

## Acetylsalicylsäure (ASA)

<b>1.</b>	<b>Allgemeines</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Geschichte</b>	<b>1</b>
<b>1.1.1</b>	<b>Von der Weidenrinde zur Salicylsäure</b>	<b>1</b>
1.1.1.1	Entzündungshemmende und schmerzlindernde Wirkung von Weidenrinde und -blättern	1
1.1.1.2	Salicylate als medizinisch wirksames Prinzip der Weidenrinde	1
1.1.1.3	Synthese von Salicylsäure	2
	Zusammenfassung	3
	Literatur	4
<b>1.1.2</b>	<b>Synthese von ASA und erste medizinische Anwendungen</b>	<b>5</b>
1.1.2.1	Synthese	5
1.1.2.2	Die Einführung in die Klinik	10
	Zusammenfassung	11
	Literatur	11
<b>1.1.3</b>	<b>Wirkungsmechanismen</b>	<b>13</b>
1.1.3.1	Energiestoffwechsel der Zelle	13
1.1.3.2	Prostaglandinsystem	13
1.1.3.3	Gentranskription	16
	Zusammenfassung	16
	Literatur	17
<b>1.1.4</b>	<b>Klinische Anwendung</b>	<b>19</b>
1.1.4.1	Antiinflammatorisch/analgetische Wirkungen	19
1.1.4.2	Antiplättchen/antithrombotische Wirkungen	20
	Zusammenfassung	23
	Literatur	23
<b>1.1.5</b>	<b>Aktuelle Forschungsgebiete</b>	<b>25</b>
1.1.5.1	Klinische Indikationen	25
1.1.5.2	Grundlagenforschung	25
	Zusammenfassung	26
	Literatur	27
<b>1.2</b>	<b>Chemie</b>	<b>32</b>
<b>1.2.1</b>	<b>Struktur und chemische Eigenschaften von Salicylaten</b>	<b>32</b>
1.2.1.1	Salicylate in klinischem Gebrauch	33
1.2.1.2	ASA Formulierungen	35
	Zusammenfassung	36
	Literatur	36
<b>1.2.2</b>	<b>Bestimmung von Salicylaten</b>	<b>38</b>
1.2.2.1	Gas-Liquid Chromatographie	39
1.2.2.2	Hochleistungsflüssigkeits-Chromatographie	39
1.2.2.3	Spektrophotometrie	39
	Zusammenfassung	40
	Literatur	40

<b>2.</b>	<b>Pharmakologie</b>	<b>43</b>
<b>2.1</b>	<b>Pharmakokinetik</b>	<b>43</b>
<b>2.1.1</b>	<b>Absorption und Verteilung</b>	<b>44</b>
2.1.1.1	Absorption	44
2.1.1.2	Darreichungsformen	47
2.1.1.3	Verteilung	48
2.1.1.4	Modifizierende Faktoren	50
	Zusammenfassung	51
	Literatur	52
<b>2.1.2</b>	<b>Biotransformation und Ausscheidung</b>	<b>54</b>
2.1.2.1	Biotransformation von ASA	54
2.1.2.2	Biotransformationen von Salicylsäure	56
2.1.2.3	Modifikationen der Biotransformation und Ausscheidung von Salicylaten	59
	Zusammenfassung	60
	Literatur	60
<b>2.2</b>	<b>Zelluläre Wirkungsmechanismen</b>	<b>62</b>
<b>2.2.1</b>	<b>Hemmung von Cyclooxygenasen (COX)</b>	<b>64</b>
2.2.1.1	Isoformen, Substrate und Regulation	64
2.2.1.2	Hemmung der Cyclooxygenasen	67
2.2.1.3	Modulation der COX-(2)-Genexpression	70
2.2.1.4	Weitere Wirkungen von Salicylaten auf Lipidmediatoren	71
	Zusammenfassung	71
	Literatur	72
<b>2.2.2</b>	<b>Cyclooxygenase-unabhängige Wirkungen</b>	<b>75</b>
2.2.2.1	Kinasen	77
2.2.2.2	Transkriptionsfaktoren	81
2.2.2.3	Weitere prostaglandinunabhängige Mediatorsysteme	85
	Zusammenfassung	85
	Literatur	86
<b>2.2.3</b>	<b>Energiestoffwechsel</b>	<b>89</b>
2.2.3.1	$\beta$ -Oxidation von Fettsäuren	90
2.2.3.2	Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung	92
2.2.3.3	Metabolische Wirkungen von Salicylaten und Reye Syndrom	95
	Zusammenfassung	96
	Literatur	97
<b>2.3</b>	<b>Wirkungen auf Gewebe und Organe</b>	<b>99</b>
<b>2.3.1</b>	<b>Hämostase und Thrombose</b>	<b>99</b>
2.3.1.1	Thrombozyten	101
2.3.1.2	Endothelzellen	107
2.3.1.3	Plasmatische Koagulation	111
2.3.1.4	Fibrinolyse	111
	Zusammenfassung	112
	Literatur	113

<b>2.3.2</b>	<b>Entzündung, Schmerz und Fieber</b>	<b>118</b>
2.3.2.1	Entzündung	119
2.3.2.2	Schmerz	123
2.3.2.3	Fieber	127
	Zusammenfassung	129
	Literatur	130
<b>2.3.3</b>	<b>ASA und maligne Erkrankungen</b>	<b>133</b>
2.3.3.1	COX-abhängige Anti-Tumorwirkungen	134
2.3.3.2	Nicht-COX-abhängige Anti-Tumoraktivitäten	137
2.3.3.3	Unspezifische Wirkungen	137
	Zusammenfassung	138
	Literatur	139
<b>3.</b>	<b>Toxizität und Arzneimittel-Sicherheit</b>	<b>143</b>
<b>3.1</b>	<b>Systemische unerwünschte Wirkungen</b>	<b>143</b>
<b>3.1.1</b>	<b>Akute und chronische Toxizität</b>	<b>144</b>
3.1.1.1	Auftreten und Symptome	144
3.1.1.2	Behandlung	149
3.1.1.3	Abhängigkeitspotential	150
	Zusammenfassung	152
	Literatur	153
<b>3.1.2</b>	<b>Blutungen und Blutungszeit</b>	<b>155</b>
3.1.2.1	Blutungszeit und ASA	155
3.1.2.2	ASA-assoziiertes Blutungsrisiko bei kardiovaskulären Erkrankungen und akuten chirurgischen Interventionen	157
3.1.2.3	Prävention und Therapie ASA-induzierter Blutungen	158
	Zusammenfassung	160
	Literatur	160
<b>3.1.3</b>	<b>Sicherheits-Pharmakologie in besonderen Lebenssituationen</b>	<b>163</b>
3.1.3.1	Schwangerschaft und fetale Entwicklung	163
3.1.3.2	ASA Anwendungen beim älteren Menschen	166
	Zusammenfassung	168
	Literatur	169
<b>3.2</b>	<b>Organtoxizität</b>	<b>171</b>
<b>3.2.1</b>	<b>Magen-Darm-Trakt</b>	<b>171</b>
3.2.1.1	Pathophysiologie der Magen-Darm Schädigung	172
3.2.1.2	Wirkungsmechanismen von ASA	175
3.2.1.3	Klinische Studien	179
3.2.1.4	ASA und andere Substanzen	183
	Zusammenfassung	184
	Literatur	185
<b>3.2.2</b>	<b>Niere</b>	<b>190</b>
3.2.2.1	Pathophysiologie von Nierenfunktionsstörungen	190
3.2.2.2	Wirkungsmechanismen von ASA	191
3.2.2.3	Klinische Studien - gesunde Probanden	192

3.2.2.4	Klinische Studien - Patienten mit Nierenfunktionsstörungen	194
	Zusammenfassung	196
	Literatur	197
<b>3.2.3</b>	<b>Leber</b>	<b>199</b>
3.2.3.1	Pathophysiologie von Leberfunktionsstörungen	199
3.2.3.2	Wirkungsmechanismen von ASA	199
3.2.3.3	Klinische Studien	200
	Zusammenfassung	201
	Literatur	202
<b>3.2.4</b>	<b>Audiovestibuläres System</b>	<b>203</b>
3.2.4.1	Pathophysiologie der Hör- und Gleichgewichtsstörungen	203
3.2.4.2	Wirkungsmechanismus von ASA	203
3.2.4.3	Klinische Studien	205
	Zusammenfassung	206
	Literatur	207
<b>3.3</b>	<b>Nicht-dosisabhängige (pseudo)allergische Wirkungen</b>	<b>209</b>
<b>3.3.1</b>	<b>ASA (Aspirin)-Hypersensitivität (Widal Syndrom)</b>	<b>209</b>
3.3.1.1	Geschichte, Epidemiologie und Klinik	209
3.3.1.2	Wirkungsmechanismus von ASA	211
3.3.1.3	Klinische Studien	214
	Zusammenfassung	215
	Literatur	216
<b>3.3.2</b>	<b>Urtikaria/Angioödem, Stevens Johnson und Lyell Syndrom</b>	<b>218</b>
3.3.2.1	Urtikaria/Angioödem	218
3.3.2.2	Stevens-Johnson Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell Syndrom)	219
	Zusammenfassung	220
	Literatur	220
<b>3.3.3</b>	<b>Reye Syndrom</b>	<b>221</b>
3.3.3.1	Klinische, laborchemische und morphologische Befunde	222
3.3.3.2	Ätiologie und Pathogenese	223
3.3.3.3	Klinische Studien	225
3.3.3.4	Aktueller Stand	231
	Zusammenfassung	233
	Literatur	234
<b>4.</b>	<b>Klinische Anwendungen</b>	<b>239</b>
<b>4.1</b>	<b>Thromboembolische Erkrankungen</b>	<b>244</b>
<b>4.1.1</b>	<b>Koronare Gefäßerkrankungen</b>	<b>244</b>
4.1.1.1	Thromboserisiko und Wirkungsmechanismus von ASA	245
4.1.1.2	Primär- und Sekundärprävention	249
4.1.1.3	Klinische Studien: Gefäßgesunde Personen ohne Risikofaktoren	252
4.1.1.4	Klinische Studien: Personen mit vaskulären Risikofaktoren	255

4.1.1.5	Klinische Studien: Stabile Angina pectoris	257
4.1.1.6	Klinische Studien: Sekundärprävention	259
4.1.1.7	Klinische Studien: Perkutane Koronarintervention (PCI)	263
4.1.1.8	Klinische Studien: Koronararterielle Bypass Chirurgie (CABG)	264
4.1.1.9	ASA und andere Substanzen	266
4.1.1.10	Aktueller Stand	271
	Zusammenfassung	273
	Literatur	274
<b>4.1.2</b>	<b>Cerebrovaskuläre Erkrankungen</b>	<b>280</b>
4.1.2.1	Thromboserisiko und Wirkungsmechanismus von ASA	281
4.1.2.2	Klinische Studien: Primärprävention	284
4.1.2.3	Klinische Studien: Sekundärprävention	286
4.1.2.4	ASA und andere Substanzen	288
4.1.2.5	Aktueller Stand	292
	Zusammenfassung	294
	Literatur	295
<b>4.1.3</b>	<b>Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAD)</b>	<b>299</b>
4.1.3.1	Thromboserisiko und Wirkungsmechanismus von ASA	299
4.1.3.2	Klinische Studien: Primärprävention	301
4.1.3.3	Klinische Studien: Sekundärprävention	302
4.1.3.4	Klinische Studien: Ballonangioplastie und Bypasschirurgie	304
4.1.3.5	ASA und andere Substanzen	305
4.1.3.6	Aktueller Stand	
	Zusammenfassung	306
	Literatur	307
<b>4.1.4</b>	<b>Venöse Thrombose</b>	<b>309</b>
4.1.4.1	Thromboserisiko und Wirkungsmechanismus von ASA	309
4.1.4.2	Klinische Studien	309
4.1.4.3	Aktueller Stand	310
	Zusammenfassung	311
	Literatur	311
<b>4.1.5</b>	<b>Präeklampsie</b>	<b>312</b>
4.1.5.1	Thromboserisiko und Wirkungsmechanismus von ASA	312
4.1.5.2	Klinische Studien: Primärprävention	314
4.1.5.3	Klinische Studien: Erklärungsansätze für die unterschiedlichen Studienergebnisse	316
4.1.5.4	Aktueller Stand	320
	Zusammenfassung	321
	Literatur	322
<b>4.1.6</b>	<b>Aspirin "Resistenz"</b>	<b>324</b>
4.1.6.1	Definition	325
4.1.6.2	Mechanismen	325
4.1.6.3	Nachweis	330
4.1.6.4	Klinische Studien	333
4.1.6.5	Aktueller Stand	334
	Zusammenfassung	335
	Literatur	336

<b>4.2</b>	<b>Schmerz, Fieber und entzündliche Erkrankungen</b>	<b>340</b>
<b>4.2.1</b>	<b>ASA als antipyretisches Analgetikum</b>	<b>340</b>
4.2.1.1	Fieber, Schmerz und antipyretisch/analgetische Wirkungen	340
4.2.1.2	Klinische Studien	344
4.2.1.3	ASA und andere Substanzen	346
4.2.1.4	Aktueller Stand	346
	Zusammenfassung	347
	Literatur	348
<b>4.2.2</b>	<b>Arthritis und Rheumatismus</b>	<b>350</b>
4.2.2.1	Pathophysiologie und Wirkungsmechanismus von ASA	350
4.2.2.2	Klinische Studien	351
4.2.2.3	ASA und andere Substanzen	353
4.2.2.4	Aktueller Stand	353
	Zusammenfassung	354
	Literatur	354
<b>4.2.3</b>	<b>Kawasaki Syndrom</b>	<b>356</b>
4.2.3.1	Pathophysiologie und Wirkungsmechanismus von ASA	356
4.2.3.2	Klinische Studien	356
4.2.3.3	ASA und andere Substanzen	357
4.2.3.4	Aktueller Stand	357
	Zusammenfassung	358
	Literatur	359
<b>4.3</b>	<b>Weitere klinische Indikationen</b>	<b>360</b>
<b>4.3.1</b>	<b>Kolorektale Karzinome</b>	<b>360</b>
4.3.1.1	Wirkungsmechanismus von ASA	362
4.3.1.2	Klinische Studien: Primärprävention	363
4.3.1.3	Klinische Studien: Sekundärprävention	367
4.3.1.4	ASA und andere Substanzen	370
4.3.1.5	Aktueller Stand	370
	Zusammenfassung	372
	Literatur	373
<b>4.3.2</b>	<b>Morbus Alzheimer</b>	<b>376</b>
4.3.2.1	Pathophysiologie und Klinik	376
4.3.2.2	Wirkungsmechanismus von ASA	377
4.3.2.3	Klinische Studien	378
4.3.2.4	ASA und andere Substanzen	381
	Zusammenfassung	382
	Literatur	382
	Abkürzungsverzeichnis	385
	Klinische Studien und ihre Akronyme	387
	Register	391