

Acetylsalicylsäure (ASA)

1.	Allgemeines	1
1.1	Geschichte	1
1.1.1	Von der Weidenrinde zur Salicylsäure	1
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
1.1.2	Synthese von ASA und erste medizinische Anwendungen	5
1.1.2.1	Synthese	5
1.1.2.2	Die Einführung in die Klinik	10
	Zusammenfassung	11
	Literatur	11
1.1.3	Wirkungsmechanismen	13
1.1.3.1	Energiestoffwechsel der Zelle	13
1.1.3.2	Prostaglandinsystem	13
1.1.3.3	Gentranskription	16
	Zusammenfassung	16
	Literatur	17
1.1.4	Klinische Anwendung	19
1.1.4.1	Antiinflammatorisch/analgetische Wirkungen	19
1.1.4.2	Antiplättchen/antithrombotische Wirkungen	20
	Zusammenfassung	23
	Literatur	23
1.1.5	Aktuelle Forschungsgebiete	25
1.1.5.1	Klinische Indikationen	25
1.1.5.2	Grundlagenforschung	25
	Zusammenfassung	26
	Literatur	27
1.2	Chemie	32
1.2.1	Struktur und chemische Eigenschaften von Salicylaten	32
1.2.1.1	Salicylate in klinischem Gebrauch	33
1.2.1.2	ASA Formulierungen	35
	Zusammenfassung	36
	Literatur	36
1.2.2	Bestimmung von Salicylaten	38
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

2. Pharmakologie	43
2.1 Pharmakokinetik	43
2.1.1 Absorption und Verteilung	44
Absorption	44
Darreichungsformen	47
Verteilung	48
Modifizierende Faktoren	50
Zusammenfassung	51
Literatur	52
2.1.2 Biotransformation und Ausscheidung	54
Biotransformation von ASA	54
Biotransformationen von Salicylsäure	56
Modifikationen der Biotransformation und Ausscheidung von Salicylaten	59
Zusammenfassung	60
Literatur	60
2.2 Zelluläre Wirkungsmechanismen	62
2.2.1 Hemmung von Cyclooxygenasen (COX)	64
Isoformen, Substrate und Regulation	64
Hemmung der Cyclooxygenasen	67
Modulation der COX-(2)-Genexpression	70
Weitere Wirkungen von Salicylaten auf Lipidmediatoren	71
Zusammenfassung	71
Literatur	72
2.2.2 Cyclooxygenase-unabhängige Wirkungen	75
Kinasen	77
Transkriptionsfaktoren	81
Weitere prostaglandinunabhängige MediatorSysteme	85
Zusammenfassung	85
Literatur	86
2.2.3 Energiestoffwechsel	89
β-Oxidation von Fettsäuren	90
Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung	92
Metabolische Wirkungen von Salicylaten und Reye Syndrom	95
Zusammenfassung	96
Literatur	97
2.3 Wirkungen auf Gewebe und Organe	99
2.3.1 Hämostase und Thrombose	99
Thrombozyten	101
Endothelzellen	107
Plasmatische Koagulation	111
Fibrinolyse	111
Zusammenfassung	112
Literatur	113

2.3.2	Entzündung, Schmerz und Fieber	118
2.3.2.1	Entzündung	119
2.3.2.2	Schmerz	123
2.3.2.3	Fieber	127
	Zusammenfassung	129
	Literatur	130
2.3.3	ASA und maligne Erkrankungen	133
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
3.	Toxizität und Arzneimittel-Sicherheit	143
3.1	Systemische unerwünschte Wirkungen	143
3.1.1	Akute und chronische Toxizität	144
3.1.1.1	Auftreten und Symptome	144
3.1.1.2	Behandlung	149
3.1.1.3	Abhängigkeitspotential	150
	Zusammenfassung	152
	Literatur	153
3.1.2	Blutungen und Blutungszeit	155
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
3.1.3	Sicherheits-Pharmakologie in besonderen Lebenssituationen	163
3.1.3.1	Schwangerschaft und fetale Entwicklung	163
3.1.3.2	ASA Anwendungen beim älteren Menschen	166
	Zusammenfassung	168
	Literatur	169
3.2	Organtoxizität	171
3.2.1	Magen-Darm-Trakt	171
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
3.2.2	Niere	190
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 Zusammenfassung Literatur	194 196 197
3.2.3	Leber	199
3.2.3.1	Pathophysiologie von Leberfunktionsstörungen	199
3.2.3.2	Wirkungsmechanismen von ASA	199
3.2.3.3	Klinische Studien Zusammenfassung Literatur	200 201 202
3.2.4	Audiovestibuläres System	203
3.2.4.1	Pathophysiologie der Hör- und Gleichgewichtsstörungen	203
3.2.4.2	Wirkungsmechanismus von ASA	203
3.2.4.3	Klinische Studien Zusammenfassung Literatur	205 206 207
3.3	Nicht-dosisabhängige (pseudo)allergische Wirkungen	209
3.3.1	ASA (Aspirin)-Hypersensitivität (Widal Syndrom)	209
3.3.1.1	Geschichte, Epidemiologie und Klinik	209
3.3.1.2	Wirkungsmechanismus von ASA	211
3.3.1.3	Klinische Studien Zusammenfassung Literatur	214 215 216
3.3.2	Urtikaria/Angioödem, Stevens Johnson und Lyell Syndrom	218
3.3.2.1	Urtikaria/Angioödem	218
3.3.2.2	Stevens-Johnson Syndrom und toxische epidermale Nekrose (Lyell Syndrom) Zusammenfassung Literatur	219 220 220
3.3.3	Reye Syndrom	221
3.3.3.1	Klinische, labordiagnostische 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 Zusammenfassung Literatur	231 233 234
4.	Klinische Anwendungen	239
4.1	Thromboembolische Erkrankungen	244
4.1.1	Koronare Gefäßerkrankungen	244
4.1.1.1	Thrombosero-Risiko 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: Koronarerterielle Bypass Chirurgie (CABG)	264
4.1.1.9	ASA und andere Substanzen	266
4.1.1.10	Aktueller Stand	271
	Zusammenfassung	273
	Literatur	274
4.1.2	Cerebrovaskuläre Erkrankungen	280
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
4.1.3	Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAD)	299
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	306
	Zusammenfassung	307
	Literatur	307
4.1.4	Venöse Thrombose	309
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
4.1.5	Präeklampsie	312
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
4.1.6	Aspirin "Resistenz"	324
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

4.2 Schmerz, Fieber und entzündliche Erkrankungen	340
 4.2.1 ASA als antipyretisches Analgetikum	340
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
 4.2.2 Arthritis und Rheumatismus	350
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
 4.2.3 Kawasaki Syndrom	356
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
4.3 Weitere klinische Indikationen	360
 4.3.1 Kolorektale Karzinome	360
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
 4.3.2 Morbus Alzheimer	376
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