**Advisory Board Novalgin OTC-Zulassung/1 g Tabletten**

**Zusammenfassung einer Expert:innendiskussion zur Unterstützung der unternehmensinternen strategischen Kommunikation**

Teilnehmende Expert:innen:

* **Ao. Univ.-Prof. Dr. Sabine Sator**, Klinische Abteilung für Spezielle Anästhesie und Schmerztherapie, Medizinische Universität Wien/AKH Wien
* **OÄ Dr. Waltraud Stromer,** Abteilung Anästhesiologie und Intensivmedizin, Landesklinikum Horn, Horn, Österreich
* **Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc,**Abteilung Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee, Klagenfurt, Österreich

Für Opella:

* **Dr. Nina Machac,** Medical Lead Local Brands AT/CH/BE

Redaktion:

* Mag. Volkmar Weilguni, Medical Writer, Springer Medizin, Wien

Agenda:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Datum | Events | Teilnehmer |
| 30.10.2024 | Ad Board | alle  |
| 19.11.2024 | Konsolidierungstreffen | alle |

Ziel des Advisory Board:

* Wissenslücken und praktische Einsichten rund um einen möglichen OTC-Switch von Metamizol zu gewinnen, um ein wissenschaftlich ausführlich unterstütztes Switch-Dossier zu erstellen.
* Weiterführende Einsichten in das Nutzen-Risiko-Profil von Metamizol zu gewinnen und Möglichkeiten zu definieren, Risiken zu reduzieren.

Zu diskutierende Themen:

1. In welchen Indikationen besteht der größte Bedarf, Patient:innen einen rezeptfreien Zugang zu Schmerzmitteln zu ermöglichen? In welchen davon könnte Metamizol eine sinnvolle Alternative bieten?
2. Welche Einschränkungen gibt es bezüglich der Dosierung (RX vs. OTC)? Wann ist es sinnvoll mit einer niedrigen Einzeldosis zu starten, wann nicht?
3. Welche Risiken bezüglich rezeptfreier Verfügbarkeit von Metamizol sind zu bedenken?
	1. Nebenwirkungen
	2. Wechselwirkungen
	3. Kontraindikationen
	4. Patient:innen könnten bei ernsten Zuständen die Ärztin/den Arzt nicht aufsuchen
	5. Risiko-Vergleich zu anderen OTC-Schmerzmitteln?
4. Gibt es Bedenken, dass Risiken erhöht werden durch …
	1. erhöhte Dosierung von 1 g?
	2. Überdosierung?
	3. Missbrauch/Fehlgebrauch? (dauerhafte Einnahme bei chronischen Schmerzen)
5. Können Patient:innen-Populationen definiert werden, für die Metamizol besonders geeignet bzw. gar nicht geeignet ist und sollten diese rezeptfreien Zugang zu Metamizol haben?
6. Welche Maßnahmen können zur Risikominimierung ergriffen werden?

**Novalgin 500 mg Filmtabletten als potenzielles OTC-Präparat: Argumente dafür, Vorschläge für die Ausgestaltung, Warnhinweise**

**Indikationen für OTC-Metamizol**

* Akutestarke Schmerzen aufgrund von Koliken der Niere, Harn- und Gallenwege (bedingt durch die spasmolytische Wirksamkeit von Metamizol)
* Akute starke Schmerzen nach kleineren traumatischen Verletzungen (ohne Notwendigkeit eines Arzt-bzw. Ambulanzbesuches)oder Operationen
* Schmerzen im Gastrointestinaltrakt
* Endometriose
* Kopfschmerzen (Migräne – mit und ohne Aura –, Spannungskopfschmerz)
* Fieber (bedingt durch die antipyretische Wirksamkeit von Metamizol)
* Bei nur geringen akuten Schmerz- und Fieberzuständen kann Metamizol angewendet werden, wenn Kontraindikationen (renal, kardiovaskulär, gastrointestinal) für NSAR bzw. Paracetamol bestehen, z. B. bei multimorbiden und/oder geriatrischen Patient:innen
* **Chronische Schmerzen** unter bestimmten Voraussetzungen. *Anmerkung:* Prinzipiell sollten chronische Schmerzpatient:innen in medizinischer Betreuung sein und Analgetika unter Berücksichtigung der Schmerzentität, Schmerzintensität und vorhandener Co-Morbiditäten verschrieben bekommen. In bestimmten Situationen werden aber dennoch OTC-Präparate benötigt, z. B., wenn ein verordnetes Medikament am Wochenende ausgeht, im Reisegepäck vergessen wird etc.).
* **Tumorschmerzen** unter bestimmten Voraussetzungen (siehe Anmerkung zu chronischen Schmerzen).

Bei akuten muskuloskelettalen Schmerzen und Rückenschmerzen ist Metamizol nicht das Mittel 1. Wahl.

**Argumente für OTC-Metamizol?**

**Schmerzmedizinische Versorgung 24/7**

Um eine Versorgung akuter Schmerzen auch in den Tagesrandzeiten, in der Nacht bzw. an Wochenenden und Feiertagen sicherzustellen, wenn eine flächendeckende ärztliche Versorgung nicht gegeben ist. Aufgrund zunehmender Versorgungsmängel dehnen sich diese Zeiten ohne ärztliches Akutversorgungs-Angebot zunehmend aus *(Argument, warum zusätzliches OTC-Angebot gerade jetzt noch mehr Sinn macht*).

 **Gute Evidenzdaten zur Wirksamkeit im Vergleich zu bereits erhältlichen
OTC-Analgetika**

Eine zumindest gleiche oder bessere analgetische Wirksamkeit von Metamizol im Vergleich zu anderen OTC-Analgetika wird in unterschiedlichen Studien nachgewiesen. Die Werte variieren je nach Studie, Metamizol steigt tendenziell aber überall positiv aus:

* **Gute analgetische Wirksamkeit:** Metamizol weist die geringsten Number needed to treat (NNT-) Werte aller OTC-Analgetika auf: Metamizol 500 mg: 2,4 (1,8-3,1) im Vergleich: Ibuprofen 400 mg: 2,5 (2,4-2,6); Paracetamol 1.000 mg: 3,5 (2,7-4,8) [**1**]. Jeyaraman et al berichten in einem rezenten Review 2024, dass Patient:innen mit akuter Nierenkolik nach Einnahme von Metamizol eine durchschnittliche Abnahme der Schmerzwerte um 69,1 % zeigten [**2**].
* **Rascher Wirkeintritt:** In demselben Review wird auch ein bemerkenswert rascher Wirkeintritt beschrieben: Nach 30 Minuten berichteten 56,3 % der Patient:innen über eine vollständige Schmerzlinderung, wobei 75 % eine zufriedenstellende Schmerzlinderung angegeben hatten [**2**].
Bereits 1993 hatten Schmieder et al nachgewiesen, dass bei Patient:innen mit Nierenkolik der Wirkeintritt bei Metamizol (2,5 g) bei 10,9 min (+/- 5,8, p<0,01) lag, bei Tramadol (100 mg) hingegen bei 15,8 (+/- 11,7) und bei Butylscopolamin alleine bei 25,6 (+/- 24,3) [**3**].

Auch im Vergleich zu ASS und Paracetamol zeigte sich Metamizol bezüglich der Dauer bis zum Wirkeintritt einer Fiebersenkung überlegen: 30 Minuten bei Metamizol vs. 60 Minuten bei Paracetamol [**4,5**].

* **Geringerer Bedarf an Hypnotika und Notfallmedikamenten:** In dem bereits besprochenen Review von Jeyaraman et al zeigte sich außerdem ein geringerer Bedarf an Notfallmedikamenten, wenn Metamizol verabreicht wurde. Darin heißt es u.a.: „Metamizol reduziert auch die unangenehmen Nebenwirkungen von Hypnotika und den Bedarf an Notfallmedikamenten, die manche Patienten zur Schmerzbewältigung einnehmen müssen – eines der entscheidenden Merkmale, die das Medikament in einem positiven Licht hervorheben“ [**2**].

Zusammenfassend stufen Stamer et al in ihren interdisziplinären Empfehlungen zur perioperativen Schmerztherapie Metamizol in der Akutschmerztherapie als „Medikament der ersten Wahl“ ein [**1**].

**Gute Evidenzdaten zur Sicherheit (vor allem auch im direkten Vergleich zu bereits erhältlichen OTC-Analgetika)**

Metamizol zeigt im Vergleich zu anderen OTC-Analgetika weniger Nebenwirkungen, kein erhöhtes Blutungsrisiko sowie eine gute gastrointestinale, renale und kardiovaskuläre Verträglichkeit.

Im Vergleich zwischen Metamizol und Paracetamol sind die **unerwünschten Nebenwirkungen** bei den Metamizol-Patient:innen insgesamt geringer, wie Kötter et al berichten: das relative Risiko (95% KI) für Nebenwirkungen zwischen den beiden betrug 1,08 (0,69; 1,68); für Abbrüche wegen Nebenwirkungen 1,47 (0,32; 6,75); für Übelkeit 1,17 (0,74-1,6); für Erbrechen 0,74 (0,34-1,62); für ausschließlich Blutdyskrasien 2 (0,20-20,33); für kardiovaskuläre Effekte 3,48 (1,07-11,27); für neurologische Effekte 0,63 (0,08; 4,94); für dermatologische Erkrankungen 1,44 (0,24; 8,55) [**6**].

In einem 2024 veröffentlichten Übersichts-Review zur Sicherheit von Metamizol kamen Eleutério et al zu dem Ergebnis, dass Metamizol, unabhängig von der Dosierung, ein um
38,8 % geringeres Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen im Vergleich zu Paracetamol und 46,8 % im Vergleich zu Acetylsalicylsäure (ASS) hat [**7**]. Das Fazit der Autor:innen: „Die Ergebnisse zeigen, dass Metamizol ein sicheres Arzneimittel ist, das im Vergleich zu Paracetamol und Acetylsalicylsäure nachweislich seltener unerwünschte Wirkungen hat“ [**7**].

Auch Trautmann et al erklären sich die „ungebrochene und sogar wachsende Popularität von Metamizol“ mit dem „günstigen Sicherheitsprofil, das eine vergleichsweise geringe Nieren-, Magen-Darm-, gastrointestinale und hepatische Toxizität“ aufweist [**8**].

Im Gegensatz zu Metamizol weisen NSAR renale, gastrointestinale und kardiovaskuläre Nebenwirkungen auf [**9,10**].

Konijnenbelt-Peters et al untersuchten die Sicherheit von Metamizol in der Behandlung postoperativer Schmerzen: Bei Betrachtung und Vergleich der Reporting Odds Ratio (ROR) zwischen Metamizol und NSAR bei Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren zeigte Metamizol eine ROR von [95% KI]: 0,9 [0,7-1,2], im Vergleich zu nicht-selektiven NSAR (ROR [95% KI] Ibuprofen 8,3 [7,8–8,7], Naproxen 10,7 [10,2-11,1] und Diclofenac 14,3 [13,8-14,9]) und bei selektiven NSAR (Celecoxib 6,9 [6,5-7,3], Etoricoxib 7,2 [6,4-8,2] [**11**]. Auch Nierenfunktionsstörung waren bei Patient:innen, die Metamizol einnahmen (ROR [CI 95%] 1,2 [1,0-1,3]), geringer als bei NSAR (ROR [CI 95%] Ibuprofen 2,4 [2,3-2,5], Diclofenac 2,3 [2,2-2,4], Celecoxib 2,1 [2,0– 2,2], Etoricoxib 1,9 [1,7-2,2]) [**11**]. Beim Vergleich der kardiovaskulären Effekte zeigte Metamizol einen ROR von [CI 95%] 0,5 [0,4-0,5] im Vergleich zu selektiven COX-2-Hemmern (ROR [CI 95%] für Celecoxib 8,5 [8,3-8,7] und Etoricoxib 1,9 [1,7-2,2]) [**11**].

**Reduktion von Opioiden:** In der Literatur wird berichtet, dass die analgetische Wirkung von Metamizol möglicherweise auch u.a. über endogene Opioide ausgelöst wird. Der Mechanismus wird über die Antagonisierbarkeit von Metamizol mittels Naloxon (Opioid-Antagonist) erklärt [**12,13**]. In verschiedenen Studien wird daher ein mögliches Potenzial von Metamizol beschrieben, den Opioidbedarf zu senken – und folglich auch deren Nebenwirkungspotenzial. Bereits 1996 beschrieben etwa Tempel et al., dass die Verabreichung von Metamizol die postoperative Morphingabe aufgrund seiner gesteigerten antinozizeptiven Wirkung reduziert [**14**]. Oreskovic et al zeigen einen ähnlichen Effekt bei der postoperative Schmerzbehandlung nach totaler Hüftarthroplastik [**15**].

**Agranulozytose:** Eine Metamizol-induzierte Agranulozytose ist eine sehr seltene Nebenwirkung (die Inzidenz ist mit 0,2 bis 1,1:1 Mio. heterogen und geografisch unterschiedlich [**16-18**]) die sich in einem variablen Zeitraum nach Therapiebeginn entwickeln kann: bereits nach erster Gabe bis hin zu Monaten nach Therapiebeginn, in einzelnen Fällen auch erst nach Absetzen der Metamizol-Gabe [**19**].

Ein Agranulozytose-Risiko ist allerdings auch bei vielen anderen analgetisch wirksamen OTC-Substanzen beschrieben [**20**]. Ein erhöhtes Agranulozytose-Risiko zeigen Huber et al etwa bei Ibuprofen, oder Paracetamol [**21**]*> siehe dazu auch* ***Tab. 1***.

Maciá‑Martínez et al verglichen in einer rezenten Kohortenstudie (2024) das absolute (Inzidenz) und relative (Hazard Ratio; HR) Risiko einer Agranulozytose im Zusammenhang mit Metamizol im Vergleich zu NSAR. Demnach tritt eine Agranulozytose unter Metamizol zwar häufiger auf als mit anderen Analgetika, insgesamt aber sehr selten [**22**].

Gegenüber anderen Arzneimittelgruppen, u. a.Schilddrüsenmedikamente und Ticlopidin, ist das Risiko einer Agranulozytose sogar geringer [**23**].

In Anbetracht dieser Datenlage zeigen sich die Expert:innen verwundert, dass die extrem seltene unerwünschte Nebenwirkung Agranulozytose stets fast ausschließlich im Zusammenhang mit Metamizol, aber selten im Zusammenhang mit anderen Medikamenten, die ein ebenso hohes oder höheres Risiko aufweisen, diskutiert wird und die mögliche Komplikation einer Agranulozytose der Hauptgrund für die Rücknahme von Metamizol von verschiedenen Märkten ist [**2**].

Die Agranulozytose ist heute gut behandelbar (Letalität <10 %) [**24**] und anhand ihrer typischen Symptomtrias – Fieber, Halsschmerzen und entzündliche Schleimhautläsionen – auch für die Patient:innen selbst gut und rasch erkennbar.

**Tab. 1:**

**Anaphylaxie:** Eine Metamizol-induzierte Anaphylaxie ist sehr selten. Ihre Inzidenz bei stationären Patient:innen bei 7,0-8,1/100.000, ist damit etwas höher als bei Paracetamol (4,5), aber niedriger als bei Diclofenac (7,2-16) [**25**]. Positive Ergebnisse bei Prick- und Intradermaltests sowie bei Basophilenaktivierungstests legen laut Trautmann et al nahe, dass anaphylaktische Reaktionen auf Metamizol durch spezifische IgE-Antikörper vermittelt werden. In mehr als der Hälfte der Fälle von Anaphylaxie trat die Reaktion innerhalb von 5 Minuten nach Verabreichung von Metamizol auf, 88 % setzten innerhalb von 30 Minuten ein, alle traten innerhalb der ersten Stunde auf. Die intradermale Testung von Metamizol in einer Verdünnung von 1:100 (d. h. 5 mg/ml) ist eine geeignete Methode zur Diagnose einer Metamizol-Allergie [**8**].

Die **Übersterblichkeitsrate** aufgrund von Agranulozytose, aplastischer Anämie, Anaphylaxie und gastrointestinalen Komplikationen ist bei Patient:innen, die Metamizol einnahmen, auf einem vergleichbaren Niveau (25/100 Mio. Anwender/Anwendungswoche) wie bei Paracetamol (20); jenes von ASS ist 7 x höher (185), jenes von Diclofenac sogar 24 x höher (592) [**26**].

Die **Letalität** von Metamizol beträgt gemäß Lampl & Likar 1,4 Tote/8 Mio. Einwohner:innen/Jahr, jene von ASS 40 Tote/8 Mio. EW/Jahr und ist damit 30 x so hoch [**26**].

**Fazit der Expert:innen**

***Die Option, Novalgin als OTC zur Verfügung zu stellen, würde die schmerzmedizinische Akutversorgung verbessern und dadurch das Risko einer Schmerzchronifizierung reduzieren. Die Möglichkeit einer potenten und insgesamt nebenwirkungsarmen Behandlung akuter Schmerzen (auch zu Tagesrandzeiten, am Wochenende oder an Feiertagen) verbessert nicht nur die individuelle Lebensqualität und Funktionalität der Patient:innen, sondern verringert auch das Chronifizierungsrisiko, das durch nicht oder zu spät behandelte Schmerzen massiv ansteigt. Zudem erweitert OTC-Metamizol das analgetisch wirksame Portfolio, indem es auch jenen Patient:innen, bei denen NSAR und Paracetamol kontraindiziert sind, eine Notfall- oder Ersatzmedikation zur Verfügung stellt. Da sich auch bei der Einnahme von Paracetamol in Studien kardiovaskuläre Probleme gezeigt haben, ist in diesem Fall Metamizol als Analgetikum 1. Wahl anzusehen.***

***Es erweitert zudem die zugängige Palette verfügbarer OTC-Nichtopioid-Analgetika (NOA) als einziges NOA, das schmerzstillend UND fiebersenkend UND krampflösend wirkt.***

***Metamizol zählt zudem zu den sichersten Schmerzmitteln, es zeigt keinen klinischen Einfluss auf die Thrombozytenaggregation, wird renal, kardiovaskulär und gastrointestinal gut vertragen. Während bei der Gabe von NSAR (bedingt durch die COX-I Hemmung) die Gabe eines Protonenpumpenhemmers obligat ist, ist dies bei Metamizol nicht erforderlich. Insgesamt ist das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen im Vergleich zu vielen anderen OTC-zugelassenen Analgetika günstig.***

***Auch hinsichtlich geringerer Übersterblichkeit und Letalität zeigt sich Metamizol anderen OTC-erhältlichen analgetischen Wirkstoffen überlegen.***

***Eine Metamizol-assoziierte Agranulozytose ist sehr selten und gut behandelbar (Letalität < 10 %). Andere OTC-Analgetika weisen ebenso ein Risiko für diese unerwünschte Nebenwirkung auf. In Anbetracht der aktuellen Evidenz zeigen sich die Expert:innen „verwundert, dass die extrem seltene unerwünschte Nebenwirkung Agranulozytose lediglich mit Metamizol, aber selten im Zusammenhang mit anderen Medikamenten, die ein vergleichbares Risiko aufweisen, diskutiert wird.“***

**Einschränkungen der Patient:innenpopulationen für
OTC-Novalgin**

* Einschränkung auf Erwachsene
* Keine OTC-Abgabe für Kinder unter 18 Jahren *(Anmerkung zu den beiden ersten Aufzählungspunkten: Empfehlung der Expert:innen, um damit falschen Dosierungen und potenziellen Überdosierungen bei einer Abgabe an Kinder vorzubeugen*)
* Kontraindiziert für Patient:innen, die in der Vergangenheit an einer Metamizol-bedingten Agranulozytose oder Leukopenie bzw. einer Anaphylaxie oder plastischen Anämie litten
* Vorsicht bei geriatrischen Patient:innen, die einen schlechten allgemeinen Gesundheitszustand, speziell eine Leber- oder Niereninsuffizienz aufweisen. In dieser speziellen Patient:innenpopulation ist Novalgin in geringerer Dosierung anzuwenden (max. 1g pro 24 Stunden = 2x 500 mg)

**Ausgestaltung eines OTC-Angebots**

Zulassung: für Erwachsene (ab 18. Jahren)
Inhalt: **12 Stück 500 mg-Filmtabletten**

Die Expert:innen schlagen diese Mengenbeschränkung vor, weil damit bei einer Höchstdosierung von 4 x 500 mg Novalgin OTC (bzw. 2 x 500 mg bei Tablette bei älteren Patient:innen, schlechtem Gesundheitszustand) ein langes Wochenende (3 Tage) überbrückt werden kann. Eine größere Menge an Filmtabletten wird nicht empfohlen, um das Risiko einer längerfristigen Selbstmedikation zu minimieren und die Empfehlung zu unterstreichen, einen eine Ärztin/einen Arzt aufzusuchen, sollte keine Besserung oder Beendigung der Symptomatik auftreten.

**Gebrauchsinformationen und Warnhinweise bei OTC-Verkauf**

**Die Expert:innen empfehlen, folgende Gebrauchs-Informationen auf die Verpackung zu drucken:**

* Medikament zur Schmerzlinderung bei Erwachsenen gegen akute Bauchschmerzen, Schmerzen im Magen-Darmtrakt, starke kolikartige Schmerzen (Nieren-, Harnwege und Gallenwege), Endometriose, akute Migräne- oder Spannungskopfschmerzen, postoperative Schmerzen, Fieber
* Tagesdosis: maximal 4 x eine 500 mg Tablette, alle 6 Stunden bei gesunden Erwachsenen; maximal 2 x eine 500 mg Tablette bei älteren Patient:innen oder Patient:innen mit schlechtem Gesundheitszustand, eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion
* Die medizinisch-unbegleitete Einnahme von Novalgin-Filmtabletten zur Linderung akuter Schmerzen sollte nach spätestens einer Woche beendet werden. Bei weiterhin bestehenden Schmerzen wird eine Arztkonsultation dringend empfohlen.

 **Die Expert:innen empfehlen, folgende Warnhinweise auf die Verpackung zu drucken:**

* Für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren, in der Schwangerschaft (ab Schwangerschaftswoche 28) und in der Stillzeit ist Novalgin als Selbstmedikation nicht zugelassen.
* Der in Novalgin-Filmtabletten enthaltene Wirkstoff Metamizol kann in seltenen Fällen zu einer Agranulozytose führen. Bei Auftreten der dafür typischen Symptomtrias aus Fieber, Halsschmerzen und entzündlichen Schleimhautläsionen ist die Einnahme der Filmtabletten sofort zu beenden und unverzüglich eine Ärztin/ein Arzt aufzusuchen!

**Dosierung**

Die Dosierung ist in erster Linie Körpergewicht-abhängig: Daher kommen 1 g-Tabletten in den entsprechenden Indikationen nur für bestimmte Patient:innen in Frage:

**Erwachsene über 15 Jahren, die über 53 kg wiegen, können bis zu 1g pro Einzeldosis einnehmen, maximal 4 x am Tag, in Abständen von mindestens 6 Stunden.**

Neben dem Körpergewicht muss dabei auch der Gesundheitszustand berücksichtigt werden: Bei geriatrischen Patient:innen mit allgemein schlechtem Gesundheitszustand bzw. Leber- oder Niereninsuffizienz, ist eine Dosisreduktion erforderlich (auf 10 mg/kgKG).

**Aus diesen Gründen sollte die Einzeldosis bei einer OTC-Medikation maximal 500 mg betragen, Einzeldosen von 1g sollten grundsätzlich rezeptpflichtig bleiben.**

Für bestimmte Indikationen und Patient:innen macht es aber durchaus Sinn, 1g-Tabletten zu verschreiben, sind sich die Expert:innen einig: „Wir alle betreuen Patient:innen, die von uns die Dosierung 3 x 2 Tabletten (500 mg) verschrieben bekommen, weil eine geringere Dosis zu schwach analgetisch wirksam ist. Mit der Verdoppelung der Dosis von 500 auf 1.000 mg wird die analgetische Wirkung potenziert.“

„Die Wirksamkeit des Medikaments zeigt eine starke Korrelation zwischen der Dosis des Medikaments und dem Einsetzen der Wirkung, der Dauer der Schmerzlinderung“, schreiben Jeyaraman et al in einem rezenten (Juli 2024) Review [**2**].

In ebendiesem Review wird auch gezeigt, dass bei entsprechend ausreichender Dosis Metamizol dazu beiträgt, die Gabe anderer Analgetika, zum Beispiel Opiate, signifikant zu reduzieren. Zitiert wird u.a. eine Studie, wonach die postoperative Schmerzbehandlung nach totaler Hüftarthroplastik von Patient:innen, die Metamizol erhielten mit, eine „niedrigere Dosis Morphin benötigten“ [**15**].

**Fazit der Expert:innen zu den jüngsten Erkenntnisse aus dem Review von Jeyaraman et al:** „In den einzelnen Diagnosegruppen kann gezeigt werden, dass die Potenz mit einem Gramm, oder bei kolikartigen Schmerzen sogar mit 2 Gramm, hilft, andere Analgetika wie zum Beispiel Opioide, mit ihren zum Teil erheblichen Nebenwirkungen einzusparen.“

***Gibt es Bedenken, dass durch höhere Einzeldosierungen die Risiken für Patient:innen insgesamt erhöht werden können?***

Die Expert:innen haben keine Bedenken. Die beschriebenen Risiken können in der wissenschaftlichen Evidenz nicht mit der Höhe der Dosierung in Zusammenhang gebracht werden. Das Auftreten einer Agranulozytose ist ebenso dosisunabhängig wie auch zum Zeitpunkt seit Beginn der Metamizol-Einnahme (Studien zeigen keine Unterschiede zwischen sieben oder 42 Tagen oder noch länger; in manchen Fällen wird eine Agranulozytose erst nach Absetzen von Metamizol beschrieben.

***Gibt es Bedenken eines Missbrauchs durch höhere Einzeldosierungen?***

Die Expert:innen haben keine Bedenken. Eine Überdosierung oder ein Missbrauch ist bei gesunden Erwachsenen nicht zu erwarten. Es ist keine Substanz mit psychotroper Wirkung enthalten. Eine Überdosierung wäre nur bei geriatrischen Patient:innen mit Leber- oder Niereninsuffizienz bzw. bei Kindern unter 15 Jahren gegeben, wenn keine entsprechende Dosisreduktion (auf 10 mg/kgKG) vorgenommen wird.

***Als Miss- oder Fehlgebrauch wird auch der Umstand definiert, dass eine zu lange oder gar dauerhafte Anwendung eines Wirkstoffes zu einem hohen Risiko führt. Gibt es dazu Bedenken?***

Die Expert:innen sehen hier im Vergleich zu anderen OTC-Analgetika kein erhöhtes Risiko. Im Gegenteil, das Risiko ist aufgrund der stärkeren Nebenwirkungen z.B. bei NSAR-Präparaten höher.

***Alternative Verabreichungsformen zur Filmtablette?***

Diskutiert wurden auch alternative Verabreichungsformen zur Filmtablette: Eine **Sublingualtablette** könnte für ältere Patient:innen, die vielfach unter erheblichen Schluckstörungen leiden, sinnvoll sein.

Für Kinder wäre aus der klinischen Erfahrung heraus ein **Sirup** wünschenswert. Ein solcher könnte auch eine Alternative für die Behandlung geriatrischer Patient:innen sein, die mithilfe einer Sonde ernährt werden.

**Literatur:**

1. Stamer UM, Erlenwein J, Wirz S, et al. Perioperative Schmerztherapie mit Nichtopioidanalgetika. Anästh Intensivmed. 2021;62:345-61.
2. Jeyaraman N, Migliorini F, Jeyaraman M, et al. Metamizole in the Management of Musculoskeletal Disorders: Current Concept Review. J Clin Med. 2024;13(16):4794.
3. Schmieder G, Zerle SG, Schinzel S, Brune K. Observer-blind study with metamizole versus tramadol and butylscopolamine in acute biliary colic pain. Arzneimittelforschung. 1993:43(11):1216-21.
4. Ajgaonkar VS, Marathe SN, Virani AR. (1988) Dipy­rone versus paracetamol: a double-blind study in typhoid fever. J Int Med Res 16:225-30.
5. Reiner M, Massera E, Magni E. Nimesulide in the treatment of fever: a double-blind, crossover clinical trial. J Int Med Res. 1984;12(2):102-07.
6. Kötter T, da Costa BR, Scherer M, et al. Metamizole-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE. 2015;10:e0122918.
7. Eleutério OHP, Veronezi RN, Torres LH, et al. [Safety of metamizole (dipyrone) for the treatment of mild to moderate pain-an overview of systematic reviews.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38888755/) Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2024;397(11):8515-25.
8. Trautmann A, Brockow K, Stoevesandt J. Metamizole-induced reactions as a paradigm of drug hypersensitivity: Non-allergic reactions, anaphylaxis, and delayed-type allergy. Clin Exp Allergy. 2020;50(9):1103-06.]
9. Zhang J, Ding EL, Song Y. Adverse Effects of Cyclooxygenase 2 Inhibitors on Renal and Arrhythmia Events: Meta-Analysis of Randomized Trials. JAMA. 2006;296:1619-32.
10. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. J Pharm Pharm Sci. 2013;16(5):821-47.
11. Konijnenbelt-Peters J, van der Heijden C, Kramers C, et al. Metamizole (Dipyrone) as an Alternative Agent in Postoperative Analgesia in Patients with Contraindications for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Pain. Pract. 2017;17:402-08.
12. Tortorici V, Vanegas H. Opioid tolerance induced by metamizol (dipyrone) microinjections into the periaqueductal grey of rats. Eur J Neurosci. 2000;12(11):4074-80.
13. Vazquez E, Hernandez N, Vanegas H, et al. Antinociception induced by intravenous dipyrone (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):211-17.
14. Tempel G, von Hundelshausen B, Reeker W. The opiate-sparing effect of dipyrone in post-operative pain therapy with morphine using a patientcontrolled analgesic system. Intensive Care Med. 1996;22(10):1043-47.
15. Oreskovic Z, Bicanic G, Delimar D, et al. Treatment of Postoperative Pain after Total Hip Arthroplasty: Comparison between Metamizol and Paracetamol as Adjunctive to Opioid Analgesics-Prospective, Double-Blind, Randomised Study. Arch. Orthop. Trauma. Surg. 2014, 134, 631–636.
16. May S, Lis Y. The incidence of metamizole sodium-induced agranulocytosis in Poland. J Int Med Res. 2002;30(5):488-95.
17. Ibanez L, Vidal X, Laporte J-R, et al. Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol). Eur J Clin Pharmacol. 2005;60(11):821-29.
18. Gonnert FA, Meißner W. Kasuistik: Metamizol-induzierte Agranulozytose. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2018;53:388-94.
19. Stamer UM, Gundert-Remy U, Biermann E, et al. Metamizol. Überlegungen zum Monitoring zur frühzeitigen Diagnose einer Agranulozytose. Schmerz. 2017;31:5-13.
20. Haschke M, Liechti ME. Metamizol: Nutzen und Risiken im Vergleich zu Paracetamol und NSAR. Schweiz Med Forum. 2017;17(48):1067-73.
21. Huber M, Andersohn F, Klimpel A, et al. Drug-induced agranulocytosis in the Berlin case-control surveillance study. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70:339-45.
22. Maciá‑Martínez M-A, Castillo-Cano B, Patricia García‑Poza P, Martín‑Merino E. Risk of agranulocytosis with metamizole in comparison with alternative medications based on health records in Spain. Eur J of Clin Pharmacol. 2024;80:1503-14.
23. Sittl R, Bäumler B, Stummvoll AM, et al. Empfehlungen zur perioperativen Anwendung von Metamizol. Anaesthesist. 2019;68:530-37.
24. Kaufman DW, Kelly JP, Levy M, et al. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia: a first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. JAMA. 1986;256:1749-57.
25. Kaufmann DW, The International Collaborative Study of Severe Anaphylaxise. Risk of anaphylaxis in a hospital population in relation to the use of various drugs: an international study. PDS. 2003;12(3):195-202.
26. Lampl C, Likar R. Metamizole (dipyrone): mode of action, drug-drug interactions, and risk of agranulocytosis. Schmerz. 2014;28(6):584-90.