

Thomas Hohlfeld und Georg Kojda



Vom Kopfschmerz zur Resistenz

Bekanntes und Neues zu Aspirin

Acetylsalicylsäure (ASS), bekanntlich ein Derivat der in *Salix Cortex* (Weidenrinde, *Salix alba* L.) enthaltenen Salicylsäure, ist seit über 100 Jahren bekannt als ein wirksames Kopfschmerzmittel und Antipyretikum. Über weite Teile des letzten Jahrhunderts wurden relativ hohe Dosierungen der Substanz auch als Antirheumatikum verwendet, doch haben sich bei dieser Indikation die Nebenwirkungen als problematisch erwiesen. Eine interessante Erweiterung der therapeutischen Anwendung von ASS ergab sich später auf der Grundlage einer erst in den 40er und 50er Jahren berichteten Verlängerung der Blutungszeit unter ASS-Therapie. Die zugrunde liegende antithrombotische Wirkung wurde später in vielen Untersuchungen bestätigt. Vor mehr als 2 Jahrzehnten sind dann nacheinander mehrere große klinische Studien erschienen (z.B. Physician's Health Study, ISIS-2), die eine prognostisch günstige Wirkung bei koronarer Herzkrankheit nachwiesen. Die antithrombotische Wirkung birgt jedoch auch nicht vernachlässigbare Risiken, die im Wesentlichen auf dem erhöhten Blutungsrisiko beruhen (z.B. gastrointestinale und zerebrale Hämorrhagien). Neueste Erkenntnisse weisen darauf hin, dass bei bestimmten Patienten eine „Resistenz“ gegenüber der antithrombotischen Wirkung von ASS besteht.



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

›••| Wie wird die Wirkung von ASS vermittelt?

Der wesentliche Mechanismus, welcher den Wirkungen von Acetylsalicylsäure zugrunde liegt, ist eine Hemmung der Cyclooxygenase. Detaillierte Untersuchungen haben ergeben, dass nach Bindung der Acetylsalicylsäure an eine Untereinheit des Enzyms der Acetylrest auf das Serin in Position 529 der Aminosäuresequenz übertragen wird. Die dabei entstehende Esterbindung (Essigsäureester) ist stabil und führt zu einer **irreversiblen Hemmung der Cyclooxygenase**. Da die Aminosäure Serin (529) ohne Einschränkung der Enzymaktivität durch Alanin ersetzt werden kann, geht man heute davon aus, dass die Acetylierung durch ASS zu einer sterischen (räumlichen) Hinderung führt, welche die Anlagerung des Enzymsubstrates Arachidonsäure unmöglich macht. Der Acetylierungsmechanismus ist spezifisch für ASS. Die vollständige Wiederherstellung der physiologischen Bildung von Prostaglandinen erfordert somit die zelluläre Neusynthese der Cyclooxygenase. Dies bedeutet, dass Thrombozyten, die nicht über einen Zellkern und damit auch nicht über die Möglichkeit einer Proteinsynthese verfügen, für die Dauer ihrer

Lebenszeit (10–12 Tage) kein Thromboxan mehr bilden können. In anderen Körperzellen wird dagegen die Wirkung von ASS durch eine Neusynthese der Cyclooxygenase wieder aufgehoben. Dass eine solche Neusynthese tatsächlich die Wirkung von Acetylsalicylsäure auch bei therapeutischer Anwendung auf-

Kasten 1: Wirkungsmechanismus von ASS

Wirkungsmechanismus von ASS

- irreversible Acetylierung der Cyclooxygenase durch Acetylsalicylsäure
- Hemmung der Thromboxansynthese von Thrombozyten bzw. der Prostaglandinsynthese vieler Gewebe
- Hemmung der Expression der Cyclooxygenase durch Acetylsalicylsäure und Salicylsäure (molekulare Mechanismen nicht vollständig geklärt)

hebt, konnte durch einen Vergleich der im Serum nachweisbaren stabilen Metabolite von Thromboxan

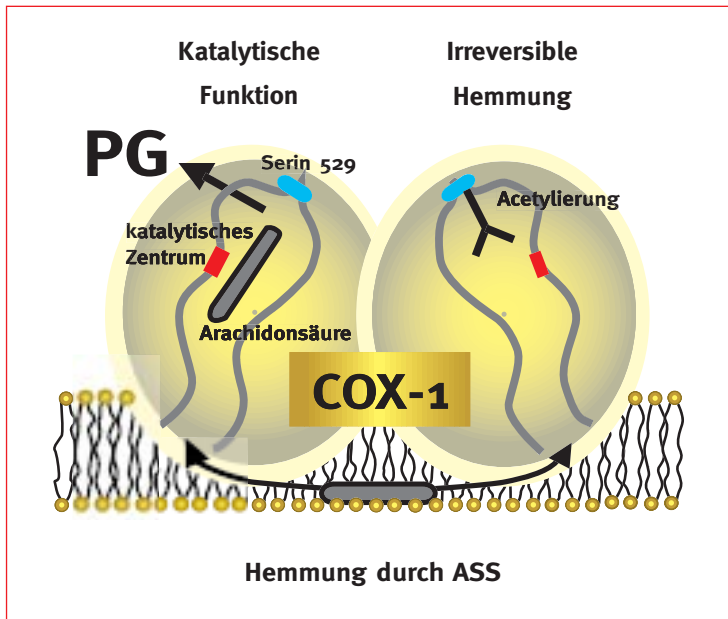
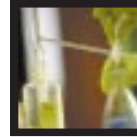


Abb. 1: Mechanismus der Hemmung der Cyclo-oxygenase-1 (COX-1) durch Acetylsalicylsäure (ASS). Die COX-1 kommt als membrangebundenes Dimer vor. Die **linke Seite** zeigt die normale Funktion, d.h. die Bildung der Prostaglandine PGG₂ und PGH₂, beides Vorstufen für die physiologisch wichtigen PGs wie PGE₂, PGF₂α, Prostazyklin oder Thromboxan. Die **rechte Seite** zeigt die Wirkung von ASS. Dieses acetyliert die Aminosäure Serin-529 in der Nähe des katalytischen Zentrums der COX-1. Es resultiert eine Behinderung der Anlagerung von Arachidonsäure an das katalytische Zentrum. Dabei kommt es zu einer irreversiblen und für die Wirkung entscheidenden Hemmung der COX-1 (Abb. aus Kojda, G., *Pharmakologie Toxikologie Systematisch*, UNI-MED Verlag, Bremen, 2002).

(Bildungsort: Thrombozyten) und Prostazyklin (Bildungsort: vaskuläre Endothelzellen und andere kernhaltige Körperzellen) gezeigt werden. Die initial stark reduzierte Prostazyklinsynthese erreichte nach 3–6 Std. wieder die Kontrollwerte, während die Synthese von Thromboxan gehemmt blieb. Diese **rela-**

tiv selektive Hemmung der Bildung von Thromboxan wird heute therapeutisch genutzt (s. Wirkungen und Indikationen). Im Gegensatz zur Acetylsalicylsäure führt Salicylsäure auf eine andere, bisher nicht bekannte Weise zu einer **Hemmung der Zyklooxygenaseaktivität**. Salicylsäure ist nicht

nur der wesentlichste Metabolit der Acetylsalicylsäure, sondern auch das aktive Wirkprinzip von Hydroxyethylsalicylat. Schließlich weisen experimentell pharmakologische Untersuchungen darauf hin, dass sowohl Acetylsalicylsäure als auch Salicylsäure eine **Hemmung der Synthese der Zyklooxygenase** >>



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

Fax-Formblatt



Ihre Anliegen, Kommentare, Anregungen und Fragen sind uns wichtig. Um die Kommunikation zu erleichtern, können Sie das mit dem Apothekenstempel versehene Formblatt an den entsprechenden Gesprächspartner des Herausgeberbeirates faxen. Für jede der vier pharmazeutischen Disziplinen steht Ihnen ein Kollege zur Verfügung. Wir werden unser Bestes tun, Ihnen schnellstmöglich zu antworten.

Ihr Anliegen: _____



Apothekenstempel

Chemie

PD Dr. K.-J. Schleifer
Fax: 0211-81-13847
Tel. 0211-81-12532
Email: kjs@pharm.uni-duesseldorf.de

Biologie

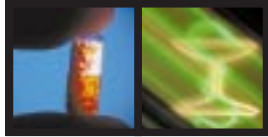
PD Dr. C. Passreiter
Fax: 0211-81-11923
Tel. 0211-81-14172
Email: passreit@uni-duesseldorf.de

Technologie

Prof. Dr. C. Leopold
Fax: 0341-4123007
Tel. 0341-4229745
Email: cleopold@uni-leipzig.de

Pharmakologie

PD Dr. G. Kojda
Fax: 0211-81-14781
Tel: 0211-81-12518
Email: kojda@uni-duesseldorf.de



>> FORTSETZUNG von SEITE 9

bewirken können. Inwieweit ein solcher Mechanismus zur therapeutischen Wirkung dieser Pharmaka, insbesondere auch bei einer Dauermedikation beiträgt, ist nicht geklärt.

Welche Wirkungen löst ASS aus?

Fieber entsteht, wenn aktivierte Leukozyten (z.B. Makrophagen, Granulozyten) Zytokine wie z.B. Interleukin-1 produzieren, die dann im Hypothalamus die Bildung von PGE₂ stimulieren, welches über eine Akti-

Kasten 2: Wirkungen von ASS

- antipyretisch
- analgetisch
- antiphlogistisch
- Hemmung der Thrombozytenfunktion

vierung von EP₃-Rezeptoren des ZNS zu einer Erhöhung des Sollwertes für die Körpertemperatur führt. In der darauf folgenden Fieberungsphase steigert der Körper die Wärmeproduktion und reduziert den Wärmeverlust (Schüttelfrost). ASS wirkt **antipyretisch**, indem es die Bildung von PGE₂ hemmt und somit zu einer Wiedereinstellung des physiologischen Sollwertes der Körpertemperatur führt. Wahrscheinlich ist auch eine Hemmung der Produktion von Interleukin-1 in Leukozyten an der antipyretischen Wirkung beteiligt. Ohne Fieber bewirkt ASS auch keine Senkung der Körpertemperatur. Bei einer Erhöhung der Körpertemperatur ohne Verstellung des hypothalamischen Sollwertes ist ASS nicht wirksam.

Die seit langem bekannte **analgetische** Wirkung von ASS beruht nach bisherigen Erkenntnissen im wesentlichen auf einer Hemmung der Prostaglandinbildung. Prostaglandine (PGE₂ und PGI₂) bewirken

eine Hyperalgesie, da sie die Nozizeptoren für die Wirkung von Schmerzmediatoren sensibilisieren. Die Acetylierung der Zyklooxygenase reduziert die Konzentration der Prostaglandine am Ort der Schmerzentstehung und sorgt dafür, dass Schmerzmediatoren nur noch gedämpft zur Wirkung kommen. Folglich besteht die analgetische Wirkung in einer Hemmung der Schmerzentstehung. Betroffen hiervon ist jedoch nicht der sog. erste Schmerz (z.B. Nadelstich), sondern nur der Dauerschmerz (Oberflächen-, bzw. Tiefenschmerz). Salicylsäure wirkt auch analgetisch, hemmt jedoch die Zyklooxygenase erst in hohen, nicht mehr therapeutischen Konzentrationen. Wie die analgetische Wirkung zustande kommt und inwieweit die Salicylsäure zur analgetischen Wirkung von ASS beiträgt, ist bisher unklar. Um eine effektive **antiphlogistische** Wirkung zu erzielen, sind bezogen auf die analgetische bzw. antipyretische Dosierung (0,5–1 g) etwa 2–3fach höhere Dosen von ASS erforderlich. Trotzdem muss davon ausgegangen werden, dass eine antiphlogistische Wirkkomponente von ASS auch in niedrigerer Dosierung auftritt und zur guten analgetischen Wirkung dieser Substanz bei entzündungsbedingten Schmerzformen beiträgt. Obwohl die Hemmung der Prostaglandinsynthese wahrscheinlich auch an diesem Effekt beteiligt ist, spricht u.a. die in etwa gleiche Effektivität von Salicylsäure dafür, dass die Acetylierung der Zyklooxygenase bei der antiphlogi-

EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

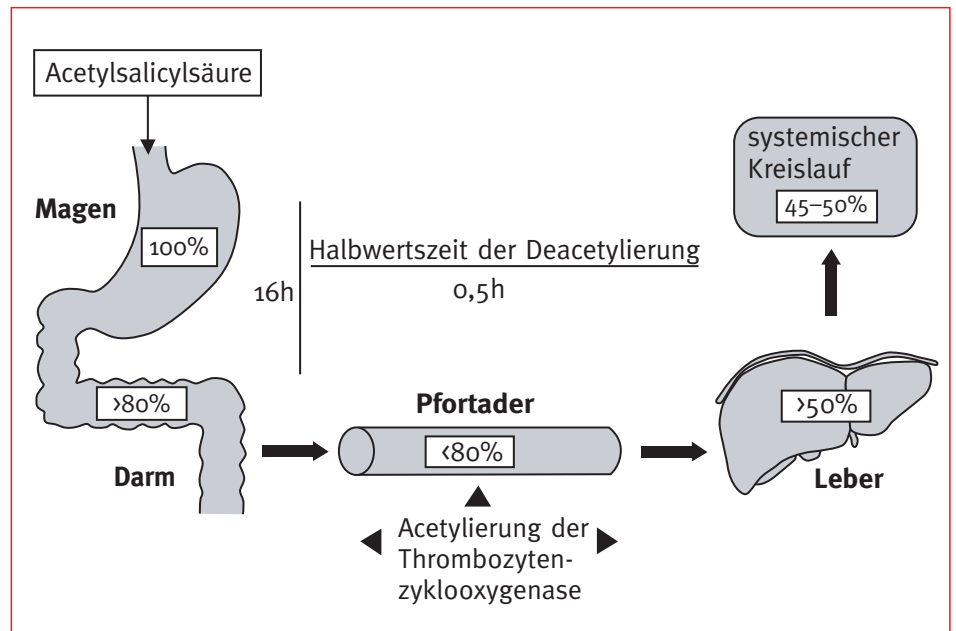
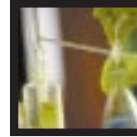


Abb. 2: Acetylierung der Thrombozytenzyklooxygenase im präsystemischen Kreislauf. (Abb. aus Kojda, G., Pharmakologie Toxikologie Systematisch, UNIMED Verlag, Bremen, 2002).

stischen Wirkung nicht die entscheidende Rolle spielt. Möglicherweise sind eine Hemmung der Aktivierung von Neutrophilen sowie eine Hemmung der Produktion von Interleukin-1 in Makrophagen für die antiphlogistischen Eigenschaften von ASS und Sali-

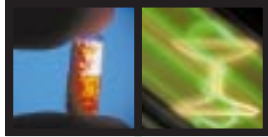


cytsäure mitverantwortlich. Von zunehmender Wichtigkeit für die therapeutische Anwendung von ASS ist die bei geeigneter Dosierung auftretende, relativ selektive Hemmung der Bildung von Thromboxan, welche zu einer deutlichen **Verminderung der Aggregationsneigung von Thrombozyten** führt. Neben der mechanistischen Komponente (irreversible Acetylierung der Cyclooxygenase, Abb. 1, Seite 9) spielt auch eine pharmakokinetische Komponente für die relative Selektivität dieser Wirkung eine entscheidende Rolle. Acetylsalicylsäure ist im sauren (Magensaft) und neutralen (Duodenalsaft) Milieu relativ stabil und wird mit einer Halbwertszeit von ca. 16 Std. hydrolysiert. Kommt die Substanz nach der Resorption mit Plasma bzw. Vollblut in Kontakt, sorgen unspezifische Esterasen für eine rasche Hydrolyse, die mit ca. 10–20-facher Geschwindigkeit ab-

läuft. Diese hohe Metabolisierungsrate im präsystemischen Kreislauf ist der Grund dafür, dass sich nach oraler Gabe von Acetylsalicylsäure nur etwa 50% der Dosis im Plasma des systemischen Kreislaufs wiederfindet (Abb. 2, Seite 10). Dies führt dazu, dass die Cyclooxygenase der Thrombozyten im präsystemischen Kreislauf höheren Konzentrationen von Acetylsalicylsäure ausgesetzt ist und dort eher als die Cyclooxygenasen anderer Zellen irreversibel acetyliert wird. Zudem kann die Regeneration des Enzyms bei den kernlosen Thrombozyten nur durch deren Neubildung erfolgen (turnover ca. 10 Tage) und nicht wie in anderen Geweben durch fortlaufende Proteinsynthese. Aus diesen Gründen genügen bereits niedrige Dosierungen (ca. 100 mg/die), um die Thromboxansynthese vollständig zu hemmen und somit das Risiko für Thrombosen, die ein

wichtiger pathophysiologischer Faktor bei z.B. Herzinfarkt oder instabiler Angina pectoris sind, günstig zu beeinflussen. Die Wirkung von ASS auf Thrombozyten geht auch mit einer Verlängerung der Blutungszeit (z.B. Zeit von Stichverletzung in der Fingerbeere bis zur primären Hämostase) einher. Bereits 30 mg/die, gegeben über einen Zeitraum von drei Wochen, können eine Verdoppelung des Normalwerts von ca. 4 Min. (180–300 Sek.) induzieren. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die Methoden zur Bestimmung der Blutungszeit große Schwankungsbreiten aufweisen und somit nur schlecht reproduzierbar sind. ASS, aber auch andere nichtsteroidale Antirheumatika, sind in der Lage, die Entstehung eines Kolonkarzinoms

FORTSETZUNG AUF SEITE 12 >>



>> FORTSETZUNG von SEITE 11

zu behindern. Vermutlich beruht ein Teil dieser Wirkung auch auf der Hemmung der Zyklooxygenasen. Ein zweiter, bislang nicht aufgeklärter Mechanismus besteht in der Hemmung der Funktion des nukleären Hormonrezeptors PPAR δ (Peroxisom-Proliferator aktivierter Rezeptor δ). Der Hormonrezeptor wird durch einen genetischen Defekt in Kolonkarzinomzellen vermehrt exprimiert und vermittelt die Induktion der Transkriptionsaktivität von z.B. Fettsäuren und Prostaglandinen, welche das Tumorwachstum unterstützen. Nichtsteroidale Antirheumatika verhindern auf bislang ungeklärtem Wege die Bindung des PPAR δ -Rezeptorkomplexes an die DNA. Dadurch kommt es letztlich zur Hemmung von Zellwachstum und Proliferation von Kolonkarzinomzellen.

Klinische Anwendungsgebiete von ASS

Acetylsalicylsäure und Salicylate werden heutzutage bei drei hauptsächlichen Indikationsbereichen angewandt. Dabei kann eine symptomatische bzw. auch kurative Therapieabsicht von einer präventiven Medikation unterschieden werden:

- leichter bis mittelstarker Schmerz (Hauptanwendungsbereich bei der Selbstmedikation, symptomatische Therapie)
- entzündliche Erkrankungen assoziiert mit Fieber und Schmerz (symptomatische und z.T. kurative Therapie)
- Erkrankungen assoziiert mit einer Hyperreaktivität intravaskulärer Thrombozyten (präventive Therapie)

Bei **leichten bis mittelstarken Schmerzen** wirkt ASS meistens ausreichend analgetisch. Bei den verschiedenen Formen des Kopfschmerzes, aber auch bei Zahnschmerz kariöser oder entzündlicher Ursache wird ASS in großen Mengen (weltweite Produktion 1983: 40.000 t) vor allem in der Selbstmedikation verwendet. Da 10 g dieser Substanz (20 Tbl.) bereits toxische Auswirkungen haben können, sollte auch bei dieser Indikation eine Tagesdosis von 4 g (8 Tbl.) nicht überschritten werden. In diesem Zusammenhang erweisen sich die zahlreichen analgetischen Kombinationspräparate, die u.a. ASS enthalten, als problematisch, da für den Laien die Zusammensetzung nicht so ohne weiteres erkennbar ist (zu Kombinationen mit Coffein s.u.). ASS eignet sich auch, ggf. in Kombination mit anderen Analgetika, zur Behandlung stärkerer Schmerzen, wie z.B. dem Kolikschmerz oder dem Tumorschmerz. Zur Erzielung eines raschen Wirkungseintritts (4–8 Min.) steht eine injizierbare Lösung (Aspisol[®]) zur Verfügung.

ASS wirkt bei **Fieber aufgrund entzündlicher und/oder infektiöser Erkrankungen** in analgetischer Dosierung sicher antipyretisch. Dies gilt sowohl für leichte Virusinfektionen, wie z.B. Erkältungskrankheiten, als auch für ernsthafte bakterielle Infektionen, wie z.B. Pyelonephritis. Darüber hinaus zählt ASS nach wie vor zu den Therapeutika bei **akutem rheumatischem Fieber**. Mit Ausnahme des Kawasaki-Syndroms (s.u.) ist die Therapie mit ASS bei Fieber und Schmerzen im Kindesalter (< 14 Jahre) aufgrund unspezifischer Neben-

wirkungen weniger geeignet. **Entzündliche und degenerative Gelenkerkrankungen** können grundsätzlich mit ASS behandelt werden. Hierzu muss die Substanz jedoch relativ hoch dosiert werden (z.B. 3–4 g/die). Im Allgemeinen fällt die klinische Wirksamkeit von ASS etwas geringer aus als die der anderen Salicylate und geht mit einer höheren Inzidenz bzw. stärkeren Ausprägung von Nebenwirkungen einher. Aufgrund der bei allen Salicylaten in höherer Dosis zu erwartenden Nebenwirkungen erfolgt die Therapie rheumatischer Erkrankungen heutzutage eher mit Substanzen vom Typ des Indometacin bzw. Diclofenac (NSAR).

Das Kawasaki-Syndrom (mukokutanen Lymphknotensyndrom) ist ein seltenes, fieberhaftes Exanthem auf der Grundlage einer diffusen Vaskulitis unklarer Ursache, welches bevorzugt im Kindesalter auftritt. Wichti-

Kasten 3: Indikationen von ASS

Indikationen von ASS

■ Alle Salicylate

- leichte bis mittelstarke Schmerzen
- Fieber aufgrund entzündlicher und/oder infektiöser Erkrankungen (akutes rheumatisches Fieber)
- entzündliche und degenerative Gelenkerkrankungen

■ Nur Acetylsalicylsäure

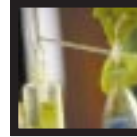
- Kawasaki-Syndrom
- Akuttherapie des frischen Myokardinfarktes
- Reinfarktprophylaxe
- Prophylaxe eines primären Myokardinfarktes bei instabiler Angina pectoris

ge Komplikationen sind die durch entzündliche Veränderungen u.a. in den Koronargefäßen entstehenden Aneurysmen sowie eine Thrombozytose mit begleitenden zirkulierenden Plättchenaggregaten. Die Letalität von 1–3% beruht im wesentlichen auf kardiovaskulären Ereignissen, wie inneren Blutungen infolge Ruptur von Aneurysmen oder einem Myokardinfarkt. Die Wirksamkeit von ASS bei dieser Erkrankung lässt sich wenigstens teilweise durch deren hemmende Eigenschaften auf die Funktion der Thrombozyten erklären. Nachweisbar ist eine ca. 50%-ige Senkung der pathologisch erhöhten Thromboxan-Plasmaspiegel. Möglicherweise tragen auch die entzündungshemmenden Eigenschaften der initial verwendeten, sehr hohen Dosierung von ASS zu deren klinischer Wirksamkeit bei.

Placebokontrollierte klinische Studien an vielen tausend Patienten haben unzweifelhaft ergeben, dass ASS bei der **Akuttherapie des frischen Herzinfarktes** die Häufigkeit der Todesfälle (meistens aufgrund thrombotischer Ereignisse) innerhalb eines Zeitraumes von einem Monat deutlich reduziert. Dabei war in der ISIS-2-Studie (International Studies of Infarct Survival) ASS etwa genauso wirksam wie das Fibrino-



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT



lytikum Streptokinase (Streptase®) und verstärkte synergistisch dessen Effektivität. Darüber hinaus scheint ASS besser wirksam zu sein als eine Antikoagulation mit Heparin (z.B. Liquemin®). Der günstige Effekt von ASS auf die Inzidenz von Reinfarkten bleibt auch bei oraler Therapie mit niedrigen Dosen (≤ 100 mg/die) für längere Zeit erhalten, so dass empfohlen wird, eine solche Dosierung nach durchgemachtem Infarkt als Standard zur **Reinfarktprophylaxe** einzusetzen. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass dadurch weder die Letalität noch die Schwere eines dennoch auftretenden Reinfarktes beeinflusst werden kann. ASS hat nach bisherigen Erkenntnissen wahrscheinlich auch keinen nachgewiesenen Einfluss auf:

- die Inzidenz von Primärfarkten bei Gesunden
- die Inzidenz später Restenosen nach koronarer Bypass-Operation
- die Inzidenz später Restenosen nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA)

Schließlich kann Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung auch zur **Prophylaxe eines Primärfarktes bei instabiler Angina pectoris** angewendet werden. Die pektanginösen Beschwerden bei dieser Form der Angina werden häufig durch thrombotische Auflagerungen auf atherosklerotische Plaques verursacht. Dabei vermindert die antithrombotische Wirkung von ASS in der Mehrzahl der Fälle sowohl die Dauer als auch die Häufigkeit ischämischer Phasen und halbiert das relativ hohe Risiko des Auftretens eines Myokardinfarktes. Obwohl es nur Hinweise für eine ähnliche, wenn auch deutlich schwächer ausgeprägte Wirkung von ASS im Fall der **stabilen Angina pectoris** gibt, kann davon ausgegangen werden, dass ASS auch hier günstige Effekte zeigt. Es ist auch von einem Stellenwert bei der Prophylaxe zerebraler Durchblutungsstörungen auszugehen, doch scheint der Nutzen geringer als bei der Prävention koronarer Komplikationen zu sein. Spontane oder postoperative Venenthrombosen und die Embo-

lieprophylaxe bei Vorhofflimmern bleiben primär eine Indikation für Antikoagulantien (Heparine, Kumarine).

Therapierisiken von ASS

Alle Salicylate (bzw. alle NSAR) führen dosisabhängig zu einer **Schädigung der gastrointestinalen Mukosa**. Diese wird im wesentlichen durch die verminderte Produktion zytoprotektiv wirkender Prostaglandine wie Prostaglandin E_2 verursacht. Die Symptomatik reicht von leichten Unverträglichkeiten (z.B. Magendrücken) bis hin zu erosiven Gastritiden und blutenden Ulcera. Die auftretenden Schleimhautläsionen können durch eine Begleitmedikation mit Hemmstoffen der Magensäuresekretion (z.B. Cimetidin, Omeprazol) oder durch Pufferung der Magensäure (Antazida) vermindert werden. Im Fall von ASS kommt neben der systemischen Wirkung noch eine lokale Reizwirkung hinzu, da die Substanz im sauren Milieu des Magens undissoziiert (nicht ionisch) vorliegt und somit leicht in die Mukosaepithelzellen permeieren kann. Wegen des nahezu neutralen pH-Wertes im Zytosol dieser Zellen dissoziiert der Arzneistoff und kann die Zelle nicht mehr verlassen, reichert sich also dort an. Eine schnellere Magenpassage durch Einnahme mit viel Flüssigkeit bzw. die Verwendung von Brausetabletten sowie eine magensaftresistente Beschichtung der Tabletten kann diese Anreicherung reduzieren. Dies gilt auch für die mit der Mukosaschädigung einhergehenden, durch ASS induzierten, Mikrobildungen der Magenschleimhaut. Asthmatiker können auf die Gabe von Salicylaten (und anderen NSAR) mit einem z.T. lebensbedrohlichen **Asthmaanfall** reagieren (Analgetika-Asthma). Der Mechanismus ist nicht geklärt, scheint

jedoch nach bisherigem Kenntnisstand mit einer vermehrten Bildung bzw. Freisetzung bronchokonstriktorischer Mediatoren wie Leukotriene bzw. Histamin verbunden zu sein. Eine therapeutische Desensibilisierung gegenüber dieser Wirkung ist möglich. Inwieweit die Einnahme von Salicylaten als eine mögliche Ursache für das **„Reye-Syndrom“** (Enzephalopathie mit Hirnödemen und nekrotischen Schäden) gelten kann, ist nicht geklärt.

Gesichert scheint dagegen ein Zusammenhang dieses Krankheitsbildes mit Virusinfektionen (z.B. Influenza). Das Reye-Syndrom, welches besonders bei Kindern auftritt, ist zwar eine sehr seltene Erkrankung (Inzidenz ca. 1:2.000.000), verläuft jedoch in etwa der Hälfte der Fälle tödlich. Da therapeutische Alternativen zur Verfügung stehen (z.B. Paracetamol), wird empfohlen, Salicylate im Kindesalter (< 14 Jahre), besonders während und nach (fiebrigen) viralen Infekten (z.B. Erkältungskrankheiten, Windpocken), nicht anzuwenden.

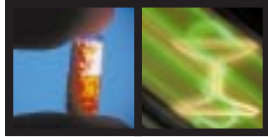
Salicylate können **allergische Hautreaktionen**, wie Urtikaria, Erytheme oder Ekzeme auslösen und sollten daher bei bestehenden Überemp-

Kasten 4: Nebenwirkungen von ASS

Nebenwirkungen von ASS

- Schädigung der gastrointestinalen Mukosa
- Asthmaanfall (Analgetika-Asthma)
- Reye-Syndrom
- allergische Hautreaktionen
- Verschlechterung der Nierenfunktion
- Analgetikanephropathie
- Analgetika-Kopfschmerz
- Beeinträchtigung des Hörvermögens,
- Ohrgeräusche

findlichkeiten nicht zur Anwendung kommen. Prostaglandine fördern die Durchblutung der Niere und bewirken eine verstärkte Diurese, Natriurese und Kaliurese. Diese Mechanismen kommen bei z.B. Diuretikatherapie, eingeschränkter Nierenfunktion (z.B. im



>> FORTSETZUNG von SEITE 13

Alter) oder Hypovolämie zum Tragen. Dabei kompensieren die renal gebildeten Prostaglandine die durch endogene Vasokonstriktoren verursachte Verminderung der Nierendurchblutung. In solchen Fällen können Salicylate als Hemmstoffe der Prostaglandinsynthese die **Nierenfunktion** u.U. drastisch verschlechtern und auch die Wirkung einer antihypertensiven Pharmakotherapie abschwächen. Die Wirkung der Salicylate auf die Nierenfunktion kann auch zur Verschlimmerung einer bestehenden Herzinsuffizienz beitragen.

Die **Analgetikanephropathie** muss hiervon abgegrenzt werden, denn diese Nebenwirkung tritt nur nach lang dauernder (10–20 Jahre), regelmäßiger Anwendung analgetischer Dosen auf. Es handelt sich dabei um eine entzündlich-nekrotische Schädigung des Nierengewebes (interstitielle Nephritis, Papillennekrose), die in schweren Fällen einen vollständigen Ausfall der Nierenfunktion nach sich zieht und zur Dialysepflicht führen kann. Diese Nebenwirkung tritt bei Salicylaten jedoch nur sehr selten auf. Bisherige Befunde weisen darauf hin, dass die Analgetikanephropathie bei anderen NSAR („Phenacetin-Niere“) und auch bei Analgetikakombinationen deutlich häufiger vorkommt. Langdauernde Anwendung von Salicylaten kann ebenfalls einen **Analgetika-Kopfschmerz** bewirken.

Salicylate können das **Hörvermögen** bis hin zur (reversiblen) Taubheit beeinträchtigen und Ohrgeräusche (Tinnitus) verursachen. Diese Nebenwirkung tritt allerdings erst in höherer Dosierung (mehrere Gramm pro Tag) auf und kann bei der chronischen Salicylatvergiftung deutlich ausgeprägt sein.

Welche Patienten dürfen ASS nicht einnehmen?

Wegen der bereits genannten Nebenwirkungen ist die Anwendung von Salicylaten bei hämorrhagischer Diathese oder Magen-Darm-Ulzera kontraindiziert. Prostaglandine (einschließlich Thromboxan) spielen auch bei der Geburt eine wichtige Rolle. Eine Hemmung ihrer Bildung kann folgende Auswirkungen haben:

- Verzögerung der Geburt
- erhöhter Blutverlust bei der Geburt (Acetylsalicylsäure)
- vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus Botalli (primäre pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen)

Vergiftung durch ASS

Die Schwere einer akuten Salicylatvergiftung korreliert direkt mit den messbaren Plasmaspiegeln. Eine Dosis von 25–30 g (50–60 Tbl. à 500 mg) führt unbehandelt beim Erwachsenen zum Tode.

Bei leichten bis mäßigen Vergiftungen (Serum Salicylat 300–700 µg/ml) beobachtet man:

Kasten 5: Kontraindikationen von ASS

Kontraindikationen von ASS

- Hämorrhagische Diathese
- Überempfindlichkeit
- Magen-Darm-Ulzera
- *Strenge Indikationsstellung*
- Asthma bronchiale
- vorgeschädigte Niere
- Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel (genetisch)
- Kinder (< 14 Jahre)
- Schwangerschaft (3. Trimenon)
- Hämorrhagie beim Neugeborenen

- Hyperventilation (respiratorische Alkalose)
- Schwindel
- Schweißausbrüche
- Übelkeit/Erbrechen
- Verwirrtheit

Bei schweren Vergiftungen (Serum Salicylat > 800 µg/ml) treten folgende Vergiftungserscheinungen hinzu:

- ZNS-Depression mit Bewusstlosigkeit und Atemlähmung
- metabolische Azidose (erhöhte Kohlendioxid-Produktion)
- Hyperthermie
- Dehydratation

Als therapeutische Maßnahmen kommen infrage:

- induzierte Emesis bzw. Magenspülung
- Applikation von Kohle (gemeinsam mit Diarrhoika)
- Infusion von Bicarbonat-Lösungen
 - zur Normalisierung des Säure-Basen-Haushaltes (Azidose-Behandlung) und
 - zur Alkalisierung des Harns (vermindert renale Rückresorption der Salicylate)
- Hämodialyse (bei lebensbedrohlichem Zustand, Serum Salicylat \geq 1,3 mg/ml)

Die hier genannten Dosierungen gelten für Erwachsene. Bei Kindern genügen schon deutlich geringere Dosen, um lebensbedrohliche Vergiftungserscheinungen hervorzurufen.

Die Wechselwirkung mit Ibuprofen

Nach früheren Untersuchungen, die erst kürzlich bestätigt wurden, kann Ibuprofen (z.B. Aktren®) die therapeutisch wichtige und häufig genutzte antiaggregatorische Wirkung von ASS hemmen. Dies beruht wahrscheinlich darauf, dass die Bindung von Ibuprofen in der Umgebung des katalytischen Zentrums nicht nur die Anlagerung von Arachidonsäure (siehe Abb. 1), sondern auch die Acetylierung durch ASS ver-



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

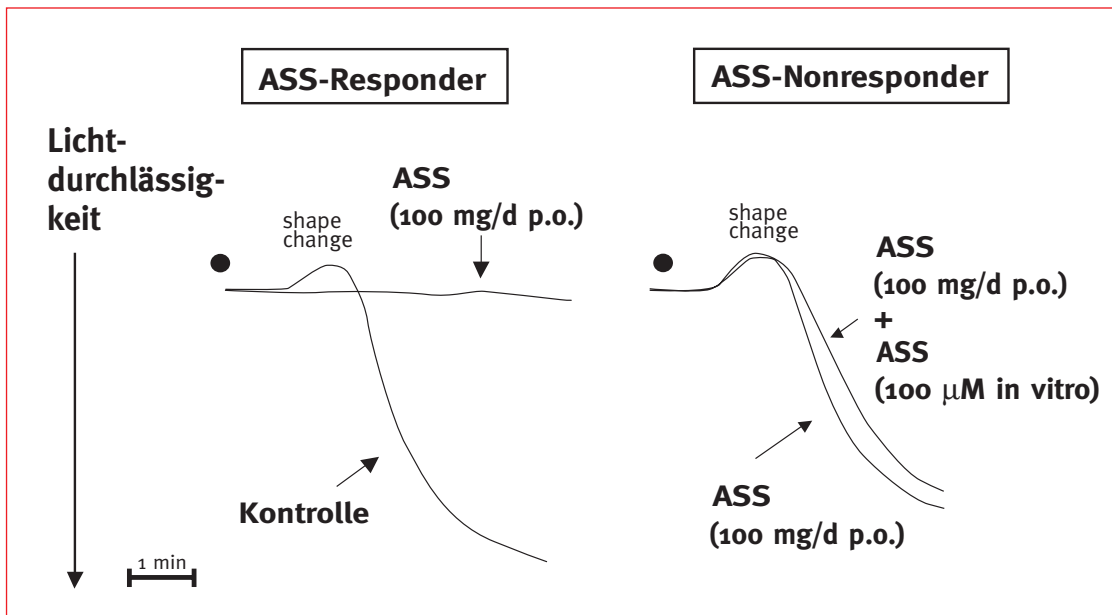
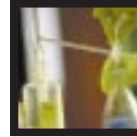


Abb. 3: Resistenz gegenüber ASS kann durch Untersuchung der Thrombozytenfunktion im Aggregometer demonstriert werden. Dabei wird die Lichtdurchlässigkeit einer Thrombozytensuspension registriert. Nach Stimulation durch Kollagen (hier $1 \mu\text{g/ml}$, markiert durch Punkt) kommt es im Normalfall (linke Seite, Kontrolle) zu einer kurzen Zunahme der Trübung infolge Änderung der Thrombozytenform (Auslenkung nach oben, sog. 'shape change') und dann zu einer kontinuierlichen Abnahme infolge Bildung von Aggregaten. Vorbehandlung mit ASS hebt 'shape change' und Aggregation auf (linke Seite, ASS p.o.). Die rechte Seite zeigt Registrierungen bei einer Person mit ausgeprägter ASS-Resistenz. Vorbehandlung mit ASS verhindert hier die Aggregation nicht. In diesem Fall hemmt nicht einmal der Zusatz von ASS in vitro in normalerweise antithrombozytär wirksamer Konzentration ($100 \mu\text{M}$) die Thrombozytenaggregation. Die ASS-Resistenz wurde durch Messung der thrombozytären Thromboxansynthese durch Radioimmunoassay bestätigt (nach Weber A-A et al, Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach. Platelets (2002), 13:37-40)



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

hindern kann. Interessanterweise gilt dies nicht für Diclofenac (z.B. Voltaren®), Paracetamol (z.B. benuron®) und Rofecoxib (Vioxx®). Für die therapeutische Praxis ist diese Interaktion von Bedeutung: Patienten, die ASS zur Reinfarktprophylaxe einnehmen, sollten täglich nicht mehr als eine Einzeldosis Ibuprofen und diese mindestens 2 Stunden nach ASS einnehmen.

„Resistenz“ gegenüber ASS

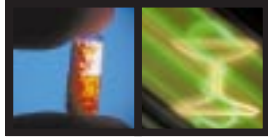
Wie erwähnt, reduziert ASS die Häufigkeit von Herzinfarkten bei Patienten mit erhöhtem Gefäßrisiko, wie z.B. in der Sekundärprävention nach Infarkt oder bei Patienten mit stabiler bzw. instabiler Angina pectoris. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass bei manchen Gruppen von Koronarpatienten durch ASS überraschenderweise keine Reduktion

der Rate koronarer Ereignisse erreicht wird. Dies scheint z.B. Patienten zu betreffen, die sich einer **koronaren Bypassoperation** unterzogen haben. Darüber hinaus haben Untersuchungen ergeben, dass ASS in der üblichen Dosierung (z.B. 100 mg/die) nicht bei allen Patienten eine ausreichende Hemmung der Thrombozytenfunktion bzw. der Thromboxansynthese bewirkt.

Allgemein scheint dies immerhin zwischen 10 und 30% der ASS-behandelten Patienten mit koronarer Herzkrankheit zu betreffen. Bei zerebralen Durchblutungsstörungen dürften die Zahlen vergleichbar sein. Im Gegensatz dazu kann bislang davon ausgegangen werden, dass die analgetische Wirkung von ASS nicht einer solchen Resistenz unterliegt.

Die Ursachen einer derartigen Resistenz sind im Einzelfall meist

nicht zu eruieren, doch kommen verschiedene Möglichkeiten in Betracht. Zunächst ist selbst bei Dosierungen um 100 mg und darunter mit Nebenwirkungen, wie z.B. gastrointestinalen Beschwerden, und dadurch beeinträchtigter Compliance zu rechnen. Auch bestehen individuelle Unterschiede in der Pharmakokinetik von ASS, so dass deren ohnehin eingeschränkte Bioverfügbarkeit (siehe Abb. 2) für eine zuverlässige Hemmung der Thrombozytenfunktion in Einzelfällen nicht mehr ausreichen könnte. Immerhin wurde in den letzten Jahrzehnten die Dosierung für die Thrombozytenfunktionshemmung im Interesse der gastrointestinalen Verträglichkeit wesentlich nach unten „titriert“. Als weitere Möglichkeit ist daran zu denken, dass die endogene Neubildung von Thrombozyten manchmal erhöht ist.



>> FORTSETZUNG von SEITE 15

Da ASS infolge der raschen Deacetylierung im Blut (siehe Abb. 2) eine vergleichsweise kurze Plasma-Halbwertszeit aufweist, verfügen die innerhalb des üblichen Dosierungsintervalls von 1 Tag neugebildeten Thrombozyten bis zur nächsten Dosis zunächst über eine intakte Thromboxansynthese. Bei einer Regeneration, die den Normalwert von 10% des Thrombozytenpools pro Tag übersteigt, dürfte die antithrombotische Wirksamkeit von ASS dementsprechend eingeschränkt sein.

Auch pharmakodynamische Ursachen der Resistenz werden diskutiert. Diese sind dann anzunehmen, wenn auch in vitro durch ASS in relevanter Konzentration (mikromolar) keine hinreichende Hemmung von Thromboxansynthese und Thrombozytenfunktion erzielt wird. Diese Variante der Resistenz kommt vor (Abb. 3, Seite 15), doch liegen auch hier keine gesicherten Erkenntnisse über den Mechanismus vor.

Zu denken wäre an genetische Polymorphismen der Zyklooxygenase (z.B. in der Umgebung von Ser529). Darüber hinaus könnte auch eine Veränderung der Isoformen dieses Enzyms eine Rolle spielen. Thrombozyten weisen normalerweise vorrangig die gegenüber ASS sensitive Zyklooxygenase-Isoform 1 (COX-1) auf. Neuere Arbeiten haben jedoch gezeigt, dass Thrombozyten auch die induzierbare, zweite Variante dieses Enzyms (COX-2) enthalten können (Weber et al, Lancet 1999, 353: 900). Diese ist deutlich weniger empfindlich gegenüber ASS. Ein gesicherter Beleg für eine Bedeutung der thrombozytären COX-2 liegt aber bisher nicht vor.

Schließlich ist zu bedenken, dass Thromboxan nur eine von vielen endogenen Substanzen ist, die Thrombozyten aktivieren. Das bedeutet, dass selbst bei vollständiger Hemmung der Thromboxansynthese eine Thrombozytenaktivierung durch andere Stimuli (z.B. Thrombin, Adenosindiphosphat, Serotonin) nach wie vor möglich ist. Die fehlende Hemmung von Thrombozyten aufgrund Thromboxan-unabhängiger Aktivierung sollte allerdings besser als „**Pseudoresistenz**“ bezeichnet werden, da in diesem Fall die Primärwirkung von ASS, die Hemmung der Thromboxansynthese, erhalten ist.

Wie lässt sich eine ASS-Resistenz erkennen?

Unabhängig von den Resistenzmechanismen stellt sich die Frage, wie ASS-Nonresponder identifiziert werden können. Routinemethoden zum Nachweis der Wirkung von ASS sind bisher nicht etabliert. Am ehesten würde sich anbieten, die thrombozytäre Thromboxansynthese unter der Therapie mit ASS zu bestimmen, was z.B. durch immunologische Methoden

(Radioimmunoassay) oder HPLC nach definierter Thrombozytenstimulation (Serum) möglich wäre.

Auch funktionelle Methoden, wie die Untersuchung der Thrombozytenaggregation, kommen in Betracht (Abb. 3). Für Patienten, die als Non-Responder identifiziert werden, steht z.B. Clopidogrel (Plavix®) als Plättchenfunktionshemmer mit unterschiedlichem Angriffspunkt zur Verfügung. Auch wenn das Problem der ASS-Resistenz gegenwärtig großes Interesse findet, fehlen leider noch Untersuchungen, die eine Auswirkung der Resistenz gegenüber dieser Substanz auf die kardiovaskuläre Prognose belegen.

Immerhin ergab kürzlich die retrospektive Auswertung von Daten aus der HOPE-Studie (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) Anhaltspunkte dafür, dass bei ASS-behandelten Patienten die verbleibende Thromboxansynthese, gemessen über einen Thromboxanmetaboliten im Harn, einen unabhängigen Risikofaktor für Myokardinfarkt und kardiovaskulären Tod darstellt (Circulation 2002;105(14):1650-5). Systematische und prospektive Studien zu dieser Fragestellung fehlen. Ob die Entwicklung eines „Thromboxan-Teststäbchens“ Sinn machen wird, bleibt also vorerst abzuwarten.

(Modifizierter Nachdruck aus: Kojda G., Pharmakologie Toxikologie Systematisch, UNI-MED Verlag AG, 2. Auflage 2002, mit freundlicher Genehmigung vom UNI-MED Verlag AG, 28211 Bremen, und Hohlfeld Th., (1996) Pharmakokinetik von Azetylsalicylsäure. In: Schrör K, Breddin K (Hrsg.): Acetylsalicylsäure im kardiovaskulären System. Birkhäuser, Basel, 12-35)

PD Dr. Georg Kojda

Weiterführende Literatur auf Anfrage an Prof. Dr. Thomas Hohlfeld:

Institut für Pharmakologie
und Klinische Pharmakologie
Universitäts-Klinikum
Heinrich-Heine-Universität
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
hohlfeld@uni-duesseldorf.de



Medizinstudium von 1975-1982 in Köln mit anschließender mehrjähriger Tätigkeit in der kardiochirurgischen Klinik der Universität zu Köln, Forschungsaufenthalte in London und Charleston (USA). Seit 1987 am Institut für Pharmakologie in Düsseldorf, Habilitation und Ernennung zum Universitätsprofessor 1995, mehr als 60 wissenschaftliche

Publikationen. Forschungs-Schwerpunkte: kardiovaskuläre Pharmakologie, Zyklooxygenasehemmstoffe, antithrombotische Pharmakotherapie.

EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT