



Fortbildungsveranstaltung der AkdÄ in Dortmund

7. März 2018

## **Fallbeispiele zu Nebenwirkungen und Medikationsfehlern aus dem Spontanmeldesystem**

Dr. med. Thomas Stammschulte



## Interessenkonflikte

- Referent für Pharmakovigilanz bei der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
- Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, International Society of Pharmacovigilance (ISoP)
- Tätigkeit in der Testberatung bei der Berliner Aidshilfe e.V. und Pluspunkt Berlin

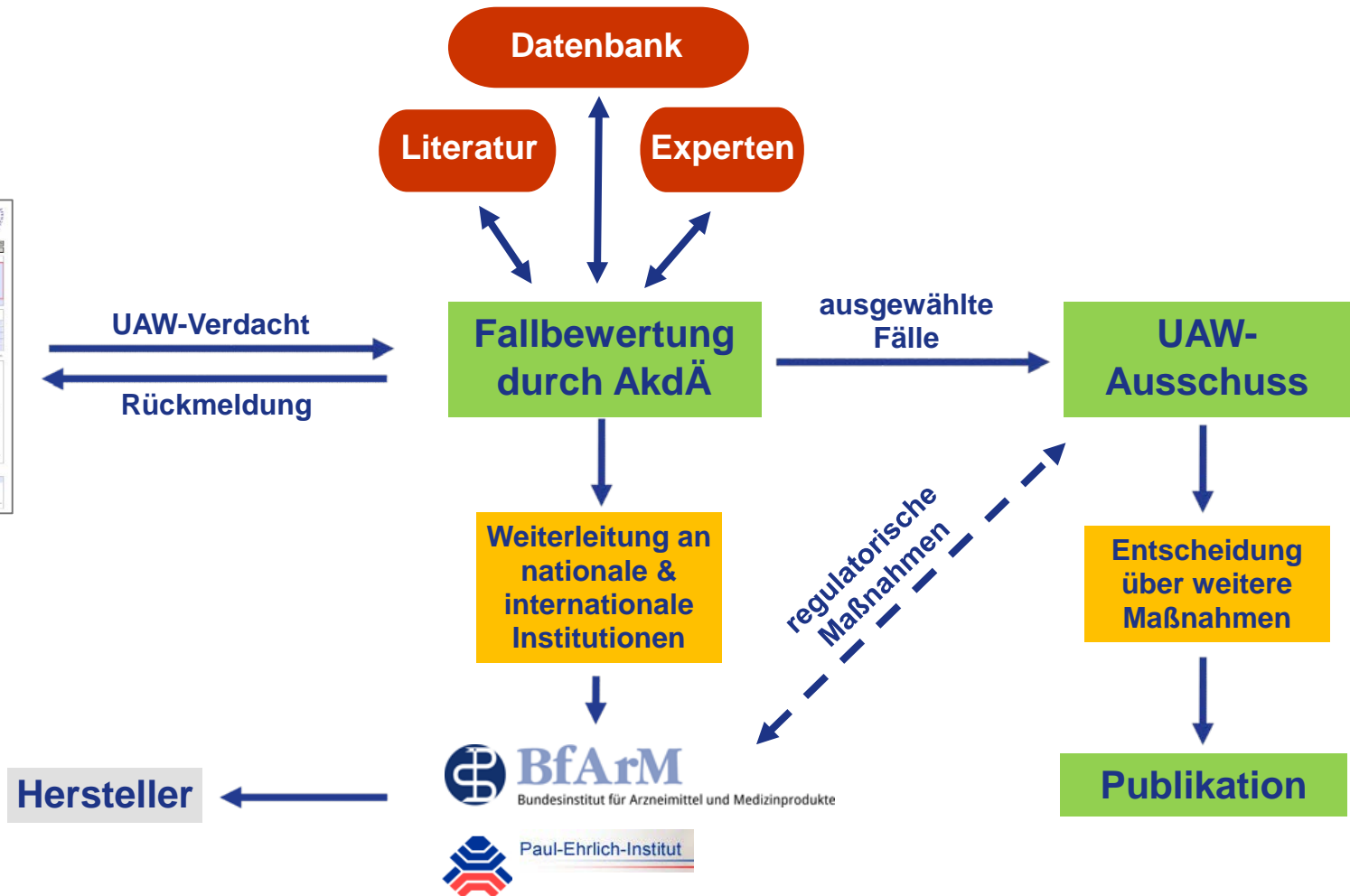


## Inhalt

- Was geschieht mit Nebenwirkungsberichten an die AkdÄ?
- Denosumab: Rebound nach Absetzen
- Übersicht über Nebenwirkungsmeldungen an die AkdÄ 2017
- Direkte orale Antikoagulanzen (DOAKs)
- Metamizol: Agranulozytose / Interaktion mit ASS
- Marktrücknahme von Flupirtin
- Welche Nebenwirkungen sollten gemeldet werden?

# Was geschieht mit Nebenwirkungsberichten an die AkdÄ?

Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen



BUNDESÄRZTEKAMMER

Mitteilungen

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

„Aus der UAW-Datenbank“

## Multiple Wirbelkörperfrakturen nach Absetzen von Denosumab (Prolia®)

### Indikation von Denosumab und Verordnungszahlen in Deutschland

Denosumab ist ein monoklonaler Antikörper, der an das membrangebundene Zytokin RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B Ligand) auf der Osteoblastenoberfläche und auch an frei zirkulierendes RANKL bindet. Hierdurch wird die Bindung von RANKL an seinen eigentlichen Rezeptor RANK auf Osteoklasten und deren Vorläuferzellen verhindert (1). Durch die Bindung von RANKL an RANK wird physiologischerweise die Bildung, die Funktion und das Überleben von Osteoklasten stimuliert. Denosumab führt durch die Inhibition dieser Bindung zu einer Verminderung der Knochenresorption im kortikalen und im trabekulären Knochen.

Denosumab ist in einer niedrigeren Dosierung (Prolia®, 60 mg einmal alle sechs Monate subkutan) zugelassen zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko sowie zur Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom und erhöhtem Frakturrisiko (2). In einer höheren Dosierung (Xgeva®, 120 mg einmal alle vier Wochen subkutan) ist es indiziert zur Prävention von skelettbezogenen Komplikationen (wie zum Beispiel pathologischen Frakturen) bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren (3). Während die Verordnungen von Bisphosphonaten zur Osteoporesebe-

handlung in den letzten Jahren leicht rückläufig waren, war für Denosumab im Jahr 2015 ein deutlicher Anstieg um etwa 20 % auf 37,9 Mio. Tagesdosen zu verzeichnen (4).

Der AkdÄ wurde der Fall einer 62-jährigen Patientin berichtet, die von 2014 bis 2016 wegen postmenopausaler Osteoporose mit Denosumab behandelt wurde. Warum die Behandlung nach zwei Jahren abgebrochen wurde, ist nicht bekannt. Etwa ein Jahr nach der letzten Injektion von Denosumab wurde sie wegen starker Rückenschmerzen, die auf eine ambulante analgetische Behandlung nur unzureichend angesprochen hatten, stationär aufgenommen. Die daraufhin durchgeführte Bildgebung zeigte mehrere neu hinzugekommene Sinterungsfrakturen der Brust- und Lendenwirbelsäule. Die knochenspezifische alkalische Phosphatase sowie die Tartrat-resistente Saure Phosphatase (TRAP 5b) als Marker für Knochenumbau waren deutlich erhöht. Eine umfangreiche Umgebungsdiagnostik ergab keine Hinweise auf eine sekundäre Osteoporose durch ein Tumorleiden, ein Plasmozytom oder einen Hyperparathyreoidismus. Der 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D3-Spiegel war mit 19 ng/l leicht erniedrigt (Normwert 25–86,5 ng/l). Therapeutisch wurde die Substitution von Kalzium und Vitamin D3 eingeleitet und eine antiresorptive Medikation mit Zoledronsäure begonnen. Zusätzlich zu einer analgetischen Behandlung wurde eine Rückenorthese angepasst. Die meldenden Ärzte führen die multiplen Wirbelkörperfrakturen auf einen Rebound-Effekt nach Absetzen von Denosumab zurück.

### Auftreten von Frakturen nach Absetzen von Denosumab

Der schnelle Knochendichteverlust auf prätherapeutische Werte nach Absetzen von Denosumab sowie anderen „Nicht-Bisphosphonat-Antiosteoporotika“ wie Teriparatid ist seit vielen Jahren bekannt, wurde jedoch bislang in Produktinformationen oder Verordnungshinweisen nur unzureichend adressiert

## **Prolia® (Denosumab) – Risiko multipler Wirbelfrakturen (MWF) im Zusammenhang mit Knochenmineralverlust nach Absetzen von Prolia®**

### **Zusammenfassung**

- **Multiple Wirbelfrakturen (MWF) nach dem Absetzen von Prolia® bei Patienten mit Osteoporose sind in klinischen Studien und nach Marktzulassung gemeldet worden.**
- **Die MWF stehen meist im Zusammenhang mit Knochenmineralverlust, der nach dem Absetzen einer Behandlung mit Prolia® stattfindet, vor allem bei Patienten mit Wirbelfraktur in der Vorgeschichte.**
- **Den pharmakologischen Eigenschaften von Prolia® entsprechend sind die Auswirkungen auf die Knochendichte (KD) und den Knochenumbau nach dem Absetzen der Behandlung nämlich rückläufig. In klinischen Prüfungen ging die KD nach Absetzen von Prolia® wieder auf die vor der Behandlung gemessenen Werte zurück, bei manchen Patienten sank sie allerdings unter den Ausgangswert vor Beginn der Prolia®-Behandlung ab.**
- **Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms für Prolia® wurde die Häufigkeit von MWF nach dem Absetzen des Präparats als „gelegentlich“ (unter 1 %) eingeschätzt. Bei Studienteilnehmern mit MWF nach dem Absetzen von Prolia® in Phase-3-Zulassungs-Frakturstudien betrug die mittlere Dauer der vorgängigen Prolia®-Behandlung 4,5 Jahre (Spanne: 1,5 bis 9,6 Jahre) und die Latenzzeit bis zum Eintreten der MWF nach dem Absetzen von Prolia® betrug 9,6 Monate (Spanne: 0,2 bis 35,9 Monate).**

# Informationsbrief für Ärzte zu Denosumab (Schweiz)

## Dezember 2016

### Massnahmen und Anweisungen/Empfehlungen für Fachpersonen

- Empfehlen Sie Ihren Patienten, die Therapie mit Prolia<sup>®</sup> nicht ohne ärztlichen Rat zu unterbrechen.
- Bevor Sie Prolia<sup>®</sup> absetzen, sollten Sie das individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis vor dem Hintergrund der oben präsentierten Daten beurteilen.
- Wenn Sie beschliessen, Prolia<sup>®</sup> abzusetzen, sollten Sie eine sorgfältige Nachkontrolle der betreffenden Patienten durchführen.
- Es gibt begrenzte Daten aus klinischen Studien, denen zufolge Knochenmineralverlust nach Umstellung von Prolia<sup>®</sup> auf eine andere antiresorptive Therapie (z. B. Bisphosphonate) reduziert werden konnte. Es gibt jedoch Berichte über Patienten, die nicht ausreichend auf Bisphosphonate ansprechen. Momentan liegen nur ungenügende Daten vor, um konkretere Empfehlungen zum Vorgehen nach Absetzen von Prolia<sup>®</sup> geben zu können.



## Absetzen von Denosumab: vorläufiges Fazit und Empfehlung

- nach Absetzen von Denosumab Knochendichteverlust möglich, in einigen Fällen mit Frakturen
- unklar: fällt Knochendichte auf Ausgangssituation zurück oder überschießende Gegenreaktion mit vermehrtem Abbau?
- Knochendichte im Verlauf überprüfen, evtl. anschließende Behandlung mit Bisphosphonaten
- Mittel der Wahl zur antiresorptiven Therapie bei Osteoporose: orale Bisphosphonate (z. B. Alendronsäure)
- bei Behandlung mit Denosumab derzeit unklare Situation bei Absetzen berücksichtigen und Patienten aufklären
- weitere Untersuchungen hierzu erforderlich



# Arzneiverordnungsreport 2017: Entwicklung der Verordnungen von Antikoagulanzen 2007 bis 2016

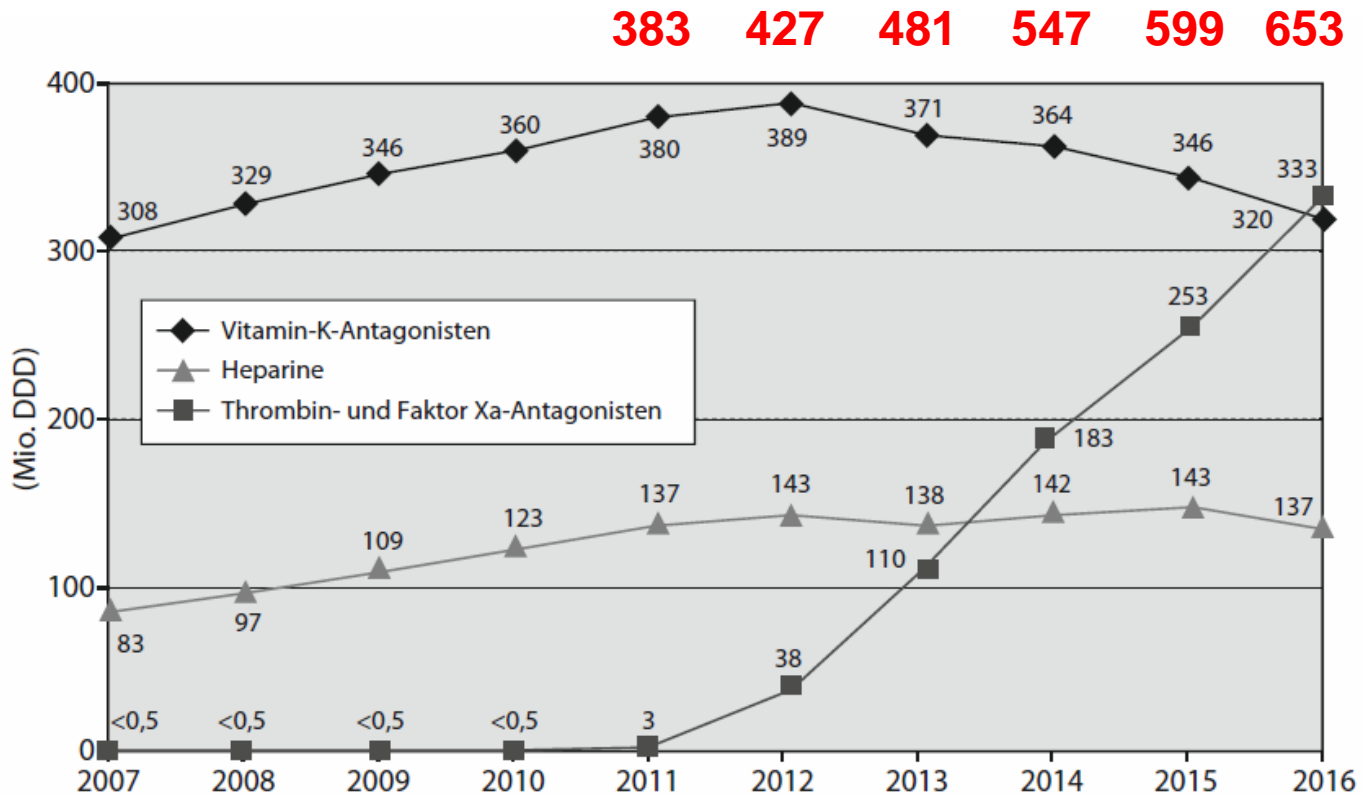
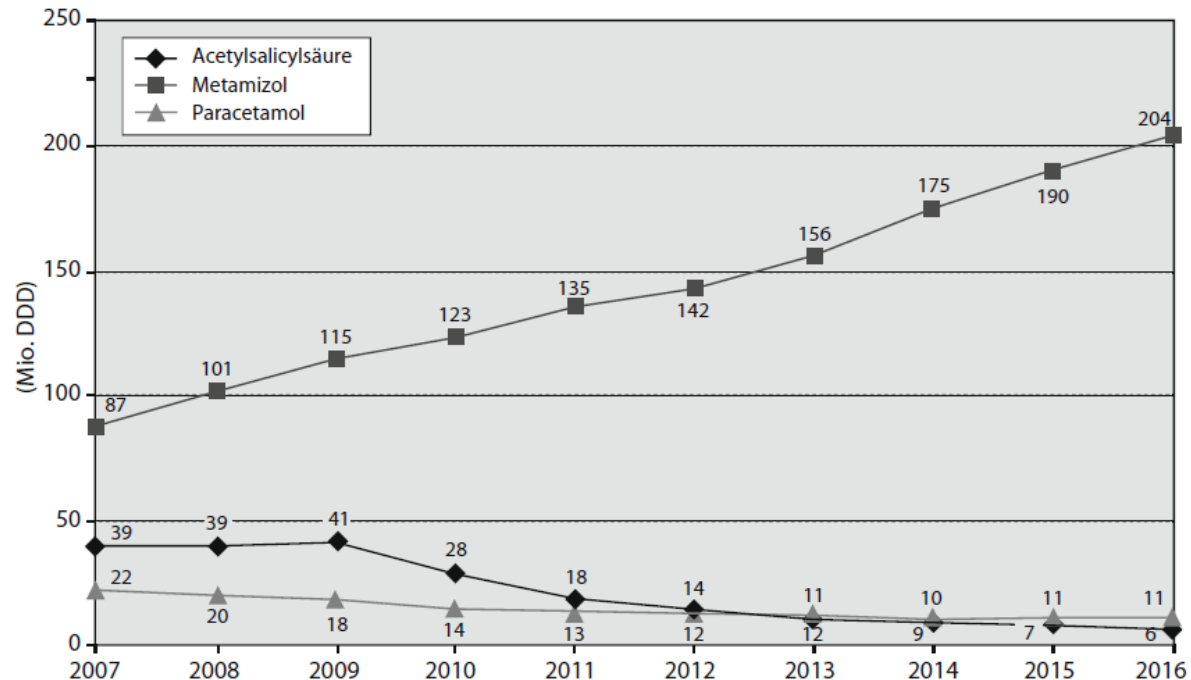


Abbildung 18.1 Verordnungen von Antikoagulantien 2007 bis 2016. Gesamtverordnungen nach definierten Tagesdosen.

# Entwicklung der ambulanten Verordnungen von ASS, Paracetamol und Metamizol 2007 bis 2016

(Arzneiverordnungsreport 2017)



■ Abbildung 9.2 Verordnungen von Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Metamizol 2007 bis 2016. Gesamtverordnungen nach definierten Tagesdosen.

## AkdÄ Drug Safety Mail | 37–2017

15.11.2017

### **Agranulozytose nach Einnahme von Metamizol**

Anlässlich eines kürzlich der AkdÄ gemeldeten Todesfalles eines 33-jährigen jungen Mannes möchten wir erneut daran erinnern, dass Metamizol sehr selten eine Agranulozytose verursachen kann. In einigen gemeldeten Fällen mit schweren Verläufen wurden die für eine Agranulozytose typischen Symptome (Fieber, Halsschmerzen, entzündliche Schleimhautveränderungen) falsch interpretiert oder bagatellisiert. Die Diagnose wurde erst spät gestellt und damit die Therapie verzögert eingeleitet.

Metamizol ist als Erstlinienbehandlung zugelassen für akute starke Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen sowie für Kolik- und Tumorschmerzen. Bei anderen starken Schmerzen oder auch hohem Fieber ist es nur zugelassen, wenn therapeutische Maßnahmen erster Wahl nicht indiziert sind bzw. nicht angesprochen haben. Wegen der Gefahr von Blutdruckabfällen soll es nur dann parenteral angewendet werden, wenn die enterale Applikation nicht infrage kommt (1).

Eine Agranulozytose ist eine sehr seltene, jedoch potenziell tödliche Nebenwirkung von Metamizol (1). Als Mechanismus wird eine immunvermittelte Lyse der neutrophilen Granulozyten vermutet. Die Dauer bis zum Auftreten ist variabel (direkt nach der ersten Gabe bei bestehender Sensibilisierung bis zu mehreren Monaten nach Behandlungsbeginn) (2).

### **Empfehlung der AkdÄ:**

Metamizol sollte nur in den zugelassenen Indikationen verordnet werden. Gemäß Fachinformation soll bei längerfristiger Behandlung mit Metamizol regelmäßig das Differenzialblutbild kontrolliert werden. Es wird jedoch nicht ausgeführt, in welchen zeitlichen Abständen die Kontrollen durchgeführt werden sollen (1). Nach Einschätzung der AkdÄ ist vor allem wichtig, dass Patienten und ggf. Verwandte sowie Pflegepersonal über Symptome einer Agranulozytose und die notwendige umgehende ärztliche Vorstellung aufgeklärt werden müssen. Bei Auftreten von Fieber, Halsschmerzen und entzündlichen Schleimhautveränderungen unter Behandlung mit Metamizol muss der Patient den Arzt sofort aufsuchen; dieser muss eine Agranulozytose in Betracht ziehen, umgehend das Differenzialblutbild kontrollieren und Metamizol pausieren.



## Hinweise zur Metamizol-induzierten Agranulozytose für die Praxis (vgl. Stamer et al. 2017)

- sehr seltene Nebenwirkung
- Entwicklung in variablem Zeitraum nach Therapiebeginn (nach 1. Gabe bis Monate nach Therapiebeginn)
- bei verdächtigen Symptomen Metamizol pausieren und Differenzialblutbild kontrollieren
- Typische Symptomtrias:  
Fieber, Halsschmerzen, entzündliche Schleimhautläsionen (ulzerierende Angina tonsillaris, Stomatitis aphthosa)
- bei später Diagnose schwere septische Verläufe möglich
- Patienten und medizinisches Personal über Risiko und Symptome einer Agranulozytose aufklären

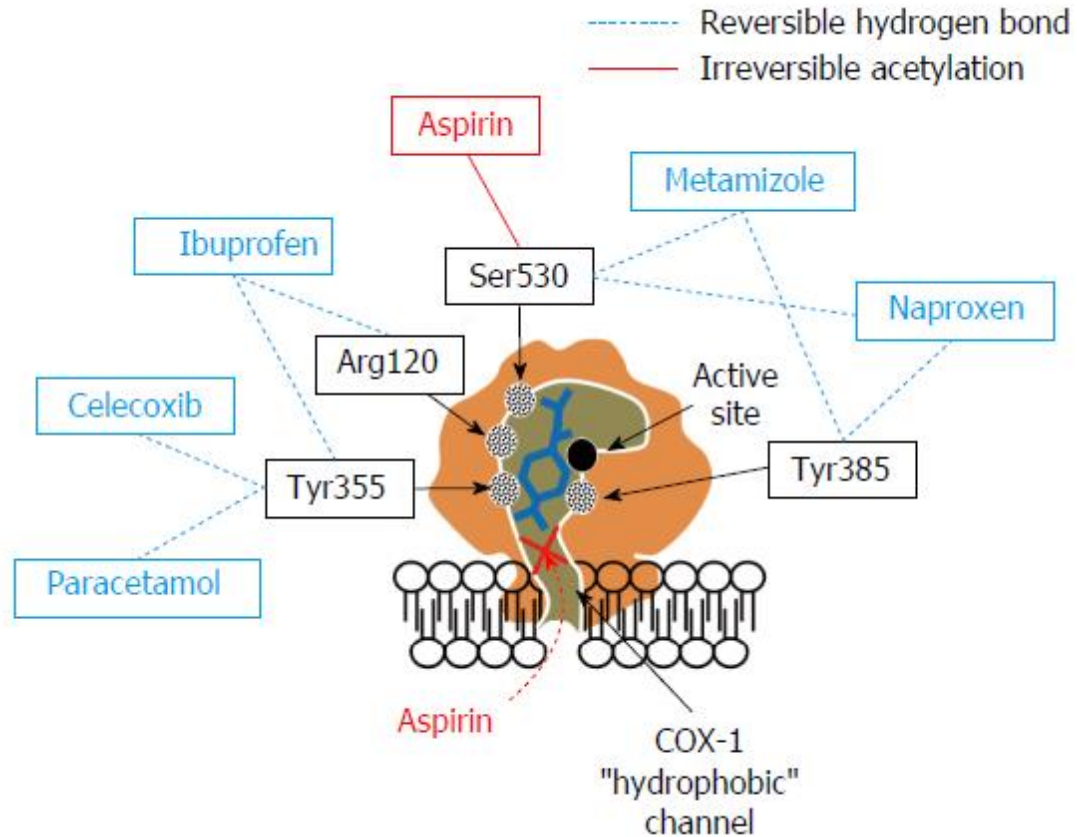


## Auszug Metamizol Fachinformation

### 4.5 Wechselwirkungen (seit September 2014)

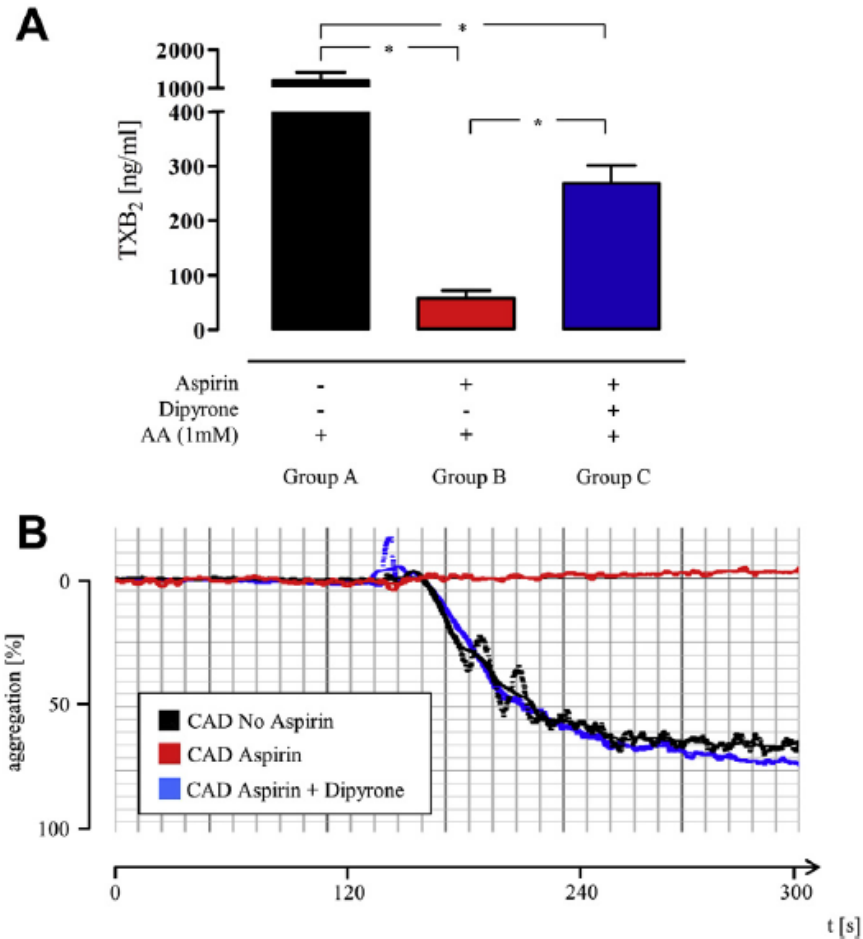
Metamizol kann bei gleichzeitiger Anwendung die Wirkung von Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation vermindern. Daher sollte Metamizol bei Patienten, die Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung zur Kardioprotektion einnehmen, mit Vorsicht angewendet werden.

# Non-opioid analgesics form reversible hydrogen bonds near the active centrum of cyclooxygenase (COX)-1



Polzin A, Hohlfeld T, Kelm M, Zeus T. Impairment of aspirin antiplatelet effects by non-opioid analgesic medication. *World J Cardiol* 2015; 7(7): 383-391

# Dipyron (Metamizole) Can Nullify the Antiplatelet Effect of Aspirin in Patients With Coronary Artery Disease

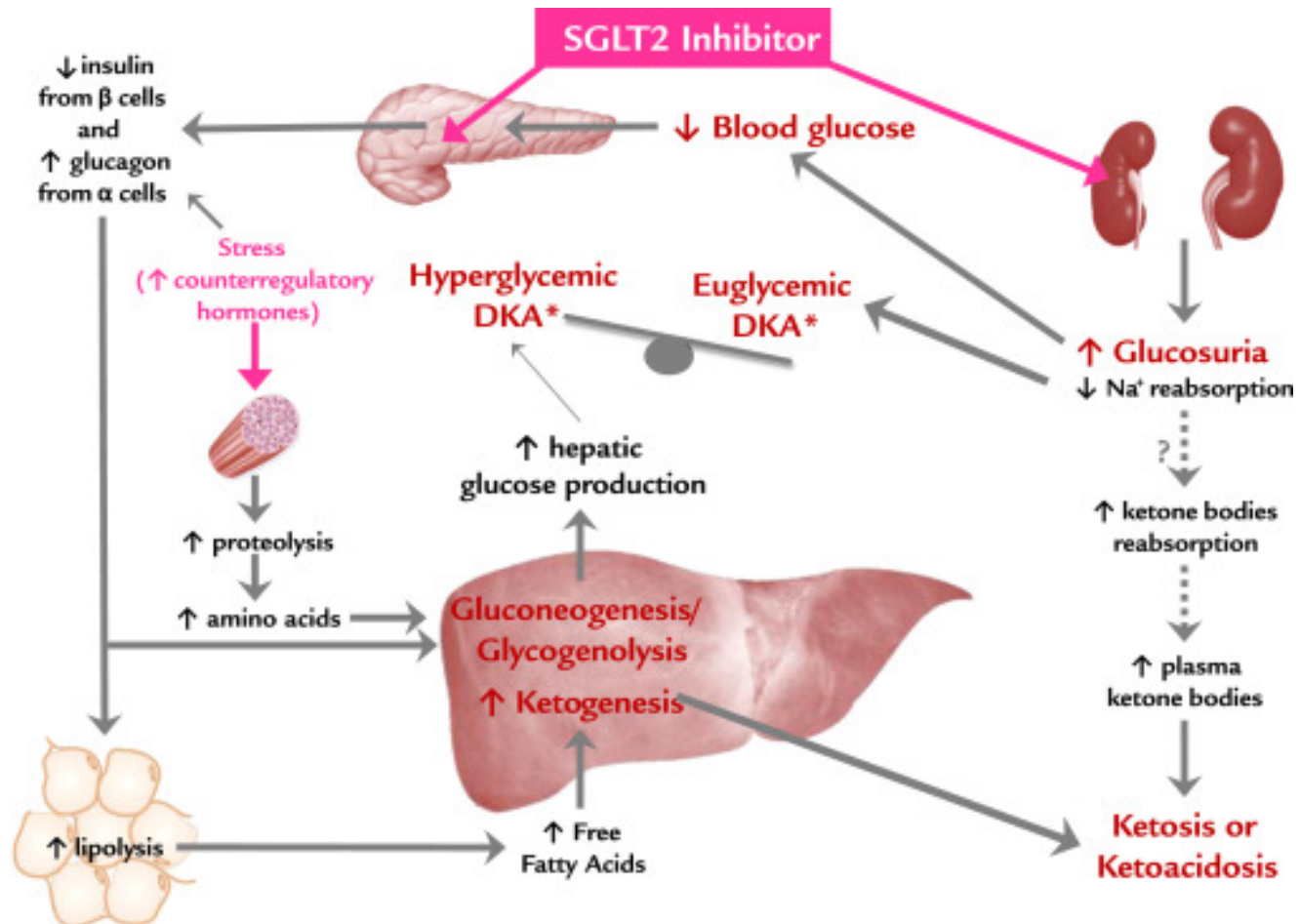


## Vorläufige Empfehlungen zur Interaktion Metamizol / ASS

- bei Verordnung von Metamizol potentielle Wechselwirkung mit ASS 100 bedenken, vor allem bei Patienten mit einem hohen Risiko für kardio- oder cerebrovasculäre Ereignisse
- Indikation für Metamizol kritisch prüfen und niedrigste wirksame Dosis für den kürzest möglichen Zeitraum verordnen
- ASS 100 braucht zeitlichen Vorsprung vor der Einnahme anderer COX-Hemmer oder von Metamizol (mindestens 30 Minuten), ob dies für Vermeidung der IA bei chronischer Gabe ausreicht ist unklar
- ggf. auf anderes Analgetikum oder anderen Thrombozytenaggregationshemmer ausweichen
- weitere Untersuchungen zur Interaktion von Metamizol und ASS sind dringend erforderlich



# SGLT2-Inhibitoren / Diabetische Ketoazidose: Vermutlicher Mechanismus



## Informationsbrief zum Risiko einer diabetischen Ketoazidose unter Gliflozinen vom 14. März 2016

Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, starker Durst, Schwierigkeiten beim Atmen, Verwirrtheit, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schläfrigkeit

→ diabetische Ketoazidose (DKA) in Betracht ziehen  
(auch bei nur mäßig erhöhtem Blutzucker)

Patienten über Zeichen einer Azidose aufklären, ggf. zum Arzt

- Verdacht oder Diagnose DKA → Gliflozine sofort absetzen;  
(erneute Behandlung nur, wenn anderer eindeutiger Auslöser ermittelt und beseitigt wurde)
  - bei Hospitalisierung wegen größeren chirurgischen Eingriffs oder akuter schwerer Krankheit
- Behandlung mit SGLT-2-Inhibitoren unterbrechen,  
Fortsetzung sobald Zustand des Patienten stabilisiert



Newsletter nicht lesbar? [Newsletter-Archiv online](#)

**Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**  
Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer

## AkdÄ Drug Safety Mail | 08–2018

09.02.2018

### **Information der EMA zu Flupirtin-haltigen Arzneimitteln: PRAC empfiehlt Rücknahme der Marktzulassung**

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat 2013 das Risiko von schweren Leberschäden im Zusammenhang mit Flupirtin-haltigen Arzneimitteln bewertet und umfangreiche Maßnahmen eingeführt, um dieses Risiko für Patienten zu senken. Unter anderem wurde die Anwendungsdauer auf zwei Wochen begrenzt und wöchentliche Kontrollen der Leberwerte während der Behandlung verbindlich vorgeschrieben (siehe [Drug Safety Mail 2013-38](#)).

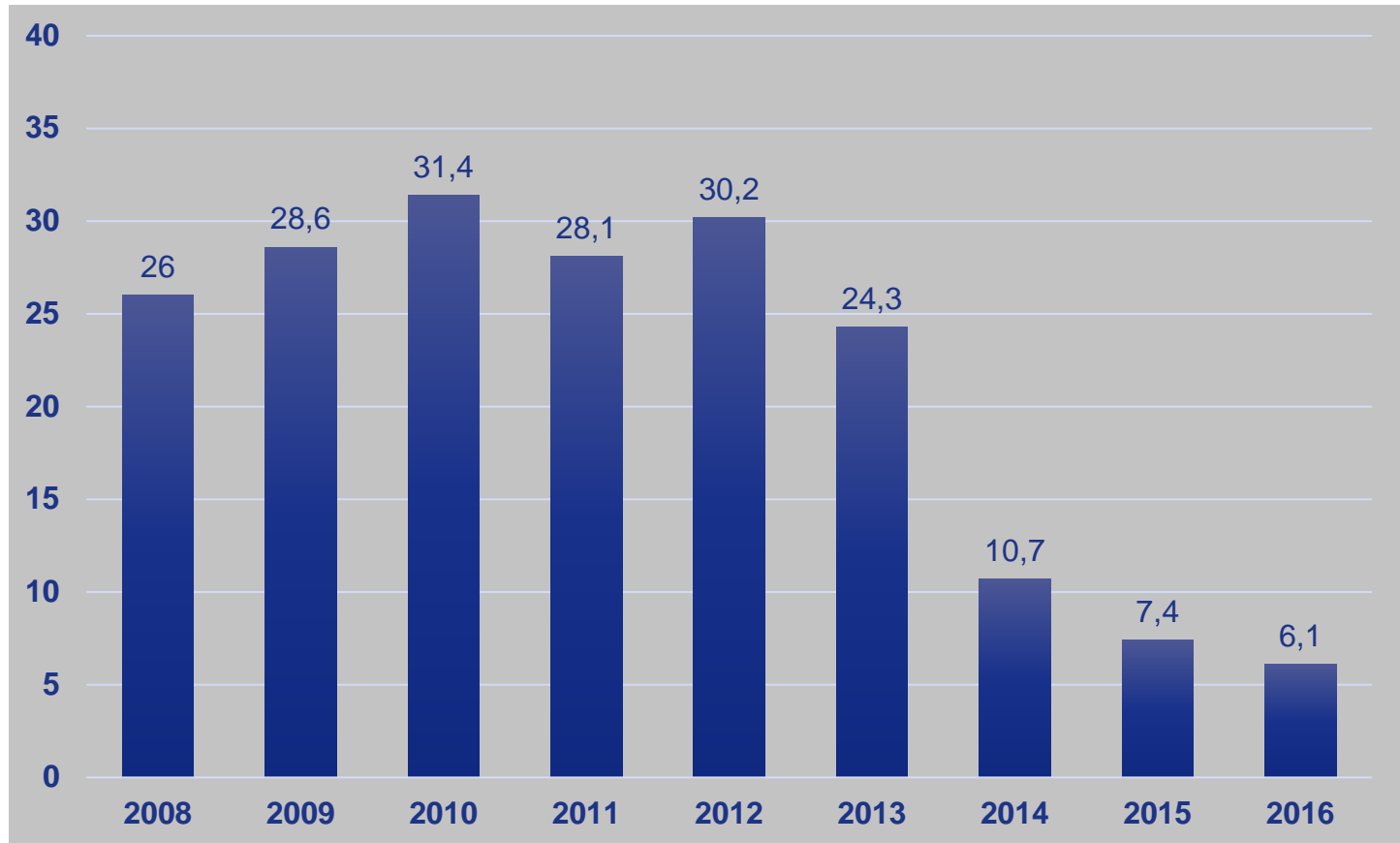
Ein jetzt abgeschlossenes, erneutes Risikobewertungsverfahren kam zu dem Ergebnis, dass die 2013 eingeführten Maßnahmen in der klinischen Praxis nicht ausreichend umgesetzt wurden und weiterhin Fälle von schweren Leberschäden einschließlich Leberversagen im Zusammenhang mit Flupirtin auftreten. Der PRAC konnte keine zusätzlichen Maßnahmen identifizieren, die zu einer besseren Beachtung der bisherigen Maßnahmen führen würden und so das Risiko von Leberschäden senken könnten.

Aus Sicht des PRAC überwiegt das Risiko für die Patienten daher den zu erwartenden Nutzen einer Behandlung mit Flupirtin. Daher wird die Rücknahme der Marktzulassungen empfohlen, zumal therapeutische Alternativen verfügbar sind.

Die Empfehlung des PRAC wird nun an die Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren (CMDh) weitergeleitet, die eine Position verabschiedet wird.

► [Information der EMA vom 09.02.2018](#)

## Entwicklung der Verordnungen von Flupirtin\* 2008 bis 2016 in Mio. DDD (lt. Arzneiverordnungsreport)



## Welche Nebenwirkungen sollten gemeldet werden?



# Publikationen der AkdÄ zur Arzneimittelsicherheit

BEKANNTGABEN DER H

BUNDESÄRZTEKAMMER

Mitteilungen

ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

„Aus der UAW-Datenbank“

## Restvolumen bei Kurzinfusionen

Bei der Verabreichung von Arzneimitteln als Kurzinfusion ver

von einem Wirkstoffverlust durch Restvolu bis 40 Prozent aus (5–7). Die klinische Relevanz von Restvolumen stoff, der nicht den Patienten erreicht, hängt einer Unterdosierung mit der Gefahr einer handlung des Patienten kommen kann. D schreiten einer Erkrankung (z. B. bei Zyt im Fall von Antibiotika zur Resistenzbild von Arzneimitteln, die mit dem Beginn e versehentlich appliziert werden, können se sequenzen haben: Wird bei der nachfolg Flussrate erhöht, wird der von der vorheri

Herausgegeben von der  
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

# AVP

## Arzneiverordnung in der Praxis

Jahrgang 43 – Ausgabe 3  
Juli 2016

Newsletter nicht lesbar? [Newsletter-Archiv online](#)

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer

AkdÄ Drug Safety Mail | 13–2018

02.03.2018

### Information des Paul-Ehrlich-Instituts zu Zinbryta® (Daclizumab): Zulassungsinhaber verzichtet nach Meldungen zu Enzephalitis / Enzephalopathie auf Zulassung

Der CD25-Antikörper Daclizumab wird angewendet zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose (MS). Nach einem Bewertungsverfahren der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) wegen Berichten zu lebensbedrohlichen Leberentzündungen wurde 2017 die Indikation bereits eingeschränkt auf erwachsene Patienten mit schubförmiger MS, die auf mindestens zwei krankheitsmodifizierende Therapien (DMT) nicht ausreichend angesprochen haben und bei denen eine Behandlung mit jeder anderen DMT kontraindiziert oder ungeeignet ist (siehe [Drug Safety Mail 2017-39](#)).

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) informiert nun, dass nach Fallberichten von immunvermittelter Enzephalitis / Enzephalopathie der Zulassungsinhaber eigenverantwortlich auf die Zulassung verzichtet.

Empfehlungen von PEI und EMA:

- Ärzte sollten keine neuen Patienten mit Daclizumab behandeln.
- Ärzte sollten die mit Daclizumab behandelten Patienten so rasch wie möglich kontaktieren, um Daclizumab abzusetzen und die weitere Behandlung zu besprechen.
- Nach Absetzen von Daclizumab sollten Patienten wegen der langer Halbwertszeit weiterhin entsprechend der Fachinformation nachbeobachtet werden.
- Patienten werden gebeten, sich mit Fragen an den behandelnden Arzt zu wenden.

Der Zulassungsinhaber hat ferner mitgeteilt, auch laufende klinische Studien zu stoppen und einen Chargenrückruf in Deutschland zu initiieren. In Kürze werden die behandelnden Ärzte weitere Informationen vom Zulassungsinhaber erhalten. Die EMA hat ein dringendes Bewertungsverfahren für das Arzneimittel gestartet.

Übersichten

Schmerz  
DOI 10.1007/00482-016-0160-3  
© Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg - all rights reserved 2016.

CrossMark

U. M. Stamer<sup>1</sup> · U. Gundert-Remy<sup>1</sup> · E. Biermann<sup>1</sup> · J. Erlwein<sup>1</sup> · W. Meißner<sup>1</sup> · S. Wirz<sup>2</sup> · T. Stammschulte<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Anästhesiologie und Schmerztherapie, Inselspital und Departement für Klinische Forschung, Universität Bern, Bern, Schweiz  
<sup>2</sup>Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Berlin, Deutschland  
<sup>3</sup>Rechtsabteilung, Berufsverband Deutscher Anästhesisten, Nürnberg, Deutschland  
<sup>4</sup>Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Universitätsklinikum Göttingen, Göttingen, Deutschland  
<sup>5</sup>Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland  
<sup>6</sup>Abteilung für Anästhesie, Intensivmedizin, Schmerzmedizin/Palliativmedizin, CURA – katholisches Krankenhaus im Siebengebirge, Bad Honnef, Deutschland

## Metamizol

### Überlegungen zum Monitoring zur frühzeitigen Diagnose einer Agranulozytose

Das Nichtopioidanalgetikum Metamizol wird in Deutschland häufig zur Therapie akuter und chronischer Schmerzen eingesetzt. Als Komplikation mit potenziell lebensbedrohlichen Folgen kann es eine Agranulozytose auslösen. Die Fachinformation weist auf erforderliche Kontrollen des Differenzialblutbilds bei längerfristiger Metamizoltherapie hin, allerdings ohne konkrete Zeitintervalle anzugeben. In der Praxis werden solche Kontrollen nicht regelmäßig durchgeführt. Es stellt sich die Frage, wann Blutbildkontrollen unter einer Metamizoltherapie vorgenommen werden sollten und welche anderen Möglichkeiten es gibt, eine Agranulozytose als sehr seltene Komplikation frühzeitig zu erkennen.

Metamizol wird häufig verordnet: 6,8 % der Versicherten erhielten es innerhalb eines Jahres und auch in Pflegeheimen findet es breite Anwendung [14, 23]. Jedes Jahr werden Agranulozytosefälle mit komplikationsreichen und auch tödlichen Verläufen gemeldet. Oft liegt solchen Fällen eine späte Diagnose und Therapieeinleitung zugrunde. Metamizol ist wegen des Agranulozytoserisikos in einigen Ländern nicht auf dem Markt, z. B. in den USA, Kanada, Großbritannien, Frankreich, Schweden, Norwegen

und Dänemark [27]. Die Inzidenz dieser sehr seltenen Nebenwirkung und ihre Relevanz für den klinischen Alltag werden seit Jahrzehnten diskutiert [7, 8, 13, 16, 17, 20, 21, 27, 28]. Daten aus aktuellen Untersuchungen sind in [Tab. 1](#) dargestellt. In Deutschland sind in den letzten 20 Jahren etwa 400 Verdachtsmeldungen von metamizolinduzierten Agranulozytosen erfasst worden sowie ca. 75 weitere Fälle von anderen Blutbildveränderungen wie Pancytopenien oder aplastischen Anämien [6]. Allerdings ist von einer hohen Dunkelziffer nicht gemeldeter Fälle auszugehen. Basierend auf Daten einer prospektiven Berliner Fall-Kontroll-Studie wurde die Inzidenz einer Agranulozytose auf einen Fall pro 143.000 Therapiezyklen über 2 Wochen berechnet, diese Zahlen sind jedoch nicht unumstritten [16, 22]. Da die Verordnungen von Metamizol seit fast 20 Jahren in Deutschland und der Schweiz kontinuierlich zunehmen [7, 24], sollte auch zukünftig mit steigenden Fallzahlen gerechnet werden.

**Methodik**

Da Agranulozytosen sehr selten sind und Metamizol ein bereits seit vielen Jahrzehnten eingeführtes Medikament ist, liegen keine prospektiven klinischen Untersuchungen zu schweren metamizolbedingten Nebenwirkungen vor. Un-

ter Berücksichtigung von Fallberichten, Übersichtsartikeln und epidemiologischen Untersuchungen zu Metamizol wurde eine Literaturrecherche der Veröffentlichungen der letzten Jahre durchgeführt. Es wurden Informationen zur Symptomatik und Diagnose einer Agranulozytose und zur Durchführung von Blutbildkontrollen evaluiert.

**Blutbildkontrollen gemäß Fachinformation**

Im Mustertext für die Metamizolfachinformation heißt es:

*Bei längerfristiger Therapie mit Metamizol sind regelmäßige Blutbildkontrollen einschließlich Differenzialblutbild erforderlich.*

Für die behandelnden Ärzte bleibt unklar, was dies konkret bedeutet. Dass keine konkreteren Angaben zu Intervallen und Häufigkeit von Blutbildkontrollen gemacht werden, liegt vor allem an fehlenden Studien, auf die man sich stützen könnte. So wird in der klinischen Praxis die Durchführung von Blutbildkontrollen vermutlich häufig nicht konform mit der Fachinformation gehandhabt. Da eine Agranulozytose auch schon kurz nach Beginn einer Behandlung mit Metamizol auftreten kann, stellt sich auch die Frage, ab welcher Behandlungsdauer

Dieser Artikel wurde vom Arbeitskreis Akutschmerz der Deutschen Schmerzgesellschaft erarbeitet.

Published online: 20 October 2016

Der Schmerz



## Take home...

- Denosumab (Prolia®): nach Absetzen Knochendichteverlust möglich, in einigen Fällen mit Frakturen
- Fieber und Halsschmerzen unter Metamizol  
→ Agranulozytose in Betracht ziehen
- Metamizol plus low-dose ASS → potentielle Interaktion mit verminderter ASS-Wirkung auf Thrombozytenaggregation
- SGLT2-Hemmer: seltene Nebenwirkung Ketoazidose → Absetzen bei akuten schweren Erkrankungen / größeren OPs
- Flupirtin: Marktrücknahme wegen Leberschäden
- Melden Sie Nebenwirkungen, die Ihnen relevant erscheinen. Vor allem Verdachtsfälle von schweren Nebenwirkungen, die nicht in der Fachinformation zu finden sind.



# Bericht über unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Eingangsvermerk

(auch Verdachtsfälle)

an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) gemäß der Berufsordnung für Ärzte

Postfach 120864 • 10598 Berlin

Fax: 030 / 400456-555 • Tel.: 030 / 400456-500 • www.akdae.de

Per E-Mail senden

Drucken

## Patient / in

Initialen  Geburtsdatum

Geschlecht  w  m Schwangerschaft  Monat

Gewicht  kg Größe  cm

## Beobachtete unerwünschte Wirkung

Aufgetreten am  .  .  Dauer

Arzneimittel (Genaue Bezeichnung / Darreichungsform / PZN / Ch.-B.)	Applikation	Dosierung	Dauer der Anwendung von	bis	Indikation
1 <input type="text"/>					
2 <input type="text"/>					
3 <input type="text"/>					

4  5 Bitte kreuzen Sie mind. ein Arzneimittel an.

## Folgen der vermuteten UAW

- Tod (Sektion:  ja  nein)
- lebensbedrohend
- ohne Schaden erholt
- Krankenhausaufenthalt
- Krankenhausaufenthalt verlängert
- noch nicht erholt
- bleibende Schäden oder Behinderung
- medizinisch schwerwiegend
- Sonstiges:
- unbekannt

## Therapieabbruch nach UAW

ja  nein  keine Angabe

## Besserung nach Therapieabbruch

ja  nein  keine Angabe

## Verschlechterung nach erneuter Gabe

ja  nein  keine Angabe

Das Beilegen des Arztbriefes und / oder des Krankenhausentlassungsbriefes ist in Fällen schwerer UAW hilfreich.

Name des Arztes:  Klinik:  ja  nein Datum:

Fachrichtung:

Anschrift:

Telefonnummer:

E-Mail:  Unterschrift \_\_\_\_\_

**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!**

[www.akdae.de](http://www.akdae.de)

[thomas.stammschulte@akdae.de](mailto:thomas.stammschulte@akdae.de)



