

Wirkung eines Ibuprofen-freisetzenden Schaumverbandes zur Behandlung des lokalen Wundschmerzes: Ergebnisse einer Real Life Studie

Effect of an ibuprofen-releasing dressing on local wound pain: results of a real-life RCT

E. Schäfer¹, H. Braunwarth², G. Felchle²

¹ Gesundheitszentrum Hamburg-Harburg

² Coloplast GmbH, Hamburg

Zusammenfassung

An 34 deutschen Studienzentren wurden 155 Patienten randomisiert mit Biatain Ibu-Schaumverband (Behandlungsgruppe, n=88) oder einem vom Studienprüfer frei wählbaren Wundverband (Local Best Practice, n=67) in der Vergleichsgruppe über jeweils sieben Tage behandelt.

Nach sieben Tagen zeigten signifikant mehr Patienten in der Behandlungsgruppe eine stärkere Schmerzlinderung und Reduktion des Wundschmerzes gegenüber den Patienten in der Vergleichsgruppe ($p < 0.0001$). Die Patienten erfuhren außerdem eine Verbesserung der Lebensqualität. In der Behandlungsgruppe waren die Verbände einfacher zu applizieren und zu entfernen und es traten weniger Leckagen des Wundverbandes auf.

Schlüsselwörter

Wundschmerz, Ibuprofen, RCT Real Life Studie, Schmerzlinderung, Lebensqualität

Summary

In 34 centers were 155 patients randomized treated either with a ibuprofen-releasing foam (test) dressing (n=88) or local best practice (n=67) over 7 days. After seven days significantly more patients in the experimental group experienced relief from persistent pain and reduction in pain intensity compared to patients in the local best practice group ($p < 0.0001$). They experienced a greater improvement in quality of life. In the experimental group the dressings were significant easier to apply and remove compared to the local best practice group. There also were fewer occurrences of leakage.

Key words

wound pain, ibuprofen, real life RCT, pain relief, quality of life

Einleitung

Mehr als 60% der Patienten mit venösen Beinulzera (13) und bis zu 80% der Patienten mit arteriellen Beinulzera leiden unter Wundschmerz (5, 18). Für den Patienten führt dies oftmals zu einer Einschränkung seiner Lebensqualität und für das Gesundheitswesen zu höheren Behandlungskosten (15, 16, 26, 27). Der Wundschmerz kann neuropathisch oder nozizeptiv sein (22). Der neuropathische Schmerz wird durch Schädigung der Nerven verursacht und der nozizeptive Schmerz entsteht durch Gewebeschädigung. Nozizeptiver Schmerz kann durch Anästhetika oder Nicht-Opioid-Analgetika (NSAR) reduziert werden. Orale NSAR können zu gastrointestinalen Blutungen und zu Funktionseinschränkungen der Niere führen und Störungen der Blutzirkulation können die lokale Wirkung beeinträchtigen (23). Lokal applizierte NSAR können niedrig dosiert eingesetzt werden und zeigen geringere Nebenwirkungen (20). Chronische Wunden verbleiben oftmals in der Entzündungsphase und überschüssiges Wundexsudat kann die wundumgebende Haut schädigen und dadurch die Wundheilung verzögern. Durch den Einsatz von Exsudat-absorbierenden Wundauflagen, wie z.B. Schaumverbän-

den, kann dies vermieden werden. Biatain Ibu (Coloplast GmbH, Hamburg) ist ein Schaumverband, der bei Wundexsudataufnahme kontinuierlich eine niedrige Dosis von Ibuprofen freisetzt. Das lokal freigesetzte Ibuprofen kann systemisch nicht nachgewiesen werden. Studien zeigen, dass das lokal freigesetzte Ibuprofen den Wundschmerz bei Beinulzera reduzieren kann (15, 24).

Kontrollierte randomisierte klinische Doppelblind-Studien geben wichtige Hinweise zur Sicherheit und Wirksamkeit von Behandlungsprozeduren. Die definierten Auswahlkriterien spiegeln jedoch nicht immer die Alltagsbedingungen wieder (21). In sogenannten Real Life Studien können Patienten aus dem Praxisalltag mit dem jeweils verwendeten Behandlungsstandard zu der prüfenden Behandlungsoption vergleichend untersucht werden. Diese Studien ergänzen dadurch die Erkenntnisse aus Doppelblindstudien und die Ergebnisse lassen sich oftmals leichter in die Praxis übertragen. Somit war es das Ziel dieser klinischen Untersuchung die lokale Wirkung des Schaumverbandes Biatain Ibu bei schmerzhaften, exsudierenden Wunden mit dem Behandlungsstandard (Local Best Practice) als Real Life Studie vergleichend zu untersuchen.

Tab. 1: Demographische Daten und Wundcharakteristika in den beiden Studienpopulationen. Zwischen den Gruppen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied

Parameter	Behandlungsgruppe n=88	Vergleichsgruppe n=67
Alter (Jahre) Mittelwert \pm SD (min.-max.)	64,6 \pm 16,7 (22-93)	67,5 \pm 13,8 (26-90)
Männlich, n (%)	32 (36%)	34 (51%)
Weiblich, n (%)	56 (64%)	33 (49%)
Zeit über die die Wunde bestand (Jahre) Mittelwert \pm SD (min.-max.)	1,0 \pm 1,5 (0-8)	2,3 \pm 5,2 (0-30)
Ausgangsgröße der Wunde (cm ²) Mittelwert \pm SD (min.-max.)	16,2 \pm 26,1 (1,1-170,4)	23,2 \pm 31,1 (0,1-160,2)

Material und Methoden

Studiendesign

Die Untersuchung war als offene, vergleichende, randomisierte Parallelgruppen-Studie angelegt und wurde an 34 Zentren in Deutschland mit 155 Patienten im Zeitraum von Mai 2006 bis August 2007 durchgeführt. Die Studienpopulation bestand aus Patienten mit schmerzhaften, exsudierenden Wunden unterschiedlicher Genese, wie z.B. Beinulzera, Dekubitalulzera, diabetische Fußulzera, Verbrennungen und Hautabschürfungen (Tabelle 1, Tabelle 2).

Die Einschlusskriterien waren:

- Patient 18 Jahre oder älter
- Wundgröße mindestens 1 cm²
- schmerzhafte, exsudierende Wunde
- kognitiver Patient, das heißt er kann Schmerz einschätzen und ein Schmerztagebuch führen
- Abgabe einer schriftlichen Einverständniserklärung

Die Ausschlusskriterien waren:

- Schwangerschaft oder stillende Mütter
- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Acetylsalicylsäure/Nicht-Opioid-Analgetika (NSAR)
- Wundgröße größer als die verwendeten Wundauflagen
- Wundinfektion

- Dekubitus Grad I, III oder IV (Klassifikation nach NPUAP)
- Diabetisches Fußulkus Grad 3, 4 oder 5 (Klassifikation nach Wagner) (26)

Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki II, der Europäischen Medizinprodukt-richtlinie und den internationalen ISO Standards für klinische Prüfungen von Medizinprodukten durchgeführt. Die vom Statistikprogramm erstellte Randomisierung in 6er-Blöcken wurde den Studienzentren mittels verschlossener Kuverts zugeteilt. So wurden die Patienten der Beobachtungsgruppe (Behandlung mit Biatain Ibu), oder der Vergleichsgruppe (Local Best Practice) zugeteilt. Die Dauer der Behandlung betrug 7 ± 2 Tage. Da die Studie unter Alltagsbedingungen durchgeführt wurde, war eine Schmerz-Begleitmedikation erlaubt und die Patienten wurden gebeten im Zeitraum der Studie keine Veränderungen vorzunehmen.

Material

Der Biatain Ibu-Schaumverband enthält 0,5 mg/cm² homogen verteiltes Ibuprofen. Das Ibuprofen wird abhängig von der Menge des aufgenommenen Wundexsudates freigesetzt (25). Local Best Practice war die jeweilige zu dieser Zeit durchgeführte Standardbehandlung bei exsudierenden schmerzhaften Wunden.

Primäre Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie war die Linderung des persistierenden Wundschmerzes während der gesamten Studiendauer (Tag 0-7). Die Schmerzlinderung wurde auf einer fünfstufigen verbalen Bewertungsskala (VRS, 0=keine Linderung, 1=leichte Linderung, 2=mäßige Linderung, 3=starke Linderung, 4=völlige Linderung) gemessen (4).

Sekundäre Endpunkte

- Verminderung der Schmerzintensität im Studienzeitraum (Tag 0-7). Die Schmerzintensität wurde vom Patienten morgens und abends mit einer 11-stufigen numerischen Skala (NRS) erfasst, wobei 0=schmerzfrei und 10=stärkster vorstellbarer Schmerz bedeutete (4). Das Ergebnis wurde im Schmerztagebuch protokolliert
- Einfluss der Wundaufgabe auf das gesundheitsbezogene Wohlbefinden im täglichen Leben (Lebensqualität).

Es wurde der auf 1-Woche modifizierte WHO-5-Well-Being-Index verwendet. In diesem erfasst der Patient anhand von 5 Aussagen, wie er sich in der letzten Woche gefühlt hat (2). Zusätzlich wurden vier Fragen zu gesundheitsbezogenen Aktivitäten des täglichen Lebens (Appetit, allgemeines Wohlbefinden, Mobilität und soziale Aktivitäten) gestellt. Die Studienteilnehmer konnten auf die folgenden Fragen sinngemäß mit „mehr als gewohnt“, „ungefähr so wie immer“ oder „weniger als gewohnt“ antworten:

1. In der letzten Woche war Ihr Appetit ...?
2. Bemerkten Sie in der letzten Woche eine Veränderung an Ihrem Wohlbefinden?
3. Bemerkten Sie in der letzten Woche eine Veränderung Ihrer Beweglichkeit?
4. Bemerkten Sie in der letzten Woche eine Veränderung Ihrer sozialen Aktivitäten?

- Sicherheit: Zahl und Art der Nebenwirkungen
- Die Gesamtbeurteilung der Schmerzlinderung während der Studiendauer und während des Verbandwechsels durch den Patienten bei der Abschlussuntersuchung mit einer 5-Stufenskala (sehr gut, gut, mäßig, schlecht und sehr schlecht)

Tab. 2: Übersicht über die in den beiden Studiengruppen behandelten Wundarten

Wundart	Behandlungsgruppe n (%)	Vergleichsgruppe n (%)
Ulcus cruris venosum	46 (52)	38 (57)
Mischform Ulcus cruris venosum/arteriosum	11 (13)	10 (15)
Ulcus cruris arteriosum	8 (9)	3 (4)
Dekubitus Grad II	3 (3)	2 (3)
diabetisches Ulcus cruris Grad 1	1 (1)	0
diabetisches Ulcus cruris Grad 2	2 (2)	0
kleine begrenzte oberflächliche Verbrennung	1 (1)	0
postoperative Wunde	3 (3)	4 (6)
Hautabschürfung	2 (2)	1 (1)
Vaskulitis	2 (2)	0
Sonstige	9 (10)	9 (13)
• Hautentnahmestelle	4	3
• Lymphödem	2	0
• traumatische Wunde	2	5
• unklare Herkunft	1	1

- Undichtigkeiten des Verbandes. Erfassung beim letzten Verbandwechsel mit einer 4 Punkteskala (keine, wenig, mäßig, stark)
- Zeitbedarf für einen durchschnittlichen Verbandwechsel. Die Zeit wurde beim abschließenden Verbandwechsel mit einer 4 Stufenskala (0-10 Minuten, 10-20 Minuten, 20-30 Minuten über 30 Minuten) eingeschätzt

Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden von Global R&D, Clinical Development, Coloplast A/S durchgeführt. Alle statistischen Analysen wurden auf einem Signifikanzniveau von 5% ($\alpha=0,05$) mit SAS Vers. 9 (SAS Institute Inc., Cary, NC) durchgeführt. Die geplanten Analysen erfolgten mit dem ITT- (Intention-to-treat) Analyseverfahren.

Diese Studie war Teil einer internationalen Studie, die an 184 Studienzentren mit 853 Patienten in 12 Ländern (Dänemark, Deutschland, Finnland, Griechenland, Israel, Italien, Kanada, Schweden, Slowakei, Spanien, Tschechische Republik und der Türkei) durchgeführt wurde (3).

Ergebnisse

In Deutschland wurden 155 Patienten eingeschlossen, 88 wurden der Behandlungsgruppe und 67 der Vergleichsgruppe zugewiesen. Zwischen den beiden Studienpopulationen besteht kein signifikanter Unterschied (Tabelle 1), auch wenn die Mittelwerte der Dauer über der das Ulkus bestand, deutlich unterschiedlich sind (Untersuchungsgruppe 1,0 bzw. 2/3 Jahre in der Vergleichsgruppe). Die Medianwerte sind jedoch mit 0,5 Jahren gleich. Rund 2-3 der Wunden waren Ulzera (74% in der Behandlungsgruppe und 76% in der Vergleichsgruppe, siehe Tabelle 2). Die Mehrzahl der Ulzera (52% in der Behandlungsgruppe und 65% in der Vergleichsgruppe) waren an den unteren Extremitäten lokalisiert (Tabelle 3). In der Vergleichsgruppe wurden fast ausschließlich moderne Wundverbände eingesetzt und nur in äußerst geringem Maße (1,5%) Mullkompressen (Tabelle 4).

Primärer Endpunkt

Signifikant mehr Studienteilnehmer in der Behandlungsgruppe berichteten im Vergleich zu den Teilnehmern der

Tab. 3: Übersicht über die Lokalisation der Wunden in den beiden Studiengruppen

	Behandlungsgruppe		Vergleichsgruppe	
	n	%	n	%
Unterschenkel	46	52	43	65
Fußknöchel	18	20	11	17
Fuß	9	10	5	8
Ferse	4	5	2	3
Sakrum	1	1	1	2
Okziput	0	0	0	0
Schulter	0	0	0	0
Sonstige	10	11	4	6

Tab. 4: Übersicht über die als Standard im Sinne der Local Best Practice verwendete Wundbehandlung in der Vergleichsgruppe

Wundaufgabe	n	%
Mullkomresse	1	1,5
Hydrogel	16	24
Alginat	4	6
Schaum	22	33
Hydrokolloid	5	7
Hydrofaser	1	1,5
Wundaufgabe mit aktivem Wirkstoff	7	10,5
Andere	10	15

Vergleichsgruppe (Local Best Practice) über eine signifikant stärker schmerzlindernde Wirkung (jeweils $p<0,0001$, Abbildung 1). 74% der Patienten in der

Behandlungsgruppe erfuhren am ersten Abend der Behandlung eine Schmerzlinderung, in der Vergleichsgruppe waren dies nur 58%.

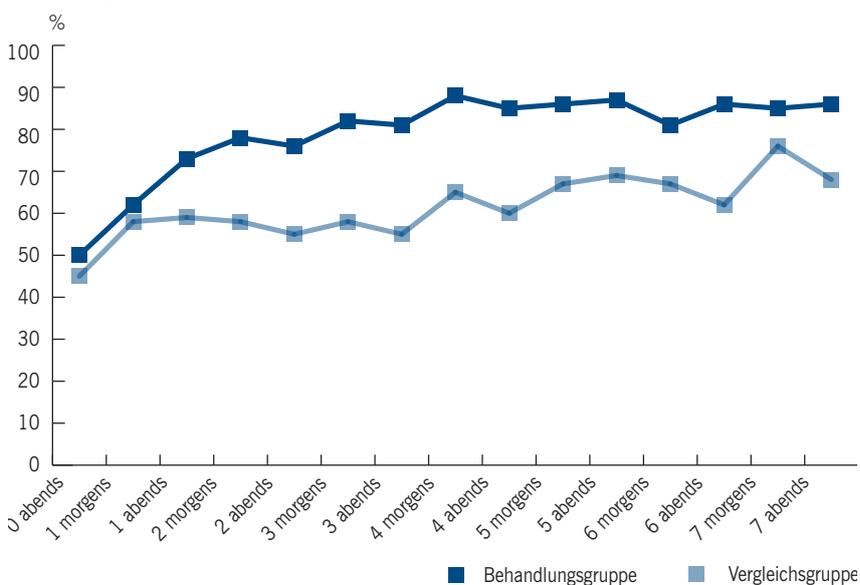


Abb. 1: Prozentualer Anteil der Patienten, die während der Studiendauer über eine mindestens leichte Schmerzlinderung berichteten. Der Unterschied ist zugunsten der Behandlungsgruppe statistisch signifikant ($p<0,0001$). Neben dem Gesamtwert wurde die Schmerzlinderung auch getrennt für die morgendlichen und abendlichen Werte berechnet und auch in diesen Fällen ist der Unterschied statistisch signifikant zugunsten der Behandlungsgruppe ($p<0,0001$)

Sekundäre Endpunkte

Die mittlere Schmerzintensität nahm in beiden Gruppen mit zunehmender Studiendauer sowohl abends als auch morgens ab (Abbildung 2). Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sind sowohl für die Werte morgens ($p=0,0013$) und abends ($p=0,0004$) als auch für die Gesamtreduktion ($p=0,0008$) signifikant zu Gunsten der Behandlungsgruppe (Abbildung 2). Bei der Schmerzintensität beim Verbandwechsel gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Beobachtungs- und der Vergleichsgruppe ($p=0,9326$).

68% bzw. 42% der Teilnehmer in der Beobachtungs- bzw. Vergleichsgruppe führten eine systemische Schmerzmittelmedikation durch. Die Studienteilnehmer wurden gebeten, die Schmerzmittelmedikation während der Studiendauer nicht zu ändern und, sofern notwendig, die Änderungen im Schmerztagebuch zu erfassen. Trotzdem verringerten 36% der Patienten in der Beobachtungsgruppe die Schmerzmittelmedikation und 21% in der Vergleichsgruppe. 14% bzw. 13% erhöhten ihre Schmerzmittelmedikation, und 50% bzw. 66% veränderten die Schmerzmittelmedikation nicht. Der Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen ist jedoch statistisch nicht signifikant.

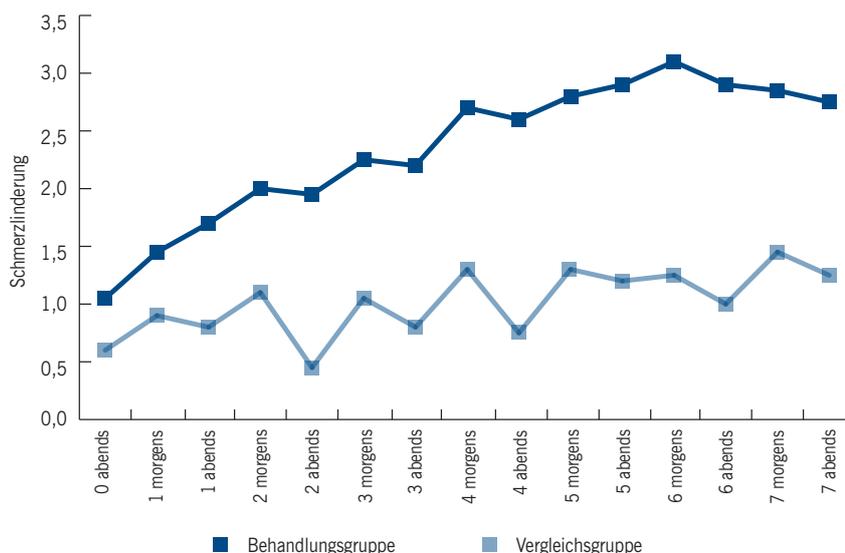


Abb. 2: Entwicklung der Schmerzintensität relativ zur Schmerzintensität vor Studienbeginn. Die Messung des Ausgangszustandes erfolgte beim Anfangstermin. Die nächste Messung erfolgte am Abend des gleichen Tages als Eintrag im Patiententagebuch und dann an jedem folgenden Morgen und Abend. Der Unterschied ist signifikant zu Gunsten der Behandlungsgruppe ($p<0,0001$)

Lebensqualität

Es wurde ein signifikanter Unterschied zu Gunsten der Behandlungsgruppe bei den vier Fragen zu den gesundheitsbezogenen Aktivitäten des täglichen Lebens gefunden ($p=0,0012$ für Appetit, $p=0,0003$ für Wohlbefinden, $p=0,0035$ für Mobilität und $p=0,0475$ für soziale Kontakte) (Abbildung 3). Beim WHO-5 Well Being Index wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen gefunden.

Exsudatmanagement

In beiden Gruppen traten Undichtigkeiten der Wundauflage relativ selten auf: 23% der Teilnehmer in der Vergleichsgruppe berichteten über Austreten mittlerer oder großer Mengen von Exsudat, in der Behandlungsgruppe waren dies 18%. Der Unterschied ist signifikant zu Gunsten der Behandlungsgruppe ($p=0,0226$).

Bei den Gründen für den Verbandwechsel gab es zwischen den beiden Gruppen nur in zwei Kategorien Unterschiede. Während in 28,8% ($n=19$) der Fälle Undichtigkeiten in der Vergleichsgruppe als Begründung für den Verbandwechsel angegeben wurde, war dies nur bei 14,3% ($n=12$) der Patienten in der Behandlungsgruppe der Fall. 20,2% ($n=17$) in der Behandlungsgruppe begründeten zu-

sätzliche Verbandwechsel mit „Überschreiten der maximalen Tragezeit“, während dies nur 13,6% ($n=9$) in der Vergleichsgruppe als Begründung angaben. Im Mittel wurden die Verbände alle 2,9 Tage ($SD\pm 1,5$) bzw. 3,9 Tage ($SD\pm 2,0$) in der Behandlungs- bzw. Vergleichsgruppe gewechselt. Der Unterschied ist signifikant zu Gunsten der Behandlungsgruppe ($p<0,0016$). 10 Minuten oder weniger wurden bei 81% der Verbandwechsel in der Beobachtungsgruppe bzw. 73% in der Vergleichsgruppe benötigt. 15% bzw. 27% der Verbandwechsel wurden innerhalb von 10-20 Minuten durchgeführt und 0% bzw. 4% innerhalb von 20-30 Minuten. In keinem Fall wurden mehr als 30 Minuten benötigt. Der unterschiedliche Zeitbedarf für den Verbandwechsel ist signifikant zu Gunsten der Behandlungsgruppe ($p=0,0145$). Die Gesamtbeurteilung der Leistungsfähigkeit der Verbände zum Exsudatmanagement ist signifikant zu Gunsten der Behandlungsgruppe ($p=0,0446$, Abbildung 4).

prozentualer Anteil der Studienteilnehmer die über eine Verbesserung berichteten

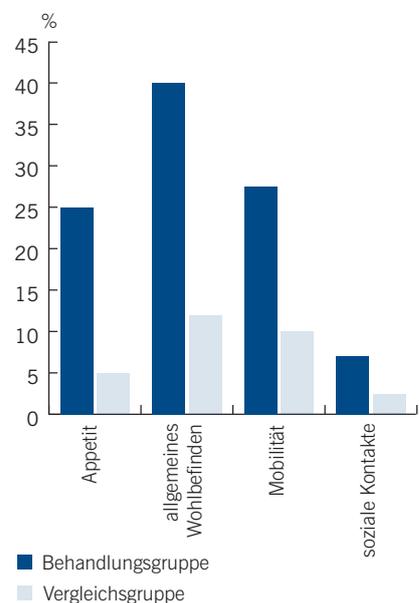


Abb. 3: Prozentualer Anteil der Teilnehmer, die in den aufgeführten Kategorien im Studienzeitraum eine Verbesserung feststellten. Zwischen den beiden Gruppen gab es in allen vier Kategorien einen statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten der Behandlungsgruppe ($p=0,0012$ für Appetit, $p=0,0003$ für Wohlbefinden, $p=0,0035$ für Mobilität und $p=0,0475$ für soziale Kontakte)

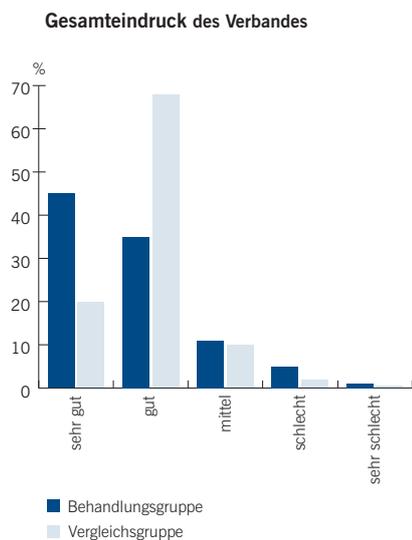


Abb. 4: Gesamteindruck des Verbandes in den beiden Studiengruppen. Angegeben sind prozentuale Werte. Der Unterschied ist signifikant zu Gunsten der Behandlungsgruppe ($p=0,0446$)

Wundheilung

Die Fläche der Wunden wurde durch Umrechnung der längsten Achse und größten dazu senkrechten Breite in eine elliptische Form annäherungsweise bestimmt. Die Bestimmung der Ulkusfläche erfolgte im Ausgangszustand und eine Woche später beim Abschlussstermin. Wie nach so kurzer Zeit zu erwarten war, wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Verkleinerung der Wundfläche zwischen den Terminen oder Behandlungsgruppen beobachtet (Tabelle 5).

Sicherheit

In der vorliegenden Studie wurden als Parameter zur Beurteilung der Sicherheit gemeldete unerwünschte Ereignisse, klinische Infektionen und Veränderungen in der Größe des Ulkus herangezogen. In der Behandlungsgruppe wurden 7 und in der Vergleichsgruppe 3 unerwünschte Ereignisse gemeldet (Tabelle 6). Aufgrund der geringen Zahl ist jedoch keine statistisch verlässliche Analyse möglich.

Diskussion

Die Studiendauer von 7 Tagen erscheint kurz. Die Schmerzlinderung bezieht sich vergleichend auf die Schmerzempfindung vor Beginn der Behandlung. Erfahrungen aus früheren Studien zeigten, dass dieser Sinneseindruck mit der Zeit verblasst und daher ein längerer Studienzeitraum nicht sinnvoll wäre.

Tab. 5: Größe der Wunden zu Beginn und am Ende des Studienzeitraumes

	Größe der Wunde zu Studienbeginn in cm ² Mittelwert (min.-max.)	Größe der Wunde zu Studienende in cm ² Mittelwert (min.-max.)
Behandlungsgruppe	16,2 (1,1-170)	16,1 (0,16-113)
Vergleichsgruppe	23,2 (0,1-160)	22,1 (0,4-160)

Tab. 6: Beschreibungen und Häufigkeiten für unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ¹ Psychische Probleme, ² Herzinfarkt

	Behandlungsgruppe	Vergleichsgruppe
Infektion	2	1
Schmerzzunahme	1	0
Hautrötung	1	1
Erysipel	1	0
Krankenhauseinweisung	1 ¹	1 ²
Tod (Herzinfarkt)	1	0
Gesamt	7	3

Eine systemische Medikation von NSAR kann bei manchen Patienten zu unerwünschten Wirkungen führen, wobei die schwerwiegendsten Nebenwirkungen Magen-Darm-Ulzera und Nierenversagen sind. Ibuprofen weist dabei eine bessere Verträglichkeit als andere NSAR auf (19). Faktoren, die das Risiko gastrointestinaler Komplikationen erhöhen sind ein fortgeschrittenes Alter, vorangegangene gastrointestinale Erkrankungen, hohe Dosierung der NSAR Langzeit-Medikation und gleichzeitige Gabe von Corticosteroiden oder Antikoagulantien. Die Reduktion der Gabe von systemischen Schmerzmedikamenten durch Verwendung eines Behandlungskonzeptes mit vergleichsweise geringem Nebenwirkungspotential, das eine lokale Schmerzlinderung direkt in der Wunde bewirkt, scheint daher erstrebenswert. Die lokale Schmerzbehandlung des temporären Wundschmerzes, z.B. durch EMLA-Creme, ist vor schmerzhaften Wundbehandlungen, z.B. beim Débridement venöser Beinulzera heute gängig, wenn nicht gar Standard. Für den persistierenden Wundschmerz gilt dies nicht. Es gibt zwar erste klinische Erfahrungen mit topisch appliziertem Morphin, allerdings stehen in Deutschland keine kommerziell erhältlichen Produkte zur Verfügung. Gegenüber der lokalen Anwendung von NSAR gibt es Vorbehalte, da in einigen Studien

durch die Gabe von NSAR Sensibilisierungen und Reaktionen im Sinne einer Kontaktallergie auftraten. Propionsäure-Derivate, zu denen Ibuprofen gehört, gelten unter den NSAR als die häufigsten Verursacher allergischer, photo-allergischer und phototoxischer Kontakt-Dermatitiden (1, 7). In einer Studie wurde das Auftreten von NSAR-induzierten Kontaktallergien untersucht. Bei 371 Patienten mit der Verdachtsdiagnose Kontaktallergie wurden Patch-Tests mit einer Standardserie und zusätzlich mit einer der NSAR Acetylsalicylsäure, Bufexamac, Diclofenac, Etofenamat, Felbinac, Flufenamic-Säure, Ibuprofen, Indomethacin oder Piroxicam durchgeführt. 17 Patienten (4,6%) zeigten eine verzögerte Hypersensitivität auf die NSAR-Präparation, 12 Patienten (3,2%) reagierten auf Bufexamac, 2 (0,5%) auf Etofenamat, 2 (0,5%) auf Indomethacin und 1 Patient (0,3%) auf Flufenamic-Säure (10). Es gab in dieser Studie keine Fälle einer Kontaktsensibilisierung auf den Patch-Test mit Ibuprofen. In der Literatur zur topischen Verwendung von Ibuprofen finden sich Hinweise, dass es zwischen Placebo und der lokalen Applikation von Ibuprofen keinen Unterschied in Bezug auf Nebenwirkungen, insbesondere Allergien, gibt (20). Auch die Daten aus klinischen Studien mit Biatain Ibu an mehr als 168 Patienten zeigen bislang keine

Nebenwirkungen im Sinne einer Sensibilisierung oder von Allergien (6, 12, 15, 17, 24).

Die schmerzreduzierende Wirkung von Ibuprofen basiert darauf, dass es die an Entzündungsprozessen beteiligte Prostaglandinsynthese hemmt. Prostaglandine kommen in allen entzündeten Geweben vor. Sie fördern den entzündlichen Prozess und aktivieren die Nozizeptoren, deren Funktion es ist, Schmerzimpulse an das Gehirn weiterzuleiten und die Schmerzwahrnehmung zu ermöglichen. Der Entzündungsmediator Prostaglandin wird vom körpereigenen Enzym Cyclooxygenase gebildet, und Ibuprofen blockiert die Ausschüttung des für das Schmerzempfinden wesentlichen Prostaglandins (8).

Frühere Untersuchungen zeigen, dass Ibuprofen aus dem Biatain Ibu-Schaumverband freigesetzt wird (25). Nach 10-tägiger Anwendung konnte Ibuprofen dabei nur im Wundexsudat, nicht jedoch im Blut nachgewiesen werden (15). Die vorliegende Studie hat die Wirkung eines lokalen Behandlungskonzeptes, mit lokal verfügbarem Ibuprofen, an schmerzhaften chronischen Wunden untersucht. Dies geschah im Vergleich mit einer Kontrollgruppe nach lokalem Behandlungsstandard im Sinne von Local Best Practice bei randomisierter Zuordnung der Patienten. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Schmerzlinderung während der gesamten Studiendauer. Der schmerzlindernde Effekt von Biatain Ibu-Verbinden während der Tragezeit war statistisch hoch-signifikant besser als die der Vergleichsverbände, die von den Untersuchern als Local Best Practice-Behandlungsoption für jeden Patienten gewählt wurden. Die Messung der Schmerzintensität ist mit validierten Skalen zuverlässig möglich (14). In der vorliegenden Studie wurde eine Bewertungsskala von 0 bis 10 verwendet, da diese Skala bei vergleichbaren Populationen bereits mit guten Erfahrungen eingesetzt wurde. Bei den Ausgangswerten für die Schmerzintensität gab es zwischen den beiden Gruppen einen kleinen, nicht signifikanten Unterschied. Es wurden jedoch keine weiteren Unterschiede beobachtet, so dass die beiden Behandlungsarme als statistisch vergleichbar betrachtet werden. In Übereinstimmung mit den

Resultaten zur Schmerzlinderung wurde in der Gruppe von Patienten, die den Biatain Ibu-Verband trugen, eine signifikante Verminderung der Schmerzintensität im Vergleich zur Local Best Practice-Gruppe beobachtet. Die Ergebnisse sind in der Abbildung 2 dargestellt. Überraschend ist jedoch, dass sich kein Unterschied hinsichtlich der Schmerzintensität beim Verbandwechsel gezeigt hat. In beiden Gruppen betrug die mittlere Schmerzintensität 3,1 auf der 11-Stufen-Skala. Der Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen ist in der internationalen Studie hochsignifikant zu Gunsten von Biatain Ibu ($p < 0,0001$) (3). Inwiefern hierfür die Unterschiedlichkeit der lokalen Standards – in den deutschen Studienzentren wurden zu einem nicht unerheblichen Teil Schaumverbände als lokaler Standard verwendet – als Erklärung herangezogen werden kann, werden weitere Detailanalysen zeigen müssen.

Beide Gruppen zeigen eine kontinuierliche Verminderung der Schmerzintensität im Verlauf der Studienwoche, die durch einen Betreuungseffekt und die kompetente Wundbehandlung durch das Studienpersonal erklärt werden könnte. Der rapide Abfall der Schmerzintensität in der Biatain Ibu-Gruppe am ersten Tag und in der ersten Nacht steht in Übereinstimmung mit einer weiteren randomisierten, klinischen Doppelblind-Studie, die einen ähnlich schnellen Abfall der Schmerzintensität in der Biatain Ibu-Gruppe, nicht aber in der Kontrollgruppe, zeigte (11, 12). Dies stützt eher die Interpretation, dass die in der Biatain Ibu-Gruppe beobachtete schnelle Reduzierung der Schmerzintensität auf die Wirkung des Ibuprofens zurückgeht und nicht durch eine Placeboeffekt-bedingte Differenz zwischen den Studienarmen oder einen Betreuungseffekt erklärt werden kann.

Der zeitliche Pflegeaufwand und die Tragedauer eines Verbandes haben nachweislich eine erhebliche Auswirkung auf die Kosteneffektivität des Wundmanagements. Eine kürzere Tragedauer kann zu höheren wöchentlichen Kosten führen (21). Zwischen beiden Gruppen gab es einen statistisch signifikanten Unterschied in der Tragedauer zu Gunsten der Behandlungsgruppe ($p = 0,0016$). Der signi-

fikante Unterschied im Zeitbedarf für den Verbandwechsel in der Behandlungsgruppe ist möglicherweise auf die deutlich geringere Schmerzintensität bzw. größere Schmerzlinderung zurückzuführen. In 20,2% der Fälle wurde als Grund für den Verbandwechsel das Überschreiten der maximalen Tragezeit für Biatain Ibu angegeben. In der Gebrauchsanweisung ist die maximale Tragezeit für Biatain Ibu bei gering bis mittelstark exsudierenden Wunden mit 7 Tagen angegeben. Bei stark exsudierenden Wunden können jedoch häufigere Verbandwechsel notwendig sein, um die Ibuprofen-Freisetzung in die Wunde sicherzustellen. Dies bedeutet, dass die Tragezeit des Verbandes technisch gesehen nicht überschritten war. Interessant ist jedoch, dass das Studienpersonal diese Feststellung ebenfalls traf. Eine Erklärung hierfür ist nicht sichtbar.

Insgesamt betrachtet stützt diese Studie die Ergebnisse anderer Studien. Der Wundschmerz exsudierender Wunden kann aufgrund eines deutlich besseren Exsudatmanagements im Vergleich zur Standardbehandlung, signifikant besserer Schmerzlinderung und positivem Einfluss auf die gesundheitsbezogenen Aktivitäten des täglichen Lebens mit Biatain Ibu-Schaumverband behandelt werden. Damit steht ein weiteres Behandlungskonzept zur Behandlung des lokalen nozizeptiven Wundschmerzes zur Verfügung.

Fazit für die Praxis

Der persistierende Wundschmerz von chronischen exsudierender Wunden kann durch die lokale Behandlung mit Biatain Ibu-Schaumverband wirksam reduziert werden und die Schmerzlinderung tritt bereits am ersten Behandlungstag ein. Ibuprofen ist nur lokal verfügbar und daher ist diese Behandlung besonders für die Patienten geeignet, die unter Nebenwirkungen einer systemischen Schmerzmedikation leiden.

Korrespondenz

Dr. med. Elmar Schäfer
Gesundheitszentrum Hamburg-Harburg
Am Wall 1, 21073 Hamburg
Telefon +49 40 7661360
Fax +49 40 777372
E-Mail dr.e.schaefer@t-online.de

Literatur

1. Andersen KE, Franken CPM, Gad P, Larsen AM, Larsen JR, van Neer PAFA, Vuerstaek J, Wuite J, Neumann HAM (2002) A randomized, controlled study to compare effectiveness of two foam dressings in the management of lower leg ulcers. *Ostomy Wound Manage* 48(8): 31-41.
2. Bech P, Olsen RL, Kjoller M, Rasmussen NK (2003) Measuring well-being rather than the absence of distress symptoms: a comparison of the SF-36 Mental Health subscale and the WHO-Five Well-Being Scale. *Inter J Methods Psychiatr Res* 12(2): 85-91.
3. Domenech P, Romanelli M, Tsiftsis DD, Slonkova V, Jortikka A, Johannesen N, Ram A, Persson LM, Altindas M, Orsted H, Schäfer E (2008) Effect of an ibuprofen-releasing foam dressing on wound pain: a real-life RCT. *J Wound Care* 17(8): 342-348.
4. Dworking RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, Kerns RD, Stucki G, Allen RR, Bellamy N, Carr DB, Chandler J, Cowan P, Dionne R, Galer BS, Hertz S, Jadad AR, Kramer LD, Manning DC, Martin S, McCormick CG, McDermott MP, McGrath P, Quessy S, Rappaport BA, Robbins W, Robinson JP, Rothman M, Royal MA, Simon L, Stauffer JW, Stein W, Tollett J, Wernicke J, Witter J (2005) Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 113: 9-19.
5. Ebbeskog B, Lindholm C, Ohman S (1996) Leg and foot ulcer patients: epidemiology and nursing care in an urban population in south Stockholm, Sweden. *Scan J Prim Health Care* 14: 238-243.
6. Flanagan M, Vogensen H, Haase L (2006) Case series investigating the experience of pain in patients with chronic venous leg ulcers treated with a foam dressing releasing ibuprofen. *World Wide Wound* April 2008.
7. Gad P, Shewale S, Drewes A, Arendt-Nielsen L (2006) Effect of a Local Ibuprofen Dressing on Healing of Experimentally Induced Laser Wounds. Posterpräsentation EWMA Kongress.
8. Gierse JK, Koboldt CM, Walker MC, Seibert K, Isakson PC (1999) Kinetic basis for selective inhibition of cyclo-oxygenases. *Biochem J* 339: 607-614.
9. Gilman T (2004) Wound Outcomes: The utility of surface measures lower extremity. *Wounds* 3(3): 125-132.
10. Gniazdowska B, Rueff F, Przybilla B (1999) Delayed contact hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Contact Dermatitis* 40(2): 63-65.
11. Gottrup F, Jørgensen B, Karlsmark T, Sibbald G, Rimdeika R, Harding K, Price P, Venning V, Vowden P, Jünger M, Wortmann S, Sulcaite R, Vilkevicius G, Ahokas TL, Ettler K, Arenbergerova M (2008) Reducing wound pain in venous leg ulcers with Biatain Ibu: A randomised, controlled double-blind clinical investigation on the performance and safety. *Wound Repair Regen* 16: 616-626.
12. Gottrup F, Jørgensen B, Karlsmark T, Sibbald RG, Rimdeika R, Harding K, Price P, Venning V, Vowden P, Jünger M, Wortmann S, Sulcaite R, Vilkevicius G, Ahokas TL, Ettler K, Arenbergerova M (2007) Less pain with Biatain - Ibu: initial findings from a randomised, controlled, double-blind clinical investigation on painful venous leg ulcers. *Intl Wound J* 4(Suppl. 1): 24-34.
13. Hofman D, Ryan TJ, Arnold F, Cherry GW, Lindholm C, Bjellerup M, Glynn C (1997) Pain in venous leg ulcers. *J Wound Care* 6(5): 222-224.
14. Jensen MP, Chen C, Brugger AM (2003) Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *J Pain* 4: 407-414.
15. Jørgensen B, Friis GJ, Gottrup F (2006) Pain and quality of life for patients with venous leg ulcers: Proof of concept of the efficacy of Biatain Ibu, a new pain reducing wound dressing. *Wound Repair Regen* 14(3): 233-239.
16. Krasner D (1998) Painful venous ulcers: themes and stories about living with the pain and suffering. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 25: 158-168.
17. Kusch I, Bretfeld A, Felchle G (2007) Die RealLifeStudy: Neue praktische Erfahrungen mit einem PU-Schaumverband mit lokaler Analgetikum-Applikation. Posterpräsentation auf dem 10. Jahreskongress der DGfW.
18. Lindholm C, Bergsten A, Berglund E (1999) Chronic wounds and nursing care. *J Wound Care* 8(1): 5-10.
19. McCormack K, Kidd BL, Morris V (2000) Assay of topical administrated Ibuprofen using a model of post-injury hypersensitivity. *Eur J Clin Pharmacol* 56: 459-462.
20. Mason L, Moore RA, Edwards JE, Derry S, McQuay HJ (2004) Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 5 (1): 28.
21. Münter KC, Beele H, Russell L, Crespi A, Gröchenig E, Basse P, Alokadic N, Fraulin F, Dahl C, Jemma AP (2006) Effect of a sustained silver-releasing dressing on ulcers with delayed healing: the CONTOP study. *J Wound Care* 15(5): 199-206.
22. Price P, Fogh K, Glynn C, Krasner D, Osterbrink J, Sibbald G (2007) Managing painful chronic wounds: the Wound pain Management Model. *Int Wound J* 4(Suppl. 1): 4-15.
23. Price P, Fogh K, Glynn C, Krasner DL, Osterbrink J, Sibbald RG (2007) Why combine a foam dressing with ibuprofen for wound pain and most wound healing? *Int Wound J* 4(Suppl. 1): 1-3.
24. Sibbald RG, Coutts P, Fierheller M (2006) Improved persistent wound pain with a novel sustained release Ibuprofen foam dressing. Symposium for Advanced Wound Care. San Antonio, Texas, USA.
25. Steffansen B, Herping SPK (2006) Novel wound models for characterizing the effects of exudates levels on the controlled release of ibuprofen foam dressings. Posterpräsentation auf dem 16. EWMA Kongress.
26. Wagner FW (1981) The dysvasuclar foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle* 2(2): 64-122.
27. Woo K, Sibbald G, Fogh K, Glynn C, Krasner D, Leaper D, Osterbrink J, Price P, Teot L (2008) Assessment and management of persistent (chronic) and total wound pain. *Int Wound J* 5(2): 205-215.