

## Agranulozytose nach Metamizol – sehr selten, aber häufiger als gedacht

Metamizol wurde in den 70er-Jahren des letzten Jahrhunderts in vielen Ländern aufgrund des Risikos von Agranulozytosen vom Markt genommen (z.B. USA, Australien, Japan sowie in den meisten Ländern der Europäischen Union).

In Deutschland wurden im Jahr 1987 alle metamizolhaltigen Kombinationspräparate vom Markt genommen und die Monopräparate der Rezeptpflicht unterstellt. Darüber hinaus wurden die

**Indikationen eingeschränkt** auf:

- akute starke Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen,
- Koliken,
- Tumorschmerzen,
- sonstige akute oder chronische starke Schmerzen, soweit andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind, und
- hohes Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht.

Trotz dieser Indikationseinschränkungen verzehnfachte sich die Zahl der Metamizolverordnungen in Deutschland im ambulanten Bereich von ca. zehn Millionen Tagesdosen im Jahr 1990 auf mehr als 110 Millionen im Jahr 2009. Parallel zur Zunahme der Verordnungen ist in diesem Zeitraum eine Zunahme der Spontanmeldungen von Agranulozytosen durch Metamizol zu verzeichnen. Während 1990 noch weniger als zehn Fälle berichtet wurden, lag die Zahl der Meldungen in den letzten Jahren im Durchschnitt bei über 30 pro Jahr. Insgesamt sind zwischen 1990 und 2010 etwa 300 Fälle von Agranulozytosen im Zusammenhang mit Metamizol gemeldet worden, mit einem tödlichen Ausgang in etwa 20 Prozent der Fälle. Der große Anteil von letalen Verläufen ist wahrscheinlich auf einen sogenannten Reporting Bias zurückzuführen, da schwer beziehungsweise tödlich verlaufende Fälle eher als unkomplizierte Verläufe gemeldet werden.

Die gute analgetische und antipyretische Wirksamkeit ist vermutlich für die erhebliche Zunahme der Verordnungen von Metamizol verantwortlich. Die in den Spontanmeldungen aufgeführten Indikationen weisen darauf hin, dass Metamizol häufig auch bei leichten bzw. mittelstarken Schmerzen sowie

trotz wirksamer Alternativen als Erstlinientherapie bei Beschwerden, wie z.B. Rückenschmerzen, eingesetzt wird. Bei diesen Indikationen, die durch die Zulassung nicht abgedeckt sind (off-label use), ist das Nutzen-Risiko-Profil von Metamizol ungünstig und die Aufklärungspflichten des Arztes unterliegen den strengen Sorgfaltsanforderungen des Arzthaftungsrechts.

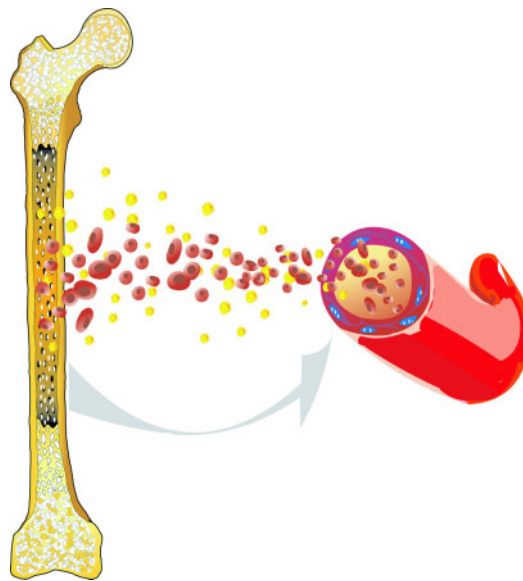


Foto: fotolia / xtaska

Wie hoch das Risiko von Agranulozytosen durch Metamizol ist, lässt sich aufgrund der Seltenheit der Ereignisse schwer bestimmen. Die oft genannte Häufigkeit von 1 zu 1,1 Millionen pro Woche Anwendung geht auf eine Studie aus dem Jahr 1986 zurück (International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study, IAAAS), die hinsichtlich Methodik und Auswertung der Studienergebnisse kritisiert wurde. Studien aus den Niederlanden und Spanien bestätigten die in der IAAAS beobachtete Größenordnung des Risikos. Hingegen berechnete eine schwedische Studie aus dem Jahr 2002 ein Risiko von 1 auf 1439 Verschreibungen. Diese Berechnung erscheint jedoch deutlich zu hoch und unsicher, weil sie auf einer absoluten Zahl von nur acht Fällen beruht.

Da es sich unabhängig von der exakten Häufigkeit um eine sehr seltene unerwünschte Arzneimittelwirkung handelt (< 1 zu 10.000), sieht die überwiegende Mehrzahl der Ärztinnen und Ärzte auch bei langjähriger Verschreibung von Metamizol keinen Fall einer Agra-

nulozytose. Dies trägt möglicherweise zur Unterschätzung des Risikos und zur Verordnung außerhalb der zugelassenen Indikationen bei.

Aus Sicht der AkdÄ sollte Metamizol strikt nur innerhalb der o.a. zugelassenen Indikationen verordnet werden. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat 2009 darauf hingewiesen, dass es bei leichten oder mittelstarken Schmerzen nicht angewendet werden darf. Fieber ist nur dann eine Indikation für Metamizol, wenn andere Antipyretika nicht ausreichend wirksam waren. Störungen der Knochenmarkfunktion (z.B. nach Zytostatikabehandlung) oder Erkrankungen des hämatopoetischen Systems sind laut Fachinformation eine Kontraindikation für den Einsatz von Metamizol. Daher sollte bei dieser Gruppe von Patienten vor der Gabe von Metamizol sorgfältig geprüft werden, ob auch andere Analgetika beziehungsweise Antipyretika in Betracht kommen. Agranulozytosen sind in den meisten Fällen immunologisch vermittelte Reaktionen.

Sie treten in der Regel etwa sieben Tage bis einige Wochen nach Einnahmebeginn auf, nach vorangegangener Exposition mit dem ursächlichen Arzneimittel kann sich eine Agranulozytose jedoch auch sehr rasch entwickeln. Bei längerer Anwendung von Metamizol sollten regelmäßige Blutbildkontrollen durchgeführt werden. Die Art der Applikation (intravenös oder oral) beeinflusst das Risiko vermutlich nicht. Patienten müssen über das Risiko und mögliche Warnsignale wie Fieber, Halsschmerzen und Entzündungen im Bereich der Mundschleimhäute (Stomatitis) aufgeklärt werden. Dabei sollte auch beachtet werden, dass Patienten nach einmaliger Verordnung Metamizol auch zu einem späteren Zeitpunkt aufgrund anderer Beschwerden ohne nochmalige Rücksprache mit einem Arzt einnehmen oder an andere Familienmitglieder weitergeben.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin  
www.akdae.de