

Ein zufälliger pharmakokinetischer Glücksfall

Primäres Ziel war die Wasserlöslichkeit

Die unter dem Markennamen Aspirin® bekannte Acetylsalicylsäure (ASS) ist ein sehr gut wirksames Präparat mit den vier Eigenschaften AAAT: analgetisch, antipyretisch, antiphlogistisch und Thrombozytenaggregations-hemmend. Sie weist aber den Nachteil auf, sehr schlecht wasserlöslich zu sein.

Ein Zufall

Wegen des Bedürfnisses nach einer parenteralen Applikation von Acetylsalicylsäure machten sich Forscher daran, eine Form zu entwickeln, die eine bessere Wasserlöslichkeit besass und auch injizierbar war. Als in diesem Zusammenhang das Acetylsalicylsäure-Lysinat (ASS-LYS) entwickelt wurde, hatten die Forscher zwar dieses Ziel erreicht, zufälligerweise aber im gleichen Zug eine ASS-Form mit wesentlich besseren pharmakokinetischen Eigenschaften entwickelt(1)!

Wasserlöslichkeit, Resorption

ASS-LYS ist 140-mal besser wasserlöslich als die nicht Natrium-gebundene Form der

ASS. Dadurch wird ASS-LYS auch dreimal schneller absorbiert als ASS: 10 Minuten nach oralen Gaben von äquivalenten Dosen (1,8 g ASS-LYS entsprechen 1,0 g ASS) wurde bei gesunden Freiwilligen ein dreimal höherer Plasmawert von ASS-LYS als von ASS gemessen (2). Nach 30 Minuten beträgt der Plasmawert von ASS-LYS immer noch das Doppelte von ASS, und nach einer Stunde ist das Verhältnis 45 mg/L (ASS-LYS) zu 30 mg/L (ASS).

Aber auch gegenüber einer wasserlöslichen Brausezubereitung von ASS erwiesen sich die resorptiven Eigenschaften von ASS-LYS als weitaus überlegen. Schon wenige Minuten nach der Einnahme von ASS-LYS wurden wesentlich höhere Plasmawerte gemessen als nach der Einnahme einer wasserlöslichen Brausezubereitung von ASS (3).

Parenterale Applikationsfähigkeit

Der zufällige Treffer der Forscher, die ASS-LYS entwickelt hatten, wirkte sich entscheidend auf die parenterale Applikationsfähigkeit von ASS aus. ASS-LYS erwies sich als injizierbar und führte zu einem vier- bis fünfmal höheren Plasmawert als eine äquivalente Dosis von ASS

(4). Bei der parenteralen Anwendung von 1,8 g ASS-LYS wird bei intravenöser Anwendung C_{max} (maximale Plasmakonzentration) nach 15 Minuten (220 mg/L), bei intramuskulärer Anwendung nach 60 Minuten (180 mg/L) erreicht. Nach 4 Stunden sind die beiden Kurven überlappend und betragen nach 6 Stunden immer noch 120 mg/l. Bei intravenöser Verabreichung lassen sich keine geschlechtsspezifischen Plasmawerte feststellen. Bei intravenöser Applikation wird C_{max} bei Männern nach einer kürzeren Zeitspanne erreicht als bei Frauen (5). Und sogar bei einer oralen Verabreichung wird C_{max} rascher erreicht als bei einer intramuskulären Anwendung. Die Autoren erklären das damit, dass bei einer Frau eine i.m.-Applikation nicht direkt in einen Muskel, sondern ins adipöse Gewebe erfolgt.

Vergleich von ASS mit Paracetamol

Die oben gezeigte pharmakokinetische Überlegenheit von ASS-LYS gegenüber einer löslichen Zubereitung von ASS (3) erlaubt eine Übertragung der folgenden, für ASS sol gefundenen Resultate auf ASS-LYS. Muir N. et al. untersuchten die Bioverfüg-

Tabelle: Ergebnisse mit unterschiedlichen Studienpräparaten

	ASS fest	PAR fest (als Tablette)	PAR sol (flüssig)
300 mg ASS als Tablette (ASS fest)		keine signifikanten Unterschiede festgestellt C_{max} und T_{max}	
300 mg ASS wasserlöslich, in 50 ml Wasser (ASS sol)	ASS sol signifikant höherer Plasma-Peak als ASS fest und wesentlich schnellere Absorption	C_{max} und T_{max} klar zugunsten von ASS sol	ASS sol signifikant höherem Plasma-Peak als PAR sol und wesentlich schnellere Absorption Die AUC von PAR sol war signifikant grösser, d.h. signifikant länger im Plasma
200 mg PAR wasserlöslich, in 50 ml Wasser (PAR sol)	keine signifikanten Unterschiede festgestellt C_{max} und T_{max}	Keine Unterschiede festgestellt C_{max} und T_{max}	

barkeit von ASS und Paracetamol (PAR) (6). Bei 12 gesunden und nüchternen Freiwilligen wurden nach der Anwendung von je festen und wasserlöslichen Formen von ASS und PAR Blutproben entnommen und C_{max} , T_{max} (Zeit, bis C_{max} erreicht wird) sowie die AUC (Area under the Curve: gesamte Plasmakonzentration im Verlauf der Applikation) gemessen.

Die **Tabelle** (vgl. S. 9) zeigt die Ergebnisse mit unterschiedlichen Studienpräparaten. Diese Resultate zeigen, dass wasserlösliche Formen von ASS wegen ihrer schnelleren Aufnahme ins Blut eine raschere analgetische Wirkung entfalten als Zubereitungen von PAR. Wegen der längeren Verweildauer von PAR könnte man meinen, dass dieser Wirkstoff dafür eine längere Analgesie bewirke als ASS. Klinische Daten zeigen aber eine gleich lange analgetische Wirkung beider Wirkstoffe, weil der Metabolit von

ASS, Salicylsäure, analgetisch wirksam ist und ähnlich lange im Blut verweilt wie Paracetamol (7–9). ◆

Literaturreferenzen:

1. Lablache Combiar B. G.: Aspegic®: une réussite galénique, supplément à l'édition française JAMA, septembre 1995.
2. Petersen et al.: Systemic availability of acetyl-salicylic acid in human subjects after oral ingestion of three different formulations, Acta Pharmacol Toxicol 1982; 51: 285.
3. Segr G., Punci F.M.: Data analysis of acetylsalicylic acid pharmacokinetics, International Symposium

on present state acetylsalicylic acid in research and therapeutic application, Rome 1982.

4. Warenbourg H. et al.: Dosage de la salicylémie chez l'homme après administration d'acétylsalicylate de lysine par voie intraveineuse et par voie intramusculaire, Lille Méd 1973(10); 20: 923–927.
5. Aarons L. et al.: Route of administration and sex differences in the pharmacokinetics of aspirin, administered as its lysin salt, Pharmaceutical Res 1989(8); 6: 660–666.
6. Muir N. et al.: Comparative bioavailability of aspirin and paracetamol following single dose administration of soluble and plain tablets, Curr Med Res Opin 1997(9); 13: 491–500.
7. Bloomfield S. et al.: A comparison of pirofen, aspirin, acetaminophen and placebo in post partum uterine cramp pain, Curr Therap Res 1981 (Suppl. 1).

Facts

- ◆ ASS-LYS tritt schneller ins Blut über als ASS.
- ◆ Die Plasmawerte von ASS-LYS sind höher als diejenigen von ASS.
- ◆ ASS-LYS kann im Gegensatz zu ASS parenteral verabreicht werden.
- ◆ Die analgetische Wirkung von ASS bzw. ASS-LYS ist gleich lang wie die von Paracetamol.

Indikationen von ASS-LYS

Gute analgetische Wirkung und breites Indikationsspektrum

ASS-LYS ist in der Schweiz seit 1971 im Handel. Es besitzt die Eigenschaften eines klassischen Analgetikums (AAA: Analgetisch, antipyretisch und antiphlogistisch). Dazu kommt die Thrombozyten-Aggregationshemmung. Die Wirksamkeit der ASS ist im Verlaufe der Zeit in zahllosen Studien immer wieder belegt worden. In der Praxis haben sich die ASS und ihr Lysin Salz, ASS-LYS, als milde Analgetika etabliert, die bei leichten Schmerzzuständen und Grippesymptomen eingesetzt werden.

Einleitung

Interessanterweise werden ASS und ASS-LYS eher selten bei Indikationen verwendet, die mit stärkeren Schmerzen verbunden sind. Zu Unrecht, wie verschiedene Studien zeigen! Gerade ASS-LYS mit seinen sehr guten pharmakokinetischen Eigenschaften

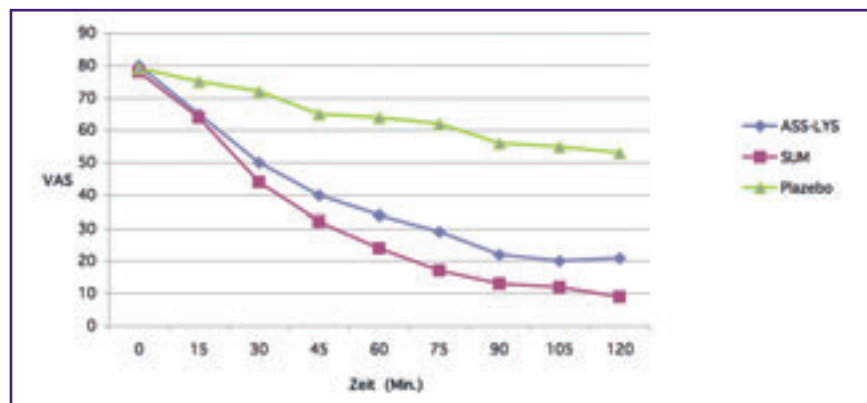


Abbildung: Abnahme der Migräneschmerzen der verschiedenen Behandlungsgruppen

eignet sich bei verschiedenen stärkeren Schmerzzuständen.

ORL-Schmerzen bei Erwachsenen

Dank seiner antiphlogistischen Wirksamkeit kann ASS-LYS auch bei entsprechenden Schmerzen eingesetzt werden und ist Paracetamol (PAR) überlegen. Dies zeigt eine 2001 erschienene Studie (1), bei der Parace-

tamol und ASS-LYS bei Erwachsenen verabreicht wurden, die im ORL-Bereich an Schmerzen litten, deren Ursache in den meisten Fällen eine Infektion war. 312 Patienten erhielten zwei Tage lang entweder PAR (n = 156) oder ASS-LYS (n = 156), zweimal täglich 1 g (J1) oder dreimal täglich 1 g (J2) als orale Anwendung. Sie konnten diese Dosis nach Bedarf bis zum siebten Tag weiter einnehmen und bewerteten

während der ersten 2 Tage alle zwei Stunden die Schmerzintensität mit der VAS (= primäre Zielvariable). An den Tagen 1 und 2 verspürten die mit ASS-LYS behandelten Patienten sowohl in der Gruppe J1 wie in der Gruppe J2 weniger Schmerzen als die mit PAR behandelten Patienten. Am zweiten Tag war dieser Unterschied signifikant. Unter ASS-LYS war der Prozentsatz an Respondern grösser als in den PAR-Gruppen (70% vs. 65%). Auch in der Gesamtbeurteilung durch die Ärzte und Patienten schnitt ASS-LYS am zweiten Tag signifikant besser ab als PAR: Die Autoren der Studie führten die Überlegenheit von ASS-LYS möglicherweise auf seine gute antiphlogistische Wirksamkeit zurück.

Akute Behandlung der Migräne

Zur Behandlung einer akuten Migräne werden heute in erster Linie Triptane eingesetzt, die mit ihrer Bindung an die Serotoninrezeptoren die Ausschüttung von Neuropeptiden vermindern und so gegen die Migräne wirken. Auch Analgetika wie Ibuprofen oder Mefenaminsäure kommen zum Einsatz. Dass aber bei einem akuten Migräneanfall auch ASS-LYS sehr gut wirken kann, weist eine Studie der ASASUMAMIG Study Group (2) nach. Sie zeigt, dass

- ◆ ASS-LYS und Sumatriptan signifikant besser wirken als Plazebo,
- ◆ Sumatriptan eine signifikant bessere Response zeigt als ASS-LYS,
- ◆ Sumatriptan zu signifikant mehr UAW führt als ASS-LYS.

Bei dieser randomisierten, doppelblinden, double-dummy Parallelgruppen-Multizent-

erstudie wurden 275 Patienten mit akuten, schweren oder moderaten Migräneanfällen mit oder ohne Aura in 17 Zentren mit 1,8 g ASS-LYS i.v. (n = 119), 6 mg Sumatriptan s.c. (n = 114) oder mit Plazebo (n = 42) behandelt. Die beiden aktiven Substanzen wurden von den Patienten in Bezug auf die Verbesserung der Migräne von schwer beziehungsweise moderat zu mild beziehungsweise nicht mehr vorhanden mit Hilfe der verbalen Rating Scale und der Visual Analogue Scale bewertet. Sowohl Sumatriptan wie auch ASS-LYS erwiesen sich gegenüber Plazebo als hochsignifikant überlegen ($p < 0,0001$) (vgl. *Abbildung*).

Die Responderrate (mindestens 50% Verminderung auf der VAS) war in der Sumatriptan-Gruppe (91,2%) höher als in der ASS-LYS-Gruppe (73,9%) (Plazebo-Gruppe: 28,6%). Nach zwei Stunden waren 43,7 Prozent der Patienten der ASS-LYS-Gruppe, 76,3 Prozent der Sumatriptan-Gruppe und 13,3 Prozent der Plazebo-Gruppe beschwerdefrei. Als sekundäre Zielvariable wurde die Zeit ermittelt, bis zu der die Patienten wieder in der Lage waren zu arbeiten. Auch hier erwiesen sich die beiden Aktivgruppen gegenüber der Plazebogruppe als signifikant überlegen.

Bei den Rezidiven innerhalb von 24 Stunden liess sich zwischen Sumatriptan und ASS-LYS kein Unterschied feststellen.

In Bezug auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen zeigte sich ASS-LYS im Vergleich

sowohl gegenüber Sumatriptan wie auch im Vergleich aller Gruppen als signifikant überlegen ($p < 0,0001$). Total wurden 86 unerwünschte Wirkungen dokumentiert, darunter vor allem Schwachheit und Müdigkeit, gefolgt von Schwindel und Übelkeit. Von Brustschmerzen, typisch für Sumatriptan, wurde viermal in dieser Gruppe und einmal in der Plazebogruppe berichtet.

Unerwünschte Wirkungen, die wahrscheinlich auf das Studienpräparat zurückzuführen waren, traten in der ASS-LYS-Gruppe bei 1,7 Prozent der Patienten auf, in der Sumatriptan-Gruppe bei 14,7 Prozent der Patienten und bei 2,3 Prozent in der Plazebogruppe.

Die Autoren der Studie folgerten aus diesen Resultaten, dass Sumatriptan s.c. und ASS-LYS i.v. für die Behandlung von akuten Migräneanfällen hochwirksame Präparate sind. Sumatriptan ist wirksamer als ASS-LYS, weist aber mehr UAW auf und ist teurer als ASS-LYS. ◆

Literaturreferenzen:

1. Cabane J, Bernard-Fernier M.F.: Douleurs otorhino-laryngologiques chez l'adulte, la Presse Médicale 2001(18);30: 885–891.
2. Diener H.C.: for the ASASUMAMIG Study Group: Efficacy and safety of intravenous acetylsalicylic acid lysinate compared to subcutaneous sumatriptan and parenteral placebo in the acute treatment of migraine. A double-blind, double-dummy, randomized, multicenter, parallel group study, Cephalalgia 1999;19: 581–588.

Facts

- ◆ ASS-LYS ist bei verschiedenen Schmerzzuständen sehr wirksam.
- ◆ ASS-LYS ist bei der Behandlung akuter Migräneanfälle wirksam und weist gegenüber Sumatriptan weniger Nebenwirkungen auf.

Acetylsalicylsäure und trotzdem viel weniger gastroduodenale Beschwerden

Acetylsalicylsäure-Lysinat macht es möglich

Ein seit Jahrzehnten bekanntes Problem der Acetylsalicylsäure (ASS) sind Schleimhautläsionen, die im Gastrointestinaltrakt, besonders im Magen und Duodenum, auf-

treten können und viele Ärzte dazu bewegen, dieses an sich gut wirksame Analgetikum eher zu meiden. Die Verbindung von ASS und der Aminosäure Lysin (LYS) stellt aber

ein Analgetikum dar (ASS-LYS), das die analgetischen Eigenschaften von ASS aufweist und zu viel weniger gastrointestinales Nebenwirkungen führt.

Hemmung der Prostaglandin-synthese

Durch die Hemmung der Prostaglandin-synthese wird bei der Verwendung von Acetylsalicylsäure auch die gastroprotektive Wirkung des Prostaglandins gehemmt. Deshalb treten bei der Verschreibung von Acetylsalicylsäure als Nebenwirkung oft Läsionen der Magen- und Duodenalschleimhaut auf.

ASS-LYS ist etwa 276-mal wasserlöslicher als ASS ohne Verbindung mit der Aminosäure. Das führt zu einer viel schnelleren Magenpassage von ASS-LYS und könnte eine Erklärung für die bei der Verwendung dieses Analgetikums viel weniger häufig auftretenden gastrointestinalen Nebenwirkungen sein.

Studien

Diese verglichen mit ASS viel weniger häufig auftretenden gastrointestinalen Nebenwirkungen von ASS-LYS sind in verschiedenen Studien dokumentiert worden (1–3).

Dreimal geringeres Risiko von Hämorrhagien

Dass ASS-LYS zu einem etwa dreimal geringeren Risiko von Hämorrhagien führt als ASS, konnten Aron et al. nachweisen (1).

Sie ermittelten die Inzidenz von Hämorrhagien mit Hilfe von radioaktiv markierten Erythrozyten bei Ratten, die entweder mit ASS oder mit ASS-LYS gefüttert wurden. Die Resultate zeigten, dass das Risiko von Hämorrhagien in der Gruppe der mit ASS-LYS gefütterten Gruppe etwa dreimal geringer ist als in der ASS-Gruppe. Dieselben Autoren machten Versuche mit gesunden Freiwilligen durch, denen 2 g ASS-LYS verabreicht wurden. Nur bei einem von 28 Probanden konnte eine atrophe Gastritis festgestellt werden.

Bretagne 1984

Bretagne et al. (2) untersuchten in einer dreiarmligen Studie die Auswirkungen von a) Plazebo (PLA) (5 Probanden)
b) Acetylsalicylsäure-Lysinat (ASS-LYS) (7 Probanden)
c) Acetylsalicylsäure (ASS) (7 Probanden) auf die gastroduodenale Schleimhaut von gesunden, freiwilligen Probanden.

Diesen wurden während sieben Tagen täglich 2 g ASS, ASS-LYS oder Plazebo verabreicht.

Die Auswirkungen auf die Schleimhaut wurden endoskopisch eine Stunde nach der ersten Gabe von 500 mg sowie am Schluss der Anwendung nach einer Woche überprüft. Diese wurden im Fundus, im Atrium und im Duodenum gemacht. Die Art der Läsionen (Petechien, Erosionen, Ulzerationen) wurden bestimmt, der Grad der Intensität der Läsionen (Skala von 1 bis 6) sowie die Anzahl der festgestellten Läsionen.

Resultate:

Nach einer Stunde konnten in der Gruppe PLA keine Läsionen festgestellt werden, in der Gruppe ASS-LYS bei 3 und in der Gruppe ASS bei 5 Probanden gastrische Läsionen, jedoch keine duodenalen.

Am Ende der Anwendung wurden bei einem der PLA-Gruppe kleine gastrische Petechien gefunden. 13 der 14 Probanden der beiden Vergleichsgruppen wiesen gastrische Läsionen auf und bei je 3 Probanden beider Vergleichsgruppen wurden duodenale Läsionen gefunden.

Der Intensitätsgrad der Läsionen im Fundus, im Atrium, im Magen insgesamt und im Bereich Magen-Duodenum als Ganzes war in der ASS-Gruppe signifikant höher als in der ASS-LYS-Gruppe. In Bezug auf das Duodenum bestand zwischen den beiden Vergleichsgruppen kein signifikanter Unterschied. Aus den gefundenen Resultaten schliessen die Autoren eine zweimal geringere Gastrotoxizität von ASS-LYS als von ASS.

Keine gastrischen Ulzerationen

Auch Raschka et al. (3) bestätigten die Resultate von Aron et al. und ermittelten bei ASS-LYS weniger Hämorrhagien und gastrointestinale Beschwerden.

Sie verabreichten 100 Patienten mit Kardiopathien, ohne vorherige Hämorrhagien, während vier Wochen nach dem Zufallsprinzip entweder 100 mg ASS oder ASS-LYS. Die Patienten wurden aufgefordert, ein Patiententagebuch zu führen. Nach vier Wochen wurde ein Hämagglutinationstest durchgeführt und die Tagebücher ausgewertet. Von 66 Patienten lagen am Schluss der Studie der Hämagglutinationstest und ein auswertbares Tagebuch vor.

Der Hämagglutinationstest war bei 1 Patient von 34 in der ASS-LYS-Gruppe positiv und bei sechs von 32 in der ASS-Gruppe ($p < 0,044$).

Signifikant mehr Patienten ($p < 0,017$) in der ASS-Gruppe beklagten sich über Beschwerden im Gastrointestinaltrakt, als dies in der ASS-LYS-Gruppe der Fall war.

Im Gegensatz zu Bretagne et al. fand dieses Forscherteam in der Gruppe ASS-LYS keine Fälle von gastrischen Ulzerationen.

Diese Studie zeigt, dass ASS-LYS zu weniger Hämorrhagien und gastrointestinalen Beschwerden führt als ASS. ◆

Literaturreferenzen:

1. Aron et al.: Prévention des accidents digestifs provoqués par aspirine, *Med Chir Dig*, 1981; 5: 48–57.
2. Bretagne J.-F. et al.: Aspirine et toxicité gastroduodénale, *Gastroenterol Clin Biol* 1984; 8: 28–32.
3. Raschka C. et al.: Risque d'hémorragies digestives après administration orale d'acétylsalicylate de D,L-lysine et d'acide acétylsalicylique, *Thérapie* 2004(5); 59: 566–568.
2. Raschka C., Koch H.J.: Etude pharmacocinétique après administration orale et intraveineuse d'acétylsalicylate de DL-lysine et administration orale d'acide acétylsalicylique chez des volontaires sains, *Thérapie* 2001; 56: 669–674.

Facts

- ◆ ASS-LYS weist eine viel schnellere Magenpassage als ASS auf.
- ◆ ASS-LYS bewirkt weniger Hämorrhagien als ASS.
- ◆ ASS-LYS führt zu doppelt bis dreimal weniger und viel weniger ausgeprägten gastrointestinalen Störungen als ASS.