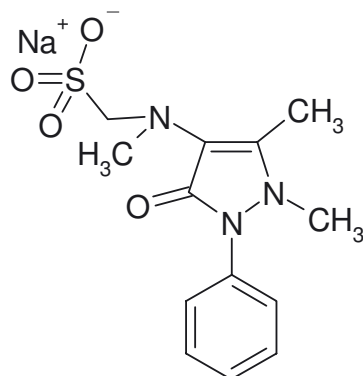


1.1 Bedeutung von Metamizol in der modernen Schmerztherapie



Metamizol-Natrium

1

Seit Jahrzehnten ist der Arzneistoff Metamizol (**1**) ein wichtiger Bestandteil der analgetischen Therapie. Er wurde als Weiterentwicklung der bekannten Pyrazolinonderivate synthetisiert und ist seit 1922 unter dem Namen Novalgin® im Handel.

Durch Einführung einer Sulfonsäurestruktur und Bildung des Natriumsalzes konnte eine wasserlösliche Formulierung erzielt werden. Dies erlaubt auch die intravenöse Applikation des Arzneistoffs.

1 gehört zu den so genannten NSAR (Nichtsteroidale Antirheumatika) und verfügt neben seiner analgetischen Wirkung über eine antipyretische sowie eine spasmolytische Wirkkomponente. Deshalb ist es neben der Behandlung von starken akuten und chronischen Schmerzzuständen auch zur Behandlung von Tumorschmerzen und Koliken zugelassen¹. Die Anwendung ist beschränkt auf Schmerzzustände, bei denen die Anwendung von Acetylsalicylsäure und anderen nicht steroidal Analgetika nicht ausreichend ist. Diese Anwendungsbeschränkungen und die Einführung der Verschreibungspflicht im Jahre 1987 sind Folgen des in den 60er und 70er Jahren entdeckten Zusammenhangs zwischen der Einnahme von Metamizol (**1**) und dem Auftreten einer Agranulozytose.

¹ Fachinformation Novalgin®, Aventis Pharma, Stand Februar 2003

Bereits seit Jahrzehnten wird das Nutzen-Risiko-Potential von **1** kontrovers diskutiert und beurteilt. Dies hatte zur Folge, dass der Arzneistoff in vielen Ländern gänzlich vom Markt verschwunden ist, währenddessen er besonders in Entwicklungsländern großen Einsatz findet und ohne Verschreibung erhältlich ist. In Ländern wie Großbritannien, USA, Kanada und Australien ist Metamizol (**1**) seit Jahrzehnten aus der Therapie verschwunden².

Beispielsweise verlor **1** 1974 in Schweden die Zulassung, da das Risiko der Agranulozytose zu diesem Zeitpunkt mit einer Inzidenz von 1:3.000 beurteilt wurde. Nachdem neuere Studien das Risiko auf 1:20.000 – 1:30.000 einschätzten (z.B. IAAAS, International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study), erfolgte 1995 eine erneute Markteinführung in diesem Land, die allerdings im Jahre 1999 von der Firma Hoechst wieder zurück genommen wurde, da trotz geringer Anwenderzahlen innerhalb eines Jahres sieben Fälle einer Agranulozytose eintraten. Nach diesen Anwendungsbeobachtungen schätzten die schwedischen Behörden die damalige Inzidenz auf 1:1700³.

Bis zum heutigen Zeitpunkt ist es nicht gelungen, das Agranulozytose-Risiko genau zu beziffern. So schwanken die veröffentlichten Zahlen zwischen einer Inzidenz von 1:1.700 und 1:1.500.000.

Die Herstellerfirma Hoechst beruft sich auf einen Vergleich der potentiell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen von vier häufig verwendeten Analgetika (Metamizol (**1**), Paracetamol, Acetylsalicylsäure, Diclofenac)⁴. Hier wurden die Daten für das Auftreten gastrointestinaler Blutungen, Anaphylaxien, anaplastischer Anämien und Agranulozytosen aus einschlägigen Studien entnommen und bewertet. Für jedes Analgetikum wurde die zusätzliche Mortalität innerhalb einer Anwendungswoche berechnet (Mortalität nach Einnahme des Arzneistoffes aufgrund einer der genannten Nebenwirkungen, abzüglich der Basismortalität ohne Einnahme des Arzneistoffs aufgrund einer dieser Ursachen (siehe Abbildung 1).

² J. E. Edwards, H. J. McQuay, *Lancet*, **2002**, 360, 1438

³ *arznei-telegramm*, **1999**, 6, 64 - 65

⁴ S. E. Andrade, C. Martinez, A. M. Walker, *J. Clin. Epidemiol.*, **1998**, 12, 1357 - 1365

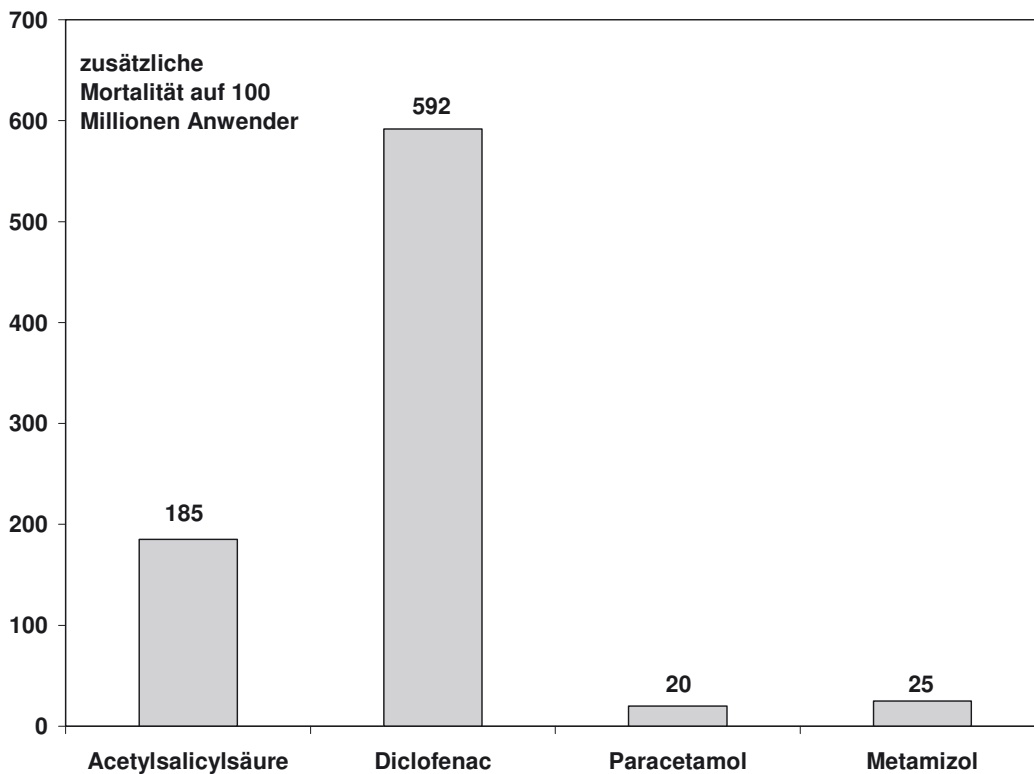


Abbildung 1: Mortalitätsrisiko gebräuchlicher Analgetika

1 schnitt neben Paracetamol als das Arzneimittel mit der geringsten Zusatzmortalität ab. Zwar liegt das Risiko einer Agranulozytose nach Einnahme von Metamizol um ein vielfaches höher, als nach Einnahme eines der drei anderen Analgetika, allerdings weist Metamizol eine hundertfach geringere Rate an schweren gastrointestinalen Komplikationen auf als z.B. Diclofenac. Somit erweist sich 1 trotz des Risikos einer Agranulozytose als ein risikoärmeres Analgetikum als die freiverkäufliche Acetylsalicylsäure oder das häufig verschriebene Diclofenac.

Den Diskussionen zum Thema Agranulozytose zum Trotz gehört Metamizol (1) im klinischen Bereich zu den häufig verwendeten Analgetika. Hier macht man sich neben der analgetischen Wirkung besonders die spasmolytische Wirkung bei der Therapie von Koliken zu Nutze. Außerdem ermöglicht die Gabe von 1 in vielen Fällen die Reduktion bzw. das Absetzen von opioden Analgetika. Allerdings ist besonders bei der intravenösen Verabreichung dieser Substanz Vorsicht geboten, da es bei einer zu schnellen Injektion zu anaphylaktischen Schockreaktionen kommen kann.

Aufgrund der aktuellen Diskussion über diesen altbewährten Arzneistoff besteht auch zum heutigen Zeitpunkt die Notwendigkeit, sich mit der Wirkung von **1** auf den Humanstoffwechsel zu beschäftigen.

1.2 Wirkmechanismus der NSAR

Der Wirkungsmechanismus der NSAR ist bis heute nicht vollständig geklärt. Bis in die 90er Jahre wurde die Wirkung dieser Arzneistoffe ausschließlich auf die Hemmung der Prostaglandinsynthese zurückgeführt.

1.2.1 Hemmung der Prostaglandinsynthese

Prostaglandine sind wesentlich an der Entstehung und Unterhaltung von Schmerz, Fieber und Entzündungsprozessen im menschlichen Körper beteiligt. Durch eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität unterstützen sie die Einwanderung von Entzündungsmediatoren. Außerdem sensibilisieren sie die Nozizeptoren für die Wirkung von Schmerzmediatoren (z.B. Bradykinin). Prostaglandin E_2 vermittelt zusätzlich im zentralen Nervensystem die Entstehung von Fieber.

Prostaglandine werden im Körper durch eine mehrstufige Biosynthese gebildet: Arachidonsäure wird von der Phospholipase A_2 aus der Membran freigesetzt und anschließend von der Cyclooxygenase in zwei Folgereaktionen in Prostaglandin PGH_2 umgewandelt. (Zuerst erfolgt durch die eigentliche Cyclooxygenase-Reaktion die Einführung einer Endoperoxidgruppe und anschließend wird in der Peroxidase-Reaktion die Peroxigruppe an Position 15 zur Hydroxygruppe reduziert.) Dieses stellt die Vorstufe der Prostaglandine, sowie des Prostacyclins und des Thromboxans dar (siehe Abbildung 2). Die nicht-opioiden Analgetika greifen durch Hemmung der Cyclooxygenase in diese Biosynthese ein, und vermindern dadurch die Bildung der Prostaglandine.

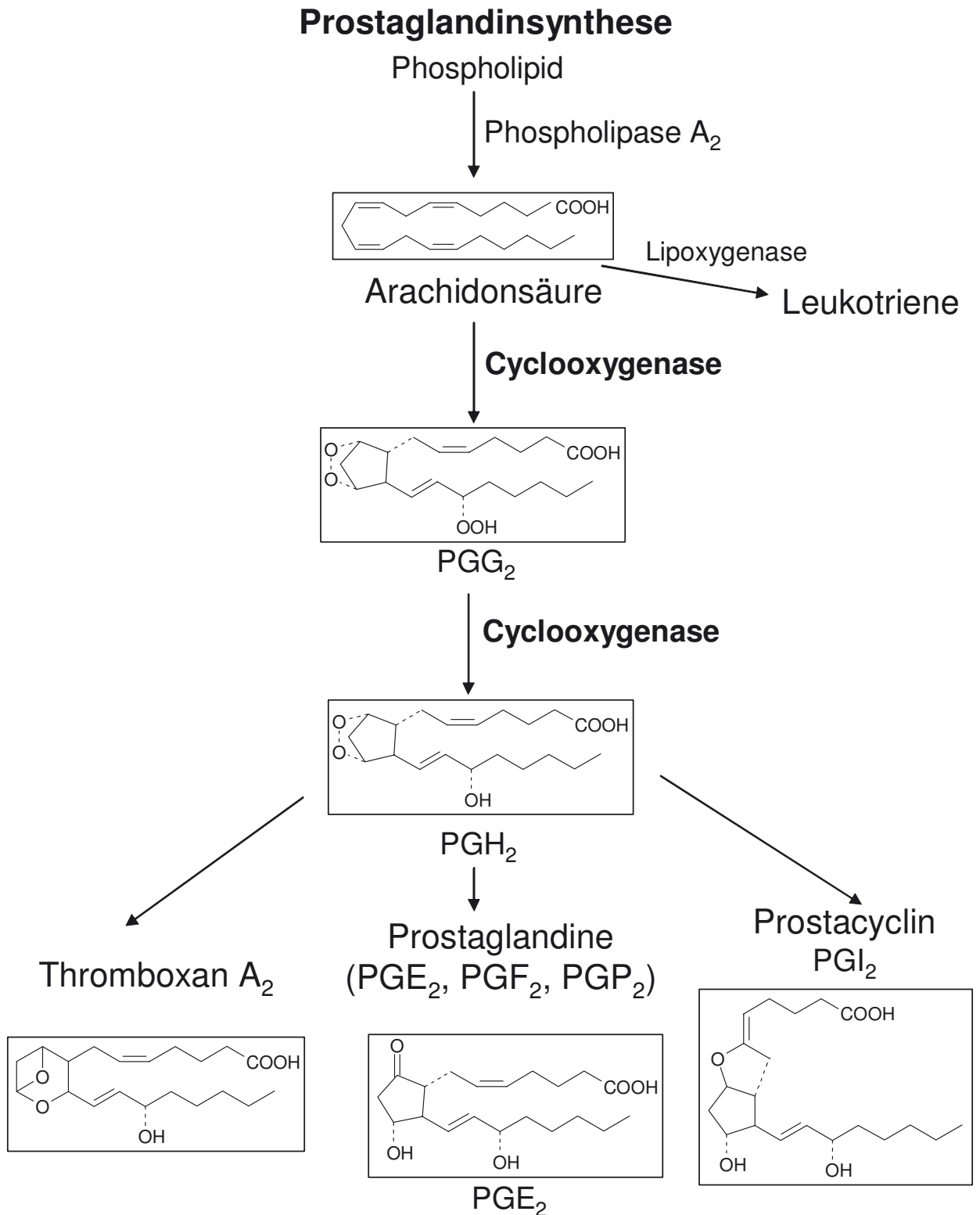


Abbildung 2: Prostaglandinsynthese

Bisher waren zwei Isoenzyme der Cyclooxygenase bekannt: In den 70er Jahren wurde erstmals die cyclooxygenasehemmende Wirkung der sauren Analgetika