

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 | Entkopplung 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 Nekrose (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 | Thromboseroberisiko 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: Koronarerterielle 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 | Präekklampsie | 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 | Rheumatoïdarthritis: 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 |
| 4.3.2.1 | Allgemeines | 421 |
| 4.3.2.2 | Pathophysiologie und Wirkungsmechanismus von ASA | 421 |
| 4.3.2.3 | Klinische Studien | 422 |
| 4.3.2.4 | ASA und andere Substanzen | 423 |
| 4.3.2.5 | 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 |