

Chirurg

<https://doi.org/10.1007/s00104-021-01421-w>

Angenommen: 7. April 2021

© Der/die Autor(en) 2021

Ulrike M. Stamer^{1,2} · Joachim Erlenwein^{3,4} · Stephan M. Freys^{5,6} · Thomas Stammschulte^{7,8} · Dirk Stichtenoth⁹ · Stefan Wirz^{10,11}¹ Universitätsklinik für Anästhesiologie und Schmerztherapie, Inselspital, Universität Bern, Bern, Schweiz² Arbeitskreis Akutschmerz, Deutsche Schmerzgesellschaft e.V., Berlin, Deutschland³ Klinik für Anästhesiologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland⁴ Wissenschaftlicher Arbeitskreis Schmerzmedizin, Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., Nürnberg, Deutschland⁵ Chirurgische Klinik, DIAKO Ev. Diakonie-Krankenhaus Bremen, Bremen, Deutschland⁶ Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Akutschmerz, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V., Berlin, Deutschland⁷ Bern, Schweiz⁸ ehemalige Institution Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin, Deutschland⁹ Institut für Klinische Pharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland¹⁰ Abteilung für Anästhesie, Interdisziplinäre Intensivmedizin, Schmerzmedizin/Palliativmedizin, Zentrum für Schmerzmedizin, Weaningzentrum, CURA – GFO-Kliniken Bonn, Bad Honnef, Deutschland¹¹ Arbeitskreis Tumorschmerz, Deutsche Schmerzgesellschaft e.V., Berlin, Deutschland

Perioperative Schmerztherapie mit Nichtopioidanalgetika

Gemeinsame interdisziplinäre Empfehlung der Deutschen Schmerzgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie

Zusatzmaterial online

Die Offenlegung von Interessen ist in der Online-Version dieses Artikels (<https://doi.org/10.1007/s00104-021-01421-w>) enthalten.

Weitere Beteiligte an der Expertengruppe: P. Ahrens (Aller-Weser Klinik Verden), M. Dusch (Medizinische Hochschule Hannover), M. Gehling (Praxis für Schmerzmedizin Kassel), H.J. Gerbershagen (Marienkrankenhaus Gelsenkirchen), S. Heitfeld (Universität Dresden), W. Koppert (Medizinische Hochschule Hannover), E.A. Lux (St.-Marien-Hospital Lünen), W. Meißner (Universität Jena), E. Pogatzki-Zahn (Universität Münster), U. Ringeler (Paracelsus-Klinik Gölzheim, Düsseldorf), H. Rittner (Universität Würzburg und Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Berlin), A. Wiebalck (Bochum)

Dieser Beitrag erscheint parallel in den Zeitschriften *A&I Anästhesiologie & Intensivmedizin*, *Der Anästhesist*, *Der Chirurg*, *Der Schmerz* und in gekürzter Form in *Passion Chirurgie*.

Die perioperative Gabe von Nichtopioidanalgetika (NOPA) bei Erwachsenen ist etabliert und wird im Kontext analgetischer Konzepte von verschiedenen nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen [18, 79].

Zu den NOPA zählen Paracetamol, Metamizol und die NSAIDs („nonsteroidal anti-inflammatory drugs“), welche in nichtselektive Cyclooxygenase(COX)-Inhibitoren (traditionelle NSAIDs) und selektive COX-2-Inhibitoren (Coxibe) unterteilt werden. In der perioperativen Phase dienen NOPA meist als Basis einer

systemischen Analgesie und können mit Opioiden und ggf. Koanalgetika in ein multimodales Analgesiekonzept integriert werden. Zusätzlich benötigte Opiode sollten in der frühen postoperativen Phase bedarfsabhängig titriert werden und können im weiteren Verlauf als orale Medikation fortgeführt werden. Durch Kombination von NOPA und Opioiden können der Opioidbedarf und zum Teil auch opioidtypische Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit und Sedierung, reduziert werden [27, 48, 49]. Für NOPA wurden in den letzten Jahren zunehmend schwerwiegende oder gar tödliche Nebenwirkungen diskutiert. Hierzu zählen z. B. kardiovaskuläre Ereignisse, die zunächst für Coxibe, später auch für traditionelle NSAIDs beschrieben wurden, oder die Agranulozytose unter Metamizol. Zu einigen konkreten

Fragen der perioperativen Anwendung von NOPA bei Erwachsenen liegt jedoch keine oder wenig Evidenz aus klinischen Studien vor. Dabei geht es häufig um praktische Fragen in der täglichen klinischen Anwendung, z. B. um die Patientenaufklärung oder den Zeitpunkt der perioperativen Gabe. Oftmals liegen nur wenige Informationen aus Studien vor und in Krankenhäusern existieren häufig keine Konzepte zum Vorgehen.

Die Empfehlungen umfassen keine detaillierte Nutzen-Risiko-Analysen von NOPA im Vergleich zu alternativen Maßnahmen in der perioperativen Akutschmerztherapie wie Opioiden, Koinalgetika, Verfahren der Regional- bzw. Lokalanästhesie und psychologische Interventionen. Hierfür verweisen wir auf die bald erscheinenden überarbeiteten S3-Leitlinien „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“. Die S3-Leitlinien können möglicherweise einige der hier ausgesprochenen Empfehlungen in ihrem Empfehlungsgrad geringfügig modifizieren.

Methodik

Die Expertengruppe setzte sich zusammen aus Vertretern des Arbeitskreises Akutschmerztherapie der Deutschen Schmerzgesellschaft, des wissenschaftlichen Arbeitskreises Schmerzmedizin der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Akutschmerz (CAAS) der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (DGCH). Ebenso beteiligt waren Vertreter der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) sowie ein klinischer Pharmakologe. Jeder beteiligte Experte legte seine potenziellen Interessenkonflikte anhand des entsprechenden AWMF-Dokuments offen.

Neben einer ausführlichen Diskussion der neueren Befunde zu kardiovaskulären Nebenwirkungen, die als Hintergrundinformation ebenfalls dargestellt werden, wurden folgende Aspekte zum perioperativen Einsatz von NOPA thematisiert:

- I. Allgemeine Empfehlungen
 - Indikation für NOPA
 - NOPA und kardiovaskuläre Vorerkrankungen
 - Kombination von NOPA
- II. Präoperative Evaluation und Planung der Schmerztherapie
 - Anamnese
 - Risikopatienten identifizieren
 - Präoperative Planung der perioperativen Analgesie
 - Präoperative Patienteninformation zu NOPA
- III. NOPA prä- und intraoperativ
 - Zeitpunkt der prä- und intraoperativen Gabe von NOPA
 - Intraoperative Hypovolämie und Nierenfunktion
- IV. NOPA postoperativ
 - Anwendungsdauer der NOPA postoperativ
 - Abteilungsübergreifender Behandlungsstandard mit NOPA
 - Information an den nachbehandelnden Arzt
 - Informationspflicht des Arztes

Die Empfehlungen zur präoperativen Evaluation, Patienteninformation und Beteiligung sowie die Thematisierung abteilungsübergreifender Konzepte berücksichtigen auch den Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (unabhängiges Gremium aus Vertretern der gesetzlichen Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft, der kasernenärztlichen Bundesvereinigungen, der Patientenvertretung) zu einrichtungsinernen Konzepten der Akutschmerztherapie mit entsprechenden Qualitätsmanagementrichtlinien [14].

Im Oktober 2018 wurden Kernaussagen und ihre Formulierungen zur perioperativen Anwendung von NOPA in einem Arbeitskreis diskutiert und eine erste Version erstellt. Die Empfehlungsgraduierung richtete sich nach den Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) mit einer Graduierung der Empfehlung: starke Empfehlung „soll“, Empfehlung „sollte“ oder offene Empfehlung „kann“ und entsprechende Verneinung für die drei Empfehlungsgrade [5].

Eine formale Konsentierung erfolgte im Rahmen eines Delphi-Verfahrens. Dafür erhielten die Beteiligten per E-Mail den Link für eine anonyme Onlineabstimmung (SurveyMonkey, Inc., Palo Alto, California, USA, 2016) und parallel den Gesamttext der Empfehlungen. Entsprechend den Rückmeldungen wurden Formulierungen überarbeitet und erneut zur Kommentierung versandt mit einem abschließenden Votum nach dem externen Reviewverfahren Anfang 2021. Jede Empfehlung sollte eine mindestens 75%ige Zustimmung in der Expertengruppe finden. Die Konsensstärke für jede Empfehlung wird im Anhang dargestellt.

Hintergrund

NOPA werden perioperativ bei vielen Patienten eingesetzt und gehören zu den Standardanalgetika in der Akutschmerztherapie. Da vor allem die kardiovaskulären Nebenwirkungen in den letzten Jahren vielfältig untersucht worden sind, soll im Folgenden eine kurze Zusammenfassung dieser Ergebnisse aus der Perspektive der Perioperativmedizin als Hintergrundinformation erfolgen.

Nebenwirkungen und kardiovaskuläres Risiko der NOPA

Nebenwirkungen können bei allen NOPA auftreten (Übersichten zu Wirkmechanismen, Nebenwirkungen und Prophylaxe von Nebenwirkungen z. B. in [37, 77, 79]). Insgesamt sind schwere Komplikationen sehr selten, vor allem bei kurzzeitigem Einsatz und Beachtung der Kontraindikationen und Warnhinweise.

Paracetamol

Paracetamol wurde über Jahrzehnte als „harmlos“ angesehen. Nach der zunächst in experimentellen Untersuchungen gezeigten COX-2-Hemmung [39, 41] wurden auch in klinischen Studien vermehrt kardiovaskuläre Ereignisse (Erhöhung des Blutdrucks, Herzinfarkt, Schlaganfall) vor allem bei Risikopatienten beschrieben [13, 17, 93, 94, 96]. Jedoch gibt es auch Studien, die dieses

Chirurg <https://doi.org/10.1007/s00104-021-01421-w>
© Der/die Autor(en) 2021

U. M. Stamer · J. Erlenwein · S. M. Freys · T. Stammschulte · D. Stichtenoth · S. Wirz

Perioperative Schmerztherapie mit Nichtopioidanalgetika. Gemeinsame interdisziplinäre Empfehlung der Deutschen Schmerzgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie

Zusammenfassung

Hintergrund. Nichtopioidanalgetika werden bei vielen Patienten zur perioperativen Analgesie eingesetzt. Zu einigen praktischen Fragen beim Einsatz von Nichtopioidanalgetika liegen z. T. nur wenig Informationen aus Studien vor, und in Krankenhäusern existieren häufig keine Konzepte zum Vorgehen, z. B. zur Patientenaufklärung und zum Zeitpunkt der perioperativen Gabe.

Methodik. Eine Expertengruppe der beteiligten Fachgesellschaften hat konsensbasierte Empfehlungen zum perioperativen Einsatz von Nichtopioidanalgetika erarbeitet und in einem strukturierten formalen Konsensusprozess verabschiedet.

Ergebnisse. Die Arbeitsgruppe stimmt überein, dass Nichtopioidanalgetika Bestandteil eines perioperativen multimodalen Analgesiekonzepts sein sollen und Patienten präoperativ über Nutzen, Risiken und alternative Behandlungsmöglichkeiten aufgeklärt werden sollen. Die präoperative

Patienteninformation und -edukation soll auch eine Schmerz- und Analgetikaanamnese umfassen und Patienten mit Risikofaktoren für starke Schmerzen und eine Schmerzchronifizierung sollen identifiziert werden. Unter Berücksichtigung von Kontraindikationen können Nichtopioidanalgetika abhängig von der Operationsdauer auch schon prä- oder intraoperativ gegeben werden, um nach Beendigung der Anästhesie ausreichende Plasmakonzentrationen zu erzielen. Nichtopioidanalgetika oder Kombinationen von (Nichtopioid-)Analgetika sollen nur für einen begrenzten Zeitraum gegeben werden. Ein gemeinsam erarbeiteter abteilungsübergreifender Behandlungsstandard mit dem Nichtopioidanalgetikum erster Wahl, weiteren Therapieoptionen sowie adäquaten Dosierungen, ergänzt durch eingriffsspezifische Konzepte, soll schriftlich hinterlegt werden. Bei Entlassung aus dem Krankenhaus soll der nachbehandelnde Arzt

zu perioperativ gegebenen und aktuell noch eingenommenen Analgetika schriftliche Informationen erhalten. Patienten sollen zu möglichen Nebenwirkungen der Analgetika und ihrer Symptome, die auch nach Krankenhausentlassung auftreten können, und die befristete Einnahmedauer informiert werden.

Schlussfolgerung. Die Anwendung von Nichtopioidanalgetika soll als Bestandteil eines perioperativen multimodalen Analgesiekonzepts mit klaren Vorgaben zu Indikationen, Kontraindikationen, Dosierungen und Behandlungsdauer in einem abteilungsübergreifenden Behandlungsstandard schriftlich hinterlegt werden.

Schlüsselwörter

Akutschmerztherapie · Metamizol · Nichtopioidanalgetika · NSAIDs · Paracetamol · Patienteninformation · Perioperativ

Perioperative analgesia with nonopioid analgesics. Joint interdisciplinary consensus-based recommendations of the German Pain Society, the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine and the German Society of Surgery

Abstract

Background. Nonopioid analgesics are frequently used for perioperative analgesia; however, insufficient research is available on several practical issues. Often hospitals have no strategy for how to proceed, e.g., for informing patients or for the timing of perioperative administration of nonopioid analgesics.

Methods. An expert panel representing the German national societies of pain, anaesthesiology and intensive care medicine and surgery developed recommendations for the perioperative use of nonopioid analgesics within a formal, structured consensus process.

Results. The panel agreed that nonopioid analgesics shall be part of a multimodal analgesia concept and that patients have to be informed preoperatively about possible

complications and alternative treatment options. Patients' history of pain and analgesic intake shall be evaluated. Patients at risk of severe postoperative pain and possible chronification of postsurgical pain shall be identified. Depending on the duration of surgery, nonopioid analgesics can already be administered preoperatively or intraoperatively so that plasma concentrations are sufficient after emergence from anesthesia. Nonopioid analgesics or combinations of analgesics shall be administered for a limited time only. An interdisciplinary written standard of care, comprising the nonopioid analgesic of choice, possible alternatives, adequate dosing and timing of administration as well as surgery-specific policies, have to be agreed upon by all departments involved. At discharge,

the patient's physician shall be informed of analgesics given and those necessary after discharge. Patients shall be informed of possible side effects and symptoms and timely discontinuation of analgesic drugs.

Conclusion. The use of nonopioid analgesics as part of a perioperative multimodal concept should be approved and established as an interdisciplinary and interprofessional concept for the adequate treatment of postoperative pain.

Keywords

Acute pain · Metamizole (Dipyrone) · Nonopioid analgesics · NSAIDs · Paracetamol · Perioperative pain management · Patient information

nicht bestätigt haben [40, 41, 77]. Ein Review aus dem Jahr 2018 belegt für die Langzeittherapie mit Paracetamol ein erhöhtes, dosisabhängiges Risiko für gastrointestinale Blutungen sowie einen Blutdruckanstieg von ~ 4 mm Hg [50]. Entsprechende Untersuchungen für den perioperativen bzw. kurzzeitigen Einsatz liegen nicht vor.

Paracetamol hat eine geringe therapeutische Breite mit dosisabhängiger Lebertoxizität. Die vorgegebene maximale Tagesdosis von 4 g für Patienten >50 kg und ohne Komorbidität soll nicht überschritten werden. Eine mögliche Eigenmedikation mit freiverkäuflichem Paracetamol und Kombinationspräparaten, wie z. B. Erkältungsmedikamente, sollte berücksichtigt werden. CAVE: Bei Leberzirrhose Child-Pugh A oder B und zusätzlichen Risikofaktoren für Hepatotoxizität (Mangelernährung oder Alkoholkonsum) sowie Leberzirrhose Child-Pugh C soll die Dosis auf maximale 2 g/Tag reduziert werden [90].

Metamizol

Metamizol ist seit 1922 auf dem Markt und wird ebenfalls nicht zu den klassischen NSAIDs gezählt. Es hat keine periphere antiphlogistische Wirkung, obwohl der aktive Metabolit 4-N-Methylaminoantipyrin (4-MAA) unselektiv die COX inhibiert [40, 41, 77]. Der Wirkmechanismus von Metamizol weicht von dem der NSAIDs ab. Metamizol bildet einen stabilen Komplex mit dem Häm, wodurch Radikale abgefangen werden, die die katalytische Aktivität des Enzyms induzieren [68]. Zahlreiche weitere durch Metamizol vermittelte periphere und zentrale antinozeptive Effekte sind beschrieben worden [40, 68, 70]. Im Vergleich zu den NSAIDs fehlt Metamizol die antiphlogistische Wirkung sowie die typischen Nebenwirkungen der COX-Inhibitoren [37]. Metamizol ist für den Gastrointestinaltrakt besser verträglich als NSAIDs und hat im Vergleich zu Paracetamol und NSAIDs eine große therapeutische Breite [4, 37, 40, 81]. Für eine Nephrotoxizität durch perioperativ verabreichtes Metamizol liegt gegenwärtig keine hinreichende Evidenz vor [37, 88].

Anaphylaktische bzw. anaphylaktoide Reaktionen sind mit einer Häufigkeit von 1:5000 beschrieben. Gefährdet sind vor allem Patienten mit Analgetikaasthma, Analgetikaintoleranz vom Urtikariaangioödemtyp, Asthma bronchiale, chronischer Urtikaria, Unverträglichkeit von Alkohol, Farb- und Konservierungsstoffen (z. B. Benzoate). Die EMA (European Medicines Agency) weist 2020 erstmalig auch auf einen arzneimittelbedingten Leberschaden im Zusammenhang mit einer Metamizoleinnahme hin [28]. Die genaue Häufigkeit kann nicht berechnet werden, wird jedoch als sehr selten eingeschätzt [28].

Vor allem bei (zügiger) i.v. Applikation kann es zu isolierten, möglicherweise dosisabhängigen, kritischen Hypotensionen kommen. Gefährdet sind vor allem Patienten mit Volumenmangel, Dehydratation, instabilem Kreislauf/beginnendem Kreislaufversagen oder hohem Fieber. Für die i.v. Gabe ist eine Kurzinfusion über ca. 20–30 min mit Kreislaufüberwachung empfehlenswert. Wird der Patient symptomatisch, sollte die Infusion gestoppt werden. Für Details zur metamizolinduzierten Agranulozytose verweisen wir auf die 2019 publizierten Empfehlungen [87].

Metamizol wurde bislang nicht mit kardiovaskulären Nebenwirkungen in Verbindung gebracht. In einer Studie zu NOPA und kardiovaskulären Ereignissen ergab sich für Patienten mit niedrigem, mittlerem oder hohem kardiovaskulärem Risiko unter Langzeittherapie mit Metamizol kein erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt [23].

Traditionelle NSAIDs und Coxibe

Wirkmechanismus und Risikoprofil von traditionellen NSAIDs und Coxiben sind in den letzten Jahren intensiv untersucht worden (Übersichten [37, 77, 79]). Der analgetische Effekt beruht auf einer Hemmung der COX-2, während für Nebenwirkungen sowohl die COX-1- als auch die COX-2-Hemmung eine Rolle spielen. Es soll an dieser Stelle nicht auf alle in den Fachinformationen beschriebenen Nebenwirkungen der einzelnen Substanzen eingegangen werden, wie z. B. gastrointestinale Nebenwirkun-

gen (Ulzera, Blutungen, Perforationen), Nieren-, Leberschäden, Einfluss auf die Blutgerinnung, Allergien und Asthmaanfälle. Seit der Marktrücknahme von Rofecoxib 2004 wurden jedoch kardiovaskuläre Nebenwirkungen von Coxiben und traditionellen NSAIDs intensiv untersucht und diese Befunde haben auch Implikationen für die perioperative Anwendung. Die Studienergebnisse führten zu einer deutlichen Einschränkung der Anwendung von traditionellen NSAIDs und Coxiben. Zusätzliche Kontraindikationen wurden in die Fachinformationen aufgenommen, allerdings bis jetzt mit einer fehlenden Differenzierung zwischen Lang- und Kurzzeitgabe. Im nächsten Abschnitt wird der aktuelle Stand hinsichtlich COX-Hemmung und kardiovaskulärer Ereignisse zusammengefasst.

Kardiovaskuläres Risiko

Durch Hemmung der endothelialen COX-2 wird die Synthese von Prostacyclin, das antiaggregatorisch und vasodilatativ wirkt, inhibiert. Einen gegenläufigen Effekt vermittelt eine COX-1-Hemmung in den Thrombozyten. Die Synthese des proaggregatorischen und vasokonstriktiven Thromboxan A₂ ist COX-1-abhängig, wird also vor allem durch traditionelle NSAIDs, weniger durch Coxibe unterbunden. Durch das Überwiegen der COX-2-Hemmung, also mehr prothrombotischer als antithrombotischer Effekte, werden kardio- bzw. zerebrovaskuläre Ereignisse begünstigt. Hinzu kommen weitere Effekte wie Flüssigkeitsretention und Blutdruckanstieg. Dadurch können traditionelle NSAIDs und Coxibe zu einer Erhöhung des Risikos für thromboembolische vaskuläre Ereignisse und Herzinsuffizienz führen. Das Ausmaß des Risikos variiert je nach Substanz, deren jeweiliger Potenz, die COX-1 und COX-2 zu hemmen, und der Dosis [37, 77]. Die Gegenanzeigen und Warnhinweise in den Fach- und Gebrauchsinformationen sind daher für die Wirkstoffe unterschiedlich (Beispiele in [Tab. 1](#)). Während für Ibuprofen und Naproxen (präferenzielle COX-1-Inhibition) explizit nur die schwere Herzinsuffizienz als Gegenanzeige genannt wird, kommen für Diclofenac, Parecoxib

Tab. 1 In den aktuell gültigen Fachinformationen von Celecoxib, Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen und Parecoxib genannte Gegenanzeigen und Warnhinweise hinsichtlich kardiovaskulärer Vorerkrankungen

Medikament	Gegenanzeige	Warnhinweise/relative Kontraindikationen → sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung bei:
Celecoxib	Herzinsuffizienz (NYHA II–IV)	Patienten mit erheblichen Risikofaktoren für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (z. B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen)
	Klinisch gesicherte KHK	
	Periphere arterielle Verschlusskrankheit	
	Zerebrovaskuläre Erkrankungen	
Diclofenac	Bekannte Herzinsuffizienz (NYHA II–IV)	Unkontrolliertem Bluthochdruck
	Ischämische Herzkrankheit	Kongestiver Herzinsuffizienz NYHA I
	Periphere arterielle Verschlusskrankheit	Patienten mit signifikanten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen)
	Zerebrovaskuläre Erkrankung	
Ibuprofen	Schwere Herzinsuffizienz	Unkontrolliertem Bluthochdruck
		Herzinsuffizienz
		Bestehender ischämischer Herzerkrankung
		Peripherer arterieller Verschlusskrankheit
		Zerebrovaskulärer Erkrankung
		Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) vor Initiierung einer länger dauernden Behandlung
Naproxen	Schwere Herzinsuffizienz	Unkontrolliertem Bluthochdruck
		Herzinsuffizienz
		Bestehender ischämischer Herzerkrankung
		Peripherer arterieller Verschlusskrankheit
		Zerebrovaskulärer Erkrankung
		Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) vor Initiierung einer länger dauernden Behandlung
Parecoxib	Herzinsuffizienz (NYHA II–IV)	Patienten mit erheblichen Risikofaktoren für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (z. B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen)
	Behandlung postoperativer Schmerzen nach einer koronaren Bypassoperation	
	Klinisch gesicherte KHK	
	Periphere arterielle Verschlusskrankheit	
	Zerebrovaskuläre Erkrankungen	

und Celecoxib (präferenzielle bzw. selektive COX-2-Inhibition) weitere hinzu (▣ Tab. 1).

Wichtig für die klinische Praxis. Wird die Dosis der NSAIDs reduziert, um durch eine weniger ausgeprägte COX-2-Inhibition kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren, so wird auch die über COX-2 vermittelte analgetische Wirkung vermindert [37].

Die meisten Studien zur kardiovaskulären Sicherheit von traditionellen NSAIDs und Coxiben beziehen sich auf die Langzeittherapie, vor allem von Arthrose und Arthritis [10, 59, 83]. Naproxen schneidet hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos meist am günstigsten ab, gefolgt von niedrig dosiertem Ibuprofen und Celecoxib. Ein höheres Risiko

wurde in einer Studie für Diclofenac und Etoricoxib errechnet [52, 52], in einer anderen für Ibuprofen und Diclofenac [83]. In der PRECISION-Studie wurde Celecoxib 200 mg/Tag gegen Naproxen (850 mg) und Ibuprofen (2000 mg) über 20 Wochen mit fast 3 Jahren Nachbeobachtungszeit verglichen [59]. Celecoxib zeigte bei Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse keine schlechteren Ergebnisse als die beiden traditionellen NSAIDs, hinsichtlich renaler und gastrointestinaler Ereignisse (Ulkus, Blutung, Perforation) war es besser oder gleich gut wie Ibuprofen bzw. Naproxen [10, 37]. Hingegen wurden unter Naproxen (1000 mg/Tag) mit seiner ausgeprägte Affinität zur COX-1 vermehrt Blutungen im oberen Gastro-

intestinaltrakt nachgewiesen [10, 37]. Bei paralleler Gabe von Antikoagulanzen wird das Blutungsrisiko zusätzlich erhöht [37]. Eine ergänzende Medikation mit Protonenpumpeninhibitoren wird daher empfohlen. Insgesamt wird Naproxen auch wegen seiner sehr langen Halbwertszeit von 12–15 h [37] perioperativ kaum genutzt.

Für Ibuprofen bestätigt die EMA nach einer umfassenden Bewertung ein leicht erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Langzeitanwendung von hohen Dosen (≥ 2400 mg). Sie empfiehlt, bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen (schlecht eingestellte arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, KHK, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung) keine hohen Dosen zu verwenden. Damit wird

das Risiko von hoch dosiertem Ibuprofen vergleichbar eingestuft wie das von Diclofenac oder Rofecoxib. Hingegen sah die EMA bei niedrigeren Dosierungen von bis zu 1200 mg Ibuprofen/Tag kein erhöhtes Risiko [10, 61, 62, 72].

Relevant für die perioperative Analgesie sind Analysen des dänischen Patientenregisters: Das kardiovaskuläre Risiko durch NSAIDs als Gesamtgruppe war bei Patienten mit vorausgegangenem Myokardinfarkt auch schon nach 7 Tagen Behandlung erhöht, für Diclofenac isoliert betrachtet sogar schon direkt ab Behandlungsbeginn. Die Autoren schließen daraus, dass es kein sicheres Behandlungsfenster für NSAIDs gebe [73, 74]. Die weitere Datenauswertung ergab, dass für mindestens 5 Jahre nach einem Myokardinfarkt das kardiovaskuläre Risiko durch NSAID-Einnahme im Vergleich zu Patienten ohne NSAID-Therapie erhöht blieb [62]. Kanadische Untersuchungen von Versicherungsdaten und eingelösten Rezepten bestätigen ein erhöhtes Infarktisiko schon innerhalb der ersten Behandlungswoche mit einem NSAID. Dieses Risiko war im ersten Behandlungsmonat unter hohen Dosen am höchsten [9]. Obwohl die Datenlage zur perioperativen Kurzzeitgabe von NSAIDs momentan unzureichend ist, sollten die Kontraindikationen der Fachinformationen auch für die Akutschmerztherapie beachtet werden.

Interaktionen von NOPA mit ASS (Acetylsalicylsäure)

In-vitro-Untersuchungen von Plasmaproben zeigten, dass Metamizol die durch ASS (Acetylsalicylsäure: 75–150 mg/Tag) induzierte Inhibition der Thrombozytenaggregation aufheben kann [75]. Dieses wurde in Pilotstudien an kleinen Patientenkollektiven mit kardiovaskulären Risikofaktoren bzw. nach einem Apoplex teilweise bestätigt, wenn ASS und Metamizol zeitgleich eingenommen wurden [1, 21, 66]. In der Metamizol-Fachinformation wurde daher folgender Text ergänzt: „Metamizol kann bei gleichzeitiger Anwendung die Wirkung von Acetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation vermindern. Daher sollte Metamizol bei Patienten, die Ace-

tylsalicylsäure in niedriger Dosierung zur Kardioprotektion einnehmen, mit Vorsicht angewendet werden“. Nach Beschluss der EMA soll dieser Hinweis auch bei allen ASS-Präparaten zur Thrombozytenaggregation in die Fachinformation aufgenommen werden [30].

Daten zur klinischen Relevanz aus Untersuchungen mit hohen Patientenzahlen fehlen bisher. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft kommentierte hierzu, dass noch keine abschließende Beurteilung möglich sei [6]. In einem Übersichtsartikel, der die Literatur bis Anfang 2019 einschließt, wird ebenfalls auf die noch nicht eindeutige Datenlage bei fehlenden Replikationsstudien hingewiesen [76]. Vermutlich spielt bei kurzfristiger Einnahme von Metamizol im Rahmen der perioperativen Schmerztherapie diese Interaktion nur eine untergeordnete Rolle [21, 76, 99]. Bei einer strikten Einhaltung der Einnahmehinfolge, zuerst ASS, und (mindestens) 30 min später Metamizol, bleibt der ASS-Effekt auf die Thrombozytenaggregation hingegen erhalten [22]. Weiterhin haben auch Dosis und Applikationsweg (Metamizol oral unproblematischer als intravenös) einen Einfluss auf diese Medikamenteninteraktion. Zumindest während des stationären Aufenthalts eines Patienten ließe sich die zeitversetzte Gabe der beiden Substanzen umsetzen. Da diese Interaktion intensiv erforscht wird, werden in nächster Zeit eventuell neue Daten vorliegen, die spezifischere Empfehlungen erlauben.

Für die Kombination von Ibuprofen und niedrig dosiertem ASS wird schon seit längerem eine Abschwächung der ASS-Wirkung diskutiert [16], die bei kurzfristigem Einsatz von Ibuprofen wahrscheinlich wenig relevant ist. Die EMA hat 2015 folgenden Hinweis gegeben [29]:

Laboratory studies have shown that ibuprofen reduces the blood-thinning effects of aspirin. However, it remains uncertain whether long-term use of ibuprofen in clinical practice reduces the benefits of low-dose aspirin in preventing heart attacks and strokes. Occasional use of ibuprofen should not affect the benefits of low-dose aspirin.

Um dieses Problem zu umgehen, wurde eine zeitlich versetzte Einnahme oder der Einsatz eines alternativen NSAID empfohlen [2, 32]. Interaktionen mit ASS sind auch für weitere NSAIDs beschrieben [32]. Für Naproxen wird diese Interaktion in der Fachinformation ebenfalls mit dem Zusatz adressiert, dass die klinische Relevanz nicht bekannt sei. Ein systemisches Review von 32 Studien einer kanadischen Autorengruppe attestiert eine Diskrepanz zwischen In-vitro-, In-vivo- und Ex-vivo-Untersuchungen hinsichtlich der durch Ibuprofen, Naproxen und Celecoxib induzierten Reduktion des ASS-Effekts auf die Thrombozytenaggregation [2]. Ein klinisch ungünstigeres kardiovaskuläres Outcome von Patienten unter dieser Komedikation konnten die Autoren nicht bestätigen. Ähnliche Ergebnisse wurden von anderen Arbeitsgruppen berichtet [23, 65].

Grundsätzlich sollte jedoch die perioperative Gabe jeglicher NSAIDs bei bestehender niedrig dosierter ASS-Einnahme hinterfragt werden. Nimmt ein Patient ASS, ist eine kardiovaskuläre Komorbidität naheliegend, die dann eine Kontraindikation für NSAIDs darstellt (■ Tab. 1).

I. Allgemeine Empfehlungen

1. Indikation für NOPA

NOPA gelten als wichtiger Bestandteil eines perioperativen multimodalen Analgesieregimes. Allerdings sind postoperative Schmerzen nicht explizit in allen Fachinformationen der entsprechenden Präparate als Indikation aufgeführt (■ Tab. 2). Häufig werden Indikationen wie Schmerzen nach Verletzungen, schmerzhafte Schwellungen und Entzündungen nach Verletzungen oder mäßige bis starke Schmerzen ohne Spezifikation genannt, die einigen Interpretationsspielraum zulassen (■ Tab. 2). Die Expertengruppe ist sich einig, dass der perioperative Einsatz von NOPA mit ggf. auch schon prä- oder intraoperativer Gabe (siehe dazu auch Abschnitt 5) keinen Off-label-Use darstellt. NOPA sollten Bestandteil eines multimodalen perioperativen Analgesiekonzeptes (balancierte Analgesie) sein. Bei starken

Tab. 2 Häufig eingesetzte NOPA mit Beispielen von Handelsnamen, Dosierungen und Indikationen für Erwachsene aus den entsprechenden Fachinformationen

Substanz	Handelsnamen (Beispiele)	Applikation	Dosisintervall (h)	Max. Einzeldosis (mg)	Tagesdosis (mg)	Schmerzbezogene Indikation laut Fachinformation
Ibuprofen	Actren [®] , Dismenol [®] , Dolgit [®] , Esprenit [®] , Ibu-Lysin [®] , Imbun [®] , Miralgin [®] , Nurofen-Saft [®] , Proff Schmerz kapseln [®] , Schmerz-Dolgit [®] , Thomapyrin [®] , Tispol Ibu DD [®] , TENSION [®] *Ibuprofen CT [®] Imbun [®] : 500 mg/ *1000 mg Filmtbl. **Actren Spezial [®] ***Dolormin [®]	p.o. supp.	8	400–800	1200–2400 bei KV-Risiko: 1200	Leichte bis mäßig starke Schmerzen, wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen *Ausschließliche Indikationsformulierung bei rheumatischen Erkrankungen: vgl. Legende **Zusätzliche Indikation: akute Kopfschmerzen bei Migräne mit und ohne Aura ***Zusätzliche Indikation: Schmerzen bei Erkältung CH: u. a. postoperative Schmerzen und Schmerzen nach Dentaleingriffen
	Ibuprofen B. Braun	i.v.	6–8	600	1200	Kurzzeitbehandlung akuter mäßig starker Schmerzen
Diclofenac	*Diclo KD 75 mg akut [®] , Diclo CT [®] , Diclofenac AbZ 25 + 50 mg Tabletten [®] , Voltaren dispers [®] *Diclofenac 50 + 100 retard Heumann [®] ****Diclofenac Ratiopharm Lösung bei Migräne [®] ****Voltaren K Migräne 50 mg [®]	p.o. supp.	12	50–100 ret. 150	150	Schmerzhafte Schwellungen und Entzündungen nach Verletzungen und Operationen *Ausschließliche Indikationsformulierung bei rheumatischen Erkrankungen: vgl. Legende **Starke und sehr starke Schmerzen nach chirurgischen Eingriffen ***Weitere schmerzbezogene Indikationen: Tumorschmerz, Adnexitis, Dysmenorrhö ****Ausschließliche schmerzbezogene Indikation: Migräne
	*Diclofenac Ratiopharm 75 mg Injektionslösung [®]	i.v.	24	75	100–150 ^a	Schmerzhafte Schwellungen und Entzündungen nach Verletzungen Schweiz postoperative + posttraumatische Schmerzen, Prophylaxe postoperativer Schmerzen *Weitere Indikationsformulierung: s. Legende
Dexketoprofen	Sympal 25 mg Lösung	p.o.	8	25	75	Kurzzeitige symptomatische Behandlung akuter Schmerzen von leichter bis mäßig starker Intensität, wie akute Schmerzen des Bewegungsapparates, Regelschmerzen, Zahnschmerzen
	Sympal Injekt 50 mg [®]	i.v.	8–12 (6)	50	150	Kurzzeitbehandlung mäßiger bis starker akuter Schmerzen, z. B. nach Operationen, bei Nierenkoliken, Rückenschmerzen, wenn eine Einnahme von Tabletten nicht geeignet ist
Naproxen	Proxen [®]	p.o.	12	500–750 max. 1000	1000	Schmerzen und Schwellungen nach chirurgischen Eingriffen
	Naproxen Aristo [®]	p.o.	8–24	500–1000	500–1250	Leichte bis mäßig starke Schmerzen, Schmerz und Entzündung bei rheumatischen Erkrankungen
	Aleve [®]	p.o.	8–12	400	600	Leichte bis mäßig starke Schmerzen bei Kopf-/Zahn-/Regelschmerzen und bekannter Arthrose
Celecoxib	Celebrex [®]	p.o.	12	100–200	400	Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis, Spondylitis ankylosans
Etoricoxib	Arcoxia [®]	p.o.	24	60 ^b 90 ^c 120 ^d	60–120 CH: 30–60	Postoperative Schmerzen nach Zahnoperationen Arthrose, rheumatoide Arthritis, Spondylitis ankylosans, akute Gichtarthritis ab 16 Jahre
Parecoxib	Dynastat [®]	i.v.	6–12	20–40	80	Kurzzeitbehandlung postoperativer Schmerzen bei Erwachsenen ab 18 Jahre
Metamizol	Novalgin [®] Novaminsulfon [®]	i.v.	4–6	1000 ^e	5000	Akute starke Schmerzen nach Verletzungen und Operationen
	Novalgin [®] , Nopain [®] , Novaminsulfon [®] , Metamizol AbZ [®] , Metamizol Heumann [®] , Berlosin [®] , Baralgin [®] , Analgin [®]	p.o. supp.	4–6	1000	4000	Sonstige akute oder chronische starke Schmerzen, soweit andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind Koliken Tumorschmerzen

Tab. 2 (Fortsetzung)

Substanz	Handelsnamen (Beispiele)	Applikation	Dosisintervall (h)	Max. Einzeldosis (mg)	Tagesdosis (mg)	Schmerzbezogene Indikation laut Fachinformation
Paracetamol	Perfalgan® Paracetamol B Braun 10 mg/ml Infusionslösung®	i.v.	6	1000	4000	Kurzzeitbehandlung mäßig starker Schmerzen, besonders nach Operationen, wenn die i.v. Behandlung aufgrund dringend erforderlicher Schmerzbehandlung klinisch gerechtfertigt ist und/oder andere Arten der Anwendung nicht möglich sind
	Ben-u-ron®, Paracetamol Heumann®, Paracetamol Hormosan®	p.o. supp.	6	1000	4000	Symptomatische Behandlung leichter bis starker Schmerzen, Schmerzen nach Verletzungen

Empfehlungen zur Dosisreduktionen bei Komorbidität, eingeschränkter Organfunktion, hohem Alter bzw. bei Kindern und Jugendlichen werden nicht aufgeführt. Kombinationspräparate werden nicht aufgeführt

Ibuprofen, Diclofenac: *Ausschließliche Indikationsformulierung von Ibuprofen- und Diclofenac-Präparaten verschiedener Hersteller, überwiegend ohne direkte Angabe der Indikation Schmerz: akute und chronische Arthritiden, Spondylitis ankylosans und andere entzündlich-rheumatische Wirbelsäulenleiden, Arthrosen und Spondylarthrosen, Weichteilrheumatismus, schmerzhafte Schwellungen/Entzündungen nach Verletzungen

KV kardiovaskulär

^aDiclofenac i.v. in Kombination mit weiteren Applikationsformen maximale Tagesdosis 150 mg

^bEtoricoxib: Dosis bei der Indikation Arthrose

^cDosis für Indikation rheumatoide Arthritis und Schmerzen nach Zahnoperationen

^dDosis für Indikation akute Gichtarthritis

^eMetamizol: bei strenger Indikationsstellung und besonders sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung kann die Einzeldosis auf 2500 mg erhöht werden

Tab. 3 Dosierungsempfehlungen für die prä- und intraoperative Gabe von NOPA bei gesunden Erwachsenen

Substanz	Initialdosis (mg)	Dosierungsintervall (h)	Tagesdosis (mg)	Maximale Anwendungsdauer laut Fachinformation
<i>Präoperative Gabe oral</i>				
Celecoxib	200	12	400	Kürzest möglich
Diclofenac	50–100	12	150	–
Etoricoxib	60–90 1 mg/kg	24	60–120	Möglichst kurzer Zeitraum Zahnoperation: 90 mg/Tag für maximal 3 Tage
Ibuprofen	600–800	6–8	2400	–
<i>Intraoperative Gabe i.v.</i>				
Dexketoprofen i.v.	50	(6) 8–12	150	Kurzzeitige Anwendung, nicht länger als 2 Tage
Ibuprofen i.v.	400–600	6–8	1200	Kürzest möglich, nicht länger als 3 Tage
Parecoxib i.v.	40	6–12	80	Kürzest möglich; >3 Tage nur begrenzte klinische Erfahrung
Metamizol i.v.	1000	4–6	5000	Dauer der Anwendung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung
Paracetamol i.v.	1000	6	4000	Kurzzeitbehandlung

Dosisreduktion bei Komorbidität, älteren Patienten und Körpergewicht <50 kg entsprechend den Fachinformationen beachten

Schmerzen können NOPA mit Wirkstoffen anderer Substanzgruppen sowie weiteren medikamentösen und nicht-medikamentösen Verfahren kombiniert werden, wenn diese Kombination evidenzbasiert oder aufgrund einer Risiko-Nutzen-Abwägung sinnvoll ist. Übliche Einzel- und maximale Tagesdosen sowie Dosierungsintervalle für perioperativ häufig eingesetzte NOPA sind in [Tab. 3](#) dargestellt.

Empfehlung I. 1

NOPA sollten Bestandteil eines multimodalen perioperativen Analgesiekonzeptes sein.

Bei Operationen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit mit stärkeren postoperativen Schmerzen verbunden sind und bei denen eine systemische Analgesie postoperativ geplant ist, können NOPA prä- bzw. intraoperativ unter Beachtung der Kontraindikationen gegeben werden.

2. NOPA und kardiovaskulären Vorerkrankungen

Welches NOPA primär eingesetzt wird, sollte anhand der Effektivität eines NOPA und des individuellen Risikos entschieden werden (Alter des Patienten, Komorbidität, Kontraindikationen, Art des operativen Eingriffes, Verfügbarkeit der Medikamente, auch in einer bestimmten Galenik, ob eine antiphlogistische Wirkung vorteilhaft ist etc.). Ibuprofen, Diclofenac und Naproxen haben in Abhängigkeit von Wirkstärke und Applikationsform unterschiedliche schmerzbezogene

ne Indikationen. Viele Handelspräparate sind ausschließlich bei rheumatischen Erkrankungen zugelassen (■ Tab. 2). Dies gilt auch für Celecoxib, während Etoricoxib für maximal 3 Tage nach Zahnoperationen eine Zulassung in Deutschland hat. Die Präparate, für die explizit als Indikation die postoperative Analgesie bzw. Schmerzen nach Operationen und Verletzungen genannt werden, sind i.v. Paracetamol, i.v. Parecoxib, Metamizol sowie Dexketoprofen. Unabhängig davon haben NOPA jedoch seit Jahrzehnten Eingang in die perioperative Schmerztherapie gefunden und werden täglich zur perioperativen Analgesie bei der Mehrheit der Patienten eingesetzt [70].

In einer Cochrane-Analyse zur **oralen Einmalgabe von Analgetika** wurde die NNT („number needed to treat“) für diverse Analgetika berechnet, die zur Schmerzreduktion nach kleineren Operationen (mehrheitlich Zahnextraktionen sowie kleinere orthopädische und urologische Eingriffe, Episiotomien) eingesetzt wurden. Diese Zahl gibt an, wie viele Patienten behandelt werden müssen, damit bei einem Patienten eine über 4–6 h anhaltende mindestens 50%ige Schmerzreduktion durch das Analgetikum gegenüber einer Placebobehandlung erreicht wird. Die NNT betrug für 50 mg Diclofenac 2,1 (1,9–2,5), für 500 mg Metamizol 2,4 (1,8–3,1), für 400 mg Ibuprofen 2,5 (2,4–2,6), für 400 mg Celecoxib 2,6 (2,3–3,0) und für 500 mg bzw. 1000 mg Paracetamol 3,5 (2,7–4,8) bzw. 3,6 (3,2–4,1; [36, 54, 55]). Für 90 mg bzw. 120 mg Etoricoxib wurde eine NNT von 1,7 (1,4–2,1) bzw. 1,8 (1,7–2,0) errechnet [19, 25].

Zu der üblichen Dosierung von 1 g Metamizol gibt es mangels Daten keine Angabe. Ebenso ist hervorzuheben, dass diese NNT in der Regel auf dem analgetischen Effekt einer oralen Einzeldosis nach einem kleinen chirurgischen Eingriff, meist Zahnextraktion in Lokalanästhesie, beruht. Dies ist nicht unbedingt auf die perioperative Anwendung nach größeren Operationen mit einem multimodalen Analgesieregime übertragbar.

Nach Ansicht der Expertengruppe kann Metamizol wie die anderen NOPA in der Akutschmerztherapie als Medikation der ersten Wahl eingestuft werden

und ist hinsichtlich analgetischer Potenz wahrscheinlich vergleichbar mit NSAIDs, auch wenn die Studienlage nicht so umfangreich ist [45, 60, 64, 82, 91, 92].

Die intravenöse bzw. intramuskuläre Gabe einer Einzeldosis von Parecoxib im Vergleich zu Placebo nach gynäkologischen Laparoskopien (drei Studien), Kniegelenkersatz (eine Studie) und operativer Entfernung von mindestens zwei impaktierten Weisheitszähnen (drei Studien) wurde in einer Cochrane-Analyse untersucht. Es ergab sich eine NNT von 2,4 (2,1–2,8) für 20 mg und 1,8 (1,5–2,3) für 40 mg Parecoxib, um eine Schmerzreduktion von 50 % über 6 h zu erzielen [47]. In einem anderen Cochrane-Review wurde für Paracetamol bzw. Propacetamol (Prodrug von Paracetamol) vs. Placebo eine NNT von 6,0 (4,6–7,1) bzw. 5,0 (3,7–5,6) für eine mindestens 50%ige Schmerzreduktion über 6 bzw. 4 h errechnet [53]. Im Vergleich i.v. Paracetamol vs. NSAID benötigten 34 % vs. 28 % zusätzliche Ausweichmedikation nach orthopädischen und gynäkologischen/geburtshilflichen Eingriffen (n. s., geringe Patientenzahlen) [53].

Auch wenn durch Paracetamol in einer Metaanalyse eine Reduktion des postoperativen Opioidbedarfs erzielt werden konnte, war diese meist weniger ausgeprägt als unter NSAIDs [20, 51]. Opioidbedingte Nebenwirkungen waren unter Paracetamol im Gegensatz zu NSAIDs nicht vermindert [20]. Im Vergleich zu NSAIDs erwies sich Paracetamol in diversen Studien als weniger analgetisch potent [8, 15, 27, 51, 54, 56, 67].

Die Expertengruppe stuft die analgetische Potenz traditioneller NSAIDs, der Coxibe und des Metamizols im perioperativen Setting als vergleichbar ein. Paracetamol wird als weniger potent eingeschätzt.

Kardiovaskuläre Vorerkrankungen und perioperative NSAIDs

Bei gesunden Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren können sowohl traditionelle NSAIDs als auch Coxibe bei gegebener Indikation perioperativ zeitlich begrenzt eingesetzt werden. Bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes

mellitus, Hyperlipidämie, Rauchen) und ohne weitere Kontraindikationen für NSAIDs kann nach Nutzen-Risiko-Abwägung im Einzelfall zeitlich begrenzt z. B. niedrig dosiertes Ibuprofen oder Celecoxib eingesetzt werden, nicht aber Diclofenac [78].

Bestehen hingegen **kardiovaskuläre Vorerkrankungen** sind die in ■ Tab. 1 angegebenen Gegenanzeigen und Warnhinweise zu beachten. Demnach sind bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA II–IV alle NSAIDs kontraindiziert. Diclofenac und Coxibe dürfen darüber hinaus auch bei KHK, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und zerebrovaskulären Erkrankungen nicht gegeben werden.

Empfehlung I. 2

Entsprechend der Gegenanzeige laut Fachinformation sollen Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen perioperativ keine NSAIDs erhalten.

Ein kurzfristiger Einsatz von NSAIDs kann jedoch bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen im Einzelfall eine Option sein, wenn Behandlungsalternativen fehlen und angenommen werden muss, dass unbehandelte Schmerzen hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse evtl. noch problematischer sind. Aus medikolegaler Sicht kommt in solchen Einzelfällen, in denen trotz kardiovaskulärer Vorerkrankungen ein NSAID eingesetzt werden soll, neben der individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung auch der **Patienteninformation mit einer Risikoaufklärung und der Darlegung möglicher Alternativen sowie einer sorgfältigen Dokumentation** eine hohe Bedeutung zu.

3. Kombination von NOPA

Zur Kombination von Paracetamol und einem NSAID ist die Studienlage heterogen. Zwei Metaanalysen zeigen für viele Studien eine Überlegenheit der Kombination von Paracetamol plus einem NSAID gegenüber einer alleinigen Gabe der Substanzen, andere Autoren sehen durch die Gabe von Paracetamol keinen zusätzlichen analgetischen Effekt [15, 24, 25, 34, 49, 57, 63, 95].

Mit einer Niedrigdosiskombination (200 mg Ibuprofen + 500 mg Paracetamol) nach Zahneingriffen konnte eine Analgesie und Opioidsparnung erzielt werden [24, 55]. Nach Kniegelenkersatz war jedoch Ibuprofen 400 mg + Paracetamol 1000 mg der Niedrigdosiskombination oder der alleinigen Gabe von Paracetamol überlegen. Ibuprofen 400 mg erwies sich als wirksamer als Paracetamol sowie die Niedrigdosiskombination und nicht deutlich schlechter als die Hochdosiskombination. Allerdings fehlt ein Vergleich zwischen der Kombination und der üblicherweise im perioperativen Setting eingesetzten Dosierungen von 600 bzw. 800 mg Ibuprofen. Ein niedrig bis moderat dosiertes NOPA, z. B. 400 mg Ibuprofen, das rezeptfrei in einer Apotheke erhältlich ist, kann oftmals nicht ausreichend sein, um perioperative suffiziente analgetische Effekte zu erzielen.

Die längerfristige Behandlung mit dieser NOPA-Kombination wird von einigen Autoren kritisch gesehen, da die durch Paracetamol ebenfalls induzierte COX-2-Inhibition bei einer Kombination mit einem NSAID mehr Nebenwirkungen bewirken kann [13, 26, 39].

Laut einer Umfrage wird die Kombination von Metamizol mit einem anderen NOPA in Deutschland häufig praktiziert: 47 % der antwortenden Anästhesisten kombinieren Metamizol mit einem traditionellen NSAID, 35 % mit Paracetamol und 33 % mit einem Coxib [70]. Aufgrund theoretischer Überlegungen scheint eine additive Wirkung von Metamizol plus einem anderen NOPA wahrscheinlich, allerdings liegen hierzu nur wenige randomisierte, kontrollierte Studien vor [49, 91, 97].

Hingegen sollten Patienten unter einem traditionellen NSAID bzw. Coxib in ausreichender Tagesdosis nicht zusätzlich noch ein anderes NSAID erhalten. Alle NSAIDs wirken über die Hemmung der COX-2. Eine vollständige COX-Hemmung kann nicht weiter verstärkt werden. Daher ist die Kombination zweier Präparate dieser Substanzgruppe, jedes für sich in ausreichender Dosierung, nicht sinnvoll. Dieses würde nur das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen

[37]. Bei unzureichendem Ansprechen auf ein NSAID kann der Wechsel auf ein anderes NSAID hilfreich sein. Wegen interindividueller Unterschiede in Bioverfügbarkeit und Halbwertszeit kann die Wirksamkeit eines NSAID zwischen einzelnen Patienten erheblich differieren [11].

Ein eventueller Vorteil einer prä- und intraoperativen Gabe mehrerer NOPA unterschiedlicher Substanzgruppen wurde bis jetzt kaum systematisch untersucht, obwohl dieses Vorgehen in der klinischen Praxis weit verbreitet ist [70]. Aktuelle Registerdaten von über 1000 Patienten nach Rückenoperationen bestätigten eine bessere Analgesie bei intraoperativer Gabe von zwei oder sogar drei NOPA verschiedener Substanzgruppen (NSAID, Metamizol, Paracetamol) im Vergleich zu keinem oder nur einem NOPA [7]. Auch bei Kindern nach Tonsillektomien und Appendektomien war die intraoperative Gabe von mindestens zwei NOPA mit weniger Wunsch nach Schmerzmitteln für die ersten 24 h postoperativ assoziiert im Vergleich zu keinem oder einem NOPA [84]. Weitere qualitativ hochwertige Studien zu dieser Fragestellung sind notwendig.

Empfehlung I. 3

Im Rahmen eines perioperativen Analgesieregimes können NOPA verschiedener Substanzgruppen miteinander kombiniert werden.

II. Präoperative Evaluation und Planung der Schmerztherapie

1. Anamnese

Die US-amerikanische Leitlinie zur Behandlung postoperativer Schmerzen adressiert in ihrer ersten Empfehlung die präoperative Patientenedukation und die Planung der perioperativen Schmerztherapie (US Guidelines: „strong recommendation“, „low-quality evidence“ [18]):

The panel recommends that clinicians provide patient and family-centered, individually tailored education to the patient (and/or responsible caregiver), including

information on treatment options for management of postoperative pain, and document the plan and goals for postoperative pain management.

Im Rahmen der anästhesiologischen und chirurgischen Anamneseerhebung sollte auch zu vorbestehenden Schmerzen, Einnahme und Verträglichkeit von Analgetika gefragt werden. Kontraindikationen und mögliche Risikofaktoren, frühere Erfahrungen mit NOPA und deren Effektivität sind weitere hilfreiche Informationen. Handelsnamen der Analgetika (Tab. 2) sollten benannt werden, da Patienten die Substanznamen meist nicht kennen.

Empfehlung II. 1

Im Rahmen der anästhesiologischen und chirurgischen Anamnese und Aufklärung soll auch eine Schmerz- und Analgetikaanamnese durchgeführt werden.

2. Risikopatienten identifizieren

Im Rahmen der Prämedikation sollen Patienten mit einem erhöhten Risiko für starke postoperative Schmerzen sowie chronische Schmerzen nach Operation identifiziert werden. Häufig können solche Patienten mit einem Standardschema nicht suffizient behandelt werden. Risikofaktoren für starke postoperative Schmerzen sind u. a. präoperativ vorbestehende Schmerzen, eine vorbestehende Analgetikaeinnahme (vor allem Opioid), psychosoziale Faktoren wie Angst und Depressivität, jüngeres (Erwachsenen-)Alter, weibliches Geschlecht und sozioökonomische Faktoren [3, 33, 38, 44, 100]. Auch hohe Schmerzerwartung, hohe Schmerzempfindlichkeit und das Katastrophisieren von Schmerzen wurden in einigen Studien als Prädiktoren beschrieben [69, 71, 98, 100]. Ähnliche Risikofaktoren konnten auch für die Chronifizierung postoperativer Schmerzen identifiziert werden (Entwicklung chronischer postoperativer Schmerzen; „chronic postsurgical pain“ [CPSP], siehe neue ICD-11-Definition). CPSP ist nach bestimmten Eingriffen besonders häufig [35]. Hierzu

zählen u. a. Thorakotomien, Leistenhernienoperationen und Amputationen, aber auch Eingriffe wie ein Kniegelenkersatz oder Wirbelsäulenoperationen. Ein erhöhtes Risiko für CPSP haben vor allem Patienten, die wegen bestehender Schmerzen und funktioneller Beeinträchtigung operiert werden, ggf. sogar mit Opioiden eingestellt sind (z. B. Patienten zum Kniegelenkersatz bei lange vorbestehender Kniegelenksarthrose) [31, 85]. Für solche Konstellationen sollten zusammen mit der operativen Abteilung Klinikstandards entwickelt werden. Bei komplexen Fällen sollte frühzeitig ein Schmerzmediziner einbezogen werden.

Empfehlung II. 2

Im Rahmen der anästhesiologischen Anamnese und Aufklärung sollen Patienten mit einem Risiko für starke postoperative Schmerzen und einem Risiko für die Entwicklung chronischer postoperativer Schmerzen identifiziert werden.

3. Präoperative Planung der perioperativen Analgesie

Abhängig vom geplanten operativen Eingriff und den individuellen Bedürfnissen ist es sinnvoll, gemeinsam mit dem Patienten einen Behandlungsplan zur perioperativen Analgesie abzustimmen (z. B. Regionalanalgesie bei entsprechend geeigneten Eingriffen, systemische Analgesie, nichtmedikamentöse Verfahren; [14, 18]). Ein gut informierter Patient, der in die Planung, Entscheidungen und Umsetzung des Analgesiekonzeptes eingebunden wird, hat später weniger Schmerzen [58, 80]. Empfehlenswert ist eine standardisierte Vorgehensweise in einer abteilungsübergreifenden SOP („standard operating procedure“) zu hinterlegen, ergänzt durch eingriffsspezifische Besonderheiten.

Empfehlung II. 3

Im Rahmen der präoperativen Patientenaufklärung sollte die perioperative Analgesie in Zusammenarbeit mit dem Patienten geplant werden.

4. Präoperative Patienteninformation zu NOPA

In den letzten Jahren sind die potenziellen Risiken der NOPA in den Vordergrund der Diskussion gerückt. Die rechtliche Lage hinsichtlich der Aufklärungspflicht ist eindeutig (Bürgerliches Gesetzbuch [BGB] § 630c zu Informations- und Aufklärungspflichten des Arztes): „Der Behandelnde ist verpflichtet, dem Patienten in verständlicher Weise zu Beginn der Behandlung und, soweit erforderlich, in deren Verlauf sämtliche für die Behandlung wesentlichen Umstände zu erläutern, insbesondere ... die Therapie und die zu und nach der Therapie zu ergreifenden Maßnahmen“. Daraus ergibt sich, dass **Patienten präoperativ über die perioperative Gabe von Analgetika und mögliche Nebenwirkungen aufzuklären sind.**

Dabei geht es um eine angemessene und realistische Nutzen-Risiko-Vermittlung. Noceboeffekte durch ein Übermaß an negativer und angsterzeugender Information sollten vermieden werden. Analgetika (NOPA und Opioide) sollten im Kontext der Medikamente für die Anästhesie und Analgesie benannt und in die Aufklärung über mögliche Komplikationen einbezogen werden.

Ein pragmatischer Ansatz wäre, die in der schriftlichen Einverständniserklärung zur Anästhesie schon vorhandenen Informationen zu möglichen Komplikationen entsprechend zu ergänzen. Die in jeder Anästhesieaufklärung genannten potenziell lebensbedrohlichen allergischen Reaktionen und kardiovaskulären Komplikationen können auch unter NOPA auftreten. Zu ergänzen wären Blutbildveränderungen (Agranulozytose), Schädigung des Magen-Darm-Trakts und der Nieren sowie der Leber. Da die perioperative Schmerztherapie fachgebietsübergreifend ist, sollten die Patienteninformation und -aufklärung sowie deren Dokumentation innerhalb eines Krankenhauses (Anästhesie, operative Abteilungen) vereinheitlicht werden.

Empfehlung II. 4

Die Patienteninformation und -aufklärung sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis

der Gabe von NOPA und möglichen Alternativen, den Informationsbedarf des Patienten und einen möglichen „Noceboeffekt“ berücksichtigen.

III. NOPA prä- und intraoperativ

1. Zeitpunkt der prä- und intraoperativen Gabe von NOPA

Die prä- und intraoperativ Gabe von NOPA ist in den Fachinformationen dieser Medikamente nicht explizit benannt. Vielmehr wird bei einigen NOPA allgemein von der Indikation „Kurzzeittherapie postoperativer Schmerzen“ gesprochen (■ Tab. 2).

Gemäß den Ergebnissen der schon zitierten Umfrage zur perioperativen Anwendung von NOPA geben 22 % der antwortenden Anästhesisten schon präoperativ, 86 % intraoperativ ein NOPA [70]. Somit ist die intraoperative Gabe von NOPA ein allgemein übliches Vorgehen in der Anästhesiologie. Auch in wissenschaftlichen Studien wurden NOPA vielfach schon vor Narkoseende appliziert bzw. diese frühe Gabe explizit empfohlen [12, 43, 45, 60, 91].

Eine Metaanalyse ergab, dass die präoperative Gabe von Celecoxib im Vergleich zu Placebo zu einer moderaten Abnahme des postoperativen Opioidbedarfs (-4,1 [95 %-CI: -5,6 bis -2,7] mg Morphin), der Schmerzintensität (NRS 0-10: -1,02 [-1,5 bis -0,5]) sowie von Übelkeit (-44 %) und Erbrechen (-38 %) führte, ohne vermehrte perioperative Blutungen und bei gleicher Patientenzufriedenheit [46].

Ob ein NOPA prä- oder intraoperativ gegeben wird, sollte unter Berücksichtigung der individuellen Kontraindikationen von der Operationsdauer und der Wirkdauer des Präparates abhängig gemacht werden. Bei einer geplanten Operationszeit von 4 h ist es für die postoperative Analgesie wenig hilfreich, Paracetamol oder Metamizol nach Narkoseeinleitung zu geben, da beide Analgetika nicht lang genug wirken. Sinnvoller wäre es in einem solchen Fall, diese Analgetika kurz vor Narkoseende zu infundieren. Ziel ist dabei nicht eine intraoperative Analgesie, sondern das Erreichen suffizienter Blutspiegel nach Narkoseaus-

leitung. Dadurch können in der frühen postoperativen Phase starke Schmerzen, der Opioidverbrauch, ggf. auch opioidbedingte Nebenwirkungen reduziert werden [46]. Ist eine antiinflammatorische Wirkung erwünscht, kann präoperativ ein länger wirksames NSAID gegeben werden.

Hingegen ist bei typischen pädiatrischen Eingriffen mit relativ kurzer Operationszeit eine Analgetikagabe (NSAID oder Paracetamol als Suppositorium) nach Narkoseeinleitung und vor Schnitt tägliche Praxis.

Empfehlung III. 1

Die prä- bzw. intraoperative Gabe eines NOPA soll zeitlich so geplant werden, dass nach Ende einer Allgemeinanästhesie beim wachen Patienten analgetisch wirksame Plasmakonzentrationen erreicht werden.

Für die intraoperative Gabe kommen z. B. die intravenös applizierbaren Präparate Parecoxib, Metamizol, Paracetamol, Dexketoprofen und Ibuprofen infrage (■ Tab. 3). Ein orales NOPA kann bei nicht zu langer Operationsdauer auch vor Anästhesiebeginn gegeben werden, wie es z. B. in den US-Leitlinien empfohlen wird [18]. In einer Untersuchung war i.v. Parecoxib präoperativ oder bei Wundverschluss gegeben gleich wirksam. Beide Gruppen waren Placebo hinsichtlich Analgesie und zusätzlichem Opioidbedarf deutlich überlegen (66 % bzw. 72 % weniger PCA-Morphin nach Hüftgelenkersatz; [48]). Auch ein traditionelles NSAID kommt für die intra- oder präoperative Gabe unter Beachtung der Kontraindikationen infrage. Seine analgetische Wirkung wird vergleichbar der eines Coxibs eingeschätzt. Traditionelle NSAIDs verursachen jedoch eher gastrointestinale Nebenwirkungen, wenn keine entsprechende Prophylaxe bei gefährdeten Patienten gegeben wird, und erhöhen das Risiko für Blutungen.

2. Intraoperative Hypovolämie und Nierenfunktion

NSAIDs können bei Operationen mit größeren Blutverlusten und längeren hy-

potonen Kreislaufphasen zu Nierenfunktionsstörungen bis hin zum Nierenversagen führen. Die Gabe eines NSAIDs soll grundsätzlich erst erfolgen, wenn die Kreislaufverhältnisse stabilisiert worden sind und ein Volumenmangel ausgeglichen worden ist. Diese Kriterien können ggf. schon am Operationsende erfüllt sein oder auch erst im Verlauf der postoperativen Überwachung.

Empfehlung III. 2

Bei Operationen mit einem Risiko für größere Blutverluste soll – unabhängig von der Nierenfunktion – prä- bzw. intraoperativ kein NSAID gegeben werden.

Hingegen soll bei schon bekannter eingeschränkter Nierenfunktion (s. Fachinformationen) oder wenn durch den Eingriff eine Einschränkung der Nierenfunktion zu erwarten ist, perioperativ kein NSAID appliziert werden.

Empfehlung III. 3

Bei Patienten mit vorbestehender eingeschränkter Nierenfunktion soll generell kein NSAID perioperativ gegeben werden.

IV. NOPA postoperativ

1. Anwendungsdauer der NOPA postoperativ

Die Therapie mit NOPA sollte nach der Operation fortgeführt werden, wenn eine postoperative Analgetikagabe notwendig ist. Zunächst sollten NOPA im Rahmen der Basisanalgesie in festen Zeitintervallen und ausreichender Dosierung gegeben werden (■ Tab. 3). Eine Umstellung auf eine orale Gabe sollte so bald wie möglich erfolgen.

Die Einnahme von NOPA (wie auch von Opioiden) soll von vornherein zeitlich befristet werden, um eine unkontrollierte Fortführung ohne fortbestehende Indikation zu vermeiden. Eine nur kurzfristige Anwendung mit niedriger Dosis senkt das Risiko für Nebenwirkungen. In den Fachinformationen wird für intravenöses Paracetamol eine Kurzzeittherapie

angegeben, während für Parecoxib nur begrenzte klinische Erfahrung für eine längere Behandlungsdauer als drei Tage vorliegt. Auch die Gabe von Etoricoxib nach Zahnoperationen sollte laut Fachinformation auf drei Tage begrenzt sein. In der Metamizol-Fachinformation wird angegeben, dass sich die Dauer der Anwendung nach Art und Schwere der Erkrankung richtet: „So kurz wie möglich, so lange wie nötig“.

Nach größeren Operationen und anhaltenden Schmerzen kann es jedoch sinnvoll sein, die Einnahme von NOPA auch länger als drei Tage fortzuführen. Im Weiteren sollten zunächst die Opiode reduziert und dann abgesetzt werden und nachfolgend die NOPA.

Empfehlung IV. 1

NOPA sollen nur für einen begrenzten Zeitraum gegeben werden.

Hingegen erfordert das Fortführen einer analgetischen Medikation über einen für die entsprechende Operation üblichen Zeitraum hinaus eine klare Indikationsstellung und ggf. das Einbeziehen eines Schmerzmediziners.

2. Abteilungsübergreifender Behandlungsstandard mit NOPA

Für die sichere Anwendung perioperativer Analgetika bedarf es eines klinikübergreifenden Analgesiekonzeptes, das mit den beteiligten Disziplinen und Berufsgruppen abgestimmt und schriftlich, z. B. als abteilungsübergreifender Behandlungsstandard/SOP/Klinikalgorithmus, niedergelegt wird. Darin soll eine Beschränkung auf einige wenige NOPA in adäquater Dosierung und für adäquate Applikationszeiträume erfolgen und klar formuliert werden, welches NOPA das Medikament der ersten, zweiten bzw. dritten Wahl ist und welche Kombinationen gegeben werden können. Diese Festlegung sollte ggf. auch abgestimmt sein auf die Anforderungen spezifischer Eingriffe und Patientenprofile. Auch zu den Verantwortlichkeiten der beteiligten Fachdisziplinen sollte in einem Krankenhaus Konsens hergestellt und dieser schriftlich fixiert werden [14].

Nur durch solche transparenten, für alle beteiligten Disziplinen und Professionen einsehbaren Behandlungsstandards lassen sich Unsicherheiten bei der Anwendung vermeiden, Dosierungsfehler und Verwechslungen minimieren und der sinnvolle Einsatz von Analgetika-/Medikamentenkombinationen und weiterer (analgetischen) Maßnahmen ermöglichen.

Empfehlung IV. 2

Die Therapie mit NOPA soll in einem abteilungsübergreifenden Behandlungsstandard hinterlegt werden. Es soll ein Konzept mit NOPA der ersten, zweiten und dritten Wahl und die Umstellung von einer festen Tagesdosis auf eine Bedarfsmedikation bis zum Absetzen der Analgetika festgelegt werden.

3. Information an den nachbehandelnden Arzt

Bei zunehmend kürzerer Krankenhausverweildauer sowie vermehrt ambulant durchgeführten Eingriffen verschiebt sich die postoperative Schmerztherapie zunehmend auf den Zeitraum nach der Krankenhausentlassung.

Vor der Entlassung soll die weitere Verschreibung von Analgetika kritisch geprüft und nicht mehr indizierte Analgetika sollen abgesetzt werden. Bei noch bestehendem Analgetikabedarf ist eine zeitlich befristete Verschreibung mit Information an den nachbehandelnden Arzt/Hausarzt sinnvoll. Der nachbehandelnde Arzt soll im (operativen) Entlassungsbrief und dem Medikamentenplan über die perioperativ erfolgte Analgetikatherapie, die nach Entlassung fortzuführenden Medikamente/Analgetika und die geplante Dosisreduktion bis zum Absetzen der Analgetika informiert werden. Die Zuständigkeit zwischen den Abteilungen sollte geklärt werden, und der Entlassungsbrief der operativen Abteilung sollte ggf. auch den Hinweis auf eine vom Schmerzdienst spezifisch auf einen Patienten zugeschnittene Medikation umfassen. Die Weitergabe der Information auch zu gerade beendeter Medikation ist erforderlich, da z. B. eine Agranulozytose noch bis zu zehn Tage

nach Absetzen des Metamizol auftreten kann [42, 86, 89].

Empfehlung IV. 3

Bei Entlassung aus dem Krankenhaus soll der nachbehandelnde Arzt zu perioperativ gegebenen und aktuell noch eingenommenen Analgetika schriftlich informiert werden.

Der nachbehandelnde Arzt sollte auf den temporären Charakter der perioperativen Schmerzmedikation aufmerksam gemacht werden. Länger anhaltende postoperative Schmerzzustände können Symptome postoperativer Komplikationen und/oder der Entwicklung chronischer postoperativer Schmerzen sein und sollten zügig abgeklärt werden.

4. Informationspflicht des Arztes

Patienten mit beendeter oder noch laufender Analgetikatherapie sollen über mögliche Komplikationen und klinische Symptome (z. B. gastrointestinale Beschwerden, Möglichkeit der Abhängigkeit bei Opioiden), die bei weiterer Einnahme oder ggf. auch erst nach Absetzen des Medikaments (z. B. Agranulozytose) auftreten können, informiert werden [86, 87, 89]. Dafür ist eine adäquate Aufklärung zu Symptomen und ein entsprechendes Verhalten des Patienten erforderlich (Sicherungsaufklärung im Rahmen der Aufklärungs- und Informationspflicht des Arztes), um die Patienten für mögliche Komplikationen zu sensibilisieren und ihnen angemessene Verhaltensweisen aufzuzeigen. Solche therapeutischen Beratungen (Sicherungsaufklärungen) über mögliche Folgen einer Therapie und entsprechende Verhaltensweisen sind von anderen Verfahren bekannt [87]. Auch dieses kann nur in einem klinikübergreifenden Konzept zusammen mit den operativen Abteilungen etabliert werden, denn die Entlassung der Patienten mit entsprechendem Entlassungsbrief erfolgt in der Regel durch den (chirurgischen) Stationsarzt.

Empfehlung IV. 4

Patienten sollen zu möglichen Nebenwirkungen der Analgetika und ihrer Symptome, die auch nach Krankenhausentlassung auftreten können, und entsprechenden Verhaltensweisen informiert werden.

Zusammenfassung der Empfehlungen

I. Allgemeine Empfehlungen

1. NOPA sollten Bestandteil eines multimodalen perioperativen Analgesiekonzeptes sein. Bei Operationen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit mit stärkeren postoperativen Schmerzen verbunden sind und bei denen eine systemische Analgesie postoperativ geplant ist, können NOPA *prä- bzw. intraoperativ* unter Beachtung der Kontraindikationen gegeben werden.
2. Entsprechend der Gegenanzeige laut Fachinformation sollen Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen perioperativ keine NSAID erhalten.
3. Im Rahmen eines perioperativen Analgesieregimes können NOPA verschiedener Substanzgruppen miteinander kombiniert werden.

II. Präoperative Evaluation und Planung der Schmerztherapie

1. Im Rahmen der anästhesiologischen und chirurgischen Anamnese und Aufklärung soll auch eine Schmerz- und Analgetikaanamnese durchgeführt werden.
2. Im Rahmen der anästhesiologischen Anamnese und Aufklärung sollen Patienten mit einem Risiko für starke postoperative Schmerzen und einem Risiko für die Entwicklung chronischer postoperativer Schmerzen identifiziert werden.
3. Im Rahmen der präoperativen Patientenaufklärung sollte die perioperative Analgesie in Zusammenarbeit mit dem Patienten geplant werden.
4. Die Patienteninformation und -aufklärung sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Gabe von NOPA und

möglicher Alternativen, den Informationsbedarf des Patienten und einen möglichen „Noceboeffekt“ berücksichtigen.

III. NOPA prä- und intraoperativ

1. Die prä- bzw. intraoperative Gabe eines NOPA soll zeitlich so geplant werden, dass nach Ende einer Allgemeinanästhesie beim wachen Patienten analgetisch wirksame Plasmakonzentrationen erreicht werden.
2. Bei Operationen mit einem Risiko für größere Blutverluste soll – unabhängig von der Nierenfunktion – prä- bzw. intraoperativ kein NSAID gegeben werden.
3. Bei Patienten mit vorbestehender eingeschränkter Nierenfunktion soll generell kein NSAID perioperativ gegeben werden.

IV. NOPA postoperativ

1. NOPA sollen nur für einen begrenzten Zeitraum gegeben werden.
2. Die Therapie mit NOPA soll in einem abteilungsübergreifenden Behandlungsstandard hinterlegt werden. Es soll ein Konzept mit NOPA der ersten, zweiten und dritten Wahl und die Umstellung von einer festen Tagesdosis auf eine Bedarfsmedikation bis zum Absetzen der Analgetika festgelegt werden.
3. Bei Entlassung aus dem Krankenhaus soll der nachbehandelnde Arzt zu perioperativ gegebenen und aktuell noch eingenommenen Analgetika schriftlich informiert werden.
4. Patienten sollen zu möglichen Nebenwirkungen der Analgetika und ihrer Symptome, die auch nach Krankenhausentlassung auftreten können, und entsprechenden Verhaltensweisen informiert werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Ulrike M. Stamer
Universitätsklinik für Anästhesiologie und Schmerztherapie, Inselspital, Universität Bern
Freiburgstrasse, 3010 Bern, Schweiz
ulrike.stamer@dbmr.unibe.ch

Funding. Open access funding provided by University of Bern

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Materielle und immaterielle Interessen wurden anhand des AWMF-Formblatts erklärt. Es wurden keine bedeutsamen Interessenkonflikte festgestellt. Die Empfehlungen wurden ohne externe Finanzierung erstellt. Details sind im elektronischen Zusatzmaterial der Online-Version dieses Artikels enthalten (<https://doi.org/10.1007/s00104-021-01421-w>).

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Anhang zur Konsensstärke

Alle Empfehlungen erzielten >80 % Zustimmung (15/18 Stimmen). Empfehlungen, bei denen es keine 100 % Zustimmung gab, sind im Folgenden aufgeführt:

- I.1. erster Teil: ein Votum für „können“; ein Votum für „sollen“
- I.1. zweiter Teil drei Voten für „sollten“
- I.2. drei Voten für „sollten“
- I.3. ein Votum für „sollte“
- II.1. ein Votum für „sollte“
- II.2. zwei Voten für „sollten“
- III.1. drei Voten für „sollte“
- III.2. zweiter Teil: zwei Voten für „sollte“
- IV.2. erster Teil ein Votum für „sollte“
- IV.2. zweiter Teil: zwei Voten für „sollte“
- IV.3. ein Votum für „sollte“
- IV.4. zwei Voten für „sollten“

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Achilles A, Mohring A, Dannenberg L, Piayda K, Levkau B, Hohlfeld T, Zeus T, Kelm M, Polzin A (2017) Analgesic medication with dipyrone in patients with coronary artery disease: relation to MACCE. *Int J Cardiol* 236:76–81
2. Alqahtani Z, Jamali F (2018) Clinical outcomes of Aspirin interaction with other non-steroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review. *J Pharm Pharm Sci* 21:29854
3. Althaus A, Hinrichs-Rocker A, Chapman R, Arranz Becker O, Lefering R, Simanski C, Weber F, Moser KH, Joppich R, Trojan S, Gutzzeit N, Neugebauer E (2012) Development of a risk index for the prediction of chronic post-surgical pain. *Eur J Pain* 16:901–910
4. Andrade S, Bartels DB, Lange R, Sandford L, Gurwitz J (2016) Safety of metamizole: a systematic review of the literature. *J Clin Pharm Ther* 41:459–477
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2019) AWMF-Regelwerk Leitlinien: Formulierung und Graduierung von Empfehlungen. <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-03-leitlinienentwicklung/II-entwicklung-formulierung-und-graduierung-von-empfehlungen.html>. Zugegriffen: 16. März 2019
6. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2018) Kann Metamizol die Wirkung von ASS auf die Thrombozytenaggregation behindern? – hinsichtlich klinischer Relevanz und Empfehlungen für die Praxis bleiben Fragen offen. *Dtsch Arztebl* 118:897–898
7. Baca Q, Marti F, Poblete B, Gaudilliere B, Aghaeepour N, Angst MS (2021) Predicting acute pain after surgery: a multivariate analysis. *Ann Surg* 273:289–298
8. Bailey E, Worthington HV, van Wijk A, Yates JM, Coulthard P, Afzal Z (2013) Ibuprofen and/or paracetamol (acetaminophen) for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004624.pub2>
9. Bally M, Dendukuri N, Rich B, Nadeau L, Helin-Salmivaara A, Garbe E, Brophy JM (2017) Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 357:j1909
10. Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, Bombardier C, Cannon C, Farkouh ME, FitzGerald GA, Goss P, Halls H, Hawk E, Hawkey C, Hennekens C, Hochberg M, Holland LE, Kearney PM, Laine L, Lanus A, Lance P, Laupacis A, Oates J, Patrono C, Schnitzer TJ, Solomon S, Tugwell P, Wilson K, Wittes J, Baigent C (2013) Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 382:769–779
11. Bolten WW, Kruger K, Reiter-Niesert S, Stichtenoith DO, der Kommission Pharmakotherapie D (2016) DGRh-Empfehlungen zur Implementierung aktueller Sicherheitsaspekte in die NSAR-Therapie muskuloskeletaler Schmerzen. *Z Rheumatol* 75:103–116

12. Brodner G, Gogarten W, Van Aken H, Hahnenkamp K, Wempe C, Freise H, Cosanne I, Huppertz-Thyssen M, Ellger B (2011) Efficacy of intravenous paracetamol compared to dipyrone and parecoxib for postoperative pain management after minor-to-intermediate surgery: a randomised, double-blind trial. *Eur J Anaesthesiol* 28:125–132
13. Brune K, Hinz B (2011) Paracetamol, ibuprofen, or a combination of both drugs against knee pain: an excellent new randomised clinical trial answers old questions and suggests new therapeutic recommendations. *Ann Rheum Dis* 70:1521–1522
14. Brunsmann F, Stamer UM, Meissner W (2021) Akutschmerz-Management. Aufgabe für Team und Leitung. *Dtsch Arztebl* 118(6):A301–A302
15. Camu F, Borgeat A, Heylen RJ, Viel EJ, Boye ME, Cheung RY (2017) Parecoxib, propacetamol, and their combination for analgesia after total hip arthroplasty: a randomized non-inferiority trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 61:99–110
16. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA (2001) Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 345:1809–1817
17. Chan AT, Manson JE, Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, Curhan GC, Rimm EB, Willett WC, Fuchs CS (2006) Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation* 113:1578–1587
18. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, Carter T, Cassidy CL, Chittenden EH, Degenhardt E, Griffith S, Manworren R, McCarberg B, Montgomery R, Murphy J, Perkal MF, Suresh S, Sluka K, Strassels S, Thirlby R, Viscusi E, Walco GA, Warner L, Weisman SJ, Wu CL (2016) Management of postoperative pain: a clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain* 17:131–157
19. Clarke R, Derry S, Moore RA (2014) Single dose oral etoricoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004309.pub4>
20. Dahl JB, Nielsen RV, Wetterslev J, Nikolajsen L, Hamunen K, Kontinen VK, Hansen MS, Kjer JJ, Mathiesen O, Scandinavian Postoperative Pain A (2014) Post-operative analgesic effects of paracetamol, NSAIDs, glucocorticoids, gabapentinoids and their combinations: a topical review. *Acta Anaesthesiol Scand* 58:1165–1181
21. Dannenberg L, Erschoff V, Bonner F, Gliem M, Jander S, Levkau B, Kelm M, Hohlfeld T, Zeus T, Polzin A (2016) Dipyron comedication in aspirin treated stroke patients impairs outcome. *Vasc Pharmacol* 87:66–69
22. Dannenberg L, Petzold T, Achilles A, Naguib D, Zako S, Helten C, M'Pembele R, Mourikis P, Podsvyadek Y, Grandoch M, Levkau B, Zeus T, Kelm M, Hohlfeld T, Polzin A (2019) Dose reduction, oral application, and order of intake to preserve aspirin antiplatelet effects in dipyron comedicated chronic artery disease patients. *Eur J Clin Pharmacol* 75:13–20
23. de Abajo FJ, Gil MJ, Garcia Poza P, Bryant V, Oliva B, Timoner J, Garcia-Rodriguez LA (2014) Risk of nonfatal acute myocardial infarction associated with non-steroidal antiinflammatory drugs, non-narcotic analgesics and other drugs used in osteoarthritis: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 23:1128–1138
24. Derry CJ, Derry S, Moore RA (2013) Single dose oral ibuprofen plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010210.pub2>
25. Derry S, Moore RA (2013) Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004233.pub4>
26. Doherty M, Hawkey C, Goulder M, Gibb I, Hill N, Aspley S, Reader S (2011) A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain. *Ann Rheum Dis* 70:1534–1541
27. Elia N, Lysakowski C, Tramer MR (2005) 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* 103:1296–1304
28. European Medicines Agency (2020) Direct healthcare professional communication (DHPC): Metamizole: risk of drug-induced liver injury. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/metamizole-risk-drug-induced-liver-injury>. Zugegriffen: 7. Januar 2021
29. European Medicines Agency (2015) Ibuprofen- and dexibuprofen-containing medicines. Updated advice on use of high dose ibuprofen. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/ibuprofen-dexibuprofen-containing-medicines>. Zugegriffen: 5. Juli 2020
30. European Medicines Agency (2019) Position of the co-ordination group for mutual recognition and decentralised procedures for human use on periodic safety update reports for metamizol acetylsalicylic acid. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/PSUSAS/a-f/acetylsalicylsäure_beschluss_cmdh.pdf?__blob=publicationFile&v=2. Zugegriffen: 10. Juli 2020
31. Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E, Zaslansky R, Tanase NV, Perruchoud C, Kranke P, Komann M, Lehman T, Meissner W, euCPSP group for the Clinical Trial Network group of the European Society of Anaesthesiology (2015) Chronic postsurgical pain in Europe: an observational study. *Eur J Anaesthesiol* 32:725–734
32. Geisler T, Wieland T (2020) ASS und NSAR – Unter Behandlung mit ASS 100 mg bei KHK/pAVK soll vor Beginn einer NSAR-Therapie das Interaktionspotenzial bedacht werden. *Kardiologie* 14:26–28
33. Gerbershagen HJ, Pogatzki-Zahn E, Aduckathil S, Peelen LM, Kappen TH, van Wijck AJ, Kalkman CJ, Meissner W (2014) Procedure-specific risk factor analysis for the development of severe postoperative pain. *Anesthesiology* 120:1237–1245
34. Gupta A, Abubaker H, Demas E, Ahrendtsen L (2016) A randomized trial comparing the safety and efficacy of intravenous ibuprofen versus ibuprofen and acetaminophen in knee or hip arthroplasty. *Pain Physician* 19:349–356
35. Haroutiunian S, Nikolajsen L, Finnerup NB, Jensen TS (2013) The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review. *Pain* 154:95–102
36. Hearn L, Derry S, Moore RA (2016) Single dose dipyron (metamizole) for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011421.pub2>
37. Herdegen T (2016) Pharmako-logisch! Nichtsteroidale Analgetika, Opioide, Schmerzspezifische Analgesie. *Dtsch Apotheker Z* 48:9–46
38. Hinrichs-Rocker A, Schulz K, Jarvinen I, Lefering R, Simanski C, Neugebauer EA (2009) Psychosocial predictors and correlates for chronic post-surgical pain (CPSP)—a systematic review. *Eur J Pain* 13:719–730
39. Hinz B, Brune K (2012) Paracetamol and cyclooxygenase inhibition: is there a cause for concern? *Ann Rheum Dis* 71:20–25
40. Hinz B, Cheremina O, Bachmakov J, Renner B, Zolk O, Fromm MF, Brune K (2007) Dipyron elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. *FASEB J* 21:2343–2351
41. Hinz B, Cheremina O, Brune K (2008) Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *FASEB J* 22:383–390
42. Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, Laporte JR (2005) Agranulocytosis associated with dipyron (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol* 60:821–829
43. Joris J, Kaba A, Lamy M (2001) Transition between anesthesia and post-operative analgesia: relevance of intra-operative administration of analgesics. *Acta Anaesthesiol Belg* 52:271–279
44. Kalkman CJ, Visser K, Moen J, Bonsel GJ, Grobbee DE, Moons KG (2003) Preoperative prediction of severe postoperative pain. *Pain* 105:415–423
45. Kampe S, Warm M, Landwehr S, Dagtekin O, Haussmann S, Paul M, Pilgram B, Kiencke P (2006) Clinical equivalence of IV paracetamol compared to IV dipyron for postoperative analgesia after surgery for breast cancer. *Curr Med Res Opin* 22:1949–1954
46. Khan JS, Margarido C, Devreaux PJ, Clarke H, McLellan A, Choi S (2016) Preoperative celecoxib in noncardiac surgery: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Anaesthesiol* 33:204–214
47. Lloyd R, Derry S, Moore RA, McQuay HJ (2009) Intravenous or intramuscular parecoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004771.pub4>
48. Martinez V, Belbachir A, Jaber A, Cherif K, Jamal A, Ozier Y, Sessler DI, Chauvin M, Fletcher D (2007) The influence of timing of administration on the analgesic efficacy of parecoxib in orthopedic surgery. *Anesth Analg* 104:1521–1527
49. Martinez V, Beloeil H, Marret E, Fletcher D, Ravaud P, Trinquart L (2017) Non-opioid analgesics in adults after major surgery: systematic review with network meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 118:22–31
50. McCrae JC, Morrison EE, MacIntyre IM, Dear JW, Webb DJ (2018) Long-term adverse effects of paracetamol—a review. *Br J Clin Pharmacol* 84:2218–2230
51. McDaid C, Maund E, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N (2010) Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for the reduction of morphine-related side effects after major surgery: a systematic review. *Health Technol Assess* 14:1–153
52. McGtigan P, Henry D (2006) Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 296:1633–1644
53. McNicol ED, Ferguson MC, Haroutiunian S, Carr DB, Schumann R (2016) Single dose intravenous

- paracetamol or intravenous propacetamol for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007126.pub3>
54. Moore RA, Derry S, Aldington D, Wiffen PJ (2015) Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults—an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008659.pub3>
 55. Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, Straube S, Aldington DJ (2015) Overview review: comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions. *Eur J Pain* 19:1213–1223
 56. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Maguire T, Roy YM, Tyrrell L (2015) Non-prescription (OTC) oral analgesics for acute pain—an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010794.pub2>
 57. Munishankar B, Fettes P, Moore C, McLeod GA (2008) A double-blind randomised controlled trial of paracetamol, diclofenac or the combination for pain relief after caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 17:9–14
 58. Niemi-Murola L, Poyhia R, Onkinen K, Rhen B, Makela A, Niemi TT (2007) Patient satisfaction with postoperative pain management—effect of preoperative factors. *Pain Manag Nurs* 8:122–129
 59. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Luscher TF, Libby P, Husni ME, Graham DY, Borer JS, Wisniewski LM, Wolski KE, Wang Q, Menon V, Ruschitzka F, Gaffney M, Beckerman B, Berger MF, Bao W, Lincoff AM (2016) Cardiovascular safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med* 375:2519–2529
 60. Ohnesorge H, Bein B, Hanss R, Francksen H, Mayer L, Scholz J, Tonner PH (2009) Paracetamol versus metamizol in the treatment of postoperative pain after breast surgery: a randomized, controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 26:648–653
 61. Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, Andersson C, Folke F, Nielsen MB, Kober L, Hansen PR, Torp-Pedersen C, Gislason GH (2013) Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs among myocardial infarction patients—a nationwide study. *Plos One* 8:e54309
 62. Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, Folke F, Charlot M, Selmer C, Bjerring Olesen J, Lamberts M, Ruwald MH, Kober L, Hansen PR, Torp-Pedersen C, Gislason GH (2012) Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation* 126:1955–1963
 63. Ong CK, Seymour RA, Lirk P, Merry AF (2010) Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg* 110:1170–1179
 64. Oreskovic Z, Bicanic G, Hrabac P, Tripkovic B, Delimar D (2014) 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* 134:631–636
 65. Patel TN, Goldberg KC (2004) Use of aspirin and ibuprofen compared with aspirin alone and the risk of myocardial infarction. *Arch Intern Med* 164:852–856
 66. Pfrepper C, Dietze C, Remane Y, Bertsche T, Schiek S, Kaiser T, Gockel I, Josten C, Petros S (2020) Intake of aspirin prior to metamizole does not completely prevent high on treatment platelet reactivity. *Eur J Clin Pharmacol* 76:483–490
 67. Pierce CA, Voss B (2010) Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother* 44:489–506
 68. Pierre SC, Schmidt R, Brenneis C, Michaelis M, Geisslinger G, Scholich K (2007) Inhibition of cyclooxygenases by dipyron. *Br J Pharmacol* 151:494–503
 69. Rehberg B, Mathivon S, Combescure C, Mercier Y, Savoldelli GL (2017) Prediction of acute postoperative pain following breast cancer surgery using the pain sensitivity questionnaire: a cohort study. *Clin J Pain* 33:57–66
 70. Reist L, Erlenwein J, Meissner W, Stammschulte T, Stuber F, Stamer UM (2018) Dipyron is the preferred nonopioid analgesic for the treatment of acute and chronic pain. A survey of clinical practice in German-speaking countries. *Eur J Pain* 22:1103–1112
 71. Ruscheweyh R, Viehoff A, Tio J, Pogatzki-Zahn EM (2017) Psychophysical and psychological predictors of acute pain after breast surgery differ in patients with and without pre-existing chronic pain. *Pain* 158:1030–1038
 72. Salvo F, Fourrier-Reglat A, Bazin F, Robinson P, Riera-Guardia N, Haag M, Caputi AP, Moore N, Sturkenboom MC, Pariente A (2011) Cardiovascular and gastrointestinal safety of NSAIDs: a systematic review of meta-analyses of randomized clinical trials. *Clin Pharmacol Ther* 89:855–866
 73. Schjerning Olsen AM, Fosbol EL, Gislason GH (2014) The impact of NSAID treatment on cardiovascular risk—insight from Danish observational data. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 115:179–184
 74. Schjerning Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, Folke F, Charlot M, Selmer C, Lamberts M, Bjerring Olesen J, Kober L, Hansen PR, Torp-Pedersen C, Gislason GH (2011) Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation* 123:2226–2235
 75. Schmitz A, Romann L, Kienbaum P, Pavlakovic G, Werdehausen R, Hohlfeld T (2017) Dipyron (metamizole) markedly interferes with platelet inhibition by aspirin in patients with acute and chronic pain: a case-control study. *Eur J Anaesthesiol* 34:288–296
 76. Schnabel A, Rittner HL (2019) Interaktion von Metamizol und ASS: Reicht die Evidenz für klinische Konsequenzen? *Arzneiverordn Prax* 46:45–51
 77. Schneider J, Kreutz R, Bolbrinker J (2019) Pharmakologie der Nichtopioidanalgetika. *Schmerz* 33:165–179
 78. Scholle O, Kollhorst B, Haug U (2020) Are prescribers not aware of cardiovascular contraindications for diclofenac? A claims data analysis. *J Intern Med* 287:171–179
 79. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Alcock M, Halliwell R, Mott JF (2020) Acute pain management: scientific evidence fifth edition 2020. In: Australian and New Zealand college of anaesthetists and faculty of pain medicine. <https://www.anzca.edu.au/news/top-news/apsme5>. Zugriffen: 5. Febr. 2021
 80. Schwengklentz M, Gerbershagen HJ, Taylor RS, Pogatzki-Zahn E, Komann M, Rothaug J, Volk T, Yahiaoui-Doktor M, Zaslansky R, Brill S, Ullrich K, Gordon DB, Meissner W (2014) Correlates of satisfaction with pain treatment in the acute postoperative period: results from the international PAINOUT registry. *Pain* 155:1401–1411
 81. Sittl R, Baumler P, Stumvoll AM, Irnich D, Zwissler B (2019) Überlegungen zum perioperativen Einsatz von Metamizol. *Anaesthesiol* 68:530–537
 82. Soltesz S, Gerbershagen MU, Pantke B, Eichler F, Molter G (2008) Parecoxib versus dipyron (metamizole) for postoperative pain relief after hysterectomy: a prospective, single-centre, randomized, double-blind trial. *Clin Drug Investig* 28:421–428
 83. Sondergaard KB, Weeke P, Wissenberg M, Schjerning Olsen AM, Fosbol EL, Lippert FK, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Folke F (2017) Non-steroidal anti-inflammatory drug use is associated with increased risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case-time-control study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 3:100–107
 84. Stamer UM, Bernhart K, Lehmann T, Setzer M, Stüber F, Komann M, Meissner W (2021) Desire for more analgesic treatment: pain and patient-reported outcome after paediatric tonsillectomy and appendectomy. *Br J Anaesth* 126(6):1182–1191. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.12.047>
 85. Stamer UM, Ehrlar M, Lehmann T, Meissner W, Fletcher D (2019) Pain-related functional interference in patients with chronic neuropathic postsurgical pain: an analysis of registry data. *Pain* 160:1856–1865
 86. Stamer UM, Gundert-Remy U, Biermann E, Erlenwein J, Meibetaner W, Wirz S, Stammschulte T (2017) Metamizol: Überlegungen zum Monitoring zur frühzeitigen Diagnose einer Agranulozytose. *Schmerz* 31:5–13
 87. Stamer UM, Stammschulte T, Erlenwein J, Koppert W, Freys S, Meissner W, Ahrens P, Brede EM, Lindig M, Dusch M, Heitfeld S, Hoffmann E, Lux EA, Müller E, Pauli-Magnus D, Pogatzki-Zahn E, Quaiser-Kimpfbeck C, Ringeler U, Rittner H, Ulma J, Wirz S (2019) Empfehlungen zur perioperativen Anwendung von Metmamizol. *Anaesthesiol* 68:520–529
 88. Stamer UM, Stüber F (2018) Is the dose and mode of administration of dipyron associated with acute kidney injury? *Eur J Anaesthesiol* 35:316–318
 89. Stammschulte T, Ludwig WD, Muhlbauer B, Bronder E, Gundert-Remy U (2015) Metamizole (dipyron)-assoziierte agranulozytose. An analysis of German spontaneous reports 1990–2012. *Eur J Clin Pharmacol* 71:1129–1138
 90. Stammschulte T, Weersink R, Sauerbruch T, Poralla T, Farker K, Köberle U, Borgsteede SD (2020) Niederländische Empfehlungen zur sicheren Anwendung von Arzneimitteln bei Leberzirrhose. *Arzneiverordn Prax* 47:11–17
 91. Steffen P, Druck A, Krinn E, Moller A, Georgieff M, Seeling W (1996) Untersuchungen zum differenzierten Einsatz von Nichtopioiden zur postoperativen Analgesie II – Quantifizierung des analgetischen Effektes der Kombination von Metamizol plus Diclofenac mittels der patientenkontrollierten Analgesie. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 31:216–221
 92. Steffen P, Seeling W, Kunz R, Schuhmacher I, Georgieff M (1997) Postoperative Analgesie nach endoskopischen abdominalen Operationen. Eine randomisierte Doppelblindstudie zur perioperativen Wirksamkeit von Metamizol. *Chirurg* 68:806–810
 93. Sudano I, Flammer AJ, Periat D, Enseleit F, Hermann M, Wolfram M, Hirt A, Kaiser P, Hurlimann D, Neidhart M, Gay S, Holzmeister J, Nussberger J, Mocharja P, Landmesser U, Haile SR,

-
- Corti R, Vanhoutte PM, Luscher TF, Noll G, Ruschitzka F (2010) Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation* 122:1789–1796
94. Sudano I, Flammer AJ, Roas S, Enseleit F, Noll G, Ruschitzka F (2012) Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 14:304–309
95. Thybo KH, Hagi-Pedersen D, Dahl JB, Wetterslev J, Nersesjan M, Jakobsen JC, Pedersen NA, Overgaard S, Schroder HM, Schmidt H, Bjorck JG, Skovmand K, Frederiksen R, Buus-Nielsen M, Sorensen CV, Kruuse LS, Lindholm P, Mathiesen O (2019) Effect of combination of paracetamol (acetaminophen) and ibuprofen vs either alone on patient-controlled morphine consumption in the first 24 hours after total hip arthroplasty: The PANSOID randomized clinical trial. *JAMA* 321:562–571
96. Turtle EJ, Dear JW, Webb DJ (2013) A systematic review of the effect of paracetamol on blood pressure in hypertensive and non-hypertensive subjects. *Br J Clin Pharmacol* 75:1396–1405
97. Uzun S, Aycan IO, Erden IA, Sahin A, Aypar U (2010) The addition of metamizole to morphine and paracetamol improves early postoperative analgesia and patient satisfaction after lumbar disc surgery. *Turk Neurosurg* 20:341–347
98. Vahldieck C, Lindig M, Nau C, Huppe M (2018) Hohe Schmerzerwartung und Beeinträchtigung durch vorbestehende Schmerzen sind Risikofaktoren für hohe postoperative Schmerzen. *Anaesthesist* 67:745–757
99. Wilczynski M, Wybraniec MT, Sanak M, Goral J, Mizia-Stec K (2018) Metamizole and platelet inhibition by Aspirin following on-pump coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 32:178–186
100. Yang MMH, Hartley RL, Leung AA, Ronksley PE, Jette N, Casha S, Riva-Cambrin J (2019) Preoperative predictors of poor acute postoperative pain control: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 9:e25091