



# Therapie von akuten Schmerzen: Wirksamkeitsvergleich von Ibuprofen-Lysinat und Ibuprofen

Dr. habil. Thomas Weiser

Bei der Behandlung von Schmerzen ist eine schnelle und effektive Linderung gewünscht. Eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie untersuchte Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Ibuprofen-Lysinat, Ibuprofen-Säure und Placebo bei akuten Schmerzen nach der Weisheitszahnextraktion. Hinsichtlich der Schmerzlinderung über sechs Stunden waren Ibuprofen-Lysinat und -Säure vergleichbar gut wirksam und verträglich. Entgegen den Erwartungen zeigte Ibuprofen-Lysinat keinen signifikant schnelleren Wirkeintritt als Ibuprofen-Säure.

Der Wirkstoff Ibuprofen, ein weit verbreitetes nicht-steroidales Antiphlogistikum, wird unter anderem bei akuten Schmerzen eingesetzt. Dabei ist ein schneller Wirkungseintritt essentiell. Aufgrund der langsamen Auflösung von Ibuprofen im Magen wurde Ibuprofen-Lysinat entwickelt, das eine bessere Löslichkeit aufweist. In pharmakokinetischen Untersuchungen wird die maximale Plasmakonzentration somit schneller erreicht, was eine wichtige Voraussetzung für einen schnellen Wirkungseintritt darstellt. In einer kürzlich veröffentlichten klinischen Studie wurde die analgetische Wirkung von Ibuprofen und Ibuprofen-Lysinat bei akutem Schmerz verglichen [1]. Die Resultate der Studie rücken die pharmakokinetischen Vorteile von Ibuprofen-Lysinat nun in ein anderes Licht.

Ibuprofen ist ein weit verbreitetes und breit angewendetes nicht-steroidales Antiphlogistikum, das zur Behandlung von akuten leichten bis mäßig starken Schmerzen eingesetzt wird. Als Säure löst sich Ibuprofen langsam im sauren Milieu des Magens, sodass maximale Plasmaspiegel mitunter erst 90 Minuten nach Einnahme erreicht werden. Nachdem ein schneller Wirkungseintritt für die Behandlung von akuten Schmerzen essenziell ist, wurden in der Vergangenheit neue Formulierungen entwickelt, die eine schnellere Absorption und damit eine raschere orale Bioverfügbarkeit ermöglichen. Dazu zählen Brausetabletten, flüssige Zubereitungen oder Lysin- und Arginin-Salze der Säure Ibuprofen. Mit diesen neuen Formulierungen werden maximale Plasmakonzentrationen bereits 29 bis 40 Minuten nach Einnahme erreicht. Diese Werte beziehen sich allerdings typischerweise auf die Nüchtereinnahme mit mehr als 10 Stunden ohne vorherige Nahrungsaufnahme.

## Bisher wenige Daten zum direkten Vergleich zwischen Ibuprofen und Ibuprofen-Lysinat

Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2014 zeigte, dass schnell-lösliches Ibuprofen wirksamer als herkömmliches Ibuprofen ist [2]. Allerdings stützt sich diese Meta-Analyse im Wesentlichen auf eine kleine Zahl an Studien, die mit Ibuprofen-Arginat durchgeführt wurden. In keiner der Wirksamkeitsstudien wurde Ibuprofen-Lysinat als Vergleich verwendet. Die vorliegende Studie beschreibt die analgetische Wirkung sowie den Wirkungseintritt von Ibuprofen und Ibuprofen-Lysinat bei Patienten nach einer Weisheitszahn-Operation. Die operative Weisheitszahnentfernung eignet sich besonders gut als Schmerzmodell für die Evaluierung der Wirksamkeit von nicht-steroidalen Antiphlogistika und wird von der Europäischen Zulassungsbehörde zur Untersuchung von Analgetika bei akuten somatischen Schmerzen empfohlen. Das liegt daran, dass es sich dabei um einen standardisierten chirurgischen Eingriff handelt, der nur einer Lokalanästhesie bedarf und der einen substantiellen postoperativen Schmerz bis zu 48 Stunden nach dem Eingriff zur Folge hat.

## Klinische Studie vergleicht Ibuprofen und Ibuprofen-Lysinat bei akuten Schmerzen

In die randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Studie wurden Erwachsene im Alter zwischen 18 und 60 Jahren eingeschlossen, die sich einer Weisheitszahn-Entfernung unterzogen. Sie wurden in einem randomisierten 2:2:1-Schema auf Ibuprofen-Lysinat (683 mg, entsprechend 400 mg Ibuprofen), Ibuprofen (400 mg) und Placebo aufgeteilt. Die Patienten erhielten eine Einmal-Gabe des jeweiligen Wirkstoffes bzw. Placebo, nachdem die

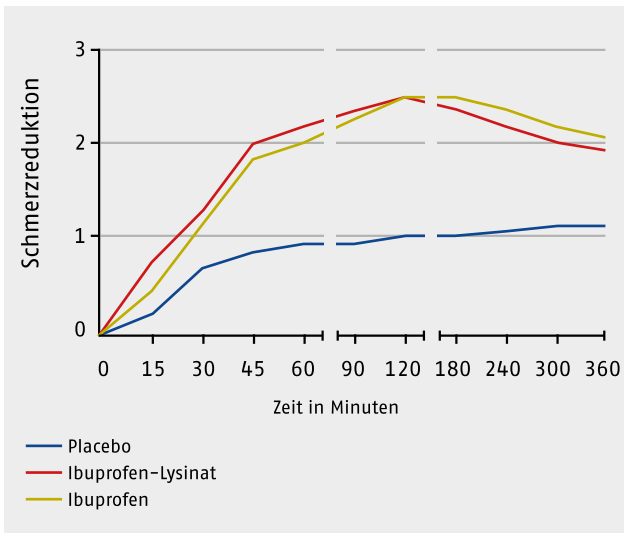


Abb. 1: Schmerzreduktion über 6 Stunden. Abbildung modifiziert nach [1]

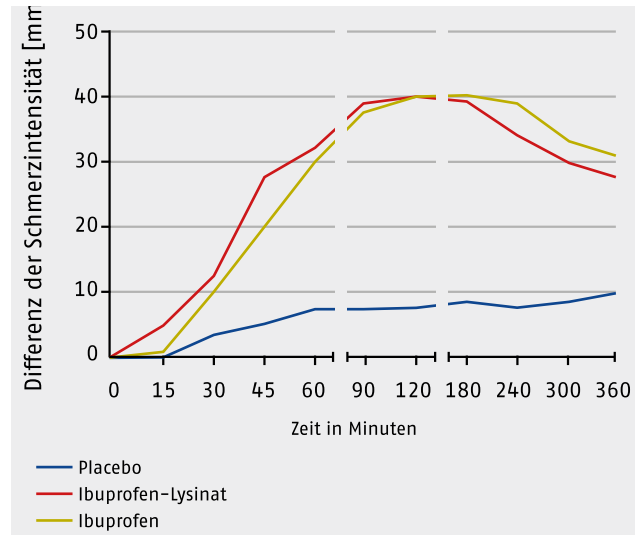


Abb. 2: Differenz der Schmerzintensität über 6 Stunden. Abbildung modifiziert nach [1]

Wirkung des Lokalanästhetikums abgeklungen war. Die Schmerzreduktion (pain relief, kurz PAR) wurde von den Patienten auf einer 5-stufigen Skala angegeben (0 = keine Schmerzlinderung bis 4 = komplette Schmerzlinderung). Die Schmerzintensität wurde auf einer 100 mm visuellen Analogskala angegeben. Beide Parameter wurden jeweils sukzessive über einen Zeitraum von 15 Minuten bis 6 Stunden nach der Gabe erfasst. Als Maß für die Schmerzlinderung wurde die gemittelte Summe der PAR-Scores nach 6 Stunden definiert (TOTPAR). Es wurden 3 primäre Hypothesen geprüft: 1. Ibuprofen-Lysinat ist Placebo hinsichtlich der Schmerzlinderung überlegen; 2. Ibuprofen-Lysinat ist Ibuprofen hinsichtlich der Schmerzlinderung nicht unterlegen; und 3. Ibuprofen-Lysinat ist Ibuprofen überlegen bezüglich des Eintritts der Schmerzlinderung. Daneben wurden Wirkungseintritt und Nebenwirkungen erfasst.

### Schnellere Wirkung von Ibuprofen-Lysinat nicht gezeigt

Von den 351 in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten 141 Ibuprofen-Lysinat, 139 Ibuprofen sowie 71 Placebo. Verglichen mit Placebo linderten beide Wirkstoffe signifikant den Schmerz über den Zeitraum von 15 Minuten bis 6 Stunden nach der Einnahme. Der TOTPAR in der Ibuprofen-Lysinat-Gruppe betrug 19,57 verglichen mit 19,96 in der Ibuprofen- und 8,27 in der Placebo-Gruppe. Ibuprofen-Lysinat war zwar signifikant wirksamer als Placebo, aber seine Wirkung war mit der von Ibuprofen vergleichbar (siehe Abbildungen). Die beiden ersten Hypothesen wurden somit belegt. Die dritte Hypothese wurde nicht bestätigt: Ibuprofen-Lysinat war Ibuprofen hinsichtlich des Wirkungseintritts nicht überlegen (Grad der Schmerzlinderung nach 45 Minuten). Die damit im Zusammenhang stehenden

Tabelle: Mediane Zeit bis zum Wirkeintritt

	Mediane Zeit in Minuten (95 %-Konfidenzintervall)			p-Wert
	Ibuprofen-Lysinat	Ibuprofen	Placebo	Vergleich Ibuprofen-Lysinat und Ibuprofen
Erste wahrgenommene Schmerzlinderung*	30 (25,0; 30,0)	30 (30,0; 40,0)	120 (50,0; 325,0)	0,6618
Deutliche wahrgenommene Schmerzlinderung*	60 (55,0; 75,0)	65 (60,0; 90,0)	n/a (280,0; n/a)	0,8630
Halbierung der Schmerzen	65,6 (53,1; 95,0)	71,3 (57,2; 96,7)	n/a (n/a; n/a)	0,9133

n/a: nicht berechenbar, da zu wenig Teilnehmer den Endpunkt erreicht haben

\*Die Patienten wurden gebeten die Zeit zu notieren, wann die Schmerzlinderung erstmals, bzw. deutlich wahrnehmbar war.

Tabelle modifiziert nach Kyselovič J et al. 2020<sup>1</sup>

sekundären Endpunkte der Zeit bis zum Wirkungseintritt (untergliedert in „Zeit bis zu jedweder Schmerzlinderung“, „Zeit bis zu einer bedeutsamen Linderung“ und „Zeit bis der Schmerz halb verschwunden ist“) zeigten ebenfalls keinerlei signifikante Unterschiede zwischen Ibuprofen-Lysinat und Ibuprofen (Tabelle). Beide Wirkstoffe waren gut verträglich. Alle unerwünschten Wirkungen waren schwach bis moderat. Die Studie zeigte somit wenig überraschend, dass Ibuprofen-Lysinat vergleichbar stark wirkt wie Ibuprofen. Ein schnellerer Wirkeintritt von Ibuprofen-Lysinat gegenüber Standard Ibuprofen konnte in dieser klinischen Wirksamkeitsstudie jedoch nicht gezeigt werden.

### Alternativen für einen schnelleren Wirkungseintritt von Ibuprofen

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen moderne Ibuprofen-Zubereitungen wie Brausetabletten, Flüssigkapseln oder Ibuprofen-Lysinat zwar eine schnellere Bioverfügbarkeit auf, doch dies setzt in der Regel eine Nüchtereinnahme mit rund 10 Stunden ohne Nahrungsaufnahme voraus. Welche Möglichkeiten gibt es also für eine schnellere und ausgeprägtere Wirkung von Ibuprofen? Eine Möglichkeit ist die Kombination mit Coffein. Coffein kann als Co-Analgetikum zu einer effektiveren Schmerzlinderung beitragen. Die Kombination von 400 mg Ibuprofen mit 100 mg Coffein zeigte in einer klinischen Studie eine ausgeprägtere und schnellere Wirkung als Ibuprofen allein [3]. Somit kann die Kombination von Ibuprofen mit Coffein eine effektivere Möglichkeit zu einer verbesserten Analgesie sein als eine Ibuprofen-Lysinat-Formulierung.

### Literatur

1. Kyselović J et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ibuprofen Lysinate in Comparison to Ibuprofen Acid for Acute Postoperative Dental Pain. *Pain Ther* 2020. <https://doi.org/10.1007/s40122-019-00148-1>.
2. Moore RA et al. Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain. *Pain* 2014;155:14–21.
3. Weiser T et al. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of ibuprofen and caffeine in the management of moderate to severe dental pain after third molar extraction. *Eur J Pain* 2018;22:28–38.

Interessenkonflikt: T. Weiser ist ein Angestellter von Sanofi.

Offenlegung: Medical Writing und Publikation finanziert von Sanofi Aventis Deutschland GmbH.

### Informationen zum Manuskript

Eingereicht am: 22.10.2020

Angenommen am: 22.12.2020

Veröffentlicht am: 16.08.2021