

Statement der Österreichischen Schmerzgesellschaft (ÖSG) und der Sektion Schmerz der Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin (ÖGARI)

Metamizol (Dipyrone) ist eines der ältesten Analgetika und wird seit der Markteinführung 1922 in Europa und Lateinamerika erfolgreich eingesetzt [1]. Neben seinen hervorragenden schmerzstillenden und fiebersenkenden Eigenschaften ist die durch eine Aktivierung ATP-sensitiver Kaliumkanäle vermittelte spasmolytische Komponente ein Alleinstellungsmerkmal unter sämtlichen Nichtopioid-Analgetika [1,2]. Metamizol blockiert mehrere Prostaglandin-unabhängige Signalwege, was auf eine Wirkweise schließen lässt, die es von nicht-steroidalen entzündungshemmenden Arzneistoffen (NSAID) unterscheidet und bei der Behandlung vorteilhaft sein kann [3]. Unter anderem interagiert es mit dem endogenen Opioid- und Endocannabinoidsystem, aktiviert den Cannabinoid-Typ-1-(CB1)-Rezeptor und verstärkt damit den absteigenden Schmerzhemmungsweg [4,5]. Weitere postulierte Mechanismen betreffen das glutamaterge System, die Neurokinin-1-(NK1)-Rezeptorantwort sowie den Proteinkinase-C-Signalweg [6,7]. Die Zugabe zu einer Opioidtherapie bei Tumorschmerzen verstärkt die analgetische Wirkung und ermöglicht eine Dosisreduktion des eingesetzten Opioids [8].

Infolge seiner einzigartigen Pharmakologie wird Metamizol bei einer Vielzahl von akuten und chronischen Schmerzzuständen in allen Altersgruppen, darunter moderat bis starke nicht-tumorbedingte Schmerzen und postoperative Schmerzen, Koliken, Tumorschmerzen als auch bei therapierefraktärem Fieber verwendet [9]. Studien haben gezeigt, dass Metamizol ein gegenüber NSAID günstigeres gastrointestinales, kardiovaskuläres und zerebrovaskuläres Profil aufweist [10]. Das Risiko nichtselektiver COX-Hemmer und Coxibe für kardiovaskuläre und renale Ereignisse ist statistisch deutlich höher als das Risiko einer Metamizol-assoziierten Agranulozytose [11]. Eine Metaanalyse randomisiert-kontrollierter Studien illustriert deutlich weniger unerwünschte Ereignisse unter Metamizol als unter Opioiden [12]. Die Lebertoxizität ist wesentlich geringer als jene von Paracetamol, das bis heute die häufigste Ursache für akutes Leberversagen in Industrieländern darstellt [13].

Die Datenlage zur durch Metamizol ausgelösten Agranulozytose ist heterogen, wobei in Europa erhebliche geographische Unterschiede auffallen. In der von 1981-1984 laufenden „International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study“ (IAAAS) stellte man eine Inzidenz von 1,1 Agranulozytoseerkrankungen pro 1 Mio. exponierter Personen pro Behandlungswoche fest [14]. In Barcelona, mit einem Einzugsgebiet von etwa 4 Mio. Menschen, wurde die Studie bis 2001 fortgesetzt [15]. Hier betrug die Inzidenz an Agranulozytoseerkrankungen durch Metamizol 0,56 Fälle pro 1 Mio. Einwohner:innen pro Jahr, Todesfälle traten nicht auf [15]. In Schweden lag die Inzidenz in den 1980er Jahren, als Metamizol nicht erhältlich war, bei 7 pro 1 Mio. Einwohner:innen, während sie zwischen 1997 und 1998 – einer Phase als Metamizol erhältlich war – auf 3 pro 1 Mio.

Einwohner:innen pro Jahr abfiel [14,15]. Im Zeitraum zwischen 2001 und 2005 wurden laut einem Expertenstatement in Österreich 0,026 Fälle von Agranulozytose pro 1 Mio. Patient:innentage registriert [9].

Eine niederländische Studie fand einige Substanzen wie Cotrimoxazol, Cimetidin, Prednison und Clomipramin, die in der lokalen Population ein wesentlich höheres oder ähnlich hohes Risiko für eine Agranulozytose mit sich brachten [16]. In Anbetracht dessen erscheint es verwunderlich, dass die extrem seltene Nebenwirkung Agranulozytose, für es inzwischen eine wirksame Medikation gibt, stets im Zusammenhang mit Metamizol, aber selten im Zusammenhang mit anderen Medikamenten (Methotrexat, Carbamazepin, Thiamazol etc.) diskutiert wird.

Fazit

Zusammengefasst ist Metamizol eine wichtige Substanz, die aufgrund ihrer spasmolytischen und analgetischen Wirksamkeit in der Behandlung viszeraler Schmerzen, Koliken, Tumorschmerzen, aber auch Menstruationsbeschwerden, Schmerzen im Urogenitaltrakt und Reizdarmsyndrom indiziert ist. Anhand der aktuellen Studienlage ist das Interaktions- und Nebenwirkungspotenzial als gering anzusehen. Im Vergleich zu NSAID gilt Metamizol als gleichermaßen wirksam und sicherer, ohne Kontraindikationen wie kardiovaskuläre, renale oder gastrointestinale Komorbiditäten. Das macht die Substanz für den Einsatz bei älteren und hochbetagten Schmerzpatient:innen, solchen mit renaler Insuffizienz oder hohem Blutungsrisiko, zu einer interessanten analgetischen Option.

Eine Agranulozytose tritt unter Metamizol nur sehr selten auf. Wichtig ist es, im Zuge des Aufklärungsgesprächs darauf hinzuweisen, dass die Patient:innen bei Halsschmerzen, Fieber oder entzündlichen Schleimhautläsionen dringend eine Ärztin/einen Arzt aufsuchen sollen, um eine Agranulozytose klinisch abzuklären.

Der aktuelle Review bezüglich Metamizol ist für die Österreichische Schmerzgesellschaft (ÖSG) und die Sektion Schmerz der Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin (ÖGARI) daher nicht nachvollziehbar.

Graz, 30.06.2024, für den Vorstand der Österreichischen Schmerzgesellschaft (ÖSG) und den Vorstand der Sektion Schmerz der Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin (ÖGARI)

Univ.-Prof. Dr. Wilhelm Eisner

Präsident der ÖSG

Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc

Generalsekretär der ÖSG, Vorstandsvorsitzender der Sektion Schmerz der ÖGARI

OÄ Dr. Waltraud Stromer

Past Präsidentin der ÖSG, 1. Stv. Vorsitzende des Vorstands der Sektion Schmerz der ÖGARI

Referenzen:

1. Escobar W et al. Eur J Pain. 2012; 16(5):676-89.
2. Alves D, Duarte I. Eur J Pharmacol. 2002; 444(1-2):47-52.
3. Malvar Ddo C et al. Br J Pharmacol. 2011; 162(6):1401-9.
4. Crunfli F et al. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2015; 42(3):246-55.
5. Rogosch T et al. Bioorg Med Chem. 2012;20(1):101-7.
6. Beirith A et al. Eur J Pharmacol. 1998; 345(3):233-45.
7. Siebel JS et al. Brain Res. 2004; 1003(1-2):61-7.
8. Duarte Souza JF et al. Support Care Cancer. 2007; 15(11):1319-1323.
9. Lampl C, Likar R. Schmerz. 2014 28(6):584-90.
10. Castellsague J et al. Drug Saf. 2012; 35(12):1127-46.
11. Konijnenbelt-Peters J et al. Pain Pract. 2017; 17(3):402-408.
12. Szejder H et al. Einstein (Sao Paulo). 2022; 20:eAO6353.
13. Craig DG et al. Aliment Pharmacol Ther. 2010; 31(10):1064-76.
14. Kelly JP et al. Clin Pharmacol Ther. 1991; 49(3):330-41.
15. Ibáñez L et al. Eur J Clin Pharmacol. 2005; 60(11):821-9.
16. van der Klauw MM et al. Arch Intern Med. 1999; 159(4):369-74.