

01.08.2019 Fachübergreifend

# Empfehlungen zur perioperativen Anwendung von Metamizol

*U. M. Stamer, T. Stammschulte, J. Erlenwein, W. Koppert, S. M. Freys, W. Meißner, P. Ahrens, E.-M. Brede, M. Lindig, M. Dusch, S. Heitfeld, E. Hoffmann, E. A. Lux, E. Müller, D. Pauli-Magnus, E. Pogatzki-Zahn, C. Quaisser-Kimpfbeck, U. Ringeler, H. Rittner, J. W. Ulma, S. Wirz*



© iStock/FotografiaBasica

Metamizol ist sowohl perioperativ als auch zur Therapie chronischer Schmerzen das am häufigsten verwendete Nichtopioidanalgetikum bei Erwachsenen. Es steht in diversen Applikationsformen zur parenteralen, oralen und rektalen Gabe zur Verfügung. Akute starke Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen gehören neben Koliken und Tumorschmerzen zu den drei primären Indikationen, für die Metamizol zugelassen ist. Bei anderen akuten oder chronischen starken Schmerzen soll es nur eingesetzt werden, wenn therapeutische Alternativen nicht indiziert sind (Fachinformation).

Metamizol kann bei einer Vielzahl von Patienten und Operationen als Standardanalgetikum verwendet werden. Gründe für die breite Anwendung von Metamizol sind die positiven Erfahrungen hinsichtlich Nutzen und Risiken bei allgemein guter Verträglichkeit (die Datenlage anhand hochwertiger klinischer Studien ist unzureichend) und der relativ unproblematische Einsatz bei Komorbidität [4, 5, 14]. Vor allem bei älteren Patienten bestehen häufig Kontraindikationen für die Gabe anderer Nichtopioidanalgetika.

Trotz des häufigen Einsatzes von Metamizol besteht bezüglich der sehr seltenen, jedoch potenziell schwerwiegenden Komplikation einer Agranulozytose Unsicherheit, zumal die Bedeutung einer Metamizol induzierten Agranulozytose für die klinische Praxis kontrovers diskutiert wird. Veröffentlichte Fallberichte zeigen, dass komplikationsreiche Verläufe dieser Blutbildveränderung sich entwickelten, wenn z.B. die Medikamentenanamnese bei Leukopenie unvollständig war, die klinische Symptomatik einer Agranulozytose nicht erkannt und die Diagnose einer medikamenteninduzierten Agranulozytose nicht gestellt wurde, oder trotz typischer Blutbildveränderungen diese nicht entsprechend interpretiert wurden [12, 13, 16, 24, 25]. Da eine Agranulozytose sehr selten auftritt, haben die meisten Ärzte dieses Krankheitsbild selbst noch nie gesehen und es fehlt somit die klinische Erfahrung, was hinsichtlich dieser möglichen Komplikation zu beachten ist, welche Überwachung und Therapie indiziert und welche Informationen für medizinisches Personal und Patienten notwendig sind.

Bei fehlender Evidenz aus Studien erarbeitete ein Expertenkreis konsensbasierte Empfehlungen zur perioperativen Anwendung von Metamizol.

# Methodik

Der perioperative Einsatz von Metamizol wurde im Arbeitskreis Akutschmerz der Deutschen Schmerzgesellschaft intensiv diskutiert und auf dieser Basis Empfehlungen und Begleittext von sieben Vertretern der beteiligten Fachgesellschaften (im Arbeitskreis Akutschmerz der Deutschen Schmerzgesellschaft, Wissenschaftlichen Arbeitskreises Schmerzmedizin der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin und der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Akutschmerz der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie) sowie der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft entwickelt. Eine formale Konsentierung in einer größeren Expertengruppe mit Expertise in der perioperativen Analgesie fand im Rahmen eines Delphi-Verfahrens statt. Dafür wurde den Beteiligten per E-mail der Link für eine anonyme Online Abstimmung (SurveyMonkey (Inc. Palo Alto, California, USA, 2016) über die Empfehlungsgraduierung entsprechend der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): starke Empfehlung „soll“, Empfehlung „sollte“ oder offene Empfehlung „kann“ bzw. eine entsprechende Verneinung gesendet [1]. Parallel erhielt jeder Experte den Gesamttext, in den die Empfehlungen eingebettet sind. Entsprechend der Rückmeldung der Teilnehmer wurden einige Formulierungen noch einmal überarbeitet und abgestimmt. In einer abschließenden Sitzung am 19.10.2018 wurden Aussagen und Formulierungen, für die sich keine klare Mehrheit gefunden hatte, von 21 Experten diskutiert und konsentiert. Jede Empfehlung sollte eine mindestens 75 prozentige Zustimmung in der Expertengruppe finden. Anschließend wurden die Empfehlungen den beteiligten Fachgesellschaften vorgelegt und dort erneut diskutiert und verabschiedet.

## Sind Blutbildkontrollen beim perioperativen Einsatz von Metamizol notwendig?

Metamizol geht mit dem sehr seltenen Risiko von Blutbildveränderungen einher, wobei die Neutropenie bzw. die Agranulozytose im Vordergrund stehen, Panzytopenien und aplastische Anämien jedoch ebenfalls beschrieben wurden. Trotz des potentiellen Risikos einer Agranulozytose wird Metamizol im Vergleich zu anderen Nichtopioidanalgetika von der Expertengruppe als die Substanz mit dem besten Verhältnis von Nutzen und Risiko eingestuft. Wenn bei bestehender Indikation für Metamizol (entsprechend der Fachinformation) aus Angst vor einer Agranulozytose ein anderes Analgetikum angewendet wird, so ist zu bedenken, dass NSAID, Paracetamol oder Opiode keineswegs als risikoärmere Alternativen anzusehen sind, vor allem bei Patienten mit Komorbidität [4, 5, 14, 17, 18].

Blutbildveränderungen durch Metamizol sind dosisunabhängig und können lebensbedrohlich sein, auch tödlich verlaufen, wenn sie nicht rechtzeitig erkannt werden. In der Fachinformation wird darauf hingewiesen, dass das Risiko der Agranulozytose möglicherweise erhöht ist, wenn Metamizol länger als eine Woche eingenommen wird, allerdings ohne dass eine Quelle zitiert wird. Aufgrund des vermutlich zugrundeliegenden immunologischen Mechanismus ist die klinische Manifestation einer Agranulozytose nach einer Behandlungsdauer von 7 bis 14 Tagen zu erwarten [9]. Jedoch kann bei Patienten mit einer Sensibilisierung durch eine zurückliegende Exposition mit Metamizol bereits unmittelbar nach Reexposition ein Abfall der neutrophilen Granulozyten auftreten [13, 16, 25]. Daher sollte bei der Anamnese gezielt nach der Einnahme von Metamizol in der Vergangenheit und der Verträglichkeit gefragt werden, auch wenn sich dieses nicht immer sicher klären lässt [22, 23]. Anhand der bisherigen Datenlage lässt sich kein sinnvoller Zeitpunkt für eine Blutbildkontrolle definieren, an dem eine durch Metamizol ausgelöste Blutbildveränderung sicher detektiert wird [22, 24]. Dokumentierte Fälle zeigten einen sehr heterogenen Verlauf [12, 13, 16, 24, 25].

In der klinischen Praxis werden Blutbildkontrollen zur Überwachung einer perioperativen Metamizoltherapie nur von einer Minderheit des Anästhesisten (4,4 Prozent) durchgeführt. Dieses spiegelt sich in den Ergebnissen einer in 2016 durchgeführte Befragung von über 2200 Anästhesisten wider [20]. Bei Patienten ohne weitere Risikofaktoren für eine Agranulozytose und mit einer perioperativen Metamizoltherapie über wenige Tage hält die Expertengruppe auf Basis der verfügbaren Daten ein Differenzialblutbild zum Monitoring der Granulozytenzahl für nicht erforderlich. Werden hingegen durch die operativen Abteilungen aus anderen (chirurgischen) Gründen Laborkontrollen mit einem Blutbild veranlasst, soll unter dem Aspekt einer möglichen medikamenteninduzierten Neutropenie, Agranulozytose bzw. Panzytopenie auf einen Abfall der Leukozyten / Granulozyten geachtet werden. Störungen der Knochenmarkfunktion (z. B. nach Zytostatikabehandlung) oder Erkrankungen des hämatopoetischen Systems stellen laut Fachinformation eine Kontraindikation für die Gabe von Metamizol dar. Bei Vorerkrankungen oder einer laufenden bzw. vorbestehenden medikamentösen Therapie mit erhöhtem Gefährdungspotenzial oder Einfluss auf die Hämatopoese, sollte die Indikation für Blutbildkontrollen großzügig gestellt, bzw. auf den Einsatz von Metamizol verzichtet werden (Datenlage dazu unzureichend). Die zusätzliche Gabe von Metamizol zu Methotrexat kann die Hämatotoxizität von Methotrexat verstärken (Fachinformation Metamizol). Diese Kombination sollte laut Fachinformation vermieden werden. Eine Analyse der in Deutschland gemeldeten Agranulozytosefälle im Zusammenhang mit Metamizol ergab zwölf Patienten mit paralleler Methotrexatmedikation, von denen zehn verstarben [24].

## Empfehlung

Blutbildkontrollen nur zur Überwachung der Leukozyten- / Granulozytenzahl beim perioperativen Einsatz von Metamizol sollen nicht als Standard vorgegeben werden. Veranlasst hingegen die operative Abteilung (postoperative) Routinekontrollen von Laborwerten aus anderer Indikation, so soll auf eine Abnahme der Leukozyten- bzw. Granulozytenzahl zum Ausschluss einer Neutropenie, Agranulozytose bzw. Panzytopenie geachtet werden.

## Überwachung einer Metamizoltherapie

Da eine Agranulozytose zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten kann, steht das rechtzeitige Erkennen klinischer Symptome im Vordergrund. (Hohes) Fieber, Halsschmerzen (Angina tonsillaris) und Abgeschlagenheit sind zunächst unspezifische Symptome, die auch im Rahmen eines grippalen Infekts auftreten können (Tab. 1). Typisch für eine Agranulozytose ist die Kombination von Fieber, Halsschmerzen und mit Entzündungen der Schleimhäute (Stomatitis aphtosa, Pharyngitis, Tonsillitis oder auch Proktitis), die im weiteren Verlauf ulzerieren. Bei vorbestehende antibiotischer Therapie können diese Symptome jedoch auch nicht auftreten.

**Tab. 1:** Mögliche Symptome einer Agranulozytose (modifiziert nach [22])

Symptome	
<b>Unspezifische Symptome</b>	DD: Grippaler Infekt! Fieber, ggf. als einziges Symptom Abgeschlagenheit, (schweres) Krankheitsgefühl Schüttelfrost Halsschmerzen, Angina tonsillaris Odynophagie Myalgien und Arthralgien Stomatitis aphtosa
<b>Spezifischere Symptome</b>	Symptomtrias: <b>Fieber + Halsschmerzen + entzündliche Schleimhautläsionen</b> <b>ulzerierende</b> Angina tonsillaris <b>ulzeröse</b> Stomatitis, Pharyngitis, Proktitis Infektionen → Nekrosen der Haut und der tiefen Gewebe Lymphadenitis → nekrotisierende Lymphome <b>Pneumonie</b>
<b>Systemische Inflammation</b>	Sepsis septischer Schock Organversagen

Eine Information von Ärzten und Pflegenden zu den Symptomen einer Agranulozytose ist notwendig, da die veröffentlichten Fallberichte zeigen, dass die Verdachtsdiagnose „Agranulozytose“ häufig sehr spät gestellt wurde. In einigen Fällen wurde in Unkenntnis der vorausgegangenen Metamizolbehandlung zur Therapie des (neutropenischen) Fiebers wiederum Metamizol angesetzt, z.T. unter Missachtung eindeutiger Laborbefunde, die auf eine Neutropenie/ Agranulozytose hinwiesen. Dieses führte zu einer weiteren Verschlechterung der klinischen Symptomatik des betroffenen Patienten [12, 13, 16].

## Empfehlung

Medizinisches Personal soll sensibilisiert werden hinsichtlich klinischer Symptome, die auf eine Agranulozytose hinweisen können.

## Was tun bei Verdacht auf eine Agranulozytose?

Bei Verdacht auf eine Agranulozytose soll die Medikation pausiert werden und unverzüglich das Differenzialblutbild kontrolliert werden. Bestätigt sich eine Neutropenie, Agranulozytose oder auch Panzytopenie müssen alle Medikamente abgesetzt bleiben, die potenziell solche Blutbildveränderungen auslösen können (Tab. 2). Das

Differenzialblutbild soll so lange kontrolliert werden, bis sich die Werte normalisiert haben. Zur Differenzialdiagnose [2, 6, 11] und Therapie einer Neutropenie/Agranulozytose sollte ein Hämato-Onkologen hinzugezogen werden.

## Empfehlungen

3. Bei Verdacht auf eine Agranulozytose soll die Therapie mit Metamizol und anderen potenziell auslösenden Medikamenten sofort unterbrochen werden.
4. Bei Verdacht auf eine Agranulozytose soll umgehend ein Differenzialblutbild zur Sicherung oder Ausschluss der Diagnose durchgeführt werden.

Abhängig vom Differenzialblutbild ergibt sich folgendes Vorgehen:

Bei einer Leukozytenzahl von  $<4000/\mu\text{l}$  liegt eine Leukopenie vor, die in den meisten Fällen durch eine verminderte Zahl zirkulierender neutrophiler Granulozyten bedingt ist. Ein Differenzialblutbild gibt weiteren Aufschluss über das Ausmaß der Neutropenie. Zu beachten ist, dass sich metamizolbedingte Blutbildveränderungen in seltenen Fällen auch als Panzytopenie oder aplastische Anämie manifestieren können.

**Granulozytenabfall ohne klinische Symptomatik** (Neutrophile Granulozyten  $>1500/\mu\text{l}$ ): Dieses ist in der Regel ein Zufallsbefund. Metamizol und andere potentielle Auslöser sollen abgesetzt (Tab. 2), im Zweifelsfall vorübergehend alle Medikamente (soweit verantwortbar) pausiert werden. Das Differenzialblutbild soll bis zur Normalisierung der Zellzahlen regelmäßig kontrolliert werden. Solange keine Infektionen auftreten, sind keine zusätzlichen therapeutischen Massnahmen notwendig.

**Tab. 2:** Auswahl von Arzneimitteln, die mit hohem Evidenzgrad eine Nicht-Chemotherapie-assoziierte Agranulozytose auslösen können (Tabelle aus [22], modifiziert nach [11, 15]).

Analgetika / NSAID	Diclofenac, Indometacin, Ibuprofen, <b>Metamizol</b> , Naproxen, Paracetamol, Phenylbutazon, Piroxicam,
Antidepressiva	Clomipramin, Doxepin, Fluoxetin, Imipramin, Maprotilin, Mianserin
Antiepileptika	<b>Carbamazepin</b> , <b>Phenytoin</b> , Lamotrigin
Antibiotika	Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Atovaquon, Cefotaxim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Cephalexin, Clarithromycin, Gentamicin, Imipenem/Cilastin, Isoniazid, Minocyclin, Nitrofurantoin, Norfloxacin, Oxacillin, Penicillin G, Piperacillin, Rifampicin, Roxithromycin, Terbinafin, <b>Trimethoprim/Sulfamethoxazol</b> , Vancomycin

Antineoplastische Arzneimittel	Flutamid, Imatinib, Rituximab
Antipsychotika	<b>Chlorpromazin, Clozapin</b> , Levomepromazin, Olanzapine, Perazin, Quetiapin, Thioridazin, Ziprasidon
Antirheumatika	Gold, Infliximab, Penicillamin, <b>Sulfasalazin</b>
Thyreostatika	<b>Carbimazol, Thiamazol, Propylthiouracil</b>
Kardiovaskuläre Arzneimittel	(Acetyl-)Digoxin, Amiodaron, Bezafibrat, Captopril, Doxazosin, Methyldopa, Procainamid, Propranolol, Ramipril, <b>Spironolacton</b>
Gastrointestinale Arzneimittel	Cimetidin, Famotidin, Mesalazin, Metoclopramid, Omeprazol, Pirenzepin, Ranitidin
Thrombozytenaggregationshemmer	Clopidogrel, Dipyridamol, <b>Ticlopidin</b>
Sonstige	Acitretin, Allopurinol, <b>Deferipron</b> , pegyliertes IFN- $\alpha$ 2a, <b>Prednison</b> , Promethazin, Riluzol

Medikamente, für die in epidemiologischen Studien ein hohes Risiko für eine Agranulozytose gefunden wurde, sind fett gedruckt.

**Neutropenie und Fieber** (Neutrophile Granulozyten  $<1500/\mu\text{l}$ ): Metamizol und andere potenzielle Auslöser (Tab. 2) sollen sofort abgesetzt werden, der Patienten mit einem Breitbandantibiotikum behandelt und das Differenzialblutbild bis zur Normalisierung kontrolliert werden; evtl. muss der Patienten zur Vermeidung von Infektionen isoliert werden. Patienten im schlechten Allgemeinzustand und mit Komorbidität sind besonders gefährdet für Infektionen (Tab. 1).

**Agranulozytose** (Neutrophile Granulozyten  $<500/\mu\text{l}$ ), Metamizol sowie alle weiteren verdächtigen Medikamente (Tab. 2) müssen sofort abgesetzt und das Differenzialblutbild bis zur Normalisierung kontrolliert werden.

**CAVE:** Patienten mit einer Agranulozytose sind stark infektgefährdet! Zur Infektionsprophylaxe erfolgt eine Umkehrisolation. **Lokale und /oder systemische Infektionen** müssen sofort behandelt werden (Abstrich, Breitbandantibiotika, ggf. auch Antimykotika, bei Erregernachweis entsprechende Anpassung der Therapie; falls erforderlich chirurgische Fokussanierung).

**G-CSF** (Granulozyten-koloniestimulierender Faktor) ist als zelllinienspezifische hämatopoetischer Wachstumsfaktor für die Therapie der Neutropenie im Rahmen einer zytotoxischen Chemotherapie zugelassen, um die die Bildung und Differenzierung von Vorläuferzellen der Granulo- bzw. Monozytopoese zu stimulieren und die Funktion reifer Granulozyten zu aktivieren [19, 21]. Evidenzbasierte Empfehlungen zum Einsatz bei medikamenteninduzierter Agranulozytose liegen nicht vor, da sich die Erfahrung mit diesem Wachstumsfaktor überwiegend auf Einzelfälle bzw. Fallserien beschränkt. Durch G-CSF konnte z. T. die Dauer der Neutropenie gesenkt werden, in einigen Studien auch die Dauer der Antibiotikatherapie, die Hospitalisierungsdauer sowie die Letalität. Dosierungen von 100-600  $\mu\text{g}/\text{Tag}$

wurden verwendet, wobei 100-250 µg/Tag in einer prospektiven randomisierten Studie die Erholung der Granulozytenzahl im Vergleich zu einer unbehandelten Gruppe nicht beschleunigte (Kritikpunkte: niedrige Patientenzahl, fehlende Risikostratifizierung) [10, 11]. In Übersichtsarbeiten zur Diagnose, Differenzialdiagnose und Therapie einer medikamenteninduzierten Agranulozytose wird meist eine (mittlere) Dosierung von 300 µg/Tag genannt [3, 6, 7, 11]. Wiederholt wird hervorgehoben, dass diese Therapie sich auf Patienten mit Risikokonstellation für eine schlechte Prognose beschränken soll (Tab. 3) Potenzielle Nebenwirkungen einer Therapie mit G-CSF sind zu beachten (Fachinformation). Neben unspezifischen Befindlichkeitsstörungen (u. a. muskuloskelettale Schmerzen, Übelkeit, Appetitverlust) treten selten schwere Komplikationen auf, u.a. renale oder pulmonale (ARDS, acute respiratory distress syndrome) Komplikationen oder ein Kapillarlecksyndrom.

## Risikoaufklärung und Sicherungsaufklärung

Bei der Risikoaufklärung geht es um eine angemessene Darstellung von Nutzen und Risiken, die vor Gabe/Verschreibung von Medikamenten durchgeführt werden soll. Dies gilt generell auch für Metamizol sowie andere Analgetika. Ein Übermaß an negativer und angsterzeugender Information (Nocebo) sollte vermieden werden. Die Risiko- und Sicherungsaufklärung zu Metamizol, aber auch zu anderen Nichtopioidanalgetika könnte z. B. während der Anästhesieaufklärung erfolgen. Im Kontext über mögliche Komplikationen der Anästhesie und Narkosemedikamente wie „lebensgefährliche Herz-, Kreislauf-, Lungen-, Beatmungskomplikationen und allergische Reaktion“ wären dann zusätzlich Blutbildveränderungen zu benennen und zu dokumentieren. Sinnvoll ist ein einheitliches Vorgehen innerhalb einer Klinik mit entsprechender Dokumentation, z. B. in der anästhesiologischen Patientenaufklärung.

**Tab. 3:** Risikofaktoren für eine schlechte Prognose einer medikamenteninduzierten Agranulozytose; modifiziert nach [6, 7, 11].

Alter	> 65 Jahre
Differenzialblutbild	Neutrophile Granulozyten < 100 Zellen /µl
Klinischer Befund	ausgeprägte Infektionen der tiefen Gewebe Bakteriämie septischer Schock
Grunderkrankung	schwerwiegend
Komorbidität	schwere kardiale und/oder respiratorische Komorbidität Nierenschädigung systemische autoinflammatorische Erkrankung

## Empfehlung

5. Patienten sollen über die Gabe von Metamizol, das Nutzen-Risiko-Verhältnis und mögliche Alternativen aufgeklärt werden. Der Informationsbedarf des Patienten und ein möglicher „Noceboeffekt“ sollten berücksichtigt werden.

Wenn Patienten über einige Tagen Metamizol erhalten haben oder mit einer laufenden Metamizoltherapie aus dem Krankenhaus entlassen werden, sollen sie über die Symptome einer Agranulozytose aufgeklärt werden (Sicherungsaufklärung) [8, 16, 22]. Bei anhaltendem Fieber, Krankheitsgefühl, Verschlechterung des Allgemeinbefindens, Halsschmerzen und schmerzhaften Schleimhautentzündungen im Mund-, Nasen- und Rachenraum soll der Patient die Einnahme von Metamizol unterbrechen und einen Arzt aufsuchen. Veröffentlichte Einzelfälle zeigen, dass eine Agranulozytose ggf. auch erst nach Absetzen des Metamizols symptomatisch werden kann [13, 16]. Art und Umfang der Sicherungsaufklärung sollen u.a. davon abhängen, ob bzw. wann nach Entlassung aus dem Krankenhaus sich der Patient in direkte ärztliche Weiterbetreuung begibt.

## Empfehlung

6. Patienten, denen Metamizol über einige Tage verabreicht worden ist und/oder die mit einer weiterlaufenden Metamizolmedikation aus stationärer oder ambulanter Behandlung entlassen werden, sollen über die Symptome einer Agranulozytose aufgeklärt werden.
7. Es soll dem Patienten empfohlen werden, bei entsprechender Symptomatik die Metamizolbehandlung abubrechen und umgehend einen Arzt für eine Blutbildkontrolle aufzusuchen.

## Cave: Klinische Symptome einer Agranulozytose können auch noch einige Tage nach Absetzen des Metamizols auftreten.

In welcher Form eine Risiko- und Sicherungsaufklärung in einem Krankenhaus erfolgt, sollte interdisziplinär zwischen den betroffenen Abteilungen abgestimmt und als Klinikstandard/SOP hinterlegt werden. Für die Patientenaufklärung muss nicht unbedingt ein vorgedruckter und handschriftlich zu ergänzender Aufklärungsbogen verwendet werden, wie dies bei körperlichen Eingriffen die Regel ist (Gutachterkommission für ärztliche Behandlungsfehler der Ärztekammer Nordrhein [16]). Nach Ansicht der Juristen reiche es aus, wenn in einer Klinik oder einer Praxis eine hausinterne Regelung über Form und Umfang der Aufklärung formuliert werde und wenn aus der patientenbezogenen Dokumentation hervorgehe, dass eine dementsprechende Aufklärung tatsächlich stattgefunden habe, zum Beispiel durch ein spezielles Kürzel im Behandlungsblatt [16].

Eine zusätzliche Option im Rahmen einer Sicherungsaufklärung wäre die Aushändigung einer schriftlichen Kurzinformation an den Patienten, in der die Symptome einer Agranulozytose, (hohes) Fieber, Halsschmerzen, Abgeschlagenheit (grippeähnliche Symptome), ggf. Schleimhautulzeratio-nen mit entsprechenden Verhaltensregeln beschrieben sind. Im Entlassungsbrief, soll der Hausarzt bzw. der weiterbehandelnde Arzt über die Metamizolmedikation informiert werden. Da dieser Brief in der Regel von den Ärzten der operativen Abteilung geschrieben wird, bedarf es entsprechender Absprachen.



## Empfehlung

8. Im Entlassungsbrief soll der Hausarzt / weiterbehandelnde Arzt über die Metamizolmedikation informiert werden.

## Analgesie bei metamizolbedingter Neutropenie/Agranulozytose

Für eine Reihe weiterer Medikamente wurde eine Agranulozytose als mögliche Nebenwirkung beschrieben (Tab. 2). So können auch NSAIDs und Paracetamol eine Agranulozytose auslösen, allerdings deutlich seltener als Metamizol. Falls Analgetika weiterhin erforderlich sind, können Opioide wie Piritramid, Hydromorphon, Oxycodon und Morphin verabreicht werden, da diese nach heutigem Wissen keinen Einfluss auf die Bildung von Blutkomponenten haben. Auch die Gabe eines anderen Nichtopioidanalgetikums ist denkbar, wenn ausgeschlossen ist, dass es der Auslöser der stattgehabten Agranulozytose war. Da für diese Blutbildveränderung eine immunologische Reaktion auf ein bestimmtes Medikament angenommen wird, ist die Wahrscheinlichkeit gering, dass der Patient auch auf ein anderes Nichtopioidanalgetikum mit einer Agranulozytose reagiert. Evidenz für ein solches Vorgehen liegt jedoch nicht vor. Blutbildkontrollen bis zur Normalisierung der Granulozyten sind obligat.

## Prophylaxe einer erneuten Exposition

Hat ein Patient auf eine Metamizolbehandlung mit einer Neutropenie/Agranulozytose reagiert, darf keine Reexposition erfolgen, da diese tödlich verlaufen kann [13, 16, 24, 25]. Betroffene Patienten sollen informiert werden, damit Metamizol auf keinen Fall nochmals eingenommen wird. Sinnvoll ist die Ausstellung eines Allergiepasses, den der Patient bei weiteren Arztkontakten vorlegen soll [23, 24]. Ein entsprechendes Vorgehen hinsichtlich Vermeidung einer Reexposition gilt ebenso für eine durch Metamizol ausgelöste allergische Reaktion/Anaphylaxie.

## Empfehlung

9. Hat ein Patient auf Metamizol mit einer Neutropenie, Agranulozytose oder Panzytopenie reagiert, sollen geeignete Maßnahmen ergriffen werden, um eine zukünftige Reexposition zu vermeiden.

**Danksagung:** Herzlichen Dank an Prof. Wolf-Dieter Ludwig, Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft für die kritische Durchsicht und Anmerkungen zur Therapie der medikamenteninduzierten Agranulozytose.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikte: M. Dusch erhielt Vortragshonorare von Grünenthal. J. Erlenwein erhielt Vortragshonorare von Braun Melsungen und Grünenthal. S. Freys erhielt Honorare (Vorträge, Advisory Board) von Actrevo und Grünenthal. W.

Meissner erhielt Honorare (Vorträge, Advisory Boards) von Bionorica, BioQPharma, Grünenthal, Menarini, Mundipharma international, Sanofi, Tilray, und TAD. E. Pogatzki-Zahn erhielt Honorare (Vorträge und Advisory Boards) von ArcelRX, Fresenius Kabi, MSD, Grünenthal, MERCK, Mundipharma, Mundipharma international, Sharp & DOHME GmbH, The Medicines Company sowie Studienunterstützung von Mundipharma und Grünenthal. C. Quaisser-Kimpfbeck erhielt Honorar (Advisory Board) von Grünenthal. H. Rittner erhielt Forschungsgelder von Grünenthal. U. Stamer erhielt Vortragshonorare von Grünenthal und Syntetica. S. Wirz erhielt Honorare (Vorträge, Advisory Board) von AstraZeneca, Grünenthal, Kyowa Kirin und Mundipharma. Die anderen Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

- [1] [www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-03-leitlinienentwicklung/II-entwicklung-graduierung-der-empfehlungen.html](http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-03-leitlinienentwicklung/II-entwicklung-graduierung-der-empfehlungen.html). Zugriffen 16.03.2019
- [2] Andersen CL, Tesfa D, Siersma VD, Sandholdt H, Hasselbalch H, Bjerrum OW, Felding P, Lind B, de Fine Olivarius N, Palmblad J (2016) Prevalence and clinical significance of neutropenia discovered in routine complete blood cell counts: a longitudinal study. *J Intern Med* 279(6):566-575
- [3] Andersohn F, Konzen C, Garbe E (2007) Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 146:657-665
- [4] Andrade SE, Martinez C, Walker AM (1998) Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol* 51:1357-1365
- [5] Andrade S, Bartels DB, Lange R, Sandford L, Gurwitz J (2016) Safety of metamizole: a systematic review of the literature. *J Clin Pharm Therap* 41:459-477
- [6] Andrès E, Maloisel F (2008) Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol* 15:15-21
- [7] Andrès E, Maloisel F, Zimmer J (2010) The role of haematopoietic growth factors granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the management of drug-induced agranulocytosis. *Br J Haematol* 150:3-8
- [8] Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (2011) Aganulozytose nach Metamizol – selten, aber häufiger als gedacht. *Dtsch Arztebl* 108:1758-1759
- [9] Curtis BR (2014) Drug-induced immune neutropenia/agranulocytosis. *Immunohematology* 30:95-101
- [10] Fukata S, Kuma K, Sugawara M (1999) Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) does not improve recovery from antithyroid drug-induced agranulocytosis: a prospective study. *Thyroid* 9:29-31

- [11] Garbe E (2007) Non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis. *Expert Opin Drug Saf* 6:323-335
- [12] Gonnert FA, Meißner W (2018) Kasuistik: Metamizol-induzierte Agranulozytose. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 53:388–394
- [13] Haen E, Höffler D, Stammschulte T (2013) Tödliche Agranulozytose unter Novaminsulfon – aus Fehlern lernen. *Arzneiverordnung in der Praxis* 40:46-47
- [14] Haschke M, Lichtie ME (2017) Metamizol: Nutzen und Risiken im Vergleich zu Paracetamol und NSAR. *Swiss Medical Forum* 17(48):1067-1073 DOI: <https://doi.org/10.4414/smf.2017.03098>
- [15] Huber M, Andersohn F, Brönder E, Klimpel A, Thomae M, Konzen C, Meyer O, Salama A, Schrezenmeier H, Hildebrandt M, Spath-Schwalbe E, Grüneisen A, Kreutz R, Garbe E (2014) Drug-induced agranulocytosis in the Berlin case-control surveillance study. *Eur J Clin Pharmacol* 70:339-345
- [16] Köbberling J, von Alpen R (2017) Metamizol und Agranulozytose – Aufklärungspflicht. *Rheinisches Ärzteblatt* 5:28-29
- [17] Konijnenbelt-Peters J, van der Heijden C, Ekhart C, Bos J, Bruhn J, Kramers C (2017) Metamizole (dipyrone) as an alternative agent in postoperative analgesia in patients with contraindications for nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pain Pract* 17(3):402-408
- [18] Laporte JR, Carne X, Vidal X, Moreno V, Juan J (1991) Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Catalan Countries Study on Upper Gastrointestinal Bleeding. Lancet* 337:85-89
- [19] Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, Engel Ayer Botrel T, Morganti Paladini L, Djulbegovic B (2014) Colony-stimulating - factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *The Cochrane database of systematic reviews* 10:CD003039.
- [20] Reist L, Erlenwein J, Meissner W, Stammschulte T, Stuber F, Stamer UM (2018) Dipyrone is the preferred non-opioid analgesic for the treatment of acute and chronic pain. A survey of clinical practice in German speaking countries. *Eur J Pain* 22:1103-1112
- [21] Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH et al. (2015) American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 33(28):3199-3212.
- [22] Stamer UM, Gundert-Remy U, Biermann E, Erlenwein J, Meissner W, Wirz S, Stammschulte T (2017) Metamizol: Überlegungen zum Monitoring zur frühzeitigen Diagnose einer Agranulozytose. *Schmerz* 31:5-13
- [23] Stamer UM, Soehle M, Park TW, Fischer M, Stuber F (2007) Anaphylactic reaction after intravenous dipyrone. *Acute Pain* 9:221-227

[24] Stammschulte T, Ludwig WD, Muhlbauer B, Bronder E, Gundert-Remy U (2015) Metamizole (dipyrone)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990-2012. Eur J Clin Pharmacol 71:1129-1138

[25] Zeiner E, Blaser LS, Tisljar K, Heim D, Taegtmeyer A (1994) Fatale Agranulozytosis nach Metamizol-Reexposition. Praxis (Bern) 104:151-154

*Der vorliegende Beitrag erscheint zeitgleich in den Zeitschriften A&I Anästhesiologie & Intensivmedizin, Der Anaesthesist, Der Chirurg, Der Schmerz und Passion Chirurgie.*

*Stamer UM, Stammschulte T, Erlenwein J, Koppert W, Freys S, Meißner W, Ahrens P, Brede EM, Lindig M, Dusch M, Heitfeld S, Hoffmann E, Lux EA, Müller E, Pauli-Magnus D, Pogatzki-Zahn E, Quaisser-Kimpfbeck C, Ringeler U, Rittner H, Ulma J, Wirz S: Empfehlungen zur perioperativen Anwendung von Metamizol. Passion Chirurgie. 2019 August, 9(08): Artikel 03\_02.*

## Autoren des Artikels



### **Prof. Dr. U. M. Stamer**

Klinik für Anästhesiologie und Schmerztherapie  
Universitätsklinik Bern  
Freiburgstrasse  
3010 Bern

[> kontaktieren](#)



### **Dr. med. Thomas Stammschulte**

Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft



### **PD Dr. med. Joachim Erlenwein**

Klinik für Anästhesiologie, GF  
Schmerzmedizin  
Universitätsmedizin Göttingen  
Robert-Koch-Str. 40  
37075 Göttingen

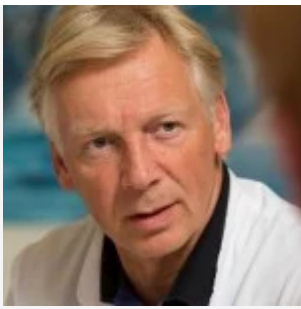
[> kontaktieren](#)



### **Prof. Dr. med. Wolfgang Koppert**

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover

[> kontaktieren](#)



**Prof. Dr. med. Stephan M. Freys**

Vorsitzender der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft  
Akutschmerz (CAAS) der DGCH  
Chirurgische Klinik  
DIAKO Ev. Diakonie-Krankenhaus Bremen  
Gröpelinger Heerstr. 406-408  
28239 Bremen

[> kontaktieren](#)



**Apl. Prof. Dr. Winfried Meißner**

Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie  
Universitätsklinikum Jena  
Erlanger Allee 101  
07740 Jena

[> kontaktieren](#)



**PD Dr. med. Elmar-Marc Brede**

Zentrum Interdisziplinäre Schmerzmedizin  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie  
Universitäts-klinikum Würzburg



**Dr. med. Martin Lindig**

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
Universitätsklinikum  
Schleswig-Holstein, Campus Lübeck



**Dr. med. Martin Dusch**

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
Medizinische Hochschule Hannover



**Dr. med. Stephan Heitfeld**

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie  
UniversitätsSchmerzCentrum Dresden



**Eva Hoffmann**

Klinik für Anästhesie, operative Intensivmedizin, Notfall- und  
Schmerzmedizin  
Evangelisches Krankenhaus Herne



**Dr. med. Eberhard Albert Lux**

Chefarzt  
Klinik für Schmerz- und Palliativmedizin  
Katholisches Klinikum Lünen/Werne GmbH St.-Marien-Hospital  
Lünen  
Altstadtstraße 23

44534 Lünen

[> kontaktieren](#)



**Dr. med. Eva Müller**

Klinik für Anästhesiologie  
Universitätsmedizin Greifswald



**Dr. med. Dania Pauli-Magnus**

Klinik für Anästhesie, Schmerztherapie, Intensiv- und  
Notfallmedizin  
DRK Kliniken Berlin Westend



**Univ.-Prof. Dr. med. Esther Pogatzki-Zahn**

Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und  
Schmerztherapie  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Campus 1, A1  
48149 Münster  
[> kontaktieren](#)



**Dr. med. Constanze Quaisser-Kimpfbeck**

Abteilung für Anästhesie und Schmerztherapie  
Klinikum Freising



**Dr. med. Ulrich Ringeler**

Abteilung für Anästhesiologie, Palliativ-, Intensiv- und  
Schmerzmedizin  
Paracelsus-Klinik Golzheim Düsseldorf



**Prof. Dr. med. Heike Rittner**

Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Zentrum  
Interdisziplinäre Schmerzmedizin  
Universitätsklinikum Würzburg



**Dr. med. Joachim W. Ulma**

Klinik für Schmerzmedizin und Schmerzbekämpfung  
Rotes Kreuz Krankenhaus Bremen



**PD Dr. Stefan Wirz**

Abteilung für Anästhesie, Interdisziplinäre Intensivmedizin,  
Schmerzmedizin/Palliativmedizin, Zentrum für Schmerzmedizin  
CURA - GFO-Kliniken Bonn, Bad Honnef



**Dr. med. Peter Ahrens**

Abteilung Anästhesie und operative Intensivmedizin

Aller-Weser-Klinik

Verden