

Ischemische hartziekten: Metamizol

7403

Afkorting:

ASA = acetylsalicylzuur
BI = betrouwbaarheidsinterval
CAD = coronaire hartziekte
COX = cyclo-oxygenase
HR = heart rate
MI = Myocard infarct
NSAIDs = non steroïd anti-inflammatoire drugs
OR = odd ratio
SPC = Summary of Product Characteristic

Datum literatuursearch: 30-06-2021

CONCLUSIE

Dit is GEEN contra-indicatie.

Dit is o.a. gebaseerd op de case control studie die geen associatie heeft gevonden tussen het gebruik van metamizol en ischemische hartziekten. Ook is er geen duidelijk theoretisch werkingsmechanisme bekend dat metamizol met ischemische hartziekten verbindt. De interactie met ASA wordt niet meegenomen in deze bewaking.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Het analgetisch effect van metamizol (synoniem dipyrone) wordt waarschijnlijk veroorzaakt door inhibitie van COX-3 en acties op het opioïde en cannabinoïde systeem in het centraal zenuwstelsel. Het anti-inflammatoir effect van metamizol is onduidelijk [1-2] of niet aanwezig [3]. De affiniteit voor COX-1 en COX-2 is zwak en het is onzeker of dit klinisch significant is voor een anti-inflammatoir effect. Het antipyretisch effect van metamizol daartegen lijkt in tegenstelling van NSAID (waarbij COX-1/2 inhibitie leidt tot minder prostaglandine-2 synthese) voornamelijk prostaglandine-onafhankelijk te zijn [1-2].

Metamizol lijkt daarnaast een zwak anti-trombotisch effect te hebben. Dit berust waarschijnlijk op de zwakke inhibitie van COX-1 [4-7]. Een verder theoretisch werkingsmechanisme van metamizol op het hart is onbekend [8].

[1] Jasiecka, A., Maślanka, T., & Jaroszewski, J. J. (2014). Pharmacological characteristics of metamizole. Polish Journal of Veterinary Sciences, 17(1), 207–214.

[2] Collares EF, Troncon LEA. Effects of dipyrone on the digestive tract. Braz J Med Biol Res. 2019;52(2):e8103. Published 2019 Jan 10

[3] Pierre SC, Schmidt R, Brenneis C, Michaelis M, Geisslinger G, Scholich K. Inhibition of cyclooxygenases by dipyrone. Br J Pharmacol. 2007;151(4):494-503.

[4] Polzin A, Richter S, Schrör K, Rassaf T, Merx MW, Kelm M, Hohlfeld T, Zeus T. Prevention of dipyrone (metamizole) induced inhibition of aspirin antiplatelet effects. Thromb Haemost. 2015 Jul;114(1):87-95.

[5] Dannenberg L, Petzold T, Achilles A, Naguib D, Zako S, Helten C, M'Pembele R, Mourikis P, Podsvyadek Y, Grandoch M, Levkau B, Zeus T, Kelm M, Hohlfeld T, Polzin A. Dose reduction, oral application, and order of intake to preserve aspirin antiplatelet effects in dipyrone co-medicated chronic artery disease patients. Eur J Clin Pharmacol. 2019 Jan;75(1):13-20. doi: 10.1007/s00228-018-2560-z.

[6] Hartinger J, Novotny R, Bilkova J, Kvasnicka T, Mitas P, Sima M, Hlubocky J, Kvasnicka J, Slanar O, Lindner J. Role of Dipyrone in the High On-Treatment Platelet Reactivity amongst Acetylsalicylic Acid-Treated Patients Undergoing Peripheral Artery Revascularisation. Med Princ Pract. 2018;27(4):356-361.

[7] Polzin A, Zeus T, Schrör K, Kelm M, Hohlfeld T. Dipyrone (metamizole) can nullify the antiplatelet effect of aspirin in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2013 Oct 29;62(18):1725-1726.

[8] Konijnenbelt-Peters J, van der Heijden C, Ekhart C, Bos J, Bruhn J, Kramers C. Metamizole (Dipyrone) as an Alternative Agent in Postoperative Analgesia in Patients with Contraindications for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Pain Pract. 2017 Mar;17(3):402-408.

PICO

P(atiënt)	Patiënt met ischemische hartziekten
I(ntervention)	Behandeling met metamizol
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Verergering ischemische hartziekten

Zoektermen

PUBMED: Metamizole AND (myocardial infarction OR angina pectoris OR ischemic heart disease)

EMBASE: Metamizole AND (myocardial infarction OR angina pectoris OR ischemic heart disease)

Filters: English, Dutch, Humans

Ontkrachtend bewijs

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Pontes C et al. Analgesic Use and Risk for Acute Coronary Events in Patients With Osteoarthritis: A Population-based, Nested Case-control Study. Clin Ther. 2018 Feb;40(2):270-283. Case control		Resultaten • Matching is gedaan op basis van geslacht, leeftijd, geografisch gebied en jaren sinds osteoarthritis diagnose. • Er is gekeken naar patiënten met osteoarthritis en het optreden van acuut coronair event (5.663 cases, 2274 cases gebruikten metamizol). • De controle groep bestond uit patiënten met osteoarthritis waarbij geen acuut coronair event optrad (16.989 controles) • Metamizol is niet geassocieerd met een verhoogd risico op acute coronaire events (OR=1,01 95% BI: 0.91-1.12 - 2274 cases en 5576 controles). Opmerkingen auteurs • Dit is een observationele studie waardoor de causaliteit niet bevestigd kan worden Opmerkingen KNMP • De focus in dit onderzoek is op NSAIDs (COX-2). Er is geen associatie gevonden met metamizol.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen die het effect van metamizol evalueren.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Konijnenbelt-Peters J et al. Metamizole (Dipyrone) as an Alternative Agent in Postoperative Analgesia in Patients with	Resultaten • Literatuur review en farmacovigilant onderzoek o.b.v. World Health Organization adverse effect registrations tot juli 2014 uitgedrukt in OR.

Contraindications for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Pain Pract. 2017 Mar;17(3):402-408. Literatuur review	• Er zijn geen publicaties gevonden die cardiaal risico met metamizol associëren. Opmerkingen auteurs • Auteurs merken op dat er weinig bekend was over het gebruik van metamizol. Toekomstig onderzoek is nodig om veilig gebruik voor (voornamelijk hoog risico) patiënten te onderzoeken. Dit is vooral van belang bij hartfalen, nierstoornissen en dehydratie. Opmerkingen KNMP • Literatuur studie uit 2014, waarbij gekeken is naar vermeldingen van bijwerkingen van metamizol.
Achilles A et al. Analgesic medication with dipyrrone in patients with coronary artery disease: Relation to MACCE. Int J Cardiol. 2017 Jun 1;236:76-81. Prospectief cohort	Resultaten • 36 patiënten met CAD kregen 100 mg/d aspirine en 36 patiënten kregen aspirine + dipyrrone (0.5-3 g per dag met intervals 6 en 24 uur). • Het primaire eindpunt (sterfte, MI of infarct) trad op bij 24/36 (67%) van ASA+dipyrrone groep vergeleken met 11/36 (31%) van alleen ASA. • OR = 4.5 (95% BI: 1,7-12,3 en HR = 2,81 (95% BI: 1.42-5.53). • Ischemische events (MI and stroke) waren meer frequent in de ASA+dipyrrone groep vergeleken met ASA alleen (12 patiënten [33%] vs. 4 patiënten [11%]; OR = 3.5; 95% BI 1-12,4) • Er is een significant effect te zien op het ontstaan van een infarct bij de groep die ASA+dipyrrone kreeg. Dit waren 6 patiënten [17%] vs. 1 patiënten [3%]; OR=7; 95% BI: 0.8-61.5; en HR = 3.9; 95% BI, 0.88-17.25). Opmerkingen auteurs • Resultaten moeten bevestigd worden in grotere trials. Opmerkingen KNMP • Het gaat hier om een kleine sample groep. • Een vergelijking van ASA+dipyrrone t.o.v. ASA is gedaan. • Er is geen aanpassing geweest voor confounders zoals comedicaatie • ASA zorgt voor een irreversibele inhibitie van COX-1 door acetylatie van serine 530. Hierdoor wordt er geen thromboxaan (TX) meer gevormd en bloedplaatjes niet geactiveerd (tot bloedplaatje opnieuw is gevormd). NSAIDs of bestanddelen die COX-1 binden, zouden voor verminderde effectiviteit van ASA kunnen zorgen. Dit wordt bevestigd in meerdere farmacodynamische studies [4-7]. Uit twee studies blijkt de voorkeur te gaan naar inname van ASA 30 minuten voor inname van dipyrrone [4-5]. Dipyrrone is een competitieve inhibitor en zijn interactie kan door hogere dosering ASA (>100 mg/dag) opgeheven worden. In deze bewaking wordt de interactie niet meegenomen.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
NHG (Nederlands Huisartsen Genootschap) – Stabiele angina pectoris NHG (Nederlands Huisartsen Genootschap) – Acut coronair syndroom, 12-2012	Geen vermelding van metamizol/dipyrrone of NSAIDs

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC [Metamizol Kalceks 500 mg/ml, oplossing voor injectie] laatste wijziging 25-02-2021	Geen vermelding van ischemie, angina pectoris of myocard infarct. 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie Interactie met ASA wordt wel benoemd: “Bij gelijktijdig gebruik kan metamizol de effecten van acetylsalicylzuur op de trombocytenaggregatie verminderen. Daarom dient metamizol voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten die acetylsalicylzuur in een lage dosering nemen voor cardiovasculaire bescherming.”
SPC [Novalgin 500 mg filmomhulde tabletten, 500 mg/mL druppels voor oraal gebruik, 1000 mg/2 mL oplossing voor injectie (IV, IM)] goedkeuring tekst 03/2021	Geen vermelding van ischemie, angina pectoris of myocard infarct. 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie Interactie met ASA wordt benoemd: “Wanneer samen gebruikt, kan metamizol het effect van acetylsalicylzuur (Aspirine) op plaatjesaggregatie verminderen. Daarom moet deze combinatie met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die lage doses Aspirine nemen voor cardioprotectie.”

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	25 oktober 2021