

Diplomarbeit

**Über die Inzidenz der Leukopenie unter
Metamizolgabe**

eingereicht von
Robert Höfler

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an:
Klinische Abteilung für Herz-, Thorax-, Gefäßchirurgische
Anästhesiologie und Intensivmedizin

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Sonja Fruhwald,

OA. Dr Andrea Amegah-Sakotnik

Graz 08.11.15

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 08.11.15

Robert Höfler eh

Vorwort

Seit nunmehr 93 Jahren, patentiert durch die Fa. Höchst im Jahre 1922, befindet sich Metamizol (Novalgin®) am Markt und erfreut sich eines starken Absatzes (1). Doch wurde gerade der Einsatz dieses potenten Analgetikums, Antipyretikums und Spasmolytikums aufgrund des bekannten Agranulazytoserisikos immer wieder hinterfragt bzw. die Substanz in einigen Ländern vom Markt genommen. In der Steiermark konnte ich mich während meines Studiums, an mehreren Fachdisziplinen, von der Wirkung dieses Medikamentes überzeugen und mich mit den unterschiedlichsten Angaben und Ansichten des Fachpersonales vertraut machen.

Ziel meiner Arbeit ist es das Leukopenierisiko unter intravenöser Metamizolgabe am kardiochirurgischen Patientengut der ICU 1 zu veranschaulichen, sowie einen allgemeinen Überblick über den Wirkstoff und das abgebildete Patientengut zu geben.

Danksagung

Vorweg darf ich mich bei *Frau Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Sonja Fruhwald*, sowie bei *Frau OA. Dr. Andrea Amegah-Sakotnik* bedanken, die mir mit ihrer konstruktiven Kritik fachlich immer zur Seite standen.

An dieser Stelle darf ich mich ebenso bei *Herrn MSc. Patrick Dobrounig* für die freundliche zur Verfügungsstellung der Strukturformel von Metamizol bedanken.

Weiters gilt mein Dank *Herrn Dr. Wolfgang Kapfer* Sanofi-Aventis Deutschland GmbH für die freundliche Genehmigung, der Nutzung der Abbildung „Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich“.

Vor allem möchte ich meinen Eltern danken, die es mir über all die Jahre ermöglicht haben, mein erwähltes Studium zu absolvieren.

Mit deren Zuspruch und Hilfestellung wurde meine Studienzeit erst in dieser Form ermöglicht.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Leukopenie (Leukozytenzahl unter $4500 / \mu\text{l}$) gilt als gefürchtete Nebenwirkung unter Metamizolgabe. Ziel war es, allfällige Leukopenieepisoden auf ihre Ursachen, anhand von Fallzahlen des kardiochirurgischen Patientengutes der ICU (Intensiv Care Unit) 1 am LKH Universitätsklinikum Graz und auf eine mögliche Genese durch Metamizol zu überprüfen. Um das Patientenkollektiv besser zu verstehen, wurden die Krankenhaus Hauptdiagnosen (z.B. KHK, AST, Aneurysma) sowie Nebendiagnosen, wie Niereninsuffizienz oder Diabetes erhoben.

Methode: Mittels Dokumentationssystem openMedocs®, wurden Diagnosen und Leukozytenwerte aller volljährigen Patienten der ICU 1, mit einer minimalen Liegedauer von 3 Tagen über einen Zeitraum von 8 Monaten (von April 2013 bis November 2013) untersucht. Alle Patienten haben initial in der postoperativen Phase eine i.v. (intravenös) Applikation von Metamizol erhalten. Im weiteren Verlauf wurde das Medikament bei Rückgang der Schmerzintensität (Intensiv-Score-System) auf per os umgestellt. Die Dosis betrug max. $4000 \text{ mg} / \text{Tag}$ (4 Gaben zu je 1g) wobei eine Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz oder leichtgewichtigen Patienten durchgeführt wurde.

Ergebnis: Insgesamt wurden 553 Patienten erfasst, hierbei konnte bei 74 Patienten eine einmalige Leukopenieepisode (einmaliges Absinken der Leukozyten unter $4500 / \mu\text{l}$) festgestellt werden. Bei 26 Patienten waren 2 leukopene Episoden feststellbar und bei 28 Patienten wurden mindestens 3 leukopene Episoden erhoben. Jene Patienten mit mindestens 3 erniedrigten Leukozytenwerten wurden weiter examiniert. In jener Gruppe wurden in weiterer Folge 2 Patienten gefunden wo ein Zusammenhang zwischen Leukopenie und Metamizolgabe nicht mit Sicherheit auszuschließen war.

Schlussfolgerung:

Das für das Patientengut (ICU 1) wichtige Analgetikum Metamizol, hat nach retrospektiver Datenanalyse, keinen beachtenswerten Inzidenzanstieg der Leukopenie hervorgerufen. Dennoch muss die Empfehlung der engmaschigen Kontrolle entsprechend der erhobenen Datenlage, vor allem am 5. und 6. Tag der Metamizolverabreichung aufrecht erhalten bleiben.

Abstract

Background: Leukopenia (Leucocytes count of $<4500 / \mu\text{l}$) is a dreaded side effect of Dipyrone (Metamizole) administration. Aim of this retrospective study was to evaluate a correlation between leukopenia and Dipyrone intake and to assess a possible causality. This was evaluated on cardiac surgical patients from the ICU (intensive care unit) 1 at the university hospital of Graz.

In order to characterise the patient's population, the main discharge diagnosis (coronary heart disease, aortic stenosis, aneurysm) and secondary diagnosis e.g. kidney insufficiency or diabetes have been collected.

Methods: With help of the documentation software openMedocs® every patient of full age with at least 3 days hospitalization at the ICU 1 was evaluated. This occurred over a period of 8 months (from April 2013 until November 2013). Documented were patients main diagnosis and comorbidities as well as the leucocytes counts. All patients received at least one i.v. (intravenous) application of Dipyrone (Metamizole) in the postoperative period. According to the pain intensity, regarding to a "Intensive-Score-System" for pain, the application was deescalated from i.v to per os application. The daily dosage was limited to max. 4000 mg / day (4 applications each 1g). Dosages were reduced if the patients suffered of e.g. kidney insufficiency or low weight.

Results: In total 553 patients data were evaluated, 74 of them had at least one leukopenic episode (reduction of leucocytes counts $< 4500 / \mu\text{l}$). 26 patients presented themselves with 2 leukopenic episodes and 28 patients with at least 3 episodes. Patients with at least 3 leukopenic episodes were further evaluated. In 2 patients of this group we could not exclude an association with Dipyrone.

Conclusion:

It was not possible to find a significant rise in incidents of leukopenia in patients of the ICU 1, induced by the Dipyrone.

Regardless to this observations strict surveillance is strongly recommended, accordingly to data of this study e.g. day 5 and 6.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|------|
| Vorwort | II |
| Danksagung | III |
| Zusammenfassung | IV |
| Abstract | V |
| Glossar und Abkürzungen | VII |
| Abbildungsverzeichnis | VIII |
| Tabellenverzeichnis | IX |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Allgemeines | 2 |
| 1.1.1 Entwicklungsgeschichte - Metamizol | 2 |
| 1.1.2 Metamizol: Dipyron, Novaminsulfon- Natrium, Sulpyrine: | 3 |
| 1.1.3 Wirkungsmechanismus: | 4 |
| 1.1.4 Indikation- Anwendungsgebiete: | 7 |
| 1.2 Unerwünschte Wirkungen: | 8 |
| 1.2.1 Agranulozytose | 9 |
| 1.2.2 Leukopenie: | 10 |
| 1.3 Ziele: | 15 |
| 1.4 Methoden | 16 |
| 1.4.1 Patientengut: | 16 |
| 2 Ergebnisse – Resultate | 17 |
| 2.1 Patientenkollektiv-Beschreibung: | 17 |
| 2.1.1 Aufschlüsselung der Nebendiagnosen: | 20 |
| 2.2 Aufschlüsselung der suspekten Patienten: | 22 |
| 3 Diskussion: | 25 |
| 4 Literaturverzeichnis | 31 |
| 5 Tabellen | 34 |

Glossar und Abkürzungen

| | |
|-------------------|--|
| 4-AA | 4-Aminoantipyrin |
| 4-MAA | 4-Methylaminoantipyrin |
| ASS | Azetylsalizylsäure |
| AST | Aortenstenose |
| AUC | Area under the curve |
| CABG | Coronary artery bypass grafting (Koronararterien- bypass) |
| COX | Cyclooxygenase |
| DDD | Defined Daily Dose |
| HLM | Herz -Lungen -Maschine |
| i.v. | Intravenös |
| IAAAS | International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study |
| Isozym | Isoenzym |
| KgKg | Kilogramm Körpergewicht |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| LPS | Lipopolysacharide |
| Metabotrop | Über G-Protein übertragene Hemmung der Nerven- zelle (2) |
| MRNA | Messenger RNA |
| NINS | Niereninsuffizienz |
| NSAR | Nichtsteroidales Antiphlogistikum |
| PG | Prostaglandin |
| SADRAC | Swedish Adverse Drug Reactions Advisory Commit- tee |
| Status quo | Ist-Zustand |
| UAW | Unerwünschte Arzneimittelwirkung |
| ZNS | Zentralnervensystem |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1 Verordnungen von Metamizol 2003-2012 Gesamtverordnung nach definierten Tagesdosen. (Defined Daily Dose) Nach Arzneiverordnungsreport 2013 (5) | 1 |
| Abbildung 2 Metamizol als Natriumsalz (39) | 2 |
| Abbildung 3 WHO-Stufenschema nach Jobst D, Abholz H. Facharztprüfung Allgemeinmedizin(12)..... | 4 |
| Abbildung 4 Mittlerer Plasmaspiegelverlauf (Konzentration- Zeit- Diagramm)- Fachinformation-Sanofi (11)..... | 5 |
| Abbildung 5 Liegedauer nach Häufigkeit..... | 17 |
| Abbildung 6 Demographische Tabelle ICU | 18 |
| Abbildung 7 Anzahl der Leukopenen Episoden in % zur Anzahl der Leukopenie | 19 |
| Abbildung 8 Leukopenie nach Liegetage 1-10 | 20 |
| Abbildung 9 Nebendiagnosen | 21 |
| Abbildung 10 Hauptdiagnosen | 21 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1-1 Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen in entsprechenden Kategorien. Nach Fachinformation Sanofi Novalgin modifiziert nach Lampl & Likar (13)..... | 9 |
| Tabelle 1-2 Agranulozytose nach (22) # Durchschnitt der Regionen in Mio. Σ Rate / Mio. / Jahr. * Anzahl der Fälle die Metamizol nutzen, zur gesamt Zahl in Zentren (51/221=23%). ‡ Relative Wahrscheinlichkeit zur Angabe ohne Nutzung von Metamizol in der Woche vor Index Tag. | 11 |
| Tabelle 1-3 Fallzahlzusammenstellung nach IAAAS (22)..... | 12 |
| Tabelle 1-4 nach Lampl & Likar Übersterblichkeit pro 100 Mio. mit 1 Woche Anwendungsdauer * Aufgrund Agranulozytose oder gastrointestinaler Komplikation..... | 13 |
| Tabelle 3-1 Tab. nach IAAAS (22), schwedische Studie (23), OECD Zahlen (1995) 8,82 Mio.* (33,34)..... | 26 |
| Tabelle 5-1 Liegedauer L1-L85 mit Leukopenie | 36 |
| Tabelle 5-2 Häufigkeit der Leukopenie..... | 37 |
| Tabelle 5-3 Geschlechterverteilung in %..... | 37 |
| Tabelle 5-4 Median Alter; Liegedauer; Geschlecht..... | 38 |
| Tabelle 5-5 Rechnerische Ermittlung der Leukopenie | 38 |

1 Einleitung

Bis 1997 wurden in Europa Opioide wesentlich seltener verschrieben als in anderen Ländern, weil enthusiastische Kliniker Metamizol bereits am Anfang des Syntheserfolges mit Morphin verglichen haben (3). Damit begann eine langjährige Erfolgsgeschichte (1). Aber im Zuge der Besinnung auf unerwünschte Nebenwirkungen (Agranulozytose), die mit diesem therapeutischen Regime einhergingen, wurde Metamizol in Schweden 1974 vom Markt genommen (4). Konsekutiv wurden die Verschreibungszahlen im Zeitraum 1997-2013, mit doppelt so vielen Opioiden wie Nichtopioiden angegeben (5). Die Verschreibungspraxis änderte sich in den nachfolgenden Jahren wieder, ein Anstieg der Verschreibung von Nichtopioiden (im Jahr 2004) ist erkennbar (Abbildung 1). Eine häufig verwendete Substanz ist das rezeptpflichtige Metamizol, 2012 wurden 142 Mio. Gaben verabreicht. Trotz der beschriebenen Agranulozytose oder einer potentiellen Schockreaktion nach i.v. Gabe, hat sich die Verschreibung von Metamizol in den letzten 10 Jahren verdreifacht. In der Literatur gibt es auch Überlegungen, die diesen Anstieg der Verordnungen auf die Kassenübernahme zurückführen (5)

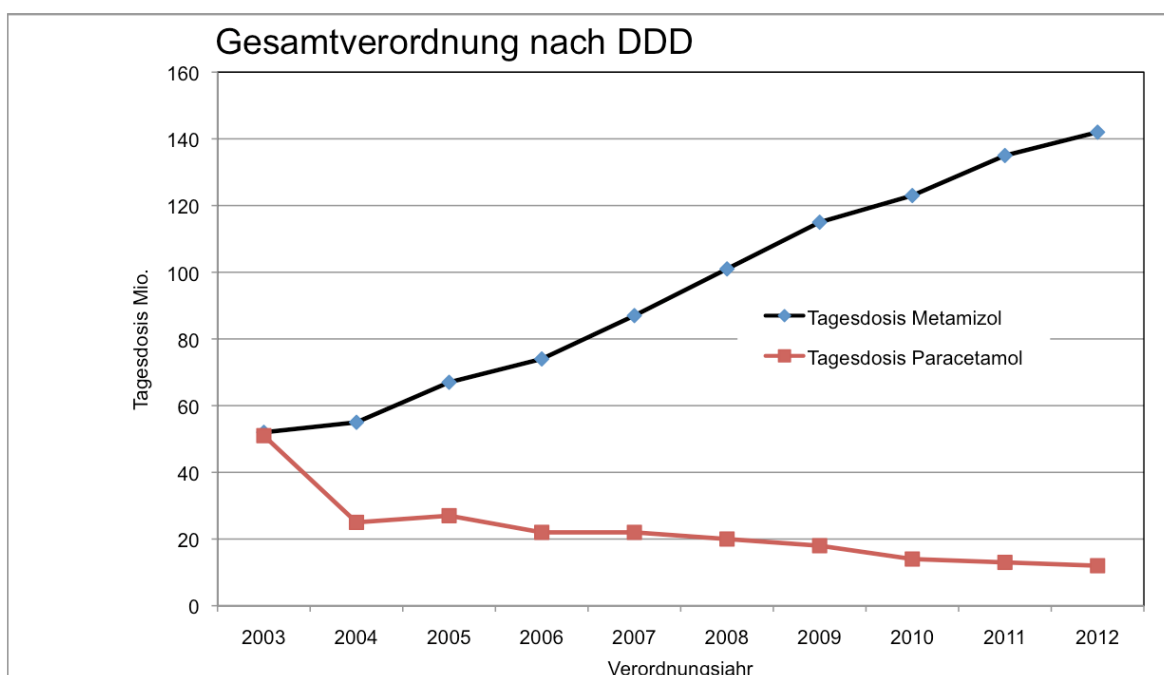


Abbildung 1 Verordnungen von Metamizol 2003-2012 Gesamtverordnung nach definierten Tagesdosen. (Defined Daily Dose) Nach Arzneiverordnungsreport 2013 (5)

1.1 Allgemeines

1.1.1 Entwicklungsgeschichte - Metamizol

Zu Beginn des 19. Jahrhunderts wurden erstmals Substanzen bekannter Extrakte (Opium), in ihre Moleküle (Morphium) aufgegliedert. Die dafür benötigte Technik wurde im Europäischen Raum entwickelt. Bereits 1805 gelang Friedrich Sertürner die Herstellung von kristalloidem Morphin (3,6). Der Nobelpreisträger Emil Fischer entwickelte in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts Phenylhydrazin (7). Dieses konnte später Ludwig Knorr mittels Acet Ester zum Antipyrin®, zur sogenannten „Mutter“ der Analgetika, weiterentwickeln (4). Als weiteres Derivat der Pyrazolone wurde Aminophenazon (Pyramidon®) entwickelt. Knorr, weiterhin bemüht eine stärkere Wirkung der Analgetika zu erreichen, entschied sich zur Methylierung von Antipyrin®, das war bereits bei Chinolin (Chinarindenbaum) mit einer höheren Aktivität assoziiert. Schlussendlich wurde neben verschiedenen Versuchen eine Dimethylamino-Gruppe an der 4 Position hinzugefügt, Pyramidon® (4-Dimethyl-Amino-Antipyrin) entstand (3). Ein Wirkstoff der mit einer dreifachen Wirkstärke im Vergleich zu Antipyrin® beschrieben wurde. Kliniker erhofften sich, neben der höheren Wirkstärke eine i.v. verabreichbare Variante des Wirkstoffes. Der Wirkstoff Melubrin® eine Prodrug, damit ein Arzneistoff der als Vorstufe Anwendung findet, entstand (2,3). Dieser Wirkstoff, dem eine ähnliche Wirksamkeit wie den Salicylaten nachgesagt wurde, musste z.B. zur Therapie des Rheumatismus in Konzentrationen bis zu 10g / Tag eingenommen werden (8). Danach entstand die nächste Entwicklungsstufe, nämlich die Prodrug des Pyramidons® (Dipyron). Diese kam mit dem Namen Novalgin® auf den Markt (Abbildung 2) und musste, so die enthusiastischen Berichte, den Vergleich mit Morphin nicht scheuen (3).

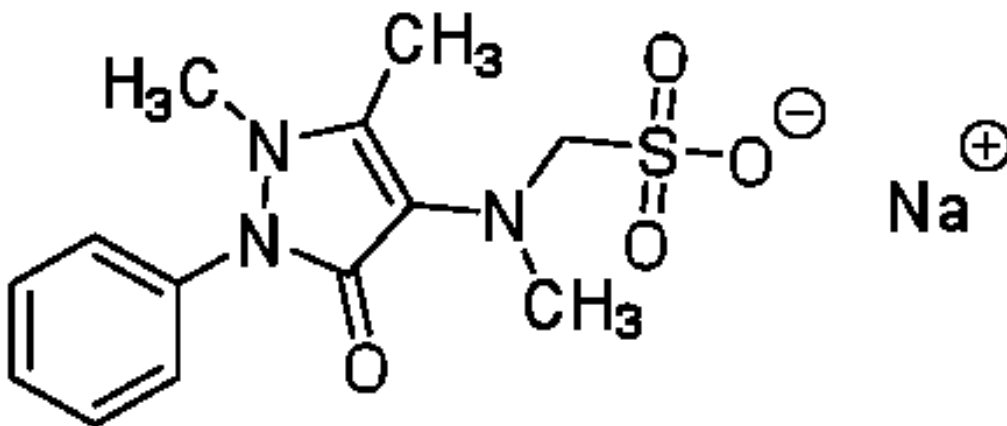


Abbildung 2 Metamizol als Natriumsalz (39)

1.1.2 Metamizol: Dipyron, Novaminsulfon- Natrium, Sulpyrine:

Metamizol zählt zur Klasse der nichtopioid- Analgetika. Ebenso wird es der Gruppe der nichtsauren antipyretischen Analgetika zugerechnet (9). Wie bereits in 1.1.1 erwähnt wird Metamizol als Salz, aufgrund seiner guten Löslichkeit, auch parenteral angewandt. Erfolgt die Applikation oral wird der Wirkstoff als 4-Methylaminophenazon aufgenommen und dabei vollständig resorbiert (10). Bei oraler Verabreichung kommt es nach 30 bis 60 min. zu einem Wirkungseintritt, parenteral kann bereits nach 30 min. mit einer Wirkung gerechnet werden (11). Aufgrund der sehr guten analgetischen, spasmolytischen sowie antipyretischen Eigenschaften findet Novalgin® in der Stufe I des WHO – Schemas Anwendung (Abbildung 3). Es kann von einer Halbwertszeit zwischen 4-7 Stunden. ausgegangen werden, die Exkretion erfolgt v.a. über die Niere wobei Stoffwechselprodukte (Rubazonsäure) zu einer Rotfärbung des Urins führen können (10). Die Einzeldosis liegt zwischen 500-1000 mg bei einem Dosisintervall von 4-6 Stunden. Die Verabreichung ist neben der i.v. Gabe als Zäpfchen, Tabletten oder Tropfen möglich (9). Entsprechend der Fachinformation (2014) kann die Tagesdosis bei Bedarf und einem Körpergewicht >53 kg auf maximal 5000mg erhöht werden. Bei Kindern und Jugendlichen (<14LJ.) werden 8-16 mg / kgKg verabreicht, bei Fieber sollten 10 mg / kgKg Metamizol ausreichend sein. Ebenso darf laut Fachinformation eine Metamizol Ampulle bei Säuglingen unter 4 Monaten oder unter 5 kgKG nicht angewendet werden. Bei Kindern ab dem 4. Lebensmonat bis zum 11 Lebensmonat darf nur die i.m. Injektion durchgeführt werden (11).

Die zu schnelle i.v. Applikation mit einer 50% -igen Lösung stellt eine Gefahr dar, hier kann es zu einer Schockentwicklung kommen (10). Genauer wird dies in der zugänglichen Fachinformation angeführt, die über einen anaphylaktischen Schock bis hin zum Kreislaufschock oder einer hypotensiven Reaktion informiert (11). Von einer Schockreaktion bis hin zu Sensibilisierung sowie einer Agranulozytose wird auch im Arzneimittelreport berichtet (5). Entsprechend der Fachinformation vom Mai 2014 werden folgende Anwendungsindikationen und Dosierungen angegeben: Bei Nieren- oder Leberfunktionsstörungen soll aufgrund der verminderten Eliminationsgeschwindigkeit, eine Dosisreduktion durchgeführt werden. Zusammenfassend gibt es für den Einsatz von Metamizol strenge Indikationen die nachstehend in Kapitel 1.1.4 besprochen werden (11).

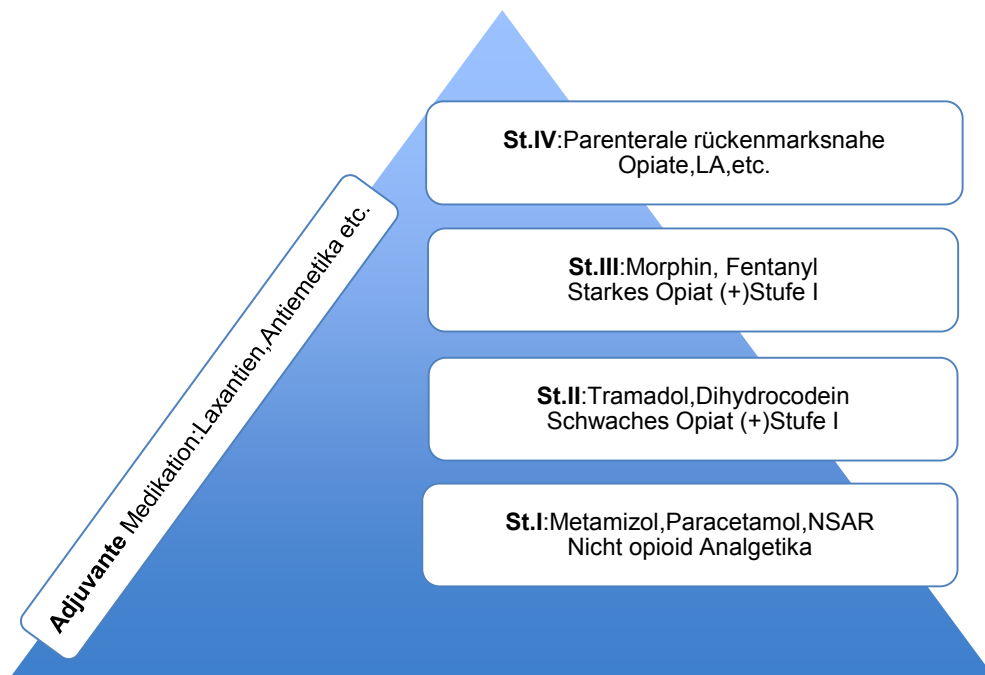


Abbildung 3 WHO-Stufenschema nach Jobst D, Abholz H. Facharztprüfung Allgemeinmedizin(12).

1.1.3 Wirkungsmechanismus:

Auch nach 93 Jahren ist der Wirkungsmechanismus nicht vollständig geklärt (4,11). Laut Fachinformation zeigen die Forschungsergebnisse, dass ein peripherer (Kap.1.1.3.7) und ein zentraler (Kap.1.1.3.6) Wirkungsmechanismus über den Hauptmetaboliten 4-N-Methylaminoantipyrin möglich ist (11,13).

1.1.3.1 Pharmakokinetik:

Metamizol 4-MAA wird aufgrund der Plasmahalbwertszeit sowie der Wirkdauer von Metamizol als einer der Hauptmetaboliten vermutet (1). Aufgrund der ähnlich langen Wirkdauer wie Plasmahalbwertszeit wird angenommen, dass dieser neben 4-AA für die Hauptwirkung verantwortlich ist. Jene anderen Metaboliten wie (4) „4-FAA (4-Formylaminoantipyrin) und 4-AcAA (4-Acetylaminoantipyrin), erwiesen sich in Tierversuchen als pharmakologisch viel weniger aktiv als 4-MAA sowie 4-AA“. Für die antipyretische, spasmolytische oder analgetische Wirkung, sollen 4-MAA oder dessen Metaboliten verantwortlich sein (1). Die Fachinformation gibt für die klinische Wirksamkeit, die Hauptmetaboliten 4-MAA sowie in einem gewissen Maße 4-AA an. Der AUC-Wert von 4-MAA wird auch mit 25% von 4-AA abgebildet (11). Die Bioverfügbarkeit wird mit einer maximalen Plasmakonzentration (Abbildung 4) (C_{max})[mg / L] bei i.m. Applikation (1g) mit $11,4 \pm 3,12$ und bei i.v. Applikation (1g) mit $62,1 \pm 15,9$ ermittelt. Die AUC Messung gibt eine Bioverfügbarkeit (Absolutwert) für 4-MAA bei i.m. Applikation mit 87% an (11). Als Prodrug wird Metamizol nach oraler Einnahme ohne enzymatische Beteiligung zu 4-MAA hydrolysiert und dann annähernd gesamt resorbiert. Es entstehen in Folge weitere Metaboliten von 4-MAA in der Leber (1). Die Fachinformation gibt keine nennenswerte Veränderung der Kinetik bei Nahrungsaufnahme an (11). Hingegen wird in anderen Quellen von einem späteren Wirkungseintritt bei Nahrungsaufnahme gesprochen (1).

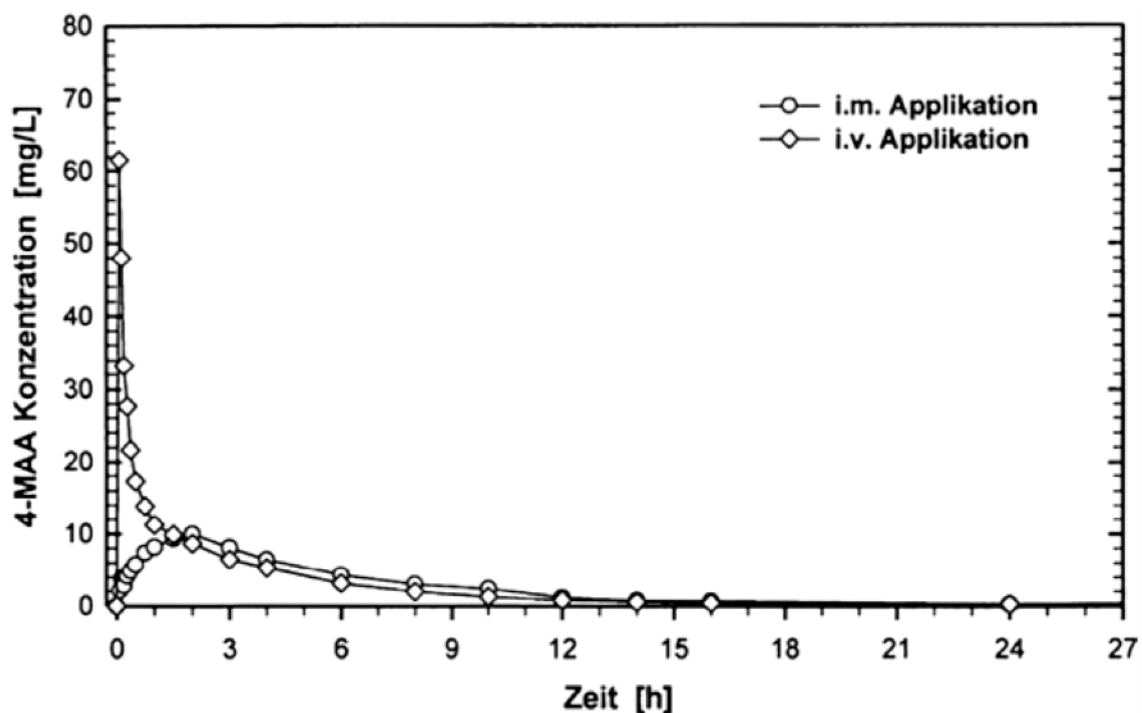


Abbildung 4 Mittlerer Plasmaspiegelverlauf (Konzentration- Zeit- Diagramm)- Fachinformation-Sanofi (11).

1.1.3.2 Analgesie

Im Moment ist noch nicht völlig geklärt, ob der analgetische Effekt von Metamizol zentral, in der Peripherie oder beidseits ansetzt. Der Wirkmechanismus setzt auf jeden Fall an verschiedenen Punkten an, wobei die *COX*-Inhibierung am besten beschrieben wurde (14). Es wird auch eine verzögerte Aktivierung des (14): „ *L-Arginine / NO / cGMP / K⁺* “ Kanalweges in der Peripherie sowie dem Rückenmark beschrieben. Ebenso wird eine Aktivierung der absteigenden inhibierenden Bahnen, des Schmerz Kontroll Systems beschrieben, sowie die Ausschüttung der endogenen Opioid Peptide und der Interaktion mit dem glutamatergen System (14).

1.1.3.3 Cyclooxygenase – III:

Die Katalysierung der PG-Synthese- Rate erfolgt durch zwei bekannte (*COX*)-Isoenzymformen wie *COX-I* und *COX-II* (deshalb werden diese Formen auch Ziel der *NSAR*). *COX-III* wird als drittes Isoenzym beschrieben, dieses entsteht aus dem *COX-I* Gen. Vor allem in zerebralen Kortex und Herz kann eine *COX-III mRNA* nachgewiesen werden. Dieses Isoenzym *COX-III* kann Metamizol besser hemmen als *COX-I* oder *COX-II*. Studien konnten zeigen, dass das *COX-III* Isoenzym sensibel auf Wirkstoffe mit analgetischen und antipyretischen Eigenschaften reagiert (allerdings nur bei geringer antiinflammatorischer Aktivität). Die Inhibierung von *COX-III* im ZNS durch Metamizol wird in der Literatur als lang gesuchter Wirkmechanismus beschrieben (15).

1.1.3.4 Antipyretisch

Der durch die Cyclooxygenase verursachte Effekt wird allein zentral bewirkt (13). Zentral ist auch die Wirkung auf das hypothalamische Hitzeregulativ, resultierend in einer Temperatursenkung. Gleichfalls im ZNS wird eine Inhibierung der PG- Synthese beschrieben, aber vielleicht ist dies auch einer Anordnungsveränderung des PG-E₂ geschuldet. Metamizol soll aber nicht direkt mit der Inhibierung der Synthese von PG-E₂ in Zusammenhang stehen (14). Diesbezüglich wird in der Literatur von der Blockade des Fiebers und der PG-E₂ Synthese im Liquor berichtet, verursacht durch die LPS und das Endothelin-1, ohne die Zusammensetzung der Prostanoiden (Isosanoide) im Hypothalamus zu ändern. Als ebenso signifikant hat sich die Eigenschaft von Metamizol auf die Hemmung der Zunahme von PG-E₂ im Blut erwiesen die durch LPS hervorgerufen wurde (16).

1.1.3.5 Antiphlogistisch

Aufgrund der chemischen Beschaffenheit von Metamizol und der Einteilung in die Gruppe der nicht-sauren nichtopioid-Analgetika, ist es also auch kein Abkömmling einer Säure und damit nur schwach basisch. Dies äußert sich vor allem in der Unfähigkeit eine nennenswerte Wirkung am (sauren) Entzündungsort zu entfalten (4). Eine antiphlogistische Wirkung kann nur mittels Dosierung über der therapeutischen Breite erreicht werden (1).

1.1.3.6 Zentral

Zur zentral analgetischen Wirkung sollen auch endogene Opioide beitragen (13). Vermutet wird dies, weil mittels Naloxon eine Nozizeption wieder aktiviert werden konnte (14). Es wird ein glutamaterger Prozess angenommen (13), dabei wird von einer Antinozizeption bei Mäusen berichtet, die durch direkte oder indirekte Interaktion mit glutamatergen gebundenen Mechanismen erfolgt. Hier ist vor allem der selektive mGluR (*metabotroper* G-Protein gekoppelter Rezeptor) beteiligt. Außerdem wird Metamizol über eine Interaktion, des NK₁(Neurokinin-1-Rezeptor)-Weges, sowie des PKC (Proteinkinase-C)-Signalweges, einen Großteil der verminderten Schmerzwahrnehmung systemisch und über das Rückenmark erreichen (17).

1.1.3.7 Peripher

Die periphere Schmerzwahrnehmung erfolgt wie es scheint über eine Hemmung der *Cyclooxygenase I*. Weiters wird eine ATP-Sensitive Kalium Kanal Aktivierung (unabhängig von der *Cyclooxygenase*-Hemmung) angenommen (13).

1.1.4 Indikation- Anwendungsgebiete:

Für Metamizol muss eine strenge Indikationsstellung beachtet werden, sie beinhaltet laut Fachinformation (11) :., *Akute und starke Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen, Koliken, Tumorschmerzen, sonstige akute oder chronische starke Schmerzen (soweit andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind), und hohes Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht. Die parenterale Anwendung ist nur indiziert wenn eine enterale Applikation nicht infrage kommt.*“

Ein weiteres Indikationsgebiet stellt die Applikation von Metamizol vor einer Operation dar. Als Folge kommt es zu einer Verminderung des Morphinverbrauches bei der postoperativen Schmerzbehandlung (14).

Ein weiteres analgetisches Einsatzgebiet von Metamizol ist der durch Opioide induzierte Spasmus des *Sphincter Oddi*. Dieser Spasmus kann zur Intensivierung eben dieser Symptomatik (z.B. bei einer akuten Pankreatitis) beitragen. Als Alternativen sind Pethidin, mit der wahrscheinlich spasmolytischen Wirkung auf Gallengänge und vor allem andere nicht Opioide zu empfehlen (6). Als Spasmus Auslöser werden eine perioperative Opioidgabe, operative Manipulation des Gallenganges oder eine Injektion von kaltem irritierenden Kontrastmittel vermutet. Nitroglycerin für die Relaxierung der vaskulären glatten Muskulatur wird als Alternative in der Literatur angegeben. Außerdem wird eine gefäßerweiternde Wirkung auf den *Sphincter Oddi* durch Nitroglycerin berichtet (18).

1.2 Unerwünschte Wirkungen:

Die unter Metamizol auftretenden Nebenwirkungen sind nachstehend entsprechend ihrer Häufigkeit laut Fachinformation gelistet (Tabelle 1-1). Gelegentlich kann es zur Entwicklung einer hypotensiven Reaktion oder einem Blutdruckabfall kommen (13). Hypotensive Reaktionen können laut Angabe des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte in Einzelfällen letal enden. Die Gefahr einer hypotensen Reaktion ist vor allem bei Fieber, schneller Applikation und bestehender Hypotonie erhöht. Damit stellt ein bekannter Hypotonus sowie eine instabile Kreislaufelage, eine Kontraindikation dar. Als Beispiel seien Patienten mit KHK und Patienten erwähnt, die aufgrund ihrer zerebralen Versorgung, eine besonders genaue Blutdruckeinstellung benötigen. Diese dürfen nur unter strenger Blutdrucküberwachung mit Metamizol behandelt werden (19).

Die Literatur beschreibt auch einen Widerstandsverlustschock bei hoher Applikationsgeschwindigkeit (Angaben bis max. 1%) der eine Sterblichkeit von 25% aufweist, dieser ist u.a. der spasmolytischen Wirkung mit Angriffspunkt an der glatten Muskulatur geschuldet (13).

| | |
|--|--|
| „sehr häufig“ ($\geq 1 / 10$) | <u>KEINE UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNG ANGEZEIGT</u> |
| „häufig“ ($\geq 1 / 100 ; < 1 / 10$) | |
| „gelegentlich“ ($\geq 1 / 1000 ; < 1 / 100$) | Hypotensive Reaktionen, Blutdruckabfall und dauerhaftes Arzneimittelexanthem |
| „selten“ ($\geq 1 / 10.000 ; < 1 / 1000$) | Anaphylaktoide oder anaphylaktische Reaktionen, Haut- und Schleimhautreaktionen, Dyspnoe, gastrointestinale Störungen, generalisierte Urtikaria, Angioödem, Bronchospasmus, Herzrhythmusstörungen sowie Blutdruckabfall oder Blutdruckanstieg. |
| „sehr selten“ ($< 1 / 10.000$) | Kreislaufschock, analgetikainduziertes Asthmasyndrom und akute Verschlechterung der Nierenfunktion, Proteinurie, Oligo- oder Anurie, akutes Nierenversagen, interstitielle Nephritis. |
| „Nicht bekannt“ | Häufigkeit ähnlich derer von Agranulozytose, aplastische Anämie, Panzytopenie, anaphylaktischer Schock, Asthmaanfälle, Stevens- Johnson-Syndrom und Lyell- Syndrom . |

Tabelle 1-1 Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen in entsprechenden Kategorien.

Nach Fachinformation Sanofi Novalgin modifiziert nach Lampl & Likar (13).

1.2.1 Agranulozytose

Definition:(2) : „*Krankheitsbild, das durch eine hochgradige Granulozytopenie u. das Auftreten meist bakterieller Infektionen gekennzeichnet ist*“.

Die Agranulozytosen als Typ B- Reaktion (idiosynkratische Reaktion) sind unter Umständen genetisch bedingt und nicht absehbar. Ihr Auftreten ist aber ein seltenes Ereignis, die Inzidenzrate der Agranulozytose wird mit 1-5 pro Mio. Bewohner pro Jahr aufgeschlüsselt. In 70% der Fälle sind Medikamente die Auslöser einer Agranulozytose (13).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen lassen sich wie folgt kategorisieren:

Typ (A) Reaktionen die aufgrund der Pharmakologie (primär / sekundär) eines Wirkstoffes vorhersagbar sein können, diese UAW sind in der Norm dosisabhängig. Derartige Reaktionen können erwartet und durch Dosisreduktion vermindert werden. Als Beispiel gilt die Hypotonie bei einem antihypertensiv therapierten Patienten.

Typ (B) Reaktionen sind nichtvorhersagbar und idiosynkratisch. Es gibt keine Dosis-Reaktionsbeziehung, oft sind diese aber ernstzunehmende Reaktionen, die aufgrund des Wirkstoffes letal sein können (20).

Es werden wegen der Pathogenese 2 Typen der Agranulozytose unterschieden. Die Agranulozytose aufgrund einer allergischen Komponente (*Typ- I*) und jene aufgrund einer toxi-

schen (*Typ- II*). *Typ- I*, der für uns relevante, führt zur Entstehung von T-Zellen oder der Ausbildung von Autoantikörpern (Zerstörung der Neutrophilen-Membran). *Typ- II* führt zur Zerstörung der Vorläuferzellen (Myeloid) (13).

Die Metamizol-Agranulozytose entspricht einer UAW der Kategorie B mit einer Pathogenese des Types-I.

1.2.1.1 Verschiedene Angaben zur Agranulozytose:

Das Auftreten der Agranulozytose durch Metamizol wird sehr inhomogen beschrieben. Nachstehend eine demonstrative Aufzählung.

Hier wird laut Fachinformation nach i.v. Applikation von einem sehr seltenen Ereignis gesprochen (12). 2004 beschreibt Brack eine über die zurückliegenden Jahrzehnte unbedeutende Sterblichkeitsziffer, seit Einsatz des G-CSF (siehe Kap.1.2.2.2) und Antibiotika (21). 2014 bereits 10 Jahre später, wurden von Professor Lampl in Österreich 0,026 Ereignisse einer Agranulozytose pro einer Million Patiententage berechnet. Ebendieser spricht von seltenen Ereignissen mit einer Inzidenz von 1-5 pro Millionen Bewohner pro Jahr (13). Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte gibt 2011 zur Arzneimittelsicherheit eine Inzidenz von unter 5 Ereignissen pro Million Bewohner an (19). 2006 werden von Professor Imming 1,1 Fälle pro Million Personen bei einem Behandlungszeitraum von einer Woche ermittelt (1).

1.2.2 Leukopenie:

Definition:(2): „*Verminde rung der Gesamtleukozytenzahl unter den Referenzbereich in der Regel Verminde rung insbes. der neutrophilen Granulozyten (Neutropenie)*“.

Diese Arbeit orientiert sich am klinischen Verlauf von Intensivpatienten und der Tatsache, dass eine schwerere Agranulozytose meist mit einer Leukopenie vergesellschaftet ist. Aus diesem Grund wurden für meine Diplomarbeit die Leukozyten als Parameter herangezogen.

1.2.2.1 IAAA Studie & Analyse

Die *Internationale Agranulozytose und aplastische Anämie Studie* wurde im Jahre 1986 publiziert. Ihr ging bereits im Jahre 1974 ein Ende der Vermarktung von Metamizol in Schweden voraus (13). Ziel der Studie war es, eine Risikobewertung der Agranulozytose

und aplastischen Anämie (diese wird im Zuge meiner Arbeit nicht weiter behandelt), bei Nutzung von Analgetika, in einer Population basierenden Fall- Kontroll- Studie in Europa und Israel durchzuführen (22). Die IAAAS Studie beschrieb eine Agranulozytoserate von 6,2 Agranulozytosen pro Mio. Einwohner pro Jahr. Hier konnten sehr starke regionale Unterschiede herausgearbeitet werden, so wurden z.B. in Mailand (Italien) 1,7 / Mio. oder in Budapest (Ungarn) 9,0 / Mio Fälle errechnet. Eine signifikante ($P < .001$) regionale Variabilität, konnte bezüglich der Agranulozytose, bei Metamizol Anwendung eine Woche vor Symptomaufreten (*Index Tag*) festgestellt werden. Rohziffern konnten die Relative Wahrscheinlichkeit (ohne Einnahme des Medikamentes in der Woche vor dem Index Tag), für alle Regionen mit 5,2 berechnen. Die starken Abweichungen wurden in Budapest, mit einer relativen Wahrscheinlichkeit von 0,9, sowie in Barcelona mit 33,3 berechnet (siehe Tabelle 1-2). Gesamt wurden 422 Fälle der Agranulozytose verzeichnet, mit insgesamt 36 Todesfällen, dies entspricht einer Letalitätsrate von 9% und einer jährlichen Sterberate von 0.5 pro Mio. Einwohner. Untersucht wurden Patienten die eine Woche vor Krankheitsausbruch mit einem Analgetikum versorgt wurden. Diese 221 Fälle einer Agranulozytose wurden mit 1425 Krankenhauskontrollen verglichen (Tabelle 1-3). Es konnte bei 23% der aufgetretenen Agranulozytosen ein Metamizol- Hintergrund verzeichnet werden (22). Mittels sehr komplizierter Berechnungen konnte ein Exzessrisiko für Metamizol (1,1 / Mio. Anwendungen bei einer Anwendung von 7 Tagen) bestimmt werden. Aufgrund dieser Datenlage wurde Metamizol in Schweden 1995 wieder zugelassen, aber im Jahr 1999 erneut aus dem Handel genommen (13).

| Region | Population: Mio.# | Gesamt: Σ Rate / Mio./ J | Fälle Absolut * | Rohdaten- Verhältnis ‡ |
|---------------------|------------------------------|---|----------------------------|-----------------------------------|
| Ulm | 5,3 | 6,3 | 6 / 28 | 12,7 |
| West Berlin | 1,8 | 4,6 | 6 / 17 | 19,1 |
| Barcelona | 4,1 | 5,7 | 15 / 50 | 33,3 |
| Budapest | 2,0 | 9,0 | 4 / 30 | 0,9 |
| Stockholm / Uppsala | 1,8 | 8,0 | 0 / 12 | - |
| Meiland | 2,3 | 1,7 | 1 / 9 | 5,4 |
| Sofia | 1,1 | 5,4 | 6 / 10 | 5,8 |
| Gesamt | 22,3 | 6,2 | 51 / 221 | 5,2 |

Tabelle 1-2 Agranulozytose nach (22) # Durchschnitt der Regionen in Mio. Σ Rate / Mio. / Jahr.

* Anzahl der Fälle die Metamizol nutzen, zur gesamt Zahl in Zentren (51/221=23%).

‡ Relative Wahrscheinlichkeit zur Angabe ohne Nutzung von Metamizol in der Woche vor Index Tag.

Eine aktuellere Studie 2002 von Hedenmalm („schwedische Studie“) beschäftigte sich mit den spontanen Meldungen von Blutbildstörungen, die in Zusammenhang mit Metamizol

standen. Diese Meldungen wurden auch auf zusätzliche Informationen wie Knochenmarkserkrankungen gesichtet. Die Inzidenz der Agranulozytose wurde anhand der Verordnung der Metamizolverkäufe geschätzt. Die berichtete Inzidenz der Agranulozytose bei Metamizol wurde mit mindestens 1:1439 Verschreibungen ermittelt. Es wurde in 92% der Fälle, eine Blutbildstörung innerhalb der ersten 2 Monate der Behandlung festgestellt. Zusätzliche Risikofaktoren spielten mit 36% eine weitere Rolle. Die Autoren schätzten das Risiko der Agranulozytose in Schweden aufgrund von Metamizol beträchtlich höher ein, als dies bei vorgehenden Studien der Fall war (23).

| | |
|--|--|
| Gesamt <u>422</u> Fälle einer Agranulozytose <u>Aufschlüsselung:</u> | Hauptsymptom: Halsschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerz. |
| <u>300</u> | Bevölkerungsgruppe (außerhalb des LKH) |
| (122) | Krankenhausfälle |
| (Nach Abzug 208) | Kein Patientenbefragung, Ablehnung, kein Indextag (Symptombeginn mit Datum). |
| +13 | Ersatzpatienten |
| =<u>221</u> | Gesamtpatienten für Exzessberechnung |

Tabelle 1-3 Fallzahlzusammenstellung nach IAAAS (22)

Bis 2001 wurde durch einen Coautor der *IAAAS in Barcelona* (Spanien) eine weiterführende Datenerhebung durchgeführt. Die Daten wurden 2004 in einer Studie von Ibanez veröffentlicht. Diese ergab eine Inzidenzrate (Metamizol) von 0,56 Fälle pro Million Einwohner pro Jahr. Das Agranulozytoserisiko konnte nach Absetzen des Metamizols ab dem 10 Tag als nicht relevant bewertet werden. Eine Verlängerung der Metamizolapplikation konnte mit einer Steigerung des Agranulozytoserisikos festgestellt werden. Die Agranulozytose wurde als Diskussionspunkt dem europäische Milieu als selten zugeschrieben. Geografische Unterschiede werden angemerkt, sind dem Schema der Anwendung geschuldet, der Dosis, Dauer und der Begleitmedikation. Der Vergleich zur *Schwedenstudie von 2002* zeigt eine kürzere Metamizol- Einnahmedauer sowie weniger Begleitmedikamente die mit Agranulozytose in Verbindung stehen an (24).

1.2.2.2 Management der Agranulozytose:

Eine nicht durch Chemotherapie hervorgerufene Agranulozytose führt zu Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen und schweren Infektionen (z.B. Pneumonie) oder einem septischen

Schock (Tabelle 1-3). Die nicht durch Chemotherapie induzierte Agranulozytose, ist eine lebensbedrohende Erkrankung, mit einer Mortalität von 10 bis 20%. 2002 wurde durch Andres und Coautoren in einer Fallstudie ursächliche Medikamente nach Häufigkeit geordnet eruiert, 25% Antibiotika, Thyreostatica 23%, Thrombozytenaggregationshemmer 16%, Neuroleptika und Antikonvulsiva 11%, NSAR 8%, Metamizol 7%.

Behandelt wurde mit einem sofortigen Stopp der ursächlichen Medikamente, dem Beginn einer parenteralen antibiotischen Therapie (bei Sepsis oder infektiösen Erkrankungen), hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (vor allem Granulozyten- Kolonie stimulierender Faktor- G- CSF), bei schlechter prognostischer Annahme. Ein wirklicher Nutzen des G-CSF konnte aufgrund der Datenlage nicht ausgesprochen werden, wobei auch das Problem der ungeeigneten Dosierung (z.B. 100-200 pg / Tag statt 300 pg / d) angemerkt wurde (25).

1.2.2.3 Übersterblichkeit-Tabelle: Metamizol im Vergleich

Ein interessanter Punkt wird durch die Veranschaulichung der Datenlage in Tabelle 1-4 sichtbar. Hier wird die Übersterblichkeit z.B. aufgrund von Agranulozytose oder einer gastrointestinalen Komplikation bei Metamizol 25 [pro 100 Mio. Anwender mit 1 Woche Anwendungsdauer], mit ASS 185 direkt gegenübergestellt. Diese Daten, (Übersterblichkeit) werden mit der Normalbevölkerung in Beziehung gebracht. So bleibt es insofern sonderbar, dass die unerwünschte Arzneimittelwirkung der Agranulozytose, oft nur im Kontext mit Metamizol Erwähnung findet. Medikamente die selbst ein größeres Risiko einer Agranulozytose-Entwicklung aufweisen, werden aber selten damit in Zusammenhang gebracht (13).

| | ASS | Diclofenac | Metamizol | Paracetamol |
|--|-----|------------|-----------|-------------|
| Komplikationen* | 185 | 592 | 25 | 20 |
| Ohne pept. Ulkus in Anamnese | 79 | 138 | 5,4 | 3,6 |
| Aufgrund: Agranulozytose, aplastischer Anämie, Anaphylaxie | 80 | 144 | 13 | 4,4 |

Tabelle 1-4 nach Lampl & Likar Übersterblichkeit pro 100 Mio. mit 1 Woche Anwendungsdauer

* Aufgrund Agranulozytose oder gastrointestinaler Komplikation

1.2.2.4 Warum also Metamizol an der ICU 1 ?

Die Risiken und Nebenwirkungen des Wirkstoffes Metamizol wurden bereits hinlänglich besprochen. Es stellt sich trotzdem die Frage nach einer suffizienten postoperativen Therapie mit möglichst wenigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen an der ICU 1. Hier mit besonderem Augenmerk auf z.B. vorhandene KHK Patienten. Diese stellen über 50 % des untersuchten Patientenkollektives dar (Abbildung 9). Die Prognose des Patientenkollektives wird durch Schmerz verschlechtert. Als besonderes Interessengebiet gilt hier der (postoperative) Schmerz der Sternotomie, eine (mehrere) Thoraxdrainagen sowie ein Lagerungsschmerz im Rücken oder Gesäßbereich. Das Schema zur analgetischen Therapie nach großen operativen Eingriffen, wie sie Patienten der ICU 1 hinter sich haben, folgt dem WHO Stufenschema Stufe- III Abbildung 3. Es ist hier eine multimodale Schmerztherapie als kombinierte Therapie (Opioide und nicht Opioide) synergistisch im Einsatz, weil nicht jede Nozizeption gut auf ein Opiat alleine „anspricht“.

Eine Alternative wäre die Verabreichung des zentral wirksamen Paracetamols. Dieses ist aber aufgrund einer verlängerten Bioaktivität wie z.B. bei Leberzirrhose schwierig. Auch eine andere Komorbidität kann im therapeutischen Bereich bereits zu einer Leberschädigung führen (9,26).

Aber einerseits sind nicht selektive *COX*- Inhibitoren, also konventionelle NSAR aufgrund der ernstzunehmenden gastrointestinalen Nebenwirkungen problematisch und andererseits stellt die Behandlung mit selektiven *COX-II* Inhibitoren ebenfalls ein Risiko dar. Neue Fall- Kontroll Studien konnten auch die Überlegenheit der *COX-II* Inhibitoren im Vergleich zu NSAR (Gastrointestinale Sicherheit) nicht feststellen. Überhaupt wird bei *COX* Inhibitoren ob diese selektiv seien oder nicht, (eine Ausnahme stellt niedrig dosiertes Aspirin dar) ein Anstieg des Risikos bezüglich schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse festgestellt (*Serious Cardiovascular Events*). Auch können diese Cyclooxygenase Inhibitoren nach Durchführung randomisierter klinischer Studien zu einem erhöhten Risiko eines Myokardinfarktes, Schlaganfalles, Hypertonus sowie zu Herzversagen führen (27).

Metamizol wie bereits in Kapitel 1.1.3.3 beschrieben, weist eine Wirkung auf das *COX-III* Isoenzym auf (15).

Hämostase und Metamizol:

KHK Patienten betreffend, soll sich die Hämostase bei kontinuierlicher Niedrig- Dosis- ASS- Therapie, aufgrund einer Interaktion mit Metamizol verändern. So konnte in Studien eine suffiziente Aggregationshemmung mittels ASS, durch Metamizol verhindert werden

(28). Dieser Effekt kann aber durch *strikte Applikationsregeln* (ASS- Einnahme vor Metamizol) hintangehalten werden. Es wird von einer kompetitiven Interaktion der Wirkstoffe ausgegangen, der durch Steigerung der ASS Dosis Einhalt geboten werden kann. Dieser Vorgang ist reversibel und korreliert mit dem Metamizol- Plasma Level. Weiters soll der Mechanismus und dessen Medikamenteninteraktion über *COX-I* fungieren (29).

Akutes Nierenversagen:

Ein Aspekt der NSAR zur Ergänzung, bezogen auf die Arzneimittelsicherheit wäre das akute Nierenversagen. 2013 konnte Lapi eine Kohorten Studie mit n= 487.372 Hypertoniepatienten (in Behandlung) durchführen und errechnete bei einem Beobachtungszeitraum von 5,9 Jahren, 2215 akute Nierenversagen, mit einer Inzidenz von 7 / 10 000 Personen Jahre. Funktionell führt die Hemmung der Prostazyklin Synthese, zur Vasokonstriktion der afferenten Arteriolen. Dies vor allem im Zusammenhang mit einer Kombinationstherapie wie Diuretika, Angiotensin- Rezeptor- Blocker oder ACE-Hemmer zur hämodynamischen Minderung und Reduktion der glomerulären Filtrationsrate. Die Nutzung einer Dreifachtherapie (Diuretika plus ACE-Hemmer oder Angiotensin- Rezeptor Blocker) in Kombination mit NSAR (lange Halbwertszeit), scheint am ehesten mit einem gesteigerten Risiko des akuten Nierenversagens einherzugehen (*Relative Wahrscheinlichkeit auf 1,31 gesteigert, bei 95% Konfidenzintervall 1,12 bis 1,53*) (30).

1.3 Ziele:

Das Ziel dieser Arbeit ist es die Anzahl der Leukopeniefälle zu ermitteln. Damit soll in Folge eine Evaluierung hinsichtlich deren Diagnosen, nämlich: *KHK, AST, Aneurysma, Diabetes, und NINS*, durchgeführt werden. Diese soll weiters identifizieren ob ein Bezug zur Metamizolapplikation besteht.

1.4 Methoden

1.4.1 Patientengut:

Insgesamt wurden alle Patienten mit vollendetem 18 Lebensjahr, einer Liegedauer über 3 Tagen und einer i.v. Metamizolgabe die innerhalb eines Zeitraumes von 8 Monaten (April 2013 bis November 2013) stationär waren, evaluiert.

Patienten mit bekannter Novalginunverträglichkeit, Hepatitis, Leberzirrhose, Transplantationen und Leukämie wurden ausgeschlossen. Um das Patientengut der ICU 1 in Graz abzubilden, wurden die Krankenhaus Hauptdiagnosen wie KHK, AST, Aneurysma und Nebendiagnosen (NINS, D.M.) jedes Patienten dokumentiert. Die Leukozytenwerte wurden bis zum 10. Tag der Liegedauer, täglich mit dem niedrigsten Wert vermerkt und danach im 7 Tages Intervall mit dem jeweils niedrigsten Wert innerhalb der 7 Tage dokumentiert. Diese Dokumentation verfolgt den Zweck einen Leukozytenverlauf über die gesamte Liegedauer unter Metamizolapplikation abzubilden (Tabelle 5-1).

Am Schluss wurde noch eine deskriptive Statistik zur Darstellung des Patientenkollektives erstellt (Kap.2.1). Bei 26 Patienten waren 2 leukopene Episoden feststellbar (Tabelle 5-2) und mit mindestens 3 Leukozytenwerten unter der Norm (Tabelle 5-5), wurden 28 Personen nach einer Metamizol induzierten Ursache abgeklärt. Die Festsetzung unserer Studie auf mindestens 3 Werte erfolgte, um eine einmalige artifizielle Laborfehlbestimmung, eine Verdünnung nach Herz- Lungenmaschine (HLM in der Zeit direkt nach einem operativen Eingriff), sowie „einzeitig“ leukopene Fälle ausschließen bzw. vermeiden zu können. Gesamt wurden auf diese Weise 17 Fälle als nicht relevant exkludiert. Die Schlussbegutachtung erfolgte bei 11 Fällen ersichtlich im Kapitel 2.2.

2 Ergebnisse – Resultate

2.1 Patientenkollektiv-Beschreibung:

Insgesamt konnten 553 Patienten untersucht werden. 3 Patienten konnten wegen fehlender Daten nicht ausgewertet werden. Die Patientengruppen bestanden aus 66,5% Männern (n=366) und 33,5% Frauen (n=184) (Tabelle 5-3). Die Liegedauer des untersuchten Patientenkollektives lag im Median bei 5 Tagen (Tabelle 5-4 & Abbildung 5). Die längste Liegedauer eines Patienten wurde mit 81 Tagen erhoben (Tabelle 5-4).

Das Alter der Patienten lag im Median bei 71 Jahren und der älteste Patient war 89 Jahre alt. Ebenso kann die Altersverteilung zwischen Mann und Frau anhand einer demographischen Tabelle verdeutlicht werden. Diese zeigt, dass das weibliche Patientenkollektiv nicht nur älter war als das männliche, sondern auch eine geringere Altersverteilung aufwies (Abbildung 6).

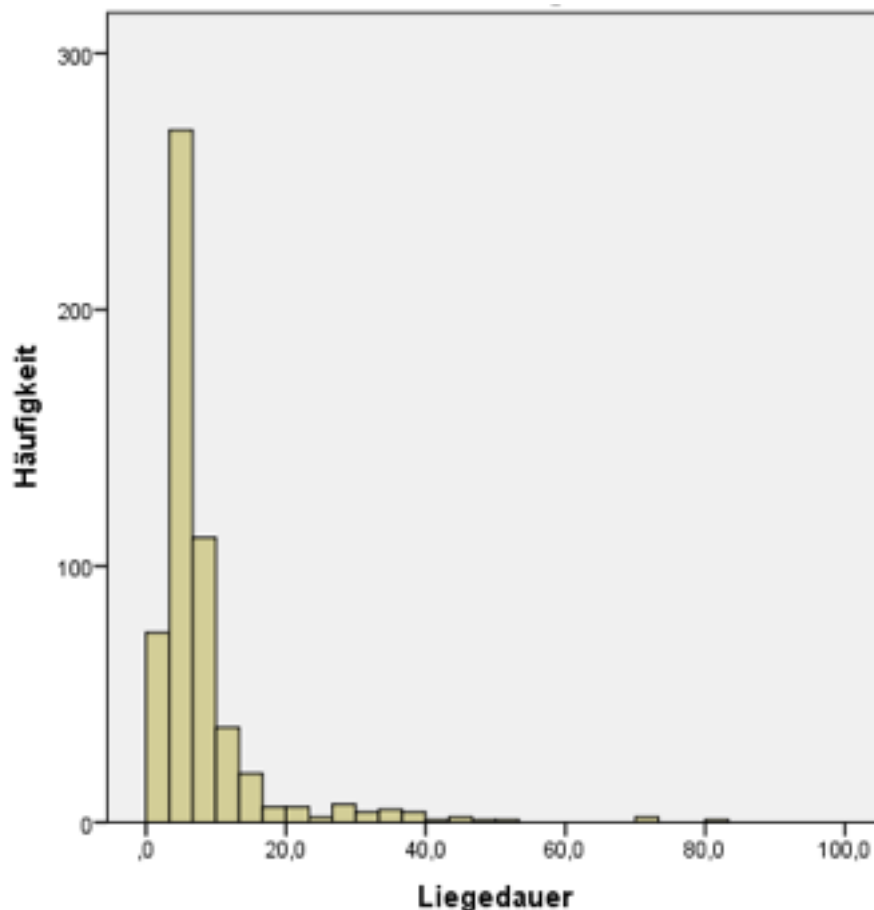


Abbildung 5 Liegedauer nach Häufigkeit

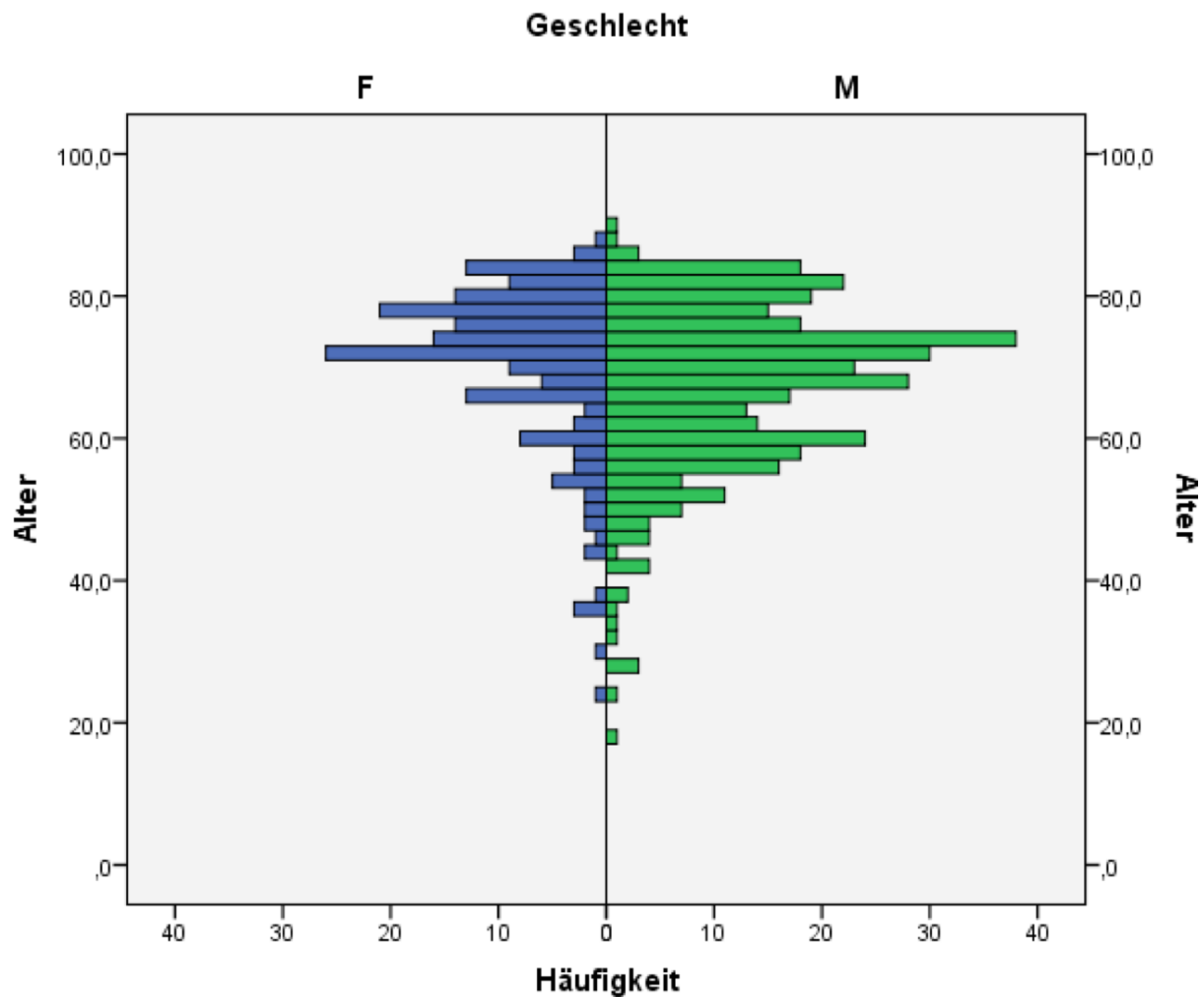


Abbildung 6 Demographische Tabelle ICU

In (Abbildung 7) zeigt sich die Verteilung der Leukopenieepisoden über die Gesamtliegedauer. Es wird die maximale Leukopenie- Häufigkeit ermittelt, dabei werden $n=74$ Personen mit einer Leukopenie, $n=26$ mit 2 leukopenen Episoden bis hin zu $n=13$ Personen mit maximal 3 leukopenen Episoden gezeigt. Hier zeigt sich ebenfalls ein Patient mit 12 leukopenen Episoden. Am häufigsten mit 13,4% kommt eine Leukopenie einmal im Zuge des Aufenthaltes vor (siehe Tabelle 5-2 Häufigkeit der Leukopenie).

Das Diagramm (Abbildung 8) gibt Auskunft über den Zeitraum der ersten 10 Liegetage (L1-L10) mit einer Leukopeniehäufigkeit in %. Hier ist v.a. das Punktum Maximum der Leukopeniehäufigkeit am Tag 5 und 6 des ICU Aufenthaltes zu bemerken. Ebenso kann hier der hohe Ausgangswert (L1-Erster ICU Tag) der Leukopenie in Prozent beobachtet werden.

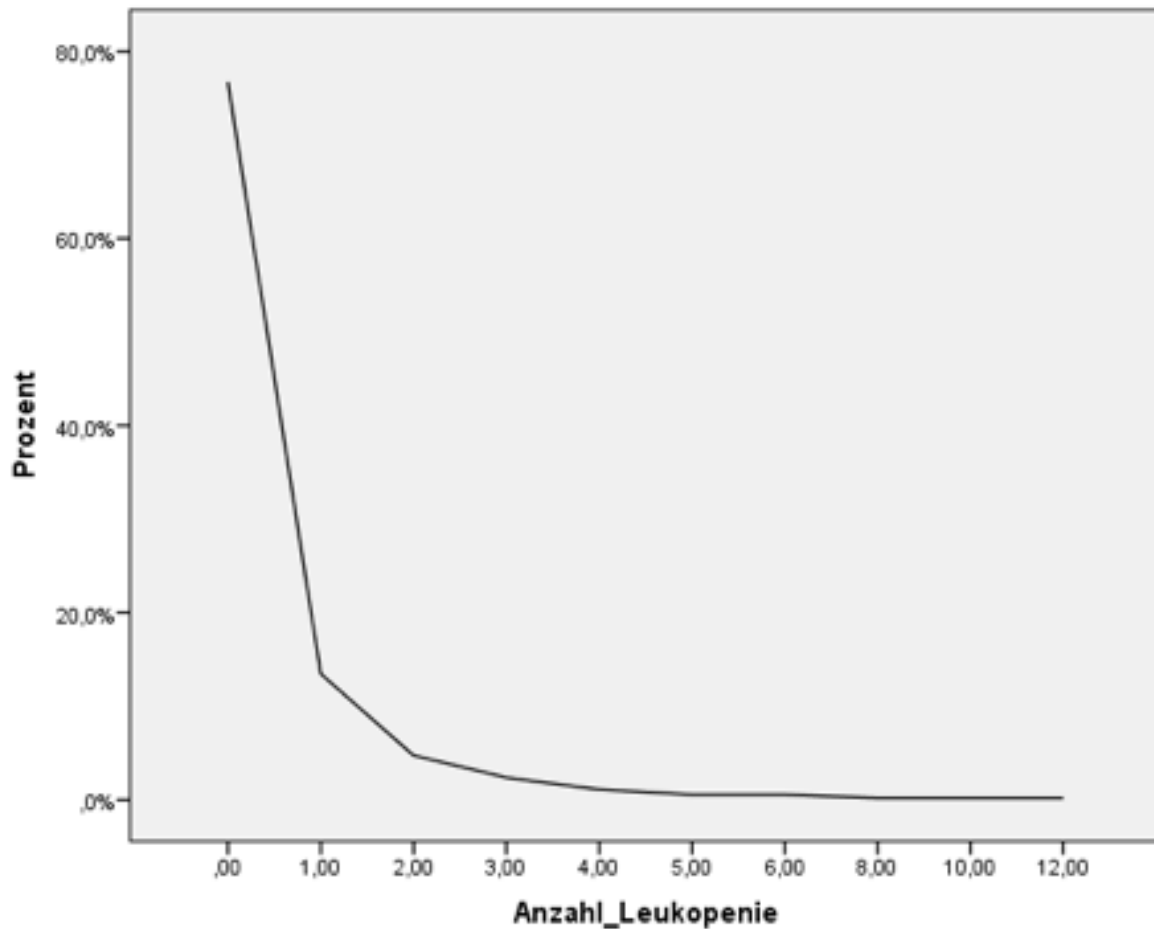


Abbildung 7 Anzahl der Leukopenen Episoden in % zur Anzahl der Leukopenie

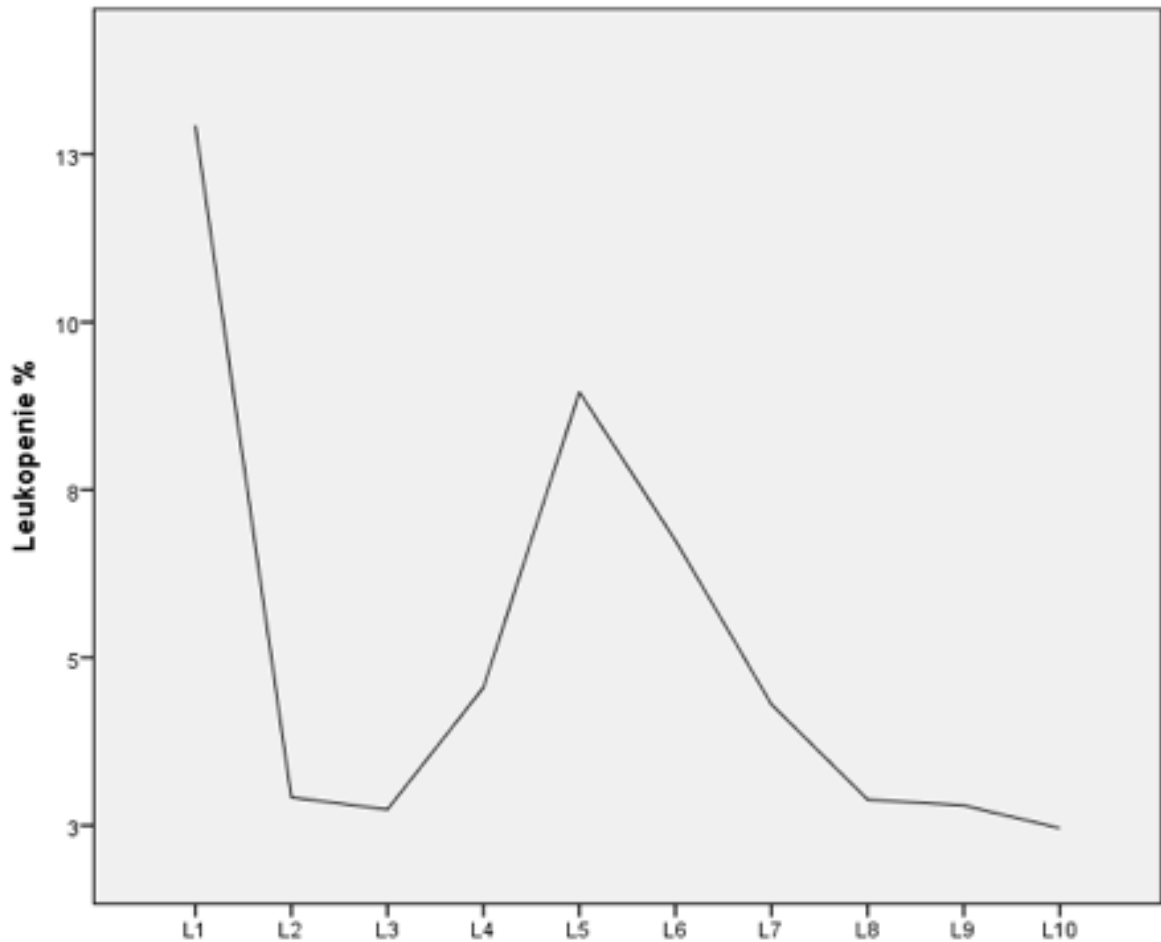


Abbildung 8 Leukopenie nach Liegetage 1-10

2.1.1 Aufschlüsselung der Nebendiagnosen:

Insgesamt schlüsselt sich das Patientengut nach Hauptdiagnosen der Häufigkeit geordnet auf mit: KHK n = 329, AST n = 161, Aneurysma n = 37; Nebendiagnosen: NINS n = 121 und Diabetes n = 77 (Abbildung 9) auf. Die Koronare Herzkrankheit stellt mit 59,5% den größten Anteil dar, dies kann auch graphisch in (Abbildung 9) nachvollzogen werden. Vor allem die Niereninsuffizienz als Nebendiagnose stellt eine wichtige Komorbidität im Patientenkollektiv dar (Abbildung 10).

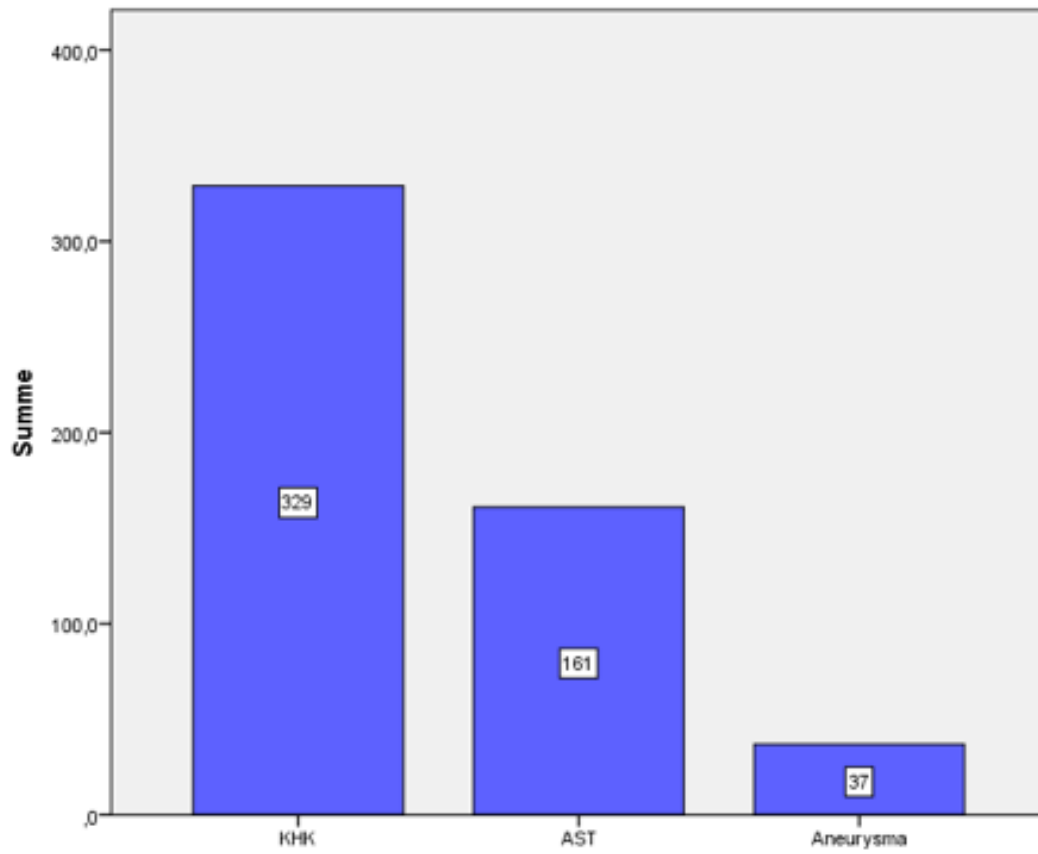


Abbildung 10 Hauptdiagnosen

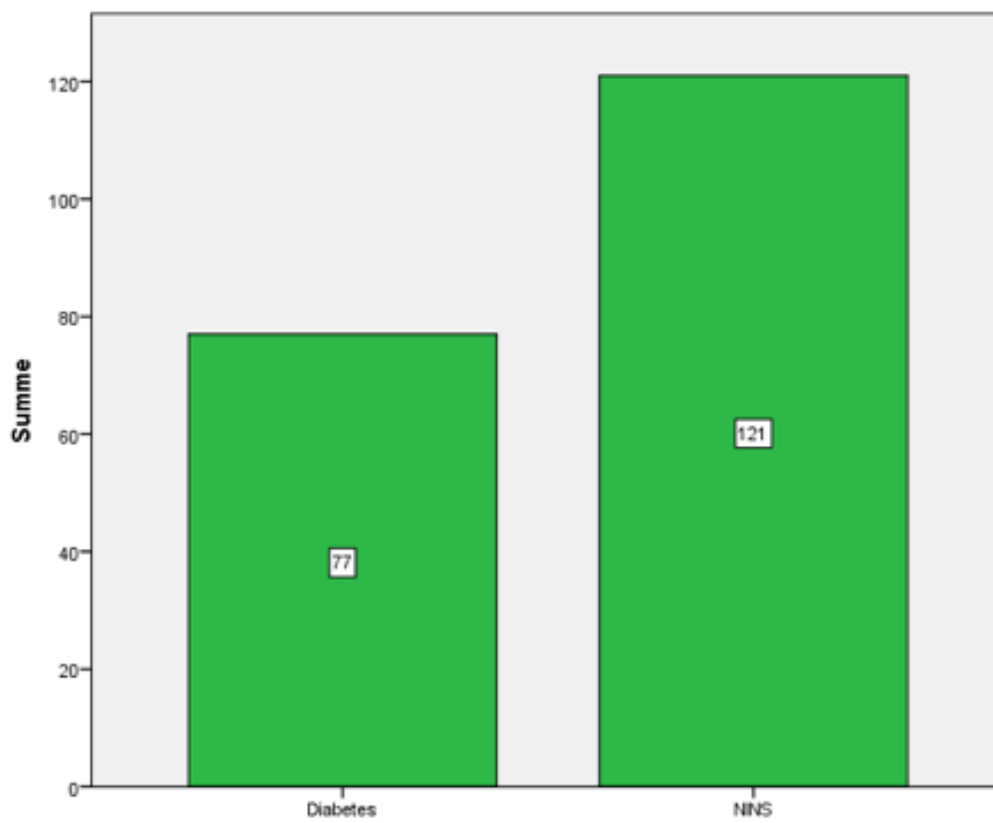


Abbildung 9 Nebendiagnosen

2.2 Aufschlüsselung der suspekten Patienten:

Nach Evaluierung aller 553 Patienten mussten 11 suspekte Krankengeschichten weiter überprüft werden.

Ein Zusammenhang der leukopenen Episoden durch Metamizolgabe, lässt sich hier bei 2 Patienten nicht mit Sicherheit ausschließen. Infolge werden die verbliebenen 11 Patienten vorgestellt.

Referenzbereich: (4500-10000 Zellen / μ l); (4,5-10⁹ / l); (4,5-10g / l)

Patientin 1. (79♀) Die Aufnahme der Patientin an der ICU erfolgte, nach Operation einer Aortendissektion Typ A im tief hypothermen Kreislaufstillstand sowie eines Trikuspidalringes und intraoperativer Massivtransfusion. In den ersten 7 Tagen des 28- tägigen Intensivaufenthalts erhielt die Patientin Metamizol, wobei die Leukozytenzahl an 3 Tagen zwischen (3,3g / l) und (4,2 g / l) lag. Metamizol wurde abgesetzt und die Leukozytenzahl normalisierte sich. Obgleich auch mit der Schwere des Eingriffs erklärbar, ist ein Zusammenhang zwischen Leukopenie und Metamizolgabe nicht auszuschließen.

Patient 2. (57♂) wurde nach Reanimation bei transmuralen Infarkt notfallsmäßig CABG operiert. Der komplizierte Intensivaufenthalt ging mit einer Aspiration sowie einer akuten Cholezystitis einher. Im Zuge des 40- tägigen Aufenthalts wurden 2 leukopene Phasen detektiert. Der Patient erhielt über die ersten 28 Tage Metamizol. Auf die danach aufgetretene Leukopenie mit minimalem Leukozytenwert von (2,22g / l) wurde Metamizol abgesetzt und die Leukozytenzahl normalisierte sich wieder, sodass ein kausaler Zusammenhang nicht auszuschließen ist.

Patient 3.(82♂) wurde kardial dekompensiert stationär aufgenommen und akut operiert. Nach Aortenklappenersatz sowie Trikuspidalring und folgender Massivtransfusion, gestaltete sich der Intensivaufenthalt aufgrund der Multimorbidität des Patient (bekannte NINS, COPD, incipiente Demenz) kompliziert. Der Patient verstarb nach 41 Tagen an einer Sepsis und konsekutivem Multiorganversagen. Metamizol wurde bereits am 3. Postoperativen Tag abgesetzt. Die klinisch hochrelevanten leukopenen Werte von bis zu (1,7 g / l) traten in den letzten 8 Tagen des Aufenthalts auf – im Zuge einer Panzytopenie – dies wohl in

erster Linie durch die schwere Sepsis bedingt. Metamizol als Ursache der Leukopenie scheidet daher aus.

Patientin 4.(78♀) wurde mit einem Ascendensersatz bei akuter Dissektion im Rahmen eines Dritteingriffes am Herzen operiert. Ein massiver intraoperativer Blutverlust, machte eine Massivtransfusion notwendig. Am 4. und 5. postoperativen Tag, entwickelte der Patient eine Panzytopenie. Obwohl Metamizol in den ersten 7 Tagen durchgehend verabreicht wurde, hat sich die Panzytopenie und damit auch die Leukozytenzahl rasch erholt.

Patient 5.(76♂) unterzog sich einer elektiven 2- fach CABG- Operation sowie einem Aortenklappenersatz, wobei sich sowohl die Operation, als auch der 3- tägige Intensivaufenthalt weitgehend unkompliziert gestalteten. Unmittelbar postoperativ traten 2 leukopenen Episoden, mit minimalen Leukozytenwerten bis ($1,2 \text{ g / l}$) in Kombination mit einer Anämie und Thrombozytopenie auf. Metamizol wurde, unabhängig von dieser panzytopenen Episode, für 7 Tage durchgehend verabreicht. Die Leukozyten – sowie Erythrozyten – und Thrombozytenzahl normalisierte sich, trotz der weiteren Gabe von Metamizol rasch, daher scheidet ein kausaler Zusammenhang zwischen der Gabe und der Panzytopenie aus.

Patient 6.(73♂) war nach einem elektiven und komplikationslosen Aortenklappenersatz, 5 Tage lang intensivpflichtig und erhielt in dieser Zeit Metamizol. Am 5. postoperativen Tag – 3 Tage nach Absetzen von Metamizol – fiel eine milde Leukopenie bis ($4,3 \text{ g / l}$) auf. Ursächlich kommt die notwendige Immunsuppression bei St.p. Nierentransplantation vor 10 Jahren in Frage

Patient 7.(73♂) Die Aufnahme von erfolgte zur CABG- Operation, wobei initial sowohl die Operation, als auch der unmittelbare postoperative Verlauf, problemlos waren. Nach der Verlegung auf die Normalstation, kam es zur Sternumdehiszenz und nachfolgender akuter operativer Revision. Eine schwere Mediastinitis, machte eine neuerliche OP und einen Intensivaufenthalt notwendig. Schlussendlich verstarb der Patient aufgrund eines Multiorganversagens, im septischen Schock. Eine milde Leukopenie trat im Zuge des ersten ICU Aufenthalts am 2., 4. und 5. postoperativem Tag auf, wobei sich die Leukozytenwerte zwischen ($3,5 \text{ g / l}$) und ($4,2 \text{ g / l}$) bewegten. Metamizol wurde an 30 der 47 Tage an der ICU appliziert, sodass bei diesem Patienten ein Zusammenhang zwischen Metamizolgabe und Leukopenie auszuschließen ist.

Patientin 8.(71♀) kam nach elektiven Aortenklappenersatz auf die ICU, wobei eine Leukopenie mit minimalen Werten von (3,5 g / l) am OP- Tag bzw. am 4. und 5. postoperativem Tag auftrat. Metamizol wurde 7 Tage lang i. v. verabreicht und nach Verlegung an die Normalstation oralisiert, hier wurden keine weiteren Leukozytenabfälle mehr bemerkt.

Patient 9.(69♂) unterzog sich einer elektiven Bypassoperation. Am 3. postoperativen Tag, kam es zur Aspiration mit nachfolgender Pneumonie und schwerer Infektion. Eine Leukopenie trat unmittelbar postoperativ sowie am 17. und 18. Tag an der ICU, in milder Form auf (geringster Wert (3,2 g / l)), wobei Metamizol bereits mehrere Tage zuvor abgesetzt wurde.

Patient 10.(67♂) wurde nach mehrfach CABG bei akutem Myokardinfarkt und hohem intraoperativen Blutverlust, an der ICU aufgenommen. Die zweizeitig aufgetretene Leukopenie mit einem minimalen Wert von (2,5 g / l), trat zugleich mit einer Anämie und Thrombozytopenie am OP- Tag sowie am 2. und 4. Tag des Intensivaufenthalts auf. Metamizol wurde während des gesamten 14- tägigen Krankenhausaufenthaltes verabreicht.

Patient 11.(49♂) entwickelte nach einer CABG- Operation eine schwere Mediastinitis. Nach der Operation kam der Patient mit offenem Sternum an die ICU. Hier wurden 3- zeitig niedrige Leukozytenzahlen beobachtet: am OP- Tag sowie am 3. postoperativem Tag sanken die Leukozytenwerte auf (3,5 g / l) und auch in den letzten Tagen des komplizierten 46- tägigen Krankheitsverlaufs kam es zu einer Leukopenie, knapp unterhalb des Normwertes. Metamizol wurde 3 Tage zuvor vor der zweiten leukopenen Episode abgesetzt – in erster Linie ist die schwere Infektion als Ursache in Betracht zu ziehen.

3 Diskussion:

Im Zuge der Erhebungen wurde bei 2 Patienten (Patient Nr.1 & Patient Nr.2) (siehe Kap. 2.2 Gesamtpopulation n= 553), eine relevante Leukopenie mit mindestens 3 leukopenen Episoden während der Dauer des Aufenthaltes bemerkt. Im Fall 1 würden für eine Leukopenie durch Metamizol das Alter der Patientin (über 60 LJ.) sowie das Geschlecht (♀) sprechen, dagegen spricht die kurze Behandlungsdauer mit Absetzen des Metamizols am 7. postoperativen Tag (21,31). Gegen eine Leukopenieentwicklung durch Metamizol bei Fall Nr. 2., spricht das Alter (unter 60 LJ.) sowie das Geschlecht (♂) des Patienten, die lange Liegedauer würde dafür sprechen (31,32).

Die erweiterte Anamnese, ließ einen direkten Ausschluss im Sinne einer Metamizolinduktion nicht zu. Wenngleich wir die jeweilige Wahrscheinlichkeit, der Leukopenieinduktion, durch Metamizol aufgrund der vorliegenden Multimorbidität, als gering einschätzen.

Limitierend auf diese Studie wirkte, die retrospektive Datenerfassung an der ICU 1.

Eine manuelle Ausarbeitung der Leukozytenwerte erfolgte mittels Dokumentationssystem openMedocs®, einer Excel- Datei die als Rohdaten- Speicher herangezogen wurde sowie SPSS® zur Darstellung dieses Datenkonvolutes.

Als Bearbeitungsproblem im Zuge der Erhebung stellten sich die für mich als Student nicht vollständig zugänglichen Daten aller Patienten dar, so waren insgesamt 3 der 553 Patienten im System nicht auffindbar. Nicht zugängliche Leukozytenwerte mussten als *PDF (Portable- Document- Format)*- Datei gesucht und in eine Excel- Sammeldatei manuell nachgetragen werden. Die nicht vollständig durchgeführte *ICD- 10* Kodierung (*International Statistical Classification of Diseases*) aller Abteilungen, erschwerte die statistische Erhebung. Um laborspezifische Schwankungen bzw. Fehlmessungen hintanzuhalten, wurden nur Patienten mit mindestens 3 leukopenen Episoden als evaluationsbedürftig gewertet (siehe Methoden 1.4.1)

Ein Vergleich der *Studie von 2002 Hedenmalm (Schweden)* sowie der *Internationalen Aggranulozytose und Aplastischen Anämie Studie* mit meinen erhobenen Daten, ist meines Erachtens, aufgrund der jeweiligen Studienbedingung, nur anhand der Basisdaten (Aufbau-Patientenkontingent, Geschlecht, Alter sowie bedingt die Letalität und Durchführungsdauer) möglich.

Das hauptsächlich männliche (66,5%) Patientengut der ICU 1, beinhaltet zu über 59,5% KHK- Patienten, dies steht im klaren Gegensatz zu anderen Studien. Diese haben ihre Pati-

entenrekrutierung entweder über automatische Meldesysteme (Schwedenstudie) oder ohne spezifische Auswahl, mittels Population basierender Fall- Kontroll- Studie (IAAAS), in mehreren Ländern durchgeführt. Eine von uns gesetzte untere Altersgrenze (an der ICU werden bevorzugt Erwachsene stationär aufgenommen, darum erfolgte die Beschränkung auf volljährige Patienten), ab dem vollendeten 18 Lebensjahr, wurde nur in der IAAA Studie mit dem 2. Lebensjahr gewählt. Eine obere Altersgrenze wurde in keiner der Vergleichsstudien gesetzt. Das mittlere Alter unserer Patienten betrug 67 Jahre, die Schwedenstudie gibt hier gesamt (über alle Perioden der Zulassung) im Mittel 52 Jahre, sowie einen 77% Frauenanteil an. Die IAAA Studie macht hierzu keine Angaben. Ein weiterer Punkt für einen Vergleich zwischen den beiden oben genannten Studie und unserer Evaluation, wäre die Letalität innerhalb der jeweiligen Studien. So weist Graz, wenn wir diese beiden Patienten mit nicht auszuschließender Assoziation zur Metamizolgabe heranziehen, eine Letalität von 0,36% auf, die schwedische Studie eine Letalität von 23% (bei 15 verstorbenen Agranulozytose- Patienten bis 1995) und die IAAA Studie eine Letalität von 9% (bei 36 verstorbenen Agranulozytose Patienten) auf. In Tabelle 3-1 sollen die Fälle (Agranulozytose) pro Jahr pro Million, im Vergleich zur jeweiligen Studie ersichtlich werden. Die Fälle pro Jahr und Million errechnen sich durch die hospitalisierten Fälle hochgerechnet auf ein Jahr je Populationsgröße. Graz ist hier nicht in der Tabelle ersichtlich, weil beide Patienten keine direkte Assoziation der Leukopenie mit Metamizol aufweisen. Hier an der ICU würde dies 1,88 Fälle der Leukopenie, pro Jahr pro Mio., bei 2 vermuteten hospitalisierten Patienten, über 8 Monate bedeuten (2013 April KAGes Graz bei 1,6 Mio. Population) (33). Die Studiendauer mit einer retrospektiven Datenerfassung über einen Zeitraum von 8 Monaten ist im Vergleich zur summierten Dauer der IAAA Studie sowie zur Studie aus Schweden eher kurz.

| Studie | Population Mio. | Zeitraum Mo. | Hospitalisierte | Fälle/Jahr/Mio. |
|-----------|-----------------|----------------|-----------------|--------------------|
| IAAAS | 22,30 Millionen | Gesamt 309 Mo. | 122 | 10,41 Agranulozyt. |
| Schweden* | 8,82 | Gesamt 60 | 14 ab (1995) | 0,32 Agranulozyt. |

Tabelle 3-1Tab. nach IAAAS (22), schwedische Studie (23), OECD Zahlen (1995) 8,82 Mio.* (33,34)

Zahlen der Schwedenstudie weisen eine Tagesdosis- von 0,5 bis 6g (Durchschnitt 1,5-3g) bei einer Anwendungsdauer von 1 bis 40 Tagen aus (35). An der ICU wurde eine Tagesdosis von max. 4000 mg (4 Gaben zu je 1g) verabreicht, je nach Schmerzintensität (Intensiv-Score-System) und Verlauf.

In Abbildung 8 ist der auffällige Leukopenieverlauf hervorzuheben. Dieser beginnt mit einem Leukopeniemaximum am ersten Tag der stationären Aufnahme. Möglicherweise aufgrund der Verdünnung durch die notwendige Herz Lungen Maschine, oder einen perioperativ hohen Volumenersatz. Die Werte normalisieren sich sofort wieder, sind also nicht auf die einmalige Gabe von Metamizol am Operationsende zurückzuführen. Es bleibt aber der Gipfel am Tag 5 und Tag 6 bestehen, passend zur postoperativen Gabe über Tage. Hier müsste eine intensive, prospektive Begutachtung (Leukozytenwerte) der Patienten erfolgen.

Limitation „Schwedenstudie“: Die Meldepflicht der ambulanten Patienten, wird für die Berechnung der Inzidenz benutzt. Basierend auf einer Gesamtzahl von 10.892 Verschreibungen (ab 1995 bis 1999) werden in dieser Periode 8 Agranulozytose Fälle der ambulanten Patienten, mit Verschreibung und Einnahme in dieser Zeit, auf eine Inzidenz von 1:1439 „hochgerechnet“ (23). 2002 werden in einer Studie durch Edwards in 2 Fällen der 14 Agranulozytosen, ebenso andere Medikamente der Kausalität bezichtigt. Diese Fälle wurden aber nicht ausgeschlossen. Wäre diese Untersuchung in Ländern mit häufiger Anwendung (z.B. Spanien) des Metamizols durchgeführt worden, wären sehr viel mehr Agranulozytosen zu erwarten gewesen. Auch hier widersprechen sich die Literatur und die klinische Erfahrung. Angemerkt wird auch, dass dies mit der Metamizol-naiven Bevölkerung in Schweden zusammenhängen könnte (35). 2003 verfasste *Schonhofer* einen Artikel, in dem die kleine Fallzahl hervorgehoben wurde und ebenso folgerte dieser, dass das Risiko der Agranulozytose durch Metamizol „eigentlich“ nicht quantifizierbar gewesen wäre (32). 2004 schreibt *Brack*, dass 20- 30% der Patienten hier nicht nur eine auf die Granulozyten bezogene Veränderung zeigten. Hinsichtlich der Hämatopoese wurden auch Veränderungen der Erythropoese sowie Thrombopoese festgestellt. Bei weniger als 7 Tagen Therapiedauer wurden aber nur 15% dieser Veränderungen bemerkt (21).

Die zeitliche Abfolge zwischen Medikamenteinnahme und der Ausprägung der Agranulozytose wurde nicht ausreichend berücksichtigt. In einem Fall wurde die letzte Dosis 14 Tage vor Auftreten der Agranulozytose verabreicht. Trotz der Zulassung für eine Kurzanwendung (z.B. postoperativer Schmerz) in Schweden, wurde bei $\frac{2}{3}$ der Patienten eine Anwendungsdauer von über 21 Tagen festgestellt (24).

IAAAS: Limitation: 2003 wurde von *Schonhofer* die IAAAS Angabe der Inzidenz neu berechnet, mit 1 zu 20 000. Kritisch wurden vor allem die zu geringen Fallzahlen in einigen Städten wie Mailand oder Sofia bemerkt, es wurde auch die Referenzpopulation (Ulm) als zu groß dargestellt (vergleiche Tabelle 1-2). Die Inzidenz de Agranulozytose wurde

durch die IAAAS mittels Spontanmeldesystem berechnet, dieses System deckt aber nur ca. 5 % der unerwünschten Wirkungen auf. Somit sollte die angegebene Zahl von 1 / 20 000 eigentlich eine realistische Inzidenz von 1 zu 1000 darstellen (32).

Die Entstehung einer idiosynkratischen Allergie durch Medikamente, variiert mit der Behandlungsdauer, wie in der vorliegenden (schwedischen Studie) bereits bestätigt wurde (23). Die IAAAS Studie hat das Risiko der Agranulozytose nicht mit der Behandlungsdauer unter 14 Tagen in Verbindung gebracht. Aber gerade wie in der späteren Schwedenstudie bemerkt wurde, ist binnen des *ersten & zweiten* Behandlungsmonats das Risiko am größten. Die IAAAS Studie hat eine Medikamentennutzung als ätiologisch relevant eingestuft, wenn diese vor dem Einsetzen der Symptome wie Fieber (Agranulozytose) durchgeführt wurde. Patienten die nach einer Behandlung mit Metamizol wegen Fiebers eine Agranulozytose entwickelten, wurden nicht als Fälle inkludiert („*unterschätzt*“). So wurde die medikamentöse Therapie aufgezeichnet, obwohl dies nach auftreten der Symptome (Agranulozytose) geschah, auch weil es schwierig war, genaue Startdaten des Krankheitsausbruches zu erlangen („*überschätzt*“). Die Frage ob eine hospitalisierte Patientengruppe, eine repräsentative Kontroll- Gruppe für ambulant erworbene Fälle darstellt bleibt bestehen. Auch wurde eine unbekannte Anzahl von Agranulozytosen überhaupt nicht in die IAAAS inkludiert, weil sich die Patienten entweder wieder erholt haben oder vor Aufnahme verstorben sind (23).

Aktueller Bezug: In der *Cochrane Kritik* wird bestätigt, dass eine einmalige Applikation von Metamizol, bei postoperativen Schmerzen, sowie bei akutem renalen Kolik-Schmerz effektiv ist. Eine klinische Implementierung dieser einmaligen Gabe, würde weniger Nebenwirkungen verursachen. Vor allem da die Entstehung einer Immunreaktion, einen Auslöser mit 2 Wochen „*Triggerphase*“, bei naiven Patienten benötigen würde (32).

2002 berechnet Edwards eine Rate der Agranulozytose von 9 Fälle / Mio. / Jahr. Dennoch würden schwedische Zahlen (schwedische Studie) diese noch höher beziffern. Welcher Studie soll mehr Bedeutung beigemessen werden? Werden beide Studien als gültig angenommen, könnte eine genetische Komponente vermutet werden. Alleine um die starke (regionale) Differenz zu erklären (35). 2004 schreibt Brack, Metamizol würde zu 70% in Krankenhäusern des deutschen Raumes eingesetzt werden. In einer Risikobeurteilung wurde die Medikamenten- induzierte Agranulozytose bewertet, aber hier tragen Thyreostatika das höchste Risiko der Entwicklung, Metamizol würde an 5. Stelle der Wertung rangieren (21). 2005 konnte Ibanez in einer Studie mit den erlangten Daten eine Verbindung von Metamizol und dem Risiko der Agranulozytose nochmals bestätigen. Dieses wird aber in

unseren Breiten mit weniger als 1 / Mio. / Jahr angegeben. Daten bestätigen ebenso die Risikozunahme bei längerer Behandlungsdauer, sowie das vollständig eliminierte Risiko, bei Absetzung des Medikamentes nach dem 10 Tage (24).

Immerhin konnten neue schwedische Erfahrungen, bezugnehmend der Epidemiologie (Verteilung der Krankheiten in der Bevölkerung) von Agranulozytose ein einigermaßen „fragwürdiges“ Resultat liefern. Im Zuge der IAAAS zeigten sich in Schweden – jener Region der maximalen jährlichen Inzidenz der Agranulozytose – eine Rate von 7,0 / Mio. in einem Zeitraum in dem Metamizol in diesem Land nicht am Markt verfügbar war. Im Gegensatz konnte in einer ähnlich angelegten Studie mit vergleichbaren Methoden (1997-1998), also bei Zulassung in diesem Land, die Inzidenz mit 3,0 / Mio. festgestellt werden. So wird das Phänomen der Metamizol-naiven Bevölkerung wie bereits 2002 in der Schwedenstudie vermutet wieder aufgegriffen (24). In Deutschland wurden innerhalb von 10 Jahren ab 1990, 300 Fälle einer Agranulozytose (bezogen auf Metamizol) gemeldet, wobei 20 % dieser Fälle einen letalen Ausgang hatten. Eine Verzerrung der Ergebnisse entstand wahrscheinlich durch die oftmalige zu geringe Einschätzung des Verlaufes, der schlussendlich letal endete (36). 2008 gibt Andres in einer Studie eine steigende Inzidenz der Agranulozytose bei steigendem Alter an. Bei Kindern und Jugendlichen werden 10% der Fälle bemerkt. Die Hälfte der berichteten Fälle tritt bei über 60-jährigen Patienten auf. Wahrscheinlich entspricht dies der vielfachen Medikamentenanwendung im Alter, im Gegensatz zur geringeren Exponierung der jüngeren Bevölkerung. Eine idiosynkratische Medikamenten-induzierte Agranulozytose wurde auch doppelt so häufig bei Frauen als Männern beobachtet, dies ist aber vermutlich einer längeren Lebenserwartung von Frauen geschuldet (31).

Zur Zeit gibt uns keine aktuelle Studie Auskunft über eine klare Risikoanalyse zur Agranulozytose bei Metamizoleinsatz. Die meisten Studien sind alt, methodisch schwach, unterdimensioniert, nutzen verschiedene Definitionen der Agranulozytose und entsprechen damit nicht der gängigen Praxis (35). Der Einsatz von Metamizol seit 1952 als rezeptpflichtiges Medikament, hat aufgrund der spezifischen Eigenschaften wie Analgesie, Spasmolyse, Antipyrese die Patientenbetreuung verändert (37). Die postoperative Analgesie wurde in mehreren Studien überprüft und die „Number-needed-to-treat“, jene Zahl an Behandlungen um einen Erfolg aufzuweisen, wurde mit 2,3 berechnet (38). Vor allem in der Kombinationstherapie mit Opioiden wird Metamizol oft verordnet, es wird hier der Opioid-sparende Effekt geschätzt (4,14,38). Verschreibungszahlen in Europa geben jeden-

falls eine nahezu Verdoppelung der abgegebenen Tagesdosen (seit 2005) von Metamizol an (28). Darum wird eine weitere Forschung zum Wirkungsmechanismus von Metamizol erforderlich sein, der ebenso Fragen offen lässt, als es auch bezüglich des Nebenwirkungsprofiles, keine vollständigen Angaben gibt. So ist z.B. im Zuge der Barcelonastudie ein Widerspruch zum Typ- I der Pathogenese der Agranulozytose beschrieben worden (Hohe-Dosis / Hohe Neigung). In dieser tritt nämlich eine dosisrelevante (siehe Kap.1.2.1) Agranulozytoseneigung auf (24). Neben Schweden gibt es auch noch andere geografische „Sonderländer“, so ist trotz einer Marktentnahme von Metamizol 1965 in Australien die Agranulozytoserate in den nächsten 15 Jahren keineswegs vermindert worden (13) . 2014 beschrieb Professor Beubler Metamizol als eines der sichersten Medikamente. Bezüglich der Agranulozytosehäufigkeit und der regionalen Unterschiede, zählt dieser Westeuropa nicht zu den gefährdeten Gebieten (38). Länder mit häufiger Nutzung von Metamizol wie Deutschland, vermelden ebenso keinen exakten Daten für ein verstärktes Auftreten der Agranulozytose. So kann der Nutzen dieses Medikamentes, vor allem in der postoperativen Schmerztherapie eben in diesen Ländern, nur weiter in Betracht gezogen werden (21).

Konklusion: Die Verabreichung des Präparates müsste wie es die Erkenntnisse dieser Studie zeigen, unter verstärkter Inspektion der Leukozytenwerte stehen. Vor allem am Tag 5 und Tag 6 ist der Leukopeniegipfel bei mehrtägiger Therapie zu bedenken. Neben der Leukozytenobservanz muss auch die Applikationsgeschwindigkeit (i.v.) aufgrund der bekannten Hypotoniegefahr bedacht werden. Unsere Evaluation bezieht sich auf ein hauptsächlich männliches Patientengut 66,5%, dass KHK Patienten mit über 59,5% beinhaltet. Daher ist diese Arbeit nur in Teilbereichen vergleichbar mit anderen „heterogeneren“ Patientenstudien (bezogen auf das Patienkollektiv).

Beim untersuchten Patientengut, hat sich Metamizol seit langem vor allem aber nachweislich während der Studie an der ICU bewährt. Die Frage nach einer klaren Leukopenie-Inzidenz muss noch weiter abgeklärt werden. Auch Zahlen der ICU 1 konnten hier keine sichere Aussage zur Metamizol assoziierten Leukopenie liefern. Die Frage nach dem Für und Wider wird entsprechend weitergestellt werden müssen.

4 Literaturverzeichnis

- (1) Metamizol -Renaissance eines Analgetikums. 2006; Available at: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=1635>. Accessed 08.07., 2015.
- (2) Pschyrembel Online Premium. 2004; Available at: <http://www.degruyter.com.pschyrembel.han.medunigraz.at/databasecontent?dbid=pschyprem&dbsource=%2Fdb%2Fpschyprem>. Accessed 07.13, 2015.
- (3) Brune K. The early history of non-opioid analgesics. *Acute Pain* 1997 12;1(1):33-40.
- (4) Metamizol: Die lange und wechselvolle Geschichte eines Analgetikums. 2009; Available at: http://www.rosenfluh.ch/rosenfluh/stories/publikationen/amthema/2009-02/Deutsch/01_D_metamizol_together.pdf. Accessed 07.10, 2015.
- (5) Arzneiverordnungs-Report 2013 Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin: Springer Berlin; 2013. p. 257-272.
- (6) Schulte am Esch J, Bause H. *Anästhesie Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* ; 217 Tabellen. 3, voll überarb u erw Aufl ed. Stuttgart: Thieme; 2007.
- (7) Emil Fischer - Biographical. 2014; Available at: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1902/fischer-bio.html. Accessed 07.12, 2015.
- (8) Puckner WA. New and Nonofficial Remedies. *Journal of the American Medical Association* 1913 September 13;61(11):868-869.
- (9) Beubler E. *Kompendium der Pharmakologie gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis*. . 3, überarb u erw Aufl ed. Wien ; New York: Springer; 2011. p. 136-137.
- (10) Mutschler E. 1.5.4.2.3 Pyrazol-Derivate (Phenazone und Pyrazolidin-3,5-dion-Derivate). *Mutschler Arzneimittelwirkungen Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie ; mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie* ; 272 Tabellen. 8, völlig neu bearb u erw Aufl ed. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges; 2001. p. 227-240.
- (11) Fachinformation Novalgine Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 65926 Frankfurt am Main. 2014; Available at: <https://mein.sanofi.de/~media/Import/MySanofi/DE/GralsResources/0900972f802c22d4.ashx?d=tr ue>. Accessed 07.16, 2015.
- (12) Jobst D, Abholz H. *Facharztprüfung Allgemeinmedizin in Fällen, Fragen und Antworten*. . 2 Aufl ed. München u.a.: Elsevier, Urban & Fischer; 2008. p. 582-582.
- (13) Lampl C, Likar R. Metamizole (dipyrone): mode of action, drug-drug interactions, and risk of agranulocytosis. *Schmerz* 2014 Dec;28(6):584-590.
- (14) Nikolova I, Tencheva J, Voinikov J, Petkova V, Benbasat N, Danchev N. - Metamizole: A Review Profile of a Well-Known “Forgotten” Drug. Part I: Pharmaceutical and Nonclinical Profile. *Biotechnology & Biotechnological Equipment* 2012(6):3329-3337.

- (15) Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002 Oct 15;99(21):13926-13931.
- (16) Malvar Ddo C, Soares DM, Fabricio AS, Kanashiro A, Machado RR, Figueiredo MJ, et al. The antipyretic effect of dipyron is unrelated to inhibition of PGE(2) synthesis in the hypothalamus. *Br J Pharmacol* 2011 Mar;162(6):1401-1409.
- (17) Siebel JS, Beirith A, Calixto JB. Evidence for the involvement of metabotropic glutamatergic, neurokinin 1 receptor pathways and protein kinase C in the antinociceptive effect of dipyron in mice. *Brain Res* 2004 Apr 2;1003(1-2):61-67.
- (18) Toyoyama H, Kariya N, Hase I, Toyoda Y. The use of intravenous nitroglycerin in a case of spasm of the sphincter of Oddi during laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesiology* 2001 Apr;94(4):708-709.
- (19) ROTTHAUWE J. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit Informationen aus BfArM und PEI. 2011; Available at: http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Bulletin/2011/3-2011.pdf?__blob=publicationFile&v=5. Accessed 07.28, 2015.
- (20) Park BK, Pirmohamed M, Kitteringham NR. Idiosyncratic drug reactions: a mechanistic evaluation of risk factors. *Br J Clin Pharmacol* 1992 Nov;34(5):377-395.
- (21) Brack A, Rittner HL, Schafer M. Non-opioid analgesics for perioperative pain therapy. Risks and rational basis for use. *Anaesthesist* 2004 Mar;53(3):263-280.
- (22) Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *JAMA* 1986 Oct 3;256(13):1749-1757.
- (23) Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol* 2002 Jul;58(4):265-274.
- (24) Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, Laporte JR. Agranulocytosis associated with dipyron (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol* 2005 Jan;60(11):821-829.
- (25) Andres E, Maloisel F, Kurtz JE, Kaltenbach G, Alt M, Weber JC, et al. Modern management of non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis: a monocentric cohort study of 90 cases and review of the literature. *Eur J Intern Med* 2002 Aug;13(5):324-328.
- (26) Larsen FS, Wendon J. Understanding paracetamol-induced liver failure. *Intensive Care Med* 2014 Jun;40(6):888-890.
- (27) Tegeder I, Geisslinger G. Cardiovascular risk with cyclooxygenase inhibitors: general problem with substance specific differences? *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2006 Apr;373(1):1-17.

- (28) Polzin A, Zeus T, Schror K, Kelm M, Hohlfeld T. Dipyron (metamizole) can nullify the antiplatelet effect of aspirin in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2013 Oct 29;62(18):1725-1726.
- (29) Polzin A, Richter S, Schror K, Rassaf T, Merx MW, Kelm M, et al. Prevention of dipyron (metamizole) induced inhibition of aspirin antiplatelet effects. *Thromb Haemost* 2015 Jul;114(1):87-95.
- (30) Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 2013 Jan 8;346:e8525.
- (31) Andres E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2008 Jan;15(1):15-21.
- (32) Schonhofer P, Offerhaus L, Herxheimer A. Dipyron and agranulocytosis: what is the risk? *Lancet* 2003 Mar 15;361(9361):968-969.
- (33) Stabsstelle PR, LKH-Univ. Klinikum Graz. Information für Patienten. 2013; Available at: http://www.klinikum-graz.at/cms/dokumente/10199463_2095945/3e52f0ee/Patienteninformation%20LKH_20130403.pdf. Accessed 09,24, 2015.
- (34) OECD. Population (indicator). 2015; Available at: <https://data.oecd.org/pop/population.htm>. Accessed 09,24, 2015.
- (35) Edwards JE, McQuay HJ. Dipyron and agranulocytosis: what is the risk? *Lancet* 2002 Nov 9;360(9344):1438.
- (36) Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: „Aus der UAW-Datenbank“ Agranulozytose nach Metamizol – sehr selten, aber häufiger als gedacht. *Dtsch Arztebl International* 2011 August(33):1758-1759.
- (37) AGES PharmMed Schnirchgasse 9, A-1030 Wien. Ages PharmMed: Sicherheitsrelevante Aspekte bei der Anwendung von Metamizol (Novalgin®). 2011; Available at: http://www.bmg.gv.at/cms/home/attachments/2/3/1/CH1305/CMS1315919228719/q3_phm_beitrag_novalgin.pdf. Accessed 18.09, 2015.
- (38) Beubler E. Arzneimittelprofil Metamizol, Innere Medizin. *Arzneimittelprofil Innere Medizin* 2014.
- (39) Dobrounig P. Strukturformel Metamizol. 2015;C₁₃H₁₆N₃NaO₄S mit freundlicher Zurverfügungstellung(Institut für Organische Chemie 8010 Graz, Stremayrgasse 9/4.ZG).

5 Tabellen

| | Nicht zutreffend | | zutreffend | | Gesamtsumme | |
|-----|------------------|-------------------------------|------------|-------------------------------|-------------|-------------------------------|
| | Anzahl | Gültige Anzahl als Zeilen% | Anzahl | Gültige Anzahl als Zeilen% | Anzahl | Gültige Anzahl als Zeilen% |
| L1 | 478 | 87,1% | 71 | 12,9% | 549 | 100,0% |
| L2 | 532 | 97,1% | 16 | 2,9% | 548 | 100,0% |
| L3 | 533 | 97,3% | 15 | 2,7% | 548 | 100,0% |
| L4 | 524 | 95,4% | 25 | 4,6% | 549 | 100,0% |
| L5 | 427 | 91,0% | 42 | 9,0% | 469 | 100,0% |
| L6 | 332 | 93,3% | 24 | 6,7% | 356 | 100,0% |
| L7 | 267 | 95,7% | 12 | 4,3% | 279 | 100,0% |
| L8 | 202 | 97,1% | 6 | 2,9% | 208 | 100,0% |
| L9 | 139 | 97,2% | 4 | 2,8% | 143 | 100,0% |
| L10 | 119 | 97,5% | 3 | 2,5% | 122 | 100,0% |
| L11 | 95 | 97,9% | 2 | 2,1% | 97 | 100,0% |
| L12 | 84 | 98,8% | 1 | 1,2% | 85 | 100,0% |
| L13 | 74 | 98,7% | 1 | 1,3% | 75 | 100,0% |
| L14 | 67 | 100,0% | 0 | 0,0% | 67 | 100,0% |
| L15 | 55 | 96,5% | 2 | 3,5% | 57 | 100,0% |
| L16 | 48 | 98,0% | 1 | 2,0% | 49 | 100,0% |
| L17 | 40 | 93,0% | 3 | 7,0% | 43 | 100,0% |
| L18 | 39 | 95,1% | 2 | 4,9% | 41 | 100,0% |
| L19 | 39 | 100,0% | 0 | 0,0% | 39 | 100,0% |
| L20 | 35 | 100,0% | 0 | 0,0% | 35 | 100,0% |
| L21 | 35 | 100,0% | 0 | 0,0% | 35 | 100,0% |
| L22 | 33 | 100,0% | 0 | 0,0% | 33 | 100,0% |
| L23 | 30 | 93,8% | 2 | 6,3% | 32 | 100,0% |
| L24 | 30 | 100,0% | 0 | 0,0% | 30 | 100,0% |
| L25 | 28 | 96,6% | 1 | 3,4% | 29 | 100,0% |
| L26 | 27 | 100,0% | 0 | 0,0% | 27 | 100,0% |
| L27 | 27 | 100,0% | 0 | 0,0% | 27 | 100,0% |
| L28 | 26 | 100,0% | 0 | 0,0% | 26 | 100,0% |
| L29 | 23 | 100,0% | 0 | 0,0% | 23 | 100,0% |
| L30 | 20 | 95,2% | 1 | 4,8% | 21 | 100,0% |
| L31 | 18 | 94,7% | 1 | 5,3% | 19 | 100,0% |
| L32 | 18 | 94,7% | 1 | 5,3% | 19 | 100,0% |
| L33 | 17 | 94,4% | 1 | 5,6% | 18 | 100,0% |
| L34 | 15 | 88,2% | 2 | 11,8% | 17 | 100,0% |
| L35 | 12 | 85,7% | 2 | 14,3% | 14 | 100,0% |
| L36 | 10 | 83,3% | 2 | 16,7% | 12 | 100,0% |
| L37 | 9 | 81,8% | 2 | 18,2% | 11 | 100,0% |
| L38 | 9 | 81,8% | 2 | 18,2% | 11 | 100,0% |
| L39 | 8 | 88,9% | 1 | 11,1% | 9 | 100,0% |
| L40 | 9 | 90,0% | 1 | 10,0% | 10 | 100,0% |
| L41 | 7 | 77,8% | 2 | 22,2% | 9 | 100,0% |

| | | | | | | |
|-----|---|--------|---|-------|---|--------|
| L42 | 5 | 83,3% | 1 | 16,7% | 6 | 100,0% |
| L43 | 6 | 100,0% | 0 | 0,0% | 6 | 100,0% |
| L44 | 6 | 100,0% | 0 | 0,0% | 6 | 100,0% |
| L45 | 5 | 100,0% | 0 | 0,0% | 5 | 100,0% |
| L46 | 5 | 100,0% | 0 | 0,0% | 5 | 100,0% |
| L47 | 5 | 100,0% | 0 | 0,0% | 5 | 100,0% |
| L48 | 4 | 100,0% | 0 | 0,0% | 4 | 100,0% |
| L49 | 4 | 100,0% | 0 | 0,0% | 4 | 100,0% |
| L50 | 4 | 100,0% | 0 | 0,0% | 4 | 100,0% |
| L51 | 4 | 100,0% | 0 | 0,0% | 4 | 100,0% |
| L52 | 4 | 100,0% | 0 | 0,0% | 4 | 100,0% |
| L53 | 3 | 100,0% | 0 | 0,0% | 3 | 100,0% |
| L54 | 3 | 100,0% | 0 | 0,0% | 3 | 100,0% |
| L55 | 3 | 100,0% | 0 | 0,0% | 3 | 100,0% |
| L56 | 3 | 100,0% | 0 | 0,0% | 3 | 100,0% |
| L57 | 3 | 100,0% | 0 | 0,0% | 3 | 100,0% |
| L58 | 3 | 100,0% | 0 | 0,0% | 3 | 100,0% |
| L59 | 3 | 100,0% | 0 | 0,0% | 3 | 100,0% |
| L60 | 3 | 100,0% | 0 | 0,0% | 3 | 100,0% |
| L61 | 3 | 100,0% | 0 | 0,0% | 3 | 100,0% |
| L62 | 3 | 100,0% | 0 | 0,0% | 3 | 100,0% |
| L63 | 3 | 100,0% | 0 | 0,0% | 3 | 100,0% |
| L64 | 3 | 100,0% | 0 | 0,0% | 3 | 100,0% |
| L65 | 3 | 100,0% | 0 | 0,0% | 3 | 100,0% |
| L66 | 3 | 100,0% | 0 | 0,0% | 3 | 100,0% |
| L67 | 3 | 100,0% | 0 | 0,0% | 3 | 100,0% |
| L68 | 3 | 100,0% | 0 | 0,0% | 3 | 100,0% |
| L69 | 3 | 100,0% | 0 | 0,0% | 3 | 100,0% |
| L70 | 3 | 100,0% | 0 | 0,0% | 3 | 100,0% |
| L71 | 3 | 100,0% | 0 | 0,0% | 3 | 100,0% |
| L72 | 2 | 100,0% | 0 | 0,0% | 2 | 100,0% |
| L73 | 2 | 100,0% | 0 | 0,0% | 2 | 100,0% |
| L74 | 1 | 100,0% | 0 | 0,0% | 1 | 100,0% |
| L75 | 1 | 100,0% | 0 | 0,0% | 1 | 100,0% |
| L76 | 1 | 100,0% | 0 | 0,0% | 1 | 100,0% |
| L77 | 1 | 100,0% | 0 | 0,0% | 1 | 100,0% |
| L78 | 1 | 100,0% | 0 | 0,0% | 1 | 100,0% |
| L79 | 1 | 100,0% | 0 | 0,0% | 1 | 100,0% |
| L80 | 1 | 100,0% | 0 | 0,0% | 1 | 100,0% |
| L81 | 1 | 100,0% | 0 | 0,0% | 1 | 100,0% |
| L82 | 1 | 100,0% | 0 | 0,0% | 1 | 100,0% |
| L83 | 1 | 100,0% | 0 | 0,0% | 1 | 100,0% |
| L84 | 1 | 100,0% | 0 | 0,0% | 1 | 100,0% |
| L85 | 1 | 100,0% | 0 | 0,0% | 1 | 100,0% |

Tabelle 5-1 Liegedauer L1-L85 mit Leukopenie

Anzahl_Leukopenie

| Häufigkeit des Auftretens | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent | Kumulative Pro- zente |
|---------------------------|-------------|------------|---------|-----------------|--------------------------|
| Gültig | ,00 | 422 | 76,3 | 76,7 | 76,7 |
| | 1,00 | 74 | 13,4 | 13,5 | 90,2 |
| | 2,00 | 26 | 4,7 | 4,7 | 94,9 |
| | 3,00 | 13 | 2,4 | 2,4 | 97,3 |
| | 4,00 | 6 | 1,1 | 1,1 | 98,4 |
| | 5,00 | 3 | ,5 | ,5 | 98,9 |
| | 6,00 | 3 | ,5 | ,5 | 99,5 |
| | 8,00 | 1 | ,2 | ,2 | 99,6 |
| | 10,00 | 1 | ,2 | ,2 | 99,8 |
| | 12,00 | 1 | ,2 | ,2 | 100,0 |
| | Gesamtsumme | 550 | 99,5 | 100,0 | |
| Fehlend | System | 3 | ,5 | | |
| | Gesamtsumme | 553 | 100,0 | | |

Tabelle 5-2 Häufigkeit der Leukopenie

Geschlecht

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent | Kumulative Pro- zente |
|----------------|-------------|------------|---------|-----------------|--------------------------|
| Gültig | F | 184 | 33,3 | 33,5 | 33,5 |
| | M | 366 | 66,2 | 66,5 | 100,0 |
| | Gesamtsumme | 550 | 99,5 | 100,0 | |
| Fehlend | System | 3 | ,5 | | |
| | Gesamtsumme | 553 | 100,0 | | |

Tabelle 5-3 Geschlechterverteilung in %

Statistiken

| | | Alter | Liegedauer | Geschlecht |
|--------------------|---------|-------------|-------------|-------------|
| N | Gültig | 553 | 553 | 550 |
| | Fehlend | 0 | 0 | 3 |
| Mittelwert | | 67,975 | 8,131 | ,67 |
| Median | | 71,000 | 5,731 | 1,00 |
| Standardabweichung | | 11,8990 | 8,6950 | ,472 |
| Varianz | | 141,586 | 75,603 | ,223 |
| Minimum | | 18,0 | 3,0 | 0 |
| Maximum | | 89,0 | 81,9 | 1 |

Tabelle 5-4 Median Alter; Liegedauer; Geschlecht

Leukopenie mindestens drei mal aufgetreten

| | | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozent | Kumulative Pro- zente |
|-------------|-------------------------|------------|---------|-----------------|--------------------------|
| Gültig | Nicht zutreffend | 522 | 94,4 | 94,9 | 94,9 |
| | Zutreffend | 28 | 5,1 | 5,1 | 100,0 |
| | Gesamtsumme | 550 | 99,5 | 100,0 | |
| Fehlend | System | 3 | ,5 | | |
| Gesamtsumme | | 553 | 100,0 | | |

Tabelle 5-5 Rechnerische Ermittlung der Leukopenie