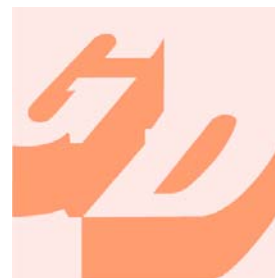


GD Gesellschaft für Dermopharmazie e. V.

Gustav-Heinemann-Ufer 92
D-50968 Köln
Tel.: +49(0)2162/67454 Fax: +49(0)2162/80589
Email: webmaster@gd-online.de
Internet: www.gd-online.de



4. April 2011

Stellungnahme der Gesellschaft für Dermopharmazie e. V.

Topische Analgetika differenziert betrachten

Unter dem Begriff „Topische Analgetika“ werden Schmerzmittel zur äußerlichen Anwendung mit unterschiedlichen pharmakologischen Wirkprinzipien zusammengefasst. Dazu gehören Lokalanästhetika, als transdermale therapeutische Systeme verabreichte opioide Analgetika, verschiedenste pflanzliche Zubereitungen und chemisch definierte nichtsteroidale Antiphlogistika, abgekürzt NSAID (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs). Letztere werden auch als nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) bezeichnet und sollen in dieser Stellungnahme näher betrachtet werden.

Die in Deutschland verfügbaren topischen NSAID enthalten als Wirkstoffe Ibuprofen, Diclofenac, Ketoprofen, Indometacin oder Piroxicam und werden in Form von Gelen, Cremes, Salben, Sprühlösungen und Pflastern angeboten. Angezeigt sind diese Präparate bei leichten bis mittelstarken Schmerzen am Bewegungsapparat. Ihr Indikationsspektrum umfasst umschriebene weichteilrheumatische Beschwerden (zum Beispiel Überlastungsschäden der Bänder, Muskeln, Sehnen und anderer periartikulärer Gewebe), Arthrosen hautnah gelegener Gelenke (zum Beispiel Fingergelenkpolyarthrose) und traumatisch bedingte Beschwerden wie Prellungen oder Zerrungen [1, 2].

Die meisten topischen NSAID sind stärker wirksam als Placebo

Die therapeutische Wirksamkeit topischer NSAID wird in der letzten Auflage eines angesehenen Lehrbuchs der Pharmakologie [3] insgesamt kritisch beurteilt. Auch gibt es Stimmen, die topischen NSAID in toto nicht mehr als eine Placebowirkung zubilligen wollen. Richtig ist zwar, dass der Placeboeffekt – vor allem bedingt durch mechanische und taktile

Reize beim Einreiben – zum Teil 40 bis 60 Prozent der Gesamtwirkung ausmachen kann [1]. Nichtsdestotrotz wird der lokalen Anwendung von NSAID in den 2003 revidierten Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) zur Behandlung der schmerzhaften Kniearthrose in der vierstufigen Skala der evidenzbasierten Medizin die höchste Evidenz mit Stufe I zugeteilt [4].

Auch in neueren Übersichtsarbeiten [5-9] wird die therapeutische Wirksamkeit von topischen NSAID, basierend auf den Ergebnissen zahlreicher placebokontrollierter Studien, positiv beurteilt. So hat eine Metaanalyse mit 1.983 Hand- beziehungsweise Knie-Arthrose-Patienten gezeigt, dass topische NSAID hinsichtlich ihrer schmerzlindernden Wirkung und Verbesserung der Gelenksteifigkeit Placebo überlegen sind ([10] und dort zitierte Literatur). Ein kürzlich erschienener Cochrane-Review [11] kommt zu dem Ergebnis, dass die therapeutische Wirksamkeit von topischem Diclofenac, Ibuprofen, Ketoprofen und Piroxicam bei akuten muskuloskeletalen Schmerzen gesichert ist. Für topisches Indometacin wurde dagegen keine Überlegenheit gegenüber Placebo festgestellt.

Um die gewünschte analgetische und funktionsverbessernde Wirkung erzielen zu können, muss der jeweilige Wirkstoff in ausreichend hoher Konzentration in die zu behandelnden Gewebeschichten eindringen und möglichst lange dort verweilen. In Einklang mit der in klinischen Studien festgestellten therapeutischen Wirksamkeit wurden für Ibuprofen, Ketoprofen und verschiedene Salze von Diclofenac nach topischer Applikation pharmakologisch relevante Wirkstoffkonzentrationen in Subkutis, Sehne, Muskulatur, Gelenkkapsel und Synovia gefunden ([1, 2, 12] und dort zitierte Literatur).

Das Risiko systemischer Nebenwirkungen von topischen NSAID ist relativ gering

Als wesentlicher Vorteil der topischen gegenüber der peroralen Anwendung von NSAID wird das geringere Risiko systemischer Nebenwirkungen hervorgehoben [1, 10, 11]. Bei Applikation auf intakter Haut sind die NSAID-Plasmakonzentrationen allenfalls 5 bis 15 Prozent so hoch wie nach oraler Gabe [8]. Dadurch wird insbesondere bei der Behandlung von Patienten mit kardiovaskulären oder gastrointestinalen Komplikationen die Sicherheit erhöht. Es fehlt derzeit jedoch noch weitgehend an Studien, in denen die Wirksamkeit und Verträglichkeit von topischen und oralen NSAID direkt miteinander verglichen wurde [1, 11]. Auch der häufig vorgetragene Vorteil der höheren Compliance von topischen gegenüber oralen NSAID ist noch nicht durch Studien belegt [5].

Die dermale Verträglichkeit topischer NSAID wird insgesamt als gut beurteilt, signifikante Unterschiede gegenüber Placebo wurden nicht festgestellt [11]. Der Einsatz von topischem Ketoprofen wird aktuell jedoch, wie einer Pressemitteilung der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) vom 22. Juli 2010 zu entnehmen ist [13], wegen der Gefahr von schwerwiegenden photoallergischen Reaktionen kritisch gesehen. Im Rahmen eines dazu laufenden Stufenplanverfahrens hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die betroffenen Hersteller verpflichtet, zum 1. April 2011 Hinweise zur Minderung dieses Risikos in die Fach- und Gebrauchsinformationen aufzunehmen [14]. Außerdem ist damit zu rechnen, dass ketoprofenhaltige Topika wieder der Verschreibungspflicht unterstellt werden.

Die perkutane Resorption von topischen NSAID hängt auch von der Galenik ab

Die perkutane Resorption topischer NSAID hängt außer vom Wirkstoff auch von der Art und der Zusammensetzung der jeweiligen Grundlage, des Vehikels, ab ([1, 2] und dort zitierte Literatur). Wie die Gesellschaft für Dermopharmazie in einer Stellungnahme vom 30. Oktober 2006 ausgeführt hat, können selbst zwischen Topika mit gleichem Wirkstoff und gleicher Wirkstoffkonzentration beträchtliche Unterschiede in der dermalen beziehungsweise in der Gewebeverfügbarkeit und damit in der klinischen Wirksamkeit vorhanden sein [15]. Selbst geringe Unterschiede in der Art und Menge der Bestandteile des Vehikels können die Penetration des Wirkstoffs in beziehungsweise dessen Permeation durch die Haut mengenmäßig und zeitlich verändern.

Die meisten topischen NSAID liegen heute in Form von Gelen vor. Bei den klassischen Hydrogelen werden als polymere Gelbildner hauptsächlich Carbomer, ein Polyacrylsäurederivat, das im Neutralbereich hochviskose Gele ausbildet, und Zelluloseether verwendet. Eine galenische Besonderheit stellen dagegen die so genannten Mikrogele dar: Hier bilden Poloxamer und Wasser ein hochviskoses, transparentes Gel mit flüssigkristalliner Struktur, in welcher der Wirkstoff vollständig gelöst vorliegt. Die kolloide Struktur im Nanometer-Bereich sorgt dafür, dass der inkorporierte Wirkstoff das Stratum corneum rasch durchdringen kann. Einen anderen Weg verfolgen die so genannten Emulsionsgele, bei denen Öl in einem Hydrogel verteilt wird. Bei dieser Grundlage diffundiert der Wirkstoff vor der Freisetzung aus einem lipophilen Depot durch hydrophile Bereiche und gelangt dann über die Haut zum Wirkort.

Auch einzelne Bestandteile des Vehikels haben oftmals Einfluss auf die perkutane Resorption. So lösen die häufig eingesetzten Isopropanol- oder Ethanol-Zusätze Lipide aus

den obersten Hautschichten und machen diese so durchlässiger für den Wirkstoff [16, 17]. Durch die Einarbeitung von Penetrationsförderern, wie bestimmten Lecithin-Derivaten, wird die Permeation von Ketoprofen aus klassischen Hydrogelen gesteigert [18]. Dimethylisosorbid sorgt dafür, dass Ibuprofen in Mikrogelgrundlagen vollständig gelöst vorliegt, wodurch die Penetration und die Aufnahme des Wirkstoffs durch die Haut gefördert werden ([19] und dort zitierte Literatur).

Neuere Untersuchungen zum In-vitro-Penetrationsverhalten von wirkstoffidentischen und gleich konzentrierten Ibuprofen-Topika in der Franz-Zelle mit isoliertem humanem Stratum corneum machen die beschriebenen Wechselwirkungseffekte von Galenik und Wirkstoff deutlich [19]: So zeigt ein fünfprozentiges Ibuprofen-Mikrogel im Vergleich zu einer ebenfalls fünfprozentigen Ibuprofen-Creme eine über alle Messpunkte größere Menge an permeiertem Wirkstoff und einen vierfach höheren Arzneistoffflux. Dies lässt erwarten, dass Ibuprofen aus der Mikrogel-Grundlage schneller in Richtung Wirkort vordringt und dort eine rasche Schmerzlinderung bewirkt.

Literatur

- [1] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie von degenerativen Gelenkerkrankungen, 3. Auflage 2008, Arzneiverordnung in der Praxis, Band 35

- [2] Weber M et al: Die perkutane Behandlung rheumatischer Erkrankungen mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR). Schweiz Med Forum 2 (2002) 866-869

- [3] Mutschler E et al: Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 9. Auflage, S. 273. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2008

- [4] Jordan KM et al: EULAR recommendations 2003, an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis, report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutic trials. Ann Rheum Dis 62 (2003) 1145-1155

- [5] Jorge LL et al: Topical preparations for pain relief. Efficacy and patient adherence. J Pain Res 2011, Nr. 4, 11-24

- [6] Barthel HR, Axford-Gatley RA: Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis. *Postgrad Med* 122 (2010) 98-106
- [7] Altman RD: New guidelines for topical NSAIDs in the osteoarthritis treatment paradigm. *Curr Med Res Opin* 26 (2010) 2871-2876
- [8] Brewer AR et al: 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 Sportmed* 38 (2010) 62-70
- [9] Nair B, Taylor-Gjevre R: A review of topical diclofenac use in musculoskeletal disease. *Pharmaceuticals* 3 (2010) 1892-1908
- [10] Zhang W et al: OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 16 (2008) 137-162
- [11] Massey T et al: Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 6 (2010). Art. No.: CD007402. DOI: 10.1002/14651858.CD007402.pub2
- [12] Tegeder I et al: Application of microdialysis for the determination of muscle and subcutaneous tissue concentrations after oral and topical ibuprofen administration. *Clin Pharmacol Ther* 65 (1999) 357-368
- [13] Pressemitteilung der European Medicines Agency (EMA) vom 22. Juli 2010. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/07/WC50004975.pdf
- [14] Bescheid des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vom 8. Februar 2011: Ketoprofenhaltige Arzneimittel zur topischen Anwendung. Umsetzung des Beschlusses der Europäischen Kommission zu Änderungen der Produktinformationen. www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/stufenplanverf/Liste/stp-ketoprofen.html
- [15] Stellungnahme der GD Gesellschaft für Dermopharmazie e.V. vom 30. Oktober 2006: Vergleichbarkeit wirkstoffidentischer Topika. www.gd-online.de/german/veranstalt/images/GD-Stellungnahme_Vergleichbarkeit_wirkstoffidentischer_Topika_2006.pdf

- [16] Williams AC, Barry BW: Penetration enhancers. *Adv Drug Deliv Rev* 56 (2004) 603-618

- [17] Watkinson RM et al: Influence of ethanol on the solubility, ionisation and permeation characteristics of ibuprofen in silicone and human skin. *Skin Pharmacol Physiol* 22 (2009) 15-21

- [18] Valenta C et al: Evaluation of novel soya-lecithin formulations for dermal use containing ketoprofen as a model drug. *J Control Release* 63 (2000) 165-173

- [19] Schmid S, Hoffmann C: In-vitro-Hautpermeation. Topika mit nicht steroidalen Antirheumatika untersucht. *Pharm Ztg* 155 (2010) 4148-4152

Diese Stellungnahme wurde vom GD-Vorsitzenden Dr. Joachim Kresken, Viersen, erarbeitet und vom Vorstand der Gesellschaft zur Veröffentlichung freigegeben.