

## Metamizol: Gefahr erkannt – Gefahr gebannt?

Nadia Baumgartner, Monika Lutters

**Metamizol war bis Anfang der 1970er Jahre weltweit als rezeptfreies, effektives und preiswertes Analgetikum mit antipyretischer und spasmolytischer Wirkung im Handel, bis durch gehäufte Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen die Sicherheit des Wirkstoffs neu beurteilt wurde. In vielen Ländern ist Metamizol heute aufgrund des Agranulocytose-Risikos nicht mehr zugelassen. In der Schweiz und im umliegenden Ausland hingegen erlebte das Pyrazolderivat in den letzten zehn Jahren eine Renaissance und wird trotz klarer Indikationsstellung und Warnungen wieder vermehrt eingesetzt. Doch wie sieht das Risiko-Nutzen-Profil dieses kontrovers diskutierten Wirkstoffs tatsächlich aus?**

Metamizol wurde vor rund 90 Jahren von der deutschen Pharmafirma Hoechst AG – heute Teil der Sanofi Aventis – erstmals synthetisiert und im Jahr 1922 unter dem Spezialitätennamen Novalgin® auf den Markt gebracht.

Metamizol besitzt eine gute analgetische und antipyretische Wirksamkeit und setzt sich durch einen zusätzlichen guten spasmolytischen Effekt von anderen Schmerzmitteln ab. Metamizol gehört, wie auch Paracetamol, zur Gruppe der nicht sauren antipyretischen Analgetika und besitzt in therapeutischen Dosen keine antiphlogistischen Eigenschaften, da sich der Wirkstoff im sauren Milieu nicht anreichert [1]. Metamizol wirkt nicht sedierend und besitzt keine atemdepressive oder obstipative Wirkung [2]. Der Wirkstoff hat nur einen geringen Effekt auf die Thrombocytenaggregation [3]. Trotz jahrelanger Anwendungserfahrung wurde der Wirkmechanismus von Metamizol bis heute nicht abschliessend geklärt [2].

### Agranulocytose

Der ausgezeichneten pharmakologischen Wirkung von Metamizol stehen die gefährlichen Blutbildschäden gegenüber, insbesondere die Agranulocytose. Unter Agranulocytose versteht man die schwerste Form einer Granulocytopenie, bei der es zu einer Verminderung der Granulocyten, einer Untergruppe der Leukozyten, auf unter 500 Zellen /  $\mu$ l Blut kommt [4]. Somit bricht das Abwehrsystem des Organismus zusammen, der Körper wird anfällig für Infektionen.

Symptome einer Agranulocytose sind namentlich grippeähnliche Zustände wie hohes Fieber, Schüttelfrost, Kopf- und Halsschmerzen sowie entzündliche Schleimhautläsionen [2].

In der Literatur [5, 6] werden zwei Typen von Agranulocytose unterschieden: einerseits «der zeit- und dosisunabhängige Typ I, welcher allergisch bedingt ist und mit einer selektiven Schädigung der Granulocyten einhergeht [5]» und andererseits «der zeit- und dosisabhängige Typ II, der zu variablen Blutbildveränderungen führt, die nicht auf die Granulocyten beschränkt sind [5]».

Ohne medikamentöse Intervention (Breitbandantibiotikum) entwickeln rund zwei Drittel der Agranulocytosepatienten eine Sepsis. Die Mortalität beträgt dabei rund 10% [7].

Seit der Einführung von rekombinant hergestellten koloniestimulierenden Granulocytenwachstumsfaktoren wie Filgrastim (Neupogen®) und Pegfilgrastim (Neulasta®) ist die Agranulocytose direkt behandelbar geworden [2]. Die Mortalität unter dieser Therapie beträgt heute noch rund 5% [7, 8].

Das Auftreten einer Agranulocytose unter Metamizolgabe ist sehr selten (<0,01%) [2], jedoch können Probleme ganz plötzlich auftreten, auch bei Personen, die das Medikament bereits einmal genommen und gut vertragen haben [9].

Metamizol wird normalerweise nur kurzzeitig appliziert. Studien haben gezeigt, dass das Risiko einer Agranulocytose mit steigender Einnahmedauer und Dosierung korreliert [5].

Klagt ein Patient unter Medikamenten wie Metamizol, Clozapin, Sulfonamiden oder Thyreostatika über die beschriebenen Beschwerden, soll das Medikament sofort abgesetzt werden und eine ärztliche Zuweisung erfolgen!

### Andere Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs)

Neben den hämatologischen Nebenwirkungen wie Agranulocytose (Häufigkeit <0,01%) und Leukopenie (Häufigkeit zwischen 0,01% und 0,1%) kann es unter Metamizolgabe auch zu anaphylaktischen oder anaphylaktoiden Reaktionen kommen. Bei oder nach intravenöser Gabe wurden einerseits lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, andererseits isolierte hypotensive Reaktionen mit kritischem Blutdruckabfall registriert. Gelegentlich können durch Metamizolgabe Exantheme entstehen, in sehr seltenen Fällen kann es zu gefährlichen Hautreaktionen wie Stevens-Johnson- oder Lyell-Syndrom kommen [2].

## Pharmakovigilanzdaten

Heutzutage wird Metamizol – trotz aller Warnungen – wieder vermehrt eingesetzt. Doch haben die Meldungen der UAWs in der Schweiz ebenfalls zugenommen? Antwort darauf geben die Pharmakovigilanz-Daten der Swissmedic. Seit dem Jahr 1997 erreichten die Swissmedic 189 Meldungen zu vermuteten UAWs im Zusammenhang mit dem Wirkstoff Metamizol. 2008 und 2009 gingen jährlich rund 30 Meldungen ein. Gemäss den Angaben von Swissmedic konnte in den letzten 10 Jahren trotz vermehrter Anwendung keine Zunahme von Agranulocytosefällen verzeichnet werden. Meist umfassen die getätigten Meldungen Hypersensitivitätsreaktionen. Diese Reaktionen treten häufig bei gleichzeitiger Applikation mehrerer Wirkstoffe auf, weshalb sich daraus keine Kausalität für Metamizol ermitteln lässt [10]. 2007 wurden zwei Fälle von Agranulocytose im Zusammenhang mit Metamizol registriert, im Jahr 2009 waren es deren drei [10]. Offen bleibt, wie gut das Pharmakovigilanzsystem für Metamizol in der Schweiz greift. Nicht immer werden alle entdeckten UAWs von den Medizinalpersonen auch gemeldet oder in kausalen Zusammenhang mit der Therapie gebracht.

## Vergleich mit anderen Analgetika

Das relative Risiko tödlicher Nebenwirkungen für Metamizol ist geringer als für andere Analgetika. Dies betrifft vor allem die gastrointestinalen UAWs. Metamizol besitzt eine deutlich bessere Magenverträglichkeit im Gegensatz zu den häufig verwendeten NSAR [11]. Andrade et. al. berechneten die Todesfälle pro 100 Millionen Anwender und 1 Woche Einnahme für den jeweiligen Wirkstoff und kamen zu folgenden Ergebnissen: Diclofenac: 529 Todesfälle, ASS: 185, Metamizol: 25, Paracetamol: 20. Werden Personen mit peptischem Ulkus in der Anamnese ausgeschlossen, ergeben sich analog noch folgende Zahlen: Diclofenac: 139 Todesfälle, ASS: 79, Metamizol: 5,5 und Paracetamol: 3,6 [11]. Da es aber nur wenige (und wenig brauchbare) direkte Vergleichsstudien mit anderen Analgetika gibt, bleibt das Sicherheitsprofil und der therapeutische Stellenwert von Metamizol ungenügend definiert.

## Zulassungsstatus in anderen Ländern und Alternativen

Metamizol wird von Millionen Menschen auf der ganzen Welt eingenommen. Dennoch wird die Dokumentation über das Risiko-/Nutzenverhältnis, die Sicherheit und über die Wirksamkeit von mehreren Seiten als «dürftig» beurteilt [9].

Aufgrund verschiedener Studienergebnisse wurde Metamizol von den Zulassungsbehörden einzelner Länder unterschiedlich bewertet.

In Schweden wurde Metamizol 1974 die Zulassung aufgrund landeseigener Erhebungen entzogen

[12, 13]. Der Hersteller sponserte daraufhin Mitte der 80er-Jahre die Bosten/IAAS-Studie [14], worauf der Wirkstoff 1995 als ungefährlich beurteilt und wieder zugelassen wurde. 1999 verlor der Wirkstoff endgültig seine Zulassung. Grund dafür war eine neue, unabhängige pharmakoepidemiologische Beurteilung des Agranulocytoserisikos im Land.

Polen nimmt in der Kontroverse um die Wirkstoff-sicherheit eine klare Sonderstellung ein. Metamizol unterliegt dort nicht der Rezeptpflicht und wird von der breiten Bevölkerung als beliebtes Schmerzmittel eingesetzt. Landeseigene Studien konnten kein erhöhtes Agranulocytoserisiko unter Metamizolgabe ermitteln.

In Deutschland steht Metamizol seit 1981 unter Rezeptpflicht. 1998 wurden 27 Millionen defined daily doses des Wirkstoffs (DDD), 2007 bereits 86 Millionen DDD verordnet [15].

In Österreich ist der Wirkstoff ebenfalls rezeptpflichtig. Nachdem im Frühling 2010 ein Patient nach Applikation von Novalgin® in einem österreichischen Spital verstirbt, zieht das Krankenhaus die Konsequenz und streicht den Wirkstoff von der Spitalliste [16, 17].

Vor allem im angelsächsischen Sprachraum ist der Wirkstoff schon seit geraumer Zeit verboten. Viele Länder, darunter die USA, Kanada und Grossbritannien kommen ohne den Wirkstoff aus. Dort kommen als Spasmolytika vor allem Butylscopolamin, Isosorbiddinitrat und Nitroglycerin in Kombination mit Opioiden zum Einsatz. Häufig wird auch Pethidin in Kombination mit Atropin verabreicht [18].

## Situation in der Schweiz

Bis 1991 war Metamizol in der Schweiz rezeptfrei erhältlich und zwar in 10er Packungen zu 500 mg. Seither steht der Wirkstoff unter Rezeptpflicht (Liste B). Kombinationspräparate sind nicht mehr erhältlich [2].

Metamizol ist oral, rektal sowie parenteral wirksam und liegt in verschiedenen galenischen Formen vor, was eine individuelle Dosierung und Applikationsweise erlaubt [2]. Metamizol ist bereits für Säuglinge (ab 3 Monaten) zugelassen und verfügt über genaue pädiatrische Dosierungsempfehlungen [2, 19].

Gemäss Arzneimittelkompendium der Schweiz 2010 ist Metamizol (Novalgin®) zugelassen für «starke Schmerzen und hohes Fieber, welche auf andere Massnahmen nicht ansprechen [2]» und ist somit nicht Mittel erster Wahl. Es sollte nur Einsatz finden, wenn andere Massnahmen nicht greifen oder eine Kontraindikation für diese besteht.

Die in den 1980er- und 1990er-Jahren angeordneten Indikationsbeschränkungen für Metamizol gelten nach wie vor und wurden zwischenzeitlich nicht gelockert.

Trotz dieser Einschränkungen wird Metamizol wieder vermehrt peri- und postoperativ eingesetzt. Die Erfahrung und alltägliche Arbeit in der Offizin zeigen, dass Metamizol vor allem auf Spitalaustrittsre-

zepten gerne und grosszügig zur Schmerzbehandlung verschrieben wird. Dies belegen auch die Verschreibungszahlen des Kantonsspitals Baden (KSB). Im Jahr 2009 wurden im KSB 42 246 DDD Metamizol (oral, rektal und parenteral) verabreicht [20]. In Bezug auf die Pflegetage pro Jahr (126 328) bedeutet dies, dass jeder dritte Patient Metamizol erhielt [20].

### Fazit und Praxisempfehlung

Trotz guter Wirksamkeit kann die Nutzen-Schaden-Bilanz von Metamizol aufgrund mangelnder Studienlage und schlechter Vergleichbarkeit der einzelnen Studien untereinander nicht abschliessend bewertet werden. Alternativen sind vorhanden und viele Länder kommen ohne den Wirkstoff aus.

In der Praxis sollte darauf geachtet werden, den Wirkstoff nur kurzfristig anzuwenden und die Applikation nach Spitalaustritt möglichst schnell zu stoppen. Bei einer Dauertherapie aufgrund resistenter Schmerzen oder Unverträglichkeit anderer Substanzen sollten regelmässig Blutbildkontrollen durchgeführt und der Patient über die Risiken und Symptome einer Agranulocytose aufgeklärt werden.

Metamizol umfasst ein breites Anwendungsgebiet und wird erfolgreich eingesetzt. Eine sorgfältige Nutzen-/Risikobewertung und kritische Indikationsstellung sollen dazu beitragen, dass der Wirkstoff uns auch in Zukunft als Mittel erhalten bleibt, wenn andere Massnahmen nicht mehr oder unzureichend greifen. ■

### Literaturverzeichnis

- [1] Lüllmann, Heinz; Mohr, Klaus: Pharmakologie und Toxikologie Arzneimittelwirkungen verstehen – Medikamente gezielt einsetzen. Thieme Verlag, Stuttgart, 2003.
- [2] Arzneimittel-Kompendium der Schweiz 2010
- [3] <http://www.lumrix.de/medizin/schmerztherapie/metamizol.html>
- [4] <http://flexikon.doccheck.com/Agranulozytose>
- [5] <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=1635>
- [6] Verspohl, E.J., Analgetika mit antipyretischer und antiphlogistischer Wirkungskomponente. Arzneimittelneben- und -wechselwirkungen. Ammon, H.P.T., 4. Auflage, WVG: Stuttgart 2001, S. 420–424
- [7] Andres, E., Maloisel, F., Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr. Opin. in Hematology*, 15 (2008) 15–21.
- [8] <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=29407>
- [9] *pharma-kritik*, Jahrgang 30 Nr. 11/2008
- [10] *Ars Medici* 7/10 Metamizol – des Teufels oder nützlich? ([http://www.sprechzimmer.ch/tellmed/Fachliteratur/ArsMedici/Ars\\_Medici\\_Nr\\_7\\_2010.php](http://www.sprechzimmer.ch/tellmed/Fachliteratur/ArsMedici/Ars_Medici_Nr_7_2010.php))
- [11] Andrade, S.E., Martinez, C., Walker, A.M., Comparative safety evaluation of ninnarcotic analgesics. *J. Clin. Epidemiol.* 51 (1998) 1357–1365
- [12] <http://www.der-arzneimittelbrief.de/Jahrgang2003/Ausgabe01Seite06b.htm>
- [13] [http://www.arznei-telegramm.de/zeit/0304\\_a.php3](http://www.arznei-telegramm.de/zeit/0304_a.php3)
- [14] The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study: *JAMA* 1986, 256, 1749
- [15] <http://www.aerzteblatt-studieren.de/doc.asp?docid=110842>
- [16] <http://salzburg.orf.at/stories/434832/>
- [17] <http://oesterreich.orf.at/salzburg/stories/434122/>
- [18] <http://www2.i-med.ac.at/pharmakologie/info/info11-4.html#metamizol>
- [19] Kinderspital Zürich – Eleonorenstiftung, Pharmazeutischer Dienst. Dosierungen. 4. Auflage 2009. S. 171–172.
- [20] Interne Erhebung des Kantonsspitals Baden (KSB).

### Korrespondenzadresse

Nadia Baumgartner, Apothekerin  
E-Mail: [baumgartner.nadia@gmail.com](mailto:baumgartner.nadia@gmail.com)