

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



16. März 2015

Stellungnahme der Gesellschaft für Dermopharmazie e. V.

Aktualisierte differenzierte Betrachtung: Topische Analgetika

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 (bzw. Salze dieser Verbindungen) 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) sowie traumatisch bedingte Beschwerden wie Prellungen und Zerrungen [1, 2].

Die meisten topischen NSAID sind stärker wirksam als Placebo

Es gibt Stimmen, die topischen NSAID in toto nicht mehr als eine Placebowirkung zubilligen. Dies dürfte damit zusammenhängen, dass der Placeboeffekt – vor allem bedingt durch mechanische und taktile Reize beim Einreiben – tatsächlich zum Teil 40 bis 60 Prozent der Gesamtwirkung ausmachen kann [1]. Auch in der letzten Auflage eines angesehenen

Lehrbuchs der Pharmakologie [3] findet sich weiterhin der Hinweis, dass die therapeutische Wirksamkeit topischer NSAID überwiegend kritisch beurteilt wird. Dabei wurde der lokalen Anwendung von NSAID zur Behandlung der schmerzhaften Kniearthrose bereits in den im Jahr 2003 revidierten Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) in der vierstufigen Skala der evidenzbasierten Medizin mit Stufe I die höchste Evidenz zugewiesen [4].

Auch in mehreren Übersichtsarbeiten [5-9] wird die therapeutische Wirksamkeit von topischen NSAID, basierend auf den Ergebnissen zahlreicher placebokontrollierter Studien, positiv bewertet. 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 Cochrane-Review [11] kommt zu dem Ergebnis, dass die therapeutische Wirksamkeit von Diclofenac, Ibuprofen, Ketoprofen und Piroxicam enthaltenden Topika bei akuten muskuloskeletalen Schmerzen gesichert ist. Für topisches Indometacin wurde dagegen keine Überlegenheit gegenüber Placebo festgestellt.

Um die erwünschte analgetische und funktionsverbessernde Wirkung erzielen zu können, muss der jeweilige Wirkstoff in ausreichend hoher Konzentration über die Haut 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 für systemische 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 jedoch noch weitgehend an direkten Vergleichsstudien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von topischen und oralen NSAID [1, 11]. Auch der häufig vorgetragene Vorteil, dass topische NSAID eine bessere Adhärenz bewirken als perorale, 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]. Ausgenommen davon sind topische Ketoprofen-Zubereitungen, die wegen der Gefahr von schwerwiegenden photoallergischen Reaktionen von der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) kritisch gesehen werden [13] und deshalb seit dem 1. Juli 2012 in Deutschland wieder der Verschreibungspflicht unterliegen.

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

Die meisten topischen NSAID liegen heute in Form von Gelen vor. In klassischen Hydrogelen werden als Gelbildner hauptsächlich Carbomer, ein Polyacrylsäurederivat, das im Neutralbereich hochviskose Gele ausbildet, und Zelluloseether eingesetzt. Solche Gelgrundlagen bilden nach der Verdunstung des enthaltenen Wassers auf der Haut einen Film aus, der zu einem unangenehmen Spannungsgefühl führen kann. Zur Vermeidung dieses Effekts wurden deshalb auch Emulsionsgele entwickelt, bei denen Öl in einem Hydrogel verteilt vorliegt. Hier diffundiert der Wirkstoff im Zuge der Freisetzung aus einem lipophilen Depot durch hydrophile Gelbereiche, bevor er über die Haut zum Wirkort gelangt.

Eine galenische Besonderheit stellen die so genannten Mikrogele dar: Hier bilden Poloxamer-moleküle in Gegenwart von Wasser Mizellare Assoziate, die in Abhängigkeit von der Konzentration viskose Flüssigkeiten oder ein hochviskoses Gel mit flüssigkristalliner Struktur darstellen. Dieses System bietet den Vorteil, dass weitere Hilfsstoffe und auch der Wirkstoff vollständig gelöst in den kolloidalen Strukturen im Nanometer-Bereich vorliegen können.

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 bereits im Jahr 2006 in einer Stellungnahme deutlich gemacht 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 [14]. Selbst geringe Unterschiede in der Art und Menge der Bestandteile des Vehikels können die Penetration des Wirkstoffs in die Haut sowie dessen Permeation durch die Haut mengenmäßig und zeitlich verändern.

Manche Bestandteile des Vehikels fördern die perkutane Resorption. So lösen die in vielen Topika eingesetzten Isopropanol- oder Ethanol-Zusätze Lipide aus den obersten

Hautschichten heraus und machen diese so durchlässiger für den Wirkstoff [15, 16]. Für in klassischen Hydrogelen eingesetztes Ketoprofen wurde gezeigt, dass dessen perkutane Resorption durch die Einarbeitung von bestimmten Lecithin-Derivaten gesteigert werden kann [17]. Dimethylisobutylsorbitol sorgt dafür, dass Ibuprofen in Mikrogelgrundlagen vollständig gelöst vorliegt und so besser perkutan resorbiert wird ([18] und dort zitierte Literatur).

Die Galenik und die biopharmazeutischen Eigenschaften von topischen NSAID werden jedoch nicht in jedem Fall allein durch die Bestandteile des Vehikels bestimmt, sondern auch der Wirkstoff kann dabei eine Rolle spielen. Wie eine neuere Arbeit [19] zeigt, trug der Wirkstoff Ibuprofen in Reihenuntersuchungen jeweils maßgeblich zur Strukturbildung eines Gels bei, indem er mit den Hilfsstoffen der Gelgrundlage ein sich bedingendes System bildete. Änderungen in der Zusammensetzung dieses Systems führten zu einem Stabilitätsverlust, einem anderen rheologischen Verhalten, einer Verschlechterung der Hautverträglichkeit und einer Abnahme der Wirkstoffpenetration in die Haut.

Wirkstoffidentische Topika sind nicht ohne weiteres austauschbar

Die skizzierten Zusammenhänge machen deutlich, dass wirkstoffidentische topische NSAID, ebenso wie topische Dermatika, nicht ohne weiteres austauschbar sind. Selbst wenn zwei wirkstoffidentische Präparate in gleicher Konzentration und in gleicher Darreichungsform vorliegen (zum Beispiel als Salbe, Creme oder Gel), kann dies nicht ohne weitere Untersuchungen therapeutische Äquivalenz begründen. Unterschiedliche Hilfsstoffe haben nicht nur Einfluss auf die Verträglichkeit, sondern können auch die Freisetzung, die perkutane Resorption und die Metabolisierung des Wirkstoffs verändern und dadurch Unterschiede in der klinischen Wirksamkeit hervorrufen [20].

Nach Auffassung der Gesellschaft für Dermopharmazie kann es deshalb nicht richtig sein, wirkstoffidentische Topika im Sinne der Aut-idem-Regelung nach § 129 Abs. 1 SGB V für substituierbar zu erklären, ohne dass mit geeigneten Untersuchungen deren therapeutische Äquivalenz festgestellt wurde. Die komplexen Zusammenhänge zwischen Vehikel, eingesetzten Wirkstoffen und der Haut lassen eine Substitution nur auf Basis des Preises beziehungsweise eines Rabattvertrags zwischen einer Krankenkasse und eines pharmazeutischen Unternehmens absurd erscheinen.

Mit der seit dem 1. April 2014 geltenden Neuregelung, wonach der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Auftrag der Bundesregierung eine Liste von nicht austauschbaren Arzneimitteln, die so genannte Substitutionsausschlussliste, erstellt, ist nun

der erste Schritt zur Verbesserung der Aut-idem-Regelung eingeleitet worden. Nachdem der G-BA im September 2014 bereits die ersten systemischen Arzneimittel – speziell solche mit geringer therapeutischer Breite wie Schilddrüsenhormone und Herzglykoside – für nicht austauschbar erklärt hat, bleibt nun zu hoffen, dass aufgrund ihrer galenischen Besonderheiten demnächst auch Topika in die Substitutionsausschlussliste aufgenommen werden.

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. Pharmakologie, Klinische Pharmakologie, Toxikologie, 10. Auflage, S. 252. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2013
- [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-Gjevne 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] 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

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

- [16] 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

- [17] 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

- [18] Schmid S, Hoffmann C: In-vitro-Hautpermeation. Topika mit nicht steroidalen Antirheumatika untersucht. Pharm Ztg 155 (2010) 4148-4152
- [19] Schmid S, Müller-Goymann C: Soft matter characteristics of topical poloxamer 407-based formulations – the influence of temperature and ibuprofen content. Postervortrag anlässlich der 18. GD-Jahrtestagung vom 7. bis 9. April 2014 in Berlin. www.gd-online.de/german/veranstalt/images2014/18.GD_JT_Posterabstract_Stefanie_Schmid.pdf
- [20] Müller-Goymann C, Schmid S: Topische Schmerztherapie – Auf die Galenik kommt es an. Akt Dermatol 38 (2012) 1-6

Diese Stellungnahme wurde vom GD-Vorsitzenden Dr. Joachim Kresken, Viersen, unter Mitwirkung von Professor Dr. Christel Müller-Goymann, Braunschweig, erarbeitet und vom Vorstand der Gesellschaft zur Veröffentlichung freigegeben. Sie ersetzt die am 4. April 2011 von der GD herausgegebene Stellungnahme „Topische Analgetika differenziert betrachten“.