

# DEGAM-Benefits

## DEGAM Benefits

Ausgewählt und verfasst von Prof. Dr. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP, Freiburg

### Analgetika in der Praxis – wie gefährlich ist Metamizol?

#### *Analgesics in Daily Practice – How Dangerous is Metamizole?*

Die immer häufiger erscheinenden Warnungen vor unerwünschten Wirkungen von Analgetika (in letzter Zeit überwiegend bez. kardiovaskulärer Nebenwirkungen von Nichtsteroidalen Antirheumatika [NSAR]) lassen die Frage aufkommen: **Was kann man in der hausärztlichen Praxis „mit gutem Gewissen“ überhaupt noch verordnen?**

Metamizol ist ein starkes, z.T. auch spasmolytisch wirksames Analgetikum und Antipyretikum ohne antientzündliche Wirkung. Es wird hepatisch verstoffwechselt und hauptsächlich renal ausgeschieden. Plasmahalbwertszeit und Wirkdauer betragen rund 2,5 Stunden. Im Vergleich zu NSAR fehlen kardiovaskuläre oder gastrointestinale Nebenwirkungen.

#### Frühe Jahre

In den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts wurde die Substanz in vielen Ländern aufgrund des Risikos einer Agranulozytose (AGR) vom Markt genommen – in den USA, Australien, Japan, Großbritannien, Dänemark oder Schweden ist die Substanz auch heute nicht mehr erhältlich.

In Deutschland wurden 1987 alle Metamizol-haltigen Kombinationspräparate verboten und Monopräparate der Rezeptpflicht unterstellt. Darüber hinaus erfolgte eine Indikationseinschränkung auf akute starke Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen, Koliken, Tumorschmerzen und „sonstige akute oder chronische starke Schmerzen, soweit andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind“ sowie „hohes Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht“.

#### Aktuelle Entwicklungen

Die Zahl der im ambulanten Bereich verordneten Metamizol-Tagesdosen hat sich hierzulande massiv erhöht:

- Von 10 Millionen (1990) auf mehr als 110 Millionen (2009)
- bzw. von 32 Millionen (2000) auf 175 Millionen (2014 [1]).

Metamizol ist in deutschen Pflegeheimen das am häufigsten verschriebene Schmerzmittel überhaupt. Autoren aus Oldenburg und Bremen untersuchten 852 hochbetagte Bewohner (über 75 % Frauen) aus 21 Altenheimen und fanden bei 73,8 % die Verordnung von mindestens einem Analgetikum – am häufigsten (40,6 %) Metamizol [2].

Innerhalb einer größeren Autorengruppe publizierten diese Verfasser eine Untersuchung an 1,7 Millionen Versicherten der Gmünder Ersatzkasse aus dem Jahre 2009. 6,8 % der Untersuchten hatten Metamizol – meist von Hausärzten – verordnet bekommen (7,8 % Frauen vs. 6,0 % Männer) [3].

In der Schweiz fand eine ähnliche Entwicklung statt (Zunahme um das Achtfache zwischen 2000 und 2010, überproportional zu allen anderen Schmerzmitteln).

Der Vorstand der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) berichtete kürzlich über eine Untersuchung von 161 Spontanberichten von Agranulozytose an die AkdÄ in den Jahren 1990 – 2012 [4].

- Das mittlere Alter der betroffenen Patienten (knapp 65 % Frauen) betrug 56,8 Jahre.
- Ein Off-Label-Gebrauch bestand bei 25 %.
- Bei 63 Personen fiel die Zahl der Neutrophilen unter 100/µl, bei 109 kam es

zu interkurrenten Infekten. 38 Patienten verstarben.

- Bei zwei Dritteln trat die Agranulozytose innerhalb von sechs Wochen auf, bei 30,5 % innerhalb von sieben Tagen (bei 18 Fällen bereits nach der ersten oder zweiten Gabe).
- **Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass das Ziel einer Reduktion von Metamizol-induzierten Agranulozytosen nur dann erreicht werden könnte, wenn der Off-Label-Gebrauch deutlich eingeschränkt würde.**

Bereits 2011 publizierte die AkdÄ im Deutschen Ärzteblatt einen warnenden Artikel unter der Überschrift „Agranulozytose nach Metamizol – sehr selten, aber häufiger als gedacht“ [5].

Im Text hieß es, dass sich das exakte Risiko von Agranulozytosen durch Metamizol aufgrund der Seltenheit der Ereignisse schwer bestimmen lasse. Die oft genannte Häufigkeit von 1 zu 1,1 Millionen pro Woche Anwendung geht auf eine internationale (Fall-Kontroll-)Studie zurück, die 1986 in der JAMA publiziert wurde [6]. Für die u.a. teilnehmenden Studienregionen Berlin, Ulm und Barcelona war das Risiko 24-fach höher als bei Personen, die kein Metamizol einnahmen (in anderen Regionen waren die Zahlen allerdings niedriger).

Studien aus den Niederlanden und Spanien bestätigten diese Größenordnung. Die Berechnungen einer schwedischen Studie aus dem Jahr 2002 mit einem Risiko von 1 auf 1.439 Verschreibungen beruhten auf einer absoluten Zahl von nur acht Fällen und wurden von der AkdÄ als deutlich zu hoch und unsicher eingestuft.

Zu der häufig von Hausärzten genannten Erfahrung, dass – trotz langjäh-

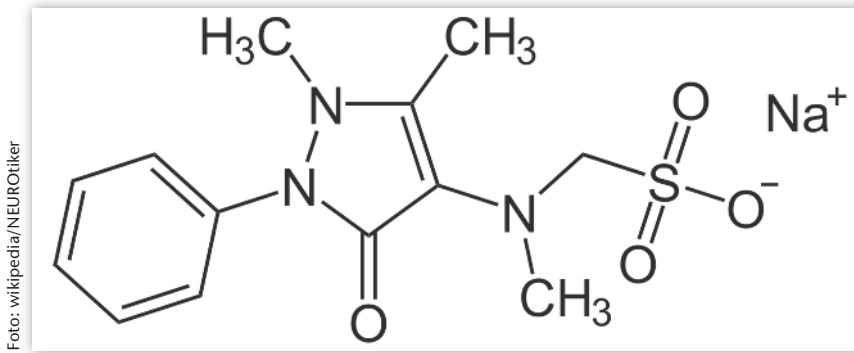


Abbildung 1 Strukturformel Metamizol

riger Tätigkeit – noch nie eine Agranulozytose in der Praxis aufgetreten sei, schrieb die AkdÄ wörtlich: „Da es sich unabhängig von der exakten Häufigkeit um eine sehr seltene unerwünschte Arzneimittelwirkung handelt ..., sieht die überwiegende Mehrzahl der Ärztinnen und Ärzte auch bei langjähriger Verschreibung von Metamizol keinen Fall einer Agranulozytose. Dies trägt möglicherweise zur Unterschätzung des Risikos und zur Verordnung außerhalb der zugelassenen Indikationen bei“.

Inzwischen ist (von Autoren aus Lübeck, Hamburg, Bern, TU München [jeweils Institute für Allgemeinmedizin] sowie Zürich) eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse publiziert worden [7]. Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien in jedweder Applikationsform und Dosis bei Erwachsenen, die Metamizol mit anderen Schmerzmitteln oder Placebo verglichen.

Die 79 RCTs mit fast 4000 Patienten waren überwiegend von kurzer Dauer und ausschließlich im stationären Setting durchgeführt worden (**Studien aus dem Hausarztsetting fanden die Autoren nicht**). Im Vergleich zu Opioiden traten bei Metamizolgabe insgesamt weniger UAWs auf. Zu Agranulozytosen und/oder Todesfällen kam es in den eingeschlossenen Studien nicht. Die Autoren stellen fest, dass die Ergebnisse durch die mittelmäßige Qualität dieser Studien limitiert sind und fordern dringend neue Untersuchungen zur Sicherheit der Substanz im ambulanten Setting.

### Die Berliner FAKOS-Studie

Letztes Jahr erschien nun eine Studie von Berliner Autoren zu den Ergebnissen der prospektiven „Berlin Case-Control Surveillance Study of Rare Haematolo-

gical Diseases“, abgekürzt FAKOS für Fall-Kontroll-Studie [8].

Im Studienzeitraum Oktober 2000 bis März 2010 stieg die Zahl der Einwohner Berlins über 18 Jahren um ca. 5 % von 2,82 Millionen auf 2,96 Millionen (2,89 Millionen wurde als arithmetisches Mittel genommen).

Patienten mit Agranulozytose wurden mittels einer alle 2–3 Wochen stattfindenden Nachfrage in über 180 Abteilungen für Innere Medizin, Neurologie, Psychiatrie und Anästhesiologie aller 51 Krankenhäuser der Stadt identifiziert.

- Die Krankheitsdefinition lautete: Leukozytenzahl unter 500 Zellen/L bei normalen Zahlen für alle anderen Blutreihen.
- Ausgeschlossen waren Patienten mit zytostatischer bzw. radioonkologischer Therapie, aplastischer Anämie, kongenitaler Agranulozytose, Osteomyelofibrose, Knochenmarkmetastasen oder Vitamin B12- bzw. Folsäuremangel.
- Unterschieden wurden Patienten, bei denen sich die Agranulozytose ambulant oder im Krankenhaus entwickelt hatte.
- Validierungskategorien waren: sicher, wahrscheinlich, möglich und unwahrscheinlich. Zweifelhafte Fälle wurden durch ein Expertengremium aus fünf Berliner Hämatologen beurteilt.

Die Abbildung 1 zeigt Aufwand, aber auch Unwägbarkeiten, unter 88 Fällen einer Agranulozytose 26 Fälle einer wahrscheinlichen Metamizolinduktion (30 %) zu identifizieren.

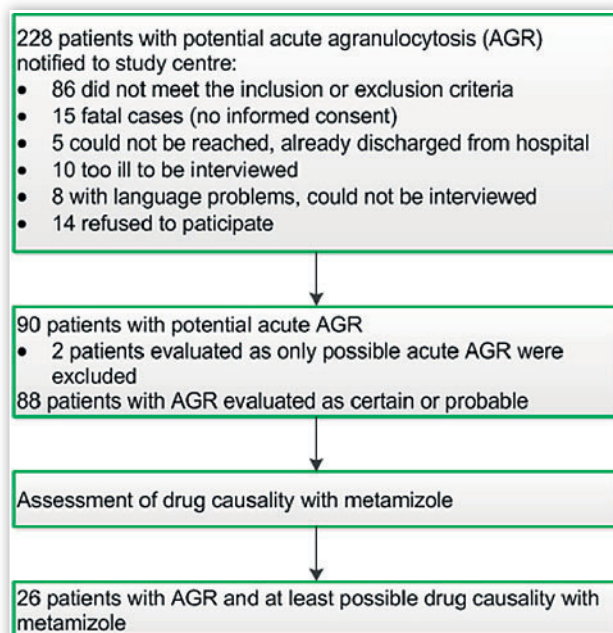


Abbildung 2 Study flow diagram. AGR agranulocytosis [8]

### Weitere Details der Studie

- 16 der 26 Patienten entwickelten die AGR im ambulanten Bereich.
- 14 der 16 Personen waren Frauen! 75 % waren unter 50 Jahre alt.
- Häufigste Indikation war Kopfweh.
- Die mittlere Tagesdosis betrug 1 g (0,25–4,0 g), die mittlere Therapiedauer 6 Tage (1–480 Tage).
- Der späteste Entdeckungszeitpunkt lag 15 Tage nach Ende der Behandlung.

Ob man (neben der gründlichen Aufklärung des Patienten) durch routinemäßige Anfertigung eines Blutbildes während und zwei (bis sechs) Wochen nach

Ende der Behandlung eine frühzeitige Entdeckung eines AGR bewirken kann, ist m.W. bislang nicht systematisch untersucht worden. Ich würde es dennoch tun ...

Die Autoren berechneten aus den erhaltenen Daten ein alters- und geschlechtsstandardisiertes Agranulozytoserisiko für Berliner über 18 Jahre von 1 Fall pro Million Einwohner pro Jahr. Dieses Risiko war für Männer deutlich geringer als für Frauen (die über den untersuchten Zeitraum auch die doppelte Menge an Metamizol verabreicht bekommen wie Männer!). Auf die Erwachsenenbevölkerung in ganz Deutschland berechnet, wären 65 Fälle pro Jahr zu erwarten.

- Bezieht man die Daten auf Tagesdosen von Metamizol (DDD laut WHO 3,0 g), so ergibt sich 1 AGR-Fall auf 2 Millionen ambulante (Tages-)Behandlungen.
- Umgerechnet auf eine einwöchige Behandlung mit derselben Tagesdosis beträgt das Risiko 1 AGR-Fall auf 286.000 Patienten (bei einer zweiwöchigen Therapie entsprechend 1 AGR-Fall auf 143.000 Patienten).

- Die Ergebnisse bestätigen im Wesentlichen frühere Studien, fast exakt auch die in der JAMA 1986 publizierte Arbeit.

Die Erfassungs- und Berechnungsmethodik der Berliner Studie ist allerdings nicht unumstritten und wurde inzwischen auch massiv kritisiert [9].

### Disput und Quintessenz

Eine eigene Quintessenz erspare ich mir deshalb, weil es dazu bereits eine kompetente Aussage gibt.

Professor Mathias E. Liechti von der Abteilung für Klinische Pharmakologie und Toxikologie am Universitätsklinikum in Basel gibt in einer Publikation aus dem Jahre 2014 an [10], dass bei einer sehr hoch geschätzten Inzidenz für eine Agranulozytose von 1:810 die Mortalität bei einer Letalität von 7 % bei ca. 2:1000 Metamizol-Anwendungen pro Jahr liege. Bei einer geringeren angenommenen geschätzten Inzidenz von 3,3 Agranulozytose-Fällen pro Million bei einer 14-tägigen Behand-

lung mit Metamizol läge die Mortalität bei ca. 0,09:1000 Anwendungen pro Jahr.

Aufgrund dieser Angaben kommt Liechti zu folgender Schlussfolgerung: „... das Risiko, an einer Metamizol-induzierten Agranulozytose zu versterben, ist kleiner als das Risiko eines kardiovaskulären Todesfalles bedingt durch ein NSAR. Bei diesem Vergleich wurden die Morbidität der nichtfatalen kardialen Ereignisse und die gastrointestinale Toxizität der NSAR noch nicht berücksichtigt“.

An dieser Stelle kann kein umfangreicher Vergleich mit NSAR oder Opioiden erfolgen. **Das Risiko einer AGR soll hier unter keinen Umständen kleingerechnet werden** – mit zunehmender Verordnungszahl dürften auch die Fälle von Agranulozytose zunehmen.

Es ist nur so, dass es das ideale Analgetikum (sehr wirksam und sehr sicher) ganz offensichtlich nicht gibt. Unter den gegebenen Umständen scheint Metamizol unter den stark wirksamen Schmerzmitteln vielleicht zu den kleineren Übeln zu zählen.

## Literatur

1. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). Arzneiverordnungs-Report 2015. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2015
2. Hoffmann F, Meinecke P, Freitag MH, Glaeske G, Schulze J, Schmiemann G. Who gets dipyrone (metamizole) in Germany? Prescribing by age, sex and region. *J Clin Pharm Ther* 2015; 40: 285–288
3. Hoffmann F, Schmiemann G. Pain medication in German nursing homes: a whole lot of metamizole. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016 [Epub ahead of print]
4. Stammschulte T, Ludwig W-D, Mühlbauer B, Bronder E, Gundert-Remy U. Metamizole (dipyrone)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990–2012. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 1129–38
5. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Agranulozytose nach Metamizol – sehr selten, aber häufiger als gedacht. *Dtsch Arztebl* 2011; 108: A-1758/B-1498/C-1494. [www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Be-kanntgaben/Archiv/2011/20110819.html](http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Be-kanntgaben/Archiv/2011/20110819.html) (letzter Zugriff am 24.04.2016)
6. NN. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. *JAMA* 1986; 256: 1749–1757
7. Kötter T, da Costa BR, Fässler M, et al. Metamizol-assoziierte unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Eine systematische Übersicht mit Metaanalyse. *Z Allg Med* 2016; 92: 72–78. [www.online-zfa.de/article/metamizol-assoziierte-unerwunschte-arzneimittelwirkungen/uebersicht-review/y/m/2307](http://www.online-zfa.de/article/metamizol-assoziierte-unerwunschte-arzneimittelwirkungen/uebersicht-review/y/m/2307) (letzter Zugriff am 24.04.2016)
8. Huber M, Andersohn F, Sarganas G, et al. Metamizole-induced agranulocytosis revisited: results from the prospective Berlin Case – Control Surveillance Study. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 219–227
9. Schönhöfer P, Schaaber J. Berliner Weißwäschler. Neue Studie zur Metamizol-induzierten Agranulozytose mit alten Fehlern. *Pharma-Brief* 2015; [6]: 3–5. [www.bukopharma.de/index.php?page=jahr-2015](http://www.bukopharma.de/index.php?page=jahr-2015) (letzter Zugriff am 24.04.2016)
10. Liechti ME. Pharmakologie von Schmerzmitteln für die Praxis – Teil 1: Paracetamol, NSAR und Metamizol. *Schweiz Med Forum* 2014; 14: 437–440. <http://medicalforum.ch/aktuelle-ausgabe/artikel/pharmakologie-von-schmerzmitteln-fuer-die-praxis-teil-1-paracetamol-nsar-und-metamizol.html> (letzter Zugriff am 24.04.2016)