

Case Report: CYP3A4-vermittelte Interaktion von Metamizol mit Quetiapin und Risperidon

E. Mutschler, L. Jäger, M. Kielholz, F. Xepapadakos, W. Kawohl, S. Steininger

Clenia Privatklinik Schlössli, akademisches Lehrspital der Universität Zürich und der University of Nicosia Medical School, Oetwil am See/Zürich, Schweiz
Kontakt: eugenio.mutschler@clenia.ch

Einleitung

Metamizol ist ein in der Schweiz häufig eingesetztes nicht-opioides Analgetikum und Antipyretikum. Da Metamizol mehrere hepatische Cytochrom-P450-Enzyme induziert, insbesondere CYP3A4, hat es ein hohes Potenzial für Arzneimittelinteraktionen (1-8). Quetiapin wird grösstenteils und Risperidon teilweise über CYP3A4 metabolisiert (4,9; Abb. 1). Der vorliegende Fallbericht beschreibt eine durch Metamizol verursachte CYP3A4-Induktion bei einer Patientin unter antipsychotischer Therapie mit Quetiapin und Risperidon.

Ergebnisse

Die 76-jährige Patientin wurde aufgrund einer suizidalen Krise mit wahnhaften Symptomen im Rahmen einer vorbekannten schizoaffektiven Störung gerontopsychiatrisch stationär aufgenommen. Während der Hospitalisierung wurde eine Festmedikation mit Quetiapin (täglich 50 mg unretardiert und 400 mg retardiert) und Risperidon (täglich 2 mg) unterhalb des therapeutischen Bereichs festgestellt. Wir setzten eine bestehende Festmedikation mit Metamizol (viermal täglich 500 mg) bei unklarer Indikationsstellung ab. Daraufhin stiegen die Spiegel von Quetiapin und Risperidon innerhalb von 7 Tagen in den therapeutischen Bereich an (Abb. 2), während die wahnhaften Symptome abnahmen und extrapyramidal-motorische Symptome auftraten. Diese zeigten sich durch eine Reduzierung der Risperidon-Dosis (auf täglich 1.5 mg) regredient bei unveränderter Psychopathologie. Eine zusätzliche pharmakogenetische Analyse zeigte einen CYP3A4-Wildtyp.

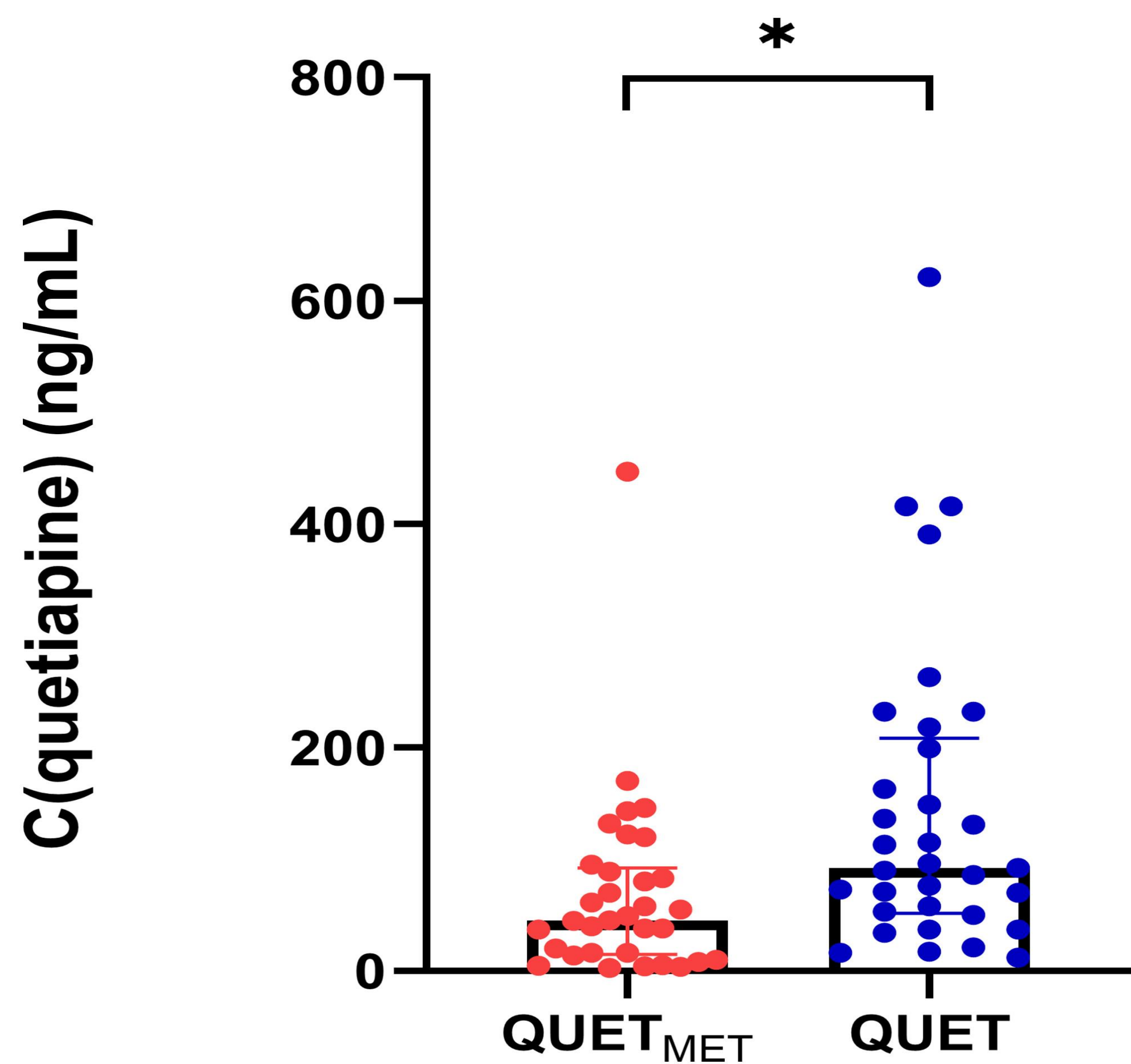


Abb. 1: Aus Watermeyer et al., 2024: Vergleich der Quetiapin-Plasmakonzentrationen zwischen einer Gruppe mit einer konkomitanten Therapie mit Metamizol und einer Gruppe ohne eine solche Medikation. In der Gruppe mit Begleitmedikation zeigten sich signifikant niedrigere Wirkstoffkonzentrationen ($p = 0,003$). Die individuellen Messwerte sind zusammen mit dem jeweiligen Gruppenmedian und Interquartilsabstand dargestellt (4).

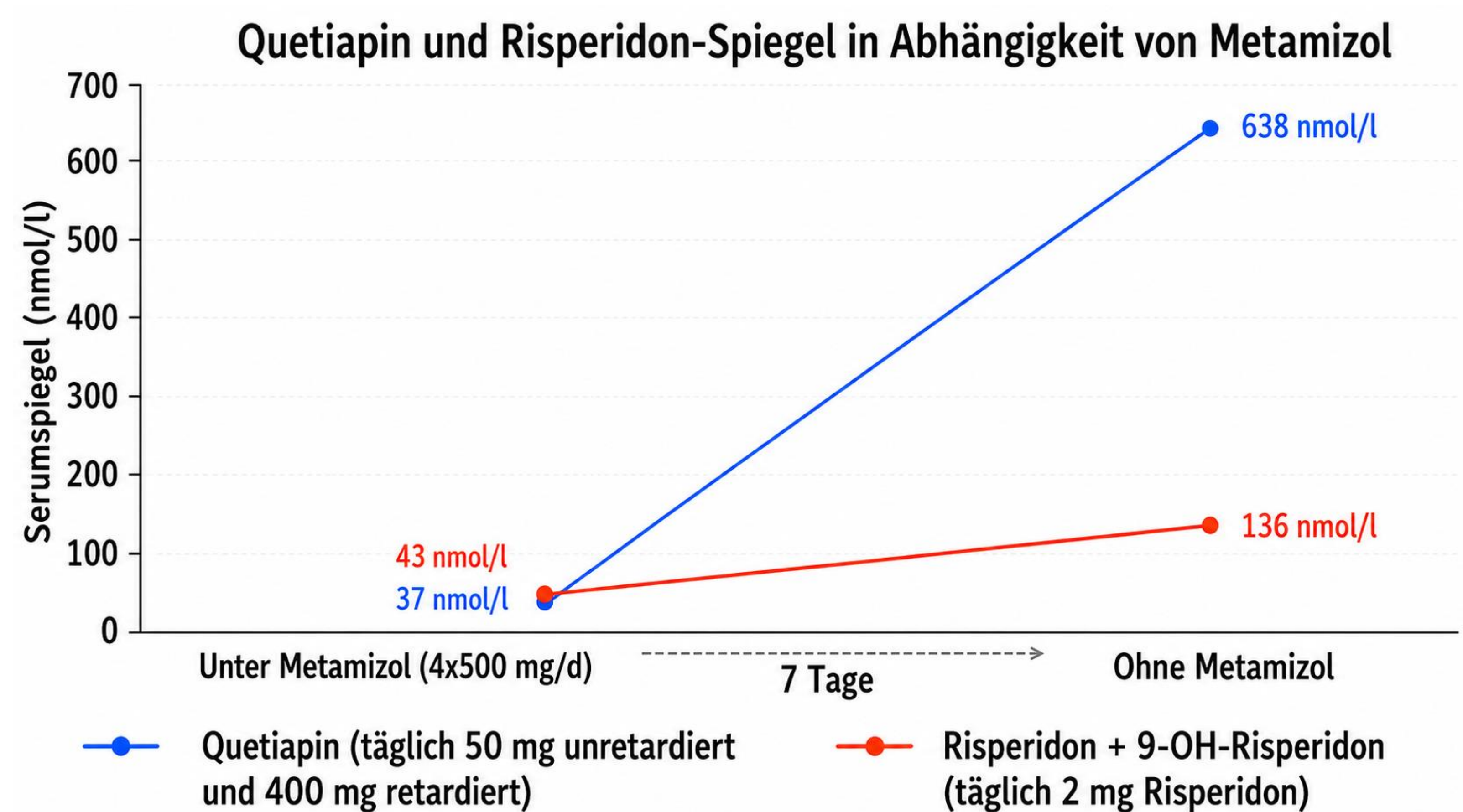


Abb. 2: Veränderung des Serumspiegels von Quetiapin und Risperidon + 9-OH-Risperidon in unserer Indexpatientin nach Absetzen von Metamizol.

Diskussion und Fazit

In der Literatur wird eine Induktion des Enzyms CYP3A4 durch Metamizol beschrieben, worüber Quetiapin verstärkt abgebaut wird und es somit zu erniedrigten Serumspiegeln kommt. In der Metabolisierung von Risperidon spielt CYP3A4 eine untergeordnete Rolle, ein leichtgradiger Effekt auf den Serumspiegel durch eine konkomitante Behandlung mit Metamizol kann nicht ausgeschlossen werden (1-9).

Der vorliegende Fall weist auf eine klinisch relevante pharmakokinetische Interaktion zwischen Metamizol, Quetiapin und Risperidon über das Enzym CYP3A4 hin. Bei einer unerklärlichen klinischen Verschlechterung unter Gabe von Metamizol bei einer Therapie mit Quetiapin, Risperidon oder andere durch CYP3A4 metabolisierte Medikamente sollte diese mögliche Arzneimittelinteraktion berücksichtigt werden.

Literatur

- Bachmann, F., Duthaler, U., Meyer Zu Schwabedissen, H. E., Puchkov, M., Huwyler, J., Haschke, M., & Krähenbühl, S. (2021). Metamizole is a Moderate Cytochrome P450 Inducer Via the Constitutive Androstane Receptor and a Weak Inhibitor of CYP1A2. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 109(6), 1505–1516. <https://doi.org/10.1002/cpt.2141>
- Brinkman, D. J., Hendriksen, L. C., Rigter, I. M., & Hollmann, M. W. (2025). Pharmacology and relevant drug interactions of metamizole. *British journal of clinical pharmacology*, 91(7), 2095–2102. <https://doi.org/10.1002/bcp.70101>
- Saussele, T., Burk, O., Bliedernicht, J. K., Klein, K., Nussler, A., Nussler, N., Hengstler, J. G., Eichelbaum, M., Schwab, M., & Zanger, U. M. (2007). Selective induction of human hepatic cytochromes P450 2B6 and 3A4 by metamizole. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 82(3), 265–274. <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100138>
- Watermeyer, F., Gaebler, A. J., Neuner, I., Haen, E., Hiemke, C., Schoretsanitis, G., & Paulzen, M. (2024). Discovering interactions in polypharmacy: Impact of metamizole on the metabolism of quetiapine. *British journal of clinical pharmacology*, 90(11), 2793–2801. <https://doi.org/10.1111/bcp.16168>
- Urichuk, L., Prior, T. I., Dursun, S., & Baker, G. (2008). Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. *Current drug metabolism*, 9(5), 410–418. <https://doi.org/10.2174/138920008784746373>
- DeVane, C. L., & Nemeroff, C. B. (2001). Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic. *Clinical pharmacokinetics*, 40(7), 509–522. <https://doi.org/10.2165/00003088-200140070-00003>
- Le Daré, B., Ferron, P. J., Allard, P. M., Clément, B., Morel, I., & Gicquel, T. (2020). New insights into quetiapine metabolism using molecular networking. *Scientific reports*, 10(1), 19921. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77106-x>
- Breithaupt, M. H., Krohmer, E., Taylor, L., Körner, E., Hoppe-Tichy, T., Burhenne, J., Foerster, K. I., Dachtler, M., Huber, G., Venkatesh, R., Eggenreich, K., Czock, D., Mikus, G., Blank, A., & Haefeli, W. E. (2023). Time course of CYP3A activity during and after metamizole (dipyrone) in healthy volunteers. *British journal of clinical pharmacology*, 89(8), 2458–2464. <https://doi.org/10.1111/bcp.15720>
- Berecz, R., Dorado, P., De La Rubia, A., Cáceres, M. C., Degrell, I., & LLerena, A. (2004). The role of cytochrome P450 enzymes in the metabolism of risperidone and its clinical relevance for drug interactions. *Current drug targets*, 5(6), 573–579. <https://doi.org/10.2174/1389450043345263>