

Fallberichte Metamizol-assoziiierter Agranulozytosen: AMTS-Aspekte

Ursula Köberle¹, Stanislava Dicheva-Radev¹, Ursula Gundert-Remy^{2,3}, Heike Rittner^{2,4}

¹ Bundesärztekammer, Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik, Berlin; ursula.koeberle@baek.de

² Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin

³ Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

⁴ Zentrum für interdisziplinäre Schmerzmedizin Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Würzburg



Hintergrund

Der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) werden regelmäßig Fallberichte von Agranulozytosen unter Metamizol (Synonym: Novaminsulfon) gemeldet. Das Risiko ist gut bekannt und mit einem Fall pro einer Million Patientenjahre sehr selten (1). Allerdings wird die Letalität arzneimittelinduzierter Agranulozytosen auf etwa 5 % geschätzt (2). Kürzlich bewertete der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) erneut das Risiko und empfahl, die Produktinformationen anzupassen, um die Sensibilität für diese Nebenwirkung bei Betroffenen und Angehörigen der Gesundheitsberufe zu erhöhen und die frühzeitige Diagnose zu erleichtern (3).

Metamizol-assoziierte Agranulozytosen werden sich nicht gänzlich vermeiden lassen. Durch Beachtung Arzneimitteltherapiesicherheits- (AMTS-) relevanter Aspekte wie der zugelassenen Anwendungsgebiete, der Vermeidung von hämatotoxischer Komedikation (am Beispiel Methotrexat [MTX]) und der frühzeitigen Diagnose einer Agranulozytose könnten jedoch die Häufigkeit dieser Nebenwirkung verringert bzw. deren Schwere vermindert werden.

Fragestellung

Fallberichte Metamizol-assoziiierter Agranulozytosen wurden im Hinblick auf AMTS-relevante Aspekte analysiert, um zu untersuchen, ob die Anwendung von Metamizol sicherer gestaltet werden kann.

Methoden

Eingeschlossen wurden Spontanmeldungen aus Deutschland, die der AkdÄ im Zeitraum zwischen 1. August 2014 und 31. Juli 2024 gemeldet wurden, und bei denen als verdächtiges oder interagierendes Arzneimittel Metamizol genannt und als Reaktion Agranulozytose in der AkdÄ-Datenbank codiert wurde (MedDRA-PT-Term). Es wurde geprüft, ob die Anwendung in einer zugelassenen Indikation erfolgte, ob die Diagnose verzögert gestellt wurde (typische Symptome seit mindestens drei Tagen; Arztkontakt im Vorfeld ohne Diagnosestellung), ob eine Komedikation mit MTX bestand, ob Metamizol eigenständig (ohne ärztliche Verordnung) angewendet wurde und ob eine Re-Exposition nach stattgehabter Agranulozytose erfolgte. Es wurde ein konservativer Ansatz verfolgt: Nur wenn die Anwendung eindeutig außerhalb der zugelassenen Anwendungsgebiete erfolgte bzw. wenn eindeutig eine verzögerte Diagnosestellung, eine Komedikation mit MTX, eine eigenständige Anwendung oder eine Re-Exposition nach stattgehabter Agranulozytose beschrieben waren, wurden die Fälle so bewertet. Alle Berichte von Agranulozytosen wurden per definitionem als schwerwiegend klassifiziert.

Ergebnisse

In den vergangenen zehn Jahren gingen insgesamt etwa 36.600 Spontanmeldungen bei der AkdÄ ein. Davon betrafen 473 Metamizol (Männer: n = 190 [40,2 %], Frauen: n = 280 [59,2 %], Geschlecht unbekannt: n = 3 [0,6 %]). Das mittlere Alter betrug 53,3 Jahre (Männer: 45,8; Frauen: 49,0; Geschlecht unbekannt: 60,0). Als schwerwiegend wurden 384 (81,2 %) der Fälle bewertet.

In 196 Fällen wurde Agranulozytose als Reaktion codiert (Männer: n = 80 [40,8 %], Frauen: n = 116 [59,2 %]). Die Betroffenen waren drei bis 95 Jahre alt, das mittlere Alter lag bei 48,7 Jahren (Männer: 47,2 Jahre; Frauen: 49,0 Jahre).

Tabelle 1: Übersicht über Spontanmeldungen zu Metamizol

Fallmeldungen zu Metamizol insgesamt (n = 473)			Metamizol-assoziierte Agranulozytosen (n = 196)		
Geschlecht	n	mittleres Alter	Geschlecht	n	mittleres Alter
männlich	n = 190 (40,2 %)	45,8 Jahre	männlich	80 (40,8 %)	47,2 Jahre
weiblich	n = 280 (59,2 %)	49,0 Jahre	weiblich	116 (59,2 %)	49,0 Jahre
unbekannt	n = 3 (0,6 %)	60,0 Jahre	unbekannt	0	

In 123 Fällen (62,8 %) erfolgte die Anwendung innerhalb und in 59 Fällen (30,1 %) außerhalb der zugelassenen Indikationen. In 14 Fällen (7,1 %) war die Zuordnung nicht eindeutig. Es ist zu beachten, dass in den vorliegenden Daten nicht geprüft werden konnte, ob Metamizol ggf. als Mittel der letzten Wahl angewendet wurde. Eine verzögerte Diagnosestellung war 29 der Berichte (14,8 %) zu entnehmen. In sieben Fällen (3,6 %) wurde gleichzeitig MTX angewendet. 14 Personen (7,1 %) wendeten Metamizol eigenständig an. In 11 Fällen (5,6 %) war bereits bei einer früheren Exposition eine Agranulozytose aufgetreten (Tabelle 2). 86 Fälle (43,9 %) wurden in mindestens einem AMTS-Aspekt als ungünstig bewertet.

Abbildung 1 gibt die Anwendungsgebiete wieder, in denen Metamizol angewendet wurde, gruppiert nach Kategorien gemäß der Fachinformation (4). Am häufigsten erfolgte die Anwendung nach einer Operation oder einem Trauma (n = 72; 36,7 %). 44 Fälle (22,4 %) wurden der Kategorie "sonstige starke Schmerzen" zugeordnet. Bei Tumorschmerzen, Kolik oder hohem Fieber wurde Metamizol in sieben Fällen (3,6 %) angewendet. Eine Off-label-Anwendung (n = 59; 30,1 %) erfolgte z. B. bei Kopf- oder Rückenschmerzen, Menstruationsbeschwerden, grippalen Infekten oder "bei Bedarf".

Tabelle 2: Umsetzung von AMTS-Aspekten bei Anwendung von Metamizol

AMTS-Aspekt	Umsetzung
Zugelassene Indikation	ja/uneindeutig: 137 (69,9 %) nein: 59 (30,1 %)
Verzögerte Diagnosestellung	ja: 29 (14,8 %) nein/keine Angabe: 167 (85,2 %)
Komedikation mit Methotrexat	ja: 7 (3,6 %) nein/keine Angabe: 189 (96,4 %)
Eigenständige Anwendung	ja: 14 (7,1 %) nein/keine Angabe: 182 (92,9 %)
Re-Exposition	ja: 11 (5,6 %) nein/keine Angabe: 185 (94,4 %)

Grün = günstig im Sinne einer sicheren Anwendung; rot = kann mit erhöhtem Risiko einhergehen. Meldungen, denen keine klaren Angaben zu entnehmen waren, wurden – einem konservativen Ansatz folgend – der „günstigen“ Kategorie zugeordnet.

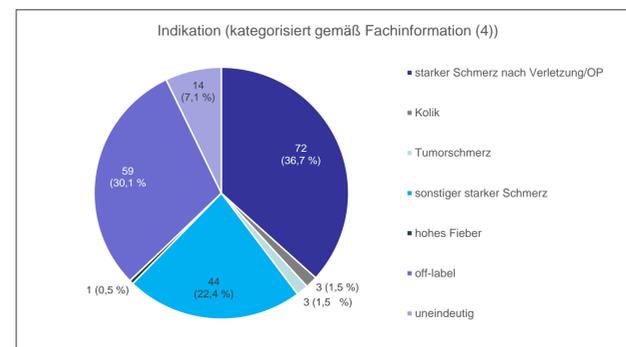


Abbildung 1: Indikationen, kategorisiert gemäß Fachinformation (4)

Insgesamt verliefen 31 Fälle (15,8 %) tödlich. Von 161 Fällen ohne verzögerte Diagnosestellung und ohne Komedikation mit Methotrexat verliefen 19 (11,8 %) tödlich. Bei verzögerter Diagnosestellung (n = 29) verliefen neun Fälle tödlich (31,0 %). Unter Komedikation mit Methotrexat verliefen vier von sieben Fällen tödlich (57,1 %). Bei einer Person mit Komedikation mit Methotrexat wurde auch die Diagnose verzögert gestellt (Abbildung 2).

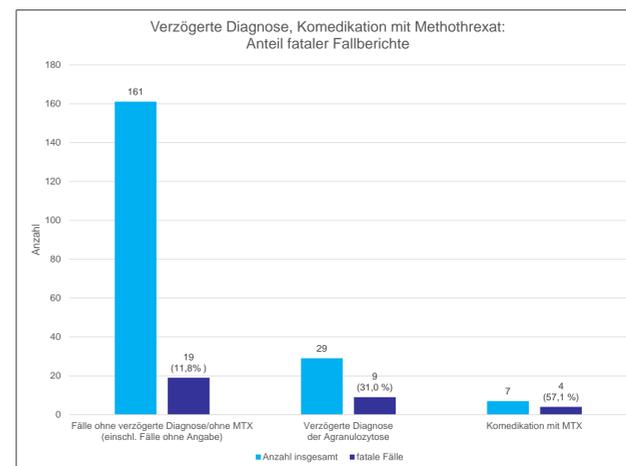


Abbildung 2: Anteil fatal verlaufender Fallberichte bei verzögerter Diagnose der Agranulozytose und Komedikation mit Methotrexat (MTX)

Diskussion

In knapp der Hälfte der Fallmeldungen Metamizol-assoziiierter Agranulozytosen wurde mindestens ein AMTS-relevanter Aspekt nicht optimal beachtet. Am häufigsten waren die Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikationen und die verzögerte Diagnose einer Agranulozytose. Durch Beachtung der zugelassenen Anwendungsgebiete kann die Zahl der Exponierten und somit die Zahl der Agranulozytosefälle verringert werden. Angesichts der niedrigen Fallzahlen wurde nicht statistisch geprüft, ob bzw. welche AMTS-Aspekte Einfluss auf die Letalität Metamizol-assoziiierter Agranulozytosen haben. Numerisch ist jedoch die verzögerte Diagnose mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert. Die numerisch höhere Letalität bei gleichzeitiger Anwendung von Metamizol und MTX spiegelt sich in einem entsprechenden Warnhinweis in der Fachinformation wider (4). In einigen Fällen wurde explizit erwähnt, dass die Betroffenen eigenständig Metamizol angewendet haben. Ohne (neuerliche) Aufklärung könnten Betroffene typische Symptome einer Agranulozytose selbst nicht zeitnah erkennen. Auch die Re-Exposition mit Metamizol nach früherer Metamizol-induzierter Agranulozytose (Kontraindikation gemäß Fachinformation (4)) war mit etwa fünf Prozent der Fälle nicht selten.

Schlussfolgerung

Es gibt verschiedene Ansatzpunkte, wie die Anwendung von Metamizol in Hinblick auf Agranulozytosen sicherer gestaltet werden kann. Es sei daran erinnert, dass z. B. banale Kopf-, Bauch- oder Rückenschmerzen kein zugelassenes Anwendungsgebiet darstellen, und die Risiken von Metamizol in diesen Indikationen höher als der Nutzen sein können. Patientinnen und Patienten müssen über das Agranulozytoserisiko und typische Symptome (wie Fieber, Halsschmerzen, Schleimhautläsionen) aufgeklärt werden. Ärztinnen und Ärzte müssen die Symptome (erkennen und ggf. umgehend ein Differenzialblutbild bestimmen. Eine eigenständige Anwendung (ohne Aufklärung) sollte unterbleiben. Nach stattgehabter Metamizol-induzierter Agranulozytose muss Metamizol lebenslang gemieden werden.