

Recommendations for the perioperative use of dipyrone

U.M. Stamer · T. Stammschulte · J. Erlenwein · W. Koppert · S. 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. Ulma · S. Wirz

Empfehlungen zur perioperativen Anwendung von Metamizol*

► **Zitierweise:** Stamer UM, Stammschulte T, Erlenwein J, Koppert W, Freys S, Meißner W et al: Empfehlungen zur perioperativen Anwendung von Metamizol. *Anästh Intensivmed* 2019;60:403–409. DOI: 10.19224/ai2019.403

* Expertenempfehlung des Arbeitskreises Akutschmerz der Deutschen Schmerzgesellschaft e.V., des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Schmerzmedizin der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI) und der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Akutschmerz der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH) unter Beteiligung von Vertretern der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Zusammenfassung

Hintergrund: Metamizol wird in vielen Ländern häufig perioperativ eingesetzt. Unsicherheit besteht jedoch hinsichtlich der möglichen Komplikation einer Agranulozytose.

Methodik: Bei fehlender Evidenz aus der Literatur hat eine Arbeitsgruppe Expertenempfehlungen zum perioperativen Einsatz von Metamizol erarbeitet und in einem strukturierten formalen Konsensusprozess verabschiedet. Anschließend wurden die Empfehlungen in den Präsidien der Fachgesellschaften beraten und konsentiert.

Ergebnisse: Die Expertengruppe stimmt überein, dass Blutbildkontrollen zur Überwachung der Metamizoltherapie beim kurzfristigen perioperativen Einsatz und bei Patienten ohne entsprechende Risikofaktoren für eine Neutropenie kein Standard sein sollen. Medizinisches Personal soll über die Symptome einer Agranulozytose und das Vorgehen bei Verdacht auf eine Agranulozytose informiert sein. Mit einer Risikoauflärung soll der Patient über die Gabe von Metamizol, das Nutzen-Risiko-Verhältnis und mögliche Alternativen aufgeklärt werden. Andere Nichtopioidanalgetika werden von der Expertengruppe hinsichtlich Nutzen und Risiken nicht günstiger eingestuft als Metamizol. Eine Sicherungsaufklärung soll erfolgen, wenn über einige Tage Metamizol verabreicht wurde und/oder Patienten mit einer laufenden Metamizolmedikation aus stationärer oder ambulanter Behandlung entlassen werden, da sich eine

Agranulozytose auch einige Tage nach Absetzen von Metamizol manifestieren kann. Weitere Empfehlungen betreffen die Information des weiterbehandelnden Arztes und die Vermeidung einer Reexposition bei stattgehabter metamizolbedingter Blutbildveränderung.

Diskussion: Die Empfehlungen der Expertengruppe sollen das medizinische Personal und die Patienten für eine adäquate perioperative Anwendung von Metamizol sensibilisieren.

Summary

Background: Dipyrone (metamizole) is widely used for perioperative pain management in countries where it is marketed. However, uncertainty exists concerning the safe use of this drug, specifically considering the rare adverse event of an agranulocytosis.

Methods: As evidence from published studies was lacking, an expert panel developed recommendations for the perioperative use of dipyrone. After a formal, structured consensus process, the recommendations were approved by the involved medical societies.

Results: The panel agreed that blood cell counts shall not be standard for short-term perioperative use in patients unless they are at risk for neutropenia. The medical staff shall be aware of the symptoms and course of action when agranulocytosis is suspected. Patients shall be informed about the risks and benefits of dipyrone and about potential alternatives. The expert group concluded that dipyrone has a relatively positive risk-benefit ratio compared to other non-

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

Schlüsselwörter

Metamizol, Sicherheit – Perioperative Versorgung – Blutbildkontrolle – Risikofaktoren – Patientenaufklärung

Keywords

Dipyrone (metamizole), safety – Perioperative care – Blood cell count – Risk factors – Patient education

opioid analgesics. The group strongly recommended educating patients about the symptoms of agranulocytosis if they have received dipyrone over several days and/or treatment is to be continued after discharge, because agranulocytosis can occur several days after discontinuation of metamizole. Further recommendations refer to the information of the physician taking over the patient's care after discharge and the avoidance of re-exposure in patients having previously suffered from dipyrone-induced agranulocytosis.

Conclusion: The group's recommendations shall be communicated in order to raise medical staff's and patients' awareness of the appropriate use of dipyrone in the perioperative period.

Einleitung

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.

Die Bedeutung einer metamizolinduzierten Agranulozytose in der Praxis wird kontrovers diskutiert.

Trotz des häufigen Einsatzes von Metamizol besteht bezüglich der sehr seltenen, jedoch potenziell schwerwiegenden Komplikation einer Agranulozytose Unsicherheit, zumal die Bedeutung einer metamizolinduzierten Agranulozytose für die klinische Praxis kontrovers diskutiert wird. Fallberichte zeigen, dass komplikationsreiche Verläufe dieser Blutbildveränderung sich entwickelten, wenn beispielsweise 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. Somit fehlt die klinische Erfahrung, was hinsichtlich dieser möglichen Komplikation zu beachten ist, welche Überwachung und Therapie indiziert sind und welche Informationen das medizinische Personal und Patienten benötigen.

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 e.V. intensiv diskutiert. Auf dieser Basis wurden Empfehlungen und Begleittext von sieben Vertretern der beteiligten Fachgesellschaften (Arbeitskreis Akutschmerz der Deutschen Schmerzgesellschaft e.V., Wissenschaftlicher Arbeitskreis Schmerzmedizin der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. und Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Akutschmerz der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie e.V.) 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, Kalifornien, USA, 2016) über die Empfehlungsgraduierung entsprechend der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) gesendet: starke Empfehlung „soll“, Empfehlung „sollte“ oder offene Empfehlung „kann“ bzw. eine entsprechende Verneinung [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%-ige 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 steht, Panzytopenien und aplastische Anämien jedoch ebenfalls beschrieben wurden. Trotz des potenziellen 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 nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Paracetamol oder Opioide keineswegs als risikoärmere Alternativen anzusehen sind, vor allem bei Patienten mit Komorbidität [4,5,14,17,18].

Blutbildveränderungen durch Metamizol sind dosisunabhängig. Sie können lebensbedrohlich sein und auch tödlich verlaufen, wenn sie nicht rechtzeitig erkannt werden. In der Fachinformation wird darauf hingewiesen, dass das Risiko der Agranulozytose mögli-

cherweise erhöht ist, wenn Metamizol länger als eine Woche eingenommen wird, allerdings ohne dass eine Quelle zitiert wird. Aufgrund des vermutlich zugrunde liegenden 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 nach der Verträglichkeit gefragt werden, auch wenn sich dies 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 der Anästhesisten (4,4%) durchgeführt. Dies spiegelt sich in den Ergebnissen einer 2016 durchgeführten Befragung von über 2.200 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 von den 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.

Die Kombination von Metamizol und Methotrexat sollte laut Fachinformation vermieden werden.

Störungen der Knochenmarkfunktion, beispielsweise 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 12 Patienten mit paralleler Methotrexatmedikation, von denen 10 verstarben [24].

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.

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 (Abb. 1). Typisch für eine Agranulozytose ist die Kombination von Fieber, Halsschmerzen und Entzündungen der Schleimhäute (Stomatitis aphthosa, Pharyngitis, Tonsillitis oder auch Proktitis), die im weiteren Verlauf ulzerieren. Bei vorbestehender antibiotischer Therapie können diese Symptome jedoch auch abgemildert werden. 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, zum Teil unter Missachtung eindeutiger Laborbefunde, die auf eine Neutropenie bzw. Agranulozytose hinwiesen. Dies führte zu einer weiteren Verschlechterung der klinischen Symptomatik des betroffenen Patienten [12,13,16].

Abbildung 1

Mögliche Symptome einer Agranulozytose (modifiziert nach [22]).

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

DD: Grippaler Infekt!

Empfehlung:

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

Vorgehen bei Verdacht auf eine Agranulozytose

Bei Verdacht auf eine Agranulozytose soll die Medikation pausiert und unverzüglich das Differenzialblutbild kontrolliert werden. Bestätigt sich eine Neutropenie, Agranulozytose oder auch Panzytopenie sollen alle Medikamente abgesetzt bleiben, die potenziell solche Blutbildveränderungen auslösen können (Tab. 1). Das Differenzialblutbild soll so lange kontrolliert werden, bis sich die Werte normalisiert haben. Zur Differenzialdiagnose [2,6,11] und Therapie einer Neutropenie bzw. Agranulozytose sollte ein Hämatonkologe 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 zu Sicherung oder zum Ausschluss der Diagnose angefertigt werden.

Vorgehen in Abhängigkeit vom Differenzialblutbild

Bei einer Leukozytenzahl von $<4.000/\mu\text{l}$ 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 Metamizol-bedingte Blutbildveränderungen in seltenen Fällen auch als Panzytopenie oder aplastische Anämie manifestieren können.

Granulozytenabfall ohne klinische Symptomatik (neutrophile Granulozyten $>1.500/\mu\text{l}$): Dies ist in der Regel ein

Zufallsbefund. Metamizol und andere potenzielle Auslöser sollen abgesetzt (Tab. 1), 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.

Neutropenie und Fieber (neutrophile Granulozyten $<1.500/\mu\text{l}$): Metamizol und andere potenzielle Auslöser (Tab. 1) sollen sofort abgesetzt werden, der Patient mit einem Breitbandantibiotikum behandelt und das Differenzialblutbild bis zur Normalisierung kontrolliert werden; eventuell muss der Patient zur Vermeidung von Infektionen isoliert werden. Patienten in einem schlechten Allgemeinzustand und mit Komorbidität sind besonders gefährdet für Infektionen (Abb. 1).

Agranulozytose (neutrophile Granulozyten $<500/\mu\text{l}$): Metamizol sowie alle weiteren verdächtigen Medikamente

(Tab. 1) 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, gegebenenfalls auch Antimykotika, bei Erregernachweis entsprechende Anpassung der Therapie; falls erforderlich chirurgische Fokussanierung).

Granulozytenkoloniestimulierender Faktor: Der Granulozytenkoloniestimulierender Faktor (G-CSF) ist als zelllinienspezifischer hämatopoetischer Wachstumsfaktor für die Therapie der Neutropenie im Rahmen einer zytotoxischen Chemotherapie zugelassen, um die Bildung und Differenzierung von Vorläuferzellen der Granulo- bzw. Monozytopoese zu stimulieren und die Funktion reifer Granulozyten zu aktivieren [19,21].

Tabelle 1

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

Analgetika/nichtsteroidale Antirheumatika	Diclofenac, Indometacin, Ibuprofen, Metamizol , Naproxen, Paracetamol, Phenylbutazon, Piroxicam
Antidepressiva	Clomipramin, Doxepin, Fluoxetin, Imipramin, Maprotilin, Mianserin
Antiepileptika	Carbamazepin, Phenytoin , 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, Trimethoprim/Sulfamethoxazol , Vancomycin
antineoplastische Arzneimittel	Flutamid, Imatinib, Rituximab
Antipsychotika	Chlorpromazin, Clozapin , Levomepromazin, Olanzapin, Perazin, Quetiapin, Thioridazin, Ziprasidon
Antirheumatika	Gold, Infliximab, Penicillamin, Sulfasalazin
Thyreostatika	Carbimazol, Thiamazol, Propylthiouracil
kardiovaskuläre Arzneimittel	(Acetyl-)Digoxin, Amiodaron, Bezafibrat, Captopril, Doxazosin, Methyl dopa, Procainamid, Propranolol, Ramipril, Spirolacton
gastrointestinale Arzneimittel	Cimetidin, Famotidin, Mesalazin, Metoclopramid, Omeprazol, Pirenzepin, Ranitidin
Thrombozytenaggregationshemmer	Clopidogrel, Dipyridamol, Ticlopidin
Sonstige	Acitretin, Allopurinol, Deferipron , pegyliertes IFN- α 2a, Prednison , Promethazin, Riluzol

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

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 zum Teil die Dauer der Neutropenie gesenkt werden, in einigen Studien auch die Dauer der Antibiotikatherapie, die Hospitalisierungsdauer sowie die Letalität. Dosierungen von 100–600 µg/Tag wurden verwendet, wobei 100–250 µg/Tag in einer prospektiven randomisierten Studie die Erholung der Granulozytenzahl im Vergleich zu einer unbehandelten Gruppe nicht beschleunigten (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. 2). Potenzielle Nebenwirkungen einer Therapie mit G-CSF sind zu beachten (Fachinformation). Neben unspezifischen Befindlichkeitsstörungen (beispielsweise muskuloskeletale Schmerzen, Übelkeit, Appetitverlust) treten selten schwere Komplikationen auf, unter anderem renale oder pulmonale Komplikationen (acute respiratory distress syndrome, ARDS) oder ein Kapillarlecksyndrom.

Tabelle 2

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
Grund-erkrankung	schwerwiegend
Komorbidität	schwere kardiale und/oder respiratorische Komorbidität Nierenschädigung systemische autoinflammatorische Erkrankung

Risikoauflärung und Sicherungsaufklärung

Bei der Risikoauflärung geht es um eine angemessene Darstellung von Nutzen und Risiken, die vor Gabe bzw. Verschreibung von Medikamenten durchgeführt werden soll. Dies gilt generell auch für Metamizol sowie andere Analgetika. Ein Übermaß an negativer und angst-erzeugender 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 möglicher Komplikationen der Anästhesie und Narkosemedikamente wie lebensgefährlicher Herz-, Kreislauf-, Lungen-, und -Beatmungskomplikationen sowie allergischer Reaktion wären dann zusätzlich Blutbildveränderungen zu benennen und zu dokumentieren. Sinnvoll ist ein einheitliches Vorgehen innerhalb einer Klinik mit entsprechender Dokumentation, etwa in der anästhesiologischen Patientenaufklärung.

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 Tage 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 gegebenenfalls auch erst nach Absetzen von Metamizol symptomatisch werden kann [13,16]. Art und Umfang der Sicherungsaufklärung sollen unter

anderem davon abhängen, ob bzw. wann nach Entlassung aus dem Krankenhaus sich der Patient in direkte ärztliche Weiterbetreuung begibt.

Empfehlungen:

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.

Cave: Klinische Symptome einer Agranulozytose können auch noch einige Tage nach Absetzen von Metamizol auftreten.

In welcher Form eine Risiko- und Sicherungsaufklärung in einem Krankenhaus erfolgt, sollte interdisziplinär zwischen den betroffenen Abteilungen abgestimmt und als Klinikstandard/„standard operating procedure“ (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 dem entsprechende 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) und

Special Articles

Guidelines and Recommendations

gegebenfalls Schleimhautulcerationen – 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. 1). So können auch NSAR 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 Nicht-opioidanalgetikums 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 bzw. 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 der Vermeidung einer Reexposition gilt ebenso für eine durch Metamizol ausgelöste allergische Reaktion oder 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 B. Braun Melsungen und Grünenthal. S. Freys erhielt Honorare (Vorträge, Advisory Board) von actrevo und Grünenthal. W. Meißner erhielt Honorare (Vorträge, Advisory Boards) von Bionorica, BioQ Pharma, Grünenthal, Menarini, Mundipharma International, Sanofi, Tilray, und TAD. E. Pogatzki-Zahn erhielt Honorare (Vorträge und Advisory Boards) von AcelRX, Fresenius Kabi, MSD, Grünenthal, MERCK, Mundipharma, Mundipharma International, Sharp & Dohme GmbH, The Medicines Company sowie Studienunterstützung von Mundipharma und Grünenthal. C. Quaisser-Kimpfbeck erhielt ein Honorar (Advisory Board) von Grünenthal. H. Rittner erhielt Forschungsgelder von Grünenthal. U. Stamer erhielt Vortragshonorare von Grünenthal und Sintetica. S. Wirz erhielt Honorare (Vorträge, Advisory Board) von AstraZeneca, Grünenthal, Kyowa Kirin und Mundipharma.

Die anderen Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-03-leitlinienentwicklung/II-entwicklung-graduierung-der-empfehlungen.html. (Zugriffsdatum: 16.03.2019)
2. Andersen CL, Tesfa D, Siersma VD, Sandholdt H, Hasselbalch H, Bjerrum OW, et al: Prevalence and clinical significance of neutropenia discovered in routine complete blood cell counts: a longitudinal study. *J Intern Med* 2016;279(6):566–575
3. Andersohn F, Konzen C, Garbe E: Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007;146:657–665
4. Andrade SE, Martinez C, Walker AM: Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1357–1365
5. Andrade S, Bartels DB, Lange R, Sandford L, Gurwitz J: Safety of metamizole: a systematic review of the literature. *J Clin Pharm Therap* 2016;41:459–477
6. Andrès E, Maloïsel F: Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2008;15:15–21
7. Andrès E, Maloïsel F, Zimmer J: 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* 2010;150:3–8
8. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Agranulozytose nach Metamizol – selten, aber häufiger als gedacht. *Dtsch Arztebl* 2011;108:1758–1759
9. Curtis BR: Drug-induced immune neutropenia/agranulocytosis. *Immunohematology* 2014;30:95–101
10. Fukata S, Kuma K, Sugawara M: Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) does not improve recovery from antithyroid drug-induced agranulocytosis: a prospective study. *Thyroid* 1999;9:29–31
11. Garbe E: Non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6:323–335

Guidelines and Recommendations

Special Articles

12. Gonnert FA, Meißner W: Kasuistik: Metamizol-induzierte Agranulozytose. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2018;53:388–394
13. Haen E, Höffler D, Stammschulte T: Tödliche Agranulozytose unter Novaminsulfon – aus Fehlern lernen. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2013;40:46–47
14. Haschke M, Lichtie ME: Metamizol: Nutzen und Risiken im Vergleich zu Paracetamol und NSAR. *Swiss Medical Forum* 2017;17(48):1067–1073. DOI: 10.4414/smfm.2017.03098
15. Huber M, Andersohn F, Bronder E, Klimpel A, Thomae M, Konzen C, et al: Drug-induced agranulocytosis in the Berlin case-control surveillance study. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:339–345
16. Köbberling J, von Alpen R: Metamizol und Agranulozytose – Aufklärungspflicht. *Rheinisches Ärzteblatt* 2017;5:28–29
17. Konijnenbelt-Peters J, van der Heijden C, Ekhardt C, Bos J, Bruhn J, Kramers C: Metamizole (dipyrone) as an alternative agent in postoperative analgesia in patients with contraindications for nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pain Pract* 2017;17(3):402–408
18. Laporte JR, Carne X, Vidal X, Moreno V, Juan J: Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Catalan Countries Study on Upper Gastrointestinal Bleeding*. *Lancet* 1991;337:85–89
19. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, Engel Ayer Botrel T, Morganti Paladini L, Djulbegovic B: Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;10:CD003039
20. Reist L, Erlenwein J, Meissner W, Stammschulte T, Stüber F, Stamer UM: 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* 2018;22:1103–1112
21. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al: 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* 2015;33(28):3199–3212
22. Stamer UM, Gundert-Remy U, Biermann E, Erlenwein J, Meißner W, Wirz S et al: Metamizol: Überlegungen zum Monitoring zur frühzeitigen Diagnose einer Agranulozytose. *Schmerz* 2017;31:5–13
23. Stamer UM, Soehle M, Park TW, Fischer M, Stüber F: Anaphylactic reaction after intravenous dipyrone. *Acute Pain* 2007;9:221–227
24. Stammschulte T, Ludwig WD, Muhlbauer B, Bronder E, Gundert-Remy U: Metamizole (dipyrone)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990–2012. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:1129–1138
25. Zeiner E, Blaser LS, Tisljar K, Heim D, Taegtmeyer A: Fatale Agranulozytosis nach Metamizol-Reexposition. *Praxis (Bern)* 1994;104:151–154.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Ulrike Stamer

Klinik für Anästhesiologie und Schmerztherapie, Universitätsklinik Bern, Inselspital, Universität Bern

Freiburgstraße
3010 Bern, Schweiz

Tel.: +41 31 6329995

E-Mail: ulrike.stamer@dbmr.unibe.ch

An der Erstellung des Beitrags „Empfehlungen zur perioperativen Anwendung von Metamizol“ haben maßgeblich mitgewirkt:

U.M. Stamer

Klinik für Anästhesiologie und Schmerztherapie, Universitätsklinik Bern, Inselspital, Universität Bern

T. Stammschulte

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin

J. Erlenwein

Klinik für Anästhesiologie, GF Schmerzmedizin, Universitätsmedizin Göttingen

W. Koppert

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Medizinische Hochschule Hannover

S. Freys

Chirurgische Klinik, DIAKO Ev. Diakoniekrankenhaus Bremen

W. Meißner

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Jena

P. Ahrens

Abteilung Anästhesie und operative Intensivmedizin, Aller-Weser-Klinik, Verden

E.-M. Brede

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Zentrum Interdisziplinäre Schmerzmedizin, Universitätsklinikum Würzburg

M. Lindig

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

M. Dusch

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Medizinische Hochschule Hannover

S. Heitfeld

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, UniversitätsSchmerzCentrum Dresden

E. Hoffmann

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

E.A. Lux

Klinik für Schmerz- und Palliativmedizin, Katholisches Klinikum Lünen-Werne

E. Müller

Klinik für Anästhesiologie, Universitätsmedizin Greifswald

D. Pauli-Magnus

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

E. Pogatzki-Zahn

Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Münster

C. Quaisser-Kimpfbeck

Abteilung für Anästhesie und Schmerztherapie, Klinikum Freising

U. Ringeler

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

H. Rittner

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin; Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Zentrum Interdisziplinäre Schmerzmedizin, Universitätsklinikum Würzburg

J. Ulma

Klinik für Schmerzmedizin und Schmerzzambulanz, Rotes Kreuz Krankenhaus Bremen

S. Wirz

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