

Acetylsalicylsäure (ASA)

1.	Allgemeines	1
1.1	Geschichte	1
1.1.1	Von der Weidenrinde zu Salicylsäure	7
1.1.1.1	Entzündungs- und schmerzhemmende Wirkung von Weidenrinde und – blättern	7
1.1.1.2	Salicylate als Wirkstoff der Weiden-rinde und anderer pflanzlicher Quellen	7
1.1.1.3	Chemische Synthese von Salicylsäure	8
	Zusammenfassung	10
	Literatur	10
1.1.2	Acetylsalicylsäure (ASA) - Synthese und erste medizinische Anwendungen	11
1.1.2.1	Synthese von acetylierter Salicylsäure	11
1.1.2.2	Die Einführung von Acetylsalicylsäure in die Klinik	17
	Zusammenfassung	19
	Literatur	19
1.1.3	Suche nach pharmakologischen Wirkungsmechanismen	21
1.1.3.1	Salicylate und der Energiestoffwechsel der Zelle	21
1.1.3.2	ASA und Prostaglandine	22
1.1.3.3	ASA und Gentranskription	26
	Zusammenfassung	26
	Literatur	27
1.1.4	Klinische Anwendungen – historischer Rückblick	28
1.1.4.1	Antiinflammatorische/analgetische Wirkungen	28
1.1.4.2	Antiplättchen/antithrombotische Wirkungen und Blutungen	29
1.1.4.3	ASA und die Geschichte der Prävention von Herzinfarkt und Schlaganfall	30
	Zusammenfassung	33
	Literatur	34
1.1.5	Aktuelle Forschungsgebiete	36
1.1.5.1	Klinische Indikationen	36
1.1.5.2	Grundlagenforschung.	38
	Zusammenfassung	40
	Literatur	40
1.2	Chemie	42
1.2.1	Struktur und chemische Eigenschaften von Salicylaten	42
1.2.1.1	Salicylate in klinischem Gebrauch – chemische Eigenschaften	43
1.2.1.2	ASA-Formulierungen	44
	Zusammenfassung	47
	Literatur	47
1.2.2	Bestimmung von Salicylaten	48
1.2.2.1	Allgemeines	48
1.2.2.2	Bestimmungsmethoden	48
	Zusammenfassung	50
	Literatur	50

2.	Pharmakologie	53
2.1	Pharmakokinetik	54
2.1.1	Absorption und Verteilung	54
2.1.1.1	Absorption und Bioverfügbarkeit	54
2.1.1.2	Darreichungsformen	57
2.1.1.3	Verteilung und Plasmaspiegel	59
2.1.1.4	Modifizierende Faktoren	60
	Zusammenfassung	61
	Literatur	62
2.1.2	Biotransformation und Ausscheidung	64
2.1.2.1	Biotransformationen von ASA	64
2.1.2.2	Biotransformationen von Salicylsäure	67
2.1.2.3	Ausscheidung von Salicylaten	68
	Zusammenfassung	69
	Literatur	70
2.2	Zelluläre Wirkungsmechanismen	72
2.2.1	Hemmung von Cyclooxygenasen	73
2.2.1.1	Isoformen, Substrate und Regulation	73
2.2.1.2	Inhibition/Modulation von Cyclooxygenasen durch ASA	75
2.2.1.3	Die unterschiedliche Pharmakologie von ASA und NSAIDs	79
2.2.1.4	Modulation der COX-(2)-Genexpression	82
2.2.1.5	Weitere Wirkungen von Salicylaten auf Lipidmediatoren	82
	Zusammenfassung	83
	Literatur	84
2.2.2	Cyclooxygenase-unabhängige Wirkungen von ASA	87
2.2.2.1	Salicylate im Pflanzenreich	87
2.2.2.2	Transacetylierungsreaktionen von ASA	87
2.2.2.3	ASA und NO	89
2.2.2.4	Kinasen	90
2.2.2.5	Transkriptionsfaktoren	94
	Zusammenfassung	95
	Literatur	96
2.2.3	Energiestoffwechsel	99
2.2.3.1	Unterschiedliche Pharmakodynamik von ASA und Salicylaten	99
2.2.3.2	β -Oxidation von Fettsäuren	100
2.2.3.3	Entkoppelung der oxidativen Phosphorylierung	103
2.2.3.4	Metabolische Wirkungen von Salicylaten und Reye´s-Syndrom	105
	Zusammenfassung	106
	Literatur	107
2.3	Wirkungen auf Gewebe und Organe	109
2.3.1	Hämostase und Thrombose	110
2.3.1.1	Allgemeines	110
2.3.1.2	Thrombozyten	111
2.3.1.3	Endothelzellen	118
2.3.1.4	Plasmatische Koagulation	121
2.3.1.5	Fibrinolyse	122
	Zusammenfassung	123
	Literatur	124

2.3.2	Entzündung, Schmerz und Fieber	128
2.3.2.1	Allgemeines	128
2.3.2.2	Entzündungsmediatoren und Mechanismen der antiinflammatorischen ASA-Wirkung	129
2.3.2.3	Schmerzsyndrom, Mediatoren und Mechanismen der analgetischen ASA-Wirkung	133
2.3.2.4	Fieber, Mediatoren und Mechanismen der antipyretischen ASA-Wirkung	138
	Zusammenfassung	140
	Literatur	141
2.3.3	Maligne Erkrankungen	144
2.3.3.1	Allgemeines	144
2.3.3.2	Pathophysiologie	145
2.3.3.3	Mechanismen der ASA-Wirkung	149
2.3.3.4	COX-medierte Antitumor-Wirkungen von ASA	150
2.3.3.5	Nicht COX-medierte Antitumor-Wirkungen von ASA	152
	Zusammenfassung	155
	Literatur	156
3.	Toxizität und Arzneimittel-Sicherheit	163
3.1	Systemische Nebenwirkungen	164
3.1.1	Akute und chronische Toxizität	164
3.1.1.1	Allgemeines	164
3.1.1.2	Pathophysiologie und klinische Symptome einer akuten Überdosierung	166
3.1.1.3	Behandlung	169
3.1.1.4	Gewöhnung und Abhängigkeit	170
	Zusammenfassung	172
	Literatur	173
3.1.2	Blutungen und Blutungszeit	175
3.1.2.1	ASA und Blutungszeit	175
3.1.2.2	Mechanismen der Blutungszeitverlängerung durch ASA	177
3.1.2.3	ASA-assoziiertes Blutungsrisiko bei Langzeitprävention und chirurgischen Interventionen	179
3.1.2.4	Prävention und Therapie ASA-induzierter Blutungen	181
	Zusammenfassung	183
	Literatur	183
3.1.3	Sicherheits-Pharmakologie in besonderen Lebenssituationen	186
3.1.3.1	Schwangerschaft und fetale Entwicklung	186
3.1.3.2	Der ältere Mensch	189
	Zusammenfassung	191
	Literatur	192
3.2	Organtoxizität	194
3.2.1	Magen-Darm-Trakt	195
3.2.1.1	Allgemeines	195
3.2.1.2	Pathophysiologie der ASA-induzierten Magen- Darm Schädigung	195
3.2.1.3	Wirkungsmechanismus von ASA	198
3.2.1.4	Klinische Studien	202
3.2.1.5	ASA und andere Substanzen	207
	Zusammenfassung	208
	Literatur	209
3.2.2	Leber	213
3.2.2.1	Allgemeines	213
3.2.2.2	Pathophysiologie und Wirkungsmechanismus von ASA	213
3.2.2.3	Klinische Studien	214
	Zusammenfassung	215
	Literatur	215

3.2.3	Niere	217
3.2.3.1	Allgemeines	217
3.2.3.2	Analgetikanephropathie	218
3.2.3.3	Wirkungsmechanismus von ASA	218
3.2.3.4	Klinische Studien – nierengesunde Patienten	219
3.2.3.5	Klinische Studien – Patienten mit vorbestehenden Nierenerkrankungen	221
	Zusammenfassung	224
	Literatur	224
3.2.4	Audiovestibuläres System	227
3.2.4.1	Allgemeines	227
3.2.4.2	Pathophysiologie und Wirkungsmechanismus von ASA-induzierten Hörstörungen	227
3.2.4.3	Klinische Studien	229
	Zusammenfassung	230
	Literatur	230
3.3	Hypersensitivität und Reye´s Syndrom	232
3.3.1	ASA-Hypersensitivität (AERD, "Aspirin-sensitives Asthma", Widal-Syndrom)	233
3.3.1.1	Geschichte und Epidemiologie	233
3.3.1.2	Pathophysiologie und Wirkungsmechanismus von ASA	234
3.3.1.3	ASA und Cyclooxygenasehemmung als Ursache der AERD	236
3.3.1.4	Klinische Studien	238
3.3.1.5	ASA und andere Substanzen	239
	Zusammenfassung	240
	Literatur	240
3.3.2	Urtikaria/Angioödem, Stevens-Johnson- und Lyell-Syndrom	243
3.3.2.1	Urtikaria/Angioödem	243
3.3.2.2	Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)	243
	Zusammenfassung	244
	Literatur	244
3.3.3	Reye´s–Syndrom	246
3.3.3.1	Geschichte und Epidemiologie	246
3.3.3.2	Klinische, laborchemische und morphologische Befunde	247
3.3.3.3	Ätiologie und Pathogenese	248
3.3.3.4	Klinische Studien	251
3.3.3.5	Aktueller Stand	256
	Zusammenfassung	259
	Literatur	260
4.	Klinische Anwendungen	265
4.1	Thrombembolische Erkrankungen	271
4.1.1	Koronare Gefäßerkrankungen	272
4.1.1.1	Allgemeines	272
4.1.1.2	Thromboserisiko und Wirkungsmechanismus von ASA	273
4.1.1.3	Klinische Studien: Primärprävention bei Personen ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren	277
4.1.1.4	Klinische Studien: Primärprävention bei Personen mit vaskulären Risikofaktoren	282
4.1.1.5	Klinische Studien: Primärprävention bei Patienten mit Diabetes	285
4.1.1.6	Klinische Studien: Primärprävention bei Patienten mit stabiler Angina pectoris	288
4.1.1.7	Klinische Studien: Akutes Koronarsyndrom	288
4.1.1.8	Klinische Studien: Langzeit-Sekundärprävention	291
4.1.1.9	Klinische Studien: Koronararterielle Bypass Chirurgie (CABG)	295
4.1.1.10	ASA und andere Substanzen	297
4.1.1.11	Aktueller Stand	302
	Zusammenfassung	304
	Literatur	305

4.1.2	Zerebrovaskuläre Erkrankungen	312
4.1.2.1	Allgemeines	312
4.1.2.2	Thromboserisiko und Wirkungsmechanismus von ASA	314
4.1.2.3	Klinische Studien: Primärprävention	316
4.1.2.4	Klinische Studien – Sekundärprävention	317
4.1.2.5	ASA und andere Substanzen	321
4.1.2.6	Aktueller Stand	328
	Zusammenfassung	329
	Literatur	330
4.1.3	Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)	334
4.1.3.1	Allgemeines	334
4.1.3.2	Thromboserisiko und Wirkungsmechanismus von ASA	334
4.1.3.3	Klinische Studien: Primärprävention	336
4.1.3.4	Klinische Studien: Sekundärprävention	338
4.1.3.5	Klinische Studien: Transluminale Angioplastie (PTA) und chirurgische Interventionen	339
4.1.3.6	ASA und andere Substanzen	341
4.1.3.7	Aktueller Stand	342
	Zusammenfassung	343
	Literatur	343
4.1.4	Venöse Thrombose	346
4.1.4.1	Allgemeines	346
4.1.4.2	Thromboserisiko und Wirkungsmechanismus von ASA	347
4.1.4.3	Klinische Studien - Primärprävention	348
4.1.4.4	Klinische Studien – Sekundärprävention	353
4.1.4.5	ASA und andere Pharmaka	354
4.1.4.6	Aktueller Stand	357
	Zusammenfassung	358
	Literatur	359
4.1.5	Präeklampsie	362
4.1.5.1	Allgemeines	362
4.1.5.2	Thromboserisiko und Wirkungsmechanismus von ASA	363
4.1.5.3	Klinische Studien	367
4.1.5.4	Klinische Studien: Erklärungsansätze für die unterschiedlichen Studienergebnisse	369
4.1.5.5	Aktueller Stand	372
	Zusammenfassung	373
	Literatur	374
4.1.6	Aspirin „Resistenz“ („High On-treatment Platelet Reactivity“; HTPR)	377
4.1.6.1	Allgemeines	377
4.1.6.2	ASA-„Resistenz“ – Pharmakologie vs. Klinik	378
4.1.6.3	Nachweismethoden einer ASA „Resistenz“ und ihre Limitationen	378
4.1.6.4	Mechanismen einer Aspirin„Resistenz“ (HTPR)	381
4.1.6.5	Klinische Studien	386
4.1.6.6	Aktueller Stand	389
	Zusammenfassung	390
	Literatur	391
4.2	Schmerz, Fieber und entzündliche Erkrankungen	396
4.2.1	Analgesie und Antipyrese	397
4.2.1.1	Allgemeines	397
4.2.1.2	Fieber, Schmerz und antipyretisch/analgetische Wirkung von ASA	397
4.2.1.3	Klinische Studien	400
4.2.1.4	ASA und andere Substanzen	404
4.2.1.5	Aktueller Stand	404
	Zusammenfassung	405
	Literatur	405

4.2.2	Entzündliche Erkrankungen und Erkrankungen des Immunsystems	407
4.2.2.1	Allgemeines	407
4.2.2.2	Rheumatoidarthritis: Pathophysiologie, Mechanismen der ASA Wirkung und klinische Studien	409
4.2.2.3	Osteoarthritis: Pathophysiologie, Mechanismen der ASA Wirkung und klinische Studien	410
4.2.2.4	Systemic inflammatory response Syndrome" (SIRS), ARDS und Sepsis: Pathophysiologie, Mechanismen der ASA Wirkung und klinische Studien	412
4.2.2.5	HIV: Pathophysiologie, Mechanismen der ASA Wirkung und klinische Studien	413
4.2.2.6	ASA und andere Substanzen	415
4.2.2.7	Aktueller Stand	416
	Zusammenfassung	417
	Literatur	417
4.2.3	Kawasaki Syndrom	421
4.2.3.1	Allgemeines	421
4.2.3.2	Pathophysiologie und Wirkungsmechanismus von ASA	421
4.2.3.3	Klinische Studien	422
4.2.3.4	ASA und andere Substanzen	423
4.2.3.5	Aktueller Stand	423
	Zusammenfassung	423
	Literatur	424
4.3	Weitere klinische Indikationen	425
4.3.1	Kolorektale Tumoren (Adenome und Karzinome)	425
4.3.1.1	Allgemeines	425
4.3.1.2	Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese	426
4.3.1.3	Mechanismen der chemopräventiven Wirkung von ASA	427
4.3.1.4	Klinische Studien – Primärprävention	432
4.3.1.5	Klinische Studien: Sekundärprävention	438
4.3.1.6	ASA und andere Substanzen	442
4.3.1.7	Aktueller Stand	443
	Zusammenfassung	445
	Literatur	445
4.3.2	M. Alzheimer	450
4.3.2.1	Allgemeines	450
4.3.2.2	Epidemiologie, Ätiologie und Pathophysiologie	450
4.3.2.3	Wirkungsmechanismus von ASA	451
4.3.2.4	Klinische Studien	452
4.3.2.5	ASA und andere Substanzen	456
4.3.2.6	Aktueller Stand	457
	Zusammenfassung	457
	Literatur	458
Abkürzungsverzeichnis		461
Klinische Studien und ihre Akronyme		463
Register		467