

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, 2260 AK Leidschendam, tel. 070-209260 tst. 2337

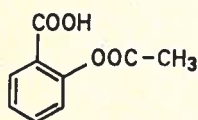
Jaargang 14, nr 3

29 februari 1980

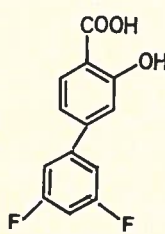
DIFLUNISAL-BETER DAN

ACETYLSALICYLZUUR?

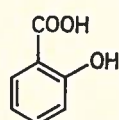
Na de ontwikkeling van antiflogistische analgetica uit de proprionzuur- en arylazijnzurreeks valt weer een toenemende belangstelling waar te nemen voor de salicylzuurderivaten. Eén van deze derivaten is diflunisal (Dolocid®) een difluoro-fenyl derivaat van salicylzuur. Diflunisal is het resultaat van een onderzoek van meer dan 500 salicylaten, waarbij men hoopte een stof te vinden die ten minste even werkzaam is als acetylsalicylzuur, een langer aanhoudende werking heeft, maar minder schadelijk is voor het maagdarmkanaal¹.



acetylsalicyl-
zuur



diflunisal



salicylzuur

In het dierexperiment heeft diflunisal analgetische, antiflogistische en antipyretische eigenschappen^{1 2}. De werking van diflunisal wordt, evenals die van acetylsalicylzuur, toegeschreven aan remming van de prostaglandinesynthese maar deze remming komt op een andere wijze tot stand³. Aangezien diflunisal een derivaat is van salicylzuur, is invloed op de plaatjesaggregatie niet uitgesloten⁴. Voorts heeft het in de gebruikelijke dosis

(500-750 mg/dag) een uricosurische werking⁵.

Diflunisal wordt goed, maar vrij langzaam geresorbeerd; 2-3 uur na inname worden maximale bloedspiegels bereikt. De resorptie kan door voedsel in de maag nog enigszins worden vertraagd. De halfwaardetijd varieert, afhankelijk van de dosis, van 7-11 uur, waardoor de stof slechts tweemaal daags hoeft te worden toegediend.

In tegenstelling tot acetylsalicylzuur vindt geen omzetting plaats in salicylzuur. Diflunisal wordt voor verreweg het grootste deel geconjugeerd en vervolgens met de urine uitgescheiden⁵.

EFFECT VAN DIFLUNISAL

Bij patiënten met arthrosis deformans heeft 500-750 mg diflunisal dezelfde resultaten gegeven als 2000-3000 mg acetylsalicylzuur per dag^{6 7}; een ander onderzoek heeft tot de conclusie geleid dat het effectiever is dan een dagdosis van 800-1200 mg ibuprofen (Brufen®)⁶.

Over de toepassing bij reumatoide arthrititis zijn nog geen gegevens beschikbaar.

Bij verschillende kortdurende pijnlijke aandoeningen (voornamelijk verrekkingen en verstuikingen) blijkt 500-1000 mg diflunisal ten minste even effectief als 2400 mg acetylsalicylzuur, resp. 400 mg oxyfenbutazon (Tanderil®) per dag^{8 9}; de werking

houdt langer aan, ook zijn minder maag-darmklachten geuit dan bij het gebruik van acetylsalicylzuur⁸.

Na diverse orthopedische operaties heeft 750 mg diflunisal evengoede resultaten gegeven als 600 mg glafenine (Glifanan®) per dag¹⁰; na meniscectomie is het in doses van 750-1000 mg per dag even werkzaam bevonden als oxyfenbutazon¹¹. Bij patiënten die een tandheelkundige operatie hadden ondergaan heeft een eenmalige dosis van 500 mg diflunisal een groter pijnstillend effect gehad dan placebo¹⁰.

BIJWERKINGEN

Diflunisal wordt meestal goed verdragen. De bijwerkingen betreffen doorgaans het maagdarmkanaal: maagpijn, zuurbranden, diarree en braken kunnen optreden. Ook zijn duizeligheid, slaperigheid en hoofdpijn vermeld. Ten opzichte van salicylaten kan kruisovergevoeligheid bestaan.

Tijdens de toepassing van diflunisal is het occult bloedverlies met de faeces gering en minder dan met acetylsalicylzuur; gelijktijdig gebruik van alcohol doet dit bloedverlies niet duidelijk toenemen. Deze gegevens hebben echter alleen betrekking op kortdurend gebruik van diflunisal¹². Bij enkele patiënten zijn maagdarmulcera en -bloedingen voorgekomen^{13 14 15}, bij één patiënt is tijdens het gebruik van diflunisal een geperforeerd, acuut ulcus duodeni opgetreden¹⁶. Waarschijnlijk werkt diflunisal minder rechtstreeks etsend op het maagdarmslijmvlies dan acetylsalicylzuur, maar heeft het wel een aan de antiflogistische werking gekoppeld ulcerogeen effect op maag en darm.

Verder zijn pruritus, urticaria, erythema morbilliforme, hyperhidrosis en irritatie van het slijmvlies van mond en/of tong vermeld. Ook zijn enkele gevallen van erythema exsudativum multiforme (waaronder het Stevens-Johnsonsyndroom) in verband gebracht met het gebruik van diflunisal^{17 18}. Bij één patiënt is tijdens de toepassing van diflunisal cholestatische icterus opgetreden¹⁹.

INTERACTIES

Er zijn weinig interacties met diflunisal bekend. Aluminiumhydroxide-sus-

pensie vermindert de resorptie van diflunisal met ongeveer 40%²⁰.

CONTRAINDICATIES, RESTRICTIES

Het gebruik van diflunisal is gecontraïndiceerd bij patiënten die voor deze stof of voor salicylaten overgevoelig zijn, alsook bij patiënten die tijdens het gebruik van salicylaten of andere antiflogistische analgetica astma-aanvallen hebben gehad.

De toepassing van diflunisal is voorts gecontraïndiceerd bij patiënten met maagdarmulcera en/of -bloedingen. Bij patiënten die vroeger een maagdarmulcus en/of -bloeding hebben gehad is terughoudendheid vereist. Ook is dit het geval bij patiënten die met cumarine-anticoagulantia worden behandeld omdat niet is uitgesloten dat het effect van deze laatste wordt versterkt. Bovendien bestaat door de ulcerogene werking van diflunisal een verhoogd risico van ernstige maagdarmlbloedingen. Bij nierfunctiestoornissen kan de halfwaardetijd van diflunisal, afhankelijk van de ernst van de stoornis, sterk (6-14 maal) toenemen. Om cumulatie te voorkómen is dosisverlaging of verlenging van het doseringsinterval noodzakelijk. Bij ernstige nierfunctiestoornissen dient diflunisal niet te worden toegepast^{21 22}.

Gegevens over een mogelijk nadelige werking op de zwangerschap en de foetus ontbreken. Diflunisal wordt in de moedermelk uitgescheiden en dient tijdens de lactatie niet te worden toegepast.

Over de werking en bijwerkingen bij kinderen zijn onvoldoende gegevens voorhanden.

OVERDOSERING

Een patiënt die 116 tabletten diflunisal had ingenomen is hersteld na enkele uren bewusteloos te zijn geweest²³.

TOEDIENING EN DOSERING

De begindosis is twee tabletten (à 250 mg). Bij kortdurende pijn worden daarna naar behoefte een- of tweemaal daags één of twee tabletten ingenomen.

Bij chronische pijn is de dosering meestal tweemaal daags één tablet met als maximum 750 mg per dag.

CONCLUSIE

Diflunisal is een analgeticum dat bruikbaar is bij verschillende pijnlijke aandoeningen. Dit zijn: arthrosis deformans, verstuikingen en verrekkingen, en pijn na orthopedische en tandheelkundige operaties. Tot nu toe is het vergeleken met onder meer acetylsalicylzuur, glafenine, oxyfenbutazon en ibuprofen. In de geadviseerde dosering is het ongeveer even werkzaam als acetylsalicylzuur, de werking houdt langer aan en geeft minder vaak aanleiding tot maagdarmlachten. Toch zijn de laatste tijd enkele ernstige bijwerkingen vermeld

zoals maagdarmbloedingen.

De contra-indicaties komen overeen met die van acetylsalicylzuur (maagdarmlucera en/of -bloedingen en overgevoeligheid voor acetylsalicylzuur of andere salicylaten).

Het gebruik van diflunisal bij ernstige nierfunctiestoornissen moet worden ontraden.

Of diflunisal inderdaad beter is dan acetylsalicylzuur zal in de loop der tijd uit de praktijk moeten blijken. Het melden van vermoede bijwerkingen aan het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen kan hiertoe een belangrijke bijdrage leveren.

Literatuur

1. Hannah, J. et al. Br. J. clin. Pharmac. 4 (1977) 7-13
Discovery of diflunisal.
2. Stone, C.A. et al. Br. J. clin. Pharmac. 4 (1977) 19-29
Pharmacology and toxicology of diflunisal.
3. Majerus, Ph.W. & N. Stanford Br. J. clin. Pharmac. 4 (1977) 15-18
Comparitive effects of aspirin and diflunisal on prostaglandin synthetase from human platelets and sheep seminal vesicles.
4. Smit Sibenga, C.Th. Br. J. clin. Pharmac. 4 (1977) 37-38
Effect of diflunisal on platelet function and blood coagulation.
5. Tempero, K.F. et al. Br. J. clin. Pharmac. 4 (1977) 31-36
Diflunisal: a review of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, drug interactions, and special tolerability studies in humans.
6. Andrew, A. et al. Br. J. clin. Pharmac. 4 (1977) 45-52
Diflunisal: six-month experience in osteoarthritis.
7. Gross, D. et al. Schweiz. med. Wschr. 110 (1980) 163-166
Diflunisal in der Behandlung von Koxarthrose und Gonarthrose.
8. Huskisson, E.C. Practitioner 223 (1979) 415-418
Diflunisal, a new analgesic.
9. Barrau, J. Clin. Ther. 1/suppl. A (1978) 43-48
Double-blind comparison of the efficacy and tolerance of diflunisal and oxyphenbutazone in the treatment of strains and sprains.
10. Winzum van, C. & B. Rodda Br. J. clin. Pharmac. 4 (1977) 39-43
Diflunisal, efficacy in postoperative pain.
11. Honig, W.J. Schweiz. med. Wschr. 108 (1978) 832-837
Behandlung mit Diflunisal nach orthopädischen Operationen.
12. Schepper de, P.J. et al. Clin. Pharm. Ther. 23 (1978) 669-676
Gastrointestinal blood loss after diflunisal and after aspirin: effect of ethanol.
13. Scott, B. Brit. med. J. 1 (1979) 489
Bleeding massive gastric ulcer on diflunisal (Dolobid).
14. Mason, A.M. Brit. med. J. 1 (1979) 888
Bleeding massive gastric ulcer on diflunisal (Dolobid).
15. Admani, A.K. & D.M.N.F. Khaleque Lancet I (1979) 1247
Gastrointestinal haemorrhage associated with diflunisal.
16. Talbot, R. & H. Rees Brit. med. J. 2 (1978) 1229
Perforated duodenal ulcer on diflunisal (Dolobid).
17. Committee on safety of medicines 4 (1979), London
Current problems: diflunisal (Dolobid) and Stevens-Johnson syndrome.
18. Hunter, J.A. et al. Brit. med. J. 2 (1978) 1088
Diflunisal and Stevens-Johnson syndrome.
19. Warren, J.S. Brit. med. J. 2 (1978) 736-737
Diflunisal-induced cholestatic jaundice.

20. Verbeeck, R. et al. Br. J. clin. Pharmac. 7 (1979) 519-522
Effect of aluminum hydroxide on diflunisal absorption.
21. Verbeeck, R. et al. Br. J. clin. Pharmac. 7 (1979) 273-282
Biotransformation of diflunisal and renal excretion of its glucuronides in renal insufficiency.
22. Schepper de, P.J. et al. Proceedings of the BPS, 13th-15th July 1977, 645-646
Pharmacokinetics of diflunisal elimination in patients with renal insufficiency.
23. Upadhyay, H.P. & S.K. Gupta Brit. med. J. 2 (1978) 640
Diflunisal (Dolobid) overdose.

Geneesmiddelenbulletin

Redactieraad:

Prof. Dr. I.L. Bonta, Rotterdam	Dr. A.J. Dunning, Amsterdam	Dr. H. Mattie, Leiden
Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam	S. Flikweert, Nijkerk	Dr. A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Dr. J. Bijlmer, Deventer	Dr. H.A. van Geuns, Leidschendam	Dr. J.P. Nater, Groningen
Dr. E. van der Does, Rotterdam	Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen	Dr. P. Siderius, Leidschendam
	Dr. W. de Jong, Utrecht	Dr. C.A. Teijgeler, Leidschendam
	Dr. J.F.F. Lekkerkerker, Enschede	R.W. Zaadnoordijk, Warmond

Redactiecommissie: Mw Th.J. Bouwman, Dr. E. van der Does, Dr. M.N.G. Dukes, Prof. Dr. T. Huizinga, Mw H.H. Kortland-Brinkman

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Verschijnt eenmaal per veertien dagen
Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne