

Metamizol Reloaded: Antwort auf den Leserbrief

Wir danken für das Interesse an den Empfehlungen zur perioperativen Anwendung von Metamizol und nehmen gern die Möglichkeit wahr, einige von den Autoren angesprochene Aspekte zu vertiefen.

Aufklärung des Patienten

Aus juristischer Sicht hat eine Aufklärung immer dann zu erfolgen, wenn für ein Medikament eine „typische“ Nebenwirkung bekannt ist und durch die Realisierung eines damit verbundenen Risikos die weitere Lebensgestaltung wesentlich beeinträchtigt wird. Die Häufigkeit der typischen Nebenwirkungen spielt dabei keine Rolle [1,2].

Ein entsprechendes Vorgehen wird für die Regionalanästhesie, wie die Autoren zutreffend anmerken, sicherlich (weitgehend) umgesetzt. So soll z.B. vor Anlage eines Epiduralkatheters über die seltene, aber potenziell schwerwiegende Nebenwirkung einer sich entwickelnden spinalen Raumforderung mit möglicher Querschnittslähmung bei zu später Diagnose und zu später operativer Entlastung explizit aufgeklärt werden.

Eine Agranulozytose ist eine zwar sehr seltene, aber typische Nebenwirkung von Metamizol. Die Gutachterkommission für ärztliche Behandlungsfehler der Ärztekammer Nordrhein betont, dass Metamizol eindeutig in die Gruppe der

Präparate falle, vor deren Gabe eine Risikoaufklärung zu erfolgen habe [2]. Die Kommission bemängelte bei einem Metamizolfall u.a. die fehlende Risiko- und Sicherheitsaufklärung, die fehlende Information über Alternativtherapien sowie weitere ärztliche Behandlungsfehler, u.a. eine ausgebliebene Medikamentenanamnese, die mangelnde Abklärung einer Leukopenie und den unkritischen Einsatz von Metamizol trotz nachgewiesener toxischer Knochenmarksschädigung [2].

Der Bundesgerichtshof betont zur Risikoaufklärung bei Arzneimitteln, dass der Arzt selbst über schwerwiegende Nebenwirkungen aufzuklären habe,

auch wenn der pharmazeutische Unternehmer die Nebenwirkungen in einer Gebrauchsinformation mitteile (BGH vom 15.03.2005 – VI ZR 289/03 3). Im Merkblatt der Landesärztekammer Baden-Württemberg zu Aufklärungs- und Informationspflichten des Arztes wird unterstrichen, dass dieses insbesondere für Krankenhauspatienten gelte, da diesen keine Gebrauchsinformationen zur Verfügung gestellt werden [1,3].

Sonderstellung des Metamizols?

Die von den Autoren des Leserbriefs konstatierte „nicht nachvollziehbare Sonderstellung bzw. eine Schlechterstellung des Metamizols in der Patientenaufklärung“ in den Empfehlungen mag auf den ersten Blick zwar so anmuten. Da es sich um substanzspezifische Empfehlungen zu Metamizol handelt, wird eine Aufklärung über potenzielle Risiken anderer Nichtopioidanalgetika nur am Rande genannt. NSAR/Coxibe werden keineswegs als „ungefährlicher“ im Vergleich zu Metamizol eingeschätzt. Insbesondere vor dem Hintergrund der inzwischen ausführlich untersuchten möglichen kardiovaskulären Nebenwirkungen der NSAR/Coxibe ist eine Risikoaufklärung für diese Substanzgruppe in gleicher Weise notwendig.

Insgesamt fällt für die meisten Anwender die Nutzen-Risiko-Bilanz des Metamizols jedoch positiv aus und viele schätzen diese Substanz als ein wertvolles Nichtopioidanalgetikum [4–8]. Gemäß einer Umfrage bei Anästhesisten ist Metamizol das intraoperativ und im Aufwachraum am häufigsten eingesetzte Nichtopioidanalgetikum in Deutschland trotz der nur wenigen, qualitativ hochwertigen Studien zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen [9].

Dass die vorliegenden substanzspezifischen Empfehlungen zu Metamizol vorrangig erarbeitet wurden, ist als eine Reaktion auf zuletzt publizierte Fallberichte und Gutachterstellungnahmen zu Behandlungsfehlern im Zusammenhang mit Metamizol zu werten [2,10–12]. Es ging uns vor allem darum, Kollegen zu sensibilisieren und gleichzeitig konkrete Handlungsempfehlungen zur Verfügung zu stellen.

Zweifellos kann auch eine anaphylaktische Reaktion auf ein Arzneimittel tödlich enden. Dabei handelt es sich jedoch meist um ein Ereignis, das im direkten zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung steht. Hingegen entwickelt sich eine Agranulozytose erst nach einer gewissen Therapiedauer (bei zuvor metamizolnaiven Patienten) und kann unter Umständen auch erst nach Entlassung aus dem Krankenhaus symptomatisch werden. Das erschwert die Diagnose und damit eine unmittelbare Intervention und ist der Grund für die von juristischer Seite geforderte Sicherungsaufklärung (= therapeutische Aufklärung mit entsprechenden Verhaltensmaßregeln). Ob ein Gutachter vor Gericht akzeptieren würde, dass eine Agranulozytose als typische Nebenwirkung unter dem Stichwort „allergische Reaktion“ hinreichend abgedeckt ist, ist aus unserer Sicht eher fraglich. Von einem Patienten (medizinischen Laien) zu erwarten, die Verbindung zwischen Allergie, Immundefizienz und Blutbildveränderungen sowie konsekutiver lebensbedrohlicher Infektion ziehen zu können, stellt sicherlich eine Überforderung dar.

Verunsicherung des Patienten

Immer wieder wird eine vermeintliche „Verunsicherung von Patienten“ angeführt, wenn Maßnahmen zur Risikominderung diskutiert oder implementiert werden. Sicherlich sollte man die Frage stellen, wie zukünftig im Spannungsfeld zwischen Ökonomisierung, Patientensicherheit und rechtlichen Informationspflichten die zunehmenden Anforderungen hinsichtlich Patienteninformation und -aufklärung in den klinischen Alltag integriert werden können. Wir teilen dementsprechend den Hinweis der Verfasser, die Patienten über das klinikeigene Gesamtkonzept zur perioperativen Analgesie, den Ablauf, typische Risiken und Nebenwirkungen sowie Behandlungsalternativen zu informieren. Da sich gezeigt hat, dass ein gut informierter und in den Entscheidungsprozess integrierter Patient (shared decision making) später auch zufriedener mit

seiner Behandlung ist [13], sollten wir in Zukunft einer guten Kommunikation mit dem Patienten mehr Aufmerksamkeit widmen. Dies kann auch zur verbesserten Compliance des Patienten und gegebenenfalls Schadensminimierung beitragen, wenn der Fall „X“ eintritt [1].

Überwachung einer Metamizoltherapie und Blutbildkontrollen

Es bleibt jedem unbenommen, eine alternative klinikinterne Empfehlung auszuarbeiten und die Metamizoltherapie durch Blutbildkontrollen zu überwachen. Nur, wie sieht die von den Autoren zitierte „standardmäßige Überwachung“ aus? Wann soll diese stattfinden und bei längerer Therapie in welchen zeitlichen Abständen? Die Fachinformation gibt keine hilfreichen Informationen zu Zeitpunkt und Häufigkeit der Laborkontrolle („regelmäßige Blutbildkontrollen bei längerfristiger Therapie“). Dies steht im Gegensatz zu einigen anderen Arzneimitteln (z.B. Ticlopidin, Carbamazepin), bei denen in der Fachinformation genaue Angaben zur Überwachung der Laborwerte gemacht werden. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch, dass in der Schweizer Information zu Metamizol keine Blutbildkontrollen erwähnt werden, sondern dort auf die klinische Symptomatik fokussiert wird. In der Tat gibt es keine Evidenz für einen optimalen Zeitpunkt, zu dem eine durch Metamizol induzierte Blutbildveränderung sicher erfasst werden kann [14,15]. Weiterhin kann eine Agranulozytose auch erst nach Absetzen des Metamizols/nach Krankenhausentlassung des Patienten symptomatisch werden [2,11], oder es entwickelt sich nach zunächst unauffälligem Laborbefund eine Neutropenie erst einige Tage nach der Blutabnahme.

Häufigkeit einer Agranulozytose

Es ist korrekt, dass auch für andere perioperativ eingesetzte Analgetika, wie z.B. NSAR, ein Risiko für eine Agranulozytose beschrieben ist. Epidemiologische Daten zeigen jedoch ein höheres Risiko für Metamizol im Vergleich zu NSAR oder Paracetamol [16]. Bestätigt wird dies durch Daten aus dem Spontan-

meldesystem mit einer relevanten Zahl von Meldungen über Agranulozytosen im Zusammenhang mit Metamizol [15,17]. Insofern dienen die vorliegenden substanzspezifischen Empfehlungen für Metamizol dazu, ein im Alltag relevantes Risiko für die Patienten konkret zu senken.

Zu den von Gruß und Co-Autoren in ihrem Leserbrief angeführten Angaben zur Häufigkeit der metamizolinduzierten Agranulozytose in der Berliner Fall-Kontroll-Studie [18] möchten wir ergänzend darauf hinweisen, dass die jeweiligen Bezugsgrößen beachtet werden sollten: Huber und Mitarbeiter berechnen einen Agranulozytosefall/2 Mio. ausgegebene („dispensed“) definierte Metamizoltagesdosen (defined daily doses: 3 g Metamizol/Tag). In der Diskussion wird darauf hingewiesen, dass dies einer Agranulozytose pro 143.000 vierzehntägigen Behandlungszyklen entsprechen würde. Allerdings sind nur die in der Apotheke abgegebenen, jedoch nicht die tatsächlich eingenommenen Metamizoldosen Grundlage dieser Berechnung [18].

Interessenkonflikte

Die vorliegenden Empfehlungen wurden durch eine Expertengruppe mit Vertretern dreier medizinischer Fachgesellschaften sowie der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft erarbeitet und von den jeweiligen Präsidien diskutiert, modifiziert und konsentiert. Es handelt sich nicht um eine AWMF-Leitlinie, jedoch wurde auf die von der AWMF vorgegebenen Formulierungen für die Empfehlungsstärke (soll, sollte, kann) zurückgegriffen.

Ein Interessenkonflikt besteht immer dann, wenn ein Autor finanzielle oder persönliche Beziehungen zu Dritten hat, deren Interessen vom Beitragsinhalt positiv oder negativ betroffen sein könnten. Alle Mitwirkenden haben ihre potenziellen Interessenkonflikte offengelegt, u.a. wird auch eine Firma benannt, die Metamizol vermarktet, also nicht nur Firmen mit „Konkurrenzprodukten“. Einstimmig wurden hier keine sekundären Interessen gesehen, die das professionelle Urteilsvermögen hinsicht-

lich der Empfehlungen unangemessen beeinflussen könnten.

Abschließend soll noch einmal betont werden, dass die Autorengruppe mit diesen Empfehlungen das Ziel verfolgt, die Sicherheit und Akzeptanz einer Metamizolbehandlung zu verbessern. Vor dem Hintergrund der publizierten (meist vermeidbaren) Zwischenfälle und der daraus abgeleiteten medikolegalen Forderungen wäre ein „Weiter wie bisher“ nicht vertretbar.

Ulrike Stamer, Bern (Schweiz), **Stefan Wirz**, Bad Honnef, **Joachim Erlenwein**, Göttingen, **Winfried Meißner**, Jena, **Wolfgang Koppert**, Hannover, **Stephan Freys**, Bremen und **Thomas Stammschulte**, Berlin

Literatur

1. Köbberling J, Haffner S: Rechtssicherheit und Rechtspraxis bei der Risikoaufklärung vor Arzneimittelgabe. *Med Klin (München)* 2006;101(6):516–523
2. Köbberling J, von Alpen R: Metamizol und Agranulozytose – Aufklärungspflicht. *Rheinisches Ärzteblatt* 2017;5:28–29
3. Landesärztekammer Baden-Württemberg mit den Bezirksärztekammern (2006): Die Aufklärungs- und Informationspflichten des Arztes. www.aerztekammer-bw.de/10aerzte/40merkblaetter/10merkblaetter/aufklaerungspflicht.pdf (Zugriffsdatum: 01.10.2019)
4. Haschke M, Lichtie ME: Metamizol: Nutzen und Risiken im Vergleich zu Paracetamol und NSAR. *Swiss Medical Forum* 2017;17(48):1067–1073
5. 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
6. Lampl D, Likar R: Metamizol: Wirkmechanismen, Interaktionen und Agranulozytoserisiko. *Schmerz* 2014;28(6):584–590
7. Sittl R, Bäumler P, Stumvoll AM, Irnich D, Zwißler B: Überlegungen zum perioperativen Einsatz von Metamizol. *Anaesthesist* 2019;68(8):530–537
8. van Beek S, Koopman S, Stolker RJ, Klimek M: Postoperative administration of met-amizole for one single day:

A retrospective cohort study. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34(5):320–322

9. Reist L, Erlenwein J, Meissner W, Stammschulte T, Stuber 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
10. Gonnert FA, Meißner W: Kasuistik: Metamizolinduzierte Agranulozytose. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2018;53:388–394
11. Haen E, Höffler D, Stammschulte T: Tödliche Agranulozytose unter Novaminsulfon – aus Fehlern lernen. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2013;40:46–47
12. Zeiner E, Blaser LS, Tisljar K, Heim D, Taegtmeyer A: Fatale Agranulozytosis nach Metamizol-Reexposition. *Praxis (Bern)* 1994;104:151–154
13. Schwenkgenks M, Gerbershagen HJ, Taylor RS, Pogatzki-Zahn E, Komann M, et al: Cor-relates of satisfaction with pain treatment in the acute postoperative period: results from the international PAIN OUT registry. *Pain* 2014;155(7):1401–1411
14. 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
15. Stammschulte T, Ludwig WD, Muhlbauer B, Brönder E, Gundert-Remy U: Metamizole (dipyrone)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990–2012. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:1129–1138
16. Garbe E: Non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6:323–335
17. Hoffmann F, Bantel C, Jobski K: Agranulocytosis attributed to metamizole: an analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985–2017. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019 Aug 26. DOI: 10.1111/bcpt.13310. [Epub ahead of print]
18. Huber M, Andersohn F, Brönder 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.