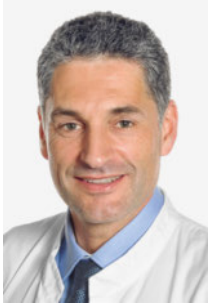
Stellenwert in der Schmerztherapie

Metamizol: Nutzen und Risiken im Vergleich zu Paracetamol und NSAR

Prof. Dr. med. Manuel Haschke[a,b*], Prof. Dr. med. Matthias E. Liechti[c*]

[a] Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Departement Allgemeine Innere Medizin, Inselspital, Universitätsspital Bern; [b] Institut für Pharmakologie, Universität Bern; [c] Abteilung für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Departement Innere Medizin, Universitätsspital Basel
* Die beiden Autoren haben zu gleichen Teilen zum Artikel beigetragen.

In der Schweiz stehen nichtsteroidale Antirheumatika, Paracetamol und Metamizol (Novaminsulfon, Dipyrone) als nichtopioide Schmerzmittel zur Verfügung. Die Sicherheit von Metamizol ist insbesondere wegen der Gefahr einer Agranulozytose seit vielen Jahren Gegenstand kontroverser Diskussionen. Mehrere in den letzten zwei Jahren veröffentlichte Arbeiten ermöglichen nun eine bessere Beurteilung von Nutzen und Risiko sowie die Ableitung von Empfehlungen für die Praxis.



Manuel Haschke

Matthias E. Liechti

Hintergrund

Metamizol ist ein Nichtopioid-Analgetikum. In Lateinamerika, Asien, Afrika und vielen europäischen Ländern ist Metamizol rezeptpflichtig und zum Teil auch ohne Rezept erhältlich [1, 2]. In den USA, Grossbritannien, Frankreich, Dänemark, Schweden und Norwegen hingegen wurde es wegen des Agranulozytoserisikos nicht zugelassen oder vom Markt zurückgezogen [1, 3, 4]. Die Verwendung von Metamizol ist stark zunehmend [5–7]. In Deutschland ist es das am meisten verwendete Analgetikum in Pflegeheimen [8].

Metamizol ist in der Schweiz indiziert bei starken Schmerzen und hohem Fieber, die auf andere Massnahmen nicht ansprechen [9]. In der Praxis werden Paracetamol, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und Metamizol bei ähnlichen Indikationen eingesetzt, zum Beispiel bei postoperativen Schmerzen. Sie zeigen aber relevante Unterschiede in ihrem Wirkprofil und ihren unerwünschten Wirkungen.

Das Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, den Stellenwert von Metamizol als Schmerzmittel anhand der neuesten Datenlage zu beurteilen. In den letzten Jahren wurden mehrere Analysen zu Sicherheit und Wirksamkeit publiziert [1, 3, 6, 10–17], darunter zwei systematische Analysen der «Cochrane Collaboration» [18, 19]. Die Wirksamkeit und die unerwünschten Wirkungen werden dargestellt und mit jenen anderer nichtopioider Schmerzmittel verglichen. Insbesondere wird das Risiko einer Agranulozytose durch Metamizol abgeschätzt und im Kontext der unerwünschten Wirkungen anderer alternativer Schmerzmittel diskutiert.

Wirkmechanismus

Metamizol ist ein Analgetikum mit schwacher antiinflammatorischer Wirkung. Der genaue Wirkmechanismus ist nicht bekannt und es werden verschiedene Mechanismen inklusive Hemmung der Cyclooxigenasen (COX) COX-1 und COX-2 diskutiert [20–32]. Im Gegensatz zu den NSAR scheint die Hemmung der COX-1 bei normaler Dosierung von Metamizol relativ schwach ausgeprägt zu sein, was erklärt, warum kaum klinisch relevante Blutungen beobachtet werden. Unklar ist, warum trotz COX-Hemmung die Nierenfunktion im Gegensatz zu NSAR durch Metamizol kaum beeinträchtigt wird.

Wirksamkeit

Metamizol ist ein effektives Analgetikum. Die «number needed to treat» (NNT) für eine mindestens 50%ige akute postoperative Schmerzreduktion mit 500 mg oralem Metamizol liegt bei 2,4 (95% CI 1,8–3,1) [18], vergleichbar mit NSAR [19, 33, 34] oder schwachen Opioiden [35]. Bei Krebsschmerzen zeigt sich eine signifikante Schmerzreduktion durch Metamizol gegenüber Plazebo, selbst in tiefen Dosen (1,5–2 g/Tag) [16]. Höhere Metamizol-Dosen (3 × 2 g/Tag) waren effektiver als tiefe Dosen (3 × 1 g/Tag) und vergleichbar wirksam wie Morphin (60 mg/Tag per os) [16]. Die Schmerzreduktion durch Metamizol oder NSAR unterschied sich nicht bei Krebsschmerzen [16]. Postoperativ war Metamizol in einer Studie wirksamer als Diclofenac [36]. Im Tierexperiment zeigt Metamizol spasmolytische

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Wirkung auf die glatte Muskulatur [37–42] und es wird klinisch deshalb auch bei Kolikschmerzen eingesetzt [35, 43, 44]. Leider fehlen im Gegensatz zu NSAR [45] Studiendaten zu Nutzen und Risiken von Metamizol bei den häufigen chronischen Schmerzen des Bewegungsapparates.

Unerwünschte Wirkungen im Vergleich mit anderen Schmerzmitteln

In einer Metaanalyse randomisiert kontrollierter Studien mit fast 4000 Patienten wurde die Sicherheit von Metamizol angewendet über weniger als zwei Wochen im Vergleich zu anderen Schmerzmitteln untersucht [13]. Metamizol führte zu signifikant weniger unerwünschten Ereignissen als Opioide. Es gab keinen Unterschied zwischen Metamizol, Plazebo, Paracetamol und den NSAR [13]. Diese kontrollierten Studien waren jedoch zu klein, um das Auftreten seltener schwerer Ereignisse wie Agranulozytosen, schwere gastrointestinale Blutungen oder Todesfälle abzuschätzen. Während das Risiko gastrointestinaler und kardiovaskulärer Komplikationen durch NSAR heute aufgrund von Daten aus kontrollierten Studien gut eingeschätzt werden kann, muss das Risiko seltener unerwünschter Wirkungen des Metamizols wie zum Beispiel die Agranulozytose mittels epidemiologischer Daten abgeschätzt werden.

Effekte auf Thrombozyten und gastrointestinale unerwünschte Wirkungen

Metamizol hemmt wie die NSAR die Thrombozytenaggregation [46–48]. Dies ist postoperative zum Beispiel nach neurochirurgischen Eingriffen zu beachten. Die Thrombozytenfunktion wird durch Metamizol stärker gehemmt als durch einen COX-2-spezifischen Hemmer (Coxib) [48], aber weniger lange als nach Gabe eines nicht COX-spezifischen NSAR [47]. Metamizol ist im Gegensatz zu den NSAR aber nicht mit einem relevanten gastrointestinalen Blutungsrisiko assoziiert [49]. Bei höheren Metamizol-Dosen wurden jedoch gastrointestinale Mukosaläsionen gefunden [50]. Fall-Kontroll-Studien zeigen mehrheitlich eine Assoziation von Metamizol und gastrointestinalen Blutungen. Das geschätzte relative Risiko (RR) ist mit 1,4–2,7 tiefer als für die NSAR (RR von 2,1–10,0), aber leicht höher als für Paracetamol, für das keine signifikante Assoziation gefunden wurde (RR 0,6–1,5) [3]. Das Risiko tödlicher Blutungen unter NSAR wird deutlich höher eingeschätzt als dasjenige unter Metamizol [51].

Wirkung auf die Nierenfunktion

Im Gegensatz zu den NSAR beeinflusst Metamizol die Nierenfunktion kaum [9]. Bei Patienten mit Leberzirrhose verursachte eine dreitägige Behandlung mit Metamizol (575 mg 3 ×/Tag) nur bei einem von 14 Patienten nach einer grossvolumigen Parazenthese eine Verschlechterung der Nierenfunktion [52]. Patienten mit Leberzirrhose oder einer Herzinsuffizienz reagieren sehr empfindlich auf die Synthesehemmung renaler vasodilatierender Prostaglandine, weshalb NSAR bei solchen Patienten nicht eingesetzt werden dürfen. Dass Metamizol die Nierenfunktion bei dieser empfindlichen Patientenpopulation nicht relevant beeinträchtigte, liefert einen indirekten Hinweis auf die gute renale Verträglichkeit. Wie die NSAR kann Metamizol selten auch eine interstitielle Nephritis auslösen [53–55]. Bei chronischer Niereninsuffizienz ist die Elimination von Metamizol unverändert [56].

Agranulozytose

Die schwerste Komplikation einer Behandlung mit Metamizol ist die Agranulozytose. Insgesamt sind medikamenteninduzierte Agranulozytosen sehr selten, verglichen mit anderen Medikamenten ist Metamizol aber einer der häufigsten Auslöser einer Agranulozytose [57, 58]. Isolierte aplastische Anämien sind jedoch nicht gehäuft [3], obwohl bei mit Metamizol assoziierten hämatologischen unerwünschten Wirkungen neben den Neutrophilen auch andere Zellreihen betroffen sein können, was einen Risikofaktor für einen schweren Verlauf darstellt [4].

Die neueren und wichtigsten Studien, die Agranulozytosen unter Metamizol untersucht haben, sind nachfolgend zusammengefasst (Details siehe Tab. 1). Die Assoziation von Metamizol und Agranulozytose ist gut dokumentiert [3, 58] und wurde bereits 1936 erstmals beschrieben [59]. Schätzungen zur Inzidenz der Agranulozytose variieren in der Literatur beträchtlich zwischen 1:1500 bis zu weniger als einem Fall pro Million Anwendungen von Metamizol [4, 6, 11, 58, 60–62]. Für die Bewertung des sinnvollen Einsatzes ist es jedoch essentiell, das Risiko einer Agranulozytose möglichst gut abschätzen zu können. In den letzten Jahren wurden dazu mehrere Studien veröffentlicht (Tab. 1), was eine Neubewertung ermöglicht.

Fall-Kontroll- und Fall-Kohorten-Studien

Die «International Agranulocytosis and Aplastic Anemia»(IAAA)-Studie von 1986 war die erste grosse Fall-Kontroll-Studie zur Abschätzung der Assoziation zwischen Agranulozytose und Analgetika [58]. Die Studie umfasste eine Gesamtpopulation von 23 Millionen Personen. 221 Agranulozytosefälle wurden gefunden, wobei bei 51 (23%) Metamizol in der Woche vor der Symptomatik eingenommen wurde, was nur bei 78/1425 (6%) der Kontrollen der Fall war [58]. Die Inzidenz einer

Published under the copyright license “Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0”. No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Tabelle 1: Studien zur Assoziation von Agranulozytose und Metamizol.

Land	Jahr	Dauer (Jahre)	Studientyp	Studienorte	Anzahl Agranulozytosen (alle Ursachen)	Anzahl Agranulozytosen mit Assoziation mit Metamizol	Letale Fälle mit Metamizol-assoziation	Kausalität	Inzidenz von (ambulanten) Agranulozytosen (alle Ursachen, Fälle/Mio. Bevölkerung und Jahr)	Inzidenz von Metamizol-assoziierten Agranulozytosen (pro Mio. Personen pro Jahr oder pro Mio. Personen Tagesanwendungen)	Ref.
Fall-Kontroll- und Fall-Kohorten-Studien sowie Fallserien											
IAAAS	1980–1984	4	case-control, prospektiv	8 Zentren, International	221	51	[e] NA	möglich	4,4	1,1/Mio. Verschreibung über eine Woche	[58]
Spanien (Barcelona)	1980–2001	21	case-control, prospektiv	17 hämatologische Labors	177	30	0	möglich	3,46	0,56/Mio. Einwohner und Jahr	[57]
Thailand (Bangkok)	1990–1994	5	case-control, prospektiv	Spitaler in und um Bangkok	29	1	[f] 0	keine	0,7	keine Erhöhung	[64]
Holland	1987–1990	4	case-cohort, retrospektiv	Diagnoseregister aller Allgemeinspitäler	75	2	[g] NA	möglich	1,6–2,5	1,36/Mio. Expositionen über 10 Tage	[65]
Lateinamerika	2002–2005	4	case-control, prospektiv	10 Zentren in Brasilien, Argentinien und Mexiko	30	10	NA	möglich	0,38	keine Erhöhung	[66]
Deutschland (Berlin)	2000–2010	10	case-control, prospektiv	180 Spitalabteilungen in Berlin	88	26	[h] NA	möglich oder wahrscheinlich	0,96	0,96/Mio. Einwohner und Jahr oder 0,5/Mio. Personen Tagesanwendungen	[11]
Polen	1997–2001	5	retrospektive Fallserie	6 hämatologische Kliniken	78	6	1	möglich	NA	0,2/Mio. Personen Tagesanwendungen	[69]
Polen	2002–2003	1	prospektive Fallserie	6 hämatologische Kliniken	16	0	0	keine	1,07	keine Erhöhung	[61]
Polen	2006–2007	1	prospektive Fallserie	24 hämatologische Kliniken	21	2	1	möglich	NA	1,6/Mio. Einwohner und Jahr oder 0,16/Mio. Personen Tagesanwendungen	[60]
Griechenland	1975	1	retrospektive Fallserie	Diagnoseregister aller Spitäler	24	15	0	möglich oder wahrscheinlich	NA	1:133000–466000 Verschreibungen	[70]
Analysen von Spontanmeldungen (Pharmakovigilanzstudien)											
Österreich	2001–2005	5	retrospektive Fallserie	Spontanmeldungen	NA	NA	NA	NA	NA	0,026 Fälle/Mio. Personen Tagesanwendungen	[62]
Schweiz	1991–2012	22	retrospektive Fallserie	Spontanmeldungen	NA	[d] 77 (47)	7	möglich oder wahrscheinlich	NA	0,46–1,63/Mio. Personen Tagesanwendungen	[6]
WHO, International	1968–2013	45	retrospektive Fallserie	Spontanmeldungen	NA	[d] 1417 (920)	186	meist möglich oder wahrscheinlich	NA	NA	[6]
Schweden	1996–1999	4	retrospektive Fallserie	Spontanmeldungen	NA	10	0	möglich	NA	1:31000 Verschreibungen im Spital; 1:1400 Verschreibungen ambulant	[72]
Schweden	1966–1999	34	retrospektive Fallserie	Spontanmeldungen	NA	[b] 66 (8)	[a] 15	möglich oder wahrscheinlich	[c] 8	[b] 1:1439 (95% CI 850-4684) Verschreibungen	[4]

[a] Alle letalen Fälle traten vor 1995 auf, keine letalen Fälle 1995–1999; [b] Inzidenzberechnung beruht auf nur 8 ambulanten Fällen (1995–1999), keiner dieser Fälle war letal; [c] Daten aus der IAAA-Studie; [d] hämatologische Reaktionen inklusive Agranulozytosen (Zahl in Klammern); [e] die Letalität lag bei 10% für alle Agranulozytosen; [f] es gab keine Todesfälle unter allen Agrunulozytosen; [g] die Letalität lag bei 8% für alle Agranulozytosen; [h] die Letalität lag bei etwa 10% für alle Agranulozytosen. NA: nicht bestimmt/berichtet

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Agranulozytose durch Metamizol lag im Mittel bei 1,1 Fällen pro Million Anwendungen über eine Woche [58]. Andere Fall-Kontroll-Studien fanden ein vergleichbares oder noch niedrigeres Risiko [57, 60, 61, 63–70]. Eine lateinamerikanische, multizentrische Fall-Kontroll-Studie kam zum Schluss, dass Agranulozytosen in Lateinamerika sehr selten sind [66]. Die aufwendige und neueste Berliner Fall-Kontroll-Studie untersuchte prospektiv Agranulozytosen in einer Population von ca. 2,9 Millionen im Grossraum Berlin [11] in 180 Spitalabteilungen. Es wurden 88 gesicherte oder wahrscheinliche Fälle einer Agranulozytose festgestellt. Letale Fälle (ca. 10%) waren hier jedoch nicht eingeschlossen und wurden für die Kausalitätsbeurteilung nicht berücksichtigt, da dies eine Befragung der Patienten respektive Angehörigen zu Medikamenten und Einwilligung verlangt hätte. Von den 88 nicht letalen Agranulozytosefällen waren 16 möglicherweise und 10 wahrscheinlich durch Metamizol ausgelöst worden. Es fand sich ein Fall einer Agranulozytose pro zwei Millionen ambulanter Tagesbehandlungen [11]. Berechnet auf eine einwöchige ambulante Behandlung mit Metamizol lag das Risiko einer Agranulozytose bei einem Fall pro 286 000 Patienten.

Analysen spontaner Meldungen (Pharmakovigilanzstudien)

Für Deutschland wurde ebenfalls 2015 eine Analyse von 161 Spontanmeldungen von Agranulozytosen mit mindestens möglicher Assoziation mit Metamizol publiziert [1]. Bei 33 (21%) der Fälle konnte Metamizol als wahrscheinlicher Auslöser der Agranulozytose eruiert werden. Bei der Hälfte der Fälle waren andere Medikamente beteiligt. Es fand sich eine Zunahme der Meldungen über die Zeit parallel zur Zunahme der verkauften Einheiten [1]. Für die Schweiz wurden 77 Spontanmeldungen zu hämatologischen unerwünschten Wirkungen inklusive Agranulozytose, Leukopenie und Panzytopenie nach Metamizol von 1991–2012 analysiert [6]. In 75% war Metamizol eine mögliche, in 25% eine wahrscheinliche Ursache der hämatologischen unerwünschten Wirkung. Kausal sicher war der Zusammenhang bei keinem Fall. Total wurden sieben Todesfälle wegen Metamizol-assoziierter hämatologischer Störungen für einen Zeitraum von 21 Jahren gemeldet, wobei bei vier Fällen auch Methotrexat als alternativ möglicher Auslöser beteiligt war. Für die Schweiz wurde basierend auf diesen Daten und Verkaufszahlen die minimale Inzidenz einer hämatologischen unerwünschten Wirkung durch Metamizol auf 0,5–1,6 Fälle pro Million Anwendungstage (AT) geschätzt [6]. Die gemeldeten Fälle zeigten angedeutet einen Anstieg über die Jahre, parallel zu den kontinuierlich steigenden verkauften Einheiten. Neben der Analyse von 77 Schweizer Fällen wurden auch 1417 international der WHO-Datenbank über nationale Vigilanzzentren gemeldete Fälle analysiert. Eine Analyse von Spontanmeldungen von Agranulozytosen in ganz Schweden berechnete eine Inzidenz von einem Fall pro 1439 Metamizol-Verschreibungen [4]. Dabei war keiner der Fälle, welche der Berechnung zugrunde lagen, letal [4]. Die hohe Inzidenzschätzung beruht auf nur acht ambulanten Fällen und gilt als zu hoch [11, 63, 71]. Bemerkenswert ist auch die Beobachtung von 7 Agranulozytosefällen / Million Einwohner in den 80er-Jahren, als Metamizol in Schweden nicht erhältlich war, und nur 3 Fällen / Million Einwohner in den späten 90er-Jahren, als Metamizol erhältlich war [4, 63, 72]. Analog gab es in Australien keine Änderung in der Inzidenz von Agranulozytosen während Zeiten, in denen Metamizol auf dem Markt verfügbar war oder nicht [62]. Einige Medikamente sind dem Metamizol vergleichbar häufig mit Agranulozytose assoziiert worden. Dazu zählen Clozapin, Methimazol, Carbimazol, Sulfamethoxazol-Trimethoprim [65, 66, 73, 74].

Risikofaktoren und Verlauf einer Agranulozytose

Ältere Personen und Frauen sind häufiger von einer Metamizol-assoziierten Agranulozytose betroffen [4, 6, 57, 65, 69, 74]. Dies reflektiert die häufigeren Schmerzen bei älteren Personen und Frauen und die Verschreibungspraxis. Die Agranulozytose ist unabhängig von der Dosis von Metamizol [6]. Der Mechanismus der Metamizol-induzierten Agranulozytose ist unklar [6, 75, 76]. Die Letalität einer Agranulozytose wird heute auf 5–7% geschätzt [57, 77]. In den neueren Analysen von Spontanmeldungen verliefen 9–24% der Metamizol-assoziierten Fälle letal [1, 6]. Die höhere Letalität ist vermutlich auf ein relativ häufigeres Reporting tödlicher Fälle zurückzuführen [71]. Risikofaktoren für einen schweren Verlauf sind hohes Alter, Panzytopenie, Sepsis, schwere Begleiterkrankungen und Co-Medikation mit knochenmarktoxischen Arzneistoffen wie beispielsweise Methotrexat [6, 75]. Das Risiko einer Agranulozytose ändert sich im Verlauf der Behandlungsdauer (Abb. 1). Eine Agranulozytose tritt oft rasch, das heisst innert 2–7 Tagen nach Beginn einer Behandlung mit Metamizol auf [6, 72, 73]. Agranulozytosen traten in einigen Analysen [4, 57], nicht aber in anderen [6, 72], erst nach einigen Behandlungstagen auf. Eine nur kurze Behandlung von weniger als einer Woche ist

Eine Agranulozytose tritt oft rasch, das heisst innert 2–7 Tagen nach Beginn einer Therapie mit Metamizol auf; das Risiko sinkt konsistent nach 30–60 Behandlungstagen ab.

Published under the copyright license “Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0”. No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

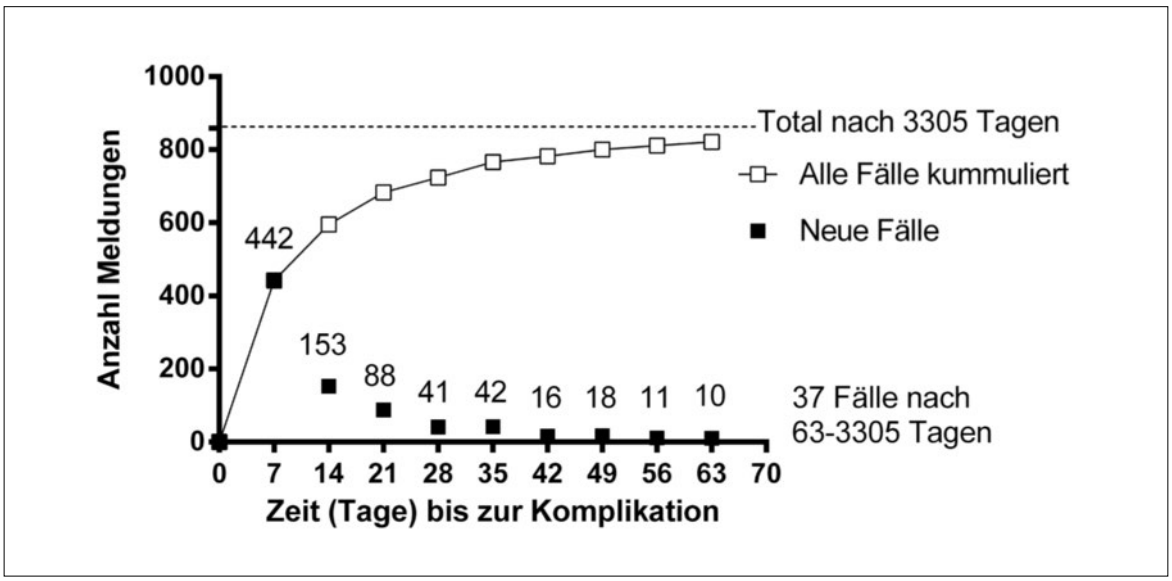


Abbildung 1: Latenzzeit zwischen Beginn einer Behandlung mit Metamizol und dem Beginn hämatologischer unerwünschter Reaktionen inklusive Agranulozytose für 858 international gemeldete Fälle. Die Latenzzeit lag im Median bei 7 Tagen (Range 1–3305 Tage). 96% der Fälle traten innert zwei Monaten Behandlung auf [6]. Die Abbildung basiert auf Daten von [6].

daher nicht sicherer. Das Risiko sinkt jedoch konsistent in allen Studien nach 30–60 Behandlungstagen ab [4, 6, 57]. 92–98% der Fälle traten innerhalb der ersten zwei Monate auf [4, 6]. Analog zu Metamizol treten bei Clozapin über 80% der Agranulozytosefälle innert der ersten drei Behandlungsmonate auf [78]. Das heisst auf der anderen Seite, dass bei Patienten, welche Metamizol die ersten zwei Monate gut toleriert haben, ein späteres Auftreten einer Agranulozytose unwahrscheinlich ist.

Risikoeinschätzung und Laborkontrollen

Wenn wir die heute verfügbaren epidemiologischen Studiendaten zusammenfassen, scheint das Agranulozytoserisiko unter Metamizol sehr gering zu sein. Es sind im Vergleich zur Häufigkeit der Verschreibung relativ wenige letale Fälle mit möglicher Assoziation mit Metamizol dokumentiert (Tab. 1) und nicht selten sind andere Medikamente mit bekannter Knochenmarktoxizität involviert [6]. Die Inzidenz einer Agranulozytose nach Metamizol kann aufgrund qualitativ guter Studien auf etwa 0,5–1,5 Fälle pro Million AT oder einen Fall pro 95 000–286 000 Anwendungen über eine Woche geschätzt werden. Bei einer Letalität von ca. 10% wäre also mit etwa einem Todesfall pro 5–15 Millionen AT oder pro 0,95–2,9 Millionen Anwendungen über eine Woche zu rechnen. Damit ist das Risiko, an einer Metamizol-induzierten Agranulozytose zu versterben, kleiner (0,1/Mio. AT) als das Risiko eines Todesfalls wegen einer gastrointestinalen Blutung (1–10/Mio. AT) [3, 51, 79] oder einer kardiovaskulären Komplikation (1–10/Mio. AT) [80] bedingt durch ein NSAR. Ob Metamizol das kardiovaskuläre Risiko erhöht, ist wegen fehlender Studiendaten nicht bekannt.

Wegen der Seltenheit der Agranulozytose sind regelmässige Laborkontrollen beim asymptomatischen Patienten insbesondere in der ambulanten Anwendung weder medizinisch noch wirtschaftlich sinnvoll [10]. Wesentlich ist aber, dass die Patienten über diese Gefahr informiert werden und die Instruktion erhalten, bei Halsschmerzen oder Ulzerationen im Mund mit oder ohne Fieber die Behandlung mit Metamizol zu stoppen und rasch einen Arzt aufzusuchen [9, 10, 71, 81].

Weitere unerwünschte Wirkungen

Die parenterale Verabreichung von Metamizol kann zu schweren anaphylaktoiden/hypotonen Reaktionen führen [9]. Die intravenöse Gabe muss langsam (max. 500 mg pro Minute) am liegenden Patienten erfolgen mit anschliessender regelmässiger Blutdrucküberwachung. Die parenterale Anwendung ist daher nur dann indiziert, wenn eine orale Gabe nicht möglich ist. Schwere Hautreaktionen sind eine seltene unerwünschte Wirkung von Metamizol [9]. Akute Leberfunktionsstörungen sind unter Paracetamol und NSAR signifikant gehäuft, nicht aber unter Metamizol [82].

Einsatz bei Kindern

Metamizol kann oral gemäss Schweizer Arzneimittelinformation bei Kindern respektive bei Säuglingen ab einem Alter von drei Monaten eingesetzt werden [9]

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

und ist gut verträglich [83]. Metamizol wird für die Behandlung von postoperativen Schmerzen bei Kindern empfohlen [15, 84]. Die fiebersenkende Wirkung und Verträglichkeit oraler Gaben von Metamizol oder Ibuprofen sind beim Kind vergleichbar [85]. Das Risiko einer Agranulozytose ist bei Kindern unklar [15, 84, 86].

Arzneimittelinteraktionen

Metamizol induziert die Cytochrome (CYP) 2B6 und 3A4 [87]. Es kann den Abbau von Bupropion beschleunigen [9] und den Spiegel von Ciclosporin leicht senken [9, 88]. Die Kombination mit Methotrexat sollte vermieden werden wegen vermehrter Knochenmarktoxizität [6, 9]. Dies gilt analog auch für andere Substanzen mit Knochenmarktoxizität. Die Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure als Thrombozyten-Aggregationshemmer in der Myokardinfarkt- und Schlaganfallprophylaxe wird möglicherweise durch die gleichzeitige Einnahme von NSAR [89-92] und Metamizol [9, 93–95] beeinträchtigt. Obwohl nicht prospektiv randomisiert gezeigt, wird empfohlen, NSAR und Metamizol nicht gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure, sondern mindestens zwei Stunden später einzunehmen [96], was bei vielen Patienten in der Praxis nicht realistisch ist.

Nutzen und Risiken von Paracetamol und NSAR im Vergleich zu Metamizol

Paracetamol

Paracetamol ist zwar gut verträglich, aber wenig effektiv [19, 97, 98]. Bei leichten Schmerzen ist Paracetamol Mittel der Wahl [5, 99–101]. Hingegen konnte bei Arthrose [45, 102] oder bei Rückenschmerzen [103, 104] keine klinisch relevante Wirksamkeit gegenüber Plazebo gezeigt werden. Eine Dosissteigerung von Paracetamol 500 mg auf 1 g bringt nur einen sehr geringen Zusatznutzen [19, 97]. Damit ist bei stärkeren Schmerzen der Wechsel auf NSAR, Coxibe oder Metamizol respektive Opioide nötig [105, 106]. Werden NSAR in maximaler Tagesdosis verwendet, bringt die zusätzliche Gabe von Paracetamol keinen Zusatznutzen [107]. Vermutlich gilt dies analog für die Kombination Metamizol und Paracetamol. Studien dazu liegen aber nicht vor. Paracetamol führt bei Überdosierung zu Lebertoxizität [108]. Risikopatienten für eine Hepatopathie bei therapeutischen Dosen sind vor allem chronische Alkoholiker mit oder ohne Leberzirrhose [109]. Bezüglich gastrointestinaler Blutungen unter Paracetamol wurde in einigen Studien kein erhöhtes Risiko gefunden [49, 110–112], während in anderen Studien das Risiko leicht erhöht war, jedoch deutlich weniger stark als unter NSAR [113–115].

NSAR und Coxibe

NSAR wirken durch die Hemmung der COX 2 analgetisch und antiinflamatorisch. NSAR und Coxibe sind mittelstarke und effektive Schmerzmittel vergleichbar mit Metamizol. Wegen der zahlreichen unerwünschten Wirkungen sollten diese Medikamente aber nur in tiefer Dosis und nur kurz eingesetzt werden. Bei Patienten mit chronischen Schmerzen mit Alter ab 75 Jahren sind NSAR und Coxibe generell nicht empfohlen [100, 116], womit Metamizol hier vermehrt Anwendung findet [8]. NSAR führen im Gegensatz zu Paracetamol und Metamizol häufig zu gastrointestinalen Problemen. Etwa 30% der Patienten unter NSAR-Therapie haben dyspeptische Beschwerden, in 10–20% finden sich gastrointestinale Ulzerationen [117], in ca. 1% der Anwendungen pro Person und Jahr treten Ulkusblutungen oder -perforationen auf [80]. Zudem wurden bei den NSAR in den letzten zehn Jahren kardiovaskuläre unerwünschte Wirkungen genauer untersucht und ihr Einsatz neu zunehmend kritisch beurteilt. Wie mehrere grosse Metaanalysen kontrollierter Studien zeigen, führen die Coxibe und alle NSAR ausser Naproxen gehäuft zu Herzinfarkten [80, 118, 119]. NSAR und Coxibe erhöhen den arteriellen Blutdruck [120, 121]. Metamizol ist nicht mit einer Blutdrucksteigerung assoziiert. NSAR und Coxibe verschlechtern bei prädisponierten Patienten vor allem durch Hemmung der COX-2 die Nierenfunktion und erhöhen die Wasser- und Salzretention [122–128]. Daher sind NSAR und Coxibe bei Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz und Leberzirrhose kontraindiziert [80, 129–131]. Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen der NSAR sind Hautreaktionen, Hepatopathie, interstitielle Nephritis und selten Blutdyskrasien [9].

Praktischer Einsatz von Metamizol im Vergleich zu Paracetamol und NSAR

Metamizol ist wie die NSAR stärker analgetisch wirksam als Paracetamol. Metamziol hat ein insgesamt mindestens vergleichbares, möglicherweise sogar besseres Nutzen-Risiko-Profil als die NSAR [51, 99, 100]. Es bietet gegenüber den NSAR bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder der Gefahr von gastrointestinalen Blutungen klare Vorteile [17, 62, 100]. In einer 1998 publizierten Analyse war die geschätzte Mortalitätserhöhung durch eine einwöchige Behandlung mit dem NSAR Diclofenac deutlich grösser (592 Todesfälle/100 Mio. Anwendungen) als jene durch Metamizol (25 Todesfälle) oder Paracetamol (20 Todesfälle) [3, 51], weil Todesfälle aufgrund von Blutungen wesentlich häufiger sind als wegen Agranulozytose [51]. Aufgrund neuer Inzidenzdaten zur Agranulozytose bestätigt sich diese Risikoeinschätzung

Published under the copyright license “Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0”. No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Korrespondenz:
Prof. Dr. med.
Manuel Haschke
Klinische Pharmakologie & Toxikologie
Departement Allgemeine Innere Medizin
Inselspital
Universitätsspital Bern
manuel.haschke[at]insel.ch
oder
Prof. Dr. med.
Matthias E. Liechti
Abteilung für Klinische Pharmakologie & Toxikologie
Departement Innere Medizin
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel
matthias.liechti[at]usb.ch

heute weitgehend, auch wenn neuere Schätzungen leicht höher liegen [3, 6, 11, 99, 100]. In Pflegeheimen in Deutschland werden zum Beispiel Paracetamol und Metamizol bei längerer Anwendung bei älteren Patienten bereits häufiger eingesetzt als NSAR [8]. NSAR sind im Alter (höheres gastrointestinales Blutungsrisiko, Niereninsuffizienz, steigendes kardiovaskuläres Risiko) mit einem klar zunehmenden Risiko unerwünschter Wirkungen assoziiert, speziell bei längerer Gabe (>1–2 Wochen) [116]. Das Risiko einer Agranulozytose unter Metamizol nimmt hingegen bei einer längeren Behandlung (>1–2 Monate) eher ab [4, 6, 57]. Gemäss einer deutschen Expertengruppe könnte Metamizol wegen des besseren Sicherheitsprofils bei einer Langzeitanwendung bei Krebsschmerzen gegenüber den NSAR vorgezogen werden [16], wobei jedoch direkte Vergleichsstudien dazu fehlen. Bei klar entzündlichen Schmerzen hingegen sind NSAR dem Metamizol aufgrund ihrer zusätzlichen antiphlogistischen Wirkung vorzuziehen, sofern keine Kontraindikationen für NSAR vorliegen. Gemäss einer Umfrage bei Anästhesisten ist intravenöses Metamizol das am meisten verwendete Nichtopioid-Analgetikum während und nach Operationen [132].

Das Wichtigste für die Praxis

- Paracetamol ist aufgrund der guten Verträglichkeit das Schmerzmittel erster Wahl bei leichten Schmerzen.
- Die Wirksamkeit von Paracetamol ist gering und bei Arthrose- oder Rückenschmerzen jener von Plazebo nicht überlegen.
- Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) sind gut und stärker wirksam als Paracetamol. Sie verursachen aber häufig und zum Teil schwere unerwünschte Wirkungen (gastrointestinale Blutungen und kardiovaskuläre Ereignisse).
- NSAR sind bei Nieren-, Leber- und Herzinsuffizienz kontraindiziert.
- Metamizol ist analgetisch gleich stark wirksam wie die NSAR.
- Metamizol zeigt wenig unerwünschte Wirkungen und führt zu weniger gastrointestinalen Blutungen als NSAR.
- Metamizol beeinflusst die Nierenfunktion kaum, kann aber sehr selten zu einer Agranulozytose führen.
- Patienten müssen informiert werden, bei Symptomen einer möglichen Agranulozytose das Metamizol zu stoppen und einen Arzt für eine Blutbildkontrolle zu konsultieren.

Konklusion

Metamizol ist neben Paracetamol und den NSAR ein wichtiges Schmerzmittel, was durch die in den letzten Jahren stark steigenden Verschreibungen unterstrichen wird. Metamizol ist vergleichbar stark wirksam wie NSAR. Im Gegensatz zu den NSAR beeinträchtigt es die Nierenfunktion kaum und erhöht das Risiko für gastrointestinale Blutungen wenig. Metamizol ist sehr selten (<1/10 000 Behandlungen) mit Agranulozytosen assoziiert. Das Risiko einer letalen Agranulozytose nach Metamizol ist geringer als das Risiko einer gastrointestinalen Blutung oder kardiovaskulären Komplikation nach NSAR-Einnahme. Regelmässige geplante Blutbildkontrollen sind wegen der Seltenheit der Agranulozytose nicht sinnvoll. Die Patienten sind aber zu informieren, bei Halsschmerzen oder Schleimhautläsionen im Mund mit oder ohne Fieber sofort das Medikament abzusetzen und sich beim Arzt zu melden, damit das Blutbild kontrolliert werden kann.

Danksagung
Die Autoren bedanken sich bei Herrn Dr. med. Klaus Bally, Universitäres Zentrum für Hausarztmedizin, Basel, und Herrn Dr. med. Felix Hammann, Universitätsspital Basel, für die Durchsicht des Manuskripts.

Disclosure statement
ML deklariert finanzielle Unterstützungen durch folgende Firmen ohne Bezug zu dieser Arbeit: Astra Zeneca, Grünenthal, Lundbeck, Mundipharma, Novartis, Nykomed, Pfizer, Robapharma, Roche, Sandoz, Sanofi Aventis.
MH deklariert finanzielle Unterstützungen durch folgende Firmen ohne Bezug zu dieser Arbeit: 4D Pharma, Amgen, Boehringer Ingelheim, Debiopharm, Grünenthal, Mundipharma, Novartis, Roche, Sanofi Aventis, Tillotts, Wyeth, Zeller.

Literatur
Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.medicalforum.ch.

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html