Metamizol

Charakterisierung
IUPAC (englisch): Sodium [(2,3-dihydro-1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methylamino] methanesulfonate
Summenformel: $C_{13}H_{17}N_3OS$
Synonym: Dipyrone, Novaminsulfon
Molekulargewicht: 311.4 g/mol
Pharmakologische Wirkstoffklasse: Nicht-steroidaler Entzündungshemmer (englisch: NSAR) vom Pyrazolon-Typ

Wirkungsweise
Prostaglandinsynthesehemmung mit analgetischer, antiinflammatorischer, antipyretischer und spasmolytischer Wirkung.

Kinetik
Nichtschwangere
Absorption, Verteilung: Nach p.o. oder i.v. Gabe wird Metamizol (ein Prodrug) zum Metaboliten 4-Methylaminoantipyrin (MAA) hydrolysiert, der ein Verteilungsvolumen von 1.15 l/kg aufweist. MAA wird rasch und nahezu vollständig (nach rektaler Applikation individuell verschieden rasch) absorbiert. *Metabolismus:* Die durch oxidativen Metabolismus entstehenden Metaboliten sind 4-Formylaminoantipyrin (FAA; Endprodukt) und 4-Aminoantipyrin (AA), welches zu 4-Acetylaminoantipyrin (AAA) acetyliert wird. Diese 4 Hauptmetaboliten repräsentieren 65–70% der verabreichten Metamizoldosis. Die Proteinbindung der 4 Hauptmetaboliten beträgt maximal 60%. Die Metaboliten erreichen in der Cerebrospinalflüssigkeit dieselben Konzentrationen wie im Plasma [1]. Die Halbwertszeit von FAA beträgt 2.6-3.5 Std. Der Metabolismus von Metamizol unterliegt grossen individuellen Schwankungen. Seit längerem bekannt ist, dass der Acetylierungsschritt durch die N-Acetyltransferase 2 (NAT2) einem genetischen Polymorphismus unterliegt, weshalb die Halbwertszeit von AA sich zwischen Langsam- und Schnellacetylierern unterscheidet (3.8 vs. 5.5 Std.). In einer neueren Untersuchung konnte zudem gezeigt werden, dass Frauen unabhängig vom NAT2 Genotyp eine 40% höhere Acetylierungsrate haben [2]. Dieselben Autoren dokumentierten erstmals auch bezüglich des oxidativen Metabolismus von Metamizol genetische (Geschlecht; CYP2C9- und CYP2C19 Polymorphismen) und nichtgenetische Einflussfaktoren (Alter, Rauchen, Alkoholabusus). Langsamacetylierer korrelieren mit einer höheren Konzentration von MAA [2], was für die Beurteilung der Toxizität von Bedeutung ist.
Elimination: Grösstenteils renal; die Urinausscheidung ist nach i.v. Gabe grösser als nach oraler. Bei Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) ist die renale Ausscheidung vermindert und die Eliminationshalbwertszeit von MAA verlängert [3-7]. Metamizol selbst wird nach oraler Gabe im Plasma und Urin nicht gefunden [7,8].
Schwangerschaft
Die eliminierte Menge der Hauptmetaboliten von Metamizol im Urin 0 – 9 Std. nach einer oralen Einzeldosis von 500 mg zeigt bei Schwangeren eine Abnahme (45.6 ± 5.7 mg) im Vergleich zu Nichtschwangeren (82.6 ± 8.2 mg) bei leicht erhöhtem Verteilungsvolumen (29.2 vs. 25.3 l). Auch noch sieben Tage nach der Geburt ist die

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Elimination der Metamizol-Metaboliten im Vergleich zu Nichtschwangeren ohne vorangehende Entbindung vermindert [9].

Stillzeit, gestillte Neugeborene/Kinder

Bei Stillenden 3 – 5 Tage post partum (n=8) wurden 2.5 – 5.5 Std nach einer peroralen Einzeldosis von 1000 mg Metamizol alle 4 Hauptmetaboliten in der Muttermilch nachgewiesen (Totalkonzentration aller Metaboliten durchschnittlich 20.5 mg/l); der Quotient aus der Konzentration in der Muttermilch (M) und im mütterlichen Plasma (P) (M/P) für MAA lag bei 1.4, für die anderen 3 Metaboliten um 1; nach 48 Std. waren keine Metaboliten in der Muttermilch mehr messbar [10]. Siehe auch unter „UAW“.

Anwendung

Metamizol ist in der Schwangerschaft ein Reservemedikament bei starken Schmerzen und wenn eine Spasmolyse gewünscht ist. Post partum nach Sectio caesarea, Dammrissen und Episiotomien als Alternative, wenn Paracetamol nicht mehr ausreicht, wenn Unverträglichkeiten gegenüber Paracetamol oder NSAR bestehen, und letztlich, um auf Opioide zu verzichten.

Metamizol ist aufgrund seiner UAW in den USA, in Kanada und in verschiedenen europäischen Ländern nicht mehr zugelassen, trotzdem ist es in vielen anderen Ländern (deutschsprachiger Raum D/A/CH, Belgien, Finnland, Balkanstaaten, Osteuropa, Türkei, Italien, Spanien, Portugal, Brasilien, Südafrika und Thailand) weit verbreitet [11]. Die Verabreichung in Schwangerschaft und Stillzeit erfolgt jedoch im off label.

Dosierung

Tbl. 500 mg, Tr. 0.5 g/ml, Supp. 1 g, Inj. Lösung 1g /2 ml:

Einzeldosis: 500 mg -1 g

Oral am besten nüchtern bzw. vor dem Essen, da Cmax dann früher erreicht wird und höher liegt und die Schmerzlinderung dadurch verbessert wird als bei Einnahme mit gleichzeitiger Nahrungszufuhr [12].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Schwangerschaftsunspezifisch

- Hämatologische Reaktionen, selten Leukopenie, sehr selten Agranulozytose und Thrombozytopenie. Die Inzidenz der aplastischen Anämie unter Metamizol wird in einer Studie aus dem Jahre 2004 und 15 Millionen Menschen mit 0.25 Fällen auf 1 Million angegeben [13].
- Selten kommt es zu anaphylaktischen/anaphylaktoiden Reaktionen, die sehr selten schwer oder lebensbedrohlich verlaufen [7].

Schwangerschaft

Fetus/Neugeborene

- Die Teratologie von Metamizol ist nicht abschliessend geklärt. Eine prospektive Beobachtungskohorten-Studie verglich den Schwangerschaftsausgang von 446 Frauen, welche im 1. Trimester Metamizol erhielten, mit 887 zufällig ausgewählten Frauen (Kontrollen) ohne Metamizolexposition. Die Rate an grösseren Geburtsfehlbildungen (1.9%) war in der Metamizolkohorte nicht erhöht (OR adjusted 1.15, 95% CI 0.4-3.5) und die kumulative Inzidenz von Spontanaborten wies keinen signifikanten Unterschied zwischen den Populationen auf (12.2% vs. 19.4%, HR adjusted 0.72, 95% CI 0.5-1.1) auf [14]. Eine multizentrische, prospektive

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Vergleichsstudie mit einer Studiengruppe (Metamizol-Exposition 1. Trimenon) und einer gepaarten Vergleichsgruppe (Paracetamol Exposition 1. Trimenon) zeigte in beiden Gruppen (n=108) einen vergleichbaren Schwangerschaftsausgang und eine vergleichbare Fehlbildungsrate: „Major malformations“ bei 3% in der Metamizol-Gruppe vs. 2% in der Paracetamol-Gruppe (p = 0.57, RR = 1.55, 95% CI 0.26 – 9.05) [15]. In einer Fall-Kontroll-Studie waren 6% der Fälle (n=22'842), 5% der Populationskontrollen (n=38'151) und 8.9% der Fehlbildungskontrollen (n=834) intrauterin Metamizol exponiert. In der Fallgruppe kam es nach mütterlicher oraler Metamizol-Einnahme im 2. und 3. Trimenon zu einer erhöhten Rate an Diaphragma-Defekten (adjusted prevalence OR = 2.7, 95% CI 1.0 – 6.8), kardiovaskulären Fehlbildungen (adjusted prevalence OR = 1.3, 95% CI 1.0 – 1.7) und anderen isolierten kongenitalen Fehlbildungen (adjusted prevalence OR = 1.8, 95% CI 1.1 – 2.9) [16]. In einer Kohorte von 5564 Schwangerschaften konnte keine Assoziation zwischen der Metamizoleinnahme bei 555 Schwangeren (11.5%) und kongenitalen Fehlbildungen, IUFT, Frühgeburtlichkeit oder tiefem Geburtsgewicht gemacht werden [17].

- Nicht abschliessend geklärt bleibt beim Neugeborenen der Zusammenhang zwischen einer intrauterinen Metamizol Exposition und dem gehäuften Auftreten eines Wilms‘ Tumors [18] oder einer infantilen akuten Leukämie (im Alter von 0-21 Monaten) [19]. Eine nationale, spitalbasierte Fall-Kontroll-Studie aus Brasilien zeigte, dass die ausschliesslich präkonzeptionelle Einnahme von Metamizol das Risiko einer akuten Lymphozyten-Leukämie bei Kindern im Alter von 0-23 Monaten erhöht (OR von 1.63, 95% CI 1.06-2.53). Für die Metamizoleinnahme während der Stillzeit ergab sich für dieselbe Krebskrankheit eine OR von 2.00 (95% CI 1.18-3.39) [20]. Es wird vermutet, dass das Vorliegen eines langsam-acetylierenden Genotyps der NAT2 bei der Mutter mit einem erhöhtem Leukämierisiko beim Kind gekoppelt ist [21].
- Es bestehen einige Kasuistiken, die einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Metamizol in der Schwangerschaft und dem Auftreten eines Oligohydramnions oder eines vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus zeigen [22-26].

Postpartale Phase

In einer offenen, prospektiven Vergleichsstudie zur Analgesie nach Sektio (inkl. EDA) wurde der Effekt einer Gabe von Metamizol 1g +/- Morphinsulfat 30 mg in Reserve (n = 109) vs. Morphinsulfat 30 mg +/- Metamizol in Reserve (n = 90) jeweils alle 4 Std. verglichen: Die Dauer der Analgesie betrug 6.5 Std. (1. Wahl Metamizol) vs. 5.1 Std. (1. Wahl Morphinsulfat), der Patientenzufriedenheitsscore betrug 90 (1. Wahl Metamizol) vs. 83.7 (1. Wahl Morphinsulfat). Metamizol p.o. wurde als gut verträgliche, wirksame und kosteneinsparende Alternative zu (neuen) Schmerztherapien eingestuft [27].

Stillzeit/Gestillte Kinder

Es besteht eine Kasuistik zu einem gestillten Kind mit drei zyanotischen Episoden. Die Mutter hatte zuvor 3 Dosen zu 500 mg Metamizol eingenommen und zwar 18, 7 und 2 Std. vor der ersten zyanotischen Episode. Die Metamizolkonzentration 24 Std. nach der letzten mütterlichen Einnahme betrug im mütterlichen Plasma und in der Muttermilch bzw. im kindlichen Plasma und Urin 3.3, 4.3 und 3.2, 3.74 µg/ml [28].

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Interaktionen
Bei gleichzeitiger Behandlung mit Ciclosporin kann der Ciclosporin-Spiegel gesenkt werden [7].

Kontraindikationen
Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff, Allergie auf Pyrazolone oder Pyrazolidine; bei bekannter Agranulozytose, Bronchospasmus oder sonstigen anaphylaktoiden Reaktionen nach Einnahme von Pyrazolonen oder anderen nicht-opioiden Analgetika; bei eingeschränkter Knochenmarksfunktion oder Blutbildungsstörungen [7].

Empfehlungen
Fachgesellschaften
- **American Academy of Pediatrics (AAP):** Metamizol/Dipyrone wird unter „drugs in lactation“ nicht aufgeführt (fehlende Zulassung in den USA, Kanada und anderen europäischen Ländern) [29].
- **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG):** Intrapartum care of healthy women and their babies during childbirth: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence: Es besteht keine Empfehlung für Metamizol im Rahmen der Geburt. Bei Dammrissen Grad III/IV wird auf ein rektal applizierbares NSAR (z.B. Diclofenac) verwiesen [30].

Fachorganisationen
- **Embryotox**: **1. Trimenon:** Keine Erhöhung der Fehlbildungsrate nach Exposition im 1. Trimenon (gestützt auf Untersuchung an 100 Schwangeren!). Veröffentlichungen von vermehrtem Auftreten eines Wilms‘ Tumors und einer infantilen akuten Leukämie. **2./3. Trimenon:** Vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und Oligohydramnionentwicklung möglich. Auf Verwendung von Metamizol in der SS verzichten, Paracetamol als Nicht-Opioidanalgetikum und Ibuprofen als NSAR (bis max. 30. SSW) vorziehen. **Stillzeit:** Einzelne Dosen benötigen keinen Stillunterbruch, doch es sollten andere Analgetika wie Paracetamol und Ibuprofen eingesetzt werden [31].

Nicht verfügbar: ACOG, CNGOF, OEGGG, SGGG, SOGC
Reprotox

Empfehlung der SAPP
Metamizol ist in der ganzen Schwangerschaft ein Reservemedikament zur kurzzeitigen (24 Std.) bzw. einmaligen Anwendung bei starken, kolikartigen Schmerzen. Langzeittherapie ist kontraindiziert! Metamizol ist unmittelbar postpartal bei starken Schmerzen eine Alternative zu Opioiden und benötigt keinen Stillunterbruch; in der nachfolgenden Stillzeit ist ein Stillunterbruch von 48 Stunden zu empfehlen.

Literatur

Cochrane Database Reviews
Keine existent

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Metaanalysen
Keine existent

Clinical Trials (nicht verblindet, nicht Placebo-kontrolliert)
[11] Sabo A, Stanulović M, Jakovljević V, Grujić Z. Collaborative study on drug use in pregnancy: the results of the follow-up 10 years after (Novi Sad Centre). Pharmacoepidemiol Drug Saf 2001;10:229-35.
[13] Maj S, Centkowski P. A prospective study of the incidence of agranulocytosis and aplastic anemia associated with the oral use of metamizole sodium in Poland. Med Sci Monit 2004;10:PI93-5.
[27] Jakobi P, Weiner Z, Solt I, Alpert I, Itskovitz-Eldor J, Zimmer EZ. Oral analgesia in the treatment of post-cesarean pain. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000;93:61-4.

Fall-Kontroll Studien
[15] Bar-Oz B, Clementi M, Di Giantonio E, Greenberg R, Beer M, Merlob P, Arnon J, Ornoy A, Zimmerman DM, Berkovitch M. Metamizol (dipyrone, optalgin) in pregnancy, is it safe? A prospective comparative study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005;119:176-9.
[16] Bánhidy F, Acs N, Puhó E, Czeizel AE. A population-based case-control teratologic study of oral dipyrone treatment during pregnancy. Drug Saf 2007;30:59-70.
[18] Sharpe CR, Franco EL. Use of dipyrone during pregnancy and risk of Wilms' tumor. Brazilian Wilms' Tumor Study Group. Epidemiology 1996;7:533-5.
[19] Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S; Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia, Infant acute leukemia and maternal exposures during pregnancy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15:2336-41.
[20] Couto AC, Ferreira JD, Pombo-de-Oliveira MS, Koifman S. Pregnancy, maternal exposure to analgesic medicines, and leukemia in Brazilian children below 2 years of age. Eur J Cancer Prev 2015;24:245-52.
[21] Zanrosso CW, Emerenciano M, Gonçalves BA, Faro A, Koifman S, Pombo-de-Oliveira MS.N-acetyltransferase 2 polymorphisms and susceptibility to infant leukemia with maternal exposure to dipyrone during pregnancy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010;19:3037-43.

Kohortenstudien
[14] Dathe K, Padberg S, Hultzsch S, Meixner K, Tissen-Diabaté T, Meister R, Beck E, Schaefer C. Metamizole use during first trimester-A prospective observational cohort study on pregnancy outcome. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2017;26:1197-1204.
[17] da Silva Dal Pizzol T, Schüler-Faccini L, Mengue SS, Fischer MI. Dipyrone use during pregnancy and adverse perinatal events. Arch Gynecol Obstet 2009;279:293-7.

Fallbeispiele
[22] Arruza Gómez L, Corredera Sánchez A, Montalvo Montes J, de Marco Guilarte E, Moro Serrano M. [Intrauterine closure of the ductus arteriosus probably associated with the taking of metamizole during the third trimester].[Article in Spanish]. An Pediatr (Barc) 2008;68:626-7.
[23] Weintraub A, Mankuta D. Dipyrone-induced oligohydramnios and ductus arteriosus restriction. Isr Med Assoc J 2006;8:722-3.
[24] Schiessl B, Schneider KT, Zimmermann A, Kainer F, Friese K, Oberhoffer R. Renatal constriction of the fetal ductus arteriosus--related to maternal pain medication? Z Geburtshilfe Neonatol 2005;209:65-8.
[25] Sánchez de la Nieta MD, Rivera F, De la Torre M, Alcázar R, Caparrós G, Paz Alcaide M, Vozmediano C, Sánchez A. Acute renal failure and oligohydramnios induced by magnesium dypirone (metamizol) in a pregnant woman. Nephrol Dial Transplant 2003;18:1679-80.
[26] Catalán JL, Santonja J, Martínze L, Jiménez NV [Oligoamnios associated with the use of magnesium dipyrone]. [Article in Spanish] Med Clin (Barc) 1995;104:541–3.
[28] Rizzoni G, Furlanut M. Cyanotic crises in a breast-fed infant from mother taking dipyrone. Hum Toxicol 1984;3:505-7.

Pharmakokinetik
[1] Cohen O, Zylber-Katz E, Caraco Y, Granit L, Levy M. Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of dipyrone metabolites after a single oral dose of dipyrone. Eur J Clin Pharmacol 1998;54:549-53.

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

[2] Martínez C, Andreu I, Amo G, Miranda MA, Esguevillas G, Torres MJ, Blanca-López N, Blanca M, García-Martín E, Agúndez JA. Gender and functional CYP2C and NAT2 polymorphisms determine the metabolic profile of metamizole. Biochem Pharmacol 20141;92:457-66.
[3] Levy M, Zylber-Katz E, Rosenkranz B. Clinical pharmacokinetics of dipyrone and its metabolites. Clin Pharmacokinet 1995;28:216-34.
[4] Zylber-Katz E, Granit L, Levy M. Formation and excretion of dipyrone metabolites in man. Eur J Clin Pharmacol 1992;42:187-91.
[5] Vlahov V, Badian M, Verho M, Bacracheva N. Pharmacokinetics of metamizol metabolites in healthy subjects after a single oral dose of metamizol sodium. Eur J Clin Pharmacol 1990;38:61-5.
[6] Levy M, Flusser D, Zylber-Katz E, Granit L. Plasma kinetics of dipyrone metabolites in rapid and slow acetylators. Eur J Clin Pharmacol 1984;27:453-8.
[8] Agúndez JA, Benítez J. Determination of aminopyrine and dipyrone metabolites in urine. Ther Drug Monit 1996;18:104-7.
[9] Ortweiler W, Simon HU, Splinter FK, Peiker G, Siegert C, Traeger A. [Determination of caffeine and metamizole elimination in pregnancy and after delivery as an in vivo method for characterization of various cytochrome p-450 dependent biotransformation reactions].
[Article in German] Biomed Biochim Acta 1985;44:1189-99.
[10] Zylber-Katz E, Linder N, Granit L, Levy M. Excretion of dipyrone metabolites in human breast milk. Eur J Clin Pharmacol 1986;30:359-61.
[12] Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, Straube S. Effects of food on pharmacokinetics of immediate release oral formulations of aspirin, dipyrone, paracetamol and NSAIDs - a systematic review. Br J Clin Pharmacol 2015;80:381-8.

Fachinformationen

[7] Arzneimittelkompendium der Schweiz: https://www.compendium.ch;https//www.swissmedicindo.ch

Empfehlungen

[29] AAP: https://www.aap.org
[30] RCOG: https://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11837/36275/36275.pdf
[31] https://www.embryotox.de

Die den Aussagen in der Monographie zugrundeliegende Literatur kann in ihrer **Evidenz** graduiert werden, z.B. in Evidenzlevel 1-5 nach der Skala des Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford https://www.cebm.net/?o=1025
https://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford

Datum

12.12.2018 (3. Version, 2. Revision). Bisherige AutorInnen (chronologisch): JR, UM, RK, KF

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.