

Metamizol und Agranulozytose – Aufklärungspflicht

Seltene Nebenwirkungen des Schmerzmittels Metamizol (Novaminsulfon®, verbreitetes Handelspräparat Novalgin®) geben immer wieder Anlass zu Diskussionen über Indikationen zu seiner Anwendung und über mögliche Aufklärungsobliegenheiten.

von Johannes Köbberling und Rötger von Alpen

In der Gutachterkommission für ärztliche Behandlungsfehler bei der Ärztekammer Nordrhein musste der folgende Fall beurteilt werden.

Sachverhalt

Die 31-jährige Patientin stellte sich notfallmäßig bei einem Arzt für Orthopädie wegen tiefsitzender Rückenschmerzen mit Schmerzausstrahlung in beide Beine bei Schmerzverstärkung durch Husten, Niesen und Pressen vor. Der Arzt stellte klinisch die Diagnose einer akuten Lumbago mit Verdacht auf Bandscheibenvorfall. Eine Röntgenuntersuchung wurde nicht durchgeführt. Neben Verhaltensempfehlungen wie Wärmeanwendung und intermittierend Stufenbettlagerung erfolgte eine schmerzlindernde Behandlung mit Ibuprofen 2 x 600 mg/Tag oral sowie mit einer Infusionstherapie in Form eines sogenannten Göttinger Tropfes, bestehend aus 8 mg Dexamethason und 2,5 g Novaminsulfon® in 500 ml Infusionslösung (Anmerkung: für diese Infusionstherapie gibt es keine rationale Grundlage und sie wird in einschlägigen Leitlinien nicht empfohlen). Diese Therapie wurde in 2- bis 5-tägigen Abständen insgesamt sechs Mal durchgeführt. Ein geplanter Wiedervorstellungstermin wurde von der Patientin nicht wahrgenommen.

Vier Tage nach der letzten Infusion stellte sich die Patientin mit Schluckbeschwerden, Fieber bis 40° C und Verschlechterung des Allgemeinzustandes in einer Klinik für HNO-Heilkunde vor. Dort wurde außer einem hyperplastischen geröteten Zungenrand kein pathologischer Befund erhoben. Die Arbeitsdiagnose lautete „Zungenrundangina, Verdacht auf Soor der Zunge,

Herpesangina“. Zur Therapie wurde neben Unacid® zur Schmerzlinderung erneut Novalgin® verabreicht, obwohl schon bei der Aufnahme eine Leukopenie von 0,6/nl bestand. Auch in den Folgetagen wurden mehrfach deutlich verminderte Leukozytenwerte zwischen 0,7 und 0,9/nl festgestellt. Das Differenzialblutbild bestand aus ein Prozent segmentkernigen Granulozyten bei 97 Prozent Lymphozyten.

Zwei Tage nach der stationären Aufnahme wurde bei einer Computertomographie der Halswirbelsäule eine kontrastmittelfaffine Gewebsvermehrung rechts zervikal mit unscharfer Abgrenzung und zentraler Aufhellung diagnostiziert, vereinbar mit einem Peritonsillarabszess bei Zustand nach Tonsillektomie. Bei anhaltender Leukopenie und unter Antibiotikagabe erfolgte weiterhin eine Infusionstherapie mit 3 x 1 g Novalgin®/Tag sowie 4 x 30 Tropfen Novaminsulfon®. Wegen der phlegmonösen Schwellung im Halsbereich erfolgte eine Exzisionsbiopsie am rechten Zungenrand in Intubationsnarkose. Postoperativ kam es zu einer leichten Verbesserung des Allgemeinbefindens bei persistierender Leukopenie. Die mikroskopische Untersuchung des peripheren Blutes ließ ein vollständiges Fehlen der Granulopoese erkennen. Die Patientin wurde in eine Abteilung für Hämatologie und Onkologie verlegt. Dort wurde aus dem Knochenmarkszytologiepräparat die Verdachtsdiagnose eines multiplen Myeloms gestellt. Während des mehrtägigen Aufenthaltes in der beklagten Klinik bestanden wechselnde Temperaturen zwischen 37 und 40° C mit intermittierend auftretendem Schüttelfrost. Medikamentös erhielt die Patientin auch hier regelmäßig Paracetamol und Novalgin®-Tropfen zur Schmerzmedikation und Fiebersenkung.

Neunzehn Tage nach erstmaligem Nachweis der Leukopenie wurde die Patientin schließlich in eine Universitätsklinik verlegt. Hier wurde die Patientin mit Neupogen® behandelt und unter Vermeidung weiterer Metamizolgaben sistierte das Fieber und die Patientin konnte nach drei Wochen in die hausärztliche Weiterbehandlung entlassen werden. Als Ursache für die anfänglichen Rückenschmerzen stellte sich im CT und MRT eine Spondylodiszitis

heraus, die über mehrere Wochen antibiotisch behandelt wurde.

Beurteilung der Gutachterkommission

Behandlungsfehler

Die mangelnde Abklärung der Leukopenie wurde von der Gutachterkommission für ärztliche Behandlungsfehler als behandlungsfehlerhaft bewertet. Insbesondere die fehlende Anamneseerhebung bezüglich der Vormedikation wurde den Ärzten der beiden behandelnden Kliniken vorgeworfen. Auch nachdem die Diagnose einer toxischen Genese der Knochenmarksschädigung gestellt worden war, wurde nicht an einen ursächlichen Zusammenhang mit Metamizol gedacht, sodass die Metamizolgabe über einen längeren Zeitraum unkritisch fortgeführt wurde. Der eingetretene Gesundheitsschaden ist kausal auf die Behandlungsfehler zurückzuführen und die Kliniken haben hierfür zu haften.

Aufklärungsfehler

Bemerkenswert am vorliegenden Fall ist aber vor allem die haftungsrechtliche Bewertung der Ersttherapie bei dem behandelnden niedergelassenen Orthopäden. Während der Betreuung in dessen Praxis war zu keinem Zeitpunkt eine Leukopenie festgestellt worden und auch die Nebenwirkungen wie Fieber oder Halsschmerzen waren noch nicht in Erscheinung getreten.

Zwei unabhängige Gutachter der Gutachterkommission haben aber einen vorwerfbaren Fehler darin gesehen, dass vor der Gabe von Metamizol mittels der Infusion nicht über die bekannten Nebenwirkungen beziehungsweise Risiken für schwerwiegende Komplikationen aufgeklärt wurde. In dem Gutachten heißt es: „Hierbei spielt das statistische Auftreten der Komplikationen unter Metamizol eine untergeordnete Rolle. Vielmehr wäre eine Entscheidung zu einer andersartigen medikamentös systemischen oder nichtmedikamentösen Behandlung über die durch den Arzt vorgeschlagenen Maßnahmen hinaus mit Hilfe der Patientin unter Risikoabwägung gebo-

ten gewesen.“ Die Verabreichung von Novaminsulfon® ohne Risikoaufklärung der Patientin wurde als rechtswidrig gewertet.

Diskussion

Metamizol (Novaminsulfon®), ein nicht opioides Analgetikum und Antipyretikum aus der Gruppe der Pyrazolone, ist ein insgesamt gut verträgliches und in Deutschland sehr verbreitetes Mittel zur Schmerzlinderung und Fiebersenkung. Unabhängig von seiner guten Verträglichkeit ist Metamizol aber mit seltenen und zum Teil schwerwiegenden Risiken verbunden. Zu nennen sind vor allem eine Agranulozytose sowie allergische Reaktionen mit Kreislaufschock. In den vergangenen 20 Jahren sind im Rahmen einer sogenannten Spontanerfassung in Deutschland etwa 400 Fälle von metamizolinduzierten Agranulozytosen berichtet worden [1]. Allein im Jahr 2011 wurden 31 Fälle gemeldet, von denen sechs einen tödlichen Verlauf nahmen. Die Gutachterkommission der Ärztekammer Nordrhein hatte im Jahr 2013 einen Fall zu bearbeiten, bei dem nach einer nicht indizierten Metamizolgabe ohne Risikoaufklärung zu einer Agranulozytose mit tödlich endenden Komplikationen gekommen war. Wegen dieser Risiken ist Metamizol in mehreren EU-Staaten, den USA und Japan entweder nie zugelassen oder vom Markt genommen worden.

In Deutschland ist das Präparat zugelassen, aber mit strengen Auflagen für die Indikation versehen: „Akute Schmerzen nach Verletzung oder Operationen. Sonstige akute oder chronische Schmerzen, wenn andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind. Hohes Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht.“ Auf diese Indikationsbeschränkung hat das Bundesinstitut für Arzneimittel- und Medizinprodukte (BfArM) zusammen mit dem Paul-Ehrlich-Institut in einem Bulletin zur Arzneimittelsicherheit hingewiesen [2].

Für eine Anwendung von Metamizol bei leichten oder mittelstarken Schmerzen oder zur Therapie von Fieber, wenn nicht vorher andere Antipyretika angewandt wurden und keine ausreichende Wirksamkeit gezeigt haben, liegt demnach keine Zulassung vor. Ein großer Teil der Metamizol-Anwendungen fällt also in den Bereich des „Off-label-use“ und führt damit zu einer besonderen Verantwortung des verschreibenden Arztes.

Für den Arzt ergibt sich ein weiteres haftungsrechtliches Problem, denn nur in den

seltensten Fällen wird die Verschreibung mit der Aufklärung über das Risiko einer bedrohlichen Leukopenie verbunden. Auch eine „therapeutische Aufklärung“, zum Beispiel mit Verhaltensempfehlungen bei Auftreten von Fieber und Halsschmerzen, findet in der Regel nicht statt. Das zahlenmäßig sehr geringe Risiko wird dabei angesichts der guten Wirksamkeit und der Verträglichkeit vernachlässigt. Eine allgemeine Aufklärungspflicht vor jeder Medikamentengabe ist unrealistisch und es könnte unverständlich erscheinen, warum dies gerade für ein verbreitetes und gut verträgliches Schmerzmittel anders sein sollte.

Bei bestimmten Medikamenten mit typischen und ernsthaften Risiken oder Nebenwirkungen, zum Beispiel Blutungen unter Antikoagulanzen, gilt eine Pflicht zur Risikoaufklärung als unbestritten. Wo aber ist die Grenze zwischen ernsthaft und nicht ernsthaft zu ziehen? Ob die Verabreichung von Metamizol einen aufklärungspflichtigen Eingriff darstellt, ist tatsächlich nicht normativ fixiert.

In dem Versuch, eine Rechtssicherheit bei der Risikoaufklärung von Arzneimittelgaben zu erreichen, wurde im Jahre 2006 eine Konferenz zwischen Ärzten und Juristen einberufen, auf der diese Fragen diskutiert wurden [3]. Leider hat sich herausgestellt, dass es keine verlässliche Grenze gibt, von der ab eine Aufklärung wegen besonderer Risiken zu erfolgen hat. Häufig ergibt sich erst im Zusammenhang mit einem Haftungsverfahren und einem Richterspruch, ob eine Aufklärung notwendig gewesen wäre. Diese Situation ist aus ärztlicher Sicht sehr unbefriedigend, denn es fehlen klare Anhaltspunkte für konkrete Entscheidungssituationen. Die Juristen haben es sehr allgemein formuliert: Eine Aufklärung habe immer dann zu erfolgen, wenn für ein bestimmtes Medikament eine „typische“ Nebenwirkung bekannt sei und wenn durch die Realisierung eines damit verbundenen Risikos die weitere Lebensgestaltung wesentlich beeinträchtigt werde. Dabei wurde mehrfach betont, dass die Häufigkeit der typischen Nebenwirkungen keine Rolle spiele, über diese also auch bezüglich sehr seltener typischer Nebenwirkungen aufzuklären sei.

Dies heißt nicht unbedingt, dass die Aufklärung mittels vorgedruckter und handschriftlich zu ergänzender Aufklärungsbögen (z.B. Perimed oder proCompliance) zu erfolgen hat, wie dies bei körperlichen Eingriffen die Regel ist. So würde es nach

Ansicht erfahrener Juristen ausreichen, wenn in einer Klinik oder einer Praxis eine hausinterne Regelung über Form und Umfang der Aufklärung formuliert wird und wenn aus der patientenbezogenen Dokumentation hervorgeht, dass eine dementprechende Aufklärung tatsächlich stattgefunden hat, zum Beispiel durch ein spezielles Kürzel im Behandlungsblatt.

Neben der Risikoaufklärung ist im Fall von Metamizol eine Sicherungsaufklärung (auch „therapeutische Aufklärung“ genannt) wichtig, etwa in dem Sinne, dass im Fall von Fieber/Schüttelfrost, Halsschmerzen, Abgeschlagenheit oder Affektionen von Haut oder Schleimhäuten unverzüglich ein Arzt aufzusuchen und auf die Medikamenteneinnahme hinzuweisen sei [1].

Zusammenfassung:

Legt man die genannten Kriterien zugrunde, dann fällt das Präparat Metamizol eindeutig in die Gruppe der Präparate, vor deren Gabe eine Risikoaufklärung zu erfolgen hat. Die Gutachterkommission musste daher feststellen, dass nicht nur die Fortsetzung der Novalgingabe in den Kliniken bei bereits nachgewiesener Agranulozytose behandlungsfehlerhaft war. Auch die nicht erfolgte Risikoaufklärung vor der Gabe von Metamizol in der Praxis des Orthopäden stellt einen vorwerfbarer Fehler dar. Es entlastet ihn nicht, dass bei der breiten Anwendung des Präparates in den allermeisten Fällen keine entsprechende Aufklärung erfolgt. **RA**

Professor Dr. med. Johannes Köbberling, langjähriges Mitglied der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, ist Stellvertretendes Geschäftsführendes Kommissionsmitglied. **Rötger von Alpen**, Vorsitzender Richter am Landessozialgericht a. D., ist stellvertretender Vorsitzender der Gutachterkommission bei der Ärztekammer Nordrhein.

Literatur:

- [1] Stammer, U.M., U. Gundert-Remy, E. Biermann, J. Erlenwein, W. Meißner, S. Wirz und T. Stammschulte: Metamizol – Überlegungen zum Monitoring zur frühzeitigen Diagnose und Agranulozytose. Schmerz 31, 5-13 (2017)
- [2] Bundesinstitut für Arzneimittel- und Medizinprodukte (BfArM) zusammen mit dem Paul-Ehrlich-Institut: Metamizol (Novalgin, Berlosin, Novaminsulfon, etc.) - Richtige Indikationsstellung und Beachtung von Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweisen. 28.5. 2009
- [3] Köbberling, J. und S. Haffner: Rechtssicherheit und Rechtspraxis bei der Risikoaufklärung vor Arzneimittelgabe. Medizinische Klinik 101, 516-532 (2006)