



## Dexibuprofen – ein Portrait

Andrea Gažová Doc. PharmD, PhD, Ján Kyselovič PharmD, PhD and Eva Koscova MD, PhD, MBA

Dexibuprofen, das pharmakologisch wirksame Enantiomer von Ibuprofen, zeigt eine gute Wirksamkeit sowohl bei akuten als auch bei chronischen Schmerzen. Die Übersicht fasst die Studienergebnisse zusammen, die Dexibuprofen als wirksame und sichere Alternative im Vergleich zu Ibuprofen und anderen COX-Hemmern bestätigen.

**D**exibuprofen, das wirksame S(+)-Enantiomer von Ibuprofen, ist das einzige Enantiomer von Ibuprofen mit therapeutischer Wirksamkeit. Die kürzlich erfolgte Markteinführung in vier weiteren europäischen Ländern ist Anlass, die Vorteile und Besonderheiten dieses modernen COX-Hemmers genauer zu betrachten.

### Dexibuprofen: zugelassen als COX-Hemmer in 23 Ländern

Stereoisomere sind Moleküle mit der gleichen Summenformel und Molekülmasse, die sich aber in der dreidimensionalen Ausrichtung ihrer Atome im Raum unterscheiden. Verhalten sich die Stereoisomere wie Bild und Spiegelbild, werden sie Enantiomere genannt. Dexibuprofen ist das wirksame S(+)-Enantiomer von Ibuprofen und das einzige pharmakologisch wirksame Enantiomer des racemischen

Ibuprofens. Durch fraktionierende Kristallisation, ein innovatives Herstellungsverfahren, entsteht das reine, kristalline Dexibuprofen aus der racemischen Mischung [1]. Es unterscheidet sich vom Racemat in verschiedenen seiner physikochemischen Eigenschaften und wurde als neue chemische Einheit mit einem separaten ATC-Code eingestuft [2]. Als OTC-Präparat ist Dexibuprofen für die kurzfristige Behandlung von leichten bis mittelstarken akuten Schmerzen und Entzündungen bei Erwachsenen indiziert (z. B. Schmerzen des Bewegungsapparats, Rückenschmerzen, Zahnschmerzen, Schmerzen nach Zahnextraktion, Menstruationsschmerzen, Kopfschmerzen, Schmerzen bei Erkältungen und Grippe).

Es ist weltweit in 23 Ländern zugelassen. Die Markteinführungen in Italien im April 2020, in Tschechien

Tab. 1. Pharmakokinetische Eigenschaften der Ibuprofen-Enantiomere (nach Evans et al. 2001 [3])

	Allgemeine Eigenschaften	Pharmakokinetische Daten der Enantiomere
<b>Absorption</b>	Schnelle und umfangreiche Absorption; mäßig von gleichzeitiger Nahrungsaufnahme beeinflusst.	Die Bioverfügbarkeit beider Enantiomere beträgt etwa 100 %; die Absorptionshalbwertszeit beträgt etwa 30 Minuten bei üblichen Darreichungsformen.
<b>Verteilung</b>	Die Enantiomere verteilen sich extravaskulär, weisen jedoch aufgrund der starken Plasmaalbuminbindung geringe Verteilungsvolumina auf. Langsame Verteilung in und aus der Synovialflüssigkeit und dem Liquor, teilweise aufgrund der starken Plasmaproteinbindung.	Beide Enantiomere haben ein Verteilungsvolumen von etwa 10 bis 12 l. Die im Plasma ungebundene Fraktion beträgt 0,008 für S(+)-Ibuprofen und 0,004 für R(-)-Ibuprofen.
<b>Clearance</b>	Hauptsächlich hepatische Clearance. Geringe hepatische Extraktionsrate und eine im Vergleich zur Leberdurchblutung geringe Clearance.	Die Plasma-Clearance beträgt zwischen 50 und 150 ml/min für beide Enantiomere.
<b>Elimination</b>	Die Metaboliten werden überwiegend durch die Nieren eliminiert (90 %), der Rest wird in der Galle eliminiert.	Fast ausschließlich metabolisch, durch Glucuronidierung und Oxidation. Nur das R(-)-Enantiomer unterliegt einer metabolischen chiralen Inversion und Inkorporation in Triglyceride.
<b>Halbwertszeit</b>	Kurze Halbwertszeit (3- bis 4-mal tägliche Gabe erforderlich).	Beide Enantiomere haben eine Halbwertszeit von 2 Std. bei gesunden Erwachsenen. In manchen Studien zeigte das R(-)-Enantiomer eine kürzere Halbwertszeit als S(+)-Ibuprofen.

Evid Self Med 2021;1:210325 | <https://doi.org/10.52778/efsm.21.0325>

**Affiliation/Korrespondenz:** Andrea Gažová, Doc. PharmD, PhD, Institute of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Comenius University in Bratislava, Spitalska 24, 81372 Bratislava, Slovakia (aandreagazova@gmail.com);

Jan Kyselovic, PharmD, PhD, Clinical Research Unit, 5th Department of Internal Medicine Faculty of Medicine, Comenius University, University Hospital Bratislava – Ruzinov, Ruzinovska 6, 826 06 Bratislava, Slovakia (kyselovic@uniba.sk);

Eva Koscova MD, PhD, MBA, Consumer Healthcare Medical Affairs, Sanofi-Aventis Pharma Slovakia s.r.o, Einsteinova 24, 851 01 Bratislava, Slovakia (eva.koscova@sanofi.com)

und der Slowakei im November 2020 und in Ungarn im April 2021 sind Anlass dafür, die besonderen Eigenschaften von Dexibuprofen genauer zu betrachten.

### Pharmakokinetik

Bei den pharmakokinetischen Merkmalen der Enantiomere von Ibuprofen gibt es viele Ähnlichkeiten und einige wichtige Unterschiede (s. **Tab. 1**).

Der auffälligste Unterschied zwischen den beiden Enantiomeren besteht bei ihrer Metabolisierung. R(-)-Ibuprofen bildet im Gegensatz zu S(+)-Ibuprofen einen Thioester mit Coenzym A. Dieses Zwischenprodukt führt zur Bildung von Hybridtriglyceriden. S(+)-Ibuprofen scheint nicht von dieser ungewöhnlichen Stoffwechselreaktion betroffen zu sein, weshalb S(+)-Ibuprofen als metabolisch „sauberer“ als racemisches Ibuprofen angesehen wird [3].

Durchschnittlich 50–60 % des R(-)-Anteils durchlaufen eine metabolische Inversion und werden zu S(+)-Ibuprofen. Klinische Studien deuten auf eine Äquivalenzdosis von 0,5 : 1 [1].

In einer randomisierten Doppelblindstudie wurde die Wirksamkeit von Dexibuprofen bei akuten Schmerzen nach Zahnextraktion untersucht (n = 176) [4]. Eine Einzeldosis Dexibuprofen (200 mg bzw. 400 mg) wurde mit einer Einzeldosis Ibuprofen (400 mg) verglichen. Nach einer Stunde zeigte Dexibuprofen (200 mg, 400 mg) eine signifikant bessere analgetische Wirkung als Ibuprofen 400 mg oder Placebo. Selbst drei Stunden nach einer Einzeldosis von 200 mg war Dexibuprofen noch signifikant stärker wirksam als Ibuprofen, was das Dosisverhältnis von 0,5 : 1 bestätigte.

Bei älteren Patienten sind keine besonderen Dosismodifikationen erforderlich. Aufgrund der erhöhten Anfälligkeit für unerwünschte gastrointestinale Wirkungen sind bei älteren Patienten jedoch im Einzelfall Dosisreduktion und -beurteilung zu beachten. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nieren- oder Leberfunktionsstörung ist eine Dosisreduktion erforderlich. Da im Zusammenhang mit einer COX-Hemmung Flüssigkeitsretention und Ödeme berichtet werden, sind bei Patienten mit einer Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte eine adäquate Überwachung und Beratung erforderlich. Die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgeführten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind ähnlich wie die von racemischem Ibuprofen [5].

### Wirkung und Verträglichkeit

Während das R(-)-Ibuprofen-Enantiomer keine COX-Hemmung zeigt, ist das S(+)-Enantiomer in der Lage, Cyclooxygenase (COX) 1 und 2 in klinisch relevanten Konzentrationen zu hemmen. Die beiden Enantiomere von Ibuprofen unterscheiden sich daher in Bezug auf ihre pharmakologischen Eigenschaften [3].

In drei Post-Marketing-Studien (n = 7.133) war Dexibuprofen in halber Dosierung des Racemats mindestens äquieffektiv

wie Ibuprofen. Dexibuprofen zeigte gegenüber Diclofenac bei 75 % der täglichen Maximaldosis eine vergleichbare Analgesie wie Diclofenac bei 100% der täglichen Maximaldosis, während unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Dexibuprofen seltener beobachtet wurden [6].

In einer Meta-Analyse von fünf randomisierten klinischen Studien (n = 1.330) wurde die Prävalenz von Nebenwirkungen im Vergleich von Ibuprofen zu Dexibuprofen nach 21 Tagen Behandlung untersucht. Die Dosierungen variierten bei Dexibuprofen zwischen 600 und 1200 mg, bei racemischem Ibuprofen von 1200 bis 2400 mg. In der Dexibuprofen-Gruppe traten signifikant weniger Nebenwirkungen auf: Dexibuprofen 15,66%, racemisches Ibuprofen 20,41 (p < 0,05). Auch ZNS- Nebenwirkungen waren mit 2,54 % vs. 4,63 % (p < 0,05) signifikant seltener. Der Autor der Übersichtsarbeit bewertete Dexibuprofen als modernen COX-Hemmer, der die hohe Wirksamkeit von Diclofenac und die gute Verträglichkeit von Ibuprofen kombiniert [6].

In einer beobachterblinden, multizentrischen Nicht-Unterlegenheitsstudie unter Einschluss von 489 Patienten mit schmerzhafter Hüft- oder Kniearthrose wurden in der Dexibuprofen-Gruppe bei 8 Patienten (3,3 %) und in der Ibuprofen-Gruppe bei 19 Patienten (7,8 %) unerwünschte gastrointestinale Arzneimittelwirkungen berichtet. Auch alle weiteren Auswertungen der sekundären Verträglichkeitsparameter ergaben unter diesen Therapiebedingungen für Dexibuprofen ein signifikant besseres Sicherheitsprofil als für Ibuprofen [7]. Um die gastralen Nebenwirkungen nach oraler Gabe von Dexibuprofen noch weiter zu senken, zielt die laufende Forschung auf eine Erhöhung der Wasserlöslichkeit von Dexibuprofen, um höhere Plasmaspiegel zu erreichen [8].

### Zusammenfassung

Dexibuprofen ist das einzige pharmakologisch wirksame Enantiomer des racemischen Ibuprofens.

Nach oraler Gabe wird Dexibuprofen innerhalb von etwa 30 Minuten absorbiert. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme verursacht nur eine minimale Reduktion der Absorption; daher kann Dexibuprofen mit oder nach dem Essen eingenommen werden, was generell empfohlen wird, um Nebenwirkungen am Magen zu vermeiden [4].

Bei einem Dosisverhältnis von 0,5 : 1 (Dexibuprofen versus racemisches Ibuprofen) wurde eine mindestens gleichwertige Wirksamkeit in Modellen von akuten leichten bis schweren somatischen und viszeralen Schmerzen nachgewiesen.

Die empfohlene Tagesdosis beträgt bis zu 600 mg Dexibuprofen pro Tag, aufgeteilt in drei Einzeldosen von je 200 mg. Aufgrund der geringeren Dosierung kann die Belastung der Nieren bei der Elimination reduziert werden. Es erfolgt keine Anreicherung im Fettgewebe und mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch zusätzliche Metaboliten wie Thioester werden vermieden. Es gibt keine individuell unterschiedliche fraktionierte Inversion, wodurch eine zuverlässigere Dosierungsempfehlung möglich ist.

Dexibuprofen ist ein moderner COX-Hemmer, der durch fraktionierende Kristallisation – ein technologisch innovatives Verfahren – aus racemischem Ibuprofen gewonnen wird. Die Ergebnisse klinischer Studien bestätigten seine Wirksamkeit und die Sicherheit seiner Anwendung im Vergleich zu Ibuprofen, Diclofenac oder Celecoxib bei einer ähnlichen oder sogar geringeren Inzidenz von Nebenwirkungen bei Patienten, die hauptsächlich unter chronischen Schmerzen litten.

### Fazit

Dexibuprofen ist eine geeignete analgetische Option für Patienten mit akuten oder chronischen Schmerzen. Es kombiniert die hohe Wirksamkeit von Diclofenac und die gute Verträglichkeit von racemischem Ibuprofen.

Dexibuprofen zeigte eine vergleichbare Wirksamkeit wie Ibuprofen, Diclofenac oder Celecoxib bei einer ähnlichen oder sogar günstigeren gastrointestinalen Verträglichkeit.

### Literatur

1. Kähler S, et al. Dexibuprofen: pharmacology, therapeutic uses and safety. *Inflammopharmacology* 2003;11(4–6):371–383.
2. Trung TQ, Kim JM, Kim KH. Preparative method of R(-)-ibuprofen by diastereomer crystallization. *Arch Pharm Res* 2006;29:108–111. <https://doi.org/10.1007/BF02977477>.
3. Evans AM. Comparative pharmacology of S(+)-ibuprofen and (RS)-ibuprofen. *Clin Rheumatol* 2001; 20(Suppl 1):9–14.
4. Dionne RA, McCullagh L. Enhanced analgesia and suppression of plasma  $\beta$ -endorphin by the S(+)-isomer of ibuprofen. *Clin Pharmacol Ther.* 1998;63:694–701.
5. Summary of Product Characteristics (SmPC) Ibolex, 07/2021.
6. Phleps W. Overview on clinical data of dexibuprofen. *Clinical Rheumatology* [online]. 2001;20(Suppl. 1):S15–S21. doi:10.1007/BF03342663.
7. Zamani O, Böttcher E, Rieger JD, Mitterhuber J, et al. Comparison of safety, efficacy and tolerability of dexibuprofen and ibuprofen in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee. *Wien Klin Wochenschr.* 2014;126(11–12):368–75. doi: 10.1007/s00508-014-0544-2.
8. Gliszczynska A, Sánchez-López E. Dexibuprofen therapeutic advances: Prodrugs and nanotechnological formulations. *Pharmaceutics.* 2021;13(3):414. doi: 10.3390/pharmaceutics13030414.

Interessenkonflikt: Die Autoren A. Gažová und J. Kyselovič geben keinen Interessenkonflikt an. E. Koscova ist Angestellte von Sanofi.

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

### Informationen zum Manuskript

Eingereicht am: 22.06.2021

Angenommen am: 27.09.2021

Veröffentlicht am: 29.10.2021