

Metamizol – Allergie, Agranulozytose

Univ. Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc

**Vorstand der Abteilung für Anästhesiologie,
allgemeine Intensivmedizin, Notfallmedizin,
interdisziplinäre Schmerztherapie und Palliativmedizin
Klinikum Klagenfurt am Wörthersee
LKH Wolfsberg**

**Lehrabteilung der Medizinischen Universität
Graz, Innsbruck, Wien**

Lehrstuhl für Palliativmedizin SFU

SFU Fakultät für
Medizin

KABEG

KLINIKUM KLAGENFURT
AM WÖRTHERRSEE

Conflict of Interest:

Vortragshonorare und Advisory Boards Wissenschaftsunterstützungen

Grünenthal, Gerot Lannacher, Gebro-Pharma, CSC-Pharma,
Böhringer Ingelheim, Sintetico, Reckitt Benkiser, Indivior,
Fresenius, Aurimod



KABEG

MUSEUM KLAGENFURT
AM WÖRTHERSEE



David Julius

Triageprotokoll vom 22.02.2023

Triageprotokoll

Nummer TP-23-07585
Status vidiert
Leistende Orgaeinheit ZAE Allgemeine Ambulanz ZAE/ABS/SR
Erbringende Einheit ZAE Allgemeine Ambulanz
Behandlung am 22.02.2023 um 22:52 Bereitschaft
Behandler
Schreibkraft
Anfordernde Kostenstelle 2104750 4700 - ZAE Allg Ambulanz
Berechnung Aus der angemeldeten Orgaeinheit

Keine Diagnosen definiert

Triageprotokoll

Zuweisung:

NEF NAH RTW Selbst

Zuweiser

NEF/NAH [Pegasos Scan](#)

Zuweiser [Pegasos Scan](#)

Zuweisungsinformation:

Fieber, Halsschmerzen, Schluckbeschwerden, Kollaps

Präsentation:

Fieber (R50.9)

Anamnese:

seit gestern Nachmittag Fieber, Halsschmerzen, mässige Kopfschmerzen, kein Husten. Beim Sohn des Pat wurden heute Schafblättern diagnostiziert.

Triageprotokoll vom 22.02.2023

Größe cm unbekannt

Gewicht kg unbekannt

Vitalwerte

Puls Schl Pulsrhythmen rhythmisch

Temperatur 38.5 °C Messmethod äußerer Gehörgang Schüttelfrost
(Körpertemperatur)

Blutdruck / mmHg Messorte/-
 optional re/li bed.

Verlauf

erfasst am	erfasst von	
23.02.2023 01:30		Temp. 1: 38.5 °C
23.02.2023 00:27		Temp. 1: 37.8 °C
22.02.2023 23:01		RR: 133/69 mmHg ,liegend, linker Oberarm , Temp. 1: 39.9 °C, Puls: 109 Schl/min

BZ: Nicht erhoben, da offensichtlich stabil

Atmung:

Laborbefund vom 22.02.2023

Laborbefund

Station	: SD / 0600	Abnahmedatum	: 22.02.2023 23:06
Fallnummer	: 2319295710	Laboreingang	: 22.02.2023 23:06
Auftragsnummer	: 23022297162478	Befunddatum	: 23.02.2023 08:24

Untersuchung	Wert	Einheit	Referenzbereich
--------------	------	---------	-----------------

Hämatologie

>>kl.BB

Ergebnis durch Wiederholungsuntersuchung bestätigt!

>>Leukozyten	0.18	↓	x10 ³ /μl	3.9 - 10.2
>>Erythrozyten	4.11	↓	x10 ⁶ /μl	4.3 - 5.75
>>Hämoglobin	12.7	↓	g/dl	13.5 - 17.2
>>HTK	35	↓	%	39.5 - 50.5
>>MCV	85.4		fl	80 - 99
>>MCH	30.9		pg	27.0 - 33.5
>>MCHC	36.2	↑	g/dl	31.5 - 36.0
>>Thrombozyten	164		x10 ³ /μl	150 - 370
>>Unreife Granulozyten	< 0.01		x10 ³ /μl	<0.03
>>RDW-CV	11.5	↓	%	12.2 - 14.6

Laborbefund vom 22.02.2023

Diff.BB

>>Neutrophile (abs.)	0.01	↓	x10 ³ /μl	1.5 - 7.7
>>Lymphozyten (abs.)	0.16	↓	x10 ³ /μl	1.1 - 4.5
>>Monozyten (abs.)	0.01	↓	x10 ³ /μl	0.1 - 0.9
>>Eosinophile (abs.)	< 0.01	↓	x10 ³ /μl	0.02 - 0.50
>>Basophile (abs.)	< 0.01		x10 ³ /ul	0.00 - 0.20

>>man.Diff.

Manuelle Differenzierung bei Leuko <1000 ist nicht zielführend

Gerinnung

>>PZ	59	↓	%	78 - 123
Ergebnis durch Wiederholungsuntersuchung bestätigt!				
>>INR	1.27			
>>PTT	34	↑	sec	21.6 - 28.7
Nachanforderung vom 23.02.2023 2:07				
>>Fibrinogen (nach Clauss)	745	↑	mg/dl	170 - 420
Nachanforderung vom 23.02.2023 2:07				
>>D-Dimere	0.75	↑	mg/l	<0.5
Nachanforderung vom 23.02.2023 2:07				

Laborbefund vom 22.02.2023

Entzündungsparameter

>>CRP	29.82	↑	mg/dl	<0.5
>>Procalcitonin	9.48	↑	ng/ml	<0.5

Nachanforderung vom 23.02.2023 2:08

Elektrolyte

>>Natrium (IMCL)	131	↓	mmol/l	136.0 - 145.0
>>Kalium (IMCL)	3.45		mmol/l	3.4 - 4.5

Bemerkung

>>Telefondurchsage

Leukozyten,Neutrophile (abs telefoniert am 22.02.2023 23:24 durch seunigm an Station

Entlassungsbrief vom 23.02.2023

Diagnosen:

Vd.a. Peritonsillarabszess re.

Grund der aktuellen Aufnahme:

hochfieberhafter Infekt und Leukopenie

Anamnese:

Der Pat. kommt am 22.2.23 aufgrund ausgeprägter Halsschmerzen sowie Fieber seit dem 21.2. in die ZAE. Laborchemisch zeigt sich das CRP deutlich ausgelenkt mit 29,8mg/dl, das Procalcitonin erhöht auf 9,48ng/ml sowie eine ausgeprägte Leukopenie mit 0,18 G/l.

Entlassungsbrief vom 23.02.2023

Status präsens:

36-jähriger Patient bei der Untersuchung wach, orientiert zu Person Ort und Zeit, reduzierter Allgemeinzustand und normaler Ernährungszustand, anikterisch, azyanotisch, febril mit 40° C.

Pulmo: Vesikuläre Atemgeräusche bds., keine Rasselgeräusche

Cor: rhythmisch, normocard, Herztöne rein.

Abdomen: im Thoraxniveau, weich, keine Druckdolenz, kein

Abwehrspannung, regelrechte Darmgeräusche über allen 4 Quadranten auskultierbar.

Nierenlager frei.

Extremitäten: Keine periphere Beinödeme.

Grob neurologisch: unauffällig.

Entlassungsbrief vom 23.02.2023

Verlauf:

Bereits bei Aufnahme wurde ein Therapie mit Piperazillin/Tazobactam eingeleitet. Zudem erhält der Pat. eine Flüssigkeitstherapie sowie eine Leukozytenstimulation mittels Ratiogastrim.

Am 23.2. kommt es klinisch zu einer Verschlechterung mit einer zunehmenden Schwellung des Halses sowie in weiterer Folge auch Schluckstörungen. In der CT kann kein eindeutiger Abszess abgegrenzt werden allerdings stellt sich im **durchgeführten HNO-Konsil der Vd.a. einen Peritonsillarabszess re. Eine ergänzende Therapie mit Fosfomycin wird eingeleitet und eine akut-OP noch am 23.2. geplant.**

Weitere empfohlene Maßnahmen:

Gabe von G-CSF bei Leukozytopenie. Bei Persistenz am Montag Knochenmarkpunktion

Laborbefund vom 25.02.2023

Laborbefund

Station	: ICU3 / 2600	Abnahmedatum	: 25.02.2023 04:37
Fallnummer	: 2319295710	Laboreingang	: 25.02.2023 04:37
Auftragsnummer	: 23022497183482	Befunddatum	: 25.02.2023 09:27

Untersuchung	Wert		Einheit	Referenzbereich
Hämatologie				
>>Leukozyten	0.21	↓	x10 ³ /μl	3.9 - 10.2
>>Erythrozyten	2.92	↓	x10 ⁶ /μl	4.3 - 5.75
>>Hämoglobin	9.1	↓	g/dl	13.5 - 17.2
>>HTK	26	↓	%	39.5 - 50.5
>>MCV	88.7		fl	80 - 99
>>MCH	31.2		pg	27.0 - 33.5
>>MCHC	35.1		g/dl	31.5 - 36.0
>>Thrombozyten	109	↓	x10 ³ /μl	150 - 370
>>Unreife Granulozyten	< 0.01		x10 ³ /μl	<0.03
>>RDW-CV	12.4		%	12.2 - 14.6

Laborbefund vom 25.02.2023

Diff.BB

>>Neutrophile (abs.)	0.01	↓	x10 ³ /μl	1.5 - 7.7
>>Lymphozyten (abs.)	0.19	↓	x10 ³ /μl	1.1 - 4.5
>>Monozyten (abs.)	0.01	↓	x10 ³ /μl	0.1 - 0.9
>>Eosinophile (abs.)	< 0.01	↓	x10 ³ /μl	0.02 - 0.50
>>Basophile (abs.)	< 0.01		x10 ³ /ul	0.00 - 0.20

>>man.Diff.

Manuelle Differenzierung bei Leuko <1000 ist nicht zielführend

Gerinnung

>>PZ	64	↓	%	78 - 123
>>INR	1.21			
>>PTT	36	↑	sec	21.6 - 28.7
>>Fibrinogen	>500	↑	mg/dl	190 - 500

Substrate

>>BUN	12		mg/dl	6 - 20
>>Creatinin	0.81		mg/dl	0.67 - 1.17
>>GFR (CKD-Epi-Formel)	114		ml/min/1,73m ²	90
>>Bili.ges.	0.59		mg/dl	<1.2

Laborbefund vom 25.02.2023

Entzündungsparameter

>>CRP	44.86	↑	mg/dl	<0.5
>>Procalcitonin	10.00	↑	ng/ml	<0.5

Elektrolyte

>>Magnesium	0.72		mmol/l	0.66 - 1.07
>>Phosphat	0.43	↓↓	mmol/l	0.81 - 1.45

Entlassungsbrief vom 20.03.2023

Diagnosen:

Agranulozytose nach Metamizol-Einnahme/Überdosierung (KM-Punktion am 28.02.2023)

mit Leukopenie, Pneumokokken-Bakteriämie, Peritonsillarabszess und cervicaler Lymphadenopathie

- Tonsillektomie bds. am 23.02.2023
 - Panendoskopie am 07.03.2023
 - chir. Tracheotomie und Drainage Halsweichteile bds. bei pf
- Lymphknoten-Einschmelzung am 10.03.2023

V.a. Schluckstörung

Keine Vorerkrankungen.

D70 Agranulozytose

L04.0 Akute Lymphadenitis an Gesicht, Kopf und Hals beidseitig

B99 Fieberhafter Infekt

A46 Erysipel [Wundrose]

D64.9 Anämie, nicht näher bezeichnet

R50.9 Fieber, nicht näher bezeichnet

J03.8 Akute Tonsillitis durch sonstige näher bezeichnete Erreger

Entlassungsbrief vom 20.03.2023

Therapie/Operationen:

Pan-Endoskopie vom 23.02.2023

Panendoskopie und Tonsillektomie beidseits in Allgemeinnarkose.

Verlauf:

Herr B wird am 27.2.2023 von der ICU-3 zur weiteren Therapie an die ICU-2 überstellt.

Initial wurde der Patient am 22.2.2023 aufgrund von Halsschmerzen bei fieberhaftem Infekt stationär aufgenommen.

Bereits im Aufnahmelabor ist eine ausgeprägte Leukopenie aufgefallen.

Anamnestisch hat der Patient zuvor über mehrere Tage Novalgin eingenommen, wie sich mittlerweile herausstellt, zum Teil auch überdosiert.

Am 23.2.2023 hat sich eine zunehmende Halsschwellung und Schluckstörung entwickelt, weshalb die HNO hinzugezogen wurde und bei Verdacht auf Peritonsillarabszess eine Tonsillektomie durchgeführt wurde.

Der Patient ist in weiterer Folge intubiert geblieben und initial an der ICU-3 betreut worden. Zum dortigen Verlauf darf an den entsprechenden Arztbrief verwiesen werden.

Entlassungsbrief vom 20.03.2023

Aufgrund der prolongierten, ausgeprägten Leukopenie erhielt Herr B vom 22.2.2023 bis inklusive 9.3.2023 täglich eine Leukozytenstimulation mit Ratiograstim, zusätzlich von 6.3 - 8.3.2023 auch Immunglobulintherapie.

Eine Isolation in einem Einzelzimmer mit Unterdruck hat selbstverständlich stattgefunden.

Sämtliche Therapieentscheidungen diesbezüglich wurden in Absprache mit unseren Kollegen der Hämato- und Onkologie getroffen.

Am 28.2.2023 hat auch zur weiteren Diagnostik eine Knochenmarkspunktion stattgefunden - hier zeigte sich das Bild einer toxischen Knochenmarkschädigung im Sinne einer Agranulozytose ohne Malignitätshinweise.

Auch im gewonnenen Gewebe im Rahmen der Tonsillektomie konnte kein Hinweis für einen Malignität gefunden werden.

Das histologische Material der eingeschmolzenen Lymphknoten, welche am 10.3.2023 entfernt wurden, wurde noch nicht untersucht bzw. ist der Befund aktuell noch ausständig.

Entlassungsbrief vom 20.03.2023

Bei suspizierter Schluckstörung wird regelmäßige, logopädische Therapie durchgeführt, für 20.3.2023 ist eine FEES vorgesehen. Bis dahin bleibt die Kanüle geblockt und es soll der Patient non-oral geführt werden.

Initial war Katecholaminunterstützung notwendig, schlussendlich ist der Patient seit 13.3.2023 katecholaminfrei, normoton und im normofrequenten Sinusrhythmus. Aufgrund von niedrigen Hb-Werten mussten im Rahmen des stationären Aufenthaltes bei uns insgesamt 3 Erythrozytenkonzentrate verabreicht werden, diese wurden selbstverständlich aufgrund der Leukopenie bestrahlt. Das letzte Erythrozytenkonzentrat hat der Patient am 12.3.2023 erhalten, seither sind die Hb-Werte stabil.

Nach initialer Sedierung mit Dormicum, Ketanest und Sufentanil konnte der Patient im Verlauf erfolgreich von der Sedierung entwöhnt werden. Der Patient ist nun ruhig, kontaktfähig, orientiert mit niedrig dosierter Atarax- und Seroquel-Begleitmedikation, zur Nacht wird Melatonin verabreicht. Analgetisch ist der Patient mit einem Transtec-TTS gut versorgt.

Entlassungsbrief vom 20.03.2023

Es konnte mittlerweile erfolgreich mit der Mobilisation begonnen werden, der Patient geht bereits einige Schritte am Gang.

Die Nierenretentionsparameter und die Elektrolyte befinden sich im Normbereich, rechnerisch ist der Patient aktuell unter Ausgangsgewicht, jedoch ist bei der langen Liegedauer von einem muskulären Abbau auszugehen.

Die Stundenharnportionen zeigen sich um die 200 ml ausreichend ohne Diuretika.

Die Ernährung erfolgt aktuell voll enteral über Naso-gastral-Sonde, da der Patient laut Logopädie noch non-oral geführt werden sollte. Stuhlgang findet regelmäßig statt.

Nach initialem sehr langen Verlauf einer ausgeprägter Leukopenie und täglicher Stimulation wie im Beginn des Arztbriefes beschrieben, kam es schließlich zu einer ausgeprägten Leukozytose, welche mittlerweile bereits wieder rückläufig ist. **Die**

Leukozytenwerte nähern sich nun dem Normalbereich an.

Die andern laborchemischen Entzündungsparameter, CRP und Procalcitonin, sind mittlerweile negativ, aktuell erhält der Patient seit 15.3.2023 eine Antibiose mit Cefuroxim, welche nach insgesamt 7 Tagen auch abgesetzt werden kann. Der Patient ist afebril und zeigt im Moment keinen Infekthinweis.

Entlassungsbrief vom 20.03.2023

Kurz nach Krankenhausaufnahme konnten Pneumokokken in der Blutkultur isoliert werden, die letzten Blutkulturen zeigen jedoch keinen Keimnachweis mehr.

Aufgrund des ausgeprägten Lokalbefunde und der schweren Leukopenie hat der Patient seit der Krankenhausaufnahme folgende Antiinfektiva erhalten: Tazonam, Ceftazidim, Fosfomycin, Zithromax, Linezolid, Metronidazol, Ceftriaxon, Cancidas.

Ein beschichteter ZVK wurde am 7.3.2023 angelegt, die arterielle Kanüle konnte bei stabilem Blutdruck und respiratorischen Werten vor Verlegung entfernt werden. Zur Thromboseprophylaxe wird Fragmin 1 x tgl. verabreicht.

Aufgrund rezidivierender Schmerzen im Lumbalbereich hat am 17.3.2023 auch ein MRT der LWS stattgefunden, hier ist ein schriftlicher Befund noch ausständig. Zudem wurde an unserer Station bereits eine psychologische Betreuung aufgrund des fulminanten Verlaufes eingeleitet.

Wir können Herrn B schließlich am 20.3.203 cardiorespiratorisch stabil, nach Rücksprache mit obigen Empfehlungen an die IMC-2 verlegen und danken für die Übernahme.

Patient S w geb.1983

Aufnahmedekurs vom 09.01.2024 von 07:00 Uhr bis 14:30 Uhr

Patientin kommt über den Schockraum bei anaphylaktischer Reaktion auf Novalgin in der ZNA.

Patientin gibt an seit Freitag Übelkeit und Erbrechen zu haben. Seit Samstag epigastraler Schmerz. Heute ad KH das Schmerz nicht mehr aushaltbar.

Nach Gabe von Novalgin unmittelbare Reaktion mit RR Abfall, Dyspnoe, Exanthem.

In ZNA 1,5mg i.m. Adrenalin

250mg Solu Dacortin

30mg Dibondrin

10mcg Supra durch Dr.

VE:

Depressio

art. HT.

PM:

Sertralin 100mg 2-0-0

Candesartan 1/2-0-0

Saroten 10mg 0-0-1 b. Bedarf

Aufnahmedekurs vom 09.01.2024 von 07:00 Uhr bis 14:30 Uhr

Respiration: Die Patientin kommt spontanatmend an die ICU 2. In weiterer Folge nach Stabilisierung des anaphylaktischen Schocks gute Respiration, Patientin weiterhin spontanatmend ohne O2-Brille.

Kreislauf: Primär werden noch Adrenalin-Blitzboli benötigt, in weiterer Folge stabilisiert sich der Kreislauf unter Volumsgabe.

Neurologie: Die Patientin ist wach, ansprechbar, gibt an seit Freitag Schmerzen im epigastralen Bereich zu haben sowie Übelkeit und Erbrechen.

Niere: Die Patientin hat derzeit keinen Harnkatheter, scheidet aber soweit gut aus.

Abdomen: Ausladend, aber weich. Es wird ACH hinzugezogen zur klinischen Beurteilung des Bauches, hier kein akutes Abdomen ersichtlich. Zusätzlich wird ein Ultraschall Abdomen durchgeführt, hier auch keine akute Intervention.

Infektiologie und Gerinnung: Erhöhte Entzündungsparameter, derzeit noch keine Antibiose. Gerinnung: Fragmin 1 x 7.500 IE Heparin.

Beurteilung: Weiter Observanz, in weiterer Folge Verlegung auf Normalstation planen.

Laborbefund vom 09.01.2024

Laborbefund

Station : ICU2 2615 / 2600
Fallnummer : 2413689210
Auftragsnummer : 24010995420073

Abnahmedatum : 09.01.2024 19:48
Laboreingang : 09.01.2024 19:48
Befunddatum : 10.01.2024 08:57

Untersuchung	Wert	Einheit	Referenzbereich
--------------	------	---------	-----------------

Hämatologie

>>Leukozyten	19.08	↑	x10 ³ /μl	3.9 - 10.2
>>Erythrozyten	3.83	↓	x10 ⁶ /μl	3.9 - 5.15
>>Hämoglobin	11.3	↓	g/dl	12.0 - 15.4
>>HTK	32	↓	%	35.5 - 45.0
>>MCV	83.3		fl	80 - 99
>>MCH	29.5		pg	27.0 - 33.5
>>MCHC	35.4		g/dl	31.5 - 36.0
>>Thrombozyten	243		x10 ³ /μl	150 - 370
>>Unreife Granulozyten	0.09	↑	x10 ³ /μl	<0.06
>>RDW-CV	12.5		%	12.2 - 15.0

Laborbefund vom 09.01.2024

Diff.BB

>> Neutrophile (abs.)	17.41	↑	x10 ³ /μl	1.5 - 7.7
>> Lymphozyten (abs.)	1.21		x10 ³ /μl	1.1 - 4.5
>> Monozyten (abs.)	0.34		x10 ³ /μl	0.1 - 0.9
>> Eosinophile (abs.)	0.01	↓	x10 ³ /μl	0.02 - 0.50
>> Basophile (abs.)	0.02		x10 ³ /ul	0.00 - 0.20

Substrate

>> Bili.ges.	2.29	↑	mg/dl	<1.2
>> Dir.Bili.	0.61	↑	mg/dl	0.3
Probe hämolytisch				
>> Indir.Bili	1.68	↑	mg/dl	0.8

Entlassungsbrief vom 10.01.2024

Anamnese:

Die Patientin kommt über den Schockraum bei anaphylaktischer Reaktion auf Novalgin, welches sie in der ZNA erhalten hat. Die Patientin gibt an, seit Freitag Übelkeit und Erbrechen zu haben. **Seit Samstag epigastrale Schmerzen, aus diesem Grund hatte sie am 09.01.2024 das Krankenhaus aufgesucht, da die Schmerzen nicht mehr aushaltbar waren. Nach der Gabe von Novalgin in der Zentralen Notfallaufnahme unmittelbare Reaktion mit Blutdruckabfall, Dyspnoe und Exanthem. In weiterer Folge erhält die Patientin in der ZNA Adrenalin i. m. sowie Solu-Dacortin und Dibondrin zur weiteren antiallergischen Therapie.**

An Vorerkrankungen bekannt ist eine Depressio sowie ein arterieller Hypertonus.

Prämedikation:

Sertralin 100 mg 2-0-0

Candesartan 1/2-0-0

Saroten 10 mg 0-0-1 (bei Bedarf)

- › Vor kurzem wurde nunmehr festgestellt, dass das Amid von 4-MAA – 4-Methylaminophenazon (4-Methylamino-1,5-dimethyl-2-phenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-on) als Cyclooxygenase-Hemmstoff und Cannabis-Rezeptorligand im ZNS wirkt. **Metamizol ist also unter anderem ein zentrales Analgetikum und Antipyretikum. Damit scheint der molekulare Wirkungsmechanismus von Metamizol zumindest teilweise aufgeklärt.**

Aufgrund der nur sehr schwach basischen Eigenschaften von 4-Methylaminoantipyrin und 4-Aminoantipyrin findet eine Anreicherung im leicht sauren, entzündeten Gewebe wohl kaum statt. Daher kann man lediglich bei Dosierungen, die oberhalb des therapeutischen Bereichs liegen, eine antiphlogistische Wirkung beobachten. **Die spasmolytischen Effekte sind wahrscheinlich durch eine myotrope Herabsetzung der Erregbarkeit der glatten Muskulatur begründet.**

Rogosch, T. et al. Mechanism of action of dipyron (metamizol). Zur Publikation eingereicht (2006).
Pesak, M. et al., Ionization constants of antipyrine and its derivatives. Coll. Czech. Chem. Commun. 32 (1967) 2031-2035.
Brune, K., Schmidt, N., Nichtsteroidale Antiphlogistika: Neue Einsichten zu Wirkort und Wirkmechanismus. Dt. Apoth. Ztg. 40 (1994) 31-35.
Forth, W., Metamizol: ein untragbares Risiko? Dtsch. Apoth. Ztg. 121 (1981) 1865-1867.

Metamizol (auch Dipyrone genannt) gehört in die Gruppe der Pyrazolone und besitzt sowohl analgetische, spasmolytische als auch antipyretische Eigenschaften; der antientzündliche Effekt ist gering. **Es ist ein Prodrug, welches seine klinische Wirkung hauptsächlich über den Metabolit 4-Methyl-amino-antipyrin (MAA) und mit schwächerem pharmakologischem Effekt über 4-Amino-antipyrin (AA) entfaltet. Die Metaboliten 4-Formyl-amino-antipyrin (FAA) und 4-Acetyl-amino-antipyrin (AAA) sind unwirksam.**

Der periphere antinozizeptive Effekt erfolgt durch Hemmung der Cyclooxygenase und Aktivierung ATP-sensitiver Kaliumkanäle, für die zentrale Wirkung scheinen endogene Opiode, glutamerge Mechanismen sowie eine Interferenz mit dem Neurokinin-1-Rezeptor und dem Proteinkinase-C-Signalweg verantwortlich zu sein.

Lampf C, Likar R: Metamizol: Wirkmechanismen, Interaktionen und Agranulozytoserisiko. Schmerz 2014;28(6): 584-950

Zur Hemmung der COX-Aktivität durch Pyrazolone gibt es mehrere Vermutungen. Pierre et al. machen einen eisenabhängigen Mechanismus verantwortlich, welcher eine Abspaltung von Radikalen bewirkt, die einen katalytischen Prozess der COX starten. Alternativ wurde die Hypothese aufgestellt, dass überwiegend die induzierbare COX-2 gehemmt wird. Dies würde jedoch einen fehlenden Einfluss auf die Thromboxansynthese nach sich ziehen. Ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt ist aber nachgewiesen.

Pierre SC, et al: Inhibition of cyclooxygenases by dipyrrone. Br J Pharmacol 2007;151(4):494-503

Campos C, et al: Regulation of cyclooxygenase activity by metamizol. Eur J Pharmacol 1999;378(3):339-347

Parkhutik V, et al: Influence of COX-inhibiting analgesics on the platelet function of patients with subarachnoid hemorrhage. J Stroke Cerebrovasc Dis 2012;21(8):755-759

Graff J, et al: Effects of parecoxib and dipyrrone on platelet aggregation in patients undergoing meniscectomy: a double-blind, randomized, parallel-group study. Clin Ther 2007;29(3): 438-447

Metamizol und andere Pyrazolone, wie Propyphenazon, 4-Methylphenazon und 4-Bromophenazon, können durch ihren Hauptmetabolit 4-Methyl-amino-antipyrin (MAA) die Wirkung von ASS an der COX-1 verhindern. Die Interaktion zwischen ASS und Metamizol ist reproduzierbar; mit Absetzen der Metamizoltherapie kann nach drei Tagen eine neuerliche ASS-Wirkung erzielt werden.

Polzin A, et al: Prevention of dipyron (metamizole) induced inhibition of aspirin antiplatelet effects. Thromb Haemost 2015;114(1):87-95

Die klinische Wirkung von ASS tritt innerhalb der ersten 30 Minuten nach Einnahme ein, spätestens nach diesem Zeitraum ist die Deacetylierung zur unwirksamen Salizylsäure erfolgt. Die ASS-Aufnahme sollte in einen Talspiegel der Metamizolmedikation fallen.

Eine bestehende Therapie mit Metamizol bei chronischen Schmerzpatienten sollte im Kontext mit den vorhandenen Komorbiditäten evaluiert werden. Ob differenzierte Einnahmemodalitäten, **wie die empfohlene Einhaltung eines zeitlichen Mindestabstandes von 30 Minuten zwischen der ASS-Gabe und Metamizol bzw. ein postuliertes Zeitintervall von 2-3 Stunden, um eine ausreichende Thrombozytenaggregation möglich machen, ist durch klinische Studien nicht nachgewiesen.**

Hohlfeld T, Saxena A, Schror K: High on treatment platelet reactivity against aspirin by non-steroidal anti-inflammatory drugs – pharmacological mechanisms and clinical relevance. Thromb Haemost, 2013;109(5):825-833

Polzin A, et al: Impairment of aspirin antiplatelet effects by non-opioid analgesic medication. World J Cardiol 2015;7(7):383-391

Metamizol Nebenwirkungen:

Blutdruckabfall bei schneller i.v.-Gabe:
ausschließlich als Kurzinfusion bzw. über Perfusor applizieren!

Agranulozytose
(Warnzeichen: Fieber, Nekrosen und Geschwüre)

Agranulozytose - Metamizol

- **Genese:**
 - Metabolite des Metamizols binden an Granulozyten
 - gegen diesen Komplex werden Antikörper gebildet
 - bei Reexposition kommt es zur Antigen-Antikörper Reaktion
- **Klinik:**
 - Grippeähnliche Symptome, Angina, Soor, Sepsis
- **Therapie:**
 - Antibiose, symptomatische (Intensiv-) Therapie
 - Letalität bei uns ca. 0-10% in der 3. Welt ca. 100%
 - Leukozytenstimulierende Faktoren

Agranulozytose assoziiert mit Metamizol

- ▶ 1 : 1 000 000 pro Million Anwender innerhalb 1 Woche pro Jahr

Kaufman et al. 1986

- ▶ 1 : 1431 pro Verschreibung

Hedenmalm et al. 2002

- ▶ 0,56 : 1 000 000 pro Million Einwohner pro Jahr

*Ibanez L et al., Eur J Clin Pharmacol.
Jan 2005, 821-829*

Aplastische Anämie - Metamizol

Prospektive Studie zur Erfassung der Inzidenz der Agranulozytose bei oraler Einnahme in Polen.

- 15 Millionen Einwohner
- Beobachtungszeitraum: 12 Monate
- Verbrauch: 112.300.094 Tabletten
- 16 Fälle von Agranulozytosen (alle metamizolunabhängig)
- 27 Fälle aplastischer Anämien (2 x metamizolbedingt)

Schlussfolgerung:

- Inzidenz der aplastischen Anämie = 0,25 pro 1 Million
Personen pro Behandlungstag

Ch. Lampl,R. Likar Der Schmerz 2014

Metamizol und andere Schmerzmittel im Profil

Quelle: Andrade et al. 1998, Andrès & Maloisel 2008

	Metamizol	Diclofenac	ASS	Paracetamol	Tramadol
Wirksamkeit					
Analgetisch	+++	++	++	+	+++
Antiphlogistisch	+	+++	++	-	-
Antipyretisch	+++	+(-)	+(-)	++	-
Spasmolytisch	+++	-	-	-	-
Nebenwirkungen					
Agranulozytose	Sehr selten	Sehr selten	Selten	Selten	-
Anaphylaxie	Sehr selten	Selten	-	-	Selten
Gastrointestinale Komplikationen	-	Häufig	Häufig	Risiko bei Nieren-/Leber- insuffizienz	Sehr häufig
Tödlich verlaufende Zwischenfälle pro 100 Millionen Anwender und 1 Woche Anwendung*					
Total	25	592	185	20	k.A.
Davon Agranulozytose	31%	1%	1%	k.A.	k.A.
Davon Gastrointestinale Komplikationen	69%	99%	99%	k.A.	k.A.
Tödlich verlaufende Zwischenfälle pro 100 Millionen Anwender und 1 Woche Anwendung* Ohne Personen mit peptischem Ulkus in Vorgeschichte					
Total	5,4	138	79	3,6	k.A.

* Todesursachen: Agranulozytose, aplastische Anämie, Anaphylaxie, Komplikationen des oberen Gastrointestinaltrakts

Auswahl von Arzneimitteln, die mit hohem Evidenzgrad eine nichtchemotherapieassoziierte Agranulozytose auslösen können.

Analgetika/ nichtsteroidale Antirheumatika	Diclofenac, Indometacin, Ibuprofen, <i>Metamizol</i> , Naproxen, Paracetamol, Phenylbutazon, Piroxicam
Antidepressiva	Clomipramin, Doxepin, Fluoxetin, Imipramin, Maprotilin, Mianserin
Antiepileptika	<i>Carbamazepin</i> , <i>Phenytoin</i> , Lamotrigin
Antibiotika	Ampicillin, Amoxicillin/Clavulansäure, Atovaquon, Cefotaxim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Cefalexin, Clarithromycin, Gentamicin, Imipenem/Cilastatin, Isoniazid, Minocyclin, Nitrofurantoin, Norfloxacin, Oxacillin, Penicillin G, Piperacillin, Rifampicin, Roxithromycin, Terbinafin, <i>Trimethoprim/Sulfamethoxazol</i> , Vancomycin
Antineoplastische Arzneimittel	Flutamid, Imatinib, Rituximab
Antipsychotika	<i>Chlorpromazin</i> , <i>Clozapin</i> , Levomepromazin, Olanzapin, Perazin, Quetiapin, Thioridazin, Ziprasidon
Antirheumatika	Gold, Infliximab, Penicillamin, <i>Sulfasalazin</i>
Thyreostatika	<i>Carbimazol</i> , <i>Thiamazol</i> , <i>Propylthiouracil</i>
Kardiovaskuläre Arzneimittel	(Acetyl-)Digoxin, Amiodaron, Bezafibrat, Captopril, Doxazosin, Methyldopa, Procainamid, Propranolol, Ramipril, <i>Spiroinolacton</i>
Gastrointestinale Arzneimittel	Cimetidin, Famotidin, Mesalazin, Metoclopramid, Omeprazol, Pirenzepin, Ranitidin
Thrombozyten- aggregations- hemmer	Clopidogrel, Dipyridamol, <i>Ticlopidin</i>
Sonstige	Acitretin, Allopurinol, <i>Deferipron</i> , pegyliertes Interferon- α 2a, <i>Prednison</i> , Promethazin, Riluzol

Medikamente, für die in epidemiologischen Studien ein hohes Risiko einer Agranulozytose gefunden wurde, sind *kursiv* hervorgehoben

Was zu beachten ist

- Routinemäßige Blutbildkontrollen allein zur Überwachung der Leukozyten-/Granulozytenzahl beim perioperativen Einsatz von Metamizol sind nicht zwingend erforderlich.
- **Fieber ist neben anderen Symptomen eines grippalen Infektes eines der wichtigsten Alarmzeichen.**
- **Bei Verdacht auf Agranulozytose soll die Therapie mit Metamizol und anderen potenziell auslösenden Medikamenten sofort unterbrochen und umgehend ein Differenzialblutbild angefertigt werden.**
- Patienten sollen über das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Metamizol und möglichen Alternativen unter Berücksichtigung eines „Noceboeffektes“ aufgeklärt werden.
- Die Patienten sollten wissen, dass die Symptome auch noch einige Tage nach Absetzen des Analgetikums auftreten können.
- Es soll dem Patienten empfohlen werden, bei entsprechender klinischer Symptomatik die Metamizolbehandlung abzubrechen und umgehend einen Arzt für eine Blutbildkontrolle aufzusuchen.
- **Im Entlassungsbrief soll der Hausarzt/weiterbehandelnde Arzt über die Metamizolmedikation informiert werden.**
- **Hat ein Patient bereits zuvor auf Metamizol mit einer Neutropenie, Agranulozytose oder Panzytopenie reagiert, darf keine weitere Reexposition mehr erfolgen.**

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Novalgin enthält das Pyrazolon-Derivat Metamizol und besitzt die seltenen, aber lebensbedrohlichen Risiken der Agranulozytose und des Schocks (siehe Abschnitt 4.8). **Das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist zu jeder Zeit der Behandlung möglich und ist nicht dosisabhängig.**

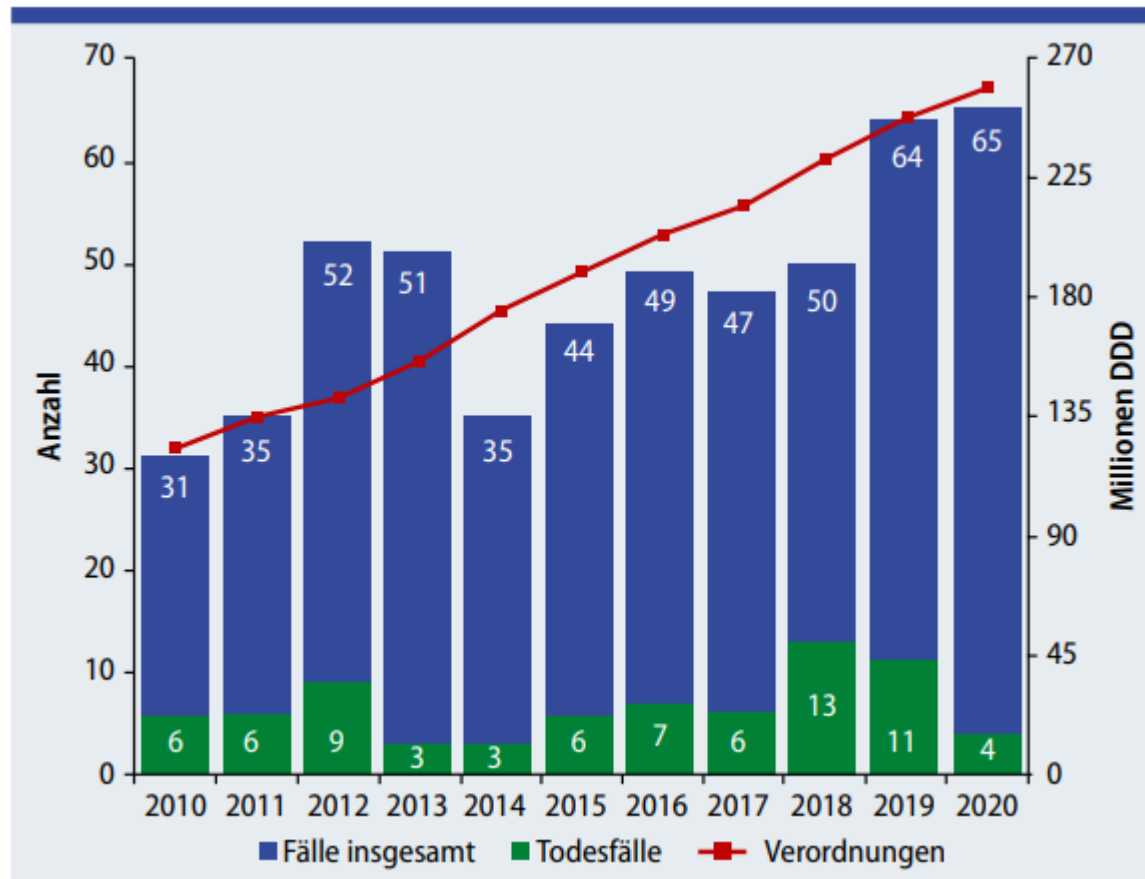
Bei nur geringfügigen Schmerz- und Fieberzuständen ist Novalgin nicht angezeigt.

Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten sind gemäß folgender Konvention definiert:

sehr häufig	($\geq 1/10$)
häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
gelegentlich	($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
selten	($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
sehr selten	($< 1/10.000$)
nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorgan- klasse	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)	Sehr selten ($< 1/10.000$)	Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				aplastische Anämie, Agranulozytose, Panzytopenie, Leukopenie, Thrombozyto- penie



Metamizol in Deutschland: Fallberichte über Agranulozytose, einschließlich Todesfälle; ambulant verordnete Tagesdosen (DDD) auf Basis der Daten des Arzneiverordnungs-Reports (Ausgaben 2011 bis 2021, Springer Medizin)

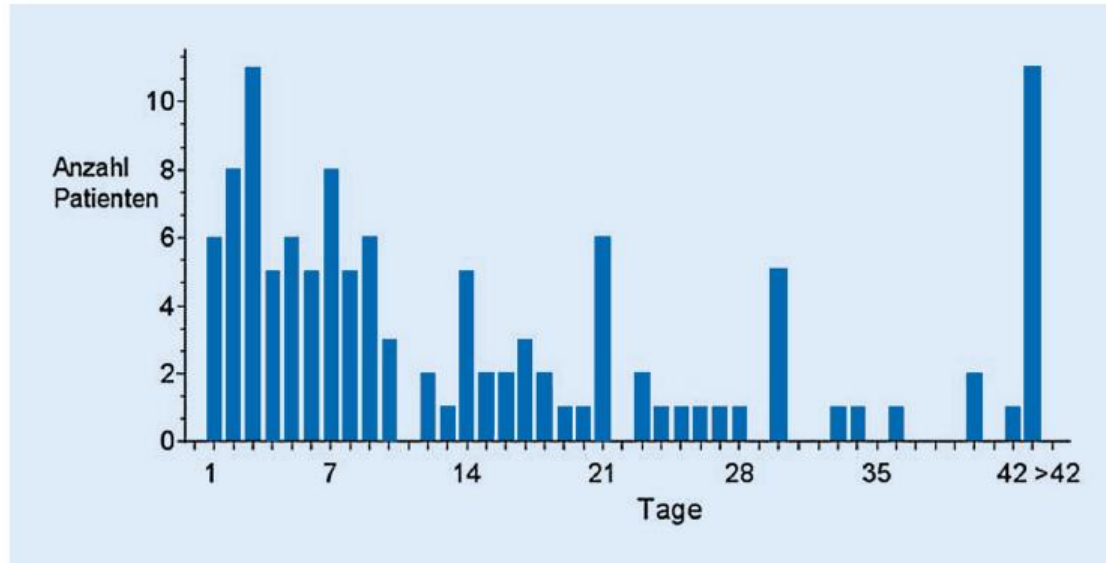


Abb. 2 ▲ Zeitintervall in Tagen vom Beginn der Metamizoltherapie bis zur Diagnose/dem Auftreten einer Agranulozytose. Die Daten basieren auf 117 Fällen, die im Zeitraum 1990–2012 an die AkdÄ gemeldet wurden. (Mod. nach [27])

Stamer UM, Gundert-Remy U, Biermann E. et al., Metamizol. Überlegungen zum Monitoring zur frühzeitigen Diagnose einer Agranulozytose. Der Schmerz 2017; 31:5-13

Mögliche Symptome einer Agranulozytose

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

DD: Grippler Infekt!

Risikofaktoren für eine schlechte Prognose einer medikamenteninduzierten Agranulozytose

Alter	>65 Jahre
Differenzialblutbild	Neutrophile Granulozyten <100 Zellen/ μ l
Klinischer Befund	Ausgeprägte Infektionen der tiefen Gewebe Bakteriämie Septischer Schock
Grunderkrankung	Schwerwiegend
Komorbidität	Schwere kardiale und/oder respiratorische Komorbidität Nierenschädigung Systemische autoinflammatorische Erkrankung

Eine metamizolinduzierte Agranulozytose ist eine sehr seltene Nebenwirkung, die sich in einem variablen Zeitraum nach Therapiebeginn entwickeln kann: bereits nach erster Gabe bis hin zu Monaten nach Therapiebeginn, in einigen Fällen auch erst kurz nach Absetzen von Metamizol.

Die Empfehlung einer Routinekontrolle des Differenzialblutbilds zu einem bestimmten Zeitpunkt ist daher problematisch, denn in vielen Fällen würde sie zu früh oder zu spät erfolgen.

Im Vordergrund steht, dass beim Auftreten verdächtiger Symptome Metamizol sowie alle weiteren Medikamente, die eine Agranulozytose auslösen können, pausiert werden und umgehend das Differenzialblutbild kontrolliert wird.

Stamer UM, Gundert-Remy U, Biermann E. et al., Metamizol. Überlegungen zum Monitoring zur frühzeitigen Diagnose einer Agranulozytose. Der Schmerz 2017; 31:5-13



Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer

AkdÄ Drug Safety Mail | 2020–72

15.12.2020

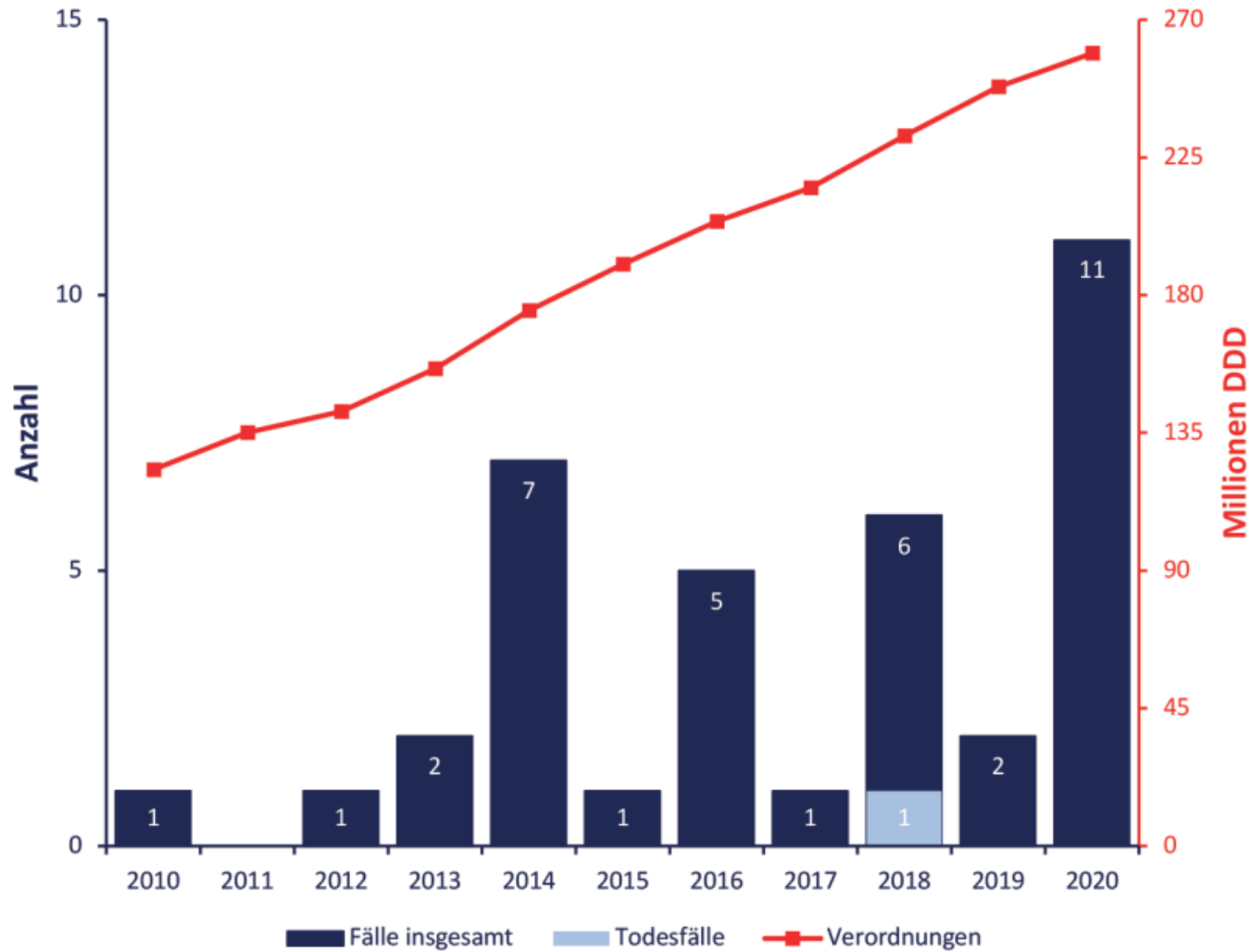
Rote-Hand-Brief zu Metamizol: Risiko für arzneimittelbedingten Leberschaden

Im Zusammenhang mit Metamizol liegen Berichte eines arzneimittelbedingten Leberschadens vor (drug-induced liver injury, DILI). Ein DILI kann potenziell schwerwiegende Folgen wie akutes Leberversagen haben.

- Patienten sollten über Frühsymptome, die auf ein DILI hinweisen, informiert werden.
- Wenn solche Symptome auftreten, sollte die Anwendung von Metamizol beendet und die Leberfunktion kontrolliert werden.
- Wenn unter der Behandlung mit Metamizol ein Leberschaden aufgetreten ist, für den keine andere Ursache gefunden wurde, sollte Metamizol bei diesem Patienten nicht wieder angewendet werden.

Metamizol wird angewendet bei akuten starken Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen, bei Koliken, Tumorschmerzen, sonstigen starken Schmerzen, wenn andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind, sowie bei hohem Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht. Die Leberschäden traten wenige Tage bis Monate nach Behandlungsbeginn auf und zeigten vorwiegend ein hepatozelluläres Muster. Neben erhöhten Leberenzymwerten (mit oder ohne Ikterus) traten häufig Symptome anderer Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag, Blutbildveränderungen, Fieber, Eosinophilie sowie Merkmale einer Autoimmunhepatitis auf.

Die Produktinformation wird aktualisiert.



Aims:

Drug-induced liver injury (DILI) is a heterogenous entity leading to liver damage. We have analysed the frequency, biochemical and histological patterns and clinical courses of DILI cases due to metamizole at our tertiary care centre in Hamburg, Germany.

Methods:

Consecutive patients with DILI who presented to our clinic were analysed retrospectively. Causes of acute hepatitis other than DILI were excluded.

Results:

In total, 154 DILI cases were admitted to our centre from 2008 to 2017. After phenprocoumon, metamizole was the second most frequent putative agent causing DILI (23 of all 154 DILI cases, 14,9%). The biochemical pattern on admission of metamizole-induced DILI cases was hepatocellular with median levels of alanine transaminase (779 U/L, 64–3532 U/L) by far exceeding median alkaline phosphatase levels (131 U/L, 42–578 U/L). In 17 of the 23 cases (74%) liver biopsy was performed. Moderate to severe inflammatory histological activity and severe centrilobular necrosis (>30%) was present in 76.5 and 35.3%, respectively. Metamizole was involved in 2 DILI cases progressing to acute liver failure, then receiving liver transplantation and still alive at time of assessment. Our data were supported by re-exposure in 4 patients. Furthermore, a database search for metamizole-induced liver injury in the European Medicines Agency's database identified about 300 reports on suspected metamizole-induced DILI in Europe.

Conclusion:

Elevation of liver enzymes or acute liver failure are not mentioned in the German drug label of metamizole as potential side effects. Our study reveals that in Germany and Europe, metamizole is a frequent and underrated agent causing DILI.

Fazit für die Praxis

Die analgetische Wirkung von Metamizol ist komplex und zumindest mit den meisten anderen, häufig nach den Richtlinien der Europäischen Arzneimittel-Agentur eingesetzten Nicht-Opioid-Analgetika vergleichbar. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist auch unter Berücksichtigung der seltenen Nebenwirkungen wie Agranulozytose, Hämatopoesestörung und DILI (drug induced liver injury) positiv. Es sollte in den folgenden zugelassenen Indikationen verwendet werden:

- **starke Schmerzen, wenn andere Maßnahmen nicht angezeigt sind,**
- **nicht ausreichend therapierbares Fieber, wenn andere Antipyretika nicht wirken, sowie**
- **Tumorschmerzen und Koliken.**

Fazit für die Praxis

Wegen des Agranulozytoserisikos muss regelmäßig ein Differenzialblutbild angefertigt werden, und der Patient muss hinsichtlich möglicher Symptome aufgeklärt und überwacht werden. **Ebenso muss der Patient auf Symptome eines Leberschadens hingewiesen und dazu aufgefordert werden, sich bei entsprechenden Beschwerden an den behandelnden Arzt zu wenden. Besteht der Verdacht auf eine Metamizol-bedingte Agranulozytose oder DILI muss die Behandlung sofort abgebrochen werden. Bestätigt sich der Verdacht, darf keine erneute Behandlung mit Metamizol erfolgen.** Aufgrund des Risikos für hypotensive Reaktionen darf die parenterale Anwendung nur langsam, mit Kochsalzlösung verdünnt, und nur bei kreislaufstabilen Patienten erfolgen, bei denen eine orale und rektale Therapie nicht möglich ist.

FAZIT

Metamizol ist ein wirksames Analgetikum und Antipyretikum, dessen Nutzen-Risiko-Verhältnis auch unter Berücksichtigung der seltenen Nebenwirkungen Agranulozytose und DILI positiv ist.

Es sollte nur bei starken Schmerzen sowie bei anders nicht ausreichend therapierbarem Fieber eingesetzt werden.

Wegen des Agranulozytoserisikos müssen regelmäßig Differenzialblutbildkontrollen erfolgen und der Patient muss hinsichtlich möglicher Symptome wie Fieber oder Schluckbeschwerden aufgeklärt und überwacht werden.

FAZIT

Ebenso muss der Patient auf Symptome eines DILI hingewiesen und aufgefordert werden, sich bei entsprechenden Symptomen an seinen Arzt zu wenden.

Bei Verdacht auf metamizolbedingte Agranulozytose oder DILI muss die Behandlung sofort abgebrochen werden. Bestätigt sich der Verdacht, darf keine erneute Behandlung mit Metamizol erfolgen.

Aufgrund des Risikos für hypotensive Reaktionen darf die parenterale Anwendung nur langsam und nur bei kreislaufstabilen Patienten erfolgen, bei denen eine orale oder rektale Therapie nicht möglich ist.

Weitere Hinweise zu den Anwendungsgebieten von Metamizol, zu Kontraindikationen, Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweisen sowie zu Nebenwirkungen finden sich in den aktuellen Fach- und Gebrauchsinformationen von metamizolhaltigen Arzneimitteln.

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) ist nach Überprüfung des Schmerzmittels Metamizol zu einem ersten Resultat gelangt.

Er empfiehlt eine Aktualisierung der Warnhinweise in den Produktinformationen, um das Bewusstsein für das bekannte Risiko der Agranulozytose zu schärfen und deren frühzeitige Erkennung und Diagnose zu erleichtern. Der Nutzen von metamizolhaltigen Arzneimitteln überwiege weiterhin die Risiken, heißt es. Das bestätigen aktuelle Daten.

Fast zeitgleich zum Prüfverfahren erschien ein umfassender Review der brasilianischen Arbeitsgruppe um die Toxikologin Professor Larissa Helena Torres der Universidade Federal de Alfnas, der Metamizol mit anderen Schmerzmitteln verglichen hat .

Aus 387 Studien haben sie 4 mit insgesamt 20 643 Teilnehmerinnen und Teilnehmern (Alter 18–80 Jahre) ausgewählt, bei denen keine allergischen Reaktionen auf Analgetika bekannt waren. Sie registrierten sämtliche gemeldeten Nebenwirkungen und separat auch die schwerwiegenden. Dazu zählten die Agranulozytose, eine chronisch-interstitielle Nephritis, des Weiteren allergische Reaktionen wie Anaphylaxie, Bronchospasmen, toxische epidermale Nekrolyse oder Tod.

2.Eleutério OHP, Veronezi RN, Martinez-Sobalvarro JV, et al.: Safety of metamizole (dipyrone) for the treatment of mild to moderate pain-an overview of systematic reviews. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 18. Juni 2024 CrossRef MEDLINE

In keiner Studie traten diese schwerwiegenden Nebenwirkungen auf. Übrig blieben eher solche mit mildem Charakter wie Übelkeit, Erbrechen, Schmerz bei Injektion, Schwindel, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen und erhöhter Blutdruck.

Die Forschenden stellen fest, dass Metamizol – in jedweder Dosierung – ein um 38,8 % geringeres Risiko für Nebenwirkungen aufweist als Paracetamol und ein um 46,8 % niedrigeres als Acetylsalicylsäure. Sie verweisen auf Vergleichsdaten, wonach die – sehr niedrige – Agranulozytoserate in den USA (wo Metamizol verboten ist) sich pro Jahr bei 2,4–15,4 pro Million der Bevölkerung bewegt, während die Spanne in Europa (wo es in etlichen Ländern häufig verschrieben wird) bei 3,4–5,3 liegt .

3. *Andrès E, Zimmer J, Affenberger S, et al.: Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: Update of an old disorder. Eur J Intern Med Dezember 2006; 17 (8): 529–35 [CrossRef](#) [MEDLINE](#)*

Empfehlung

1. **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.

Empfehlung

2. **Medizinisches Personal soll sensibilisiert werden hinsichtlich klinischer Symptome, die auf eine Agranulozytose hinweisen können.**
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 zum Ausschluss der Diagnose angefertigt werden.

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.

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 abzubrechen und umgehend einen Arzt für eine Blutbildkontrolle aufzusuchen.

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

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

Nicht-Opioide

Metamizol - Indikationen

- Krampfartige Schmerzen bei Erkrankungen der Gallen- und Harnwege
- Postoperative Schmerztherapie
- Tumorschmerzen
- Fieber

Metamizol: Wichtige Maßnahme zur Minimierung der schwerwiegenden Folgen des bekannten Risikos einer Agranulozytose – EMA - Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen(BASG)/AGES

- **Patienten, die mit Metamizol behandelt werden, müssen über Folgendes informiert werden:**
 - **Frühsymptome einer möglichen Agranulozytose beinhalten Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen und schmerzhaftes Schleimhautveränderungen, insbesondere im Mund-, Nasen- und Rachenraum oder im Genital- oder Analbereich**
 - **Patienten müssen auf diese Symptome achten, da diese jederzeit während der Behandlung und auch kurz nach dem Absetzen der Behandlung auftreten können.**
 - **Patienten müssen das Arzneimittel absetzen und umgehend ärztliche Hilfe aufsuchen, wenn sie diese Symptome entwickeln.**
- Wenn Metamizol gegen Fieber angewendet wird, können einige Symptome einer beginnenden Agranulozytose unbemerkt bleiben. Ebenso können die Symptome bei Patienten, die eine Antibiotikatherapie erhalten, verschleiert werden.
- Falls eine Agranulozytose vermutet wird, sollte sofort ein komplettes Blutbild (einschließlich Differenzialblutbild) erstellt werden, und die Behandlung muss unterbrochen werden, bis die Ergebnisse vorliegen. Wenn sich der Verdacht einer Agranulozytose bestätigt, darf die Behandlung nicht wieder begonnen werden.
- Eine routinemäßige Überwachung des Blutbildes bei Patienten, die mit metamizolhaltigen Arzneimitteln behandelt werden, wird nicht mehr empfohlen.
- Metamizol ist kontraindiziert bei Patienten mit Agranulozytose in der Anamnese, die durch Metamizol (oder andere Pyrazolone oder Pyrazolidine) ausgelöst wurde, sowie bei Patienten mit beeinträchtigten Knochenmarkfunktionen oder Erkrankungen des blutbildenden Systems.

Ich freue mich auf Fragen



KABEG

KLINIKUM KLAGENFURT
AM WÖRTHERRSEE