

W. Kneer<sup>1</sup>, M. Rother<sup>2</sup>, W. Bolten<sup>3</sup> für die internationale IDEA-033/TDT 064 Studiengruppe

# Flexiseq (TDT 064) zur Behandlung der schmerzhaften Kniegelenkarthrose

## *Flexiseq (TDT 064) for the treatment of painful osteoarthritis*

**Zusammenfassung:** Topische Formulierungen ultra-deformierbarer Phospholipidvesikel mit Ketoprofen (IDEA-033) oder dessen wirkstofffreiem Vehikel (Sequessome Vesikel/TDT 064) wurden in großen randomisierten, kontrollierten Studien an Patienten mit schmerzhafter Arthrosis deformans des Kniegelenks (ADK) getestet. Alle Studien zeigten einen ausgeprägten Behandlungseffekt des wirkstofffreien Vehikels (TDT 064). In der Mehrzahl der Studien bewirkte der Zusatz von Ketoprofen keine signifikante Wirkungsverstärkung gegenüber TDT 064. Studie III-03 untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von 2 Dosierungen IDEA-033 im Vergleich zu TDT 064 und oralem Celecoxib bei Patienten mit ADK. Es gab keine Unterschiede zwischen IDEA-033 und TDT 064 hinsichtlich Schmerzreduktion und Funktionsverbesserung. Beide Dosierungen von IDEA-033 und dem Vehikel TDT 064 zeigten signifikant bessere Behandlungseffekte als orales Placebo. Die Behandlung mit IDEA-033 und TDT 064 war non-inferior zu 200 mg Celecoxib. Alle topischen Produkte wurden gut vertragen. Eine Metaanalyse aller (4) 12-wöchigen, randomisierten, kontrollierten Studien zeigte bei mehr als 1000 Patienten, dass der Behandlungseffekt von TDT 064 deutlich größer ist als derjenige, welcher in einer Metaanalyse für Placeboformulierungen in Arthrostudien berichtet wurde [19]. Dies unterstützt die Hypothese, dass der Effekt von TDT 064 auf Schmerz und Funktion wahrscheinlich nicht nur durch eine Placeboantwort begründet werden kann.

**Schlüsselwörter:** Flexiseq, klinische Studie, Kniegelenkarthrose, TDT 064, Sequessome

### Zitierweise

Kneer W, Rother M, Bolten W: Flexiseq (TDT 064) zur Behandlung der schmerzhaften Kniegelenkarthrose  
OUP 2014; 4: 192–197. DOI 10.3238/oup.2014.0192–0197

**Abstract:** Topical formulations of ultra-deformable phospholipid vesicle containing ketoprofen (IDEA-033) or the drug free vehicle (Sequessome vesicle/TDT 064) have been investigated in large randomized, controlled studies in patients with painful osteoarthritis of the knee. All studies showed pronounced treatment effects of the drug free vesicle itself (TDT 064). In the majority of the studies, addition of ketoprofen did not amplify the effect of TDT 064. Study III-03 investigated efficacy and safety of 2 dosages of IDEA-033 in comparison to TDT 064 and oral celecoxib in patients with knee osteoarthritis. No treatment-related differences for reduction of pain and functional improvement were seen for IDEa-033 as compared to TDT 064. Both dosages of TDT 064 and IDEA-033 showed significant better treatment effects as compared to oral placebo. Those treatment differences were non-inferior to those of 200 mg celecoxib. All topical products were well tolerated.

A meta-analysis of all (4) 12-week, randomized, controlled studies showed in more than 1000 patients, that the treatment effect of TDT 064 is substantially larger than those reported for a meta-analysis of all placebo formulations used in osteoarthritis trials [19]. This supports the hypothesis, that the magnitude of the effect observed with TDT 064 in this meta-analysis, both with regards to pain relief and improvement in function, is unlikely to be solely a result of a placebo response.

**Keywords:** Flexiseq, clinical study, knee osteoarthritis, TDT 064, Sequessome

### Citation

Kneer W, Rother M, Bolten W: Flexiseq (TDT 064) for the treatment of painful osteoarthritis  
OUP 2014; 4: 192–197. DOI 10.3238/oup.2014.0192–0197

## Einleitung

Gonarthrose oder Arthrosis deformans ist eine degenerative Erkrankung des Kniegelenks (femurotibial und femuro-

patellar) mit progressiver Zerstörung des Gelenkknorpels und unter Beteiligung weiterer Gelenkstrukturen wie Knochen, synovialen Überzug und fibröser Gelenkkapsel. Das Kniegelenk ist das am

häufigsten von der Arthrosis deformans betroffene Gelenk, wobei man davon ausgeht, dass 26 % aller Frauen und 12 % aller Männer im Alter von über 65 Jahren an einer Kniearthrose leiden können

<sup>1</sup> Orthopädisch-unfallchirurgische Praxis, Stockach

<sup>2</sup> IMR Partner GmbH, Gräfelfing

<sup>3</sup> Rheumaklinik, Klaus-Miehlke-Klinik, Wiesbaden

	IDEA-033		TDT 064		Orales Celecoxib	Orales Placebo
	50 mg (n = 233)	100 mg (n = 230)	2,2 g (n = 238)	4,4 g (n = 234)	(n = 233)	(n = 227)
WOMAC Schmerzskala						
Baseline, Median	4,8	4,8	4,9	4,8	4,6	4,8
Woche 12, Median (mittlere $\Delta$ in %)	2,6 (-40,8)	2,6 (-40,9)	2,8 (-39,8)	2,8 (-37,8)	2,7 (-40,4)	3,3 (-29,3)
p (versus orales Placebo)	0,0007	0,0003	0,0001	0,0019	0,0006	-
WOMAC Funktionsskala						
Baseline, Median	4,9	4,9	4,9	4,9	4,8	4,9
Woche 12, Median (mittlere $\Delta$ in %)	2,9 (-36,6)	2,8 (-38,7)	2,9 (-37,0)	3,1 (-35,3)	2,8 (-38,2)	3,6 (-26,1)
p (versus orales Placebo)	< 0,0001	0,0007	< 0,0001	0,0017	0,0002	-

**Tabelle 1** Effekte auf die Erfolgskriterien Schmerz und Funktion.

Studiennummer	Publikation	Untersuchte Dosierungen	Patienten, n
CL-033-III-02	Stucki et al. [12]	1,1; 2,2 und 4,4 g	190 (alle Dosierungen)
CL-033-III-03	Conaghan et al. [16]	2,2 und 4,4 g	238 (2,2 g) 234 (4,4 g)
CL-033-III-04	Rother et al. [13]	1,1; 2,2 und 4,4 g	118 (alle Dosierungen)
CL-033-III-06	Rother et al. [14]	4,4 g	281 (4,4 g)

**Tabelle 2** Übersicht der für die Metaanalyse verwendeten Studien.

[1]. Die gegenwärtigen Therapieempfehlungen für die Arthrose konzentrieren sich auf die Reduktion und Beseitigung des Schmerzes und der sekundären Entzündung, die Funktionsverbesserung und im besten Falle die Beseitigung bzw. Verzögerung der Progression [2, 3], wobei es für das letzte Ziel momentan nur ungenügend belegte Therapieoptionen gibt.

Paracetamol, topische oder orale NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika) sind wichtige Bestandteile einer Therapie der schmerzhaften Kniegelenkarthrose. Die rein orale Therapie wird bei Langzeitanwendung aufgrund ihrer Sicherheitsrisiken kritisch betrachtet [4], wobei bei längerer Anwendung von höheren Dosierungen von Paracetamol, die für einen ausreichenden Behandlungserfolg nötig sind, die Hepatatoxizität im Vordergrund steht [5]. Orale NSAR verursachen

u.a. dosisabhängig gastrointestinale Blutungen, Nierenversagen und kardiovaskuläre Nebenwirkungen, wie z.B. Herzinfarkte [6]. Hinzu kommt, dass viele Patienten mit einer Behandlungsoption allein einen unzureichenden Therapieerfolg beklagen [4]. Diese auch in der Öffentlichkeit bekannten und oft diskutierten Nebenwirkungen sind mit dafür verantwortlich, dass nur jeder 3. Patient mit Gelenkschmerzen zum Arzt geht, nur 30 % der Patienten, die einen Arzt aufsuchen, ein Schmerzmittel erhalten und ca. 20 % der Patienten mit schweren bis extremen Schmerzen unbehandelt bleiben [7]. Daraus ergibt sich weiterhin ein hoher Bedarf an neuen Therapieformen, besonders auch in Patientenpopulationen, bei denen andere Therapieformen kontraindiziert sind.

Transfersome-Vesikel sind ultra-deformierbare Wirkstoffträger, die epiku-

tan mittels eines Gels appliziert werden. Sobald die Transfersome-Vesikel auf der Haut sind, verdunstet das im Gel enthaltene Wasser, die Vesikel erreichen ihre Löslichkeitsgrenze und werden vom höheren Wassergehalt des dermalen Gewebes angezogen [8]. Es folgt eine spontane Migration der Vesikel durch die Hautbarriere [9]. Aufgrund ihrer Größe werden diese Wirkstoffträger nicht von der kutanen Mikrozirkulation absorbiert. Die maximale Eindringtiefe von Ketoprofen in Transfersomen in das Weichteilgewebe ist abhängig von der applizierten Wirkstoffmenge pro Hautareal und vielfach höher als nach Applikation konventioneller topischer NSAR. Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, dass die Wirkstoffkonzentration in der Synovia des behandelten Kniegelenks Werte in der Größenordnung der oralen Applikation erreicht und man

Studie	Patienten, n	ES (95 % KI)
Stucki et al. [12]	190	1,33 (1,18–1,47)
Conaghan et al. [16]	472	1,12 (1,03–1,21)
Rother et al. [13]	118	1,05 (0,87–1,24)
Rother et al. [14]	281	1,12 (1,00–1,24)
Gesamt	<b>1061</b>	<b>1,15 (1,09–1,21)</b>
4,4 g Dosis	617	1,12 (1,04–1,20)
2,2 g Dosis	346	1,17 (1,07–1,28)
Zhang et al. (Kniearthrose)		0,54 (0,49–0,60)
Zhang et al. (topische NSAR)		0,63 (0,47–0,80)

**Tabelle 3** Ergebnisse für die ermittelte Effektgröße (ES) mit Darstellung der 95 % Konfidenzintervalle (KI) der Metaanalyse im Vergleich zu publizierten Effektgrößen von placebokontrollierten Studien [18].

diese nur im behandelten, aber nicht im unbehandelten Gelenk findet, was im Sinne einer gezielten lokalen Applikation interpretiert wird (9). Wirkstofffreie Vesikel werden als Sequeosome bezeichnet und enthalten bekannte, pharmakologisch inaktive Substanzen wie Wasser und Phosphatidylcholin, welche vielfältig in der Pharma-, Nahrungsmittel- und Kosmetikindustrie eingesetzt werden. Eine gute Verträglichkeit wurde in Langzeitstudien bei der Kniearthrose nachgewiesen, aber auch in anderen Einsatzgebieten wie der Omnychomykose [10, 11].

Die ursprüngliche Entwicklung der Transfersome/Sequeosome-Technologie im Bereich der Kniearthrose erfolgte mittels transfersomegebundenem Ketoprofen (IDEA-033 oder Diractin). IDEA-033 wurde mit dem wirkstofffreien Vehikel (TDT 064 oder Flexiseq) in großen, interventionellen Studien bei Patienten mit schmerzhafter Arthrosis deformans des Kniegelenkes (ADK) verglichen und zeigte widersprüchliche Resultate [1, 2, 3]. Allerdings zeigten alle Studien ausgeprägte Behandlungseffekte für das wirkstofffreie Vehikel selbst. Nachfolgend möchten wir die Ergebnisse einer weiteren 12-wöchigen Studie mit 2 Dosierungen IDEA-033 im Vergleich zu TDT 064 und oralem Celecoxib sowie die Ergebnisse einer Metaanalyse aller (4) 12-wöchigen Studien bei ADK beschreiben.

## Vergleichsstudie zu Celecoxib

### Material und Methodik

Die multizentrische, doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Studie fand in 71 Prüfzentren in Deutschland, Tschechien, Polen und UK statt. Das Studienprotokoll wurde von den zuständigen Ethikkommissionen bewilligt. Bei Patienten mit NSAR-Vorbehandlung wurden diese vor der Randomisierung abgesetzt. Zum Zeitpunkt des Einschlusses wiesen die Patienten moderaten Schmerz im Kniegelenk mit Werten von  $\geq 4$  für Frage 1 und  $< 7$  für den Mittelwert der gesamten WOMAC-Schmerzskala auf (Bereich 0–10, Version 3.1). Patienten wurden randomisiert den folgenden Behandlungsgruppen zugewiesen: 2,2 g oder 4,4 g IDEA-033 Gel mit 50 mg oder 100 mg Ketoprofen; 2,2 g oder 4,4 g TDT 064, orales Celecoxib 100 mg oder orales Placebo.

WOMAC (Schmerz, Funktion und Steifigkeit) wurden vor Behandlung und nach jeweils 2, 6, 9 und 12 Wochen beurteilt. Die Behandlung erfolgte über 12 Wochen 2-mal täglich (morgens und abends). Bei Bedarf konnten Patienten mit Paracetamol (bis zu 4 mal täglich 500 mg) behandelt werden (rescue medication).

Die Wirksamkeitsanalyse wurde für alle randomisierten Patienten durchgeführt, die mindestens einmal die Stu-

dienmedikation erhielten. Diese Patientengruppe bildete die „intention to treat“ (ITT)-Population. Bei fehlenden Messwerten wurde der Ausgangswert verwendet (baseline observation carried forward – BOCF). Statistische Signifikanz wurde für  $p < 0,025$  für einseitige Tests auf Überlegenheit angenommen. Gleichzeitig wurde die Größe des Behandlungseffekts mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test geprüft. Die durch den Test ermittelten Mann-Whitney-Schätzwerte (MW) beschreiben die Behandlungseffekte. MW-Werte  $> 0,5$  belegen Superiorität [19]. Post-hoc Non-inferiority-Analysen zum Vergleich von Celecoxib vs. TDT 064 wurden für Schmerz und Funktion durchgeführt, mit einer vordefinierten Non-inferiority-Marge von 0,4.

### Ergebnisse

Für die Studie wurden 1591 Patienten ins Screening aufgenommen und 1395 Patienten behandelt (Intent-to-treat- und Safety-Population; s. Abb.1). Demografische und Krankheitsparameter waren vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen.

Alle Behandlungsgruppen, mit Ausnahme der oralen Placebogruppe, zeigten eine Verbesserung von Schmerz und Funktion (Tab. 1) in einer Größenordnung von ca. 40 %. Die Behandlung mit IDEA-033 und TDT 064 war non-inferior

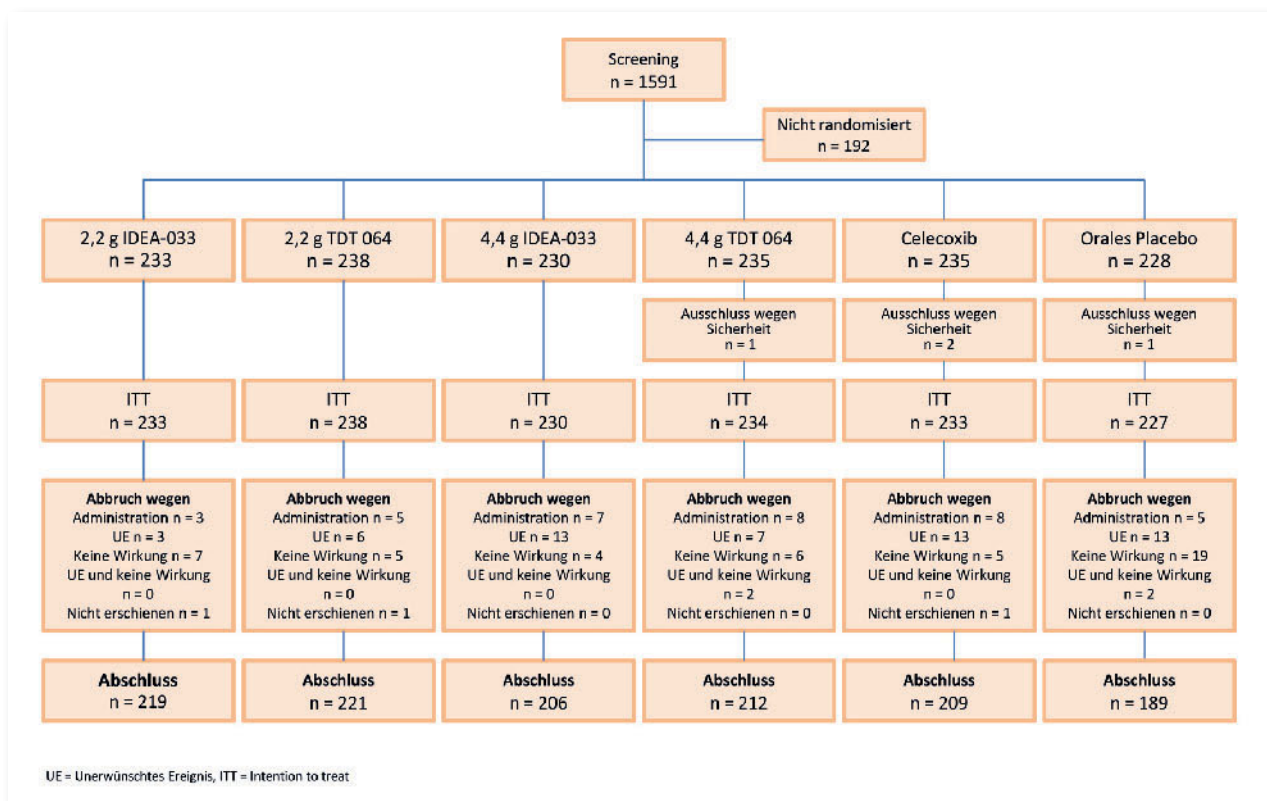


Abbildung 1 CONSORT Flow-chart der Studienpatienten.

zu Celecoxib (Mann-Whitney-Schätzwert = 0,4468 bzw. 0,4299, vordefinierte Schwelle zum Beleg einer Non-inferiorität = 0,4). Es gab keine Unterschiede zwischen IDEA-033 und TDT 064 hinsichtlich Schmerzreduktion und Funktionsverbesserung. Beide Dosierungen von IDEA-033 und dem Vehikel TDT 064 zeigten signifikant bessere Behandlungseffekte für Schmerz (2,2 g:  $p = 0,0001$ ; 4,4 g:  $p = 0,0019$ ) und Funktion (2,2 g:  $p < 0,0001$ ; 4,4 g:  $p = 0,0017$ ) als orales Placebo. Der Effekt war vergleichbar mit der Wirkung einer Tagesdosis von 200 mg Celecoxib.

In den IDEA-033 Behandlungsgruppen wurden für die 100-mg-Gruppe 43,5 % [95 % KI: 0,37–0,50] Responder ermittelt und für die 50-mg-Gruppe 45,1 % (95 % KI: 0,39–0,52). Die entsprechenden Werte für Celecoxib waren 42,9 % (95 % KI: 0,36–0,50), für 4,4 g TDT 064 waren es 40,6 % (95 % KI: 0,34–0,47) und für 2,2 g TDT 064 waren es 40,8 % (95 % KI: 0,34–0,47). Für alle diese Gruppen waren die Werte größer als für orales Placebo (29,5% ((95 % KI: 0,24–0,36)).

Es wurden keine arzneimittelbedingten schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet. Gastrointestinale Ne-

benwirkungen waren am häufigsten bei Behandlung mit oralem Celecoxib und oralem Placebo (15,9 % und 14,5 % der Patienten) aufgetreten. Kutane Nebenwirkungen wurden am häufigsten bei den topischen Behandlungsgruppen mit der höheren Dosierung beschrieben (IDEA-033: 12,2 %; TDT 064: 11,1 %).

### Metaanalyse von Phase-III-Studien zur Effektivität von TDT 064

#### Material und Methodik

Der Effekt von TDT 064 Gel wurde im parallelen Vergleich zu IDEA-033 in 4 randomisierten, doppelblinden, multi-zentrischen Phase-III-Studien mit einer Behandlungszeit von 12 Wochen bei Patienten mit schmerzhafter ADK untersucht. TDT 064 war in den Studien als wirkstofffreie Kontrollgruppe mit eingeschlossen. Eine Übersicht der analysierten Studien entnehmen Sie Tabelle 2. Wegen der hohen Zahl an Studienabbrüchern in Studie CL-033-III-04 (> 40 %) in Kombination mit einer großen Anzahl von Protokollverletzern, wurden für die-

se Studie nur "quality centers" in die Auswertung einbezogen. Dieser Ansatz und dessen Auswirkungen wurden bereits publiziert [17].

Diese Metaanalyse kombiniert die Resultate der WOMAC-Schmerzskala, die in allen Studien Verwendung fand, wobei die Ergebnisse einheitlich auf Werte zwischen 0 und 100 standardisiert wurden.

Die Größe des ermittelten Behandlungseffekts (pre-post effect size = ES) ist dabei die standardisierte Differenz nach Cohen [18] für die Änderung der WOMAC-Schmerzskala im Vergleich zur Situation vor Behandlungsbeginn (basierend auf der Standardabweichung der Veränderung der entsprechenden TDT 064 Gruppe). ES von 0,2, 0,5 und 0,8 werden geringen, mittelgroßen und großen Behandlungseffekten zugeordnet [18]. Das Ergebnis der Metaanalyse wird mittels 2-seitiger Tests und 2-seitiger 95,0 % Konfidenzintervalle (KI; Hedges') dargestellt. Die Ergebnisse werden mit publizierten Resultaten von Zhang et al. [19] verglichen, welche die Placeboantwort anderer, konventioneller Studien bei der Arthrosis deformans mit dem gleichen metaanalytischen Ansatz ermittelt haben.

## Ergebnisse

Die ermittelte ES für die insgesamt 1061 Patienten mit ADK, die mit TDT 064-Gel behandelt wurden, war in Woche 12 1,15 (KI: 1,09–1,21). Der entsprechende Wert für die Einzelstudien war 1,33 (KI: 1,18–1,47; [12]), 1,12 (KI: 1,03–1,21; [16]), 1,05 (KI: 0,87–1,24; [13]) und 1,12 (KI: 1,00–1,24; [14]). Die Resultate waren vergleichbar, unabhängig davon, ob eine 2-mal tägliche Dosis von 2,2 g oder 4,4 g TDT 064 Gel verwendet wurde (ES 2,2 g: 1,17 (KI: 1,07–1,28); ES 4,4 g: 1,12 (KI: 1,04–1,20)). Dies ist mit einer ES von 0,51 (KI: 0,46–0,55) zu vergleichen, wie sie für alle Placebogruppen bei ADK und einer ES von 0,63 (KI: 0,47–0,80), wie sie für topische Placeboformulierungen mittels Metaanalyse von Zhang et al. [19] generell bei Arthrosis deformans berichtet wurden.

## Diskussion und Schlussfolgerungen

Der wirkstofffreie Vehikel TDT 064, zeigte eine effektive Schmerzreduktion und Funktionsverbesserung bei ADK. Die Zugabe von Ketoprofen ergab keinen signifikanten Zusatznutzen gegenüber TDT 064. Die Wirkung von TDT 064 ist vergleichbar mit der täglichen Gabe von 200 mg Celecoxib und statistisch signifikant besser als die Verabreichung von oralem Placebo. Alle Behandlungen waren gut verträglich.


In 4 randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudien bei der schmerzhaften ADK bei mehr als 1000 Patienten wurde für TDT 064 eine deutlich ausgeprägtere Schmerzreduktion gefunden als diejenige, welche in einer Metaanalyse für topische Placeboformulierungen berichtet wurde [19]. Dies unterstützt die Hypothese, dass der Effekt von TDT 064 wahrscheinlich nicht nur durch eine Placeboantwort begründet werden kann. Diese Hypothese ist Bestandteil gegenwärtiger weiterführender Untersuchungen. Vorläufige präklinische Ergebnisse deuten darauf hin, dass TDT 064 als ein "Biolubrikant" wirkt.

Die Studien CL-033-III-02 [12] und CL-033-III-06 [14] erfolgten ohne Kontrolle durch orale NSAR und involvieren daher auch Patienten mit bekannten Risikofaktoren einer NSAR-Anwendung wie z.B. ischämische Herzerkrankung, Begleittherapie mit niedrig dosiertem Aspirin oder Bluthochdruck. Eine Subgruppenanalyse der unerwünschten Ereignisse und der Laborergebnisse innerhalb der Studie CL-033-III-02 [12] zeigte, dass keine der Begleiterkrankungen oder -therapien zu einer Steigerung von Nebenwirkungen oder zu abnormalen Laborbefunden führte. Das gleiche gilt für die Kombination von TDT 064 mit Paracetamol oder NSAR, wie sie in den Studien akzeptiert war. Auch hier kam es zu keinen zusätzlichen Nebenwirkungen oder sonstigen unerwünschten Ereignissen. Die gute Verträglichkeit spricht für

ein weites Einsatzgebiet bei Patienten mit arthrosis deformans und bekannten geriatrischen Komplikationen und Begleittherapien.

TDT 064 ist eine neue Behandlungsoption für Schmerzen bei arthrosis deformans und in Deutschland verfügbar.

## Danksagung und Offenlegung wirtschaftlicher Interessen

Wir danken allen Prüfarzten und Patienten, die sich für die Studie zur Verfügung gestellt haben. Die finanzielle Unterstützung aller Studien (Sponsor) erfolgte durch die IDEA AG München. Finanzielle Unterstützung der Metaanalyse wurde durch ProBonoBio, UK, gewährt. Die Metaanalyse wurde durch idv Daten Analyse & Studienplanung, Krailing, durchgeführt. W. Bolten und W. Kneer erhielten als Prüfarzte Honorare von IDEA AG und ProBonoBio, UK. M. Rother erhält Beraterhonorare von ProBonoBio, UK und war zum Zeitpunkt der Studiendurchführung leitender Angestellter bei der IDEA AG. W. Bolten gibt Beratertätigkeit und Vorträge für Pfizer und MSD an. 

### Korrespondenzadresse

Dr. Matthias Rother  
IMR-Partner GmbH  
Lärchenstraße 3, 82166 Gräfelfing  
m.rother@imr-partner.de

## Literatur

1. Corti MC, Rigon C. Epidemiology of osteoarthritis: prevalence, risk factors and functional impact. *Aging Clin. Exp. Res* 2003; 15: 359–363
2. Arzneiverordnung in der Praxis, Band 35, Sonderheft 1, Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Degenerative Gelenkerkrankungen. 3. Auflage 2008
3. Hochberg MC, Altman RD, April KT et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care & Research* 2012; 64: 465–474.
4. Gore M, Sadosky A, Leslie D et al. Patterns of therapy switching, augmentation, and discontinuation after initiation of treatment with select medications in patients with osteoarthritis. *Clin Ther* 2011; 33: 1914–1931.
5. O'Neil CK, Hanlon JT, Marcum ZA. Adverse effects of analgesics commonly used by older adults with osteoarthritis: focus on non-opioid and opioid analgesics. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012; 10: 331–342.
6. McGettigan P, Henry H. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines in low-, middle-, and high-income countries. *PLOS Medicine* 2013; 10: e1001388. doi:10.1371/journal.pmed.1001388
7. Thiem U, Friedrich C, Pientka L. Klinik für Altersmedizin und Frührehabilitation der Ruhr-Universität Bochum, Marienhospital Herne: Repräsentative Studie zu Gelenkbeschwerden u. Osteoarthritis: Die Herner Arthrose-Studie (HER-AS) 2007
8. Cevc G, Vierl U. Nanotechnology and the transdermal route. A state of the art review and critical appraisal. *J Control Release* 2010; 141: 277–99
9. Cevc G, Mazgareanu S, Rother M. Preclinical characterisation of NSAIDs in ultra-deformable carriers or conventional topical gels. *Int J Pharm* 2008; 360: 29–39
10. Dominicus R, Weidner C, Tate H et al. Open-label study of the efficacy and safety of topical treatment with TDT 067 (terbinafine in Transfersome®) in patients with onychomycosis. *Br J Dermatol* 2012; 166: 1360–1362
11. Kneer W, Rother I, Rother M et al. A multiple-dose, open-label, safety, compliance, and usage evaluation study of epicutaneously applied Diractin® (ketoprofen

in Transfersome®) in joint/musculoskeletal pain or soft tissue inflammation. *Curr Drug Saf* 2009; 4: 5–10

12. Stucki G, Rother M for the European IDEA-033 Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of epicutaneously applied IDEA-033 (ketoprofen in Transfersome®) in patients with osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis* 2007; 6 (Suppl II), 510
13. Rother M, Lipetz R, Dunmyer S. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial to evaluate the safety and efficacy of epicutaneously applied ketoprofen in Transfersome gel for the treatment of pain associated with osteoarthritis (OA) of the knee. Annual EULAR Congress, Berlin, Germany, 6–9 June. Abstract no. EULAR12–3378. 2012a
14. Rother M, Yeoman G, Ekman E. A double-blind, placebo-controlled trial comparing the safety and efficacy of epicutaneously applied ketoprofen in Transfersome gel with naproxen for the treatment of pain associated with osteoarthritis (OA) of the knee. Annual EULAR Congress, Berlin, Germany, 6–9 June. Abstract no. EULAR12–3375. 2012b
15. Colditz GA, Miller JN, Mosteller F. Measuring gain in the evaluation of medical technology. The probability of a better outcome. *Int J Technol Assess Health Care* 1988;4: 637–42
16. Conaghan PG, Dickson J, Bolten W et al. A multicentre, randomized, placebo- and active-controlled trial comparing the efficacy and safety of topical ketoprofen in Transfersome gel (IDEA-033) with ketoprofen-free vehicle (TDT 064) and oral celecoxib for knee pain associated with osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Mar 28. [Epub ahead of print]
17. Rother M, Mazgareanu S, Vierl U et al. The impact of investigational site quality to prove effects on pain in clinical studies of osteoarthritis of the knee. *J. Osteoarthritis and Cartilage* 2010; 18 Suppl. 2: S223
18. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioural sciences*. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associate Publishers, 1988
19. Zhang W, Robertson J, Jones AC et al. The placebo effect and its determinants in osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1716–1723

## Die systemische Enzymtherapie mit evidenzbasierter Wirksamkeit



- ⊕ Bei aktivierten Arthrosen, Schwellungen und Entzündungen als Folge von Verletzungen und Thrombophlebitis<sup>1</sup>
- ⊕ Evidenzbasierte Wirksamkeit gleichwertig mit NSAR<sup>\*,2,3</sup>
- ⊕ Signifikant bessere Verträglichkeit als NSAR<sup>\*,2</sup>

Besonders geeignet zur  
Langzeittherapie arthrotischer  
Erkrankungen<sup>\*4</sup>



**Referenzen:** 1. Fachinformation Wobenzym® plus, Stand: 03/11. 2. Orthopädische Nachrichten 04.2013; S. 35. 3. Klein G, Kullich W, Schritker J, Schwann H. Efficacy and tolerance of an oral enzyme combination in painful osteoarthritis of the hip. A double-blind, randomized study comparing oral enzymes with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(1): 25–30. 4. Singer F, Singer C, Oberleitner H. Phlogenzym versus diclofenac in the treatment of activated osteoarthritis of the knee. A double-blind prospective randomized study. *Int J Immunotherapy* 2001; 17(2/3/4): 135–141.

\* Studien wurden mit Diclofenac als Vertreter der NSAR und mit Phlogenzym, alte Bezeichnung des Produkts, durchgeführt.

**Wobenzym® plus** ist ein entzündungshemmendes Arzneimittel (Antiphlogistikum). **Zusammensetzung:** Wirkstoffe: 1 magensaftresistente Tablette enthält: Bromelain 90 mg (stand. 450 F.I.P.-E.), Trypsin 48 mg (stand. 24 µkat), Rutosid-3 H<sub>2</sub>O 100 mg, sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat, vorverkleisterte Maisstärke, Magnesiumstearat, Stearinsäure, gereinigtes Wasser, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Methacrylsäure Methylmethacrylat-Copolymer (1:1), Titandioxid, Triethylcitrat, Macrogol 6000, Vanillin. **Anwendungsgebiete:** Schwellungen und Entzündungen als Folge von Traumen, Thrombophlebitis, aktivierte Arthrosen. **Gegenanzeigen:** Bei bekannter Überempfindlichkeit gegen einen der arzneilich wirksamen Bestandteile, gegen Ananas-Früchte oder einen der Hilfsstoffe darf Wobenzym® plus nicht eingenommen werden. Die Einnahme von Wobenzym® plus sollte bei schweren Blutgerinnungsstörungen (z. B. Bluterkrankheit, bei schweren Leberschädigungen, Dialyse) oder bei der Behandlung mit blutgerinnungshemmenden Mitteln (Antikoagulantien, Thrombozytenaggregationshemmer) in ärztlicher Absprache erfolgen. Das gleiche gilt vor und nach Operationen. Ebenfalls sollte während der Schwangerschaft und Stillzeit die Gabe von Wobenzym® plus kritisch abgewogen werden, da bisher keine systematischen Untersuchungen am Menschen durchgeführt wurden. **Nebenwirkungen:** Gelegentlich: harmlose Veränderung des Stuhls in Beschaffenheit, Farbe und Geruch, Völlegefühl, Blähungen, weicher Stuhl. Selten: Übelkeit und Durchfall. In sehr seltenen Fällen: Erbrechen, Schwitzen, allergische Reaktionen (z. B. Hautausschläge), die nach Absetzen des Medikaments abklingen sowie Kopfschmerzen und Hungergefühl. Eine Verminderung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes kann nicht ausgeschlossen werden. Stand: 05/11