Acetylsalicylsäure

Charakterisierung

IUPAC (englisch): 2-acetyloxybenzoic acid
Synonym: Essigsäuresalizylester (der Markenname Aspirin wird oft als Synonym verwendet)
Summenformel: $C_9H_8O_4$
Molekulargewicht: 180.2 g/mol
Pharmakologische Wirkstoffklasse: Nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR) (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug, NSAID), Thrombozytenaggregationshemmer

Wirkungsweise

Acetylsalicylsäure (ASS) wirkt durch Hemmung der Cyclooxygenase 1 (COX-1) bereits in geringen Mengen (30–50 mg) gerinnungshemmend, mit steigender Dosis (500-2000 mg) durch Hemmung der Cyclooxygenasen 1 und 2 (COX-1 und COX-2) und der daraus folgenden, verringerten Produktion von Prostaglandinen auch peripher schmerzstillend, sowie fiebersenkend und schliesslich in höheren Dosen (2000–5000 mg) entzündungshemmend [1,2]. „Low-dose Aspirin“ (≤ 150 bzw. < 300 mg ASS/Tag) verringert die Thromboxansynthese, während die Prostazyklinsynthese in den Gefässwänden erhalten bleibt, weshalb es sich zur Prävention der Präeklampsie eignet [3].

Pharmakokinetik

Nichtschwangere

Absorption: ASS wird rasch und vollständig durch die ubiquitär vorkommenden Esterasen bereits in der Magen-/Darmwand zu Salicylsäure (SS) gespalten. Nach der Einnahme von 80 mg ASS liegt bei männlichen Probanden der maximale Plasmaspiegel von SS 30 Min. später bei 1 µg/ml und 4 Std. später bei 4 µg/ml [4]. *Distribution:* Das Verteilungsvolumen von SS variiert nach Dosis zwischen 0.1 und 0.2 l/kg, die Proteinbindung von SS beträgt 60-80%, die Bioverfügbarkeit etwa 80%. *Metabolismus*: SS wird in der Leber an Glycin gebunden, es entsteht Salicylursäure, die mit Schwefelsäure und Glukuronsäure konjugiert wird. *Elimination:* Renal als SS (ca. 10%), als Salicylursäure (ca. 75%) und als Salicylursäure–Konjugate (ca. 10%) [4,5].

Schwangerschaft

Die Peakspiegel sind erniedrigt, die Eliminationshalbwertszeit ist jedoch unverändert [6]. Der Übergang ins plazentare Blut beträgt 40%; die **fetalen** Blutspiegel von Salizylsäure betragen < 100 ng/ml [7].

Stillzeit

Der Übergang in die Muttermilch ist schwach, aber offenbar dosisabhängig. Aus älteren Einzefalluntersuchungen mit den entsprechenden analytischen Methoden der damaligen Zeit wurden nach einer einmaligen Dosis von 450 mg ASS Salizylatspitzenkonzentrationen in der Muttermilch (M) im Bereich zwischen 1.12 und 1.60 µg/ml gefunden und im mütterlichen Plasma (P) im Bereich von 33 bis 43 µg/ml, was einem M/P Quotienten von 0.043 entspricht [8]. Nach einer einmaligen Einnahme von 1000 mg wurde in der Muttermilch bei 3 Std. eine Spitzenkonzentration von 10 µg/ml und im mütterlichen Plasma bei 2.25 Std. von 108 µg/ml gemessen [9].

© 2015 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Anwendung

Maternale Thrombophilie

Die Thrombophilie bezeichnet die genetisch bedingte oder erworbene gerinnungsphysiologische Neigung zu Thrombosen und/oder Embolien. Die Pathogenese besteht zumeist in der gestörten Regulierung der Gerinnung, welche die Thromboseneigung erhöht, bedingt durch eine verminderte Konzentration oder Funktion der natürlichen Gerinnungsinhibitoren, erhöhte Aktivität der plasmatischen, prokoagulatorischen Gerinnungsfaktoren, verminderte Aktivität des Fibrinolyse-Systems, jeweils in Kombination mit anderen Risikofaktoren (z.B. Schwangerschaft, Operation, Wochenbett).

Die wichtigste erworbene Ursache einer thrombophilen Neigung stellt das Antiphospholipidsyndrom dar, bei welchem wiederholt erhöhte Konzentrationen der Anticardiolipin- oder Anti-β2-Glykoprotein-I-Antikörper nachgewiesen werden können. Diese Gruppe von Antikörpern, welche sich gegen die Phospholipid-Gerinnungsprotein-Komplexe richten, können während der Schwangerschaft arterielle oder venöse Thrombosen verursachen. Eine Assoziation mit rezidivierenden Aborten ist erwiesen [10]. Beim wiederholten Nachweis dieser Antikörper und klinischem Korrelat von Thrombosen oder Aborten ist eine Gabe von ASS in Form von „low-dose Aspirin“ ($\leq$ 150 bzw. < 300 mg/Tag) in Kombination mit Heparin (unfraktioniertes Heparin (UFH) oder niedermolekulares Heparin (NMH)) ab der Diagnose einer Schwangerschaft indiziert.

Es besteht zurzeit keine Evidenz für einen vorteiligen Effekt der „low-dose Aspirin“ Therapie [11]; der Effekt von Antikoagulantien bei Frauen mit unerklärten, wiederholten Fehlgeburten und vererbter Thrombophilie muss deshalb noch weiter untersucht werden.

Erhöhtes Risiko für eine Präeklampsie (PE)

Im „off-label use“ bei Schwangeren mit einem erhöhten Risiko für eine PE; dazu zählen: Status n. PE, vorbestehende arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen, niedriges/erhöhtes mütterliches Alter [12]. Ein Cochrane Review (last update 2007) zum Einsatz von „low-dose Aspirin“ 100 mg/Tag schliesst 14 randomisierte Studien mit 12‘416 Patientinnen ein und zeigt eine statistisch signifikante Reduktion der perinatalen Morbidität unter „low-dose Aspirin“ (13 Studien; OR 0.79, 95% CI: 0.64-0.96), sowie eine signifikante Reduktion der Inzidenz einer PE (13 Studien; OR 0.86, 95% CI: 0.76-0.96); 59-167 Patientinnen (Number Needed to Treat = NNT) mit moderatem bis hohem Risiko müssen therapiert werden, um einen Fall einer PE zu verhindern [13]. Die Metaanalyse von Bujold et al. 2010 berücksichtigt 34 randomisierte kontrollierte Studien, unter denen 27 Studien (11‘348 Frauen) den Endpunkt Präeklampsie untersuchten. Die Therapie mit „low-dose Aspirin“ welche bei einem Gestationsalter von 16 SSW oder früher gestartet wurde, war assoziiert mit einer signifikanten Reduktion der Anzahl Schwangeren mit PE (RR 0.47, 95% CI: 0.34-0.65, Prävalenz von 9.3% Behandelten verglichen mit 21.3% Kontrollen) und IUGR (RR 0.44, 95% CI: 0.30-0.65, 7% Behandelte verglichen mit 16.3% Kontrollen); wurde die Therapie jedoch nach 16 SSW gestartet, konnte kein Nutzen gezeigt werden (PE: RR 0.81, 95% CI: 0.63-1.03, Prävalenz in 7.3% Behandelte verglichen mit 8.1% Kontrollen; IUGR: RR 0.98, 95% CI: 0.87-1.10, 10.3% Behandelte verglichen mit 10.5% Kontrollen) [14]. Gemäss britischen Richtlinien sollen daher Hochrisikopatientinnen von der 12. SSW an bis zur Geburt low-dose Aspirin (> 75 mg /Tag) erhalten [15].

© 2015 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

In bisherigen Untersuchungen von Schwangerschaften nach IVF/ICSI zeigt eine gleichzeitig begonnene „low-dose Aspirin“ Therapie keine Reduktion des Risikos für hypertensive Erkrankungen oder Frühgeburten [16,17]. Somit bleiben die Diskussionspunkte offen, welche Subpopulationen am meisten von einer „low-dose Aspirin“-Gabe profitieren, wann der optimale Zeitpunkt des Therapiebeginns (erstes oder zweites Trimester) ist, und welches die optimale Dosis darstellt, mit welcher die antiinflammatorischen Effekte des Aspirins zum Zuge kommen.

Dosierung
Die „low-dose Aspirin“ Therapie sollte üblicherweise mit 100 mg/Tag durchgeführt werden, sicher aber mit < 300 mg/Tag [3,18].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)
Schwangerschaftsunspezifisch
Die Nebenwirkungen des Gastrointestinaltraktes sind in nichtanalgetischen Dosen gering.
Schwangere
Keine bekannt.
Embryo/Fetus
Eine Metaanalyse und eine Fall-Kontroll-Studie zur ASS Therapie im ersten Trimenon ergaben ein leicht erhöhtes Risiko für fetale Gastroschisis und Nierenfehlbildungen [19,20]. Die Fallzahlen sind jedoch klein, so dass das teratogene Potential insgesamt als sehr gering eingeschätzt wird. Im dritten Trimenon können analgetische Dosen von ASS (nicht jedoch unter „low-dose“ Therapie!) zu einem vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli des Feten führen [21].

Kontraindikationen
Überempfindlichkeit auf ASS und andere NSAR (Asthma); hämorrhagische Diathese, gastroduodenale Ulcera, schwere Niereninsuffizienz, schwere Leberfunktionsstörungen, letztes Trimenon, operative Eingriffe (kurzfristig sistieren) [5].

Interaktionen
Ibuprofen und andere kurzwirksame NSAR mind. 2 Std. nach ASS einnehmen, da sie die Thrombozytenaggregationswirkung vermindern [22,23].

Empfehlungen
Fachgesellschaften
- **American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG):** “*The goals of treatment for antiphospholipid syndrome during pregnancy are to improve maternal and fetal–neonatal outcome by reducing the risk of pregnancy loss, preeclampsia, placental insufficiency, and preterm birth and to reduce or eliminate the maternal thrombotic risk of antiphospholipid syndrome during pregnancy.”* Der ACOG empfiehlt folgendes Vorgehen [24]:
  (Empfehlungsgrad B) Patientinnen mit Antiphospholipid-Syndrom und St. n. Totgeburt resp. wiederholten Fehlgeburten jedoch ohne thromboembolisches Ereignis sollten prophylaktische Dosen von Heparin und „low-dose Aspirin“ während der Schwangerschaft, sowie während 6 Wochen postpartum erhalten.
  (Empfehlungsgrad C) Patientinnen mit Antiphospholipid-Syndrom mit thromboembolischem Ereignis in der Anamnese sollten eine therapeutische

© 2015 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Heparinisierung mit fraktioniertem Heparin in Kombination mit „low-dose Aspirin“ während der Schwangerschaft, sowie bis 6 Wochen postpartum erhalten. (In Europa werden hier auch subtherapeutische Dosierungen eines niedermolekularen Heparins verwendet, 100 E/kg/Tag.)

- **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG):** Empfiehlt eine Therapie mit niedrigdosiertem Aspirin (100 mg/Tag) ab der Frühschwangerschaft bei St. n. HELLP [25].
- **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG):** (Empfehlungsgrad B): Eine Therapie mit „low-dose Aspirin“ wird ab der 12. SSW bei Patientinnen mit erhöhtem Risiko für das Auftreten einer PE empfohlen. „low-dose Aspirin“ reduziert das Risiko einer PE um ca. 15% bei Patientinnen mit erhöhtem sowie mit niedrigem Risiko. In Ländern mit erhöhter Prävalenz von PE und Eklampsie ist deshalb die Gabe von „low-dose Aspirin“ nicht nur bei Patientinnen mit erhöhtem Risiko zu erwägen [15,26].

Es liegen keine Empfehlungen vor von:
DGGG, SGGG, OEGGG

Empfehlung der SAPP
Bei Antiphospholipid-Syndrom, sowie Status nach Präeklampsie (PE) < 34 Schwangerschaftswochen ist eine Acetylsalicylsäure Gabe in Form von „low-dose Aspirin“ (üblicherweise 100 mg/Tag, sicher aber < 300mg/Tag) (PE im „off label use“) empfohlen. Als Analgetikum in den dazu notwendigen Dosierungen in der Schwangerschaft nicht zu empfehlen.

Literatur

Cochrane Database Reviews und Metaanalysen
[11] de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. Cochrane Database Syst Rev. 2014;7:CD004734.
[13] Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia. Cochrane Database Syst Rev 2004;(1):CD004659. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev 2007;2:CD004659.
[14] Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguère Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. Obstet Gynecol 2010;116:402-14.
[16] Groeneveld E, Lambers MJ, Lambalk CB, Broeze KA, Haapsamo M, de Sutter P, Schoot BC, Schats R, Mol BW, Hompes PG. Preconceptional low-dose Aspirin for the prevention of hypertensive pregnancy complications and preterm delivery after IVF: a meta-analysis with individual patient data. Hum Reprod. 2013;28:1480-8.
[18] Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguère Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. J Obstet Gynaecol Can 2009;31:818-26.
[19] Kozer E, Costei AM, Boskovic R, Nulman I, Nikfar S, Koren G. Effects of aspirin consumption during pregnancy on pregnancy outcomes: meta-analysis. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2003;68:70-84

© 2015 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Randomisierte Studien (RCT)
[17] Haapsamo M, Martikainen H, Tinkanen H, Heinonen S, Nuojua-Huttunen S, Räsänen J. Low-dose aspirin therapy and hypertensive pregnancy complications in unselected IVF and ICSI patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. Hum Reprod 2010;25:2972-7.
[21] CLASP: a randomised trial of low-dose Aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. Lancet 1994;343:619-29.

Fall-Kontroll-Studie
[20] Abe K, Honein MA, Moore CA. Maternal febrile illnesses, medication use, and the risk of congenital renal anomalies. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2003;67:911-8.

Pharmakokinetik und –dynamik
[4] Benedek IH, Joshi AS, Pieniaszek HJ, King SY, Kornhauser DM. Variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of low dose aspirin in healthy male volunteers. J Clin Pharmacol 1995;35:1181-6.
[6] Rymark P, Berntorp E, Nordsjö P, Liedholm H, Melander A, Gennser G. Low-dose aspirin to pregnant women: single dose pharmacokinetics and influence of short term treatment on bleeding time. J Perinat Med 1994;22:205-11.
[7] Leonhardt A, Bernert S, Watzer B, Schmitz-Ziegler G, Seyberth HW. Low-Dose Aspirin in Pregnancy: Maternal and neonatal aspirin concentrations and neonatal prostanoid formation. Pediatrics 2003;111:77-81.
[8] Findlay JW, De Angelis RL, Kearney MF, Welch RM, Findlay JM. Analgesic drugs in breast milk and plasma. Clin Pharmacol Ther 1981;29:625-33.
[9] Balley DN, Weibert RT, Naylor AJ, Shaw RF. A study of salicylate and caffeine excretion in the breast milk of two nursing mothers. J Anal Toxicol 1982;6:64-8.
[22] Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, Fitzgerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. N Engl J Med 2001;345:1809-17.
[23] Gladding PA, Webster MW, Farrell HB, Zeng IS, Park R, Ruijne N. The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers. Am J Cardiol 2008;101:1060-3.

Reviews
[1] Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. Thromb Res 2003;110:255-8.
[2] Schrör K. 100 years of successful drug discovery. The history of aspirin. Pharm Unserer Zeit 2009;38:306-13.
[3] Dekker GA, Sibai BM. Low-dose aspirin in the prevention of preeclampsia and fetal growth retardation: rationale, mechanisms, and clinical trials. Am J Obstet Gynecol 1993;168:214-27. [10] Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer IA. The thrombosis: risk and economic assessment of thrombophilia screening (TREATS) study. Br J Haematol 2006;132:171-96.
[12] English FA, Kenny LC, McCarthy FP. Risk factors and effective management of preeclampsia. Integr Blood Press Control. 2015;8:7-12.

Fachinformation
[5] http://www.swissmedicinfo.ch

Empfehlungen
[15] NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence.Nice clinical guideline 107. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. 2011 http://www.nice.org.uk/guidance/cg107/resources/guidance-hypertension-in-pregnancy-pdf
[24] ACOG: ACOG Practice Bulletin No 132. Antiphospolipid syndrome (nur abrufbar mit Mitgliedschaft) ODER ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No 118: Antiphospholipid syndrome. Obstet Gynecol 2011;117:192-9. Siehe auch: http://www.guideline.gov/content.aspx?id=25312
[25] DGGG; Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen, AWMF Online Nr. 015/18, 12/2013
[26] RCOG: Pre-eclampsia-study group consensus statement.

© 2015 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/pre-eclampsia-study-group-consensus-statement

Die den Aussagen in der Monographie zugrundeliegende Literatur kann in ihrer **Evidenz** graduiert werden, z.B. in Evidenzlevel 1-5 nach der Skala des Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford
http://www.cebm.net/?o=1025
https://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford

1a:	Systematic reviews (with homogeneity) of randomized controlled trials
1b:	Individual randomized controlled trials (with narrow confidence interval)
1c:	All or none randomized controlled trials
2a:	Systematic reviews (with homogeneity) of cohort studies
2b:	Individual cohort study or low quality randomized controlled trials (e.g. <80% follow-up)
2c:	"Outcomes" Research; ecological studies
3a:	Systematic review (with homogeneity) of case-control studies
3b:	Individual case-control study
4:	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)
5:	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"

Erste Fassung: 26.9.2010 (Aspirin SAPP final1 26.9.10)
Zweite Fassung: 26.10.2011 (Aspirin SAPP final2 26.10.11)
Dritte Fassung: 31.12.2015 (Aspirin SAPP final3 31.12.15)

© 2015 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.