

# Diflunisal

**Synonyma:**

2,4-Difluor-4-hydroxy-3-biphenylcarbonsäure ; 5-(2,4-Difluorphenyl)-salizylsäure

**Chemische Formel:****Beschaffenheit:**

stabiles, weißes kristallines Pulver, das in neutralen oder sauren wäßrigen Lösungen kaum, in verdünnten alkalischen Lösungen dagegen gut löslich (organische Säure) wie auch in den meisten organischen Lösungsmitteln (Ethanol, Methanol, Azeton etc.);  $pK_a = 3-4$ ; Molekulargewicht 250,20; Schmelzpunkt 211,5-212,5.

**Vorkommen:**

*Handelsname:* Fluniget®

*Hersteller:* MSD Pharma und Frosst Pharma, Abteilungen der MSD Sharpe & Dohme GmbH, 8000 München 83

*Darreichungsformen:* Filmtabletten zu 500 mg, O.P. mit 20, 50, 100 Stück und A. P.

*Empfohlene Dosierung:* 2-3 mal 500 mg/d; maximale Tagesdosis 1500 mg; bei eingeschränkter Nierenfunktion entsprechende Reduktion der Dosis.

*Indikation:* Schmerzen bei entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen; Lumbago, traumatisch bedingte Schmerzen und Schwellungen sowie nach operativen und zahnärztlichen-chirurgischen Eingriffen.

*Gegenanzeigen:* Überempfindlichkeit gegenüber D., Salizylate und andere nicht-steroidale Antirheumatika (Auslösung akuter Asthmaanfälle); Magen-Darm-Ulcera und -Blutungen; Schwangerschaft, Stillzeit, Kinder.

**Wirkungscharakter:**

1981 neu eingeführtes, stark analgetisch und antiphlogistisch und nur wenig antipyretisch wirkendes Derivat der Salizylsäure, das sich durch Desazetylierung und Einführung einer Difluorphenylgruppe von der ASS unterscheidet und deshalb eine längere Wirkungsdauer, bessere Verträglichkeit und höhere Wirksamkeit besitzt. Als Wirkungsmechanismus wird vermutet 1. Hemmung der Prostaglandin-Biosynthese durch reversible Blockierung der Cyclooxygenase, 2. Abfangen von Sauerstoffradikalen, die bei der Arachidonsäurekaskade entstehen. Die Hemmung der Bradykininbildung ist vermutlich nur von geringer Bedeutung. Die Thrombozytenaggregation wird 20–30 mal schwächer als durch ASS und reversibel gehemmt, so daß in therapeutischen Dosen die Plättchenfunktion nur gering beeinflußt wird. Ferner wirkt D. stark urikosurisch.

*Interferenzen:* Die Wirkung von Cumarinen wird verstärkt; bei Antidiabetika besteht kein Einfluß auf die Blutzuckersenkung. Die Wirkung von Gichtmitteln (Probenecid, Sulfinpyrazon) und die von Spironolaktone kann vermindert, die Toxizität von Methotrexat erhöht werden. Durch Aluminium-Hydroxid-Antazida-

da wird die Resorption von D. um bis zu 40 %, durch gleichzeitige Gabe von ASS der Plasmaspiegel von D. um 15 % gesenkt; umgekehrt erhöht D. den Plasmaspiegel von Indometacin um 30-35 %. Die Wirkung von Thiaziddiuretika wird abgeschwächt.

*Stoffwechselverhalten:*

Aufnahme: relativ langsame und in therapeutischer Dosis fast vollständige Resorption; maximale Plasmaspiegel (bei 500 mg 90 Mikrogramm/ml) werden nach 2-3 Stunden erreicht; eine Kumulation tritt nicht auf. Die Plasmaproteinbindung beträgt über 98 %.

*Metabolismus:*

D. wird nicht zu Salizylsäure metabolisiert, sondern nur an Glukuronsäure konjugiert (nicht an Glycin wie die anderen Salizylate). Die Fluoratome sind chemisch inert und metabolisch stabil.

*Ausscheidung:*

zu 95 % renal, davon 84 % als Konjugate und zu 2 % unverändert; die Plasmahalbwertszeit beträgt (konzentrationsabhängig) 9-12 Stunden; bei einer Kreatininclearance von 10 % steigt sie auf etwa 50 Stunden.

*Toxizität:*

akute Toxizität: LD<sub>50</sub> mit 300 mg/kg KG bei der Ratte etwas höher als bei ASS.

Die chronische Toxizität entspricht der von ASS.

Einige Intoxikationen beim Menschen mit 3,5-29 g als Einzeldosis wurden bekannt: Bei einer 20jährigen Frau wurden nach ca. 7,5 g keine klinischen Symptome festgestellt; bei einem 40jährigen Alkoholiker führten 6,25 g zu keiner Veränderung der Serumenzymwerte; bei einer 40jährigen Frau kam es nach 29 g D. zusammen mit einer unbekannt Menge Pseudoephedrin HCl zu verschwommenem Sehen, Schwindel, Schläfrigkeit und Benommenheit; sie erholte sich spontan. Todesfälle durch Überdosierung von D. wurden nicht berichtet.

**Symptome:**

*Gastrointestinal:* Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen; Magen-Darm-Ulcera und -Blutungen.

*ZNS:* Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Hypothermie, Ohrensausen.

*Herzkreislaufsystem:* Tremor mit Tachykardie.

*Blutbild:* Thrombozytopenie

*Haut:* Pruritus, Exanthem; evtl. Erythema multiforme einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom.

**Nachweis:**

Dünnschichtchromatographie (qualitativ), Gaschromatographie (quantitativ)

**Therapie:**

primäre Giftentfernung durch Magenspülung; Gabe von Medizinalkohle und Glaubersalz; evtl. Aluminiumhydroxid-Antazida; Nierenschutz durch Alkalisieren mit Bikarbonat. Hämodialyse ist wegen der hohen Proteinbindung nicht sinnvoll.

**Literatur:**

BELALMOOD, M. et al.: Failure of alkaline diuresis to enhance diflunisal elimination. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 10 (1980)162-165

TEMPERO, K. F. et al.: Diflunisal: Chemistry, Toxicology Experimental and Human Pharmacology. *Roy. Soc. Med., Internat. Cong. Symp., Series Number 6* (1979) 1-20

UPADHYAY, H. P. et al.: Diflunisal (Dolobid) overdose. *B. Med. J.* 2 (1978) 640

WAHLIN-BOLL, E. et. al.: High-Pressure Liquid Chromatographie Determination of Acetylsalicylic Acid, Salicylic Acid, Diflunisal, Indomethacin, Indoprofen and Indobufen. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 20 (1981) 375-378