

# pharma-kritik

AZB 9500 Wil

ISSN 1010-5409

9. Februar 2009

Jahrgang 30

Nummer 11/2008

**Metamizol (E. Gysling)** ..... 41

Metamizol, ein seit fast 90 Jahren verfügbares Pyrazolon-Schmerzmittel, ist in seinen positiven und negativen Eigenschaften weit weniger gut dokumentiert als moderne Medikamente. In Anbetracht des ungenügend definierten Nutzen/Risiko-Verhältnisses sollte es so zurückhaltend wie möglich verschrieben werden. Als «Allround»-Schmerzmittel ist es zweifellos ungeeignet.

**Ziconotid (UP. Masche)** ..... 43

Ein Derivat eines Nervengiftes kann zur intrathekalen Behandlung von chronischen Schmerzzuständen verwendet werden. Das Medikament ist für die zugelassene Indikation ungenügend dokumentiert und kann vielfältige Nebenwirkungen hervorrufen.

## Synopsis

### Metamizol

E. Gysling

Metamizol (Dipyrone, Novaminsulfon, Novalgin® u.a.), ein seit 1921 erhältliches Schmerzmittel, wird neuerdings in der Schweiz wieder vermehrt verschrieben.

#### Chemie/Pharmakologie

Metamizol entspricht dem Natriumsulfonat von Phenazon (Antipyrin), einem «klassischen» (1884 eingeführten) Analgetikum der sogen. Pyrazolonegruppe. Pyrazolone haben schmerzlindernde und fiebersenkende Eigenschaften. Eine spasmolytische Wirkung, die diesen Verbindungen ebenfalls zugeschrieben wird, ist nicht gut dokumentiert. Die Wirkungsweise von Metamizol ist nicht definitiv geklärt; sie beruht möglicherweise auf einer zentralen Hemmung einer besonderen Zykllooxygenase-Isoform (COX-3, COX-1b).<sup>1</sup> Andere Zykllooxygenasen (COX-1, COX-2) werden von Metamizol nur wenig gehemmt; das Medikament hat zwar auch eine plättchenhemmende,<sup>2</sup> jedoch keine bedeutsame entzündungshemmende Wirkung. Mit Ausnahme von Metamizol sind die Pyrazolone heute vom schweizerischen Arzneimittelmarkt verschwunden. Vor 30 Jahren waren in der Schweiz noch rund zwei Dutzend Schmerzmittel erhältlich, die unter anderem ein Phenazonderivat enthielten.

#### Pharmakokinetik

Metamizol wird im Magen/Darm bzw. im Blut rasch hydrolysiert, weshalb es als «Prodrug» angesehen wird. Infolge der Hydrolyse entsteht das aktive 4-Methylaminophenazon (MAP). Nach oraler Verabreichung ist das Medikament in dieser Form zu 85% bioverfügbar; maximale Plasmaspiegel

sind nach 1-2 Stunden erreicht. Die intramuskuläre Verabreichung ergibt eine ähnliche Bioverfügbarkeit; bei rektaler Gabe beträgt dieser Wert aber nur etwa 54%.<sup>3</sup> MAP hat eine Plasmahalbwertszeit von rund 3 Stunden; es wird weiter metabolisiert zu Aminophenazon, das ebenfalls pharmakologisch aktiv ist. Es ist nicht bekannt, wieviel die verschiedenen Metaboliten zur analgetischen Wirkung beitragen. Im Tierversuch können im Gehirn und Rückenmark Arachidonsäure-Derivate der aktiven Metaboliten nachgewiesen werden. Diese sind vermutlich für die oben erwähnte Zykllooxygenasehemmung verantwortlich.<sup>4</sup> Die Biotransformation von Aminophenazon ist genetisch polymorph determiniert – es gibt rasche und langsame Azetylierer. Entsprechend variiert die Halbwertszeit von Aminophenazon zwischen etwa 3 und 7 Stunden. Formylaminophenazon und Acetylaminophenazon sind wahrscheinlich pharmakologisch inaktiv; im Urin werden hauptsächlich diese Metaboliten ausgeschieden. Bei repetitiver Verabreichung von Metamizol ist die MAP-Clearance um etwa 22% vermindert.<sup>3</sup> Eine deutlich reduzierte Clearance findet sich auch bei älteren Leuten sowie bei Personen mit Leberzirrhose. Eine Niereninsuffizienz führt zu einer reduzierten Ausscheidung der inaktiven Metaboliten. Alle vier wichtigen Metaboliten werden auch mit der Muttermilch ausgeschieden.<sup>3</sup>

#### Klinische Studien

Wenn man bedenkt, dass Metamizol seit bald 90 Jahren erhältlich ist und von Millionen und Abermillionen (z.B. in Brasilien, Israel, Mexiko, Polen) eingenommen wird, so muss die vorliegende Dokumentation seiner Wirksamkeit als sehr dürftig bezeichnet werden.

Gemäss einer Cochrane-Review, die auf vier Studien (mit insgesamt 636 Erwachsenen) beruht, ist die orale oder intravenöse Verabreichung von Metamizol in einer Dosis von 0,5 oder 1 g bei *Spannungskopfschmerzen und Migräne* signifikant besser wirksam als Placebo.<sup>5</sup> In einer Doppelblindstudie konnte auch gezeigt werden, dass diese beiden Metamizol-Dosen bei Spannungskopfschmerzen einer 1-g-Dosis von Acetylsalicylsäure (Aspirin® u.a.) nicht unterlegen sind.<sup>6</sup>