



Topische NSAR bei muskuloskelettalen Schmerzen – mehr als ein Placebo?

Topical NSAIDs in Musculoskeletal Pain – More Than Placebo?

Andreas Sönnichsen

Frage

Patienten wünschen sich bei muskuloskelettalen Schmerzen nicht selten die Verordnung von „Schmerzsalben“ wie z.B. Diclofenac-Gel oder anderen topischen NSAR, die als Selbstmedikation in Deutschland nicht auf Kosten der gesetzlichen Krankenkassen verordnet werden können. Es stellt sich die Frage, ob es Studien gibt, welche die Wirkung solcher topischen Applikationen von NSAR untersucht haben bzw. welche Evidenz es für einen relevanten therapeutischen Effekt gibt.

Antwort

Topische NSAR sind bei verschiedensten muskuloskelettalen Schmerzen effektiv. Die besten Daten liegen für die Behandlung von (Sport-)Verletzungen, Sprunggelenksdistorsionen und Gonarthrose vor, aber auch Nacken- und Muskelschmerzen sowie Tendinitiden und andere lokalisierte Beschwerden scheinen gut anzusprechen. Es ist wunderbarlich, dass es keine einzige randomisiert kontrollierte Studie zur Wirkung topischer NSAR bei unspezifischen Kreuzschmerzen gibt. Aus Sicht des praktisch tätigen Arztes scheint auch in diesem Fall trotz fehlender Studienevidenz ein Therapieversuch mit topischen NSAR gerechtfertigt, wenn dadurch die Verordnung oraler NSAR vermieden werden kann.

Question

Patients with musculoskeletal pain often ask for a prescription of “pain-ointments” like Diclofenac-gel or other topical NSAIDs which are not reimbursed by statutory public health insurance in Germany. This raises the question whether there exist any clinical studies which investigated the therapeutic effect of these topical applications of NSAIDs or whether we have any evidence for a relevant therapeutic effect.

Answer

Topical NSAIDs are effective in the treatment of various musculoskeletal disorders. The best data are available for (sports-)injuries, sprained ankle and osteoarthritis of the knee, but some studies also show good effects in neck, muscular and other localized pain as well as tendinitis. It is surprising that there does not exist a single randomized controlled study evaluating the effect of topical NSAIDs in unspecific low back pain. Although there is no study evidence, from a practical viewpoint it seems justified to try out topical NSAIDs in low back pain as well, if this helps to avoid a prescription of oral NSAIDs.

Hintergrund

Muskuloskelettale Erkrankungen betreffen einen großen Teil der Bevölkerung. Die Punktprävalenz für Arthrosebeschwerden lag in der DEGS1-Studie bei ca. 20 % [1], die Punktprävalenz von Rückenschmerzen wird mit bis zu 37 % angegeben [2]. Schmerzen als Symptom muskuloskelettaler Beschwerden gehören mit zu den häufigsten Behandlungs-

anlässen in der allgemeinmedizinischen Praxis [3]. Sie bedingen häufig Arbeitsunfähigkeit und erfordern oft die Verordnung einer schmerzlindernden Medikation. In den meisten Fällen werden in erster Linie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) verordnet. So empfiehlt die Nationale Versorgungsleitlinie Kreuzschmerz als First-line-Therapie orale NSAR, wenn der Schmerz durch eine nicht-medikamentöse Basistherapie

nicht zu beherrschen ist [4], allerdings in der niedrigsten wirksamen Dosierung und so kurzzeitig wie möglich. Laut Leitlinie sollten NSAR immer oral (oder enteral) appliziert werden. Von einer parenteralen Gabe wird wegen möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen abgeraten, von einer topischen mangels Wirkungsnachweis in Studien.

Auch für oral eingenommene NSAR besteht ein nicht unerhebliches Risiko

für unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Hierzu zählen gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Sodbrennen, Magenschmerzen, gastrointestinale Ulzera, Hämatemesis), Kopfschmerzen, Schwindel, Bluthochdruck, Herzinsuffizienz und Ödeme. Vor allem unter einer längerdauernden regelmäßigen Einnahme steigt das Risiko für Herz-Kreislauf-Ereignisse [5]. Dies gilt vor allem für die sog. COX-2-Hemmer, die bei manifester KHK, Schlaganfall, schwerer Herzinsuffizienz und pAVK nicht eingesetzt werden sollten.

Eine generelle Leitlinie für die Behandlung von Arthrose- oder muskuloskelettalen Schmerzen, die nicht mit dem Rücken in Verbindung stehen, existiert in der deutschsprachigen Literatur nicht. Die S2k-Leitlinie zur Behandlung der Gonarthrose empfiehlt den Einsatz topischer NSAR vor der oralen Gabe [6] und beruft sich hierbei auf mehrere systematische Übersichtsarbeiten randomisiert kontrollierter Studien [7–9]. In diesen Studien zeigte sich die Effektivität topischer NSAR vergleichbar mit der oralen Applikationsform, während die Nebenwirkungsrate auf Placeboniveau war [7].

Vorhandene Leitlinien zur Behandlung von chronischen Schmerzen (DEGAM, AWMF-Registernr. 053/036), Fibromyalgiesyndrom (Deutsche Schmerzgesellschaft, AWMF-Registernr. 145/004), Schmerzen der Rotatorenmanschette (Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie) u.a. muskuloskelettalen Schmerzsachen erwähnen die topische Anwendung von NSAR nicht.

Unabhängig von den vorhandenen oder nicht vorhandenen Leitlinienempfehlungen kommt es in der hausärztlichen Praxis immer wieder vor, dass Patienten mit muskuloskelettalen Beschwerden um die Verordnung topischer NSAR – vor allem Diclofenac-Gel – bitten und auch bereit sind, die Kosten selbst zu tragen, da topische NSAR nicht auf Kosten der gesetzlichen Krankenkasse verordnet werden können. Es stellt sich daher die Frage, ob eine über den Placeboeffekt hinausgehende Wirkung topischer NSAR durch Studien belegt ist.

Dieser Frage gingen wir durch eine nicht systematische Literaturrecherche in Pubmed nach [Suchterminus medline/pubmed: (musculoskeletal pain or back pain or osteoarthritis) and topical

NSAID]; des Weiteren suchten wir in der Cochrane Database of Systematic Reviews und in den EBM-Guidelines.

Ergebnisse

Medline/Pubmed

Der oben genannte Suchterminus ergab 329 Treffer. Es existieren zahlreiche Studien, die randomisiert kontrolliert die Wirkung von topischen NSAR bei Verletzungen oder degenerativen und entzündlichen Veränderungen von diversen Gelenken untersucht haben. Die beste Studienlage existiert für (Sport-)Verletzungen, Gonarthrose und Verstauchungen des Sprunggelenks. Diese Studien werden hier nicht einzeln abgehandelt, da sie in den unten dargestellten Cochrane-Reviews berücksichtigt wurden.

Äußerst spärlich hingegen ist die Studienlage zur Anwendung topischer NSAR bei Rückenschmerzen (Kreuzschmerzen, Nackenschmerzen, myofasziales Trapezius-Syndrom). Die Modifikation des Suchterminus in [muskuloskeletal pain and (back pain or trapezius or neck pain) and topical NSAID] reduzierte die Anzahl der Treffer auf zwölf. Nur zwei relevante Studien konnten identifiziert werden:

Eine der beiden Studien evaluierte die Applikation von Diclofenac-Diethylamin-Gel 1,16 % (Voltaren Emulgel®) doppelblind gegen ein Placebo-Gel bei akuten Nackenschmerzen [10]. Das Gel wurde fünf Tage lang viermal täglich auf die schmerzhaften Bereiche aufgetragen. Eingeschlossen wurden 72 Patienten mit akuten Nackenschmerzen, die ihre Schmerzen bei Bewegung mit mehr als 50 mm auf einer 100 mm visuellen Analogskala (VAS) angaben. Als primäres Zielkriterium wurde der Bewegungsschmerz nach 48 Stunden festgelegt. Sekundäre Zielkriterien waren der Bewegungsschmerz zu allen Messzeitpunkten, Ruheschmerz und ein Funktionstest (Neck-Disability-Index). Bei identischen Ausgangswerten lag die VAS in der Intention-to-Treat-Analyse nach 48 Stunden in der Diclofenac-Gruppe mit 19,5 mm hochsignifikant unter der VAS der Placebogruppe (56,9 mm, $p < 0,0001$). Auch alle sekundären Endpunkte zeigten eine signifikante Überlegenheit von Diclofenac-Gel. Weder in

der Diclofenac- noch in der Placebogruppe wurden relevante unerwünschte Wirkungen der Behandlung registriert. Diese Studie wurde auch in den unten dargestellten Cochrane-Review eingeschlossen.

Die zweite Studie untersuchte randomisiert kontrolliert und doppelblind die Wirkung eines 10 x 14 cm großen Diclofenac-Pflasters (60 mg Diclofenac in einer hydrophilen Matrix) bei Patienten mit akuten myofaszialen Schmerzen im oberen Bereich des M. trapezius [11]. Sieben Tage lang wurde dreimal täglich ein neues Pflaster aufgeklebt. In der Kontrollgruppe wurden identisch aussehende Pflaster ohne Wirkstoff appliziert. Als primäres Zielkriterium wurde die Schmerzabnahme auf einer 100 mm VAS nach 4 bzw. 8 Tagen (mit Bonferoni-Korrektur) festgelegt. 153 Patienten nahmen an der Studie teil (97 Intervention/Diclofenac, 56 Kontrolle/Placebo). Bei identischen Ausgangswerten fand sich eine signifikant größere Schmerzabnahme unter Diclofenac. Auch einige sekundäre Zielkriterien, aber nicht alle, erreichten statistische Signifikanz. Als einzige Nebenwirkung kam es zu leichten Irritationen der Haut, allerdings deutlich häufiger unter dem Placebo-Pflaster (17 %) als unter Diclofenac (3 %). Diese Studie wird erstaunlicherweise in keinem der Cochrane-Reviews erwähnt, weder als ein- noch als ausgeschlossene Studie, sodass davon auszugehen ist, dass sie von den Cochrane-Autoren bei ihrer Recherche nicht gefunden wurde.

Cochrane-Reviews

Zwei Cochrane-Reviews widmen sich der Wirkung topischer NSAR bei muskuloskelettalen Schmerzen, einer fokussiert auf akute [12] und der andere auf chronische Schmerzen [13].

In den Review zu akuten Schmerzen wurden 61 Studien mit auswertbaren Daten von 5900 Probanden eingeschlossen. In 28 Studien wurde die Wirkung topischer NSAR bei (Sport-)Verletzungen des muskuloskelettalen Systems untersucht, 16 Studien waren Sprunggelenksdistorsionen gewidmet. Die restlichen Studien untersuchten die Wirkung bei gemischten Beschwerden (Muskeln, Nackenschmerzen, Epicondylitis, Tendinitis). Als primären Endpunkt definierten die Cochrane-Auto-

ren den Anteil von Patienten mit einer mindestens 50 % Schmerzreduktion. Topische NSAR erwiesen sich in fast allen Studien als signifikant effektiver als Placebo, mit NNTs („number needed to treat“) zwischen 1,8 und 3,9 für Diclofenac-Gel, Ketoprofen-Gel und Ibuprofen-Gel in den Metaanalysen. Piroxicam und Indometacin waren weniger effektiv, und Benzydamin zeigte keine Wirkung. Die Datenlage reicht nicht aus, um direkte Vergleiche zwischen den Substanzen anzustellen. Die Studienqualität wurde überwiegend als mäßig bis gut bewertet.

Der Review über die Anwendung topischer NSAR bei chronischen Schmerzen inkludierte 39 Studien mit etwa 10.000 Teilnehmern, die meisten davon über die Behandlung von Gonarthrose-Beschwerden (21 Studien). Die restlichen Studien waren Arthrosen der Hand und der Finger sowie Weichteilrheumatismus und gemischten Beschwerden gewidmet. Auch in der Behandlung chronischer Schmerzen erwiesen sich Diclofenac-Gel und Ketoprofen-Gel in den meisten Studien als effektiv, mit einer NNT zwischen 6 und 10 in den Metaanalysen. Unerwünschte Wirkungen

traten unter Verum nicht häufiger auf als unter Placebo, wobei die Studiendauer mit 6–12 Wochen insgesamt kurz war.

EbM-Guidelines

Wie die S2k-Leitlinie Gonarthrose sehen die EbM-Guidelines die topische Behandlung von Gonarthrose-Beschwerden als First-line-Behandlung vor der Einstellung auf eine orale NSAR-Therapie, um systemische unerwünschte NSAR-Effekte zu vermeiden. Bei Rückenschmerzen werden wie in der Nationalen Versorgungsleitlinie orale NSAR empfohlen, Nackenschmerzen hingegen werden zu den allgemeinen muskuloskeletalen Beschwerden gerechnet und rechtfertigen einen primären Therapieversuch mit topischen NSAR (14).

Fazit

Topische NSAR sind bei muskuloskeletalen Schmerzen mit hoher Wahrscheinlichkeit wirksam, und die topische Anwendung ist mit einem deutlich niedrigeren Risiko für unerwünschte Wirkungen verbunden. Die beste Daten-

lage liegt für die Behandlung von (Sport-)Verletzungen, Sprunggelenksdistorsionen und Gonarthrose vor. Aber auch bei Nacken- und Muskelschmerzen sowie Tendopathien und Arthrosen der Gelenke von Hand und Fingern scheinen topische NSAR effektiv zu sein. Es ist verwunderlich, dass es keine einzige randomisiert kontrollierte Studie gibt, welche die Wirkung topischer NSAR bei unspezifischen Kreuzschmerzen untersucht hat. In vielen Fällen dürften auch diese – wie Nackenschmerzen – auf muskulären Verspannungen beruhen und sollten daher – zumindest bei schlanken Menschen – ebenfalls auf eine topische Therapie ansprechen. Die Nationale Versorgungsleitlinie rät aufgrund des Mangels an Studien von der Anwendung topischer NSAR beim Kreuzschmerz ab, aber aus der Sicht des praktisch tätigen Arztes erscheint ein Therapieversuch mit topischen NSAR auch bei unspezifischen Kreuzschmerzen gerechtfertigt, wenn dadurch die Verordnung der viel nebenwirkungsreicheren oralen NSAR vermieden werden kann. Und selbst wenn das Diclofenac-Gel dann nur als Placebo wirkt, wäre dem Patienten damit geholfen.

Literatur

1. Fuchs J, Rabenberg M, Scheidt-Nave C. Prävalenz ausgewählter muskuloskeletaler Erkrankungen: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2013; 56: 678–86
2. Schmidt CO, Raspe H, Pflingsten M, et al. Back pain in the German adult population: prevalence, severity, and sociodemographic correlates in a multi-regional survey. Spine 2007; 32: 2005–11
3. Hensler S, Heinemann D, Becker MT, et al. Chronic pain in German general practice. Pain Med 2009; 10: 1408–15
4. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie Nicht-spezifischer Kreuzschmerz – Langfassung, 2. Auflage, 2017. Version 1, www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/kreuzschmerz/kreuzschmerz-2aufl-vers-1-lang.pdf (letzter Zugriff am 11.12.2018)
5. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ 2011; 342: c7086
6. Stöve J, Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie. 033-004L_S2k_Gonarthrose_2018-01_1.pdf, www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/033-004L_S2k_Gonarthrose_2018-01_1.pdf (letzter Zugriff am 11.12.2018)
7. Mason L, Moore RA, Edwards JE, Derry S, McQuay HJ. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. BMC Musculoskelet Disord 2004; 5: 28
8. Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2004; 329: 324
9. Zacher J, Altman R, Bellamy N, et al. Topical diclofenac and its role in pain and inflammation: an evidence-based review. Curr Med Res Opin 2008; 24: 925–50
10. Predel H-G, 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; 14: 250
11. Hsieh L-F, Hong C-Z, Chern S-H, Chen C-C. Efficacy and side effects of diclofenac patch in treatment of patients with myofascial pain syndrome of the upper trapezius. J Pain Symptom Manage 2010; 39: 116–25
12. Derry S, Moore RA, Gaskell H, McIntyre M, Wiffen PJ. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2015; 6: CD007402
13. Derry S, Conaghan P, Da Silva JAP, Wiffen PJ, Moore RA. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2016; 4: CD007400
14. Rabady S, Sönnichsen A, Kunnamo I (Hrsg.). EbM-Guidelines: evidenzbasierte Medizin für Praxis & Klinik. 7. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Köln: Deutscher Ärzteverlag; 2018. 1566 S.