OR 1,73; 95 % CI 0,96–3,10). Möglicherweise tragen neben dem NSAR auch produktspezifische Komponenten zu den unerwünschten Hautwirkungen bei. Auch für Ketoprofen fand sich eine Tendenz für eine leicht erhöhte Absetzrate (OR 1,37; 95 % CI 0,99–1,89) aufgrund von Nebenwirkungen, wobei Nebenwirkungen an der Haut (OR 1,02; 95 % CI 0,83–1,25) nicht vermehrt auftraten (8). Jedoch ist Ketoprofen dafür bekannt, Photodermatitiden – wenn auch selten – auszulösen. Deshalb muss die Fach- und Gebrauchsinformation von topischem Ketoprofen einen entsprechenden Warnhinweis tragen, starkes Sonnen- und UV-Licht zu meiden. Für Ibuprofen konnten im Review nur drei Studien ausgewertet werden, wobei sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Ibuprofen und Placebo hinsichtlich organbezogener (z. B. gastro-intestinaler, vaskulärer oder kardialer) sowie hinsichtlich schwerwiegender Nebenwirkungen feststellen ließ (8). Angesichts der geringen Anzahl an Studien über topisch appliziertes Ibuprofen sind weitere Studien notwendig, um das Sicherheitsprofil von Ibuprofen besser abschätzen zu können. Auch wurden keine Studien mit topischem Diclofenac und Dimethylsulfoxid (DMSO) als Penetrationsvermittler aufgrund nicht adäquater Daten in das Review eingeschlossen. Die Dauer der eingeschlossenen Studien betrug maximal zwölf Wochen, sodass das langfristige Sicherheitsprofil topischer applizierter NSAR nicht untersucht wurde (8). Jedoch wird eine ein- bis dreiwöchige Anwendung in Abhängigkeit von den Symptomen und Grunderkrankungen in den Fachinformationen empfohlen.

### Analgetische und funktionsverbessernde Wirkung topischer NSAR

Ein im Jahr 2017 publiziertes Cochrane-Review zeigte bereits für einige topisch applizierbare Diclofenac- und Ketoprofen-haltige Präparate eine gute Evidenz für eine analgetische Wirkung bei akuten Schmerzen infolge von Verstauchungen und Verspannungen, jedoch nur eine begrenzte Wirksamkeit bei Hand- und Kniearthrose (9). Dieses Cochrane-Review untersuchte NSAR bei muskuloskelettalen Schmerzen und war somit weder spezifisch auf Arthrose fokussiert noch ausgelegt, um die relative Wirksamkeit topisch applizierter NSAR untereinander zu vergleichen (9).

Netzwerkmetaanalysen (NMA) stellen ein praxisrelevantes, ressourcenschonendes und elegantes statistisches Verfahren dar, um die Effekte mehrerer Therapieverfahren miteinander zu vergleichen, selbst wenn diese nicht direkt in Studien miteinander verglichen wurden. Ein kürzlich publiziertes systematisches Review mit erstmalig durchgeführter NMA von topisch applizierten NSAR analysierte 43 Studien, davon 36 randomisierte und kontrollierte Studien mit 7900 Patienten und sieben Beobachtungsstudien mit 218.074 Patienten (10). Insgesamt zwölf topische NSAR-Präparate einschließlich Ibuprofen, Diclofenac-Pflaster, -Gel oder -Lösung, Ketoprofen, Eltenac, Nimesulid, Indomethacin, Etoricoxib, Piroxicam, Salicylate und Placebo wurden bei Arthrosepatienten untersucht.

Die NMA ergab, dass Diclofenac-Pflaster (Standardisierte Mittelwertsdifferenz, engl. Standardized Mean Difference (SMD)  $-0,81$ ; 95 % CI  $-1,12$ ,  $-0,52$ ) im Vergleich zu Placebo am stärksten analgetisch wirkten, gefolgt von z. B. Ibuprofen (SMD  $-0,68$ ; 95 %

9 Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA et al.: Topical analgesics for acute and chronic pain in adults - an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database Syst Rev 2017; Issue 5: CD008609.

10 Zeng C, Wei J, Persson MSM et al.: Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. Br J Sports Med 2018; 52: 642-650.

CI  $-0,98, -0,38$ ), Piroxicam (SMD  $-0,50$ ; 95 % CI  $-0,89, -0,11$ ), Diclofenac-Gel (SMD  $-0,30$ ; 95 % CI  $-0,44, -0,17$ ), Diclofenac-Lösung (SMD  $-0,29$ ; 95 % CI  $-0,44, -0,14$ ) und Ketoprofen (SMD  $-0,09$ ; 95 % CI  $-0,25, 0,04$ ) (10). Obwohl es unterschiedliche Bewertungen für den SMD gibt (11), kann als Richtwert ein SMD von 0,2 als kleine, von 0,5 als mittlere und von  $> 0,8$  als große Effektstärke einer Therapie interpretiert werden. Interessanterweise untersuchte eine Studie die Wirkung von Diclofenac-Gel bei Handarthrose (SMD  $-0,20$ ; 95 % CI  $-0,40, 0,00$ ). Sofern die kommerziell geförderten 17 Studien ausgeschlossen wurden, blieb nur noch das Diclofenac-Pflaster mit einer statistisch signifikanten analgetischen Wirkung (SMD  $-0,82$ ; 95 % CI  $-1,65, -0,03$ ) übrig (10).

Als sekundärer Endpunkt diente die Verbesserung der Gelenkfunktionen, die häufig mit dem WOMAC-Score ermittelt wurde. Die NMA ergab für Piroxicam die stärkste funktionsverbessernde Wirkung (SMD  $-1,04$ ; 95 % CI  $-1,60, -0,48$ ), gefolgt von z. B. Ibuprofen (SMD  $-0,74$ ; 95 % CI  $-1,12, -0,36$ ), Diclofenac-Pflaster (SMD  $-0,56$ ; 95 % CI  $-0,97, -0,15$ ), Diclofenac-Lösung (SMD  $-0,33$ ; 95 % CI  $-0,57, -0,10$ ), Diclofenac-Gel (SMD  $-0,22$ ; 95 % CI  $-0,41, 0,00$ ) und Ketoprofen (SMD  $-0,19$ ; 95 % CI  $-0,45, 0,02$ ) (10). Nur eine Studie untersuchte die Wirkung von Diclofenac-Gel bei Handarthrose (SMD  $-0,26$ ; 95 % CI  $-0,46, -0,06$ ). Sofern die kommerziell gesponserten 16 Studien ausgeschlossen wurden, konnte keine Überlegenheit irgendeiner topischen NSAR-Gabe im Vergleich zu Placebo festgestellt werden (10).

Die sieben Beobachtungsstudien, die über Nebenwirkungen berichteten, wurden mittels konventioneller Metaanalyse ausgewertet (10). Danach zeigten topische NSAR keine erhöhte Rate an Nebenwirkungen im Vergleich mit Placebo (OR 1,19; 95 % CI 0,92–1,55). In zwei Fallkontrollstudien wurde für Ketoprofen im Vergleich zu anderen NSAR eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Photosensitivität festgestellt (10). Der neue Befund, dass Diclofenac-Pflaster selbst nach zwei Wochen noch die stärkste analgetische Wirkung entfaltet, ist vermutlich auf die konstante Diffusion gleichhoher Mengen an Diclofenac in den räumlich begrenzten und schmerzenden Bereich zurückzuführen. Der Ausschluss von industriegesponserten Studien ergab sogar, dass nur das Diclofenac-Pflaster eine statistisch signifikant stärkere analgetische Wirkung entfaltet als Placebo alleine. Die Autoren nehmen an, dass möglicherweise die Wirksamkeit von NSAR-Präparaten in gesponserten Studien überzogen dargestellt wird (10). Insgesamt ist die Anzahl an randomisierten und kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von topischen NSAR gering. Auch die Studiendauer ist mit ein bis zwölf Wochen zu kurz für die Beurteilung von langfristig auftretenden Nebenwirkungen.

11 Higgins J, Thomas J: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: <https://training.cochrane.org/handbook/current> (letzter Zugriff: 6. Juni 2020). Version 6, 2019.

**Standardisierte Mittelwertsdifferenz (Cohens d):** Mittelwertsdifferenz wird durch Standardabweichung geteilt, um den Vergleich von Mittelwertsdifferenzen aus unterschiedlichen Untersuchungen zu ermöglichen. Interpretation: Kleiner Effekt:  $|d| \approx 0,2$ ; Mittlerer Effekt:  $|d| \approx 0,5$ ; Großer Effekt:  $|d| \approx 0,8$ .

**WOMAC Score:** Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, entwickelt als Patient Reported Outcome (PRO)-Instrument, mit dem die Auswirkungen einer Osteoarthritis des Hüft- und/oder Kniegelenks bei betroffenen Patienten beurteilt werden können. Der WOMAC-Score beinhaltet 24 Fragen in drei Subskalen: Schmerz, Steifigkeit und physische Funktion.

## Fazit für die Praxis

Topisch applizierte NSAR vermindern den Schmerz und verbessern die Funktion bei Patienten mit einer Arthrose oberflächennaher Gelenke wie z. B. Knie- und Handgelenke. Eine praxisrelevante Netzwerkmetaanalyse verglich zwölf topisch applizierte NSAR-Präparate, wobei ein Diclofenac-Pflaster am effektivsten die Schmerzen linderte und topisches Piroxicam am stärksten funktionsverbessernd wirkte. Topisch applizierte NSAR haben eine Nebenwirkungsrate ähnlich der von Placebo. Hiervon profitieren gerade Patienten mit erhöhtem gastrointestinalem Risiko und Alter. Die neue deutsche S2K-Gon-

arthrose-Leitlinie sowie aktuelle internationale Leitlinien empfehlen daher, die topische Applikation von NSAR vor deren oraler Applikation in Erwägung zu ziehen.

**Interessenkonflikte**

Ein Interessenkonflikt wird vom Autor verneint.

Prof. Dr. Jürgen Steinmeyer, Gießen  
Juergen.Steinmeyer@ortho.med.uni-giessen.de