

Non-opioid analgesics in perioperative pain therapy

A. Brack

► **Zitierweise:** Brack A: Nichtopioid-Analgetika in der perioperativen Schmerztherapie. Anästh Intensivmed 2019;60:65–75. DOI: 10.19224/ai2019.065

Zertifizierte Fortbildung

CME online

BDA- und DGAI-Mitglieder müssen sich mit ihren Zugangsdaten aus dem geschlossenen Bereich der BDA- und DGAI-Webseite unter der Domain www.cme-anästhesiologie.de anmelden, um auf das Kursangebot zugreifen zu können.

Zusammenfassung

Dargestellt werden der klinische Einsatz und die analgetische Wirksamkeit gebräuchlicher Nichtopioid-Analgetika wie NSAID, Cox-2-Inhibitoren, Paracetamol und Metamizol. Typische durch Nichtopioid-Analgetika ausgelöste unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Agranulozytose, Herzinfarkt, Magen-Darm-Ulzera, akutes Nierenversagen, Anaphylaxie und Blutungsrisiko werden hinsichtlich ihrer Häufigkeit und Relevanz besprochen. Gleichzeitig wird geklärt, ob diese Komplikationen auch bei einer perioperativen Schmerztherapie von Relevanz sind oder ob es sich primär um Risiken einer Dauertherapie handelt und eine Bedeutung für die postoperative Schmerztherapie nur extrapoliert wird. Zum Abschluss werden Empfehlungen erarbeitet, bei welchen Komorbiditäten einzelne Nichtopioid-Analgetika vermieden bzw. bevorzugt eingesetzt werden sollen.

Summary

This review summarises the clinical uses and analgesic efficacy of current non-opioid analgesics such as NSAIDs, coxibs, acetaminophen and dipyrone. Typical side effects such as agranulocytosis, myocardial infarction, gastrointestinal ulceration, acute renal failure, anaphylaxis and the risk of bleeding are discussed. The article focusses on the incidence and clinical relevance of these side effects and their relationship to evidence linking the side effects to the use of non-opioid analgesic drugs.

Schlüsselwörter

Nichtopioid-Analgetika – NSAID – Coxibe – Paracetamol – Metamizol – Postoperative Schmerztherapie

Keywords

Non-opioid Analgesics – NSAID – Coxibs – Acetaminophen – Dipyrone – Postoperative Analgesia

Nichtopioid-Analgetika in der perioperativen Schmerztherapie

Finally, strategies for the rational use of individual analgesics in various clinical settings are discussed.

Nichtopioid-Analgetika in der klinischen Praxis

Derzeit wird der Einsatz von Nichtopioid-Analgetika für alle operativen Patienten empfohlen, sofern keine Kontraindikationen bestehen. Diese Empfehlung gilt sowohl nach der Leitlinie der American Society of Anesthesiology [1] als auch nach der deutschen AWMF S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ [2].

Zu den Nichtopioid-Analgetika zählen NSAID (z.B. Ibuprofen und Diclofenac), Cox-2-Inhibitoren (Parecoxib, Celecoxib und Etoricoxib), Paracetamol und Metamizol. Nichtopioid-Analgetika wirken sowohl am Ort der Schmerzentstehung (z.B. im Operationsgebiet) als auch im zentralen Nervensystem, wo vor allem spinale Wirkungen gezeigt wurden [3]. NSAID und Cox-2-Inhibitoren hemmen die Cyclooxygenase und reduzieren hierdurch die Bildung von Prostaglandinen (z.B. PGE2), die nozizeptive Neurone sensibilisieren. Auch Paracetamol [4,5] und Metamizol [6] sind Inhibitoren der Cyclooxygenase. Allerdings sind analgetische Wirkungen auch über zahlreiche andere Mechanismen (u.a. Inhibition von Calciumkanälen [7] und Aktivierung von Cannabinoidrezeptoren [8] für Paracetamol oder Inhibition von TRPA1 Kanälen für Metamizol [9]) beschrieben worden.

Die Mehrzahl der Metaanalysen zeigt, dass die analgetische Potenz verschiedener Nichtiopiode bei äquipotenter Dosierung vergleichbar ist.

Als Maßzahl des Vergleiches wird die **NNT (number needed to treat)** verwendet [10,11]. Es wird die Anzahl der Patienten kalkuliert, die behandelt werden muss, damit einer eine 50%ige Schmerzreduktion erfährt. Die NNT-Werte liegen für alle Nichtiopioid-Analgetika mit Ausnahme des Paracetamols bei 1,5–3,0. Lediglich Paracetamol ist weniger wirksam (NNT 3,5–5) als die anderen Nichtiopiode, wobei dieser Unterschied in den meisten Studien nicht statistisch signifikant oder die Qualität der eingeschlossenen Studien zu gering war. Die eingeschränkte Wirksamkeit von Paracetamol gilt für alle Darreichungsformen gleichermaßen – also auch für die intravenöse Gabe.

Grundsätzlich sind also alle Nichtiopioid-Analgetika für die perioperative Schmerztherapie geeignet. Für die Indikation „**Postoperative Schmerztherapie**“ besteht laut Fachinformation nur eine Zulassung für Metamizol, den Cox-2-Inhibitor Parecoxib und das intravenös injizierbare Paracetamol. Für den Cox-2-Inhibitor Etoricoxib gilt die Zulassung nur für die Behandlung von Schmerzen nach Zahnoperationen.

Bisherige Metaanalysen haben lediglich die **Kombinationstherapie** von Paracetamol und NSAID ausreichend untersucht.

- Bei chirurgischen Patienten ist der Zusatznutzen einer Kombinationstherapie belegt, wenn zuerst Paracetamol verabreicht und anschließend ein NSAID gegeben wurde [12].
- Bei kieferchirurgischen Eingriffen (Extraktion von Weisheitszähnen) ist ein additiver Effekt auch dann belegt, wenn als erstes ein NSAID verabreicht und dann Paracetamol gegeben wurde [13]. Allerdings war auch hier das NSAID analgetisch wirksamer als Paracetamol – der Zusatznutzen einer Gabe von Paracetamol also verhältnismäßig geringer.

- Die Kombination von Metamizol oder Cox-2-Inhibitoren mit Paracetamol ist vermutlich ebenfalls additiv, aber nicht hinreichend untersucht.
- Eine Kombinationstherapie von NSAID und Cox-2-Inhibitoren ist aus pharmakologischen Erwägungen nicht sinnvoll.
- Inwiefern die Kombination von NSAID bzw. Cox-2-Inhibitoren mit Metamizol wirksam ist, lässt sich wegen der unzureichenden Datenlage nicht beurteilen.

Alle Nichtiopiode senken bei mittelgroßen und großen Operationen signifikant den Opioidbedarf, führen zu einer Verminderung opioidinduzierter Nebenwirkungen (vor allem von postoperativer Übelkeit und Erbrechen) und verbessern die Analgesiequalität [14–17]. Neben diesen bekannten Vorteilen legt eine neue prospektiv-randomisierte Studie nahe, dass durch eine perioperative Nichtiopioid-Analgesie mit Parecoxib die Inzidenz des postoperativen Deliriums bei älteren Patienten (>60 Jahre) zur Totalendoprothese (Knie oder Hüfte) signifikant gesenkt wird (6,2% mit Parecoxib und 11,0% bei Placebogabe) [18]. Übereinstimmend fordern die deutschen AWMF-Leitlinien und die Leitlinien der American Society of Anesthesiologists den Einsatz eines Nichtiopioids in Kombination mit einem Opioid bei mittel- und großen Operationen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen.

Leitlinienkonform sollten alle perioperativen Patienten ein Nichtiopioid-Analgetikum zur Schmerztherapie erhalten, sofern keine Kontraindikationen bestehen. Der Nutzen einer Kombinationstherapie aus Opioiden und Nichtiopioiden für mittelgroße bis große Operationen ist sinnvoll, empfehlenswert und gut belegt. Eine Kombinationstherapie verschiedener Nichtiopioid-Analgetika ist hingegen bisher nur für die Kombination von Paracetamol und danach verabreichtem NSAID wissenschaftlich belegt. Ob andere Kombinationen ebenfalls sinnvoll sind, ist weiterhin unklar.

Das kardiovaskuläre System – KHK, Herzinsuffizienz und Hypotension

Koronare Herzkrankheit

Das Auftreten eines perioperativen Myokardinfarktes führt zu einer signifikant erhöhten Letalität. Bei gefäßchirurgischen Patienten steigt die Letalität von 3,1% auf 20,3% [19]. In einem gemischten chirurgischen Patientengut lag in einer prospektiven Studie an fast 10.000 Patienten (POISE-Trial) die Inzidenz eines perioperativen Myokardinfarktes bei 5,7% [20] und wies eine Letalität von 10% unter Studienbedingungen auf (1,8% ohne Myokardinfarkt). Erschwerend kommt hinzu, dass die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit einem perioperativen Myokardinfarkt einen Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) hat und über die Hälfte der Patienten über keine typischen oder atypischen pectanginösen Beschwerden klagt, so dass die Diagnosestellung deutlich erschwert ist.

Der Einsatz von Parecoxib und Valdecoxib bei koronarchirurgischen Patienten führte in einer prospektiv-randomisierten, doppelblinden Studie an über 1.600 Patienten zu einem signifikanten Anstieg der kardiovaskulären Morbidität (2,0% vs. 0,5%) [21]. Eine von derselben Arbeitsgruppe mit gleichem Design durchgeführte Studie an 1.000 Patienten eines gemischten chirurgischen Patientenkollektivs zeigte hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen [22]. Auch in einer Metaanalyse ließ sich kein Einfluss der Gabe Cox-2-Inhibitoren auf das kardiovaskuläre Risiko nachweisen [23]. In der Metaanalyse waren allerdings zu weit überwiegenden Teilen Patienten mit gar keinen oder nur einem einzigen kardiovaskulären Risikoparameter vertreten – ein Patientengut mit sehr niedrigem Risiko. Ob also Nichtiopioid-Analgetika für nicht-kardiochirurgische Patienten ein Risiko für thromboembolische Ereignisse wie Myokardinfarkte darstellen, ist nicht hinreichend untersucht. Studien an über 120.000 Patienten unter Dauertherapie belegten dagegen ein erhöhtes

kardiovaskuläres Risiko sowohl für Cox-2-Inhibitoren als auch für NSAID (mit der Ausnahme des in Deutschland nicht gebräuchlichen Naproxens [24]).

In-vitro-Studien zeigen, dass die Gabe von Metamizol die thrombozytenhemmende Wirkung von niedrigdosierter Acetylsalicylsäure (ASS) beeinträchtigt: So wird sowohl die Thromboxanbildung als auch die Plättchenaggregation massiv beeinträchtigt [25]. Diese in-vitro-Daten werden durch eine kleine Observationsstudie an Patienten unterstützt, in der das Morbiditäts- und Letalitätsrisiko (Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) in KHK-Patienten unter ASS-Therapie untersucht wurde: Hier kam es bei Patienten, die gleichzeitig Metamizol einnahmen, zu einer signifikanten Zunahme des Mortalitäts- und Morbiditätsrisikos (45% vs. 22%) [26]. Hingegen konnte in einer prospektiv-randomisierten Studie bei Koronarpatienten nach einer aortokoronaren Bypass-Operation keine Beeinträchtigung der ASS-Wirkung festgestellt werden [27]. Die derzeitigen Ergebnisse

müssen in weiteren prospektiv-randomisierten Studien überprüft werden, ohne dass zum jetzigen Zeitpunkt weitergehende Empfehlungen abgeleitet werden sollten. Dies ist vor allem deshalb wichtig, da die größte prospektiv-randomisierte Studie zum Einsatz von ASS in der perioperativen Phase keine Vorteile (gleiches Morbiditäts- und Letalitätsrisiko) nachweisen konnte, also entgegen aller Erwartungen keine geringere Auftretenswahrscheinlichkeit von Myokardinfarkten ergeben hat [28]. Hingegen kam es bei Fortführung einer ASS-Therapie zu einem signifikant erhöhten Blutungsrisiko. Diese Daten legen nahe, dass die Sinnhaftigkeit einer perioperativen ASS-Therapie ausgesprochen umstritten ist und somit das Risiko einer zusätzlichen Schmerztherapie mit Metamizol wahrscheinlich sehr gering oder nicht existent ist. Diese Aussage bezieht sich jedoch nicht auf Patienten mit koronaren Stents, die in der vorher genannten Studie ausgeschlossen wurden.

Der perioperative Myokardinfarkt hat ein hohes perioperatives Letalitätsrisiko. Cox-2-Inhibitoren sind bei Patienten zur aortokoronaren Bypassoperation absolut kontraindiziert. Für nicht-kardiochirurgische Patienten ist die Datenlage nicht ausreichend. Laut Fachinformation ist der Einsatz sowohl von Cox-2-Inhibitoren als auch von NSAID bei Patienten mit gesicherter koronarer Herzkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder zerebrovaskulärer Erkrankung kontraindiziert.

Herzinsuffizienz

BNP (B-type natriuretic peptide) und NT-pro-BNP (N-terminales pro BNP) sind Marker der myokardialen Insuffizienz. Postoperative Anstiege dieser Marker korrelierten mit einem erhöhten Letalitätsrisiko, mit der Wahrscheinlichkeit eines Myokardinfarktes und eines akuten Herzversagens. NT-pro-BNP-Werte von 0–300, 300–900 und >900 pg/ml

führten bei 1,8%, 8,7% bzw. 27% der Patienten zum Auftreten eines Myokardinfarktes oder zum Versterben [29].

Eine Dauertherapie mit NSAID oder mit Cox-2-Inhibitoren verdoppelte das Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz. Hierbei war das Risiko für NSAID und Cox-2-Inhibitoren vergleichbar hoch [24,30]. Unklar ist jedoch, inwieweit diese Beobachtungen bei einer Dauertherapie relevant für den perioperativen Einsatz sind.

- In einer prospektiv-randomisierten und placebokontrollierten Multicenterstudie an 1.000 Patienten, die sich mittelgroßen bis großen Operationen unterzogen, wurden keine Fälle einer akuten Herzinsuffizienz bei der Gabe von Parecoxib berichtet.
- Ebenso traten in einer Studie von insgesamt 900 Patienten, die ab dem ersten postoperativen Tag nach Hüftendoprothetik mit 2x200 mg Ibuprofen für 2 Wochen zur Verhinderung von ektopen Ossifikationen behandelt wurden, keine schweren Nebenwirkungen auf [31].
- Allerdings wurden in beiden Studien keine Herzinsuffizienzmarker routinemäßig bestimmt (z. B. NT-pro-BNP). Hinsichtlich der Anzahl beobachteter Todesfälle traten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede auf.

Obwohl das Auftreten auch einer geringgradigen Herzinsuffizienz eine erhebliche prognostische Relevanz hat und ein erhöhtes Risiko durch Gabe von Cox-2-Inhibitoren oder NSAID aus pathophysiologischer Sicht plausibel wäre, liegen bisher keine eindeutigen Daten für ein erhöhtes perioperatives Risiko vor. Allerdings ist laut Fachinformation eine Herzinsuffizienz der Grade NYHA II bis IV eine Kontraindikation für den Einsatz von NSAID und Cox-2-Inhibitoren. Dieser Hinweis wird in der klinischen Praxis zu wenig beachtet.

Hypotension

Zwei retrospektive Datenbankanalysen an großen Patientenzahlen belegen eindrucksvoll, dass intraoperative Hypo-

tensionen das perioperative Letalitätsrisiko signifikant steigern [32,33]. Das Risiko steigt beispielsweise bei einem systolischen Druck von <70 mm Hg über 5 min (Odds Ratio, 2,9; 95%-Konfidenzintervall 1,7–4,9) signifikant an.

Schwere Hypotensionen können unter anderem im Rahmen einer Anaphylaxie auftreten und sind dann immunologisch vermittelt. Im Gegensatz zu diesem definierten Krankheitsbild treten Hypotensionen auch ohne allergische Reaktionen auf, wobei die Mechanismen unklar sind (Fachinformation Metamizol). Man geht davon aus, dass hier vermutlich eine Dosisabhängigkeit sowie eine direkte Beziehung zur Geschwindigkeit der Injektion bestehen. Nicht nur die Fachinformation von Metamizol, sondern auch die von Parecoxib weisen auf eine erhöhte Rate von Hypotensionen bei der Applikation hin. Die Häufigkeit von intraoperativ auftretenden Hypotensionen, die durch Metamizol ausgelöst werden, ist weiterhin unklar und die Datenlage vollkommen unzureichend. Wenige, sehr kleine Studien weisen auf eine teilweise deutlich erhöhte Rate an Hypotensionen hin (5 von 20 vs. 0 von 20 Patienten) [34], während andere Studien überhaupt kein Hypotensionsrisiko zeigen [35]. Trotz des oben dargestellten Risikos von intraoperativen Hypotensionen ist ein direkter Zusammenhang von Nichtopiod-Analgetika induzierter Hypotension und einer erhöhten Morbidität oder Letalität für kein Nichtopiod belegt.

Laut Fachinformation von Metamizol sind die hypotensiven Reaktionen möglicherweise dosisabhängig, so dass die „Indikation für parenterale Einzeldosen von mehr als 1 g Metamizol streng gestellt werden müssen“. Die empfohlene Einzeldosis liegt bei 1 g, „kann aber bei Bedarf auf 2,5 g erhöht werden“. Eine höhere Dosierung sollte also nachvollziehbar begründet werden. Ein direkter Zusammenhang zwischen einer schweren, protrahierten und in zeitlichem Zusammenhang mit der Gabe eines Nichtopiod-Analgetikums ausgelösten Hypotension und einer erhöhten

perioperativen Mortalität ist nicht belegt, aber auf Grund der klinischen Datenlage plausibel. Intraoperativ auftretende Hypotensionen sollten also schnell und effektiv therapiert werden.

Das pulmonale System – Asthma und COPD

Bei ca. 10% aller erwachsenen Asthmatiker löst die Gabe von ASS Asthmaattacken aus (Kinder mit Asthma sind selten betroffen). Mit deutlich geringerer Wahrscheinlichkeit können auch NSAID Anfälle mit Symptomen wie Rhinorrhö und Lakrimation, aber auch schwere Asthmaanfälle auslösen [36]. Bei Patienten mit ASS-induziertem Asthma reagieren nahezu alle Patienten auf nicht selektive NSAID, während nur 7% der Patienten mit Paracetamol eine Kreuzreakтивität aufweisen [37]. Die durch Paracetamol ausgelösten Asthmaanfälle sind von gleichem Schweregrad (im Sinne einer vergleichbaren Reduktion der forcierten Ein-Sekunden-Kapazität), jedoch signifikant kürzer.

NSAID und Metamizol sind bei ASS-induziertem Asthma kontraindiziert. Ein sehr geringes Risiko hat auch die Gabe von Paracetamol und Cox-2-Inhibitoren [38].

Das gastrointestinale System – Ulzera und Nahtinsuffizienzen

Ulzera und Ulkuskomplikationen

Ulkuskomplikationen wie Blutungen und Perforationen erhöhen die perioperative Morbidität und Letalität erheblich.

- Die notfallmäßige Operation mittels Laparoskopie bzw. Laparotomie hatte in einer großen Kohortenstudie von über 2.000 Patienten eine mediane 30-Tage-Letalität von 36% [39]. Entscheidend ist hierbei die Zeitdauer zwischen der Diagnose und der Operation: Liegt diese bei einer Stunde, beträgt die Letalität 4,3%,

bei 24 Stunden hingegen 80%. Allerdings waren in dieser Studie ausschließlich Patienten vertreten, die außerhalb des Krankenhauses eine Perforation erlitten hatten.

- Eine retrospektive Datenbankanalyse im Rahmen eines großen Qualitätsmanagementprojektes der amerikanischen Chirurgen zeigte eine 30-Tage-Letalität von 18,6% bei ulkusbedingten Blutungen und 12,6% bei Perforationen, die jeweils chirurgisch versorgt werden mussten [40].
- Große Datenbankanalysen endoskopisch versorger Patienten zeigten niedrigere 30-Tage Letalitäten für Blutungen (2–3%), aber vergleichbare Letalitäten für Perforationen (10–15%) [41].
- Die Inzidenz von Ulkuskomplikationen liegt in einem gemischten chirurgischen Patientengut von über 10.000 Patienten mit 0,1% niedrig [42]. In der Untersuchung wurde der Einsatz der NSAID Diclofenac, Ketorolac und Ketoprofen verglichen. Zwischen den Substanzen gab es keine Unterschiede in der Inzidenz der Ulkuskomplikationen. Eine Placebokontrolle war in der Untersuchung nicht enthalten.
- In zwei prospektiv randomisierten, placebokontrollierten Studien an kardiochirurgischen Patienten [21] bzw. einem gemischten chirurgischen Patientengut [22] zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gabe von Placebo und Cox-2-Inhibitor. Bei kardiochirurgischen Patienten traten bei 4 von 1.088 Patienten Ulkuskomplikationen auf, in der Placebogruppe allerdings bei keinem von 548 Patienten.
- In der Dauertherapie mit NSAID oder Cox-2-Inhibitoren traten nach einer Metaanalyse von 120.000 Patienten Ulkuskomplikationen wie Perforationen und Blutungen mit gleicher Frequenz in beiden Gruppen auf [24].

Ulkuskomplikationen führen zu einer beträchtlichen Letalität. Ihre Inzidenz ist mit 0,1% im postoperativen Patientengut niedrig. Ob die

Inzidenz durch die Gabe von Nichtopioid-Analgetika beeinflusst wird, ist nicht hinreichend untersucht. Wichtig erscheint, dass die letzte AWMF-Leitlinie von 2009, die derzeit formal nicht mehr gültig ist und sich in Überarbeitung befindet, auch ohne hinreichende Datenlage bei einer Therapie mit NSAID die gleichzeitige Gabe von Protonenpumpenblockern empfohlen hat.

Nahtinsuffizienzen bei kolorektalen Operationen

Nahtinsuffizienzen bei kolorektalen Operationen treten sowohl bei offenen als auch bei laparoskopischen Operationen mit einer Inzidenz von ca. 5–10% verhältnismäßig häufig auf. Die Gefahr einer sekundären Peritonitis bis hin zu einer Sepsis mit Multiorganversagen ist hoch. Die Wahrscheinlichkeit einer Nahtinsuffizienz ist umso höher, je weiter distal (also rektumnah) die Anastomose erfolgt. Bei Patienten mit onkologischen Operationen [43] erhöht eine Nahtinsuffizienz die Mortalität signifikant (15,2% vs. 1,9%).

- In einer retrospektiven Datenbankanalyse von 800 Patienten [44] zeigte sich eine signifikant erhöhte Rate an Nahtinsuffizienzen bei kolorektalen Operationen, bei denen NSAID zur Schmerztherapie gegeben wurden (13,2% vs. 7,6%). In dieser Studie wurde darüber hinaus eine Zeitabhängigkeit beobachtet: Während bei einer Therapiedauer von 1–2 Tagen keine Änderungen beobachtet wurden, traten bei einer Therapiedauer von 3–5 Tagen signifikant mehr Insuffizienzen auf. In einer weiteren Studie an über 2.700 Patienten traten nach einer multiplen Regressionsanalyse ebenfalls signifikant mehr Nahtinsuffizienzen auf (Odds Ratio 7,2). Dieser Effekt war nur bei Diclofenac, nicht aber bei Ibuprofen nachweisbar [45]. In beiden Studien zeigte sich kein Einfluss auf die Letalität.
- In der bisher größten Datenbankanalyse an über 13.000 Patienten [46] ließ sich jedoch nach einer Risikoadjustierung keine erhöhte Rate

an Anastomoseninsuffizienzen bei elektiven Operationen nachweisen (4,8% vs. 4,2%). Allerdings wurde eine signifikant erhöhte Rate an Nahtinsuffizienzen bei Notfalloperationen beobachtet (12,3% vs. 8,3%).

- Eine sehr große Beobachtungsstudie an fast 400.000 Patienten zeigte, dass die perioperative Einnahme von Ketorolac, einem in den USA, aber nicht in Deutschland zugelassenem NSAID, zu einer signifikanten Zunahme von Klinikwiederaufnahmen infolge von Anastomoseninsuffizienzen führte [47].

Die bisherigen Daten sind uneinheitlich und stammen aus retrospektiven Datenbankanalysen. Das Risiko lässt sich derzeit nicht sicher beurteilen und eine belastbare Empfehlung ist kaum möglich. Bei fehlenden Kontraindikationen sollten besser andere Nichtopioid-Analgetika als Diclofenac (Metamizol, Cox-2-Inhibitoren oder Paracetamol) eingesetzt werden. Jedoch bleibt festzuhalten, dass die Gabe von unselektiven NSAID bei elektiven kolorektalen Operationen in mehreren Studien mit einer erhöhten Inzidenz von Anastomoseninsuffizienzen assoziiert war.

Das renale System – Niereninsuffizienz und Nierenversagen

Die Wahrscheinlichkeit für eine postoperativ neu auftretende akute Nierenfunktion (Definition des National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) des American College of Surgeons, Kreatinin-Wert >2 mg/dl) lag in einem gemischten chirurgischen Patientengut bei 1%. Die Inzidenz variierte erheblich in Abhängigkeit vom operativen Eingriff (Appendektomie 0,2%, explorative Laparotomie 3,5%) [48]. Das Vorliegen einer akuten Niereninsuffizienz (AKI) erhöhte die 30-Tage-Letalität um das 8-Fache (risikoadjustiert um das 3,5-Fache). Die wesentlich strengeren RIFLE-Kriterien (AKIN-Kategorien „Risk“: Kreatininanstieg um 50%, „Injury“: Anstieg um 100%, „Failure“: Verdrei-

fachung des Kreatininwertes) erhöhten die perioperative Letalität um das 2-Fache („Risk“), 3,5-Fache („Injury“) bzw. 5-Fache („Failure“) [49]. In einem direkten Vergleich erfüllten 3% der Patienten die NSQIP-Kriterien, hingegen 37% die RIFLE-Kriterien. Akute Nierendysfunktionen, selbst geringgradiger Natur, sind also von erheblicher perioperativer Relevanz.

Trotz der überzeugenden pathophysiologischen Überlegungen stellt sich die Frage, ob Nichtopioide-Analgetika die Wahrscheinlichkeit einer perioperativen Nierendysfunktion beeinflussen.

- Bei Patienten mit normaler präoperativer Nierenfunktion nahm nach den Daten einer Metaanalyse die Kreatinin clearance bei perioperativer Gabe von NSAIDs um maximal 25 ml/h ab, und es ließ sich keine erhöhte Rate an Niereninsuffizienzen nachweisen [50].
- Allerdings kam es in einer Observationsstudie an 970 Patienten, die ein neuartiges, i.v. injizierbares Diclofenac erhielten, bei insgesamt 30 Patienten zu Kreatininanstiegen, Oligurie oder akutem Nierenversagen, wovon 10 Fälle als in Zusammenhang mit der Medikation stehend eingeschätzt wurden [51].
- In einer prospektiven Observationsstudie an über 10.000 Patienten in einem gemischten chirurgischen Krankengut [42] trat bei 0,1% der Patienten ein akutes Nierenversagen auf, wobei keine Unterschiede in der Inzidenz zwischen den NSAID Ketorolac, Ketoprofen und Diclofenac nachweisbar waren (eine Placebogruppe war nicht enthalten).
- In einer Studie an einem gemischten chirurgischen Patientengut (n=1.000) führte die Gabe von Cox-2-Inhibitoren zu keinem signifikanten Anstieg der Nierendysfunktion (definiert nach NSQIP als Kreatinin >2 mg/dl) [22].
- In den gepoolten Studien zur Marktzulassung von Parecoxib wurde das Risiko für das Auftreten eines akuten Nierenversagens mit einer Inzidenz von 1:1.000 bis 1:10.000 angegeben (siehe Fachinformation).

- In einer retrospektiven Analyse von zwei prospektiven Studien an herzchirurgischen Patienten (n=6.000) war die perioperative Einnahme von NSAID oder Coxiben nicht mit einer erhöhten Inzidenz von Nierenversagen (definiert entsprechend den NSQIP-Kriterien als Kreatinin >2 mg/dl oder Verdopplung des Basiswertes) assoziiert [52].
- In einer großen prospektiv-randomisierten Multicenterstudie an fast 7.000 Patienten führte die niedrig dosierte perioperative Gabe von Aspirin (100 mg/die) zu keinerlei Veränderungen der perioperativen Nierenfunktion unter Berücksichtigung aller Definitionskriterien.

Selbst eine geringgradige akute Nierendysfunktion (Kreatininanstieg um 50% gegenüber dem Ausgangswert, möglicherweise bereits ein absoluter Anstieg um 0,3 mg/dl) scheint bereits einen negativen Einfluss auf die perioperative Morbidität und Letalität zu haben. Die bisherige Datenlage ist unzureichend, deutet aber auf ein geringgradig erhöhtes Risiko für das Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz bei mittelgroßen Operationen bei Gabe von NSAID/ Coxiben hin. Dieses Risiko ist bei Auftreten weiterer Risikofaktoren wie präexistenter Nierendysfunktion, perioperativ auftretenden Hypovolämien oder der zusätzlichen Gabe nephrotoxischer Medikamente nochmals erhöht. Perioperativ ist somit eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion (Urinausscheidung und Laborparameter) bei Risikokonstellationen erforderlich. Bei Hinweisen auf eine auch geringgradige Verschlechterung der Nierenfunktion sollten die NSAID bzw. Coxibe pausiert werden.

Das Gerinnungssystem – Blutungsrisiko

In-vitro-Assays der Thrombozytenfunktion belegen, dass NSAID die Cyclooxygenase der Thrombozyten blockieren.

Im Gegensatz zum ASS tritt hier jedoch eine reversible Hemmung und keine irreversible Acetylierung und damit Inaktivierung der Cyclooxygenase auf. Somit richtet sich die messbare Hemmung der Thrombozytenfunktion in vivo vor allem nach der Plasmahalbwertszeit der jeweiligen NSAID.

Zwar liegen eine Vielzahl von Untersuchungen zum perioperativen Blutungsrisiko in Zusammenhang mit der Gabe von Nichtopioide-Analgetika vor, jedoch war keine der Studien auf diesen Endpunkt ausgerichtet, die Anzahl der rekrutierten Patienten daher häufig (zu) klein und das untersuchte Patientengut zwischen den Studien heterogen.

- In einer Studie von insgesamt 900 Patienten, die am ersten postoperativen Tag nach Hüftendoprothetik mit 2 x 200 mg Ibuprofen für 2 Wochen behandelt wurden, wurde nur ein grenzwertig signifikant erhöhtes Risiko von Blutungskomplikationen (Ibuprofen 5% vs. Placebo 2%; Odds Ratio 2,09, 95% Konfidenzintervall 1,0–4,39) beschrieben. Betroffen waren dabei alle Kategorien von Blutungen (Wundblutung, obere und untere GI-Blutung, Hämaturie etc.). Keine Unterschiede traten in der Anzahl der transfundierten Patienten, der Menge an Wunddrainageflüssigkeit oder der postoperativen Hämoglobinwerte auf [31].
- Ausführlich wurde das Blutungsrisiko nach Tonsillektomien untersucht. Die Ergebnisse der Metaanalysen sind dabei widersprüchlich: Bei erwachsenen Patienten zeigte sich bei insgesamt 500 Patienten ein erhöhtes Risiko für eine blutungsbedingte Reoperation (Odds Ratio 3,8) [53]. Hingegen fanden sich in einer großen Metaanalyse von Kindern keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Reoperationsrisikos [54].
- Eine weitere Analyse zum perioperativen Blutungsrisiko bei einem gemischten chirurgischen Patientengut zeigte ebenfalls eine signifikant gestiegerte Blutungsinzidenz auch für schwere Blutungen, wobei auch die Konfidenzintervalle groß sind und die Anzahl der absolut betroffenen Patienten klein ist [55].

Mehrere Studien und Metaanalysen weisen auf ein geringgradig erhöhtes Risiko für postoperative Blutungen bei der Gabe von Nichtopioid-Analgetika hin. Alle Studien zeigen große Konfidenzintervalle und geringe Unterschiede von in absoluten Zahlen betroffenen Patienten. Bei Hochrisikooperationen (z. B. intrakranielle Eingriffe) sollten NSAID zurückhaltend eingesetzt werden. Die derzeitige Datenlage rechtfertigt es nicht, auf den Einsatz von NSAID bei postoperativen Patienten wegen der möglichen Gefahr von Nachblutungen vollständig zu verzichten.

Metamizol

Agranulozytose

In Tabelle 1 wird die Anzahl der Personen aufgeführt, die an einer wahrscheinlich oder sicher durch Metamizol ausgelösten Agranulozytose litten und stationär in hämatologisch-onkologischen Kliniken behandelt bzw. die an landesweite Behörden als unerwünschte Arzneimittelwirkung gemeldet wurden. Die absolute Anzahl von betroffenen Patienten ist gering – insbesondere im Vergleich zur verschriebenen bzw. erworbenen Menge an Metamizol im

Patientenkollektiv. Ob dieses Risiko als vertretbar angesehen wird, ist eine nicht klar zu beantwortende Frage, zumal jede schwere Komplikation angesichts der nicht vitalen Indikation (i.e. postoperative Schmerztherapie) schwer zu rechtfertigen ist. Allerdings haben auch die anderen Nichtopioid-Analgetika potentielle Nebenwirkungen wie akute Herz- oder Niereninsuffizienzen, die tödlich verlaufen können.

Die Studienlage zum perioperativen Einsatz von Metamizol ist nach wie vor sehr schwach: In einer Metaanalyse von 79 zumeist minderwertigen Studien mit insgesamt nur 7.000 Patienten ließ sich kein Fall einer Agranulozytose nachweisen [56]. Angesichts der insgesamt niedrigen Inzidenz und des Auftretens der Komplikation nach Ende der Therapie ist dies jedoch nicht überraschend.

Anaphylaxie bis Herz-Kreislauf-versagen

Sowohl die intra- als auch die postoperative Gabe von Metamizol kann zu einem anaphylaktischen Schock bis hin zum reanimationspflichtigen Herz-Kreislaufversagen führen [63–66]. Die Inzidenz dieser Komplikation, bei der genetische Faktoren eine maßgebliche Rolle zu spielen scheinen, ist nicht bekannt, man geht jedoch von einer hohen Dunkelziffer aus [67]. Ebenso

lassen sich auf Grundlage der publizierten Fälle keine definitiven Aussagen bezüglich der jeweiligen Prognose treffen.

- Pathophysiologisch scheint es sich um sensibilisierte Patienten zu handeln, die bereits früher Metamizol erhalten hatten und bei der erneuten Exposition mit einer IgE-vermittelten Anaphylaxie reagieren. Hierbei kommt es aber nicht in allen Fällen zu typischen allergischen Symptomen (u.a. Erythema, Angioödem, Bronchospasmus).
- In der kutanen Allergietestung lassen sich typische dermale Reaktionen nachweisen. Die IgE-vermittelten Reaktionen können sowohl gegen Metamizol selbst als auch seine Metaboliten gerichtet sein, was bei der Allergietestung berücksichtigt werden sollte [68].
- Eine systematische, nahezu 20.000 Anästhesien umfassende Untersuchung aus Spanien zeigt, dass verschiedene Medikamente wie Protamin (1:468), Muskelrelaxanzien (1:1.500 bis 1:2.000), aber auch Diclofenac (1:2.000) und Metamizol (1:3.000) allergische Reaktionen auslösen können [69]. Die Inzidenz liegt bei Metamizol jedoch eher niedriger als bei anderen gebräuchlichen Medikamenten der perioperativen Phase. Auch war der Schweregrad der anaphylaktischen Reaktionen nach Gabe von Metamizol nicht höher.

Tabelle 1

Präoperative OSA-Evaluation.

	Zeitraum	Fälle (gesamt)	Häufigkeit	(verordnete) Tagesdosen / 1 Mio Einwohner x Jahr
Schweden [57]	1995–1999	14	1 in 1400 Verordnungen	600
Berlin [58]	2000–2010	26	0,96 pro 1 Mio. Einwohner und Jahr	400.000–1.500.000
Barcelona	1980–2001	65	0,56 pro 1 Mio. Einwohner und Jahr	
Schweiz [60]	1980–2001	77	0,46–1,63 pro 1 Mio. Einnahmetage	
Polen [61]	1997–2001	6 (10)	0,13 pro 1 Mio. Einnahmetage	660.000–1.300.000 (OTC)
Kalkuliert – Deutschland gesamt 2009				
Deutschland	2009	59		101.400.000 [62]

Schwere Komplikationen wie Agranulozytose und anaphylaktischer Schock treten nach Metamizolgabe mit einer nicht bekannten Inzidenz auf. Ob diese wahrscheinlich seltenen, aber potentiell tödlichen Komplikationen im Vergleich zur eingesetzten Anzahl der Medikamente ein akzeptables Risiko darstellen, wird kontrovers diskutiert. In einer kürzlich veröffentlichten Übersichtsarbeit aus Deutschland wurde das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Metamizol trotz dieser Komplikationen als sehr günstig beurteilt [70].

Literatur

- Apfelbaum JL, Ashburn MA, Connis RT, Gan TJ, Nickinovich DG, Caplan RA, et al: Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology* 2012;116:248–273
- Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie: Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen. AWMF-Leitlinie 2009. Nr. 001–02 http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-025l_S3_Behandlung_akuter_perioperativer_und_posttraumatischer_Schmerzen_abgelaufen.pdf
- Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, Billet S, Allchorne A, Poole S, et al: Interleukin-1beta-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature* 2001;410:471–475
- Flower RJ, Vane JR: Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature* 1972;240:410–411
- Hinz B, Cheremina O, Brune K: Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *FASEB J* 2008;22:383–390
- Hinz B, Cheremina O, Bachmakov J, Renner B, Zolk O, Fromm MF, et al: Dipyrone elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. *FASEB J* 2007;21:2343–2351
- Kerckhove N, Mallet C, François A, Boudes M, Chemin J, Voets T, et al: Ca(v)3.2 calcium channels: the key protagonist in the supraspinal effect of paracetamol. *Pain* 2014;155:764–772
- Klinger-Gratz PP, Ralvenius WT, Neumann E, Kato A, Nyilas R, Lele Z, et al: Acetaminophen Relieves Inflammatory Pain through CB1 Cannabinoid Receptors in the Rostral Ventromedial Medulla. *J Neurosci* 2018;38:322–334
- Nassini R, Fusi C, Materazzi S, Coppi E, Tuccinardi T, Marone IM, et al: The TRPA1 channel mediates the analgesic action of dipyrone and pyrazolone derivatives. *Br J Pharmacol* 2015;172:3397–3411
- McNicol ED, Tzortzopoulou A, Cepeda MS, Francia MB, Farhat T, Schumann R: Single-dose intravenous paracetamol or propacetamol for prevention or

treatment of postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2011;106:764–775

- Reichl S, Pogatzki-Zahn E: Konzepte zur perioperativen Schmerztherapie – eine kritische Bestandsaufnahme. *Anaesthesist* 2009;58:914–930
- 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;110:1170–1179
- Moore RA, Straube S, Paine J, Derry S, McQuay HJ: Minimum efficacy criteria for comparisons between treatments using individual patient meta-analysis of acute pain trials: examples of etoricoxib, paracetamol, ibuprofen, and ibuprofen/paracetamol combinations after third molar extraction. *Pain* 2011;152:982–989
- Apfel CC, Turan A, Souza K, Pergolizzi J, Hornuss C: Intravenous acetaminophen reduces postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2013;154:677–689
- Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F: Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2005;102:1249–1260
- Michelet D, Andreu-Gallien J, Bensalah T, Hilly J, Wood C, Nivoche Y, et al: A meta-analysis of the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs for pediatric postoperative pain. *Anesth Analg* 2012;114:393–406
- Remy C, Marret E, Bonnet F: Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2005;94:505–513
- Mu DL, Zhang DZ, Wang DX, Wang G, Li CJ, Meng ZT et al: Parecoxib Supplementation to Morphine Analgesia Decreases Incidence of Delirium in Elderly Patients After Hip or Knee Replacement Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg* 2017;124:1992–2000
- Sprung J, Abdelmalak B, Gottlieb A, Mayhew C, Hammel J, Levy PJ, et al: Analysis of risk factors for myocardial infarction and cardiac mortality after major vascular surgery. *Anesthesiology* 2000;93:129–140
- Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC et al: Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery: systematic review and individual patient meta-analysis. *Anesthesiology* 2013;119:270–283
- Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Nicotra F, Zambon A, Kollhorst B, et al: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016;354:i4857

(POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1839–1847

- Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoeft A, Parlow JL, et al: Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;352:1081–1091
- Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Joshi GP, Langford RM, Singla NK, et al: Safety and efficacy of the cyclooxygenase-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2006;104:518–526
- Schug SA, Chong C: Pain management after ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22(6):738–43
- Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, et al: Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769–779
- Schmitz A, Romann L, Kienbaum P, Pavlaković G, Werdehausen R, Hohlfeld T: Dipyrone (metamizole) markedly interferes with platelet inhibition by aspirin in patients with acute and chronic pain: A case-control study. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34:288–296
- Achilles A, Mohring A, Dannenberg L, Piayda K, Levkau B, Hohlfeld T, et al: Analgesic medication with dipyrone in patients with coronary artery disease: Relation to MACCE. *Int J Cardiol* 2017;236:76–81
- Wilczyński M, Wybraniec MT, Sanak M, Góral J, Mizia-Stec K: Metamizole and Platelet Inhibition by Aspirin Following On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017;32:178–186
- Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, Leslie K, Alonso-Coello P, Kurz A, et al: Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2014;370:1494–1503
- Rodseth RN, Biccard BM, Chu R, Lurati Buse GA, Thabane L, Bakhai A, et al: Postoperative B-type natriuretic peptide for prediction of major cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: systematic review and individual patient meta-analysis. *Anesthesiology* 2013;119:270–283
- Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, Nicotra F, Zambon A, Kollhorst B, et al: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016;354:i4857

31. Fransen M, Anderson C, Douglas J, MacMahon S, Neal B, Norton R, et al: Safety and efficacy of routine postoperative ibuprofen for pain and disability related to ectopic bone formation after hip replacement surgery (HIPAID): randomised controlled trial. *BMJ* 2006;333:519
32. Mascha EJ, Yang D, Weiss S, Sessler DI: Intraoperative Mean Arterial Pressure Variability and 30-day Mortality in Patients Having Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* 2015;123:79–91
33. Monk TG, Bronsert MR, Henderson WG, Mangione MP, Sum-Ping ST, Bent DR, et al: Association between Intraoperative Hypotension and Hypertension and 30-day Postoperative Mortality in Noncardiac Surgery. *Anesthesiology* 2015;123:307–319
34. Kampe S, Warm M, Landwehr S, Dagtekin O, Haussmann S, Paul M, et al: Clinical equivalence of IV paracetamol compared to IV dipyrone for postoperative analgesia after surgery for breast cancer. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1949–1954
35. Grundmann U, Wörnle C, Biedler A, Kreuer S, Wrobel M, Wilhelm W: The efficacy of the non-opioid analgesics parecoxib, paracetamol and metamizol for postoperative pain relief after lumbar microdiscectomy. *Anesth Analg* 2006;103:217–222
36. Babu KS, Salvi SS: Aspirin and asthma. *Chest* 2000;118:1470–1476
37. Jenkins C, Costello J, Hodge L: Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004;328:434
38. Morales DR, Lipworth BJ, Guthrie B, Jackson C, Donnan PT, Santiago VH: Safety risks for patients with aspirin-exacerbated respiratory disease after acute exposure to selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 inhibitors: Meta-analysis of controlled clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:40–45
39. Buck DL, Vester-Andersen M, Moller MH: Surgical delay is a critical determinant of survival in perforated peptic ulcer. *Br J Surg* 2013;100:1045–1049
40. Schroder VT, Pappas TN, Vaslef SN, De La Fuente SG, Scarborough JE: Vagotomy/drainage is superior to local oversew in patients who require emergency surgery for bleeding peptic ulcers. *Ann Surg* 2014;259:1111–1118
41. Laine L, Yang H, Chang SC, Datto C: Trends for incidence of hospitalization and death due to GI complications in the United States from 2001 to 2009. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1190–1195
42. Forrest JB, Camu F, Greer IA, Kehlet H, Abdalla M, Bonnet F et al: Ketorolac,

diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *Br J Anaesth* 2002;88:227–233

43. Frasson M, Flor-Lorente B, Rodríguez JL, Granero-Castro P, Hervás D, Alvarez Rico MA, et al: Risk Factors for Anastomotic Leak After Colon Resection for Cancer: Multivariate Analysis and Nomogram From a Multicentric, Prospective, National Study With 3193 Patients. *Ann Surg*, 2014;262:321–330
44. Gorissen KJ, Benning D, Berghmans T, Snoeijis MG, Sosef MN, Hulsewe KW, et al: Risk of anastomotic leakage with non-steroidal anti-inflammatory drugs in colorectal surgery. *Br J Surg* 2012;99:721–727
45. Klein M, Gogenur I, Rosenberg J: Postoperative use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with anastomotic leakage requiring reoperation after colorectal resection: cohort study based on prospective data. *BMJ* 2012;345:e6166
46. Hakkarainen TW, Steele SR, Bastawrous A, Dellinger EP, Farrokhi E, Farjah F, et al: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for anastomotic failure: a report from Washington State's Surgical Care and Outcomes Assessment Program (SCOAP). *JAMA Surg* 2015;150:223–228
47. Kotagal M, Hakkarainen TW, Simianu VV, Beck SJ, Alfonso-Cristancho R, Flum DR: Ketorolac Use and Postoperative Complications in Gastrointestinal Surgery. *Ann Surg* 2016;263:71–75
48. Kim M, Brady JE, Li G: Variations in the risk of acute kidney injury across intraabdominal surgery procedures. *Anesth Analg* 2014;119:1121–1132
49. Bihorac A, Brennan M, Ozrazgat-Baslanlı T, Bozorgmehr S, Efron PA, Moore FA, et al: National surgical quality improvement program underestimates the risk associated with mild and moderate postoperative acute kidney injury. *Crit Care Med* 2013;41:2570–2583
50. Lee A, Cooper MC, Craig JC, Knight JF, Keneally JP: Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative renal function in adults with normal renal function. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD002765
51. Chelly JE, Singla SK, Melson TI, Lacouture PG, Paadre S, Carr DB: Safety of a novel parenteral formulation of diclofenac after major orthopedic or abdominal/pelvic surgery in a population including anticoagulated, elderly or renally insufficient patients: an open-label, multiday, repeated dose clinical trial. *Pain Med* 2013;14:749–761
52. de Souza Brito F, Mehta RH, Lopes RD, Harskamp RE, Lucas BD Jr, Schulte PJ, et al: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Clinical Outcomes in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. *Am J Med*, 2016;130:462–468
53. Marret E, Flahault A, Samama CM, Bonnet F: Effects of postoperative, nonsteroidal, antiinflammatory drugs on bleeding risk after tonsillectomy: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Anesthesiology* 2003;98:1497–1502
54. Lewis SR, Nicholson A, Cardwell ME, Siviter G, Smith AF: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and perioperative bleeding in paediatric tonsillectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD003591
55. Elia N, Lysakowski C, Tramer MR: Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology* 2005;103:1296–1304
56. Kotter T, da Costa BR, Fässler M, Blozik E, Linde K, Jüni P, et al: Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0122918
57. Hedenmalm K, Spigset O: Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrone (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:265–274
58. Huber M, Andersohn F, Sarganas G, Bröder E, Klimpel A, Thomae M, et al: Metamizole-induced agranulocytosis revisited: results from the prospective Berlin Case-Control Surveillance Study. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:219–27
59. Ibanez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte JR: Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol* 2005;60:821–829
60. Blaser LS, Tramonti A, Egger P, Haschke M, Krähenbühl S, Rätz Bravo AE: Hematological safety of metamizole: retrospective analysis of WHO and Swiss spontaneous safety reports. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:209–217
61. Maj S, Lis Y: The incidence of metamizole sodium-induced agranulocytosis in Poland. *J Int Med Res* 2002;30:488–495
62. Böger RH, Schmidt G: Analgetika. In: Schwabe U, Pfaffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungsreport 2009*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag 2009;237–252
63. Eckle T, Ghanayim N, Trick M, Unertl K, Eltzschig HK: Intraoperative metamizole as cause for acute anaphylactic collapse. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22:810–812
64. Hernandez C, Aragón N, Estanyol N, Bartra J, Castillo I, Villalonga A: [Two cases of anaphylactic shock after metamizol given during postoperative recovery]. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2004;51:168–169
65. Janke C, Schmeck J, Passani D, Dodidou P, Stuck B, Kerger H: Anaphylaktisches Herz-Kreislauf-Versagen nach intraoperativer Metamizolapplikation. *Anaesthesia* 2003;52:321–325
66. Molto L, Pallarés R, Castillo J, Gallart LL, Escolano F: [Severe anaphylactic reaction to metamizol during subarachnoid anesthesia]. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2004;51:151–154
67. García-Martín E, Esguevillas G, Blanca-López N, García-Menaya J, Blanca M, Amo G, et al: Genetic determinants of metamizole metabolism modify the risk of developing anaphylaxis. *Pharmacogenet Genomics* 2015;25:462–464
68. Ariza A, García-Martín E, Salas M, Montañez MI, Mayorga C, Blanca-Lopez N, et al: Pyrazolones metabolites are relevant for identifying selective anaphylaxis to metamizole. *Sci Rep* 2016;6:23845
69. Berroa F, Lafuente A, Javaloyes G, Cabrera-Freitag P, de la Borbolla JM, Moncada R, et al: The incidence of perioperative hypersensitivity reactions: a single-center, prospective, cohort study. *Anesth Analg* 2015;121:117–123
70. Pogatzki-Zahn E, Chandrasena C, Schug SA: Nonopioid analgesics for postoperative pain management. *Curr Opin Anaesthetol* 2014;27:513–519.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Alexander Brack

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
Universitätsklinikum Würzburg
Oberdörrbacher Straße 6
97078 Würzburg, Deutschland
Tel.: 0931 201-30052
Fax: 0931 201-30023
E-Mail: BRACK_A@ukw.de