

THERAPIE WOCHE

Alleinige perkutane Rheumatherapie: Alternative zur oralen Therapie?

J. Schimek / K. Hilken / U. Vögtle-Junkert

Sonderdruck
Therapiewoche
41, 1075-1080
Heft 18
April 1991

© G. Braun
Fachverlage
GmbH & Co. KG
Postfach 1709
76006 Karlsruhe

Alleinige perkutane Rheumatherapie: Alternative zur oralen Therapie?

J. Schimek / K. Hilken /
U. Vögtle-Junkert

Kurzfassung: In einer multizentrischen Phase-IV-Studie wurde überprüft, ob die alleinige Therapie mit einer 5%igen Ibuprofen Creme ausreicht, um die Beschwerden von Patienten mit Weichteilrheumatismus und mäßiggradig aktivierter Arthrose zu bessern bzw. zu beseitigen, ohne daß eine orale Co-Medikation nötig ist.

Es zeigte sich, daß bei 14 107 Patienten mit starken Schmerzen und Bewegungseinschränkung die 3mal tägliche Anwendung des Lokalthapeutikums über 14 Tage ausreichte, um Ruheschmerz, Druckschmerz, Bewegungsschmerz, aktive und passive Bewegungseinschränkung hochsignifikant zu bessern. Es ließ sich aber auch die Gelenkschwellung gut beeinflussen.

Der Wirkungseintritt erfolgte bei über 50% der angegebenen Fälle innerhalb 1/2 h; das gleiche gilt für Schmerzlinderung. Eine Besserung der Beweglichkeit trat bei der Hälfte der Patienten, bei denen dieser Parameter beurteilt wurde, nach 1 h ein.

Die lokale wie systemische Verträglichkeit war gut. Die Nebenwirkungsrate lag bei 1,6%.

Summary: A multicentre Phase IV study was carried out to investigate whether in patients suffering from soft tissue rheumatism and moderate activated arthrosis the local therapy with an ibuprofen 5% cream is sufficient to alleviate or even completely relieve the complaints without any oral co-medication.

It was shown that in 14,107 patients with severe pain and restricted movement the 3 times daily topical application of the cream for 14 days was sufficient to achieve a highly significant improvement of pain at rest, pain on pressure, pain on movement, active and passive movement restriction. The effect on joint swelling was also good.

In more than 50% of the cases assessed the onset of action was observed within 1/2 h; the same is valid with pain relief. Improved movement was achieved within 1 h in 50% of the patients in whom this parameter was evaluated.

Both the local and systemic tolerability was good. The incidence of side effects was 1.6%.

Mit der 5%igen Ibuprofen Creme (Dolgit® Creme*) wurden in den vergangenen Jahren zwei Phase-IV-Studien mit ca. 7000 Patienten durchgeführt. Ziel dieser Studien war es vor allen Dingen, die Verträglichkeit bei einer 14tägigen Anwendungsdauer zu beobachten. Bei einer Nebenwirkungsrate von ca. 2% konnten zuvor erarbeitete Befunde aus kontrollierten Prüfungen an kleineren Kollektiven voll bestätigt werden. Systemische Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet [4, 11].

Eine dritte multizentrisch angelegte Feldstudie, welche 1988 im Norden der Bundesrepublik Deutschland durchgeführt wurde, hatte daher zum Ziel, an einem begrenzten Kollektiv den Wirkungseintritt der Creme bei zwei Indikationen, Sport- und Unfallverletzungen und Weichteilrheumatismus, zu eruieren.

Hierbei konnte der Wirkungseintritt nach Gabe standardisierter Dosen von $3 \times 8 \text{ g} \approx 3 \times 400 \text{ mg}$ Ibuprofen pro Tag in Creme-Form [9] bei über der Hälfte der Fälle zwischen 30–60 Minuten ermittelt werden.

1989 wurde eine vierte Studie als Anwendungsbeobachtung nach AMG '76 § 67 Abs. 6 durchgeführt. Zur Auswertung lagen 1338 Verlaufsbeobachtungen aus 232 Praxen niedergelassener Orthopäden vor. Diese Studie hatte das Ziel, aufzuzeigen, ob mit Dolgit Creme allein Patienten mit Weichteilrheumatismus, wie z. B. Lumboschialgien und Zervikalsyndrom, oder mäßiggradig

→ Schlüsselworte

Perkutane Rheumatherapie

Ibuprofen, ein NSAR aus der Gruppe der Propionsäurederivate, wird weltweit als orales Analgetikum und Antiphlogistikum eingesetzt. In zahlreichen kontrollierten klinischen Studien konnte auch für

eine 5%ige lokale Zubereitungsform die sichere klinische Wirkung unter Nachweis der ausgezeichneten perkutanen Penetrationsfähigkeit dokumentiert werden.

*Hersteller: Dolorgiet Arzneimittel GmbH,
5205 St. Augustin 3/Bonn

aktivierten Arthrosen behandelt werden können.

In zwei Drittel der Fälle waren orale NSAR nicht mehr nötig [1].

Fragestellung: Reicht die alleinige perkutane Rheumatherapie aus

Ziel dieser Studie war es, zu eruieren, ob die alleinige perkutane Rheumatherapie mit einer 5%igen Ibuprofen Creme bei den genannten Indikationen ausreicht, um Schmerz und Beweglichkeit rasch so gut zu beeinflussen, daß eine orale Therapie erläßig wird. Der Behandlungszeitraum sollte 14 Tage betragen, und es sollten nur standardisierte Creme-Dosen appliziert werden.

Das Prüfprotokoll wurde einer Ethik-Kommission vorgelegt und von dieser genehmigt. Alle in die Studie einbezogenen Patienten sind über Sinn und Zweck der Studie unter Nutzen/Risiko-Betrachtung aufgeklärt worden und gaben ihre schriftliche Zusage zur Teilnahme an dieser Studie.

Material und Methodik

Aufbau der Studie

Für diesen Post-Marketing-Research wurde ein auf die genannten Anforderungen abgestellter Prüfbogen konzipiert. Mit dem Prüfpräparat Ibuprofen Creme 5% sollten ausschließlich Patienten mit Weichteilrheumatismus in der nicht-akuten Form, z.B. Lumboischialgie oder Zervikalsyndrom, und mit mäßiggradig aktivierten Arthrosen behandelt werden.

Als Kontraindikationen galten Patienten unter 18 Jahren und über 65 Jahre, Schwangerschaft, Stillzeit, allergische Diathese, Frakturen, offene Wunden, Überempfindlichkeit gegenüber Ibuprofen und anderen NSAR und Überempfindlichkeit gegenüber Propylen glykol und 4-Hydroxybenzoesäuremethylester.

Die Dosierung sollte pro Tag einheitlich 3mal 200 mg Ibuprofen betragen, was jeweils einem 10 cm Creme-Strang entsprach, der auf die betroffene Körperstelle aufzubringen und großflächig einzumassieren war. Die Behandlungsdauer sollte einheitlich 14 Tage betragen.

Eine Begleitmedikation mit oralen, parenteralen, lokalen Analgetika, Antiphlogistika war auszuschließen.

Die Symptomatik wurde anhand einer Bewertungsskala von 0–4 angegeben, und es sollten Ruheschmerz, Druckschmerz, Bewegungsschmerz, aktive und passive Bewegungseinschränkung, Gelenkschwellung, Erguß und Morgensteifigkeit vor Therapie sowie 3, 7 und 14 Tage nach der perkutanen Behandlung anhand dieser Bewertungsskala eingetragen werden.

Nebenwirkungen bei bestimmungsgemäßer Anwendung waren anzugeben und auch, an welchem Behandlungstag diese auftraten. Danach war die allgemeine Verträglichkeit sowie die Hautverträglichkeit zu bewerten.

Vor allem sollte jedoch der Wirkungseintritt, die Schmerzlinderung und der Rückgang der Bewegungseinschränkung zeitlich bewertet werden, wobei Eintragungen nach $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, 1, 2 h und später möglich waren. Abschließend sollte die globale Wirksamkeit von „gut“ bis „schlecht“ anhand einer 4-Rangskala eingetragen werden.

Statistische Methodik

Alle eingegangenen Prüfbogen wurden gesichtet und um die nicht planmäßig durchgeführten Fälle bereinigt. Von der eigentlichen Auswertung eliminiert wurden Fälle, die die Aufnahmekriterien bzw. die Ausschlusskriterien nicht erfüllten oder eine Parallelmedikation mit Analgetika und Antirheumatika aufwiesen sowie Fälle, bei denen ein vorzeitiger Therapieabbruch erfolgte und Fälle, bei de-

nen keine Angaben zur Aufnahmeindikation vorlagen.

Für die offenen Merkmalsbereiche wurden Codierungslisten erstellt, die Auswertung selbst erfolgte mittels EDV. Die Auswertung wurde getrennt nach Indikationen, d.h. Patienten mit Weichteilrheumatismus und Patienten mit mäßiggradig aktivierter Arthrose, vorgenommen. Bei den quantitativen Merkmalen, wie Alter, Körpergröße, Körpergewicht, wurden zusätzlich folgende Parameter errechnet: arithmetischer Mittelwert, Standardabweichung und Median. Für jede Beschwerde wurde der Beschwerdeverlauf, getrennt nach den beiden Indikationen, auf Signifikanz geprüft. Als statistisches Verfahren wurde der Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks Test verwendet, wobei die Werte vor Therapie mit den nach 3, 7 und 14 Tagen gemessenen Werten verglichen wurden. Des weiteren wurden die Werte am 3. Tag mit den Werten am 7. Tag und 14. Tag und die Werte des 7. Tages mit den Werten des 14. Tages verglichen.

Für die Gesamtauswertung lagen insgesamt 16 313 Prüfbogen vor. 2206 Prüfbogen = 13,5% konnten nicht in die Gesamtauswertung aufgenommen werden, da sie nicht den eingangs aufgeführten Kriterien einer planmäßigen Durchführung genügten. Dies bedeutet, daß letztlich Ergebnisse von 14 107 männlichen und weiblichen Patienten in die Gesamtauswertung einbezogen werden konnten.

An dieser Post-Marketing-Research beteiligten sich über 2700 niedergelassene Ärzte, hauptsächlich Allgemeinmediziner, Internisten, aber auch Orthopäden.

Diagnosen

Von den 14 107 Fällen, die in die Gesamtauswertung eingegangen sind, hatten 10 135 = 71,8% die Aufnahmeindikation Weichteilrheumatismus, während 3975 = 28,2% die Aufnahmeindikation mäßig-

Biggradig aktivierte Arthrose aufwiesen.

Das Diagnosebild „Weichteilrheumatismus“ stellte sich folgendermaßen dar: Lumboischialgien 36,7%, Zervikalsyndrom 30,8%, Tendopathien bzw. Tendovaginitis 9,2% und Schulter/Arm-Syndrom 8,4%.

Bei den Patienten mit mäßiggradig aktivierter Arthrose wurden hauptsächlich die Diagnosen Gonarthrose 53,3% und Arthrose 23,2% angegeben, was bedeutet, daß bei 76,5% hauptsächlich Gonarthrosen, ein- und beidseitig, vorlagen [2].

Ergebnisse

Alle acht nach der Bewertungsskala von 0–4 zu beurteilenden Symptome wurden durch die 14tägige alleinige lokale Therapie mit der 5%igen Ibuprofen Creme signifikant gebessert, wie die statistischen Tests über die Zeit ausweisen. Die therapeutisch besonders schwer zu beeinflussenden Symptome Ruheschmerz und aktive Bewegungs-

einschränkung sind in ihrem zeitlichen Verlauf wie folgt zu beurteilen: Es zeigt sich, daß der Ruheschmerz bei 87% der Patienten mit Weichteilrheumatismus und bei 79% der Patienten mit mäßiggradig aktivierter Arthrose vor Therapie vorhanden war.

„Stark“ bis „sehr stark“ war bei 33% der Patienten mit Weichteilrheumatismus ausgeprägt und bei ca. 27% der Patienten mit mäßiggradig aktivierter Arthrose.

Nach 3 Tagen wiesen bereits ca. 15% der Patienten mit Weichteilrheumatismus und 12% der Patienten mit mäßiggradig aktivierter Arthrose keine Beschwerden mehr auf, der Prozentsatz der „sehr starken“ bis „starken“ Beschwerden war auf ca. 8% in beiden Gruppen zurückgegangen. Am 7. Tag wird deutlich, daß 43% in der Weichteilrheumatismus-Gruppe und 35% in der Gruppe der Patienten mit mäßiggradig aktivierter Arthrose beschwerdefrei sind. Zu diesem Zeitpunkt sind „sehr starke“ bis „starke“ Beschwerden nur noch in ca. 2–2,5% der

Fälle in beiden Diagnosegruppen vorhanden.

Am 14. Tag sind bei Weichteilrheumatismus 69% aller Patienten beschwerdefrei, in der Arthrose-Gruppe sind es 58% der Fälle, die „sehr starken“ bis „starken“ Beschwerden sind zu diesem Zeitpunkt nahezu verschwunden.

Die aktive Bewegungseinschränkung war bei 89% beider Behandlungsgruppen vor Therapie vorhanden, und die Ausprägung war vor Beginn in der Weichteilrheumatismus-Gruppe in ca. 53% und in ca. 42% der Arthrose-Gruppe „sehr stark“ bis „stark“. Nach 3 Tagen waren in beiden Gruppen etwa 5% der Patienten beschwerdefrei. Die „sehr starken“ bis „starken“ Bewegungseinschränkungen waren bereits auf ca. 18% in beiden Behandlungsgruppen zurückgegangen. Am 7. Tag waren schon 28% in der Weichteilrheumatismus-Gruppe bzw. 17% in der Arthrose-Gruppe beschwerdefrei. Die starken Schmerzen waren in beiden Behandlungsgruppen auf 4% zurückgegan-

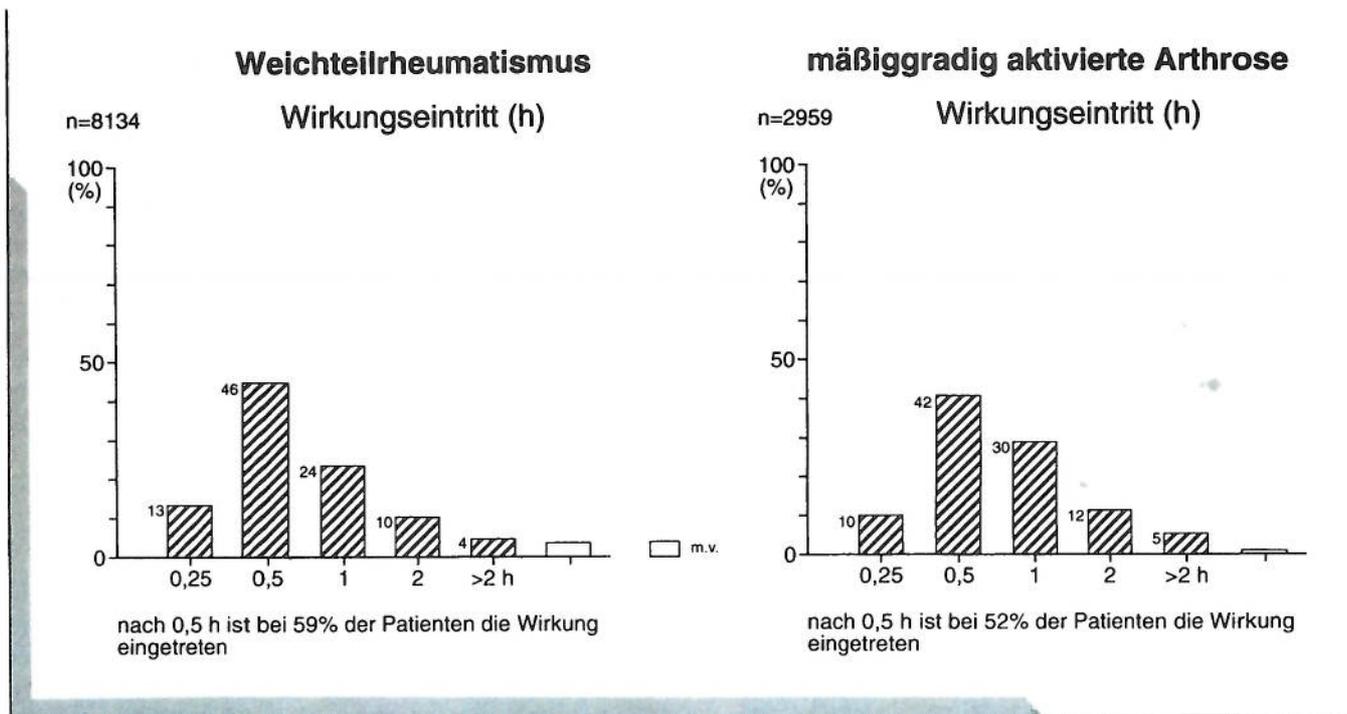


Abbildung 1 Wirkungseintritt

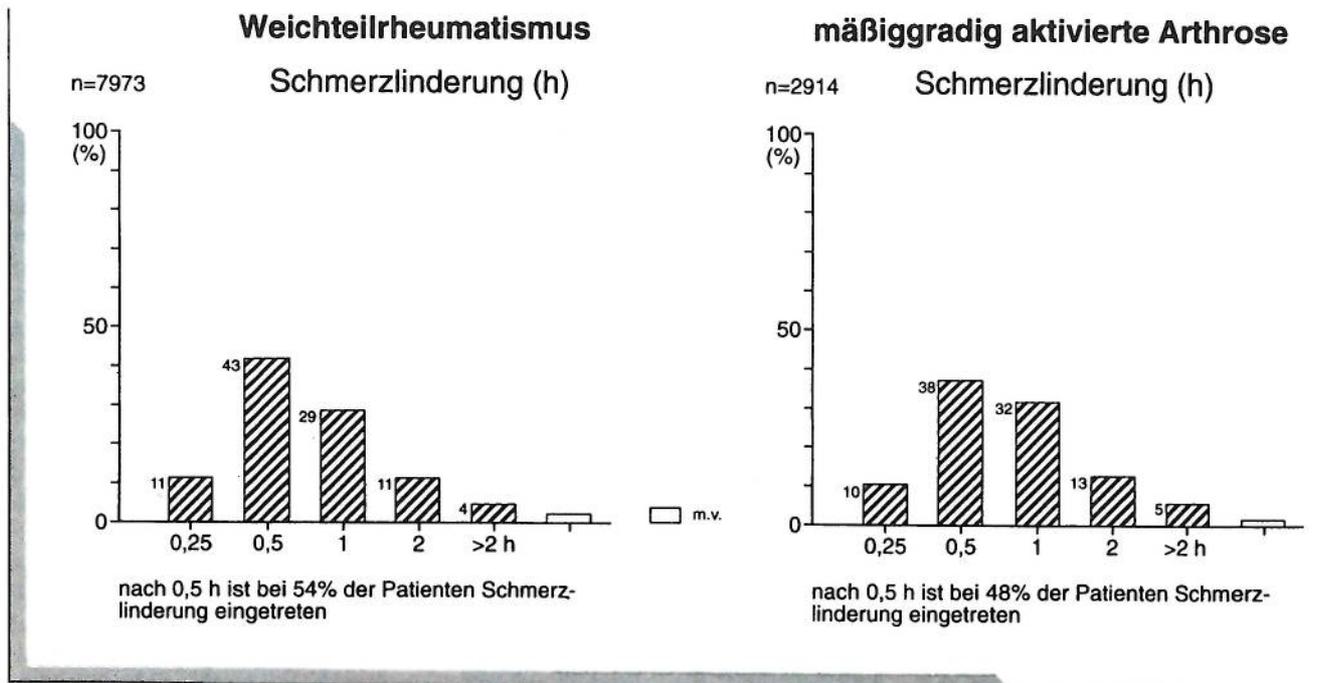


Abbildung 2 Schmerzlinderung

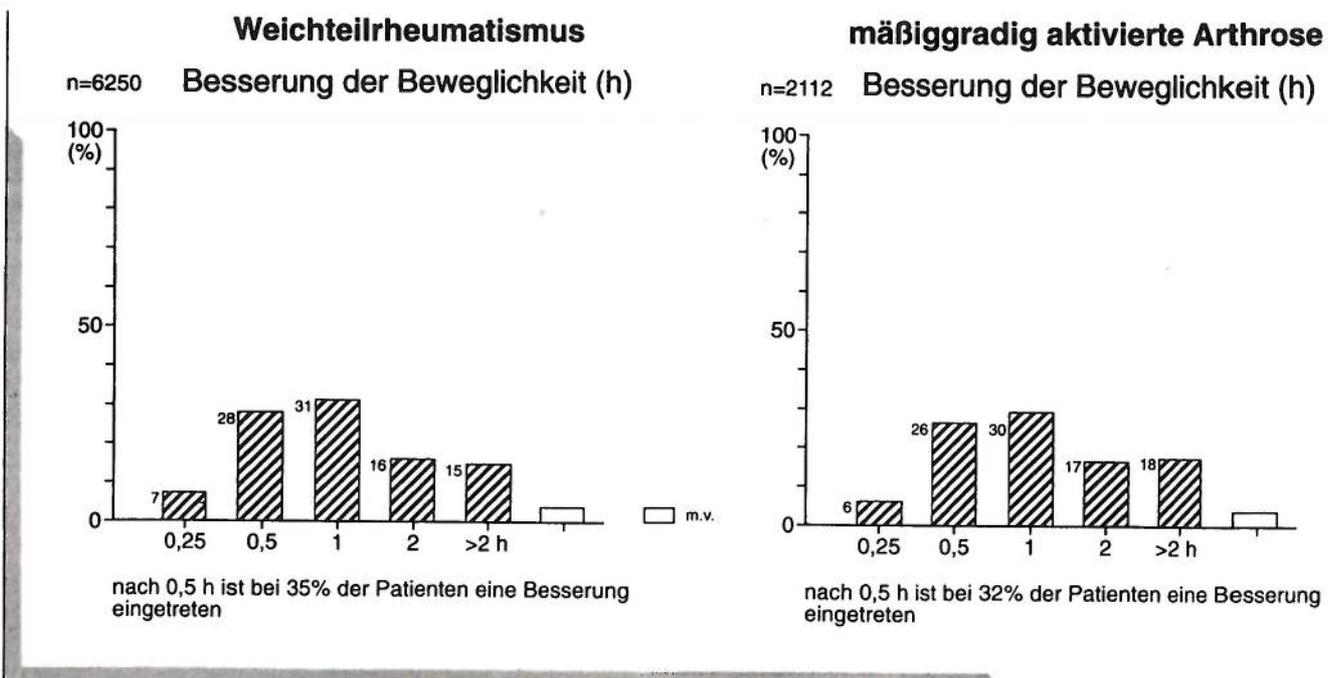


Abbildung 3 Besserung der Beweglichkeit

gen. Am 14. Behandlungstag waren in der Weichteilrheumismus-Gruppe über die Hälfte beschwerdefrei, in der Arthrose-Gruppe waren es diagnosebedingt allerdings nur 37%.

Der zur statistischen Signifikanz-Prüfung des Beschwerdeverlaufs verwendete Wilcoxon-Test erbrachte folgende Ergebnisse:

Sowohl der Ruheschmerz als auch die aktive Bewegungseinschränkung zeigten schon am 3. Tag eine deutliche Besserung gegenüber dem Schweregrad vor Beginn der Therapie ($p < 0,001$). Weiterhin wurde in beiden Patientengruppen auch am 7. und 14. Tag eine deutliche Besserung gegenüber der Ausprägung am 3. Tag nachweisbar ($p < 0,001$).

Auch alle anderen Symptome wie Druckschmerz, Bewegungsschmerz, Bewegungseinschränkung passiv, Gelenkschwellung, Erguß sowie Morgensteifigkeit ließen sich hochsignifikant über den 14tägigen Behandlungszeitraum bessern. Es zeigt sich bereits eine signifikante Besserung am 3. Tag.

Die Abbildungen 1, 2 und 3 geben den zeitlichen Verlauf von Wirkungseintritt, Schmerzlinderung und Rückgang der Bewegungseinschränkung wieder. Es zeigt sich, daß innerhalb einer halben Stunde über 50% der insgesamt 11 093 Patienten beider Behandlungsgruppen den Wirkungseintritt verspüren. Das gleiche gilt für die Schmerzlinderung, wobei für diesen Parameter Angaben von insgesamt 10 887 Patienten vorlagen. Auch hier haben bei Weichteilrheumismus über 53% innerhalb einer halben Stunde eine Schmerzlinderung erfahren, in der Arthrose-Gruppe sind es 47%. Einen Rückgang der Bewegungseinschränkung verspüren, bezogen auf 8362 Patienten, innerhalb einer halben Stunde in der Weichteilrheumismus-Gruppe 34% der Patienten und 31% der Patienten in der Arthrose-Gruppe, d.h., hier erfahren über 50% der Fälle innerhalb einer

Stunde eine deutliche Besserung der Beweglichkeit.

Die Wirksamkeit wird auch global in der Weichteilrheumismus-Gruppe in ca. 90% der Fälle mit „gut“ bis „befriedigend“ angegeben, in der Arthrose-Gruppe in ca. 85% der Fälle. „Mäßig“ bis „schlecht“ beurteilen die Wirksamkeit ca. 12% der Patienten, welche wohl als sogenannte Non-Responder eingestuft werden müssen.

Bezüglich der Verträglichkeit kann ausgeführt werden, daß die allgemeine Verträglichkeit bei 97,1% aller Patienten beider Indikationsgruppen als „gut“ eingestuft wird. Nebenwirkungen traten bei Patienten mit Weichteilrheumismus in 1,6% und in der Gruppe der mäßiggradig aktivierten Arthrosen bei 1,7% der Patienten auf, und zwar hauptsächlich in Form von lokalen Reizungen, wie Rötungen, Juckreiz, Allergie, Hautaustrocknung. An systemischen Beschwerden traten Magenbeschwerden bei 2 Patienten der Arthrose-Gruppe auf.

Wenn Nebenwirkungen überhaupt auftraten, so innerhalb der ersten drei Behandlungstage, später kaum noch. Wegen Nebenwirkungen brauchte jedoch bei keinem der Patienten beider Behandlungsgruppen die Therapie abgebrochen zu werden. Auch waren die hautbedingten und systemischen Nebenwirkungen in allen Fällen voll reversibel.

Diskussion

Die Post-Marketing-Research-Studie, welche im Zeitraum von Dezember 1989 bis Mai 1990 durchgeführt worden ist, hat den Beweis erbracht, daß es zur oralen (= systemischen) Rheumatherapie mit NSAR bei bestimmten Indikationen eine Alternative gibt, nämlich die perkutane Therapie mit einer 5%igen Ibuprofen Creme.

Erfolgreiche Behandlung nicht-aktiver Prozesse möglich

Eine erfolgreiche lokale Behandlung ist bei bevorzugten Indikationen zu erreichen, und zwar bei Weichteilrheumismus, wie Lumboschialgie oder Zervikalsyndrom, Tendovaginitis, jedoch nicht in ihrer akut schmerzhaften Form, sondern in ihrem rekurrenden Auftreten. Das gleiche gilt für die mäßiggradig aktivierte Arthrose, die immer wieder aufflammt, nicht aber die akute aktivierte Arthrose, welche mit starken Schmerzzuständen, aber auch heftigen exsudativen Prozessen und Bewegungseinschränkungen einhergehen kann. Insbesondere die Kniegelenke sind gut geeignet für eine großflächige Aufbringung der Ibuprofen Creme. Ein 10 cm langer Strang entspricht etwa 200 mg Ibuprofen, so daß auch bei der perkutanen Rheumatherapie äquivalente Dosen zur oralen Gabe verabreicht werden können.

Auffällig in dieser Studie war, daß sich alle geprüften Parameter, sowohl Schmerz als auch Bewegungseinschränkung, Gelenksbeschwerden, Gelenkergüsse und Morgensteifigkeit, gut durch die 14tägige Therapie beeinflussen ließen. Die aktive und passive Bewegungseinschränkung bei mäßiggradig aktivierter Arthrose ging etwas langsamer zurück als beim Weichteilrheumismus, bei dem die Lösung der Verspannung bereits Schmerzfreiheit und damit verbesserte Beweglichkeit bringt. Das bedeutet:

Zuerst läßt innerhalb einer halben Stunde der Schmerz nach, und danach kommt mit einer zeitlichen Verzögerung von einer weiteren Stunde auch eine verbesserte Beweglichkeit hinzu.

Derartige genaue zeitliche Angaben zu Wirkungseintritt bzw. Schmerzlinderung und Rückgang der Bewegungseinschränkung sind bisher noch für kein Lokaltherapeu-

tikum beschrieben bzw. an einer so großen Zahl von mittlerweile ca. 25 000 Patienten bestätigt worden, wie die nun vorliegenden fünf Post-Marketing-Surveillance-Studien zeigen.

Beschwerdefreiheit bereits am dritten Behandlungstag

Aus placebokontrollierten Studien mit Ibuprofen Creme ist bekannt, daß der 3. Behandlungstag für eine Wirksamkeitsbeurteilung besonders wichtig ist. An diesem Tag stellt sich bereits eine hochsignifikante Besserung des gesamten Beschwerdebildes ein, und es läßt sich der sogenannte Selbstheilungs- oder Massage-Effekt klar vom Verum-Effekt trennen [5, 8, 12]. Das bedeutet für den Patienten, daß die perkutane Rheumatherapie bereits am 1. Tag nicht nur eine rasche Schmerzlinderung bringt, sondern daß schon am 3. Tag bei einer großen Zahl der Patienten, jedoch von Symptom unterschiedlich, Beschwerdefreiheit auftritt, in Abhängigkeit von der Diagnose. Das heißt:

Die Wirksamkeit wird von 88% der Patienten als gut eingestuft und als ausreichend angesehen, wie die zahlreichen handschriftlichen Bemerkungen der Ärzte in den Prüfprotokollen zusätzlich ausweisen.

Lediglich eine sogenannte Non-Responderrate von 12% weist darauf hin, daß zum einen tatsächlich gewisse Patienten nicht auf die lokale Behandlung ansprechen, ein Phänomen, das von Pharmaka, ob oraler, rektaler oder lokaler Art, bekannt ist. Andererseits werden in dieser Gruppe auch Patienten zusammengefaßt, bei denen die Diagnose nicht richtig gestellt wurde oder aber hoch akute Fälle einbezogen worden sind, bei denen die alleinige Lokaltherapie nicht ausreicht. Eine andere Möglichkeit des Therapieversagens besteht darin, daß die

Dosis zu niedrig gewählt wurde oder die vorgeschriebenen Dosen nicht angewendet worden sind.

Nebenwirkungen signifikant geringer als bei oraler Therapie

Die Verträglichkeit der Creme, systemisch und lokal beurteilt, ist sehr gut. Eine 14tägige Behandlungsdauer führt nur zu lokalen, reversiblen Reizerscheinungen wie Rötungen, Hautkribbeln, Allergien. Dies ging auch schon aus den vier anderen Phase-IV-Studien hervor. Nur bei zwei Patienten von insgesamt über 14 000 traten leichte Magenbeschwerden auf. Die Nebenwirkungsrate beträgt etwa insgesamt 1,6% und liegt signifikant niedriger als nach einer entsprechenden oralen antirheumatischen Therapie, wobei diese zwischen 20 und 40% angesetzt werden muß [6, 7].

Die in diese Studie einbezogenen Patienten waren im Mittel 45 Jahre alt. Aus den Begleiterkrankungen ist zu ersehen, daß schon ein hoher Prozentsatz über Hypertonie, koronare Herzerkrankung, aber auch über Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus etc. klagt und entsprechend behandelt werden muß. Gleichzeitig bestehen noch rheumatische Beschwerden, weshalb die alleinige lokale Behandlung dazu beiträgt, daß der Patient nicht noch zusätzlich orale Medikamente zu sich nehmen muß, was eventuell weitere Interaktionen oder Unverträglichkeitsreaktionen nach sich ziehen würde.

Da die 5%ige Ibuprofen Creme nachgewiesenermaßen nicht über eine systemische Verteilung an den Ort des Geschehens, d.h. bei Weichteilrheumatismus in die befallenen Sehnen und das Perimysium, bei Arthrose bis hinein in die Gelenkkapsel und die Synovialflüssigkeit gelangt, wie zahlreiche kinetische Studien bewiesen haben, ist sie aufgrund ihrer raschen Direktpenetration eine echte Alternative bei den Indikationen Weichteilrheumatismus und mäßiggradig aktivierte

Arthrose [3, 10, 13, 14, 15]. Eine zusätzliche orale Medikation ist hierbei nicht notwendig, da Schmerzen und Bewegungseinschränkung bei der Hälfte der Fälle in einer halben bis einer Stunde soweit gebessert sind, daß die Patienten wieder am normalen Leben teilnehmen können.

Literatur

- [1] Abschlußbericht a): Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dolgit® Creme und Dolo-Dolgit® Dragées bei Patienten mit schmerzhaften degenerativen Gelenkerkrankungen. Anwendungsbeobachtung. Auswertung IFNS, Köln 1990
- [2] Abschlußbericht b): Phase-IV-Studie Dolgit Creme. Gesamtauswertung. Diaplan, Köln 1990
- [3] Chlud K., G. Berner, H.H. Wagoner: Ibuprofenkonzentrationen in subkutanem Fettgewebe, Gelenkkapsel und Synovialflüssigkeit nach perkutaner Anwendung. Therapiewoche 35, 2872—2876 (1985)
- [4] Buck W.: Biometrische Auswertung der offenen multizentrischen Phase-IV-Studie mit Dolgit Creme. 1986
- [5] Dreiser R.L.: Etude clinique de l'efficacité et de la tolérance de l'ibuprofène percutané dans le traitement des tendinites. Le Journal international de médecine 119 (1988)
- [6] Expertengespräch Wien II: Perkutane Rheumatherapie: Transkutane Penetration und Kinetik. Therapiewoche 38, TW Magazin (1988)
- [7] Expertengespräch Wien I: Ist die lokale NSAR-Therapie eine objektive Alternative zur systemischen Therapie? Therapiewoche 39, 3561—3576 (1989)
- [8] Guillaume M.: Etude clinique de l'efficacité et de la tolérance de l'ibuprofène percutané dans le traitement symptomatique de l'arthrose des petites articulations. Le Journal international de médecine, 1989
- [9] Holst K.-H., R. Pollok: Lokale Ibuprofen-Therapie. Der Allgemeinarzt 9, 536—544 (1990)
- [10] Peters H., K. Chlud, G. Berner, H.H. Wagoner, R. Staab, E. Melchiar, P. Zimmermann: Zur perkutanen Kinetik von Ibuprofen. Aktuelle Rheumatologie 12, 208 bis 211 (1987)
- [11] Poltner J.: Ibuprofen — lokal angewandt. euromed 24, 436—437 (1984)
- [12] Ramesh N.K., U. Steuber: Dolgit® Creme bei Unfall- und Sportverletzungen. Therapiewoche 33, 4563—4570 (1983)
- [13] Schöttle H.: Kinetikstudie mit einem 5%igen Ibuprofen Gel. 1990
- [14] Vögtle-Junkert U., H. Peters, G. Berner, H.H. Wagoner: Spezielle Untersuchungen zur perkutanen Kinetik von Ibuprofen. Aktuelle Rheumatologie 15, 56—62, 1990
- [15] Wessinghage D., U. Vögtle-Junkert, G. Berner, H.H. Wagoner: Zur perkutanen Kinetik von Ibuprofen Spray 2,5%. 1989

Dr. med. J. Schimek, Neurologe und Psychiater, Schwerpunktpraxis zur Behandlung chronischer Schmerzzustände, Münchener Straße 41, 6000 Frankfurt/Main; Dr. K. Hilken, Statistische Bearbeitung, Hillerstr. 51, 5000 Köln 41; Dr. med. U. Vögtle-Junkert, Dolorgiet-Arzneimittel, Otto-von-Guericke-Str. 1, 5205 St. Augustin 3/Bonn