

Diplomarbeit

**Chemopräventive Wirkung von Aspirin:
molekulare Wirkmechanismen und klinische
Evidenz**

eingereicht von

Ena Mehičić

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Drⁱⁿ. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Molekularbiologie und Biochemie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Mag.pharm. Dr.rer.nat. Wolfgang Graier

Graz, 28. Oktober 2025

Eidesstattliche 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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, 28. Oktober 2025

Ena Mehičić eh.

Danksagung

Zuerst möchte ich mich herzlich bei meinem Betreuer, Herrn Univ.-Prof. Mag.pharm. Dr.rer.nat. Wolfgang Graier, bedanken. Seine wertvollen Denkanstöße, fachliche Begleitung und motivierende Art haben einen wesentlichen Beitrag zur erfolgreichen Umsetzung meiner Diplomarbeit geleistet.

Weiters bin ich meinen Eltern und Großeltern unendlich für ihre bedingungslose Unterstützung dankbar. Sie haben mir ermöglicht, meinen Träumen zu folgen, in ein neues Land zu ziehen und Ziele zu erreichen, die damals unerreichbar schienen. Ein besonderer Dank gilt auch meiner Schwester, die mich stets emotional unterstützt hat und immer ein offenes Ohr für mich hatte.

Ein großer Dank geht an alle meine Freundinnen, die ich im Laufe meines Studiums kennenlernen durfte und die zu einem wertvollen Teil meines Lebens geworden sind. Eure Unterstützung und Freundschaft bedeuten mir unendlich viel.

Von ganzen Herzen möchte ich auch meinem Partner Gerhard danken, der stets an meiner Seite war. Danke für deine Unterstützung in jeder Hinsicht, für deine Geduld und Liebe, sie haben mir diese intensive Zeit unglaublich erleichtert.

Zusammenfassung

Die Acetylsalicylsäure, bekannt unter dem Handelsnamen Aspirin, ist ein weltweit bekannter Wirkstoff, welcher bei zahlreichen Indikationen zum Einsatz kommt. Seit mehr als einem Jahrhundert ist die Acetylsalicylsäure (auch ASS genannt) für seine antipyretische, analgetische und thrombozytenaggregationshemmende Wirkung bekannt. ASS in Form von Aspirin stellt eines der am häufigsten verschriebenen Medikamente überhaupt dar. Seit mehreren Jahrzehnten wird über eine mögliche krebshemmende Wirkung dieser Substanz gesprochen. Aufgrund dieser vielversprechenden Hinweise widmet sich die vorliegende Arbeit der Untersuchung potenzieller Zusammenhänge zwischen der Einnahme von Aspirin und seiner chemopräventiven Wirkung.

Um die vorliegende Arbeit zu verfassen, wurde eine gezielte Literaturrecherche durchgeführt, um den aktuellen Forschungsstand zu erfassen. Ziel war es, die vorhandenen Daten zu systematisieren und anschließend potenzielle Zusammenhänge zwischen Aspirin und seiner chemopräventiven Wirkung zu beleuchten. Es wurden vermutete molekulare Wirkmechanismen beschrieben, darunter insbesondere die Hemmung der Cyclooxygenasen-Enzyme. Dieser Mechanismus wurde bislang am intensivsten untersucht und wird daher am häufigsten genannt. Neben der Hemmung der Cyclooxygenasen werden weitere Mechanismen diskutiert darunter die Aspirin-induzierte Angiogenese-Hemmung, die Induktion der Apoptose in den Tumorzellen, die NF- κ B-Inhibition, die Modulation des AMPK/mTOR-Signalwegs sowie die Regulation des mitochondrialen Stoffwechsels.

Die Ergebnisse dieser Literaturrecherche wiesen insgesamt auf ein hohes präventives Potenzial von Aspirin hin. Es gibt überzeugende Hinweise darauf, dass der Wirkstoff bei zahlreichen malignen Erkrankungen protektive Effekte entfalten kann. Die stärkste wissenschaftliche Evidenz für eine chemopräventive Wirkung findet sich bislang im Zusammenhang mit dem Kolonkarzinom.

Einen besonderen Fall stellt in diesem Zusammenhang das Lynch-Syndrom dar. Dabei handelt es sich um eine genetische Krankheit, die mit einem erhöhten Risiko für verschiedene Krebsarten, insbesondere für das Kolonkarzinom, einhergeht.

Die überzeugenden Ergebnisse aktueller Studien legen nahe, dass Aspirin auch bei der Behandlung dieser Erkrankung eine bedeutende Rolle spielt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Vielzahl an Studien bemerkenswerte Erkenntnisse liefert. Die Acetylsalicylsäure rückt zunehmend in den Fokus der Krebsprävention. Dies wirft zahlreiche neue Fragestellungen auf und eröffnet neue Forschungsansätze.

Abstract

Acetylsalicylic acid, known under the trade name Aspirin, is a globally recognized active substance that is used for numerous indications. For more than a century, acetylsalicylic acid (also called ASA) has been known for its antipyretic, analgesic, and platelet aggregation-inhibiting effects. ASA in the form of Aspirin represents one of the most commonly prescribed medications worldwide. For several decades, there has been discussion about a possible anticancer effect of this substance.

Based on these promising indications, the present work is dedicated to investigating potential associations between the intake of Aspirin and its chemopreventive effects. To prepare the present work, a targeted literature search was conducted to identify the current state of research. The aim was to systematize the available data and subsequently shed light on potential associations between Aspirin and its chemopreventive effects.

Presumed molecular mechanisms of action were described, in particular the inhibition of cyclooxygenase enzymes. This mechanism has been the most extensively studied to date and is therefore mentioned most frequently.

In addition to cyclooxygenase inhibition, other mechanisms are discussed, including Aspirin-induced inhibition of angiogenesis, the induction of apoptosis in tumor cells, NF- κ B inhibition, modulation of the AMPK/mTOR signaling pathway, and regulation of mitochondrial metabolism.

The results of this literature search overall indicate a high preventive potential of Aspirin. There is convincing evidence that the active substance can exert protective effects in numerous malignant diseases. The strongest scientific evidence for a chemopreventive effect to date is found in connection with colorectal cancer.

A special case in this context is Lynch syndrome. This is a genetic disease associated with an increased risk of various types of cancer, particularly colorectal cancer. The convincing results of current studies suggest that Aspirin also plays an important role in the treatment of this disease.

In summary, a large number of studies provide remarkable findings. Acetylsalicylic acid is increasingly moving into the focus of cancer prevention. This raises numerous new questions and opens new research approaches.

Inhaltsverzeichnis

EINLEITUNG.....	10
MATERIAL UND METHODEN	13
ERGEBNISSE	14
KURZE GESCHICHTE VON ACETYLSALICYLSÄURE	14
CHEMISCHE STRUKTUR UND PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN VON ACETYLSALICYLSÄURE.....	15
BEDEUTUNG VON ACETYLSALICYLSÄURE (ASS) IN DER KREBSPRÄVENTION: VON DEN ANFÄNGEN BIS ZU DEN AKTUELLEN ERKENNTNISSEN	17
WIE ASPIRIN VOR KREBS SCHÜTZT: POTENZIELLE MECHANISMEN DER ASS-INDUZIERTEN CHEMOPRÄVENTION	19
1.1.1 Cyclooxygenase-Hemmung und Krebsprävention.....	20
1.1.2 NF- κ B-Inhibition und die Chemoprävention.....	21
1.1.3 Angiogenese-Hemmung in den Tumorzellen	23
1.1.4 AMPK/mTOR-Signalweg	24
1.1.5 Mitochondrien und die Chemoprävention	25
BELEGE AUS DER KLINISCHEN FORSCHUNG BEI DIVERSEN KREBSARTEN	27
□ Aspirin und das kolorektale Karzinom (CRC).....	27
□ Aspirin und das Lynch-Syndrom	29
ASPIRIN IN DER PRÄVENTION ANDERER KREBSARTEN.....	31
□ Aspirin und das Ösophaguskarzinom.....	31
□ Aspirin und das Prostatakarzinom	32
□ Aspirin und das Lungenkarzinom.....	33
□ Aspirin und das Magenkarzinom.....	34
□ Aspirin und das hepatozelluläre Karzinom (HCC).....	34
□ Aspirin und onkologische Erkrankungen in der Gynäkologie: Ovarial- und Mammakarzinom.....	35
UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN VON ACETYLSALICYLSÄURE (ASS).....	38
□ Gastrointestinale Blutungen	38
□ Nicht gastrointestinale Blutungen.....	39
□ Andere unerwünschte Wirkungen	40

SYNERGISTISCHE WIRKUNG VON ASPIRIN MIT ANDEREN ARZNEISTOFFEN IN DER CHEMOPRÄVENTION	41
DISKUSSION	42
LITERATURVERZEICHNIS	46

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Absorption und Elimination von Acetylsalicylsäure.....	16
---	----

Einleitung

Krebserkrankungen stellen ein wichtiges Thema und die wohl größte Herausforderung für unsere Gesellschaft als auch für unser Gesundheitssystem dar. Statistiken aus dem Jahr 2022, die von der International Agency for Research on Cancer (IARC) durchgeführt wurden, zeigten, dass in diesem Jahr etwa 20 Millionen neue Krebserkrankungen, sowie 9,7 Millionen Todesfälle durch Krebs registriert wurden.(1,2)

Diese Zahlen beunruhigen Wissenschaftler:innen, welche immer wieder die Wichtigkeit der Prävention betonen und von düsteren Prognosen reden. Es wird vermutet, dass die Zahlen immer mehr steigen werden. Forscher:innen sehen mehrere Faktoren, die diese Entwicklungen begünstigen. Einerseits werden die Menschen immer älter und die Population nimmt zu, andererseits wird das Risikoverhalten immer stärker und häufiger (insbesondere das Rauchen, Bewegungsmangel und sowohl nährstoffarme als auch einseitige Ernährung mit stark verarbeiteten Lebensmitteln). (3)

Dieses Thema ist nicht nur aus einem gesundheitlichen Standpunkt interessant, sondern auch aus wirtschaftlicher Sicht. Schließlich bedürfen Krebserkrankungen zeitintensiver Behandlungen und diese verursachen hohe Kosten.

Für die Krebsprävention sind viele Faktoren relevant, welche in modifizierbare und nicht-modifizierbare Risikofaktoren unterteilt werden. Die nicht-beeinflussbaren Faktoren sind zufällige Schäden, die während der DNA-Replikation spontan auftreten. Andererseits gibt es viele Faktoren, welche beeinflussbar bzw. teils beeinflussbar und in der primären Prävention von großer Bedeutung sind, wie verschiedene Lifestylefaktoren, zu denen unter anderem gesunde Ernährung, Bewegung im Alltag, BMI (Body-Mass-Index) und das Rauchen zählen. (4)

Weitere Faktoren, wie etwa der Schutz vor schädlichen Einflüssen – beispielsweise vor übermäßiger Sonnenexposition, vor Kontakt mit verschiedenen Giftstoffen oder durch Impfungen (etwa die HPV-Impfung gegen Gebärmutterkrebs oder die Hepatitis-B-Impfung gegen Leberkarzinome), – sowie regelmäßige Arztbesuche und Vorsorgeuntersuchungen sind für die Krankheitsprävention ebenfalls wichtig.

Weiters wurden in den aktuellsten Analysen die fünf häufigsten Krebsarten genannt, diese sind: Lungen-, Brust-, Kolorektal-, Prostata- und Magenkarzinom. (1,2) WHO-Prognosen zufolge ist bis zum Jahr 2050 ein Anstieg von 77% zu erwarten. Dies entspricht im Vergleich zum Jahr 2022, einem deutlichen Anstieg auf über 35 Millionen Neuerkrankungen. (1)

Die adaptive Nutzung eines flächendeckend verfügbaren Arzneimittels, das in nahezu jedem Haushalt zu finden ist, könnte dazu beitragen, das Auftreten dieser schweren Erkrankung zunächst zu verzögern. Wenn die Krankheit dennoch auftritt, könnte ihr Verlauf abgeschwächt werden. Im besten Fall könnte sie jedoch sogar vollständig verhindert werden.

Nach einer ausführlichen Recherche über die Konzepte der Chemoprävention rückt ein besonders vielversprechender Wirkstoff in den Fokus: Acetylsalicylsäure, besser bekannt unter dem Handelsnamen „Aspirin“. Dieses weit verbreitete Medikament, das ursprünglich zur Schmerzlinderung und Fiebersenkung entwickelt wurde, weist nennenswerte krebsvorbeugende Eigenschaften auf.

Ziel dieser Arbeit ist es durch eine gezielte und strukturierte Literaturrecherche die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse zur chemopräventiven Wirkung dieses „einfachen“ und zugleich relativ zugänglichen Wirkstoffs zu sammeln, kritisch zu prüfen und zusammenzufassen. Um dies zu erreichen wurden Originalarbeiten, systemische Reviews, Metaanalysen und klinische Studien zur Analyse herangezogen.

Es werden dabei gegebenenfalls bestehende Forschungslücken über die vermuteten chemopräventiven Eigenschaften beschrieben, sowie die bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisse zu diesem Wirkstoff konkretisiert und erläutert.

Im Mittelpunkt steht dabei die Frage, ob und in welchem Ausmaß die allgemeine Bevölkerung von der chemopräventiven Wirkung der Acetylsalicylsäure profitieren kann.

Sollte dies der Fall sein, stellt sich die weiterführende Frage, ab welchem Alter eine solche präventive Anwendung sinnvoll wäre und wie sich eine optimale Wirkung

erzielen ließe, ohne gleichzeitig ein signifikant erhöhtes Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen zu verursachen.

Darüber hinaus wird untersucht, bei welchen Krebsarten die präventive Wirkung der Acetylsalicylsäure potenziell sinnvoll wäre und welche Strategien sich zur Bewältigung oder Minimierung möglicher unerwünschter Wirkungen eignen könnten.

Die höherliegenden Ziele dieser Arbeit sind primär die krebopräventiven Fähigkeiten von Aspirin konkret zu thematisieren und dadurch zu zeigen, dass dieses Medikament für die Zukunft der Krebsforschung höchst relevant sein kann. Dies soll vor allem die Forschung animieren an einem vielversprechenden Präventionsansatz zu arbeiten, welcher ein entscheidender Grundstein in der Bekämpfung dieser gefährlichen Erkrankung werden kann. Dadurch könnte womöglich der nächste große Durchbruch in der Welt der Medizin erreicht werden. In Folge dessen könnte durch die richtige Prävention die Indizidenz der Krebserkrankungen deutlich reduziert werden und dies würde nicht nur zu einer enormen Kostenreduktion führen, sondern auch zu einer langfristigen Entlastung unseres Gesundheitssystems.

Die dabei ermittelten Ergebnisse werden im Hauptteil dieser Arbeit systematisch präsentiert und anschließend im finalen Abschnitt diskutiert.

Material und Methoden

In dieser Arbeit wurde eine umfassende Literaturrecherche durchgeführt, um die chemopräventive Wirkung von Aspirin (Acetylsalicylsäure, ASS) zu untersuchen. Die Suche erfolgte systematisch, mittels Datenbanken PubMed und Google Scholar im Zeitraum von Oktober 2024 bis Februar 2025. Für die Literaturrecherche wurden gezielt Kombinationen einschlägiger Suchbegriffe verwendet, darunter „Aspirin“, „Acetylsalicylsäure“, „Krebsprävention“, „Chemoprävention“, „Wirkmechanismen“, „molekulare Mechanismen“, „Angiogenese“, „COX-Hemmung“, „Apoptose-Induktion“ sowie Begriffe zu spezifischen Tumorentitäten.

Inkludiert wurden Originalarbeiten, systemische Reviews, Metaanalysen sowie klinische Studien in englischer und deutscher Sprache.

Die Quellen wurden mittels des Literaturverwaltungsprogramms Zotero erfasst und im Vancouver-Zitationsstil zitiert.

Ergebnisse

Kurze Geschichte von Acetylsalicylsäure

Um über die Geschichte dieses „Wundermittels“, welches den meisten Menschen als „Aspirin“ bekannt ist, zu reden, müssen wir bis in die Antike zurückreisen. Die Weiderinde war schon damals durch ihre fiebersenkenden und schmerzlindernden Effekte bekannt. Die Anwendung salicylhaltiger Pflanzen zu diesen Zwecken wurde bereits von den alten Ägyptern genutzt und später auch von Hippokrates dokumentiert. Laut alten Schriften wurde das Kauen der Weiderinde bei gebärenden Frauen empfohlen, um starke Schmerzen zu lindern. (5)

Am 10. August 1897 wurde im Labor der Firma Bayer in Deutschland erstmals Acetylsalicylsäure in seiner chemisch reinen Form synthetisiert. Dies gelang dem deutschen Chemiker Felix Hoffmann. Der Wirkstoff wurde im Jahr 1899 unter dem Handelsnamen Aspirin auf dem Markt registriert. (6)

Obwohl Aspirin schon längst bekannt war und genutzt wurde, konnte sein Wirkmechanismus erst in den 1970er-Jahren aufgeklärt werden. Sir John Robert Vane, ein britischer Pharmakologe, erhielt im Jahr 1982 den Nobelpreis der Medizin für seine Entdeckung, dass Aspirin die Cyclooxygenase irreversibel hemmt, was zur Hemmung der Prostaglandin-Produktion führt. So konnte die antientzündliche Wirkung von Aspirin schlussendlich erklärt und argumentiert werden. (5)

Allmählich wurden auch andere Nutzungsaspekte von Aspirin entdeckt und anerkannt, nämlich u.a. kardioprotektive Effekte. Die erste große Studie stammt aus dem Jahr 1974 und untersuchte die Effekte von ASS im Rahmen einer Sekundärprävention, wo 1239 Männer, die bereits einen Myokardinfarkt hatten, untersucht wurden. Hier zeigte sich eine 12% Reduktion der Mortalität nach sechs Monaten, allerdings waren weitere Studien notwendig um Aspirineffekte richtig einschätzen und beurteilen zu können. (7)

Im Laufe der Zeit etablierte sich Aspirin als ein nicht-ersetzbares und weltweit bekanntes Medikament und kam in die Schubladen der meisten Haushälter. Heutzutage gibt es eine große Anzahl an Generika und das Medikament kann man in verschiedenen Verabreichungsformen wie etwa Filmtabletten, Brausetabletten, Pulver zum Auflösen, Sublingualtabletten, Dragees, Kapseln und auch als Injektionslösungen finden. Die ASS wird auch häufig mit verschiedensten Wirkstoffen kombiniert, zum Beispiel mit Vitamin C (Ascorbinsäure), Koffein und Paracetamol. In Österreich ist Aspirin nicht verschreibungspflichtig (Stand: 28.10.2025).

Chemische Struktur und pharmakologische Eigenschaften von Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure (ASS) mit der Summenformel $C_9H_8O_4$ zählt zur Gruppe der nicht-steroidalen Antirheumatika und besitzt schmerzlindernde, fiebersenkende und entzündungshemmende Eigenschaften. Aspirin kann oral, rektal und intravenös verabreicht werden und wird in unterschiedlichen Dosierungen produziert, wobei 81mg die niedrigste Dosis für kardiovaskuläre Indikation auf dem Markt ist. Der pKs-Wert von ASS liegt bei 3,5 und die Schmelztemperatur liegt bei 135 °C.

Die Resorption von ASS erfolgt im gastrointestinalen Trakt, hauptsächlich im Magen. Die Elimination erfolgt überwiegend über die Niere, wobei das Hauptausscheidungsprodukt Salicylsäure ist. Ein weiterer Stoffwechselweg ist die Bildung von salicylphenolischem Glucuronid. Die renale Ausscheidung des Ausscheidungsprodukts erfolgt hier über glomeruläre Filtration, aktive tubuläre Sekretion, sowie die passive Rückresorption in den proximalen Tubulus. Zudem kann die Salicylsäure die Plazentaschranke passieren und gelangt ebenfalls in die Muttermilch.

Pharmakodynamisch bewirkt die ASS eine etwa 90-prozentige COX-Hemmung, wenn eine Dosis zwischen 160mg und 325mg verabreicht wird. Diese Wirkung hält zwischen sieben und zehn Tagen an, was der Lebensdauer eines Thrombozyten entspricht. In höheren Dosen tritt die Hemmung der Prostacyclin-Produktion auf. (8–10)

Die folgende Abbildung stellt den Weg der Resorption und Elimination von Aspirin dar. Die Resorption erfolgt durch Diffusion in den Blutkreislauf und führt bereits in

der Leber zur Inaktivierung von Blutplättchen. Dies passiert vor dem First-Pass-Metabolismus. Die Elimination startet in der mitochondrialen Matrix der Leberzellen und das Endprodukt Salicylsäure wird letztendlich renal ausgeschieden. (11)

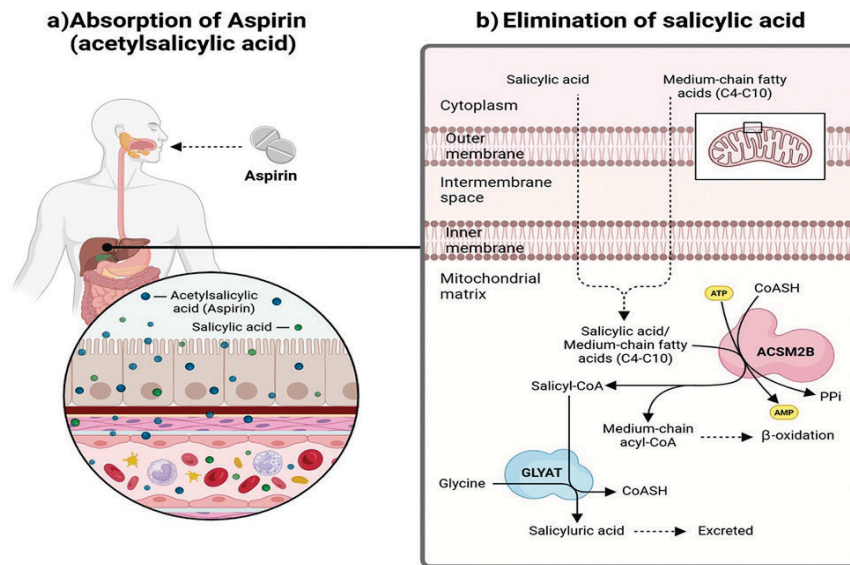


Abbildung 1: Absorption und Elimination von Acetylsalicylsäure

Bedeutung von Acetylsalicylsäure (ASS) in der Krebsprävention: Von den Anfängen bis zu den aktuellen Erkenntnissen

Seit Jahrzehnten wird über die vermutlich krebsvorbeugende Wirkung von Aspirin berichtet. Schon in den 1970er-Jahren wurde über antimetastatische Effekte in Tierversuchen dokumentiert. (12) In der Fall-Kontroll-Studie, welche an Mäusen durchgeführt wurde, konnte sowohl eine Reduktion der Blutplättchen als auch eine 50-prozentige Reduktion der Metastasen beobachtet werden.

Darauf folgten erste epidemiologische Studien sowie Kohortenstudien, in den 1990er-Jahren, die ähnliche Effekte bei Menschen zeigten.

Die Melbourne Colorectal Cancer Study war eine der ersten Fall-Kontroll-Studien. Sie wurde im Jahr 1988 von Kune und Kollegen veröffentlicht. In dieser Studie wurde ein Zusammenhang zwischen Aspirineinnahme und einem reduzierten Risiko für Krebs, vor allem dem Kolonkarzinom, bestätigt. Dieser schützende Effekt war unabhängig vom Geschlecht der Proband:innen und zeigte eine signifikante Reduktion des Risikos.(13)

Zu den größten Durchbruchmomenten, in diesem Bereich der Forschung, zählen die Meta-Analysen von Rothwell, welche er und seine Kolleg:innen im renomierten Fachjournal "The Lancet" veröffentlichten. Darin wurden die Daten aus acht randomisierten Studien mit 25570 Patient:innen ausgewertet und es zeigte sich, dass die tägliche Aspirineinnahme das Risiko an Krebs zu sterben, um etwa 21% und somit deutlich, reduzierte (Odds Ratio: 0,79; 95 %-Konfidenzintervall: 0,68–0,92; $p = 0,003$).

Die Aspirin-Gruppe nahm täglich 75mg des Medikaments ein, in der Folge traten Fernmetastasen, insbesondere bei kolorektalen Karzinomen, seltener auf.

Eine weitere Studie, die ebenfalls im Fachjournal "The Lancet", im Jahre 2012, veröffentlicht wurde, beschäftigte sich mit Daten aus mehreren randomisiert-kontrollierten Studien und hatte das Ziel den zeitlichen Verlauf, sowie die chemopräventiven Effekte zu bestimmen. In dieser Studie wurden sowohl potenzielle Nutzen als auch Risiken diskutiert.

Diese zeigten, dass Aspirin schon bei einer relativ kurzen Einnahmedauer einen positiven Effekt, sowohl auf die Prävention als auch auf den Rückgang der Krebstodesfälle hatte.

Weiters wurde festgestellt, dass sich das Blutungsrisiko bei einer längeren Einnahmedauer von Aspirin mit der Zeit verringerte. Zusammenfassend ergab diese Studie daher positive Ergebnisse, welche für die Aspiringabe im Rahmen der Primärprävention sprechen.(14,15)

Die hier angeführten Erkenntnisse, welche bereits seit Jahrzehnten bekannt sind, bildeten den Ausgangspunkt für diese Arbeit und motivierten dazu, weitere Fragestellungen zu untersuchen.

Was ist bereits über den Mechanismus bekannt, auf dessen Grundlage die Krebsprävention funktioniert? Sind überhaupt schon alle Mechanismen erforscht? Welche Dosis ist ideal für die primäre Prävention? Ist dieser Effekt überhaupt auf alle Krebsarten anwendbar? Könnten neue Studien möglicherweise einen evolutionartigen Fortschritt in der Prävention von Krebserkrankungen darstellen?

Wie Aspirin vor Krebs schützt: potenzielle Mechanismen der ASS-induzierten Chemoprävention

In diesem Abschnitt wird über nachgewiesene und vermutete Wirkmechanismen von Aspirin, welche für die Krebsvorbeugung bzw. das Fortschreiten von Tumorerkrankungen relevant sind, berichtet. Wie bereits erwähnt wirkt Acetylsalicylsäure analgetisch, antientzündlich, antipyretisch und durch die Thrombozytenaggregationshemmung kardioprotektiv.

Neben diesen bekannten Wirkmechanismen werden seit Jahrzehnten die möglichen krebsprotektiven, sowie metastasenbildungshemmenden Mechanismen diskutiert.

Als wahrscheinlichster und meist diskutierter Mechanismus wird die Hemmung von COX-Enzymen suggeriert. Zusätzlich werden ebenfalls die COX-unabhängigen Mechanismen, die vermutlich eine wichtige Rolle in der Onkologie spielen, präsentiert. Eine Zusammenfassung und Begründung folgen in den kommenden Kapiteln.

Aspirin gehört zur Klasse der nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAIDs) und wird größtenteils im Magen, sowie im oberen Abschnitt des Dünndarms absorbiert, wenn es oral eingenommen wird.⁽¹⁶⁾ Mit einer Halbwertszeit von etwa 20 Minuten, wird die Acetylsalicylsäure (ASS) durch das Enzym Esterase in Darm, Leber und Plasma hydrolysiert, wodurch die Salicylsäure entsteht. Die Halbwertszeit von Salicylsäure beträgt etwa vier bis sechs Stunden im Blutplasma.^(16,17)

Die maximal erreichbare Konzentration von Aspirin im Blutplasma hängt von der verabreichten Dosis ab. Sie beträgt, bei einer thrombozytenhemmenden Indikation mit 75mg ASS pro Tag etwa 7,31 μM . Bei analgetischen Dosen von 325–600 mg (bei einer regelmäßigen Applikation alle vier bis sechs Stunden) beträgt sie 25–80 μM . Bei entzündungshemmenden Dosen von etwa 1,2 g (erneut alle vier bis sechs Stunden) steigt sie auf bis zu 144 μM .

Die Konzentration von Salicylsäure im Blutplasma beträgt bei niedriger thrombozytenhemmender Dosis etwa 15 μM , bei analgetischer Dosierung etwa 500 μM und bei entzündungshemmender Anwendung zwischen 1,5 und 2,5 mM.⁽¹⁷⁾

Die Wirkung von Aspirin hängt somit stark von der verabreichten Dosis ab. In niedrigen Dosen von etwa 75 bis 100mg hemmt Aspirin irreversibel die Cyclooxygenase-

1 (COX-1) und entfaltet dadurch seine antikoagulatorische Wirkung. Fiebersenkende Wirkungen treten bei Dosen von 300-600mg auf und analgetische Effekte werden ab etwa 600mg erreicht. In hohen Dosen im Grammbereich hemmt das Aspirin die Cyclooxygenase-2 (COX-2) und wirkt damit entzündungshemmend.(18,19)

1.1.1 Cyclooxygenase-Hemmung und Krebsprävention

Aspirin, als Vertreter der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) nimmt eine wesentliche Rolle in der modernen Medizin ein. Durch seine Fähigkeit, die Cyclooxygenase zu hemmen, übt es seine Rolle als antientzündlicher und kardioprotektiver Wirkstoff, dessen Wirkmechanismen Gegenstand und Hauptthema von vielen wissenschaftlichen Studien sind.(20)

Die COX-1 und COX-2 sind Enzyme, welche aus Arachidonsäure, Prostanoiden wie zum Beispiel Prostaglandin und Thromboxan A₂ (TXA₂) synthetisieren. Aspirin ist in der Lage, diese Effekte durch COX-Hemmung zu unterbinden und die Synthese obengenannter Mediatoren zu reduzieren.(21) Thromboxan A₂ spielt eine zentrale Rolle bei der Thrombozytenreaktion, es ist ein starker Vasokonstriktor und wirkt proaggregatorisch, was für die Thrombusbildung sowie die Stabilisierung im Gefäß essenziell ist.(22)

Das Prostaglandin E₂ ist dahingehend an den entzündlichen Reaktionen im Körper beteiligt und wird an einer späteren Stelle im Text detailliert besprochen.

Durch die irreversible Hemmung der Cyclooxygenasen COX-1 und COX-2, acetyliert die Acetylsalicylsäure einen Serinrest im aktivem Zentrum, bei COX-1 Serin-529 und bei COX-2 Serin-516 und führt dadurch zum Funktionsverlust des Enzyms.(23) Dadurch kommt es zu einer verminderten Produktion von Prostaglandin H₂ (PGH₂), einem gemeinsamen Vorläufer aller Prostanoiden (PGE₂, PGI₂, TXA₂), was in weiterer Folge die Produktion von Thromboxan A₂ senkt.

Dieser Mechanismus ist deshalb von so großer Bedeutung, weil Thrombozyten aktiv zur Förderung von Tumorwachstum und Metastasierung beitragen. Dadurch bewirkt ASS die Hemmung der Aggregation und Adhäsion von Blutplättchen, was schließlich in einer Hemmung bzw. Reduktion von Krebszellverbreitung resultiert.(24)

Die verminderte Prostaglandinproduktion, infolge der COX-Hemmung, gilt als zentraler Mechanismus vieler unerwünschter gastrointestinaler Wirkungen. Die Prostaglandine haben eine schützende Wirkung auf die Magenschleimhaut, indem sie die Schleim- und Bikarbonatproduktion fördern, die Durchblutung im Magen steigern und bei der Endothelproliferation in dem GI-Trakt helfen.(25)

Auf die unerwünschten Wirkungen wird in einem der folgenden Kapiteln detailliert eingegangen.

Andererseits spielt die Cyclooxygenase-2 (COX-2) eine wichtige Rolle für die Bildung von Prostanoiden vor allem in den entzündeten Geweben, sowie in Tumoren. Im normalen gesunden Gewebe wird das COX-2 kaum oder nur in ganz kleinen Mengen exprimiert und seine Expression steigt deutlich an, wenn entzündliche Reize, Wundheilung oder Tumorbildungsprozesse in Aktion treten. Deshalb wird eine übermäßige COX-2-Expression mit einem Fortschreiten des Tumors assoziiert.(20,22) Im Gegensatz zur irreversiblen Hemmung von COX-1, verläuft die Hemmung von COX-2 etwas anders. Das acetylierte COX-2 kann zwar kein Prostaglandin G_2 (PGG_2) binden, katalysiert jedoch die Umwandlung von Arachidonsäure zu 15R-Hydroxyeicosapentaensäure (15R-HETE).(26) Dies stellt ebenfalls einen Mechanismus der Chemoprävention dar. Die Hydroxyeicosapentaensäure 15R-HETE wird mithilfe vom Enzym 5-Lipoxygenase (5-LOX) in die sogenannten aspirin-getriggerten Lipoxine, die auch als 15-epi-Lipoxine bzw. aspirin-triggered lipoxins (ATL) bezeichnet werden, umgewandelt. Studien zeigten, dass diese Lipoxine in-vitro anti-entzündlich wirken können. (27)

Im folgenden Abschnitt werden weitere krebsvorbeugende Mechanismen, die nicht auf COX-Hemmung beruhen, näher erläutert und diskutiert.

1.1.2 NF- κ B-Inhibition und die Chemoprävention

Der Nuklearfaktor κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) ist ein, in allen Säugetierzellen vorkommendes Protein, das eine entscheidende Funktion in mehreren wichtigen Prozessen in der Zelle hat. Er gilt als Schlüsselfaktor der Immunantwort, da die Mehrheit der NF- κ B-Zielgene

proinflammatorische Proteine wie Zytokine, Chemokine, Zelladhäsionsmoleküle sowie Proteine, die an der Antigenpräsentation beteiligt sind, kodiert. Zellprozesse wie Koordination von Zellzyklusprogression, Differenzierung, Migration und Überlebensfunktionen werden ebenfalls durch dieses Protein reguliert. (28)

Der Schlüsselmechanismus der NF- κ B-Inhibition durch ASS beruht auf der kompetitiven Hemmung der I κ B-Kinase- β (IKK- β) und wurde schon im Jahr 1998 im Fachjournal „Nature“ erläutert. (29)

Aspirin bindet spezifisch an der ATP-Bindungsstelle der Kinase, verhindert dadurch die ATP-Bindung und hält das Enzym dadurch inaktiv. Diese Aktivität wäre jedoch notwendig, um das Protein I κ B- α zu phosphorylieren. Infolge dieser Hemmung kann I κ B- α nicht mehr phosphoryliert werden, kann daher in weiterer Folge nicht abgebaut werden. Die Bindung von NF- κ B im Zytoplasma unterbleibt und dadurch wird NF- κ B inaktiv gehalten. Durch diesen Prozess wird die Aktivierung von NF- κ B und die anschließende Transkription proinflammatorischer Gene blockiert. Dieser Vorgang ist also COX-unabhängig, führt schlussendlich zu einer verminderten Genexpression und in weiterer Folge zur einer verminderten Expression von entzündungsfördernden Genen.(29)

Paradoxe Weise bewirkt Aspirin, durch die Aktivierung des NF- κ B-Signalwegs, die Apoptose-Induktion in den Tumorzellen. Während der Apoptose-Vorgang gezielt in malignes Gewebe induziert wird, bleibt die gesunde Mucosa unbeeinträchtigt. (30)

In einer Studie aus dem Jahr 2004, wurde berichtet, dass die NF- κ B-abhängige proapoptotische Wirkung von ASS, eine relative Spezifität für kolorektale Karzinomzellen aufweist, insbesondere im Vergleich mit anderen Zellarten. (31)

Studien haben gezeigt, dass die Konzentrationen, in denen Aspirin den NF- κ B-Signalweg in Krebszellen aktivieren kann und dadurch eine apoptotische Zellantwort auslöst, zwischen 0,5 und 5 mM liegen. Diese Aktivierung erfolgt über die Phosphorylierung und Degradation von I κ B- α , welche eine nukleäre Translokation von NF- κ B (RelA/p65) ermöglicht und anschließend die Aktivierung der Caspase-Kaskade in den betroffenen Zellen auslöst. (27,30)

1.1.3 Angiogenese-Hemmung in den Tumorzellen

In diesem Kapitel wird ein wesentlicher Mechanismus für die Aspirin-induzierte Chemoprävention aufgezeigt. Die Angiogenese-Hemmung stellt einen sehr wichtigen Vorgang, bei dem das Aspirin direkt in molekulare Signalwege eingreift, dar. Diese Signalwege sind an der Bildung neuer Gefäße in Tumorgeweben beteiligt.

Angiogenese oder Gefäßneubildung in den Tumorzellen ist ein wichtiger Überlebensmechanismus für Tumore und ermöglicht deren Wachstum sowie Metastasenbildung durch bessere Versorgung mit Sauerstoff in den malignen Zellen.

Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass Aspirin die Tumor-Neovaskularisation wirksam hemmen kann und dies sowohl in-vivo als auch in-vitro stattfindet weshalb so die Krebsentstehung- und auch -ausbreitung verhindert werden kann.

(32)

Die Hemmung der Angiogenese durch ASS entsteht sowohl über COX-abhängige als auch COX-unabhängige Mechanismen. Der zugrunde liegende Vorgang ist äußerst komplex. Viele endogene Botenstoffe nehmen an diesen Prozessen teil, darunter vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (VEGF), verschiedene Fibroblasten-Wachstumsfaktoren (FGF1 und FGF2), Interleukin-8 (IL-8) und Interleukin-3 (IL-3), Gefäßpermeabilitätsfaktoren (VPF) und thrombozytenabgeleitete Wachstumsfaktoren (PDGF) sowie viele weitere. (33)

Aspirin kann also diese körpereigenen Botenstoffe beeinflussen und damit auch die Neovaskularisation im Tumorgewebe.

Eine Studie aus dem Jahr 2016 hat den Zusammenhang zwischen Aspirin-induzierter COX-1 Hemmung und der Angiogenese-Hemmung erläutert. COX-1 wird durch Aspirin in den Thrombozyten irreversibel gehemmt, dadurch wird auch die Produktion verschiedener proangiogener Mediatoren wie 15(S)-HETE und Thromboxan A₂ reduziert.

15(S)-HETE spielt eine entscheidende Rolle bei der Angiogenese, indem es die Migration und Organisation von Endothelzellen fördert. Diese Studie ist daher ein Indiz dafür, dass Aspirin die Neovaskularisation wirksam hemmen kann. (34)

Aspirin wirkt sich auch direkt auf die Tumor- und Endothelzellen aus, indem es die Expression der oben genannten Wachstumsfaktoren (insbesondere von VEGF-A) herunterreguliert. Aus den Studienergebnissen geht hervor, dass ASS die

Tumorangiogenese durch Reduktion von VEGF-A sowie die Lymphangiogenese durch die Hemmung von VEGF-C, dosisabhängig unterdrücken kann. (35)

Eine weitere Untersuchung zeigte, dass Aspirin den mTOR-Signalweg in den Tumorzellen unterdrücken kann, wodurch in weiterer Folge die Gefäßneubildung gehemmt wird und gleichzeitig die Autophagie gefördert wird. Diese Wirkungen wurden insbesondere in Sarkoma-Modellen beschrieben. (35,36)

Im Jahr 2014 wurden die Ergebnisse einer weiteren Studie, in welcher der Zusammenhang zwischen Aspirin und Leberkrebszellen thematisiert wurde, veröffentlicht. Es wurde beobachtet, dass Aspirin das Wachstum von Krebszellen in-vivo durch die Unterdrückung der GLUT1-Expression hemmen kann. (37)

1.1.4 AMPK/mTOR-Signalweg

Die AMP (Adenosinmonophosphat)-aktivierte Proteinkinase (AMPK) ist ein zentraler Regulator des Energiezustandes in den Zellen und wird unter außerordentlichen Bedingungen, wie z.B. Hypoxie, Ischämie und Sport, als Reaktion auf Stress in den Zellen aktiviert. (38)

Die AMPK beteiligt sich an jenen Prozessen, in denen das ATP synthetisiert wird und sorgt somit für die Aufrechterhaltung der zellulären Energiehomöostase. Neben dieser Rolle kommt ihr auch ein hoher Stellenwert in einer Vielzahl anderer Prozesse, darunter die Bildung und der Abbau von Mitochondrien, Autophagie, Zellwachstum und Zellproliferation zu. Darüber hinaus reguliert sie wichtige Signalwege, wie z.B. p53, die Fettsäuresynthese und den mechanistic target of Rapamycin (mTOR). Da diese Signalwege essenziell für den Stoffwechsel einer Zelle sind, wird das AMPK auch mit der Krebsentstehung und -progression in Verbindung gebracht, insbesondere im Falle des Kolonkarzinoms. (39,40)

Die besagte Studie aus dem Jahr 2012 verdeutlicht, dass Aspirin in Konzentrationen von 5mM, den mTOR-Signalweg in den kolorektalen Tumorzellen hemmen kann, indem es die Proteine S6K1 und 4E-BP1 unterdrückt. Diese Proteine sind in den Zellen für die Proteinsynthese verantwortlich und ihre Hemmung führt in der Folge zum Zelltod. Weiters wurde hier in-vivo nachgewiesen, dass die tägliche Einnahme von 600mg Aspirin zu jener, soeben beschriebenen, Hemmung führte, womit der schützende Effekt bestätigt wurde. (39)

In einer weiteren Studie aus dem Jahr 2016 wurden von Aspirin ausgelöste Effekte im Zusammenhang mit Leberzellkrebs und Sarkom untersucht, dabei wurden ähnliche Resultate festgestellt. Es wurde festgestellt, dass ASS in Mausmodellen die Aktivierung des mTOR-Signalwegs in den Tumorzellen hemmte. Das hat sich an einer verminderten Phosphorylierung der mTOR-Komponenten in den untersuchten Tumoren gezeigt und bestätigte damit eine stattgefundene Hemmung des mTOR-Signalwegs durch Aspirin. Weiters wurde die Hemmung der Angiogenese eingeschränkt und eine verstärkte Autophagie in bösartigen Zellen beobachtet. Die Studie zeigte auch, dass jene Gruppe mit der höheren Aspirindosis (400mg/kg) eine stärkere Hemmung des Tumorwachstums zeigte als die Gruppe mit der niedrigeren Dosis (100mg/kg). Die Zahlen, für die Gruppe mit der höheren Aspirindosis, beliefen sich dabei auf eine Hemmungsrate von 33,6% im Leberzellkarzinom und 35,6% beim Sarkom. (36)

1.1.5 Mitochondrien und die Chemoprävention

Dieser Mechanismus stellte ein interessantes Konzept dar, war jedoch schwierig zu recherchieren, da davon ausgegangen wird, dass mehrere äußerst komplexe Mechanismen daran beteiligt sind.

Eine vor 25 Jahren veröffentlichte Studie, dient als wichtige Grundlage für das Verständnis dieses nicht COX-abhängigen und komplexen Mechanismus. In dieser Arbeit aus dem Jahr 2000 hieß es, dass Aspirin und andere NSARs eine Induktion von Apoptose in den Krebszellen bewirken können. Dieser Effekt wird durch die Freisetzung von Cytochrom c aus den Mitochondrien in das Zytosol ausgelöst und Cytochrom c bindet dort an den Apoptose-Protease-aktivierenden Faktor 1 (APAF1). Dies führt in weiterer Folge zur Kaskadenaktivierung von Caspasen und damit wird der intristische Apoptoseweg initiiert. (41)

Im Zuge der Recherche trat ein weiterer Mechanismus hervor, bei dem Aspirin beziehungsweise Salicylsäure den Energiestoffwechsel der Mitochondrien beeinflusst. Die Energieversorgung wird eingeschränkt, indem die ASS das Membranpotenzial sowie die ATP-Produktion reduziert. Zusätzlich wird die mitochondriale Kalziumaufnahme gehemmt, was in weiterer Folge proliferationshemmende Effekte hat und dadurch die Apoptose fördert. (42,43)

Im bisherigen Text wurden die vermuteten chemoprotektiven Wirkmechanismen von Aspirin erläutert. Im Anschluss gibt es eine Analyse über die klinische Evidenzlage verschiedener Krebsarten, hier werden die verschiedenen klinischen Studien kritisch analysiert und zusammengefasst.

Belege aus der klinischen Forschung bei diversen Krebsarten

- **Aspirin und das kolorektale Karzinom (CRC)**

Krebspräventive Wirkung wird überwiegend beim kolorektalen Karzinom untersucht und diskutiert. Es gibt zahlreiche klinische Studien, prospektive als auch kontrollierte randomisierte Studien, welche die positiven Effekte von Acetylsalicylsäure auf die Krebsentwicklung im Darm hervorheben und bestätigen. Zahlreiche Metaanalysen beschäftigen sich seit Jahrzehnten mit diesem Thema, hier werden nun die wichtigsten Resultate meiner Recherche in den nächsten Zeilen aufgegriffen.

Im Zuge der Analyse stieß ich auf zahlreiche Reviews und Studien, die den Nutzen und die klinische Relevanz der Aspirineinnahme bei Patient:innen mit Lynch-Syndrom besonders hervorheben. Am Ende dieses Kapitels wird noch einmal vertiefend auf dieses Thema eingegangen.

Die ersten Hinweise, die einen Zusammenhang zwischen Aspirin und dem Kolonkarzinom festgestellt haben, datieren aus der 1980er Jahren. Eine prospektive Studie, die im Jahr 1991 im New England Journal of Medicine veröffentlicht wurde, zeigte bedeutsame Resultate. Hier wurden die Daten aus 1982 über 662424 Probanden gesammelt und analysiert, gefragt wurde dabei die Frequenz und die Dauer der Aspirineinnahme. Die Mortalitätsrate wurde bei diesen Studienproband:innen bis 1988 verfolgt und das relative Risiko (RR) für die CRC-bedingte Sterblichkeit lag bei 0,60 für männliche Probanden (95%-Konfidenzintervall (KI): 0,40-0,89) und für Frauen bei 0,58 (95%-KI: 0,37-0,90). Dies galt für die Personen, die über einen Zeitraum von zumindest einem Jahr, mindestens 16-mal pro Monat Aspirin eingenommen haben. (44)

Eine weitere historisch bedeutsame Studie aus dem Jahr 1995, welche ebenfalls im New England Journal of Medicine publiziert wurde, unterstrich die Signifikanz der Einnahmedauer im Zusammenhang mit der krebshemmenden Wirkung von Aspirin. Es zeigte sich dabei außerdem eine verzögerte Wirkung bei Frauen, die an dieser Studie teilgenommen haben, denn erst nach 20 Jahren konstanter Aspirin-Therapie konnte bei diesen eine statistisch signifikante Risikoreduktion (RR: 0,56; 95%-KI:

0,36-0,90; $p=0,008$) festgestellt werden. Diese Studie diente als Grundlage für weiterführende Forschung und neue Fragestellungen.

Ein weiterer wichtiger Meilenstein in der Forschung waren die Rothwell-Studien, die im Lancet Journal veröffentlicht wurden. (14,15,45)

Die Publikation aus dem Jahr 2007 war eine umfangreiche Analyse aus zwei großen randomisierten Studien. Diese waren der British Doctors Aspirin Trial und der UK-TIA Aspirin Trial.

Die 20 Jahre Follow-Up Analyse zeigte, dass die Aspirin-Gruppe eine signifikant reduzierte Inzidenz von Kolorektalkarzinomen aufwies. Dieser positive Effekt zeigte sich allerdings erst nach einer Latenzzeit von etwa 10 Jahren. (45)

Eine weitere Analyse von insgesamt vier randomisierten Studien untersuchte die CRC-Inzidenz bei 14033 Proband:innen, in welcher 2,8% der Proband:innen (391 Patient:innen) an Kolonkarzinom während einer medianen Beobachtungszeit von 18,3 Jahren erkrankten. Es zeigten sich dabei lokalisationsabhängige Effekte. Aspirin senkte das Risiko für Karzinome im proximalen Kolon signifikant (RR: 0,45; 95%-KI: 0,28–0,74; $p = 0,001$), wohingegen für das distale Kolon kein protektiver Effekt nachweisbar war (RR: 1,10; 95%-KI: 0,73–1,64; $p = 0,66$). (46)

Eine Kohortenstudie aus dem Jahr 2024 hat den Zusammenhang zwischen der Einnahme von niedrig dosiertem Aspirin und dem Risiko an einem Darmkarzinom zu erkranken untersucht. In dieser Analyse wurden Personen im Alter von 50 Jahren oder älter, welche zwischen 2004 und 2018 in Norwegen mindestens sechs Monate lang gelebt hatten, untersucht. Die Resultate zeigen, dass die Therapie mit niedrig-dosiertem Aspirin mit einem signifikant reduzierten Risiko für kolorektalen Krebs, bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10,9 Jahren, assoziiert war (Hazard Ratio (HR): 0.87; 95%-KI: 0.84–0.90). Diese Ergebnisse bekräftigen die Annahme, dass Aspirin für die krebspräventive Indikation nützlich sein könnte, allerdings gibt es bis heute (Oktober, 2025) keine generalisierte Empfehlung für den Einsatz von Aspirin in der allgemeinen Bevölkerung. (47)

- **Aspirin und das Lynch-Syndrom**

Das Lynch-Syndrom, auch bekannt als hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom (HNPCC) zählt zu den häufigsten angeborenen Tumorsyndromen und ist mit einem stark erhöhten Risiko für kolorektales Karzinom (CRC) assoziiert. Die Evidenz aus mehreren Arbeiten weist darauf hin, dass es eine protektive Wirkung nicht-steroidaler Antirheumatika, insbesondere von Aspirin bei HNPCC-betroffenen Patienten gibt. (48) Basierend auf der wachsenden Evidenz von zahlreichen randomisierten Studien wurde die präventive Anwendung von ASS in die Leitlinien mehrerer Länder aufgenommen.

Zu diesem Thema gibt es zwei bedeutsame multizentrische Studien, diese sind die CAPP2 und die CAPP3. (49,50)

Die CAPP2 Studie ist eine weltweit durchgeführte, multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie mit 861 Studienteilnehmer:innen in 43 Zentren. Bei allen Proband:innen wurde das Lynch-Syndrom diagnostiziert, daraufhin wurden sie zufällig in zwei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe erhielt 600mg Aspirin und die andere Gruppe erhielt ein Placebo. Beide Gruppen wurden für mindestens zwei Jahre behandelt. Die Resultate dieser Studie waren eindeutig positiv und es zeigte sich, dass die tägliche Einnahme von Aspirin die Krankheitsinzidenz deutlich senken konnte. In der Aspirin-Gruppe entwickelten 18 von 427 Proband:innen ein kolorektales Karzinom und in der Kontroll- bzw. Placebogruppe 30 von 434 Personen. Äußerst gute Ergebnisse zeigten sich bei jenen Proband:innen welche Aspirin regelmäßig, für mindestens zwei Jahre, eingenommen haben, denn diese Gruppe hatte, im Vergleich zur Placebo-Gruppe, eine 59% Risikoreduktion ein kolorektales Karzinom zu entwickeln (HR: 0,41; 95%-KI: 0,19–0,86; p=0,02,). (49)

Eine weitere Arbeit aus dem Jahr 2020 präsentierte die Ergebnisse eines 10-jährigen Follow-Ups der obengenannten Studie. Dies erlaubte eine umfassendere Einschätzung der langfristigen Wirkung von ASS in der Hochrisikogruppe von Personen die an dem Lynch-Syndrom erkrankt waren. Die Studie bestätigte die Schutzwirkung von Aspirin und zeigte, dass diese nach etwa viereinhalb bis fünf Jahren erstmals statistisch signifikant wurde. Diese Effekte waren langfristig und hielten für die Gesamtdauer der Nachbeobachtungsperiode an. Nach einer medianen

Nachbeobachtungszeit von etwa zehn Jahren zeigte sich bei diesen Proband:innen eine 35% Reduktion der kolorektalen Karzinominzidenz, welche somit sehr deutlich ausfiel. (HR: 0,65; 95 %-KI: 0,43–0,97; p = 0,035). Die Studie befasst sich ebenfalls mit den eventuellen Nebenwirkungen der Aspirin-Langzeiteinnahme und zeigt dabei, dass schwerwiegende Nebenwirkungen in der Aspirin-Gruppe nicht häufiger als unter der Placebo-Gruppe eintreten. (50)

Die aktuellsten Leitlinien für kolorektales Karzinom empfehlen die präventive Gabe von ASS bei Betroffenen des Lynch-Syndroms nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung in Erwägung zu ziehen. Vor Beginn der Einnahme des präventiven Aspirins sollte eine ärztliche Beratung erfolgen, insbesondere hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen. (51) Die aktuellste britische Leitlinie, mit Stand 2025, empfiehlt es allen Patient:innen mit Lynch-Syndrom, im Alter zwischen 18 und 70 Jahren, die präventive Einnahme von Aspirin anzubieten.(52)

Aspirin in der Prävention anderer Krebsarten

- **Aspirin und das Ösophaguskarzinom**

Mehrere Arbeiten liefern Hinweise darauf, dass Aspirin auch beim Ösophaguskarzinom eine zentrale Rolle spielen könnte. Hier wird ebenfalls eine klinisch relevante Risikoreduktion durch dieses Medikament beobachtet. Eine umfangreiche Metaanalyse von neun Studien (zwei Kohorten- und sieben Fall-Kontroll-Studien) mit 1813 Fällen wurde im Jahr 2003 veröffentlicht. Es zeigten sich sehr deutliche Hinweise auf die chemoprotektive Wirkung, nicht nur bei der Aspirintherapie, sondern auch anderen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs). Das Pooling mehrerer Studien ergab bei den Proband:innen, welche NSARs eingenommen haben, eine signifikante Risikoreduktion von 43% für das Ösophaguskarzinom (Odds-Ratio (OR):0,57; 95%-KI: 0,47–0,71). Beim Vergleich aller Wirkstoffe, zeigte Aspirin einen deutlich ausgeprägteren Effekt, während andere NSARs nur einen schwachen, bzw. grenzwertigen Effekt hatten. (53)

Eine weitere klinische Studie untersuchte sowohl in-vivo, als auch in-vitro die chemopräventive Wirkung von Acetylsalicylsäure auf das ösophagale Adenokarzinom und wurde im Jahr 2016 publiziert. Es wurden dabei mehrere Mechanismen analysiert, unter anderem die Apoptose, die Zellproliferation sowie die Zellmigration. Dabei zeigte sich, dass ASS die Zellproliferation sowie die Zellmigration deutlich hemmte und gleichzeitig die Apoptoserate gesenkt wurde. In den in-vivo-Modellen zeigte sich eine signifikante Reduktion des Tumorwachstums und die maximale Tumorchemmung betrug 92% in der Gruppe mit niedrigeren Dosen an ASS von 5mg/kg/Tag. Eine 85% Inhibition des Tumorwachstums zeigte sich in der Gruppe wo die Dosierung 50mg/kg/Tag betrug. (54)

- **Aspirin und das Prostatakarzinom**

Ein weiteres, klinisch relevantes Malignom, welches besonders häufig bei der männlichen Population vorkommt, ist das Prostatakarzinom. Die Inzidenz dieser Krankheit nimmt mit steigendem Alter zu. Eine zwar nicht ganz aktuelle, dennoch äußerst spannende Studie hat meine Aufmerksamkeit erregt. Hier geht es um eine prospektive Kohortenstudie, nämlich die „Physician Health Study“ welche Probandendaten zwischen den Jahren 1982 und 2009 gesammelt und analysiert hat. Die Veröffentlichung zeigte eine starke Verbindung zwischen regelmäßiger Aspirineinnahme und einem reduzierten Risiko für ein tödliches Prostatakarzinom im Vergleich mit Menschen, die kein Aspirin eingenommen haben. Die Anzahl der Probanden war mit 22071 männlichen Ärzten sehr hoch. Untersucht wurden Effekte bei früherer als auch aktueller regelmäßiger Aspirineinnahme mit mehr als drei Tabletten pro Woche. Die krebspräventiven Effekte waren stärker ausgeprägt bei jener Gruppe mit aktueller Medikamenteneinnahme, als bei Personen die in der Vergangenheit regelmäßig Aspirin einnahmen. Bis zum Jahr 2009 entwickelten 502 Männer ein letales Prostatakarzinom. Ein reduziertes Risiko war jedoch sowohl bei aktueller regelmäßiger als auch bei früherer regelmäßiger Therapie zu sehen, mit HR: 0,54; 95%-KI: 0,40–0,74 bei früherer Einnahme und HR: 0,68; 95%-KI: 0,52–0,89 bei aktueller Einnahme. (55)

Die vertiefende Auseinandersetzung mit der Evidenzlage bei den Prostatakarzinomen zeigte sich teilweise widersprüchlich und sehr komplex. Eine Studie, die im Jahr 2018 veröffentlicht wurde, untersuchte die Effekte von Aspirin und anderen NSARs auf Inzidenz und Mortalität bei einem Prostatakarzinom. Hier wurden 6594 Männer eingeschlossen, die NSARs für die Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen einnahmen. Ein Zusammenhang zwischen Medikamenteneinnahme und verringerter Inzidenz ließ sich nicht erkennen (HR: 1.05, 95%-KI: 0.91–1.22). Allerdings zeigte sich bei jenen Probanden, welche Aspirin einnahmen, eine mit 41% signifikante Reduktion der Mortalitätsrate für Prostatakarzinome (HR: 0.59, 95%-KI: 0.36–0.96). Bei den Probanden welche andere NSARs eingenommen haben, zeigte sich allerdings weder Wirkung noch Zusammenhang. (56)

Ein weiteres Ergebnis, auf das ich im Rahmen meiner Recherche gestoßen bin, ist eine aktuelle japanische multizentrische Studie, die im Jahr 2025 erschien. Hier

wurden die Daten von über 6000 Probanden untersucht. In der Aspiringruppe befanden sich 350 Personen und 5857 in der Kontrollgruppe. Die Arbeit beschäftigte sich mit der Auswirkung von Aspirin auf das Risiko eines biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie bei den betroffenen Patienten. Es zeigte sich eine deutlich bessere 3-Jahres-rezidivfreie Überlebensrate bei der Aspiringruppe (85%, 95%-KI: 80.8–89.4) im Vergleich zur Kontrollgruppe (74.5%, 95%-KI: 66.5–83.5, $p = 0.021$). Besonders positive Effekte zeigten sich bei jenen Probanden mit einem höheren Risiko für Prostatakarzinom. (57)

Auch solche widersprüchlichen Ergebnisse liefern uns wichtige und wertvolle Informationen und regen zu neuem Denken an.

- **Aspirin und das Lungenkarzinom**

Eine weitere maligne Entität, bei welcher die klinische Evidenz teilweise nicht eindeutig ist, stellt das Lungenkarzinom dar.

Die oben bereits erwähnte Metaanalyse von Rothwell sammelte Daten von über 25570 Proband:innen aus acht Studien und zeigte interessante Ergebnisse zum Thema Lungenkrebs. Die Analyse nach histologischem Subtyp zeigte, dass Aspirin keinen Einfluss auf das 20-Jahres-Mortalitätsrisiko beim kleinzelligen Karzinom oder Plattenepithelkarzinom hat. Allerdings war das Risiko für die Adenokarzinome der Lunge signifikant reduziert (HR: 0,55, 95%-KI: 0,33–0,94; $p=0,04$). (14)

Eine weitere umfangreiche Metaanalyse mit 19 Studien und insgesamt 20266 Lungenkrebsfällen untersuchte ebenfalls die Auswirkungen der regelmäßigen Aspirineinnahme und zeigte, dass die Effekte stark dosisabhängig sind. Nur bei jenen Proband:innen, welche das Medikament in höheren Dosen eingenommen haben, genauer gesagt ab sieben oder mehr Tabletten pro Woche, zeigte sich eine signifikante Risikoreduktion (OR: 0,80, 95%-KI: 0,67–0,95). (58)

Da die bisherigen Resultate nicht allzu eindeutig sind, existiert bis heute keine allgemeine Empfehlung für die Aspirineinnahme in der Primärprävention des Lungenkarzinoms.

- **Aspirin und das Magenkarzinom**

Auch wenn das Magenkarzinom in der wissenschaftlichen Literatur seltener im Zusammenhang mit der protektiven Wirkung von Aspirin untersucht wurde, deuten dennoch mehrere Studien und auch Metaanalysen auf einen protektiven Effekt hin, der dem Tumorpräventionspotenzial von ASS bei dieser Entität eine relevante Bedeutung verleiht. In einer Metaanalyse von über 21 Studien zeigte sich, dass insbesondere niedrigere Dosen an Aspirin, welche über einen Zeitraum der länger als fünf Jahre dauerte, eingenommen wurden, mit einer statistisch signifikanten Reduktion des Magenkarzinoms assoziiert sind. (59) Eine prospektive Kohortenstudie aus dem Jahr 2023 deutet auf einen möglichen geschlechtsspezifischen Einfluss bei der Aspirineinnahme, im Zusammenhang mit dem Risiko für Magenkarzinome, hin. Es zeigte sich bei jenen Frauen, die mehr als fünf Aspirin-Tabletten pro Woche eingenommen hatten, eine deutliche Reduktion des Risikos für ein Adenokarzinom (HR: 0,51, 95 %-KI: 0,31–0,84; p-Trend < 0,001). Diese Wirkung trat jedoch erst bei einer Therapiedauer von zehn Jahren oder länger auf und war bei Frauen mit höheren Dosierungen noch stärker ausgeprägt. Bei Männern konnte kein vergleichbarer Effekt nachgewiesen werden. Diese Erkenntnisse weisen darauf hin, dass das Geschlecht ein wichtiger und relevanter Faktor für die krebshemmenden Effekte von ASS sein könnte. (60)

- **Aspirin und das hepatozelluläre Karzinom (HCC)**

Unter den Tumorentitäten mit einer sehr hohen Inzidenz nimmt das hepatozelluläre Karzinom (HCC) eine wichtige Rolle ein und wurde bereits in zahlreichen Studien zur Aspirinprävention wissenschaftlich untersucht. Zwei umfangreiche Metaanalysen haben diese Effekte auf das HCC analysiert und daraus wertvolle wissenschaftliche Erkenntnisse abgeleitet. (61,62) Eine solche Arbeit aus dem Jahr 2022, wo 22 Studien inkludiert wurden, ergab, dass die Einnahme von Aspirin mit einer deutlichen Risikoreduktion für HCC verbunden ist (HR: 0.64, 95%-KI: 0.56–0.75). Die schützende Wirkung von Aspirin war bei Frauen mit 33% besonders ausgeprägt (HR: 0,67; 95%-KI: 0,59-0,75), bei Männern war die Wirkung mit 21% etwas weniger

stark zu erkennen (HR: 0,79; 95%-KI: 0,72-0,86). Die Patient:innen jüngeren Alters und jene Personen mit Komorbiditäten profitierten ebenfalls deutlicher von der Therapie. Die Metaanalyse widmete sich auch potenziellen Nebenwirkungen, was in einem späteren Kapitel ausführlich erläutert wird. (61)

Ein besonders bemerkenswerter Befund, welcher im Rahmen der Recherche zum hepatozellulären Karzinom gefunden wurde, war eine aktuelle Studie, die auf ein reduziertes Risiko für diese Krebsart, im Zusammenhang mit der Aspirineinnahme, hinwies. Die Arbeit deutet darauf hin, dass Aspirin sowohl entzündungsfördernde Prozesse, als auch die Expression vom Immuncheckpoint-Regulator PD-L1 reduzierte. Diese beiden Mechanismen nehmen eine Schlüsselrolle in der Tumorentstehung ein. Durch dieses Erkenntnis wird auch für den Fall des Leberkarzinoms die potenzielle chemoprotektive Wirkung von ASS unterstrichen. (63)

- **Aspirin und onkologische Erkrankungen in der Gynäkologie: Ovarial- und Mammakarzinom**

Ein weiteres Malignom, welches im Rahmen meiner Suche besonderes Interesse geweckt hat, ist das Ovarialkarzinom. Hier handelt es sich um einen der häufigsten Tumore bei Frauen und daher wurde dieser im Hinblick auf potenziell vorteilhafte Effekte von Aspirin untersucht.

Im folgenden Abschnitt erfolgt eine Darstellung der relevantesten Ergebnisse dieser Recherche.

Im Jahr 2022 wurde eine der bislang umfassendsten Meta-Analysen publiziert. In jener Analyse wurden 8326 Ovarialkarzinome, aus acht Fall-Kontroll-Studien mit 5726 Proband:innen und neun Kohortenstudien mit 491651 Frauen untersucht. Im Rahmen des Follow-ups wurde bei 2600 Frauen ein Malignom diagnostiziert. Das Ergebnis der Analyse war bei einer regelmäßigen Einnahme, mit einer 10% Risikoreduktion in den Kohortenstudien (HR: 0.90, 95%-KI: 0.81-1.01), sowie einer 13% Reduktion in den Fall-Kontrollstudien (OR: 0.84, 95%-KI: 0.72-0.98), eindeutig vorteilhaft. (64) Damit verstärkt die vorliegende Metaanalyse die wissenschaftliche Grundlage für den präventiven Einsatz von Aspirin bei dieser Tumorentität wesentlich.

Eine weitere umfangreiche dänisch-schwedische Fall-Kontroll-Studie untersuchte den Einfluss einer täglichen niedrigdosierten Aspirineinnahme bei 11887 Frauen mit Ovarialkrebs. Die Ergebnisse zeigten eine nicht-signifikante Risikoreduktion von 3% bei Gesamtkohorten, wobei in der Gruppe von nulliparen Frauen (dabei handelt es sich um Frauen ohne vorausgegangene Lebengeburt) eine 20% Risikoreduktion registriert wurde. Dies deutet daraufhin, dass niedrigdosiertes Aspirin (75-100mg) auch bei Hochrisikogruppen eine potenziell schützende Wirkung hat. (65) Um die präventive Wirkung von ASS in dieser Tumorentität beurteilen zu können, sind allerdings zusätzliche Studien erforderlich.

Nachdem die Evidenzlage zur chemopräventiven Wirkung von Aspirin dargestellt wurde, wird nun eine weitere gynäkologische Tumorart in den Fokus rücken. Hier sind die Ergebnisse teils widersprüchlich und werden unter Wissenschaftler:innen stark diskutiert. Im Rahmen meiner Recherche zu Aspirin und dessen Einfluss auf die Brustkrebsinzidenz, stieß ich auf eine umfassende Metaanalyse die im Jahr 2021 veröffentlicht wurde. In dieser wurden insgesamt 26 Studien, mit 2037666 Proband:innen mit insgesamt 31442 Krankheitsfällen, zusammengefasst und untersucht. Im Hauptergebnis wurde eine statistisch signifikante Risikoreduktion bei regelmäßiger Aspirineinnahme (RR:0.93, 95%-KI: 0.87-0.99, P=0.021), trotz hoher Heterogenität in den Gruppen, festgestellt. Allerdings ergaben die spezifischen Subgruppen-Analysen zur täglichen und langfristigen Anwendung keine signifikanten Zusammenhänge. (66)

Eine der aktuellsten randomisierten kontrollierten Studien aus dem Jahr 2024 hatte die Fragestellung, ob die tägliche Einnahme von einer Aspirinhochdosis mit 300mg das krankheitsfreie Überleben (invasive disease-free survival) bei Überlebenden eines nicht-metastasierten Mammakarzinoms verbessern kann. In The Alliance A011502 Randomized Trial wurden 3020 Proband:innen, die an einem HER2-negativen, nicht-metastasierten Brustkrebs erkrankt waren, untersucht, wobei diese für fünf Jahre täglich entweder der Aspirin- oder Placebogruppe angehört haben. Die Studie wurde frühzeitig, nach 33,8 Monaten medianer Nachbeobachtungszeit abgebrochen, da die Resultate in der Aspiringruppe negativ ausfielen. Die Hazard Ratio betrug 1,27 (95 %-KI: 0,99–1,63; p = 0,06), was auf einen potenziellen Nachteil im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben hindeutet. Aufgrund dieser

Ergebnisse wird Aspirin für den adjuvanten Einsatz bei Mammakarzinompatient:innen nicht empfohlen. (67)

Wie die bisherigen Kapitel über die Wirkmechanismen und die klinische Evidenz gezeigt haben, gibt es zahlreiche Hinweise darauf, dass Aspirin eine potenziell wichtige Rolle in der Prävention bzw. Verlangsamung verschiedener maligner Erkrankungen einnehmen könnte. Viele Aspekte, wie etwa die optimale Dosierung sowie die genaue Indikationsstellung für die jeweils passenden Patient:innengruppen, bleiben dennoch unklar. Ein weiterer zentraler Aspekt für die Entscheidung, der unbedingt berücksichtigt werden muss, sind die potenziellen Nebenwirkungen bei einer regelmäßigen Aspirintherapie. Aus diesem Grund werden in den nächsten Kapiteln die wichtigsten Nebenwirkungen bzw. Komplikationen benannt und erläutert.

Unerwünschte Wirkungen von Acetylsalicylsäure (ASS)

- **Gastrointestinale Blutungen**

Wie bereits im Kapitel über die Wirkmechanismen erläutert, hemmt Aspirin in niedrigeren Dosen das Enzym Cyclooxygenase-1 und kann dadurch zu einer Schädigung der Schleimhaut im Magen-Darm-Trakt führen. Als Spätfolge von einer Dauertherapie können Ulzera, Erosionen und schlussendlich gastro-intestinale Blutungen auftreten. (68)

Eine häufig untersuchte Fragestellung in vielen wissenschaftlichen Arbeiten ist der Zusammenhang zwischen niedrig dosiertem Aspirin und möglichen Nebenwirkungen wie z.B. Schäden an den Schleimhäuten und Blutungen. Eine Arbeit berichtete, dass unter 1000 Proband:innen, die über einen Zeitraum von fünf Jahren regelmäßig niedrig dosiertes Aspirin einnahmen, zwischen 12 und 40 Myokardinfarkte pro 1000 Untersuchten verhindert werden konnten. Gleichzeitig traten zwei bis vier schwere gastrointestinale Blutungen auf. Die Studie befasste sich mit der Nutzen-Risiko-Abwägung des niedrig dosierten Aspirins in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen. (69)

Eine weitere Analyse, welche zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt wurde, zeigte, dass niedrig dosiertes Aspirin (≤ 100 mg) täglich das Risiko schwerer Blutungsereignisse um 58% erhöht (OR: 1,58, 95%-KI: 1,29–1,90). (70)

Eine umfassende Meta-Analyse mit elf randomisierten Studien wurde im Jahr 2016 veröffentlicht. Die Arbeit sammelte Daten von über 100000 Proband:innen, wobei die Hälfte der Proband:innen Aspirin einnahm. Das relative Risiko für eine schwere GI-Blutung in der Aspirin-Gruppe lag bei 1,55 (95%-KI: 1.33-1.83), jedoch lag das relative Risiko für eine tödliche Blutung bei Proband:innen die das Medikament eingenommen haben deutlich niedriger als in der Placebo-Gruppe mit einer RR von 0.77 (95%-KI: 0.41-1.43). Schlussendlich zeigte sich bei der Aspirin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe kein signifikant erhöhtes Risiko für eine tödliche Blutung. (71)

In einer weiteren randomisierten Studie zur präventiven Aspiringabe bei Personen mit kardiovaskulären Risiken, an der nahezu 20000 Proband:innen teilnahmen, zeigte sich ein erhöhtes Gesamtrisiko für gastrointestinale Blutungen. Allerdings

traten lediglich zwei fatale GI-Blutungen, beide in der Placebogruppe, auf. (72) Das Risiko für diese unerwünschte Wirkung zeigte sich dosisabhängig, wobei die Thera-
piedauer eine geringere Rolle spielte. Bei der Einnahme von mehr als 14 Tablet-
ten pro Woche (325mg) lag das relative Risiko bei 2,24 (95 %-KI: 1,66–3,03). Dar-
aus folgt, dass sich das Risiko durch die Verordnung der minimal wirksamen Dosis
verringern lässt. (73)

- **Nicht gastrointestinale Blutungen**

Die COX-vermittelte Thrombozytenhemmung erhöht neben dem oben genannten
Risiko für GI-Blutungen auch das Risiko für Blutungen an anderen Lokalisationen,
wie etwa intrakranielle und retinale Blutungen, sowie das Risiko für hämorrhagische
Schlaganfälle. (70,74)

Eine Studie untersuchte die Häufigkeit intrakranieller Blutungen bei Proband:innen,
die im Rahmen der Primärprävention niedrig dosiertes Aspirin ($\leq 100\text{mg}$) einnah-
men. Es zeigte sich, dass niedrig dosiertes Aspirin die Gefahr für intrakranielle Blu-
tungen um 37% erhöht (RR: 1,37, 95%-KI: 1,13–1,66) und das Risiko insbesondere
bei Personen mit asiatischer Herkunft und niedrigem Body-Mass-Index (BMI) höher
ist. (75) Bei den Patient:innen aus der erwähnten Meta-Analyse, die Aspirin einnah-
men, zeigte sich ein um etwa ein Drittel erhöhtes Risiko für hämorrhagische Schlag-
anfälle (OR: 1,33, 95%-KI: 1,03–1,71) und dieser Effekt war unabhängig von der
eingenommenen Dosis. (70)

Eine Meta-Analyse betonte das Risiko der GI-Blutung sowie anderen gastrointesti-
nalen Komplikationen und zeigte, dass diese Nebenwirkungen mit steigendem Alter
häufiger auftreten, insbesondere bei Patient:innen mit einem Alter ab 70 Jahren.
(76)

- **Andere unerwünschte Wirkungen**

Die vorliegenden Daten präsentieren die wichtigsten und häufigsten Risiken einer regelmäßigen Aspirintherapie. Neben gastrointestinalen und intrakraniellen Blutungen gibt es weitere unerwünschte Wirkungen, die im Hinblick auf eine mögliche Etablierung von Aspirin in der Krebsprimärintervention berücksichtigt und diskutiert werden müssen.

In einer großen Kohortenstudie von US-Veteranen wurde eine langfristige Aspirineinnahme, in niedrigen Dosen, mit einem rascheren Funktionsverlust der Niere assoziiert (OR: 1,30, 95%-KI: 1,18-1,44) (77).

Es gibt Berichte über Hepatotoxizität unter langfristiger Einnahme von Aspirin. Bei einigen Personen traten reversible Erhöhungen der Serum ALT-Werte (ALT = Alanin-Aminotransferase) auf, die sich meistens nach dem Absetzen rasch zurückbildeten. (78)

In der Literatur wird oft der Begriff „Aspirin-Hypersensitivität“ bzw. „Aspirin-Überempfindlichkeitsreaktion“ verwendet, wobei jedoch oft einfach fehlerhafte oder unvollständige Dokumentation zugrunde liegt. Zu den häufig dokumentierten Symptomen zählen Hautreaktionen, Angioödeme und anaphylaktische Reaktionen. Hier besteht Bedarf einer Abklärung der Symptome und einer richtigen Einordnung dieser, um unnötige Therapieabbrüche aufgrund der Nebenwirkungen zu vermeiden. (79)

Im Rahmen der Literaturrecherche zum Potenzial von Aspirin in der Krebstherapie, kam ich auf einen besonders interessanten Aspekt, in welchem Aspirin in Kombination mit anderen Arzneistoffen sein Potenzial erheblich erhöhen kann.

Im folgenden Abschnitt, wird darauf eingegangen und die Studien dazu präsentiert sowie zusammengefasst.

Synergistische Wirkung von Aspirin mit anderen Arzneistoffen in der Chemoprävention

Eine vielversprechende Veröffentlichung aus dem Jahr 2020 untersuchte den Einfluss von Aspirin, Metformin sowie der Kombination beider Medikamente im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Es wurden Daten von 120971 Patient:innen in der Aspirin-Gruppe, 11365 in der Metformin-Gruppe sowie 6630 Patient:innen die sowohl Aspirin, als auch Metformin einnahmen, analysiert. Die Gruppe der Personen die ausschließlich Aspirin einnahmen, zeigte eine signifikante Reduktion des Gesamtkrebsrisikos von 20% (HR: 0,80, 95%-KI: 0,73-0,87), ähnlich wie die Metformin-Gruppe mit 21% Risikoreduktion (HR: 0,79, 95%-KI: 0,71-0,88). Besonders gute Resultate zeigten sich in der Gruppe der Proband:innen die sowohl Metformin als auch Aspirin einnahmen, mit einer 47% Risikoreduktion (HR: 0,53, 95%-KI: 0,45-0,63). Die Kombination dieser zwei Wirkstoffe war mit einem deutlichen Rückgang des Risikos für Darm-, Leber-, Magen- und Lungenkarzinom assoziiert. (80)

Darüber hinaus wurde über ein innovatives onkologisches Konzept berichtet, bei welchem Aspirin in Kombination mit Lenvatinib beim hepatozellulären Karzinom eingesetzt wird. Dabei zeigte sich sowohl in präklinischen in-vivo als auch in-vitro Analysen, dass die antikanzerogene Wirkung durch diese Kombination verstärkt wird. Die Kombinationstherapie beeinflusste zahlreiche molekulare Signalwege und regulierte dabei multiple Onkogene sowie Tumorsuppressorgene und erzielte bessere tumorinhibitorische Effekte. Die positiven Ergebnisse ließen sich beweisen, ohne dass relevante unerwünschte Wirkungen bei Tiermodellen auftraten, was ein insgesamt vielversprechendes Ergebnis liefert. (81)

Diskussion

Diese wissenschaftliche Arbeit widmet sich einer ausführlichen Recherche über die Wirkmechanismen von Aspirin, konkret über dessen chemopräventive Eigenschaften. Dabei kam ich zu einigen interessanten Erkenntnissen dieses gängigen Medikaments.

Es ist unvermeidlich, die Wichtigkeit von Aspirin sowohl in der Therapie als auch in der Primär- und Sekundärprävention vieler Erkrankungen zu erwähnen. Dieser Wirkstoff fungiert als ein wichtiger Baustein der medikamentösen Behandlung vieler kardiovaskulärer Ereignisse, wie zum Beispiel Herzinfarkten, Hirninfarkten sowie peripheren Gefäßverschlüssen. Eine weitere wichtige Funktion von Aspirin ist dessen analgetische Wirkung, die den häufigsten Anlass für seine Anwendung darstellt. Neben diesen weitbekannten Anwendungsbereichen bin ich auf viele Studien gestoßen, die den Nutzen von Aspirin im chemopräventiven Bereich untersuchen und teilweise bestätigen. Wie oben bereits offengelegt, existieren zwar historische Hinweise auf krebsvorbeugende Wirkungen, zugleich bestehen jedoch bis heute viele unbekannte Aspekte und unbeantwortete Fragen. Zahlreiche aktuelle Studien arbeiten daran, Antworten auf diese Fragen zu finden.

Ein seit Langem bekannter Mechanismus ist die Hemmung der Cyclooxygenasen-Enzyme (COX-1 und COX-2), die auch in der Krebsforschung von erheblicher Bedeutung ist. Die Ergebnisse meiner Recherche, mit Fokus auf die chemoprotektiven Wirkungen von Aspirin, waren äußerst eindrucksvoll. Einerseits führt die COX-Hemmung zu einer Reduktion der Prostaglandin-Produktion, wodurch die Entzündungsreaktionen in der weiteren Folge im Gewebe unterdrückt werden. Andererseits beeinflusst Aspirin die Blutplättchen, indem auch die Thromboxan-A₂-Produktion reduziert wird, was sowohl die Metastasenbildung als auch das Tumorwachstum hemmt. Darüber hinaus wurde die Hemmung der Angiogenese beschrieben, die sowohl COX-abhängige als auch COX-unabhängige Mechanismen umfasst.

Neben diesem zentralen Mechanismus, bei dem die Cyclooxygenasen-Hemmung im Vordergrund steht, verfügt Acetylsalicylsäure über weitere Wirkungswege. In

dieser Arbeit wurden weiters die Förderung der Apoptose, die Hemmung der Angiogenese, die NF- κ B-Inhibition, der AMPK/mTOR-Signalweg sowie die Beeinflussung der Mitochondrien erläutert, analysiert und beschrieben.

Im Rahmen meiner Suche fiel mir auf, dass die Krebsart, die am häufigsten mit der protektiven Wirkung von Aspirin in Verbindung gebracht wurde, das Kolonkarzinom ist. Diese maligne Krankheit ist die dritthäufigste Tumorentität in Österreich und somit von großer Relevanz in unserem Gesundheitssystem. Es gibt zahlreiche Studien, die diese oder eine ähnliche Fragestellung verfolgten und die ebenfalls Objekt meiner Recherche waren. Auch hier zeigten sich äußerst positive Ergebnisse.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass viele prospektive Studien eine positive Wirkung von Aspirin bestätigen können, wobei sowohl Mortalität als auch die Inzidenz von Krebs positiv beeinflusst wurden. Besonders spannend ist dabei die verzögerte chemoprotektive Wirkung, die in einigen Studien sogar über 20 Jahre anhielt. Manche Studien zeigten, dass bei Frauen diese krebsprotektive Wirkung tendenziell später eintritt. Dies wirft neue Fragen zur Einnahmearart und -dauer auf. Darüber hinaus unterstreichen diese Ergebnisse die Notwendigkeit weiterer klinischer Studien zu diesem Thema, insbesondere mit Blick auf geschlechtsspezifische Unterschiede in der Wirkung von Aspirin.

Auch in diesem Bereich wird derzeit intensiv geforscht. Die erwähnte norwegische Kohortenstudie betont das Potenzial von Aspirin als Mittel zur Krebsprävention und eröffnet die Diskussion über seinen Einsatz in der Primärprävention bei der allgemeinen Bevölkerung. Dies gab mit Sicherheit einen großen Anreiz für weitere randomisiert kontrollierte Studien zu diesem Thema und weist zugleich auf eine potenzielle Strategie zur Primärprävention von Darmkarzinomen hin.

Einen besonders interessanten Fall stellt das Lynch-Syndrom dar. Dabei handelt es sich um eine genetisch bedingte Krankheit, bei der die Betroffenen einem erhöhten Risiko für zahlreiche maligne Krankheiten ausgesetzt sind, zu denen auch das Kolonkarzinom zählt. Hier hat die Medizin einen spannenden Ansatz gefunden, in der es die allgemeine Empfehlung für die präventive Aspirineinnahme in die offiziellen Leitlinien geschafft hat. Die britische Leitlinie beispielsweise empfiehlt es, eine

niedrige und tägliche ASS-Dosis über mehrere Jahre sowohl als Teil der Therapie als auch Prävention in Erwägung zu ziehen. Diese Herangehensweise wird in den nächsten Jahren potenziell viele Erkenntnisse ermöglichen und uns neue Einblicke in diese Therapieform geben, sowie möglicherweise viele neue Forschungsfragen und Hypothesen in den Raum werfen.

Gleichzeitig ist es sehr wichtig zu erwähnen, dass die Studienlage bei vielen anderen untersuchten Arten von Krebs entweder nicht eindeutig positiv war oder gar keinen Effekt zeigte. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass die Aspirintherapie die Inzidenz von Prostatakarzinomen nicht beeinflusst, jedoch nachweislich die Sterberate dieser Erkrankung senken kann.

Wie in nahezu allen medizinischen Bereichen ist auch bei Aspirin die Abwägung von Nutzen und Risiko von großer Bedeutung. Ein Abschnitt dieser Arbeit widmete sich daher der Analyse der häufigsten und relevantesten unerwünschten Wirkungen und stellte diese detailliert dar. Eine häufig beschriebene Nebenwirkung bei fast allen NSARs ist die gastrointestinale Blutung. Diese wird durch die COX-hemmende Wirkung verursacht. Die Mehrheit der Studien weist darauf hin, dass das GI-Blutungsrisiko unter einer Dauertherapie mit ASS im Vergleich zur Placebogruppe deutlich erhöht ist. Gleichzeitig zeigen die Untersuchungen, dass bei einer sekundärpräventiven Anwendung von Aspirin der Nutzen das Risiko überwiegt. Jedoch lässt sich feststellen, dass der Schweregrad sämtlicher unerwünschter Wirkungen sowohl dosis- als auch therapiedauerabhängig ist, wobei niedrigere Dosen mit weniger Komplikationen einhergehen. Auch diese Fragestellung erfordert dringend weitere klinische Studien, um den Einsatz von Aspirin in der Primärprävention weiter zu untersuchen und die Ergebnisse fundiert zu diskutieren. Dies stellt eines der Hauptargumente gegen die Anwendung von Aspirin in der allgemeinen Bevölkerung, im Rahmen des krebsvorbeugenden Ansatzes dar.

Meine Suche führte zu einer sehr interessanten Erkenntnis. In mehreren aktuellen Studien wird eine synergistische Wirkung von Aspirin mit anderen Wirkstoffen, darunter auch mit den klassischen Krebstherapien, untersucht. Die Forscher:innen erzielten dabei überwiegend positive Ergebnisse, was neue Perspektiven und zusätzliche Möglichkeiten in der Behandlung maligner Erkrankungen eröffnet. Dies könnte

eine neue Ära in der Karzinomtherapie einleiten. Auch hier dürfen die weiteren Entwicklungen mit Spannung erwartet werden.

Meine Arbeit dient dazu, ein besseres Verständnis für dieses weltweit bekannte Medikament und seine molekularen Wirkmechanismen - mit besonderem Fokus auf die chemopräventive Wirkung - zu schaffen. Dabei wurden auch aktuelle Studien zur klinischen Evidenz zusammengefasst, wodurch sich zeigte, dass Aspirin ein vielversprechender Wirkstoff auch für diesen Anwendungsbereich ist. Zudem soll diese Arbeit als Impuls dienen, offene Forschungsfragen zu identifizieren, zu benennen und gezielt zu beantworten.

Literaturverzeichnis

1. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services [Internet]. [zitiert 21. August 2025]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>
2. gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/39-all-cancers-factsheet.pdf [Internet]. [zitiert 21. August 2025]. Verfügbar unter: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/39-all-cancers-factsheet.pdf>
3. Thun MJ, DeLancey JO, Center MM, Jemal A, Ward EM. The global burden of cancer: priorities for prevention. *Carcinogenesis*. Januar 2010;31(1):100–10.
4. Wu S, Zhu W, Thompson P, Hannun YA. Evaluating intrinsic and non-intrinsic cancer risk factors. *Nat Commun*. 28. August 2018;9(1):3490.
5. Montinari MR, Minelli S, De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots - A concise summary. *Vascul Pharmacol*. Februar 2019;113:1–8.
6. Sneader W. The discovery of aspirin: a reappraisal. *BMJ*. 23. Dezember 2000;321(7276):1591–4.
7. Elwood PC, Cochrane AL, Burr ML, Sweetnam PM, Williams G, Welsby E, u. a. A Randomized Controlled Trial of Acetyl Salicylic Acid in the Secondary Prevention of Mortality from Myocardial Infarction. 9. März 1974 [zitiert 23. August 2025]; Verfügbar unter: <https://www.bmj.com/content/1/5905/436>
8. ChemicalBook [Internet]. [zitiert 25. August 2025]. Acetylsalicylic acid | 50-78-2. Verfügbar unter: https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB5114818.htm
9. PubChem. Aspirin [Internet]. [zitiert 24. August 2025]. Verfügbar unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2244>

10. Arif H, Aggarwal S. Salicylic Acid (Aspirin). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [zitiert 25. August 2025]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519032/>
11. Visagie JL, Aruwajoye GS, van der Sluis R. Pharmacokinetics of aspirin: evaluating shortcomings in the literature. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2. August 2024;20(8):727–40.
12. Gasic GJ, Gasic TB, Stewart CC. Antimetastatic effects associated with platelet reduction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. September 1968;61(1):46–52.
13. Kune GA, Kune S, Watson LF. Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations and medications: case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. 1988. *Int J Epidemiol*. Oktober 2007;36(5):951–7.
14. Rothwell PM, Fowkes FGR, Belch JFF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 1. Januar 2011;377(9759):31–41.
15. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FGR, Zanchetti A, Roncaglioni MC, Tognoni G, u. a. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet Lond Engl*. 28. April 2012;379(9826):1602–12.
16. Needs CJ, Brooks PM. Clinical Pharmacokinetics of the Salicylates. *Clin Pharmacokinet*. 1. Februar 1985;10(2):164–77.
17. Dovizio M, Tacconelli S, Sostres C, Ricciotti E, Patrignani P. Mechanistic and pharmacological issues of aspirin as an anticancer agent. *Pharm Basel Switz*. 5. Dezember 2012;5(12):1346–71.
18. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res*. 15. Juni 2003;110(5):255–8.

19. Goh MJ, Sinn DH. Statin and aspirin for chemoprevention of hepatocellular carcinoma: Time to use or wait further? *Clin Mol Hepatol*. Juli 2022;28(3):380–95.
20. Sankaranarayanan R, Kumar DR, Altinoz MA, Bhat GJ. Mechanisms of Colorectal Cancer Prevention by Aspirin-A Literature Review and Perspective on the Role of COX-Dependent and -Independent Pathways. *Int J Mol Sci*. 27. November 2020;21(23):9018.
21. Lichtenberger L, Vijayan KV. Are Platelets the Primary Target of Aspirin's Remarkable Anticancer Activity? *Cancer Res*. 1. August 2019;79:3820–3.
22. Dovizio M, Alberti S, Guillem-Llobat P, Patrignani P. Role of platelets in inflammation and cancer: novel therapeutic strategies. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. Januar 2014;114(1):118–27.
23. Tacconelli S, Contursi A, Falcone L, Mucci M, D'Agostino I, Fullone R, u. a. Characterization of cyclooxygenase-2 acetylation and prostanoid inhibition by aspirin in cellular systems. *Biochem Pharmacol*. August 2020;178:114094.
24. Sun M, Yu J, Wan J, Dou X, Chen X, Ye F. Role of aspirin in cancer prevention. *Cancer Treat Res Commun*. 2025;43:100884.
25. Scheiman JM. NSAIDS, GASTROINTESTINAL INJURY, AND CYTOPROTECTION. *Gastroenterol Clin*. 1. Juni 1996;25(2):279–98.
26. Sharma NP, Dong L, Yuan C, Noon KR, Smith WL. Asymmetric Acetylation of the Cyclooxygenase-2 Homodimer by Aspirin and Its Effects on the Oxygenation of Arachidonic, Eicosapentaenoic, and Docosahexaenoic Acids. *Mol Pharmacol*. Juni 2010;77(6):979–86.
27. Giménez-Bastida JA, Boeglin WE, Boutaud O, Malkowski MG, Schneider C. Residual cyclooxygenase activity of aspirin-acetylated COX-2 forms 15R-prostaglandins that inhibit platelet aggregation. *FASEB J*. Januar 2019;33(1):1033–41.

28. Herrington FD, Carmody RJ, Goodyear CS. Modulation of NF- κ B Signaling as a Therapeutic Target in Autoimmunity. *J Biomol Screen*. 1. März 2016;21(3):223–42.
29. Yin MJ, Yamamoto Y, Gaynor RB. The anti-inflammatory agents aspirin and salicylate inhibit the activity of I(kappa)B kinase-beta. *Nature*. 5. November 1998;396(6706):77–80.
30. Stark LA, Reid K, Sansom OJ, Din FV, Guichard S, Mayer I, u. a. Aspirin activates the NF-kappaB signalling pathway and induces apoptosis in intestinal neoplasia in two in vivo models of human colorectal cancer. *Carcinogenesis*. Mai 2007;28(5):968–76.
31. Din FVN, Dunlop MG, Stark LA. Evidence for colorectal cancer cell specificity of aspirin effects on NF kappa B signalling and apoptosis. *Br J Cancer*. 19. Juli 2004;91(2):381–8.
32. Maity G, Chakraborty J, Ghosh A, Haque I, Banerjee S, Banerjee SK. Aspirin suppresses tumor cell-induced angiogenesis and their incongruity. *J Cell Commun Signal*. Dezember 2019;13(4):491–502.
33. Li WW, Li VW, Hutnik M, Chiou AS. Tumor Angiogenesis as a Target for Dietary Cancer Prevention. *J Oncol*. 2012;2012(1):879623.
34. Rauzi F, Kirkby NS, Edin ML, Whiteford J, Zeldin DC, Mitchell JA, u. a. Aspirin inhibits the production of proangiogenic 15(S)-HETE by platelet cyclooxygenase-1. *FASEB J*. Dezember 2016;30(12):4256–66.
35. Zhang X, Wang Z, Wang Z, Zhang Y, Jia Q, Wu L, u. a. Impact of acetylsalicylic acid on tumor angiogenesis and lymphangiogenesis through inhibition of VEGF signaling in a murine sarcoma model. *Oncol Rep*. Mai 2013;29(5):1907–13.
36. Zhao Q, Wang Z, Wang Z, Wu L, Zhang W. Aspirin may inhibit angiogenesis and induce autophagy by inhibiting mTOR signaling pathway in murine hepatocarcinoma and sarcoma models. *Oncol Lett*. 1. Oktober 2016;12(4):2804–10.

37. Liu YX, Feng JY, Sun MM, Liu BW, Yang G, Bu YN, u. a. Aspirin inhibits the proliferation of hepatoma cells through controlling GLUT1-mediated glucose metabolism. *Acta Pharmacol Sin.* Januar 2019;40(1):122–32.
38. Hardie DG. AMP-activated protein kinase—an energy sensor that regulates all aspects of cell function. *Genes Dev.* 15. September 2011;25(18):1895–908.
39. Din FVN, Valanciute A, Houde VP, Zibrova D, Green KA, Sakamoto K, u. a. Aspirin inhibits mTOR signaling, activates AMP-activated protein kinase, and induces autophagy in colorectal cancer cells. *Gastroenterology.* Juni 2012;142(7):1504-1515.e3.
40. Steinberg GR, Dandapani M, Hardie DG. AMPK: mediating the metabolic effects of salicylate-based drugs? *Trends Endocrinol Metab.* 1. Oktober 2013;24(10):481–7.
41. Zimmermann KC, Waterhouse NJ, Goldstein JC, Schuler M, Green DR. Aspirin Induces Apoptosis through Release of Cytochrome c from Mitochondria. *Neoplasia N Y N.* November 2000;2(6):505–13.
42. Núñez L, Valero RA, Senovilla L, Sanz-Blasco S, García-Sancho J, Villalobos C. Cell proliferation depends on mitochondrial Ca²⁺ uptake: inhibition by salicylate. *J Physiol.* 15. Februar 2006;571(Pt 1):57–73.
43. Fujikawa I, Ando T, Suzuki-Karasaki M, Suzuki-Karasaki M, Ochiai T, Suzuki-Karasaki Y. Aspirin Induces Mitochondrial Ca²⁺ Remodeling in Tumor Cells via ROS–Depolarization–Voltage-Gated Ca²⁺ Entry. *Int J Mol Sci.* 5. Juli 2020;21(13):4771.
44. Aspirin Use and Reduced Risk of Fatal Colon Cancer | *New England Journal of Medicine* [Internet]. [zitiert 29. Juli 2025]. Verfügbar unter: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199112053252301?url_ver=Z39.88-2003
45. Flossmann E, Rothwell PM, British Doctors Aspirin Trial and the UK-TIA Aspirin Trial. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent

- evidence from randomised and observational studies. *Lancet Lond Engl.* 12. Mai 2007;369(9573):1603–13.
46. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, u. a. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 20. November 2010;376(9754):1741–50.
47. Nafisi S, Støer NC, Veierød MB, Randel KR, Hoff G, Löfling L, u. a. Low-Dose Aspirin and Prevention of Colorectal Cancer: Evidence From a Nationwide Registry-Based Cohort in Norway. *Am J Gastroenterol.* 1. Juli 2024;119(7):1402–11.
48. Serrano D, Patrignani P, Stigliano V, Turchetti D, Sciallero S, Roviello F, u. a. Aspirin Colorectal Cancer Prevention in Lynch Syndrome: Recommendations in the Era of Precision Medicine. *Genes.* 3. März 2022;13(3):460.
49. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S, u. a. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet.* 17. Dezember 2011;378(9809):2081–7.
50. Burn J, Sheth H, Elliott F, Reed L, Macrae F, Mecklin JP, u. a. Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet.* Juni 2020;395(10240):1855–63.
51. Pox C, Aretz S, Bischoff S, Graeven U, Hass M, Heußner P, u. a. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom Version 1.0 - Juni 2013 AWMF-Registernummer: 021/007OL. *Z Für Gastroenterol.* 16. August 2013;51(08):753–854.
52. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, Lockery JE, Wolfe R, Reid CM, u. a. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *N Engl J Med.* 18. Oktober 2018;379(16):1519–28.

53. Corley DA, Kerlikowske K, Verma R, Buffler P. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 1. Januar 2003;124(1):47–56.
54. Piazuolo E, Esquivias P, De Martino A, Cebrián C, Conde B, Santander S, u. a. Acetylsalicylic Acid Exhibits Antitumor Effects in Esophageal Adenocarcinoma Cells In Vitro and In Vivo. *Dig Dis Sci*. Oktober 2016;61(10):2896–907.
55. Downer MK, Allard CB, Preston MA, Gaziano JM, Stampfer MJ, Mucci LA, u. a. Regular Aspirin Use and the Risk of Lethal Prostate Cancer in the Physicians' Health Study. *Eur Urol*. 1. November 2017;72(5):821–7.
56. Hurwitz LM, Joshu CE, Barber JR, Prizment AE, Vitolins MZ, Jones MR, u. a. Aspirin and Non-Aspirin NSAID Use and Prostate Cancer Incidence, Mortality, and Case-Fatality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. März 2019;28(3):563–9.
57. Suzuki S, Negoro H, Kubota M, Sumiyoshi T, Saito R, Okuno T, u. a. Impact of aspirin on biochemical recurrence of prostate cancer after robot assisted radical prostatectomy in a multicenter retrospective cohort study. *Sci Rep*. 15. Januar 2025;15:2025.
58. Xu J, Yin Z, Gao W, Liu L, Wang R, Huang P, u. a. Meta-Analysis on the Association Between Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use and Lung Cancer Risk. *Clin Lung Cancer*. 1. Januar 2012;13(1):44–51.
59. Win TT, Aye SN, Lau Chui Fern J, Ong Fei C. Aspirin and Reducing Risk of Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of the Observational Studies. *J Gastrointest Liver Dis JGLD*. 3. Juni 2020;29(2):191–8.
60. Kwon S, Ma W, Drew DA, Klempner SJ, Leonardo BM, Flynn JJ, u. a. Association Between Aspirin Use and Gastric Adenocarcinoma: A Prospective Cohort Study. *Cancer Prev Res Phila Pa*. 1. April 2022;15(4):265–72.

61. Yan LJ, Yao SY, Li HC, Meng GX, Liu KX, Ding ZN, u. a. Efficacy and Safety of Aspirin for Prevention of Hepatocellular Carcinoma: An Updated Meta-analysis. *J Clin Transl Hepatol*. 28. Oktober 2022;10(5):835–46.
62. Abdelmalak J, Tan N, Con D, Eslick G, Majeed A, Kemp W, u. a. The Effect of Aspirin Use on Incident Hepatocellular Carcinoma—An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 6. Juli 2023;15(13):3518.
63. Wang Y, Wang M, Liu C, Hao M, Wang W, Li Y, u. a. Hepatoprotective effects of aspirin on diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma in rats by reducing inflammation levels and PD-L1 expression. *Sci Rep*. 4. Dezember 2023;13.
64. Hurwitz LM, Townsend MK, Jordan SJ, Patel AV, Teras LR, Lacey JV, u. a. Modification of the Association Between Frequent Aspirin Use and Ovarian Cancer Risk: A Meta-Analysis Using Individual-Level Data From Two Ovarian Cancer Consortia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. Dezember 2022;40(36):4207–17.
65. Zheng G, Faber MT, Wang J, Baandrup L, Hertzum-Larsen R, Sundström K, u. a. Low-dose aspirin use and risk of ovarian cancer: a combined analysis from two nationwide studies in Denmark and Sweden. *Br J Cancer*. Mai 2024;130(8):1279–85.
66. Wang L, Zhang R, Yu L, Xiao J, Zhou X, Li X, u. a. Aspirin Use and Common Cancer Risk: A Meta-Analysis of Cohort Studies and Randomized Controlled Trials. *Front Oncol [Internet]*. 18. Juni 2021 [zitiert 7. August 2025];11. Verfügbar unter: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2021.690219/full>
67. Chen WY, Ballman KV, Partridge AH, Hahn OM, Briccetti FM, Irvin WJ, u. a. Aspirin vs Placebo as Adjuvant Therapy for Breast Cancer: The Alliance A011502 Randomized Trial. *JAMA*. 28. Mai 2024;331(20):1714–21.

68. Iwamoto J, Saito Y, Honda A, Matsuzaki Y. Clinical features of gastroduodenal injury associated with long-term low-dose aspirin therapy. *World J Gastroenterol WJG*. 21. März 2013;19(11):1673–82.
69. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 15. Januar 2002;136(2):161–72.
70. Whitlock EP, Burda BU, Williams SB, Guirguis-Blake JM, Evans CV. Bleeding Risks With Aspirin Use for Primary Prevention in Adults: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 21. Juni 2016;164(12):826–35.
71. Elwood PC, Morgan G, Galante J, Chia JWK, Dolwani S, Graziano JM, u. a. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials to Ascertain Fatal Gastrointestinal Bleeding Events Attributable to Preventive Low-Dose Aspirin: No Evidence of Increased Risk. *PLOS ONE*. 15. November 2016;11(11):e0166166.
72. Mahady SE, Margolis KL, Chan A, Polekhina G, Woods RL, Wolfe R, u. a. Major GI bleeding in older persons using aspirin: incidence and risk factors in the ASPREE randomised controlled trial. *Gut*. April 2021;70(4):717–24.
73. Huang ES, Strate LL, Ho WW, Lee SS, Chan AT. Long Term Use of Aspirin and the Risk of Gastrointestinal Bleeding. *Am J Med*. Mai 2011;124(5):426–33.
74. Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Erqou S, Sattar N, u. a. Effect of Aspirin on Vascular and Nonvascular Outcomes: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med*. 13. Februar 2012;172(3):209–16.
75. Huang WY, Saver JL, Wu YL, Lin CJ, Lee M, Ovbiagele B. Frequency of Intracranial Hemorrhage With Low-Dose Aspirin in Individuals Without Symptomatic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 1. August 2019;76(8):906–14.

76. Thorat MA, Cuzick J. Prophylactic use of aspirin: systematic review of harms and approaches to mitigation in the general population. *Eur J Epidemiol.* 1. Januar 2015;30(1):5–18.
77. Lu JL, Shrestha P, Streja E, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of long-term aspirin use with kidney disease progression. *Front Med.* 4. Dezember 2023;10:1283385.
78. Aspirin. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [zitiert 10. August 2025]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548900/>
79. Orgeron GM, Havistin R, Hahn LS, Wang J, Crichlow C, Mugmon M, u. a. Prevalence and management of aspirin hypersensitivity in a cardiology practice. *Allergy Asthma Proc.* 1. März 2020;41(2):120–5.
80. Sung JJ, Ho JM, Lam AS, Yau ST, Tsoi KK. Use of metformin and aspirin is associated with delayed cancer incidence. *Cancer Epidemiol.* 1. Dezember 2020;69:101808.
81. Yan X, Yu H, Liang J, Hu Z, Li X, Liu H, u. a. Synergistic antitumor efficacy of aspirin plus lenvatinib in hepatocellular carcinoma via regulating of diverse signaling pathways. *Cell Death Discov.* 16. November 2023;9:416.