

# Fortschritte der Medizin

10. Dezember 1991  
109. Jahrgang  
S. 62/724–72/728

**35**

*Internationale Zeitschrift für die gesamte Heilkunde · Begründet 1882 von Carl Friedländer und Robert Koch*

## **Gonalgie: Behandlung mit der therapeutischen Lokalanästhesie**

*Ergebnisse einer kontrollierten Vergleichsstudie versus Diclofenac*

*Von A. Berenfeld, W.-D. Bessing, U. Bisplinghoff, G. Bittner, H.-O. Matthiesen, H. Tilscher,  
S. Ramm, L. Ebeling und H. Schmitz*

# Gonalgie: Behandlung mit der therapeutischen Lokalanästhesie

Ergebnisse einer kontrollierten Vergleichsstudie versus Diclofenac

Von A. Berenfeld, W.-D. Bessing, U. Bisplinghoff, G. Bittner, H.-O. Matthiesen, H. Tilscher, S. Ramm, L. Ebeling und H. Schmitz

**D**iclofenac wird als klinisch gut dokumentiertes nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR) weltweit zur Standardtherapie entzündlich oder degenerativ bedingter Schmerzen verwendet [2, 6, 15, 16, 17, 21, 22, 23]. Durch den Einsatz magensaftresistenter Dragées bestehen darüber hinaus keine Unterschiede zu den sogenannten Prodrugs, die hinsichtlich ihrer guten gastrointestinalen Verträglichkeit zunehmend empfohlen werden [12]. Demgegenüber ist die therapeutische Lokalanästhesie (TLA) als Schmerztherapie noch nicht etabliert [13], obwohl sie sich seit über 20 Jahren bewährt hat, durch ein gutes Nutzen-Risiko-Verhältnis gekennzeichnet [14, 18, 19, 20] und bei Erkrankungen des Bewegungsapparates funktioneller oder degenerativer Genese dem Diclofenac [15] möglicherweise äquivalent ist.

Um eine praxisnahe und präzisere Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses dieser Therapieregimes bei degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparats zu ermöglichen, wurde eine Vergleichsstudie mit Lidocain und Diclofenac bei der Indikation Gonalgie infolge Gonarthrose oder Chondropathia patellae durchgeführt. Diese beiden Erkrankungen des Knorpels artikulierender Kniegelenksflächen [5, 8, 16] führen zu Schmerzen mit konsekutiver Bewegungs-

## Zusammenfassung

In einer kontrollierten, offen randomisierten Studie wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit der therapeutischen Lokalanästhesie (TLA) mit Lidocain im Vergleich zu oralem Diclofenac bei 76 Patienten mit Gonalgie infolge Gonarthrose oder Chondropathia patellae geprüft. Im Verlauf der maximal dreiwöchigen Behandlung nahm der Summenscore aus Ruheschmerz, Bewegungsschmerz und Bewegungseinschränkung als Zielparameter der Wirksamkeit unter der TLA signifikant ( $p = 0,008$ ) stärker ab als unter Diclofenac. Unerwünschte Arzneimittel-

wirkungen traten in der Diclofenacgruppe signifikant häufiger auf ( $p = 0,012$ ). Sie betrafen in erster Linie den Gastrointestinaltrakt. Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, daß bei lokalisierten Gelenksbeschwerden degenerativer Genese die TLA mit Lidocain der Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika in bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit überlegen ist.

**Schlüsselwörter:** Therapeutische Lokalanästhesie (TLA) – Lidocain – Diclofenac – Gonarthrose – Chondropathia patellae

## Summary: Gonalgia: Treatment with Local Anesthesia versus Diclofenac. Results of a Controlled Study

The effectiveness and tolerance of therapeutic local anesthesia (TLA) with lidocaine was compared with those of oral diclofenac in a controlled, open, randomized study involving 76 patients with gonalgia due to gonarthrosis or patellar chondropathy. During the course of the three-week (maximum) treatment, the summed score of pain at rest, pain on movement, and restricted mobility, taken as the target parameter of effectiveness, decreased significantly more markedly ( $p = 0.008$ ) under TLA, than under diclofenac. Side effects involving mainly the gastrointestinal tract occurred significantly more frequently in the diclofenac group ( $p = 0.012$ ). The results of this study indicate that in the treatment of localized joint pain of degenerative genesis, TLA with lidocaine is superior to NSAID treatment in terms of effectiveness and tolerance.

**Keywords:** Therapeutic local anesthesia (TLA) – lidocaine – diclofenac – gonarthrosis – patellar chondropathy

Dr. med. A. Berenfeld, Schönaich, Dr. med. W.-D. Bessing, Dormagen, Dr. med. U. Bisplinghoff, Dortmund, Dr. med. G. Bittner, Stuttgart, Dr. med. H.-O. Matthiesen, Dortmund, Ärzte für Orthopädie; Prof. Dr. med. H. Tilscher, Ludwig-Boltzmann-Institut für konservative Orthopädie und Abteilung für konservative Orthopädie und Rehabilitation (Leiter: Prim. Univ.-Prof. Dr. med. H. Tilscher), Orthopädisches Spital, Wien; Dr. med. S. Ramm, Dr. med. L. Ebeling, Abteilung Klinische Forschung der Pharma Streaschein GmbH (Leiter: Dr. med. L. Ebeling), Hamburg; Dr. med. H. Schmitz, Gesellschaft für Therapeutische Lokalanästhesie, Hamburg.

einschränkung und eignen sich aufgrund des ähnlichen klinischen Beschwerdebildes als gemeinsam verwendbare Einschlußdiagnosen. Als Zielsetzung der vorliegenden klinischen Prüfung Phase IV wurde der Nachweis einer äquivalenten Wirksamkeit bei überlegener Verträglichkeit der TLA mit Lidocain gegenüber Diclofenac definiert.

## Patienten und Methode

### Randomisierte Zuteilung zu den Behandlungsgruppen

Im Zeitraum November 1989 bis Mai 1990 wurde die Behandlung der Gonalgie mit Lidocain-Injektionen (TLA) oder Diclofenac (Dragées) kontrolliert und

# Gonalgie: Behandlung mit der therapeutischen Lokalanästhesie

Ergebnisse einer kontrollierten Vergleichsstudie versus Diclofenac

Von A. Berenfeld, W.-D. Bessing, U. Bisplinghoff, G. Bittner, H.-O. Matthiesen, H. Tilscher, S. Ramm, L. Ebeling und H. Schmitz

**D**iclofenac wird als klinisch gut dokumentiertes nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR) weltweit zur Standardtherapie entzündlich oder degenerativ bedingter Schmerzen verwendet [2, 6, 15, 16, 17, 21, 22, 23]. Durch den Einsatz magensaftresistenter Dragées bestehen darüber hinaus keine Unterschiede zu den sogenannten Prodrugs, die hinsichtlich ihrer guten gastrointestinalen Verträglichkeit zunehmend empfohlen werden [12]. Demgegenüber ist die therapeutische Lokalanästhesie (TLA) als Schmerztherapie noch nicht etabliert [13], obwohl sie sich seit über 20 Jahren bewährt hat, durch ein gutes Nutzen-Risiko-Verhältnis gekennzeichnet [14, 18, 19, 20] und bei Erkrankungen des Bewegungsapparates funktioneller oder degenerativer Genese dem Diclofenac [15] möglicherweise äquivalent ist.

Um eine praxisnahe und präzisere Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses dieser Therapieregimes bei degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparats zu ermöglichen, wurde eine Vergleichsstudie mit Lidocain und Diclofenac bei der Indikation Gonalgie infolge Gonarthrose oder Chondropathia patellae durchgeführt. Diese beiden Erkrankungen des Knorpels artikulierender Kniegelenksflächen [5, 8, 16] führen zu Schmerzen mit konsekutiver Bewegungs-

## Zusammenfassung

In einer kontrollierten, offen randomisierten Studie wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit der therapeutischen Lokalanästhesie (TLA) mit Lidocain im Vergleich zu oralem Diclofenac bei 76 Patienten mit Gonalgie infolge Gonarthrose oder Chondropathia patellae geprüft. Im Verlauf der maximal dreiwöchigen Behandlung nahm der Summenscore aus Ruheschmerz, Bewegungsschmerz und Bewegungseinschränkung als Zielparameter der Wirksamkeit unter der TLA signifikant ( $p = 0,008$ ) stärker ab als unter Diclofenac. Unerwünschte Arzneimittel-

wirkungen traten in der Diclofenacgruppe signifikant häufiger auf ( $p = 0,012$ ). Sie betrafen in erster Linie den Gastrointestinaltrakt. Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, daß bei lokalisierten Gelenkbeschwerden degenerativer Genese die TLA mit Lidocain der Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika in bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit überlegen ist.

**Schlüsselwörter:** Therapeutische Lokalanästhesie (TLA) – Lidocain – Diclofenac – Gonarthrose – Chondropathia patellae

## Summary: Gonalgia: Treatment with Local Anesthesia versus Diclofenac. Results of a Controlled Study

The effectiveness and tolerance of therapeutic local anesthesia (TLA) with lidocaine was compared with those of oral diclofenac in a controlled, open, randomized study involving 76 patients with gonalgia due to gonarthrosis or patellar chondropathy. During the course of the three-week (maximum) treatment, the summed score of pain at rest, pain on movement, and restricted mobility, taken as the target parameter of effectiveness, decreased significantly more markedly ( $p = 0.008$ ) under TLA, than under diclofenac. Side effects involving mainly the gastrointestinal tract occurred significantly more frequently in the diclofenac group ( $p = 0.012$ ). The results of this study indicate that in the treatment of localized joint pain of degenerative genesis, TLA with lidocaine is superior to NSAID treatment in terms of effectiveness and tolerance.

**Keywords:** Therapeutic local anesthesia (TLA) – lidocaine – diclofenac – gonarthrosis – patellar chondropathy

Dr. med. A. Berenfeld, Schönauich, Dr. med. W.-D. Bessing, Dormagen, Dr. med. U. Bisplinghoff, Dortmund, Dr. med. G. Bittner, Stuttgart, Dr. med. H.-O. Matthiesen, Dortmund, Ärzte für Orthopädie; Prof. Dr. med. H. Tilscher, Ludwig-Boltzmann-Institut für konservative Orthopädie und Abteilung für konservative Orthopädie und Rehabilitation (Leiter: Prim. Univ.-Prof. Dr. med. H. Tilscher), Orthopädisches Spital, Wien; Dr. med. S. Ramm, Dr. med. L. Ebeling, Abteilung Klinische Forschung der Pharma Stroschein GmbH (Leiter: Dr. med. L. Ebeling), Hamburg; Dr. med. H. Schmitz, Gesellschaft für Therapeutische Lokalanästhesie, Hamburg.

einschränkung und eignen sich aufgrund des ähnlichen klinischen Beschwerdebildes als gemeinsam verwendbare Ein-schlußdiagnosen. Als Zielsetzung der vorliegenden klinischen Prüfung Phase IV wurde der Nachweis einer äquivalenten Wirksamkeit bei überlegener Verträglichkeit der TLA mit Lidocain gegenüber Diclofenac definiert.

## Patienten und Methode

### Randomisierte Zuteilung zu den Behandlungsgruppen

Im Zeitraum November 1989 bis Mai 1990 wurde die Behandlung der Gonalgie mit Lidocain-Injektionen (TLA) oder Diclofenac (Dragées) kontrolliert und

offen randomisiert von fünf Ärzten für Orthopädie geprüft.

Einbezogen wurden Patienten mit Schmerzen im Kniegelenksbereich im Alter > 18 Jahre. Patienten mit beidseitigem therapiebedürftigem Kniegelenksbefall oder punktionsbedürftigem Kniegelenkserguß wurden nicht in die Studie aufgenommen. Weitere spezifische Ausschlusskriterien waren die Kontraindikationen der eingesetzten Präparate, die aus Gründen der Homogenität für alle Patienten gleichermaßen galten, eine Komedikation bzw. -therapie mit Kortikosteroiden, Analgetika, Muskelrelaxanzien, anderen Präparaten oder Maßnahmen mit möglichem Einfluß auf das Prüfziel.

Nach dem Block-Randomisierungsverfahren mit initial geschlossenen Randomisierungskuvets wurden die Patienten der Behandlung 1 (TLA mit 1% Lidocain\*) oder 2 (Diclofenac) zugeordnet. Bei Behandlung 1 waren an je drei Be-

handlungstagen pro Woche fünf Quadreln à 0,2 ml (je 2 mg Lidocainhydrochlorid) zirkulär über dem Gelenkspalt bei Gonarthrose, peripatellär bei Chondropathia patellae, zu setzen und zusätzlich die zwei periartikulären Maximalpunkte mit je 2 ml (je 20 mg Lidocainhydrochlorid) zu infiltrieren. Diclofenac war als magensaftresistentes Dragée à 50 mg Diclofenac-Natrium dreimal täglich mit etwas Flüssigkeit vor den Mahlzeiten einzunehmen. Bei Auftreten von Unverträglichkeiten führte eine Dosisreduktion nicht zum Studienausschluß. Bei ungenügender Schmerzlinderung konnten bei Bedarf zusätzlich bis zu acht Paracetamol-Tabletten/die à 500 mg eingenommen werden. In beiden Gruppen wurde bis zur Beschwerdefreiheit bzw. maximal über drei Wochen behandelt.

Die Anamnese umfaßte Angaben über Dauer der Beschwerden, Vorbehandlung des schmerzhaften Knies, weitere Erkrankungen und deren Behandlung, Allergien und Medikamentenunverträglichkeiten, Nikotin- und Alkoholkonsum.

**Prüfparameter**

Vor Beginn der Behandlung und zu den Kontrolluntersuchungen nach 2 bis 3, 7, 14 und 21 Tagen ordnete der Prüfarzt

den Beschwerden Ruheschmerz, Bewegungsschmerz und Bewegungseinschränkung einen Score-Wert mit 0 = nicht vorhanden, 1 = leichte, 2 = mittlere und 3 = starke Ausprägung zu. In gleicher Form wurden der Druckschmerz des erkrankten und des kontralateralen Kniegelenks sowie die Beweglichkeit beider Kniegelenke, gemessen nach der Neutral-Null-Methode, dokumentiert. Unabhängig vom Prüfarzt bewerteten die Patienten anhand einer Schmerz-Beweglichkeits-Skala (Digitalskala der Graduierung 1, 2, ... 9, 10) den jeweils akuten Schweregrad ihrer Beschwerden vor Therapiebeginn und bei jeder Kontrolle. In einem Tagebuch notierten die Patienten die additiv eingesetzten Paracetamol-Tabletten.

**Statistik**

Als Zielparame-ter der konfirmatorischen Statistik waren die Summe der drei Einzelscores für Ruheschmerz, Bewegungsschmerz und Bewegungseinschränkung sowie die Inzidenz spezifischer Nebenwirkungen im Zusammenhang mit den Vergleichsmedikationen definiert. Neben deskriptiv-statistischen Verfahren kamen der Chi-Quadrat-Test zum Vergleich von Häufigkeitsverteilungen in

\* Xyloneural™: Pharma Stroschein GmbH, W-2000 Hamburg 61 (in Lizenz der Gebro Broschek GmbH, A-Fieberbrunn).

**Tabelle 1: Aufnahmezustatus in den Vergleichsgruppen. Summenscore und Summe der Skalen beziehen sich auf die Symptome Ruhe-, Bewegungsschmerz und Bewegungseinschränkung (TLA: Therapeutische Lokalanästhesie)**

Demographischer/Anamnestischer/Klinischer Aufnahmezustatus

Parameter	Ausprägung/stat. Kennzahl	Lidocain [TLA] (n = 36)	Diclofenac (n = 40)	Homogenität (p-Wert)	Parameter	Ausprägung/stat. Kennzahl	Lidocain [TLA] (n = 36)	Diclofenac (n = 40)	Homogenität (p-Wert)
Alter	Median [J.]	54,5	51,0	0,472	Prämedikation des Schubes	nein ja	29 7	35 5	0,607
Geschlecht	männlich weiblich	14 22	18 22	0,760	Summenscore (Arzt)	Minimum	1	1	0,468
Einschlußdiagnose	Gonarthrose	26	32	0,599		Maximum	7	8	
	- aktiviert	12	12			Median	5	4	
	- nicht aktiviert	14	20			Mittelwert	4,75	4,45	
Chondropathia patellae	11	9	0,592	Standardabweichung		1,87	1,69		
Dauer der Kniebeschwerden	Median [Mo.]	11,5	18,0	0,742	1-3	11	11		
	≤ 1 Monat	6	11		4-6	17	24		
	> 1-6 Monate	10	3		7-9	8	5		
	> 6-24 Monate	9	12		Summe der Skalen (Patient)	Minimum	5	5	0,191
	> 24 Monate	11	13			Maximum	27	22	
fehlende Angaben	-	1		Mittelwert	14,69	13,23			
Dauer des Schubes	Median [Wo.]	2,5	2,1	0,847	Standardabweichung	5,32	4,25		
	≤ 1 Woche	13	8		≤ 10	9	11		
	> 1-2 Wochen	5	12		11-20	23	26		
	> 2-4 Wochen	11	13		21-30	4	3		
	> 4 Wochen	7	7						

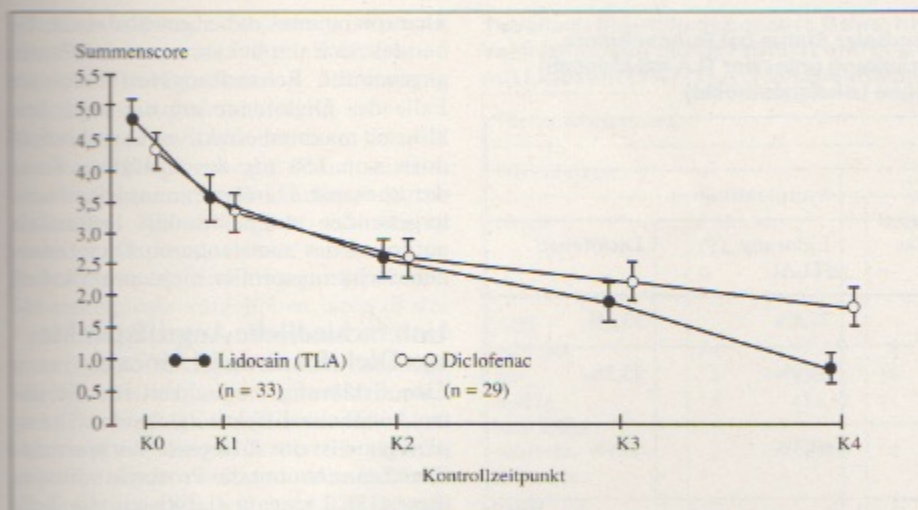


Abb. 1: Summenscores ( $\bar{x} \pm SEM$ ) der Symptome Ruheschmerz, Bewegungsschmerz und Bewegungseinschränkung vor (K0), nach zwei- bis dreitägiger (K1), nach achttägiger (K2), nach 15-tägiger (K3) und nach 22-tägiger (K4) Behandlung mit Lidocain (TLA) oder Diclofenac. Signifikant ( $p = 0,019$ ) unterschiedlicher Verlauf zugunsten der Therapie mit Lidocain (1%) (TLA).

den beiden Prüfgruppen, der Chi-Quadrat-Test mit Yates-Korrektur im Falle von  $2 \times 2$ -Feldertafeln, der t-Test zum Vergleich von Mittelwerten und der U-Test zum Vergleich von Medianen in den Prüfgruppen sowie die Varianzanalyse für das Split-plot-Design zum Einsatz. Alle statistischen Tests wurden auf dem Niveau  $\alpha = 0,05$  entschieden.

78 Patienten konnten in die Studie einbezogen werden. Ein Patient mußte wegen unvollständiger Befunddokumentation, ein weiterer wegen Abbruchs nach zwei Studientagen (indikationsunabhängige Operation) von der biometrischen Auswertung ausgeschlossen werden.

**Ergebnisse**

**Stärkere Beschwerdebesserung durch die TLA mit Lidocain**

Von den 76 Patienten waren 36 der Lidocain- und 40 der Diclofenacgruppe zugeordnet. Homogene Voraussetzungen (Demographie, Anamnese und Aufnahmezustand) für den Vergleich der Prüfgruppen waren weitestgehend gegeben (Tabelle 1).

41,7% (n = 15) der Lidocain- und 47,5% (n = 19) der Diclofenacpatienten wurden über die gesamte dreiwöchige Studiendauer behandelt. Die Gründe für vorzeitige Therapiebeendigungen sind in Tabelle 2 dargestellt. Der zusätzliche Paracetamolverbrauch, im Mittel 3,2 bzw. 2,7 Tabletten bei 13 (36,1%) Patienten der Lidocaingruppe bzw. 12 (30,8%) der

Diclofenacgruppe, zeigte keinen statistisch auffälligen Unterschied.

Der Summenscore der Symptome Ruhe-, Bewegungsschmerz und Bewegungseinschränkung, Zielparameter der konfirmatorischen Statistik, nahm im Prä-Post-Vergleich durchschnittlich unter der Lidocaintherapie um  $3,69 \pm 2,34$  auf  $1,06 \pm 1,67$ , unter der Diclofenacbehandlung um  $2,33 \pm 1,95$  auf  $2,13 \pm 2,09$  ab. Dieser Unterschied ist mit  $p = 0,008$  statistisch signifikant und wird durch den signifikant ( $p = 0,013$ ) differenten Verlauf bestätigt, der eine zunehmende Trennung der Behandlungsgruppen während der Prüfung aufwies (Abb. 1). Bei einer mittleren Abnahme des Summenscores bei der Schmerz-Beweglichkeitsskala im Prä-Post-Vergleich um  $9,06 \pm 5,55$  in der Lidocain- bzw. um  $6,08 \pm 5,16$  in der Diclofenacgruppe ( $p = 0,020$ ) und einer entsprechenden Änderung von im Mittel

-9,52 bzw. -6,31 ( $p = 0,007$ ) im Prüfungsverlauf war die bessere Therapieeffektivität der TLA mit Lidocain auch bei den Patienten spezifisch nachweisbar. Auf der Grundlage der vom Arzt bzw. Patienten dokumentierten Beschwerdescores wurde der Anteil symptomfreier Patienten mit 60,6% bzw. 48,5% in der Lidocain- und mit 27,6% bzw. 20,7% in der Diclofenacgruppe festgestellt. Bei dem Prä-Post-Vergleich der einzelnen Symptome zeigten sich insbesondere für den Bewegungsschmerz deutliche Gruppendifferenzen (Tabelle 3). Eine Beschwerdefreiheit bei 61,8% unter der TLA mit Lidocain sowie bei 36,8% unter Diclofenac ( $p = 0,151$ ) wurde bezüglich des Druckschmerzes erzielt. Die vergleichende Mobilitätsbeurteilung ergab Besserungen um  $15,4^\circ \pm 19,8^\circ$  gegenüber  $9,7^\circ \pm 12,5^\circ$  und zeigte somit ebenfalls Unterschiede zugunsten der TLA mit Lidocain ( $p = 0,145$ ).

**Verträglichkeit, Gesamturteil**

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) traten in 8,3% unter der TLA mit Lidocain und in 35,0% unter Diclofenac auf (Tabelle 4). Dieser Unterschied ist mit  $p = 0,012$  signifikant. Die Therapieabbruchfrequenz ( $p = 0,004$ ) war ebenfalls zuungunsten von Diclofenac (Tabelle 2 und 4) repräsentiert. Die aufgrund des Verlaufs der klinischen Symptomatik und der UAW-Frequenz ermittelten Gruppenunterschiede dokumentierten sich auch in den Gesamturteilen zu Wirksamkeit und Verträglichkeit (Tabelle 5).

**Diskussion**

**Gleichsinnige Bewertung durch Arzt und Patient**

Bezogen auf die primär vorausgesetzte Wirksamkeitsäquivalenz von TLA mit

**Tabelle 2: Gründe vorzeitiger Therapiebeendigung in den Vergleichsgruppen (TLA: Therapeutische Lokalanästhesie)**

Nennungen Abbruchgründe	Lidocain [TLA]	Diclofenac
Beschwerdefreiheit	15	9
Mangelnde Wirksamkeit	2	1
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	-	10
Patient nicht erschienen	1	-
Sonstige Gründe	3	1

**Tabelle 3: Ansprechraten und Anteile symptomfreier Status bei Ruheschmerz, Bewegungsschmerz und Bewegungseinschränkung unter der TLA mit Lidocain (1%) bzw. unter Diclofenac (TLA: Therapeutische Lokalanästhesie)**

Prä-Post-Vergleich der klinischen Symptomatik				
Parameter	Response		Symptomfreiheit	
	Lidocain [TLA]	Diclofenac	Lidocain [TLA]	Diclofenac
Ruheschmerz	85,2%	64,3%	77,8%	53,6%
Bewegungsschmerz	83,3%	76,9%	63,9%	33,3%
Bewegungseinschränkung	82,1%	59,3%	64,3%	48,1%

Lidocain und peroral eingenommenem Diclofenac in der Behandlung von Gonalgien infolge Gonarthrose oder Chondropathia patellae widerlegen die im Rahmen dieser Vergleichsstudie erzielten Ergebnisse die zugrunde gelegte Arbeitshypothese: Die TLA mit Lidocain erwies sich in ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit dem Diclofenac als signifikant überlegen. Die dabei unter Diclofenac erzielten Ergebnisse entsprechen den Resultaten anderer Studien, in denen degenerative Erkrankungen des Knie- bzw. Hüftgelenks mit 75 bis 150 mg Diclofenac/die behandelt wurden [1, 2, 4, 15, 22], so daß die dokumentierte Therapieeffektivität in der Vergleichsgruppe als repräsentativ anzusehen ist.

Die signifikant stärkere Abnahme des Summenscores der Symptome Ruheschmerz, Bewegungsschmerz und Bewegungseinschränkung durch die TLA mit Lidocain kommt auch in den gleichsinnigen Unterschieden bei dem patientenbezogenen Skalensummscore sowie bei der Therapiebewertung durch Arzt und Patient zum Ausdruck, so daß kein Anhaltspunkt für einen Prüfarzt-bedingten Bias durch Präferenz eines Therapieregimes bei dem offen randomisierten Prüfdesign vorliegt. Es ist vielmehr davon auszugehen, daß die umfassenden Erfahrungen der Prüfarzte in der praktischen Anwendung der TLA mit Lidocain eine maximale Effektivität dieses Behandlungsverfahrens gewährleisten.

Bemerkenswert ist, unter der Voraussetzung einer für den Patienten vergleichsweise vorteilhafteren peroralen Einnahme des Diclofenac, daß auch keine Hinweise auf einen applikationsbezogenen

Bias zuungunsten der TLA mit Lidocain vorliegen. Die Validität der dokumentierten Untersuchungsergebnisse ist bezüglich der Aussagen zu den beiden

**Tabelle 4: Signifikanter (p = 0,012) Unterschied in der Frequenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen zuungunsten von Diclofenac (TLA: Therapeutische Lokalanästhesie)**

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen		
Lidocain (TLA) : (n = 3)		
Symptom	n	<sup>a</sup> Abbruch
am Sprizentag Schmerzzunahme	1	—
Müdigkeit	1	—
Unwohlsein	1	—
Diclofenac: n = 14 (mit Mehrfachnennungen)		
Symptom	n	<sup>a</sup> Abbruch
Gastralgien	3	3
Magenschmerzen	3	2
Magenbeschwerden	2	—
Gastritis	1	1
Druckschmerz (Galle)	1	1
Übelkeit (mit Würgen)	5	5
Sodbrennen	2	1
Erbrechen	1	—
Völlegefühl	1	1
Blut im Stuhl	1	—
Durchfall	1	1
Müdigkeit	1	—
Augenschleier	1	—
Gewichtszunahme	1	—
Nasentträufeln	1	—
Temperatur	1	—

Therapieregimes daher gewährleistet: Es handelt sich um bekannte, in der Praxis angewandte Behandlungsverfahren, im Falle des Diclofenac um die sogar mit klinisch maximal effektiver Tageshöstdosis von 150 mg durchgeführte Standardtherapie. Darüber hinaus ist ein weitergehender doppelblinder Prüfansatz aufgrund des zuordenbaren Diclofenac-nebenwirkungsprofils nicht praktikabel.

**Unterschiedliche Angriffspunkte von Diclofenac und Lidocain**

Eine Erklärungsmöglichkeit für die unterschiedliche Effektivität beider Therapieregime ist das differente Wirkprinzip: Diclofenac hemmt die Prostaglandinsynthese [17], Lidocain stabilisiert die Zellmembran, so daß die Freisetzung der Entzündungsmediatoren verhindert wird [7, 19], und blockiert darüber hinaus reversibel die Natriumkanäle, die Nozizeptoren und die afferente Reizleitung. Bei punktgenauer Injektion an die reiz- bzw.

schmerzauslösende Struktur wird somit die Schmerzspirale aus „Schmerz – muskulärem Hypertonus – Fehllhaltung – Schmerz“ unterbrochen [19].

Dabei scheinen zunächst zwei bis drei Lidocaininjektionen erforderlich zu sein, um die Schmerzspirale überhaupt zu beeinflussen. Klinisch äußert sich dies in einer symptomatischen Besserung. Durch weitere Injektionen wird die Schmerzspirale aufgehoben, so daß der Anteil symptomfreier Patienten bei Fortsetzung der Therapie deutlich ansteigt. Hierfür scheinen in der Mehrzahl mindestens sechs Injektionen erforderlich zu sein, wie der Vergleich der Therapieergebnisse nach zwei und drei Behandlungswochen (K3, K4) zeigt. Die primär eicosanoidbezogene Diclofenacwirkung ist demgegenüber limitiert: Beschwerdefreiheit wird in deutlich geringerem Maße erzielt.

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese erklärt auch die bei 35% der Patienten und somit signifikant häufiger beobachteten UAW unter Diclofenac. Dabei hat Diclofenac gegenüber anderen NSAR den Vorteil, daß es die Mukosa des Magens nur wenig beeinflußt [9], insbesondere bei Applikation magensaftresistenter Dragées. Die Inzidenz liegt im Rahmen der aus anderen Studien bekannten 2 bis 46,7% [1, 2, 3, 17, 22, 23], während die diesbezügliche Abbruchquote über den bisher veröffentlichten Angaben von 1,6 bis 16% [3, 22, 23] liegt. Dies könnte darauf beruhen, daß überwiegend Patienten mit leichter bis mittelschwerer Arthrose untersucht wurden, deren Toleranz gegenüber UAW bei vergleichsweise mäßigem Leidensdruck geringer ist, und eine klinische Prüfung unter ambulanten Bedingungen ein relativ höheres Risiko UAW-bedingter Studienabbrüche beinhaltet.

**Schlußfolgerung**

Die in dieser kontrollierten Vergleichsstudie dokumentierte Überlegenheit der TLA mit Lidocain gegenüber Diclofenac p.o. bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit bei der Behandlung von Gonalgien infolge Gonarthrose und Chondro-pathia patellae läßt die Schlußfolgerung zu, daß auch bei anderen Erkrankungen des Bewegungsapparates funktioneller oder degenerativer Genese ein vergleichsweise besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis der TLA mit Lidocain zu erwarten ist. Voraussetzung dafür sind die Ausbildung und entsprechende Erfah-

**Tabelle 5: Signifikant bessere Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit durch Prüfarzt und Patient zugunsten der Therapie mit Lidocain (1%) (TLA: Therapeutische Lokalanästhesie)**

Therapiebewertung								
Wirksamkeit					Verträglichkeit			
Urteil	Lidocain (TLA)		Diclofenac		Lidocain (TLA)		Diclofenac	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>Arzt</b>								
sehr gut	24	(66,7)	8	(20,5)	33	(91,7)	19	(47,5)
gut	6	(16,7)	16	(41,0)	3	(8,3)	10	(25,0)
mäßig	4	(11,1)	11	(28,2)	–	–	4	(10,0)
kein Effekt/ schlecht	2	(5,6)	4	(10,3)	–	–	7	(17,5)
fehlende Angaben	–	–	1	–	–	–	–	–
Chi-Quadrat-Test	p < 0,001				p < 0,001			
<b>Patient</b>								
sehr gut	19	(54,3)	8	(20,5)	31	(88,6)	20	(50,0)
gut	11	(31,4)	15	(38,5)	3	(8,6)	7	(17,5)
mäßig	1	(2,9)	11	(28,2)	–	–	2	(5,0)
kein Effekt/ schlecht	4	(11,4)	5	(12,8)	1	(2,9)	11	(27,5)
fehlende Angaben	1	–	1	–	1	–	–	–
Chi-Quadrat-Test	p = 0,004				p = 0,003			

rung in der Anwendung und Injektionstechnik, wie sie beispielsweise in speziellen TLA-Kursen vermittelt werden.

**Literatur**

- Bach, G.L.: Klinische Prüfung von Diclofenac Na (Voltaren) bei Arthrosen. Therapiewoche 26 (1976), 2 958 – 2 965.
- Baumann, F., H.P. Entz: Erfahrungen bei der medikamentösen Behandlung der Arthrose mit dem neuen Wirkstoff Voltaren. Therapiewoche 26 (1976), 2 933 – 2 934.
- Bethlen, L., R. Dannhorn: Ergebnisse einer Praxisprüfung von Diclofenac Na. Therapiewoche 26 (1976), 3 039 – 3 047.
- Bracharz, H., H. Laas: Langzeitverträglichkeit von Voltaren bei degenerativen Gelenkerkrankungen unter besonderer Berücksichtigung klinisch-chemischer Parameter. Therapiewoche 26 (1976), 2 993 – 2 999.
- Debrunner, A.M.: Orthopädie. Die Störungen des Bewegungsapparates in Klinik und Praxis. Huber, Bern-Stuttgart-Toronto 1985.
- Fowler, P.D.: Aspirin, Paracetamol and non-steroidal antiinflammatory drugs. A comparative review of side effects. Med. Toxicol. 2 (1987), 338 – 366.
- Hernando, P., G. Clayburne, H.R. Schumacher: Lidocaine inhibits leukocyte migration and phagocytosis in monosodium urate crystal-induced synovitis in dogs. J. Rheumatol. 10 (1983), 434 – 439.
- Insall, J., K.A. Falvo, D.W. Wise: Chondromalacia patellae. J. Bone Jt Surg. 58-A (1976), 1 – 8.

- Kullich, W., G. Pöhlmann, G. Klein: Zur Magenverträglichkeit des nicht-steroidalen Antirheumatikums Diclofenac. Untersuchung mittels Serumpepsinogenbestimmung. Therapiewoche Österreich 5 (1990), 495 – 501.
- Kurowski, M.: SPALA Sicherheitsprofil von Antirheumatika bei Langzeitanwendung. Dtsch. Ärztebl. 87 (1990), 2 707 – 2 718.
- Mau, H.: Chondro-pathia patellae. Zeitschr. Orthopädie 118 (1980), 208 – 218.
- Miehle, W.: Medikamentöse Therapie rheumatischer Krankheiten. Thieme, Stuttgart – New York 1985.
- Rainer, F., K.P. Pfeiffer, C. Sölkner-Piswanger, S. Raab, B. Velimirovic: Anwendung und Bewertung außerschulischer Behandlungsmethoden durch Praktiker und Internisten bei der Behandlung rheumatischer Erkrankungen. Ergebnisse einer gesamtösterreichischen Umfrage. Therapiewoche Österreich 3 (1988), 1 092 – 1 100.
- Ramm, S., L. Ebeling, H. Schmitz: Therapeutische Lokalanästhesie bei akuter Lumbalgie. Fortschr. Med. 109 (1991), 291 – 294.
- Siegmet, W., P. Placheta: Langzeitvergleichsstudie: Diclofenac (Voltaren) und Naproxen (Proxen) bei Arthrosen. Schweiz. med. Wschr. 108 (1978), 349 – 353.
- Skoutakis, V., C.A. Carter, T.R. Mickle, V.H. Smith, C.R. Arkin, J. Alissandratos, D.E. Petty: Review of diclofenac and evaluation of its place in therapy as a non-steroidal antiinflammatory agent. Drug Intell. Clin. Pharm. 22 (1988), 850 – 859.
- Small, R.E.: Diclofenac sodium. Clin. Pharm. 8 (1989), 545 – 558.

18. Sommer, A.: Therapeutische Lokalanästhesie bei rheumatischen Erkrankungen. Offene Multicenter-Studie über ein Lidocain-Lokalanästhetikum. *Fortschr. Med.* 104 (1986), 48 – 50.
19. Tilscher, H., M. Eder: Infiltrationstherapie. Therapeutische Lokalanästhesie. Hippokrates, Stuttgart 1989.
20. Tilscher, H., M. Eder: Lehrbuch der Reflextherapie. Hippokrates, Stuttgart 1986.
21. Todd, A.P., E.M. Sorkin: Diclofenac sodium. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drug* 35 (1988), 244 – 285.
22. Wagenhäuser, F.J., H. Norozna: Behandlung der Arthrose mit einem neuen nicht-steroiden Antirheumatikum (Voltaren). Ein Doppelblindvergleich mit Indometacin. *Schweiz. med. Wschr.* 105 (1975), 652 – 658.
23. Willkens, R.F.: Weltweite klinische Studien zur Verträglichkeit von Voltaren. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 15 (1985), 105 – 110.

**Für die Verfasser:**

Dr. med. L. Ebeling, Pharma Stroschein GmbH, Sellhopsweg 1, W-2000 Hamburg 61.