

Diplomarbeit

**Sicherheit von Metamizol bei der Anwendung auf
der Intensivstation im ersten Lebensjahr**

eingereicht von

Tobias Steurer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie

unter der Anleitung von

Ass Prof. Priv.-Doz. Dr. Christoph Castellani

Graz, 20. Oktober 2016

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.

Datum, am 20. 10. 2016

Tobias Steurer eh.

Danksagungen

Besonderen Dank möchte ich meinem Betreuer, Priv. Doz. Dr. Christoph Castellani, aussprechen, der vor allem auch mit seinem Wissen im Bereich der Statistik und der Datenausarbeitung tatkräftig an dem Ergebnis der Arbeit beteiligt war.

Danken möchte ich auch Frau Dr. Brigitte Messerer, die das Diplomarbeitsthema und hilfreiche Literatur zu Verfügung gestellt hat.

Herzlich bedanken will ich mich bei meiner Schwägerin Belinda, die viel Zeit in die Gestaltung der Tabellen investiert hat und auch bei Susa für das Korrekturlesen der Arbeit.

Ein großes Dankeschön gebührt auch meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben und mich stets unterstützt und motiviert haben.

Zusammenfassung

HINTERGRUND

Das Analgetikum Metamizol wird häufig auch bei Kindern zur perioperativen Schmerztherapie angewendet. Aufgrund von schweren unerwünschten Nebenwirkungen wird die Verabreichung von Metamizol kontrovers debattiert.

FRAGESTELLUNG

Ziel dieser Arbeit ist es, an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie die Anwendung von Metamizol (Novalgin®) bei Kindern bis zu einem Alter von einem Jahr, die postoperativ intensivmedizinisch betreut wurden, anhand von Blutbildparametern zu erfassen und zu evaluieren.

METHODIK

Es wurde eine retrospektive Datenanalyse mit 88 PatientInnen, die postoperativ Metamizol verabreicht bekommen haben, durchgeführt. Demographische Daten, Hauptdiagnose, Zusatzmedikation, Kumulativdosis von Metamizol, Laborparameter (Leukozyten, neutrophile Granulozyten, Thrombozyten, Hämoglobin) und der MAD (mittlere arterielle Druck) wurden vor und nach der Gabe von Metamizol erfasst. Die Dokumentation und statistische Auswertung erfolgte mit Excel 2011® und SPSS Version 21.0®.

ERGEBNISSE

Der Mittelwert der Leukozytenzahl betrug vor Metamizolgabe 11,52 G/l (SD 4,63) und lag nach der Infusion bei 11,09 G/l (SD 3,46). Die neutrophilen Granulozyten fielen von einem Mittelwert von 5,26 G/l (SD 3,91) auf einen Wert von 4,48 G/l (SD 2,21) ab. Beide Veränderungen waren statistisch nicht signifikant ($p=0,411$ respektive $p=0,056$). Keiner der untersuchten PatientInnen entwickelte eine Agranulozytose.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Anwendung von Metamizol zur postoperativen Schmerztherapie wurde bei den 88 intensivmedizinisch betreuten Säuglingen gut toleriert. Keiner der

PatientInnen zeigte unerwünschte Nebenwirkungen. Die untersuchte Fallzahl ist jedoch zu gering, um definitive Aussagen über die Sicherheit des Präparates treffen zu können.

Abstract

BACKGROUND

Metamizole, a non-opioid analgetic, is often used for postoperative pain therapy in children. Due to possible serious adverse drug reactions the application of metamizole is a subject of debate.

AIM

The aim of this diploma thesis is to measure and evaluate the blood parameters of children aged up to one year, who were treated with metamizole at the intensive care of the Department of Pediatric and Adolescent Surgery of the Medical University of Graz.

PATIENTS AND METHODS

This retrospective descriptive study included 88 patients after metamizole administration. Patient demographics, main diagnosis, concomitant medications, cumulative dose of metamizole, laboratory parameters (leukocytes, neutrophil granulocytes, thrombocytes, hemoglobin) and MAP (mean arterial pressure) before and after metamizole treatment were documented. All recorded data were analysed using Excel 2011® and SPSS 21.0®.

RESULTS

Mean leucocyte count before the metamizole infusion was 11.52 G/l (SD 4.63) and after the infusion 11.09 G/l (SD 3.46). Neutrophil granulocytes decreased from 5.26 G/l (SD 3.91) to 4.48 G/l (SD 2.21). Neither changes reached statistical significance ($p=0.411$ and $p=0.056$ respectively). There was no episode of agranulocytosis.

CONCLUSION

The use of metamizole for the treatment of postoperative pain in 88 newborn undergoing intensivecare treatment was well tolerated. There were no adverse events. The sample size was too small to draw detailed conclusions about product safety.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	II
Danksagungen.....	III
Zusammenfassung.....	IV
Abstract.....	VI
Inhaltsverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	X
Abbildungsverzeichnis	XI
1 Einleitung.....	1
1.1 Metamizol	1
1.1.1 Pharmakologie	1
1.1.2 Indikation.....	2
1.1.3 Dosierung.....	3
1.1.4 Art der Anwendung.....	3
1.1.5 Dauer der Anwendung	4
1.1.6 Gegenanzeigen.....	4
1.1.7 Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit	4
1.1.8 Nebenwirkungen	5
1.1.8.1 Agranulozytose.....	6
1.2 Weitere Analgetika in der pädiatrischen postoperativen Schmerztherapie.....	8
1.2.1 Nichtsaure, antipyretische Substanzen.....	8
1.2.1.1 Paracetamol	8
1.2.2 Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR).....	8
1.2.2.1 Ibuprofen	8
1.2.2.2 Diclofenac	9
1.2.3 Opioide.....	9
1.3 Physiologische Besonderheiten des kindlichen Organismus	10
1.4 Hämatologische Besonderheiten im Kindesalter	11
1.5 Arzneimitteltherapie im Kindesalter	13
1.6 Schmerz.....	14
1.6.1 Schmerzentstehung	14

1.6.2 Entwicklung von Schmerzbahnen beim Fetus und Frühgeborenen	15
1.6.3 Schmerzen im Kindesalter.....	16
1.6.4 Schmerztherapie auf der Intensivstation.....	16
1.7 SIRS und Sepsis.....	17
1.7.1 Blutbildveränderungen bei Sepsis	17
1.8 Hypothese	18
2 PatientInnen und Methoden	19
3 Ergebnisse.....	21
3.1 Patientencharakteristika.....	21
3.2 Die Veränderungen der Gesamtleukozytenzahl.....	26
3.3 Die Veränderungen der neutrophilen Granulozyten	29
3.4 Die Veränderungen der Thrombozyten	32
3.5 Die Veränderungen des Hämoglobins.....	35
3.6 Die Veränderungen des mittleren arteriellen Drucks.....	37
3.7 Zusatzmedikation.....	39
4 Diskussion	40
4.1 Studien zur Metamizol-induzierten Agranulozytose.....	40
4.2 Blutbildveränderungen	42
4.2.1 Neutrophile Granulozyten.....	42
4.2.2 Thrombozyten	43
4.2.3 Hämoglobin	43
4.3 Hämodynamische Veränderungen.....	44
4.4 Limitationen.....	44
4.5 Schlussfolgerungen.....	45
Literaturverzeichnis	46
Lebenslauf	53

Abkürzungsverzeichnis

AA	Amino-Antipyrin
Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CB	Cannabinoid Rezeptor
COX	Cyclooxygenase
CRP	C-reaktives Protein
G/l	Giga pro Liter
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
Hb	Hämoglobin
HbF	fetales Hämoglobin
HLA	Humanes Leukozytenantigen
IAAAS	International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study
KG	Körpergewicht
LEUKO	Leukozyten
MAA	Methyl-Amino-Antipyrin
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MAP	Mean Arterial Pressure
NaCl	Natriumchlorid
N	Fallzahl
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PGE	Prostaglandin E
SD	Standardabweichung
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
Std.	Stunde
Tab.	Tabelle
THR	Thrombozyten
vgl.	vergleiche
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel

Tabellenverzeichnis

<i>Tab. 1: Geschlechterverhältnis</i>	21
<i>Tab. 2: Applikationsart</i>	24
<i>Tab. 3: Beziehung von Applikationstagen, Kumulativdosis, mittlerer Tagesdosis und Aufenthaltsdauer, N = Fallzahl, t = Tag, SD = Standardabweichung</i>	25
<i>Tab. 4: Veränderungen der Leukozytenzahl</i>	26
<i>Tab. 5: Diagnose Leukozytose vor Metamizolgabe</i>	27
<i>Tab. 6: Gesamtleukozytenabfall von über 1 G/l</i>	28
<i>Tab. 7: Signifikanz der Leukozytenveränderung, T = Prüfgröße, df = Anzahl der Freiheitsgrade, Sig. (2-seitig) = Irrtumswahrscheinlichkeit</i>	28
<i>Tab. 8: Häufigkeit der Diagnose von Neutrophilie oder Neutropenie vor bzw. nach der Gabe von Metamizol</i>	29
<i>Tab. 9: Veränderung der neutrophilen Granulozytenzahl vor und nach der Metamizolgabe</i>	30
<i>Tab. 10: Abfall der neutrophilen Granulozyten von über 0,5 G/l</i>	31
<i>Tab. 11: Veränderung der Thrombozytenanzahl vor und nach der Gabe von Novalgin®</i>	32
<i>Tab. 12: Häufigkeit der Diagnose von Thrombozytose oder Thrombopenie vor Metamizolgabe</i>	34
<i>Tab. 13: Abfall der Thrombozyten von über 50 G/l</i>	34
<i>Tab. 14: Signifikanz der Thrombozytenveränderung</i>	34
<i>Tab. 15: Hämoglobinwert vor und nach der Gabe von Novalgin®</i>	35
<i>Tab. 16: Hämoglobinabfall von über 2 g/dl</i>	35
<i>Tab. 17: Signifikanz der Hämoglobinveränderung</i>	36
<i>Tab. 18: Veränderungen des MAD vor und zwei Std. nach der Gabe von Metamizol anhand des gesamten Patientenkollektives</i>	37
<i>Tab. 19: Veränderungen des MAD bei PatientInnen vor und zwei Std. nach</i>	

<i>ausschließlichen Bolusgaben</i>	38
<i>Tab. 20: Zusatzmedikation</i>	39

Abbildungsverzeichnis

<i>Abb. 1: Altersverteilung</i>	22
<i>Abb. 2: Gewicht bei Aufnahme auf der Intensivstation</i>	23
<i>Abb. 3: Aufteilung nach Diagnose</i>	24
<i>Abb. 4: Veränderung der Leukozytenzahl vor und nach der Metamizolgabe</i>	27
<i>Abb. 5: Veränderungen der neutrophilen Granulozytenzahl vor und nach Metamizolgabe</i>	30
<i>Abb. 6: Beibehaltung der Nullhypothese</i>	31
<i>Abb. 7: Veränderung der Thrombozytenanzahl vor und nach der Gabe von Novalgin®</i>	33
<i>Abb. 8: Mittelwert der Hämoglobinwerte vor und nach der Gabe von Metamizol</i> .	36

1 Einleitung

1.1 Metamizol

1.1.1 Pharmakologie

Metamizol (Novalgin®) hat analgetische, antipyretische und spasmolytische Effekte. Es gehört zu der Gruppe der nichtsauren Analgetika und ist das am meisten verwendete Medikament der Pyrazolderivate. Die beiden anderen Vertreter dieser Gruppe, Phenazon und Propyphenazon, spielen nur eine untergeordnete Rolle in der Schmerztherapie. Pyrazolone besitzen einen Pyrazolring und eine Ketogruppe. Nach oraler Gabe wird Metamizol, das als Prodrug wirkt, aus dem Gastrointestinaltrakt rasch resorbiert und es entstehen die wirksamen Hauptmetaboliten 4-Methyl-Amino-Antipyrin (4-MAA) und 4-Amino-Antipyrin (4-AA). Die maximale Plasmakonzentration ist nach ein bis zwei Stunden erreicht (1, 2).

Der genaue Wirkungsmechanismus ist bis heute noch nicht restlos aufgeklärt. Metamizol hat periphere als auch zentrale Wirkungen. Der periphere analgetische Effekt beruht auf der Hemmung der Cyclooxygenasen (COX), wobei COX-2 stärker gehemmt wird als COX-1. Insgesamt ist die Inhibition der Cyclooxygenasen aber geringer als bei den klassischen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR). Eine antiphlogistische Wirkung wird dem Medikament daher nicht zugeschrieben (3). Die zentrale Wirkung scheint über die Hemmung von COX-3 auszugehen. Die Cyclooxygenase-3 ist ein Enzym, das vor allem im zentralen Nervensystem vorkommt. Die Blockierung von COX-3 reduziert die Synthese von Prostaglandin E₂ (PGE₂). Dies bewirkt eine verminderte Erregbarkeit von peripheren Schmerzrezeptoren, die den analgetischen Effekt hervorruft (4, 5). Metamizol scheint auch das Cannabinoid-System zu beeinflussen (6). Die aktiven Metaboliten MAA und AA sind Agonisten am Cannabinoid Rezeptor CB₁. Die Aktivierung von CB₁ reduziert die GABAerge (Gamma-Aminobuttersäure) Transmission im periaquäduktalem Grau (PAG), das eine Hemmung aktiver Neuronen bewirkt (7). Eine weitere analgetische Wirkung wird vermutlich auch über endogene Opioide ausgelöst. Der Mechanismus wird über die Antagonisierbarkeit von Metamizol mittels Naloxon (Opioid-Antagonist) erklärt (8, 9). Die Verabreichung von Metamizol reduziert die postoperative Morphingabe,

durch gesteigerte antinozizeptive Wirkung (10). Der fiebersenkende Mechanismus wird in Studien kontrovers diskutiert. Der antipyretische Effekt wird vermutlich über die Hemmung der PGE₂-Synthese bewirkt (11, 12). Metamizol zeigt auch spasmolytische Eigenschaften an der glatten Muskulatur. Der Tonus des Gallengangs, des Sphinkter Oddi und des Urogenitaltrakts, wie auch die Harnblasenmotilität werden durch die Einnahme reduziert (13, 14).

Metamizol ist gut wasserlöslich und wird daher auch parenteral verabreicht. Die Plasmaeiweißbindung liegt bei 60%, die Bioverfügbarkeit über 90% und die dosisabhängige Plasma Halbwertszeit bei zwei bis vier Stunden. Die inaktiven Metaboliten werden fast vollständig renal ausgeschieden. Bei reduzierter Leber- oder Nierenfunktion kommt es zu einer verlängerten Wirkungsdauer, die mit einer entsprechenden Dosisanpassung beantwortet werden sollte. Klinisch relevante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht zu erwarten (15).

Metamizol hat eine sehr hohe therapeutische Breite. Die mittlere letale Dosis LD₅₀ ist bei über 1g/kg gegeben. Bei Überdosierung ist nur mit einer geringen Toxizität an Niere, Leber und Magen-Darm-Trakt zu rechnen (16, 17).

1.1.2 Indikation

Metamizol ist zur Anwendung bei der kurzfristigen Behandlung von akuten starken Schmerzen nach Verletzungen oder operativen Eingriffen, Koliken, Tumorschmerzen oder sonstige Schmerzen, soweit es keine anderen therapeutischen Maßnahmen für ausreichende Schmerzlinderung gibt, und für den Einsatz bei hohem Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht, zugelassen (18).

1.1.3 Dosierung

Die Dosierung ist abhängig von der Stärke der Schmerzen und des Fiebers. Erwachsene und Jugendliche ab dem sechzehnten Lebensjahr (über 53kg) können 500 bis 1000 mg Metamizol einnehmen. Bei verringertem Ansprechen kann die Einzeldosis auf bis zu viermal täglich erhöht werden. Die maximale Tagesdosis von 5 g sollte dabei nicht überschritten werden (18). Bei Kindern und Jugendlichen unter fünfzehn Jahren ist die Anwendungsindikation streng zu bewerten. Eine körperlsgewichtsadaptierte Dosis von 10 mg/kg ist in dieser Altersgruppe in der Regel ausreichend. Laut Hersteller sollte Metamizol unter vier Monaten oder unter 5 kg Körpergewicht nicht verwendet werden, da noch eine unzureichende Datenlage über die Anwendung bei Säuglingen vorliegt (18). In der Anwendung ist die Dosis bei intravenöser und oraler Gabe identisch. Bei kontinuierlicher Infusion über Spritzenpumpen werden 2,5mg/kg/h verabreicht (19).

Eine Anwendung bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion sollte aufgrund der reduzierten Eliminationsgeschwindigkeit nur nach sorgfältiger Überlegung für kurze Zeit und mit einer möglichst niedrigen Dosierung geschehen (18).

1.1.4 Art der Anwendung

Novalgln® ist in Österreich in Tropfen- oder Tablettenform, sowie in intramuskulärer oder intravenöser Applikationsform erhältlich. Die intramuskuläre Gabe sollte bis zum ersten Lebensjahr nicht vorgenommen werden (20).

Da bei parenteraler Anwendung von einem höheren Risiko anaphylaktischer Reaktionen auszugehen ist, muss der liegende Patient ärztlich überwacht werden. Die intravenöse Applikation sollte stets als Kurzinfusion über mindestens zehn Minuten erfolgen, um möglichen Blutdruckabfällen vorbeugen zu können. Die Injektionslösung kann mit 5%iger Glukose-, 0,9%iger NaCl- oder Ringer-Laktat-Lösung verdünnt werden (18).

1.1.5 Dauer der Anwendung

Die Anwendungsdauer des Schmerzmittels ist abhängig von Art und Schwere der Erkrankung. Wird eine Therapie über einen längeren Zeitraum angestrebt, ist die Durchführung von Blutbildkontrollen mit Differentialblutbild in regelmäßigen Abständen unerlässlich (18).

1.1.6 Gegenanzeigen

- bei Überempfindlichkeit gegen Wirkstoffbestandteile oder andere Vertreter der Pyrazolone,
- bei bekanntem Analgetika-Asthma-Syndrom oder PatientInnen mit bekannter Analgetika-Intoleranz vom Urtikaria-Angioödemtyp,
- bei Knochenmarks-Dysfunktion (z.B. nach Zytostatikatherapie) oder Erkrankungen des blutbildenden Systems,
- bei erblich bedingtem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel,
- bei akut intermittierender hepatischer Porphyrie,
- bei vorhandenem niedrigem Blutdruck und instabiler Hämodynamik,
- bei Säuglingen unter dem vierten Lebensmonat bzw. unter 5 kg Körpergewicht (18).

1.1.7 Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft sollte auf die Einnahme von Metamizol möglichst verzichtet werden. Im ersten Trimenon ist eine Erhöhung an Fehlbildungen durch mütterliche Metamizol-Einnahme nicht zu erwarten. Der Ductus arteriosus kann sich im letzten Trimenon der Schwangerschaft beim Fetus vorzeitig schließen. In der Stillzeit erfordern einzelne Gaben von Metamizol keine Einschränkungen des Stillens, die Medikation sollte jedoch auf Paracetamol oder Ibuprofen umgestellt werden (21).

1.1.8 Nebenwirkungen

Verglichen mit anderen Nicht-Opioid Analgetika, ist Metamizol als ein relativsicheres Arzneimittel einzustufen (22, 23).

Metamizol weist ein günstiges Nebenwirkungsprofil auf und ist somit ein gut verträgliches Medikament. In der Fachinformation zu Novalgin® sind keine unerwünschten Nebenwirkungen in der Häufigkeitskategorie „sehr häufig“ ($\geq 1/10$) und „häufig“ ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) angeführt. In der Kategorie „gelegentlich“ ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) ist das fixe Arzneimittelexanthem und die hypotensive Reaktion angegeben. Zu den seltenen ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) unerwünschten Arzneimittelreaktionen gehören Erkrankungen, die die Haut bzw. das Immunsystem betreffen. Hier sind anaphylaktoide bzw. anaphylaktische Reaktionen, Haut- und Schleimhautreaktionen wie makulopapulöse Exantheme, Pruritus, Brennen, Rötungen, Schwellungen und Urtikaria zu erwähnen (18, 24).

Das Auftreten eines Kreislaufschocks, analgetika-induzierten Asthma-Syndroms, akuter Verschlechterung der Nierenfunktion, Oligurie- oder Anurie, Proteinurie, akuten Nierenversagens und interstitieller Nephritis ist „sehr selten“ ($< 1/10.000$). Ein erhöhtes Risiko einer allergischen Reaktion besteht bei jenem PatientInnenkollektiv, bei dem Asthma oder andere Allergien vorbekannt ist. Aus diesem Grund ist das Erfragen von Medikamentenunverträglichkeiten obligat (18). Bei zu schneller intravenöser Gabe von Metamizol (500mg innerhalb einer Minute) ist die Entstehung einer hypotensiven Reaktion, die bis zum Kreislaufschock führen kann, möglich. Begünstigende Faktoren dafür sind das Vorbestehen eines niedrigen arteriellen Drucks, hohe Dosierung, Flüssigkeitsmangel oder hohes Fieber (18).

Schlussfolgernd ist auf die ausreichende Hydrierung der PatientInnen und auf die langsame Verabreichung der Schmerzinfusion zu achten (25). Eine zeitlich begrenzte Funktionsstörung der Thrombozyten durch Metamizol scheint in der Praxis eine untergeordnete Rolle zu spielen (26, 27), somit kann das Pharmakon auch bei PatientInnen mit Störungen der Hämostase eingesetzt werden (28).

1.1.8.1 Agranulozytose

Die gefürchtetste Nebenwirkung, die mit Metamizol assoziiert wird, ist das Auftreten einer Agranulozytose. Sie ist durch eine absolute Neutrophilenzahl von unter 500/ μ l im peripheren Blut definiert. Die Neutropenie wiederum ist durch das Vorliegen von 500 bis 1500/ μ l reifen, segmentkernigen neutrophilen Granulozyten (29, 30) charakterisiert. Dies erhöht das Risiko für bakterielle Infektionen, ernsthaften lokalen Infektionen oder Sepsis. Die Mortalität liegt bei ca. 5% (31). Erste Anzeichen einer Agranulozytose äußern sich unspezifisch durch grippeähnliche Symptome (Fieber, Schüttelfrost, Muskelschmerzen), im weiteren Verlauf können Entzündungen im Mund-, Nasen- und Rachenraum auftreten (32). Die Diagnose wird anhand des peripheren Blutbildes gestellt. Bei Auftreten einer Agranulozytose ist das zu vermutende Agens abzusetzen und der infektgefährdete Patient stationär aufzunehmen (33). Die Therapie beinhaltet die Gabe von Antibiotika und den Einsatz des Granulozyten-Koloniestimulierenden Faktors (G-CSF) oder des Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktors (GM-CSF) (20).

Seit Jahren wird über die Sicherheit und über Anwendungsstudien von Metamizol bezüglich der Inzidenz der Myelotoxizität diskutiert. Die diesbezüglichen Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen einer prolongierten Anwendung von Metamizol und dem Auftreten einer Leukopenie, Agranulozytose oder sogar der aplastischen Anämie hin (34-36). Kernaussage dieser Studien ist, dass das Risiko einer Agranulozytose mit der Dauer der Einnahme steigt (ab einer Anwendungsdauer von 7 Tagen) (34, 37, 38).

Gegenteilig dazu wird in anderen Untersuchungen der Beginn der Agranulozytose als dosisunabhängig eingestuft (39) und kann somit unvorhersehbar bereits nach kurzer Anwendung des Medikamentes oder aber auch über einen längeren Anwendungszeitraum auftreten (40, 41). Die Inzidenz einer Agranulozytoseerkrankung durch Metamizol wurde in einer groß angelegten Studie der IAAAS („International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study“) mit 1,1 pro 1 Million exponierter Personen pro Behandlungswoche beschrieben (37). Dies hatte zur Folge, dass Metamizol in einigen Ländern (USA, Japan, Australien) nicht mehr verwendet werden darf (42). Die Applikationsart dürfte keinen Einfluss auf das Risiko der Entstehung einer Agranulozytose haben (43).

Der Entstehungsmechanismus der Metamizol-induzierten Agranulozytose konnte noch nicht restlos aufgeklärt werden. Das Vorhandensein der verminderten Leukozyten im Blutbild ist in erster Linie auf einen immunologischen Ursprung zurückzuführen (35).

Ursächlich kann man derzeit einen allergischen Typ (Typ I) von einem toxischen Typ (Typ II) unterscheiden. Beim Typ I geht man davon aus, dass der Wirkstoff selbst oder dessen Metaboliten als Haptene fungieren. Ein Hapten ist in der Lage, nach Koppelung an einen Carrier (z.B. einem Protein), eine immunologische Reaktion auszulösen. Durch die irreversible Bindung mit der Neutrophilenmembran kommt es zur Bildung von Autoantikörpern oder T-Zellen, die durch Antigen-Antikörper-Komplexe eine Lyse der Zelle induzieren. Der toxische Typ hingegen löst eine direkte Schädigung der Blutzellen aus (44). Metamizol wird dem pathogenetischen Entstehungsmodus Typ I zugeschrieben. Dies bestärkt wiederum jene Studien, die von einer dosis- und zeitlich unabhängigen Anwendung ausgehen (44).

Die Liste der Medikamente, die eine Agranulozytose hervorrufen können, ist lange; mehr als 100 Substanzen konnten eruiert werden (31). Verantwortlich dürften am häufigsten Betalaktam-Antibiotika sein, die klinisch in hohen Dosen verabreicht werden (33).

In dieser Arbeit sollen nur jene Wirkstoffe erwähnt werden, die auf der Intensivstation auch zusätzlich zu Metamizol gegeben wurden: Amoxicillin-Clavulansäure, Ampicillin, Cefotaxim, Cefuroxim, Ibuprofen, Metronidazol, Midazolam, Piperacillin und Vancomycin (33, 45, 46).

Trotz unzureichender Studienlage besteht derzeit kein generelles Verbot für den kurzfristigen, perioperativen Gebrauch von Metamizol bei Kindern (47).

1.2 Weitere Analgetika in der pädiatrischen postoperativen Schmerztherapie

1.2.1 Nichtsaure, antipyretische Substanzen

1.2.1.1 Paracetamol

Paracetamol besitzt analgetische und antipyretische Eigenschaften. Der Wirkungsmechanismus beruht vermutlich vorwiegend auf Systemen im zentralen Nervensystem (48). Das Nicht-Opioid Analgetikum hat ein sehr gutes Risiko-Nutzen-Profil, eine Dosierung von über 12 bis 15 mg/kg KG sollte aber hinsichtlich der Hepatotoxizität vermieden werden (49). Eingesetzt wird Paracetamol bei leichten bis mittelstarken Schmerzen und zur Senkung von Fieber (48). Eine Hemmung der Thrombozytenaggregation fehlt, renale und gastrointestinale Nebenwirkungen sind nicht zu erwarten (20). Paracetamol zeigt bei Kombination mit anderen NSAR bessere analgetische Wirksamkeit als bei einer Einzelabgabe zu erwarten wäre (50).

1.2.2 Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

NSAR haben analgetische, antipyretische und antiinflammatorische Wirkungen. Diese Eigenschaften sind durch die Beeinflussung der Prostaglandin- und Leukotriensynthese durch Hemmung der Cyclooxygenasen erklärbar (51).

1.2.2.1 Ibuprofen

Ibuprofen ist ein gern eingesetztes Schmerzmittel im Kindesalter und steht als „Fiebersaft“ und in Zäpfchenform ab einem Alter von sechs Monaten zur Verfügung (52). Das Medikament scheint die höchste Anwendungssicherheit aller im Kindesalter verwendeten Präparate zu haben. Die Effektivität ist der des Paracetamol überlegen (20). Es besitzt eine große therapeutische Breite und ist bei Überdosierung nur gering toxisch. Im Kindesalter wird Ibuprofen rektal besser resorbiert als im Erwachsenenalter. Nach ein bis zwei Stunden ist die maximale Plasmahalbwertszeit erreicht (53).

1.2.2.2 Diclofenac

Die Anwendung von Diclofenac ist aufgrund der starken antiphlogistischen Wirkung vor allem bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises weit verbreitet. Das Auftreten ernster Nebenwirkungen bei der Verabreichung im Kindesalter liegt unter 0,8% (54). Diclofenac ist bei kardiovaskulären Vorerkrankungen nur mit Vorsicht einzusetzen. Kontraindiziert ist das Präparat bei manifester Herzinsuffizienz (ab dem New-York-Heart-Association-Stadium II) (55).

1.2.3 Opioide

Zusätzlich zu den oben genannten Präparaten werden bei nicht ausreichender Schmerzbekämpfung auch Opioide verabreicht (28). Opioide sind bei starkem Akutschmerz und postoperativen Schmerzen erforderlich (52).

Je nach postoperativ zu erwartenden Schmerzen bzw. nach der evaluierten Schmerzstärke werden die dafür geeigneten Opioide ausgewählt. Zu den schwachen Opioiden zählen Tramadol und Nalbuphin. Fentanyl, Morphin, Piritramid und Hydromorphon werden den starken Opioiden zugeordnet. Um die Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Atemdepression) und die Opioiddosis so gering als möglich zu halten, sind Nicht-Opioide als Begleitmedikation des multimodalen perioperativen Schmerzkonzeptes unumgänglich (20).

Opioide reduzieren den Operationsstress bei Früh- und Neugeborenen und haben somit einen positiven Effekt auf die klinische Stabilisierung kritisch kranker Kinder (52).

1.3 Physiologische Besonderheiten des kindlichen Organismus

Die Homöostase des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes bei Säuglingen und Kleinkindern unterscheidet sich maßgeblich von dem des erwachsenen Organismus. Das Kind hat einen deutlich höheren Anteil an Gesamtwasser pro Kilogramm Körpergewicht. Das Verhältnis von extra- zu intrazellulärer Flüssigkeit ist im Säuglingsalter ca. 1:1 und verschiebt sich im Erwachsenenalter auf ca. 1:2. Bei Frühgeborenen beträgt der Extrazellulärraum ca. 60%, bei Säuglingen 40% und bei Erwachsenen nur mehr ca. 20% des Körpergewichts. Aufgrund des bis zu fünfmal höheren Wasserumsatzes ist die Kontrolle und Regulation der Körperwasserspeicher erschwert und ist daher anfälliger für Störungen (56, 57).

Verantwortlich für den täglich hohen Flüssigkeitsumsatz sind die im Verhältnis größere Körperoberfläche mit dadurch verbundener hoher Perspiratio insensibilis, die Unterentwicklung der Haut und der Niere (niedrige renale Konzentrationsfähigkeit mit Folge der vermehrten Harnausscheidung) und der erhöhte Energieumsatz. Dehydrationszustände treten bei Kleinkindern daher frühzeitig auf als bei Erwachsenen (58).

Kleinkinder benötigen eine höhere Dosierung von intravenös applizierten Medikamenten, da diese sich vorwiegend im Extrazellulärraum verteilen. Wird die Körperoberfläche als Maß für die Medikamentendosierung herangezogen, werden höhere Dosierungen angewandt als bei der körperrgewichtsadaptierten Dosierung (58, 59).

Das Blutvolumen ist bei Kindern (10-11%/kg KG) im Verhältnis größer als bei Erwachsenen (7-8%/kg KG) (4). Der mittlere arterielle Druck (MAD) beträgt bei Neugeborenen 45mmHg, bei Säuglingen 50 bis 60 mmHg, und bei Kindern bzw. bei Erwachsenen über 65mmHg (60). Die normale Herzfrequenz eines Neugeborenen beträgt zwischen 120 und 160 Schlägen in der Minute. Das Herzminutenvolumen (200 bis 250 ml/kg/min beim Säugling) ist stark frequenzabhängig, deshalb werden Bradykardien sehr schlecht und Tachykardien besser toleriert. Das zirkulierende Blut fließt ungefähr dreimal in der Minute, beim Erwachsenen nur einmal in der Minute durch den gesamten Körper (58).

1.4 Hämatologische Besonderheiten im Kindesalter

In der neonatalen Periode kommt es zu beachtlichen Veränderungen des Blutbildes. Die Zahl der Erythrozyten steigt auf etwa 4-7 Millionen/mm³, der Hämatokrit auf 50-60%. Eine passagere Polyglobulie (Hämoglobin bis zu 20g/dl) ist die Folge von Blutaustritt aus der Plazenta (bis zu 100ml bei einer Gesamtblutmenge von 300ml) und einer Reduktion des Blutvolumens durch Übertritt von Plasma ins Gewebe. Der Anteil an fetalem Hämoglobin (HbF) zum Zeitpunkt der Geburt eines reifen Neugeborenen beträgt um die 70% (56, 57).

Bis zum dritten Lebensmonat kommt es zu einem Abfall der Hämoglobinwerte. Diese physiologische Anämie wird auch als Trimenonreduktion oder Trimenonanämie bezeichnet. Aufgrund der höheren Sauerstoffaffinität des HbF im Vergleich zum adulten Hämoglobin kann das Neugeborene mehr O₂ aufnehmen. Gesunde Kinder können daher niedrige Hämoglobinkonzentrationen gut kompensieren (56, 61).

Die Leukozyten können in den ersten Lebenswochen bis zu einem Wert von 20 000/μl erhöht sein (neutrophile Leukozytose) (62). Man unterscheidet zwischen einer durch Adrenalinausschüttung ausgelösten reaktiven Neutrophilie und einer Infektionsneutrophilie. Zu den möglichen Ursachen einer reaktiven Neutrophilie gehören somatische und psychische Belastungen, Traumata, Operationen, Hypoxämie, Azidose, Verbrennungen, Medikamente (Adrenalin, Barbiturate, Kortikosteroide) und die sogenannte „Schreileukozytose“ nach Weinattacken. Die reaktive Leukozytose geht ohne Linksverschiebung (vermehrtes Auftreten unreifer neutrophiler Granulozyten) und ohne morphologische Infektionszeichen einher (62). Die Infektionsleukozytose ist auf eine bakterielle Infektion mit einer Linksverschiebung zurückzuführen. Bei einer Sepsis, häufig aufgrund von gramnegativen Bakterien verursacht, kann auch eine Neutropenie entstehen (62).

Die Neutropenie ist durch eine verminderte Anzahl der neutrophilen Granulozyten unter 1500/μl (1,5 G/l) definiert. Ätiologisch sind hier vor allem Infektionen, Sepsis, nekrotisierende Enterokolitis und Medikamente zu erwähnen (62). Bei ca. 50% der Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 2 kg findet man eine Neutropenie unter 1,5 G/l (62). Die autoimmune neonatale Neutropenie (AINN), die durch IgG-Alloantikörper verursacht wird, ist sehr selten. Andere

Autoimmunerkrankungen (z.B. Kostmann-Syndrom) sind ebenfalls eine Rarität (62).

Eine Thrombozytenzahl von über 440 000/ μ l wird als Thrombozytose bezeichnet. Die häufigste Ursache sind Infektionen, die hauptsächlich vor dem sechsten Lebensmonat auftreten. Weitere prädisponierende Faktoren für das Auftreten von vermehrten Thrombozyten sind liegende Katheter, Asphyxie, Herzfehlbildungen, Diabetes mellitus, Polyzythämie, Traumata, Operationen (Splenektomie), Stress-Situationen, immunologische Prozesse und Frühgeburt (56, 57, 61, 62).

1.5 Arzneimitteltherapie im Kindesalter

Unterschiede zum erwachsenen Organismus bezüglich der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik sind bei der Medikamentenverabreichung im Kindesalter nicht zu vernachlässigen. Daher müssen für Kinder andere Verabreichungsschemata und Dosierungsvorgaben beachtet werden. Die erheblichen Unterschiede von Absorption, Metabolismus, Ausscheidung und Körperzusammensetzung ist hauptsächlich vom Alter und Gewicht abhängig. Der Großteil der Analgetika ist an Plasmaproteine gebunden, die Wirksamkeit der Arzneimittel beruht jedoch auf den freien Anteil der Medikamente. Die Konzentration von Bindungsproteinen bei Neugeborenen ist vermindert, sodass die Toxizitätswahrscheinlichkeit der Arzneimittel erhöht ist. Durch die unterentwickelte Blut-Hirnschranke können ionisierte und wasserlösliche Medikamente ähnlich gut wie fettlösliche Stoffe ins Gehirn diffundieren. Wegen des erhöhten Gesamtkörperwassers und des geringeren Fettanteils der Neonaten ist das Verteilungsvolumen für hydrophile Substanzen höher (52, 56, 61).

Es sind nur ungefähr 10% der in Krankenhäusern an Kindern verwendeten Medikamenten zugelassen. Das bedeutet, dass die Mehrzahl der pharmakologischen Substanzen außerhalb der auf empirischen Studien beruhenden und von den Arzneimittelbehörden anerkannten Indikationsgebieten eingesetzt werden muss („Off-label-Use“). Um Nebenwirkungen und Komplikationen zu vermeiden, kommt es oft zu Unterdosierungen (63, 64).

1.6 Schmerz

„Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebsschädigung verbunden ist oder mit den Begriffen einer solchen Schädigung verbunden ist“ (65).

Diese Definition beschreibt einerseits die sensorische Wahrnehmung (Nozizeption), als auch den emotionalen Anteil des Schmerzes. Das Schmerzverhalten (Schonhaltung, Gesichtsausdruck, Weinen) wird in der Definition von der Internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (International Association for the Study of Pain, IASP) nicht berücksichtigt. Schmerzen werden stets subjektiv wahrgenommen, was bedeutet, dass das Sinnes- und Gefühlserlebnis von Mensch zu Mensch unterschiedlich ist (66).

1.6.1 Schmerzentstehung

Freie Nervenendigungen in Haut, Muskeln, Gelenken und Eingeweiden werden Schmerzrezeptoren oder Nozizeptoren genannt. Diese können durch noxische Reize (Temperatur, Dehnung, Druck und Entzündungsmediatoren) erregt werden. Die Umwandlung von einer mechanischen Reizung in eine elektrische Erregung (Transduktion) basiert auf einer Aktivierung membranständiger Ionenkanälen, wodurch die Membran des Ionenrezeptors depolarisiert wird (Sensorpotenzial). Danach erfolgt an nozizeptorspezifischen Na⁺ und K⁺-Kanälen die Umwandlung des Sensorpotenzial in ein Aktionspotenzial (Transformation) (67). Im weiteren Verlauf werden schmerzauslösende Mediatoren in der Zelle freigesetzt. Zu diesen zählen Leukotriene, Histamin, Bradykinin und Prostaglandin E₂. Diese wiederum führen zur Freisetzung der Substanz P und des „Calcitonin Gene Related Peptide“ (CGRP), wodurch es zur Verstärkung der lokalen Entzündungsreaktion kommt (68).

Der periphere Mechanismus der Schmerzentstehung besitzt zwei morphologisch unterschiedliche Fasertypen. Der schnell leitende A_δ-Fasertyp (ca. 120 m/s) löst einen motorischen Fluchreflex aus, der zu einem scharf stechenden Schmerzcharakter führt. Die langsam leitenden C-Fasern bewirken die Entstehung eines über meist längeren Zeitraum bestehenden, dumpf brennenden Schmerzes (69).

Der zentrale Mechanismus der Schmerzentstehung erfolgt im Hinterhorn des Rückenmarks über ein zweites sensorisches Neuron, das durch synaptische Übertragung der elektrischen Impulse übergeleitet wird (Transmission) (70). Die aufsteigende nozizeptive Rückenmarksbahn verläuft hauptsächlich über den Traktus spinothalamicus zum Thalamus. Dieses schmerzverarbeitende Zentrum wird auch als „Tor zum Bewusstsein“ bezeichnet. Die endgültige Schmerzwahrnehmung (Perzeption) geschieht in kortikalen und subkortikalen Zentren (68).

1.6.2 Entwicklung von Schmerzbahnen beim Fetus und Frühgeborenen

In der zwanzigsten Schwangerschaftswoche sind bereits sensible Rezeptoren und kortikale Nerven beim Ungeborenen vorhanden. Vier Wochen später haben sich kortikale Synapsen entwickelt. Die Myelinisierung der Schmerzbahnen und die Entwicklung der sensiblen Synapsen im Rückenmark erfolgen in der dreißigsten Gestationswoche. Die Wahrnehmung, Empfindung und Weiterleitung von Schmerz ist bereits vor der 25. Schwangerschaftswoche gegeben (71, 72). Die Nozizeption ist schließlich bei Früh- und Neugeborenen fast ausgereift, die zentrale absteigende Schmerzhemmung hingegen noch unterentwickelt. Dies hat zur Folge, dass eine stärkere Empfindung auf einen schmerzhaften Impuls erfolgt als bei Erwachsenen (73).

Eine ungenügende Schmerzbehandlung bewirkt die Freisetzung von Stresshormonen (Glukokortikoide), sodass eine gesteigerte Stoffwechsellage, erhöhte Gerinnungsbereitschaft und Immunsuppression mit Infektanfälligkeit und verlangsamter Wundheilung entsteht (74).

Eine erhöhte perioperative Morbidität und Mortalität ist bei unzureichender Schmerzbekämpfung zu erwarten und ferner beeinflusst es das kindliche Wachstum und Verhalten negativ (75).

1.6.3 Schmerzen im Kindesalter

Säuglinge sind nicht in der Lage, schmerzhaft Erlebnisse zu artikulieren, zeigen aber dennoch Verhaltensmuster, die eine unangenehme Schmerzempfindung signalisieren. Motorische und mimische Reaktionen auf Schmerzreize sind umso weniger ausgeprägt, je jünger das Neugeborene ist. Die Schmerzschwelle ist auch deutlich niedriger (76). Aufgrund der körperlichen Minderbelastbarkeit schwer kranker Neugeborener und der daraus folgenden schwachen Abwehrreaktion auf Schmerz sind die jungen PatientInnen besonders empfindlich (74).

1.6.4 Schmerztherapie auf der Intensivstation

Auf einer Intensivstation werden täglich bis zu 100 Routinemanipulationen an Neugeborenen durchgeführt (77), was eine hohe Stress- und Schmerzantwort bedeutet (78). Trotz Vorhandensein angemessener Therapieoptionen im Kindesalter kommt es zu einer schmerztherapeutischen Unterversorgung dieser Patientengruppe. Diese trifft vor allem für den postoperativen Schmerz zu (79, 80). Deshalb ist es aus medizinischen und ethischen Gründen von großer Bedeutung, dass Kinder nach einem operativen Eingriff eine ausreichende peri- und postoperative Schmerzbehandlung bekommen. Demzufolge gibt es internationale und deutschsprachige Handlungsempfehlungen sowie eine S3-Leitlinie zur Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen, die das Kindesalter entsprechend berücksichtigen (20, 81-84).

Nicht-Opioid-Analgetika, Opiode und Lokalanästhetika sind die drei Wirkstoffgruppen eines umfassenden perioperativen Schmerztherapiekonzeptes. Nicht-Opioid-Analgetika werden als Basis der Schmerzbehandlung eingesetzt. Bei unzureichender Wirkung bzw. starken Schmerzen müssen Opioidanalgetika verwendet werden. Die Auswahl der Wirkstoffe erfolgt indikations- und situationsabhängig. Ergänzend zu einer multimodalen Schmerztherapie kommen Ko-Analgetika (z.B. Clonidin) und Adjuvanzen (z.B. Antiemetika) zum Einsatz (85). Die Schmerzmessung im Säuglings- und Kleinkindalter erfolgt primär über Fremdeinschätzung. Für die Quantifizierung von Schmerzen bis zum vollendetem vierten Lebensjahr wurde die Beobachtungsskala KUSS (Kindliche Unbehagens- und Schmerz-Skala) entwickelt (86).

1.7 SIRS und Sepsis

Das SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) beschreibt eine systemisch inflammatorische Antwort, die durch infektiöse oder nicht infektiöse Ursachen ausgelöst wird. Wenn mindestens zwei der genannten vier definierten Kriterien zutreffen, wird die Diagnose eines SIRS gestellt:

- Fieber von $> 38\text{ °C}$ oder Hypothermie von $< 36\text{ °C}$
- Tachykardie, definiert als altersabhängige mittlere Herzfrequenz größer als die doppelte Standardabweichung ohne externen Stimulus (z.B. Schmerzen, Medikamente) oder Bradykardie (altersabhängige mittlere Herzfrequenz kleiner als 10. Perzentile) bei Kindern unter einem Jahr.
- Tachypnoe (altersabhängige mittlere Atemfrequenz größer als die doppelte Standardabweichung)
- Altersabhängige Leukozytose oder Leukopenie oder mehr als 10% unreife neutrophile Granulozyten im Differentialblutbild.

Eine systemische Antwort des Organismus auf eine Infektion mit Bakterien, Viren, Pilzen oder Protozoen wird als Sepsis bezeichnet. Mindestens zwei SIRS-Kriterien und der zusätzliche Nachweis einer Infektion durch mikrobiologische oder klinische Befunde sind für die Diagnosestellung einer Sepsis notwendig (85).

1.7.1 Blutbildveränderungen bei Sepsis

Anhand der Laborwerte können weitere Indizien, die auf eine Sepsis hinweisen, gefunden werden. Zu den SIRS-Kriterien gehören die pathologischen Leukozytenzahlen, die entweder mit einer Leukozytose, die mit Neutrophilie und Linksverschiebung bis zu den unreifen Vorstufen der Granulozyten imponieren kann, oder eine Leukopenie mit absoluter Neutropenie.

Auch eine Anämie, Thrombopenie, metabolische Azidose (Laktatazidose) oder eine arterielle Hypoxämie können auftreten. Im weiteren Sepsisverlauf steigen die humoralen Entzündungsparameter an. Das in der Leber gebildete C-reaktive Protein (CRP) wird häufig zur Beurteilung eines entzündlichen Geschehens herangezogen. Die Plasmakonzentration des CRP hat aber eine Verzögerung von bis zu 28 Stunden, was bedeutet, dass oft noch normale Werte

bei bereits vorhandener Sepsis gemessen werden (85). Passagere sekundäre/reaktive Thrombozytosen ($> 440 \text{ G/l}$) kommen bei chronisch entzündlichen Erkrankungen, Eisenmangel, postoperativem Zustand (z.B. Splenektomie), Infektionen oder Schock vor (85).

1.8 Hypothese

H0: Metamizol verursacht keine signifikanten Veränderungen der neutrophilen Granulozyten.

H1: Metamizol führt zu Blutbildveränderungen mit Abfall der neutrophilen Granulozyten.

2 PatientInnen und Methoden

Im Zuge der retrospektiven Datenanalyse an der Grazer Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie wurden die Daten aller PatientInnen bis zu einem Alter von einem Jahr, welche im Zeitraum von November 2012 bis April 2015 mit Novalgin® an der Intensivstation der Kinder- und Jugendchirurgie behandelt wurden, analysiert.

Die Dokumentation der PatientInnendaten erfolgt routinemäßig über die Intensivdokumentation Centricity Critical Care® (GE Healthcare) und das PatientInnendokumentationssystem MEDOCS®. Die in dieser Arbeit verwendeten Daten wurden aus beiden Dokumentationssystemen abgefragt.

PatientInnencharakteristika (Geschlecht, Alter und Gewicht) Aufnahmegrund (fünf Diagnosekategorien), Applikationsart (nur Bolus, nur kontinuierlich oder erst kontinuierlich und dann Bolus), Applikationstage, sowie Aufenthaltsdauer wurden erfasst. Die Kumulativdosis und mittlere Tagesdosis von Novalgin® wurden berechnet.

Um mögliche unerwünschte Blutbildveränderungen und den Einfluss auf die Hämodynamik durch Metamizol zu erfassen, wurden die initialen Laborparameter (Leukozyten, neutrophile Granulozyten, Thrombozyten, Hämoglobin) und der MAD (mittlerer arterieller Druck) vor Novalgin® Gabe und die entsprechenden Blutwerte nach Absetzen von Novalgin® bzw. vor der Entlassung aus der Intensivstation untersucht.

Die Normalwerte der Gesamtleukozyten wurden für das PatientInnenkollektiv mit 4,4 bis 11,3 G/l, die der neutrophilen Granulozyten (50 bis 65% der Gesamtleukozytenzahl) mit 1,5 bis 7,7 G/l, die der Thrombozytenzahl 140 bis 440 G/l und die des Hämoglobins mit 11,8 bis 15,5 g/dl festgelegt. Die Normalwerte des mittleren arteriellen Drucks (MAD) bei Neugeborenen liegen bei 45 mmHg, die der Säuglinge bei 50 bis 60 mmHg.

Die Daten wurden mittels Microsoft Excel Version 2011® gesammelt und mit SPSS Version 21.0® ausgewertet. Ordinale und nominale Daten wurden in Häufigkeiten und Prozent dargestellt. Skalierte Daten wurden als Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum; Maximum) angeführt.


Zum Gruppenvergleich wurden skalierte Daten mittels Kolmogorov-Smirnov-Z-Test auf Normalverteilung geprüft. Im Fall einer Normalverteilung wurde zum Vergleich der Verlaufparameter ein abhängiger, zweiseitiger t-Test verwendet. Konnte keine Normalverteilung nachgewiesen werden, so wurde ein abhängiger Wilcoxon Test herangezogen. Zur Korrelationsanalyse wurde ein bivariater Spearman Korrelationstest verwendet. P-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant angenommen.

3 Ergebnisse

An der Intensivstation der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie der Medizinischen Universität Graz wurden von November 2012 bis April 2015 die vorliegenden Daten von insgesamt 88 PatientInnen, die zur postoperativen Schmerztherapie Novalgin® verabreicht bekamen, ausgewertet.

3.1 Patientencharakteristika

Von den insgesamt 88 untersuchten PatientInnen waren 50 (56,8%) männlich und 38 (43,2%) weiblich (*Tab. 1*).

	Häufigkeit	Prozent %	
Männlich ♂	50	56,8	
Weiblich ♀	38	43,2	
Gesamt	88	100,0	

Tab. 1: Geschlechterverhältnis

In der *Abb. 1* ist die Altersverteilung aller im Behandlungszeitraum untersuchten Säuglingen ersichtlich.

Eingeschlossen wurden PatientInnen, die während des Aufenthaltes nicht älter als ein Jahr alt waren. Es handelt sich hierbei um das Alter bei Gabe der Erstbehandlung mit Novalgin®. Der jüngste Patient wurde noch am Tag seiner Geburt auf der Intensivstation behandelt. Der Älteste war acht Monate und drei Wochen alt. Es ergab sich ein mittleres Alter von 0,25 Jahren (SD 0,235), das einem Alter von dreizehn Wochen entspricht.

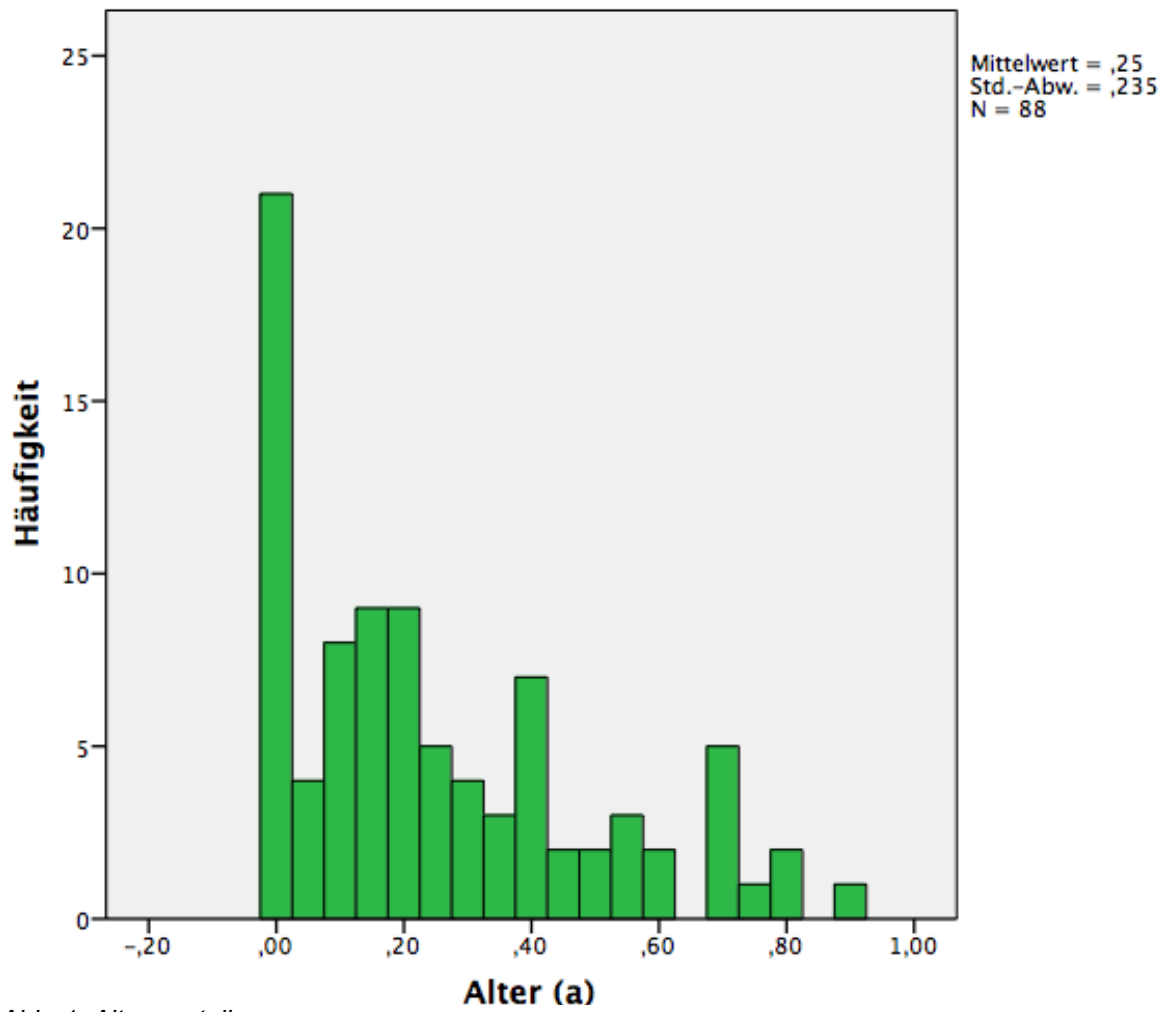


Abb. 1: Altersverteilung

Das mittlere Gewicht der PatientInnen betrug 4,62kg (SD 1,93) mit einer range von 1,5 -10,2kg (Abb. 2).

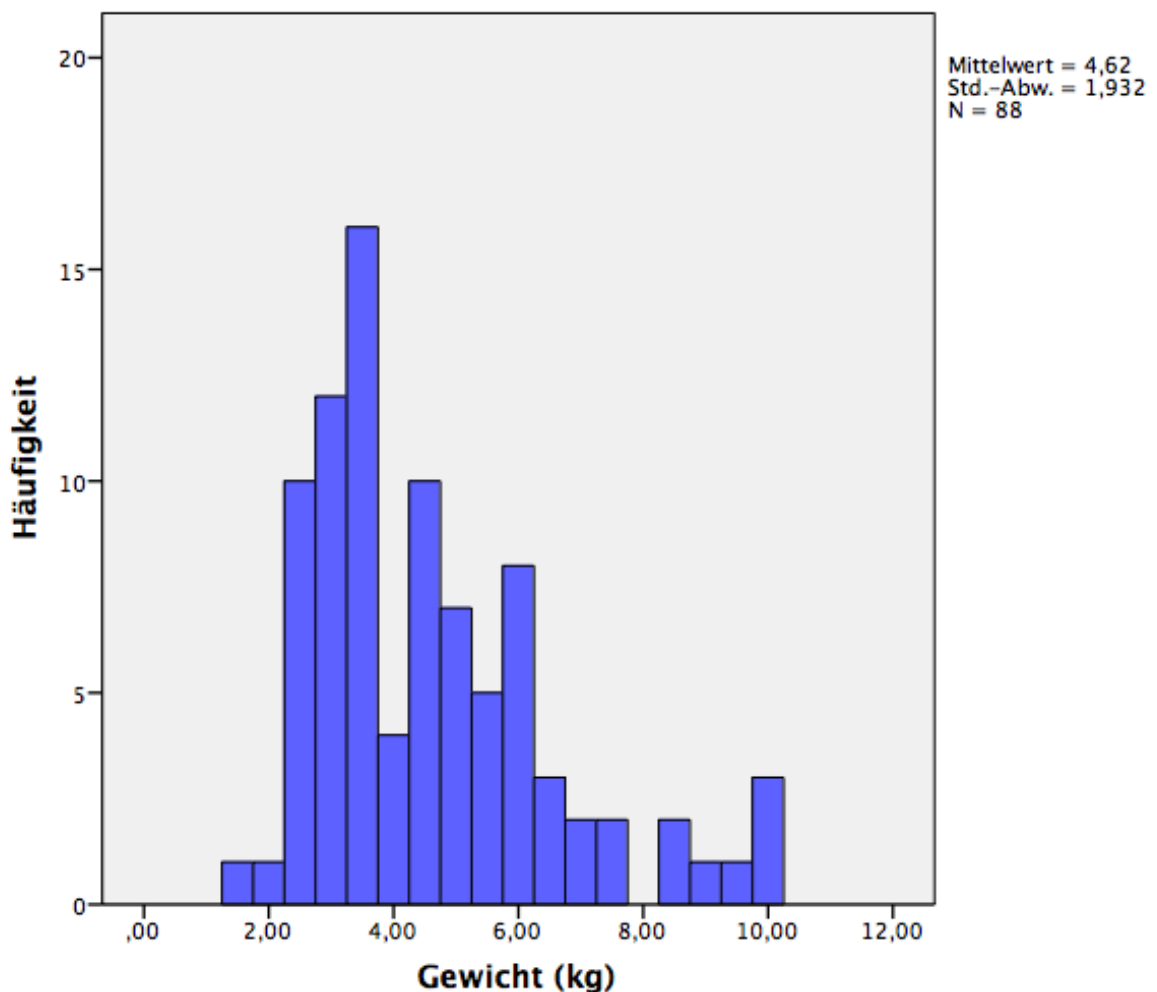


Abb. 2: Gewicht bei Aufnahme auf der Intensivstation

Diagnosen bzw. operative Eingriffe wurden nach Häufigkeit in fünf Kategorien eingeteilt (Abb. 3). Der häufigste Grund für die intensivpflichtige Betreuung war bei insgesamt 69 PatientInnen (78,4%) mit abdomineller Erkrankung gegeben. An zweiter Stelle waren neurochirurgische Eingriffe bei acht Säuglingen (9,1%). Insgesamt waren sieben PatientInnen (8%) aufgrund einer urologischen Grunderkrankung in Behandlung und jeweils zwei PatientInnen (2,3%) mussten wegen einer kieferchirurgischen bzw. orthopädischen/traumatologischen Ursache auf der Intensivstation medizinisch betreut werden.

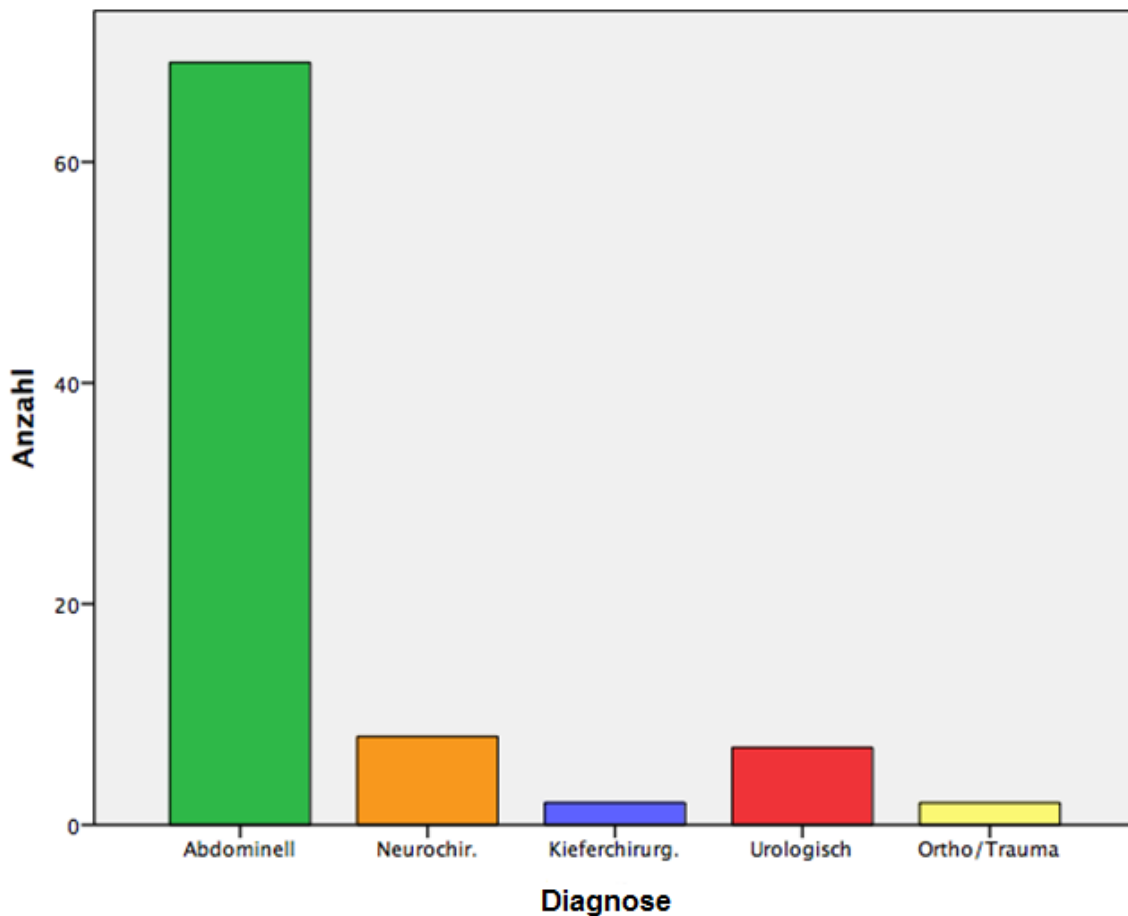


Abb. 3: Aufteilung nach Diagnose

Neun PatientInnen (10,2%) erhielten Novalgin über intermittierende einzelne Bolusgaben. Eine ausschließliche kontinuierliche Schmerzbehandlung mit Novalgin® erhielten 47 (53,4%) der untersuchten PatientInnen. Kontinuierliche und zusätzliche Bolusgaben bekamen 32 (36,4%) der intensivpflichtigen Säuglingen (Tab. 2).

Applikationsart	Häufigkeit	Prozent %	
nur Bolus	9	10,2	
nur kontinuierlich	47	53,4	
erst kontinuierlich, dann Bolus	32	36,4	
Gesamt	88	100,0	

Tab. 2: Applikationsart

Der Mittelwert der Applikationstage betrug 5,88 (SD 3,76), die Kumulativdosis (mg/kg) im Mittelwert 208,69 mg/kg (SD 150,25), die mittlere Tagesdosis (mg/kg/t) im Mittelwert 32,66 (SD 10,98) und die Aufenthaltsdauer der 88 PatientInnen im Mittelwert 24,91 Tage (SD 34,67). 5,86 mg/kg war die geringste Kumulativdosis, die ein Patient verabreicht bekam. Die maximal dokumentierte Kumulativdosis eines Patienten betrug 592,62 mg/kg und die maximal dokumentierte mittlere Tagesdosis 53,43 mg/kg/t. Der kürzeste stationäre Aufenthalt eines Patienten auf der Intensivstation betrug einen Tag, der längste 172 Tage (*siehe Tab. 3*).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Applikationstage	88	1,00	17,00	5,88	3,76
Kumulativdosis (mg/kg)	88	5,86	592,62	208,69	150,25
mittlere Tagesdosis (mg/kg/t)	88	5,86	53,43	32,66	10,98
Aufenthaltsdauer (t)	88	1,00	172,00	24,91	34,67

Tab. 3: Beziehung von Applikationstagen, Kumulativdosis, mittlerer Tagesdosis und Aufenthaltsdauer, N = Fallzahl, t = Tag, SD = Standardabweichung

3.2 Die Veränderungen der Gesamtleukozytenzahl

Der niedrigste Leukozytenwert vor der Gabe lag bei 4,48 G/l und der höchste bei 25,9 G/l. Die letzte durchgeführte Laboruntersuchung vor Entlassung aus der Intensivstation ergab einen Tiefstwert von 2,58 G/l und einen Höchstwert von 19,67 G/l. Der Mittelwert der Leukozyten vor Metamizolgabe betrug 11,52 G/l (SD 4,63), die Anzahl nach der Gabe 11,09 G/l (SD 3,46). Der maximale Abfall der Leukozyten wurde bei einer Patientin mit einem Ausgangswert von 25,9 G/l auf 10,79 G/l (Differenz von 15,11 G/l) ermittelt. Der höchste Anstieg der Leukozyten lag bei 11,86 G/l. Der Mittelwert der Veränderung der Anzahl der Leukozyten vor und nach der Gabe ergab einen Wert von -0,45 (SD 4,40). Die Leukozytenzahl fiel von einem Mittelwert von 11,52 G/l (SD 4,63) auf einen Wert von 11,09 G/l (SD 3,46) ab (siehe Tab. 4 und Abb. 4).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
LEUKO vor Gabe (G/l)	87	4,48	25,90	11,52	4,63
LEUKO nach Gabe (G/l)	87	2,58	19,67	11,09	3,46
LEUKO-Veränderung (G/l)	85	-15,11	11,86	-0,45	4,40

Tab. 4: Veränderungen der Leukozytenzahl

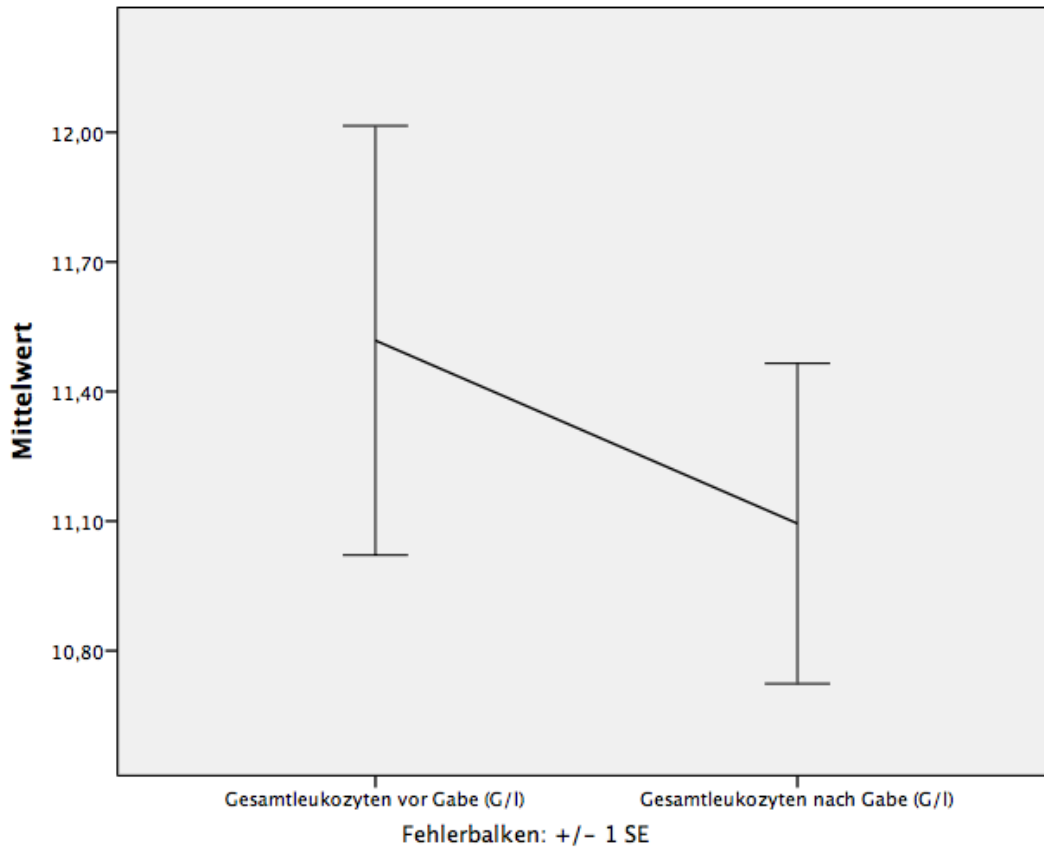


Abb. 4: Veränderung der Leukozytenzahl vor und nach der Metamizolgabe


Bei 42 PatientInnen (47,7%) zeigte sich vor der Schmerzbehandlung mittels Metamizol eine Leukozytose (> 11,3 G/l) im Blutbild. 46 PatientInnen (52,3%) hatten normale Leukozytenwerte. Eine Leukopenie (< 4,4 G/l) vor der Metamizoleinnahme kam nicht vor (Tab. 5)

	Häufigkeit	Prozent %	
Leukozytose	42	47,7	
LEUKO in der Norm	46	52,3	
Gesamt	88	100,0	

Tab. 5: Diagnose Leukozytose vor Metamizolgabe

Nach der Behandlung mit Metamizol wurde bei 41 PatientInnen (47%) eine Leukozytose und bei zwei Neugeborenen (2,3%) eine Leukopenie diagnostiziert.

Bei insgesamt 38 PatientInnen (43,2%) vom Gesamtkollektiv kam es zu einem Leukozytenabfall von mehr als über 1 G/l (Tab. 6).

	Häufigkeit	Prozent %	
LEUKO-Abfall > 1 G/l	38	43,2	
Gesamt	88	100,0	

Tab. 6: Gesamtleukozytenabfall von über 1 G/l

Es ergab sich keine signifikante Änderung der Leukozytenzahl vor Metamizolgabe zum Wert nach der letzten Gabe ($p=0,411$) (siehe Tab. 7).

	Gepaarte Differenzen					T	df	Sig.(2-seitig)
	Mittelwert	SD	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
				untere	obere			
Paar 1 LEUKO vor Gabe (G/l) - LEUKO nach Gabe (G/l)	0,42	4,79	0,51	0,60	1,44	0,83	86	0,41

Tab. 7: Signifikanz der Leukozytenveränderung, T = Prüfgröße, df = Anzahl der Freiheitsgrade, Sig. (2-seitig) = Irrtumswahrscheinlichkeit

3.3 Die Veränderungen der neutrophilen Granulozyten

Achtzehn PatientInnen (20,5%) wiesen vor der ersten Infusion mit Metamizol eine Neutrophilie (> 7,7 G/l) auf. Nach der intensivmedizinischen Betreuung hatten elf Säuglinge (12,5%) weiterhin erhöhte Werte an neutrophilen Granulozyten.

Bei fünf PatientInnen (5,7%) wurde eine Neutropenie (< 1,5 G/l) im Aufnahmelabor festgestellt. Nach der letzten Gabe von Metamizol hatten noch drei PatientInnen (3,4%) eine Neutropenie (Tab. 8).

	Häufigkeit	Prozent %
Neutrophilie vor Metamizol	18	20,5
Neutrophilie nach Metamizol	11	12,5
Neutropenie vor Metamizol	5	5,7
Neutropenie nach Metamizol	3	3,4
Gesamt	88	100,0

Tab. 8: Häufigkeit der Diagnose von Neutrophilie oder Neutropenie vor bzw. nach der Gabe von Metamizol

Die Veränderungen der Anzahl der neutrophilen Granulozyten (NEU) vor Erstgabe von Novalgin® und dem Behandlungsende auf der Intensivstation wurden ausfindig gemacht.

Der niedrigste Ausgangswert vor und auch nach der Gabe (Entlassungslabor) von Metamizol lag bei ein und demselben Patienten mit 1 G/l. Der höchste Wert vor der schmerztherapeutischen Intervention mittels Metamizol war 20,20 G/l und der höchste Wert nach der letzten Gabe lag bei 11,41 G/l. Der größte Abfall von 16,5 G/l lag bei einer Patientin deren Ausgangswert von 19,6 auf 3,1 G/l fiel. Der höchste Anstieg der neutrophilen Granulozyten wurde mit 7,6 G/l gemessen. Der Mittelwert der Veränderung der neutrophilen Granulozytenzahl ergab einen Abfall von 0,85 G/l (SD 3,56).

Es wurde ein Abfall der neutrophilen Granulozyten von einem Mittelwert von 5,27 G/l (SD 3,91) auf 4,48 G/l (SD 2,21) berechnet (siehe Tab. 9 und Abb. 5).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
NEU vor Gabe (G/l)	87	1,00	20,20	5,27	3,91
NEU nach Gabe (G/l)	87	1,00	11,41	4,48	2,21
NEU-Veränderung (G/l)	85	-16,50	7,60	-0,85	3,56

Tab. 9: Veränderung der neutrophilen Granulozytenzahl vor und nach der Metamizolgabe

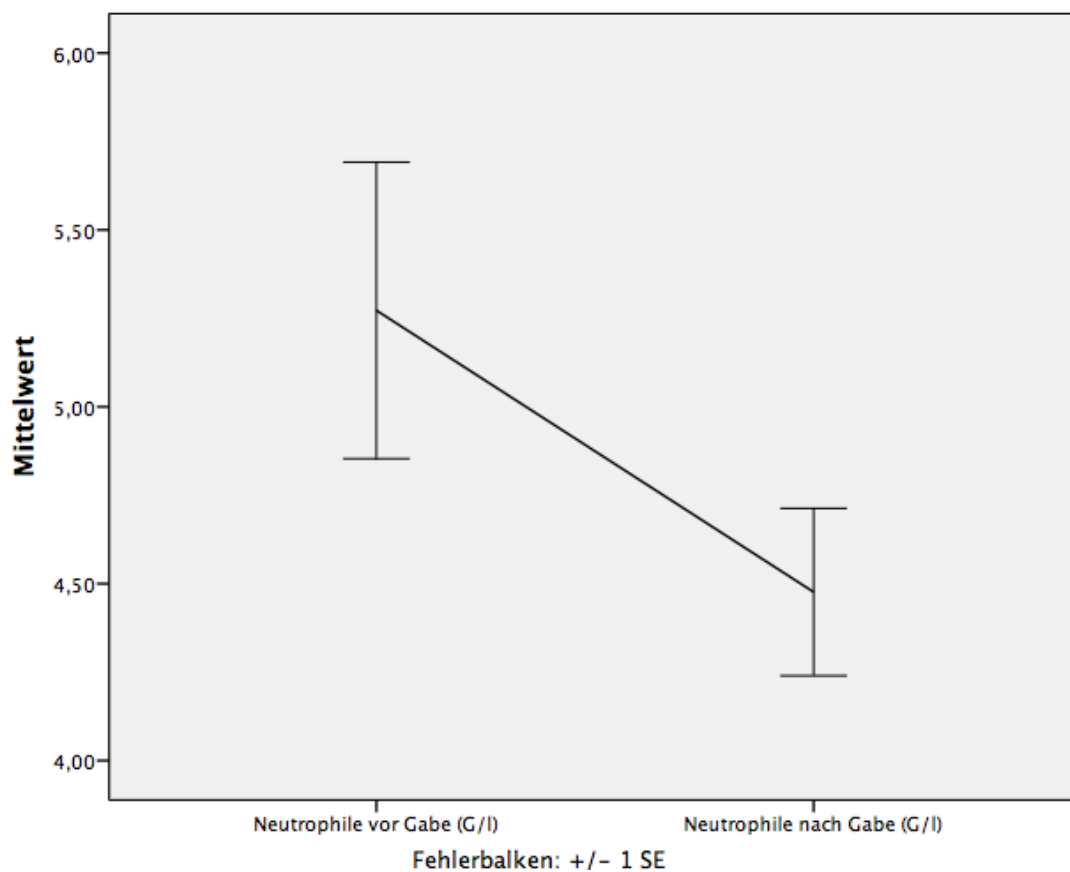



Abb. 5: Veränderungen der neutrophilen Granulozytenzahl vor und nach Metamizolgabe

In dem Behandlungszeitraum auf der Kinderchirurgischen Intensivstation kam es von den insgesamt 88 untersuchten PatientInnen bei 40 (45,5%) zu einem Abfall der neutrophilen Granulozyten von mehr als 0,5 G/l (Tab. 10).

	Häufigkeit	Prozent %	
NEU-Abfall > 0,5 G/l	40	45,5	
Gesamt	88	100,0	

Tab. 10: Abfall der neutrophilen Granulozyten von über 0,5 G/l

Der Hypothesentest mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben ergibt eine Signifikanz von 0,056 (Signifikanzniveau ist 0,05). Damit wird die formulierte Nullhypothese beibehalten und die Alternativhypothese verworfen (Abb. 6).

Übersicht über Hypothesentest

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Der Medianwert der Unterschiede zwischen Neutrophile vor Gabe (G/l) und Neutrophile nach Gabe (G/l) ist gleich 0.	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben	,056	Nullhypothese behalten.

Asymptotische Signifikanzen werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,05.

Abb. 6: Beibehaltung der Nullhypothese

3.4 Die Veränderungen der Thrombozyten

Der niedrigste Wert vor der Gabe lag bei 69 G/l und der höchste bei 795 G/l. Das letzte Blutbild vor Entlassung ergab einen Tiefstwert von 94 G/l und einen Höchstwert von 924 G/l. Der Mittelwert der Veränderung der Anzahl der Thrombozyten (THR) lag bei 56,64 G/l (SD 194,39). Der maximale Abfall der Thrombozyten war bei 466 G/l und der maximale Anstieg wurde mit 576,6 G/l gemessen. Der Mittelwert der Thrombozyten vor der Metamizolgabe stieg von 358,15 G/l (SD 158,65) auf 413,90 G/l (SD 171,76) an (Tab. 11 und Abb. 7).

Es wurden keine Thrombozytentransfusionen verabreicht.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
THR vor Gabe (G/l)	87	69,00	795,00	358,15	158,65
THR nach Gabe (G/l)	87	94,00	924,00	413,90	171,26
THR-Veränderung (G/l)	85	-466,00	576,00	56,64	194,39

Tab. 11: Veränderung der Thrombozytenanzahl vor und nach der Gabe von Novalgin®

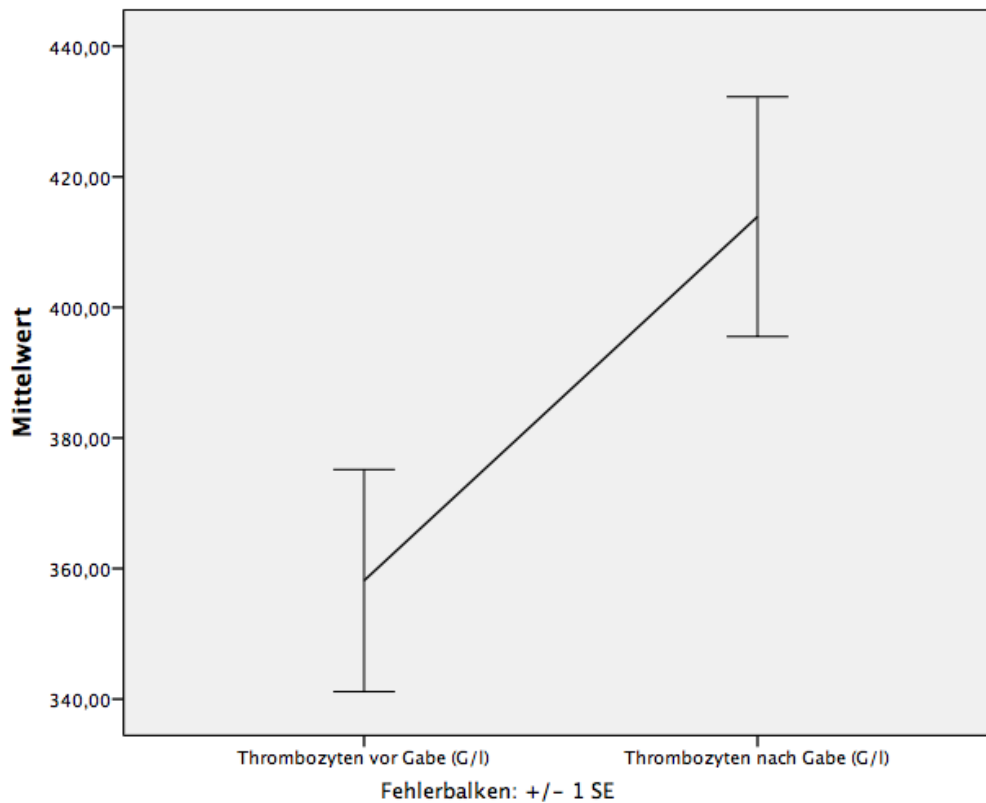


Abb. 7: Veränderung der Thrombozytenanzahl vor und nach der Gabe von Novalgine®

Es wurde festgehalten, wie oft die Diagnose Thrombozytose oder Thrombopenie vor der ersten Metamizolgabe bzw. bei Aufnahme auf der Intensivstation gestellt wurde (Tab. 12).

Eine Thrombozytose im Blutbild wurde bei über 440 G/l und eine Thrombopenie bei unter 140 G/l festgelegt. 22 PatientInnen (25%) hatten eine erhöhte Anzahl der Thrombozyten und fünf PatientInnen (5,7%) eine zu niedrige.

Eine Thrombozytose wurde ebenfalls bei 22 PatientInnen (25%) nach der letzten Gabe von Metamizol diagnostiziert. Eine Thrombopenie wurde schlussendlich bei einem Patienten (1,1%) festgestellt.

	Häufigkeit	Prozent %	
Thrombozytose	22	25,0	
Thrombopenie	5	5,7	
Thrombozytenzahl in der Norm	61	69,3	
Gesamt	88	100,0	

Tab. 12: Häufigkeit der Diagnose von Thrombozytose oder Thrombopenie vor Metamizolgabe

Bei neunzehn PatientInnen (21,6%) wurde ein Abfall der Thrombozyten von über 50 G/l zwischen der ersten und der letzten Laborkontrolle verzeichnet. Bei 69 PatientInnen (78,4%) kam es zu einem Abfall, der unter 50 G/l betrug, oder aber zu einem Anstieg der Thrombozyten (Tab. 13).

	Häufigkeit	Prozent %	
THR-Abfall > 50 G/l	19	21,6	
THR-Abfall < 50 G/l – bzw. THR Anstieg	69	78,4	
Gesamt	88	100,0	

Tab. 13: Abfall der Thrombozyten von über 50 G/l

Die Veränderungen der Thrombozytenzahl vor bzw. nach der Gabe des Analgetikums sind signifikant ($p = 0,010$) (Tab. 14).

	Gepaarte Differenzen					T	df	Sig.(2-seitig)
	Mittelwert	SD	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
				untere	obere			
Paar 1 THR vor Gabe (G/l) - THR nach Gabe (G/l)	-55,75	198,12	21,24	-97,97	-13,52	-2,63	86	0,010

Tab. 14: Signifikanz der Thrombozytenveränderung

3.5 Die Veränderungen des Hämoglobins


Der niedrigste Hämoglobinwert vor der Gabe lag bei 8 g/dl und der höchste bei 20,10 g/dl. Die letzte Laborkontrolle vor Entlassung ergab bei einer Patientin einen Tiefstwert von 7,5 g/dl, während bei einem Patienten ein Höchstwert von 17,7 g/dl dokumentiert wurde. Das Ergebnis des Mittelwertes der Hämoglobinveränderung ergab einen Abfall von 1,41 g/dl (SD 3,05). Der maximale Abfall des Hämoglobins war bei 10,2 g/dl und der maximale Anstieg bei 4,2 g/dl (Tab. 15). Der Mittelwert des Hämoglobins vor der Metamizolgabe fiel von 12,74 g/dl (SD 2,75) auf einen Wert von 11,26 g/dl (SD 2,06) ab (Abb. 8).

Elf PatientInnen (12,5%) erhielten Erythrozytentransfusionen.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Hb vor Gabe (g/dl)	86	8,00	20,10	12,74	2,75
Hb nach Gabe (g/dl)	87	7,50	17,70	11,26	2,06
Hb-Veränderung (g/dl)	85	-10,20	4,20	-1,41	3,05

Tab. 15: Hämoglobinwert vor und nach der Gabe von Novalgin®

Die Häufigkeit des Hämoglobinabfalls von mehr als 2 g/dl wurde bei 25 PatientInnen (28,4%) festgestellt (Tab. 16).

	Häufigkeit	Prozent %	
Hb-Abfall > 2 g/dl	25	28,4	
Gesamt	88	100,0	

Tab. 16: Hämoglobinabfall von über 2g/dl

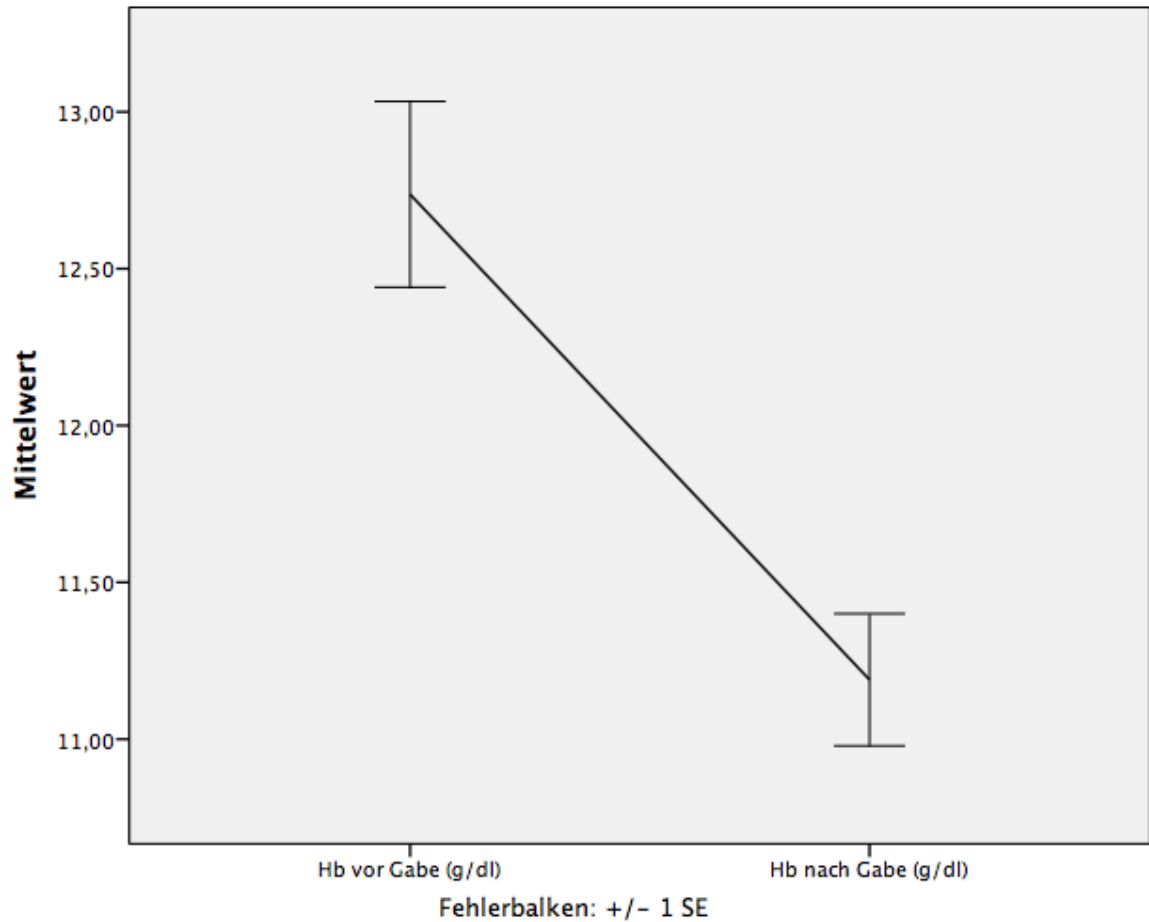


Abb. 8: Mittelwert der Hämoglobinwerte vor und nach der Gabe von Metamizol

Eine höchst signifikante Veränderung ($p=0,000$) des Hämoglobinwertes vor und nach der Gabe von Metamizol war das Ergebnis der Untersuchung (Tab. 17).

	Gepaarte Differenzen					T	df	Sig.(2-seitig)
	Mittelwert	SD	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
				untere	obere			
Paar 1 Hb vor Gabe (g/dl) - Hb nach Gabe (g/dl)	1,55	3,30	0,36	0,84	2,25	4,36	85	0,000

Tab. 17: Signifikanz der Hämoglobinveränderung

3.6 Die Veränderungen des mittleren arteriellen Drucks

Die Ergebnisse der Blutdruckveränderungen wurden vor und zwei Stunden nach der Metamizolinfusion festgehalten. Das gesamte PatientInnenkollektiv, wo alle drei Applikationsarten (kontinuierlich, nur im Bolus, kontinuierlich und zusätzlichen Bolusgaben) einbezogen waren, ist in der *Tabelle 18* zu sehen. Wenn die Blutdruckwerte nicht mit invasivem Katheter gemessen wurden, wurden die Werte der nicht invasiven Blutdruckmessung für die Auswertung verwendet. Bei neun PatientInnen war kein zwei-Stunden-Wert vorhanden. Der Mittelwert des MAD vor der Schmerztherapie mit Metamizol lag bei 48,63 mmHg (SD 8,26), der Mittelwert nach zwei Stunden betrug 50,35 mmHg (SD 8,17).

	MAD vor Gabe (mmHg)	MAD 2 Std. nach Gabe (mmHg)
N	88	79
Mittelwert	48,63	50,35
SD	8,26	8,17

Tab. 18: Veränderungen des MAD vor und zwei Std. nach der Gabe von Metamizol anhand des gesamten PatientInnenkollektives

Von insgesamt neun PatientInnen, die nur mit Bolusgaben therapiert wurden, waren Blutdruckwerte von nur drei PatientInnen vorhanden. Der Mittelwert vor der Intervention mit Metamizol ergab 47,56 mmHg (SD 6,91), 52,67 mmHg (SD 14,36) war das Ergebnis zwei Stunden nach der Schmerzbehandlung. Die Veränderungen des MAD innerhalb der Zeitspanne der zwei Stunden, wurden mit einem Mittelwert von 4,67 mmHg (SD 11,59) errechnet (*Tab. 19*). Da nur von 3 PatientInnen MAD Daten nach Bolusgabe gemessen wurden, wurde hier auf die Berechnung von Signifikanzen verzichtet.








	N	Mittelwert	SD
MAD vor Gabe (mmHg)	9	47,56	6,91
MAD 2 Std. nach Gabe (mmHg)	3	52,67	14,36
MAD-Veränderungen	3	4,67	11,59

Tab. 19: Veränderungen des MAD bei PatientInnen vor und zwei Std. nach ausschließlichen Bolusgaben

3.7 Zusatzmedikation

Es wurde dokumentiert wie häufig Opiate, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Benzodiazepine, Katecholamine, Clonidin und Antibiotika zusätzlich zur Anwendung kamen (*Tab. 20*).

- 79 PatientInnen (89,9%) bekamen zusätzlich Opiate zur Schmerzlinderung verabreicht. Eingesetzte Opiode waren Fentanyl, Nalbuphin und Morphin.
- Bei 8 PatientInnen (9,1%) wurde Ibuprofen (NSAR) zur Bekämpfung der Schmerzen gegeben.
- Das Benzodiazepin Midazolam wurde 29 PatientInnen (33%) auf der Intensivstation appliziert.
- In 20 Fällen (22,7%) musste das blutdrucksteigernde Katecholamin Noradrenalin gegeben werden.
- Das Antisymphotonikum Clonidin wurde bei 18 PatientInnen (20,5%) eingesetzt.
- 79 PatientInnen (89,8%) wurden mit einem Antibiotikum therapiert. Die eingesetzten Antibiotika waren Meropenem, Cefuroxim, Metronidazol, Teicoplanin, Piperacillin/Tazobactam, Amoxicillin-Clavulansäure, Fosfomycin, Ampicillin, Vancomycin, Standacillin und Cefotaxim.

	Häufigkeit	Prozent %	
Opiate	79	89,8	
NSAR	8	9,1	
Midazolam	29	33,0	
Katecholamine	20	22,7	
Clonidin	18	20,5	
Antibiotika	79	89,8	
Gesamt	88	100,0	

Tab. 20: Zusatzmedikation

4 Diskussion

4.1 Studien zur Metamizol-induzierten Agranulozytose

Metamizol kann schwerwiegende hämatologische Nebenwirkungen, wie die der Agranulozytose auslösen. Es sind nur wenige Studien vorhanden, die das Risiko einer Agranulozytose assoziiert mit Metamizol aufzeigen. Die bereits in der Einleitung erwähnte Inzidenz von 1,1 Fällen pro 1 Million entstammt der Arbeit der IAAAS.

Eine Studie aus Schweden gibt eine viel höhere Rate mit 1 pro 1439 Verschreibungen an. Die Zahlen beruhen jedoch nur auf einer absoluten Häufigkeit von acht Fällen und scheinen daher eher ungewiss und zu hoch zu sein. Andere Studien haben in Schweden eine Inzidenz von 7 pro 1 Million proklamiert, und das in einem Zeitraum wo Metamizol in Schweden nicht erhältlich war (37, 41). Bei Wiedereinführung von Metamizol (aufgrund der Datenlage der IAAAS) in den Jahren 1997 und 1998 wurde hingegen eine niedrigere Agranulozytoserate von 3 pro 1 Mio. Einwohner beziffert (41).

In einer prospektiven Studie aus Polen mit einer Population von 15 Millionen wurden nur sechzehn Agranulozytoseerkrankungen detektiert, von denen keine mit Sicherheit Metamizol zuzuschreiben war, obwohl in Polen pro Jahr mehr als 110 Millionen Stück des Pharmakons rezeptfrei verkauft werden (87).

In Österreich wurden 0,026 Fälle pro 1 Mio. im Zeitraum von 2001 bis 2005 gefunden (44).

Eine Studie der WHO (World Health Organisation) ergab die niedrigste Rate von Agranulozytoseerkrankungen für das Alter zwischen null bis neun Jahren. Da aber keine altersspezifischen Anwendungsdaten vorhanden waren, kann nicht rückgeschlossen werden, dass die befürchtete Nebenwirkung bei Kindern seltener auftritt (88).

In Fallberichten wurde bei drei Kindern im Alter von vier, neun und siebzehn Jahren nach der Therapie von Fieber mit Metamizol die Diagnose Agranulozytose gestellt. Nach der Behandlung mit Kortikosteroiden und hämatopoetischen Wachstumsfaktoren erholten sich alle PatientInnen wieder (89-91).

Im Jahr 2015 wurde eine Studie, die die Sicherheit der Metamizolanwendung an Kindern thematisiert, veröffentlicht. Diese prospektiv multizentrisch angelegte Studie mit 1177 Kindern, die postoperativ Metamizol verabreicht bekommen haben, zeigten stets hämodynamische stabile Verhältnisse während (MAD $55,7 \pm 11,3$ mmHg) und nach der Schmerzinfusion (MAD $56,6 \pm 11,3$ mmHg). Bei einem Patienten (0,3%) wurde Juckreiz und ein Exanthem beobachtet. Bei keinem der Kinder wurden klinischen Zeichen einer Agranulozytose dokumentiert. Postoperative Blutbildkontrollen wurden nicht routinemäßig durchgeführt; es wurde allein auf klinische Symptome eine Agranulozytose geachtet (92).

In publizierten Studien über Empfehlungen des perioperativen Schmerzmanagements, wird Metamizol als First-Line-Therapie mit gutem Risiko-Nutzen-Verhältnis empfohlen. Nach derzeitigem Wissensstand rechtfertigt die seltene aber schwere Nebenwirkung der Agranulozytose nicht, Metamizol für den kurzfristigen, perioperativen Gebrauch bei Kindern generell abzulehnen (20, 93, 94).

Zusammenfassend variiert die Inzidenz der Metamizol-induzierten Agranulozytose geografisch (deutliches Nord-Süd-Gefälle) und von Studie zu Studie. Mögliche Erklärungsmodelle der Divergenzen können unterschiedlichen Methoden der durchgeführten Studien, die Gebrauchsmuster, Zusatzmedikamente, die Dosis und die Einnahmedauer sein. Aufgrund stark variierender geografischer Unterschiede werden auch genetische Prädispositionen diskutiert. Die Arbeit von Vlahov et al. (95) hat signifikante Unterschiede des HLA- (humanes Leukozytenantigen) Systems von PatientInnen mit Metamizol-induzierter Agranulozytose im Vergleich zu einer gesunden Population gefunden.

4.2 Blutbildveränderungen

4.2.1 Neutrophile Granulozyten

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit belegen, dass es beim PatientInnenkollektiv, das stationär auf der Intensivstation der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie der Medizinischen Universität Graz mit Metamizol behandelt wurde, zu einem (nicht signifikanten) Abfall der neutrophilen Granulozyten gekommen ist.

Von den insgesamt fünf PatientInnen, die bereits eine Neutropenie bei Aufnahme hatten, kam es bei vier PatientInnen zur Normalisierung der neutrophilen Granulozyten. Bei einem Patienten kam es zu keiner Änderung des Blutbildes, der Wert von 1 G/l blieb konstant. Die Diagnose Neutropenie ($< 1,5\text{G/l}$) wurde bei insgesamt drei PatientInnen nach der Schmerztherapie mit Metamizol gestellt. Ein Patient mit 1 G/l neutrophilen Granulozyten hatte denselben Wert schon bei Aufnahme auf der Intensivstation. Der zweite Patient zeigte einen Abfall von 3,6 G/l auf 1,3 G/l und der dritte Patient eine Reduktion von 2,3 G/L auf 1,4 G/l. Um den weiteren Verlauf dieser drei Säuglinge zu verfolgen, wurden auch die Laborparameter auf der Normalstation kontrolliert, wo sich bei allen drei PatientInnen eine Normalisierung der Werte innerhalb der folgenden sieben Tage einstellte.

Nachstehend werden einige Erklärungsmodelle für die Blutbildveränderungen diskutiert. Der Abfall könnte zum einen auf die hohe Prozentzahl der PatientInnen (47,4%), die eine Leukozytose vor der Schmerzmittelgabe hatten und die daraufhin antibakteriell (89,8% der PatientInnen) behandelt wurden, zurückzuführen sein. Andererseits beruht, wie schon in der Einleitung erwähnt (vgl. Kap. 1.4, 1.7 und 1.7.1), die Neutropenie vorwiegend auf einer Infektion (am häufigsten gramnegative Bakterien), insbesondere wenn eine Bakteriämie oder ein septischer Schock vorliegt. Vorübergehend kann auch im frühen Stadium einer Infektion eine Verminderung des Knochenmarkspeichers auftreten. Eine verminderte Knochenmarkreserve weisen zudem auch Neugeborene, alte Menschen, Alkoholiker und Immungeschwächte auf (62).

4.2.2 Thrombozyten

Der signifikante ($p = 0,01$) Anstieg der Thrombozytenzahl ist in erster Linie durch mögliche Ursachen einer sekundären Thrombozytose erklärbar (vgl. Kap. 1.4 und 1.7.1). Die Diagnose Thrombozytose wurde jeweils vor und nach der Gabe von Metamizol bei 22 PatientInnen (25%) gestellt. Die gesteigerte Freisetzung der Thrombozyten aus dem Milzpool erfolgt bei Stress und Gabe von Katecholaminen (22,7% bekamen zusätzlich Noradrenalin). Der Stressfaktor bei Aufenthalt auf einer Intensivstation ist bekannterweise nicht zu unterschätzen. Zudem wird auch eine Thrombozytopoese im Knochenmark durch den peripheren Verlust der Thrombozyten, z.B. immunologisch, septisch oder durch Blutverlust, in Gang gesetzt. Eine Thrombozytose über 500 G/l ist in ca. 88% sekundär bedingt und beruht hauptsächlich auf einem inflammatorischen Prozess (62).

4.2.3 Hämoglobin

Der höchst signifikante Abfall ($p=0,000$) des Hämoglobinwertes ist am ehesten auf die physiologischen Veränderungen des kindlichen Organismus zurückzuführen. In den ersten drei Lebensmonaten sinken die durchschnittlichen Hämoglobinkonzentrationen um über ein Drittel ab (Trimenonreduktion) (vgl. Kap. 1.4.). Diese Form der Anämie beschleunigt sich durch Blutentnahmen (die Gesamtblutmenge eines Neugeborenen liegt bei ca. 280ml, bei einem 750g leichten Frühgeborenen nur ca. 65 ml). Zusätzlich kommt es auf Intensivstationen zu ausgeprägten Änderungen des Plasmavolumens (Hyperhydratation, Dehydratation), die eine Bewertung des Hämoglobingehaltes erschweren (62).

4.3 Hämodynamische Veränderungen

Bei korrekter Anwendung von Novalgin®, in Bezug auf die Beachtung der Infusionsdauer von mindestens zehn Minuten bei Bolusgaben, sind Blutdruckabfälle nicht zu erwarten. Dementgegen wurden neben den Hauptparametern, welche die vorliegende Arbeit untersuchte, auch die Werte der Hämodynamik ausfindig gemacht. Die Resultate der Blutdruckveränderungen am Gesamtkollektiv sind auf Grund der Mehrzahl an kontinuierlichen Metamizolinfusionen (89,8%) weniger aufschlussreich. Die Aussagekraft der Ergebnisse der Hämodynamik ist anlässlich der Daten von nur drei Säuglingen, die ausschließlich Bolusgaben erhielten, gering.

Angesichts der Tatsache, dass auch einige andere Medikamente (Katecholamine, Clonidin, Benzodiazepine) den Blutdruck verändert haben könnten, ist es dennoch Wert die Ergebnisse der weitgehend stabilen Kreislaufverhältnisse (Mittelwert vor Metamizol bei 48,63 mmHg und der Mittelwert nach zwei Stunden lag bei 50,35 mmHg) des gesamten PatientInnenkollektives zu erwähnen.

4.4 Limitationen

Die Limitationen dieser Arbeit sind zum einen, dass es sich um eine retrospektive Datenauswertung handelt, die Fallzahl zu gering war um einen Agranulozytosefall zu detektieren und dass die Blutparameter, mit Ausnahme der drei neutropenischen Säuglinge, außerhalb des Intensivaufenthaltes nichtnachverfolgt wurden. Zum anderen sind auch die zusätzlichen Einflussfaktoren, die das Blutbild hätten verändern können (Zusatzmedikation, Stressfaktor eines Intensivaufenthaltes, Infektionen), nicht zu vernachlässigen.

4.5 Schlussfolgerungen

Aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit kann Metamizol auch im ersten Lebensjahr als sicheres und wirksames Analgetikum eingestuft werden kann.

Mit dem Bewusstsein über das Auftreten von möglichen unerwünschten Nebenwirkungen, kann – sofern dies aus der geringen Fallzahl rückgeschlossen werden kann - die Verwendung von Metamizol somit auch bei Säuglingen als Therapiekonzept bei perioperativen Schmerzen empfohlen werden.

Literaturverzeichnis

1. Volz M, Kellner HM. Kinetics and metabolism of pyrazolones (propyphenazone, aminopyrine and dipyron). *Br J Clin Pharmacol.* 1980;10 Suppl 2:299S-308S.
2. Vlahov V, Badian M, Verho M, Bacracheva N. Pharmacokinetics of metamizol metabolites in healthy subjects after a single oral dose of metamizol sodium. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;38(1):61-5.
3. Botting RM. Mechanism of action of acetaminophen: is there a cyclooxygenase 3? *Clin Infect Dis.* 2000;31 Suppl 5:S202-10.
4. 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;99(21):13926-31.
5. Munoz J, Navarro C, Noriega V, Pinardi G, Sierralta F, Prieto JC, et al. Synergism between COX-3 inhibitors in two animal models of pain. *Inflammopharmacology.* 2010;18(2):65-71.
6. Rogosch T, Sinning C, Podlewski A, Watzler B, Schlosburg J, Lichtman AH, et al. Novel bioactive metabolites of dipyron (metamizol). *Bioorg Med Chem.* 2012;20(1):101-7.
7. Jasiocka A, Maslanka T, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. *Pol J Vet Sci.* 2014;17(1):207-14.
8. Tortorici V, Vanegas H. Opioid tolerance induced by metamizol (dipyron) microinjections into the periaqueductal grey of rats. *Eur J Neurosci.* 2000;12(11):4074-80.
9. Vazquez E, Hernandez N, Escobar W, Vanegas H. Antinociception induced by intravenous dipyron (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.* 2005;1048(1-2):211-7.
10. Tempel G, von Hundelshausen B, Reeker W. The opiate-sparing effect of dipyron in post-operative pain therapy with morphine using a patient-controlled analgesic system. *Intensive Care Med.* 1996;22(10):1043-7.
11. Shimada SG, Otterness IG, Stitt JT. A study of the mechanism of action of the mild analgesic dipyron. *Agents Actions.* 1994;41(3-4):188-92.
12. 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;162(6):1401-9.

13. Gulmez SE, Celik G, Misirligil Z, Tulunay FC. Dipyron improves small airway function in asthmatic patients with moderate obstruction. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007;17(4):242-8.
14. Hinz B, Cheremina O, Bachmakov J, Renner B, Zolk O, Fromm MF, et al. Dipyron elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. *FASEB J.* 2007;21(10):2343-51.
15. Levy M, Zylber-Katz E, Rosenkranz B. Clinical pharmacokinetics of dipyron and its metabolites. *Clin Pharmacokinet.* 1995;28(3):216-34.
16. Bentur Y, Cohen O. Dipyron overdose. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42(3):261-5.
17. Abu-Kishk I, Goldman M, Mordish Y, Berkovitch M, Kozer E. Transient renal insufficiency following dipyron overdose. *Arch Dis Child.* 2010;95(3):233-4.
18. GmbH S-AD. Fachinformation "Novalgin"®. Stand: Juli 2014.
19. Messerer B. Akute medikamentöse Schmerztherapie im Kindes- und Jugendalter an der Univ. Klinik f. Kinder- u. Jugendchirurgie Graz. Version 3/ April 2015.
20. Messerer B, Grogl G, Stromer W, Jaksch W. [Pediatric perioperative systemic pain therapy: Austrian interdisciplinary recommendations on pediatric perioperative pain management]. *Schmerz.* 2014;28(1):43-64.
21. <http://www.embryotox.de/metamizol.html> (aufgerufen am 10.10.2016).
22. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous dipyron for the acute treatment of episodic tension-type headache: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Braz J Med Biol Res.* 2002;35(10):1139-45.
23. Imagawa VH, Fantoni DT, Tatarunas AC, Mastrocinque S, Almeida TF, Ferreira F, et al. The use of different doses of metamizol for post-operative analgesia in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2011;38(4):385-93.
24. Zukowski M, Koffis K. [Safety of metamizole and paracetamol for acute pain treatment]. *Anestezjol Intens Ter.* 2009;41(3):170-5.
25. Janket SJ, Baird AE, Chuang SK, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;95(5):559-69.
26. Geisslinger G, Peskar BA, Pallapies D, Sittl R, Levy M, Brune K. The effects on platelet aggregation and prostanoid biosynthesis of two parenteral analgesics: ketorolac tromethamine and dipyron. *Thromb Haemost.* 1996;76(4):592-7.
27. Ozkiris M, Kapusuz Z, Yildirim YS, Saydam L. The effect of paracetamol, metamizole sodium and ibuprofen on postoperative hemorrhage following pediatric tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76(7):1027-9.

28. Sittl R, Griessinger N, Koppert W, Likar R. [Management of postoperative pain in children]. *Schmerz*. 2000;14(5):333-9.
29. Hamerschlak N, Cavalcanti AB. Neutropenia, agranulocytosis and dipyrrone. *Sao Paulo Med J*. 2005;123(5):247-9.
30. Merida Rodrigo L, Faus Felipe V, Poveda Gomez F, Garcia Alegria J. [Agranulocytosis from metamizole: a potential problem for the British population]. *Revista clinica espanola*. 2009;209(4):176-9.
31. Garbe E. Non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6(3):323-35.
32. Nikolova I, Petkova V, Tencheva J, Benbasat N, Voinikov J, Danchev N. Metamizole: A Review Profile of a Well-Known "Forgotten" Drug. Part II: Clinical Profile. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2013;27(2):3605-19.
33. Masche U. Medikamentenbedingte Agranulozytosen. *pharma-kritik*. 1990;13:49-52.
34. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrrone (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;58(4):265-74.
35. Garcia-Martinez JM, Fresno Vara JA, Lastres P, Bernabeu C, Betes PO, Martin-Perez J. Effect of metamizol on promyelocytic and terminally differentiated granulocytic cells. Comparative analysis with acetylsalicylic acid and diclofenac. *Biochem Pharmacol*. 2003;65(2):209-17.
36. Basak GW, Drozd-Sokolowska J, Wiktor-Jedrzejczak W. Update on the incidence of metamizole sodium-induced blood dyscrasias in Poland. *J Int Med Res*. 2010;38(4):1374-80.
37. 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;256(13):1749-57.
38. Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, Laporte JR. Population-based drug-induced agranulocytosis. *Arch Intern Med*. 2005;165(8):869-74.
39. Okonek S. Intoxication with pyrazolones. *Br J Clin Pharmacol*. 1980;10 Suppl 2:385S-90S.
40. Arellano F, Sacristan JA. Metamizole: reassessment of its therapeutic role. *Eur J Clin Pharmacol*. 1990;38(6):617-9.
41. Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, Laporte JR. Agranulocytosis associated with dipyrrone (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;60(11):821-9.

42. 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;26(6):3329-37.
43. Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, Boschmann M, Janke J, Ailhaud G, et al. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol*. 2003;35(6):807-25.
44. Lampl C, Likar R. [Metamizole (dipyrone): mode of action, drug-drug interactions, and risk of agranulocytosis]. *Schmerz*. 2014;28(6):584-90.
45. Tortora GJ, Derrickson BH. *Anatomie und Physiologie*. Weinheim: Wiley-VCH; 2006. XXVI, 1438 S. p.
46. Bhatt V, Saleem A. Review: Drug-induced neutropenia--pathophysiology, clinical features, and management. *Ann Clin Lab Sci*. 2004;34(2):131-7.
47. Jöhr M. Pharmacotherapy in paediatric anaesthesia. *Anästh Intensivmedizin*. 2012;53:330-47.
48. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev*. 2006;12(3-4):250-75.
49. Anderson BJ, Holford NH. Rectal paracetamol dosing regimens: determination by computer simulation. *Paediatr Anaesth*. 1997;7(6):451-5.
50. Ong CK, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg*. 2010;110(4):1170-9.
51. Kokki H, Kumpulainen E, Laisalmi M, Savolainen J, Rautio J, Lehtonen M. Diclofenac readily penetrates the cerebrospinal fluid in children. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(6):879-84.
52. Zernikow B. *Schmerztherapie bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit 83 Tabellen*. Berlin: Springer; 2015. XXVI, 556 S. p.
53. Kyllonen M, Oikkola KT, Seppala T, Ryhanen P. Perioperative pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers after rectal administration. *Paediatr Anaesth*. 2005;15(7):566-73.
54. van der Marel CD, Anderson BJ, Romsing J, Jacqz-Aigrain E, Tibboel D. Diclofenac and metabolite pharmacokinetics in children. *Paediatr Anaesth*. 2004;14(6):443-51.
55. Stevens KV, Janke J. Breastfeeding experiences of active duty military women. *Mil Med*. 2003;168(5):380-4.
56. Sitzmann FC, Bartmann P. *Pädiatrie*. Stuttgart: Thieme; 2007. XXX, 982 S. p.

57. Bald M. Kurzlehrbuch Pädiatrie 211 Tabellen. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2012. 612 S. p.
58. Jöhr M. Kinderanästhesie. München: Urban & Fischer Elsevier; 2013. XIV, 278 S. p.
59. Striebel HW. Anästhesie - Intensivmedizin - Notfallmedizin für Studium und Ausbildung. Stuttgart: Schattauer; 2012. XII, 659 S. p.
60. Teising D, Jipp H, Online U. Neonatologische und pädiatrische Intensiv- und Anästhesiepflege Praxisleitfaden und Lernbuch. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012.
61. Lissauer T. Neonatologie. Bern: Huber; 2013. 424 S. p.
62. Thomas L. Labor und Diagnose Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. Frankfurt am Main: Th-Books; 2012.
63. Olsson J, Kimland E, Pettersson S, Odling V. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions in Swedish outpatient care--a nationwide study. *Acta Paediatr.* 2011;100(9):1272-5.
64. Knopf H, Wolf IK, Sarganas G, Zhuang W, Rascher W, Neubert A. Off-label medicine use in children and adolescents: results of a population-based study in Germany. *BMC Public Health.* 2013;13:631.
65. Bonica JJ. The need of a taxonomy. *Pain.* 1979;6(3):247-8.
66. Beubler E. Kompendium der medikamentösen Schmerztherapie Wirkungen, Nebenwirkungen und Kombinationsmöglichkeiten. Wien [u.a.]: Springer; 2006. IX, 121 S. p.
67. Caterina MJ, Julius D. Sense and specificity: a molecular identity for nociceptors. *Curr Opin Neurobiol.* 1999;9(5):525-30.
68. Benrath J, Hatzenbuehler M, Fresenius M, Heck M, Online U. Repetitorium Schmerztherapie zur Vorbereitung auf die Prüfung "Spezielle Schmerztherapie". Berlin, Heidelberg: Springer; 2012.
69. Handwerker HO. Einführung in die Pathophysiologie des Schmerzes mit 3 Tabellen. Berlin [u.a.]: Springer; 1999. XIII, 173 S. p.
70. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science.* 2000;288(5472):1765-9.
71. Reimann B, Kretz FJ. [Ontogenesis of anesthesia-relevant receptors]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS.* 2001;36(11):664-82.
72. Schwarzer A, Zenz M. [Fetal pain--a systematic multidisciplinary survey]. *Schmerz.* 2006;20(6):536-40.

73. Anand KJ. Pain, plasticity, and premature birth: a prescription for permanent suffering? *Nature medicine*. 2000;6(9):971-3.
74. Larsson BA. Pain management in neonates. *Acta Paediatr*. 1999;88(12):1301-10.
75. Taddio A, Shah V, Gilbert-MacLeod C, Katz J. Conditioning and hyperalgesia in newborns exposed to repeated heel lances. *JAMA*. 2002;288(7):857-61.
76. Kropp P. [Psychological pain diagnosis in children]. *Schmerz*. 2004;18(1):61-74.
77. Guinsburg R, Kopelman BI, Anand KJ, de Almeida MF, Peres Cde A, Miyoshi MH. Physiological, hormonal, and behavioral responses to a single fentanyl dose in intubated and ventilated preterm neonates. *The Journal of pediatrics*. 1998;132(6):954-9.
78. Porter FL, Wolf CM, Miller JP. Procedural pain in newborn infants: the influence of intensity and development. *Pediatrics*. 1999;104(1):e13.
79. Howard RF. Current status of pain management in children. *JAMA*. 2003;290(18):2464-9.
80. Stamer UM, Mpasios N, Maier C, Stuber F. Postoperative analgesia in children--current practice in Germany. *Eur J Pain*. 2005;9(5):555-60.
81. Howard R, Carter B, Curry J, Morton N, Rivett K, Rose M, et al. Postoperative pain. *Paediatr Anaesth*. 2008;18 Suppl 1:36-63.
82. Howard R, Carter B, Curry J, Morton N, Rivett K, Rose M, et al. Pain assessment. *Paediatr Anaesth*. 2008;18 Suppl 1:14-8.
83. Howard R, Carter B, Curry J, Morton N, Rivett K, Rose M, et al. Good practice in postoperative and procedural pain management. Background. *Paediatr Anaesth*. 2008;18 Suppl 1:1-3.
84. Messerer B, Sandner-Kiesling A. [Organization of pediatric pain management: Austrian interdisciplinary recommendations for pediatric perioperative pain management]. *Schmerz*. 2014;28(1):14-24.
85. Kretz F-J. *Kinder Notfall-Intensiv- und Lebensrettendes Know-how*. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2010. XVI, 464 S. p.
86. Buttner W, Finke W, Hilleke M, Reckert S, Vsianska L, Brambrink A. [Development of an observational scale for assessment of postoperative pain in infants]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS*. 1998;33(6):353-61.
87. Maj S, Centkowski P. A prospective study of the incidence of agranulocytosis and aplastic anemia associated with the oral use of metamizole sodium in Poland. *Med Sci Monit*. 2004;10(9):PI93-5.

88. Blaser LS, Tramonti A, Egger P, Haschke M, Krahenbuhl S, Ratz Bravo AE. Hematological safety of metamizole: retrospective analysis of WHO and Swiss spontaneous safety reports. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(2):209-17.
89. Isik M, Kaya Z, Belen FB, Aktas AT, Tezer H, Gursel T. Life-threatening agranulocytosis, anemia, and plasmacytosis after dipyrone use for fever in a child. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2014;36(1):e46-8.
90. Tavil B, Cetin M, Gumruk F, Ayvaz D, Cengiz AB. Metamizole-induced bicytopenia reversed by G-CSF and IVIG treatment in a child. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014;31(2):117-9.
91. Meyer O, Gaedicke G, Salama A. Demonstration of drug-dependent antibodies in two patients with neutropenia and successful treatment with granulocyte-colony-stimulating factor. *Transfusion*. 1999;39(5):527-30.
92. Fieler M, Eich C, Becke K, Badelt G, Leimkuhler K, Messroghli L, et al. Metamizole for postoperative pain therapy in 1177 children: A prospective, multicentre, observational, postauthorisation safety study. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32(12):839-43.
93. Koster HT, Avis HJ, Stevens MF, Hollmann MW. [Metamizole in postoperative pain management]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2012;156(14):A4323.
94. Pogatzki-Zahn E, Chandrasena C, Schug SA. Nonopioid analgesics for postoperative pain management. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014;27(5):513-9.
95. Vlahov V, Bacracheva N, Tontcheva D, Naumova E, Mavrudieva M, Ilieva P, et al. Genetic factors and risk of agranulocytosis from metamizol. *Pharmacogenetics*. 1996;6(1):67-72.

Lebenslauf

Geburtsdatum 31.10.1989
Geburtsort Tulln an der Donau, Österreich

Ausbildung:

Seit 10/ 2010 Medizinstudium in Graz
07/2008 – 03/2009 Zivildienst bei den Johannitern, Wien
2000 – 2008 Bundesrealgymnasium Ödenburgerstraße, Wien
1996 – 2000 Volksschule Lavantgasse, Wien

Famulaturen

4 Wochen Allgemeine Chirurgie - SMZ Floridsdorf, Wien
2 Wochen Herzchirurgie - LKH Univ. Klinik Graz
5 Wochen Anästhesie - AKH Wien
4 Wochen Anästhesie - KH-Gersthof, Wien
2 Wochen Innere Medizin - KH-Barmherzigen Brüder Graz
4 Wochen Neurologie - Bezirkskrankenhaus Lienz, Osttirol

Praktika im 6. Studienjahr:

4 Wochen Psychiatrie - LKH Univ. Klinik Graz
4 Wochen Pädiatrie - LKH Univ. Klinik Graz
4 Wochen Allgemeinmedizin - Ordination Dr. Dettelbacher, Graz
16 Wochen Innere Medizin - LKH Graz West
8 Wochen Chirurgie - Spital Männedorf, Schweiz
8 Wochen Anästhesie - Universitätsspital Zürich, Schweiz
4 Wochen Innere Medizin-Albert Schweitzer Klinik, Graz