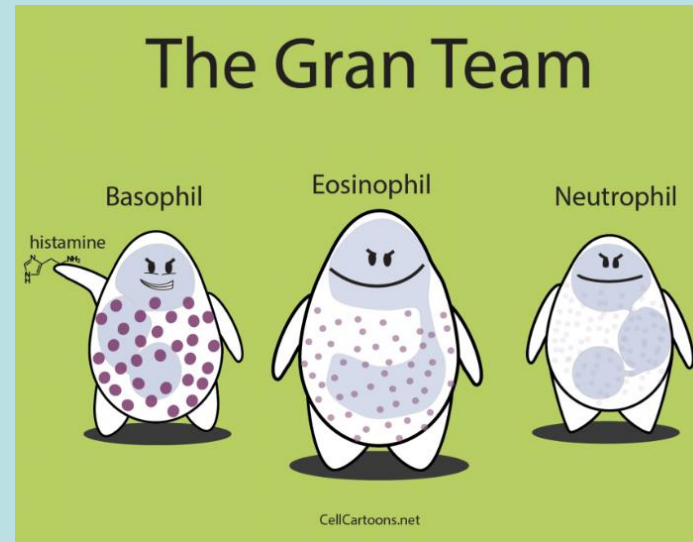
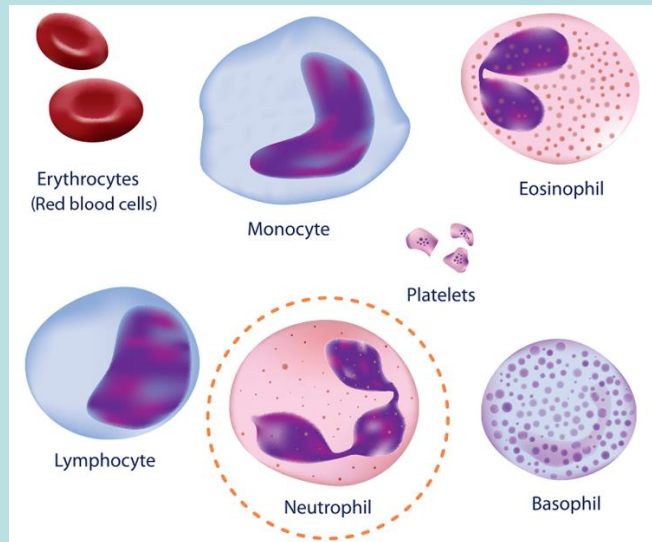


Neutropenie im Kindesalter



Claudia Blattmann

Pädiatrie 5, Päd. Hämatologie, Onkologie & Immunologie

5.10.2022

Einteilung

- **Schweregrad:**
 - **Leichte Neutropenie:** 1000 bis 1500 Neutrophile/ μ l
 - **Mittelschwere Neutropenie:** 500 bis 1000 Neutrophile/ μ l
 - **Schwere Neutropenie:** < 500 Neutrophile/ μ l
- **Ursachen:** kongenital oder erworben
- **Verlauf:** transient oder chronisch (> 3 Mo)

ACHTUNG

Die Neutrophilenanzahl ist beeinflusst durch körperliche Aktivität, Tageszeit, Infektionen, Cortison, starke Angst....

Symptome

- **Sehr variabel**, abhängig vom Schweregrad, der Dauer und der Ursache der Erkrankung:
 - Kongenitale Neutropenie: schwere, lebensbedrohliche Verläufe
 - Autoimmunneutropenie (AIN): „harmlos“, selten Haut/SH Infektionen
- **Häufige Infektionen** sind Gingivitiden, Ulzerationen der MSH, Tonsillitiden, Otitiden, Schleimhautentzündungen (insbesondere im Mund) und Hautabszesse.
- **Je niedriger die Neutrophilenzahl und je länger die Dauer der Neutropenie, desto höher das Risiko für eine Infektion**

Schwere kongenitale Neutropenie

- Selten (Inzidenz: ca. 1-2 Erkrankungen / 1 Million Einwohner)
- Vererbung häufig. Dementsprechend können in einer Familie auch mehrere Familienmitglieder betroffen sein.
- Mittlerweile > 20 Gene identifiziert, die eine angeborene Neutropenie verursachen können
- Bei > **50% der Patienten Mutationen im ELANE- und HAX-Gen** nachweisbar.
- Die Neutropenie kann isoliert oder in Verbindung mit weiteren Symptomen auftreten, z.B. Verminderung anderer Blutzellreihen oder Organfehlbildungen (z. B. Herzfehler, Skelettfehlbildungen etc), Gedeihstörung, Stoffwechselstörungen und Immunphänomenen.
- Therapie: antibiot. Prophylaxe, GCSF

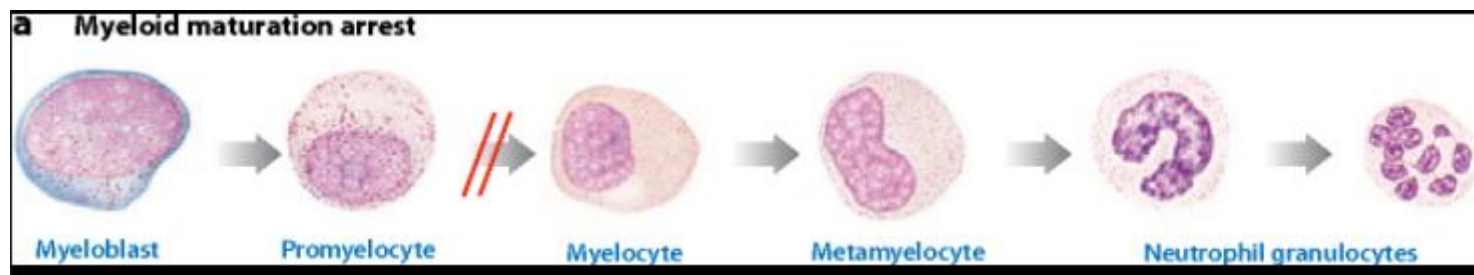
Schwere kongenitale Neutropenie

M. Kostmann



Rolf Kostmann
(1909–1982),
schwedischer Arzt

- Im Blutbild **fehlen neutrophile Granulozyten**, zusätzlich milde Anämie und Thrombozytose möglich
- Mikroskopisch (KM): **Ausreifungsstopp auf der Stufe der Promyelozyten** oder Myelozyten bei normaler Zellularität des übrigen KM
- **Genetik**: Autos. dom. Form: **ELANE**- Genmutation (Chromosom 19p13.3); autos. rez. Form: Mutation **HAX1** Gen, Chromosom 1q21
- **Schwere Infektionen möglich**. Die Häufigkeit bakterieller Infektionen steigt mit der Dauer dieser Neutropenie-Perioden an.
- Erhöhtes Leukämierisiko im Verlauf!
- **Therapie**: GCSF, frühzeitige antibiotische Therapie



Kongenitale zyklische Neutropenie

- Auftreten zyklisch, **alle 2-3 Wochen für die Dauer von ca. 1 Woche**
- Diagnosestellung durch regelmäßige Kontrollen der Neutrophilenzahl über 2 Monate festgestellt.
- **Ursache** = Mutationen im **ELANE-Gen** (kodiert für die **Neutrophilen-Elastase**), kommen auch bei ca. 40-80% der **schweren kongenitalen Neutropenien (SCN)** vor. Detektionsrate von Mutationen im *ELANE*-Gen 90-100%.
- Der genaue Pathomechanismus ist nicht bekannt.
- **Variable Symptomatik** in Abhängigkeit der Dauer und Schwere der Neutropenie u.a. (schwere) bakterielle Infektionen, Pneumonien, Abszesse, Lymphadenitis, Stomatitis, Aphthen, **Haut- und Schleimhautulzerationen** oder Fieberschübe beschrieben
- **Therapie** (optional): GCSF 1-5 µg/kg/d, fest oder nur im Zelltief

SEVERE CHRONIC

NEUTROPENIA

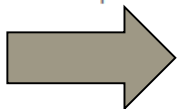
International Registry

SCNIR Europazentrale
Kinderklinik der Medizinische Hochschule Hannover
Tel.: 0511 557105
Fax: 0511 557106
E-Mail: scnir@mh-hannover.de

Über das SCNIR

Das SCNIR wurde 1994 mit dem Ziel gegründet, klinische Langzeitverläufe von Patienten mit schwerer chronischer Neutropenie zu dokumentieren und auszuwerten. Für jeden der derzeit etwa 900 im Register aufgenommenen Patienten werden jährlich Informationen zu klinischem Verlauf, Therapie und deren Nebenwirkungen sowie wesentliche Untersuchungsbefunde erfasst. Die Daten werden in regelmäßigen Abständen analysiert, ausgewertet und in wissenschaftlichen Journalen veröffentlicht, mit dem Ziel den behandelnden Ärzten neue Erkenntnisse schnell mitzuteilen. Darüber hinaus sammelt das SCNIR Blut- und Knochenmarksproben registrierter Patienten in einer eigenen Biobank, um diese für Forschungsprojekte zum Thema schwerer chronischer Neutropenie zu nutzen und zu archivieren.

Von einer Teilnahme am SCNIR profitieren Patienten, ihre Familien und ihre behandelnden Ärzte von neuesten Erkenntnissen zu schweren chronischen Neutropenien und deren Behandlungsoptionen.



Im SCNIR werden klinische Daten zu diesen seltenen Erkrankungen gesammelt und ausgewertet.



Andere Formen der kongenitalen Neutropenie

- Neutropenie assoziiert mit Stoffwechselerkrankungen (z. B. Glykogenose Typ 1b)
- Neutropenie assoziiert mit Pankreasinsuffizienz (Shwachman-Diamond Syndrom)
- Neutropenie assoziiert mit Immundefekten (z. B. Hyper-IgM Syndrom)
- Barth Syndrom
- ...

Erworbene (sek.) Neutropenie

Infektionen

- HIV
- CMV
- Parvo-B19
- EBV
- Hepatitis
- Malaria

Autoimmunerkrankungen

- Autoimmunneutropenie [4]
- Alloimmunneutropenie (konnatal)
- Systemischer Lupus erythematodes (SLE)
- Sharp-Syndrom
- Felty-Syndrom
- Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS)

Metabolische Ursachen

- Vitamin-B12-Mangel
- Folsäuremangel
- Glykogenose Typ 1b
- Morbus Gaucher
- Transcobalaminmangel
- Propionazidämie
- Carbamylphosphatsynthasedefekt
- Pearson-Syndrom
- Barth-Syndrom (3-Methyl-Glutaconazidurie Typ II)

Weitere Ursachen

- Toxine
- Medikamente
- Chemotherapie
- Bestrahlung

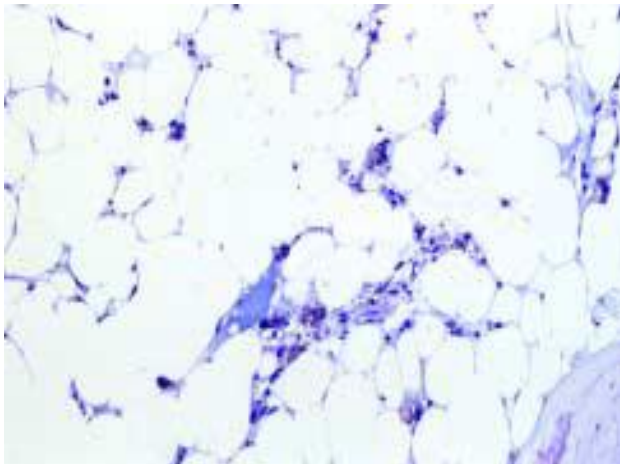
Böhler, Girschik, Horneff; Allergologie 2003

Allo-/Autoimmunneutropenie (AIN)

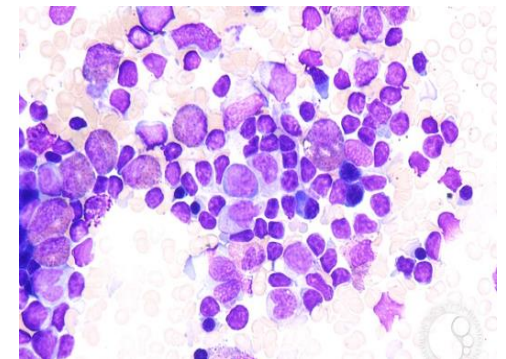
- **Häufigste Ursache für eine schwere chronische Neutropenie bei (Klein)Kindern.**
- Typisches Alter: Säuglingen und Kleinkindern im Alter 6 Monaten - 4 Jahren auf.
- Blutbild der Patienten zeigt meist eine schwere Neutropenie, aber meist blander Verlauf, häufig asymptomatisch (Zufallsbefund).
- **Diagnose:** klinisch AK-Nachweis beweisend, aber nur in 50% der Fälle möglich
- **Prognose:** ausgesprochen gut, meist spontane Remission innerhalb weniger Wo / Monate. Bei keinem der beschriebenen Patienten sind nachfolgende Immunerkrankungen aufgetreten.
- **Therapie:** i.d.R. keine, ggf. Antibiose, selten GCSF

Diagnostik

- BB, (Hand)Diff; repetitive BB!!!!
 - Anamnese!, klinischer Verlauf?
 - Ggf. Antikörperbestimmung
 - Ggf. KMP / Stanze
 - Ggf. Genetik
- } In Spezialambulanz



KM bei SAA



KM bei M. Kostman

Therapie



- Erworbene Neutropenien: Ursachenbezogen
- Kongenitale Neutropenien:
 - Bis Ende der 80er Jahre nur SZT
 - Seit Ende 1987 kann **GCSF** gentechnisch hergestellt werden (seither signifikant höhere Lebenserwartung und dtl. bessere Lebensqualität!)
 - GSCF-Dosierung individuell verschieden, mediane Dosis 12,5 µg/kg/d
 - 90% der Patienten sprechen auf GCSF an, im Verlauf Erschöpfung der Myelopoese möglich (Dosissteigerung)
 - Ziel: Neutrophilenwert > 1000/µl

GCSF-Therapie

Cave:

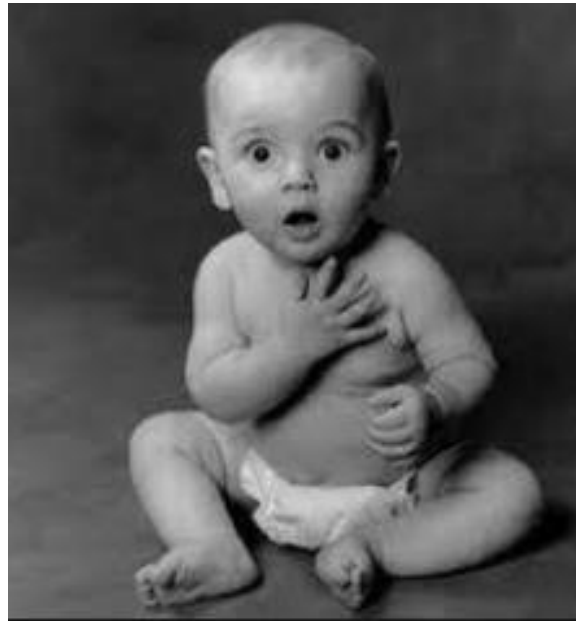
- Entwicklung von sek. MDS / Leukämie!
- Inzidenz ca. 11%
- Typ. zytogenetische Veränderungen (Monosomie 7, Trisomie 8 → jährliche KM-Kontrollen, 3-monatliche BB-Kontrollen)
- Wenn Nachweis: SZT!

Was muss ich in der Praxis beachten?



- „Ein BB ist kein BB“ – mind. 2-3 Kontrollen (bei klinisch unauffälligem gesunden Kind) empfohlen
- Klinischer Verlauf: schwer krankes Kind oder Zufallsbefund?
- Weitere Laborparameter auffällig? Verlauf?
- Alter? AIN im Säuglings- und KK-Alter sehr häufig im Zusammenhang mit Infekten oder Impfungen, meist Zufallsbefund
- Weiterführende Diagnostik & Therapie nur über hämatol. Zentrum
- Ggf. auch gerne Kontakt zu uns per mail

Aktuelle Fallbsp.



Fallbeispiel 1:

AM *5/2022

Anamnese:

- Geburt termingerecht, ohne Komplikationen. GG 3.800 g, KL 51 cm.
- 27.05.2022 Vorstellung in ext. Kinderklinik aufgrund einer retroaurikulären Schwellung links. Ferner „auffällig gerötete Nabelschnur“. Nachweis von Staphylococcus aureus (Abstrich). In der BE schwere Neutropenie. 8 Tage i.v.-AB, deutliche Befundbesserung. Bei Verdacht auf Soor Nystatin oral.
- 6/2022 Erstvorstellung bei uns, guter AZ
- 5.7.22 stationäre Aufnahme im OH bei FIN (3 Nächte, kein Erregernachweis)
- Seither guter Allgemeinzustand, kein Fieber, gutes Gedeihen.

FA: 1. Kind portugiesischer Eltern. Vater bek. Hämophilie. Ansonsten leer hinsichtlich hämatookol. Erkrankungen.

Auftragsnummer	63255856	15173594	63236142	63236176	15184190
Datum	10.08.2022	10.08.2022	28.07.2022	28.07.2022	28.07.2022
Uhrzeit	14:31	10:11	12:27	11:51	10:27
Eigenschaft		POCT			POCT
Hämatologie					
neg	Thrombozytenaggr. #	++			
10.1-12.9 g/dl	Hb		10.4		9.8 U
35 - 43 %	Hkt		31.3 -		29.1 -U
3.60-5.20 Mio/µl	Ery		3.82		3.45 U
73 - 109 fl	MCV		81.9		84.3 U
23 - 31 pg	MCH		27.2		28.4 U
28 - 32 g/dl	MCHC		33.2 +		33.7 U
210 - 520 T/µl	Thrombo.		360		431
< 28 o/oo	Reti		18		
6.00-17.00	Leuko		6.05 U		5.82 U
-	Diff auto		.		.
	Neutrophile		Entfällt		Entfällt
	Lymphozyten		Entfällt		Entfällt
	Monozyten		Entfällt		Entfällt
	Eosinophile Gran.		Entfällt		Entfällt
	Basophile Gran.		Entfällt		Entfällt
	LUC (nicht klassifiz.Z)		Entfällt		Entfällt
	10 ³ /l Lymp abs.		2.65		2.70
20 - 35	segmentk. Gran. mikr. #	1 - -		1 - -	
42 - 60 %	Lymphozyten mikr. #	47		44	
2 - 4.8 %	Monozyten mikr. #	43 ++		38 ++U	
1 - 5 %	Eosinophile mikr. #	9 +		12 +	
0 - 1 %	Basophile mikr. #			1	
0 %	Metamyelozyten #			1 +	
0 %	Myelozyten #			1 +	
0 %	atyp.Lymp. verm. reaktiv #			2 +	
neg	Hypochromasie mikr. #			+	
	Hb-Elektrophorese°				s. Beurteil. U
< 3.0 %	Hb-A2 (Hb-Elpho)°				2.0
s.u. %	Hb-F (Hb-Elpho)°				18.4 U
Klinische Chemie					
0.1 - 0.6 mg/dl	Kreatinin				0.2
135 - 145 mmol/l	Natrium				138
4.1 - 5.3 mmol/l	Kalium				6.5 ++U
2.25 - 2.75 mmol/l	Calcium				2.31
< 1.2 mg/dl	Bilirubin (ges.)				0.3
< 45 U/l	ALT (GPT)				25
Sonderuntersuchungen					
20 - 140 ng/ml	Ferritin				288 +

art

Fallbeispiel 1: AM *5/2022

- Bei anhaltender schwerer Neutropenie (und „auffälligem Verlauf“) BE Genetik und Nachweis einer ELANE Mutation!

→ Schwere kongenitale Neutropenie

Proc:

- Genetische Beratung Eltern
- Antibiotische Prophylaxe (Cotrimoxazol 2x/Wo)
- GCSF Stimulation

Fallbsp. 2: RL *2005

- Steißbeinfistel-OP im Dezember 2021 → in der präoperativen Blutentnahme Leukopenie/Neutropenie
- 3 - 4 Kontrollen → ausbleibender Remission, Überweisung zu uns

Entnahme Datum			27.01.2022
Entnahme Zeit			10:50
Analyse	Ref.Ber.	Einheit	
Hämatologie			
Hb	14.0-18.0	g/dl	15.3
Hkt	40 - 50	%	41.6
Ery	4.50-5.90	Mio/µl	4.17 -
MCV	80 - 95	fl	99.8 +
MCH	27 - 34	pg	36.7 +
MCHC	32 - 36	g/dl	36.8 +
Thrombo.	150 - 350	T/µl	134 -
Reti	5 - 20	o/oo	24 +
Leuko	4.00-10.00	T/µl	2.66 -

Entnahme Datum			27.01.2022
Entnahme Zeit			14:46
Analyse	Ref.Ber.	Einheit	
Hämatologie			
segmentk. Gran. mikr. #	50 - 70	%	26 -- (690/µl)
Lymphozyten mikr. #	20 - 45	%	65 +
Monozyten mikr. #	2 - 8	%	2
Eosinophile mikr. #	1 - 5	%	1
Basophile mikr. #	0 - 1	%	1
atyp.Lymp. verm. reaktiv #	0	%	5 +
Anisozytose mikr. #	neg		+
Ovalozyten #	neg		+

- FA: leer hinsichtlich hämatoonkologischer Erkrankungen
- EA: Geburtsgewicht 1.700 g, Körperlänge 44 cm, bis dato eher zierliches Wachstum. Ansonsten unauffällige Entwicklung.

Fallbsp. 2:

RL*2005

- BB-Kontrolle im Verlauf: konstante schwere Neutropenie, zunehmende Thrombopenie
- KMP + Stanze 7/2022: „**MDS, Typ hypozelluläre RCC, Monosomie 7**“, **GATA2-Keimbahn-Mutation („GATA2-Syndrom“)**
 - Bisher keine Transfusionspflichtigkeit

Aktuell:

- Planung allogene Stammzelltransplantation vom Fremdspender

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

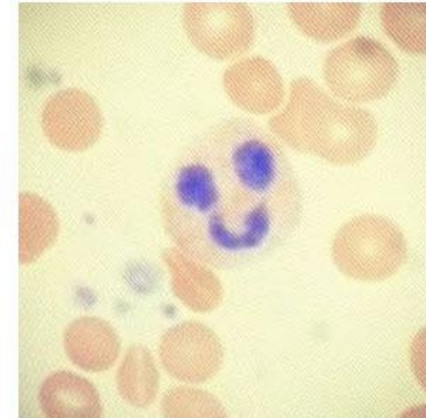
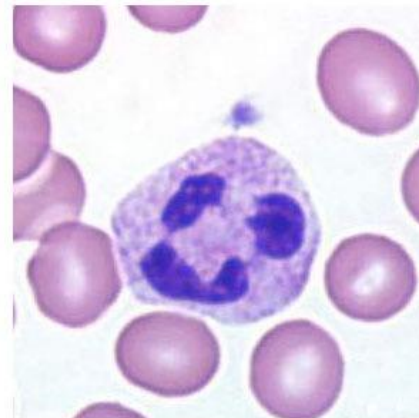
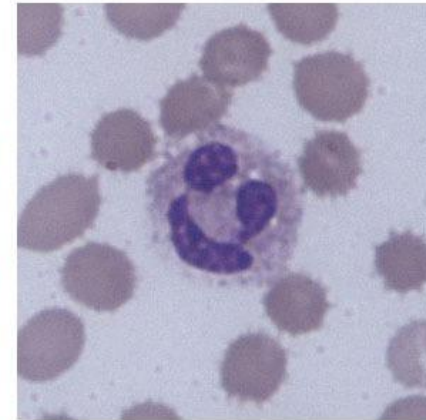
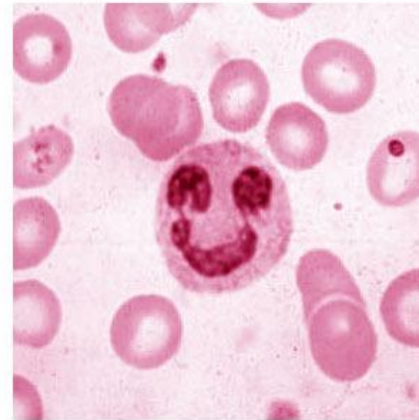
KONTAKT

Kinderonkologie.oh@klinikum-stuttgart.de
c.blattmann@klinikum-stuttgart.de

Tel. Ambulanz: 0711-27872740

Tel. Station: 0711-27872510

Tel Sekretariat: 0711-27872461



Exkurs

Medikamenteninduzierte Neutropenie

Thyreostatika	Ant
Propylthiouracil	Mak
Methimazol	Trim
Carbimazol	Chlo
Entzündungshemmer	Sulf
Nicht steroidale Antirheumatika	Pen
Sulfasalazin	Van
Gold	Cep
Penicillamin	Dap
Phenylbutazon	Ant
Antipyrin	Am
Metamizol	Chlo
Phenacetin	Qui
Psychopharmaka	Fun
Clozapin	Am
Trizyklische Antidepressiva	Fluc
Meprobamat	Ant
Kokain/ Heroin	Carb
Magen-Darm Mittel	Phen
Sulfasalazin	Etho
Histamin H2 Rezeptor Blocker	Valp
Kardiologische Medikamente	Diu
Antiarrhythmika (Flecainid, Procainamid)	Thia
Ticlopidin	Ace
ACE Hemmer (Enalapril, Captopril)	Fur
Propanolol	Spin
Digoxin	Eise
Dipyridamol	Defe
Dermatologische Medikamente	Ant
Dapson	Ritu
Isotretinoin	
Rheumatologika	
Methotrexat	

Die rot markierten Medikamente haben weltweit über scheinlich» medikamentös bedingten Agranulozytose

Fallbsp. Lara K *2004

- Agranulozytose ED 6/2021, Tonsillitis, stationär Kinderklinik Göppingen
- Anamnese:
 - Symptombeginn 22.6.21, „schlapp“
 - 27.6. Fieber / KS, massive Halsschmerzen, Schüttelfrost
 - 2020 Motorradunfall, damals nach e. A. zuletzt Einnahme von **Metamizol** (Einzelgaben, wenige Tage)

→ 29.6.2021 Verlegung ins OH

Aufnahmelabor

Klinikum Stuttgart

Zentralinstitut für klinische Chemie
und Laboratoriumsmedizin
Ärztlicher Leiter: Priv.-Doz. Dr. Shneh Sethi

Routinebefund

Lara Koch
31.03.2004, W
OF Station MC31

Kriegsbergstr. 62 Telefon: 0711 / 278-34801
70174 Stuttgart Telefax: 0711 / 278-34809

Auftragsnummer			62572617	
Entnahme Datum			29.06.2021	
Entnahme Zeit			19:02	
Analyse	Ref.Ber.	Einheit		
Hämatologie				
Hämoglobin	12 - 16	g/dl	12.0	
Hämatokrit	35 - 45	Vol%	34.6	-
Erythrozyten	4.10 - 5.10	Mio/µl	4.12	
MCV	80 - 95	fl	84.1	
MCH	27 - 34	pg	29.1	
MCHC	32 - 36	g/dl	34.6	
Thrombozyten	150 - 350	Tsd/µl	107	-
Leukozyten	4.00 - 10.00	Tsd/µl	0.65	--
Bemerkung BB			!sKomm	
Neutrophile %	43 - 75	%	1.4	--
Lymphozyten %	20 - 45	%	85.1	++
Monozyten %	2 - 8	%	1.9	-
Eosinophile %	1 - 5	%	0.3	
Basophile %	0 - 1	%	0.5	
LUC% (Large Unst. C)	< 4.8	%	10.7	++
Neutrophile absolut	1.9 - 8.0	Tsd/µl	0.01	--
Lymphozyten absolut	1.2 - 5.0	Tsd/µl	0.56	-

Fallbsp. Lara K *2004

- Untersuchung: bei Aufnahme + in Folge typische Symptome einer EBV-Infektion
- Weitere Diagnostik:
 - KMP 1.7.21: hypozelluläres KM. Keine Blasten, keine Hinweis auf MDS oder SAA.
Befund gut vereinbar mit akuter EBV Infektion (Klinikum Stuttgart / Univ.klinikum Freiburg)
 - EBV Serologie vom 1.7.21: VCA-IGG 492 (N < 20) U/ml, EBNA-1-AK > 600 (N: < 20) U/ml
 - EBV PCR vom 6.7.21: neg.
- **Therapie:** AB (Piperacillin/Tazobac), GCSF für 3d, Metamizol
- **Verlauf:** spontan steigende BB-Werte

Entlasslabor

Zentralinstitut für klinische Chemie
und Laboratoriumsmedizin
Ärztlicher Leiter: Priv.-Doz. Dr. Shneh Sethi

Lara Koch
31.03.2004, W
OF Station MC31

Kriegsbergstr. 62 Telefon: 0711 / 278-34801
70174 Stuttgart Telefax: 0711 / 278-34809

Auftragsnummer			15164187
Entnahme Datum			09.07.2021
Entnahme Zeit			08:19
Analyse	Ref.Ber.	Einheit	
Hämatologie			
Hb	12.0-16.0	g/dl	10.8 -
Hkt	35 - 45	%	31.6 -
Ery	4.10-5.10	Mio/µl	3.83 -
MCV	80 - 95	fl	82.5
MCH	27 - 34	pg	28.2
MCHC	32 - 36	g/dl	34.2
Thrombo.	150 - 350	T/µl	436 +
Leuko	4.00-10.00	T/µl	13.21 +
Diff auto		-	-
Neutro.	43 - 75	%	70.1
Lymphoz.	20 - 45	%	21.7
Monozyt.	2.0 - 8.0	%	8.0
Eosino.	1 - 5	%	0.1
Basoph.	0 - 1	%	0.1
Neutr abs.		10 ³ /µl	9.27
Lymp abs.		10 ³ /µl	2.86

Agranulocytosis attributed to metamizole: An analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985-2017

Falk Hoffmann¹ | Carsten Bantel² | Kathrin Jobski¹

- 1448 reports from 31 different countries were included (Germany 42.0%; Spain 29.6%; Switzerland 13.1%; other countries 15.3%).
- **Mean age of patients 53.6 years** (63.4% females)
- Overall, median **time between starting metamizole and developing an agranulocytosis was 13 days** with 34.7% of cases occurring up to 7 days
- About **16% of cases ended fatally**. Patients with fatal outcomes were **older** and more often had also received **methotrexate** compared to those with non-fatal outcomes.
- Methotrexate was associated with an increased risk of fatal outcomes.

Conclusion:

Metamizole-associated agranulocytosis is still a life-threatening condition, especially in the elderly and those also receiving methotrexate.

Paediatric Agranulocytosis Associated with Metamizole Treatment

Ömer Kılıç¹, Merve İşeri Nepesov², Hasan Bora Ulukapı³, Zeynep Canan Özdemir⁴, Özcan Bör⁴, Ener Çağrı Dinleyici³

Abstract

Purpose: Metamizole, which has antipyretic and pain-relieving properties, is generally used to treat fever in children who do not respond to paracetamol treatment. The most remarkable side effect of metamizole is that it causes myelotoxicity independently of dose. In this study, we aimed to present the clinical features of paediatric patients who developed agranulocytosis after the use of metamizole and draw attention to this side effect.

Methods: The patients who were admitted to Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Hospital, Pediatric Infectious Diseases and Pediatric Hematology Service, between January 1, 2015, and December 31, 2018, with a diagnosis of secondary agranulocytosis to metamizole use were examined retrospectively.

Results: In all, 12 patients were included in the study; oral metamizole was used in these patients for fever reduction. The mean absolute neutrophil count was $225/\text{mm}^3 \pm 226$ ($0\text{-}600/\text{mm}^3$) at admission, and the neutrophil value of 11 patients was $< 500/\text{mm}^3$. The mean length of hospitalisation of the patients was 9.92 ± 8 (3-28) days. Eight patients received intravenous antibiotic therapy and four patients received at least one of the following treatments: intravenous immunoglobulin, granulocyte colony-stimulating factor and methylprednisolone. Bone marrow aspiration examination showed neutrophil/band maturation delaying in the myeloid series with normocellular bone marrow in three patients. Hypocellularity in the bone marrow and decrease in myeloid precursors were observed in three patients. There were no fatal cases.

Conclusion: The development of agranulocytosis after the use of metamizole causes long-term hospitalisation and may require the use of medications in treatment management. Considering the availability of alternative options to treat fever and pain, and given the side-effect profile of metamizole, it should not be the preferred, first-line antipyretic treatment in children.

Warum wird Metamizol dennoch weiterhin in der Päd. / päd. Onkologie eingesetzt?

- Gutes Schmerzmittel
- Antiphlogistische Wirkung
- Alternativen? PCM, Opiate,
- Agranulozytose bei Kindern sehr selten
- Päd. Onkologie: „Awareness“ für Granulopenien (Supportiva), Effekt der Chemotherapie überwiegt bei KM-Suppression; keine irreversiblen Granulopenien am Ende der Therapie

Fragen?



Novalgininduzierte Neutropenie

- Metamizol-Einführung in Deutschland 1922, bis 1987 in Deutschland rezeptfrei erhältlich, 2018 zweithäufigst verschriebene Substanz in Deutschland
- Risikoeinschätzung und Bewertung variieren:
 - In angloamerikanischen Ländern (England, Kanada, USA) und im skandinavischen Raum (Finnland, Dänemark, Schweden) gar nicht auf dem Markt ist, in Spanien, Russland, Brasilien, Mexiko und Israel frei verkäuflich.

Fachinfo:

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Leukopenie.

Sehr selten: Agranulozytose, einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang, Thrombozytopenie.

Nicht bekannt: Aplastische Anämie, Panzytopenie, einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang.

Bereits bei Auftreten einer Neutropenie (< 1.500 Neutrophile/ μl) muss die Behandlung sofort abgebrochen und das komplette Blutbild überwacht werden, bis es sich normalisiert.

Agranulocytosis attributed to metamizole: An analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985-2017

Falk Hoffmann¹ | Carsten Bantel² | Kathrin Jobski¹

- **1448 reports** from 31 different countries (Germany 42.0%; Spain 29.6%; Switzerland 13.1%; other countries 15.3%).
- Mean age of patients **53.6 years** (63.4% females)
- Overall, median time between starting metamizole and developing an agranulocytosis was 13 days with 34.7% of cases occurring up to 7 days
- About **16% of cases ended fatally. Patients with fatal outcomes were older and more often had also received methotrexate** compared to those with non-fatal outcomes.
- Methotrexate was associated with an increased risk of fatal outcomes.

Conclusion:

Metamizole-associated agranulocytosis is still a life-threatening condition, especially in the elderly and those also receiving methotrexate.