

Heeft metamizol een plaats bij postoperatieve pijn? □

Metamizol heeft analgetische en antipyretische eigenschappen.

In een artikel in "*Geneesmiddelenbulletin*" werd de werkzaamheid en veiligheid van metamizol bij postoperatieve pijn beoordeeld.

Volgens de in het artikel vermelde studies zou metamizol (in een eenmalige orale dosis van 500 mg en dus bij acuut gebruik) kunnen worden gebruikt als tweede keuze voor postoperatieve pijnstilling wanneer NSAID's gecontra-indiceerd zijn. In dat geval moet de patiënt op de hoogte worden gebracht van de mogelijke ongewenste effecten na het gebruik van metamizol en van de symptomen die deze ongewenste effecten voorafgaan.

Inleiding

- Wegens bepaalde contra-indicaties is de geneeskunde op zoek naar nieuwe alternatieven voor NSAID's en opioïden in de behandeling van pijn. Metamizol zou één van die alternatieven kunnen zijn. Metamizol is een pyrazolon derivaat dat al 100 jaar bekend is. Het heeft antipyretische en analgetische eigenschappen. Het werkingsmechanisme van metamizol is niet volledig opgehelderd, maar sommige gegevens suggereren dat het werkingsmechanisme verschilt van dat van de NSAID's, wat verklaart waarom het als alternatief zou kunnen gebruikt worden.^{1,2}
- Vanwege zijn bekende, zeer ernstige ongewenste effecten (agranulocytose, gastro-intestinale bloedingen en/of leverschade) wordt metamizol gebruikt als reservemiddel in de behandeling van koorts en pijn wanneer de andere behandelingen gecontra-indiceerd zijn (zie 8.2.3. Metamizol). Wegens het risico op agranulocytose (dat fataal kan zijn) is metamizol in sommige landen uit de handel genomen. Het risico op leverschade door dit geneesmiddel was het onderwerp van een DHPC (*Direct Healthcare Professional Communication*) in 2020³, aangezien het aantal gevallen lijkt toe te nemen. Volgens de SKP is bij kortetermijngebruik geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met nier- en of leverinsufficiëntie, maar hoge doses moeten vermeden worden. Gegevens over langduriger gebruik bij patiënten met ernstige nier- of leverinsufficiëntie ontbreken, (zie 8.2.3. Metamizol).⁴ Volgens Farmacotherapeutisch Kompas is metamizol gecontra-indiceerd bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, en bij ernstige leverstoornissen zoals hepatische porfyrie.⁵
- Na een chirurgische ingreep ervaart 40 tot 75% van de patiënten matige tot ernstige pijn. Waar bepaalde analgetica soms niet voldoende werkzaam zijn of ongewenste effecten hebben die aanzienlijk kunnen zijn, zou metamizol een alternatief kunnen zijn (in het bijzonder voor NSAID's wanneer deze gecontra-indiceerd zijn, zie 9.1.1. Systemische toediening van NSAID's). In een artikel dat verscheen in het "*Geneesmiddelenbulletin*" (Gebu) in september 2023⁶ werd de werkzaamheid en veiligheid van metamizol beoordeeld bij het verlichten van postoperatieve pijn.

Methode

- Om de **werkzaamheid** van metamizol bij postoperatieve pijn te beoordelen, baseerde het artikel zich op twee systematische Cochrane-reviews met meta-analyse (Hearn et al., 2016 en Moore et al., 2015)^{7,8}. De eerste Cochrane-review vergeleek de werkzaamheid van een eenmalige dosis metamizol met placebo. De tweede Cochrane-review vergeleek de werkzaamheid van een eenmalig dosis van verschillende analgetica (waaronder metamizol), eveneens ten opzichte van placebo. Het **primaire eindpunt** in beide Cochrane-reviews was het percentage patiënten dat na 4 tot 6 uur een pijnverlichting van minstens 50% ervoer op een visueel analoge schaal ("Visual Analogue Scale").
- Om de **veiligheid** van metamizol te beoordelen, baseerde het artikel zich op een systematische review (Andrade et al., 2016)⁹. Het **primaire eindpunt** was het optreden van ongewenste effecten zoals agranulocytose, gastro-intestinale bloedingen en leverschade vanwege de hoge morbiditeit en mortaliteit ervan. De beoordeling is *niet gebaseerd* op een eenmalig gebruik van metamizol. Het

artikel verwijst verder nog naar 2 observationele studies waarin de tijd tot het optreden van agranulocytose na het gebruik van metamizol werd geanalyseerd^{10,11}.

Wat het risico voor de lever betreft, baseert het artikel zich ook op studies die werden uitgevoerd door de ziekenhuizen van Hamburg en München^{12,13}.

Resultaten in het kort

Werkzaamheid van metamizol

- De Cochrane-review van d'Hearn et al.⁷ omvatte 8 studies. Daarvan werden 5 studies die metamizol oraal (500 mg, n = 288) na een operatie onderzochten, opgenomen in de meta-analyse.
 - Na eenmalige toediening van metamizol 500 mg ondervond 73% van de patiënten binnen 4 tot 6 uur minstens 50% pijnverlichting (primair eindpunt) versus 32% in de placebogroep (RR 2,4; 95%-BI van 1,8 tot 3,1). De Number Needed to Treat (NNT) bedroeg 2,4 (95%-BI van 1,9 tot 3,1); *moderate quality evidence*. Dat betekent dat ongeveer 3 patiënten moesten worden behandeld om bij één bijkomende patiënt substantiële pijnverlichting te bekomen ten opzichte van placebo.
- De Cochrane-review van Moore et al.⁸ vond 39 Cochrane-reviews die de werkzaamheid beoordeelden van een eenmalige dosis van verschillende analgetica, zoals paracetamol, NSAID's en metamizol.
 - Resultaat op het primair eindpunt (ten minste 50% pijnverlichting binnen 4 tot 6 uur na eenmalige toediening): de werkzaamheid van metamizol 500 mg (NNT versus placebo 2,3) was vergelijkbaar met die van de NSAID's (NNT versus placebo was 2,1 voor diclofenac 50 mg; 2,5 voor ibuprofen 400 mg en 2,7 voor naproxen 500 mg). Het NNT versus placebo voor paracetamol 1000 mg was 3,6.

Veiligheid van metamizol

- De systematische review van Andrade et al.⁹ omvatte 22 artikels die werden gepubliceerd tussen 1980 en 2015.
 - 5 case-control studies en 1 cohortstudie onderzochten het risico op het optreden van **agranulocytose** na het gebruik van metamizol. Dat risico kan niet nauwkeurig worden beoordeeld op basis van de beschikbare gegevens, aangezien de resultaten van de studies varieerden van een niet-statistisch significant verschil (OR 1,5; 95%-BI 0,8 tot 2,7) tot een statistisch significant verschil (OR 40,2; 95%-BI 14,7 tot 113). Het geschatte extra risico op agranulocytose varieerde van 0,2 tot 1,63 gevallen per miljoen gebruikers van metamizol.
 - Wat het risico op **gastro-intestinale bloedingen** betreft, concludeerden 4 studies dat er sprake was van een statistisch significante toename van het risico. In het algemeen is het risico (OR variërend van 1,4 tot 2,7) kleiner dan bij NSAID's (OR ibuprofen van 1,3 tot 4,1; OR naproxen van 2,1 tot 10,0; OR diclofenac van 1,3 tot 7,9 en OR acetylsalicylzuur van 1,8 tot 8,0). Het is iets hoger dan het risico van paracetamol (OR van 0,6 tot 1,5) waarvan het risico als niet-significant wordt beschouwd. Dit zijn indirecte vergelijkingen (vergelijkingen met een placebo voor elk analgeticum).
- Wat het risico op **leverschade** door metamizol betreft, zijn er onvoldoende gegevens om conclusies te trekken. Volgens de 2 observationele studies die worden vermeld in het artikel^{10,11}, duurt het enkele dagen **voordat agranulocytose optreedt**.
 - De eerste studie¹⁰ analyseerde 1448 meldingen van agranulocytose na het gebruik van metamizol (opgenomen in het EudraVigilance-systeem van het EMA). De mediane tijd tot het optreden van agranulocytose was 13 dagen. 34,7% van de gevallen deed zich echter al voor na 7 dagen gebruik.
 - De tweede studie¹¹ constateerde een mediane tijd tot het optreden van agranulocytose na 2 dagen behandeling.
- Wat de **leverschade** betreft, stelden de ziekenhuizen van Hamburg¹² en München¹³ vast dat die respectievelijk 4 weken (bij 23 van de 154 onderzochte patiënten) en 42 tot 46 dagen na de blootstelling optrad. De patiënten die in het ziekenhuis in München werden onderzocht, gebruikten echter ook andere geneesmiddelen en de gevallen van leverschade die werden waargenomen, kunnen niet met zekerheid worden toegeschreven aan metamizol.

Discussie

- Oraal metamizol lijkt effectief te zijn als postoperatief analgeticum. De werkzaamheid lijkt vergelijkbaar met die van NSAID's en superieur aan die van paracetamol (gebaseerd op indirecte vergelijkingen via placebo).
- Het risico van agranulocytose lijkt laag. De studies tonen een hoger risico op gastro-intestinale bloedingen (vergeleken met placebo), maar dit risico is over het algemeen lager dan met de NSAID's (ook op basis van indirecte vergelijkingen).
- De resultaten van deze studies moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. De methodologische kwaliteit ervan is immers matig, vanwege het risico op bias (informatiebias, recall bias en selectiebias) en het vaak kleine aantal deelnemers dat in het onderzoek was opgenomen. Er zijn meer gegevens nodig om het risico op deze ongewenste effecten van metamizol in vergelijking met andere analgetica te kunnen kwantificeren.

Algemene conclusie

- Op basis van de resultaten van de verschillende onderzoeken concludeert het "*Geneesmiddelenbulletin*" dat acuut gebruik van metamizol een alternatief zou kunnen zijn voor NSAID's, aangezien het risico op gastro-intestinale bloedingen lager lijkt te zijn. Zoals eerder in het artikel vermeld, zijn er echter meer en betere studies nodig om deze resultaten te ondersteunen.
- Volgens de NICE-aanbevelingen¹⁴ blijft paracetamol de eerste keuze [1 g tot 4x/dag (24 uur) in afwezigheid van risicofactoren], gevolgd door NSAID's (als er geen contra-indicaties zijn). NICE maakt geen melding van metamizol, dat verboden is in Engeland.
- Volgens het BCFI is de kernboodschap dat bij postoperatieve pijn metamizol een alternatief zou kunnen zijn voor de andere behandelingen (in het bijzonder de NSAID's) wanneer deze gecontra-indiceerd zijn.

Wanneer metamizol wordt voorgeschreven, het belangrijk is om patiënten te informeren over de mogelijke ongewenste effecten en van de symptomen die deze ongewenste effecten voorafgaan.

Want ook al zijn die risico's laag, ze zijn niet onbestaand en kunnen ernstig zijn.

Keelpijn, moeite met slikken, opkomende koorts en koude rillingen zijn vroege symptomen van agranulocytose. Symptomen die wijzen op leverschade zijn vermoeidheid, misselijkheid, braken en buikpijn. Buikpijn, zwartachtige ontlasting en bleekheid kunnen wijzen op gastro-intestinale bloedingen.

Specialiteitsnamen:

- Metamizol: Novalgine® (zie Repertorium)

Bronnen

- 1 Pierre SC, Schmidt R, Brenneis C, Michaelis M, Geisslinger G, Scholich K. Inhibition of cyclooxygenases by dipyrone. *Br J Pharmacol.* 2007 Jun;151(4):494-503. doi: 10.1038/sj.bjp.0707239. Epub 2007 Apr 16. PMID: 17435797; PMCID: PMC2013970.
- 2 Stessel B, Lambrechts M, Evers S, Vanderstappen C, Callebaut I, Ory JP, Herbots J, Dreesen I, Vaninbroux M, Van de Velde M. Additive or synergistic analgesic effect of metamizole on standard pain treatment at home after arthroscopic shoulder surgery: A randomised controlled superiority trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2023 Mar 1;40(3):171-178. doi: 10.1097/EJA.0000000000001792. Epub 2023 Jan 11. PMID: 36632758; PMCID: PMC9894134.
- 3 EMA. Direct healthcare professional communication. Metamizole: Risk of drug-induced liver injury. 2020. Via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-metamizole-risk-drug-induced-liver-injury_en.pdf. Geraadpleegd op 03.10.23.
- 4 Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP). Novalgine. Laatst geraadpleegd op 16/01/2024.
- 5 Farmacotherapeutisch Kompas. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/m/metamizol>. Laatst geraadpleegd op 17/01/2024
- 6 Schwarz E. Metamizol bij postoperatieve pijnbestrijding. *Gebu.* 2023 Sep 14; 57(9):e2023.9.15. Klik hier.
- 7 Hearn L, Derry S, Moore RA. Single dose dipyrone (metamizole) for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst*

Rev. 2016 Apr 20; 4(4):CD011421. doi: 10.1002/14651858.CD011421.pub2. PMID: 27096578; PMCID: PMC6540653.

8 Moore RA, Derry S, Aldington D, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults - an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 28; 2015(9):CD008659. doi: 10.1002/14651858.CD008659.pub3. PMID: 26414123; PMCID: PMC6485441.

9 Andrade S, Bartels DB, Lange R, Sandford L, Gurwitz J. Safety of metamizole: a systematic review of the literature. J Clin Pharm Ther. 2016 Oct; 41(5):459-77. doi: 10.1111/jcpt.12422. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27422768.

10 Hoffmann F, Bantel C, Jobski K. Agranulocytosis attributed to metamizole: An analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985-2017. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2020 Feb;126(2):116-125. doi: 10.1111/bcpt.13310. Epub 2019 Oct 7. PMID: 31449718.

11 Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. Ann Intern Med. 2007 May 1;146(9):657-65. doi: 10.7326/0003-4819-146-9-200705010-00009. PMID: 17470834

12 Sebode M, Reike-Kunze M, Weidemann S, Zenouzi R, Hartl J, Peiseler M, Liwinski T, Schulz L, WeilerNormann C, Sterneck M, Lohse AW, Schramm C. Metamizole: An underrated agent causing severe idiosyncratic drug-induced liver injury. Br J Clin Pharmacol. 2020 Jul;86(7):1406-1415. doi: 10.1111/bcp.14254. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32080881; PMCID: PMC7319009.

13 Weber S, Benesic A, Neumann J, Gerbes AL. Liver Injury Associated with Metamizole Exposure: Features of an Underestimated Adverse Event. Drug Saf. 2021 Jun;44(6):669-680. doi: 10.1007/s40264-021-01049-z. Epub 2021 Feb 27. PMID: 33638811; PMCID: PMC8184550.

14 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Perioperative care in adults. Nice guideline NG180. August 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng180>.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.