

**Diplomarbeit**

**Interaktion zwischen ASS und Metamizol hinsichtlich der  
Blutgerinnung**

eingereicht von  
**Gerd-Moritz Unger**

zur Erlangung des akademischen Grades  
**Doktor der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der  
**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der  
**Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin /  
klinischen Abteilung für Spezielle Anästhesiologie, Schmerz- und  
Intensivmedizin**

unter der Anleitung von  
**Priv.-Doz. Dr. med. univ. et scient. med.  
Helmar Bornemann-Cimenti, MSc und  
Frau Ass.- Prof. Gudrun Rumpolt-Seitlinger**

*Eidesstaatliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 11.08.2020*

*Gerd-Moritz Unger eh*

## **Vorwort**

Medikamenteninteraktionen stellen ÄrztInnen regelmäßig vor Probleme. Im Fall von Acetylsalicylsäure können Interaktionen, welche deren Wirkung beeinträchtigen oder gar aufheben, schwerwiegende Folgen in Form von Insulten oder Myokardinfarkten nach sich ziehen.

Aufgrund bestehender Kontraindikation für NSAR und Coxibe wird bei kardiovaskulären RisikopatientInnen häufig bedenkenlos Metamizol verschrieben. Doch auch diesem Nichtopioidanalgetikum wurde nachgewiesen, dass es die Wirkung von ASS auf die Thrombozytenaggregation abschwächen kann.

Da noch keine systemische Übersichtsarbeit über die bisherigen Studien zu diesem Sachverhalt erarbeitet wurde, möchte ich den aktuellen Forschungsstand zusammenfassen und die kombinierte Einnahme der beiden Substanzen hinterfragen bzw. versuchen Möglichkeiten zu diskutieren, welche das Risiko für Interaktionen so gering wie möglich halten.

## **Danksagung**

An erster Stelle möchte ich Priv.-Doz. Dr. med. univ. et scient. med. Helmar Bornemann-Cimenti, MSc für die Zusammenarbeit und Hilfe bei der Erstellung meiner Diplomarbeit sowie für die äußerst engagierte Supervision danken.

Ebenso bedanke ich mich bei Ass. Prof.in Dr.in med. univ. Gudrun Rumpold-Seitlinger, MSc für ihre Unterstützung bei meiner Arbeit.

Zudem danke ich meiner Freundin für ihre Unterstützung und meinen Freunden, die mir stets zur Seite gestanden sind.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die Schmerztherapie bei PatientInnen, welche als Primär- oder Sekundärprophylaxe von kardiovaskulären Ereignissen ASS einnehmen, gestaltet sich als komplex. Durch viele Analgetika kommt es zu einer Wirkungsabschwächung von ASS auf die Thrombozytenaggregation, was schwerwiegende Folgen nach sich ziehen kann. Sowohl für die NSAR als auch für die Coxibe besteht eine Kontraindikation. Paracetamol ist häufig nicht wirksam genug und so wird oft auf Metamizol zurückgegriffen. Doch auch bei dieser Substanz bestehen Hinweise für Interaktionen.

**Aufgaben:** Diese Diplomarbeit hat das Ziel, anhand der zu diesem Thema vorhandenen Studien, eine Übersicht über die Ursachen und Folgen der Beeinträchtigung der Wirkung von ASS durch Metamizol zu geben. Außerdem sollen Optionen und Wege aufgezeigt werden, die das Risiko einer Interaktion zwischen diesen beiden Substanzen so gering wie möglich halten.

**Methoden:** Für diese Übersichtsarbeit wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Die Studien, welche zu den Schlagwörtern (*ASS OR Platelets*) AND (*Metamizol OR Platelets*) erschienen, wurden einem Titel-, Abstract- und Volltextscreening unterzogen, um Arbeiten zu extrahieren, welche keinen Beitrag zu dieser Übersichtsarbeit leisten.

**Ergebnisse:** Diese Arbeit zeigt, dass es unter gleichzeitiger Einnahme von ASS und Metamizol zu einer Abschwächung der Wirkung von ASS kommt, bedingt durch die Blockierung der COX-1 durch Metamizol. Diese Abschwächung ist abhängig von der Reihenfolge, der Einnahme und dem zeitlichen Abstand zwischen den Einnahmen der beiden Substanzen. Des Weiteren ist sie auch abhängig von der Dosis der beiden Substanzen. Lediglich eine Studie kam zum Ergebnis, dass es durch Metamizol nicht zu einer Beeinträchtigung der Wirkung von ASS kommt.

**Diskussion:** Um eine suffiziente Hemmung der Blutgerinnung zu garantieren, sollte auf Thrombozytenaggregationshemmer zurückgegriffen werden, welche ihre Wirkung nicht über die Hemmung der COX-1 entfalten. Jedoch fehlen hierzu Studien, welche eine Interaktion zwischen ADP-Rezeptorblockern und Metamizol ausschließen können. Kann sowohl auf die ASS- als auch auf die Metamizoleinnahme nicht verzichtet werden, sollte darauf geachtet werden, dass die Metamizoleinnahme mindestens 30 Minuten vor der Einnahme von ASS erfolgt. Außerdem sollte die Metamizoldosis so gering wie möglich gehalten werden und die ASS Dosis im Sinne einer Steigerung angepasst werden.

## Abstract

**Background:** Pain therapy in patients taking ASA as a primary or secondary prophylaxis of cardiovascular events is complex. Many analgesics attenuate the effects of ASA, which can have serious consequences. There is a contraindication for NSAIDs and Coxibs. Paracetamol is often ineffective therefore metamizole is frequently used. But also for this substance there are indications for interactions.

**Objectives:** This thesis has the aims to give an overview about the cause and impact of the impairment of the effects of ASA by metamizole, based on existing studies on this topic. Furthermore, it should show options to keep the risks of interactions as low as possible.

**Methods:** For this review a systemic literature search was carried out whereby the studies, which appeared to the keywords (*ASS OR Platelets*) AND (*Metamizole OR Platelets*), underwent a title, abstract and full text screening to extract papers, which do not contribute to the overview of the state of research on this topic.

**Results:** This work shows that the concomitant intake of ASA and metamizole leads to attenuation of the effects of ASA. This attenuation is dependent on order of intake and time interval between the intakes of the two substances. Furthermore, it is dependent on the dosage of the two substances. Only one study did not show an impairment of the effects of ASA induced by metamizole.

**Discussion:** To guarantee a sufficient inhibition of blood coagulation platelet aggregation inhibitors should be used, which do not exert their effect via the inhibition of COX-1. However, studies that exclude interactions between ADP receptor blockers and metamizole are lacking. If both ASA and metamizole intake cannot be waived, it should be ensured that the dose of metamizole is taken at least 30 minutes before ASA intake. In addition, the dose of metamizole should be kept as low as possible and the ASA dose should be adjusted in the sense of an increase.

# Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	ii
Danksagung.....	iii
Zusammenfassung .....	iv
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis .....	vi
Glossar und Abkürzungen .....	vii
Abbildungsverzeichnis .....	viii
Tabellenverzeichnis .....	ix
1 Einleitung.....	1
1.1 Blutgerinnung und deren Messung .....	1
1.2 Metamizol.....	4
1.3 ASS.....	6
1.4 ASS in Kombination mit anderen Nichtopioidanalgetika .....	7
1.4.1 ASS in Kombination mit Metamizol.....	8
2 Material und Methoden .....	9
3 Ergebnisse.....	11
4 Diskussion.....	19
5 Conclusio .....	23
6 Literaturverzeichnis.....	24

## **Glossar und Abkürzungen**

ASS: Acetylsalicylsäure

MAA: 4-N-Methylaminoantipyrin

AA: 4-Amino-antipyrin

ADP: Adenosindiphosphat

AUC: Fläche unter Kurve

PFA: Platelet Function Analyser

COX-1: Cyclooxygenase

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

TRAP: Thrombin Rezeptor aktivierendes Peptid

LTA: Lichttransmissionsaggregometrie

TBX2: Thromboxan A2

AA: Arachidonsäure

HTPR: High on treatment platelet reactivity

PCI: Perkutane transluminale Koronarangioplastie

HLM: Herz-Lungen-Maschine

HLPC: Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie

PRP: Plättchenreiches Plasma

ASPI: Acid induced platelet activation

POD: Postoperativer Tag

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.....	10
------------------	----

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Studienübersicht 1.....	15
Tabelle 2: Studienübersicht 2.....	16
Tabelle 3: Studienübersicht 3.....	17
Tabelle 4: Studienübersicht 4.....	18

# 1 Einleitung

Durch die gestiegene Lebenserwartung kommt ein immer größerer Anteil der Bevölkerung in ein Alter, in dem degenerative Gefäßveränderungen in Form von Arteriosklerose symptomatisch werden. Diese Arteriosklerose kann sich, durch Einengung des Gefäßlumens, in Form von Durchblutungsstörungen manifestieren. Um eine Arteriosklerose vorzubeugen, besteht neben einer Änderung der Lebensgewohnheiten auch die Möglichkeit einer pharmakologischen Intervention mit Blutdrucksenkern und Statinen. Bei ausgeprägter Arteriosklerose besteht das Risiko, dass ein Plaque, welcher sich als Folge von lokalen Entzündungsreaktionen in der Tunica Intima gebildet hat, rupturiert. Dies kann zu einem vollständigen Verschluss der Arterie führen, was sowohl zerebrovaskuläre als auch kardiale Infarzierungen zur Folge haben kann.

Mittel erster Wahl zur Prophylaxe von Infarkten ist ASS. Ebenso führen die immer umfangreicheren und häufiger angewendeten interventionellen Therapieverfahren zu einem vermehrten Einsatz der Substanz. Eingriffe, wie das Legen eines Stents, um ein Gefäßlumen zu öffnen und offen zu halten, werden prinzipiell mit ASS nachbehandelt. Da es sich bei vielen der betroffenen Personen um multimorbide PatientInnen handelt, benötigen diese meist zusätzlich Analgetika aufgrund z.B. degenerativer Gelenkserkrankungen. Sowohl nichtsteroidale Antirheumatika als auch Coxibe sind bei kardiovaskulären RisikopatientInnen kontraindiziert und Paracetamol ist häufig nicht ausreichend wirksam. Vor allem Metamizol wird in weiterer Folge oft bedenkenlos verschrieben, und das in Kombination mit ASS. Dies hat unberechenbare Interaktionen zur Folge.

## 1.1 Blutgerinnung und deren Messung

Bei der Entstehung von Thromben muss man unterscheiden zwischen jenen, die sich im venösen System bilden und jenen, die sich im arteriellen System bilden. Als Ursachen, die der Thrombose im venösen Schenkel zugrunde liegen, kommen drei Auslöser infrage. Diese werden als Virchow Trias bezeichnet: eine Stase bzw. verringerte Strömungsgeschwindigkeit durch z.B. eine Immobilisierung, eine Hyperkoagulabilität, wie das Faktor-V-Leiden-Mutation, an welcher 5% der Bevölkerung leiden, und Endothelschäden. Es kommt zunächst zur Ansammlung von aktivierten Gerinnungsfaktoren und in weiterer Folge zur Ausbildung eines Fibrinnetzes, in welchem sich Erythrozyten verfangen. Schließlich führt das zur Entstehung

eines Gerinnungsthrombus. Auch Thrombozyten sind in diesem Thrombus enthalten, spielen aber eine untergeordnete Rolle. Als Prophylaxe von venösen Thromben kommen Kompression bzw. Mobilisierung infrage, um die Strömungsgeschwindigkeit zu erhöhen. Auch der Einsatz von Antikoagulanzen, wie das ausschließlich parenterale applizierte Heparin, die oral eingenommenen Cumarine und die neuen oralen Antikoagulanzen, ist eine Option. Diese Medikamentengruppen bewirken alle eine Inhibierung von Gerinnungsfaktoren. Der Therapieerfolg wird mittels Quick-Wert bzw. INR und aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) bewertet, welche die plasmatische Gerinnung messen.

Der Entstehung eines arteriellen Plaques liegt eine verletzte Gefäßwand zugrunde. Intakte Endothelzellen unterdrücken die Thrombozytenaktivierung, indem sie Prostaglandin I<sub>2</sub> und NO freisetzen, was zu einer Vasodilatation und Reperfusion führt. Außerdem bilden sie an der Oberfläche die ADPase CD39 aus, welche ADP hydrolysiert. Ist die Endothelschicht jedoch nicht intakt, kommt es zur Adhäsion der Thrombozyten an die subendothelialen Strukturen Thrombin und Kollagen und sie werden aktiviert. Dies geschieht über den von Willenbrand Faktor, den Glykoproteinrezeptor 1b und den Glykoproteinrezeptor 1c/2a. ADP wird von den Thrombozyten sezerniert und bindet an die Rezeptoren P2Y<sub>1</sub> und P2Y<sub>12</sub> des Thrombozyten. Die vierfach ungesättigte Arachidonsäure wird mittels der Phospholipase A<sub>2</sub> aus membranständigen Phospholipiden abgespalten. Katalysiert durch die COX-1, werden aus der Fettsäure Thromboxane gebildet. Dieses Gewebshormon verursacht eine Vasokonstriktion, eine Thrombozytenaggregation sowie die Entleerung der Thrombozytengranula. Über den Glykoproteinrezeptor 2b/3a und Fibrinogen kommt es zur Aggregation der Thrombozyten untereinander (1). Folge ist ein Abscheidungsthrombus, welcher wenig Erythrozyten enthält und daher auch weißer Thrombus genannt wird. Um diesem vorzubeugen, kommen Aggregationshemmer, wie die Acetylsalicylsäure, ADP-Rezeptorblocker (Clopidogrel, Ticagrelor) und Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (Abciximab, Eptifibatid, Tirofiban) in Frage.

Um die Thrombozytenaggregation zu quantifizieren, sind sowohl in vivo als auch in vitro Untersuchungen relevant. Um eine verminderte Plättchenfunktion klinisch zu erkennen, ist anfangs vor allem die körperliche Untersuchungen bzw. die Anamnese wichtig. Hämatome oder Zahnfleischbluten können hier auf eine mangelhafte Aggregation hinweisen. Das kann auch durch das Willebrand-Jürgens-Syndrom, die häufigste hereditäre Krankheit die Plättchenfunktion betreffend, bedingt sein. Dies kann mittels spezifischer Tests, welche den VWF (Antigen), die Ristocetin-Cofaktor-Aktivität und die Faktor VIII Werte beurteilen,

diagnostiziert werden. Die Blutungszeit ist zwar einfach und schnell durchzuführen, kommt allerdings bei Menschen nicht mehr zum Einsatz (2). Sie ist zu sehr abhängig von individuellen Faktoren wie der Dicke der Haut und der Durchführung des Verfahrens. Auch beim Monitoring der Antiplättchentherapie erwies sie sich als nicht genau genug (3). Trotz ihres Alters gilt die Lichttransmissionsaggregometrie (LTA) noch immer als Goldstandard, um die Plättchenfunktion bzw. den Erfolg einer Antiplättchentherapie zu quantifizieren. Bei der Methode nach Born aus dem Jahre 1960 wird zunächst plättchenreiches Plasma (PRP) durch Zentrifugieren von Vollblut gewonnen. Nach Zugabe eines Agonisten wie ADP, AA, Epinephrin oder Kollagen kommt es zu einer Glykoprotein IIb/IIIa abhängigen Aggregation. Auch neue Agonisten wie das Thromboxan Mimetikum U46619, das Thrombin Rezeptor aktivierende Peptid (TRAP) und das Calcium-Ionophor A23187 können eingesetzt werden (4). Die vernetzten Thrombozyten sedimentieren, was zu einer erhöhten Lichtdurchlässigkeit (Transmission) führt. Ein Photometer erfasst diese Änderung der Transmission von 0% bis 100%. 0% entspricht einer maximalen optischen Dichte. 100% entsprechen keiner optischen Dichte bei plättchenarmem Plasma. Bei kardiovaskulären RisikopatientInnen ist es in der Lage, Nonresponder auf die Antiplättchentherapie zu identifizieren und schwere kardiale Komplikationen (MACE) vorzubeugen (5-7).

Allerdings kann das Verfahren beeinflusst werden. Das kann sowohl durch präanalytische als auch durch analytische Faktoren geschehen. Zu den präanalytischen Faktoren zählen: die Einnahme von Antikoagulanzen, eine Hämolyse oder eine niedrige Plättchenzahl. Unter analytischen Faktoren sind die PRP Aufbereitung oder die verschiedenen Konzentrationen der Agonisten anzuführen. Jedoch unterliegt das Verfahren ständigen Standardisierungsprozessen (8-10) und neuen Guidelines, die publiziert wurden, um eine korrekte Prozedur sicherzustellen (11-13). Da die Thrombozytenaggregation durch eine Vielzahl an Faktoren beeinflusst werden kann, sollten die Ergebnisse der LTA durch andere Verfahren bestätigt werden (14). Die Durchflusszytometrie kann die Expression verschiedener Oberflächenproteine erkennen und so den Einfluss von P2Y12-Rezeptor Antagonisten auf die Phosphorylierung des Vasodilatator-stimulierten Phosphoproteins beurteilen (VASP) (1).

Auch die P-Selektin Expression kann mit der Flowzytometrie beurteilt werden (15-16). Die Lumiaggregometrie ist in der Lage eine gestörte ATP-Sekretion der Plättchen zu detektieren (4). Der *Platelet Function Analyser* (PFA-100) misst den Verschluss einer kleinen Pore, die mit Epinephrin oder ADP beschichtet ist (17). Mittels des Enzymimmunoassay ELISA lassen sich

Moleküle, wie der Factor 4 (PF4), das  $\beta$ -Thromboglobulin ( $\beta$ -TG), der CD40 Ligand (CD40L) und das P-Selektin, detektieren (1).

Eine wichtige Rolle bei der Beobachtung einer ASS Therapie spielt die Messung der Thromboxanlevel mittels ELISA, da ein ASS Versagen durch die mangelnde Inhibierung der TBX2 Synthese zustande kommt (18). Der Level kann sowohl im Urin als auch im Serum gemessen werden und korreliert mit der Biosynthese von TBX2 (4). Eine Alternative zur LTA stellt die Impedanzaggregometrie dar, welche mit Vollblut arbeitet, sodass auf eine Probenaufbereitung verzichtet werden kann und die Aggregation unter physiologischeren Umständen gemessen werden kann (19). Sie beruht auf dem Prinzip, dass sich aktivierte Thrombozyten mit ihren Oberflächenrezeptoren an die Oberfläche zweier Elektroden heften. Die Aggregation wird anhand der steigenden elektrischen Impedanz gemessen, die durch die Anheftung der Thrombozyten an die Elektroden entsteht und wird in Ohm angegeben (4).

Eine neue Methode stellt die Multiple Elektroden Aggregometrie (MEA) dar. Die Thrombozytenaggregation wird gleichzeitig und doppelt gemessen, indem jede Sensoreinheit einzeln verwendet wird und die Aggregation automatisch als Fläche unter der Kurve (AUC) berechnet wird (4). Um die Aktivität der COX-1 zu messen, kann auf die Luminolumineszenz zurückgegriffen werden (20) und *in silico* kann die Bindung einer Substanz an die COX-1 beurteilt werden (21-22).

## 1.2 Metamizol

Metamizol gehört neben Popyphenazon, 4-Methylphenazon und 4-Bromophenazon zu den Pyrazolonen. Es besitzt analgetische, antipyretische und spasmolytische Eigenschaften. Der antientzündliche Effekt ist eher gering. Die gefürchtetste Nebenwirkung von Metamizol stellt die Agranulozytose dar, welche zu einem nahezu vollständigen Mangel an Granulozyten im Blut führt. Es können vielfältige Schleimhaut- und Hautnekrosen sowie Pneumonien auftreten, welche unbehandelt bei 60% der PatientInnen zu einer Sepsis führen (23).

Auch wenn eine Erhebung von nicht chemotherapieinduzierten Agranulozytosen in allen Berliner Krankenhäusern, durchgeführt von 2000 bis 2010, durchschnittlich nur 1 Fall/2 Millionen verschriebenen *defined daily dose* ergab (24) und die Letalität unter 10% lag, ist die Substanz im englischen Sprachraum sowie in weiteren Gebieten wie Skandinavien und Japan, nicht zugelassen. Ansonsten gilt Metamizol als gut verträglich und nebenwirkungsarm vor

allem hinsichtlich gastroduodener Ulcera und Nephrotoxizität. In Zentral- und Südamerika sowie Osteuropa ist das Schmerzmittel ein weitverbreitetes und freiverkäufliches Medikament. Hierzulande sind die Indikationen gemäß der europäischen Kommission eingeschränkt: auf akute oder starke Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen, Koliken, starke Tumorschmerzen und sonstige akute oder chronische Schmerzen – soweit andere therapeutische Maßnahmen nicht indiziert sind – weiters auf hohes Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht (25, 26).

In der Behandlung von postoperativen Schmerzen zeigte ein *Cochrane Review* eine effektive Schmerzlinderung durch Metamizol mit einer NNT von 2,4 bei einer Dosis von 500mg p.o. (27). Im Vergleich dazu zeigte sich bei Ibuprofen 400mg p.o. eine NNT von 2,5 und bei Diclofenac 50mg p.o. eine NNT von 2,1 (28). Da es Hinweise gibt, dass hohe Schmerzwerte in der postoperativen Phase einen Risikofaktor für die Entwicklung chronischer Schmerzen darstellen (29), hat die suffiziente Linderung dieser Schmerzen einen hohen Stellenwert.

Metamizol ist ein *Prodrug*. Seine Wirkung entfaltet sich nach Metabolisierung in der Leber durch das Enzym CYP2D6 (30,31) vor allem über 4-Methyl-amino-antipyrin (MAA) (32) und mit geringerer pharmakologischer Wirkung über 4-Amino-antipyrin (AA). Die anderen Metaboliten 4-Formyl-amino-antipyrin (FAA) und 4-Acetyl-amino-antipyrin (AAA) sind unwirksam.

Der Wirkungsmechanismus von Metamizol ist nicht vollständig geklärt – es werden zentrale und periphere Angriffspunkte diskutiert. Der zentrale Effekt erfolgt über eine Wirkung am glutamergen NMDA Rezeptor, am Neurokinin- Rezeptor, durch Beeinflussung des Proteinkinase-C-Signalweges und auch eine Beeinflussung des endogenen Opioid Stoffwechsel erscheint wahrscheinlich (32). Der periphere antinozizeptive Effekt erfolgt über eine Aktivierung ATP-sensitiver Kanäle sowie über eine Hemmung der Cyclooxygenase (32). Die pharmakologisch aktiven Metaboliten von Metamizol, MAA und AA, inhibieren die COX-Aktivität *in vitro* nicht wie klassische COX-Inhibitoren (33). MAA und AA hemmen die COX-Aktivität, indem sie Radikale abfangen, die die katalytische Aktivität dieses Enzyms initiieren oder durch die Reduktion der oxidativen Zustände des COX-Proteins (34).

Interessanterweise kann die Wirkung auf COX auch in gesunden ProbandInnen nachgewiesen werden, die 500 oder 1000 mg Metamizol eingenommen haben. Hier löst Metamizol eine wesentliche und praktisch äquipotente Hemmung von COX-Isoformen über MAA aus (30). Ein weiterer postulierter Mechanismus sind Endocannabinoide, die über Cannabinoidrezeptoren wirken (35). Die Inhibierung der Cyclooxygenase soll dazu führen, dass mehr Arachidonsäure

als Substrat für die Synthese von Endocannabinoiden zur Verfügung steht, welche auf Cannabinoidrezeptoren wirken und so eine Schmerzhemmung auslösen. Dies wurde allerdings an Mäusen ohne Schmerzen untersucht. In anderen Untersuchungen ließ sich die Wirkung von Metamizol nicht mit CB1- oder CB2-Antagonisten blockieren (36,37).

### 1.3 ASS

Die analgetische Wirkung von ASS tritt bei einer Dosis von 500-1000mg auf und erklärt sich durch seine hemmende Wirkung auf die COX-1 und COX-2. Diese katalysiert die Synthese von Prostaglandinen aus der Arachidonsäure. Prostaglandine sind wichtige Mediatoren von Schmerz, Entzündung und Fieber im verletzten Gewebe und Vorderhorn (38).

Auf die Substanz wird auch als Primärprophylaxe zur Vorbeugung von Infarkten zurückgegriffen und sie wird obligat als Sekundärprophylaxe nach einem ischämischen Ereignis angewendet. Die antithrombotische Wirkung erklärt sich durch den Einfluss auf die COX-1.

Die Hemmung der COX-1 und damit die Hemmung der Thromboxansynthese setzt schon bei einer geringeren Dosis von 30-300mg ein. Dies erklärt sich dadurch, dass die Substanz wegen ihres hohen *First-Pass Effektes* fast vollständig in der Leber eliminiert wird und somit nur im Blut der Vena porta wirkt. ASS bindet an Serin 530, welches sich auf der katalytischen Seite der COX-1 befindet und über einen hydrophoben Kanal erreicht wird. Die COX-1 wird irreversibel acetyliert und unterbindet die Synthese von Thromboxan A<sub>2</sub> (16). Weitere relevante Bindungsstellen sind Arginin 120 und Tyrosin 385 (39). Damit hemmt es die primäre Blutgerinnung, welcher ein Infarkt im arteriellen Schenkel zugrunde liegt. Es kommt somit zu einer systemischen Gerinnungshemmung für die gesamte Lebensdauer der betroffenen Thrombozyten, da diese keinen Zellkern haben. Die Lebensdauer der Thrombozyten beträgt ca. 7 Tage. Ebenso hemmt es die Expression des P-Selektins, welches ein Adhäsionsmolekül aus Endothelzellen und Thrombozyten ist und im Rahmen eines Infarkts bzw. Myokardinfarkts freigesetzt wird (40).

## 1.4 ASS in Kombination mit anderen Nichtopioidanalgetika

Ca. 20% der europäischen Bevölkerung leidet an chronischen Schmerzen und 40% der KHK PatientInnen berichten über die Einnahme von Nichtopioidanalgetika (41). Zu deren Vertretern gehören neben den NSAR und den Coxiben auch das Paracetamol und die Pyrazolone, mit deren bekanntesten Vertreter Metamizol. Was die NSAR und Coxibe betrifft, besteht eine Kontraindikation für kardiovaskuläre RisikopatientInnen, da sie bei PatientInnen mit Myokardinfarkt, unabhängig von der Behandlungsdauer, ein signifikant erhöhtes Risiko für Tod bzw. Remyokardinfarkt mit sich ziehen (42).

Vielen gängigen NSAR wie Ibuprofen, Indemethacin, Naproxen und Tiaprofensäure (43) sowie Nimesulid, Oxaprozin, Fulameninsäure, Piroxicam und Dipyron (39) kann eine Interaktion mit ASS nachgewiesen werden. Eine Ausnahme unter den NSAR hinsichtlich Interaktionen mit ASS stellen Diclofenac und Ketolorac dar, bei welchen keine Interaktion mit der Thrombozytenaggregation nachgewiesen wurde (32,39). Es gilt jedoch auch für diese die allgemeingültige Kontraindikation bei kardiovaskulären Erkrankungen.

Während die nichtsauren antiphlogistischen, antipyretischen Analgetika Paracetamol und Metamizol hinsichtlich nephrotoxischer Nebenwirkungen weniger bedenklich sind als die NSAR und Coxibe (44), ist deren kardiovaskuläres Risikopotential nicht auszuschließen. Bei Paracetamol ist die Datenlage uneinheitlich (45). Bei den Coxiben konnte in vitro trotz selektiver COX-2 Hemmung eine Beeinträchtigung der ASS Wirkung festgestellt werden (39), da sie Wasserstoffbindungen mit Tyrosin 355 an der katalytischen Seite der COX-1 ausbilden (46). Im Gegensatz zu Ibuprofen, Indomethacin, Naproxen und Tiaprofensäure zeigten sie jedoch keine Verlängerung der PFA 100 *closure time* (43). Es besteht eine Kontraindikation für kardiovaskuläre Risikopatienten.

Vor allem in den deutschsprachigen Ländern ist Metamizol sehr beliebt, wie eine Erhebung in deutschen Pflegeheimen zeigte. In den ersten 90 Tagen nach Aufnahme war Metamizol das am häufigsten verschriebene Medikament (47). Dass es sich bei vielen dieser PatientInnen um kardiovaskuläre RisikopatientInnen handelt, die zusätzlich mit ASS behandelt werden, liegt auf der Hand. Aufgrund der bestehenden Kontraindikation für NSAR und Coxibe bei PatientInnen mit Zustand nach Myokardinfarkt wird als Nichtopioidanalgetikum ebenfalls bevorzugt Metamizol verschrieben. Während bei Metamizol üblicherweise die Agranulozytose die gefürchtetste Nebenwirkung ist, stellt in diesen Fällen vor allem die mögliche Interaktion mit ASS ein Risiko dar. Eine effiziente COX-1 Hemmung ist jedoch besonders für PatientInnen

mit Koronarsklerose und PAVK wichtig, da ein Nichtansprechen auf ASS mit einer erhöhten Einjahresmortalität verbunden ist (48)

#### 1.4.1 ASS in Kombination mit Metamizol

Die Wirkung auf die COX-1 ist bedeutend für die Beeinflussung der Thrombozytenaggregation und die Interaktion mit ASS. Mittels *Molecular modelling* konnte eine reversible Bindung des Dipyrone an der Position Serin 530 der COX-1 nachgewiesen werden. An selbige bindet auch die Acetylsalicylsäure und acetyliert die Cyclooxygenase irreversibel. Der in ASS enthaltene Wirkstoff hat eine Plasmahalbwertszeit von 2-5 Minuten (49). Ist in diesem kurzen Zeitfenster die Andockstelle durch eine andere Substanz besetzt, kann ASS COX-1 nicht irreversibel hemmen, sondern COX-1 unterliegt der Wirkung der Substanz, welche sie gerade besetzt. Je nach Wirkstoff bzw. Wirkstoffdosis kann dies eine zeitlich begrenzte oder schwächere Wirkung sein.

Metamizol hemmt COX-1 nur in hohen Dosen. Die intravenöse Verabreichung von 1g Metamizol führt zu einer suffizienten jedoch reversiblen Thrombozytenaggregationshemmung (15). Niedrigere Dosierungen führen nur zu einer Blockade der COX-1, sodass ASS, welches eine niedrige intrinsische Aktivität aufweist, seine hemmende Wirkung auf die Thromboxansynthese nicht entfalten kann (15). Der Wirkungseintritt von Metamizol setzt bei oraler Gabe innerhalb einer Stunde ein und hält für etwa 6 Stunden an. Die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten MAA liegt nach oraler Gabe bei etwa 85% (50). Die Plasmahalbwertszeit kann 1,8 bis 4,6 Stunden betragen. Die Ausscheidung erfolgt in erster Linie renal. Bei akutem Nierenversagen oder schwerer Niereninsuffizienz muss deshalb von einer längeren Plasmahalbwertszeit ausgegangen werden.

## 2 Material und Methoden

Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte eine systematische Literatursuche in der wissenschaftlichen Datenbank *Pubmed* mit den Schlagwörtern: *(ASS OR Platelets) AND (Metamizol OR Platelets)*.

Zu diesen Schlagwörtern erschienen 209 Studien. Die Ergebnisse wurden in einem zweistufigen Prozess zuerst einem Titel- und Abstract-Screening und danach einem Volltext-Screening unterzogen. Zuerst erfolgte ein Titelscreening, bei welchem Studien aussortiert wurden, die offensichtlich nicht zum Thema passten. Nach dem Titelscreening blieben 25 Studien übrig.

Diese 25 Studien wurden einem Abstract-Screening unterzogen, wobei 13 weitere Studien aussortiert wurden. Dabei handelte es sich vor allem um Studien, welche die Wirkung von Metamizol auf die Blutgerinnung beschreiben bzw. den Effekt von Metamizol auf die Cyclooxygenase, jedoch ohne dass dabei auf die Interaktion mit ASS hinsichtlich der Blutgerinnung eingegangen wird. Bei den anderen aussortierten Studien wurde ASS hinsichtlich deren analgetischer Wirkung mit Metamizol verglichen.

Nach dem Lesen der Volltexte wurde eine weitere Studie exkludiert, welche keine Ergebnisse zur Interaktion lieferte. Somit blieben 12 Studien übrig. Eine der Studien enthielt jedoch vier unabhängig voneinander durchgeführte Untersuchungen, sodass in dieser systemischen Übersichtsarbeit 15 Studien zusammengefasst werden. Abbildung 1 soll diese Vorgehensweise grafisch veranschaulichen.

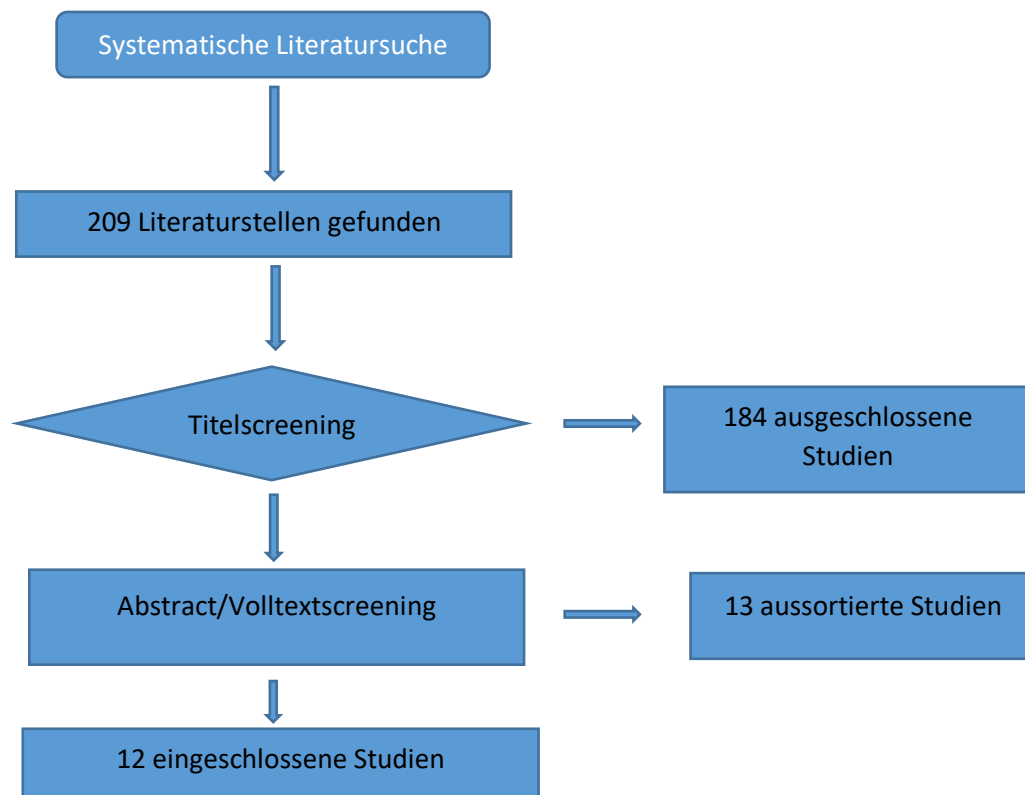


Abbildung 1

### 3 Ergebnisse

Die Autoren Thomas Hohlfeld (32,39,51-55), Tobias Zeus (52-55) und Armin Polzin (52-55) wirkten an mindestens 5 Studien zu dieser Thematik mit.

Die älteste Publikation zu dieser Problematik stammt aus dem Jahr 2007 (16), die restlichen erstrecken sich über einen Zeitraum bis in das Jahr 2019. Bis auf eine Studie, die in Ungarn (15), eine, die in Polen (56), sowie eine, die in Tschechien (57) durchgeführt wurde, stammen sämtliche Studien aus Deutschland.

Die Anzahl der StudienteilnehmerInnen variiert von 7 (52) bis 80 (53) TeilnehmerInnen. In vier Untersuchungen (15,16,39,52) handelt es sich bei den ProbandInnen um gesunde Personen. In weiteren vier, um Personen mit koronarer Herzkrankheit (52-54) bzw. kardiovaskulärer, zerebrovaskulärer oder peripherer Gefäßkrankheit (51). In zwei Studien (56,57) wurden postoperative PatientInnen untersucht, welche einen Koronararterienbypass erhielten (56) bzw. an welchen eine Revaskularisation der peripheren Arterien vorgenommen wurde (57). Eine Publikation zu diesem Thema (55) befasst sich mit der Nachbehandlung von SchlaganfallpatientInnen, eine weitere (58) mit stationären PatientInnen ohne Angabe von Gründen für den stationären Aufenthalt. Nur eine Studie (32) macht keine Angaben zum Gesundheitszustand der PatientInnen.

Die Dosis ASS, die den PatientInnen verabreicht wurde, reichte von der für die gerinnungshemmenden üblichen *low dose* 100mg pro Tag (32,39,51-55,57,58) über 250mg pro Tag (15) bis 300mg pro Tag (56), wobei es sich bei den 300mg um eine einmalige Gabe handelte, danach wurde mit 150mg pro Tag fortgesetzt. Die Metamizol Dosierungen variieren sowohl unterhalb als auch innerhalb der Experimente stark. Sie reichen von 0mg (53) bis 3000mg (51-54), je nach klinischer Indikation und Fragestellung der Studie. Eine Publikation machte keine Angaben zur Dosierung bzw. verwies nur darauf, dass sie je nach Indikation stark variiert (10).

Die Einnahmeform von Metamizol ist in zwei Studien (15,56) eine intravenöse, in zwei (32,52) eine orale und in zwei Studien (52,53) wurde eine orale Einnahme mit einer intravenösen verglichen. Die restlichen Studien machen keine Angaben zur Einnahmeform. Die Substanz in der Kontrollgruppe ist in acht Studien (32,39,51,52,54,55,58) ASS ohne Metamizol Komedikation und in einer Studie (56) werden in der Kontrollgruppe Opioide zur Analgesie zusammen mit ASS angewendet.

Um die Thrombozytenaggregation zu induzieren, wurden vier verschiedene Aktivatoren verwendet. Am häufigsten wurde Arachidonsäure eingesetzt (16,32,39,51-53,56-57,58) gefolgt von Kollagen (56,57), ADP (15,57), Epinephrin (15,57) und TRAP (57,58), welche jeweils in zwei Studien angewendet wurden. Als Messverfahren, um die Thrombozytenaggregation bzw. die Wirkung von ASS zu quantifizieren, wurde auf die Lichttransmissionsaggregometrie (LTA) (16,51-53,55,57), die Messung der Thromboxankonzentration mittels Immunassay (TXB2) (16,32,39,51,52,55) und auf die Impedanzaggregometrie zurückgegriffen (56,57). Hierbei handelte es sich einmal um die Multiple Elektroden Aggregometrie (56) und einmal um die herkömmliche Impedanzaggregometrie. Ebenfalls zweimal kam die Flowzytometrie (16,56) zum Einsatz, um die P-Selektin Expression zu messen. Jeweils eine Studie untersuchte die Thromboxankonzentration (11-DTXB2) im Urin (56) und eine die Cyclooxygenaseaktivität (16). Zwei Studien griffen auf klinische Outcomeparameter zurück. Die eine (54) beobachtete PatientInnen mit koronarer Herzkrankheit über einen Zeitraum von 3,2 Jahren und hatte als Outcome Parameter die Ereignisse Tod, Myokardinfarkt oder Insult, als Folge der Beeinträchtigung der Wirkung von ASS durch Metamizol. Die andere (55) beurteilte die neurologische Rehabilitation von SchlaganfallpatientInnen mittels der Modifizierten Rankin-Skala.

Fünf Studien, welche die Aggregation mittels LTA maßen (51-53,55,57), definieren ein ASS Versagen bzw. HTPR als arachidonsäureinduzierte Aggregation über 20% der maximalen Aggregation. Die Anteile der PatientInnen, bei denen es nicht zu einer suffizienten Aggregationshemmung kam, lag bei 78% verglichen zu 10% in der Kontrollgruppe (51) bzw. 33% verglichen zu 0% in der Kontrollgruppe (57). Zweimal (52,53) konnte eine Beeinträchtigung der Wirkung von ASS durch Einnahme 30 Minuten vor Metamizol Einnahme auf 0% reduziert werden, verglichen zu der umgekehrten Reihenfolge, wo die HTPR in beiden Fällen bei 100% lag.

Sieben Studien stellen in vitro Untersuchungen an (15,16,32,39,51,52). Zweimal (51,52) wurde thrombozytenreiches Plasma von PatientInnen, die ASS und Metamizol einnahmen, mit zusätzlich 30 und 100µmol/l ASS inkubiert. Bei beiden Dosierungen kam es nicht zu einer Hemmung der Aggregation. Auch wenn das Metamizol in vitro (15,16,32,39,52,) inkubiert wurde – in den Dosierungen 3,9µmol/l, 1µg/ml und 10µmol/l – war die Wirkung von ASS auf die Aggregation nicht suffizient.

Dass die Einnahme von Metamizol die Inhibierung der Thromboxansynthese stört, zeigen drei Studien (16,32,39,51,52,55). Die Thromboxanspiegel lagen bei jenen PatientInnen, welche Metamizol einnahmen, bei 387ng/ml (51), 190ng/ml (52), 30ng/ml (39) und 119ng/ml (55) verglichen zu 7ng/ml (51), 90ng/ml (52) und <5ng/ml (39) 46ng/ml (55) in der Kontrollgruppe. Hohlfeld zeigt, dass der Thromboxanspiegel nach sechstägiger ASS Einnahme von 545ng/ml auf 32ng/ml sank und nach dreitägiger Metamizoleinnahme, trotz fortgesetzter ASS Einnahme, auf 164ng/ml stieg (32).

Drei Studien (15,52,53) vergleichen die Ergebnisse zwischen ProbandInnen, bei welchen die ASS Einnahme 30 Minuten vor der Metamizoleinnahme erfolgte, mit jenen der ProbandInnen, bei denen es umgekehrt war. Dies ergab, dass die HTPR in zwei Studien bei 0% lag, wenn ersteres der Fall war und bei 100% lag, wenn letzteres der Fall war. Auch in vitro (15) konnte dies bestätigt werden. Eine Inkubation von ASS 15 Minuten vor Metamizolinkubation führte zu einem Erhalt der Aggregationshemmung.

Vier Arbeiten (15,16,52,53) zeigen, dass die Beeinträchtigung der ASS Wirkung in vitro durch Metamizol mit Erhöhung der ASS Dosis reduziert werden kann. Auch, dass die Konzentration von Metamizol eine Rolle spielt, wird aufgezeigt (52,53). In vitro (52) korrelieren die Thromboxanspiegel mit den Plasmaspiegel der aktiven Metaboliten des Metamizol und in vivo (53) führt eine Erhöhung der Metamizoldosis zu einer höheren HTPR.

Zwei Studien (32,52) widmen sich der Frage, wann die Interaktion eintritt. Eine zieht hierfür den Thromboxanspiegel heran (32) und kommt zum Ergebnis, dass dieser nach dreitägiger Metamizoleinnahme wieder erheblich steigt und dass es drei Tage dauert, bis er nach Absetzen der Substanz wieder erheblich sinkt. Die andere beurteilt die Veränderung der Aggregation (52) und zeigt, dass es nach einwöchiger Komedikation zur Wiederherstellung der Aggregation kommt.

Welche Rolle die postoperative Konstellation spielt bzw. wie sich die Aggregation unter Metamizol und ASS in den postoperativen Tagen verändert, wird von zwei Arbeiten (56,57) untersucht. Wilcynski (56) kommt zum Ergebnis, dass die Parameter P-Selektin Expression und Aggregation in der Kontroll- und Experimentalgruppe einen ähnlichen Verlauf nehmen und führte damit die einzige Studie durch, welche keine Beeinträchtigung der ASS Wirkung durch Metamizol nachweisen konnte. Die Thromboxankonzentration im Urin steigt postoperativ in beiden Gruppen stark an und die mittlere Konzentration ist postoperativ in der Kontrollgruppe höher. Hartinger (57) erkennt bei der Impedanzaggregometrie eine Korrelation zwischen der Zeit, welche nach OP vergeht und der Effektivität von ASS.

Auch in Arbeiten mit klinischem Outcomeparameter (54,55) zeigten sich schlechtere Ergebnisse bei PatientInnen, welche ASS zusammen mit Metamizol einnahmen, als bei jenen, die nur ASS einnahmen. Bei PatientInnen mit koronarer Herzkrankheit (54), welche im Schnitt über 3,2 Jahre verfolgt wurden, traten die Ereignisse Tod, Myokardinfarkt oder Insult bei Komedikation von ASS und Metamizol (67%) deutlich häufiger auf, als unter Monotherapie mit ASS (31%). PatientInnen, welche einen Schlaganfall erlitten hatten (10), zeigten eine deutlich schlechtere neurologische Entwicklung, wenn sie Metamizol einnahmen und erreichten nur in 48% einen Score von über 2 auf der Modifizierten Ranking-Skala, im Gegensatz zu 80% der PatientInnen, welche nur ASS einnahmen.

TITEL	AUTOR	JAHR ORT	PROBANDEN	GESUNDHEITS-ZUSTAND	ASS DOSIERUNG EINNAHMEDAUER INTERVALL	METAMIZOL DOSIERUNG EINNAHMEDAUER INTERVALL	EINNAHMEFORM METAMIZOL	SUBSTANZ KONTROLLGRUPPE	AKTIVATOR	MESSVERFAHREN	IN VIVO ERGEBNIS	IN VITRO ERGEBNIS
Dipyron markedly interferes with platelet inhibition by ASS in acute or chronic pain.	Andrea Schmitz, Larissa Roßman, Peter Kienbaum, Goran Pavlakovic, Robert Werdehausen, Thomas Hohlfeld	D 2016	37 Exp. Gruppe: 27 Kontr. Gruppe: 10	Kardio- vasuläre Erkrankungen, akute oder chronische Schmerzen	75-100mg/Tag, mind. 7 Tage	1500-3000mg/Tag, mind 5 Tage		Nur ASS	Arachidon säure	Lichttransmissions- aggregometrie TXB2 Konz. Mittels Immunassay Aggregations- hemmung <20% der maximalen Aggregation.	Aggregationshemmung: 6/27 (22%) in Exp. Gruppe vs. 9/10 (90%) in Kontr. Gruppe Thromboxansynthese: 387 vs 7ng/ml	PRP+30/100µmol/l ASS Bei Probanden, welche Metamizol einnehmen, erfolgt keine Aggregationshemmung durch inkubiertes ASS, weder bei 30 noch bei 100µmol/l. Bei Gesunden unbehandelten als auch bei mit ASS aber ohne Metamizol behandelten Probanden erfolgt eine Hemmung durch die in vitro Zugabe von ASS. HPLC: MAA,AA>5µmol/l, AAA niedriger
Prevention of dipyron induced inhibition of ASS antiplatelet effect. Observational study	Armin Polzin, Stefan Richter, Karsten Schrör, Tienuf Rassaf, Marc W. Merx, Thomas Hohlfeld, Tobias Zeus	D 2016	56 Exp. Gruppe: 36 Kontr. Gruppe: 20	Koronare Herzkrankheit	100mg/Tag	500-3000mg/Tag, alle 6-24 Stunden	Tropfen: 27 Tabletten: 5 i.v.: 4	Nur ASS	Arachidon säure	Lichttransmissions- aggregometrie TXB2 Konz. Mittels Immunassay	Aggregation (cm/min): Exp. Gruppe 4 vs 0 Kontr. Gruppe Thombaxansynthese: 190 vs 90ng/ml	PRP+30/100µmol/l ASS Bei Probanden, welche Metamizol einnehmen erfolgt keine Aggregationshemmung, weder bei 30 noch bei 100µmol/l ASS. Bei Inkubation mit 1µmol Terbogrel kommt es zu einer Aggregationshemmung trotz Metamizol Einnahme. HPLC: MAA,AA,AAA alle nachweisbar (µmol/l) fluktuierend, Plasmaspiegel der Metaboliten korrelieren mit TXB2
Antiplatelet effect of acetylsalicylic acid and their combination-in vitro and in vivo comparison.	J.Papp, B.Sandor, Z.Vamos, D.Botor, A.Toth, M.Rabai, P.Kenyeres, P.Cseplo, I.Juricskay, E.Mezosi, A.Koller, K.Toth	HUN 2014	20 Crossoverstudie 3 Gruppen (Metamizol ASS ASS+Metamizol)	gesund	250mg/Tag simultan mit Metamizol	1000mg/Tag simultan mit ASS	Metamizol: l.v/ l.m Metamizol+ASS: l.v	Nur ASS bzw. nur Metamizol	ADP, Epinephrin	Lichttransmissions- aggregometrie Blutabnahme: 7, 15, 30 min, 1h, 4h nach Einnahme der zwei Substanzen.	Epinephrin induzierte Aggregation: Metamizol: völlige Hemmung nach 7 min (19%), signifikante Hemmung nach 4h (42%), keine Hemmung nach 24h (71%). ASS: nach 7min (60%), 15 min (39%) Hemmung geringer als in der Metamizol Gruppe, dafür nach 72h noch immer signifikante Hemmung (56%). Metamizol+ASS: schnelle Hemmung ähnlich wie in der Metamizol Gruppe (22% nach 7min), nach 4h stärkerer Hemmung (30%) jedoch ebenfalls keinerlei Hemmung nach 24h (69%) ADP induzierte Aggregation: ähnliche Kinetik wie bei Epinephrin, moderaterer Veränderungen. Keine Unterschiede nach 30min, 1h, 4h zwischen den Gruppen. Nach 24h Hemmung nur noch bei ASS signifikant.	Part 1: Epinephrin induziert: 12,25µg/ml ASS/Metamizol führen zu Hemmung in ähnlichem Ausmaß, 6µg/ml ASS hemmen signifikant stärker als selbe Dosis Metamizol. (10% vs 19%) ADP induziert: stärkere Aggregation, keine Unterschiede zwischen Substanzen. Part 2: Epinephrin induziert: 1µg/ml Metamizol (bewirkt alleine keine Hemmung), 15min später 2µg/ml ASS (bewirkt alleine Hemmung) führen zu Aufhebung der ASS Wirkung. 6µg/ml ASS stellen Wirkung wieder her. 2µg/ml ASS 15min vor 1µg/ml Metamizol bewirken ebenfalls Hemmung. ADP induziert: ähnliche Ergebnisse

Tabelle 1: Studienübersicht 1

Metamizole and Platelet Inhibition by ASS Following On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting.	Wileczyński, Wybraniec, Sanak, Góral, Mizia-Stec	PL 2018	Exp. Gruppe:23 Kontr. Gruppe:20 Randomisiert kontrolliert einfach verblindet	Status post Koronar- arterien- bypass	300mg einmalig nach der OP dann 150mg/Tag	1,25g 3x täglich über 6 Tage inner 3h nach ASS Einnahme	I.v	ASS + Opiode	Arachidon- säure (ASPI), Kollagen (COL)	Impedanz- aggregometrie (AUC ASPI/COL) P-Selektin Expression, 11- DTXB2 in Urin Blutabnahme präoperativ (ohne Medikation) postoperativ Tag 0, 1, 2, 6	AUC ASPI: präoperativ höher in der Exp. Gruppe als in der Kontr. Gruppe und bleibt über die 6 Tage höher. Die Veränderungen der Werte sind vergleichbar mit denen der Kontr. Gruppe, insgesamt verringern sie sich gering. AUC COL: vergleichbar mit AUC ASPI P Selektin Expression: Postoperativer Tag 0 höher in der Kontr. Gruppe sonst vergleichbar. 11-dTXB2: postoperativer Tag 0, 1, 2 höher in Kontr. Gruppe, an Tag 6 wieder vergleichbar. Der postoperative Anstieg der Konzentration ist in der Kontr.Gr. höher. Die mittlere Konzentration als auch die postoperative Veränderung ist höher in der Kontr. Gruppe.
Dose reduction, oral application, and order of intake to preserve ASS antiplatelet effects in dipyron co-medicated chronic artery disease patients.	Dannenberg, Petzold, Achilles, Naguib, Zako, Helten, M'Pembele, Mourikis, Podsvyadek, Grandoch, Levkau, Zeus, Kelm, Hohlfeld, Polzin	D 2018	80	Koronare Herzkrankheit	100mg/Tag morgendlich	0->3000mg Morgens simultan mit ASS, 1-4x täglich, 30 Minuten vor ASS Einnahme vs. 30 Minuten nach ASS Einnahme	iv (8 Patienten 2,7g) per oral (72 Patienten 1,8g)		Arachidon säure	Lichttransmissions- aggregometrie HTPR definiert als maximale Aggregation>20%	
Prevention of dipyron (metamizole) induced inhibition of ASS antiplatelet effects Parallelgruppen Studie	Polzin, Richter Schrör, Rassaf, Merx, Kelm, Hohlfeld, Zeus	D 2015	12	gesund	100mg/Tag 30min vor bzw. nach Metamizol Einnahme	750mg 30min vor bzw. nach ASS Einnahme			Arachidon säure	Lichttransmissions- aggregometrie (LTA) TXB2 Konz. mittels Immunassay Flowzytometrie: P-Selektin Expression COX-1 Aktivität	ASS 30min vor Metamizol: Aggregation:<20% bei allen 6 Probanden sprich HTPR 0% ASS 30min nach Metamizol: Aggregation:>60% bei allen 6 Probanden sprich HTPR 100%
Role of Dipyron in the High On-Treatment Platelet Reactivity amongst Acetylsalicylic Acid-Treated Patients Undergoing Peripheral Artery Revascularisation.	Hartinger, Novotny, Bilkova, Kvasnicka, Mitas, Sima, Hlubocky, Kvasnicka, Slanar, Lindner	CZE 2018	21	Status post Revaskularisation der peripheren Arterien.	100mg/Tag über mind. 6 Tage				LTA: Arachidonsäur e, EPI, ADP, COL ADP nicht brauchbar wegen Verfälschung durch Clopidogrel, COL wegen schlechter Spezifität Impedanz- aggregometrie: TRAP	Lichttransmissions- aggregometrie (LTA) HTPR: ARA: Aggregation>20% EPI: Aggregation>44% Impedanzaggregometrie mit Vollblut HTPR: Aggregation<65%	HTPR 14/21 (67%) EPI LTA: Korrelation zwischen Metamizol Dosis und ASS Versagen. Keine Korrelation bei ARA Impedanzaggregometrie: Korrelation zwischen Plättchenzahl. Korrelation zwischen Zeit, die nach OP vergangen ist und ASS Effektivität (p=0,03)

Tabelle 2: Studienübersicht 2

Prevention of dipyrene (metamizole) induced inhibition of ASS antiplatelet effects Cross-over study	Polzin, Richter, Schrör, Rassaf, Merx, Kelm, Hohlfeld, Zeus	D 2015	4 10 Tage „Washout“ ohne Medikation dann wechseln Kontroll und Exp. Gruppe	gesund		750mg/Tag über 7 Tage zeitgleich mit ASS	p.o		Arachidon säure	Lichttransmissions- aggregometrie(LTA)	Nach dreitägiger ASS-Einnahme ist die Aggregation völlig gehemmt. Einwöchige Komedikation mit Metamizol führt zur Wiederherstellung der der Aggregation. Eine Woche ohne Medikation führt zur Aggregation entsprechend jener ohne Medikation bei der ersten Messung.	
Prevention of dipyrene (metamizole) induced inhibition of ASS antiplatelet effects in vitro Experimente	Polzin, Richter, Schrör, Rassaf, Merx, Kelm, Hohlfeld, Zeus	D 2015	7	gesund					Arachidon säure	TXB2 Konz. Mittels Immunassay		30,100,1000µM ASS 10µM Dipyrene 30µM ASS+10µM Dipyrene: TX:600/ml Aggregation: 10 cm/min 100µM ASS+10µM Dipyrene: TX: 220ng/ml Aggregation: 7cm/min 300µM ASS+10µM Dipyrene: TX: 20ng/ml Aggregation: 0cm/min 1000 ASS+10µM Dipyrene: TX: 0ng/ml Aggregation: 0cm/min
Metamizole inhibits acid induced platelet aggregation after surgery and impairs the effect of ASS in hospitalized patients.	C.Pfepper, S.Deters, M.Metze, R.Siegemund, I.Gockel, S.Petros	D 2019	10	6 Kontroll- 10 stationäre Patienten	100mg/Tag über 7 Tage zusammen mit Metamizol			Nur ASS	Arachidon säure TRAP	Maximum Aggregation	Aggregationsinhibition: AA/TRAP <0,4 6/10 (60%) Patienten der Exp.Gruppe ohne Aggregationsinhibition 0/6 (0%) Patienten der Kontr. Gruppe ohne Aggregationsinhibition.	
Pyrazolinone analgesics prevent the antiplatelet effect of ASS and preserve human platelet thromboxane synthesis	Hohlfeld, Zimmermann, Weber, Jessen, Weber, Schrör, Höljje, Ebel	D 2007		gesund					Arachidon säure Kollagen	Lichttransmissions- aggregometrie TXB2 Konz. mittels Immunassay Flowzytometrie: P-Selektin Expression COX-1 Aktivität		PRP+30/100/300µmol/l ASS führen zu Hemmung der Aggregation, für Unterdrückung der P-Selektin Expression und COX-1 Aktivität sind 100µmol/l nötig. 30µmol/l ASS+10µmol/l MAA: Aggregationshemmung und Hemmung der P- Selektin Expression und COX-1 Aktivität durch ASS wird aufgehoben 100/300µmol/l+10µmol/l MAA: ASSwirkung wieder voll hergestellt
High on treatment platelet reactivity against ASS by non-steroidal anti-inflammatory drugs- pharmacological mechanisms and clinical relevance. (Paper review)	Hohlfeld, Saxena, Schrör	D 2012			100mg/Tag 8am beginnend Tag 1/17 über den Zeitraum von 17 Tagen	500mg/Tag 8pm beginnend Tag 7/17 über den Zeitraum von 7 Tagen	p.o	Nur ASS	Arachidon säure	TXB2 Konz. Mittels Immunassay	TX vor ASS Einnahme: 545ng/ml TX nach 6 Tagen ASS Einnahme: 32ng/ml TX nach 3 Tagen Metamizol Einnahme:164ng/ml TX nach 7 Tagen Metamizol Einnahme: 427ng/ml TX 3 Tage nach letzter Metamizol Einnahme: 163ng/ml Einsetzen der Metamizol-ASS Interaktion: 3 Tage 3 Tage dauert es auch bis es nach dem Absetzen von Metamizol wieder zu einer suffizienten ASS Wirkung kommt.	30µmol/l ASS+ Metamizol IC50 3,9+/-µmol/l: 44% TX Synthese Kontrolle: keine Substanz hinzugegeben
Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of ASS in human platelets.	Saxena, Balaramnavar, Hohlfeld, Saxena	D 2013	7	gesund				Nur ASS	Arachidon säure	TXB2 Konz. Mittels Immunassay		30µmol/l ASS+ 10µmol/l Metamizol: 13% Aggregation, 30ng/ml TBX2 Ohne Metamizol: 0% Aggregation, <5ng/ml TBX2

Tabelle 3: Studienübersicht 3

Analgesic medication with dipyron in patients with coronary artery disease: Relation to MACCE.	Achilles, Mohring, Dannenberg, Playda, Levkau, Hohlfeld, Zeus, Kelm, Polzin	D 2017	72 Exp. Gruppe:36 Kontr. Gruppe:36	Koronare Herzkrankheit	100mg/Tag	500-3000mg/Tag Alle 6-24h		Nur ASS		Tod, Myokardinfarkt, Insult über einen Zeitraum von 3,2 Jahren	Tod, Myokardinfarkt, Insult in der Exp. Gruppe bei 24/36 (67%) der Patienten. In der Kontr. Treten diese Ereignisse nur bei 11/36 (31%) der Patienten auf.
Dipyron comedication in ASS treated stroke patients impairs outcome.	Dannenberg, Erschoff, Bönner, Gliem, Jander, Levkau, Kelm, Hohlfeld, Zeus, Polzin	D 2016	41 Exp. Gruppe: 20 Kontr. Gruppe:21	Schlaganfall Patienten	100mg/Tag	Mindest 3 Tage reguläre Metamizol Einnahme		Nur ASS	Arachidonsäure	Lichttransmissionsaggregometrie TXB2 Konz. Mittels Immunassay RPR: Aggregation>0% HTPR: Aggregation>20% Klinisch: Modifizierte Rankin-Skala<2	Kontr. Gruppe :RPR:2/20 (10%) HTPR 0/20 (0%) TBX2: 46ng/ml Exp. Gruppe: PRP:13/21 (62%) HTPR 7/21 (33%) TBX2: 105ng/ml Kontr. Gruppe: Modifizierte Rankin-Skala<2 bei 16/20 (80%) Exp. Gruppe: Modifizierte Rankin-Skala<2 bei 10/21 (48%)

Tabelle 4: Studienübersicht 4

## 4 Diskussion

Diese systemische Übersichtsarbeit zeigt eine gute Evidenz für das Vorhandensein einer Beeinträchtigung der Wirkung von ASS durch Metamizol. Lediglich Wilczynski (56) konnte in seiner Studie keine Interaktion nachweisen. Jedoch erfolgte die Metamizoleinnahme immer drei Stunden nach der Einnahme von ASS. Bei seinen ProbandInnen handelte es sich um herzchirurgische PatientInnen, bei denen eine Herz-Lungen-Maschine zum Einsatz kam. Postoperativ kam es in beiden Gruppen trotz einer initialen Einnahme von 300mg ASS am postoperativen Tag 0 zu vermehrter Plättchenreaktivität. Dies war auch in vorherigen Studien, welche mit PatientInnen durchgeführt wurden, die einen Koronararterienbypass erhielten, der Fall (59,60). Als Grund für diese postoperative ASS Resistenz wird der Einsatz der HLM diskutiert (61). Auch wenn PatientInnen, bei welchen keine HLM zum Einsatz kam, eine hohe RPR von 30% aufwies (62), war die Aggregationshemmung bei PatientInnen, bei denen sie zum Einsatz kam, noch geringer ausgeprägt. Dies könnte ausgelöst werden durch die vermehrte Thromboxansynthese in der Lunge während des Einsatzes einer HLM (63). Es besteht die Möglichkeit, dass die HLM systemische Entzündungsreaktionen auslöst (61), was zu einer Sekretion von Thromboxan aus Makrophagen führt (64). Dies würde auch den extremen postoperativen Anstieg der 11-dTBX2 erklären, während die anderen Werte nicht anstiegen.

Hartertinger konnte ebenfalls eine postoperative ASS Resistenz bei seinen ProbandInnen, welche sich gefäßchirurgischen Operationen unterzogen hatten, feststellen (57). Hier wurde keine HLM eingesetzt. Die Ergebnisse der Impedanzaggregometrie zeigen eine Korrelation zwischen nach der OP vergangener Zeit und Wirkung von ASS. Für PatientInnen mit PAD gibt es jedoch nur eine Studie (65), die dem Zusammenhang zwischen ASS Versagen und PAD auf den Grund geht. Als Ursachen kommen eine höhere Plättchenzahl sowie eine höhere COX-2 Expression in den Plättchen infrage.

Insofern ist es legitim, den perioperativen Einsatz von ASS generell in Frage zu stellen. Eine groß angelegte Multi-Center-Studie evaluierte das Nutzen/Risiko Verhältnis von perioperativer Gabe von ASS bei PatientInnen, die sich einer nicht kardialen Operation unterzogen und verglich die Ergebnisse zwischen jenen, mit und jenen ohne vorangegangener PCI (66). Während es bei jenen mit vorangegangener PCI durch perioperatives ASS zu einer Reduktion der Komplikationen in Form von Tod und nicht fatalen Myokardinfarkt kam, war dies bei der Gruppe ohne vorheriger PCI nicht der Fall. In beiden Gruppen kam es jedoch zu einem vermehrten Auftreten von schwerwiegenden oder tödlichen Blutungen, verglichen mit der

Placebogruppe (66). Dies legt nahe, dass manche PatientInnengruppen vom Verzicht auf ASS in der perioperativen Phase profitieren können und wirft die Frage auf, ob eine eventuelle Aufhebung der Wirkung von ASS durch Metamizol für die kurzzeitige perioperative Phase von Bedeutung ist.

Aufgrund der Tatsache, dass Metamizol allein auch eine gerinnungshemmende Wirkung nachgewiesen werden kann, lohnt es sich in Erwägung zu ziehen, eine Aggregationshemmung ausschließlich mit Metamizol durchzuführen. Pfepper (58) zeigte in seinen Untersuchungen, dass Metamizol 1-2h und 5-6h nach Einnahme eine signifikante Reduktion der Plättchenaggregation bewirkt (58). Das Ausmaß der Hemmung erwies sich als vergleichbar mit jener von ASS. Bei 2 von 37 ProbandInnen war eine Aggregationshemmung sogar noch 41h nach der letzten Einnahme zu beobachten. Dies konnte erstmals schon 1984 von Eldor (67) nachgewiesen werden, der auf ähnliche Ergebnisse kam. Auch Papp (15) untersuchte die gerinnungshemmende Wirkung von Metamizol und fand heraus, dass es schon sieben Minuten nach Einnahme zu einer maximalen Hemmung, welche jener von ASS nach 4h entspricht, kommt. Diesem Effekt liegt, wie bei ASS, die Hemmung der COX-1 zugrunde, die zu einer Inhibierung der TBX2 Synthese und der Aggregation führt (30, 68, 69). Es handelt sich dabei aber um eine reversible Hemmung und der Effekt lässt schnell nach. Nach 24h lässt sich in dieser Studie keine Aggregationshemmung mehr nachweisen. Die Hemmung ausgelöst durch ASS andererseits ist auch nach 72 Stunden noch suffizient. Werden beide Substanzen zeitgleich eingenommen, sind die Ergebnisse vergleichbar mit jenen von Metamizol allein, was nahelegt, dass es sich dabei um die reversible Metamizolwirkung handelt, da Metamizol seine Wirkung früher entfaltet und die Bindungsstelle für ASS blockiert. Aufgrund seiner begrenzten Wirkdauer erscheint eine langfristige Therapie mit Metamizol zur Plättchenhemmung nicht sinnvoll, außerdem fehlen klinische Untersuchungen. Bei akuten kardiovaskulären Ereignissen kann die intravenöse Verabreichung von Metamizol, bei bestehenden Kontraindikationen von ASS Einnahme, jedoch eine Option darstellen (15).

Als Alternativen zu ASS kommen P2Y<sub>12</sub> Rezeptorantagonisten sowie Thromboxanrezeptorantagonisten infrage. Aus der Gruppe der P2Y<sub>12</sub> Rezeptorantagonisten sind vor allem Clopidogrel und Ticagrelor zu erwähnen. Clopidogrel blockiert nach Aktivierung des Cytochrom P450 die Bindung von ADP an den P2Y<sub>12</sub> Rezeptor irreversibel. 20-50% der PatientInnen sprachen aber nicht auf die Substanz an bzw. entwickelten eine Resistenz gegen die Substanz (70,71). Dies führte zur Entwicklung von Ticagrelor, einem reversiblen P2Y<sub>12</sub> Rezeptorantagonisten. Im Gegensatz zu Clopidogrel bedarf es keiner

Aktivierung durch Cytochrom P450 und es wirkt nicht über die ADP Blockade (72). Die Aggregationshemmung ist stärker als bei Clopidogrel und der Wirkeintritt erfolgt schneller (70). Sie zeigt eine Reduktion der Mortalität durch kardiovaskuläre Ereignisse und weist ein günstiges Sicherheitsprofil auf (73). In einer großen Studie an 13199 PatientInnen mit den Endpunkten Schlaganfall, Myokardinfarkt und Tod, erwies sich Ticagrelor gleichwertig mit ASS in der Prävention dieser Ereignisse. Auch Blutungen traten bei beiden Substanzen ähnlich selten auf (74). Die postoperative Anwendung der ADP-Rezeptorblocker wird jedoch ebenso wie bei ASS durch Gebrauch der HLM beeinträchtigt – wie im Fall von Clopidogrel gezeigt wurde (6).

Polzin et al (51) und Hohlfeld (16) konnten außerdem zeigen, dass die Aggregationshemmung von Terbogrel und Ramotraban, Thromboxanrezeptorantagonisten und Thromboxansynthesehemmer, in vitro von Metamizol nicht beeinträchtigt wurde. Terbogrel zeigte in einer klinischen Studie mit 48 ProbandInnen eine dosisabhängige Wirkung. Es konnte in der höchsten Dosis von 150mg die Synthese von Thromboxan fast vollständig inhibieren und führte zu einer vollständigen Rezeptorbelegung (77). Hinsichtlich möglicher Interaktionen mit Metamizol bedarf es für diese zwei Arten von Aggregationshemmern weiterer Forschung. Jedoch scheint die Interaktion an der COX-1 der einzige Grund für die Beeinträchtigung der ASS Wirkung zu sein, sodass bei Substanzen, welche die Aggregationshemmung nicht über Hemmung der COX-1 bewirken, eine Interaktion unwahrscheinlich ist.

Im Zusammenhang mit der Publikation von Wilczynski zu erwähnen ist, dass es sich um eine von zwei Studien handelt, in welcher die ProbandInnen mehr als 150mg ASS einnahmen. Jedoch wird in jener Untersuchung (15), welche die höchste Dosis in Form von 250mg ASS verabreichte, die Wirkung von ASS durch Metamizol aufgehoben. Es konnte also in vivo kein Einfluss der ASS Dosis auf die Aufhebung der Interaktion festgestellt werden. In vitro konnte dies aber von Papp (15) und zweimal von Hohlfeld (16,52) nachgewiesen werden. Eine Dosisanpassung sollte in jedem Fall bei PatientInnen mit Übergewicht und solchen mit Diabetes Mellitus erfolgen (77). Dies angesichts der Tatsache, dass es sich dabei um bekannte Risikofaktoren für ein Versagen von ASS handelt (78,79). Dass das Ausmaß der Beeinträchtigung der Aggregationshemmung von der Konzentration des aktiven Metaboliten MAA eine Rolle spielt, konnte in vitro (52) als auch in vivo (53) nachgewiesen werden. Die Metamizoldosis so gering wie möglich zu halten und die ASS Dosis zu erhöhen, ist ein guter Ansatz, um die Wahrscheinlichkeit einer Beeinträchtigung der ASS Wirkung zu verringern. Um die Wirksamkeit dieser Dosisanpassung zu garantieren, bedarf es mehr aussagekräftiger

Untersuchungen am Patienten. Außerdem ist längst bekannt, dass eine Erhöhung der Dosis von ASS mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Blutungen (80) und gastroduodenalen Ulzera (81) einhergeht.

Eine weitere mögliche Maßnahme, die ASS Wirkung trotz Metamizoleinnahme aufrecht zu erhalten, stellt die korrekte zeitliche Abfolge der Einnahme beider Substanzen dar (15,52,53). Erfolgt die ASS Einnahme 30 Minuten vor der Metamizoleinnahme, kann die irreversible Acetylierung von Serin 530 durch ASS erfolgen, was auch in zwei in vivo Studien bestätigt werden konnte (52,53). Auch bei Wilczyński (56) nahmen die ProbandInnen Metamizol drei Stunden nach ASS ein und es konnte keine Beeinträchtigung der Wirkung von ASS, verglichen zur Kontrollgruppe, festgestellt werden. Auch in vitro führte die Inkubation von  $2\mu\text{mol/l}$  ASS 15 Minuten vor der Inkubation von  $1\mu\text{mol/l}$  Metamizol dazu, dass es zu keiner Beeinträchtigung der ASS Wirkung kam (15). Dies entspricht der Schlussfolgerung von Untersuchungen, welche der Interaktion von ASS mit verschiedenen NSAR auf den Grund gingen (46). Im Fall von Ibuprofen konnte dies in gesunden ProbandInnen reproduziert werden. Eine Einnahme des NSAR zwei Stunden nach der ASS Einnahme bewahrte die Hemmung der Aggregation (82). Doch eine vollständige ASS Wirkung kann auch mit dieser Maßnahme nicht garantiert werden. Wie Analysen der Pharmakokinetik von Metamizol zeigen, besteht nach einer p.o. Einnahme von 500mg Metamizol eine Spitzenkonzentration im Plasma von  $13\mu\text{mol/l}$  (30), sodass man bei einer Halbwertszeit von 3,2 Stunden und einer Ausscheidungskinetik erster Ordnung, nach 24 Stunden noch mit einer Plasmakonzentration von  $1,2\mu\text{mol/l}$  rechnen muss. Wie die in vitro Untersuchung von Papp (53) zeigt, handelt es sich dabei um eine Konzentration, welche die Effektivität von ASS beeinträchtigen kann. Die beiden in vitro Studien nahmen keine Rücksicht auf den Zeitraum zwischen ASS Einnahme und letzter Metamizoleinnahme. Daher kann man nicht ausschließen, dass ein Dosierungsintervall von 24h zwischen ASS und Metamizol ein Risiko für Interaktion birgt.

## 5 Conclusio

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Beeinträchtigung der von ASS ausgelösten Aggregationshemmung durch Metamizol außer Frage steht. Wird auf die Einnahme beider Substanzen nicht verzichtet, gibt es keine Möglichkeit eine vollständige ASS Wirkung zu garantieren. Schon geringe Metamizol Plasmaspiegel sind in der Lage die Aggregationshemmung abzuschwächen. Jedoch scheint die Einnahme von ASS mindestens 30 Minuten vor der Metamizoleinnahme eine gute Möglichkeit zu sein, um das Risiko von Interaktionen gering zu halten. Dabei sollte auch darauf geachtet werden, dass die Einnahme täglich immer um die gleiche Uhrzeit erfolgt, um einen ausreichenden zeitlichen Abstand zur ASS Einnahme am darauffolgenden Tag zu wahren. Auch sollte die niedrigstmögliche Dosis Metamizol eingenommen werden, um möglichst niedrige Plasmaspiegel bei der ASS Einnahme sicherzustellen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Brass L, Understanding and Evaluating Platelet Function *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34:288–296.
2. Peterson P, Hayes TE, Arkin CF, et al. The preoperative bleeding time test lacks clinical benefit: College of American Pathologists' and American Society of Clinical Pathologists' position article. *Arch Surg.* 1998;133:134–139.
3. Quick AJ. The bleeding time as a test of hemostatic function. *Am J Clin Pathol.* 1975;64:87–94.
4. Paniccia R, Priora R, Liotta A, et al. Platelet function tests: a comparative review. *Vasc Health Risk Manag.* 2015; 11: 133–148.
5. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:2312–2317.
6. Chen WH, Cheng X, Lee PY, et al. Aspirin resistance and adverse clinical events in patients with coronary artery disease. *Am J Med.* 2007;120:631–635.
7. Lev EI. Aspirin resistance transient laboratory finding or important clinical entity? *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:678–680.
8. O'Brien JM. Platelet aggregation. II. Some results from a new method of study. *J Clin Pathol.* 1962;15:452–458.
9. Femia EA, Pugliano M, Podda G, et al. Comparison of different procedures to prepare platelet-rich plasma for studies of platelet aggregation by light transmission aggregometry. *Platelets.* 2012;23:7–10.
10. Christie DJ, Avari T, Carrington LR, et al. Platelet Function Testing by Aggregometry: Approved Guideline. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008. pp. 1–45.
11. Hayward CP, Moffat KA, Raby A, et al. Development of North American consensus guidelines for medical laboratories that perform and interpret platelet function testing using light transmission aggregometry. *Am J Clin Pathol.* 2010;134:955–963.
12. Harrison P, Mackie I, Mumford A, et al. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. *Br J Haematol.* 2011;155:30–44.

13. Cattaneo M, Cerletti C, Harrison P, et al. Recommendations for the standardization of light transmission aggregometry: a consensus of the working party from the Platelet Physiology Subcommittee of SSC/ISTH. *J Thromb Haemost.* 2013;11:1183–1189.
14. Podda G, Femia EA, Pugliano M, et al. Congenital defects of platelets function. *Platelets.* 2012;23:552–563.
15. Papp J, Sandor B, Vamos Z, et al. Antiplatelet effect of acetylsalicyl acid and their combination-in vitro and in vivo comparison. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2014;56(1):1-12. doi: 10.3233/CH-2012-1636.
16. Hohlfeld T1, Zimmermann N, Weber AA, et al. Pyrazolinone analgesics prevent the antiplatelet effect of aspirin and preserve human platelet thromboxane synthesis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 6: 166–173
17. P. Schuff-Werner Primäre Hämostase/Plättchenhämostasekapazität Screening-Test der Thrombozytenfunktion mit dem PFA-100. [Online].; 2005 [cited 2019 23.09]. Available from: <https://ilab.med.uni-rostock.de/fileadmin/Institute/ilab/Laborinformationen/LabinfoPFA-01-2005.pdf>.
18. Santilli F, Rocca B, De Cristofaro R, et al. Platelet cyclooxygenase inhibition by low-dose aspirin is not reflected consistently by platelet function assays: implications for aspirin “resistance.” *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:667–677.
19. Mackie IJ, Jones R, Machin SJ. Platelet impedance aggregation in whole blood and its inhibition by antiplatelet drugs. *J Clin Pathol.* 1984;37:874–878.
20. Forghani F, Ouellet M, Keen S, et al. Analysis of prostaglandin G/H synthase-2 inhibition using peroxidase-induced luminol luminescence. *Anal Biochem* 1998; 264: 216–21.
21. Weber A-A, Braun M, Hohlfeld T, et al. Recovery of platelet function after discontinuation of clopidogrel treatment in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 333–6.
22. Goodford PJ. A computational procedure for determining energetically favorable binding sites on biologically important macromolecules. *J Med Chem* 1985; 28: 849–57.
23. Tortora GJ, Derrickson BH (2006) *Anatomie und Physiologie.* Wiley-VCH, Weinheim, S 779-794.

24. Huber M, Andersohn F, Sarganas G, et al. Metamizole induced agranulozytosis revisited: results from the prospective Berlin Case Control Surveillance Study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015; 71: 219-227.
25. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 2011 Agranulozytose nach Metamizol- sehr selten aber häufiger als gedacht. *Dtsch Arztebl* 108:A-1758- C-1494.
26. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Fachinformation Novalgine: Stand 2011.
27. Hearn L, Derry S, Moore RA (2016) Single dose dipyron (metamizole) for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD11421. [Online]. [cited 2019 25.09]. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011421.pub2>
28. Moore RA, Derry S, Aldington D, et al (2015) Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 9: CD8659. [Online]. [cited 2019 25.09]. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008659.pub3>
29. Perkins FM, Kehlet H (2000) Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 93: 93:1123-1133.
30. Hinz B, Cheremina O, Bachmakov J, et al. Dipyron elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: New insights into the pharmacology of an old analgesic. *FASEB J* 2007; 21: 2343–2351.
31. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949–3003.
32. Hohlfeld T, Saxena A, Schrör K. High on treatment platelet reactivity against aspirin by non-steroidal anti-inflammatory drugs--pharmacological mechanisms and clinical relevance. *Thromb Haemost*. 2013 May;109(5):825-33.
33. Pierre SC, Schmidt R, Brenneis C, et al.: Inhibition of cyclooxygenases by dipyron. *Br J Pharmacol* 2007; 151: 494-503.
34. Schnabel A, Rittner H: Interaktion von Metamizol und ASS: Reicht die Evidenz für klinische Konsequenzen? *Arzneiverordnung in der Praxis* Band 46 heft 1–2 März 2019.
35. Crunfli F, Vilela FC, Giusti-Paiva A: Cannabinoid CB1 receptors mediate the effects of dipyron. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2015; 42: 246-255.

36. Elmas P, Ulugol A: Involvement of cannabinoid CB1 receptors in the antinociceptive effect of dipyron. *J Neural Transm (Vienna)* 2013; 120: 1533-1538.
37. Silva LC, Romero TR, Guzzo LS, Duarte ID: Participation of cannabinoid receptors in peripheral nociception induced by some NSAIDs. *Braz J Med Biol Res* 2012; 45: 1240-1243.
38. Fleck S, Rumpold-Seitlinger G, Bornemann-Cimenti H, Mechanismen und klinische Relevanz der Medikamenteninteraktion von Metamizol und Acetylsalicylsäure – Eine Übersicht © Anästh Intensivmed 2018;59:180-185 Aktiv Druck & Verlag GmbH.
39. Saxena A, Balaramnavar VM, Hohlfeld T, et al. Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets. *Eur J Pharmacol.* 2013 Dec 5;721(1-3):215-24.
40. Hameed A, Rubab Z, Abbas Rizvi SK, et al. Levels of platelet-derived microparticles and soluble p-selectin in patients of acute myocardial infarction (case control study). *J Pak Med Assoc.* 2017 Jul;67(7):998-1003.
41. Trzos E, Uznańska B, Rechciński T, et al. Myocardial infarction in young people. *Cardiol j* 2099;16; 307-311.
42. Schjerning Olsen AM, Fosbøl EL, Lindhardsen J, et al. 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* 2011; 123: 2226-2235.
43. Gladding PA, Webster MW, Farrell HB, et al. The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers. *Am K Cardiol* 2008; 101:160-163.
44. Sittl R, Bäuml P, Stumvoll AM, et al. Considerations concerning the perioperative use of metamizole. *Anaesthesist.* 2019 Aug;68(8):530-537.
45. Galliard-Grigioni KS, Fehr M, Reinhart WH. Influence of combinations of acetylsalicylic acid, acetaminophen, and diclofenac on platelet aggregation. *Eur J pharmacol* 2008; 595 (1): 65-68.
46. Polzin A, Hohlfeld T, Kelm M, et al. Impairment of aspirin antiplatelet effects by non-opioid analgesic medication. *World. J Cardiol* 205; 26; 7: 383-391.

47. Schulze J, Freitag M.H, Glaeske G, et al. Schmerzmittelversorgung von Pflegeheimbewohnern mit und ohne Krebserkrankung. *Schmerz* 2015; 29: 276-284.
48. Biondi Zoccal GG, Lotrionte M, Agoszni P, et al. A systemic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50279 patients for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27: 2667-2774.
49. Rowland M, Riegelman S: Pharmacokinetics of acetylsalicylic acid and salicylic acid after intravenous administration in man. *KJ Pharm Sci* 1968;57 (8): 1313-1319.
50. Levy M, Zylber-Katz E, Rosenkranz B (1995) Clinical pharmacokinetics of dipyron and its metabolites. *ClinPharmacokinet* 28(3): 216–234.
51. Schmitz A, Romann L, Kienbaum P, et al. Dipyron (metamizole) markedly interferes with platelet inhibition by aspirin in patients with acute and chronic pain: A case-control study. *Eur J Anaesthesiol.* 2017 May;34(5):288-296.
52. Polzin A, Richter S, Schrör K, et al. Prevention of dipyron induced inhibition of aspirin antiplatelet effect. *Thromb Haemost.* 2015 Jul;114(1):87-95.
53. Dannenberg L, Petzold T, Achilles A, et al. Dose reduction, oral application, and order of intake to preserve aspirin antiplatelet effects in dipyron co-medicated chronic artery disease patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019 Jan;75(1):13-20.
54. Achilles A, Mohring A, Dannenberg L, et al. Analgesic medication with dipyron in patients with coronary artery disease: Relation to MACCE. *Int J Cardiol.* 2017 Jun 1;236:76-81.
55. Dannenberg L, Erschoff V, Bönner F, et al. Dipyron comedication in aspirin treated stroke patients impairs outcome. *Vascul Pharmacol.* 2016 Dec;87:66-69.
56. Wilczyński M, Wybraniec MT, Sanak M, et al. Metamizole and Platelet Inhibition by Aspirin Following On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018 Feb;32(1):178-186.
57. Hartinger J, Novotny R, Bilkova J, et al. Role of Dipyron in the High On-Treatment Platelet Reactivity amongst Acetylsalicylic Acid-Treated Patients Undergoing Peripheral Artery Revascularisation. *Med Princ Pract.* 2018;27(4):356-361.
58. Pfrepper C, Deters S, Metze M, et al. Metamizole inhibits acid induced platelet aggregation after surgery and impairs the effect of aspirin in hospitalized patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019 Jun;75(6):777-784.

59. Börgermann J, Kanashnik A, Sossdorf M, et al. Individual variability of response and non-response to acetyl salicylic acid after cardiac surgery. *Platelets* 2010;21;610-5.
60. Bednar F, Tencer T, Plasil P, et al. Evaluation of Aspirin's Effect on Platelet Function Early After Coronary Artery Bypass Grafting. *J Cardiothorac Vac Anesth* 2012;26:575-80.
61. Zimmermann N, Kurt M, Wenk A, et al. Is cardiopulmonary bypass a reason for aspirin resistance after coronary artery bypass grafting? *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27;606-10.
62. Wang Z, Gao F, Men J, et al. Aspirin resistance in off-pump coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Jan;41(1):108-12.
63. Erez E, Erman A, Snir E, et al. Thromboxane Production in Human Lung During Cardiopulmonary Bypass: Beneficial Effect of Aspirin? *Ann Thorac Surg* 1998;65;101-6.
64. Gabrielsen A, Qiu H, Bäck M, et al. Thromboxane synthase expression and thromboxane A2 production in the atherosclerotic lesion *J Mol Med (Berl)* 2010; 88:795-806.
65. Mueller MR, Salat A, Stangl P, et al. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1003–1007.
66. Graham M, Sessler D, Parlow J, et al. Aspirin in Patients With Previous Percutaneous Coronary Intervention Undergoing Noncardiac Surgery 242 *Annals of Internal Medicine*. Vol. 168 No. 4. 2018.
67. Eldor A, Zylber-Katz E, Levy M (1984) The effect of oral administration of dipyron on the capacity of blood platelets to synthesize thromboxane A2 in man. *Eur J Clin Pharmacol* 26(2):171–176.
68. Campos C, de Gregorio R, Garcia-Nieto R, et al. Regulation of cyclooxygenase activity by metamizol, *Eur J Pharmacol* 378 (1999), 339–347.
69. Parkhutik V, Lago A, Tembl J, et al. Influence of biobifCOX-inhibiting analgesics on the platelet function of patients with subarachnoid hemorrhage, *J Stroke Cerebrovasc Dis* 8(2012), 755–759.
70. Winter MP, Koziniński M, Kubica J, et al. Personalized antiplatelet therapy with P2Y12 receptor inhibitors: benefits and pitfalls. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*. 2015;11(4):259.

71. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al. Clopidogrel for coronary stenting. *Circulation*. 2003;107(23):2908–2913.
72. Ono K, Kurohara K, Yoshihara M, et al. Agranulocytosis caused by ticlopidine and its mechanism. *Am J Hematol*. 1991;37(4):239–242.
73. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045–1057.
74. Claiborne Johnston S, Amarenco P, Albers G, et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016;375:35-43.
75. Chen WH, Cheng X, Lee PY, et al. Aspirin resistance and adverse clinical events in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2007; 120: 631-635.
76. Guth B, Narjes H, Schubert H-D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of terbogrel, a combined thromboxane A2 receptor and synthase inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 45-46 58:1.
77. Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, et al. (2018) Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 392(10145):387–399.
78. Simpson SH, Abdelmoneim AS, Omran D, et al. (2014) Prevalence of high on-treatment platelet reactivity in diabetic patients treated with aspirin. *Am J Med* 127(1):95.e1–95.e9.
79. Patrono C, Rocca B (2017) Type 2 diabetes, obesity, and aspirin responsiveness. *J Am Coll Cardiol* 69(6):613–615.
80. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, et al. (2005) Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol* 95(10):1218–1222.
81. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, et al. (1999) Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 282(20):1921–1928.
82. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. (2001) Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 345(25):1809–1817.