

**Diplomarbeit**

**Perioperative Metamizolgabe bei Kindern im  
ersten Lebensjahr**

Inzidenz von Nebenwirkungen in diesem Lebensalter

eingereicht von

**Matthias Berner**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin**

unter der Anleitung von

**Univ.-Prof. Dr.med.univ. Andreas Sandner-Kiesling**

**ÖA Dr.<sup>in</sup> Brigitte Messerer**

**Univ.-Ass. Mag.rer.nat. Dr.rer.nat. Alexander Avian**

Graz, am 20.02.2017

*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 20.02.2017*

*Matthias Berner e.h.*

## Danksagung

Ich möchte mich bei all jenen bedanken, die mir bis zur Fertigstellung dieser Arbeit mit Rat, Geduld und Tat zur Seite standen.

Besonderer Dank gilt Univ.-Prof. Dr. Andreas Sandner-Kiesling für die Ermöglichung dieser Arbeit und für die stets fachliche und kompetente Unterstützung und Beratung. Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Univ.-Ass. Mag.rer.nat. Dr.rer.net. Alexander Avian, der mich bei der statistischen Auswertung tatkräftig unterstützte. Außerdem möchte ich mich bei Frau ÖA<sup>in</sup> Dr.med.univ. Brigitte Messerer für ihre wertvollen Tipps und Unterstützung bedanken.

Ich möchte auch meiner Freundin für ihre Geduld und motivierenden Worte in arbeitsintensiven Stunden danken, sowie meinen Freunden und meiner Familie. Alle waren mir in der Zeit des Studiums stets bei Seite.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Metamizol besitzt die höchste analgetische Potenz der Nicht-Opioid Analgetika und wird gerne auch in der pädiatrischen Schmerzmedizin eingesetzt. Basierend auf Studienergebnissen können durch Metamizol Opioide eingespart werden. Bei Kindern im ersten Lebensjahr wird Metamizol häufig intravenös als „Off-Label“ Verabreichung gegeben. Durch teils gravierende, jedoch sehr seltene, Nebenwirkungen geriet Metamizol in Verruf. Eine generelle Ablehnung des kurzfristigen Einsatzes von Metamizol bei Kindern ist basierend auf der aktuellen Literatur nicht begründbar. Ängste, die in Zusammenhang mit Metamizol bestehen, sollten ausgeräumt werden. Einen Beitrag dahingehend liefert diese Arbeit.

**Methodik:** In dieser retrospektiver Studie wurden Daten zu Kindern im ersten Lebensjahr erhoben, die zwischen 01.12.2009 und 31.12.2015 an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie operiert wurden. Die Daten wurden durch explorative Datenanalyse und deskriptive Statistik ausgewertet, und die Inzidenz von Nebenwirkungen nach Metamizolgabe wurde beobachtet.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 857 Patientinnen und Patienten im vorgegebenen Zeitraum im ersten Lebensjahr operiert. Davon haben 6,2% (n=53) Metamizol erhalten und konnten eingeschlossen werden. Es zeigte sich bei keinem der 53 Kinder Nebenwirkungen, die mit Metamizol in Verbindung gebracht werden konnten.

**Conclusio:** Es konnten keine Nebenwirkungen erhoben werden. Es gilt zu beachten, dass die sehr geringe Fallzahl und die bekannte richtige Handhabung des Medikaments, dafür verantwortlich sein könnten. Die aktuellen Ergebnisse aus der Literatur lassen vermuten, dass Metamizol bei verantwortlicher Handhabung ein sicheres Medikament für die perioperative Schmerzbekämpfung im ersten Lebensjahr ist.

## **Abstract**

**Background:** Dypirone (metamizole) has the highest analgesic potential of non-opioids and is often used in pediatric pain therapy too. Based on study results, the use of this analgesic can reduce the need for opioids. In children in the first year of life, Dypirone is often used intravenously in “Off-label “use. Metamizole is discredited due to very rare, but to some extent serious side effects. Based on current literature, Dypirone cannot be declined in a general way. Anxieties in connection with the use of Dypirone should be destroyed. The present study is a contribution to this aim.

**Methods:** In this retrospective Study, data of children, in their first year of life, who had a surgical intervention at the Department of Paediatric and Adolescent Surgery of the University of Graz, between 01.12.2009 and 31.12.2015, were collected. An explorative analyse and a discriptive statistic of the data were performed, to show the incidence of side-effects after Dypirone application.

**Results:** A total of 857 patients, in their first year of age, had a surgical intervention during the predefined time period. Six point two percent of those (n=53) got Metamizole and could be included. None of these 53 patients showed side effects associated with the application of Dypirone.

**Conclusion:** No side effects could be detected. However it must be taken into account the very small number of cases and a correct handling of this analgesic. Results from current literature suggests, that Dypirone - if correctly used - is safe for intravenous pain management in children younger than one year.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>2. HINTERGRUND</b>	<b>3</b>
2.1. PHARMAKOLOGIE VON METAMIZOL	3
2.2. INDIKATION	5
2.3. DOSIERUNG LAUT PACKUNGSBEILAGE	5
2.4. ART UND DAUER DER ANWENDUNG	6
2.5. INTERAKTIONEN MIT ANDEREN MEDIKAMENTEN	6
2.6. UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN	8
2.6.1. <i>Blutdruckabfall bei zu rascher Verabreichung</i>	8
2.6.2. <i>Überempfindlichkeitsreaktionen</i>	9
2.6.3. <i>Agranulozytose</i>	9
2.6.4. <i>Andere Nebenwirkungen</i>	12
2.6.5. <i>Kounis Syndrom</i>	12
2.7. SCHMERZTHERAPIE BEI KINDERN	12
<b>3. SCHMERZBEHANDLUNG UND –MANAGEMENT AN DER UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR KINDER- UND JUGENDCHIRURGIE GRAZ</b>	<b>14</b>
3.1. PCA	17
<b>4. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>18</b>
4.1. DATENERHEBUNG	18
4.1.1. <i>Einschlusskriterien</i>	18
4.1.2. <i>Ausschlusskriterien</i>	18
4.2. FALLZAHLPLANUNG	18
4.3. HYPOTHESE	19
4.4. ERHOBENE VARIABLEN	19
4.4.1. <i>Demografische Daten</i>	19
4.4.2. <i>Gabe intraoperativ</i>	19
4.4.3. <i>Gabe im Aufwachraum</i>	19
4.4.4. <i>Gabe auf der Station</i>	20
4.5. STATISTISCHE AUSWERTUNG	20
4.6. FEHLERQUELLEN	20
<b>5. ERGEBNISSE</b>	<b>22</b>
5.1. INTRAOPERATIVE VERABREICHUNG	24
5.2. VERABREICHUNG IM AUFWACHRAUM	25
5.3. VERABREICHUNG AUF DER STATION	26
5.3.1. <i>Gesamt</i>	26
5.3.2. <i>Orale Verabreichung auf der Station</i>	28
5.3.3. <i>Verabreichung als Kurzinfusion</i>	29
5.3.4. <i>Verabreichung mittels PCA-Pumpe</i>	30
5.4. AUFFÄLLIGE LABORERGEBNISSE	31
<b>6. DISKUSSION</b>	<b>32</b>
6.1. BLUTDRUCKABFALL	32
6.2. BEOBACHTUNG BEI DER INDIKATION: FIEBER	33
6.3. ANAPHYLAKTISCHE REAKTION	33
6.4. SCHWÄCHEN DER STUDIE UND MÖGLICHE FEHLER	33

<b>7. CONCLUSIO</b>	<b>34</b>
<b>8. LITERATUR</b>	<b>IX</b>
<b>9. ANHANG A – ETHIKVOTUM</b>	<b>XIV</b>
<b>10. ANHANG B – CURICULUM VITAE</b>	<b>XVI</b>

## **Abbildungsverzeichnis**

<i>Abbildung 1: Therapieschema nach Schmerzart und Lebensalter. ....</i>	<i>16</i>
<i>Abbildung 2: Therapieschema für Metamizol.....</i>	<i>16</i>
<i>Abbildung 3: Untersuchte Datensätze.....</i>	<i>22</i>
<i>Abbildung 4: Erweiterung zur Tabelle 3.....</i>	<i>23</i>
<i>Abbildung 5: Intraoperative Metamizolverabreichung.....</i>	<i>24</i>
<i>Abbildung 6: Metamizolverabreichung im Aufwachraum.....</i>	<i>25</i>
<i>Abbildung 7: Metamizolverabreichung auf der Station.....</i>	<i>26</i>
<i>Abbildung 8: Verabreichungsformen auf der Station.....</i>	<i>27</i>

## Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Indikationen für Novalgin® 1g-Ampullen laut Packungsbeilage</i>	5
<i>Tabelle 2: Dosierungstabelle</i>	6
<i>Tabelle 3: KUS-Skala</i>	15
<i>Tabelle 4: Durchgeführte Eingriffe.</i>	22
<i>Tabelle 5: Orale Metamizolverabreichung auf der Station</i>	28
<i>Tabelle 6: Kurzinfusionen auf der Station</i>	29
<i>Tabelle 7: PCA - Pumpen auf der Station</i>	30
<i>Tabelle 8: Auffällige Laborergebnisse</i>	31
<i>Tabelle 9: Fieberwerte 2-4 h nach der Verabreichung von Novalgin®</i>	31

# 1. Einleitung

Novalgine®, das Medikament mit dem Wirkstoff Metamizol, polarisiert stark in der Welt der Medizin.

Metamizol wurde zum ersten Mal 1922 klinisch verwendet, eingeführt von der Firma Höchst in Deutschland, als Novalgine®. Durch seine ausgezeichnete analgetische, spasmolytische, antiphlogistische und antipyretische Wirkung wurde es lange Zeit sehr gerne zur Behandlung von viszeralen Schmerzen und Koliken eingesetzt. Generell gilt es als stärkstes Nicht-Opioidanalgetikum (1). In Verruf geriet es durch das Potenzial des Medikaments, einen schwerwiegenden Abfall der Granulozyten (Agranulozytose) auszulösen. Auch wenn diese selten zu sein scheint, wurde das Medikament in vielen Ländern verboten, und immer seltener durch die Ärzteschaft verschrieben (2,3). Insgesamt hat Metamizol eine hohe therapeutische Breite, die Letaldosis LD<sub>50</sub> liegt bei >1g/kgKG (4).

Gerade bei Kindern wurde es somit umso schwerer, eine Anwendung zu rechtfertigen. Offiziell sind Metamizolampullen laut Packungsbeilage in Österreich ab dem 3. Lebensmonat bzw. > 5kgKG zugelassen. Laut Zulassung sollte Metamizol bei Kindern im ersten Lebensjahr nur als intramuskuläre Injektion angewendet werden, eine Applikationsform, auf die man verzichten sollte: Intramuskuläre Verabreichungen sind schmerzhaft, für Kinder besonders traumatisierend, angstauslösend, und in ihrer Pharmakodynamik und Pharmakokinetik unberechenbar. Metamizol wird somit schon seit Jahren als „off label“ Anwendung im gesamten 1. Lebensjahr intravenös als Kurzinfusion oder PCA verabreicht (5).

In Österreich wird Metamizol in den interdisziplinären Handlungsempfehlungen zum perioperativen Schmerzmanagement bei Kindern erwähnt, eine generelle Ablehnung dieses Medikaments sei aufgrund der Studienlage nicht begründbar. Auch die „off-label“ Anwendung sei aufgrund der Erfahrungswerte, die man mit Novalgine® gemacht hat, rechtfertigbar. Natürlich sind bei der „off-label“ Anwendung gewisse Voraussetzungen zu beachten, wie die genaue Aufklärung und das explizite Einverständnis der Eltern (6–8).

Edwards et al. beschrieb im Jahr 2010 die „Number-needed-to-treat“ (NNT, Maßzahl für die Anzahl der nötigen Behandlungen über einen bestimmten Zeitraum, bis der gewünschte Effekt einmal eintritt) für Metamizol mit 2,4 (9). Dies

ist mit der NNT von Diclofenac zu vergleichen, wobei Metamizol weniger gastro-intestinale Nebenwirkungen aufweist (10).

In dieser retrospektiven Studie soll nun gezeigt werden, dass Metamizol - perioperativ eingesetzt - bei verantwortungsvoller Verabreichung an Kindern im ersten Lebensjahr ein nebenwirkungsarmes Medikament ist.

## 2. Hintergrund

### 2.1. Pharmakologie von Metamizol

Metamizol gehört zur Gruppe der nichtsauren Analgetika und ist das am häufigsten verwendete Medikament der Pyrazolderivate. Der genaue Wirkmechanismus ist bis heute nicht geklärt. Metamizol wirkt als Prodrug, und wird zu den Hauptmetaboliten 4-Methyl-Amino-Antipyrin (4-MAA) und 4-Amino-Antipyrin (4-AA) verstoffwechselt. Die Bioverfügbarkeit von MAA liegt bei 85% nach oraler Verabreichung in Tablettenform. Nach circa 2 Stunden wird die maximale Wirkstoffkonzentration im Plasma erreicht (1,11). Die Metamizol-Metaboliten können nach systemischer Verabreichung in der zerebrospinalen Flüssigkeit nachgewiesen werden, queren also die Blut-Hirn-Schranke (12,13). Außerdem konnten die Metaboliten von Metamizol auch in der Muttermilch nachgewiesen werden. In Bezug auf andere Medikamente konnten keine relevanten Interaktionen festgestellt werden (11).

Metamizol weist sowohl periphere als auch zentrale Wirkungen auf. Peripher hemmt Metamizol die Prostaglandinproduktion durch nichtselektive Hemmung der Cyclooxygenasen COX-1 und COX-2. COX-2 wird dabei stärker gehemmt als COX-1. Die aktiven Metaboliten von Metamizol bilden mit Häm einen Komplex. Dadurch entsteht ein Radikalfänger. Die dadurch gebundenen Radikale können so nicht mehr die katalytische Aktivität des COX-Proteins einleiten (2,14,15). Die antiinflammatorische Wirkung von Metamizol ist im Vergleich zu anderen COX-Hemmern geringer, aber es wird gastrointestinal deutlich besser vertragen (16). Alves et al. publizierte im Jahr 2002 eine Studie, deren Ergebnisse vermuten lassen, dass die Aktivierung ATP-sensitiver Kalium Kanäle für den peripheren antinozizeptiven Effekt eine Rolle spielt (17).

Auch das endogene Cannabinoid-System scheint eine Rolle bei den Effekten von Metamizol zu spielen, da MAA und AA an die Cannabinoid-Rezeptoren CB<sub>1</sub> und CB<sub>2</sub> binden (1). CB<sub>1</sub> dürfte für den antinozizeptiven Effekt keine Rolle spielen dürfte (18). Zentral wirkt Metamizol auch über die Aktivierung absteigender Bahnen im periaquäduktalen Grau. Dadurch wird die Nozizeption gehemmt. Die Metaboliten hemmen dort die ON-Zellen und aktivieren die OFF-Zellen (2,19,20). Außerdem dürften endogene Opiate wichtig sein. Der Effekt von Metamizol kann durch Naloxon aufgehoben werden (21,22).

Nassini et al. beschrieben in einer kürzlich veröffentlichten Studie, dass Metamizol den TRPA1-Kanal, der eine wichtige Rolle in der Schmerzregulation spielt, blockiert und so die Schmerzweiterleitung unterbindet (23).

Neben der antinozizeptiven und analgetischen Wirkung, wirkt Metamizol auch antipyretisch, gering antiphlogistisch und spasmolytisch.

Die antipyretische Wirkung scheint durch eine zentrale COX-Hemmung zustande zu kommen. Bei einer Erhöhung der Körpertemperatur, die nicht durch Prostaglandine zustande kommt, hat Metamizol keinen fiebersenkenden Effekt (24).

Die spasmolytische Wirkung auf den Musculus sphincter oddi, die Gallenblase oder die Harnwege ist der von Butylscopolamin überlegen (25,26). Metamizol hat aber keine anticholinergen Nebenwirkungen. Die analgetische Wirkung kann mit der von Tramadol verglichen werden (27).

Insgesamt können durch die Anwendung von Metamizol im perioperativen Bereich Opioide eingespart werden (28,29).

Bei Überdosierung weist Metamizol eine nur geringe hepatische und renale Toxizität auf (30,31). Metamizol ist gut verträglich, positiv hervorzuheben ist, dass man aufgrund der geringen gastrointestinalen Toxizität kein Magenschutzpräparat zusätzlich verabreichen muss. Bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion muss die Dosis gegebenenfalls angepasst werden, da es zu einer verlängerten Wirkdauer von Metamizol kommen kann. Die Ausscheidung der inaktiven Metaboliten erfolgt fast vollständig renal (11).

## 2.2. Indikation

Im WHO-Stufenschema steht Metamizol auf Stufe 1 als Monotherapie, beziehungsweise als Kombinationstherapie mit schwachen oder starken Opiaten. Metamizol hat eine gute Wirkung bei Migräne und Spannungskopfschmerz, und wird auch bei Schmerzen und Fieber bei Kindern gerne angewendet (32–35).

Laut Packungsbeilage sind Novalgin® 1g-Ampullen für die in Tabelle 1 aufgelisteten Indikationen zugelassen.

Akute starke Schmerzen nach Verletzung oder Operation
Krampfartige Leibschmerzen (Koliken)
Schmerzen bei Krebsleiden (Tumorschmerzen)
Sonstige akute oder chronische Schmerzen, soweit eine andere Behandlung nicht infrage kommt
Hohes Fieber, das auf andere Medikamente nicht anspricht

*Tabelle 1: Indikationen für Novalgin® 1g-Ampullen laut Packungsbeilage (diese wurde zuletzt im Januar 2016 überarbeitet) (5).*

Bei Kindern im Alter von 3-11 Monaten ist die Anwendung nur als intramuskuläre Injektion zugelassen.

## 2.3. Dosierung laut Packungsbeilage

Prinzipiell richtet sich die Dosierung nach Intensität der Schmerzen oder des Fiebers. Bei Kindern mit Fieber sind üblicherweise 10mg/kgKG ausreichend. Für Kinder und Jugendliche bis 14 Jahre wird eine Einzeldosis von 8-16mg/kgKG gegeben. Jugendliche ab 15 Jahren und Erwachsene können bis zu 1000mg als Einzeldosis verabreicht bekommen. Die Tageshöchstdosis sollte 5000mg nicht überschreiten (5). Izhar et al. beschrieb in einer Studie aus dem Jahr 1999, dass eine Metamizol-Dosis von 10-15 mg/kg alle 6-8 Stunden effektiv und sicher für die Behandlung von Schmerz und Fieber bei Kindern sei (36). Bei Verabreichung als PCA ist eine Dosierung von 2,5ml/kg/h einzuhalten.

In der Packungsbeilage findet sich die Dosierungstabelle, welche in Tabelle 2 abgebildet ist.

<b>Alter (Körpergewicht)</b>	<b>Einzelndosis</b>
3-11 Monate (5-8kg)	0,1–0,2 ml Novalgin 1 g-Injektionslösung (entsprechend 50–100mg Metamizol-Natrium 1 H <sub>2</sub> O) nur i. m.
1-3 Jahre (9-15kg)	0,2–0,5 ml Novalgin 1 g-Injektionslösung (entsprechend 100–250mg Metamizol-Natrium 1 H <sub>2</sub> O)
4-6 Jahre (16-23kg)	0,3–0,8 ml Novalgin 1 g-Injektionslösung (entsprechend 150–400mg Metamizol-Natrium 1 H <sub>2</sub> O)
7-9 Jahre (24-30kg)	0,4–1 ml Novalgin 1 g-Injektionslösung (entsprechend 200–500mg Metamizol-Natrium 1 H <sub>2</sub> O)
10-12 Jahre (31-45kg)	0,5–1 ml Novalgin 1 g-Injektionslösung (entsprechend 250–500mg Metamizol-Natrium 1 H <sub>2</sub> O)
13-14 Jahre (46-53kg)	0,8–1,8 ml Novalgin 1 g-Injektionslösung (entsprechend 400–900mg Metamizol-Natrium 1 H <sub>2</sub> O)
Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren (>53kg)	1–2 ml Novalgin 1 g-Injektionslösung (entsprechend 500–1000mg Metamizol-Natrium 1H <sub>2</sub> O)

*Tabelle 2: Dosierungstabelle, wie sie in der Packungsbeilage zu Novalgin® 1 g-Injektionslösung zu finden ist (zuletzt Aktualisiert: Januar 2016) (5).*

## 2.4. Art und Dauer der Anwendung

Metamizol kann prinzipiell oral in Tablettenform, als Tropfen, intravenös oder intramuskulär verabreicht werden. Die Injektionslösung kann mit 5%iger Glukoselösung, 0,9%iger Kochsalzlösung oder Ringer-Laktat-Lösung verdünnt werden. Metamizol kann auch als PCA verabreicht werden, dann oft in Kombination mit Tramadol. Metamizol wird je nach Erkrankung unterschiedlich lange verabreicht. Ohne eindeutige Indikation sollte es nicht länger als 3-5 Tage verabreicht werden. Ist eine längere Verabreichung nötig, sind regelmäßige Blutbildkontrollen erforderlich (4,5).

## 2.5. Interaktionen mit anderen Medikamenten

Metamizol hat einen hemmenden Effekt auf die Thrombozytenaggregation (37). Dieser ist mit dem von klassischen anderen nicht-steroidalen Antirheumatika vergleichbar. Eine erhöhte Blutungsneigung durch Metamizol konnte bislang nicht

nachgewiesen werden (2). Schmitz et al. beschrieb 2016 in einer Studie, dass bei gleichzeitiger Einnahme von Metamizol und niedrig dosiertem Aspirin über 5 Tage der plättchenhemmende Effekt des Aspirins weitgehend aufgehoben wird (38). Daraus ergibt sich die Überlegung, die gleichzeitige Einnahme von Metamizol und niedrig dosiertem Aspirin zu vermeiden.

Metamizol induziert die Enzyme Cytochrom P450 CYP-2B6 und CYP-3A4. Diese spielen eine wichtige Rolle beim Abbau verschiedener anderer Medikamente. Durch deren Induktion könnte der Wirkspiegel der Medikamente, die durch die vorhin genannten Enzyme metabolisiert werden, rascher abfallen (39).

Des Weiteren scheint es einen synergistischen Effekt der Kombination von Metamizol mit Tramadol zu geben. Vor allem in der postoperativen Schmerztherapie spielt dies eine Rolle. Die Dosis und Nebenwirkungen von Tramadol kann so, bei fortbestehender ausreichender Analgesie, gesenkt werden (40).

Weiters wird in der Packungsbeilage angeführt, dass es bei gleichzeitiger Einnahme von Ciclosporin und Metamizol zu einer Abnahme des Ciclosporin-Blutspiegel kommen kann. Demnach sollte der Ciclosporin-Blutspiegel überwacht werden. Außerdem kann die toxische Wirkung von Methotrexat auf die Blutbildung durch Metamizol verstärkt werden. Auch der Blutspiegel von Bupropion kann herabgesetzt werden, und bei gleichzeitiger Einnahme mit Chlorpromazin kann es zu einer Hypothermie kommen (5).

## 2.6. Unerwünschte Wirkungen

Insgesamt sind Nebenwirkungen bei Metamizol selten. Am häufigsten beschrieben sind Hautausschläge (41).

Metamizol gerät aufgrund anderer schwerer Nebenwirkungen in Verruf.

### 2.6.1. *Blutdruckabfall bei zu rascher Verabreichung*

Wird Metamizol zu schnell intravenös verabreicht, so führt dies zu einem Blutdruckabfall, und kann in einem manifesten Schock enden. In der Packungsbeilage wird die Wahrscheinlichkeit für einen Blutdruckabfall mit „Gelegentlich“ (1-10 von 1000 Behandelten) angegeben. Ein schwerer Blutdruckabfall soll wesentlich seltener sein. Ein erhöhtes Risiko dafür besteht bei Hypotonie oder Hypovolämie. Vor der Anwendung sollte man deswegen über den aktuellen Blutdruck des Patienten/ der Patientin Bescheid wissen. Auch bei hohem Fieber gebührt Vorsicht. Mittlerweile ist weitgehend bekannt, dass man Metamizol nur langsam und bei ausgeglichenem Volumenstatus verabreichen soll. Die Applikationsdauer einer Kurzinfusion sollte 10 Minuten nicht unterschreiten. Es gibt immer wieder Fallberichte von Patientinnen und Patienten, die nach einer Behandlung mit Metamizol einen Blutdruckabfall erlitten. Der verursachte Blutdruckabfall kann sowohl isoliert, als auch im Rahmen einer allergische Reaktion auftreten (4,42,43).

### 2.6.2. Überempfindlichkeitsreaktionen

In der Packungsbeilage wird die Häufigkeit für Überempfindlichkeitsreaktionen mit „selten“ (1-10 Behandelte von 10.000) angegeben. Überempfindlichkeitsreaktionen reichen von klassischen allergischen Symptomen wie Augenbrennen oder Urtikaria bis zu schweren Angioödemem oder Bronchospasmen.

Die Inzidenz für eine anaphylaktische Reaktion wird in der Literatur bei parenteraler Verabreichung mit 1:5000 angegeben. Sehr schwere anaphylaktische Schocks treten selten auf, verlaufen aber meist fulminant. Deswegen ist der schwere anaphylaktische Schock die schwerwiegendste Nebenwirkung von Metamizol und absolut lebensbedrohlich. Anaphylaktische Reaktionen treten bei parenteraler Verabreichung häufiger als bei oraler Verabreichung auf. (44).

Schwere anaphylaktische Reaktionen sind meist Folge einer Typ 1 - Sensibilisierung gegenüber dem Arzneimittel. Man muss man sich vor der Verabreichung von Metamizol unbedingt vergewissern, dass keine bekannte Allergie auf Metamizol vorliegt. Besondere Vorsicht ist bei Patientinnen und Patienten mit Asthma, Analgetika-Asthma-Syndrom oder anderen Allergien auf nicht-steroidale Antirheumatika geboten (5,42,44).

### 2.6.3. Agranulozytose

Die am weitesten bekannte, und vermeintlich gefürchtetste Nebenwirkung von Metamizol ist ein schwerwiegender Abfall der neutrophilen Granulozyten, die Agranulozytose. Definiert ist diese durch eine Neutrophilenzahl von  $<500/\mu\text{l}$  Blut. Eine Neutropenie hingegen definiert sich durch den Abfall der Neutrophilenzahl auf  $1500-500/\mu\text{l}$  (45,46). Es gibt viele Medikamente, die im Verruf stehen, Agranulozytosen auszulösen. Unter anderem zählen dazu Chemotherapeutika, Thyreostatika, Antibiotika, Neuroleptika, nicht-steroidale Antirheumatika, Paracetamol und Metamizol. Garbe beschrieb die Mortalität bei nicht durch Chemotherapeutika medikamenteninduzierter Agranulozytose im Jahr 2007 mit 5% bei entsprechender Therapie (4,47,48). In der Packungsbeilage wird die Wahrscheinlichkeit einer Agranulozytose mit sehr selten angegeben (weniger als 1 Behandler von 10.000). Es wird angegeben, dass es sich vermutlich um eine immunologische Reaktion handelt (5). Bei der durch Metamizol vermittelten Agranulozytose ist Metamizol ein Hapten. Ein Hapten ist ein Molekül, welches alleine

noch kein Antigen darstellt. Erst durch die Verbindung mit einem weiteren Molekül wird es zum vollständigen Antigen und löst eine Immunreaktion aus. Metamizol verbindet sich dabei mit Strukturen an der Oberfläche von Granulozyten. Dadurch kommt es zur Produktion von spezifischen Antikörpern und zur Zerstörung der Granulozyten. (49)

Der immunologisch vermittelten Agranulozytose (Typ 1) steht die toxisch vermittelte Agranulozytose (Typ 2) gegenüber. Beim Typ 2 wirkt das Medikament direkt toxisch auf myeloide Vorläuferzellen, wie es zum Beispiel bei Chemotherapeutikern der Fall ist (2). Da Chemotherapeutiker also mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Agranulozytose auslösen, diese aber nicht durch eine Typ 1 Reaktion hervorgerufen wird, darf Metamizol bei laufender Chemotherapie eingesetzt werden. Natürlich nur unter strengen Blutbildkontrollen, wie sie im Falle einer Chemotherapie vorbehaltlos gemacht werden müssen (4). Eine Agranulozytose bedeutet eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen und ist ohne antibiotische Abschirmung tödlich. Kommt es zu einer Agranulozytose, muss die Verabreichung von Metamizol sofort beendet werden. Unter antibiotischer Abschirmung und Therapie mit Granulozyten-stimulierenden Faktor kann die Mortalität auf den oben genannten Prozentsatz gesenkt werden (4,47,50,51).

Typischerweise macht sich eine Agranulozytose durch Fieber, Schüttelfrost, Muskelschmerzen und Entzündungen der Schleimhäute (ulzeröse Stomatitis, Pharyngotonsillitis, Proktitis) bemerkbar. Da einige Medikamente, die zur Behandlung dieser Symptome zugelassen sind, ebenfalls eine Agranulozytose auslösen können, ist hier Vorsicht geboten nicht einen Teufelskreis auszulösen. Diagnostisch lässt sich eine Agranulozytose leicht im peripheren Blutbild feststellen. Differentialdiagnostisch ist bei gleichzeitig bestehender Anämie auch an eine aplastische Anämie oder eine aleukämische Leukämie zu denken (49).

Zeitlich gesehen tritt eine Agranulozytose meist im Zeitraum von 7 Tagen bis einige Wochen nach Behandlungsbeginn mit Metamizol auf. Bei einigen Fallberichten werden 15 Tage als Zeitraum, in dem die Agranulozytose beginnt, angegeben (3,48). Mit der Dauer der Applikation steigt auch das Risiko für eine Agranulozytose (52,53).

Bezüglich der Häufigkeit, mit der eine Agranulozytose nach Verabreichung von Metamizol auftritt, gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben. In einigen Ländern wurde Metamizol nie zugelassen, oder wurde rasch wieder vom Markt genommen. Dies gilt zum Beispiel für Großbritannien, die USA, Australien, Japan

und Schweden. Kaufman et al. beschrieb in einer Arbeit aus dem Jahr 2006 eine jährliche Inzidenz von 1,1 – 4,9 Fälle pro 10<sup>6</sup> Behandelten (54). In Schweden scheint es häufiger zu Fällen von Agranulozytose nach Verabreichung von Metamizol zu kommen. Hier wird eine Wahrscheinlichkeit von einem Fall auf 1439 Verschreibung angegeben (55,56). Die „International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study“ (IAAAS) aus dem Jahr 1986 nannte eine Häufigkeit von 1,1 Agranulozytosefällen pro 10<sup>6</sup> behandelter Patientinnen und Patienten pro Behandlungswoche. Diese Studie umfasste 22,3 Millionen Menschen aus mehr als 300 Kliniken (57). Sie wurde allerdings bezüglich ihrer Methodik und Ergebnisauswertung kritisiert (58). Die Daten aus Schweden und jene der IAAAS sind nicht direkt miteinander vergleichbar. 1996 untersuchten Vlahov et al. ob es eine genetische Prädisposition für ein erhöhtes Risiko für eine unter Metamizoltherapie auftretende Agranulozytose gibt (57). Bei den untersuchten Personen aus Sofia gab es keinen Hinweis dafür (59). Dies schließt nicht aus, dass es in der skandinavischen Population genetisch bedingte Risiken gibt. Bäckström et al. postulierten 2002, dass eine eventuell zu lange Verabreichung von Metamizol in Schweden das Risiko der Agranulozytose dort erhöht (55).

Laut einer Studie von Andres et al. sei die Gesamtzahl der Agranulozytosefälle in Europa seit Jahren mit 1,6-9,2 Fällen pro 10<sup>6</sup> Einwohnern konstant. (4,60) In der Literatur ist nur ein einziger Fall einer Agranulozytose bei einem Kind durch Reexposition belegt (61).

Die kurzfristige, durch die richtige Indikation gerechtfertigte Verabreichung von Metamizol wird als sicher eingestuft (62,63). Es muss darauf geachtet werden, dass bei längerer Verabreichung die Elter (64). Auch bei Kindern wird in einigen Handlungsempfehlungen Metamizol zur kurzfristigen, perioperativen Schmerztherapie empfohlen. Die Eltern und PatientInnen müssen darauf hingewiesen werden, sich umgehend zu melden, wenn sich der Allgemeinzustand unter der Metamizolverabreichung verschlimmert und Hals- oder Afterbrennen auftritt. Im diesem Fall, oder bei einer Laryngitis oder unklarem Fieber, sind unbedingt Blutbild-Kontrollen anzustreben(4,6,36,65,66).

Insgesamt liegen zu wenige Studiendaten vor, um ein Risiko-Nutzenverhältnis tatsächlich einschätzen zu können.

Durch eine gute Aufklärung ist eine Agranulozytose rechtzeitig erkennbar und auch gut therapierbar.

#### 2.6.4. Andere Nebenwirkungen

Für Metamizol werden in der Packungsbeilage noch weitere Nebenwirkungen angegeben: Gelegentlich tritt ein fixes Arzneimittelexanthem auf (1-10 von 1.000 Behandelten). Ein makulopapulöses Exanthem tritt selten auf (1-10 von 10.000 Behandelten) Sehr selten tritt ein Stevens-Johnson-Syndrom oder eine toxische epidermale Nekrolyse, genauso wie eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion oder ein Asthmaanfall auf (<1 von 10.000 Behandelten). Außerdem kann es durch ein Abbauprodukt von Metamizol (Rubazonsäure) zur Rotfärbung des Harns kommen. Dies gilt allerdings als harmlos (5).

#### 2.6.5. Kounis Syndrom

Das Kounis-Syndrom beschreibt eine Ischämie des Herzmuskels durch Vasospasmen der Koronargefäße im Rahmen einer starken allergischen Reaktion auf Medikamente. Für Metamizol sind einige Fälle dazu in der Literatur beschrieben (67,68). Bei rechtzeitiger Behandlung der allergischen Reaktion kann die Ischämiezeit so kurzgehalten werden, dass es zu keiner Narbenbildung im Herzmuskel kommt.

### 2.7. Schmerztherapie bei Kindern

Der Organismus von Säuglingen und Kleinkindern unterscheidet sich von dem von Erwachsenen deutlich. Dies ist bei therapeutischen Interventionen mit Medikamenten zu berücksichtigen ist.

Abgesehen davon sind viele Analgetika bei Säuglingen und Kleinkindern nicht zugelassen. Da es ethisch nicht leicht ist, Studien an Kindern zu rechtfertigen, werden viele Schmerzmedikamente, unter anderem Metamizol häufig als „Off label use“ verabreicht. Dies bedeutet, dass ein Medikament zugelassen ist, aber anders als in der Produktlizenz angegeben verwendet wird. Rechtlich gesehen richtet sich das Arzneimittelgesetz vor allem an pharmazeutische Unternehmen, Importeure und Apotheken. Ärztinnen und Ärzte bilden eine Ausnahme, da durch die Fürsorge- und Sorgfaltspflicht spezielle Vorgaben gegeben sind. Entspricht die Indikation dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaften, ist die Verwendung eines Arzneimittels als „Off label use“ gestattet und eventuell geboten. Es muss unbedingt eine genaue Aufklärung über das zur Anwendung kommende Medikament erfolgen,

und die Zustimmung der Eltern oder gesetzlichen Vertreter der Kinder muss eingeholt werden (8,69,70).

Oftmals sind nicht offiziell für Kinder zugelassene Schmerzmedikamente in den Handlungsempfehlungen von Fachgesellschaften zur adäquaten Schmerztherapie bei Kindern enthalten. Dies ist auch wichtig, um sich als Arzt oder Ärztin für die Entscheidung zur Verwendung eines Medikaments als „off label use“ rechtfertigen zu können. Vor allem auf neonatologischen Stationen erhalten bis zu 93% der Kinder ein off-label Medikament (7,69,71).

### 3. Schmerzbehandlung und –management an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie Graz

An der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie gibt es Arbeitsanweisungen bezüglich der Schmerzerhebung und der Schmerzbehandlung von Kindern. Genau festgelegte Abläufe werden im Klinikalltag umgesetzt, um eine hohe Qualität und adäquate Schmerztherapie bieten zu können. Bezüglich der richtigen Umsetzung wurden Informationsveranstaltungen abgehalten, zu denen alle an der Schmerztherapie beteiligten Berufsgruppen eingeladen waren (72).

Die Zuständigkeiten sind klar geregelt. Der / die AnästhesistIn sind für die Betreuung am Operationstag bis zur nächsten Morgenvisite zuständig. Bei der Morgenvisite wird die Schmerztherapie von den KinderchirurgInnen übernommen. Bei speziellen Problemen stehen AnästhesistInnen<sup>3</sup> konsiliarisch zur Verfügung. Sollte eine Patientin/ein Patient mit interkonventionellen Verfahren (patientenkontrollierte Analgesie/ PCA) schmerztherapeutisch versorgt werden, so obliegt die Behandlung über den Zeitraum, in dem ein solches Verfahren zum Einsatz kommt, dem Anästhesieteam. Der Aufgabenbereich der diplomierten Pflege umfasst Erfassung und Dokumentation der Schmerzintensität und eventuell auftretender Nebenwirkungen, sowie die Verabreichung der von der Ärztin/dem Arzt angeordneten Schmerztherapie (72).

Die Erhebung der Schmerzanamnese beginnt schon bei der Aufnahme der Patientin/des Patienten und erfolgt routinemäßig zu jeder Pflegevisite. Bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern bis zum vollendeten 4. Lebensjahr kommt die KUS-Skala zum Einsatz (siehe Tabelle 3). Sie bedient sich einer Fremdbeurteilung, und besitzt eine hohe Spezifität, Reliabilität und Validität. Es werden Gesichtsausdruck, Rumpf- und Beinhaltung, motorische Unruhe und Weinen einbezogen. Die Verhaltensweisen werden innerhalb von 15 Sekunden beobachtet. Verändert sich das Verhalten des Kindes nach den 15 Sekunden, wird dies nicht mehr berücksichtigt. Diese Bewertung erfolgt jeweils mit 0 bis 2 Punkten, welche addiert werden. 0 Gesamtpunkte entsprechen keinem Schmerz, 10 dem höchst vorstellbaren Schmerz. Ab einem Cut-off Wert von 4 Punkten ist eine therapeutische Intervention nötig (72,73).

Schlafende Kinder benötigen keine akute schmerztherapeutische Intervention, ein schlafendes Kind muss zur Beurteilung durch die KUS-Skala nicht aufgeweckt werden. Wichtig ist, dass Faktoren, die Unbehagen verursachen, ausgeschaltet werden. (zum Beispiel nasse Windel, Hunger, Durst...). Durch die regelmäßigen Messungen kann, falls nötig, eine Zeitnahe Intervention erfolgen. In der Abbildung 1 werden noch weitere, für die richtige Verwendung der KUS-Skala nötige Punkte erläutert.

### KUSS : Kindliche Unbehagens- und Schmerz- Skala

Beobachtung	Bewertung			Punkte
	= 0	= 1	= 2	
Weinen	Gar nicht	Stöhnen; Jammern; Wimmern	Schreien	
Gesichtsausdruck	Entspannt, Lächelt	Mund verzerrt	Mund und Augen grimassieren	
Rumpfhaltung	Neutral	Unstet	Aufbäumen, Krümmen	
Beinhaltung	Neutral	Strampelnd, Tretend	An den Körper gezogen	
Motorische Unruhe	Nicht vorhanden	Mäßig	Ruhelos	
			Addition der Punkte	

Aus: Büttner et al, AINS 1998, 33(6):353-61; DOI: 10.1055/s-2007-994263 mit frdl. Genehmigung der Georg Thieme Verlag KG.

*Tabelle 3: KUS-Skala: kindliche Unbehagens- und Schmerzskala, wie sie an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie Graz verwendet wird. Sie dient der Fremdbeurteilung von Schmerzen bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern bis zum 4. Lebensjahr. Die Punkte werden addiert, wobei 0 Punkte dem geringsten, 10 dem am stärksten vorstellbaren Schmerz entsprechen.*

Die Applikation der Schmerzmedikamente an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie erfolgt intravenös, oral oder rektal. Das Therapieschema nach Schmerzart und Alter an der Universitätsklinik für Kinder und Jugendchirurgie ist der Abbildung 1 zu entnehmen.

Therapieschema nach Schmerzart an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie

**Bis zum Ende des 6. LMo korrigiertes Lebensalter**

	Basischmerztherapie: festgelegtes Analgetikum		Bedarfsmedikament													
	< 3. LMo	> 3. LMo	< 3. LMo	> 3. LMo												
<b>Knochenschmerz/ Entzündungsschmerz</b>	Paracetamol: Ben- u- ron® 75-mg-Zäpfchen – Für 2 Tage; bei längerer Gabe: Dosisreduktion oder Intervallverlängerung <table border="1" style="margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th>Alter</th> <th>KG</th> <th>Dosis/Tag</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt; 3 LMo</td> <td>3–4 kg</td> <td>2 Zäpfchen/Tag</td> </tr> <tr> <td>&lt; 3 LMo</td> <td>4–5 kg</td> <td>3 Zäpfchen/Tag</td> </tr> <tr> <td>&gt; 3 LMo</td> <td>4 kg</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Alter	KG	Dosis/Tag	< 3 LMo	3–4 kg	2 Zäpfchen/Tag	< 3 LMo	4–5 kg	3 Zäpfchen/Tag	> 3 LMo	4 kg		Ibuprofen Für max. 3 Tage	Nalbuphin 0,05 mg/kgKG  alle 4 h möglich, Monitoring: Pulsoxymetrie
Alter	KG	Dosis/Tag														
< 3 LMo	3–4 kg	2 Zäpfchen/Tag														
< 3 LMo	4–5 kg	3 Zäpfchen/Tag														
> 3 LMo	4 kg															
<b>Bauchschmerz/ Weichteilschmerz</b>			Metamizol	Tramadol Bei fehlendem i.v.-Zugang → oral Monitoring bei i.v.-Gabe: Pulsoxymetrie												
<b>Kommotio</b>			Ibuprofen	>4. LMo bzw. 5 kgKG												

**>6. LMo korrigiertes Lebensalter**

	Basischmerztherapie: festgelegtes Analgetikum	Bedarfsmedikament
<b>Knochenschmerz/ Entzündungsschmerz</b>	NSAR für maximal 5 Tage!! !! Präparat hängt vom Alter des Kindes ab!! • Ibuprofen oder Diclofenac • Neodolpasse™: ab 14 .Lj. (darunter "off label") insges. 3 Gaben (bei spez. Indikation z.B. CP, auch länger), dann per os  Bei Kontraindikation von NSAR <b>Metamizol als Kurzinfusion</b>	Piritramid  Spätestens ab dem 5. postop.Tag: nur noch Bedarfsmedikation: – Metamizol per os – Tramadol per os
<b>Bauchschmerz/ Weichteilschmerz</b>	Metamizol  • als Kurzinfusion oder Dauertropf in der Akutphase, dann so rasch wie möglich auf oral umstellen • oral: bei fehlendem i.v.-Zugang	Tramadol Wenn Schmerzwert weiter > 4: Tramadol ersetzen durch Piritramid  Butylscopolamin: bei intermittierenden kolikartigen Schmerzen !!! Kontraindikation = Ileus
<b>Kommotio</b>	NSAR	Metamizol  • i.v. in der Akutphase, dann so rasch wie möglich auf oral umstellen • oral bei fehlendem i.v.-Zugang

Abbildung 1: Therapieschema nach Schmerzart und Lebensalter. Entnommen aus: Messerer B., Sandner-Kiesling A.; Schmerztherapie an einer zertifizierten Klinik für Kinderchirurgie: Eine praktisch orientierte Darstellung der postoperativen Schmerztherapie; Monatsschrift für Kinderheilkunde (2014): 162 (26-36)

Metamizol wird gerne bei Bauch- und Weichteilschmerzen zur Schmerzbehandlung an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie Graz eingesetzt. Aufgrund der Diskussionen in der Literatur um sein Nebenwirkungsprofil wird Metamizol maximal für 5 aufeinanderfolgende Tage verabreicht. Ist eine längere Verabreichung nötig, so werden regelmäßige Blutbildkontrollen durchgeführt. Das Therapieschema für Metamizol an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie wird in der unten abgebildeten Abbildung 2 veranschaulicht (4,72).

Meta- mizol	Vor allem bei viszeralen, krampf- und kolikartigen Schmerzen Kontraindikationen: – Pyrazolallergie – Knochenmarkfunktionsstörungen – Allergische Diathese	Metamizol/ Novalgine®	Tropfen (1 Trpf. enthält 25 mg) Ampullen (1 g/2 ml) 500-mg-Filmtabletten	10 mg/kgKG Oral Als Kurzinfusion >10 min: Gefahr des RR-Abfalls Dauertropf: 2,5 mg/kgKG/h	4- bis 6-mal/ Tag	60 mg/ kgKG	>4. LMo Bzw. >5 kgKG
----------------	---	--------------------------	--	---	----------------------	----------------	----------------------------

Abbildung 2: Therapieschema für Metamizol.: Entnommen aus: Messerer B., Sandner-Kiesling A.; Schmerztherapie an einer zertifizierten Klinik für Kinderchirurgie: Eine praktisch orientierte Darstellung der postoperativen Schmerztherapie; Monatsschrift für Kinderheilkunde (2014): 162 (26-36)

### 3.1. PCA

Ist eine Schmerzdauer von mehr als 24 Stunden zu erwarten, so kommt eine Patientenkontrollierte Analgesie (PCA) zum Einsatz. Es handelt sich hierbei um eine elektrisch kontrollierte Infusionspumpe. In erster Linie wird eine basale Rate eingestellt, zusätzlich können kleine Menge Analgetikum als Bolus durch Betätigung eines Druckknopfes abgerufen werden. Dieser wird im Fall von Kindern im ersten Lebensjahr von den Eltern oder durch das Pflegepersonal betätigt wird. Es gibt außerdem ein programmiertes Sperrintervall, sowie ein vorher festgelegtes 4 Stunden-Maximum, wodurch die Methode sicher ist (72,74).

Bei Kindern im ersten Lebensjahr kommt als Reservoir eine Mischung aus Tramadol und Metamizol (in einer Dosierung von 2,5 mg/kg/h) zum Einsatz.

## 4. Material und Methoden

### 4.1. Datenerhebung

Die Erhebung der Daten erfolgte mittels einer retrospektiven Studie an PatientInnen, die im ersten Lebensjahr an der Universitätsklinik für Kinderchirurgie des LKH – Universitätsklinikums Graz im Zeitraum vom 01.12.2009 bis 31.12.2015 operiert wurden.

Dabei wurden die Daten aus gespeicherten Fieberkurven, Narkoseprotokollen und Aufwachraumprotokollen analysiert, die im Computerprogramm der steirischen Krankengesellschaft („Medocs“) gespeichert sind.

#### 4.1.1. *Einschlusskriterien*

- Kinder im ersten Lebensjahr, die perioperativ, im Aufwachraum oder auf der kinderchirurgischen Station Metamizol erhielten.

#### 4.1.2. *Ausschlusskriterien*

- Alter  $\geq 1$
- Onkologische Patientinnen und Patienten
- PatientInnen mit Unverträglichkeit gegenüber Metamizol
- PatientInnen, die postoperativ an der Kinderklinik weiterbetreut wurden

Das Institut für medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der medizinischen Universität Graz konnte eine Liste bereitstellen, die die Fallnummern der Kinder enthielt, die den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen. Mittels dieser Liste konnten nun die Daten erhoben werden.

Die erhobenen Daten wurden mittels Microsoft Office Excel in Tabellen übertragen, und anschließend mit demselben Programm ausgewertet.

### 4.2. Fallzahlplanung

Da es sich um eine retrospektive Studie handelte, in die alle PatientInnen eingeschlossen wurden, die den Einschlusskriterien entsprachen, wurde auf eine formale Fallzahl/Power-Berechnung verzichtet.

### 4.3. Hypothese

Die Nullhypothese ( $H_0$ ) lässt sich wie folgt definieren: Bei der kurzfristigen perioperativen Verabreichung von Metamizol (Novalgin®) an Kinder im ersten Lebensjahr ist die Inzidenz von Nebenwirkungen sehr hoch.

Die Alternativhypothese ( $H_1$ ) lässt sich wie folgt definieren: Bei der kurzfristigen perioperativen Verabreichung von Metamizol (Novalgin®) an Kinder im ersten Lebensjahr ist die Inzidenz von Nebenwirkungen sehr gering.

### 4.4. Erhobene Variablen

#### 4.4.1. *Demografische Daten*

- Fortlaufender Code
- Geburtsdatum der Patientin/des Patienten
- Alter der Patientin/des Patienten zum Zeitpunkt der OP
- Gewicht der Patientin/des Patienten zum Zeitpunkt der OP
- Diagnose, die zum geplanten operativen Eingriff führte
- Art des operativen Eingriffs
- Datum des Eingriffs

#### 4.4.2. *Gabe intraoperativ*

- Fortlaufender Code
- Gewicht der Patientin/des Patienten zum Zeitpunkt der OP
- Dosierung des verabreichten Metamizol

#### 4.4.3. *Gabe im Aufwachraum*

- Fortlaufender Code
- Gewicht der Patientin/des Patienten zum Zeitpunkt der OP
- Dosierung des verabreichten Metamizol

#### 4.4.4. Gabe auf der Station

- Fortlaufender Code
- Gewicht der Patientin/des Patienten zum Zeitpunkt der OP
- Tag der Verabreichung (OP-Tag, 1. Postoperativer Tag, 2. Postoperativer Tag, 3. Postoperativer Tag)
  - Orale Verabreichung
  - Verabreichung als Kurzinfusion
  - Kontinuierliche Verabreichung
  - Verabreichung als PCA
- Dosierung des verabreichten Metamizol
- Aufgetretener Blutdruckabfall ja/nein
- Aufgetretene Allergien
  - 1 = Juckreiz
  - 2 = Urticaria
  - 3 = kardiale Probleme
  - 4 = respiratorische Probleme
  - 5 = anaphylaktische Reaktion
- Blutlabor Werte:
  - Leukozyten
  - Granulozyten
  - CRP
  - Interleukin 6
- Aufgetretenes Fieber

#### 4.5. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels explorativer Datenanalyse und deskriptiver Statistik. Gab es große Ausreißer bei den erhobenen Daten, so wurde eher der Median berechnet, bei ähnlich großen Abweichungen der Mittelwert. Außerdem wurden Streuungsmaße für die Daten erhoben.

#### 4.6. Fehlerquellen

Vor allem bei der Eingabe der Daten konnten leicht Tippfehler passieren. Manchmal waren Narkoseprotokolle, die vor dem Jahr 2013 handschriftlich dokumentiert

wurden, schwer leserlich, was auch zu einer falschen Interpretation der dortigen Dosierungen von Metamizol führen hätte können. Trotz allen Vorkehrungen zur Qualitätssicherung im Krankenhaus, könnte es natürlich auch zu Dokumentationsfehlern gekommen sein.

## 5. Ergebnisse

Insgesamt wurden 857 Patientinnen und Patienten im ersten Lebensjahr im Zeitraum vom 01.12.2009 bis 31.12.2015 an der Universitätsklinik für Kinderchirurgie operiert. Davon haben 6,2% (n=53) im Laufe der Operation, des Aufwachraumes oder auf der kinderchirurgischen Station Metamizol erhalten und konnten eingeschlossen werden. (siehe Abbildung 2)

Im Schnitt waren die operierten, eingeschlossenen Kinder 25,3 (min: 4,1; max: 50,7) Wochen alt.

Die Arten der durchgeführten Eingriffe werden in der Tabelle 4 und der Abbildung 3 angeführt. Abbildung 4 bildet eine Erweiterung zur Abbildung 3

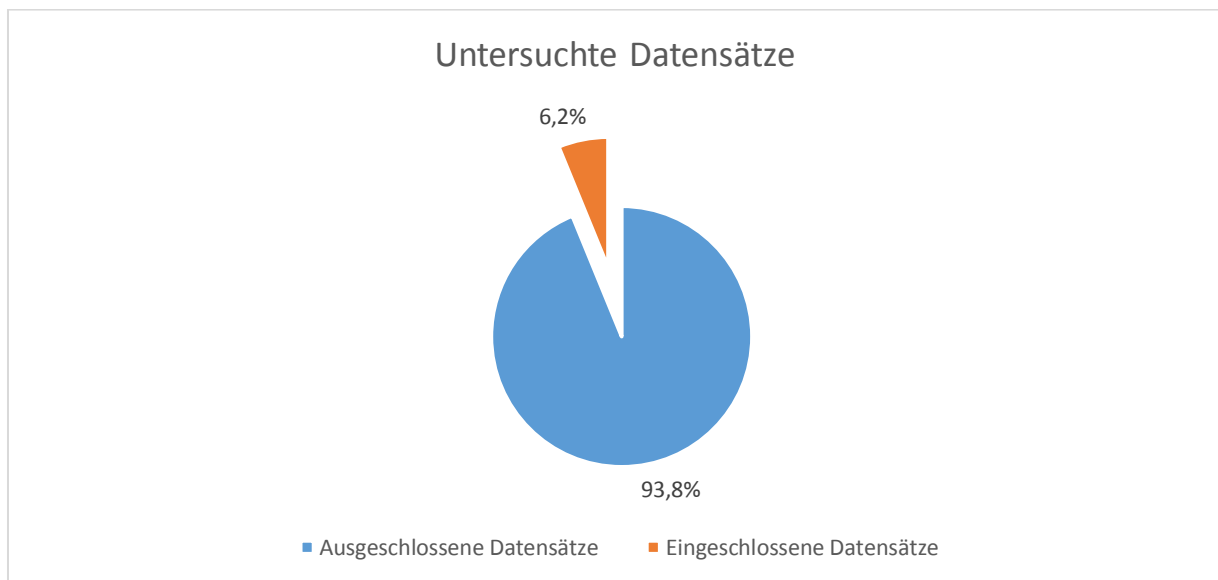
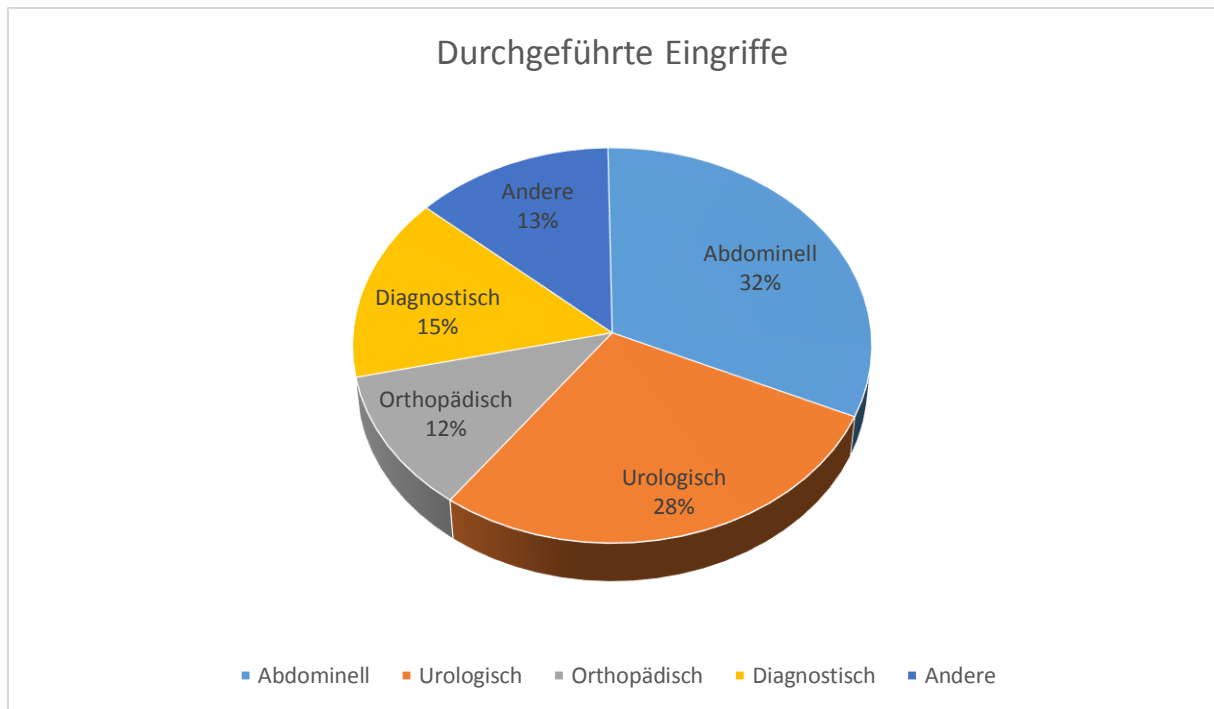


Abbildung 3: Untersuchte Datensätze. Insgesamt wurden 857 Datensätze von Kindern an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie Graz, die im ersten Lebensjahr operiert wurden, untersucht. Kinder, die im perioperativen Bereich Metamizol erhalten haben, wurden in die Studie eingeschlossen. Anschließend wurden Nebenwirkungen erhoben, die mit der Verabreichung von Metamizol im Zusammenhang stehen. Es konnten 6,2% (n=53) eingeschlossen werden. 93,8% (n=804) mussten ausgeschlossen werden, weil kein Metamizol verabreicht wurde.

Operationsart	Anzahl
<b>Abdominell</b>	17
<b>Urologisch</b>	15
<b>Orthopädisch</b>	6
<b>Diagnostisch</b>	8
<b>Andere</b>	7

Tabelle 4: Durchgeführte Eingriffe. In der obenstehenden Tabelle werden die Arten und die Anzahl der Eingriffe, die an den 53 eingeschlossenen Kindern, die im ersten Lebensjahr an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie operiert wurden, dargestellt. Bei den angeführten Eingriffen wurde Metamizol zur Schmerzmedikation verwendet.



*Abbildung 4: Erweiterung zur Tabelle 3, Tortendiagramm zur Veranschaulichung der verschiedenen Eingriffe, die bei 53 eingeschlossenen Kindern, die im ersten Lebensjahr an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie operiert wurden, durchgeführt wurden. Die Prozentzahlen bilden den prozentuellen Anteil der jeweilig durchgeführten Eingriffskategorie ab. Bei allen angeführten Eingriffen wurde Metamizol als Schmerzmedikament verwendet.*

## 5.1. Intraoperative Verabreichung

Von 53 Patientinnen und Patienten haben 20 (37,7%) intraoperativ Metamizol erhalten. 33 Patientinnen und Patienten haben intraoperativ eine andere Schmerztherapie erhalten. Zur Veranschaulichung dient Abbildung 5

Im Mittel wogen diese 20 Kinder  $7157 \pm 2162\text{g}$ , und haben intraoperativ im Mittel  $89 \pm 34\text{mg}$  Metamizol erhalten.

Es traten keine Nebenwirkungen auf.

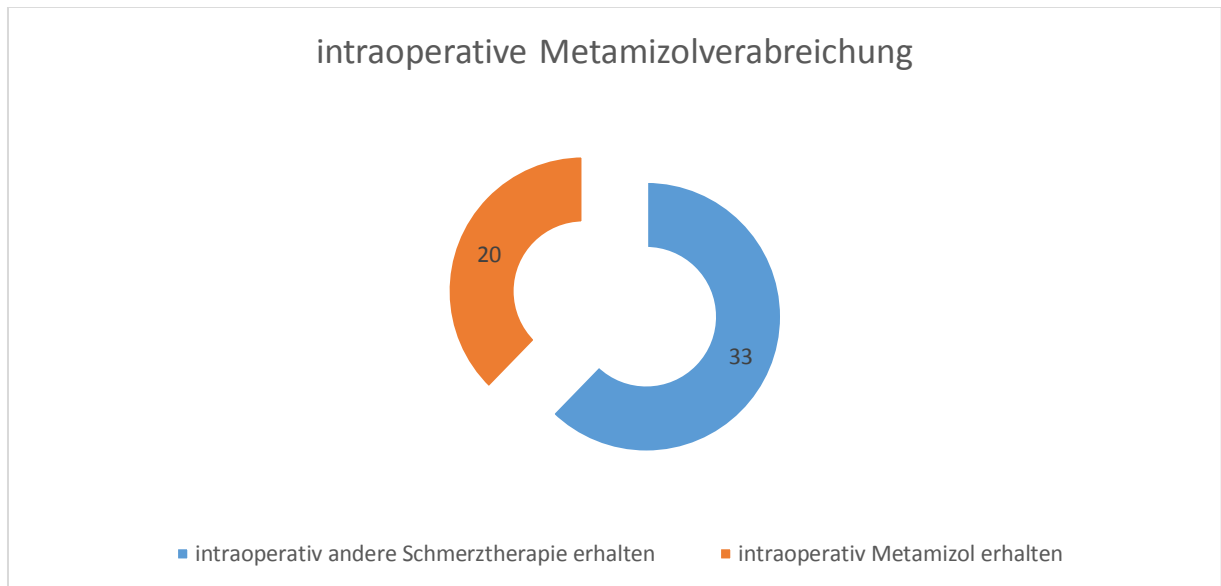


Abbildung 5: Intraoperative Metamizolverabreichung. 53 Patientinnen und Patienten, die im ersten Lebensjahr an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie operiert wurden, erhielten perioperativ Metamizol, und konnten in die Studie eingeschlossen werden. Von den 53 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten haben 20 (orange) intraoperativ Metamizol erhalten, 33 (blau) haben eine andere intraoperative Schmerztherapie erhalten.

## 5.2. Verabreichung im Aufwachraum

Von 53 Patientinnen und Patienten haben 13 (24,5%) im Aufwachraum Metamizol erhalten. Zur Veranschaulichung dient Abbildung 6

Im Mittel wogen diese 10 Kinder  $6101 \pm 1836$ g, und haben im Aufwachraum im Mittel  $65 \pm 28$ mg Metamizol erhalten.

Es traten keine Nebenwirkungen auf.

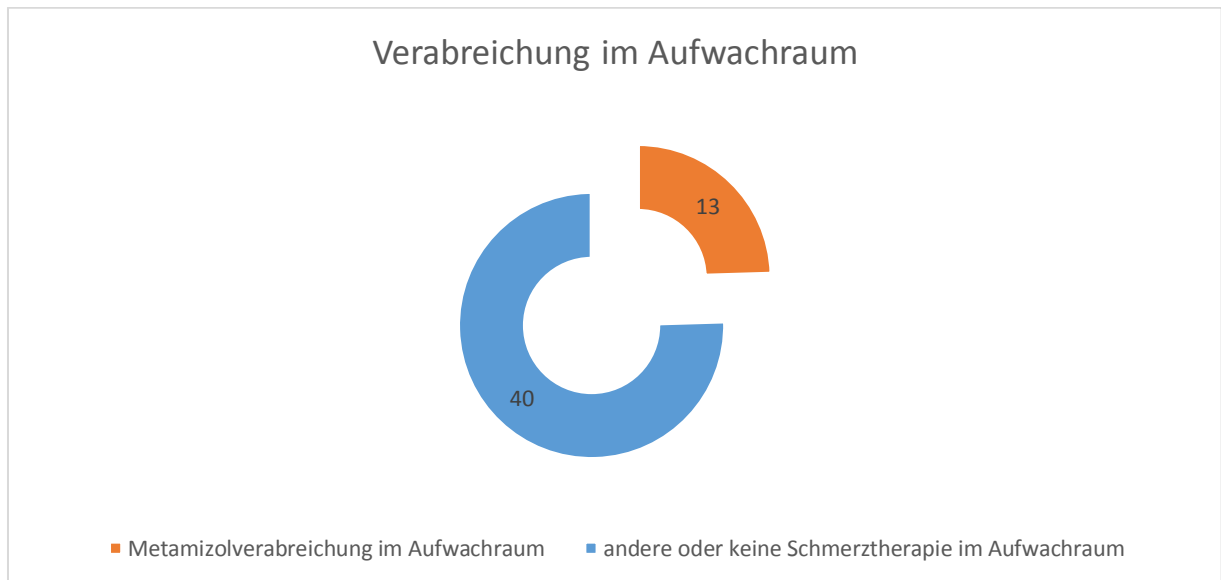


Abbildung 6: Metamizolverabreichung im Aufwachraum. 53 Patientinnen und Patienten, die im ersten Lebensjahr an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie operiert wurden, erhielten perioperativ Metamizol, und konnten in die Studie eingeschlossen werden. Von den 53 Patientinnen und Patienten erhielten 13 (orange) im Aufwachraum Metamizol, 40 (blau) erhielten eine andere oder keine Schmerztherapie im Aufwachraum.

### 5.3. Verabreichung auf der Station

#### 5.3.1. Gesamt

Von 53 Patientinnen und Patienten haben 30 (56,6%) auf der Station Metamizol erhalten (entweder oral, als Kurzinfusion oder mittels PCA-Pumpe). 23 Kinder haben eine andere Schmerztherapie auf der Station erhalten. Zur Veranschaulichung dient Abbildung 7. Abbildung 8 stellt die einzelnen Formen der Metamizolverabreichung auf der Station da. Im Mittel wogen diese 30 Kinder  $7049 \pm 2303,3g$ , und haben auf der Station im Mittel 305 mg (min=50mg, max=1553mg) Metamizol verabreicht bekommen.

Es traten keine Nebenwirkungen auf.

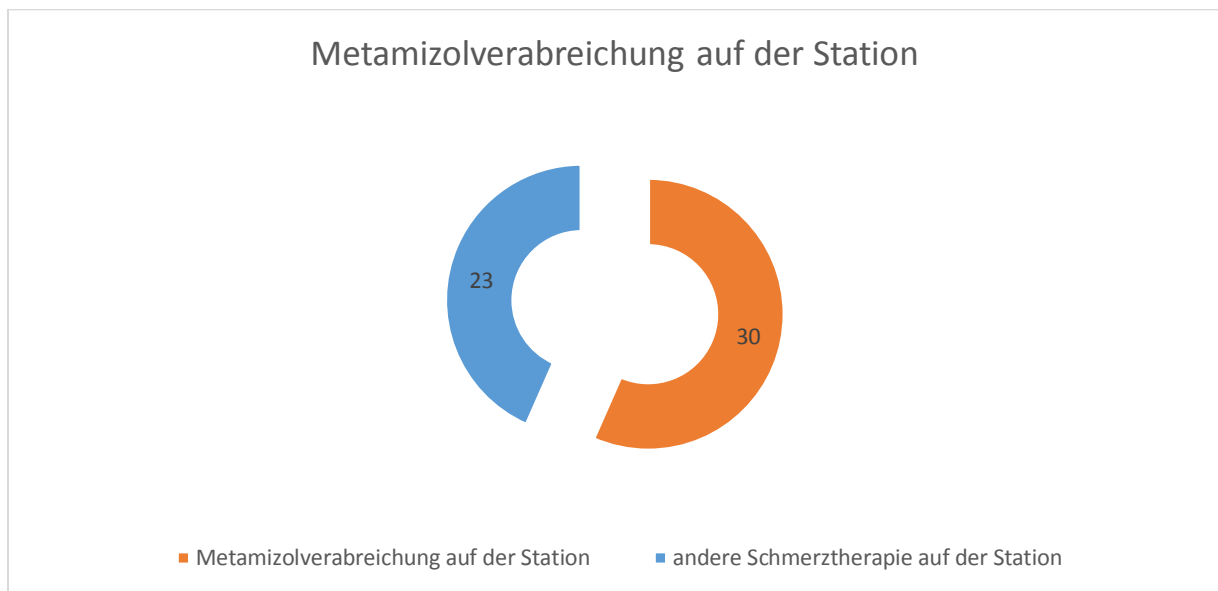


Abbildung 7: Metamizolverabreichung auf der Station. 53 Patientinnen und Patienten, die im ersten Lebensjahr an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie operiert wurden, erhielten perioperativ Metamizol, und konnten in die Studie eingeschlossen werden. 30 (orange) Kinder haben auf der Station Metamizol erhalten, 23 (blau) haben auf der Station eine andere Schmerztherapie erhalten.

## Verabreichungsformen auf der Station

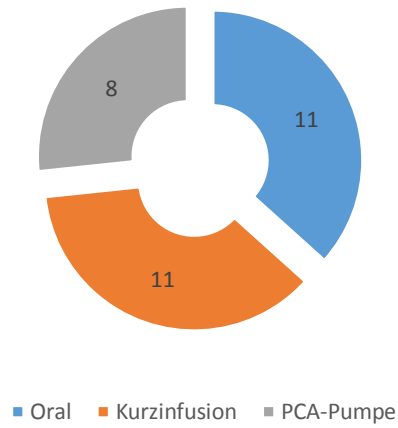


Abbildung 8: Verabreichungsformen auf der Station. Diese Abbildung beschreibt die Anzahl der verschiedenen Verabreichungsformen, die bei 30 der 53 eingeschlossenen Kindern auf der Station (Oral = 11=blau; Kurzinfusion = 11=orange, PCA-Pumpe=8=grau) angewendet wurden.

### 5.3.2. Orale Verabreichung auf der Station

Von 30 Patientinnen und Patienten haben 11 (36,67%) auf der Station Metamizol als orale Verabreichung erhalten.

Das mittlere Gewicht der 11 Kinder betrug 6744g (min=2900g; max=12000g). Die mittlere Dosis über maximal 3 Verabreichungstage betrug 145,5mg (min=50mg; max=450mg). In 8 von 11 Fällen belief sich die Dauer der Verabreichung auf einen Tag. In 2 von 11 Fällen wurde Metamizol an 2 aufeinanderfolgenden Tagen oral verabreicht, in einem Fall wurde Metamizol über 3 Tage oral verabreicht.

Es traten keine Nebenwirkungen auf. Zur Veranschaulichung dient Tabelle 5.

ID Nummer	Körpergewicht in g	Dosis OP Tag [mg]	Dosis 1. postop. Tag [mg]	Dosis 2. postop. Tag [mg]	Gesamtdosis [mg]
1	8700	100			100
8	12000		250		250
17	6800	75			75
18	6590		50		50
26	9200	100			100
27	2900	50	50		100
29	4140	150	150	150	450
32	5292	100			100
34	4800	100			100
36	8860	75			75
53	4900	150	50		200

*Tabelle 5: Orale Metamizolverabreichung auf der Station. 53 Patientinnen und Patienten, die im ersten Lebensjahr an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie operiert wurden, erhielten perioperativ Metamizol, und konnten in die Studie eingeschlossen werden. Die Tabelle beschreibt die Kinder, die auf der Station Metamizol oral erhalten haben (n=11). Die Spalten 3-5 beschreiben die jeweilige Metamizoldosis, die am jeweiligen Tag verabreicht wurde in mg. Die Spalte 6, Gesamtdosis, beschreibt die verabreichte Gesamtdosis von Metamizol über maximal 3 Tage in mg.*

### 5.3.3. Verabreichung als Kurzinfusion

Von 30 Patientinnen und Patienten haben 11 (36,67%) auf der Station Metamizol als Kurzinfusion erhalten.

Das mittlere Gewicht der 11 Kinder betrug 6832 (min=3370g; max=11000g), und haben im Mittel 156mg Metamizol erhalten. In 4 von 11 Fällen wurde an einem Tag Metamizol als Kurzinfusion verabreicht. In 2 von 11 Fällen wurde Metamizol an 2 aufeinanderfolgenden Tagen als Kurzinfusion verabreicht. In 2 von 11 Fällen wurde Metamizol an 3 aufeinanderfolgenden Tagen als Kurzinfusion verabreicht, und in 2 weiteren Fällen wurde Metamizol an 4 aufeinanderfolgenden Tagen als Kurzinfusion verabreicht.

Es traten keine Nebenwirkungen auf. Zur Veranschaulichung dient Tabelle 6.

ID - Nummer	Körpergewicht in g	Dosis OP Tag [mg]	Dosis 1. postop. Tag [mg]	Dosis 2. postop. Tag [mg]	Dosis 3. postop. Tag [mg]	Gesamtdosis [mg]
2	5240	120	180	160	160	620
14	8000	100				100
21	5800	180	180			360
23	6000	150	350	350		850
30	7800	240	240	240	80	800
33	8600	100				100
35	4600	100				100
40	11000	200	200			400
45	9740	100				100
48	5000	150	150	150		450
51	3370	80				80

*Tabelle 6: Kurzinfusionen auf der Station. 53 Patientinnen und Patienten, die im ersten Lebensjahr an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie operiert wurden, erhielten perioperativ Metamizol, und konnten in die Studie eingeschlossen werden. Die Tabelle beschreibt die Kinder, die auf der Station Metamizol über eine Kurzinfusion erhalten haben (n=11). Die Spalten 3-6 beschreiben die jeweilige Metamizoldosis, die am jeweiligen Tag verabreicht wurde in mg. Die Spalte 7, Gesamtdosis, beschreibt die verabreichte Gesamtdosis von Metamizol über maximal 4 Tage in mg.*

#### 5.3.4. Verabreichung mittels PCA-Pumpe

8 (26,67%) von 30 Kindern erhielten Metamizol über eine PCA-Pumpe auf der Station. Das mittlere Gewicht dieser 8 Kinder betrug 7778g (min=5500g; max=10600g), und haben auf der Station im Mittel 946,9mg (min=392, max=1553) Metamizol erhalten. In 2 von 8 Fällen lief die PCA-Pumpe über 2 Tage, in 4 von 8 Fällen über 3 Tage und in 2 von 8 Fällen über 4 Tage.

Es traten keine Nebenwirkungen auf. Zur Veranschaulichung dient Tabelle 7.

ID-Nummer	Körpergewicht in g	Dosis OP Tag [mg]	Dosis 1. postop. Tag [mg]	Dosis 2. postop. Tag [mg]	Dosis 3. postop. Tag [mg]	Gesamtdosis [mg]
20	9200	365	552	552	184	1553
24	7500	230	197			427
37	6770	204	408	157		769
39	8900	534	534	211		1279
41	6600	215	177			392
46	10600	318	636	364		1318
49	5500	158	330	144		632
52	7150	191	427	427	160	1205

*Tabelle 7: PCA - Pumpen auf der Station. 53 Patientinnen und Patienten, die im ersten Lebensjahr an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie operiert wurden, erhielten perioperativ Metamizol, und konnten in die Studie eingeschlossen werden. Die Tabelle beschreibt jene Kinder, die nur auf der Station über eine PCA-Pumpe Metamizol erhalten haben (n=8). Die Spalten 3-6 beschreiben die jeweilige Metamizoldosis, die am jeweiligen Tag verabreicht wurde in mg. Die Spalte 7, Gesamtdosis, beschreibt die verabreichte Gesamtdosis von Metamizol über maximal 4 Tage in mg.*

## 5.4. Auffällige Laborergebnisse

Bei 5 (9,4%) der 53 Kinder trat im Laufe des stationären Aufenthaltes Fieber auf, weswegen eine Blutabnahme erfolgte. Es wurden Leukozyten, Granulozyten und C-reaktives Protein (CRP) beurteilt.

Bei allen 5 Kindern, denen aufgrund der erhöhten Laborwerte Metamizol verabreicht wurde, wurde 2-4 Stunden nach der Verabreichung erneut Fieber gemessen. Die Temperatur sank im Mittel um 1 Grad Celsius ab (siehe Tabelle 8 und 9).

Der Entzündungsfaktor Interleukin 6 (IL-6) wurde in keinem der Fälle angefordert.

ID Nummer	Körpergewicht in g	Leukozyten [G/l]	Granulozyten [G/l]	CRP [mg/l]	IL-6	Fieber [°C]
8	12000	7,04	3,9	25,9		38,8
18	6590	8,97	2,4	54,8		38,6
30	7800	15,28	7,6	37,8		38,6
33	8600	18,09	11,3	33,4		38,5
40	11000					38,4

*Tabelle 8: Auffällige Laborergebnisse. 53 Patientinnen und Patienten, die im ersten Lebensjahr an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie operiert wurden, erhielten perioperativ Metamizol, und konnten in die Studie eingeschlossen werden. Diese Tabelle beschreibt die auffälligen Laborergebnisse der 4 Kinder, bei denen aufgrund von Fieber Entzündungswerte bestimmt wurden. KG: Körpergewicht in g; Leukozyten: G/l; Granulozyten: G/l; CRP: mg/l. IL-6 wurde in keinem Fall bestimmt. Die Fieberwerte wurden in °C angegeben. Bei ID 40 konnte kein dokumentiertes Labor gefunden werden. Die Fieberwerte 2-4h nach der Verabreichung von Metamizol sind der Tabelle 9 zu entnehmen.*

ID	Fieber [°C]	Differenz
8	37,8	1,0
18	37,3	1,3
30	37,5	1,1
33	37,8	0,7
40	37,6	0,8

*Tabelle 9: Fieberwerte 2-4 h nach der Verabreichung von Metamizol. Diese Tabelle soll den Unterschied der Temperatur der 4 Kinder, bei denen Entzündungswerte bestimmt wurden, 2-4 h nach der Verabreichung von Metamizol darstellen. Die Fiebertemperatur wird in °C angegeben. Differenz bezeichnet den Unterschied zwischen der Fiebertemperatur vor der Verabreichung von Metamizol und danach. Die Werte sind deutlich niedriger.*

## 6. Diskussion

In dieser retrospektiven Datenanalyse der perioperativen Metamizol Verabreichung bei Kindern im ersten Lebensjahr an der klinischen Abteilung für Kinder- und Jugendchirurgie zwischen Dezember 2009 und Dezember 2015 konnte keine durch Metamizol verursachten Nebenwirkungen nachgewiesen werden.

Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 857 Patientinnen und Patienten. Davon erhielten nur 6,2% im Laufe des stationären Aufenthaltes Metamizol. Deutlich ersichtlich ist also, dass das untersuchte Kollektiv viel zu klein ist, um Nebenwirkungen feststellen zu können. Es gibt insgesamt eher wenige Studien, die sich mit Metamizol im perioperativen Bereich bei Kindern beschäftigen. Zwei unlängst erschiene, sollen hier erwähnt werden: Fieler et. al. veröffentlichte 2015 eine Studie im „European Journal of Anesthesiology“, in der die Wahrscheinlichkeit von schweren Nebenwirkungen mit weniger als 0,3% angegeben wurde (75). Es wurden 1177 Kinder eingeschlossen (75). Diese Studie wurde von Rollason und Desmuelles kurz darauf kritisiert (76). Es wird darauf hingewiesen, dass es andere Medikamente gibt, von denen man den Wirkmechanismus genau kennt, und deren Nebenwirkungsprofil unbedenklicher ist. Demnach sollte Metamizol nicht als „first-line“ Therapie bei Kindern eingesetzt werden.

Sümpelmann et al. zeigte in einer just publizierten Studie im September 2016 an 316 Kindern im ersten Lebensjahr, dass die Inzidenz von typischen unerwünschten Nebenwirkungen (wie zum Beispiel anaphylaktische Reaktionen) bei <1% lag (77).

### 6.1. Blutdruckabfall

Bei unserem Kollektiv wurde kein Blutdruckabfall dokumentiert. Dies könnte daran liegen, dass Metamizol als Kurzinfusion, oral, oder via PCA verabreicht wurde. Blutdruckabfälle sind besonders dann zu erwarten, wenn Metamizol zu rasch und unverdünnt verabreicht wird (42,78). Hier gilt allerdings auch zu beachten, dass ein Dokumentationsfehler nicht ausgeschlossen werden kann, beziehungsweise der Blutdruck der Kinder nicht in jedem Fall regelmäßig während der

Verabreichung gemessen wurde. Hätten die Kinder klinische Symptome gezeigt, wäre der Blutdruck sofort überprüft worden.

## 6.2. Beobachtung bei der Indikation: Fieber

Wurde Metamizol bei Kindern mit Fieber verabreicht, so konnte in weiterer Folge ein rascher Abfall des Fiebers beobachtet werden. In der Literatur konnte schon öfters gezeigt werden, dass Metamizol in der Fiebersenkung effektiv ist (34,36,79,80). Auch wenn die hier gezeigten Daten aufgrund der geringen Fallzahl nicht aussagekräftig sind, so kann der Trend aus der Literatur doch nachvollzogen werden. So konnte auch Pardo et al. (2006) in einer Studie an Kindern im Alter zwischen 6 Monaten und 6 Jahren zeigen, dass oral verabreichtes Metamizol gut fiebersenkend wirkt(79).

## 6.3. Anaphylaktische Reaktion

In unserem Kollektiv wurden keine anaphylaktischen Reaktionen beobachtet. In der Literatur wird von anaphylaktischen Reaktionen berichtet (44,77,78,81). Eine Überempfindlichkeitsreaktion tritt laut Packungsbeilage „selten“ auf (1-10 Behandelte von 10.000), die Häufigkeit eines anaphylaktischen Schocks sei aufgrund der Datenlage nicht abschätzbar (5).

## 6.4. Schwächen der Studie und mögliche Fehler

Ein Patientenkollektiv mit 53 eingeschlossenen PatientInnen ist nicht aussagekräftig für das tatsächliche Nebenwirkungspotenzial von Metamizol. Man hätte nur äußerst häufige Nebenwirkungen finden können.

Die Nebenwirkungen von Metamizol bleiben gering, sofern man es richtig einsetzt (75).

Beim Sammeln der Daten kann es, aufgrund der großen Menge, zu Fehlern bei der Erhebung gekommen sein. Natürlich wurden die Daten nach bestem Wissen und Gewissen erhoben, da oftmals aber Dosierungen aus handschriftlichen Narkoseprotokollen entnommen wurden, und diese nicht immer einwandfrei zu lesen waren, konnten Fehler passieren. Seit 2013 werden an der Universitätsklinik für Kinderchirurgie des LKH Graz digitale Narkoseprotokolle

geführt, was das Auslesen der Daten wesentlich erleichtert, und auch für zukünftige retrospektive Analysen einen Vorteil bietet.

In weiterer Folge könnte eine multizentrisch angelegte Studie, wie sie auch schon von Fieler et al. in Deutschland durchgeführt wurde, in Österreich gemacht werden, um die Ergebnisse international vergleichen zu können (75). Dafür dürfen auch gerne die Daten dieser Studie verwendet werden.

## 7. Conclusio

In der hier vorliegenden Studie konnten keine Nebenwirkungen erhoben werden, es gilt allerdings zu bedenken, dass die Fallzahl sehr gering ist, und deswegen keine klare Aussage getroffen werden kann. Die Nullhypothese kann aus dieser Fallzahl heraus weder falsifiziert noch bestätigt werden. Aufgrund von Erfahrungswerten und der zur Verfügung stehenden Literatur, ist Metamizol ein geeignetes und sicheres Medikament für die perioperative Schmerztherapie bei Kindern im ersten Lebensjahr. Es müssen jedoch noch mehrere Studien zu diesem Thema gemacht werden diese Aussage zu verifizieren.

In der Literatur ist beschrieben, dass Metamizol ein gut wirksames Medikament zur peri- und postoperativen Schmerztherapie und zur Fiebersenkung ist (36,77). Durch Metamizol können Opiate eingespart werden. Die Nebenwirkungen sind bei kurzer Anwendung nur gering ausgeprägt. (7,28,29,34,40,75,77) Deswegen sollte man, wie an der Kinderchirurgischen Abteilung des LKH Universitätsklinikums Graz üblich, Metamizol nur über wenige Tage, oder als Einzeldosen verabreichen. Die Applikationsdauer soll, wie bei jedem Medikament, so kurz wie möglich und so lange wie nötig gehalten werden, und es muss unbedingt auf klinische Symptome geachtet werden. Außerdem soll die niedrigste Dosierung verwendet werden, bei der die gewünschte Wirkung erzielt werden kann (10,82).

Wie bei jedem Medikament ist vor dem Einsatz von Metamizol eine genau Nutzen-/Risikoabschätzung durchzuführen.

## 8. Literatur

1. Rogosch T, Sinning C, Podlewski A, Watzer B, Schlosburg J, Lichtman AH, et al. (2012;). Novel bioactive metabolites of dipyrone (metamizol). *Bioorganic Med Chem.* 20(1):101–7.
2. Lampl C, Likar R. (2014;). [Metamizole (dipyrone): mode of action, drug-drug interactions, and risk of agranulocytosis.]. *Schmerz.*
3. Neuberger JS, Gesell TF. (2002;). Dipyrone and agranulocytosis : what is the risk. *Lancet.* 360:2002.
4. Messerer B, Grogl G, Stromer W, Jaksch W. (2014;). Pediatric perioperative systemic pain therapy. Austrian interdisciplinary recommendations on pediatric perioperative pain management. [German] TT - Perioperative systemische schmerztherapie bei kindern. Österreichische interdisziplinäre handlungsempfehl. *Schmerz.* 28(1):43–64.
5. (2016;). Novalgin ® 1 g-Injektionslösung. Packungsbeilage. :1–7.
6. Jaksch W, Messerer B, Baumgart H, Breschan C, Fasching G, Grögl G, et al. (2014;). Österreichische interdisziplinäre Handlungsempfehlungen zum perioperativen Schmerzmanagement bei Kindern. *Der Schmerz.* 28(1):7–13.
7. Messerer B, Grögl G, Stromer W, Jaksch W. (2014;). Perioperative systemische Schmerztherapie bei Kindern. *Der Schmerz.* 28(1):43–64.
8. Mayrhofer M. (2014;). „Off label use“ von Analgetika in der perioperativen Kinderschmerztherapie aus rechtlicher Sicht. *Der Schmerz.* 28(1):65–6.
9. Edwards J, Meseguer F, Faura C, Moore RA, McQuay HJ, Derry S. (2010;). Single dose dipyrone for acute postoperative pain. *Cochrane database Syst Rev.* (9):CD003227.
10. Zukowski M, Kotfis K. (2013;). [Safety of metamizole and paracetamol for acute pain treatment]. *Anestezjol Intens Ter.* 41(3):170–5.
11. Levy M, Zylber-Katz E, Rosenkranz B. (1995;). Clinical pharmacokinetics of dipyrone and its metabolites. *Clin Pharmacokinet.* 28(3):216–34.
12. Cohen O, Zylber-Katz E, Caraco Y, Granit L, Levy M. (1998;). Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of dipyrone metabolites after a single oral dose of dipyrone. *Eur J Clin Pharmacol.* 54(7):549–53.
13. Levy M, Brune K, Zylber-Katz E, Cohen O, Caraco Y, Geisslinger G. (1998;). Cerebrospinal fluid prostaglandins after systemic dipyrone intake. *Clin Pharmacol Ther.* 64(1):117–22.
14. Hinz B, Cheremina O, Bachmakov J, Renner B, Zolk O, Fromm MF, et al. (2007;). Dipyrone elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. *FASEB J.* 21(10):2343–51.
15. Pierre SC, Schmidt R, Brenneis C, Michaelis M, Geisslinger G, Scholich K. (2007;). Inhibition of cyclooxygenases by dipyrone. *Br J Pharmacol.* 151(4):494–503.
16. Tatsuo MAKF, Carvalho WM, Silva C V., Miranda AEG, Ferreira SH, Francischi JN. (1994;). Analgesic and antiinflammatory effects of dipyrone in rat adjuvant arthritis model. *Inflammation.* 18(4):399–405.
17. Alves DP, Duarte IDG. (2002;). Involvement of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in the peripheral antinociceptive effect induced by dipyrone. *Eur J Pharmacol.* 444(1–2):47–52.
18. Elmas P, Ulugol A. (2013;). Involvement of cannabinoid CB1 receptors in the antinociceptive effect of dipyrone. *J Neural Transm.* 120(11):1533–8.

19. Maione S, Radanova L, De Gregorio D, Luongo L, De Petrocellis L, Di Marzo V, et al. (2015;). Effects of metabolites of the analgesic agent dipyrrone (metamizol) on rostral ventromedial medulla cell activity in mice. *Eur J Pharmacol.* 748:115–22.
20. Campos C, De Gregorio R, García-Nieto R, Gago F, Ortiz P, Alemany S. (1999;). Regulation of cyclooxygenase activity by metamizol. *Eur J Pharmacol.* 378(3):339–47.
21. Vazquez E, Hernandez N, Escobar W, Vanegas H. (2005;). Antinociception induced by intravenous dipyrrone (metamizol) upon dorsal horn neurons: Involvement of endogenous opioids at the periaqueductal gray matter, the nucleus raphe magnus, and the spinal cord in rats. *Brain Res.* 1048(1–2):211–7.
22. Tortorici V, Vanegas H. (2000;). Opioid tolerance induced by metamizol (dipyrrone) microinjections into the periaqueductal grey of rats. *Eur J Neurosci.* 12(11):4074–80.
23. Nassini R, Fusi C, Materazzi S, Coppi E, Tuccinardi T, Marone IM, et al. (2015;). The TRPA1 channel mediates the analgesic action of dipyrrone and pyrazolone derivatives. *British Journal of Pharmacology.*
24. Shimada SG, Otterness IG, Stitt JT. (1994;). A study of the mechanism of action of the mild analgesic dipyrrone. *Agents Actions.* 41(3–4):188–92.
25. Stankov G, Schmieder G, Zerle G, Schinzel S, Brune K. (1994;). Double-blind study with dipyrrone versus tramadol and butylscopolamine in acute renal colic pain. *World J Urol.* 12(3):155–61.
26. Schmieder G, Stankov G, Zerle G, Schinzel S, Brune K. (1993;). Observer-blind study with metamizole versus tramadol and butylscopolamine in acute biliary colic pain. *Arzneimittelforschung.* 43(11):1216–21.
27. Fendrich Z. (2000;). [Metamizol--a new effective analgesic with a long history. Overview of its pharmacology and clinical use]. *Casopis lékařů českých.* 139(14):440–4.
28. Steffen P, Krinn E, Müller A, Seeling W, Rockemann MG. (2002;). Metamizol and diclofenac profoundly reduce opioid consumption after minor trauma surgery. *Acute Pain.* 4(2):71–5.
29. Tempel G, Von Hundelshausen B, Reeker W. (1996;). The opiate-sparing effect of dipyrrone in post-operative pain therapy with morphine using a patient-controlled analgesic system. *Intensive Care Med.* 22(10):1043–7.
30. Bentur Y, Cohen O. (2004;). Dipyrrone overdose. *J Toxicol Clin Toxicol.* 42(3):261–5.
31. Abu-Kishk I, Goldman M, Mordish Y, Berkovitch M, Kozler E. (2010;). Transient renal insufficiency following dipyrrone overdose. *Arch Dis Child.* 95(3):233–4.
32. JG. BMBCTSS. (2002;). Intravenous dipyrrone in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Headache.* 42(9):862–71.
33. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. (2002;). Intravenous dipyrrone for the acute treatment of episodic tension-type headache. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Brazilian J Med Biol Res.* 35(10):1139–45.
34. Magni AM, Scheffer DK, Bruniera P. (2011;). Antipyretic effect of ibuprofen and dipyrrone in febrile children. *J Pediatr (Rio J).* 87(1):36–42.
35. Gladtko E. (1983;). Use of antipyretic analgesics in the pediatric patient. *Am J Med.* 75(5 PART 1):121–6.
36. Izhar T. (1999;). Novalgin in pain and fever. *J Pak Med Assoc.* 49(9):226–7.
37. Geisslinger G, Peskar BA, Pallapies D, Sittl R, Levy M, Brune K. (1996;). The

- effects on platelet aggregation and prostanoid biosynthesis of two parenteral analgesics: Ketorolac tromethamine and dipyrrone. *Thromb Haemost.* 76(4):592–7.
38. Schmitz A, Romann L, Kienbaum P, Pavlaković G, Werdehausen R, Hohlfeld T. (2016;). Dipyrrone (metamizole) markedly interferes with platelet inhibition by aspirin in patients with acute and chronic pain. *Eur J Anaesthesiol.* :1.
  39. Saussele T, Burk O, Blievernicht JK, Klein K, Nussler a, Nussler N, et al. (2007;). Selective induction of human hepatic cytochromes P450 2B6 and 3A4 by metamizole. *Clin Pharmacol Ther.* 82(3):265–74.
  40. Spacek A, Goraj E, Neiger FX, Jarosz J, Kress HG. (2003;). Superior postoperative analgesic efficacy of a continuous infusion of tramadol and dipyrrone (metamizol) versus tramadol alone. *Acute Pain.* 5(1):3–9.
  41. Brogden RN. (1986;). Pyrazolone Derivatives. *Drugs.* 32(4):60–70.
  42. (2009 [cited 2016 Jun 26].). Metamizol (Novalgin, Berlosin, Novaminsulfon, etc.): BfArM weist auf richtige Indikationsstellung und Beachtung von Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweisen hin [Internet]. Available from: <http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2009/RI-metamizol.html>
  43. Der A, Akdä Ä. (2009;). Metamizol - Lebensbedrohliche hypotensive reaktionen. *Internist Prax.* 49(3):650.
  44. Janke C, Schmeck J, Passani D, Dodidou P, Stuck B, Kerger H. (2003;). [Anaphylactic cardiocirculatory failure after intraoperative application of dipyrrone]. *Anaesthesist.* 52(4):321–5.
  45. Kaufman DW, Kelly JP, Jurgelon JM, Anderson T, Issaragrisil S, Wiholm BE, et al. (1996;). Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anaemia. *Eur J Haematol Suppl.* 60(1):23–30.
  46. Hamerschlak N, Cavalcanti AB. (2005;). Neutropenia, agranulocytosis and dipyrrone. *Sao Paulo Med J.* 123(5):247–9.
  47. Garbe E. (2007;). Non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis. *Expert Opin Drug Saf.* 6(3):323–35.
  48. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. (2007.). Systematic review: Agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. Vol. 146, *Annals of Internal Medicine.* p. 657–65.
  49. Masche UP. (1990;). Übersicht Medikamentenbedingte Agranulozytosen. 12(13):49–52.
  50. Palmblad J, Papadaki HA, Eliopoulos G. (2001;). Acute and chronic neutropenias. What is new? *J Intern Med.* 250(6):476–91.
  51. Chwaluk P, Siwek-Iwanicka J. (2009;). [Drug-induced agranulocytosis--case reports and literature review]. *Przegląd Lek.* 66(6):343–7.
  52. Maj S, Lis Y. (2002;). The incidence of metamizole sodium-induced agranulocytosis in Poland. *J Int Med Res.* 30(5):488–95.
  53. Maj S, Centkowski P. (2004;). A prospective study of the incidence of agranulocytosis and aplastic anemia associated with the oral use of metamizole sodium in Poland. *Med Sci Monit.* 10(9):PI93-I95.
  54. Kaufman DW, Kelly JP, Issaragrisil S, Laporte JR, Anderson T, Levy M, et al. (2006;). Relative incidence of agranulocytosis and aplastic anemia. *Am J Hematol.* 81(1):65–7.
  55. Bäckström M, Hägg S, Mjörndal T, Dahlqvist R. (2002;). Utilization pattern of metamizole in northern Sweden and risk estimates of agranulocytosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 11(3):239–45.
  56. Hedenmalm K, Spigset O. (2002;). Agranulocytosis and other blood dyscrasias

- associated with dipyrrone (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol.* 58(4):265–74.
57. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. (1986;). Risk of agranulocytosis and aplastic anemia. *Jama.* 256(13):1749–57.
  58. Kramer MS, Lane DA, Hutchinson TA. (1987;). Analgesic use, blood dyscrasias, and case-control pharmacoepidemiology. A critique of the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *J Chronic Dis.* 40(12):1073–81.
  59. Vlahov V, Bacracheva N, Tontcheva D, Naumova E, Mavrudieva M, Ilieva P, et al. (1996;). Genetic factors and risk of agranulocytosis from metamizol. Vol. 6, *Pharmacogenetics.* p. 67–72.
  60. Andrès E, Maloisel F. (2008;). Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 15(1):15–21.
  61. Meyer O, Gaedicke G, Salama A. (1999;). Demonstration of drug-dependent antibodies in two patients with neutropenia and successful treatment with granulocyte-colony-stimulating factor. *Transfusion.* 39(5):527–30.
  62. Kötter T, Da Costa BR, Fässler M, Blozik E, Linde K, Jüni P, et al. (2015;). Metamizole-associated adverse events: A systematic review and meta-analysis. Vol. 10, *PLoS ONE.*
  63. Lampl C, Likar R. (2014;). Metamizol: Wirkmechanismen, Interaktionen und Agranulozytoserisiko. *Der Schmerz.* 28(6):584–90.
  64. Blaser LS, Tramonti A, Egger P, Haschke M, Krähenbühl S, Rätz Bravo AE. (2015;). Hematological safety of metamizole: Retrospective analysis of WHO and Swiss spontaneous safety reports. *Eur J Clin Pharmacol.* 71(2):209–17.
  65. Sittl R, Likar R, Griesinger N. (2006;). Postoperative schmerztherapie bei kindern. *Monatsschr Kinderheilkd.* 154(8):755–63.
  66. Kaufmann J, Laschat M, Wappler F. (2012;). Perioperative pain management for preterm babies, infants and toddlers. *Anesthesiol Intensivmed.* 53:656+.
  67. Franco Hernández J a, García Hernández a, Lahoz Rodríguez D. (2012;). [Kounis syndrome secondary to an allergic reaction to metamizole]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 59(4):217–9.
  68. Juste JFM, Garces TR, Enguita RG, Blasco PC, Trallero JA. (2016;). Cardiac complications in a metamizole-induced type I Kounis syndrome. *Brazilian J Anesthesiol.* 66(2):194–6.
  69. Conroy S, Peden V. (2001;). Unlicensed and off label analgesic use in paediatric pain management. *Paediatr Anaesth.* 11(4):431–6.
  70. Janzen RWC, Ludwig WD. (2012;). Off-Label-Therapie: Aktuelle Probleme aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Vol. 71, *Zeitschrift für Rheumatologie.* p. 108–18.
  71. Conroy S, McIntyre J. (2005;). The use of unlicensed and off-label medicines in the neonate. Vol. 10, *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* p. 115–22.
  72. Messerer B, Sandner-Kiesling A. (2014;). Schmerztherapie an einer zertifizierten Klinik für Kinderchirurgie: Eine praktisch orientierte Darstellung der postoperativen Schmerztherapie. *Monatsschr Kinderheilkd.* 162(1):26–36.
  73. Büttner W, Finke W, Hilleke M, Reckert S, Vsianska L, Brambrink A. (1998;). Entwicklung eines fremdbeobachtungsbogens zur beurteilung des postoperativen schmerzes bei sauglingen. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmedizin Schmerztherapie.* 33(6):353–61.
  74. Grass JA. (2005;). Patient-Controlled Analgesia. *Anesth Analg.* 101(5S):44–61.
  75. Fieler M, Eich C, Becke K, Badelt G, Leimkühler K, Messrogli L, et al. (2015;). Metamizole for postoperative pain therapy in 1177 children. *Eur J Anaesthesiol.* :1.

76. Rollason V, Desmeules JA. (2015;). Use of metamizole in children and the risk of agranulocytosis. *Eur J Anaesthesiol.* 32(12):837–8.
77. Sümpelmann R, Fieler M, Leimkühler K, Dennhardt N, Eich C, Becke K, et al. (2016;). Metamizole for Postoperative Pain Therapy in Infants Younger than 1 Year. *Eur J Pediatr Surg.*
78. Stamer UM, Soehle M, Park TW, Fischer M, Stuber F. (2007;). Anaphylactic reaction after intravenous dipyron. *Acute Pain.* 9(4):221–7.
79. Pardo J, Daza R, Chumbes O, Loayza I, Huicho L. (2006;). Antipyretic efficacy and tolerability of oral ibuprofen, oral dipyron and intramuscular dipyron in children: A randomized controlled trial. *Sao Paulo Med J.* 124(3):135–40.
80. Wong a, Sibbald a, Ferrero F, Plager M, Santolaya ME, Escobar a M, et al. (2001;). Antipyretic effects of dipyron versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. *Clin Pediatr (Phila).* 40(6):313–24.
81. N B-L, Ja C-G, D P-A, Pérez-Sánchez N, Mc P-S, Doña I, et al. (2015;). Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Children and Adolescents: Selective Reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 25(6):385–95.
82. Huber M, Andersohn F, Sarganas G, Bronder E, Klimpel A, Thomae M, et al. (2015;). Metamizole-induced agranulocytosis revisited: Results from the prospective Berlin Case-Control Surveillance Study. *Eur J Clin Pharmacol.* 71(2):219–27.

## 9. Anhang A – Ethikvotum

### Ethikkommission



Medizinische Universität Graz

Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz  
ethikkommission@medunigraz.at  
Tel.: +43 / 316 / 385-13928, Fax: -14348

### VOTUM gültig bis 01.10.2016

**EK-Nummer:** 27-501 ex 14/15  
**Studientitel:** Perioperatively injection of metamizole in Children in the first year of life. Incidence of side effects in this age.  
**Prüfer:** a.o. Univ.Prof.Dr.med.univ. Andreas Sandner-Kiesling  
klin. Abteilung für Anästhesiologie, Notfall- und Intensivmedizin  
**Sponsor:** Medizinische Universität Graz  
**Ansprechpartner:** ao Univ.Prof.Dr.med.univ. Andreas Sandner-Kiesling, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 29  
**CRO:** -  
**Antragsteller:** Medizinische Universität Graz  
**Ansprechpartner:** Matthias Berner

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 01.09.2015 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

#### **Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.**

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

#### **Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:**

##### **Dokumente eingegangen am 13.08.2015, begutachtet im 'expedited Review' am 01.09.2015**

✓ Antragsformular ECS	13.08.2015
✓ Originalprotokoll Studienprotokoll_Novalglin_2.2 2.2	23.06.2015

##### **Dokumente eingegangen am 14.09.2015 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)**

✓ Antragsformular ECS unterschrieben	13.08.2015
--------------------------------------	------------

##### **Dokumente eingegangen am 28.09.2015, begutachtet im 'expedited Review' am 01.10.2015**

✓ Sonstiges: Stellungnahme zur Bearbeitungsmitteilung undatiert	
---	--

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen

- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen

EK-Nummer: 27-501 ex 14/15

Votum (01.10.2015)

Seite 1 von 2

Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz. [www.medunigraz.at](http://www.medunigraz.at)

Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002. Information: Mitteilungsblatt der Universität und [www.medunigraz.at](http://www.medunigraz.at). DVR-Nr. 210 9494. UID: ATU 575 111 79. Bankverbindung: Bank Austria Creditanstalt BLZ 12000 Konto-Nr. 500 948 400 04, Raiffeisen Landesbank Steiermark BLZ 38000 Konto-Nr. 49510.

- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004)  
oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)

- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Graz, 01. Oktober 2015



Univ. Prof. Dr. Josef Haas  
Vorsitzender



Univ. Prof. Dr. Hermann Toplak  
Stv. Vorsitzender

**Achtung:** Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!

## 10. Anhang B – Curriculum Vitae



### **Ausbildung**

- 1998 – 2002: VS Andritz (Volksschule)
- 2002 – 2010: BRG Carnerigasse (Bundesrealgymnasium)  
Matura: 2010 → Notendurchschnitt 1.2
- Seit Oktober 2010: Medizinstudent an der Medizinischen Universität Graz
  - August 2013: 4 wöchige Famulatur im UKH Graz, Unfallchirurgie, Unfallambulanzen und Notaufnahme
  - August 2014: 4 wöchige Famulatur im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz-Eggenberg, Innere Medizin
  - Juli 2015: 2 wöchige Famulatur im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz-Eggenberg, Innere Medizin
  - August 2015: 4 wöchige Famulatur in der Ordination Dr. Michael Wendler, Graz (Allgemeinmedizin)
  - Februar 2016: 2 wöchige Famulatur in der Albert-Schweitzer Klinik der Geriatrischen Gesundheitszentren Graz

### **Praktisches Jahr**

- 8 Wochen an der Abteilung für Traumatologie des Diakonissenkrankenhauses Dresden (Dresden, Deutschland)
- 8 Wochen an der Abteilung für Innere Medizin der Barmherzigen Brüder Graz Eggenberg
- 4 Wochen Allgemeinmedizin in der Ordination Dr. Winfried Koller, Peggau
- 4 Wochen an der Abteilung für HNO des Krankenhauses der Elisabethinen Graz

### **Arbeits- und ehrenamtliche Erfahrung**

- seit 2010: Angestellter im Familienbetrieb (Tabak – und Zeitschriftenhandel Berner), ca. 8h/Woche.
- 2011-2016: Ehrenamtlicher Mitarbeiter in der katholischen Pfarre „Zur heiligen Familie“ Graz – Andritz, im Bereich Kinder – und Jugendbetreuung.

- Seit 2015: Mitglied der Jungen Allgemeinmediziner Österreich (JAMÖ), seit 2016 im Vorstand

***Beruflich relevante Scheine:***

- ECDL (European Computer Driving Licence) – Gute Kenntnisse im Umgang mit Microsoft Word, Excel, Powerpoint

***Sprachkenntnisse***

- Muttersprache: Deutsch
- Englisch in Schrift und Sprache, Cambridge First Certificate in English (CEFR B2)

***Interessen***

- Musik: Gitarre, Ukulele, Cajon
- Sport: Snowboarden, Trail-Running, Mountainbiking, Wandern, Schwimmen
- Lesen
- Freundschaften pflegen