



Frage des Monats Mai 2022

Wie ist die Interaktion von Metamizol und ASS klinisch zu bewerten?

ASS hemmt die Thrombozytenaggregation (TA). Schon länger ist bekannt, dass einige NSAR wie Ibuprofen und Naproxen mit niedrig dosiertem ASS interagieren und diese Hemmung beeinträchtigen. In den letzten Jahren häufen sich Daten, dass dies auch auf das Analgetikum Metamizol zutrifft. Da die Substanz in der Palliativversorgung häufig eingesetzt wird, ist die Bewertung der Relevanz wichtig.

Mechanismus der Interaktion

ASS hemmt bei Thrombozyten durch Acetylierung irreversibel die Cyclooxygenase-1 (COX-1) in unmittelbarer Nähe der Andockstelle der Arachidonsäure. Dadurch unterdrückt es die Bildung von Thromboxan A₂ und verhindert so die TA. Diese Wirkung hält über die gesamte Lebensdauer eines Thrombozyten an (5-12 Tage) [1]. Einige NSAR (z.B. Ibuprofen, Naproxen) konkurrieren jedoch mit ASS um die Bindung an die COX-1 und behindern dadurch die Wirkung von ASS auf die TA [2]. Dies scheint auch für Metamizol zu gelten.

Studien zur Interaktion

Frühere Arbeiten zeigten, dass Metamizol die TAH von ASS sowohl *in vitro* als auch *in vivo* dämpft; der aktive Metabolit von Metamizol hemmt die COX-1 sogar irreversibel [3-6].

In mehreren kleineren Beobachtungsstudien wurde die Thrombozytenaggregations-Hemmung (TAH) zweier Patientengruppen verglichen: Patienten mit niedrig dosierter ASS-Therapie einerseits, mit der Kombination ASS und Metamizol andererseits. Bei Kombinationstherapie war die TAH im Vergleich zur ASS-Monotherapie deutlich verringert; ab einer Therapiedauer von 5 Tagen beeinflusste Metamizol die TAH durch ASS sogar in erheblichem Maße [7, 8]. In einigen kleinen Studien wurde allerdings auch beobachtet, dass die TAH nicht wesentlich beeinträchtigt ist, wenn ASS mit einigem zeitlichen Abstand vor Metamizol verabreicht wird. Wird dagegen Metamizol zuerst eingenommen, lässt sich keine ausreichende TAH erzielen [9-11].

Bewertung der Relevanz und Ableitungen für die klinische Praxis

Es lässt sich plausibel nachvollziehen, wie Metamizol (oder NSAR wie Ibuprofen) und niedrig dosiertes ASS bei gleichzeitiger Einnahme miteinander interagieren. Bislang bleibt jedoch unklar, wie sich diese Interaktion klinisch auswirkt. Kleinere Beobachtungsstudien zeigen in Kollektiven mit entsprechendem Risikoprofil (etwa nach Bypass-Operation, KHK, Myokardinfarkt) eine deutlich verringerte TAH [12] und in einer Studie sogar ein bis zu vierfach erhöhtes Risiko für ischämische Ereignisse [13]. In-vitro-Daten stützen allerdings die pharmakologisch plausible These, dass sich die TAH bei zeitversetzter Einnahme erhalten lässt [13]. Daraus ergeben sich folgende Einnahmehinweise:

1. Für die gelegentliche Schmerztherapie mit Metamizol unter ASS-Dauertherapie:

ASS 100 mg mind. 30 min vor der Einnahme des Schmerzmittels einnehmen (magensaftresistente Form 2 Stunden vorher). Bei akuten Schmerzen manchmal nicht einzuhalten, kurzfristig aber in Ordnung, weil die Wirkung von ASS über einige Tage anhält.

Direktorin der Klinik: Prof. Dr. med. Claudia Bausewein PhD MSc
Leitung Kompetenzzentrum Palliativpharmazie: Dr. rer. biol. hum. Constanze Rémi MSc

Vorstand: Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Markus Lerch (Vorsitz), Kaufmännischer Direktor: Markus Zendler,
Pflegedirektor (komm.): Alfred Holderied, Vertreter der Medizinischen Fakultät: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann (Dekan),
Institutionskennzeichen: 260 914 050, Umsatzsteuer-Identifikationsnummer gemäß §27a Umsatzsteuergesetz: DE813536017

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des Öffentlichen Rechts

2. Bei chronischer Schmerztherapie:

Wenn TAH zwingend indiziert ist: dauerhafte Anwendung von Metamizol möglichst vermeiden; Wechsel auf andere Schmerzmittel.

Genügt Metamizol alleine, um die Thrombozytenaggregation ausreichend zu hemmen?

Metamizol alleine scheint nicht auszureichen, um die TA genügend zu hemmen, auch nicht in Dauertherapie. Zum Einsatz von Metamizol als Primär- oder Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse gibt es keine Studien.

Zusammenfassung

ASS hemmt die Thrombozytenaggregation. Allerdings kann die dauerhafte Einnahme von Metamizol diese Wirkung abschwächen oder sogar vollständig aufheben. Besonders bei Patienten mit einem hohen Risiko für kardio- oder zerebrovaskuläre Ereignisse ist diese Interaktion zu beachten. Auch bei nur gelegentlicher Einnahme des Schmerzmittels sollte die Einnahme mit mindestens 30min Abstand erfolgen (ASS vor Metamizol).

Literatur

1. Schnabel A, Rittner H. Interaktion von Metamizol und ASS: Reicht die Evidenz für klinische Konsequenzen? *Arzneiverordnung in der Praxis*. 2019; 46(1-2): 45-51. Titel
2. 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.
3. Campos C, de Gregorio R, García-Nieto R, et al. Regulation of cyclooxygenase activity by metamizol. *Eur J Pharmacol*. 1999 Aug 13;378(3):339-47.
4. Geisslinger G, Peskar BA, Pallapies D, et al. The effects on platelet aggregation and prostanoid biosynthesis of two parenteral analgesics: ketorolac tromethamine and dipyron. *Thromb Haemostas* 1996; 76:592–597.
5. Hinz B, Cheremina O, Bachmakov J, et al. Dipyron elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. *FASEB J* 2007; 21:2343–2351.
6. 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(1):166-73.
7. Schmitz A, Rossmann L, Kienbaum P, et al. Dipyron (metamizole) markedly interferes with platelet inhibition by aspirin in patients with acute and chronic pain. A case-control study. *Eur J Anesthesiol*. 2017;34:288–96.
8. Dannenberg L, Erschoff V, Bonner F et al.: Dipyron comedication in aspirin treated stroke patients impairs outcome. *Vascul Pharmacol* 2016; 87: 66–69.
9. 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.
10. Borgermann J, Kanashnik A, Sossdorf M et al.: Individual variability of response and non-response to acetyl salicylic acid after cardiac surgery. *Platelets* 2010; 21:610–615.
11. Polzin A, Richter S, Schrör K, et al. Prevention of dipyron (metamizole) induced inhibition of aspirin antiplatelet effects. *Thromb Haemost*. 2015;114(1):87-95.
12. Schmitz A, Romann L, Kienbaum P, et al. Dipyron (metamizole) markedly interferes with platelet inhibition by aspirin in patients with acute and chronic pain: A case-control study. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(5):288-296.
13. Hartinger J, Novotny R, Bilkova J, et al. Role of Dipyron in the High On-Treatment Platelet Reactivity amongst Acetylsalicylic Acid-Treated Patients Undergoing Peripheral Artery Revascularisation. *Med Princ Pract*. 2018;27(4):356-361.
14. Papp J, Sandor B, Vamos Z, et al. Antiplatelet effect of acetylsalicylic acid, metamizole and their combination - in vitro and in vivo comparisons. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2014;56(1):1-12.