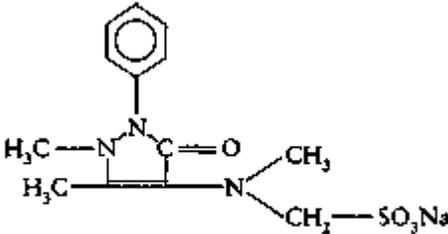


Metamizol

Synonyma:

Methylamino-phenyldimethylpyrazolon-methansulfonsäure; Phenyldimethylpyrazolon-methylamino-methansulfonsäure; Dipyrone (BAN); Noraminopyrinium-methansulfonsäure; Natrium phenyl-dimethyl-pyrazolon-methylamino-methansulfonicum; N-Methyl-N-(2,3-dimethyl-5-oxo-1-phenyl-3-pyrazolin-4-yl)aminomethansulfonsäure; Noraminopyrinmethansulfonat-Natrium; Novamidazophen; Novaminsulfon; Phenyl-dimethyl-pyrazolon-methylamino-methansulfonsaures Natrium

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

Molekulargewicht: 351,4

Die Verbindung kristallisiert mit einem Mol Kristallwasser.

Metamizol ist ein fast weißes, geruchloses, kristallines Pulver, das in Wasser sehr leicht löslich, in 90% igem Ethanol löslich ist. In Äther ist Novalgin unlöslich.

Die wässrige Lösung reagiert neutral und nimmt nach einiger Zeit eine gelbliche Färbung an, ohne dass eine Wirkungsminderung eintritt.

Handelspräparate:

medphano:

Analgin

Berlin-Chemie:

Berlosin

Hexal:

Metalgin

Alpharma-Isis:

Metamizol-Puren

Aventis Pharma:

Novalgin

Lichtenstein:

Novaminsulfon Lichtenstein

B/Braun:

Novaminsulfon Braun

ratiopharm:

Novaminsulfon-ratiopharm

Vorkommen im Trinkwasser:

Über den Urin der Anwender gelangen alljährlich große Mengen der Reinsubstanz über das Abwasser in das Grundwasser und von dort in manches Trinkwasser.

Wirkungscharakter:

Metamizol gehört zu den nichtsauren, antipyretischen Analgetika, die einen peripheren Angriffspunkt haben. Das Medikament hat eine sehr gute analgetische Wirkung mit einer deutlichen spasmolytischen Komponente und wirkt sicher antipyretisch. Eine antiphlogistische Wirkung ist nur sehr gering.

Metamizol steigert durch Gefäßerweiterung die Koronardurchblutung am isolierten Kaninchenherzen. Es ist hervorzuheben, dass Metamizol selbst in hohen Dosen im Gegensatz zu den Opiaten weder Abhängigkeit und Atemdepression erzeugt, noch die Darmperistaltik beeinträchtigt.

Die Wirkungsweise von Metamizol ist noch nicht vollständig erforscht. Sicher ist, dass die nichtsauren, antipyretischen Analgetika den Stoffwechselweg der mehrfach ungesättigten Fettsäuren zu den Prostaglandinen beeinflussen. Prostaglandine sensibilisieren u. a. die Schmerzrezeptoren in der Peripherie und verstärken die Schmerzempfindung.

Ein zusätzlicher zentraler Angriffspunkt für die analgetische Wirkung ist experimentell noch nicht nachgewiesen, wird aber postuliert. Für die temperatursenkende Wirkung ist ein hypothalamischer Angriffsort wahrscheinlich.

Stoffwechselverhalten:

Die Wirkungsdauer beträgt ca. 3 bis 5 Stunden.

Die Plasmahalbwertszeit liegt bei etwa 1 Stunde. Die Ausscheidung erfolgt nach Metabolisierung in der Leber zum größten Teil über die Niere.

Nach oraler Gabe wurden im Urin der Ratte 4-N-Acetylamino-phenazon (54% der Dosis), 15% N-Formylamino-phenazon und jeweils 1–2% 4-N-Methylamino-phenazon und 4-Amino-phenazon gefunden. Beim Hund wurde zusätzlich noch 4-Hydroxyphenazon (8%) festgestellt. 4-N-Acetylamino-phenazon kam hier nur noch zu ca. 2% vor, 4-N-Methylamino-phenazon trat mit 7% und 4-Amino-phenazon mit 4% etwas stärker hervor als bei der Ratte.

Nach i.v. Injektion war bei beiden Spezies eine deutliche Verschiebung zum 4-N-Methylamino-phenazon (ca. 40%) zu verzeichnen.

Indikationen:

Schmerzen, auch spastische, Fieber (Metallampffieber), Analgetikaentwöhnung

Kontraindikationen:

Überempfindlichkeit gegen Pyrazolone und Pyrazolidine, Störungen der Knochenmarkfunktion/Erkrankungen des hämatopoetischen Systems, genetisch bedingter Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, akute hepatische Porphyrie, Säuglinge unter 3 Monaten oder unter 5 kg KG.

Als Gegenanzeigen der Metamizol-Anwendung gelten neben bekannter Unverträglichkeit die Überempfindlichkeit gegen Pyrazolonderivate, die hepatische Porphyrie und der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel.

Bei vorgeschädigter Blutbildung (z.B. durch Zytostatikatherapie, Bestrahlung oder maligne hämatologische Erkrankungen) und allergischer Disposition ist die Indikation streng zu stellen. Da bei den berichteten Agranulozytosefällen oft gleichzeitig andere Substanzen mit knochenmarkschädigendem Potenzial eingenommen wurden, sollte Metamizol nicht mit solchen Medikamenten – z.B. Antiarrhythmika, Thyreostatika oder Antirheumatika – kombiniert werden. Bei einschlägiger Magen-Darm-Anamnese und Metamizol-Einnahme sollte eine medikamentöse Ulkusprophylaxe erfolgen.

Toxizität*Akute Toxizität:*

Tier	DL ₅₀ in mg/kg Körpergewicht		
	oral	i. v.	s.c.
Maus	4161	2389	2338
Ratte	4351	2389	2081
Meerschweinchen	1000	-	-
Kaninchen	-	1300	-

Letale Dosis: ab 1 g (anaphylaktischer Schock).

Mit steigender Dosierung wurde eine Sedierung beobachtet. Im Bereich letaler Dosen führt Novalgin zu tonisch-klonischen Krämpfen.

Chronische Toxizität:

Hunde erhielten Novalgin mit der Schlundsonde in Dosen von 30, 100, 300 und 600 mg/kg Körpergewicht täglich. Die niedrigste Dosis wurde reaktionslos vertragen. Nach 100, 300 und 600 mg/kg Körpergewicht kam es gelegentlich zu Erbrechen. Nach Verabreichung der beiden höchsten Dosierungen wurde eine vermehrte Speichelsekretion beobachtet. Die mit 600 mg/kg behandelten Tiere wurden zunehmend unruhig, scheu und schreckhaft. Später erschienen sie sediert, die Futteraufnahme war verlangsamt und die Körpergewichtsentwicklung blieb zurück. Bei Abschluss des Versuches war das Körpergewicht in dieser Gruppe signifikant niedriger als bei den Kontrolltieren. Bei 300 mg/kg Körpergewicht wurden vermehrt Heinzsche Innenkörper und Retikulozyten gefunden; bei 600 mg/kg waren Hämoglobin, Erythrozyten und Leukozyten vermindert. 600 mg/kg führten außerdem zu einem Anstieg des Harnstoff-Stickstoffs, des Bilirubins sowie der SGPT und der SGOT im Serum.

Der Befund bei der Autopsie ergab bei den mit 300 und 600 mg/kg Körpergewicht behandelten Tieren eine Vergrößerung der Leber, der Milz und der Nieren, bei den mit 600 mg/kg behandelten Tieren außerdem eine Vergrößerung der Hypophyse und der Schilddrüse. Histologisch wurden in der 600 mg/kg-Gruppe eine Siderose von Leber und Milz gefunden. Weitere substanzbedingte Veränderungen waren nicht festzustellen.

Novalgin wurde an Ratten vom 6. bis 15. Tag der Gravidität in den Dosen 100, 400 und 800 mg/kg Körpergewicht mit der Schlundsonde gegeben. Nach 800 mg/kg wurde bei den Muttertieren am Ende des Behandlungszeitraumes ein vermindertes Körpergewicht festgestellt. Die Anzahl der Früchte war in dieser Dosisgruppe signifikant niedriger als bei den Kontrolltieren. In den Dosierungen von 100 und 400 mg/kg hatte Novalgin keinen Einfluss auf die Muttertiere und deren Früchte.

Trächtige Kaninchen erhielten Novalgin vom 6. bis 18. Tag der Gravidität in einer Dosierung von 25, 100 und 400 mg/kg Körpergewicht. Bei 25 mg/kg Körpergewicht wurden weder bei den Muttertieren noch bei den Früchten Veränderungen gesehen. Nach 100 mg/kg war die Anzahl der Früchte vermindert und die der Resorptionsstellen vermehrt. 400 mg/kg Körpergewicht führten bei den Muttertieren zu einer leichten Gewichtsminderung und zu einer verringerten Anzahl von Früchten. Das Gewicht der Früchte war signifikant reduziert. Missbildungen wurden aber nicht beobachtet.

Eine mitunter rötliche Verfärbung des Harns wird auf ein Stoffwechselprodukt, die Rubazonsäure, zurückgeführt.

Sechs Stunden nach Einnahme von 49 g Metamizol wurden im Serum folgende Konzentrationen der Metabolite gefunden:

4-Methylaminoantipyrin	539 mg/l
4-Aminoantipyrin	35,8 mg/l
4-Acetylaminoantipyrin	6,6 mg/l
4-Formylaminoantipyrin	5,9 mg/l

Der Serumspiegel von Methylaminoantipyrin fiel zunächst steil und dann etwas flacher ab. Die Konzentrationen von Aminoantipyrin stiegen in den ersten 10 Stunden im Serum an (Abb. 2). Es wurde nachgewiesen, dass Aminoantipyrin und die übrigen Metabolite aus Methylaminoantipyrin metabolisiert werden (Abb. 1). Die Halbwertszeiten therapeutischer Dosen von Metamizol und seiner Metabolite betragen 7–12

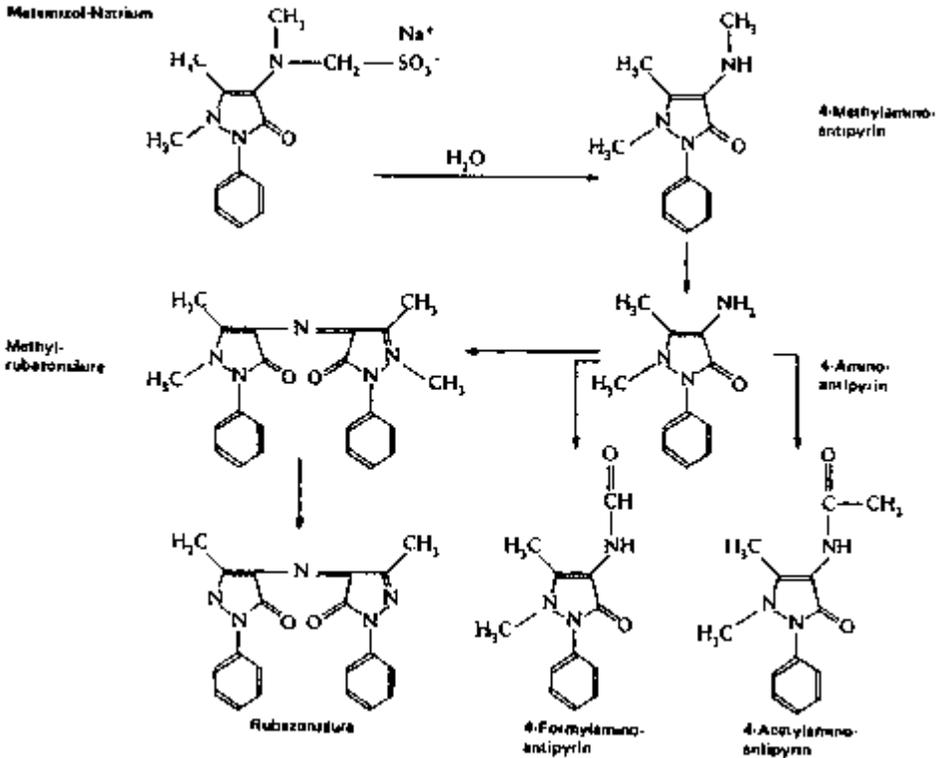


Abb. 1: Metabolisierung von Metamizol-Natrium

Stunden. Im vorliegenden Fall fielen die Serumspiegel von Methylaminoantipyrin zweiphasig ab mit Halbwertszeiten von 2,5 und 20 Stunden (Abb. 2), von Aminoantipyrin dagegen nur einphasig von 20 Stunden. In diesem Fall einer Metamizol-Intoxikation wurden Erbrechen und ein blassrot gefärbter Urin beobachtet (Rubezonsäure). Die in der Literatur beschriebenen Symptome wie Übelkeit, Bauchschmerzen und Durchfälle traten nicht auf, Wirkungen auf das Kreislaufsystem, auf das zentrale Nervensystem, auf die Leber und auf die Nieren wurden nicht gesehen. Während einer Beobachtungszeit von 3½ Monaten nach dem Suizidversuch traten keine organpathologischen Befunde auf.

Die renale Clearance dieser Kasuistik zeigte ein umgekehrt proportionales Verhalten gegenüber den Serum-Konzentrationen der gemessenen Metabolite, das heißt, die Clearance der Erstmetabolite war sehr niedrig, die der anderen Metabolite hoch.

Aus den im 24-Stunden-Urin gefundenen Metaboliten lässt sich eine renale Elimination von 11 g Metamizol rückrechnen. Die noch immer hohen Serumkonzentrationen an Metaboliten zeigten, dass der Biotransformations- und Eliminationsvorgang nach 24 Stunden bei weitem noch nicht abgeschlossen war.

Die Meinungen über die Wirksamkeit verschiedener Verfahren zur beschleunigten Elimination von Pyrazolonen gehen weit auseinander. Aus obigem Fall war zu folgern, dass die forcierte Diurese ein geeignetes Eliminationsverfahren ist, die allerdings, retrospektiv betrachtet, aufgrund der Laboratoriumswerte noch längere Zeit hätte fortgesetzt werden sollen.

Nur ersten Fällen bzw. Mischintoxikationen bleibt die Hämodialyse bzw. Hämo-perfusion vorbehalten. Todesfälle im Zusammenhang mit der Einnahme von Metamizol waren die Folge von Mischintoxikationen z. B. mit Chinin.

Bei zwei Fällen von reiner Metamizolüberdosierung in suizidaler Absicht zeigten sich wie bei obiger Patientin keine oder geringe klinische Symptome. Im ersten Fall waren keine Bestimmungen vorgenommen wor-

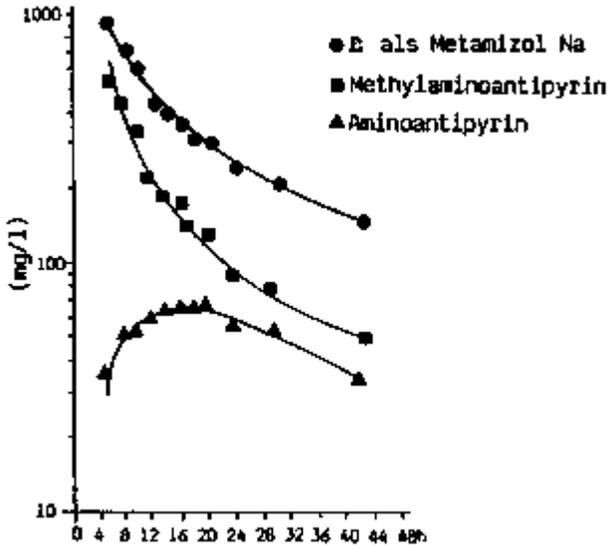


Abb. 2: Serumspiegel nach Einnahme von 49 g Metamizol-Natrium

den; vom zweiten Fall liegen lediglich fragmentarische Analyseergebnisse vor. In beiden Fällen waren Dosen von 25 g Novalgin oral eingenommen worden.

Nebenwirkungen:

Dosierungsabhängig können in seltenen Fällen bei entsprechender Prädisposition immunbiologische Reaktionen vorkommen, deren Auftreten u.a. an der Haut (Exanthem) und am granulopoetischen System möglich ist. In seltenen Fällen kann es im peripheren Blut zu einer Verminderung der Granulozyten - extrem selten bis zum Bild einer Agranulozytose - kommen (s. u.). Es handelt sich hierbei um eine rein allergische Reaktion, die mit einem plötzlichen Abfall der Leukozyten einhergeht. Allgemeinerscheinungen wie z. B. Fieber, Schüttelfrost und Ulzerationen an den Schleimhäuten können klinisch auf eine Agranulozytose hinweisen. Da es sich um eine allergische Reaktion handelt, kann nach Absetzen der bisherigen Medikation und nach einer protektiven Behandlung (in erster Linie Antibiotika wie Penicillin) eine Regeneration der Leukozyten erwartet werden. Der Patient ist vor einer weiteren Anwendung pyrazolonhaltiger Präparate zu warnen. Nach i.v. Verabfolgung können Schwindel, Beklemmungsgefühl und andere Erscheinungen von Seiten des Zentralnervensystems auftreten, die nicht allergischer Ogenese sind. Die Injektion ist bei ersten Anzeichen von Nebenwirkungen sofort abzubrechen und der Patient längere Zeit sorgsam zu beobachten. Eine gelegentliche Rotfärbung des Harns ist harmlos. Sie beruht auf der Ausscheidung eines unschädlichen Stoffwechselproduktes von Pyrazolon-Derivaten, der Rubazonsäure. Behandlungsmaßnahmen für den Fall des Auftretens eines anaphylaktischen Schocks nach parenteraler Anwendung von Arzneimitteln.

Metamizol zeichnet sich im Vergleich zu anderen Nichtopioid-Analgetika durch seine sehr gute gastrointestinale und bronchopulmonale Verträglichkeit aus. Ursachen der seltenen schwerwiegenden Metamizol-Nebenwirkungen sind wahrscheinlich Überempfindlichkeitsreaktionen. Bei intravenöser Anwendung, z.B. Testung der analgetischen Wirksamkeit zu Therapiebeginn, muss an die seltene Möglichkeit des Auftretens einer Hypotension bis zum schweren Schock gedacht werden. Die Vorgabe eines kleinen Bolus mit nachfolgender Kurzinfusion über ca. 20 Minuten senkt bei dieser Applikationsform das Risiko. Nach ausgiebiger Diskussion in der Fachliteratur sind Leukozytopenie und Agranulozytose wohl die bekanntesten Nebenwirkungen von Metamizol. Letztere kann sich sowohl wenige Stunden nach Einmalgabe als auch erst nach mehrmonatiger Dauertherapie in einem septischen Zustandsbild mit oropharyngealen Ulzerationen, einer Leukopenie mit weniger als $2000/\mu\text{l}$ Leukozyten im peripheren Blut und einer Reifungshemmung der Granulozytopenese auf der Stufe der Promyelozyten äußern. Die Inzidenz der Agranulozytose ist

sehr niedrig. Sie liegt bei 1,1:1 Million Anwendungswochen. 10% der Patienten versterben an der Komplikation. Diese Zahl wurde allerdings gewonnen, bevor der therapeutische Einsatz von rekombinantem Granulozytenkolonien-stimulierendem Faktor (G-CSF) möglich war. Regelmäßige Blutbildkontrollen können helfen, diese seltene, aber schwerwiegende hämatologische Nebenwirkung rechtzeitig zu erfassen.

Bei der Beurteilung des hämatologischen Risikos ist zu bedenken, dass auch andere Nichtopioid-Analgetika, Antibiotika, Benzodiazepine und viele andere Medikamente zu gleichen Knochenmarkschäden führen können. Außerdem müssen selten auftretende Nebenwirkungen, wie bei allen Arzneimitteln, in einem epidemiologischen Rahmen bewertet werden. Vergleichsweise liegt das Risiko einer tödlichen Anaphylaxie nach intravenöser Penicillin-Gabe bei 20:1 Million und die Inzidenz thromboembolischer Komplikationen unter Antikontrazeptiva bei 11:1 Million. Eine aplastische Anämie tritt bei Indometacin in 10,1:1 Million/5 Anwendungsmonate, bei Diclofenac und bei Phenylbutazon in 6,8 bzw. 6,6:1 Million/5 Anwendungsmonate auf. Auch muss bei der Verwendung von Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Indometacin, Naproxen und Piroxicam – im Gegensatz zu Metamizol und Paracetamol – die erhöhte Inzidenz von gastrointestinalen Blutungen bedacht werden, wobei Morbidität und Mortalität entscheidende Bewertungskriterien sind. Das analgetisch allerdings schwach wirksame Paracetamol ist vom gesamten Nebenwirkungsspektrum am günstigsten einzustufen; es ist lediglich die dosisabhängige, aber therapeutisch behandelbare Lebertoxizität zu bedenken.

Symptome bei Überdosierung:

Leukopenie, Agranulozytose (allergisch), Schleimhautulzera, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfälle, Fieber, Schüttelfrost, Somnolenz, Schock. Rotfärbung des Harns (harmlos, s.o.). Evtl. anaphylaktischer Schock.

Nachweis:

DC

Therapie:

Infektionsprophylaxe, Therapie des anaphylaktischen Schocks, forcierte Diurese, Hämodialyse und Hämo-perfusion in schwersten Fällen, Diazepam i.v. bei Krämpfen.

Besonders zu beachten:

Bei weitestgehendem Fehlen von respiratorischen und kardiozirkulatorischen Nebenwirkungen kommt es durch Metamizol in der Hauptsache zu allergischen Hautreaktionen. In seltenen Fällen kann auch eine Diuresehemmung (auch mit Auftreten von Ödemen) vorkommen.

Die gravierendste und zum Glück sehr seltene Komplikation ist eine Knochenmarkhemmung mit Granulozytopenie bzw. Agranulozytose. Die Gabe von Metamizol sollte deshalb streng indiziert sein.

Die Wahrscheinlichkeit, durch Einnahme von Metamizol an einer Agranulozytose zu erkranken, liegt im ungünstigsten Fall bei 1:1 Million. Die Herstellerfirma Hoechst stützt sich bei dieser Aussage auf die Ergebnisse der Internationalen Studie zur Erfassung von Agranulozytose und aplastischer Anämie, die an 300 Kliniken in sieben Ländern über vier Jahre lief und sich auf eine Population von 22 Millionen Menschen bezog. Danach muss damit gerechnet werden, dass insgesamt 6,2 von einer Million Einwohner an Agranulozytose erkranken. Auslöser sind Arzneisubstanzen, außerdem werden genetische Faktoren, Umwelt und Lebensweise diskutiert. Zu den auslösenden Arzneistoffen gehören u. a. Analgetika, Antibiotika, Antimalariamittel, Antiarrhythmika, Antihypertensiva, Antikonvulsiva, Blutzuckersenkler, Diuretika, H₂-Blocker, Phenothiazin, Sulfonamide und Thyreostatika.

Unter den 422 Fällen dieser Studie, für die Agranulozytose als Hauptursache in Betracht kam, betrug die Mortalität neun Prozent. Die Erkrankung trat wesentlich häufiger bei Frauen als bei Männern auf, außerdem stieg die Inzidenz mit zunehmendem Lebensalter. Für die aplastische Anämie weist die Studie eine Rate von 2,1 Fällen pro Million und Jahr auf. Hier wurde eine Zweijahres-Mortalität von 49 Prozent ermittelt, also ein Todesfall pro Million. Das Krankheitsereignis ist bei Frauen und Männern nahezu gleich häufig, allerdings gibt es eine stetige Erhöhung bei Frauen über 60 Jahren.

Anhand dieser Daten wurde das arzneimittelspezifische Risiko (Fälle pro Million Anwender) ermittelt.

Anwendungen wurden definiert als Arzneimittelgebrauch von wenigstens einer Woche mit mindestens einer Einnahme. Für die Mehrzahl der untersuchten Arzneimittel traten zwischen den Studienzentren keine besonderen Abweichungen auf, nur das mit der Einnahme von Metamizol verbundene Risiko variierte außergewöhnlich stark. Der Grund für diesen Unterschied konnte durch mögliche Systemfehler nicht geklärt werden. Deshalb müssen künftig Ursachen überprüft werden, die mit einer Medikation nicht in Zusammenhang stehen. Die Studie ergab ferner, dass in Ländern, in denen Metamizol häufig angewandt wird, das Erkrankungsrisiko geringer ist als in Ländern, in denen die Bevölkerung das Schmerzmittel seltener anwendet.