

Metamizol-assoziierte unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

Eine systematische Übersicht mit Metaanalyse

Metamizole-Associated Adverse Events

A Systematic Review and Meta-Analysis

Thomas Kötter^{1,2}, Bruno R. da Costa³, Margrit Fässler⁴, Eva Blozik², Klaus Linde⁵, Peter Jüni³, Stephan Reichenbach³, Martin Scherer²

Hintergrund: Metamizol ist ein Analgetikum, das weltweit eingesetzt wird. Bisherige Untersuchungen zur Sicherheit von Metamizol kommen zu stark unterschiedlichen Ergebnissen, Studien mit hohem Evidenzlevel fehlen.

Methodik: Wir durchsuchten CENTRAL, MEDLINE, EMBASE und CINAHL sowie mehrere Register für klinische Studien. Wir schlossen randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) ein, die Metamizol in jedweder Applikationsform und Dosis bei Erwachsenen mit anderen Schmerzmitteln oder Placebo vergleichen. Zwei Autoren extrahierten Daten hinsichtlich Studiendesign und -größe, Indikation, Patientencharakteristika, Applikationsschema und -form und (anderen) methodischen Charakteristika. Wir führten für jede Vergleichssubstanz separate Metaanalysen durch und berichten die Ergebnisse als relative Risiken. Der primäre Endpunkt war jedwede unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) während der Studiendauer.

Ergebnisse: Die eingeschlossenen 79 RCTs mit fast 4000 Patienten waren überwiegend von kurzer Dauer und im stationären Setting durchgeführt worden (Studien aus dem Hausarztsetting fanden wir nicht). Im Vergleich zu Opioiden traten bei Metamizolgabe insgesamt weniger UAWs auf. Wir sahen keine Unterschiede in der Häufigkeit von UAW im Vergleich zu den anderen Vergleichssubstanzen und Placebo. Wir fanden nur sehr wenige schwere UAW. Zu Agranulozytosen und/oder Todesfällen kam es in den eingeschlossenen Studien nicht. Die Ergebnisse sind limitiert durch die mittelmäßige Qualität dieser Studien.

Schlussfolgerungen: Für den kurzfristigen Einsatz im Krankenhaus scheint Metamizol eine sichere Alternative zu anderen weitverbreiteten Analgetika zu sein. Studien von hoher Qualität, welche die mittel- und langfristige Sicherheit von Metamizol auch im ambulanten Setting untersuchen, werden dringend benötigt.

Schlüsselwörter: Schmerztherapie; Metamizol; unerwünschte Arzneimittelwirkung; Sicherheit; systematische Übersichtsarbeit

Background: Metamizole is a pain killer, used in many parts of the world. Studies on the safety profile of metamizole have shown rather strongly different results. Studies with a high level of evidence are missing.

Methods: We searched CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, and several clinical trial registries. We included randomized controlled trials that compared the effects of metamizole, administered to adults in any form and for any indication, to other analgesics or to placebo. Two authors extracted data regarding trial design and size, indications for pain medication, patient characteristics, treatment regimens, and methodological characteristics. We conducted separate meta-analyses for each metamizole comparator and report results as risk ratios (RRs). The primary end point was any adverse event (AE) during the trial period.

Results: We included 79 trials with almost 4000 patients with short-term metamizole use in the inpatient setting (we didn't find any family practice-based trials). Fewer AEs were reported for metamizole compared to opioids. We found no differences between metamizole, other analgesics or placebo. Only a few serious AEs were reported, with no difference between metamizole and other analgesics. No agranulocytosis or deaths were reported. Our results were limited by the mediocre overall quality of the reports.

Conclusions: For short-term use in the hospital setting, metamizole seems to be a safe choice when compared to other widely used analgesics. High-quality, adequately sized trials assessing the intermediate- and long-term safety of metamizole in primary care are needed.

Keywords: Pain management; Dipyrone; Adverse Drug Reaction; Drug Safety; Systematic Review

* Bei diesem Artikel handelt es sich um die deutschsprachige Zweitpublikation von [1].

¹ Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

² Institut für Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

³ Berner Institut für Hausarztmedizin BIHAM, Bern, Schweiz

⁴ Institut für Biomedizinische Ethik und Medizingeschichte, Zürich, Schweiz

⁵ Institut für Allgemeinmedizin, Technische Universität München

Peer reviewed article eingereicht: 20.11.2015, akzeptiert: 05.01.2016

DOI 10.3238/zfa.2016.0072-0078

Hintergrund

Metamizol ist ein Pyrazolon-Derivat, das als Analgetikum und Antipyretikum 1922 von der Hoechst AG auf den Markt gebracht wurde [2]. Es ist ein gängiges Mittel zur Behandlung postoperativer Schmerzen, Kolikschmerzen, Schmerzen bei Krebserkrankungen und Migräne [3–5]. In vielen Teilen der Welt, inklusive der meisten EU-Länder und Lateinamerika, ist Metamizol das populärste nicht-opioidhaltige Schmerzmittel und in manchen Ländern sogar rezeptfrei erhältlich. In anderen Ländern wie z.B. den USA, England, Schweden und zuletzt Indien, wurde Metamizol durch die Zulassungsbehörden aufgrund der Gefahr von Agranulozytosen vom Markt genommen [6–9]. Obwohl Metamizol jetzt schon seit über 90 Jahren eingesetzt wird, sind die Risiken und unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) nicht gut untersucht [10]. Drei aktuelle Cochrane-Reviews zur Wirksamkeit und Sicherheit von Metamizol schlussfolgern, dass Metamizol eine gute schmerzstillende Wirksamkeit hat [3–5]. In keiner der drei Übersichtsarbeiten war die Anzahl eingeschlossener Studienteilnehmer jedoch ausreichend groß, um Metaanalysen zu Sicherheitsaspekten durchzuführen. Die Autoren nennen Schläfrigkeit, Magenprobleme und Übelkeit als Metamizol-assoziierte UAW.

Das gastrointestinale und kardiovaskuläre Sicherheitsprofil von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), die als Alternative zu Metamizol infrage kommen, ist Gegenstand einer schwelenden Kontroverse [11–13]. Stetig steigende Verordnungszahlen von Metamizol in Deutschland zeigen seine Bedeutung (auch) im ambulanten Bereich [14]. Eine umfassende systematische Literaturübersicht von RCTs zur Sicherheit von Metamizol für jegliche Indikation liegt bisher nicht vor.

Ziel dieser Untersuchung war es daher, die Sicherheit von Metamizol mit derjenigen von Placebo und anderen häufig verwendeten Schmerzmitteln zu vergleichen.

Methodik

Wir durchsuchten CENTRAL, MEDLINE, EMBASE und CINAHL von Gründung bis Februar 2013 ohne Spracheinschrän-

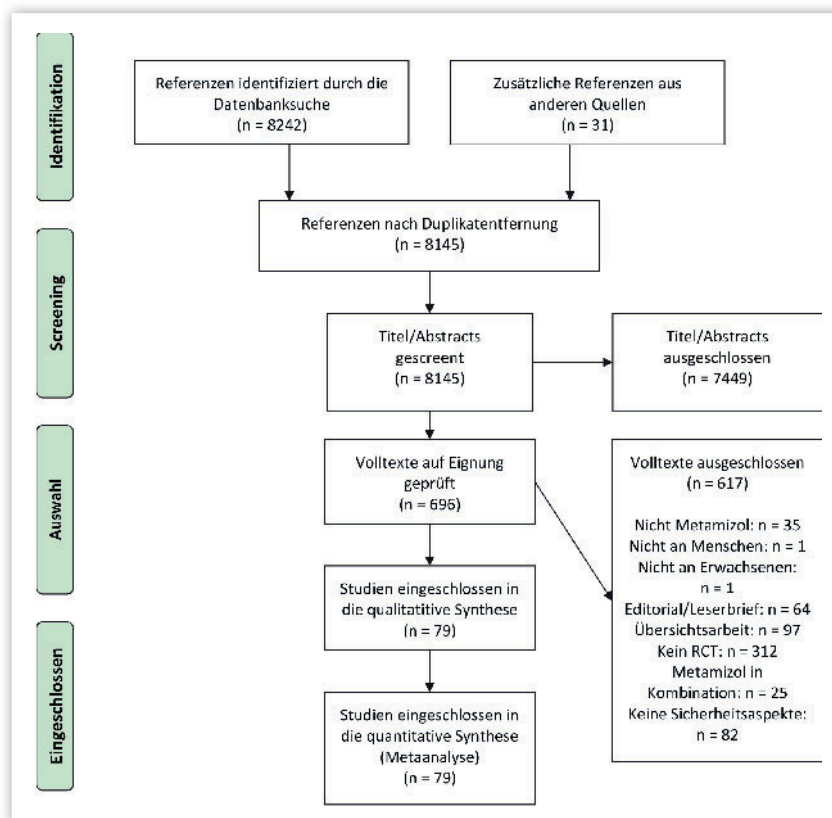


Abbildung 1 Übersicht über die Literaturrecherche nach den Vorgaben des PRISMA-Statements [23]

kungen mit allen bekannten Pseudonymen und Handelsnamen von Metamizol. Darüber hinaus suchten wir in mehreren Registern für laufende klinische Studien und in den Referenzlisten der eingeschlossenen Studien.

Wir schlossen RCTs ein, die therapeutische Effekte von Metamizol bei Erwachsenen, für jedwede Indikation und in jeder Applikationsform mit denen anderer Schmerzmittel oder Placebo untersuchten und mindestens eine UAW berichteten.

Der vorab definierte Endpunkt war jedwede UAW während der Studiendauer. Sekundäre Endpunkte waren

- schwere UAW,
- Studienabbruch,
- Studienabbruch aufgrund von UAW und
- Studienabbruch aufgrund von schweren UAW.

Wir definierten schwere UAW als solche, die

- eine Krankenhausaufnahme nach sich zogen,
- dauerhafte oder deutliche Behinderung bzw. angeborene Fehlbildungen von Nachwuchs als Folge hatten,

- lebensbedrohliche Ereignisse oder
- den Tod [15] zur Folge hatten.

Wir extrahierten die Anzahl an Patienten pro Gruppe, die mindestens eine UAW vor Ende der Studiendauer erlebten. Die UAW kategorisierten und berichteten wir mithilfe der International Classification of Primary Care (ICPC, 2. Ausgabe), die sowohl Symptome als auch Diagnosen enthält [16].

Zwei Autoren extrahierten unabhängig voneinander Daten aus den Volltextpublikationen. Sie verwendeten dazu ein standardisiertes, pilotiertes Extraktionsformular inklusive Ausfüllanleitung, die für diese Übersichtsarbeit erstellt worden war [17].

Wir extrahierten Daten zu Studiengröße, -design, -dauer (von der ersten Applikation bis zum Ende der Nachbeobachtung) und zur Indikation für die Schmerzmedikation. Ferner extrahierten wir Daten zu Patientencharakteristika (Geschlecht, Alter), Details zur Behandlung (Applikationsform, Dauer und/oder Frequenz der Medikamentengabe), UAW und zur Finanzierung.

Zwei Autoren beurteilten unabhängig voneinander methodische Charakteristika zur Beurteilung der Studienqualität (für Details siehe [1]).

Wir führten separate *Standard inverse-variance random effects*-Metaanalysen für jede Vergleichssubstanz durch [18]. Die Ergebnisse werden als relative Risiken (RR) angegeben. Ein RR unter 1 bedeutet, dass Metamizol sicherer ist gegenüber der Vergleichssubstanz. Alle p-Werte sind zweiseitig. Die Analysen wurden mittels STATA, Version 11, durchgeführt. Für eine detailliertere Beschreibung der Methodik siehe [1].

Ergebnisse

Neunundsiebzig RCTs, die alle als Volltext vorliegen, erfüllten unsere Einschlusskriterien und wurden in die Metaanalyse einbezogen (Abb. 1). Die Suche nach laufenden Studien verlief ergebnislos.

Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer reichte von 22 bis 64 Jahren (Median: 45 Jahre). Der Frauenanteil betrug 45,8 %. Insgesamt erhielten 3716 Patienten Metamizol, 1077 erhielten Placebo, 303 erhielten Acetylsalicylsäure (ASS), 1983 erhielten NSAR, 829 erhielten Opioide, 361 erhielten Paracetamol (PCM). 156 Patienten erhielten andere Schmerzmittel.

Die eingeschlossenen Studien hatten insgesamt eine kurze Nachbeobachtungszeit. In 42 Studien wurde eine Einmalgabe von Metamizol untersucht. Weitere 18 Studien (23 %) hatten eine maximale Therapiedauer von nur einem Tag, während in 17 Studien (22 %) die Behandlungsdauer zwischen 2 und 7 Tagen betrug. Lediglich zwei Studien (2 %) hatten eine Behandlungsdauer von zwei Wochen. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit reichte von 20 Minuten bis 15,25 Tagen (Median: 24 Stunden). Studien, die im ambulanten Setting durchgeführt worden waren, fanden wir nur wenige. Studien aus dem hausärztlichen Setting fanden wir keine. Für eine Übersicht über klinische Charakteristika der eingeschlossenen Studien siehe Tabelle 1.

Adäquate Randomisierungsmethoden berichteten 24 Studien (31 %), 14 Studien (18 %) berichteten eine adäquate Geheimhaltung der Zuordnung zu den Studienarmen, 55 Studien (70 %) ei-

ne adäquate Verblindung. In 13 Studien (17 %) wurden UAW in adäquater Weise untersucht. Eine Auswertung nach dem Intention-To-Treat-Prinzip berichteten 42 Studien (53 %). Für detaillierte Beschreibungen der klinischen und methodischen Charakteristika sowie eine Auflistung der eingeschlossenen Studien siehe [1].

Metamizol vs. Placebo

Bei 619 Patienten in den Metamizol-Armen wurden 82 UAW berichtet, verglichen mit 73 UAW bei 520 Patienten, die mit Placebo behandelt worden waren (RR = 0,96; 95%-Konfidenzintervall (KI) 0,73–1,25). In den Metamizol-Armen wurden zwei schwere UAW berichtet: Ein Fall von Leukopenie infolge von Septikämie nach Aspiration und ein Fall von postoperativer Nachblutung nach Prostataktomie. Dagegen wurde eine schwere UAW nach Placebogabe berichtet: Ein Fall von Leukopenie bei Anastomoseninsuffizienz (RR = 1,93; 95%-KI 0,18–20,6). Für Studienabbrüche insgesamt und Studienabbrüche aufgrund von UAW zeigte sich kein Unterschied zwischen Metamizol und Placebo. Ebenfalls kein Unterschied zeigte sich mit Bezug auf organspezifische UAW.

Metamizol vs. Paracetamol (PCM)

Bei 164 Patienten in den Metamizol-Armen wurden 26 UAW berichtet, verglichen mit 23 UAW bei 166 Patienten, die mit PCM behandelt worden waren (RR = 1,08; 95%-KI 0,69–1,68). Keine schweren UAW wurden berichtet, es zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Abbruchquoten. Kardiovaskuläre UAW hatten 13 Patienten, die mit Metamizol behandelt worden waren und mit zwei Patienten in den PCM-Armen (RR = 3,48; 95%-KI 1,07–11,27). Sämtliche der 13 Patienten hatten einen Blutdruckabfall infolge einer intravenösen Injektion von Metamizol.

Metamizol vs. ASS

Bei 227 Patienten in den Metamizol-Armen wurden 20 UAW berichtet, verglichen mit 19 UAW bei 149 Patienten, die mit ASS behandelt worden waren (RR = 0,80; 95%-KI 0,44–1,45). Keine schwere UAW wurden berichtet, es zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der

Abbruchquoten. Ebenfalls kein Unterschied zeigte sich mit Bezug auf organspezifische UAW.

Metamizol vs. NSAR

Bei 858 Patienten in den Metamizol-Armen wurden 213 UAW berichtet, verglichen mit 295 UAW bei 1086 Patienten, die mit NSAR behandelt worden waren (RR = 0,91; 95%-KI 0,79–1,05). Neun schwere UAW wurden in den Metamizol-Armen berichtet, verglichen mit 24 in den NSAR-Armen. Dort traten zwei postoperative Nachblutungen nach Abdominoplastiken bei Patienten im NSAR-Arm einer Studie auf. Die Mehrzahl der restlichen 22 Fälle von schweren UAW in zwei Studien der gleichen Forschergruppe wurden als „Fälle von rezidivierendem Nierenschmerz, der zur Hospitalisierung führte“ bezeichnet. Es zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Abbruchquoten. Ein Abbruch aufgrund einer schweren UAW war eine postoperative Nachblutung in der NSAR-Gruppe. In den Metamizol-Armen hatten 49 Patienten neurologische UAW, verglichen mit 87 Patienten in den NSAR-Armen (RR = 0,75; 95%-KI 0,57–0,99). Hiervon waren die Mehrzahl Fälle von Kopfschmerzen oder unspezifischem Schwindel.

Metamizol vs. Opioide

Bei 279 Patienten in den Metamizol-Armen wurden 90 UAW berichtet, verglichen mit 115 UAW bei 290 Patienten, die mit Opioiden behandelt worden waren (RR = 0,79; 95%-KI 0,79–0,96). Keine schwere UAW wurden berichtet, es zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Abbruchquoten. In den Metamizol-Armen berichteten zehn Patienten von Schmerzen an der Injektionsstelle, verglichen mit keinem Patienten in den Opioid-Armen (RR = 11,8; 95%-KI 2,2–63,7). In den Metamizol-Armen berichteten zwölf Patienten von Erbrechen, verglichen mit 54 in den Opioid-Armen (RR = 0,48; 95%-KI 0,26–0,86). Von den mit Metamizol behandelten Patienten berichteten fünf neurologische Symptome wie Schwindel oder Kopfschmerzen (von den mit Opioiden behandelten Patienten waren es 22; RR = 0,29; 95%-KI 0,12–0,68). Unspezifische Beschwerden wie Schwinden, Müdigkeit, Somnolenz, Schüttel-

Studie	Jahr	n ¹	Indikation	Vergleich	Applikationsform ²	Behandlungsdauer (Tage) ³	Dauer der Nachbeobachtung (Tage) ³
Ajgaonkar	1985	42/46	Fieber	Placebo	p.o.	single dose	0,208
Arnau	1991	217/116	Nierenkolik	Diclofenac, Pethidin	i.m.	single dose	0,042
Atalay	1995	14/38	Post-OP	Fentanyl, Morphin	i.m./epiduraler Katheter	single dose	1
Babej-Dölle	1994	88/172	Lumbago	Diclofenac, Placebo	i.m.	2	2
Bagan	1998	40/80	Post-OP	Dexketoprofen	p.o.	3	7
Bigal	2002	74/60	Migräne	Placebo	i.v.	single dose	1
Bilgin	2003	25/25	Post-OP	Bupivacain	extrapleuraler Katheter	3	unklar
Blendinger	1980	7/10	Post-OP	ASS	i.v.	single dose	0,083
Bloch	1985	68/65	Post-OP	Pethidin	i.m.	2	2
Boraks	1987	39/120	Post-OP	Flurbiprofen, Placebo	p.o.	single dose	0,25
Braun	1999	76/79	Post-OP	Placebo	i.v.	0,042	0,083
Brodner	2011	49/147	Post-OP	Parecoxib, PCM, Placebo	i.v.	2	1,75
Castro	2000	30/68	Post-OP	Ketorolac, Tramadol	i.v.	1	1
Castro Gonzales	1986	28/58	Post-OP	Dexketoprofen, Ibuprofen	p.o.	1,667	1,667
Cruz	2002	30/30	Fieber	Propacetamol	i.v.	single dose	0,083
De Miguel Rivero	1997	35/72	Post-OP	Ibuprofen, Placebo	i.m./p.o.	single dose	0,208
Diaz-Chavez	2009	47/48	Post-OP	Ketorolac	i.v./p.o.	1	1
Dos Santos Pereira	1986	28/57	Post-OP	Acetaminophen, Placebo	p.o.	single dose	0,167
Duarte Souza	2007	18/16	Krebs	Placebo	p.o.	2	2
Fernandes Filho	2006	12/15	Migräne	MCP	i.v.	single dose	0,083
Ferrario	1984	14/14	Post-OP	ASS	i.m./i.v.	single dose	0,25
Gomes-Marquez	2004	25/25	Post-OP	Parecoxib	i.v.	single dose	0,126
Gonzalez-Garcia	1994	unklar	Post-OP	Ketorolac	p.o.	single dose	0,25
Grundmann	2006	20/60	Post-OP	Parecoxib, PCM, Placebo	i.v.	single dose	0,083
Guberti	1982	14/14	Post-OP	Nefopam	i.v.	4	4
Hernandez Llenas	1997	15/15	Post-OP	Diclofenac	i.v.	0,336	0,336
Herrera Barroso	1982	30/60	Post-OP	Zomepirac, Placebo	p.o.	single dose	0,25
Ibarra-Ibarra	1993	48/49	Post-OP	Ketorolac	i.m.	single dose	unklar
Jage	1990	40/40	Post-OP	Placebo	i.v.	1	1
Jovic	2008	30/30	Post-OP	Ketoprofen	i.v.	5	5
Kampe	2006	20/20	Post-OP	PCM	i.v.	1	1,25
Karaman	2010	30/60	Post-OP	Dexketoprofen, PCM	i.v.	1	1
Kemal	2007	20/20	Post-OP	Lornoxicam	i.v.	1	1
Knüsel	1982	40/40	Arthrose	Zomepirac	p.o.	14	14
Krymchantowski	2008	15/15	Migräne	Lysin Clonixinat	i.v.	single dose	0,062
Landwehr	2005	13/12	Post-OP	PCM	i.v.	1,021	1,25
Lehmann	2001	40/40	Post-OP	Placebo	i.v.	1	1
Lehtonen	1983	45/124	Nierenkolik	Indometacin, Pethidin	i.v.	single dose	unklar
Marin-Bertolin	1997	46/46	Post-OP	Ketorolac	i.m.	2	unklar
Martin-Duce	1997	187/48	Post-OP	Diclofenac	i.m./i.v.	single dose	0,142
Martinez-Martin	2001	204/207	Migräne	ASS	p.o.	single dose	0,167

Studie	Jahr	n ¹	Indikation	Vergleich	Applikationsform ²	Behandlungsdauer (Tage) ³	Dauer der Nachbeobachtung (Tage) ³
Mateu	1992	38/80	Post-Trauma	ASS, PCM	p.o.	single dose	unklar
Mehta	1986	91/163	Post-OP	ASS, Placebo	p.o.	single dose	0,25
Monso	1996	37/67	Shivering	Pethidin, Placebo	i.v.	single dose	0,031
Muriel	1993	87/41	Nierenkolik	Diclofenac	i.v.	single dose	0,25
Muriel-Villoria	1995	239/54	Nierenkolik	Diclofenac	i.m.	single dose	0,25
Ocampo Flores	1986	15/30	Post-OP	Ibuprofen, Dextropropoxifen	p.o.	1,667	unklar
Pardo	1984	30/60	Nierenkolik	Ceruletid, Placebo	i.v.	single dose	0,014
Patel	1980	51/49	Post-OP	Pethidin	i.m.	single dose	0,25
Pavlik	2004	32/32	Nierenkolik	Cizolirtin	i.v.	single dose	3
Peiró	2008	8/8	Pankreatitis	Morphin	i.v./s.c.	2	2
Pernia	2000	30/37	Post-OP	Propacetamol	i.v.	1	1
Pinto	1984	27/29	Post-OP	Acetaminophen	p.o.	single dose	unklar
Planas	1998	147/106	Post-OP	Ibuprofen, Placebo	p.o.	single dose	0,042
Prada	1974	20/40	Post-OP	Pentazocin	supp.	single dose	0,167
Primus	1989	30/30	Nierenkolik	Tramadol	i.v.	single dose	0,125
Rawal	2001	40/80	Post-OP	Tramadol	p.o.	2	2
Rejman	1984	25/25	Gallenkolik	Indometacin	i.v.	single dose	unklar
Reyes	1988	25/25	Post-OP	Diclofenac	i.v.	single dose	unklar
Reyes-Armijo	1974	15/15	Migräne	Vitamin B1, B6	p.o.	14	unklar
Rodriguez	1994	79/42	Krebs	Morphin	p.o.	7	7
Rubinstein	1986	30/60	Post-OP	Acetaminophen	p.o.	single dose	0,168
Sanchez-Carpena	2003	108/225	Nierenkolik	Dexketoprofen	i.m.	single dose	unklar
Sanchez-Carpena	2007	103/205	Nierenkolik	Dexketoprofen	i.v.	single dose	0,25
Saray	2001	80/80	Post-OP	Diclofenac	i.m.	2	2
Savoca	1985	15/15	Post-OP	Imidazol-2-Hydroxybenzozat	p.o.	1	2
Schmieder	1993	25/49	Gallenkolik	Butylscopolamin	i.v.	single dose	0,083
Sener	2008	40/160	Post-OP	Diclofenac, Ketoprofen, Lornoxicam, Placebo	i.m.	0,667	1
Spacek	2003	30/30	Post-OP	Placebo	i.v.	1	1
Stankov	1994	36/68	Nierenkolik	Butylscopolamin	i.v.	single dose	0,083
Stankov	1995	51/49	Post-OP	Tramadol	i.v.	single dose	unklar
Steffen	1997	20/20	Post-OP	Tramadol	i.v.	0,5	1
Striebel	1992	30/30	Post-OP	Placebo	i.v.	0,167	0,167
Tempel	1996	54/52	Post-OP	Placebo	i.v.	0,667	1
Tonolli Jacob	1986	33/66	Post-Trauma	Diclofenac, Placebo	i.m.	single dose	unklar
Torres	1993	50/100	Post-OP	Buprenorphin, Morphin	i.v.	0,072	2
Torres	2001	73/78	Post-OP	Tramadol	i.v.	1	1
Uzun	2010	23/20	Post-OP	Placebo	i.v.	single dose	1
Vargha von Szeged	1986	30/30	Migräne	Suprofen	p.o.	5	5

¹ n (Patienten) Metamizol/n (Patienten) Vergleichsgruppen
² i.m.: intramuskulär, i.v.: intravenös, p.o.: per os, supp: Suppositorium, s.c.: subkutan
³ Beginn des angegebenen Zeitraumes jeweils mit erster Medikamentengabe

Tabelle 1 Basisdokumentation der eingeschlossenen Studien

frost oder Fieber waren seltener bei Patienten mit Metamizol als mit Opioiden (15 vs. 57 Ereignisse; RR = 0,50; 95%-KI 0,27–0,92).

Keine der Studien berichtete einen Fall von Agranulozytose oder Todesfälle. Keine der oben genannten schweren UAW wurden von den Studienautoren der Behandlung mit Metamizol zugeordnet.

Diskussion

Wir fanden in unserer Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien, welche die Sicherheit von Metamizol im Vergleich zu Placebo und anderen Schmerzmitteln verglichen, keinen Unterschied in der Häufigkeit von UAW zwischen Metamizol und Placebo, PCM, ASS und NSAR. Wir fanden weniger UAW bei Patienten, die mit Metamizol behandelt wurden, im Vergleich zu mit Opioiden behandelten Patienten. Die 79 Studien mit insgesamt fast 4000 Teilnehmern und einer Studiendauer von unter zwei Wochen berichteten wenige schwere UAW, ohne Unterschied zwischen Metamizol und den Vergleichssubstanzen, und keinen Fall von Agranulozytose.

Unsere Herangehensweise, organspezifische UAW-Häufigkeiten zu vergleichen, erbrachte einige statistisch signifikante Unterschiede, von denen die meisten klinisch plausibel erscheinen.

Im Vergleich zu mit PCM behandelten Patienten hatten Patienten, die mit Metamizol behandelt worden waren, signifikant häufiger kardiovaskuläre UAW, überwiegend Blutdruckabfälle. In den meisten der Studien, die diese UAW berichteten, war Metamizol i.v. gegeben worden, was Blutdruckabfälle auslösen kann [19]. Darüber hinaus fanden wir, dass Metamizolgabe im Vergleich zur NSAR-Gabe signifikant seltener mit neurologischen UAW wie Kopfschmerzen und Schwindel einherging. Dieser Befund ist konsistent mit einem Standardwerk zu Medikamentennebenwirkungen, in welchem geschrieben steht, dass Metamizol „nie“ neurologische UAW auslöst [2]. Drittens war Metamizol im Vergleich mit Opioiden signifikant seltener mit neurologischen und unspezifischen UAW (in der Mehrzahl Schwindel, Müdigkeit, Sedierung, ZNS-Depression) assoziiert. Opioiden und Metamizol

Dr. med. Thomas Kötter, MPH ...



... ist Allgemeinmediziner. Er ist Arbeitsgruppenleiter am Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie an der Universität Lübeck und freier Mitarbeiter am Institut für Allgemeinmedizin in Hamburg. Sein wissenschaftlicher Arbeitsschwerpunkt liegt im Bereich Prävention und Gesundheitsförderung. Zudem beschäftigt er sich mit Qualitätsförderung in der (Allgemein-)Medizin, u.a. mit systematischen Übersichtsarbeiten, Leitlinienentwicklung, DMP und Qualitätsindikatoren.

... ist Allgemeinmediziner. Er ist Arbeitsgruppenleiter am Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie an der Universität Lübeck und freier Mitarbeiter am Institut für Allgemeinmedizin in Hamburg. Sein wissenschaftlicher Arbeitsschwerpunkt liegt im Bereich Prävention und Gesundheitsförderung. Zudem beschäftigt er sich mit Qualitätsförderung in der (Allgemein-)Medizin, u.a. mit systematischen Übersichtsarbeiten, Leitlinienentwicklung, DMP und Qualitätsindikatoren.

haben verschiedene Wirkmechanismen und die beschriebenen UAW sind für Opioiden gut beschrieben, für Metamizol jedoch nicht [2]. Es ist jedoch nicht klar, warum Metamizol im Vergleich zu Opioiden häufiger Schmerzen an der Injektionsstelle hervorrief.

Eine Stärke unserer systematischen Übersichtsarbeit liegt in der sehr sensitiven Suchstrategie. Wir haben so versucht, so wenig relevante Studien wie möglich zu übersehen, in dem wir Studien in allen Sprachen eingeschlossen haben. Zusätzlich haben wir die Autoren von Studien direkt kontaktiert und die Referenzlisten der eingeschlossenen Studien durchsucht. Wir haben Studien eingeschlossen, die Metamizol für alle Indikationen untersucht hatten. So konnten wir 79 Studien analysieren. Die drei Cochrane-Reviews, die Metamizol jeweils für postoperative Schmerzen, Nierenkoliken und akute Kopfschmerzen untersuchten, konnten dagegen nur 15, 11 und 4 Studien analysieren [3–5]. Unsere Suchstrategie ermöglichte uns eine Sicherheitsanalyse und das Identifizieren von schweren UAW, was in den Cochrane-Reviews nicht möglich gewesen war.

Die Verallgemeinerbarkeit unserer Ergebnisse wird limitiert von den methodischen Charakteristika der eingeschlossenen Studien. Die Studien untersuchten UAW nicht in einheitlicher Weise, nur 17 % der Studien haben ein niedriges Risiko für eine Verzerrung der Ergebnisse. UAW wurden auch uneinheitlich berichtet, was die Validität unserer Ergebnisse weiter einschränkt. Die eingeschlossenen Studien hatten für sich genommen eine zu niedrige Power, um Unterschiede in der Sicherheit zu zeigen. Nur wenige Studien wurden im ambulanten Setting durchgeführt, was die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse für den hausärztlichen Bereich einschränkt. Hierzu trägt zusätzlich bei,

dass die Studien sehr kurze Nachbeobachtungszeiten hatten. Dies macht es unmöglich, auf der Basis der verfügbaren Evidenz Aussagen über die mittel- und langfristige Sicherheit von Metamizol zu treffen. Die kleinen Fallzahlen und kurzen Nachbeobachtungszeiten der eingeschlossenen Studien resultieren in einer kleinen kumulativen Anzahl für die einzelnen beobachteten UAW. Dies führt dazu, dass unsere Ergebnisse unpräzise sind und die Metaanalysen wenig reliabel. Da viele der eingeschlossenen Studien vor der Einführung von verpflichtender Registrierung in Registern publiziert wurden, können wir einen Publikationsbias nicht ausschließen. Wir minimierten diesen jedoch durch die Suche in verschiedenen Datenbanken für laufende klinische Studien.

Wir untersuchten lediglich die Sicherheit von Metamizol und nicht seine Wirksamkeit. Die oben erwähnten Cochrane-Reviews beschreiben diese jedoch als ähnlich im Vergleich zu anderen verbreiteten Schmerzmitteln für die drei Indikationen postoperative Schmerzen, Nierenkoliken und akute Kopfschmerzen. Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse sollte ein Schmerzmittel nach seinem Sicherheitsprofil ausgewählt werden. Metamizol war mit weniger UAW als Opioiden assoziiert und hatte ein besseres Profil hinsichtlich neurologischer UAW im Vergleich zu NSAR. Wir fanden allerdings keine Unterschiede hinsichtlich der in jüngster Zeit vermehrt diskutierten gastrointestinalen und kardiovaskulären Sicherheit.

Keine der eingeschlossenen Studien berichtete einen Fall von Agranulozytose, die eine seltene, aber schwere Metamizol-assoziierte UAW darstellt. Häufigkeitsschätzungen für Metamizol-assoziierte Agranulozytosen fallen stark unterschiedlich aus. Sie schwanken zwischen

einem Fall pro 1431 Verschreibungen in einer schwedischen Studie [20] und neun Fällen pro einer Million pro Jahr in der „International Agranulozytosis and Aplastic Anemia Study“ [21]. Nehmen wir an, dass die schwedische Schätzung korrekt ist (Ergebnisse einer aktuellen Studie aus Deutschland bewegen sich in einer ähnlichen Größenordnung [22]). Selbst dann wäre die Anzahl und Größe der Studien, die wir in unsere Übersichtsarbeit eingeschlossen haben, zu klein, um mehr als einige wenige Agranulozytosen erwarten zu lassen. Eine systematische Übersichtsarbeit von Beobachtungsstudien, die die Häufigkeit von Metamizol-assoziiierter Agranulozy-

tose untersucht, wird derzeit von unserer Arbeitsgruppe durchgeführt.

Schlussfolgerungen

Für die kurzfristige Gabe im stationären Setting, z.B. bei Nierenkoliken oder postoperativen Schmerzen scheint Metamizol – im Vergleich mit anderen weitverbreiteten Schmerzmitteln – eine sichere Wahl zu sein. Es gibt nur sehr wenige Daten zur mittel- und langfristigen Sicherheit von Metamizol. Hochqualitative Studien von adäquater Größe, welche die Sicherheit von Metamizol im ambulanten Setting und speziell im

hausärztlichen Setting untersuchen, werden dringend benötigt.

Interessenkonflikte: keine angegeben.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Thomas Kötter, MPH
Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23562 Lübeck
Tel.: 0451 5005874
thomas.koetter@uksh.de

Literatur

- Kötter T, da Costa BR, Fässler M, et al. Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2015; 10: e0122918
- Aronson JK (Hrsg.). *Meyler's side effects of analgesics and antiinflammatory drugs*. 1. Auflage. Amsterdam: Elsevier, 2010
- Edwards J, Meseguer F, Faura C, Moore RA, McQuay HJ, Derry S. Single-dose dipyrone for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, Issue 9. Art. No.: CD003227
- Edwards JE, Meseguer F, Faura C, Moore RA, McQuay HJ, Derry S. Single dose dipyrone for acute renal colic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, Issue 4. Art. No.: CD003867
- Ramacciotti AS, Soares BGO, Atallah AN. Dipyrone for acute primary headaches. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 2. Art. No.: CD004842
- Bhaumik S. India's health ministry bans pioglitazone, metamizole, and flupentixol-melitracen. *BMJ* 2013; 347: f4366
- Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007; 146: 657–665
- Andrade SE, Martinez C, Walker AM. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 1357–1365
- Heimpel H. Drug-induced agranulocytosis. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1988; 3: 449–462
- Benseñor IM. To use or not to use dipyrone? Or maybe, Central Station versus ER? That is the question. *Sao Paulo Med J* 2001; 119: 190–191
- Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: c7086
- Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382: 769–779
- de Abajo FJ, Gil MJ, García Poza P, et al. Risk of nonfatal acute myocardial infarction associated with non-steroidal antiinflammatory drugs, non-narcotic analgesics and other drugs used in osteoarthritis: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 1128–38
- Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2015*. Heidelberg, Berlin: Springer, 2015
- European Commission. Guidelines on medical devices. Clinical investigations: serious adverse event reporting under directives 90/385/EEC and 93/42/EEC. http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2_7_3_en.pdf (letzter Zugriff am 23.12.2015)
- Wonca International Classification Committee. An introduction to the International Classification of Primary Care – version 2. www.ph3c.org/PH3C/docs/27/000098/0000054.pdf (letzter Zugriff am 23.12.2015)
- Rutjes AWS, Juni P, da Costa BR, Trelle S, Nuesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157: 180–191
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7: 177–188
- Hoigné R, Zoppi M, Sollberger J, Hess T, Fritschy D. Fall in systolic blood pressure due to metamizol (dipyrone, nornamidopyrine, novaminsulfone). Results from the Comprehensive Hospital Drug Monitoring Berne (CHDMB). *Agents Actions Suppl* 1986; 19: 189–195
- Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrone (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 265–274
- Kramer MS, Lane DA, Hutchinson TA. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study (IAAAS). *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 613–616
- Klose S, Schwaninger M, Verheyen F, Linder R. Pharmakovigilanzforschung mit GKV-Routinedaten: Wie hoch ist das Risiko für Agranulozytose in Deutschland? www.tk.de/centaurus/servlet/contentblob/653886/Datetei/125093/Klose-Poster-Pharmakovigilanzforschung-mit-GKV-Routinedaten-Risiko-Agranulozytose-2014.pdf (letzter Zugriff am 23.12.2015)
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-Analyses: the PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009; 6: e1000097