

// Metamizol – Indikationsstellung, Gegenanzeigen, Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise beachten //

J. ROTTHAUWE

BfArM

Zu den bekannten schwerwiegenden Nebenwirkungen von Metamizol gehören die Entwicklung einer Agranulozytose sowie einer hypotensiven Reaktion, insbesondere nach parenteraler Anwendung. Hauptsächlich aufgrund des Agranulozytose-Risikos wurde Metamizol in einigen Ländern vom Markt genommen oder nie zugelassen. Hierzu gehören einige EU-Staaten, die USA und Japan. Dagegen ist die Anwendung unter anderem im deutschsprachigen Raum, Osteuropa oder Südamerika weit verbreitet. Informationen zum zunehmenden Einsatz von Metamizol außerhalb seiner Zulassung nimmt das BfArM zum Anlass, auf die Notwendigkeit einer richtigen Indikationsstellung und die Beachtung von Gegenanzeigen, Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweisen aufmerksam zu machen.

Metamizol, auch unter den Bezeichnungen Dipyrone oder Novaminsulfon bekannt, ist ein nicht opioides Analgetikum und Antipyretikum aus der Gruppe der Pyrazolone. Der verschreibungspflichtige Wirkstoff ist in Deutschland in verschiedenen Darreichungsformen wie Tabletten, Tropfen, Brausetabletten, Zäpfchen oder Injektionslösung erhältlich.

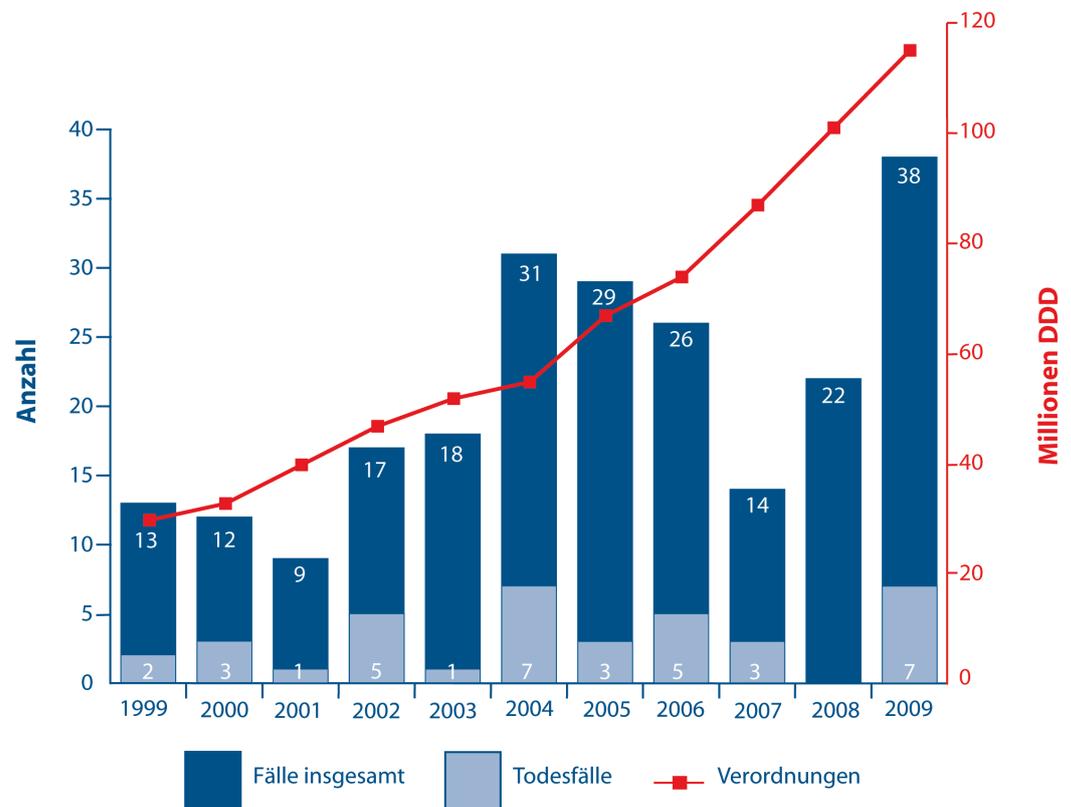


Abbildung:
Metamizol: Berichte über Agranulozytosen, einschließlich Todesfälle, und ambulant verordnete Tagesdosen pro Jahr 1999–2009 aus Deutschland

VERORDNUNGSZAHLEN UND NEBENWIRKUNGSMELDUNGEN NEHMEN ZU

In den letzten Jahren hat die Zahl der Verordnungen von Metamizol in Deutschland kontinuierlich zugenommen. So stieg die Zahl der im ambulanten Bereich verordneten Tagesdosen von ca. 29,8 Millionen im Jahr 1999 in zehn Jahren um 284 Prozent auf 114,5 Millionen im Jahr 2009. Auch im stationären Bereich wird Metamizol häufig verordnet, konkrete Zahlen liegen jedoch nicht vor.

Im gleichen Maße nahm die Anzahl der Meldungen aus Deutschland über zum Teil schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen, einschließlich Fällen von Agranulozytose – auch mit tödlichem Ausgang – zu (siehe Abbildung Seite 9). Im Jahr 2010 wurden dem BfArM 31 Fälle von Agranulozytose berichtet, von denen sechs einen tödlichen Verlauf nahmen.

Der starke Anstieg der Verordnungszahlen sowie die Analyse der an das BfArM berichteten Meldungen weisen darauf hin, dass Metamizol zunehmend auch bei Indikationen eingesetzt wird, für die der Wirkstoff nicht zugelassen ist.

NUR STARKE SCHMERZEN DÜRFEN MIT METAMIZOL BEHANDELT WERDEN

Metamizol ist ausschließlich zur Behandlung von starken Schmerzen zugelassen. Hierzu gehören akute starke Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen, Schmerzen bei Koliken und Tumorschmerzen. Starke Schmerzen anderer Ursache dürfen nur mit Metamizol behandelt werden, falls andere analgetische Maßnahmen nicht geeignet sind.

Außerdem ist Metamizol zugelassen zur Behandlung von hohem Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht.

Metamizol darf nicht angewendet werden bei leichten oder mittelstarken Schmerzen oder zur Therapie von Fieber, wenn nicht vorher andere Antipyretika angewendet wurden und keine ausreichende Wirksamkeit gezeigt haben.

DIE HÖHE DES AGRANULOZYTOSE-RISIKOS IST UNKLAR

Eine mögliche Nebenwirkung der Behandlung mit Metamizol ist die Entwicklung einer immunologisch bedingten Agranulozytose, die infolge von Infektionen oder Sepsis einen tödlichen Ausgang haben kann.

Die Agranulozytose ist eine ausgeprägte Neutropenie mit weniger als 0,5 neutrophilen Granulozyten/nl Blut. Sie ist selten, die jährliche Inzidenz wird mit weniger als fünf Fällen pro Million Einwohner angegeben, wobei die Mehrzahl der Fälle arzneimittelbedingt ist.¹

Die Letalität unter adäquater Therapie wird mit etwa fünf Prozent angegeben.^{2,3}

Da verschiedene Studien unterschiedliche Ergebnisse zur Häufigkeit dieser Nebenwirkung unter Metamizol erbrachten, kann keine sichere Aussage zur Höhe des Risikos getroffen werden. So zeigte sich in der bisher größten Studie⁴ ein Risiko von maximal 19 Fällen pro Million verordnete Tagesdosen in Deutschland, wohingegen schwedische Studien^{5,6} ein Risiko von bis zu einem Fall auf 1.400 Patienten ermittelten.

Während früher oft angenommen wurde, dass eine Agranulozytose erst nach längerer Behandlungsdauer auftritt, liegen dem BfArM inzwischen Berichte und Publikationen zu Fällen vor, bei denen es innerhalb weniger Tage zur Agranulozytose kam.²

Bei vorbestehenden Störungen des blutbildenden Systems darf Metamizol nicht angewendet werden. Das Blutbild – einschließlich Differenzialblutbild – sollte während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden.

REFERENZEN

1. Kaufman DW et al.: Relative incidence of agranulocytosis and aplastic anemia. *Am J Hematol.* 2006;81(1):65-67
2. Andersohn F et al.: Systematic Review: Agranulocytosis Induced by Nonchemotherapy Drugs. *Ann Intern Med.* 2007;146(9):657-665
3. Andres E et al.: Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 2008;15(1):15-21
4. Laporte JR et al.: Blood dyscrasias and the relative safety of non-narcotic analgesics. *Lancet.* 1987;1(8536):809
5. Hedenmalm K et al.: Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrone (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;V58(4):265-274
6. Backstrom M et al.: Utilization pattern of metamizole in northern Sweden and risk estimates of agranulocytosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002;11(3):239-245
7. Hoigne R et al.: Fall in systolic blood pressure due to metamizol (dipyrone, noramidopyrine, novaminsulfone). Results from the Comprehensive Hospital Drug Monitoring Berne (CHDMB). *Agents Actions Suppl.* 1986;19:189-195
8. Gozzoli V et al.: Randomized trial of the effect of antipyresis by metamizol, propacetamol or external cooling on metabolism, hemodynamics and inflammatory response. *Intensive Care Med.* 2004;30(3):401-407
9. Cruz P et al.: Metamizol versus propacetamol: comparative study of the hemodynamic and antipyretic effects in critically ill patients. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2002;49(8):391-396
10. DGAKI: Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen. *Allergo Journal.* 2007;6(16):420-434

Der behandelnde Arzt hat auf Zeichen einer Agranulozytose zu achten und den Patienten über das Risiko und mögliche Symptome aufzuklären. Mögliche Zeichen sind unter anderem: Verschlechterung des Allgemeinbefindens, Fieber, Schüttelfrost, Entzündungen im Bereich der Schleimhäute und Angina tonsillaris mit Halsschmerzen und Schluckbeschwerden. Bei Patienten unter antibiotischer Therapie können diese Zeichen auch fehlen.

Bei jedem Verdacht auf das Vorliegen einer Agranulozytose ist die Behandlung mit Metamizol sofort zu beenden. Mit dem Abbruch der Behandlung darf nicht gewartet werden, bis die Ergebnisse einer Blutbilduntersuchung vorliegen. Zudem sind geeignete Überwachungs- und Therapiemaßnahmen zu treffen.

HYPOTENSIVE REAKTIONEN NACH PARENTERALER GABE

Die blutdrucksenkenden Eigenschaften von Metamizol sind seit Langem bekannt.⁷ Im Einzelfall kann es zu schweren hypotensiven Reaktionen kommen. Dem BfArM liegen Meldungen von Todesfällen vor. Das Risiko für schwere hypotensive Reaktionen besteht insbesondere bei parenteraler Anwendung. Daher ist die parenterale Applikation nur zugelassen, wenn eine orale oder rektale Gabe nicht möglich ist.

Bei hoher Dosierung, bei schneller Verabreichung, bei vorbestehender Hypotonie oder erhöhtem Risiko hierfür (zum Beispiel Hypovolämie, Schock) sowie bei hohem Fieber muss mit einem erhöhten Risiko für hypotensive Reaktionen gerechnet werden. Daher ist die parenterale Anwendung bei Patienten mit bestehender Hypotonie und instabiler Kreislaufsituation kontraindiziert.^{8,9}

Eine parenterale Anwendung muss unter ärztlicher Überwachung beim liegenden Patienten erfolgen. Die Applikation muss langsam durchgeführt werden (maximal 500 mg pro Minute). Eine Verabreichung als Kurzinfusion oder Dauerinfusion ist daher zu bevorzugen. Auch nach der Applikation ist der Patient angemessen zu überwachen. Patienten, bei denen eine unkontrollierte Absenkung des Blutdrucks besonders vermieden werden muss, wie etwa bei schwerer koronarer Herzerkrankung oder zerebrovaskulärer Insuffizienz, sollten Metamizol nur unter sorgfältiger Überwachung des Blutdrucks erhalten.

Tritt nach Anwendung von Metamizol eine hypotensive Reaktion auf, ist differenzialdiagnostisch auch an eine anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktion zu denken. Diese treten unter Metamizol selten auf und sind entsprechend aktueller Leitlinien zu behandeln.¹⁰

Weitere Hinweise zur Anwendung von Metamizol, zu Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweisen sowie Nebenwirkungen sind den aktuellen Fach- und Gebrauchsinformationen zu Metamizol-haltigen Arzneimitteln zu entnehmen.

FAZIT

Metamizol ist ein wirksames Analgetikum und Antipyretikum, das nur bei starken Schmerzen oder anders nicht ausreichend therapierbarem Fieber verordnet werden darf. Wegen des Risikos einer Agranulozytose müssen regelmäßige Differenzialblutbilduntersuchungen erfolgen und der Patient hinsichtlich möglicher Symptome wie Fieber oder Schluckbeschwerden überwacht werden. Aufgrund des Risikos für hypotensive Reaktionen darf die parenterale Anwendung nur langsam und nur bei kreislaufstabilen Patienten erfolgen, bei denen eine orale Therapie nicht möglich ist.