



beeld: Thinkstock

Goedkoop alternatief voor dure COX-2-remmers onterecht in de ban

Metamizol wél geschikt bij acute pijn

drs. Iscander M. Maissan,
aios anesthesiologie

dr. Markus Klimek,
anesthesioloog-intensivist,

prof. dr. Frank J.P.M. Huygen,
anesthesioloog-pijnspecialist

Allen verbonden aan het
Erasmus MC.

Correspondentieadres:
iscander.maissan@gmail.com;
c.c.: redactie@medischcontact.nl

Geen belangenverstrengeling
gemeld.

In Duitsland wordt metamizol breed toegepast in pijnbestrijding, maar hier in Nederland is het in het verdomhoekje geraakt. Terwijl deze pijnstiller weinig bijwerkingen heeft en goedkoper is dan andere middelen.

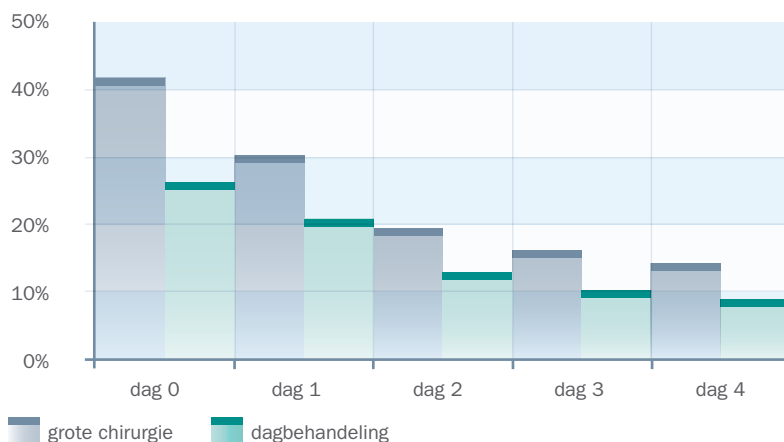
Ondanks de toegenomen aandacht voor pijnbestrijding is de behandeling van acute postoperatieve nociceptieve pijn nog vaak onvoldoende.¹ Steeds meer chirurgie vindt in dagbehandeling plaats. In die setting zijn opiaten vanwege de bijwerkingen helaas maar beperkt toepasbaar. Ook de meest gebruikte NSAID's kennen bijwerkingen en zijn in de vergrijzende populatie niet zelden gecontra-indiceerd. De nieuwere NSAID's,

selectieve COX-2-remmers, hebben een gunstiger bijwerkingenprofiel, maar zijn erg duur. Dit beperkt, in deze tijd van bezuinigen, de toepasbaarheid. Er is behoefte aan een goedkoop potent analgetisch niet-opiaat met een gunstig bijwerkingenprofiel.

Metamizol staat bekend om zijn opiaatsparende eigenschappen en wordt veelvuldig toegepast in grote delen van de wereld. Ondanks grote studies die de veiligheid van metamizol

Pijn na de operatie

Percentage patiënten met matige tot ernstige postoperatieve pijn (>4 op een schaal van 0-10), de eerste vier dagen na de ingreep.



bevestigen, heeft het middel een slechte naam en is het in ons land van de markt verbannen. Het is wat bijwerkingen betreft echter bijna net zo veilig als paracetamol en net zo goedkoop. In het Erasmus MC wordt het middel sinds 2004 weer regelmatig gebruikt tegen postoperatieve pijn. Gezien onze goede ervaringen, de gegevens uit recente literatuur en het huidige negatieve CVZ-advies willen we de stand van zaken omtrent metamizol ter discussie stellen.

Pijnscore

De Nederlandse overheid heeft in 2004 prestatie-indicatoren opgesteld voor de zorg, waaronder één voor postoperatieve pijnbestrijding. Een pijnscore van 4 of lager op een schaal van 0 tot 10 zou hierin acceptabel zijn.² Ondanks implementatie van de richtlijn Postoperatieve pijn van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie uit 2003 blijkt dat een aanzienlijk percentage

van de patiënten op de vierde dag zowel na grote chirurgie als na dagbehandeling nog matige tot ernstige pijnklachten heeft (pijnscore >4; zie *figuur*).^{2,3} De prestatie-indicator wordt dus regelmatig niet gehaald.

In de postoperatieve pijnbehandeling wordt gebruikgemaakt van een zogenaamde gebalanceerde therapie. Hierbij is de strategie dat verschillende medicamenten (paracetamol, NSAID, lokale anesthetica, opioïden) gecombi-

neerd worden. Een combinatie van niet-opioïde middelen werkt opiaatsparend, waardoor de bijwerkingen van opiaten minder voorkomen.⁴

Krachtig

In veel landen heeft het goedkope metamizol een vaste plek als additivum naast paracetamol, ter pijnbestrijding bij viscerale pijn, koliekpijn en in de postoperatieve fase. Metamizol wordt omgezet in meerdere actieve pyrazolderivaten, die allemaal analgetische, antipyretische, spasmolytische en relatief zwakke anti-inflammatoire eigenschappen hebben. Het is een krachtig analgeticum en kan zich meten met verschillende niet-selectieve en selectieve COX-remmers en zelfs met zwakke opiaten (zie *tabel 1*).^{5,6} Het werkingsmechanisme van metamizol is niet helemaal duidelijk, maar een deel van het effect wordt verklaard door remming van cyclo-oxygenase, waarbij COX-2 selectief geremd wordt bij therapeutische doseringen en COX-1 grotendeels ongeremd blijft.⁷ In therapeutische dosering heeft het middel geen invloed op het maagslijmvlies, de stolling of de nierfunctie (zie *tabel 2*).^{4,8} Bij snelle toediening wordt soms een bloeddrukdaling gezien. Een anafylactische reactie op metamizol is echter erg zeldzaam.⁴

Verontrustend

In 1921 werd metamizol door een Duitse farmaceut op de markt gebracht. Drie decennia lang was het middel wereldwijd populair als pijnstiller. George Discombe, een klinisch patholoog uit Londen, schreef in 1952 het verontrustende artikel *Agranulocytosis caused by amidopyrine (metamizol), an avoidable cause of death*. Hierin werd een aantal retrospectief geworven casussen samengevoegd en een incidentie van agranulocytose berekend van 0,86 procent.⁹ Acht jaar later publiceerde Charles Huguley uit Atlanta, in *Journal of the American Medical Association*, een vergelijkbaar verontrustend artikel.¹⁰ Deze publicaties hebben ertoe geleid dat metamizol in 1972 in een aantal Europese en Angelsaksische landen, waaronder Amerika en Engeland, van de markt werd gehaald.⁴ Vóór 1972 was metamizol vrij verkrijgbaar in Duitsland en werd veelvuldig gebruikt als pijnstiller. Het is na 1972 een beperkte periode van de markt geweest, maar al snel op verzoek van artsen weer op recept verkrijgbaar geraakt. Sinds die tijd wordt het middel weer breed toegepast in de Duitse pijnbestrijding. Als de incidentie van agranulocytose zo hoog zou zijn als Discombe en Huguley beweren, (respectievelijk 0,86 en 0,79%) zouden er in

**Drie decennia lang
was het middel
wereldwijd populair**

SAMENVATTING

- Metamizol is een goedkoop en sterk analgetisch, antipyretisch en anti-inflammatoir geneesmiddel, dat in vergelijking met andere NSAID's weinig bijwerkingen heeft.
- Hierdoor is het zeer geschikt voor kortdurende behandeling van acute en postoperatieve pijn, vooral bij patiënten bij wie opiaten gecontra-indiceerd zijn.

Duitsland, op basis van de verkoopcijfers van het middel, per jaar 102.000 gevallen van agranulocytose door metamizolgebruik gemeld moeten worden, waaraan 73.440 mensen zouden overlijden.¹¹ De mortaliteit van agranulocytose door metamizol zou in grote delen van de wereld een hogere incidentie kennen dan de mortaliteit van hart- en vaatziekten.^{4 11}

Regionale incidentie

De resultaten van Discombe en Huguley zijn tot nog toe niet reproduceerbaar gebleken. *The International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study* (IAAAS) uit de jaren tachtig berekende een incidentie van agranulocytose na metamizolgebruik van slechts één op de miljoen.⁴ In deze studie viel, naast een veel lagere incidentie, een verschil op in regionale incidentie. Aanvankelijk werd dit toegeschreven aan de opzet van de studie, waardoor de data mogelijk vertekend waren, maar in latere onderzoeken werd weer bevestigd dat de incidentie in verschillende regio's in de wereld anders was. In Zweden, waar ook Discombe en Huguley een groot deel van hun data hadden vergaard, vond men een incidentie van 700 gevallen van agranulocytose per miljoen metamizolgebruikers.⁹⁻¹²

In Spanje in 2005 niet hoger dan 0,56 per 1 miljoen, en in Polen in 2010 slechts 0,16 per miljoen.^{4 13} In de laatste twee landen is metamizol het middel van eerste keus bij pijn.


Discombe en Huguley beschikten over beperkte, vooral uit Scandinavië afkomstige data en includeerden patiënten meer dan één keer in hun berekeningen. Daarbij werden gevallen van agranulocytose, veroorzaakt door aminopyrine en fenylobutazon, twee andere pyrazolonen dan metamizol, onder de 'metamizolnoemer' gebracht. Hierdoor werden exorbitant hoge incidenties berekend.¹¹

Scandinavië

De duidelijk hoge incidentie in het geografisch geïsoleerde Scandinavië, doet een genetische predispositie vermoeden. Er zijn aanwijzingen dat het histocompatibiliteitsantigeen (HLA) A24, hierbij een rol speelt.^{4 13} Dit heeft zich mogelijk tijdens de grote volksverhuizingen uit Scandinavië naar Engeland en later naar Amerika verspreid.

In de tijd van Discombe en Huguley was agranulocytose een ernstige aandoening met een hoge mortaliteit (20-50%).^{9 10} Inmiddels is de mortaliteit gedaald tot 7 procent door verbeterde signalering en therapeutische mogelijkheden.⁴

De afdeling Anesthesiologie van het Erasmus MC heeft in overleg met de lokale geneesmiddelencommissie en de ziekenhuisapotheek besloten om metamizol opnieuw op te nemen in het assortiment om (postoperatieve) pijn te bestrijden. Sinds 2004 worden jaarlijks gemiddeld 1500 ampullen van 1000 mg Novalgin (metamizol) toegediend in de postoperatieve fase. Per patiënt wordt 1 tot 2 gram toegediend. Naar schatting zijn zes- tot achtduizend mensen met het middel behandeld. Er werden geen gevallen van agranulocytose door metamizol gemeld. Deze groep is te klein om een bijwerking, met een incidentie van 0,16 tot 0,8 per 1 miljoen gebruikers te detecteren, maar spreekt de eerder in Nederland gevonden incidentie zeker ook niet tegen.

Het verbaast ons dat niet eerder de afweging werd gemaakt om metamizol weer op te nemen in het farmacotherapeutisch kompas. Het grote prijsverschil tussen dure COX-2-remmers en het goedkope metamizol is mogelijk een reden dat de farmaceutische industrie geen interesse heeft om aanvullend onderzoek naar dit middel te doen.¹⁴ 



De voetnoten vindt u onder dit artikel op www.medischcontact.nl.

1. Equipotentie met metamizol

			metamizol
ibuprofen	400 mg (po)	versus	500 mg (po)
parecoxib	40 mg (po)	versus	1000 mg (iv)
tramadol	100 mg (iv)	versus	2500 mg (iv)

Metamizol kan zich meten met verschillende niet-selectieve en selectieve COX-remmers en zelfs met zwakke opiaten.

2. Mortaliteit

geneesmiddel	mortaliteit
aspirine	1,85 per miljoen
diclofenac	5,92 per miljoen
metamizol	0,25 per miljoen
paracetamol	0,20 per miljoen

De cumulatieve mortaliteit door agranulocytose, aplastische anemie, anafylaxie en ernstige gastro-intestinale complicaties.⁷

Voetnoten

1. Brennan T. Pathophysiology of postoperative pain. *Pain* 2011; 152: 33-40.
2. Sommer HM, Rijke de JM, Kleef van M, Kessels AGH, Peters ML, Geurts JWJM, Gramke HF, Marcus MAE. The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients. *Eur. J. Anes.* 2008; 25: 267-74.
3. Gramke FH, Rijke de JM, Kleef van M, Raps F, Kessels AGH, Peters ML, Sommers M, Marcus MAE. The prevalence of postoperative pain in a cross-sectional group of patients after day-case surgery in a university hospital. *Clin. J. Pain* 2007; 23: 543-8.
4. Schug SA. Update on the role of non-opioids for postoperative pain treatment. *Best Pract. & Res. Clin. Anaesthesiol.* 2007; 21 (1): 15-30.
5. Brodner G, Gogarten W, Van Aken H, Hahnenkamp K, Wempe C, Freise H, Cosanne I, Huppertz-Thyssen M, Ellger B. Efficacy of intravenous paracetamol compared to dipyron and parecoxib for postoperative pain management after minor-to-intermediate surgery: a randomised, double blind trial. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2011; 28: 125-32.
6. Edwards J, Meseguer F, Faura C, Moore RA, McQuay HJ, Derry S. Single dose dipyron for acute postoperative pain (Review) *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; (9): CD003227.
7. Campos C, de Gregorio R, García-Nieto R, Gago F, Ortiz P, Alemany S. Regulation of cyclooxygenase activity by metamizol. *Eur. J. Pharmacol.* 1999; 378 (3): 339-47.
8. Andrade SE, Martinez C, Walker AM. Comparative Safety Evaluation of Non-narcotic Analgesics. *J. Clin. Epidemiol* 1998; 51 (12): 1357-65.
9. Discombe G. Agranulocytosis caused by amidopyrine, an avoidable cause of death. *Br. Med. J.* 1952; 1 (4771): 1270-3.
10. Hugely CM. agranulocytosis induced by dipyron, a hazardous antipyretic and analgesic *JAMA* 1964; 189: 938-41.
11. WHO Pharmaceuticals Newsletter No1, 2002 .
12. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizole). *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2002; 58 (4): 265-74.
13. Basak GW, Drozd-Sokolowska J, Wiktor-Jedrzejdzak W. Update on the Incidence of Metamizole Sodium-induced Blood dyscrasias in Poland. *J. Int. Med. Res.* 2010; 38: 1374-80.
14. Scherer FM. The Pharmaceutical Industry - Prices and Progress. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 927-32.