Philipps Universität Marburg

Aus der Klinik für Orthopädie und Rheumatologie

Direktorin: Frau Prof. Fuchs-Winkelmann

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

„Untersuchung zur Penetration von topisch appliziertem Diclofenac-Sodium 4% Sprüh-Gel in Synovialgewebe, Synovialflüssigkeit und Plasma bei Patienten mit geplantem Kniegelenksersatz“

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

Vorgelegt von

Ercan Sagnak aus Velbert

Lübeck, 2015

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

am:

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: Prof. Dr. med. Markus D. Schofer

1. Korreferent:

Gewidmet meiner Familie

Stephanie, Can und Jakob

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG : 7
1.1 Übersicht: 7
1.2 Nichtsteroidale Antirheumatika 9
1.2.1 Entwicklung und Bedeutung der NSAR 9
1.2.2 Wirkung und Nebenwirkung der NSAR 10
1.2.3 Pharmakokinetik von Diclofenac 11
1.3 Ziel der Studie 12
2 MATERIAL UND METHODEN 13
2.1 Studiendesign 13
2.1.1 Begründung der Fallzahl 13
2.1.2 Ethikvotum und GCP 14
2.2 Studienplan 14
2.2.1 Allgemein 14
2.2.2 Studiendauer 17
2.2.3 Fakultativer Studienteil: 17
2.2.4 Auswahl des Probandenkollektivs 18
2.2.5 Medizinische Anamnese und demographische Datenerhebung 20
2.2.6 Probandenzuweisung zu den Behandlungsgruppen 21
2.2.7 Dokumentation der Studienpräparat-Anwendung und der Compliance 22
2.2.8 Kriterien/ Procedere bei Studienabbruch durch Untersucher oder Probanden. 22
2.3 Studienpräparat 24
2.3.1 Allgemein 24
2.3.2 Studienmedikation und Dosierung 27
2.4 Methodik der Wirksamkeitsbewertung 30
2.4.1 Probenanalytik 30
2.5 Sicherheit 32
2.5.1 Adverse Event 32
2.5.2 Beurteilung und Maßnahmen bei Adverse Events 33
2.5.3 Beurteilung der Kausalität: Adverse Event und Studienmedikation 34
2.5.4 Monitoring und Meldung der Adverse Events 36
2.5.5 Behandlung und Follow- Up von Adverse Events 37
2.5.6 Dokumentation/ Kontrolle der Studienmedikation/ Compliance 37

2.6 Qualitätssicherung der Studiendaten/ Dokumentation 39
2.6.1 Case report forms und originale Probanden- Akten 39
2.6.2 Datenschutz 39
2.6.3 Datenverarbeitung 39
2.7 Statistische Methoden 41
2.7.1 Allgemein 41
2.7.2 Studienpopulation 41
2.7.3 Demographische-/ Basischarakteristika 42
2.7.4 Analyse der Wirksamkeit 42
2.7.5 Sicherstellung der adäquaten Anzahl der auswertbaren Probanden 44
3 ERGEBNISSE 45
3.1 Probandeneigenschaften 45
3.1.1 Protokollabweichungen 45
3.1.2 Ausgewertete Datensätze 46
3.2 Demographische Basisdaten 47
3.2.1 Vorerkrankungen und Begleitmedikation 47
3.2.2 Vorhergehende und aktuelle Therapie 48
3.2.3 Erfassung der Anwendungscompliance 48
3.3 Ergebnisse: Pharmakokinetik 49
3.3.1 Ergebnisse der pharmakologischen Analytik 49
3.3.2 Schlussfolgerung 50
3.4 Ergebnisse: Sicherheitsanalyse 51
3.4.1 Adverse Events 51
3.4.2 Analyse der Adverse Events 51
3.4.3 Schlussfolgerung 52
4 DISKUSSION 53
5 ZUSAMMENFASSUNG 60
5.1 Deutsche Zusammenfassung 60
5.2 Englische Zusammenfassung 61
6 PUBLIKATION 62
LITERATUR 63
TABELLARISCHER LEBENSLAUF 65
TABELLEN- /ABBILDUNGSVERZEICHNIS 71
ANHANG 72

ETHIKANTRAG..... 73

1 EINLEITUNG :

1.1 ÜBERSICHT:

Kniegelenksbeschwerden finden sich aufgrund verschiedenster Ursächlichkeiten. Hierzu zählen z.B. traumatische Kniegelenksbinnenschäden, Gonarthrosen und Arthritiden. Deren Einteilung erfolgt in eine primäre (durch bestimmte Einflussfaktoren entstandene) sekundäre Form, welche sowohl aufgrund von angeborenen Fehlstellungen, metabolischen und endokrinologischen Veränderungen als auch rheumatischen Erkrankungen und traumatischen Veränderungen ausgebildet wird. Schmerzen als Leitsymptom treten bei Affektion von Bändern, Schleimbeuteln, Menisci, der Gelenkinnenhaut und der am Gelenk beteiligten Knochen, Femur, Tibia und Patella, auf. Physiologisch sind von diesen jedoch nur die Kniegelenksbinnenbänder, die Synovia und die Patella sensibel versorgt. Erst durch eine pathologische Gefäßeinsprossung mit einhergehender Innervation können Kreuzbänder, Gelenkknorpel und Menisken selbst Schmerzen verursachen. Maßgeblich an diesem Pathomechanismus beteiligt sind unter anderem die bei chronischen Entzündungen vermehrt gebildeten VEGF (vascular endothelial growth factors) als auch verschiedene Interleukine und andere Wachstumsfaktoren [1].

Die ist die am häufigsten weltweit auftretende Erkrankung im Bereich des muskuloskelettalen Systems [2, 3]. In Deutschland wird mit einer Lebenszeitprävalenz bei Frauen im Jahr 2010 von ca. einem Viertel, bei Männern von ca. einem Sechstel gerechnet [4].

Obwohl eine Vielzahl ätiopathogenetischer Ursachen zu Schmerzen in Gelenken führt, werden hauptsächlich nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) zur Therapie der Entzündung und Schmerzen der Gelenke eingesetzt. NSAR wirken symptomatisch der Entzündung, den Schmerzen und den daraus resultierenden Bewegungseinschränkung entgegen. Außer bei Schmerzen im Bereich des Stütz- und Bewegungsapparates kann die Gabe von NSAR bei Migräne, Kopf- und Zahnschmerzen, Fieber, persistierendem Ductus Arteriosus bei Kindern, Symptomen der primären Dysmenorrhoe, Ossifikationsprophylaxe bei orthopädischen Operationen und einigem mehr indiziert sein. Aufgrund des breiten Indikationsspektrums und der relativen therapeutischen Breite haben NSAR seit ihrer Einführung eine besondere sozioökonomische und auch medizinische Bedeutung erlangt. Die übliche

medikamentöse Behandlung von Knieverletzungen und rheumatischen Erkrankungen mit oralen NSAR gestaltet sich häufig jedoch kompliziert, da die Balance zwischen effektiver Therapie und Toleranz von potentiellen Nebenwirkungen nicht immer erreicht werden kann. Trotz der meist suffizienten Schmerztherapie sind orale NSAR oft mit einer Reihe von signifikanten Nebenwirkungen assoziiert, welche potentiell lebensbedrohlich sein können und gehäuft im Bereich des Gastrointestinaltraktes, als Gastritiden, Ulcera und gastrointestinale Blutungen, auftreten [5]. Auch sind eine Beeinträchtigung der Plättchen-Funktion, der Nierenfunktion sowie eine Interaktion mit etwaiger Begleitmedikation möglich. Alternativ zur Verfügung stehende Analgetika wie z.B. Paracetamol bieten keine vergleichbare Wirkung und sind in hohen Dosen ebenfalls mit erheblichen Nebenwirkungen assoziiert (Schwindel, Übelkeit, Bauchschmerzen, Hepatotoxizität, etc).

Die signifikant häufig auftretenden und zum Teil lebensbedrohlichen Nebenwirkungen oraler NSAR haben in der Vergangenheit zur Entwicklung von topischen Formulierungen geführt, welche lokal analgetische und antiinflammatorische Wirkungen zeigen und nur selten systemische Nebenwirkungen hervorrufen. Die nach topischer Applikation erreichten Plasma-Spiegel im systemischen Kreislauf sind so niedrig, dass kaum oder keine relevanten gastrointestinalen oder nephrotoxischen Nebenwirkungen auftreten. Die lokalen Gewebe-Konzentrationen genügen jedoch um eine ausreichende antiinflammatorische und analgetische Wirkung zu erzielen [6]. Die klinische Wirksamkeit von topisch angewandtem Diclofenac wurde in zahlreichen Studien für verschiedenen Indikationen wie z.B. Arthrose und Sportverletzungen belegt [7-9]. Auch die aktuellen Empfehlungen der EULAR (European League Against Rheumatism) betonen den hohen Stellenwert der Verwendung topischer NSAR zur Behandlung der Arthrose [10].

Eine kontroverse Diskussion wird weiterhin über die Pathophysiologie des rheumatischen Schmerzes geführt. Hier werden verschiedene Mechanismen und beteiligte Gewebearten als kausal vermutet. Einigkeit besteht bezüglich der zentralen Stellung der Entzündungsreaktion bei der rheumatoiden Arthritis und Arthrose, welche die Krankheitsprogression und Schmerz-Genese entscheidend beeinflusst. Mögliche Schmerzquellen bei Patienten mit Arthrose sind die Synovial-Membran, die Gewebekapsel, periartikuläre Bänder, periartikuläre Muskel-Spasmen, das Periost und der subchondrale Knochen [1].

Die synoviale Entzündungsreaktion spielt ihrerseits eine wesentliche Rolle in der Pathophysiologie der Gelenk-Destruktion. Die Synovialgewebekonzentration eines peripher analgetisch wirkenden Medikamentes, aber auch seine Konzentration in der Synovialflüssigkeit, können wichtige Informationen über die Penetration des verabreichten Präparates in das Zielgewebe liefern um Rückschlüsse auf die vermutet Medikamentenwirksamkeit ziehen zu können.

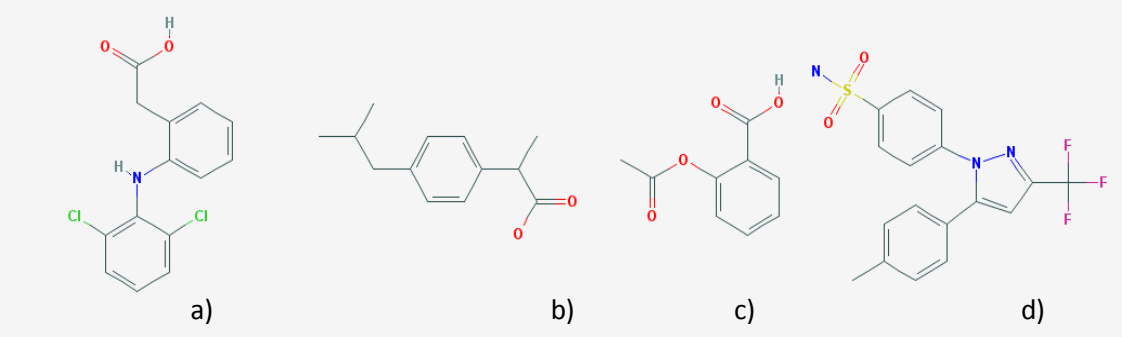

Abbildung 1: Strukturformeln von Diclofenac (a); Ibuprofen (b); Acetylsalicylsäure (c) und Celecoxib (d) (aus National Center for Biotechnology Information. PubChem BioAssay Database)

1.2 Nichtsteroidale Antirheumatika

1.2.1 Entwicklung und Bedeutung der NSAR

Die Weidenrinde und ihre medizinische Wirkung sind in vielen Kulturkreisen bereits seit Jahrhunderten bekannt. Extrakte der Weidenrinde enthalten Salicin, ein bitteres Glykosid, welches im Körper zur wirksamen Form, der Salicylsäure, metabolisiert wird. Leroux isolierte bereits 1829 das Salicin und wies seine antipyretische Wirkung nach. Seit 1875 findet Natriumsalicylat als Antipyretikum zur Behandlung des rheumatischen Fiebers Verwendung. 1897 wurde die Acetylsalicylsäure schließlich erstmals in synthetischer Form hergestellt [11].

Sowohl Felix Hoffmann als auch Arthur Eichengrün werden als Erfinder diskutiert. 1899 führte die Bayer AG das Medikament unter dem Namen Aspirin ein. Auf der Suche nach ähnlichen Wirkstoffen wurde schließlich Indometacin als Prototyp einer Gruppe stärker antiphlogistisch wirkender Medikamente eingeführt, in der Hoffnung, unerwünschte Nebenwirkungen, welche bei langfristiger Einnahme von Acetylsalicylsalicylsäure beobachtet wurden, zu reduzieren. In unterschiedlichem Maße weisen jedoch alle Präparate dieser Wirkstoffgruppe Nebenwirkungen der Salicylate in

Form von ulzerogenen, nephrotoxischen, bronchokonstriktorischen und tokolytischen Effekten auf. Eine beispielhafte Darstellung der Strukturformel verschiedener NSAR sowie eines selektiven COX2- Inhibitors finden sich in Abbildung 1. Im Jahr 2007 wurde die Liste der verordneten Präparate in Deutschland im Gebiet der Antirheumatika und Antiphlogistika deutlich von den nichtsteroidalen Antiphlogistika dominiert. Hierunter ist Diclofenac weiterhin die am häufigsten verordnete Substanz mit 57% aller nichtselektiven nichtsteroidalen Antiphlogistika [12]. Ibuprofenpräparate stehen an zweiter Stelle in der Verordnungshäufigkeit. Im Jahr 2008 wurden in Deutschland allein 463 Millionen Tagesdosen Diclofenac bei Gesamtkosten von 194 Millionen Euro verordnet, 2011 waren es noch 423 Millionen Tagesdosen [12]. Die selektiven COX-2-Hemmstoffe (z.B. Etoricoxib) machten im Jahr 2007 nach Marktrücknahme von Rofecoxib und Valdecoxib nur 7% der verordneten Antiphlogistika aus. Lumiracoxib, welches im Januar 2007 auf den Markt gebracht wurde, musste bereits im März 2008 wieder zurückgezogen werden.

1.2.2 Wirkung und Nebenwirkung der NSAR

NSAR haben kombiniert antiphlogistische, antipyretische und analgetische Wirkungen. Zu Beginn der 70er Jahre konnte nachgewiesen werden, dass Indometacin und Acetylsalicylsäure bereits in niedriger Konzentration die Prostaglandinsynthese hemmen [13]. Die klassischen NSAR blockieren dabei zwei Isoformen der Cyclooxygenase, die COX-1 und die COX-2, welche membranständige Lipoproteine, die Arachidonsäuren, zu Prostaglandinen oxygenieren. COX-1 findet sich in unterschiedlichsten Geweben in unterschiedlichen Konzentrationen, die COX-2 wird jedoch bevorzugt in Abhängigkeit von verschiedenen Cytokinen, insbesondere von Wachstumsfaktoren, exprimiert. Die NSAR-vermittelte Cyclooxygenasehemmung beeinflusst über die Prostaglandin-Synthese-Hemmung maßgeblich sowohl die pyretische Reaktion eines Organismus auf entzündliche Reize (COX-2), als auch die mukoprotektive Funktion der Schleimhautepithelien (COX-2). Das Ausmaß der schleimhautschädigenden Wirkung ist insbesondere vom pK- Wert des jeweiligen NSAR abhängig [14]. Saure NSAR liegen in erhöhter Konzentration in der Schleimhaut vor und hemmen im vermehrten Ausmaß die dortige Cyclooxygenase 1. Bei 1% der Patienten unter nichtsteroidal-antiphlogistischer Therapie führt die Einnahme zur stationären Einweisung aufgrund gastrointestinaler Ulcera, Blutungen oder Perforationen - es wird von tausenden Todesfällen im Jahr ausgegangen [15]. Weitere

unerwünschte Arzneimittelwirkungen umfassen insbesondere thrombembolische Ereignisse, Niereninsuffizienz, sowie Exazerbation von Asthma.

Durch die Entwicklung von spezifischen Inhibitoren der Cyclooxygenase-2 (COX-2), welche die COX-1 nicht, oder doch zumindest im deutlich geringeren Ausmaß hemmen, erhoffte man sich eine Verringerung der unerwünschten Wirkungen. Studien zeigten jedoch ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre und, wenn auch in geringerem Umfang, gastrointestinale Komplikationen. Aktuell ist daher eine Behandlung mit selektiven COX-2 Hemmern bei kardiovaskulären Vorerkrankungen über eine längere Periode nicht empfohlen [16].

Diclofenac, ein wichtiger Vertreter der nichtselektiven Cyclooxygenasehemmer, inhibiert bevorzugt die zytokin-induzierte Cox-2 in inflammatorischen Zellen jedoch weniger die Produktion von zytoprotektiven Prostaglandinen durch die Cyclooygenase-1 in vielen Körperzellen [17]. Aufgrund seines pK- Wertes reichert es jedoch bevorzugt in der gastrointestinalen Mukosa an.

1.2.3 Pharmakokinetik von Diclofenac

Aboral des Magens wird Diclofenac nach oraler Anwendung vollständig resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden typischerweise nach circa 1 bis 5 Stunden in Abhängigkeit von patientenindividuellen Parametern wie BMI (Body Mass Index), der Darreichungsform sowie der Dosierung erreicht [18, 19]. Die Plasmaproteinbindung beträgt >99%, vorrangig an Plasmaalbumin [20]. Aufgrund des First-Pass-Effekts in der Leber stehen letztendlich nur etwa 60% der resorbierten Menge systemisch zur Verfügung [21]. In der Leber wird Diclofenac in vitro aufgrund einer Interaktion seiner Carboxylgruppe bevorzugt zum Hauptmetaboliten 4'-OH-Diclofenac verstoffwechselt [22]. Ein weiterer Metabolit ist hauptsächlich 5'-OH-Diclofenac [23]. Diclofenac-Metabolite, die kovalent an Hepatozytenproteine binden und so allergische Reaktionen auslösen sollen, werden als ursächlich für die hepatotoxischen Nebenwirkungen der entsprechenden Präparate betrachtet [23]. Der Hauptmetabolit 4'-OH-Diclofenac wird in der Phase-II-Reaktion konjugiert und sulfatiert. Etwa 30% des metabolisierten Wirkstoffs werden mit den Fäzes, 70% als pharmakologisch nahezu unwirksame Metabolite renal eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 2h.

Die Plasmaproteinbindung ist konstant über Konzentrationswerte zwischen 0,15-105 mg/ml welche in der Regel mit der empfohlenen Dosierung erreicht werden. Diclofenac diffundiert aus und in die Synovialflüssigkeit, je nach vorliegendem Konzentrationsgradienten. Das heißt wenn die Plasmakonzentration höher ist als der Equilibrierungspunkt zur Synovialflüssigkeit ist, erfolgt eine Diffusion aus dem Plasma in die Synovialflüssigkeit und umgekehrt.

1.3 Ziel der Studie

Der gewünschte Effekt von lokal applizierten und lokal wirksamen Substanzen wie topischen NSAR ist eine hohe Substanzkonzentration am Zielort, z.B. nach Prellungen im subkutanen Gewebe und der umgebenden Muskulatur oder bei Arthritis im periartikulärem Gewebe, bei gleichzeitig kleinstmöglicher Plasma-Konzentration, da deren Höhe das Ausmaß systemischer Arzneimittelwirkungen, insbesondere auch der unerwünschten Wirkungen, bestimmt.

Die Auswahl der topischen Formulierung sollte insbesondere in Abhängigkeit von den jeweiligen pharmakologischen Eigenschaften erfolgen. Eine neuere Formulierung in Form eines Diclofenac-Sodium 4% Spray Gels verspricht bzgl. der Anwendung und Patienten Compliance deutliche Verbesserungen. Eine gute Penetration in das Subcutan- und Muskelgewebe konnte bereits in einer humanen Mikrodialyse-Studie gezeigt werden [24]. Die Absorption in das Zielgewebe unterhalb des Haut-Areals der Applikation war signifikant höher als die Penetration in den systemischen Kreislauf.

Das Ziel dieser randomisierten, open-label, Parallel-Gruppen Studie bestand in der Untersuchung der Art und des Ausmaßes der Penetration von topisch appliziertem Diclofenac-Sodium 4% Spray-Gel in das Synovialgewebe, die Synovialflüssigkeit und das Blutplasma von Patienten mit Kniegelenksarthrose und Kniegelenkserguss vor geplantem endoprothetischem Gelenkersatz.

Die primären Parameter bestanden in der Untersuchung der Diclofenac-Konzentrationen im Synovialgewebe und der Synovialflüssigkeit. Die sekundären Parameter bestanden in der Untersuchung der Diclofenac-Plasma-Konzentrationen vor und nach Anwendung des Spray-Gels zum Zeitpunkt kurz vor der Operation.

Die Hypothese dieser Studie war, dass höhere Konzentrationen von Diclofenac in Synovialgewebe und – flüssigkeit zu erzielen sind als im Blutplasma.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 STUDIENDESIGN

Es handelt sich um eine randomisierte, offene, monozentrische Parallel-Gruppen Studie. Die Verwendung von zwei verschiedenen Gruppen mit jeweilig unterschiedlicher Dosierung des Medikamentes erlaubt einen Vergleich in Bezug auf die Wirkung und die Penetration von topisch appliziertem Diclofenac-Natrium 4%-igem Spraygel bei Gonarthrose.

Die Einbeziehung von zwei verschiedenen Dosisgruppen soll einen Vergleich des Einflusses der verschiedenen Dosis-Schemata auf die Penetration von MIKA Diclofenac-Sodium 4% Spray Gel in das entzündete Kniegelenk ermöglichen. Schon im Rahmen einer placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studie konnte gezeigt werden, das Patienten nach Distorsion des oberen Sprunggelenkes und Anwendung von MIKA Diclofenac-Sodium 4% Spray Gel in täglichen Dosen von 96 bis 120 mg eine signifikant schnellere Reduktion der Schwellung und Schmerzen im Vergleich zu mit Placebo-Präparat behandelten Patienten aufwiesen [25]. Diese Dosis entspricht der empfohlenen Standard-Dosierung von 75 bis 150 mg Diclofenac- Sodium täglich, verabreicht in 1-3 Portionen.

2.1.1 BEGRÜNDUNG DER FALLZAHL

Aufgrund des explorativen Charakters dieser Studie war eine formale Fallzahl-Berechnung nicht möglich. Insgesamt mussten für den 1. Teil der Studie 12 passende Probanden in jeder Behandlungsgruppe eingeschlossen werden. Die Fallzahl von 12 pro Behandlungsgruppe wurde anhand empirischer Daten gewählt. Solch eine Fallzahl wurde üblicherweise in ähnlichen explorativen und bereits veröffentlichten Studien [26-28] gewählt. Die Fallzahl war zur Gewinnung erster Informationen über den Diclofenac-Spiegel im Plasma, den Diclofenac-Spiegel im Synovialgewebe und in der Synovialflüssigkeit, sowie der Präparat-Sicherheit und Toleranz des Patienten ausreichend. Auch unter Berücksichtigung der beobachteten Abweichungen, die zum Teil auf die unterschiedlichen Pathophysiologien der behandelten Kniegelenke zurückgeführt werden konnte, war die Anzahl der untersuchten Fälle hoch genug.

2.1.2 ETHIKVOTUM UND GCP

Ein positives Ethikvotum wurde nach Beantragung und Vorlage sämtlicher Studienunterlagen inklusive der Information über das Studienmedikament, durch die Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der Phillips-Universität Marburg vergeben (Aktenzeichen 136/07(A)). Auf der Basis verfügbarer präklinischer und klinischer Daten wurde die vorliegende Studie als gerechtfertigt bewertet. Ferner wurde diese Studie im Einklang mit der Guideline for Good Clinical Practice (GCP), dem deutschen Arzneimittelgesetz (AMG), dem GCP-V und der Deklaration von Helsinki durchgeführt [29-31].

2.2 STUDIENPLAN

2.2.1 ALLGEMEIN

Die Studie wurde als randomisierte, open-label, Parallel-Gruppen, monozentrische, Phase-I-Studie über eine Behandlungsdauer von 3 Tagen durchgeführt. Hierbei wurde die Penetration von topisch appliziertem Diclofenac- Sodium 4% Spray Gel in das Synovialgewebe und die Synovialflüssigkeit eines Kniegelenkes bei Probanden mit Kniegelenkserguss und geplantem endoprothetischen Kniegelenksersatz untersucht.

Die Studie setzte sich aus den Einzelabschnitten Screening, Behandlung und Operation, entsprechend der Tabelle 1 und wiedergegeben im nachfolgenden Text, zusammen.

Im Rahmen des Screenings (Pre-Study) wurde die Eignung der Patienten entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Geeignete Patienten wurden über den Studieninhalt und -verlauf informiert und die Studienteilnahme erbeten. Patienten die zur Teilnahme einwilligten wurden zur weiteren Vorstellung eingeladen.

Der definitive Studieneinschlu erfolgte durch die schriftliche Einverständniserklärung zum Zeitpunkt Vorstellung 1 (Visit 1). Jedem Probanden wurde eine fortlaufende Screening-Nummer zugeordnet sowie die medizinische Anamnese, Diagnosen und demographische Daten einer CRF (Case Report Form) dokumentiert. Anschließend wurde jeweils eine 5 ml Blutprobe entnommen um die Diclofenac-Plasmakonzentration vor Studienbeginn zu bestimmen. Es folgte die Randomisierung der Probanden in eine der beiden Behandlungsgruppen sowie das Aushändigen der korrespondierenden

Studienmedikation inklusive einer Demonstration der korrekten Anwendung. Hierbei wurde eine Testdosis appliziert und im Anschluss das Gewicht der Flasche bestimmt und im CRF für den jeweiligen Probanden dokumentiert. Schließlich erhielten die Probanden ein Tagebuch zur Dokumentation der korrekten Anwendung des Studienpräparates für die 3 Tage vor der geplanten Knieoperation.

Die Probanden wendeten das Präparat für 3 Tage auf dem ipsilateralen Knie an und gaben es zur 2. Vorstellung (Visit 2) vor der Operation zurück. Dabei musste die letzte Anwendung des Prüfpräparates im Zeitraum von 8 Stunden vor der Operation erfolgen.

Bei der 2. Vorstellung, oder im Falle eines frühzeitigen Studienabbruchs vor der Operation, wurden die Sprühflaschen und die Tagebücher eingesammelt und die Probanden-Compliance mittels Feststellung des Flaschen-Gewichtes, sowie der Vollständigkeit der entsprechenden Tagebücher überprüft. Gleichzeitig erfolgte eine Sicherheits-Überprüfung hinsichtlich des Vorliegens einer unerwünschten Nebenwirkung. Diese Daten wurden ebenfalls in der CRF dokumentiert.

Während der Knie-Operation wurden den Probanden 2 erbsengroße Synovialgewebeproben, circa 2,5 ml Synovialflüssigkeit und eine 5 ml Blutprobe zur Bestimmung der Diclofenac-Konzentration entnommen. Die Synovialproben (Gewebe und Flüssigkeit) und das gewonnene Blutplasma wurden nach Zentrifugation bis zur Analyse bei –70 °C in einem abschließbaren Tiefkühlschrank aufbewahrt.

Teil 1/ 2 der Studie	**Screening**		**Behandlung mit Diclofenac-Sodium 4% Spray Gel**			**OP**
Behandlungsgruppe 1			**3 x 40 mg Diclofenac per Tag**			
Behandlungsgruppe 2			**2 x 40 mg Diclofenac per Tag**			
Studientag			**1**	**2**	**3**	
Visit		**1**				**2**
Screening und Patienteninformation	X					
Schriftliches Einverständnis		X				
Erheben medizinischer Anamnese und demographischer Daten		X				
Körperliche Untersuchung		X				
Erfassen Begleiterkrankungen und Behandlungen		X	X	X	X	X
Screening nach Ein-/ Ausschlukriterien		X				
Patientenrandomisierung		X				
Patientenedukation		X				
Medikamenten-/ Tagebuchausgabe		X				
Applikation der Studienmedikation			X	X	X[1]	
Dokumentation der Medikamentenapplikation			X	X	X	
Abgabe der Studienmedikation						X
Abgabe des Tagebuches						X
Adverse events- Report						X
Prüfen des Medikamentenverbrauches und der Compliance						X
Sammeln der Plasma-/ Synovialgewebe- und Synovialflüssigkeitsproben		X[2]				X

Tabelle 1 Studienablauf

X[1]: letzte Studienmedikation wurde 8-12 Stunden vor der Operation gegeben;

X[2]: Blutentnahme nur zur Bestimmung der Diclofenac- Plasmakonzentration vor Studienbeginn

2.2.2 STUDIENDAUER

Die Studiendauer wurde als beginnend mit dem ersten Einschluss eines Patienten und endend nach dem letzten follow- up des letzten Patienten definiert. Der klinische Teil der Studie startete am 6. November 2007 (erster Patienteneinschluss) und endete am 22.September 2008 (Studienende, letzter Teilnehmer). Anschließend erfolgte die Analytik für die entnommenen Proben die am 13. Februar 2009 beendet wurde.

2.2.3 FAKULTATIVER STUDIENTEIL:

Im 1.Teil wird die Studienmedikation auf das ipsilaterale Knie aufgetragen (das behandelte Knie entspricht dem zu operierenden Knie). Hiervon sollten mindestens 12 Probanden die Studienmedikation 3x täglich und mindestens 12 Probanden die Studienmedikation 2x täglich anwenden. Die Proben der Studienteilnehmer wurden nach durchgeführter Operation bzgl. der DiclofenacKonzentration im Blutplasma, im Synovialgewebe und in der Synovialflüssigkeit analysiert. Wird in der Mehrzahl (80%) der Analysate eine ausreichend hohe Konzentration von Diclofenac in der Synovialflüssigkeit und damit auch eine hohe Penetration nachgewiese, (>5 ng /ml Diclofenac) schließt sich die Durchführung eines zweiten Studienteils an.

Im 2.Teil der Studie soll die Studienmedikation ebenfalls in 2 Dosisschemata auf das kontralaterale Knie aufgetragen werden und die Proben zur Konzentrationsbestimmung von Diclofenac in dem nicht mit dem Spray-Gel behandelten, operierten Knie gewonnen werden.

Hierdurch sollte geklärt werden ob und in welchem Ausmaß bei erreichten hohen Konzentrationen von Diclofenac in der Synovialflüssigkeit im 1. Teil der Studie (>80% der Probanden mit >5 ng /ml Diclofenac) eine Penetration von Diclofenac über den systemischen Kreislauf in das Kniegelenk, d.h. in die Synovialflüssigkeit erfolgt.

Da sich im 1. Teil dieser Studie lediglich bei 4 von 19 Probanden (21%) in der Behandlungsgruppe mit der 2x täglichen Anwendung und bei 5 von 19 Probanden (26%) in der Gruppe mit 3x täglichen Anwendung eine Penetration von Diclofenac in das Kniegelenk (>5ng/ml Diclofenac) nachweisen ließ, damit in weniger als 80% der untersuchten Proben, wurde auf eine Durchführung des 2.Teils der Studie verzichtet.

Insgesamt wurden 39 weibliche und männliche Probanden im Rahmen der Studie zum Zeitpunkt Visit 1 randomisiert. Nach Einwilligung zur Studienteilnahme wurden die

Teilnehmer instruiert die Studienmedikation ausschließlich auf das ipsilaterale Knie aufzutragen. 20 Probanden vollzogen eine 2x tägliche Anwendung, die übrigen 19 Teilnehmer wendeten das Studienpräparat 3x täglich an. Zum Zeitpunkt der Operation (Visit 2) wurde den o.g. Probanden zur Diclofenac-Konzentrationsbestimung Serumplasma, Synovialflüssigkeit und Synovialgewebe entnommen.

2.2.4 Auswahl des Probandenkollektivs

Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten mit geplantem endoprothetischem elenkersatz und Kniegelenkserguss, so dass weder die Entnahme der Synovialflüssigkeit noch die Entnahme des Synovialgewebes ein wesentliches zusätzliches Risiko für den Probanden darstellte. Die Entnahme der Blutplasma-Proben zum Zeitpunkt Visit 1 und Visit 2 erfolgten im Rahmen der Routine-Blutentnahmen perioperativ ohne eine zusätzliche Belastung für die Patienten/Probanden.

Einschlusskriterien

Die Eignung zur Studienteilnahme entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien wurde zum Zeitpunkt der 1. Vorstellung (Visit 1) geprüft. Es wurden eindeutige Einschlusskriterien entsprechend der Abbildung 2 vor dem Studienbeginn festgelegt. Die Einschlusskriterien wurden von allen Patienten erfüllt.

Einschlusskriterien	Weiblicher oder männlicher Proband/Patient zwischen 18 und 80 Jahren
	Guter Allgemeinzustand
	Kniegelenkserguss und geplanter endoprothetischer Kniegelenkersatz
	Willig und fähig zum schriftlichen zu gebenden Einverständnis

Abbildung 2: Einschlusskriterien

Ausschlusskriterien

Patienten/Probanden wurden nicht eingeschlossen, sofern bestimmte Ausschlusskriterien vorlagen. Jeder Patient wurde entsprechend der gegebenen Ausschlusskriterien gemäß der Abbildung 3 gesichtet. Keiner der Patienten wies demnach ein Ausschlusskriterium auf.

Ausschlusskriterien	
	Chronische oder akute Affektion eines Organsystems, welches konsekutiv zur Kontraindikation der Gabe von Diclofenac führt (z.B. schwere gastrointestinale, renale oder hepatische Erkrankungen, Gerinnungsstörungen, Malignomerkrankung).
	Intraarticuläre Injektion mit einem Corticosteroid oder anderer Substanzen (z.B. Hyaluronsäure) in das zu operierende Knie < 3 Monate vor Studieneinschluss.
	Orale Einnahme, intramuskuläre oder subcutane Injektion und topische Applikation von Antiphlogistika < 2 Wochen vor Studieneinschluß.
	Body Mass Index ≥ 35 kg/m2
	vorbekannte Allergie, vorbekannte Überempfindlichkeit auf Diclofenac-/ Acetylsalicylsäure-/ NSAR- Gabe.
	Lokale Hauterkrankung des Kniegelenkes, welche zur Kontraindikation der topischen Applikation der Studienmedikation führen.
	Schwangerschaft im letzten Trimenon, stillende Frauen, Frauen im gebärfähigen Alter ohne sichere Kontrazeption
	Anwendung einer Studienmedikation < 4 Wochen vor dem Studieneinschluss
	Vorherige Teilnahme an der Studie
	Irgendein Umstand, der nach Auffassung des Untersuchers gegen eine Studienteilnahme spricht oder für den Teilnehmer ein unakzeptables Risiko bedeutet

Abbildung 3: Ausschlusskriterien

2.2.5 Medizinische Anamnese und demographische Datenerhebung

Die folgenden Basiskriterien und demographischen Daten wurden zum Zeitpunkt der 1. Vorstellung (Visit 1) erhoben:

- Bisherige Dauer der Gonalgien
- Zeitpunkt der Diagnose und Art der Gelenkerkrankung in Bezug auf das betroffene Knie
- Anamnese der vorbestehenden Medikation bzgl. der Gelenkerkrankung des Zielgelenkes mit geplanter Operation für den Zeitraum der letzten 12 Monate
- Anamnese vorhergehender Verletzungen des betroffenen Kniegelenkes
- Vor-Operationen des betroffenen Kniegelenkes (einschließlich Arthroskopien)
- Vorhergehende intraartikuläre Injektionen des betroffenen Kniegelenkes 12 Monate
- Alter, Geschlecht und Rasse
- Raucheranamnese
- Klinisch relevante Vorerkrankungen 12 Monate
- Klinisch relevante medizinische Behandlungen und Vormedikationen 12 Monate

Körperliche Untersuchung

Zum Zeitpunkt der 1. Vorstellung wurden das Probandengewicht und die Probandengröße bestimmt und aus diesen Angaben der Body-Mass-Index errechnet und dokumentiert.

Begleiterkrankungen und Begleitmedikation

Bis 2 Wochen vor Studien-Einschluss waren die orale Aufnahme, die intramuskuläre bzw. intraartikuläre Injektion, die Injektion in Haut- oder Unterhautgewebe und die topische Anwendung von Diclofenac untersagt. Gleichzeitig war die topische Anwendung anderer Begleitmedikation an beiden Knien untersagt.

Um eine Fehlinterpretation des Risiko-NutzenVerhältnisses der Therapie mit Diclofenac- Sodium 4 % Spray Gel zu verhindern wurde der Gebrauch jeder etwaiger Begleitmedikation vollständig dokumentiert.

Relevante Begleiterkrankungen und relevante Begleitmedikationen wurden im Rahmen der 1. und 2. Vorstellung erfasst und im CRF dokumentiert.

2.2.6 Probandenzuweisung zu den Behandlungsgruppen

Die Probanden wurden durch einen detaillierten Screening-Prozess ausgewählt, in dessen Verlauf sie eine schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme abgaben. Im Rahmen des Screeningverfahrens erfolgte auch die Erfassung der Basisdaten. Nach Beendigung der Screeningprozedur und nach Kontrolle der Ein- und Ausschlusskriterien erhielten alle geeigneten Probanden eine Probandennummer. Durch den Untersucher wurde jedem neuen Probanden die niedrigste verfügbare und noch nicht bereits vergebene Probandennummer zugeteilt. Die Probandennummern wurden in aufsteigender Folge chronologisch je nach Zeitpunkt der Studienaufnahme vergeben. Für jede dieser Probandennummern wurde anhand einer computergenerierten Zufalls-Liste ein Studienmedikament verpackt. Diese Zufalls-Liste wurde für 40 Probanden des Teil 1 der Studie vorbereitet (Nr. 101-Nr. 140).

Die Randomisierung und Zuteilung der Probanden auf die Behandlungsgruppen 1 oder 2 (2- bzw. 3-mal tägliche Anwendung des Sprays) erfolgte ebenfalls mit Hilfe einer computergenerierten Liste. Probanden, welche bereits Ihre schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme gegeben hatten, jedoch von der Randomisierung ausgeschlossen wurden, wurden anhand der Screening-Nummer dokumentiert. Die mit der Probandennummer (Subject-Number) markierten Verpackungen enthielten die aktive Studienmedikation. Ein Verblinden erschien in dieser Studie aufgrund ihres open-label Charakters nicht sinnvoll.

2.2.7 Dokumentation der Studienpräparat-Anwendung und der Compliance

Die Probanden wurden aufgefordert während der 3-tägigen Anwendungsdauer vor der Knie-Operation jede einzelne Präparat-Anwendung mit Datum und Uhrzeit im ausgehändigten Probanden-Tagebuch zu dokumentieren.

Die Compliance der Probanden bezüglich der protokollgerechten Anwendung des Studienpräparates wurde durch Überprüfung der Anwendungstagebücher sowie durch das Wiegen der Spray-Flaschen bei Ausgabe und Rücknahme gewährleistet. Die Probanden wurden aufgefordert die Tagebücher sowie die Studienmedikation nach der letzten Anwendung vor der Operation dem Studienleiter auszuhändigen. Die Menge der angewendeten Lösung ergab sich aus der Differenz des Gewichts vor der erstenund nach der letzten Anwendung.

2.2.8 Kriterien/ Procedere bei Studienabbruch durch Untersucher oder Probanden

Zu jedem Zeitpunkt bestand die Möglichkeit des individuellen Studienabbruches. Mögliche Gründe für einen Abbruch der Studie sind in der Abbildung 4 aufgeführt.

Untersucherinitiiert	Bekanntwerden eines Ausschlusskriteriums während der Studie
	Auftreten eines Adverse Event
	Mangelnde Compliance bzgl. des Studienprotokolls
	Das Studienprotokoll konnte aus anderen Gründen nicht eingehalten werden
Patienteninitiiert	Patientenwunsch
Sponsorinitiiert	unbefriedigender Probanden-Einschluss
	unvollständige Datenerhebung
	Adverse Events

Abbildung 4: Gründe für einen Studienabbruch

Untersucherabhängig

Im Interesse des Probanden hatte der Untersucher zu jeder Zeit das Recht die Studienteilnahme aufgrund verschiedener Ursachen zu beenden. Hierzu zählen insbesondere das Bekanntwerden eines Ausschlusskriteriums während der Studie, das

Auftreten eines Adverse Events sowie die mangelnde Compliance bezüglich des Studienprotokolls oder wenn dieses aus anderen Gründen nicht eingehalten werden konnte.

Probandenabhängig

Da die Teilnahme an der Studie strikt freiwillig war, hatte der Proband zu jedem Zeitpunkt das Recht und die Möglichkeit die Teilnahme ohne Angabe von Gründen zu beenden. Bei Angabe von Gründen wurden diese dokumentiert.

Sponsorabhängig

Kriterien für einen Studienabbruch durch den Sponsor umfassten unter anderem den unbefriedigenden Probandeneinschluss in Bezug auf Quantität und Qualität, eine unvollständige Datenerhebung oder das Auftreten und/oder die Schwere von Adverse Events, welche auf eine Gefährdung durch die Behandlung mit dem Studienpräparat deuten könnten.

Procedere

Bei frühzeitigem Studienabbruch wurde der Proband abschließend untersucht. Dropouts wurden, sofern möglich, durch neue Probanden ersetzt. Im Falle eines Studien-Abbruchs aufgrund eines Adverse Events erfolgte eine Probanden-Begleitung und Untersuchung durch den Studienarzt bis zur Wiederherstellung des Normalzustandes oder bis zu dem Zeitpunkt an dem der Studienarzt eine weitere Beobachtung und Untersuchung für nicht weiter sinnvoll erachtete. Die Ursachen und Umstände für einen frühzeitigen Studienabbruch mussten durch den Untersucher in der individuellen Probanden-Akte (= Case report form / CRF) vermerkt werden.

2.3 STUDIENPRÄPARAT

2.3.1 ALLGEMEIN

Mehrere präklinische und klinische Studien wurden bereits zwecks Untersuchung der pharmakologischen und klinischen Wirkungen von topisch appliziertem Diclofenac Natrium 4%-igem Spraygel durchgeführt [32]. Die in diesen Studien gesammelten Daten zeigten, dass topisch appliziertes MIKA Diclofenac-Sodium 4% Spray Gel sehr gut vertragen wurde. Nur wenige Adverse Events (AEs), welche sich meist auf die Haut als Applikationsstelle bezogen, konnten beobachtet werden [32].

Unerwünschte Arzneimittelreaktionen/ Kontraindikationen

MIKA Diclofenac-Sodium 4% Spray Gel besitzt eine Betriebszulassung in 30 Ländern. Die Anwendungsbeobachtung von 3 Millionen Patienten, welche mit MIKA Diclofenac-Sodium 4% Spray Gel seit 1999 behandelt wurden, zeigt das diese Studie kein höheres Risiko für die Probanden darstellt als vergleichbare Studien mit Anwendung von anderen topischen Diclofenac-Präparaten. Wie bei ähnlichen topischen Diclofenac-Präparaten wurde bei Anwendung über Hautreaktionen (Reaktionen an der Applikationsstelle, Juckreiz, Rötungen, Urtikaria, Trockenheit, brennende Sensationen und Kontaktdermatitis) berichtet.

Kontraindikationen für die topische Anwendung von Diclofenac-Natrium Spraygel ist eine Überempfindlichkeit auf Diclofenac, Acetylsalicylsäure oder andere nicht-steroidale Antirheumatika oder sonstige Inhaltsstoffe des Prüfpräparates. Ferner ist die Anwendung des Prüfpräparates kontraindiziert bei Patienten mit oder ohne Asthma, bei denen Asthmaattacken, Urtikaria oder eine akute Rhinitis durch Aspirin oder andere nicht-steroidale Antiphlogistika hervorgerufen werden und bei Schwangeren im letzen Trimenon der Schwangerschaft. MIKA Diclofenac-Sodium 4% Spray Gel sollte nur auf intakte Hautflächen, nicht auf Hautwunden bzw. offene Verletzungen aufgetragen werden. Augen und Schleimhäute sollten nicht mit dem Präparat in Berührung kommen.

Physikalische/ chemische/ pharmazeutische Eigenschaften:

Das Präparat enthält Diclofenac-Sodium.

Chemische Name: Sodium 2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenyl]acetate

Chemische Formel: C14H10Cl2NNaO2

Relatives Molekular-Gewicht : 318.1

Strukturformel:

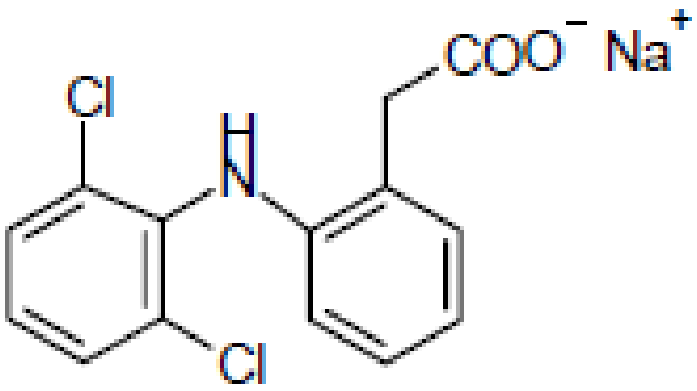

Abbildung 5: Strukturformel Diclofenac-Sodium

Die Darreichungsform von MIKA Diclofenac-Sodium 4% Spray Gel besteht in einer gläsernen, braunen Flasche mit einem mechanischen Pump-Zerstäuber. Der verwendete Mechanismus erlaubt eine sichere und genaue Dosierung der Lösung. Der Pumpkopf ist mit der Glasflasche fest verpresst und kann nicht ohne weiteres durch den Anwender entfernt werden. Somit ist eine große Anwender-Sicherheit gewährleistet, insbesondere in Bezug auf Kinder.

Das Präparat selbst hat eine gelb-goldene Farbe und erscheint transparent. Die Träger-Lösung besteht aus Wasser, Isopropyl-Alkohol und Propylenglykol. Weitere Bestandteile sind Soya-Bohnen-Lecithin, Ethanol, Disodiumphosphatdodecahydrat, Sodiumdihydrogenphosphatdihydrat, Pfefferminz-Öl, und Ascorbylpalmitat.

MIKA Diclofenac-Sodium 4% Spray Gel enthält als aktive Wirksubstanz Diclofenac-Sodium in einer Konzentration von 40 mg pro 1 g Lösung. Ein Hub MIKA Diclofenac-Sodium 4% Spray Gel (02 ml) enthält 8 mg Diclofenac-Sodium als aktive Substanz.

Aufgrund der 4-fach höheren DiclofenacKonzentration in MIKA Diclofenac- Sodium 4% Spray Gel, verglichen mit seinen Referenzprodukten in Gelform (z.B. Voltaren® Emulgel®), ist lediglich die Anwendung von einem Viertel der neuen Rezeptur pro Hautareal erforderlich. Das Besprühen und Einreiben einer Menge von 1 g MIKA Diclofenac-Sodium 4% Spray Gel auf ein Hautareal von 200 cm^2 gelingt einfacher als die Anwendung von 4 g des Referenzproduktes Voltaren® Emulgel® auf die gleiche Fläche. Aufgrund der benötigten 4-fachen Menge und der damit verbundenen längeren Einreibe-Zeit der Referenz-Substanzen um den Verbleib der Substanz auf der Haut zu vermeiden, ist die Anwendung von MIKA Diclofenac- Sodium 4% Spray Gel einfacher.

Wenn die Lösung auf die Haut gesprüht wird, führt die Verdunstung der alkoholischen Bestandteile zu einem Konsistenzwechsel der Lösung zu einem niedrig-viskösen Gel, welches der Haut anhaftet. Die Anwendung des Sprays ist einfach und die Applikation kann durch den Probanden selbst vorgenommen werden. Aufgrund des hohen Alkoholanteils der Trägerlösung von mehr als 25% ist die Beimischung von antimikrobiellen Substanzen zur Konservierung nicht erforderlich

Die übliche tägliche Dosis beträgt 75 – 150 mg verteilt auf 1-3 Portionen.

MIKA Diclofenac-Sodium 4 % Spray Gel sollte bei Raumtemperatur unter 25°C gelagert und nicht über das Verfallsdatum hinaus verwendet werden. Darüber hinaus ist von einer Anwedung 6 Monate nach Anbruch des Präparates abzuraten.

2.3.2 STUDIENMEDIKATION UND DOSIERUNG

Im Rahmen des Studien-Einschlusses wurden die Probanden der Behandlungsgruppe 1 oder 2 nach dem Zufallsprinzip zugeordnet.

- Behandlungsgruppe 1 : MIKA Diclofenac-Sodium 4% Spray Gel. Topische Anwendung von 5 vollen Pump-Stößen (1g Lösung) 3-mal täglich auf das Ziel-Knie (entspricht 120 mg Diclofenac- Sodium pro Tag) für die Dauer von 3 Tagen bis zur geplanten Knie-Operation.
- Behandlungsgruppe 2 : MIKA Diclofenac-Sodium 4% Spray Gel. Topische Anwendung von 5 vollen Pump-Stößen (1g Lösung) 2-mal täglich auf das Ziel-Knie (entspricht 80 mg Diclofenac- Sodium pro Tag) für die Dauer von 3 Tagen bis zur geplanten Knie-Operation.

Die Gesamtdosis betrug dabei bis zu 360 mg Diclofenac-Sodium, verteilt auf 3 Einzeldosen pro Tag für die Dauer von 3 Tagen in der Behandlungsgruppe 1. Die Gesamtdosis betrug dabei bis zu 240 mg Diclofenac- Sodium verteilt auf 2 Einzeldosen für die Dauer von 3 Tagen in Behandlungsgruppe 2.

Identifikation der Studienmedikation

Studienmedikament	MIKA Diclofenac-Sodium 4 % Spray Gel
Darreichungsform	Pumpflasche mit 25g Diclofenac-Sodium 4%
Einzeldosis	Eine Dosis (5 Pump-Stöße) entspricht 40 mg Diclofenac-Sodium in 1 g Lösung
Hersteller	PHARBIL Waltrop GmbH Im Wirrigen 25, D-5731 Waltrop
Aufbewahrung	Die Medikation wurde < 25°C gelagert und war nur autorisiertem Personal zugänglich
Batch Nummer	701199-21

Tabelle 2: Studienmedikation

Die Studienmedikation wurde vom Sponsor mit dem dazugehörigen Analysezertifikat gestellt.

Verpackung und Beschriftung

Abbildung 6: Studienmedikation

Entsprechend der EU- und ICH-Guidelines (International Conference on Harmonization) wurde das Studienpräparat individuell verpackt und beschriftet. Alle Informationen entsprechend Tabelle 3 wurden sowohl auf der Verpackung als auch direkt auf dem Sprühflaschen-Etikett angegeben (Abbildung 6).

Studiennummer	MK DS 0507
Studien-Arzt	Prof. Dr. med. Fuchs-Winkelmann
Subject Random Number	Subject Random Number
Substanz	Diclofenac-Sodium 4% Spray Gel
Formulierung	Lösung
Darreichungsform	Hautspray
Anwendungsort	Topische Anwendung am Knie
Inhalt	25 g Lösung mit 1000 mg Diclofenac- Sodium
Dosierung	5 volle Pump-Stöße/ 40 mg Diclofenac- Sodium 3x bzw. 2x täglich
Batch-Nr	701199-21
Verfallsdatum	Feb 2010
Aufbewahrungshinweis	nicht wärmer als 25°C lagern

Tabelle 3: Beschriftung der Studienmedikation

Anwendung der Studienmedikation

Vor dem ersten Gebrauch sowie dem ersten Wiegen der neuen Sprayflasche mit der Studienmedikation wurde der Proband aufgefordert, 5 Sprühstöße in die Luft abzugeben um das System der Sprühflasche mit der Lösung vollständig zu füllen. Eine

nahezu senkrechte oder etwas geneigte Position der Sprühflasche im Rahmen der Applikation wurde vom Probanden gefordert und vorher demonstriert.

Abbildung 7: lokale Medikamentenapplikation

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wurden die Probanden zur korrekten Selbstanwendung und Lagerung der Medikation instruiert (ProbandenAufnahme in die Studie, Besuch / Visit 1). Eine Dosis bestehend aus 5 Pump-Stößen (1 g der Lösung) wurde pro Anwendung auf das zu operierende Knie gesprüht (Abbildung 7). Hierbei wurde strikt auf die korrekte Anwendung im Sinne eines vollständigen Herunterdrückens des Sprühflaschen-Zylinders geachtet. Den Probanden wurde nahegelegt, nach dem Besprühen die Lösung vorsichtig auf dem Knie zu verreiben und circa 3-5 Minuten, zwecks einer ungestörten Absorption, mit dem Ankleiden zu warten. Baden oder Duschen sollten für 1 Stunde nach der Anwendung unterlassen werden.

Die Studienmedikation musste entweder 3 x täglich (Behandlungsgruppe 1) oder 2 x täglich (Behandlungsgruppe 2) zum etwa gleichen Zeitpunkt auf die Haut des vorderseitigen Ziel-Kniegelenkes mit einem Intervall von 8 Stunden (Gruppe 1) oder 12 Stunden (Gruppe 2) für die Dauer von 3 Tagen bis zum Operationszeitpunkt gesprüht werden. Den Probanden wurde ein Anwendungstagebuch zu Dokumentation der protokollgerechten Anwendung der Studienmedikation ausgehändigt.

2.4 METHODIK DER WIRKSAMKEITSBEWERTUNG

2.4.1 PROBENANALYTIK

Probenentnahme Synovialfüssigkeit und -gewebe

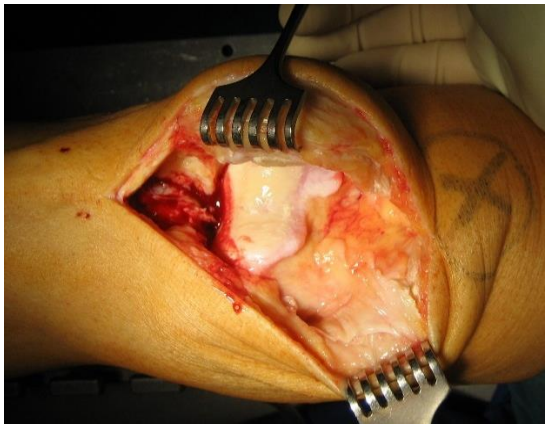

Abbildung 8: Operation

Die Entnahme von Synovialfüssigkeit und -gewebe erfolgte bei jedem Probanden auf gleiche Art und Weise. Während der Knie-Operation (Visit 2, Abbildung 8) wurden zwischen 2,5 ml und 5 ml Synovialflüssigkeit in Lithium-Heparin Monovetten (Sarstedt Monovette®) und 2 Synovialgewebe-Proben (ca. erbsengroß, Abbildung 9) in 2 Polypropylen-Röhrchen gesammelt und bei -70°C bis zur Analyse verwahrt.

Abbildung 9: Gewebeprobe

Die Diclofenac-Konzentration in Synovialfüssigkeit und -gewebe wurde mittels Flüssigkeitschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC-MS/MS) bestimmt (entwickelt und validiert durch die Pharmakin GmbH, Ulm).

Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) dieser Methode betrug ≤1,5 ng/g (Synovialgewebe, Feuchtgewicht). Die Bio-Analytik wurde entsprechend der GLP (Good Laboratory Practice) durch das GLP-zertifizierte Labor der Pharmakin GmbH in Ulm durchgeführt.

Blutprobenentnahme

Abbildung 10: Blutprobe nach Zentrifugation

Die Entnahme der Plasma-Proben erfolgte bei jedem Probanden zu einem definierten Zeitpunkt. Bei Eintritt in die Studie (Visit1) und vor der Knieoperation (Visit 2) wurde jeweils eine 5 ml Blutprobe in einer Lithium-Heparin Monovette (Sarstedt Monovette®) gewonnen. Sofort nach Entnahme wurden die Monovetten zum Transport und zur Weiterverarbeitung für maximal 30 min im Eisbad gelagert. Anschließend erfolgte die Zentrifugation bei 4°C zur Plasmaseparation bei 1,5 G über 15 min (Abbildung 10). Das gewonnene Plasma wurde abpipettiert und in Polypropylen-Röhrchen gefüllt und nachfolgend bis zur Analytik bei -70°C gelagert.

Die Bestimmung der Diclofenac-Konzentration erfolgte analog der schon obig beschriebenen Konzentrationsbestimmung aus Synovialfüssigkeit und -gewebe mittels Flüssigkeitschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC-MS/MS) ebenfalls durch das GLP-zertifizierte Labor Pharmakin, Ulm. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) dieser Methode betrug ≤ 0,15 ng/ml (Plasma und Synovialflüssigkeit) und 1,5 ng/g (Synovialgewebe)

2.5 SICHERHEIT

Das Sicherheitskriterium wurde definiert als Sicherheit und Verträglichkeit des Diclofenac-Sodium 4% Spray Gels, welche durch Monitoring der Art, Schwere und Häufigkeit von Nebenwirkungen oder einem unerwünschtem Ereignis (AE = Adverse Event) und schweren unerwünschtem Ereignis (SAE = Serious Adverse Event) evaluiert wurden.

2.5.1 ADVERSE EVENT

Die folgenden Definitionen basieren auf den Empfehlungen und Definitionen der Europäischen Kommission (Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Edited Reporting, ICH Harmonised Tripartite Guideline, Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use).

Ein unerwünschtes Ereignis ist ein schwerwiegendes Vorkommnis oder eine schwerwiegende Nebenwirkung, das oder die im Rahmen einer klinischen Studie mit Arzneimitteln bei einem Patienten oder einer Versuchsperson auftritt. Dabei spielt zunächst keine Rolle, ob das unerwünschte Ereignis in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Studie steht oder nicht; entscheidend ist allein der zeitliche Zusammenhang. Erkrankungen oder Symptome die bereits zum Zeitpunkt Visit 1 vorhanden waren, wurden im weiteren Verlauf der Studie nicht als Nebenwirkung oder unerwünschtes Ereignis eingestuft, es sei denn, es ist eine Exazerbation der Erkrankung oder der Symptome erfolgt.

Adverse drug reaction

Eine unerwünschte Medikamentenreaktion oder Nebenwirkung (Adverse drug reaction) ist definiert als eine ungünstige und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Medikament/Medizinprodukt unabhängig von der Dosis. Der Begriff Medikamentenreaktion bedeutet dass eine Kausalität zwischen dem Medizinprodukt und der Nebenwirkung bzw. dem unerwünschten Ereignis im Bereich des Möglichen liegt und nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Definition von unerwünschten Ereignissen

Laut GCP-Verordnung und deutschem Arzneimittelgesetz gelten alle unerwünschten Ereignisse als schwerwiegend, wenn sie einen der folgenden Punkte erfüllen:

- Das unerwünschte Ereignis hat den Tod eines Probanden zur Folge
- Das unerwünschte Ereignis ist unmittelbar lebensbedrohend
- Das unerwünschte Ereignis macht einen unvorhergesehenen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich
- Das unerwünschte Ereignis zieht eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich
- Das unerwünschte Ereignis hat eine bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität zur Folge

2.5.2 Beurteilung und Maßnahmen bei Adverse Events

Tritt ein SAE auf, muss der Prüfarzt innerhalb von 24 Stunden den Sponsor oder den Monitor der Studie benachrichtigen. Besteht der Verdacht auf einen kausalen Zusammenhang mit der Prüfsubstanz oder dem Prüfverfahren, ist der Sponsor der Studie verpflichtet, alle zuständigen Gesundheitsbehörden und alle beteiligten Ethikkommissionen zu informieren, sowie die für die Pharmakovigilanz zuständige Abteilung des entsprechenden Herstellers und das Versicherungsunternehmen, das die Patientenversicherung für diese spezielle Studie abgeschlossenen hat, von dem SAE in Kenntnis zu setzen. Darüber hinaus schreibt die GCP-Verordnung auch eine ausführliche Dokumentation des SAE vor.

Der Schweregrad eines unerwünschten Ereignis wird entsprechend der Tabelle 4 eingeteilt in mild, mäßig, schwer und lebensbedrohlich.

Der Begriff „chwer“ ist ein Maß der Intensität, das heißt das ein schweres unerwünschtes Ereignis nicht zwingendermaßen ein „rnstes“ (SAE) ist. Die Kausalität ist für jedes unerwünschte Ereignis (AE) Voraussetzung. Der Zusammenhang eines unerwünschten Ereignisses mit der Behandlung sollte anhand spezifischer Kriterien, welche in der Tabelle 5 dargestellt sind, durch den Untersucher beurteilt werden.

Mild	Bemerkbare Beschwerden ohne Unterbrechung der täglichen Aktivität
Mäßig	Beschwerden die zur Einschränkung oder Beeinträchtigung der täglichen Aktivität führen
Schwer	Unfähigkeit zu arbeiten oder Dinge des täglichen Lebens zu verrichten
Lebensbedrohend	Entspricht einer akuten Lebensgefahr

Tabelle 4: Schweregrade eines AE

2.5.3 Beurteilung der Kausalität: Adverse Event und Studienmedikation

Entsprechend der Voraussetzungen im Rahmen der Medikamentengabe, individueller Patientencharakteristika sowie der Art und Weise des AdverseEvents kann eine Einteilung der Kausalität zwischen dem Adverse Event und der Studienmedikation, entsprechend der Tabelle 5, erfolgen.

	wahrscheinlich	**möglich**	**entfernt möglich**	**ohne Zusammenhang**
Wahrscheinlicher zeitlicher Zusammenhang mit der Medikamentenapplikation	**+**	**+**	**-**	**-**
Verschwindet oder nimmt ab unter Dosisreduktion oder Pausieren	**+**	**-**	**-**	**-**
Wiederauftreten bei erneuter Einnahme	**+**	**-**	**-**	**-**
Bekannte Wirkung des verdächtigten Medikaments	**+**	**+**	**-**	**-**
Kann durch den klinischen Zustand des Probanden hervorgerufen worden sein	**-**	**+**	**+**	**+**
Eindeutig auf extrinsische Faktoren zurückzuführen	**-**	**-**	**-**	**+**

Tabelle 5: Beurteilung der Kausalität zwischen Adverse Event und Studienmedikation

Wahrscheinlich

Diese Kategorie ist bei solchen AEs anzuwenden die mit einem hohen Grad an Sicherheit im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen.

Ein AE kann entsprechend der Tabelle 5 als wahrscheinlich eingestuft werden, wenn bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind.

- Zum AE besteht ein zeitlicher Zusammenhang zur Verabreichung der Studienmedikation
- Das AE verschwindet oder wird schwächer bei Pausieren oder Dosisreduktion
- Das AE rezidiviert bei Wiedereinnahme oder erneuter Verabreichung
- Das AE ist eine bekannte Reaktion auf die Studienmedikation
- Das AE kann nicht plausibel durch den klinischen Zustand oder anderen externen Faktoren erklärt werden

Möglich

Dieser Begriff ist zu verwenden wenn ein Zusammenhang des AEs mit der Verabreichung der Studienmedikation unwahrscheinlich ist, aber nicht ausgeschlossen werden kann.

Ein AE kann als möglich eingestuft wenn die folgenden Voraussetzungen erfüllt werden.

- Das AE tritt in einer plausiblen Zeitfolge nach Verabreichung der Studienmedikation aus
- Das AE ist eine bekannte Reaktion auf die Studienmedikation
- Das AE kann möglicherweise auf den klinischen Zustand oder anderen externen Faktoren oder auf anderen Therapien des Probanden zurückgeführt werden

Entfernter Zusammenhang

Es ist sehr zweifelhaft das ein AE aufgrund der Medikation aufgetreten ist.

Ein AE kann als zweifelhaft eingestuft wenn die folgenden Voraussetzungen erfüllt

- Das AE hat keinen zeitlichen Zusammenhang zur Verabreichung der Medikation
- Das AE tritt nach Wiedereinnahme weder erneut auf, noch verschlimmert es sich
- Das AE entspricht keinem bekannten Reaktionsmuster der verdächtigten Substanz.
- Das AE könnte bereits durch den klinischen Zustand des Probanden oder durch Umweltfaktoren ausgelöst worden sein

Ohne Zusammenhang

AEs die nach sorgfältiger medizinischer Analyse ohne Zweifel auf externe Faktoren wie Grunderkrankung oder Umweltfaktoren etc. zurückgeführt werden können und zu keinen der bereits erwähnten Kriterien passen.

2.5.4 Monitoring und Meldung der Adverse Events

Um die Sicherheit jedes Probanden dieser Studie zu gewährleisten, wurde jeder sorgfältig bezüglich des Auftretens eines AE durch den Untersucher überwacht. Zum Zeitpunkt des Probanden-Einschlusses (Enrollment) wurde jede signifikante Abweichung von der Norm bzw. Vorerkrankung als vorbestehender Zustand erfasst. Dementsprechend wurde am Ende der Studie jeder neue klinisch relevante Befund welcher der Definition eines AE entspricht als solches dokumentiert. Dabei erfolgte eine Beurteilung der Ernsthaftigkeit, der Schwere und Intensität sowie der möglichen Wechselwirkung zwischen dem Studienpräparat und der Begleitmedikation durch den Studienarzt.

Alle AEs wurden vollständig in den Krankenakten der Probanden und in dem dafür vorgesehenen Formular der Case Report Form (CRF) dokumentiert. Es erfolgte eine detaillierte Beschreibung der Zeichen und Symptome des AEs einschließlich der Start- und Stopp- Zeit (Datum), der Ernsthaftigkeit und Schwere des AE, der unternommenen

Maßnahmen in Bezug auf die Studienmedikation und den Folgezustand. Die Schwere, die Intensität und der Zusammenhang wurden anhand der oben genannten Kriterien beurteilt.

Jedes klinisch schwere AE (Tod, Überdosierung etc.) einschließlich pathologischer Laborwerte, welches im Verlauf der Studie auftrat, ungeachtet der erfolgten Therapie, wurde auf dem SAE (serious adverse events)-Formblatt durch den Studienarzt dokumentiert und innerhalb von 24h dem zuständigen Pharmakoviglanz-Officer per Fax mitgeteilt. Diese vorläufigen Berichte wurden durch detaillierte Follow-UpBerichte mit Kopien der Krankenakte ergänzt.

Das Original des SAE-Formulars und das Fax wurden im CRF des Probanden im Studienzentrum archiviert.

Alle SAE-Berichte wurden durch den externen Pharmakovigilanz-Officer analysiert um alle relevanten SAEs den involvierten nationalen Behörden einschließlich der Ethik-Kommission entsprechend den gesetzlichen Vorgaben zu übermitteln.

2.5.5 Behandlung und Follow- Up von Adverse Events

Die AEs der Probanden wurden nach allen Regeln der ärztlichen Kunst behandelt. Wurden dabei vom Studienprotokoll abweichende Maßnahmen oder Substanzen verwendet, erfolgte der Ausschluss aus der Studie (Dropout). Alle AEs wurden durch den Untersucher bis zur Stabilisierung des Zustandes bzw. bis zur Wiederherstellung des initialen klinischen Zustandes begleitet (Follow- Up).

2.5.6 Dokumentation/ Kontrolle der Studienmedikation/ Compliance

Der Proband hat die Studienmedikation 3 x täglich auf das ipsilaterale Knie im Intervall von 8 Stunden (Behandlungsgruppe 1) oder 2 x täglich im Intervall von 12 Stunden (Behandlungsgruppe 2) appliziert. Die Anwendung erfolgte jeweils an 3 aufeinanderfolgenden Tagen zum gleichen Zeitpunkt. Anschließend erfolgte die Wiedervorstellung in der Klinik zur Knieoperation am Punkt Visit 2. Die letzte Anwendung des Spray-Gels erfolgte 8 h vor der Operation.

Begleitmedikation und begleitende Behandlung

Jede Begleitmedikation und begleitende Behandlung wurde sorgfältig in Bezug auf die Compliance anhand des Studienprotokolls überprüft und im CRF dokumentiert.

Anwendungs-Compliance und Gewicht der Studienmedikation

Abbildung 11: Compliance-Kontrolle

Die Anwendungs- Compliance bezüglich der Studienmedikation wurde durch die Überprüfung des Probanden-Tagebuchs mit Dokumentation der Anwendungs-Zeitpunkte sowie über das Gewicht der Spray-Flasche (Studienmedikation) überprüft.

2.6 Qualitätssicherung der Studiendaten/ Dokumentation

Diese Studie wurde nach den Richtlinien der ICH-GCP (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use- Good clinical practice) und den entsprechenden internationalen Richtlinien, dem Arzneimittelgesetz (AMG), GCP-V (EudraCT – Nummer: 2007-003782-40) und den Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt [29-31]. Es erfolgte ein regelmäßiges Monitoring mit Überprüfung der Durchführung und Dokumentation der Studie entsprechend ICG-GCP.

Nach Beendigung der Studie wurden alle relevanten Studiendaten einschließlich der CRF, Einverständniserklärungen und der Probanden-Identifikationslisten im Studienzentrum für mindestens 15 Jahre archiviert.

2.6.1 Case report forms und originale Probanden- Akten

Alle während der Studie gesammelten Daten wurden für jeden Probanden anhand eines CRF gesammelt. Dabei wurde jedes CRF mit einer eindeutigen Probanden-Nummer und Seitennummer versehen. Die Teilnahme der Probanden an dieser Studie wurde ebenfalls in der Krankenakte vermerkt. Eintragungen im CRF wurden, einschließlich aller Korrekturen, zeitnah getätigt und mit Datum und Unterschrift des Eintragenden versehen um ein reibungsloses Monitoring zu gewährleisten.

2.6.2 Datenschutz

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen medizinischen Daten wurden vertraulich behandelt und durch die Verwahrung vor dem Zugriff durch Dritte geschützt. Im Rahmen dieser Studie wurden alle Daten im CRF nur durch die Probanden-Nummer und das Alter des Probanden gekennzeichnet.

2.6.3 Datenverarbeitung

Die vollständigen Kopien der CRFs wurden einem externen Institut für klinisches Datenmanagement, der CRS-Mannheim GmbH übersandt. Nach einer Kontrolle auf Doppeleinträge erfolgte eine Plausibilitätsprüfung.

Die Daten wurden in einer Computer-Datenbank gesammelt und ausgewertet. Die Originaleinträge und –begriffe, sowie die Begleitmedikation aus den CRFs, wurden anhand von Wörterbüchern standardisiert, deren Schemata in Abbildung 12 wiedergegeben werden.

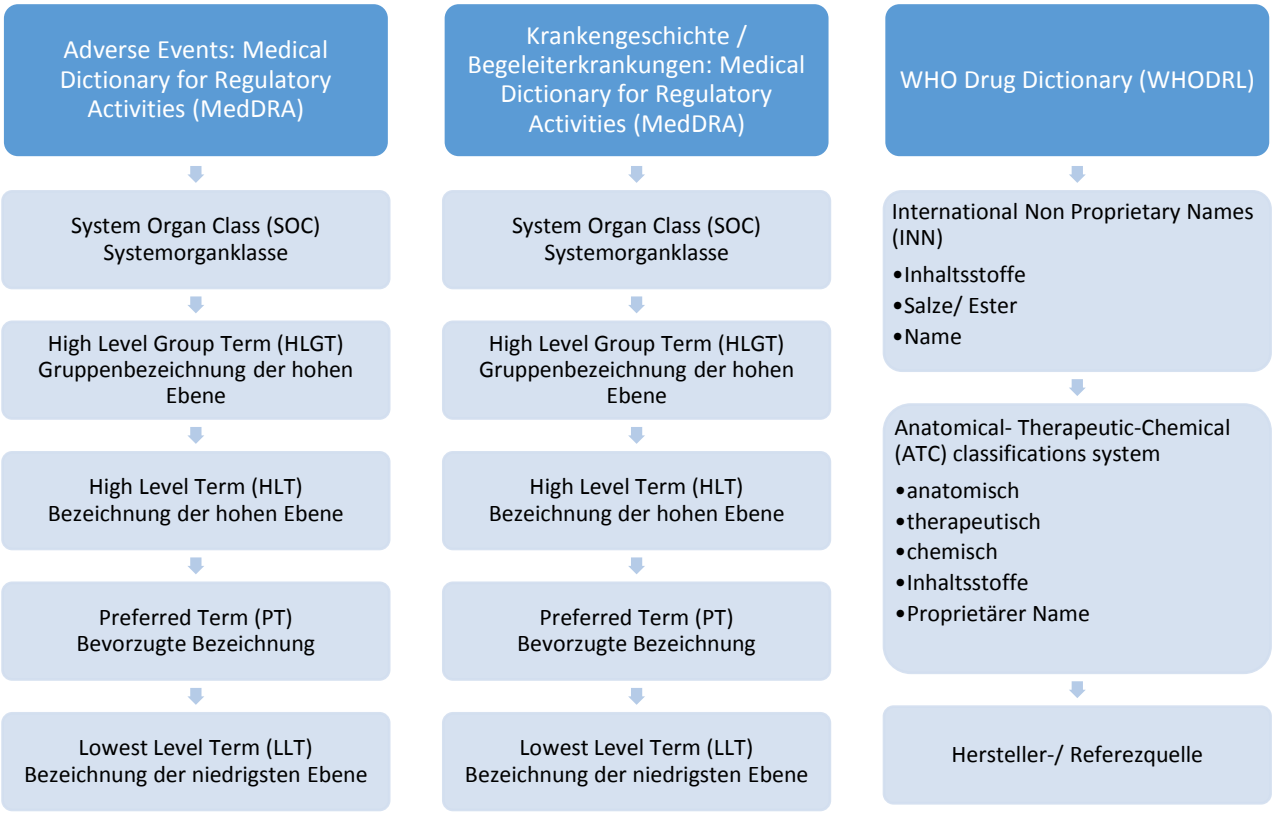

Abbildung 12: Wörterbücher zur Beschreibung von adverse events, Krankengeschichte und Begleitmedikation

2.7 STATISTISCHE METHODEN

2.7.1 ALLGEMEIN

Aufgrund des explorativen Charakters der Studie wurde keine statistische Fallzahlberechnung durchgeführt, jedoch stimmt die für diese Studie ausgewählte Fallzahl überein mit bereits veröffentlichten Studien der aktuellen wissenschaftlichen Literatur [27, 28].

Die biometrische Auswertung erfolgte mittels der SAS Software, Version 9-1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Die Probanden, die aufgrund eines Screening-Fehlers keine Studienmedikation erhalten haben, wurden zwar mit ihren CRFs erfasst, flossen jedoch nicht in die statistische Auswertung ein. Alle individuellen Variablen der Probanden wurden in Tabellen erfasst und sind im Anhang in Tabelle 20 aufgeführt.

Kategorische Variablen wurden mittels Häufigkeitstabellen deskriptiv statistisch analysiert. Kontinuierliche Variablen wurden anhand der Anzahl der Beobachtungen, dem Mittelwert, der Standardabweichung (SD), dem Variationskoeffizienten, dem Median und dem Maximum und Minimum evaluiert. Ferner wurden zur statistischen Auswertung der Diclofenac-Konzentration der geometrische Mittelwert und die geometrische Standardabweichung (Dispersionsfaktor) bestimmt. Konzentrationen unterhalb des unteren Limits der Bestimmungsgrenze (LLOQ) wurden mit der halben LLOQ mitberechnet.

Statistische Kriterien zur Beendigung der Studie wurden nicht definiert. Eine statistische Zwischenauswertung erfolgte ebenfalls nicht.

2.7.2 STUDIENPOPULATION

Alle Probanden, die in diese Studie eingeschlossen wurden und die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden in die intention-to-treat (ITT) Population eingeteilt. Die Per-Protokoll (PP) Population wurde definiert als die Gruppe von Probanden ohne wesentliche Abweichungen vom Studienprotokoll. Wesentliche Abweichungen beinhalten den falschen Anwendungszeitpunkt der Studienmedikation, Gebrauch einer verbotenen Begleitmedikation und fehlende Studienmedikament-Compliance.

Die Protokoll-Abweichungen wurden dokumentiert und als wesentliche und unwesentliche Abweichungen klassifiziert. Die Wirksamkeits-Analyse basiert auf der PP-Population, die Sicherheitsanalyse basiert auf der ITT-Population.

2.7.3 DEMOGRAPHISCHE-/ BASISCHARAKTERISTIKA

Die folgenden kontinuierlichen Variablen wurden für jede Behandlungsgruppe und Population (ITT und PP) deskriptiv statistisch zusammengefasst: Alter, Geschlecht, Rasse, Körpergewicht, Körpergröße, Raucheranamnese und Dauer der Symptome im Ziel-Knie.

2.7.4 ANALYSE DER WIRKSAMKEIT

Die Compliance wurde geprüft anhand des Gewichtes der ausgehändigten Sprayflasche in mg (Studienpräparat) –und der Differenz zum Gewicht der zurückgegebenen Sprayflasche in mg.

Zusammengefasst erfolgte die Bioanalytik der folgenden Proben je Patient.

- Plasma, Visit 1 (ng/ml)
- Plasma, Visit 2 (ng/ml)
- Synovialflüssigkeit, Visit 2 (ng/ml)
- Synovialgewebe Probe Nr.1, Visit 2 (ng/g Gewebe)
- Synovialgewebe Probe Nr.2, Visit 2 (ng/g Gewebe)

Die Diclofenac-Konzentration wurde in beiden Synovialgewebe-Proben gemessen. Da die Konzentration in den Gewebe-Proben erwartungsgemäß nicht gleichmäßig verteilt ist, wurden die Proben für jeden Probanden in high und low eingeteilt und die statistische Auswertung für alle high- (Maximum) und low-Werte (Minimum) separat für beide Behandlungsgruppen und die Differenz der beiden Werte ausgeführt (siehe Tabelle 12, 13, 14 und 15 im Anhang).

- Minimum der Gewebe-Proben 1 und 2, Visit 2 (ng/ g Gewebe); niedrigster Wert der 2 Proben des Probanden
- Maximum der Gewebe-Proben 1 und 2, Visit 2 (ng/ g Gewebe); höchster Wert der 2 Proben des Probanden
- Differenz der Gewebe-Proben 1 und 2, Visit 2, (ng/ g Gewebe)

Nach Analyse der Proben der Synovialgewebe zeigte sich, dass die Median-Werte der Diclofenac-Konzentration, welche man durch Pooling der 2 Werte für jeden Probanden ermitteln konnte, eine repräsentative Streuung zeigen (entsprechend der statistischen Berechnung mit SAS, s.o.). Diese Median-Werte werden zur besseren Verständlichkeit in der Tabelle 11 im Anhang dargestellt.

Bei einigen Probanden wurde lediglich eine Synovialgewebeprobe während der Operation entnommen. In diesen Fällen wurden die Gewebestücke in zwei gleich große Teilstücke geteilt und hieraus getrennt die Diclofenac-Konzentration bestimmt.

Da die Werte der Diclofenac-Konzentrationen nicht normalverteilt sind, wurden non-parametrische statistische Methoden zur Auswertung angewandt:

- Exact Wilcoxon 2 Variablen Test
- Korrelationskoeffizienten nach Spearman

Die deskriptive Statistik der kontinuierlichen Variablen umfasst die Häufigkeit der Beobachtungen, das arithmetische Mittel, die Standardabweichung, den Variationskoeffizienten, den Median sowie das Minimum und Maximum. Zusätzlich wurde zur deskriptiven Statistik der Diclofenac-Konzentration das geometrische Mittel und die geometrische Standardabweichung (Dispersionsfaktor) berechnet.

Konzentrationen unter dem LLOQ wurden mit der Hälfte der LLOQ berechnet. Die deskriptive statistische Auswertung erfolgte, wenn mindestens 2/3 der Werte größer/ gleich des LLOQ waren.

Die Unterschiede der Diclofenac-Konzentrationen zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Diclofenac-Sodium 4% Spray Gel 2x 40mg/d oder 3x40 mg/d) wurden mittels des p-Werts des Wilcoxon 2 Variablen Tests ermittelt.

Die Korrelation zwischen der Diclofenac-Konzentration im Gewebe (Visit 2) und Plasma (Visit 1 und Visit 2) oder Synovialflüssigkeit (Visit 2) wurde mittels eines Korrelationskoeffizienten ermittelt. Der Korrelationskoeffizient (Spearmans Korrelationskoeffizient) wurde zusammen mit der Anzahl der Beobachtungen und dem p-Wert in einer Tabelle wiedergegeben (Testing the hypothesis „Coefficient=0“, siehe Tabelle 12, 13, 14, 15 im Anhang).

Die Korrelationskoeffizienten wurden in Streudiagrammen visualisiert (Tabelle 20 im Anhang).

Primäre Wirksamkeits-Analyse

Die primäre Wirksamkeit-Zielgröße war die Diclofenac-Konzentration im Syovialgewebe und in der Synovialflüssigkeit des ipsilateralen Kniegelenkes (1.Teil) und im kontralateralen Kniegelenk (2.Teil). Die gemessenen Konzentrationen zum Zeitpunkt Visit 2 wurden für jede Behandlungsgruppe statistisch zusammengefasst.

Sekundäre Wirksamkeits-Analyse

Die Diclofenac-Konzentrationen im Plasma gemessen zum Zeitpunkt Visit 1 und Visit 2 wurden für den jeweiligen Zeitpunkt und jede Behandlungsgruppe statistisch ausgewertet.

Umgang mit statistischen Ausreißern

Bei berechtigtem Verdacht auf einen oder mehrere statistische Ausreißer wurden diese durch den Grubb‘s Test, einer Methode zur Identifikation von statistischen Ausreißern, dargestellt.

2.7.5 Sicherstellung der adäquaten Anzahl der auswertbaren Probanden

Für Probanden, die frühzeitig aus der Studie ausgeschlossen wurden (Dropout), erfolgte eine erneute Rekrutierung von Ersatz-Probanden, bis eine ausreichende Anzahl von auswertbaren Individuen in beiden Behandlungsgruppen sichergestellt war (protokollgerechtes Beenden der Studie).

3 ERGEBNISSE

3.1 PROBANDENEIGENSCHAFTEN

Insgesamt wurden 39 Probanden in diese Studie eingeschlossen, 20 Probanden wurden der Gruppe mit der 2 x täglichen Anwendung von 40 mg Diclofenac-Spray zugeordnet, 19 Probanden wurden der Gruppe mit der 3 x täglichen Anwendung von 40 mg Diclofenac-Spray zugeordnet. Ein Proband (Nr.112, 3x40 mg Gruppe) musste die Studie aufgrund eines AE abbrechen (vor Visit 2).

Die demographischen und Grundmerkmale waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Tabelle 6). Alle Probanden waren kaukasischer Herkunft und mehrheitlich Nichtraucher (67%); die Mehrzahl (82%) war >59 Jahre alt. Alle Patienten wurden in die ITT- Gruppe eingeschlossen.

	2 x 40 mg (n=20)	**3 x 40 mg (n=19)**	**Alle Gruppen (n= 39)**
Geschlecht (m/ w)	9/11	12/7	21/18
Mittleres Alter (SD)	64 Jahre (9.4)	68 Jahre (7.3)	66 Jahre (8.6)
Mittlere Größe (SD)	170 cm (10.3)	173 cm (8.4)	172 cm (9.4)
Mittleres Gewicht (SD)	82 kg (15.6)	88 kg (14.9)	85 kg (15.4)
Mittlerer BMI (SD)	28 (4.8)	29 (12.3)	29 (4.2)
Nie Raucher (%)	11 (55)	15 (79)	26 (67)
Aktuell Raucher (%)	6 (30)	4 (21)	10 (26)
Ehemalig Raucher (%)	3 (15%)	0	3 (8)

Tabelle 6: Demographische-/ Basisdaten

3.1.1 PROTOKOLLABWEICHUNGEN

Die meisten Abweichungen wurden als unwesentlich (minor deviations) eingestuft und hatten keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse. Diese Abweichungen beinhalteten die Abnahme einer etwas geringeren als der definierten Menge Synovialgewebe oder -flüssigkeit während der Operation, kleine Abweichungen in der Dosierung der Studienmedikation, geringe Abweichungen im Zeitrahmen der Probenentnahme oder versehentlich unvollständige Beschriftung der entnommenen Proben. Ein Patient musste die Studie aufgrund eines AEs abbrechen. Wesentliche Protokollabweichungen (major protocol deviations, s.o), welche möglicherweise einen

relevanten Einfluss auf die Ergebnisse haben, traten bei 8 Probanden auf und sind in der Tabelle 7 beschrieben. Zwei Probanden erhielten 120% der beabsichtigten Diclofenac-Dosis und 2 Probanden weniger als 60%. Aufgrund des möglichen relevanten Effektes auf das Ergebnis der Studie wurden diese Probanden nicht in die PP-Gruppe eingeschlossen.

	Gruppe 2 x 40 mg	Gruppe 3 x 40 mg	Beschreibung
Zeitrahmen der Probenentnahme verändert	2 (ID: 102, 118)	1 (ID: 127)	Proben wurden ≥ 4h außerhalb des im Protokoll definierten Zeitrahmens entnommen
Verbotene Begleitmedikation		1 (ID: 124)	Patient erhielt ein Dilofenac-Zäpfchen
Überdosierung Studienpräparat	1 (ID: 109)	1 (ID: 106)	Patient erhielt > 120% der beabsichtigten Dosis
Unterdosierung Studienpräparat		2 (ID: 103, 112)	Patient erhielt < 60% der beabsichtigten Dosis
Patienten insgesamt	**3**	**5**	

Tabelle 7: Protokollabweichungen

31 Patienten vollendeten somit die Studie und wurden in die PPGruppe eingeschlossen. Die detaillierte Auflistung der Probanden in den jeweiligen Behandlungsgruppen findet sich im Anhang Tabelle 16, 17, 18 und 19.

3.1.2 Ausgewertete Datensätze

Die Datensätze der Sicherheitsanalyse und der ITT-Gruppe (intention-to-treat) schloss alle 39 Probanden ein, welche in die Studie eingeschlossen wurden. Die PP-Gruppe (per-protocol) bestand aus 31 Probanden, diese durchliefen die Studie vollständig und wiesen keine wesentlichen Protokoll-Abweichungen auf. Die genauen Patientenverteilungen sind in der Abbildung 13 dargestellt.

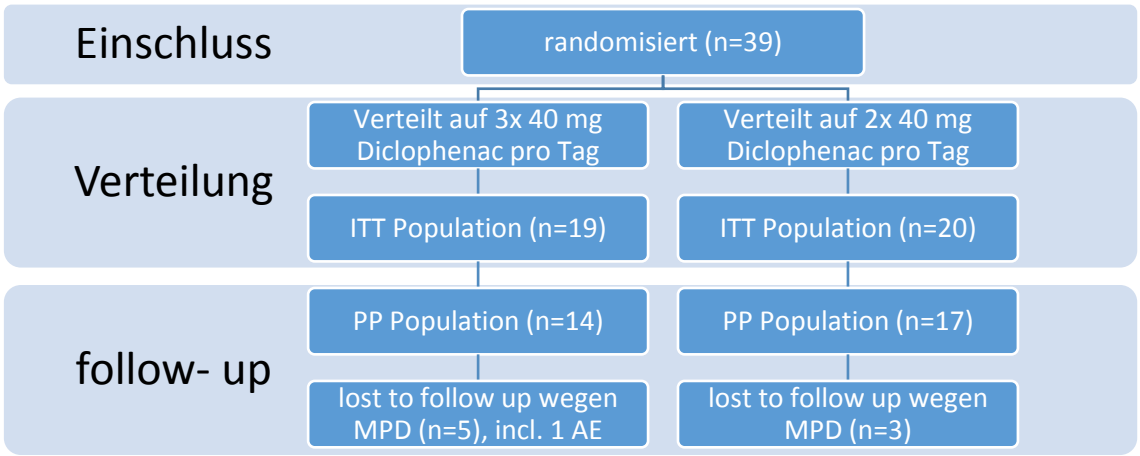

Abbildung 13: Studiendesign mit Darstellung der intention-to-treat (ITT) und per-protocol (PP)- Population. PP- Population entspricht hierbei der ITT- Population ohne Patienten mit major protocol deviation (MPD)

3.2 DEMOGRAPHISCHE BASISDATEN

Die detaillierten demographischen Basisdaten der Probanden, einschließlich der medizinischen- und Raucheranamnese sowie der vorhergehenden und Begleitmedikation sind für jeden Probanden gesondert in der Tabelle 20 im Anhang aufgeführt.

3.2.1 VORERKRANKUNGEN UND BEGLEITMEDIKATION

Bis auf 2 Probanden litten alle an einer Gonarthrose (67%) bzw. einer aktivierten Gonarthrose (26%) des Kniegelenkes. Bei einem der Probanden bestand eine mediale Gonarthrose, bei dem anderen eine Retropatellararthrose (Anhang Tabelle 20).

Der Großteil der Probanden war ≥ 60 Jahre (82%). Die Art und Häufigkeit der Vor-, und Begleiterkrankungen entsprach den Erwartungen an ein älteres Patientenkollektiv. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen zeigten sich diesbezüglich keine relevanten Unterschiede (siehe Tabelle 8). Arterielle Hypertonie, Allergien, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus Typ 2 waren die häufigsten Vor-, und Begleiterkrankungen.

	2 x 40 mg (n=20)	3 x 40 mg (n=19)	Alle Gruppen (n=39)
Bluthochdruck (%)	7 (35)	10 (53)	17 (44)
Allergien (%)	5 (25)	2 (11)	7 (18)
Hypercholesterinämie (%)	3 (15)	3 (16)	6 (15)
Diabetes mellitus Type 1/ 2 (%)	4 (20)	1 (5)	5 (13)
Kardiale Arrythmie (%)	0	4 (21)	4 (10)
Vorhergehende Arthroskopie (%)	4 (20)	0	4 (10)
Koronararterielle Erkrankung (%)	3 (15)	1 (5)	4 (10)
Hyperuricaemie (%)	1 (5)	3 (16)	4 (10)
Osteoporose (%)	3 (15)	1 (5)	4 (10)
Hypothyroidismus (%)	1 (5)	2 (11)	3 (8)
Morbus Parkinson (%)	0	3 (16)	3 (8)
Depressionen (%)	1 (5)	2 (11)	3 (8)
Hyperthyroidismus (%)	2 (10)	0	2 (5)
Übergewicht (%)	0	2 (11)	2 (5)

Tabelle 8 Häufigste Vor-/ Nebenerkrankungen (≥10%)

3.2.2 Vorhergehende und aktuelle Therapie

Aufgrund der Indikationsgrundlage der Gonarthose und des sich hieraus ergebenden, typischen Alterspektrum der einzuschließenden Patienten konnte eine entsprechende Vor- und Begleitmedikation beobachtet werden. Eine zusätzliche Medikation, im Rahmen des geplanten Kniegelenkersatzes, ergab sich durch die routinemäßig durchgeführte inhalative und intravenöse Anästhesie und antibiotische Infektionsprophylaxe. Relevante Unterschiede bezüglich der erweiterten Medikamentengabe im Rahmen des perioperativen Settings lagen zwischen den einzelnen Gruppen nicht vor. Eine detaillierte Auflistung der Vor- und Begleitmedikation ist im Anhang in Tabelle 20 aufgeführt.

3.2.3 Erfassung der Anwendungscompliance

Die Erfassung der Anwendungs-Compliance der Studienmedikation erfolgte einerseits durch Überprüfung der korrekten Dokumentation der Anwendung im Probanden-Tagebuch, andererseits durch das Wiegen der zurückgegebenen Sprayflaschen zum Visit 2. Wie im Kapitel Protokollabweichungen bereits erwähnt haben 3 Probanden (Nr. 103, 106 und 112) keine ausreichende Menge der Studienmedikation (Spray) angewendet. Der Proband mit der Nr.112 konnte aufgrund eines nicht tolerierbaren AEs nur eine nicht ausreichende Menge anwenden. Ergänzend wurden unwesentliche Abweichungen in Form von unbeabsichtigten geringfügigen Überdosierungen beobachtet.

Ausführliche Auflistungen der Compliance-Erfassung und Messungen pro Behandlungsgruppe finden sich im Anhang in Tabelle 20.

3.3 ERGEBNISSE: PHARMAKOKINETIK

Da die Diclofenac-Konzentrationen (Tabelle 10) in der Studien-Population nicht-normalverteilt waren, wurden Median-Werte und Spannweiten aufgeführt. Die Ergebnisse werden jeweils für beide Analyse-Populationen dargestellt: die Per-Protokoll-Gruppe (exklusive der 8 wesentlichen Protokoll-Abweichungen) und der ITT-Gruppe (alle Probanden). Es fanden sich keine relevanten Unterschiede in den Ergebnissen der beiden Gruppen (Tabelle 9).

3.3.1 ERGEBNISSE DER PHARMAKOLOGISCHEN ANALYTIK

Zum Zeitpunkt Visit 1, vor Beginn der Anwendung der Studienmedikation, zeigten sich nur niedrige Werte für die Diclofenac-Konzentration im Plasma: ein Median von 0,3 ng/ml für die 2 x 40 mg Gruppe und von 0,7 ng/ml für die 3 x 40 mg Gruppe (Tabelle 10, 11). Jedoch fanden sich bei einigen Probanden sehr hohe Konzentrationen (Proband 110/ 3 x 40 mg: 44.512 ng/ml).

Die Diclofenac-Konzentration war in beiden Behandlungsgruppen im Synovialgewebe circa 10-20-mal so hoch wie im Plasma und in der Synovialflüssigkeit zum Visit 2 (Tabelle 11). Messbare Konzentrationen fanden sich jedoch in allen 3 Kompartimenten. Es fanden sich große Schwankungen der Diclofenac-Konzentrationen zwischen den Probanden (z.B. von 0,37- 44,5 ng/ml in der Synovialflüssigkeit) ohne eine Dosis-Beziehung zum Kompartiment oder einer Behandlungsgruppe.

	per- protocol 2 x 40 mg	**per- protocol 3 x 40 mg**	**ITT- pop. 2 x 40 mg**	**ITT- pop. 3 x 40 mg**
Anzahl	n= 17	n= 14	n= 20	n= 19
Plasma ng/mL	4,1 (1,26- 7,90)	4,2 (1,12- 23,0)	3,9 (1,26- 302,2)	4,1 (1,12- 23,0)
Synovial-Flüssigkeit ng/mL	3,0 (0,37- 408,5)	2,7 (0,25- 47,1)	2,6 (0,37- 408,5)	2,8 (0,20- 47,1)
Synovial-Gewebe ng/g	40,9 (1,16- 1232)	74,9 (4,32- 594)	36,2 (1,16- 1232)	42,8 (0,75- 594)

Tabelle 9: Diclofenac-Konzentrationen am Visit 2 unter Angabe des Mittelwertes sowie des upper-/ lower limits

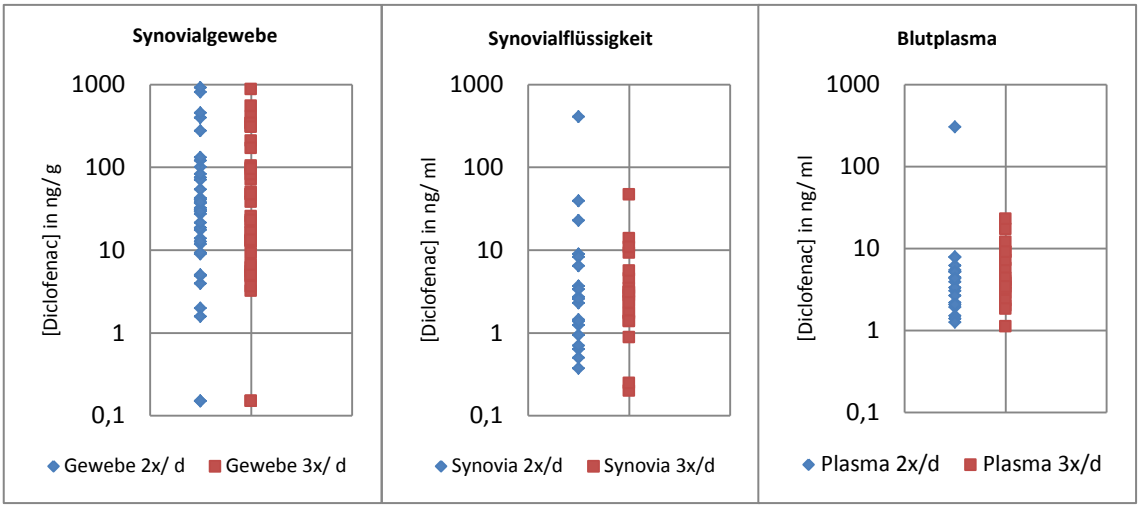

Tabelle 10: Diclofenackonzentration in den unterschiedlichen Geweben nach 2x oder 3x /d Administration

Die detaillierte deskriptive statistische Auswertung der Diclofenac-Konzentrationen ist in Tabelle 11, 12, 13, 14 und 15 im Anhang und die individuellen Konzentrationen in den Tabellen 15,17, 18 und 19 im Anhang dargestellt.

3.3.2 SCHLUSSFOLGERUNG

Nach cutaner Applikation von Diclofenac-Sodium 4% Spray Gel auf das ipsilaterale Kniegelenk, penetrierte die Zielsubstanz Diclofenac die Haut in signifikanten Mengen und erreichte das Zielgewebe (Synovialgewebe) in 10-20 fach höherer Konzentration als die Synovialflüssigkeit oder das Plasma. Dabei waren die erreichten Diclofenac-Konzentrationen in den 3 Kompartimenten nicht dosisabhängig.

3.4 Ergebnisse: Sicherheitsanalyse

In der Gruppe 2x40 mg erhielten alle 20 Probanden die vollständige Studienmedikation entsprechend des Protokolls. In der 3x40 mg Gruppe erhielten 17 Probanden die vollständige Studienmedikation, 2 Probanden erhielten nicht die vollständige Medikation. Ein Proband vergaß am ersten Tag eine Anwendung (Proband 103), ein Proband musste die Studie aufgrund eines AEs (Proband 112) frühzeitig abbrechen.

3.4.1 Adverse Events

Ein AE trat bei 2 von 39 Probanden auf (5%). Davon wies ein Proband (Nr.112) ein Exanthem an der Applikationsstelle auf, der andere Proband (Nr. 114) erlitt ein SAE in Form eines Apoplex. Im Fall des Probanden Nr.112 verschwand das Exanthem vollständig nach Absetzen der Studienmedikation. Der Proband Nr.114 erlitt den Apoplex nach Beendigung der Studie und wurde in eine angegliederte Stroke Unit verlegt. Es folgte eine neurologische Rehabilitation.

3.4.2 Analyse der Adverse Events

Das AE „Exanthem“ (Proband Nr.112) wurde als nicht-ernst und milde ausgeprägt bewertet, die Kausalität zwischen dem AE und der Studienmedikation wurde indes als wahrscheinlich eingeschätzt. Das SAE „Apoplex“ (Proband Nr.114) wurde als ernst eingestuft, mit notwendiger verlängerter Hospitalisation. Eine Verbindung zur Studienmedikation konnte hier jedoch nicht gesehen werden. Während dieser Studie trat kein Todesfall auf.

Das SAE trat bei einer 76 jährigen Frau auf die am 7. Februar 2009, nach Abschluß der Studienmedikation, einen Schlaganfall erlitt. Die Probandin begann mit der 3 x täglichen Anwendung von 40 mg Diclofenac Spray Gel am 4. Februar 2009 und beendete die Anwendung am 6. Februar 2009. Am darauffolgenden Tag (7. Februar 2009) fand die Implantation der Kniegelenksprothese statt. Im Rahmen dieser Operation erlitt die Patientin den Schlaganfall. Der Blutdruck der Patientin war am 1. Tag der Studie und kurz vor der Operation normal. Aufgrund des Schlaganfalls verlängerte sich der Krankenhausaufenthalt und die Patientin wurde nach Behandlung in einer Stroke-Unit in die neurologische Rehabilitation verlegt. An Begleiterkrankungen bestanden eine arterielle Hypertonie, eine Makuladegeneration, eine Hyperurikämie,

eine Psoriasis und eine Gonarthrose. Die Begleitmedikation bestand aus Bendigon N und Atacand Plus 8/12,5 mg zur Therapie der arteriellen Hypertonie, Allopurinol 100 mg zur Therapie der Hyperuricämie und Lutax AMD zur Behandlung der Makuladegeneration. Bis zum 26. Januar 2009 nahm die Patientin zusätzlich ASS 100 mg ein; aufgrund der geplanten Operation erfolgte eine Pausierung. Aufgrund der notwendig gewordenen Verlängerung der Hospitalisierung zur Therapie des Schlaganfalls und der resultierenden persistierenden Beeinträchtigung der Probandin wurde das AE als ernst (SAE) eingestuft. Ein Zusammenhang des SAE mit der Studie konnte nicht festgestellt werden. Höchstwahrscheinlich ist das SAE durch die Vorerkrankungen und die Knieoperation bedingt. Das Follow-up am 27. Februar 2009 zeigte, dass das SAE zu einer dauerhaften Beeinträchtigung in Form von neurologischen Defiziten/Lähmungen geführt hat.

3.4.3 SCHLUSSFOLGERUNG

Lokale AE

Die Hautverträglichkeit war gut. Hautirritationen wie z.B. Juckreiz, Rötung, Erytheme, Exantheme, lokal brennende Schmerzen sowie trockene Haut von leichter bis mittlerer Schwere wurden gelegentlich beobachtet. Der kausale Zusammenhang zwischen den dermalen AEs wurde als möglich bewertet. Der Hautkontakt mit MIKA Diclofenac-Sodium 4% Spray Gel zeigte keine Toxizität im Sinne einer Sensibilisierung.

Systemische AE

Gastrointestinale oder andere systemische Nebenwirkungen, welche als typische Nebenwirkungen von NSAR bekannt sind, wurden selten beobachtet. Die Schwere dieser beobachteten Nebenwirkungen wurde bis auf einen Fall als leicht bis mittel eingeschätzt.

4 DISKUSSION

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine monozentrische randomisierte, open-label, Parallel-Gruppen Phase IStudie in welcher die Penetration von Diclofenac-Sodium 4% Spray Gel in die Synovialflüssigkeit, das Synovialgewebe und das Plasma von Patienten mit geplanter Kniearthroplastik und gleichzeitigem Kniegelenkserguss im Zeitraum von 3 Tagen präoperativ untersucht wurde. Insgesamt nahmen 39 Probanden in 2 Behandlungsgruppen teil, 20 Probanden mit 2 x 40 mg Spray-Anwendung und 19 Probanden mit 3 x 40 mg Spray-Anwendung.

Da sich im 1. Teil dieser Studie lediglich bei 4 von 19 Probanden (21%) in der Behandlungsgruppe mit der 2x täglichen Anwendung und bei 5 von 19 Probanden (26%) in der Gruppe mit 3x täglichen Anwendung eine Konzentration von Diclofenac in der Synovialflüssigkeit von mehr als 5ng/ml Diclofenac nachweisen ließ, damit in weniger als 80% der untersuchten Proben, wurde auf eine Durchführung des 2.Teils der Studie verzichtet. Aufgrund der höheren Konzentration von Diclofenac im Synovialgewebe kann von einem hohen Anteil an direkter Penetration des Diclofenac Sodium 4% Spray Gels in das Gewebe ausgegangen werden. Wären in dieser Studie höhere Konzentrationen von Diclofenac in der Synovialflüssigkeit beobachtet worden (>5ng/ml Diclofenac) müsste man von einem wesentlich über den systemischen Transport bestehenden Mechanismus ausgehen. Aus diesem Grund wäre der 2.Teil der Studie, mit Applikation des topischen Präparates auf das kontralaterale Kniegelenk nur bei höheren Konzentrationen von Diclofenac in der Synovialflüssigkeit (>5 ng) sinnvoll gewesen.

Die Wahl der verwendeten Menge und Konzentration des Diclofenac-Sodium 4% Spray Gel gründet auf vorhergehende Studien [32, 27, 28] welche ähnliche Tagesdosen wie in der vorliegenden Studie wählten, um z.B. Plasmaspiegel von 5- 10 ng/ml (9 Tage täglich 3x 2,5 g entsprechend 75 mg Diclofenac Natrium) und Synovialflüssigkeitsspiegel > 110ng/ml (3 Tage lang täglich 100 mg Diclofenac Natrium) zu erreichen.

Das wichtigste Ergebnis dieser Studie war, das lokal angewendetes Diclofenac-Sodium 4% Spray Gel in der Lage ist, die Haut in signifikanten Mengen zu passieren und in signifikanten Mengen das Synovialgewebe zu erreichen. Die mediane Diclofenac-Konzentration im Synovialgewebe war dabei 10-20-fach höher als in der

Synovialflüssigkeit oder im Blutplasma. Nur ein Patient, der mit dem topischen Diclofenac behandelt wurde, entwickelte eine Hautreizung.

Die topische Applikation von NSAR kann zu einer signifikanten Schmerzlinderung führen. Hierbei ist jedoch die Medikamentenformulierung ausschlaggebend für die Pharmakokinetik des Medikamentes, da in Abhängigkeit von der Dosierungsmenge und –form, dem Trägermedium sowie chemischer oder physikalischer Penetrationsverbesserungen die Hautpermeabilität verändert wird [33, 34]. Bei der in dieser Studie angewandten Formulierung kann, im Vergleich zu anderen Studien, von einer hohen Hautpermeabilität für das Medikament ausgegangen werden, da es sich um ein Natriumsalz mit dem Trägermedium Alkohol handelt. Eine nachweisbar höhere maximale Plasmakonzentration von Diclofenac mit Alkohol als Trägermedium im Vergleich zu Lipiden ist bereits bekannt [35]. Das Ausmaß und der Anteil der Penetration eines topisch angewendeten Medikaments häng von verschiedenen Faktoren ab. Diese beinhalten ihre Formulierung [45] und ihre spezifischen Eigenschaften, welche die Verteilung im entzündeten Gewebe wie z.B. bei der Osteoarthritis beinflussen kann. DiclofenacSodium wird nicht vollständig über eine dermale Applikation absorbiert [46] und verschiedene Strategien wurden entwickelt um die niedrige Permeabilität des Medikamentes duch die Haut zu verbessern [27]. Nach dermaler Absorption muß DiclofenacSodium das Ziel-Gewebe in therapeutischen Konzentrationen erreichen. Diclofenac ist hochgradig an Serumproteine gebunden (>99%), es hat eine kurze Plasma-Halbwertszeit und ein geringes Verteilungsvolumen und es ist schwach sauer. Diese Charakteristika, kombiniert mit Änderungen der hämodynamischen Eigenschaften von entzündetem Gewebe, führen dazu das Diclofenac eher im entzündeten Gewebe als im Plasma kumuliert.

Eine DiclofenacFormulierung mit einer hochgradigen Hautpermeation und bevorzugter Kumulation im betroffenen Gewebe wäre nicht nur sehr nützlich in der Therapie von lokal-entzündeten Hautgewebeschichten, sondern auch in der Behandlung von schmerzhaften Entzündungen in tiefer gelegenen Gewebeschichten welche die Gelenke umgeben [47].

Verschiedene Studien konnten bereits belegen das nach dem Gebrauch von topischen Diclofenac Formulierungen höhere Diclofenac Konzentrationen im Synovialgewebe und in der Synovialflüssigkeit, als im Plasma nachweisbar sind [26, 37, 40]. Die Penetration von Diclofenac in tiefer gelegene Gewebeschichten unter der Verwendung

der Diclofenac-Sodium 4% Spray Gel Formulierung wurde bereits in vivo an gesunden Probanden demonstriert [24].

Die im Rahmen der Studie nachgewiesenen maximalen Plasmakonzentrationen entsprachen im Wesentlichen den Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit. Dies konnte schon im Rahmen anderer Studien gezeigt werden, welche die mittlere Konzentration in einem Zeitraum von bis zu 8 Stunden nach letztmaliger Applikation gemessen haben [32, 36, 37]. Auch die absolute Konzentration entsprach derjenigen vorheriger Versuche [38]. Die mittlere gemessene Konzentration von Diclofenac im Zielgewebe ist 10-20-fach höher als diejenige im Plasma oder der Synovialflüssigkeit. Sie ist auch höher im Vergleich zu den bekannten Gewebekonzentrationen nach oraler Gabe in therapeutischer Dosis von 2x 75 mg/ Tag [39]. Eine mögliche Erklärung dafür, das die Konzentration in der Synovialflüssigkeit der Konzentration im Plasma entspricht könnte sein, das es sich um ein stark vaskularisiertes Kompartiment handelt [48], bei dem der Transport über Diffusion entlang des Konzentrationsgefälles stattfindet.

Die minimal wirksame Konzentration von Diclofenac, ausgehend von einer Hemmung von 20 bis 60% der PGE2 und TXB2- Synthese beträgt dabei 20-30 ng/ml [40]. Die Konzentration im Synovialgewebe hat eine größere Bedeutung als die Konzentration im Plasma, da es sich hierbei um das entzündete Zielgewebe im Rahmen der Osteoarthritis handelt.

Die beobachteten Synovialgewebe-Konzentrationen befanden sich im therapeutischen Bereich und sollten länger persistieren als in der Synovialflüssigkeit. Dies könnte erklären warum das topisch applizierte Diclofenac wirksam ist trotz geringer systemischer Verfügbarkeit [28].

In vivo Studien über die Pharmakokinetik von topischen DiclofenacPräparaten zeigen sehr häufig große inter-individuelle Differenzen bezüglich des Verhältnisses zwischen Dosis und Gewebe- und Plasmaspiegel. Dies traf auch auf diese Studie zu. Brunner [24] konnte in seiner Studie zeigen das eine große inter-individuelle Variabilität in der Hautpenetration von topischen Präparaten besteht. Das trifft auf Konzentrationsspitzen im Plasma wie auch auf breite Streuung maximaler Gewebekonzentrationen zu. Erwartungsgemäß konnte aufgrund der Inhomogenität des Probandenkollektivs keine Korrelation zwischen der Diclofenac-Dosis und der Konzentration in den drei Kompartimenten Plasma, Synovialflüssigkeit und Synovialgewebe erwartet und auch nicht beobachtet werden. Die Diclofenac-Konzentrationen waren nicht

dosisproportional. Es fanden sich ähnliche Diclofenac-Spiegel in der Synovialflüssigkeit und im Synovialgewebe für die Gruppen mit zweimal täglicher Anwendung und dreimal täglicher Anwendung des topischen Dicofenac Sprays.

Trotz einer kurzen Plasma-Halbwertszeit, besteht eine höhere Affinität und längere Nachweisbarkeit von Diclofenac im entzündeten Gewebe. Dies könnte auch seine verlängerte therapeutische Wirksamkeit erklären [49, 50]. Dieser Effekt könnte aufgrund der Eigenschaft von Diclofenac, der verzögerten Resorption durch die verschiedenen Schichten der Haut mit einem langsamen Release in das Plasma und tiefere Gewebeschichten durch die topische Applikation weiter verlängert werden.

Da es sich um eine monozentrische Phase IStudie über einen Zeitraum von 3 Tagen mit Probengewinnung 8 Stunden nach letztmaliger Applikation handelt, können keine Aussagen zur maximalen Konzentration von Diclofenac im Plasma und der Synovialflüssigkeit getroffen werden, da diese innerhalb von ca. 1-5 Stunden nach Medikamentengabe zu erwarten sind [18, 19]. Dies war jedoch auch nicht Ziel der vorliegenden Studie. Auch wurden keine Daten zu Konzentrationen i Blutplasma, Synovialflüssigkeit oder Synovialgewebe nach oraler Diclofenac-Applikation gemessen. Jedoch war auch der direkte Vergleich der beiden Applikationsformen nicht Ziel der Studie, wohl jedoch die Schaffung einer Vergleichbarkeit der erhaltenen Daten, unter besonderer Berücksichtigung der individuellen demographischen und Basischarakteristika der Studienpopulation, mit bereits publizierten deskriptiven Daten. Die Ergebnisse einer humanen in-vivo MikrodialyseStudie zeigten, dass topisch appliziertes MIKA Diclofenac-Sodium 4% Spray Gel die Haut an der Applikationsstelle oberhalb des Zielgewebes in pharmakologisch relevanten Konzentrationen (ähnlich einer entsprechenden oralen Dosierung) direkt penetriert [24]. Die relative Bioverfügbarkeit von topisch appliziertem Diclofenac im Subutan-, Fett-, und Muskelgewebe war im Vergleich zur oralen Dosierung von Voltaren 50 mg deutlich höher, hingegen war die relative Bioverfügbarkeit des Diclofenac Spray Gels im Plasma 50-fach niedriger. Die maximalen Plasmakonzentrationen C (max.) waren nach topischer Anwendung ca. 250-fach niedriger als nach der oralen Anwendung (z.B. Median-Werte = 4.89 ng/ mL; 95% CI: 3.37-7.68 und 1240 ng/mL 95% CI: 787-1389 ng/mL). Hieraus kann geschlossen werden, dass aufgrund der sehr guten Penetrationseigenschaften mit gleichzeitig niedriger systemischer Belastung MIKA Diclofenac-Sodium Spray Gel 4% eine sehr gute Alternative zu oralen

DiclofenacPräparaten in der Therapie von schmerzhaften und entzündlichen Gewebe-Prozessen darstellt.

Das klinische Outcome im Sinne einer Beschwerdelinderung wurde nicht erfasst (z.B. durch VAS, Knee Society Score oder SF 36). Die klinische Wirksamkeit und die Sicherheit der Anwendung von MIKA Diclofenac-Sodium Spray Gel 4% wurde bereits in einer Placebo-kontrollierten klinischen Phase-III-Studie an Patienten mit Sprunggelenksdistorsion untersucht [41]. Im Vergleich zum Placebo-Präparat zeigten die Patienten unter der topischen Anwendung eine schnellere Reduktion der Schwellung und der Schmerzen.

Im Rahmen dieser durchgeführten KurzzeitStudie (3-Tage Anwendung des Studienpräparates) konnte nachgewiesen werden, dass eine topische Applikation von MIKA Diclofenac-Sodium 4% Spray Gel nur bei einem von 39 Patienten (entspricht 2,6 % der Patienten) zu einem lokalen Adverse-Event geführt hat. In diesem Fall zu einer reversiblen lokalen Hauirritation (milde Rötung an der Behandlungsstelle welche nach Beendigung der Applikation rasch verschwand). Messbare niedrige Diclofenac-Konzentrationen ließen sich im Blutplasma nachweisen, welche eine limitierte systemische Verteilung zeigten und somit eine potentielle Möglichkeit für ein systemisches Adverse Event. Jedoch traten in dieser Studie keine systemischen Adverse Events auf. Dies ist ein relevantes Ergebnis, da die Studienpopulation relativ alt war (87% waren älter als 60 Jahre). Mit dem LangzeitGebrauch von oralen leidet dieses Patienten-Kollektiv häufig an gastrointestinalen Adverse Events. Somit stellt ein wirkungsvolles nebenwirkungsarmes topisches NSAR eine deutliche Verbesserung gegenüber oralen NSAR dar.

In einem weiteren Fall wurde ein schweres systemisches Adverse Event beobachtet, welches sich jedoch nicht auf die Medikamentengabe zurückführen ließ. Der nach Beendigung der Studienmedikation perioperativ beobachtete Apoplex der Probandin zeigte nach ausführlicher Analyse keinen Zusammenhang mit der Studienmedikation. Vielmehr handelte es sich bei der Probandin um ein Individuum mit erheblichen Komorbiditäten (siehe Abschnitt 3.4.2).

Es wurde somit kein systemisches Adverse Event beobachtet, welches möglicherweise medikamentenabhängig war. Das beobachtete Adverse-Event entspricht den Beobachtungen anderer Studien, welche von milden Hautirritationen und -ötungen, aber dem Ausbleiben von gastrointestinalen Adverse Event berichteten [7, 8, 32, 42].

Es kann also von einer nebenwirkungsarmen Applizierbarkeit des Medikamentes ausgegangen werden. Jedoch muss hierbei auf die für eine sichere Aussage zu möglichen Nebenwirkungen gegebene Limitierung der Patientenzahl und der kurzen Studiendauer im Rahmen dieser Phase I-Studie hingewiesen werden. In vielen Studien mit einer oralen DiclofenacAnwendung korrelierte die Höhe der Plasma-Konzentration mit der Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten systemischen Medikamentennebenwirkungen. Dazu zählen vor allem gastrointestinalen Blutungen. Topische Formulierungen von Diclofenac führen zu einer signifikanten Reduktion der Plasmaspiegel. Die dabei erreichten Diclofenac-Konzentrationen in den oberflächlichen Gewebe-Schichten waren jedoch noch hoch genug um Schmerz und Inflammation im Zielgebiet zu reduzieren [43].

Damit wurde postuliert, dass eine topische Formulierung in der Lage sein muss, neben ihrer Wirksamkeit das Zielgebiet auf direktem Wege durch Penetration oder indirekt über den systemischen Kreislauf in ausreichender Menge zu erreichen. Idealerweise sollte die systemische Absorption so gering wie möglich sein.

Das topisch angewendete Diclofenac-Formulierungen mit weniger Nebenwirkungen behaftet sind als andere topische oder orale NSAR konnte Zacher 2008 in seinem Review von 19 doppel-blinden RCT zeigen, bei denen lediglich milde Hautirritationen mit vollständiger Ausheilung als Nebenwirkungen auftraten [44]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten in dieselbe Richtung.

Taylor [51] konnte in seiner Meta-Analyse von 37 blinden, kontrollierten randomisierten Studien, in denen insgesamt 7661 Patienten mit topischer DiclofenacAnwendung eingeschlossen wurden, zeigen, das die topische Anwendung von DiclofenacFormulierungen ein nur gering erhöhtes Risiko für ein Adverse Event gegenüber einem Placebo oder der reinen Trägersubstanz aufweist. Das Risiko für ein AE gegenüber einer alternativen Substanz wie z.B. Ketoprofen oder Piroxicam war um 50 % niedriger. Außerdem wurde ein weiterer wesentlicher Unterschied für das Risiko des Auftreten eines AEs in der DiclofenacFormulierung festgestellt. Die Anzahl der lokalen Hautreizungen waren unter der Anwendung eines DiclofenacPflasters oder eines DiclofenacGels deutlicher niedriger als in Formulierungen, die Dimethylsulfoxid (DMSO) enthielten. Die Number needed to treat um ein Adverse Event zu erleiden betrug bei einem DiclofenacPflaster 2500, bei DiclofenacGel 125 und bei einer Diclofenac-DMSO Formulierung 10. Jedoch waren sämtliche lokalen AEs als mild bis mäßig mit häufiger Selbst-Limitierung bei Anwendungskarenz zu betrachten. Die in der

vorliegenden Studie verwendete Diclofenac-Sodium Spray Gel 4%Formulierung entspricht bezüglich der sehr guten Verträglichkeit den Ergebnissen der Meta-Analyse.

Die in dieser Studie gemessenen Plasmakonzentrationen nach topischer Applikation von Diclofenac Sodium 4% Spray Gel waren auch in der höher dosierten Probandengruppe mit 3 mal täglicher Anwendung niedrig genug, um hepatisch und renal selbst bei Patienten mit Niereninsuffizienz rasch eliminiert zu werden. Somit könnte dieses topische Präparat auch bei milder Niereninsuffizienz im Gegensatz zu den oralen Applikationsformen eingesetzt werden.

Eine wesentliche Einschränkung dieser Studie stellt die kurze Beobachtungs- und Anwendungsdauer dar. Die Studiendauer von 3 Tagen ist zu kurz um Adverse Events, welche mit einer Langzeitanwendung von topischen DiclofenacPräparaten zusammenhängen, zu beurteilen. Alle Patienten, die ein topisches DiclofenacPräparat erhalten, sollten ein engmaschiges Monitoring und eine individuelle Risikobeurteilung erhalten. Langzeit-Studien mit einer höheren Probandenzahl sind daher erforderlich, um Unterschiede in der Dosierung von Diclofenac-Sodium 4% Spray Gel zu evaluieren.

Im klinischen Alltag gibt es eine hohe Korrelation zwischen dem Risiko-Nutzen-Profil eine topischen DiclofenacPräparates und der Therapie-Compliance. Die ohe Anwendungs-Compliance von topischen DiclofenacPräparaten weist auf eine sehr gute Verträglichkeit im Vergleich zu oralen Präparaten hin. Dies gilt für eine kurzzeitige Anwendung bei z.B. oberflächlichen Sportverletzungen, aber auch in der Langzeit-Anwendung bei rheumatischen Erkrankungen oder der Osteoarthritis.

Um eine weitere Reduktion der lokalen Hautreizungen zu erzielen sollten Modifikationen in der Formulierung des Diclofenac-Sodium Spray Gel 4% in Betracht gezogen werden.

Zusammenfassend stellt die lokale Applikation von MIKA Diclofenac-Sodium 4% Spray Gel in gegebener Dosierung eine sichere Methode zum Erreichen pharmakologisch wirksamer Konzentrationen eines NSAR im Zielgewebe Synovia dar. Daher eignet sich dieses Studienpräparat als sehr gute Alternative zu oralen NSAR in der Behandlung von chronischen rheumatischen Erkrankungen wie zum Beispiel der Osteoarthritis.

Die Ergebnisse zukünftiger Studien bezüglich der Nebenwirkungsrate als auch des vergleichenden klinischen Outcomes bleiben abzuwarten.

5 ZUSAMMENFASSUNG

5.1 DEUTSCHE ZUSAMMENFASSUNG

Diese Studie sollte das Penetrationsvermögen von lokal appliziertem Diclofenac Sodium Spray 4% Gel in das Synovialgewebe, die Synovialflüssigkeit und das Blutplasma bei Patienten mit Gelenkergu und geplantem endoprothetischem Gelenkersatz bei Gonarthrose klären. Hierzu wurden 39 Patienten mit geplantem Gelenkersatz in 2 Behandlungsgruppen mit jeweils 2-maliger oder 3-maliger Applikation von Diclofenac Sodium 4% Spray Gel über einen Zeitraum von 3 Tagen randomisiert. Acht Stunden nach der letzten PräparatAnwendung erfolgte die KnieOperation mit einer Konzentrationsbestimmung von Diclofenac im Synovialgewebe, der Synovialflüssigkeit und dem Blutplasma durch Flüssigkeitschromatographie.

Die mediane DiclofenacKonzentration im Synovialgewebe war ca.10-20-fach höher (36.2 und 42.8 ng/g) als in der Synovialflüssigkeit (2.6 and 2.8 ng/mL)oder im Blutplasma (3.9 and 4.1 ng/mL) in beiden Behandlungsgruppen. Hierbei konnte jedoch keine Dosisabhängigkeit für ein Kompartiment oder Behandlungsgruppe festgestellt werden. Behandlungsabhängige Nebenwirkungen wurden in zwei Fällen in Form von Hautreaktionen beobachtet.

Zusammenfassend ist Diclofenac Sodium 4% Spray Gel in der Lage die Haut lokal in wirksamen Mengen zu penetrieren und das gewünschte Zielgewebe zu erreichen.

Die gemessenen Konzentrationen waren nicht dosis-abhängig und die Anwendung wurde in 97,4% der Patienten sehr gut vertragen. Somit stellt die topische Anwendung von Diclofenac eine sehr gute Alternative zur systemischen NSARTherapie in der initialen Behandlung der Arthrose dar.

5.2 ENGLISCHE ZUSAMMENFASSUNG

The present study was designed to evaluate the penetration of diclofenac sodium 4 % spray gel in synovial tissue, synovial fluid and blood plasma after topical application in subjects with joint effusions and planned total knee arthroplasty (TKA) due to osteoarthritis. A total of 39 patients were randomised to twoor three-times daily application of diclofenac sodium 4 % spray gel to knees requiring surgery over a treatment periodof 3 days. Within 8 h after the last application, TKA was conducted, and the diclofenac concentrations in synovial tissue, synovial fluid and blood plasma were measured by liquid chromatography. The median diclofenac concentration was approximately 10–20-fold higher in synovial tissue (36.2 and 42.8 ng/g) than in synovial fluid (2.6 and 2.8 ng/mL) or plasma (3.9 and 4.1 ng/mL) in both treatment groups. Dose proportionality for any compartment or treatment groups could not be detected. Treatment-related adverse events were noted in two cases and limited to skin reactions. Diclofenac sodium 4 % spray gel was found to penetrate the skin locally in substantial amounts and thus reach the desired target tissue. Concentrations were not dose-dependent and application was well tolerated by 97.4 % of patients. Topical application of diclofenac should be considered a valuable alternative to systemic NSAID therapy in the initial treatment of osteoarthritis.

6 PUBLIKATION

Turgay Efe • Ercan Sagnak • Philip P. Roessler • Alan Getgood • Thilo Patzer • Susanne Fuchs-Winkelmann • Christian D. Peterlein • Markus D. Schofer,

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
DOI 10.1007/s00167-013-2408-0

Abstract

Purpose The present study was designed to evaluate the penetration of diclofenac sodium 4 % spray gel in synovial tissue, synovial fluid and blood plasma after topical application in subjects with joint effusions and planned total knee arthroplasty (TKA) due to osteoarthritis.

Methods A total of 39 patients were randomised to twoor three-times daily application of diclofenac sodium 4 % spray gel to knees requiring surgery over a treatment period of 3 days. Within 8 h after the last application, TKA was conducted, and the diclofenac concentrations in synovial tissue, synovial fluid and blood plasma were measured by liquid chromatography.

Results The median diclofenac concentration was approximately 10–20-fold higher in synovial tissue (36.2 and 42.8 ng/g) than in synovial fluid (2.6 and 2.8 ng/mL) or plasma (3.9 and 4.1 ng/mL) in both treatment groups. Dose proportionality for any compartment or treatment groups could not be detected. Treatment-related adverse events were noted in two cases and limited to skin reactions.

Conclusion Diclofenac sodium 4 % spray gel was found to penetrate the skin locally in substantial amounts and thus reach the desired target tissue. Concentrations were not dose-dependent, and application was well tolerated by 97.4 % of patients. Topical application of diclofenac should be considered a valuable alternative to systemic NSAID therapy in the initial treatment of osteoarthritis.

LITERATUR

1. Bonnet, C.S. and D.A. Walsh, *Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation.* Rheumatology (Oxford), 2005. **44**(1): p. 7-16.
2. Woolf, A.D. and B. Pfleger, *Burden of major musculoskeletal conditions.* Bull World Health Organ, 2003. **81**(9): p. 646-56.
3. Dieppe, *Osteoarthritis: risk factors, process and outcome.* Rheumatology in Europe, 1995. **24**: p. 66-68.
4. *Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2010«*, in *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*2012, Robert Koch-Institut: Berlin.
5. Sinha, M., et al., *Current perspectives in NSAID-induced gastropathy.* Mediators Inflamm, 2013. **2013**: p. 258209.
6. Burian, M., et al., *Peripheral and central antihyperalgesic effects of diclofenac in a model of human inflammatory pain.* Clin Pharmacol Ther, 2003. **74**(2): p. 113-20.
7. Bookman, A.A., K.S. Williams, and J.Z. Shainhouse, *Effect of a topical diclofenac solution for relieving symptoms of primary osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial.* Cmaj, 2004. **171**(4): p. 333-8.
8. Baer, P.A., L.M. Thomas, and Z. Shainhouse, *Treatment of osteoarthritis of the knee with a topical diclofenac solution: a randomised controlled, 6-week trial [ISRCTN53366886].* BMC Musculoskelet Disord, 2005. **6**: p. 44.
9. Mason, L., et al., *Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis.* BMC Musculoskelet Disord, 2004. **5**: p. 28.
10. Jordan, K.M., 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 (ESCISIT).* Ann Rheum Dis, 2003. **62**(12): p. 1145-55.
11. Lafont, O., *[From the willow to aspirin].* Rev Hist Pharm (Paris), 2007. **55**(354): p. 209-16.
12. Schwabe, U.P., Dieter *Arzneiverordnungs-Report 2003*. 2004. 1152 S.
13. Vane, J.R., *Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs.* Nat New Biol, 1971. **231**(25): p. 232-5.
14. Durairaj, C., et al., *Influence of dosage form on the intravitreal pharmacokinetics of diclofenac.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009. **50**(10): p. 4887-97.
15. Wolfe, M.M., D.R. Lichtenstein, and G. Singh, *Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs.* N Engl J Med, 1999. **340**(24): p. 1888-99.
16. Cannon, C.P., et al., *Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison.* Lancet, 2006. **368**(9549): p. 1771-81.
17. Mitchell, J.A., et al., *Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase.* Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1993. **90**(24): p. 11693-7.
18. Hinz, B., et al., *Bioavailability of diclofenac potassium at low doses.* Br J Clin Pharmacol, 2005. **59**(1): p. 80-4.
19. Lissy, M., et al., *Single-dose pharmacokinetic study of rapidly dispersing diclofenac potassium formulations in healthy volunteers.* Curr Med Res Opin, 2009. **25**(10): p. 2423-8.
20. Chan, K.K., K.H. Vyas, and K.D. Brandt, *In vitro protein binding of diclofenac sodium in plasma and synovial fluid.* J Pharm Sci, 1987. **76**(2): p. 105-8.
21. Todd, P.A. and E.M. Sorkin, *Diclofenac sodium. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy.* Drugs, 1988. **35**(3): p. 244-85.
22. Leemann, T., C. Transon, and P. Dayer, *Cytochrome P450TB (CYP2C): a major monooxygenase catalyzing diclofenac 4'-hydroxylation in human liver.* Life sciences, 1993. **52**(1): p. 29-34.
23. Kretz-Rommel, A. and U.A. Boelsterli, *Cytotoxic activity of T cells and non-T cells from diclofenac-immunized mice against cultured syngeneic hepatocytes exposed to diclofenac.* Hepatology, 1995. **22**(1): p. 213-22.
24. Brunner, M., et al., *Favourable dermal penetration of diclofenac after administration to the skin using a novel spray gel formulation.* Br J Clin Pharmacol, 2005. **60**(5): p. 573-7.
25. Link, R., *Placebo-controlled clinical multicentre study to verify efficacy and safety of Diclofenac Spray Gel 4% MK in the treatment of ankle Distorsions*, in *Mika pharma, Data on file*2000.
26. Gondolph-Zink, *Wirkstoffkonzentrationen in artikulären und periartikulären Geweben des Kniegelenkes nach kutaner Anwendung von Diclofenac-Diethylammonium Emulgel.* Akt. Rheumatolog., 1996. **21**.
27. Riess, W., et al., *[The percutaneous absorption of diclofenac].* Arzneimittelforschung, 1986. **36**(7): p. 1092-6.
28. Radermacher, J., et al., *Diclofenac concentrations in synovial fluid and plasma after cutaneous application in inflammatory and degenerative joint disease.* Br J Clin Pharmacol, 1991. **31**(5): p. 537-41.
29. *ICH Harmonised Tripartite Guideline: Guideline for Good Clinical Practice.* J Postgrad Med, 2001. **47**(3): p. 199-203.
30. Krummenauer, F., *[Differences between clinical trials according to the German law on pharmaceuticals (Arzneimittelgesetz) and trials according to the German law on medical products (Medizinproduktegesetz)].* Ophthalmologe, 2003. **100**(2): p. 150-4.
31. Schuklenk, U., *Helsinki Declaration revisions.* Issues Med Ethics, 2001. **9**(1): p. 29.
32. Brunner, M., et al., *A new topical formulation enhances relative diclofenac bioavailability in healthy male subjects.* Br J Clin Pharmacol, 2011. **71**(6): p. 852-9.
33. Haroutiunian, S., D.A. Drennan, and A.G. Lipman, *Topical NSAID therapy for musculoskeletal pain.* Pain Med, 2010. **11**(4): p. 535-49.
34. Sherertz, E.F., K.B. Sloan, and R.G. McTiernan, *Use of theoretical partition coefficients determined from solubility parameters to predict permeability coefficients for 5-fluorouracil.* J Invest Dermatol, 1987. **89**(2): p. 147-51.
35. Seth, B.L., *Comparative pharmacokinetics and bioavailability study of percutaneous absorption of diclofenac from two topical formulations containing drug as a solution gel or as an emulsion gel.* Arzneimittelforschung, 1992. **42**(2): p. 120-2.

36. MIYATAKE, S., ET AL., *RANDOMIZED CLINICAL COMPARISONS OF DICLOFENAC CONCENTRATION IN THE SOFT TISSUES AND BLOOD PLASMA BETWEEN TOPICAL AND ORAL APPLICATIONS.* BR J CLIN PHARMACOL, 2009. **67**(1): P. 125-9.
37. FOWLER, P.D., ET AL., *PLASMA AND SYNOVIAL FLUID CONCENTRATIONS OF DICLOFENAC SODIUM AND ITS MAJOR HYDROXYLATED METABOLITES DURING LONG-TERM TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS.* EUR J CLIN PHARMACOL, 1983. **25**(3): P. 389-94.
38. ARCANGELI, P., L. ANDREOTTI, AND E. PALAZZINI, *EFFECTIVE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS WITH A 150 MG PROLONGED-RELEASE OF DICLOFENAC SODIUM.* RIV EUR SCI MED FARMACOL, 1996. **18**(5-6): P. 217-23.
39. BENDER, T., M. SCHAFER, AND J. BARISKA, *TISSUE CONCENTRATION OF THE ACTIVE SUBSTANCE OF VOLTAREN SR 75 IN ARTICULAR CARTILAGE, SYNOVIAL MEMBRANE AND BONE.* CLIN RHEUMATOL, 2000. **19**(2): P. 89-91.
40. LIAUW, H.L., ET AL., *EFFECTS OF VOLTAREN ON ARACHIDONIC ACID METABOLISM IN ARTHRITIS PATIENTS.* AGENTS ACTIONS SUPPL, 1985. **17**: P. 195-9.
41. LINK, R., *PLACEBO-CONTROLLED CLINICAL MULTICENTRE STUDY TO VERIFY EFFICACY AND SAFETY OF DICLOFENAC SPRAY GEL 4% MK IN THE TREATMENT OF ANKLE DISTORSIONS*, 2000, MIKA PHARMA.
42. NIETHARD, F.U., ET AL., *EFFICACY OF TOPICAL DICLOFENAC DIETHYLAMINE GEL IN OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE.* J RHEUMATOL, 2005. **32**(12): P. 2384-92.
43. VAILE, J.H. AND P. DAVIS, *TOPICAL NSAIDS FOR MUSCULOSKELETAL CONDITIONS. A REVIEW OF THE LITERATURE.* DRUGS, 1998. **56**(5): P. 783-99.
44. ZACHER, J., ET AL., *TOPICAL DICLOFENAC AND ITS ROLE IN PAIN AND INFLAMMATION: AN EVIDENCE-BASED REVIEW.* CURR MED RES OPIN, 2008. **24**(4): P. 925-50.

45. HAMAD M, METWALLY S, EL -SHAFEY A,GENEIDI A (1994) COMPARATIVE PERCUTANEOUS ABSORPTION OF DICLOFENAC EMULGEL PENETRATIONS IN NORMAL VOUNTEERS. J DRUG RES 21:133-141

46. NISHIATA T, KOTERA K, NAKANO Y, YAMAZAKI M (1987) RAT PERCUTANEOUS TRANSPORT OF DICLOFENAC AN INFLUENCE OF HYDROGENATED SOYA PHOSPHOLIPIDS. CHEM PHARM BULL (TOKYO) 35(9):3807-3812

47. ESCRIBANO E, CALPENA AC, QUERALT J, OBACH R, DOMENECH J (2003) ASSESMENT OF DICLOFENAC PERMEATION WITH DIFFERENT FORMULATIONS : ANTI-INFLAMMATORY STUDY OF SELECZED FORMULA. EUR J PHARM SCI 19(4):203-210

48. MOORE RA (2004) TPOICAL NONSTEROIDAL ANTIINFAMMATORY DRUGS ARE EFFECTIVE IN OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE. J RHEUMATOL 31(10): 1893-1895

49. BRUNE K (2007) PERSISTENCE OF NSAID AT EFFECT SITES AND RAPID DISAPPEARANCE FROM SIDE EFFECT COMPARTMENTS CONTRIBUTES TO TOLERABILITY. CURR MED RES OPIN 23(12):2985-2995

50. DAVIES NM, ANDERSON KE (1997) CLINICAL PHARMACOLINETICS OF DICLOFENAC. THERAPEUTIC INSIGHTS AND PITFALLS. CLIN PHARMAKOKINET 33(3):184-213

51 TAYLOR R.S,FOTOPOULOS G,MAIBACH H(2011) SAFETY PROFILE OF TOPICAL DICLOFENAC: A META-ANALYSIS OF BLINDED, RANDOMIZED, CONTROLLED TRIALS IN MUSCULOSKELETAL CONDITIONS. CURR MEDICAL RESEARCH&OPINION VOL.27, NO.3, 2011, 605-622

TABELLARISCHER LEBENSLAUF

PERSÖNLICHE ANGABEN

- ERCAN SANAK
- GEB. 26.SEPTEMBER 1972 IN VELBERT
- VERHEIRATET, 2 KINDER

SCHULAUSBILDUNG

- 10/1980 BIS 08/1984 GRUNDSCHULE HETTERSCHEIDT, HEILIGENHAUS
- 09/1984 BIS 06/1993 IMMANUEL-KANT GYMNASIUM, HEILIGENHAUS

ZIVILDIENST

- 07/1993 BIS 09/1994 FEUER- UND RETTUNGSWACHE HEILIGENHAUS, STAATL. GEPR. RETTUNGSSANITÄTER

HOCHSCHULAUSBILDUNG

- 10/1994 BIS 10/1996 STUDIUM DER HUMANMEDIZIN **HUMBOLDT UNIVERSITÄT ZU BERLIN**
- 10/1996 BIS 05/2001 STUDIUM DER HUMANMEDIZIN **HEINRICH-HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF**
- 08/1996 PHYSIKUM
- 09/1997 1.STAATSEXAMEN
- 03/2000 2. STAATSEXAMEN
- 05/2001 3.STAATSEXAMEN
- PRAKTISCHES JAHR IN DEN KLINIKEN ST. ANTONIUS WUPPERTAL UND KANTONSPITAL LUZERN/SCHWEIZ, WAHLFACH ORTHOPÄDIE

WEITERBILDUNG

- 07/2001 BIS 12/2002 **ARZT IM PRAKTIKUM,** BG-KLINIK DUISBURG UNFALLCHIRURGIE, PROF. DR. MED. HORST-RAINER KORTMANN
- 01/2003 BIS 10/2003 **ASSISTENZARZT** DER UNFALLCHIRURGIE, BG-KLINIK DUISBURG, PROF. DR. MED. HORST-RAINER KORTMANN
- 12/2003 BIS 09/2007 **ASSISTENZARZT** DER CHIRURGISCHEN UND UNFALLCHIRURGISCHEN KLINIK KRANKENHAUS MARIA-HILF

KREFELD
PRIV. DOZ. DR. MED. HORST KRIEG

- 12/2006 **FACHARZT FÜR CHIRURGIE**
- SEIT 10/2007 **WISSENSCHAFTLICHER MITARBEITER**, KLINIK FÜR ORTHOPÄDIE UND RHEUMATOLOGIE, UNIVERSITÄTSKLINIKUM GIESSEN UND MARBURG, STANDORT MARBURG, UNIV.-PROF. DR. SUSANNE FUCHS-WINKELMANN
- 08/2009 **FACHARZT FÜR ORTHOPÄDIE UND UNFALLCHIRURGIE**
- SEIT 04/2010 **WISSENSCHAFTLICHER MITARBEITER** KLINIK DES STÜTZ- UND BEWEGUNGSAPPARATES UKSH CAMPUS LÜBECK, SEKTION UNFALLCHIRURGIE, PROF. DR. MED. JÜRGENS
- 05/2013 **ZUSATZBEZEICHNUNG SPEZIELLE UNFALLCHIRURGIE**
- **SEIT 01.10.2013 LEITER DEPARTEMENT UNFALLCHIRURGIE DIAKONIEKLINIKUM HAMBURG, D-ARZT**

VORTRÄGE

- 06/2008 2. MARBURGER SYMPOSIUM FÜR SPORTMEDIZIN UND PRÄVENTION, „SKELETTSYSTEM UND SPORT- DIE BEDEUTUNG DER PROPRIOZEPTION“
- 05/2008 DVSE HANNOVER, „DIE J-SPAN PLASTIK NACH RESCH BEI POSTTRAUMATISCHER UNIDIREKTIONALER SCHULTERINSTABILITÄT
- 10/2008 DKOU BERLIN , „DIE J-SPAN PLASTIK NACH RESCH BEI POSTTRAUMATISCHER UNIDIREKTIONALER SCHULTERINSTABILITÄT“
- 09/2009 MARBURGER FORTBILDUNGSREIHE, „DIE CERVICALE UND LUMBALE BANDSCHEIBENPROTHESE“
- 12/2009 4. DEUTSCHER WIRBELSÄULENKONGRESS, POSTER , CASE REPORT „ INTRAOSSÄRES HÄMANGIOM DES 7 HALSWIRBELKÖRPERS..“
- 07/2010 EFFORT MADRID, POSTER, „EINFLUß VON RHEUMATOIDER ARTHRITIS AUF DIE PROPRIOZEPTION IM OBEREN SPRUNGGELENK“
- 07/2010 EFFORT MADRID, POSTER, „ERFASSUNG DER PLANTAREN DRUCKVERTEILUNG BEI PATIENTEN MIT RHEUMATOIDER ARTHRITIS MITTELS STATISCHER PEDOBAROGRAPHIE"

ZUSATZQUALIFIKATIONEN

- 10/1997 HLA-TYPISIERUNGSKURS, INSTITUT FÜR RECHTSMEDIZIN CHARITÉ BERLIN, PROF. GESERICK
- 04/1998 BIS 07/1998 ERWERB DES **FACHKUNDENACHWEISES FÜR VERSUCHSTIERKUNDE (§9)**
- 04/1998 BIS 07/1999 TUTOR FÜR NOTFALLMEDIZIN, KLINIK FÜR ANÄSTHESIOLOGIE HEINRICH-HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF
- 07/2001 BIS 10/2001 STRAHLENSCHUTZKURSE ZUR ERLANGUNG

DER **FACHKUNDE RÖNTGENDIAGNOSTIK**

- 12/2002 AO KURS DAVOS
- 02/2003 **ERLANGUNG DER FACHKUNDE RETTUNGSMEDIZIN/** NOTARZT AUF DEM RTH CHRISTOPH 9
- 12/2003 BIS 09/2007 NOTARZT DER STADT KREFELD
- 03/2006 KYPHOPLASTIE- KURS LEIDEN
- 04/2007 OTC COURSE GÖTEBORG, PRINCIPLES AND PRACTICE OF CLINICAL RESEARCH
- 10/2007 VII MÜNSTERANER WIRBELSÄULEN-OPERATIONSKURS
- 11/2007 AO SPINE KURS TRAUMA UND DEGENERATION, LEIPZIG
- 12/2007 **ZUSATZBEZEICHNUNG NOTFALLMEDIZIN**
- 02/2008 ZERTIFIZIERUNG "VOLLENDOSKOPISCHE OPERATIONEN AN DER LENDENWIRBELSÄULE"
- 10/2008 ZERTIFIZIERUNG ZUR IMPLANTATION BANDSCHEIBENPROTHESE PRODISC LUMBAL UND CERVICAL
- 2009, KURSE 1-4 SPEZIELLE SCHMERZTHERAPIE
- 2009 KURSE 1-3 KERNSPINTOMOGRAPHIE IN ORTHOPÄDIE UND UNFALLCHIURGIE
- **ZUSATZBEZEICHNUNG RÖNTGENDIAGNOSTIK**
- SEIT 2010 **DOZENT NOTFALLMEDIZIN** AKADEMIE ÄRZTEKAMMER SEGEBERG
- **1. POSTERPREIS DWG 2010**

LÜBECK, 01.05.2015

PAUL-EHRLICH-STR 26B • 23562 LÜBECK • TEL. 0451/9309875
MOBIL 01776644331
ERCAN@SAGNAK.DE

VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER

MEINE AKADEMISCHEN LEHRER WAREN (NUR NACHNAMEN IN ALPHABETISCHER REIHENFOLGE):

- **IN BERLIN :** HOFMANN, KUHMEY, KÖRNER, , PROKOP, SOMMER, SCHNECK, STAUDT,VEH**,** WENDE
- **IN DÜSSELDORF :** RÖHER
- **IN DUISBURG :** KORTMANN, SCHOFER, SETTNER
- **IN KREFELD :** LAMBRECHTS, KRIEG
- **IN MARBURG :** FUCHS-WINKELMANN, SCHOFER
- **IN LÜBECK :** JÜRGENS, PAECH

DANKSAGUNG

FÜR MEINE DOKTORARBEIT SCHULDE ICH SEHR VIELEN MENSCHEN EINEN HERZLICHEN DANK.

MEIN BESONDERER DANK GILT PROF. DR. MED. MARKUS SCHOFER FÜR DIE ANNAHME ALS DOKTORAND IN DER ORTHOPÄDISCHEN ABTEILUNG DES UNIVERSITÄTSKLINIKUM MARBURGS UND DIE BEREITSTELLUNG DES THEMAS.

AUßERDEM MÖCHTE ICH MICH FÜR SEINE GEDULD UND AUCH RATSCHLÄGE ABSEITS DER MEDIZIN BEDANKEN.

AUSDRÜCKLICH BEDANKEN MÖCHTE ICH MICH BEI DER DIREKTORIN DER KLINIK FÜR ORTHOPÄDIE UND RHEUMATOLOGIE DER PHILIPPS-UNIVERSITÄT MARBURG, FRAU PROF. DR. MED. SUSANNE FUCHS-WINKELMANN UND IHREN MITARBEITERN FÜR DIE BEREITSTELLUNG DER RÄUMLICHKEITEN UND MATERIALIEN.

BESONDERS BEDANKEN MÖCHTE ICH MICH BEI DR. PETERLEIN UND HERRN PD DR. MED. EFE, DIE MIR MIT RAT UND TAT BEI VIELEN FRAGEN UND PROBLEMEN BEI DER DURCHFÜHRUNG DER ARBEIT ZUR SEITE STANDEN.

DR. PHILIP RÖßLER UND DR. KARL MEYER DANKE ICH FÜR DIE RATSCHLÄGE BEI DER FERTIGSTELLUNG DER ARBEIT.

EIN GROßER DANK GILT ABSCHLIEßEND MEINER FRAU STEPHANIE, OHNE DIE MEIN LEBENSWEG NUR HALB SO SPANNEND UND ERFÜLLT WÄRE.

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

ÜBER DIE SELBSTSTÄNDIGE ANFERTIGUNG DER DISSERTATION

ICH ERKLÄRE EHRENWÖRTLICH, DASS ICH DIE DEM FACHBEREICH MEDIZIN MARBURG ZUR PROMOTIONSPRÜFUNG EINGEREICHTE ARBEIT MIT DEM TITEL „UNTERSUCHUNG ZUR PENETRATION VON TOPISCH APPLIZIERTEM DICLOFENAC- SODIUM 4% SPRÜH-GEL IN SYNOVIALGEWEBE, SYNOVIALFLÜSSIGKEIT UND PLASMA BEI PATIENTEN MIT GEPLANTEM ENDOPROTHETISCHEM KNIEGELENKSERSATZ“ IN DER KLINIK FÜR ORTHOPÄDIE UND RHEUMATHOLOGIE (DIREKTORIN FRAU PROF. DR. MED. S. FUCHS-WINKELMANN) UNTER LEITUNG VON PROF. DR. MARKUS SCHOFER OHNE SONSTIGE HILFE SELBST DURCHGEFÜHRT UND BEI DER ABFASSUNG DER ARBEIT KEINE ANDEREN ALS DIE IN DER DISSERTATION AUFGEFÜHRTEN HILFSMITTEL BENUTZT HABE. ICH HABE BISHER AN KEINEM IN- ODER AUSLÄNDISCHEN MEDIZINISCHEN FACHBEREICH EIN GESUCH UM ZULASSUNG ZUR PROMOTION EINGEREICHT, NOCH DIE VORLIEGENDE ODER EINE ANDERE ARBEIT ALS DISSERTATION VORGELEGT.

VORLIEGENDE ARBEIT WURDE IM FOLGENDEN PUBLIKATIONSORGAN VERÖFFENTLICHT:

TURGAY EFE • ERCAN SAGNAK • PHILIP P. ROESSLER •ALAN GETGOOD • THILO PATZER • SUSANNE FUCHS-WINKELMANN • CHRISTIAN D. PETERLEIN • MARKUS D. SCHOFER;
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
DOI 10.1007/S00167-013-2408-0

ORT, DATUM

UNTERSCHRIFT

TABELLEN- /ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Tabelle 1 Studienablauf 16
Tabelle 2: Studienmedikation 27
Tabelle 3: Beschriftung der Studienmedikation 28
Tabelle 4: Schweregrade eines AE 34
Tabelle 5: Beurteilung der Kausalität zwischen Adverse Event und Studienmedikation 34
Tabelle 6: Demographische-/ Basisdaten 45
Tabelle 7: Protokollabweichungen 46
Tabelle 8 Häufigste Vor-/ Nebenerkrankungen (≥10%) 47
Tabelle 9: Diclofenac-Konzentrationen am Visit 2 unter Angabe des Mittelwertes sowie des upper-/ lower limits 49
Tabelle 10: Diclofenackonzentration in den unterschiedlichen Geweben nach 2x oder 3x /d Administration 50
Tabelle 11: Descriptive Statistik Diclofenac- Konzentration in plasma, synovial fluid und synovial tissue. 75
Tabelle 12: Korrelation Diclofenac- Konzentration in plasma, synovial fluid, synovial tissue und compliance. 76
Tabelle 13: Korrelation Diclofenac- Konzentration in plasma, synovial fluid, synovial tissue und compliance. 77
Tabelle 14: Korrelation Diclofenac- Konzentration in plasma, synovial fluid, synovial tissue und compliance. 78
Tabelle 15: Korrelation Diclofenac- Konzentration in plasma, synovial fluid, synovial tissue und compliance. 79
Tabelle 16: Diclofenac- Konzentration in plasma, synovial fluid und synovial tissue. 80
Tabelle 17: Diclofenac- Konzentration in plasma, synovial fluid und synovial tissue. 81
Tabelle 18: Abgeleitete Diclofenac- Konzentration in plasma, synovial fluid und synovial tissue zur Analyse 82
Tabelle 19: Abgeleitete Diclofenac- Konzentration in plasma, synovial fluid und synovial tissue zur Analyse 83
Tabelle 20: Deskriptive Daten inklusive der Haut-/ Nebendiagnosen 84

Abbildung 5: Strukturformel Diclofenac-Sodium 25
Abbildung 12: Wörterbücher zur Beschreibung von adverse events, Krankengeschichte und Begleitmedikation 40

ANHANG

ETHIKANTRAG

ETHIKANTRAG

Philipps Universität Marburg

Philipps-Universität - 35032 Marburg

CRS Clinical Research Services
Mannheim GmbH
z. Hd. Herrn Dr. med. Wolfgang Timmer
Richard-Wagner-Str. 20

67269 Grünstadt

Fachbereich Medizin
Dekanat/Ethikkommission

Prof. Dr. med. Gerd Richter (Vors.)
PD Dr. med. Tanja Krones

Tel.: 06421 286 6487
Fax: 06421 286 6585
Sek.: D. Raiss
E-Mail: ethikkom@post.med.uni-marburg.de
Anschrift: Baldingerstrasse/Postfach 2360
35032 Marburg
Web: www.med.uni-marburg.de/ethikkomm
Az.: 136/07

Marburg, den 13.09.2007

Nachr.: BfArM

Ihre Studie: „Randomised, open, monocenter clinical study to investigate the penetration of topically applied Diclofenac Sodium 4% Spray Gel into the synovial tissue and synovial fluid of the knee in subjects with joint effusions and planned knee surgery."

EudraCT-Nr.:	2007-003782-40
Prüfplan-Version:	MK DS 0507, Version 09 (Final Version) incl. Amendment vom 31.07.2007
Prüfplan-Datum:	31.07.2007
Sponsor:	MIKA Pharma GmbH, Chenoverstraße 3, D-57117 Limburgerhof, Deutschland, vertreten durch CRS Mannheim, Clinical Research Services GmbH, Grenadierstrasse 1, 68167 Mannheim
Leiter der klin. Prüfung:	Frau Prof. Dr. med. Susanne Fuchs-Winkelmann, Klinik für Orthopädie u. Rheumatologie des Universitätsklinikums Giessen u. Marburg GmbH, Standort Marburg, Baldingerstraße, 35043 Marburg, Deutschland.
Zuständige EK:	Ethikkommission des FB Medizin der Philipps-Universität Marburg, Baldingerstrasse, 35033 Marburg
AZ der EK MR:	136/07 (A)

Eingereichte Unterlagen:

1. Stellungnahme vom 10.09.2007, hier eingegangen am 12.09.2007,
2. überarbeitete Patienteninformation Teil 1, Teil 2,
3. Substantial Amendment 1 zum Clinical Protocol vom 31.07.2007,
4. Schreiben BfArM vom 05.09.2007.

Sehr geehrte Damen und Herren,
sehr geehrter Herr Dr. Timmer,

vielen Dank für die Einreichung der oben genannten Unterlagen. Auf ihrer Sitzung am 22.08.2007 hat sich die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg eingehend mit Ihrer Studie befasst. Nach Eingang und kritischer Durchsicht der nachgereichten Unterlagen mit Eingangsdatum vom 12.09.2007 sind alle Auflagen ausreichend getätigt worden. Die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg erteilt eine

zustimmende Bewertung

weil nach § 40, Abs. 1, Satz 3 und § 42, Abs. 1, Arzneimittelgesetz (12. Novelle) keine Versagensgründe vorliegen. Nach Auffassung der Ethikkommission ist die klinische Prüfung ärztlich vertretbar und lässt einen potentiellen Nutzen für die Heilkunde erkennen.

Unabhängig vom Beratungsergebnis macht die Ethikkommission darauf aufmerksam, dass die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung einer klinischen Prüfung beim Leiter der klinischen Prüfung und auch bei allen an der Prüfung teilnehmenden Ärzten liegt. Es wird bestätigt, dass Prüfärzte, die an der o. g. Studie beteiligt sind, nicht an der Abstimmung teilgenommen haben.

An der Beratung und Beschlussfassung haben die in Anlage 1 aufgeführten Mitglieder der hiesigen Ethikkommission teilgenommen.

Die zustimmende Bewertung dieser monozentrischen Arzneimittelstudie gilt für das Prüfzentrum Prof. Dr. med. Susanne Fuchs-Winkelmann (Principle Investigator, Herrn Dr. Thilo Patzer (Subinvestigator).

Die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg setzt sich zusammen und arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den ICH-GCP-Richtlinien. Den Beratungen der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg liegt die Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki zugrunde.

Im Übrigen verweisen wir auf die einschlägigen Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes (AMG) in der Fassung vom 30.07.2004 (BGBl vom 05.08.04, Seite 2031) und der GCP-Verordnung vom 09.08.2004 (BGBl vom 12.08.04, Seite 2081).

Rechtshelfsbelehrung:
Gegen die vorliegende Stellungnahme kann innerhalb von 1 Monat nach Bekanntmachung Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist schriftlich bei der Geschäftsstelle der federführenden Ethikkommission zusammen mit einer Begründung einzureichen.

Mit freundlichen Grüßen
für die Ethik-Kommission des
Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

Prof. Dr. med. G. Richter
(Vorsitzender)

PD Dr. med. Dipl.-Soz. Tanja Krones
Geschäftsführung Ethikkommission

	Treatment	n	MEAN	SD	CV	GEO.MEAN	GEO.SD	MINIMUM	MEDIAN	MAXIMUM	P-VALUE
Plasma, Visit 1	2 x 40 mg/DAY	20	390.1	450.6	115.51	261.2	16834	75.0	284.9	2118.2	
	3 x 40 mg/DAY	19	3642.7	10203.3	280.10	567.0	15858	75.0	671.1	44512.0	0.1611
Plasma, Visit 2	2 x 40 mg/DAY	19	19570.7	68463.4	349.83	4222.3	45717	1255.2	3903.3	302164.7	
	3 x 40 mg/DAY	17	6611.0	5974.0	90.36	4762.2	46784	1117.6	4099.6	23012.9	0.4147
Synovial Fluid, Visit 2	2 x 40 mg/DAY	19	27146.3	92848.1	342.03	3286.1	20576	373.6	2579.3	408524.0	
	3 x 40 mg/DAY	19	6109.2	10583.4	173.24	2750.3	24167	199.0	2824.8	47052.2	0.8175
Min Synovial Tissue, Visit 2	2 x 40 mg/DAY	20	6780.7	12520.5	184.65	2063.6	18749	75.0	3015.4	45376.8	
	3 x 40 mg/DAY	19	6479.2	10184.1	157.18	2055.4	44317	75.0	1638.7	34196.6	0.8350
Max Synovial Tissue, Visit 2	2 x 40 mg/DAY	20	23982.4	50002.8	208.50	5160.1	13302	157.8	3670.4	206610.8	
	3 x 40 mg/DAY	19	16502.1	23758.0	143.97	4576.5	33390	75.0	5049.9	88083.8	0.8567
Dif Synovial Tissue, Visit 2	2 x 40 mg/DAY	19	18107.1	41244.7	227.78	2008.7	17076	50.6	1240.6	166708.4	
	3 x 40 mg/DAY	19	10022.8	16508.7	164.71	1760.3	36434	0.0	946.1	57329.6	0.6861

Tabelle 11: Descriptive Statistik Diclofenac- Konzentration in plasma, synovial fluid und synovial tissue.

Treatment = Diclofenac- Sodium 4% spray gel

Treatment	Statistic	Plasma Visit 1	Plasma Visit 2	Synovial Fluid Visit 2	Difference	Min. of Synovial Tissues Visit 2	Max. of Synovial Tissues Visit 2	Diff. In Synovial Tissues Visit 2
2 x 40 mg/DAY Plasma V1	Corr. Coeff.	1	<0.0001	0.10044	<0.0001	<0.0001	0.00303	0.23718
	N	20	19	19	20	20	20	19
	p-Value	-	0.03908	0.68245	0.08556	0.78485	0.98988	0.32823
Plasma V2	Corr. Coeff. <0.0001	1	0.13106	0.49363	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
	N	19	19	18	19	19	19	18
	p-Value	0.03908	-	0.60419	0.03172	0.65224	0.4201	0.09495
Syn. Fluid V2	Corr. Coeff. 0.10044	0.13106	1	<0.0001	0.31856	0.30175	0.36429	
	N	19	18	19	19	19	19	18
	p-Value	0.68245	0.60419	-	1	0.18377	0.20928	0.13722
Min. Syn. Tiss. V2	Corr. Coeff. <0.0001	<0.0001	0.31856	<0.0001	1	0.92742	0.6731	
	N	20	19	19	20	20	20	19
	p-Value	0.78485	0.65224	0.18377	0.76656	-	<0.0001	0.00159
Max. Syn. Tiss. V2	Corr. Coeff. 0.00303	<0.0001	0.30175	<0.0001	0.92742	1	0.80351	
	N	20	19	19	20	20	20	19
	p-Value	0.98988	0.4201	0.20928	0.18388	<0.0001	-	<0.0001

Tabelle 12: Korrelation Diclofenac- Konzentration in plasma, synovial fluid, synovial tissue und compliance.

Treatment = Diclofenac- Sodium 4% spray gel

Spearman Correlation Coefficients, p-Value of Test 'Coefficient = 0'

Difference = Weight of dispensed bottle at Visit 1 - Actual weight of returned bottle (Measure of Compliance)

Treatment	Statistic	Plasma Visit 1	Plasma Visit 2	Synovial Fluid Visit 2	Difference	Min. of Synovial Tissues Visit 2	Max. of Synovial Tissues Visit 2	Diff. In Synovial Tissues Visit 2
2 x 40 mg/DAY Diff. Syn. Tiss.	Corr. Coeff.	0.23718	<0.0001	0.36429	<0.0001	0.6731	0.80351	1
	N	19	18	18	19	19	19	19
	p-Value	0.32823	0.09495	0.13722	0.17956	0.00159	<0.0001	-
Difference	Corr. Coeff.	<0.0001	0.49363	<0.0001	1	<0.0001	<0.0001	<0.0001
	N	20	19	19	20	20	20	19
	p-Value	0.08556	0.03172	1	-	0.76656	0.18388	0.17956

Tabelle 13: Korrelation Diclofenac- Konzentration in plasma, synovial fluid, synovial tissue und compliance.

Treatment = Diclofenac- Sodium 4% spray gel

Spearman Correlation Coefficients, p-Value of Test 'Coefficient = 0'

Difference = Weight of dispensed bottle at Visit 1 - Actual weight of returned bottle (Measure of Compliance)

Treatment		Statistic	Plasma Visit 1	Plasma Visit 2	Synovial Fluid Visit 2	Difference	Min. of Synovial Tissues Visit 2	Max. of Synovial Tissues Visit 2	Diff. In Synovial Tissues Visit 2
3 x 40 mg/DAY	Plasma V1	Corr. Coeff.	1	0.1886	0.42321	0.17746	0.5827	0.52657	0.52835
		N	19	17	19	19	19	19	19
		p-Value	-	0.46849	0.071	0.46734	0.00884	0.02055	0.02005
	Plasma V2	Corr. Coeff.	0.1886	1	0.52696	0.01963	0.1299	<0.0001	<0.0001
		N	17	17	17	17	17	17	17
		p-Value	0.46849	-	0.02974	0.94039	0.61925	0.81528	0.73631
	Syn. Fluid V2	Corr. Coeff.	0.42321	0.52696	1	0.30202	0.46667	0.33509	0.29649
		N	19	17	19	19	19	19	19
		p-Value	0.071	0.02974	-	0.20886	0.04399	0.1608	0.21773
	Min. Syn. Tiss. V2	Corr. Coeff.	0.5827	0.1299	0.46667	0.21686	1	0.90175	0.7386
		N	19	17	19	19	19	19	19
		p-Value	0.00884	0.61925	0.04399	0.37252	-	<0.0001	0.0003
	Max. Syn. Tiss. V2	Corr. Coeff.	0.52657	<0.0001	0.33509	0.18349	0.90175	1	0.91053
		N	19	17	19	19	19	19	19
		p-Value	0.02055	0.81528	0.1608	0.45208	<0.0001	-	<0.0001

Tabelle 14: Korrelation Diclofenac- Konzentration in plasma, synovial fluid, synovial tissue und compliance.

Treatment = Diclofenac- Sodium 4% spray gel

Spearman Correlation Coefficients, p-Value of Test 'Coefficient = 0'

Difference = Weight of dispensed bottle at Visit 1 - Actual weight of returned bottle (Measure of Compliance)

Treatment		Statistic	Plasma Visit 1	Plasma Visit 2	Synovial Fluid Visit 2	Difference	Min. of Synovial Tissues Visit 2	Max. of Synovial Tissues Visit 2	Diff. In Synovial Tissues Visit 2
3 x 40 mg/DAY Plasma V1	Diff. Syn. Tiss. V2	Corr. Coeff.	0.52835	<0.0001	0.29649	0.16769	0.7386	0.91053	1
		N	19	17	19	19	19	19	19
		p-Value	0.02005	0.73631	0.21773	0.49258	0.0003	<0.0001	-
	Difference	Corr. Coeff.	0.17746	0.01963	0.30202	1	0.21686	0.18349	0.16769
		N	19	17	19	19	19	19	19
		p-Value	0.46734	0.94039	0.20886	-	0.37252	0.45208	0.49258

Tabelle 15: Korrelation Diclofenac- Konzentration in plasma, synovial fluid, synovial tissue und compliance.

Treatment = Diclofenac- Sodium 4% spray gel

Spearman Correlation Coefficients, p-Value of Test 'Coefficient = 0'

Difference = Weight of dispensed bottle at Visit 1 - Actual weight of returned bottle (Measure of Compliance)

Treatment	Screening No.	Subject No.	Analysis Set	Plasma Visit 1 [ng/mL]	Plasma Visit 2 [ng/mL]	Synovial Fluid Visit 2 [ng/mL]	Synovial Tissue 1 Visit 2 [ng/g]	Synovial Tissue 2 Visit 2 [ng/g]	Two Parts of one Tissue
2 x 40 mg/DAY	1	107	ITT + PP	0.2870	3.9033	2.7072	29.433	120.492	YES
	3	102	ITT	<LLQ	2.1839	1.4362	11.811	18.557	YES
	5	104	ITT + PP	0.5225	3.0387	3.6813	3.953	13.889	YES
	6	105	ITT + PP	0.6017	3.3304	22.6991	n.q.a.	82.995	YES
	9	109	ITT	0.2121	302.1647	1.2367	<LLQ	1.979	YES
	11	111	ITT + PP	0.3471	5.2160	39.0708	4.899	12.653	YES
	13	113	ITT + PP	0.2863	4.4180	8.9416	42.352	131.624	
	15	115	ITT + PP	<LLQ	5.4584	m.s.	30.875	32.278	YES
	18	118	ITT	0.4129	26.622	0.6359	54.049	276.996	
	19	119	ITT + PP	<LLQ	m.s.	3.3486	2.066.108	399.024	
	21	121	ITT + PP	0.2595	1.5072	1.3735	100.872	36.976	
	23	123	ITT + PP	<LLQ	7.9046	0.9433	17.400	9.253	
	25	125	ITT + PP	<LLQ	6.1670	8.2815	27.302	30.584	
	28	128	ITT + PP	0.2147	7.7912	0.7037	41.130	40.624	
	31	132	ITT + PP	0.3775	5.1514	2.2972	8.948	21.354	
	33	134	ITT + PP	0.8204	4.3134	6.4470	75.374	915.980	
	34	129	ITT + PP	0.4013	1.3847	2.5793	5.014	29.346	
	36	136	ITT + PP	2.1182	1.2552	0.3736	<LLQ	1.578	
	39	138	ITT + PP	0.2834	1.9255	408.5240	810.201	453.768	
	41	139	ITT + PP	0.2817	2.0671	0.4987	70.462	37.984	

Tabelle 16: Diclofenac- Konzentration in plasma, synovial fluid und synovial tissue.

Treatment = Diclofenac- Sodium 4% spray gel

<LOQ = <Lower Limit of Quantification (= 0.15 ng/mL), m.s. = missing sample, n.q.a = no quantifiable analysis

Treatment	Screening No.	Subject No.	Analysis Set	Plasma Visit 1 [ng/mL]	Plasma Visit 2 [ng/mL]	Synovial Fluid Visit 2 [ng/mL]	Synovial Tissue 1 Visit 2 [ng/g]	Synovial Tissue 2 Visit 2 [ng/g]	Two Parts of one Tissue
3 x 40 mg/DAY	4	103	ITT	0.3112	m.s.	2.4206	3.222	5.520	YES
	7	106	ITT	1.4498	3.8046	2.8248	16.208	25.669	YES
	8	108	ITT + PP	0.7548	17.1722	3.1163	12.814	6.141	YES
	10	110	ITT + PP	44.5120	2.0051	4.5306	340.883	170.652	YES
	12	112	ITT	<LLQ	m.s.	0.1990	<LLQ	<LLQ	YES
	14	114	ITT + PP	<LLQ	2.8610	1.7690	21.711	82.362	
	16	116	ITT + PP	2.9827	2.3246	1.7126	71.458	16.387	
	17	117	ITT + PP	1.2409	23.0129	9.2895	9.228	12.894	
	20	120	ITT + PP	1.2694	4.0996	1.3758	104.720	553.148	
	22	122	ITT + PP	<LLQ	5.7704	0.8797	4.791	4.967	
	24	124	ITT	0.1664	9.0409	13.9018	12.744	13.231	
	26	126	ITT + PP	<LLQ	4.3629	3.4459	47.287	38.336	
	27	127	ITT	0.9038	3.1998	10.8874	50.499	23.001	
	29	130	ITT + PP	3.1386	12.0781	3.0917	408.699	341.966	
	30	131	ITT + PP	10.8856	7.1976	5.6284	311.555	47.335	
	32	133	ITT + PP	0.6711	9.0690	47.0522	880.838	307.542	
	35	135	ITT + PP	<LLQ	1.1176	0.2477	3.650	4.995	
	37	137	ITT + PP	0.4754	3.4287	2.3051	99.378	96.024	
	40	140	ITT + PP	<LLQ	1.8423	1.3976	208.449	6.647	

Tabelle 17: Diclofenac- Konzentration in plasma, synovial fluid und synovial tissue.

Treatment = Diclofenac- Sodium 4% spray gel

<LOQ = <Lower Limit of Quantification (= 0.15 ng/mL), m.s. = missing sample, n.q.a = no quantifiable analysis

Treatment	Screening No.	Subject No.	Analysis Set	Plasma Visit 1 [ng/mL]#	Plasma Visit 2 [ng/mL]#	Synovial Fluid Visit 2 [ng/mL]	Min. of Synovial Tissues Visit 2 [ng/g]#	Max. of Synovial Tissues Visit 2 [ng/g]#	Diff. in Synovial Tissues Visit 2 [ng/g]
2 x 40 mg/DAY	1	107	ITT + PP	0.2870	39.033	27.072	29.433	120.492	91.059
	3	102	ITT	0.0750	21.839	14.362	11.811	18.557	6.746
	5	104	ITT + PP	0.5225	30.387	36.813	3.953	13.889	9.936
	6	105	ITT + PP	0.6017	33.304	226.991	82.995	82.995	
	9	109	ITT	0.2121	3.021.647	12.367	0.750	1.979	1.229
	11	111	ITT + PP	0.3471	52.160	390.708	4.899	12.653	7.754
	13	113	ITT + PP	0.2863	44.180	89.416	42.352	131.624	89.272
	15	115	ITT + PP	0.0750	54.584		30.875	32.278	1.403
	18	118	ITT	0.4129	26.622	0.6359	54.049	276.996	222.947
	19	119	ITT + PP	0.0750		33.486	399.024	2.066.108	1.667.084
	21	121	ITT + PP	0.2595	15.072	13.735	36.976	100.872	63.896
	23	123	ITT + PP	0.0750	79.046	0.9433	9.253	17.400	8.147
	25	125	ITT + PP	0.0750	61.670	82.815	27.302	30.584	3.282
	28	128	ITT + PP	0.2147	77.912	0.7037	40.624	41.130	0.506
	31	132	ITT + PP	0.3775	51.514	22.972	8.948	21.354	12.406
	33	134	ITT + PP	0.8204	43.134	64.470	75.374	915.980	840.606
	34	129	ITT + PP	0.4013	13.847	25.793	5.014	29.346	24.332
	36	136	ITT + PP	21.182	12.552	0.3736	0.750	1.578	0.828
	39	138	ITT + PP	0.2834	19.255	4.085.240	453.768	810.201	356.433
	41	139	ITT + PP	0.2817	20.671	0.4987	37.984	70.462	32.478

Tabelle 18: Abgeleitete Diclofenac- Konzentration in plasma, synovial fluid und synovial tissue zur Analyse.

Treatment = Diclofenac- Sodium 4% spray gel

 # Concentrations below the Lower Limit of Quantification (0.15 ng/mL) imputed as 0.075 ng/mL (if applicable)

Treatment	Screening No.	Subject No.	Analysis Set	Plasma Visit 1 [ng/mL]#	Plasma Visit 2 [ng/mL]#	Synovial Fluid Visit 2 [ng/mL]	Min. of Synovial Tissues Visit 2 [ng/g]#	Max. of Synovial Tissues Visit 2 [ng/g]#	Diff. in Synovial Tissues Visit 2 [ng/g]
3 x 40 mg/DAY	004	103	ITT	0.3112		24.206	3.222	5.520	2.298
	7	106	ITT	14.498	38.046	28.248	16.208	25.669	9.461
	8	108	ITT + PP	0.7548	171.722	31.163	6.141	12.814	6.673
	10	110	ITT + PP	445.120	20.051	45.306	170.652	340.883	170.231
	12	112	ITT	0.0750		0.1990	0.750	0.750	0.000
	14	114	ITT + PP	0.0750	28.610	17.690	21.711	82.362	60.651
	16	116	ITT + PP	29.827	23.246	17.126	16.387	71.458	55.071
	17	117	ITT + PP	12.409	230.129	92.895	9.228	12.894	3.666
	20	120	ITT + PP	12.694	40.996	13.758	104.720	553.148	448.428
	22	122	ITT + PP	0.0750	57.704	0.8797	4.791	4.967	0.176
	24	124	ITT	0.1664	90.409	139.018	12.744	13.231	0.487
	26	126	ITT + PP	0.0750	43.629	34.459	38.336	47.287	8.951
	27	127	ITT	0.9038	31.998	108.874	23.001	50.499	27.498
	29	130	ITT + PP	31.386	120.781	30.917	341.966	408.699	66.733
	30	131	ITT + PP	108.856	71.976	56.284	47.335	311.555	264.220
	32	133	ITT + PP	0.6711	90.690	470.522	307.542	880.838	573.296
	35	135	ITT + PP	0.0750	11.176	0.2477	3.650	4.995	1.345
	37	137	ITT + PP	0.4754	34.287	23.051	96.024	99.378	3.354
	40	140	ITT + PP	0.0750	18.423	13.976	6.647	208.449	201.802

Tabelle 19: Abgeleitete Diclofenac- Konzentration in plasma, synovial fluid und synovial tissue zur Analyse.

Treatment = Diclofenac- Sodium 4% spray gel;

 # Concentrations below the Lower Limit of Quantification (0.15 ng/mL) imputed as 0.075 ng/mL (if applicable)

SUBJECT NO.	Alter in a	sex	Gewicht [kg]	Größe[cm]	BMI [kg/m²]	Diagnose									
102	54	M	104	178	33	GONARTHROSIS	FOOT ANKLE FRACTURE LEFT	METAL REMOVEMENT LEFT ANKLE	DIABETES NON-INSULIN-DEPENDANT	ARTHROSCOPY RIGHT KNEE	ARTHROSCOPY RIGHT KNEE				
104	53	M	97	174	32	GONARTHROSIS									
105	66	F	66	158	26	GONARTHROSIS	HYPERTENSION	DIABETES MELLITUS TYPE II	HYPERCHOLESTEROLEMIA	CORONARY SCLEROSIS					
107	63	F	50	168	18	GONARTHROSIS	RENAL ADENOMA	HYPERTENSION	HYPERTENSIVE HEART DISEASE	OSTEOPOROSIS	ALLERGY TO NICKEL	SUCCINYL ALLERGY	DIABETES INSULIN DEPENDENT	CHRONIC PYELONEPHRITIS	NERVOUSNESS	HEADACHE
109	66	M	106	185	31	OSTEOARTHRITIS	HYPERCHOLESTEROLEMIA	HYPERURICEMIA							
111	46	F	62	174	20	SEC. ARTHROSIS	BRONCHITIS	HAY FEVER, ALLERGIC	PENICILLIN ALLERGY	PROTEIN ALLERGY (FISH, NUT)	CLIMACTERIC COMPLAINTS				
113	77	F	73	163	27	OSTEOARTHRITIS, PAIN AFTER ARTHROPLASTY	GONARTHROSIS LEFT KNEE								
115	73	F	82	165	30	GONARTHROSIS	SARCOIDOSIS WITH HEART AFFECTION	HYPERTENSION	HYPOTHYROIDISM	ARTERIOSCLEROSIS	GLAUCOMA				
118	61	M	62	163	23	GONARTHROSIS	BRADYCARDIA	CORONARY HEART DISEASE	HEMORRHOIDS	THROMBOSIS OF ANAL VEINS	HAY FEVER	ANAPHYLAXIS AT BEE STING			
119	63	M	105	192	28	OSTEOARTHRITIS	FLATULENCE								
121	71	M	83	183	25	GONARTHROSIS	GONARTHROSIS LEFT KNEE	HYPERTHYROIDISM	HYPERTENSION	OSTEOPOROSIS					
123	73	F	75	158	30	GONARTHROSIS	CHRONIC LUMBAR PAIN	ALLERGY AGAINST [NI,] MCS	ALLERGY AGAINST NI[, MCS]	CORONARY HEART SYNDROME					
125	71	F	89	153	38	OSTEOARTHRITIS	PEPTIC ESOPHAGITIS								
128	60	M	85	170	29	GONARTHROSIS	HYPERTENSION	HYPERTHYROIDISM	SPONDYLOSIS OF THE LUMBAR SPINE						
129	65	F	85	163	32	GONARTHROSIS	ARTHROSCOPY LEFT KNEE MENISCUS RESECTION								
132	41	M	81	183	24	GONARTHROSIS	DIABETES MELLITUS	HYPERTENSION	HYPERCHOLESTEROLEMIA						
134	69	F	69	160	27	GONARTHROSIS	RHEUMATOID ARTHRITIS	SPONDYLOLISTHESIS	CORONARY HEART DISEASE	OSTEOPOROSIS	VERTIGO	PENICILLIN ALLERGY	GONARTHROSIS LEFT		
136	71	F	100	172	34	GONARTHROSIS	CERVICAL DISK REPLACEMENT	SHOULDER ARTHROSCOPY	TURP = PROSTATECTOMY	FUSION LUMBAR SPINE					
138	64	M	84	172	28	GONARTHROSIS	HYPERTENSION	DEPRESSION	VARICOSIS	INCONTINENCE (URINE)	RADIAL FRACTURE (PLATE)	LACK OF ATRIAL PERFUSION	GONARTHROSIS LEFT KNEE		
139	71	F	85	170	29	GONARTHROSIS	LUMBAR SPINE SYNDROME	THROMBOSIS LEFT LOWER EXTREMITY	HYPERTENSION						
103	74	F	85	165	31	OSTEOARTHRITIS	OSTEOPOROSIS	IODINE ALLERGY							
106	68	M	111	185	32	GONARTHROSIS	COPD	ARRHYTHMIA	HYPERTENSION	HYPERURICEMIA	DEPRESSION	HYPERCHOLESTEROLEMIA	ADIPOSITAS		
108	62	M	66	171	23	OSTEOARTHRITIS	UNKNOWN RISE OF CRP								
110	69	M	84	178	27	OSTEOARTHRITIS	COXARTHROSIS	VITAMIN B HYPOVITAMINOSIS							
112	59	M	107	185	31	OSTEOARTHRITIS	HYPERTENSION	PARKINSON´S DISEASE	ARRHYTHMIA	THROMBOSIS OF RETINAL VENA	ACTIVATED PROTEIN C RESISTANCE	STRUMA NODOSA	DEPRESSION	INTERMITTENT EPISODES OF EMESIS	
114	76	F	89	163	33	GONARTHROSIS	GLAUCOMA								
116	75	F	80	157	32	OSTEOARTHRITIS	HYPERTENSION	MACULA DEGENERATION	HYPERURICEMIA	PSORIASIS	GONARTHROSIS RIGHT KNEE				
117	61	M	94	187	27	OSTEOARTHRITIS	HYPERTENSION	ARRHYTHMIA	ADIPOSITAS						
120	55	M	103	173	34	RETROPATELLARARTHROSIS	PARKINSON´S DISEASE	HYPERTENSION	CORONARY SCLEROSIS	HYPERCHOLESTEROLEMIA	HYPERURICEMIA				
122	80	M	83	167	30	GONARTHROSIS	PARKINSON´S DISEASE	DIABETES MELLITUS	POLYNEUROPATHY	PEPTIC ESOPHAGITIS					
124	65	M	70	175	23	GONARTHROSIS	HYPERTENSION								
126	57	M	100	176	32	GONARTHROSIS	HEART RHYTHM DISORDER								
127	64	M	118	180	36	GONARTHROSIS	CORONARY HEART DISEASE	STATUS POST MYOCARDIAL INFARCTION	HYPERCHOLESTEROLEMIA						
130	78	F	76	172	26	GONARTHROSIS	HEART RHYTHM DISORDER	ARTERIAL HYPERTENSION	OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA	PROSTATE HYPERTROPHY					
131	74	F	72	165	26	GONARTHROSIS	NICKEL ALLERGY N.C.S.	HYPOTHYROIDISM	BRONCHITIS RECURRENT						
133	71	F	80	170	28	GONARTHROSIS	HYPERTENSION	VARICOSIS	HYPOTHYROIDISM	DIZZINESS					
135	74	F	70	163	26	GONARTHROSIS	HYPERTENSION	STATUS POST TIA (STROKE), [CEREBRAL	ARTERIOSCLEROSIS]						
137	66	M	91	176	29	GONARTHROSIS	[STATUS POST TIA (STROKE),] CEREBRAL	ARTERIOSCLEROSIS	KNEE ARTHROPLASTY RIGHT	INSOMNIA					
140	66	M	98	180	30	GONARTHROSIS	STATUS POST STRUMECTOMY								

Tabelle 20: Deskriptive Daten inklusive der Haut-/ Nebendiagnosen