

Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft
„UAW-News International“

Kann Metamizol die Wirkung von ASS auf die Thrombozytenaggregation behindern? – hinsichtlich klinischer Relevanz und Empfehlungen für die Praxis bleiben Fragen offen

Metamizol: Verordnungszahlen, Indikationen und Nebenwirkungen

Metamizol ist mit fast 23 Mio. Verordnungen im Jahr 2016 eines der am häufigsten verordneten Arzneimittel in Deutschland – mit weiter steigender Tendenz (1). Es ist indiziert bei akuten starken Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen sowie bei Koliken und Tumorschmerzen. Für andere starke Schmerzen (akut oder chronisch) oder bei hohem Fieber sollte Metamizol nur eingesetzt werden, wenn andere therapeutische Maßnahmen entweder nicht indiziert sind oder nicht wirksam waren (2). Auch die Anwendung bei leichten oder mittelstarken Schmerzen entspricht nicht den zugelassenen Indikationen (3).

Zu den bekannten Nebenwirkungen von Metamizol gehören die Agranulozytose und schwere Blutdruckabfälle bei parenteraler Anwendung. Im Jahr 2014 wurde in die Fachinformation aufgenommen, dass Metamizol bei gleichzeitiger Anwendung die Wirkung von Acetylsalicylsäure (ASS) auf die Thrombozytenaggregation vermindern kann. Es wird daher empfohlen, Metamizol mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten, die ASS in niedriger Dosierung zur Kardioprotektion einnehmen. Was bedeuten diese potenzielle Interaktion und die daraus resultierende aktuelle Empfehlung für die ärztliche Praxis?

Studienlage zur Interaktion von Metamizol mit ASS 100

ASS hemmt irreversibel die Cyclooxygenase-1 (COX-1) in Thrombozyten. Die Bildung von Thromboxan A₂ aus Arachidonsäure wird so unterdrückt und die Thrombozytenaggregation gehemmt. Die Wirkung von ASS hält über die gesamte Lebensdauer eines Thrombozyten von 5 bis 12 Tagen an. Von einigen NSAR wie Ibuprofen, Indometacin und Naproxen ist bekannt, dass sie mit ASS um die Bindung an die COX-1 konkurrieren und so die ASS-Wirkung auf die Thrombozytenaggregation behindern können (4–8). Die Schutzwirkung von ASS (325 mg jeden zweiten Tag) vor einem Herzinfarkt war zum Beispiel in der Physicians Health Study komplett aufgehoben bei Patienten, die an mehr als 60 Tagen pro Jahr ein nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR) eingenommen hatten (9).

In-vitro-Untersuchungen konnten 2008 erstmals zeigen, dass auch Metamizol bzw. seine aktiven Metabolite die hemmende Wirkung von ASS auf die Thrombozytenaggregation aufheben können (10). Dieser Befund war überraschend, da Metamizol

vermutlich über einen anderen Mechanismus als NSAR die Cyclooxygenasen hemmt (11).

Untersuchungen an einer kleinen Kohorte von Patienten mit koronarer Herzkrankheit zeigten später, dass bei einer Komedikation von ASS und Metamizol bei 50 % der Patienten wieder Thromboxan A₂ gebildet wird und die Thrombozytenaggregation ähnlich ausgeprägt ist wie bei Patienten, die kein ASS erhielten (12). Diese Effekte von Metamizol auf die Wirkung von ASS waren dosisabhängig und reversibel, und bei Einnahme von ASS 30 Minuten vor der Einnahme von Metamizol blieb die Hemmung der Thrombozytenaggregation durch ASS erhalten (13). Eine weitere Beobachtungsstudie an derselben Kohorte von KHK-Patienten (n = 72) wurde durchgeführt, um die klinische Relevanz der Interaktion zu untersuchen (14). Die Patienten wurden mit ASS 100 oder ASS 100 plus Metamizol wegen chronischer Schmerzen behandelt. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 3,2 Jahren trat der kombinierte Endpunkt aus Herzinfarkt, Schlaganfall und Tod aus kardiovaskulärer Ursache signifikant häufiger in der mit ASS plus Metamizol behandelten Gruppe auf: 11/36 vs. 24/36, Odds Ratio 4,5 (95 % Konfidenzintervall [CI] 1,7–12,3), p = 0,0028. Allerdings weist diese Untersuchung neben der kleinen Patientenzahl methodische Schwächen auf: Es wurde kein Matching der Patienten bzw. eine Adjustierung hinsichtlich Risikofaktoren vorgenommen und es gibt Hinweise auf Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Schwere der kardialen Erkrankung (linksventrikuläre Funktion, Herzinfarkt in der Vorgeschichte, Einnahme von ACE-Hemmern bzw. Sartanen). Dies könnte zum unterschiedlichen Outcome in den beiden Gruppen beigetragen haben. Zudem erhielten in beiden Gruppen jeweils drei Viertel der Patienten nicht nur ASS 100, sondern eine duale Thrombozytenaggregationshemmung.

In eine weitere, prospektive Beobachtungsstudie über drei Monate wurden 41 Patienten mit stattgehabtem ischämischen Schlaganfall eingeschlossen (15). Diese wurden ebenfalls entweder mit ASS 100 oder ASS 100 plus Metamizol behandelt. 14 von 21 Patienten aus der ASS-plus-Metamizol-Gruppe zeigten in Thrombozytenfunktionstests eine persistierende Thrombozytenaggregation im Sinne eines gestörten Ansprechens auf ASS. Zusätzlich war in dieser Gruppe die Anzahl von Patienten verringert, die eine sehr gute Erholung von neurologischen Defiziten aufwiesen (modifizierte Rankin Skala < 2): 16/20 vs. 10/21, Odds Ratio 4,4 (95 % CI 1,1–17,7), p = 0,037. Jedoch ist auch die Aussagekraft dieser Studie aufgrund des Designs und der geringen Patientenzahl eingeschränkt.

Zwei andere Untersuchungen konnten keine Wechselwirkung zwischen ASS und Metamizol nachweisen: Eine kleine, einfach verblindete, randomisierte kontrollierte Studie an 43 KHK-Patienten nach einer Bypassoperation zeigte keinen Einfluss von intravenös verabreichtem Metamizol auf die ASS-Wirkung an Thrombozyten, wenn eine Aufsättigungsdosis von 300 mg ASS vor Erstgabe von Metamizol verabreicht wurde (16). Jedoch bleibt unklar, in welcher Reihenfolge und in welchem zeitlichen Abstand an den darauffolgenden sechs Studientagen die tägliche Gabe von ASS und Metamizol erfolgte. In einer anderen Studie wurde zehn gesunden Probanden zunächst an drei Tagen 100 mg ASS täglich verabreicht und an Tag 4 und 5 zusätzlich 3 mal 1 g Metamizol. Eine Beeinflussung der Wirkung von ASS durch Metamizol konnte bei diesem Vorgehen nicht festgestellt werden (17).

Zusammenfassung und Empfehlung der AkdÄ

Einige experimentelle Untersuchungen sowie einzelne Beobachtungsstudien an Patienten legen nahe, dass Metamizol bei gleichzeitiger Anwendung die Wirkung von niedrig dosierter ASS auf die Thrombozytenaggregation vermindern kann. Ein Hinweis auf diese potenzielle Interaktion wurde 2014 in die Fachinformation von Metamizol aufgenommen. Jedoch bestätigen nicht alle Untersuchungen diese Interaktion eindeutig und die bislang verfügbaren unkontrollierten Studien zur klinischen Relevanz beruhen auf sehr kleinen Patientenzahlen und lassen noch keine abschließenden Empfehlungen zu.

Aufgrund des breiten Einsatzes sowohl von niedrig dosierter ASS als auch von Metamizol wäre von einer großen Zahl potenziell betroffener Patienten auszugehen. Bei kardiovaskulären und zerebrovaskulären Vorerkrankungen existieren zudem Kontraindikationen bzw. Warnhinweise für mögliche Alternativen zur medikamentösen Schmerztherapie wie Diclofenac oder Ibuprofen. Dies führt gerade bei Patienten mit chronischen Schmerzen, die aufgrund solcher Vorerkrankungen ASS 100 einnehmen, zum Einsatz von Metamizol.

Bei der Verordnung von Metamizol sollten sich Ärzte bewusst sein, dass es Hinweise auf eine potenzielle Wechselwirkung mit niedrig dosiertem ASS 100 gibt. Dies gilt vor allem für den Einsatz dieser Kombination bei Patienten mit einem hohen Risiko für kardio- oder zerebrovaskuläre Ereignisse. Die Indikation für Metamizol sollte kritisch anhand der Fachinformation geprüft werden und die niedrigste wirksame Dosis für den kürzest möglichen Zeitraum verordnet werden. Um seine hemmende Wirkung auf die Thrombozytenaggregation voll entfalten zu können, braucht ASS 100 einen zeitlichen Vorsprung vor der Einnahme anderer COX-Hemmer oder von Metamizol. Wenn ein Patient Metamizol und ASS 100 gleichzeitig anwendet, sollte ASS immer mindestens 30 Minuten vor Metamizol eingenommen werden. Es ist jedoch unklar, ob und wie weit ein solches Vorgehen potenzielle Interaktionen bei einer längerfristigen Einnahme verhindern kann (18).

Aus Sicht der AkdÄ müssen zur potenziellen Interaktion von Metamizol und ASS dringend weitere klinische Studien mit größeren Patientenzahlen sowie ggf. pharmakoepidemiologische Untersuchungen durchgeführt werden, damit die klinische Relevanz besser eingeschätzt werden kann und evidenzbasierte Empfehlungen für eine sichere Behandlung von Patienten abgeleitet werden können.

Bitte teilen Sie der AkdÄ Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können online über unsere Website www.akdae.de melden oder unseren Berichtsbogen verwenden, der regelmäßig im Deutschen Ärzteblatt abgedruckt wird.

Literatur

- Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2017. Berlin: Springer-Verlag, 2017.
- Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Fachinformation „Novalgine® Tropfen“. Stand: März 2017.
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Metamizol (Novalgine, Berlosin, Novaminsulfon, etc.): BfArM weist auf richtige Indikationsstellung und Beachtung von Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweisen hin: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2009/RI-metamizol.html> (letzter Zugriff: 8. Februar 2018). Stand: 28. Mai 2009.
- Anzellotti P, Capone ML, Jeyam A et al.: Low-dose naproxen interferes with the antiplatelet effects of aspirin in healthy subjects: recommendations to minimize the functional consequences. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 850–859.
- Li X, Fries S, Li R et al.: Differential impairment of aspirin-dependent platelet cyclooxygenase acetylation by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 16830–16835.

- Gladding PA, Webster MW, Farrell HB et al.: The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1060–1063.
- Yokoyama H, Ito N, Soeda S et al.: Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on antiplatelet effect of aspirin. *J Clin Pharm Ther* 2013; 38: 12–15.
- Gurbel PA, Bliden KP, Zhu J et al.: Thromboxane inhibition during concurrent therapy with low-dose aspirin and over-the-counter naproxen sodium. *J Thromb Thrombolysis* 2018; 45: 18–26.
- Hennekens CH, Schneider WR, Hebert PR et al.: Hypothesis formulation from subgroup analyses: nonadherence or nonsteroidal anti-inflammatory drug use explains the lack of clinical benefit of aspirin on first myocardial infarction attributed to „aspirin resistance“. *Am Heart J* 2010; 159: 744–748.
- Hohlfeld T, Zimmermann N, Weber AA et al.: Pyrazolinone analgesics prevent the antiplatelet effect of aspirin and preserve human platelet thromboxane synthesis. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 166–173.
- Pierre SC, Schmidt R, Brenneis C et al.: Inhibition of cyclooxygenases by dipyron. *Br J Pharmacol* 2007; 151: 494–503.
- Polzin A, Zeus T, Schorr K et al.: Dipyron (metamizole) can nullify the antiplatelet effect of aspirin in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1725–1726.
- Polzin A, Richter S, Schorr K et al.: Prevention of dipyron (metamizole) induced inhibition of aspirin antiplatelet effects. *Thromb Haemost* 2015; 114: 87–95.
- Achilles A, Mohring A, Dannenberg L et al.: Analgesic medication with dipyron in patients with coronary artery disease: Relation to MACCE. *Int J Cardiol* 2017; 236: 76–81.
- Dannenberg L, Erschoff V, Bonner F et al.: Dipyron comedication in aspirin treated stroke patients impairs outcome. *Vascul Pharmacol* 2016; 87: 66–69.
- Wilczynski M, Wybraniec MT, Sanak M et al.: Metamizole and Platelet Inhibition by Aspirin Following On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017; 32: 178–186.
- Borgermann J, Kanashnik A, Sosdorf M et al.: Individual variability of response and non-response to acetyl salicylic acid after cardiac surgery. *Platelets* 2010; 21: 610–615.
- Bornemann-Cimenti H, Fleck S, Rumpold Seitlinger G: [Is deferral of the time of administration to avoid an aspirin/metamizole interaction by chronic dosing sufficient?]. *Z Rheumatol* 2017; 76: 552–553.

Sie können sich unter www.akdae.de/Service/Newsletter für einen Newsletter der AkdÄ anmelden, der auf neue Risikoinformationen zu Arzneimitteln hinweist.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin, Postfach 12 08 64, 10598 Berlin, Telefon: 0 30/40 04 56-5 00, Fax: 0 30/40 04 56-5 55, E-Mail: info@akdae.de, Internet: www.akdae.de

Veranstaltungen der Kaiserin Friedrich-Stiftung in 2018

● 07. 06.– 08. 06. 2018:

Das Deutsche Gesundheitssystem – Kompaktkurs für ausländische Ärztinnen und Ärzte

● 21. 11.–24. 11. 2018:

Neues für die Hausärztin / den Hausarzt – 120. Klinische Fortbildung für Allgemeinmediziner und hausärztlich tätige Internisten

Weitere Informationen: Kaiserin Friedrich-Stiftung für das ärztliche Fortbildungswesen, Christine Schroeter, Robert-Koch-Platz 7, 10115 Berlin (Mitte), Telefon: 030 30888-920, Fax: 030 30888-926, c.schroeter@kaiserin-friedrich-stiftung.de, www.kaiserin-friedrich-stiftung.de