

Mechanismen und klinische Relevanz der Medikamenteninteraktion von Metamizol und Acetylsalicylsäure

– Eine Übersicht –

Mechanisms and clinical relevance of the interaction between metamizole and acetylsalicylic acid – a review

S. Fleck · G. Rumpold-Seitlinger · H. Bornemann-Cimenti

Zusammenfassung

Eine Interaktion von Acetylsalicylsäure und Metamizol, die, analog zur Wechselwirkung zwischen Aspirin und nichtsteroidalen Antirheumatika zu einer fehlenden Thrombozytenaggregationshemmung führen kann, wurde bereits vor 10 Jahren aufgrund von In-vitro-Experimenten postuliert. Nachfolgende Studien identifizierten die zugrundeliegenden Mechanismen. Aktuelle epidemiologische Daten heben die klinische Relevanz dieser Interaktion hervor. Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über den Mechanismus und die klinische Evidenz dieser Wechselwirkung zu geben.

Summary

An interaction between acetylsalicylic acid and metamizole, which, analogous to the interaction between aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, can lead to a lack of thrombocyte aggregation inhibition, has already been postulated 10 years ago based on in-vitro experiments. Subsequent studies identified the underlying mechanisms. Current epidemiological data highlight the clinical relevance of this interaction. The aim of this work is to provide an overview of the mechanism and the clinical evidence of this interaction.

Einleitung

Sowohl kardiovaskuläre Erkrankungen als auch chronische Schmerzen haben eine enorme Prävalenz in der euro-

päischen Bevölkerung. Patienten mit koronaren Herzerkrankungen berichten in bis zu 40% über die Einnahme von Nichtopioidanalgetika [1]. Insbesondere in deutschsprachigen Ländern ist aus dieser Gruppe Metamizol besonders beliebt. Eine Erhebung zur Praxis der Analgetikaverschreibung in Deutschland in den ersten 90 Tagen nach Aufnahme in einem Pflegeheim erbrachte Metamizol als das am häufigsten verordnete Medikament [2].

Zur Dauerprophylaxe nach kardiovaskulären Ereignissen ist eine Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) indiziert [3,4]. Eine Interaktion zwischen ASS und nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), welche zu einem Verlust der Thrombozytenaggregationshemmung und damit zu einer fehlenden protektiven Wirkung führen kann, ist bereits seit einigen Jahren bekannt [5]. Schon 2004 wurde über den Verlust der Kardioprotektion unter ASS in Kombination mit NSAR berichtet [6]. Eine erhöhte Inzidenz an thrombotischen Ereignissen bei Osteoarthritis-Patienten unter Ibuprofen-Einnahme und gleichzeitiger ASS-Therapie ist nachgewiesen [7]. Außerdem sind Cyclooxygenasehemmer bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen kontraindiziert, da ein signifikant erhöhtes Risiko für Tod bzw. Myocardinfarkt bei Patienten mit Zustand nach Myocardinfarkt bereits mit Beginn der Behandlung und auch unabhängig von der Behandlungsdauer mit einem NSAR besteht [8]. Deshalb wird in dieser Patientengruppe bevorzugt Metamizol als

Interessenkonflikt:

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Schlüsselwörter

Metamizol – Acetylsalicylsäure – Thrombozytenaggregation – Nichtsteroidale Antirheumatika

Keywords

Dipyrone – Aspirin – Platelet Aggregation – Anti-Inflammatory Agents, nonsteroidal

Analgetikum verschrieben, was zu einer Häufung der Kombinationstherapie von Low-dose-ASS und Metamizol führt.

Eine Interaktion von ASS und der Arzneimittelgruppe der Pyrazolone, zu denen Metamizol gehört, wurde bereits vor 10 Jahren in einer In-vitro-Studie von Hohlfeld publiziert und brachte in den folgenden Jahren einige Nachfolgestudien mit sich [9]. Klinisch wurde diese Wechselwirkung allerdings kaum beachtet und erst in jüngster Zeit diskutiert [10,11]. Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über den Mechanismus und die klinische Evidenz dieser Wechselwirkung zu geben.

Substanzbeschreibung

Metamizol (auch Dipyrone genannt) gehört in die Gruppe der Pyrazolone und besitzt sowohl analgetische, spasmolytische als auch antipyretische Eigenschaften; der antientzündliche Effekt ist gering. Es ist ein Prodrug, welches seine klinische Wirkung hauptsächlich über den Metabolit 4-Methyl-amino-antipyrin (MAA) und mit schwächerem pharmakologischem Effekt über 4-Amino-antipyrin (AA) entfaltet [12]. Die Metaboliten 4-Formyl-amino-antipyrin (FAA) und 4-Acetyl-amino-antipyrin (AAA) sind unwirksam. Der periphere antinozizeptive Effekt erfolgt durch Hemmung der Cyclooxygenase und Aktivierung ATP-sensitiver Kaliumkanäle, für die zentrale Wirkung scheinen endogene Opioide, glutamerge Mechanismen sowie eine Interferenz mit dem Neurokinin-1-Rezeptor und dem Proteinkinase-C-Signalweg verantwortlich zu sein [12].

Zur Hemmung der COX-Aktivität durch Pyrazolone gibt es mehrere Vermutungen. Pierre et al. machen einen eisenabhängigen Mechanismus verantwortlich, welcher eine Abspaltung von Radikalen bewirkt, die einen katalytischen Prozess der COX starten [13]. Alternativ wurde die Hypothese aufgestellt, dass überwiegend die induzierbare COX-2 gehemmt wird [14]. Dies würde jedoch einen fehlenden Einfluss auf die Thromboxansynthese nach sich ziehen. Ein

thrombozytenaggregationshemmender Effekt ist aber nachgewiesen [15,16].

Metamizol gilt grundsätzlich – vor allem im Vergleich mit NSAR – als gut verträgliche und sichere Substanz [17]. Die vermutlich bekannteste unerwünschte Arzneimittelwirkung von Metamizol ist die Agranulozytose [11]. Das Risiko dafür wurde 1986 mit 1,1/1 Million Anwendungen/7 Tage Behandlungsdauer, respektive 6,2 Fälle/1 Million Einwohner/Jahr, berechnet [18], die Datenlage ist jedoch sehr kontrovers, und in Europa bestehen große geographische Unterschiede. Die Letalität der Agranulozytose liegt unter 10%. Demgegenüber steht beispielsweise das weniger bekannte Risiko eines Widerstandsverlustschock durch zu hohe Injektionsgeschwindigkeit mit einem Mortalitätsrisiko von 25% [19,20].

Pathomechanismus der Interaktion von NSAR respektive Pyrazolonen mit ASS

Im verletzten Gewebe und im Hinterhorn sind Prostaglandine, v.a. Prostaglandin E₂ (PGE₂), bedeutende Mediatoren für Entzündung, Fieber und Schmerz. Diese werden unter Beteiligung der COX aus Arachidonsäure metabolisiert. Die pharmakologische Wirkung der NSAR beruht, neben einer substanz- und dosisabhängigen Hemmung der COX-2 und von Off-target-Effekten, auf der kompetitiven Hemmung der COX-1. Ebenso wird Thromboxan A₂ überwiegend durch die COX-1 aus Arachidonsäure gebildet. Dieser Schritt wird durch die Gabe von ASS als Primär- oder Sekundärprophylaxe bei kardiovaskulären Erkrankungen vermindert und somit die Thrombozytenaggregation gehemmt. ASS führt zu einer irreversiblen Acetylierung an der COX-1 der Plättchen in unmittelbarer Nähe der Andockstelle der Arachidonsäure und verhindert deren Metabolismus [9]. Die für die Interaktion relevante Bindungsstelle ist dabei Serin 530. Dieses liegt an der katalytischen Seite der COX-1, wird über einen hydrophoben Kanal erreicht und durch ASS-Gabe irreversibel acety-

liert. Weitere relevante Bindungsstellen sind Arginin 120 und Tyrosin 385 [21].

Für das Verständnis der zeitlichen Dynamik der Wechselwirkung ist es essentiell, die Plasma-Halbwertszeit von ASS von 2–5 Minuten zu berücksichtigen [22]. Daraus ergibt sich ein relativ kurzes Zeitfenster, in welchem ASS eine für die gesamte Lebenszeitdauer des besetzten Thrombozyten anhaltende Acetylierung des Serin-Rests der COX-1 eingehen kann. Wenn während dieses Intervalls eine andere Substanz, z.B. ein NSAR die Bindungsstelle besetzt, kann die irreversible Acetylierung nicht eingegangen werden. Anstatt dessen entfaltet das NSAR seine zeitlich begrenzte und gegebenenfalls auch schwächere Wirkung. Eine solche Interaktion konnte bereits für diverse NSAR, wie z.B. für Indomethacin, Ibuprofen, Naproxen, Tiaprofensäure, Nimesulid, Oxaprozin, Flufenaminsäure, Celecoxib und Piroxicam, nachgewiesen werden [21,23]. Für Diclofenac und Paracetamol ist die Datenlage uneinheitlich [21,24].

Auch bei Metamizol bzw. seinem Metaboliten MAA ist ein vergleichbarer Mechanismus einer Inhibierung der ASS-Wirkung auf die Thrombozytenaggregation nachweisbar. Mittels ‚molecular modelling‘ konnte auch hier eine reversible Bindung über eine Wasserstoffbrücke von MAA an der Position Serin 530 der COX-1 nachgewiesen werden [21,25]. Gleichzeitig werden auch Tyrosin 355 und Arginin 120 blockiert [21]. MAA kann in geringen Konzentrationen die Bindung von ASS, welches eine niedrige intrinsische Aktivität aufweist, an die COX-1 verhindern; eine eigenständige Hemmung der COX-1 ist nur in höheren Konzentrationen möglich. Eine effiziente Hemmung der COX-1 und damit der Thromboxanbildung ist jedoch für Patienten mit kardio- bzw. cerebrovasculären Erkrankungen wichtig. Eine Unterbrechung der ASS-Therapie bzw. ein Nichtansprechen auf ASS bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine koronare Herzerkrankung ist mit einer erhöhten Einjahresmortalität verbunden [26].

Datenlage

Laborchemische Ergebnisse

Mittels der In-vitro- und Ex-vivo-Messparameter der Thrombozytenaggregation und Thromboxanbildung konnte der Einfluss von Metamizol auf die Wirkung von ASS bereits nachgewiesen werden. Die ASS-induzierte Hemmung der Thrombozytenaggregation im Platelet-rich-Plasma (PRP) von gesunden Probanden wird durch MAA konzentrationsabhängig abgeschwächt [9]. Durch Erhöhung der verwendeten Konzentration von ASS von 30 µmol/l auf 300 µmol/l und 1.000 µmol/l kann dieser Effekt konzentrationsabhängig verhindert werden [25], somit ist eine kompetitive Hemmung nachweisbar. Die ASS-induzierte Hemmung der Thromboxanbildung wird durch MAA in vitro ebenfalls konzentrationsabhängig abgeschwächt [9]. Analgetische Dosen von Metamizol als Einzelsubstanz (10 µmol/l) führen zu keiner signifikanten Beeinflussung der Thromboxanbildung [25]. Auch die Hemmung der P-Selektin-Expression durch ASS, eines freigesetzten Adhäsionsmoleküls aus Endothelzellen und Thrombozyten i.R. eines Myokardinfarktes oder Insultes, wird durch MAA abgeschwächt [9].

Klinische Ergebnisse

Unter klinischen Bedingungen konnte bereits anhand mehrerer Publikationen der Nachweis einer mangelhaften therapeutischen Wirkung von ASS in Kombination mit Metamizol gezeigt werden. Bei 50% von 36 KHK-Patienten unter Komedikation von ASS und Metamizol kam es zu einem Wirkverlust von ASS [27]. Bei herzchirurgischen Eingriffen unter Metamizoltherapie im postoperativen Setting zeigte sich eine Verdreifachung der ‚high on treatment platelet reactivity‘ für ASS [28]. Eindeutige Hinweise für eine Medikamenteninteraktion fanden Dannenberg et al. in einer prospektiven Kohortenstudie über ein Jahr an 41 Patienten mit apoplektischem Insult mit dem sekundären Outcome-Parameter der neurologischen Erholung nach der modifizierten Rankin-Scala (mRS: 0 = keine Symptome, 6 = Tod infolge Apo-

plex). Drei Monate nach dem Insult konnte mRS <2 bei 80% der Patientengruppe unter Low-dose-ASS versus 48% in der Gruppe mit ASS+Metamizol erzielt werden [29]. Eine ‚residuale Plättchenreaktivität‘ und ‚high on treatment platelet reactivity‘ mittels Aggregometrie wurde bei 62% dieser Patienten nachgewiesen [29]. 72 angiographisch verifizierte KHK-Patienten wiesen über einen Beobachtungszeitraum von 3,2 Jahren in den primären Endpunkten Myokardinfarkt, apoplektischer Insult und Tod eine Häufigkeit von 31% in der Low-dose-ASS-Gruppe gegenüber 67% bei Gabe von ASS+Metamizol auf [30]. Die Mortalität erhöhte sich von 22 auf 44%, ischämische Events wie Myokardinfarkt und Apoplex stiegen von 11 auf 33%. Unter einer Tagesdosis von 1,5 bis 4 g Metamizol wurde lediglich in 22% eine suffiziente Thrombozytenaggregationshemmung gemessen [30].

Fazit für die klinische Anwendung

Metamizol und andere Pyrazolone, wie Propyphenazon, 4-Methylphenazon und 4-Bromophenazon, können durch ihren Hauptmetabolit MAA die Wirkung von ASS an der COX-1 verhindern. Die Interaktion zwischen ASS und Metamizol ist reproduzierbar; mit Absetzen der Metamizoltherapie kann nach drei Tagen eine neuerliche ASS-Wirkung erzielt werden [25]. Die klinische Wirkung von ASS tritt innerhalb der ersten 30 Minuten nach Einnahme ein, spätestens nach diesem Zeitraum ist die Deacetylierung zur unwirksamen Salizylsäure erfolgt. Die ASS-Aufnahme sollte in einen Talspiegel der Metamizolmedikation fallen. Eine bestehende Therapie mit Metamizol bei chronischen Schmerzpatienten sollte im Kontext mit den vorhandenen Komorbiditäten evaluiert werden. Ob differenzierte Einnahmemodalitäten, wie die empfohlene Einhaltung eines zeitlichen Mindestabstandes von 30 Minuten zwischen der ASS-Gabe und Metamizol [31] bzw. ein postuliertes Zeitintervall von 2 Stunden [32], eine ausreichende Thrombozytenaggregation möglich machen, ist durch klinische Studien nicht

nachgewiesen. Zusätzlich wird einer meist älteren Patientengruppe mit Polypharmazie eine hohe Compliance abverlangt. Inwieweit es über die veränderte Thrombozytenaggregationshemmung hinaus weitere Interaktionen gibt, wie sie beispielsweise im Tierversuch durch eine Beeinflussung der Metabolisierung bei der gleichzeitigen Administration von ASS und Ibuprofen gezeigt wurden, ist noch nicht geklärt [33]. Der Einsatz anderer Nichtopioidanalgetika mit besserem Nutzen-/Risikoverhältnis ist in Betracht zu ziehen, des Weiteren der vollständige Verzicht derselben unter Nutzung anderer medikamentöser und/oder nichtmedikamentöser Schmerztherapien. Randomisiert-kontrollierte pharmakologische und interventionelle Studien zum Themenkreis Beeinflussung der Thrombozytenfunktion durch Metamizol bei Patienten unter Low-dose-ASS sind für einen sicheren Einsatz gefordert, sodass vorerst von einer Komedikation dieser beiden Medikamentengruppen abgeraten werden muss.

Literatur

1. Trzos E, et al: Myocardial infarction in young people. *Cardiol J* 2009;16(4): 307-311
2. Schulze J et al: Schmerzmittelversorgung von Pflegeheimbewohnern mit und ohne Krebserkrankung. *Am häufigsten mit Metamizol.* *Schmerz* 2015;29(3):276-284
3. Sanin V, Pfetsch V, Koenig W: Acetylsalicylsäure – von der kardiovaskulären zur Karzinomprävention. *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141(5):347-351
4. Bornemann H, Pruller F, Metzler H: The patient with coronary stents and antiplatelet agents: what to do and how to deal? *Eur J Anaesthesiol* 2010;27(5): 406-410
5. Stepensky D, Rimón G: Competition between low-dose aspirin and other NSAIDs for COX-1 binding and its clinical consequences for the drugs' antiplatelet effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11(1):41-52
6. Kimmel SE, et al: The effects of nonselective non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory medications on the risk of non-fatal myocardial infarction and their interaction with aspirin. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(6):985-990

7. Farkouh ME, et al: Cardiovascular outcomes in high risk patients with osteoarthritis treated with ibuprofen, naproxen or lumiracoxib. *Ann Rheum Dis* 2007;66(6):764-770
8. Schjerning Olsen AM, et al: Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation* 2011;123(20):2226-2235
9. Hohlfeld T, et al: Pyrazolinone analgesics prevent the antiplatelet effect of aspirin and preserve human platelet thromboxane synthesis. *J Thromb Haemost* 2008;6(1):166-173
10. Bornemann-Cimenti H, Fleck S, Rumpold Seitlinger G: Ist die Verschiebung des Applikationszeitpunkts zur Vermeidung einer Aspirin/Metamizol-Interaktion bei chronischer Gabe ausreichend? *Z Rheumatol* 2017;76(6):552-553
11. Dingermann T: Metamizol: Something to think about. *Z Rheumatol* 2017;76(5):377
12. Lampl C, Likar R: Metamizol: Wirkmechanismen, Interaktionen und Agranulozytoserisiko. *Schmerz* 2014;28(6):584-950
13. Pierre SC, et al: Inhibition of cyclooxygenases by dipyrrone. *Br J Pharmacol* 2007;151(4):494-503
14. Campos C, et al: Regulation of cyclooxygenase activity by metamizol. *Eur J Pharmacol* 1999;378(3):339-347
15. Parkhutik V, et al: Influence of COX-inhibiting analgesics on the platelet function of patients with subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21(8):755-759
16. Graff J, et al: Effects of parecoxib and dipyrrone on platelet aggregation in patients undergoing meniscectomy: a double-blind, randomized, parallel-group study. *Clin Ther* 2007;29(3):438-447
17. Kotter T, et al: Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(4):e0122918
18. Kaufman DW, Kelly JP, Levy M: Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *JAMA* 1986;256(13):1749-1757
19. Hoigne R, et al: Fall in systolic blood pressure due to metamizol (dipyrrone, noramidopyrine, novaminsulfone). Results from the Comprehensive Hospital Drug Monitoring Berne (CHDMB). *Agents Actions Suppl* 1986;19:189-195
20. Hoenicka M, et al: Selective venous vasodilator properties of the analgesic metamizole (dipyrrone) in a human ex vivo model-implications for post-operative pain management. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2017;390(5):519-526
21. Saxena A, et al: Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets. *Eur J Pharmacol* 2013;721(1-3):215-224
22. Rowland M, Riegelman S: Pharmacokinetics of acetylsalicylic acid and salicylic acid after intravenous administration in man. *J Pharm Sci* 1968;57(8):1313-1319
23. Gladding PA, 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(7):1060-1063
24. Galliard-Grigioni KS, Fehr M, Reinhart WH: Influence of combinations of acetylsalicylic acid, acetaminophen, and diclofenac on platelet aggregation. *Eur J Pharmacol* 2008;595(1):65-68
25. Polzin A, et al: Prevention of dipyrrone (metamizole) induced inhibition of aspirin antiplatelet effects. *Thromb Haemost* 2015;114(1):87-95
26. Biondi-Zoccai GG, et al: A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27(22):2667-2674
27. Polzin A, et al: Dipyrrone (metamizole) can nullify the antiplatelet effect of aspirin in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(18):1725-1726
28. Borgermann J, et al: Individual variability of response and non-response to acetyl salicylic acid after cardiac surgery. *Platelets* 2010;21(8):610-615
29. Dannenberg L, et al: Dipyrrone comedication in aspirin treated stroke patients impairs outcome. *Vascul Pharmacol* 2016;87:66-69
30. Achilles A, et al: Analgesic medication with dipyrrone in patients with coronary artery disease: Relation to MACCE. *Int J Cardiol* 2017;236:76-81
31. Hohlfeld T, Saxena A, Schror K: High on treatment platelet reactivity against aspirin by non-steroidal anti-inflammatory drugs – pharmacological mechanisms and clinical relevance. *Thromb Haemost* 2013;109(5):825-833
32. Polzin A, et al: Impairment of aspirin antiplatelet effects by non-opioid analgesic medication. *World J Cardiol* 2015;7(7):383-391
33. Zhang J, et al: Fisher Discrimination of Metabolic Changes in Rats Treated with Aspirin and Ibuprofen. *Pharmacology* 2017;100(3-4):194-200.

Korrespondenz- adresse



**Priv.-Doz. Dr. med.
Helmar Bornemann-
Cimenti, M.Sc.**

Klinische Abteilung für Spezielle
Anästhesiologie, Schmerz- und
Intensivmedizin
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 29
8036 Graz/Österreich

Tel.: +43 316 385-81103
Fax: +43 316 385-13491

E-Mail:
helmar.bornemann@medunigraz.at