

# Metamizol: Die lange und wechselvolle Geschichte eines Analgetikums

**1922: Markteinführung und Siegeszug**

**1987: Rezeptpflicht in Deutschland**

**1999: wie Phoenix aus der Asche**

**In der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts entwickelte sich die organische Chemie rasant und eine rasch wachsende Zahl von Firmen begann, Naturstoffe synthetisch herzustellen. Die Medizin in Europa und in den USA brauchte immer grössere Mengen an Substanzen wie Morphin, Chinin und Salicylsäure, deren Bedeutung für die Schmerz- und Fieberbekämpfung erkannt worden war.**

## Pionierzeit

Da anfänglich fast alle analgetischen Substanzen aus Pflanzen gewonnen wurden, die aus fernen Ländern nach Europa gebracht werden mussten, stellte sich bald einmal ein Beschaffungsproblem. Deshalb begannen Chemiker und Pharmazeuten, mit der Synthese dieser Arzneistoffe, indem sie in Europa vorhandene Substanzen chemisch veränderten. Im Zuge dieser Entwicklung synthetisierte der Erlanger Chemieprofessor Ludwig Knorr (1859–1921) 1884 Phenazon (Antipyrin), die «Mutter» aller modernen Analgetika.

Bis 1897 gab es Acetylsalicylsäure nur in unreiner Form, erst in diesem Jahr wurde die Substanz erstmals in reiner Form synthetisiert. Paracetamol wurde, je nach Quelle, 1873 oder 1878 erstmals dargestellt und 1887 in die Heilkunde eingeführt.

Anfänglich glaubten die Mediziner, dass sich mit den neu eingeführten Analgetika und Antipyretika neben Schmerzen und Fieber auch fiebrige Infektionen wirksam behandeln liessen. Darum wurden grosse Mengen an Aspirin und Phenazon verschrieben. Firmen wie Bayer und Hoechst entwickelten sich in dieser Zeit zu grossen Firmen.

## Phenazon

Das Patent für die Phenazonherstellung ging von Knorr an die Firma Farbwerke vormals Meister Lucius Brüning in Hoechst a.M., die spätere Hoechst AG, über, und diese stellte die Substanz in immer grösseren Mengen her (die Produktionsmenge stieg von knapp 6000 kg im Jahr 1885 auf über 400 000 kg im Jahr 1928 an). Aufgrund der klinischen Erfahrungen der Ärzte führten die Chemiker der Firma beim Antipyrin weitere Methylgruppen ein. Es entstand das Pyramidon, das wesentlich wirksamer war als Antipyrin. Allerdings waren diese Verbindungen zu wenig wasserlöslich, die Ärzte verlangten von den Chemikern aber eine parenteral verabreichbare Substanz.

## Metamizol

In der Folge wurde N-Methyl-N-(2,3-Dimethyl-5-Oxo-1-Phenyl-3-Pyrazolin-4-yl)-Aminomethansulfonsäure, besser bekannt unter dem Namen Metamizol synthetisiert und 1922 unter dem Namen Novalgin® in den Handel gebracht (vgl. *Kasten 1*).

Metamizol ist ein nicht saures Analgetikum (vgl. *Kasten 2*) aus der Gruppe der Pyrazolone und bildete damit die erste Klasse von synthetischen Arzneimitteln ohne direktes Vorbild aus den Naturstoffen.

## Erst Begeisterung, dann Skepsis

Das neue Analgetikum wurde von den Ärzten mit Begeisterung aufgenommen und sogar mit Morphin verglichen. Während Jahrzehnten war Metamizol in Apotheken frei verkäuflich. Erst im Gefolge der ersten bekannt gewordenen Fälle von schwerwiegenden Arzneimittelnebenwirkungen begann man in den Sechziger- und Siebzigerjahren des letzten Jahrhunderts den Metabolismus der Arzneimittel und ihre Nebenwirkungen sowie ihre Interaktionen

Kasten 1:

### Vielfältige Namen

Die chemische Substanz mit dem systematischen Namen N-Methyl-N-(2,3-Dimethyl-5-Oxo-1-Phenyl-3-Pyrazolin-4-yl)-Aminomethylsulfonsäure ist unter vielen Kurzbezeichnungen bekannt:

- ◆ Metamizol
- ◆ Natriumnovaminsulfonat
- ◆ Dipyron
- ◆ Sulpyrin
- ◆ Noramidopyrin-Methansulfonat

genauer zu studieren. Dabei wurde unter anderem auch über Nebenwirkungen von Metamizol berichtet. Als schwerwiegendste Komplikation gilt die Agranulozytose. Schweden beispielsweise zog 1974 das Medikament vom Markt, machte diesen allerdings 1995 wieder rückgängig, nur um ihn 1999 erneut zu verfügen.

1987 verfügten die deutschen Gesundheitsbehörden für Metamizol die Rezeptpflicht. In der Schweiz waren Packungen mit 10 Tabletten Metamizol 500 mg bis 1991 in Apotheken rezeptfrei erhältlich. Danach wurden auch sie, wie alle anderen Formen, der Rezeptpflicht unterstellt. Lediglich in Polen ist Metamizol in Apotheken weitgehend rezeptfrei erhältlich und wird dort häufig verwendet.

## Nicht Novalgin® sondern Hoechst

Im Zuge dieser Kontroversen um Metamizol ging die Häufigkeit der Anwendungen dieses Pyrazolonanalgetikums zurück. Und eine Zeitlang hätte man meinen können, Metamizol verschwinde langsam aus der Schmerzmitteltherapie, wie viele andere Arzneimittel, die meist aus betriebswirtschaftlichen Gründen nach einer kürzeren oder längeren Zeit aus dem Handel ge-

Kasten 2:

### Sauer oder nicht sauer?

#### Warum ist Metamizol ein «nicht saures», Diclofenac aber ein «saurer» Analgetikum?

Aus historischen Gründen werden die Nichtopoidanalgetika immer noch in «saure» und «nicht saure» eingeteilt. Die sauren Analgetika sind Derivate von Säuren, die nicht sauren lassen sich hingegen nicht von einer Säure ableiten.

#### Einteilung der Nichtopoidanalgetika

##### Saure

- ◆ Salicylate, Salicylsäurederivate (Acetylsalicylsäure)
- ◆ Anthranilsäurederivate (Mefenaminsäure)
- ◆ Arylessigsäurederivate (Diclofenac, Indometacin)
- ◆ Arylpropionsäurederivate (Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxen)
- ◆ Oxicame (Piroxicam)

##### Nicht saure

- ◆ Coxibe (Etoricoxib, Celecoxib)
- ◆ Aminophenole (Paracetamol, Phenacetin)
- ◆ Pyrazolone (Metamizol, Phenazon, Aminophenazon)
- ◆ Pyrazolidindione (Propyphenazon)

Kasten 3:

### «Halbwertszeit» von Medikamenten

Von der Grundversicherung erstattete Arzneipräparate (inkl. Dargebungsformen, Konzentrationen und Packungsgrößen), die in der Schweiz in den Handel gekommen sind.

1.6.2009: 7790

#### davon in den Handel gekommen:

vor 1960: 77

vor 1970: 215

vor 1980: 473

vor 1990: 991

vor 2000: 2105

nommen werden (vgl. *Kasten 3*). Doch verschwunden ist im Verlaufe der Zusammenlegungen grosser Pharmafirmen nur der Name Hoechst, nicht aber das Analgetikum Metamizol. Im Gegenteil! In den letzten Jahren erlebt Metamizol eine echte Renaissance und wird heute wieder viel öfter verschrieben.

### Sachliche Betrachtung

Die Renaissance von Metamizol hat sicher mit seiner guten analgetischen und im Gegensatz zu anderen Analgetika auch spasmolytischen Wirksamkeit zu tun, sowie mit der Erkenntnis, dass auch bei anderen Analgetika zum Teil erhebliche Nebenwirkungen auftreten können. Haupt-

grund dafür sind sicher die zahlreich erschienenen Studien, die die erwähnten Nebenwirkungen, vor allem die Agranulozytose, ins rechte Licht rücken: Sie sind zwar eine objektive Tatsache, treten aber viel weniger häufig auf als behauptet wird. So betitelte das «Deutsche Ärzteblatt» 1999 einen Artikel «Neue Studien: Metamizol gehört zu den sichersten Analgetika»

(2). Das BfArM, das deutsche Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, ermahnte in einer Information vom 28. Mai 2009 die Ärzteschaft, bei der Verwendung von Metamizol sowohl die Indikationsstellung als auch die Vorsichtsmassnahmen genau zu beachten. ◆

Literaturreferenz:

1. Brunne K.: Acute Pain. 1997; 1: 33–40.
2. Bäuml E.: Neue Studien: Metamizol gehört zu den sichersten Analgetika, Dtsch Arztl 1999(11); 96:A-70/B-578/C-544.

#### Facts

- ◆ 1922: Markteinführung und rasanter Anstieg der Umsatzzahlen
- ◆ 1987: Rezeptpflicht in Deutschland
- ◆ 1999: «Metamizol gehört zu den sichersten Analgetika» (Dt. Ärzteblatt)
- ◆ 2009 BfArM: Indikationsstellung muss beachtet werden

# Pharmakologie

## Die wirksame Substanz ist immer noch nicht bekannt!

### Die Frage nach dem Wirkprinzip

Was wirkt nun? Metamizol selber oder einer seiner vier Hauptmetaboliten? Trotz 80 Jahren Forschung auf dem Gebiet konnte – wie das bei zahlreichen anderen Substanzen in der medizinischen Anwen-

dung nicht anders ist – bisher nicht restlos geklärt werden, ob Metamizol selber oder einer oder mehrere seiner Metaboliten (vgl. *Kasten 1*) die analgetische, antipyretische und spasmolytische Wirkung entfalten!

### Pharmakokinetik

Metamizol wird bei oraler Anwendung fast vollständig absorbiert, tritt aber nicht ins Plasma über, weil es schon im Magen vollständig metabolisiert wird (1, 2). Die Plasmahalbwertszeit bei parenteraler Applikation ist sehr kurz und beträgt etwa 15 Minuten.

Kasten 1:

**Die vier Hauptmetaboliten von Metamizol**

- 4-Methylaminoantipyrin: 4-MAA
- 4-Aminoantipyrin: 4-AA
- 4-Acetylaminoantipyrin: 4-AcAA
- 4-Formylaminoantipyrin: 4-FAA

Sowohl im Magen wie im Plasma wird Metamizol zu 4-Methylaminoantipyrin (4-MAA) hydrolysiert (vgl. *Tabelle*).

Plasmahalbwertszeiten und die Wirkdauer von Metamizol deuten auf eine Hauptbeteiligung von 4-MAA und 4-AA bei der Wirkung hin. Ihre Plasmabindung beträgt 58 Prozent beziehungsweise 48 Prozent. Die Plasmahalbwertszeiten sind unterschiedlich, diejenige von 4-MAA beträgt etwa 2,5 Stunden. Da diese Plasmahalbwertszeit etwa ähnlich lang ist wie die Wirkdauer von Metamizol, könnte dieser Metabolit für die Hauptwirkung verantwortlich sein.

Die beiden anderen Metabolite, 4-FAA und 4-AcAA, erwiesen sich in Tierversuchen als pharmakologisch viel weniger aktiv als 4-MAA und 4-AA.

**Spasmolytische Wirksamkeit**

Im Gegensatz zu anderen häufig eingesetzten Nichtopoidanalgetika verfügt Metamizol über eine ausgeprägte spasmolytische Wirksamkeit (vgl. *Kasten 2*)

Diese Eigenschaft besitzen alle Analgetika vom Pyrazolontyp. Metamizol ist in der Schweiz noch der einzige Vertreter dieser Gruppe, der als orales Analgetikum eingesetzt wird. Früher gehörte auch der Wirkstoff Phenazon dazu, der aber nur noch in Ohrentropfen vorkommt.

Die Spasmolyse scheint an eine myotrope Verminderung der Erregbarkeit der glatten peripheren Muskeln gebunden zu sein, was in verschiedenen In-vitro- und In-vivo-Studien nachgewiesen wurde (4).

**Ungeklärter analgetischer Wirkungsmechanismus**

Neben der bisher nicht restlos geklärten Frage nach dem Wirkprinzip von Metamizol ist auch der analgetische Wirkungsmechanismus teilweise immer noch unklar: Man nimmt heute sowohl eine periphere wie auch eine zentrale Wirkung an. Zentral scheint Metamizol eine hemmende Wirkung auf die Prostaglandinsynthese auszu-

Tabelle:

**Pharmakokinetische Daten nach Verabreichung von radioaktiv markiertem Metamizol (3)**

	Oral		Intravenös	
	Blut	Serum	Blut	Serum
C <sub>max</sub> (µg/ml)	21,1 ± 2,8	27,3 ± 3,0	38,1 ± 3,1	58,1 ± 8,2
t <sub>max</sub> (h)	1,7 ± 0,6	1,7 ± 0,6	0,17	0,17
t <sub>1/2</sub> (h)	10,5 ± 1,6	11,7 ± 0,8	10,0 ± 0,5	11,9 ± 0,1
AUC(24)(µgxh/ml)	242,9 ± 27,2	304,1 ± 36,3	189,7 ± 23,1	240,3 ± 33,2
AUC (µg x h/ml)	321,4 ± 55,1	389,9 ± 66,2	240,2 ± 33,9	302,8 ± 44,7
CL (ml/min/kg)	0,63 ± 0,15	0,51 ± 0,12	0,69 ± 0,6	0,55 ± 0,05

C<sub>max</sub>: Peak-Konzentration; t<sub>max</sub>: Zeit bis Peak-Konzentration; t<sub>1/2</sub>: Halbwertszeit; AUC: Fläche unter der Plasma-Konzentrations-Zeitkurve; CL: Clearance

Kasten 2:

**Wirkpektrum von Nichtopoidanalgetika**

Analgetikum	Wirkqualität			
	analgetisch	antipyretisch	antiphlogistisch	spasmolytisch
Metamizol	+++	+++	+	+++
Paracetamol	+	++	-	-
Acetylsalicylsäure	++	+(+)	++	-
Ibuprofen	++	+(+)	++	-
Diclofenac	++	+(+)	+++	-

üben. Weiter hemmt es die Aktivierung von Nozirezeptoren. Die zentrale Wirkung steht mit einer Wirkung an afferenten Fasern, im Rückenmark und im periaquäduktalen Grau im Zusammenhang (5, 6, 7).

**Geringe antiphlogistische Wirkung**

Da Metamizol zu den nicht sauren Analgetika gehört, also nicht das Derivat einer Säure ist, besitzt es nur sehr schwach basische Eigenschaften. Deshalb erreicht es im entzündlichen Gewebe, das sauer ist, keine nennenswerte Konzentration und hat nur schwache antiphlogistische Eigenschaften. Aus demselben Grund besitzt Paracetamol keine entzündungshemmende Wirkung. ◆

Literaturreferenzen:

1. Zylber-Katz E. et al.: Formation and Extraction of dipyrone metabolites in men. Eur J Clin Pharmacol 1992; 42: 187–191.
2. Imming P. et al.: Renaissance eines Analgetikums. Pharm Tg 2006; 151: 237–242.
3. Badian M. et al.: Kinetics of radiolabelled dipyrone (metamizol) after oral and intravenous administration to healthy men. World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics, Stockholm 1987.
4. Forth W.: Metamizol: ein untragbares Risiko? Dtsch Apoth Ztg 1981; 121: 1886–1887.
5. Podlewski A.C.: Cyclooxygenaseisoformaktivität im ZNS von Mäusen. Dissertation Universität Marburg, 2007.
6. Campos C. et al.: Regulation of cyclooxygenase activity by metamizol. Eur J Pharmacol 1999; 378: 339–347.
7. Beirith A. et al.: Spinal and supraspinal antinociceptive action of dipyrone in formalin, capsaicin and glutamate tests. Study of the mechanism of action, Eur J Pharmacol 1998; 345: 233–245.

**Facts**

- ◆ Bei dem immer noch nicht geklärten Wirkprinzip von Metamizol scheint 4-MAA eine zentrale Rolle zu spielen.
- ◆ Metamizol entfaltet periphere und zentrale analgetische und antipyretische Eigenschaften.
- ◆ Es hat auch eine spasmolytische Wirksamkeit.
- ◆ Seine antiphlogistische Wirkung ist gering.

# Indikationen von Metamizol

## Metamizol hilft, wenn andere Analgetika versagen

**Metamizol ist ein stark wirksames nichtopioanalgetikum mit einer Reihe von wissenschaftlich belegten Indikationen. So können starke Schmerzzustände, die auf andere Massnahmen nicht ansprechen, wie zum Beispiel Migräne, Urolithiasis, postoperative Schmerzen und Tumorschmerzen sowie pädiatrische Tumorschmerzen damit behandelt werden.**

### Schmerzen und Fieber

Metamizol ist ein Analgetikum mit einem analgetischen und antipyretischen Potenzial das demjenigen von Paracetamol, ASS, Ibuprofen und Diclofenac überlegen ist. Dieser Tatsache entsprechend kann es bei Fieber und Schmerzzuständen eingesetzt werden, wenn die Beschwerden auf andere Analgetika und Antipyretika nicht ansprechen (1) (vgl. *Kasten 1*). Weiter besitzt Metamizol ausgeprägte spasmolytische Eigenschaften und eignet sich daher besonders für die Behandlung von Schmerzzuständen, die mit Krämpfen beziehungsweise Koliken einhergehen (Gallenkoliken, Koliken der ableitenden Harnwege). Metamizol ist auch das einzige Spasmolytikum, das für pädiatrische Anwendungen zugelassen ist. Die verschiedenen Darreichungsformen ermöglichen eine differenzierte Anwendung und Dosierung (vgl. *Kasten 2*).

### Migräne

Wenn man an die Behandlung von regelmässig auftretenden Spannungskopfschmerzen oder Migräne denkt, dann kommt einem wahrscheinlich nicht in erster Linie Metamizol in den Sinn. Die Tryptane und ASS-Präparate scheinen zur Behandlung dieser regelmässigen Schmerzzustände, die vielen Menschen immer wieder Probleme machen, eher im Vordergrund zu stehen. Die Wirksamkeit von Metamizol bei Migräne ist aber wissenschaftlich gut doku-

Kasten 1:  
**Indikationen von Metamizol in der Schweiz**  
Vorsorglich und nicht zuletzt aus juristischen Erwägungen beschloss die Firma Sanofi-Aventis, die das Präparat Novalgin® heute vertreibt, 2006, weltweit einheitlich folgende Indikationen anzugeben:  
**Starke Schmerzen und hohes Fieber, welche auf andere Massnahmen nicht ansprechen.**  
In der Schweiz ist neben Novalgin® von der Firma Sanofi-Aventis auch Minalgin® (mit den identischen Indikationen wie Novalgin) von Spirig Pharma AG im Handel.

Kasten 2:  
**Darreichungsformen und Dosierung von Metamizol in der Schweiz**  
**Darreichungsformen:**

<b>Novalgin®</b>	<b>Minalgin®</b>
Injektionslösung 50% i.v./i.m.	Injektionslösung 50% i.v./i.m.
Filmtabletten 500 mg	Filmtabletten 500 mg
Suppositorien 1 g (Ad)	Suppositorien 500 mg
Tropfen 500 mg/ml	Tropfen 500 mg/ml

**Dosierungen:**  
Metamizol kann oral und parenteral sowohl Erwachsenen (Tabletten, Tropfen, Injektionslösung) als auch Kindern (Tropfen, Injektionslösung) verabreicht werden. Die rektale Anwendung ist nur für Erwachsene bestimmt.  
Die orale Dosis für Erwachsene beträgt als Einzeldosis 500–1000 mg, als Tagesdosis 1000–3000 (max. 4000 mg). Die Dosierung für Säuglinge (ab 3. Lebensmonat), Kleinkinder und Kinder richtet sich nach dem Lebensalter und Körpergewicht.  
Bei der parenteralen Applikation gelten folgende Vorschriften:  
Wegen der Gefahr des Blutdruckabfalls und des Schocks, muss die parenterale Injektion am liegenden Patienten langsam (max. 1 ml/min) unter Kontrolle und Nachbeobachtung des Patienten erfolgen. Möglichkeiten zur Schockbehandlung müssen gegeben sein.  
Als übliche Einzeldosis werden Erwachsenen 0,5–1 g = 1–2 ml langsam i.m. oder i.v. (max. 500 mg/min) injiziert. Höhere Einzeldosen (bis max. 2,5 g = 5 ml) erfordern wegen des Risikos eines Blutdruckabfalls besondere Vorsicht. Die Tagesdosis sollte 5 g = 10 ml nicht überschreiten.  
Bei Kindern im ersten Lebensjahr soll nur die i.m.-Injektion angewendet werden. Die Dosierung richtet sich nach dem Körpergewicht.

mentiert. Es gibt sogar eine Cochrane Review von 2007, die die Wirksamkeit von Metamizol bei regelmässig auftretenden Spannungskopfschmerzen und Migräne belegt (2). Auch bei der Migräne im Kindesalter kann Metamizol innerhalb eines ganzheitlichen Therapiekonzepts eine Behandlungsmassnahme darstellen (3).

### Perioperative Anwendung

Innerhalb der Anwendungsmöglichkeiten von Metamizol ist seine perioperative Anwendung besonders erwähnenswert, weil es als gut wirksames Analgetikum perioperativ eingesetzt wird und zu einer deutlichen Reduzierung der erforderlichen Opiode beitragen kann (4–6). In einer Stu-

die von Steffen et al. konnte gezeigt werden, dass die postoperative Verwendung von Metamizol bei endoskopisch abdominalen Eingriffen eine Opioidersparung von bis zu 67 Prozent bewirken kann (5). Dies ist auch auf die gute spasmolytische Wirkung von Metamizol zurückzuführen. Weil Metamizol aber nur über ein geringes antiphlogistisches Potenzial verfügt, kann es nach muskuloskeletalen Eingriffen eine eher geringe Opioidersparung von etwa 20 Prozent bewirken (5). Tempel et al. (6) kommen bei einer Studie über die opioid-sparende Wirkung von Metamizol nach abdominalen und urologischen Eingriffen zum selben Resultat wie Steffen et al. und berichten auch von einer geringen Rate von Nebenwirkungen. In einer weiteren Studie, in der die Wirksamkeit von Metamizol und Tramadol zur Verminderung der postoperativen Schmerzen verglichen wurden, zeigte sich Metamizol sowohl bezüglich des Primärparameters «Sum of Pain Intensity Differences» (SPID) wie auch bezüglich der Sekundärparameter der «Memorial Pain Assessment Card» (MPAC) signifikant wirksamer als Tramadol (7).

## Tumorschmerzen

Die obigen Aussagen lassen vermuten, dass Metamizol auch bei Tumorschmerzen eingesetzt werden kann. Und tatsächlich hat es in diese Behandlung Einzug gehalten und ist Bestandteil der WHO-Guidelines für das Management von Tumorschmerzen, inklusive von Tumorschmerzen bei Kindern (8, 9). Opiode und Nichtopiode werden in einem «analgetischen Stufenverfahren» eingesetzt. Stufe 1 besteht aus einem Nichtopioanalgetikum und allfälligen adjuvativ eingesetzten Medikamenten. Wegen pharmakokinetischer Vorteile werden die Analgetika in diesen Fällen vor allem oral verwendet. Metamizol wird in

Dosen von 1000 mg alle vier Stunden verabreicht. Wenn die Schmerzen weiter bestehen oder zunehmen, wird zum Nichtopioid zusätzlich ein Opioid gegen milde bis moderate Schmerzen verabreicht. Für Stufe 3, bei bestehenden oder zunehmenden Schmerzen, wird zusätzlich zum Nichtopioid ein Opioid gegen moderate bis schwere Schmerzen gewählt. Der Nutzen von Metamizol bei dieser Behandlungsart wird in verschiedenen Studien beschrieben (10, 11, 12).

## Urolithiasis

Prof. D. K. Ackermann geht in einem Übersichtsartikel über Harnsteine (13) auf die Notfalltherapie ein und gibt folgendes Therapieschema an:

### Basistherapie

- ◆ Diclofenac: 100–150 mg/Tag p.o. oder rektal, Cave :Niereninsuffizienz!
- ◆ Flüssigkeitsretention

### Reservetherapeutika

- ◆ Metamizol: 1 g langsam i.v.; max. 5 g/Tag
- ◆ Pethidin: 50–100 mg s.c. oder 25–50 mg langsam i.v.; max. 500 mg/Tag
- ◆ Parasympatholytika (Scopolaminbutylbromid 20 mg s.c. oder langsam i.v. nur bei Blasenkrämpfen wegen distaler Steine
- ◆ bei Erbrechen Metoclopramid: 20 mg rektal oder 10 mg i.v.

Metamizol wird also auch hier seiner Indikation gemäss eingesetzt, wenn die Basistherapie nicht zum erhofften Erfolg führt. ◆

### Literaturreferenzen:

1. Arzneimittel-Kompendium der Schweiz 2009, Document Verlag, Basel.
2. Ramacciotti A.S., Soares B.G.O., Atallah A.H.: Dipyron for acute primary headaches. (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2.
3. Seung-Hee L., von Stülpnagel C., Heinen F.: Therapie von Kopfschmerzen bei Kindern. Medreport 2005 (51); 29: 5.
4. Steffen P. et al.: Differential indications for non-opioids for postoperative analgesia III. Analgesic effect of perioperative administration of metamizole plus diclofenac after spinal anesthesia. Chirurg 1997(8); 68: 806–810.
5. Steffen P. et al.: Postoperative analgesia after endoscopic abdominal operations. A randomized double-blind study of perioperative effectiveness of metamizole. Chirurg 1998(2); 69: 220–221.
6. Tempel G., von Hundelshausen B, Reeker W.: The opiate-sparing effect of dipyron in post-operative pain therapy with morphine using a patient-controlled analgesic system. Intensiv Care Med 1996; 22: 1043–1047.
7. Stankov G. et al.: Observer-Blind Multicentre Study with Dipyron Versus Tramadol in Postoperative Pain. Eur J Pain 1995; 16: 1–2.
8. Grond S. et al.: Validation of world health organization guidelines for cancer relief during the last days and hours of life.
9. Swerdlow S.: Cancer pain relief and palliative care. Report of a WHO Expert Committee, WHO Technical Report Series 804, Geneva, 1990.
10. Grond S. et al.: Schmerztherapie in der Finalphase maligner Erkrankungen. Der Schmerz 1990; 4: 22–28.
11. Schug S.A. et al.: Cancer pain management according to WHO analgesic guidelines. J Pain and Symptom Management 1990; 5: 27–32.
12. Grond S. et al.: Validation of world health organization guidelines for pain relief in head and neck cancer. Ann Otol Rhinol Laryngol 1993; 102: 342–348.
13. Ackermann D. K.: Urolithiasis. The Medical Journal 6.11.2007.

### Facts

- ◆ Metamizol ist in der Schweiz indiziert, wenn andere Massnahmen versagen.
- ◆ Es besitzt eine sehr gute Wirksamkeit bei perioperativen Schmerzen und bei Tumorschmerzen.
- ◆ Es ist bei Kindern ab dem 3. Monat erlaubt.
- ◆ Es ist das einzige erlaubte pädiatrische Spasmolytikum.

### Impressum

**Verlag:**  
Rosenfluh Publikationen AG  
Schaffhauserstrasse 13, 8212 Neuhausen  
Telefon 052-675 50 60, Fax 052-675 50 61  
E-Mail: info@rosenfluh.ch

**Redaktion:**  
Dr. Christoph Bachmann  
Hirschmattstrasse 46, 6003 Luzern  
Telefon 041-210 32 82, Fax 041-210 52 82  
E-Mail: c.a.bachmann@bluewin.ch

**Sekretariat/Administration:**  
Rosenfluh Publikationen AG  
Bjanka Coric  
Schaffhauserstrasse 13, 8212 Neuhausen  
Telefon 052-675 50 60, Fax 052-675 50 61  
E-Mail: info@rosenfluh.ch

**Anzeigenverkauf und -regie:**  
Rosenfluh Media AG  
Schaffhauserstrasse 13, 8212 Neuhausen  
Telefon 052-675 50 50, Fax 052-675 50 51  
E-Mail: romed@rosenfluh.ch

**Satz und Gestaltung:**  
Rosenfluh Publikationen AG  
Regina Hauser

**Druck und Versand:**  
AVD Goldach, CH-9403 Goldach

**Abonnemente, Adressänderungen:**  
EDP Services AG, Ebnaustrasse 10  
Postfach, 6048 Horw  
Telefon 041-349 17 60, Fax 041-349 17 18  
E-Mail: saem.ropu@edp.ch

99. Jahrgang; ISSN 0004-2897  
ARS MEDICI *thema* RAT  
ist online einsehbar unter  
www.rosenfluh.ch

ARS MEDICI *thema* RAT  
ist eine Beilage zu ARS MEDICI

© Copyright by Rosenfluh Publikationen AG.

Alle Rechte beim Verlag. Nachdruck und Kopien von Beiträgen und Abbildungen in jeglicher Form, wie auch Wiedergaben auf elektronischem Weg und übers Internet, auch auszugsweise, sind verboten bzw. bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlags.

**Hinweise:**  
Der Verlag übernimmt keine Garantie oder Haftung für Preisangaben und Angaben zu Diagnose und Therapie, im Speziellen für Dosierungsanweisungen.

Mit der Einsendung oder anderweitigen Überlassung eines Manuskripts oder einer Abbildung zur Publikation erklärt sich der Autor/die Autorin damit einverstanden, dass der entsprechende Beitrag oder die entsprechende Abbildung ganz oder teilweise in allen Publikationen und elektronischen Medien der Verlagsgruppe veröffentlicht werden kann. Bei einer Zweitveröffentlichung werden der Autor informiert und die Quelle der Erstpublikation angegeben.

# Sicherheit von Metamizol

## Nicht mehr Nebenwirkungen als bei vergleichbaren Analgetika

**Wie schon auf S. 1 beschrieben tauchten in den Siebzigerjahren des letzten Jahrhunderts immer wieder Meldungen über zum Teil erhebliche Nebenwirkungen von Metamizol auf. In der Folge kam es zur erwähnten Unterstellung in die Rezeptpflicht in Ländern wie der Schweiz und Deutschland sowie zum Rückzug des Medikaments vom Markt in verschiedenen Ländern wie zum Beispiel in den USA oder in Schweden. Eine genaue Nutzen-Risiko-Beurteilung von Metamizol zeigt aber, dass es nicht mehr Risiken birgt als vergleichbare Analgetika.**

### Agranulozytose

Viele kontrovers geführte Diskussionen betrafen die Agranulozytose, die in gewissen Fällen sogar zum Tod des Patienten führen kann. Dabei wurde vielfach übersehen, dass eine Agranulozytose zwar die bekannteste und eine potenziell schwerwiegende Nebenwirkung von Metamizol ist, dass, wenn das Risiko jedoch nüchtern betrachtet und in Relation zu den Nebenwirkungsrisiken anderer Substanzen gestellt wird, Metamizol vergleichsweise sogar gut verträglich ist.

### Mögliche Risiken

Die Nebenwirkungen von Metamizol sind im Arzneimittel-Kompendium der Schweiz 2009 (1) aufgeführt:

Die wichtigsten Nebenwirkungen sind gemäss dieser Einteilung sehr selten. Das gilt für den anaphylaktischen Schock und die Agranulozytose oder Störungen der Nierenfunktion. Selten tritt eine Leukopenie

auf, und als gelegentliche Nebenwirkungen gelten etwa isolierte hypotensive Reaktionen, Haut- und Schleimhautreaktionen sowie lokale Reaktionen.

### Vergleich von Metamizol mit anderen Analgetika

Die Häufigkeit einer Agranulozytose wird also mit «sehr selten» angegeben, das bedeutet in weniger als 0,01 Prozent der Fälle. Verschiedene Studien haben sich mit dem Risiko einer Agranulozytose bei einer Metamizolbehandlung beschäftigt (2–5). Die Studie von Andrade et al. (4) untersuchte die Sicherheit von Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Paracetamol und Metamizol, indem sie in Medline alle englisch verfassten epidemiologischen Studien auswertete, die zwischen 1970 und 1995 publiziert wurden und schwere Nebenwirkungen untersuchten, die auf die Einnahme auf eines der vier Analgetika zurückzuführen waren.

Die Autoren errechneten die Todesfälle pro 100 Millionen Anwender und 1 Woche Einnahme des Präparats, die auf Nebenwirkungen wie Agranulozytose, aplastische Anämie, Anaphylaxie und schwere Komplikationen des oberen Gastrointestinaltrakts zurückzuführen sind. Es waren dies (Fälle/Mio/Woche):

- ◆ 185 für Acetylsalicylsäure
- ◆ 592 für Diclofenac
- ◆ 20 für Paracetamol
- ◆ 25 Metamizol.

Das bedeutet nichts anderes, als dass das Risiko einer tödlichen Nebenwirkung pro 100 Millionen Anwendungen bei Diclofenac und ASS 7- bis 24-mal höher ist als bei Paracetamol oder Metamizol!

Der Anteil an Todesfällen infolge von Komplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt war bei allen vier untersuchten Analgetika sehr hoch: Für Acetylsalicylsäure und Diclofenac waren es je 99 Prozent, für

Kasten:

#### Häufigkeiten von Nebenwirkungen gemäss Arzneimittelkompendium

> 10%	sehr häufig (Prozentangabe obligat)
> 1%, < 10%	häufig
> 0,1%, < 1%	gelegentlich
> 0,01%, < 0,1%	selten
< 0,01%	sehr selten

Paracetamol 96 Prozent und für Metamizol 69 Prozent. Für Patienten über 60 Jahre wurde ein erhöhtes Risiko gefunden. Das Verhältnis des Risikos der vier Analgetika untereinander bleibt aber bei dieser Altersgruppe dasselbe.

Das Risiko von Nebenwirkungen mit tödlichem Verlauf insgesamt ist also für Paracetamol und Metamizol wesentlich geringer als für Acetylsalicylsäure und Diclofenac (vgl. *Tabelle*).

Wenn man für die Berechnung des Risikos gastrointestinaler Komplikationen Personen mit einem peptischen Ulkus in der Krankengeschichte ausschliesst, vermindert sich das Risiko tödlich verlaufender Nebenwirkungen pro 100 Millionen Anwender erheblich, nämlich auf

- ◆ 79 für Acetylsalicylsäure
- ◆ 138 für Diclofenac
- ◆ 3,6 für Paracetamol
- ◆ 5,4 für Metamizol.

### Arzneistoffe und Agranulozytose

Ibanez et al. (3) untersuchten die in einem bestimmten Zeitraum in Barcelona aufgetretenen Agranulozytosefälle und die von den betroffenen Patienten innerhalb der letzten Woche vor dem Zwischenfall eingenommenen Arzneipräparate. Sie ermittelten eine jährliche Inzidenzrate von

Tabelle:

### Vergleich des relativen Risikos von tödlichen Nebenwirkungen

Annahme: Relatives Risiko von Diclofenac = 1

	Diclofenac	Acetylsalicylsäure	Paracetamol	Metamizol
Diclofenac		0,315	0,033	0,042
Acetylsalicylsäure	0,315		0,108	0,135

Das relative Risiko von Diclofenac ist also fast 30-mal höher als dasjenige von Paracetamol und etwa 24-mal höher als dasjenige von Metamizol. Das relative Risiko von Acetylsalicylsäure ist 7,4-mal grösser als dasjenige von Metamizol.

ambulant erworbener Agranulozytose von 3,46:1 Million. Das Risiko nahm altersbedingt zu. Die Fatalitätsrate betrug 7 Prozent, das heisst das Mortalitätsrisiko betrug 0,24:1 Million.

Zwei Drittel aller Fälle von Agranulozytose entstehen bei der Anwendung einer kleinen Anzahl von Arzneistoffen. Das relative grösste Risiko stellt Ticlopidin dar, ein in der Schweiz nicht verwendeter Thrombozytenaggregationshemmer, gefolgt von Calciumdobesilat, einem Wirkstoff gegen Mikroangiopathien und Mikrozirkulationsstörungen. An dritter Stelle figurieren Thyreostatika. Erst dann wird Metamizol genannt, dahinter Spironolacton. In Bezug auf die Agranulozytose gehört Metamizol damit also nicht zur Gruppe mit dem höchsten Risiko.

### Agranulozytose und Metamizol

Dieselben Autoren untersuchten das spezifische Risiko einer Agranulozytose durch die Anwendung von Metamizol (6), indem sie alle Fälle einer diagnostizierten Agranulozytose in einer definierten Bevölkerungsgruppe von etwa 4 Millionen Personen seit 1980 untersuchten und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Die gefundenen Fälle wurden mit vorhergehenden Medikamenteneinnahmen und relativen Risiken verglichen. Die Autoren ermittelten eine Inzidenz von 0,56 (0,4–0,8) Fälle pro Million Einwohner und Jahr. Das Risiko nahm mit zunehmender Einnahmedauer zu und verschwand zehn Tage nach der letzten Einnahme. Die Patienten mit einer Agranulozytose nahmen Metamizol länger ein als diejenigen der Kontrollgruppe. Der Artikel ging auch auf eine schwedische Studie (7) ein, die sich mit demselben Thema befas-

ste und stellte fest, dass die Einnahmedauer in der spanischen Studie substantiell kürzer und die gleichzeitige Einnahme von Begleitmedikamenten mit einem potenziellen Agranulozytoserisiko geringer war.

### Metamizolinduzierte Agranulozytose in Polen

2002 erschien eine polnische Studie (8), die sich mit der metamizolinduzierten Agranulozytose in Polen befasste. Polen stellt insofern einen Sonderfall dar, weil in diesem Land Metamizol nicht der Rezeptpflicht unterworfen ist und dieses Analgetikum in der Bevölkerung sehr beliebt ist und entsprechend häufig angewendet wird. Die Autoren werteten die Daten von sechs für Polen repräsentativen hämatologischen Zentren der Jahre 1997 bis 2001 aus. Sie ermittelten eine Agranulozytoseinzidenz von 0,2 Fällen pro Million Personentage. Diese Inzidenzrate ist vergleichbar mit derjenigen in anderen Ländern ermittelten.

### Zusammenfassung

Die Kontroverse um Metamizol und Agranulozytose bringt ein Übersichtsartikel der

Pharmazeutischen Zeitung sehr gut auf den Punkt (9), in dem es heisst:

«Angesichts der Tatsache, dass auch andere Arzneistoffe wie die Antibiotika Trimethoprim und Sulfamethoxazol, das H<sub>2</sub>-Antihistaminikum Clomipramin, das auch bei chronischen Schmerzzuständen angewendet wird, zu einer Agranulozytose führen können, bleibt unverständlich, warum gerade Metamizol so kontrovers diskutiert wird.»

Literaturreferenzen:

1. Arzneimittel-Kompendium der Schweiz 2009, Documed Verlag, Basel.
2. Ibanez L. et al.: Population-Based Drug Induces Agranulocytosis. Arch Intern Med 2005; 165: 769–774.
3. Ibanez L. et al.: Agranulocytosis associated with dipyron (metamizol). Eur J Clin Pharmacol 2005; 60: 821–829.
4. Andrade S. et al.: Comparative Safety Evaluation of Non-narcotic Analgetics. J Clin Epidemiol 1998(12); 51: 1357–1365.
5. May S., Lis Y.: The Incidence of Metamizole Sodium induced Agranulocytosis in Poland. The Journal of International Medical research 2002; 30: 488–495.
6. Ibanez L. et al.: Agranulocytosis associated with dipyron (metamizol). Eur J Clin Pharmacol 2005; 60: 821–829.
7. Hedenmalm K., Spigset O.: Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with metamizol (metamizol). Eur J Clin Pharmacol 2002; 58: 265–274.
8. Maj S., Lis Y.: The Incidence of Metamizol Sodium-induced Agranulocytosis in Poland. J Intern Med Res 2002; 30: 488–494.
9. Imming P. et al.: Metamizol – Renaissance eines Analgetikums. Pharm Ztg 2006; 151: 2936–2943.
10. Andrés E., Malaouisel F.: Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute Neutropenia, Current Opinion in Hematology 2008, 15:15–21.

### Facts

- ◆ Bei den Analgetika bilden Komplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt ein viel grösseres Risiko für tödliche Nebenwirkungen als eine Agranulozytose.
- ◆ Das relative Risiko einer tödlichen Nebenwirkung ist für Metamizol etwa 24-mal kleiner als für Diclofenac und etwa 7,4-mal kleiner als für Acetylsalicylsäure.
- ◆ Agranulozytose tritt als Nebenwirkung bei diversen Arzneistoffen auf; bei Metamizol ist sie eine sehr seltene Nebenwirkung.
- ◆ Die Inzidenzrate einer ambulant erworbenen Agranulozytose beträgt unabhängig vom Wirkstoff 2–4:1 Million Einnahmetage. Das relative Risiko steigt mit zunehmendem Alter und Einnahmedauer an.

# Vergleich von Metamizol mit anderen Analgetika

## Metamizol, Diclofenac, ASS, Paracetamol und Tramadol

	Metamizol	Diclofenac	ASS	Paracetamol	Tramadol
<b>Darreichungsformen in der Schweiz</b>					
Tabletten	ja	ja	ja	ja	ja
Tropfen	ja	ja	nein	ja	ja
Suppositorien	ja	ja	nein	ja	ja
parenteral	ja	ja	ja	ja	ja
<b>Wirksamkeit</b>					
analgetisch	+++	++	++	+	+++
antipyretisch	+++	+(-)	+(-)	++	-
antiphlogistisch	+	+++	++	-	-
spasmolytisch	+++	-	-	-	-
<b>Unerwünschte Wirkungen (gemäss Arzneimittel-Kompendium)</b>					
Agranulozytose	sehr selten	sehr selten	selten	selten	/
GIT-Komplikationen	/	häufig	häufig	Vorsicht bei Nieren und Leberinsuffizienz	sehr häufig
Anaphylaxie	sehr selten	selten	/	/	selten
<b>Tödlich verlaufende Zwischenfälle<sup>1</sup></b>					
total	25	592	185	20	k.A.
davon Agranulozytose (%)	31%	1%	1%	k.A.	k.A.
davon GIT-Komplikationen (%)	69%	99%	99%	k.A.	k.A.
<b>Zulassung (gemäss Arzneimittelkompendium)</b>					
für Säuglinge	ja	ja	ja	ja	ja
	Tropfen: ab 3. Monat parenteral: < 1 Jahr: nur i.m.	Tropfen	ab 1. Jahr	Suppositorien	> 1 Jahr: Tropfen und Injektion
für Kleinkinder	ja	ja	ja	ja	ja
	Tropfen, Injektion	Tropfen		Suppositorien	Tropfen und Injektion
für Kinder	ja	ja	ja	ja	ja
	Tropfen, Injektion	< 14 Jahre: Tropfen > 14 Jahre: alle Formen		> 3 Jahre: Tabletten:	Tropfen und Injektion
<sup>1</sup> Todesfälle pro 100 Millionen Anwender und 1 Woche Einnahme (t) k.A.: keine Angaben gefunden					

Literaturreferenz:

1. Andrade S. et al.: Comparative Safety Evaluation of Non-narcotic Analgetics. J Clin Epidemiol 1998(12); 51: 1357–1365.

2. Wong A.: Antipyretic effect of dipyron versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. Clin Pediatr (Phila) 2001; 40: 313–324.

3. Andrés E., Malaoisel F.: Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute Neutropenia. Current Opinion in Hematology 2008, 15: 15–21.