

Ist die Zeit gekommen, Metamizol zurückhaltender zu verschreiben ?

V. Jordan-von Gunten, M. Goodyer, M. Jordan, S. Emonet, Zentralinstitut der Spitäler, Spital Wallis, Sitten

Fakten zu Metamizol

Metamizol (Novalgine®, Minalgin® und Generika) ist ein potentes Analgetikum und Antipyretikum mit spasmolytischen Eigenschaften. Der Wirkmechanismus ist nicht vollständig geklärt. Gewisse Quellen zählen Metamizol zu den NSAR, obwohl der entzündungshemmende Effekt nicht klar belegt ist. Metamizol bewirkt eine nicht selektive Hemmung der COX-1, COX-2 und COX-3. Gemäss Fachinformation ist Metamizol indiziert zur Behandlung «starker Schmerzen, welche auf andere Massnahmen nicht ansprechen». Es handelt sich demnach nicht um ein Analgetikum der ersten Wahl.

Das Auftreten von Agranulozytosen unter Metamizol führte dazu, dass es bereits Anfang der 1970er Jahre in Kanada, den USA, Grossbritannien, Australien und später auch in europäischen Ländern wie Frankreich, Norwegen und Schweden ausser Handel genommen wurde.

Die höchste Inzidenz für eine Agranulozytose liegt in den ersten 10 Tagen der Behandlung. Sie ist nicht dosisabhängig, scheint aber mit zunehmender Behandlungsdauer anzusteigen. Ein immunologischer Mechanismus ist wahrscheinlich, ohne dass bislang ein prädisponierender genetischer Faktor identifiziert werden konnte. Der Schweregrad dieser seltenen Nebenwirkung kann variieren, die Mortalität bei Patienten mit schwerer Agranulozytose (Neutrophile nahe 0 im Differentialblutbild) liegt jedoch bei 5-7%. Die Behandlung erfordert das sofortige Absetzen des Medikaments und die Verabreichung von Granulozyten-Wachstumsfaktoren. Die Dauer bis zur Normalisierung beträgt 7 bis 10 Tage.

Kürzlich wurde von Swissmedic eine DHCP-Warnung herausgegeben, informierend, dass unter Metamizol Fälle von medikamenteninduzierter Hepatitis aufgetreten sind. Die meisten Patienten erholten sich nach dem Absetzen von Metamizol. In seltenen Fällen war jedoch eine Lebertransplantation erforderlich. Es ist wichtig, die Patienten über die Symptome einer Hepatitis zu informieren: insbesondere Ikterus, epi-gastrische Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Abgeschlagenheit oder Müdigkeit.

Bedeutung im Wallis

Im Spital Wallis sind im Jahr 2023 zwei Fälle nachgewiesener Agranulozytosen, eine Neutropenie und eine vermutete Neutropenie, die alle mit der Einnahme von Metamizol einher gingen, der Swissmedic gemeldet worden. In unten stehender Tabelle finden sich Informationen betreffend des Auftretens dieser Nebenwirkung, der Symptome und deren Zuordenbarkeit gemäss der internationalen Klassifikation der WHO.

Dieser kleine Ausschnitt an Fälle zeigt, dass schwere Agranulozytosen bei jungen Patientinnen lebensbedrohlich sein können, wobei das Auftreten einer Neutropenie auch ältere Patienten betrifft. Die Agranulozytose kann sehr rasch nach Behandlungsbeginn oder erst im Verlauf bei Einnahme über mehrere Monate auftreten. Im Spital Wallis ist die elektronische Verschreibung mit der Software PharmaClass® verknüpft. Diese erkennt die Patienten mit einem Risiko für Arzneimittelprobleme, wie in diesem Fall: Patienten, unter Metamizol und einer Leukozytenzahl von < 3,0 G/L oder einer totalen Neutrophilenzahl von < 1,5 G/L. Bei Patienten mit ambulant verschriebenem Metamizol, die aufgrund einer Agranulozytose ins Spital eingeliefert werden, ist diese hingegen schwieriger zuordenbar. Die Problematik wird eher unterschätzt.

Zusammenfassend

Diese Fälle zeigen, dass die Problematik in unserer Bevölkerung sehr präsent ist und wahrscheinlich unterschätzt wird. Sie werfen die Frage nach Nutzen/Risiko des Einsatzes von Metamizol auf, besonders wenn andere Wirkstoffe möglich sind (Paracetamol als Antipyretikum oder ein NSAR wenn nicht kontraindiziert). Metamizol sollte wieder als Analgetikum letzter Wahl eingesetzt werden. Wenn es in bestimmten Situationen verschrieben wird, sollte dies so kurz als möglich geschehen und der Patient darüber informiert werden, dass er bei den ersten Anzeichen einer Agranulozytose (entzündliche Läsionen der oropharyngealen, anorektalen oder genitalen Schleimhäute, Halsschmerzen, Fieber) sofort seinen Arzt aufsuchen muss.

Das Schmerzmittel Metamizol sollte aufgrund seiner Hämatotoxizität, welche bereits ab dem zweiten Tag auftreten kann, nur als Mittel der letzten Wahl eingesetzt werden.

Literatur

- [1] Cascorbi I. The Uncertainties of Metamizole Use. Clin Pharmacol Ther. 2021 Jun;109(6):1373-1375. Doi: 10.1002/cpt.2258. PMID: 34038591.
- [2] Swissmedic, [DHPC – Métamizole \(swissmedic.ch\)](#), publié le 17.02.2021
- [3] E. Benoit. [Pharmacie des Hôpitaux du Nord vaudois - Revue de littérature sur le bon usage du metamizole \(Novalgine\) \(phnvh.ch\)](#), Dec. 2023

Alter, Geschlecht	Problem / Schweregrad	Identifikation	Einführung von Metamizol	Zuordenbarkeit gem. Swissmedic
Frau 20-jährig	Wiederholte Metamizol-Einnahme wegen Kopfschmerzen. Auftreten von Fieber, Stomatitis, Läsionen an Fingern, C.difficile Infektion. Leukozyten 1,0 G/L, Neutrophile 0,0 G/L. Stopp Metamizol, Antibiotika und GSF. Dauer der nachgewiesenen Agranulozytose = 7 Tage, dann Überweisung ins Universitätsspital.	Infektiologie Konsil	Vor Spitaleintritt	Möglich Chronologie vorhanden, Nebenwirkung beschrieben
Frau 78-jährig	Metamizol 500 mg 3x/Tag angesetzt am 13.03 wegen multiplen Frakturen; Leukozyten 5G/L am 13.03., Fall auf 2.9G/L am 16.03. Ohne Symptomatik. Stopp Metamizol nach 9 Dosen und Anstieg der Leukozyten auf 4.2 G/L am 19.03. Vd. auf Neutropenie (unbestätigt, da ohne Differenzialblutbild).	Alarm PharmaClass	Während Hospitalisation im Spital Wallis	Wahrscheinlich Chronologie sehr passend, Unerwünschte Wirkung gut beschrieben
Frau 22-jährig	Akut auftretende Abdominalschmerzen ohne weitere Beschwerden (kein Fieber, Nausea oder Erbrechen). Appendektomie. Metamizol IV 1000mg 4 x /Tag vom 23.11 bis 24.11.2023. Leukozyten bei 3.5 G/L und totale Neutrophilenzahl 1.2 G/L am 24.11. = Neutropenie . Stopp Metamizol nach 5 Dosen; Anstieg der Leukozyten auf 7.2 G/L 2 Tage später. Ohne beschriebene Symptomatik.	Alarm PharmaClass	Während Hospitalisation im Spital Wallis	Möglich Zeitlicher Zusammenhang kompatibel, Pharmakovigilanz-Daten, Andere Ursache nicht ausschliessbar
Frau 26-jährig	Hospitalisierung aufgrund einer Infektion unbekannter Ursache bei einer Patientin die Metamizol wegen einer Cholangitis eingenommen hat; 10 Tage später erfolgte eine Wiederaufnahme der Behandlung aufgrund einer Angina. Bei Eintritt: Leukozytenzahl von 1.5 G/L; Neutrophile total 0.0 G/L. Stopp Metamizol, Antibiotika und Filgrastim; nachgewiesene Agranulozytose ; Normalisierung nach 2 Tagen (Leukozyten 7.0 G/L, Neutrophile total 3.3 G/L)	Visite Apotheke	Vor Spitaleintritt	Wahrscheinlich Zeitlicher Zusammenhang passt, Nebenwirkung bekannt, Dechallenge positiv

Patienten, die Metamizol ambulant erhalten, sollten über die Risiken und die ersten Anzeichen einer Toxizität informiert werden.

Kontaktpersonen

Dr. Vera Jordan-von Gunten vera.vongunten@hopitalvs.ch
Dr. Matthew Goodyer matthew.goodyer@hopitalvs.ch
Dr. Stéphane Emonet stephane.emonet@hopitalvs.ch