

HNO 2008 · 56:443–451
 DOI 10.1007/s00106-008-1701-6
 Online publiziert: 29. März 2008
 © Springer Medizin Verlag 2008

Redaktion

H.-J. Schultz-Coulon, Neuss



CME.springer.de – Zertifizierte Fortbildung für Kliniker und niedergelassene Ärzte

Die CME-Teilnahme an diesem Fortbildungsbeitrag erfolgt online auf CME.springer.de und ist Bestandteil des Individualabonnements dieser Zeitschrift. Abonnenten können somit ohne zusätzliche Kosten teilnehmen.

Unabhängig von einem Zeitschriftenabonnement ermöglichen Ihnen CME.Tickets die Teilnahme an allen CME-Beiträgen auf CME.springer.de. Weitere Informationen zu CME.Tickets finden Sie auf CME.springer.de.

Registrierung/Anmeldung

Haben Sie sich bereits mit Ihrer Abonnementnummer bei CME.springer.de registriert? Dann genügt zur Anmeldung und Teilnahme die Angabe Ihrer persönlichen Zugangsdaten. Zur erstmaligen Registrierung folgen Sie bitte den Hinweisen auf CME.springer.de.

Zertifizierte Qualität

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Folgende Maßnahmen dienen der Qualitätssicherung aller Fortbildungseinheiten auf CME.springer.de: Langfristige Themenplanung durch erfahrene Herausgeber, renommierte Autoren, unabhängiger Begutachtungsprozess, Erstellung der CME-Fragen nach Empfehlung des IMPP mit Vorabtestung durch ein ausgewähltes Board von Fachärzten.

Für Fragen und Anmerkungen stehen wir Ihnen jederzeit zur Verfügung:

Springer Medizin Verlag GmbH
Fachzeitschriften Medizin/Psychologie
CME-Helpdesk, Tiergartenstraße 17
69121 Heidelberg
E-Mail: cme@springer.com
CME.springer.de

U. Förster · H. Olze

Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Charité-Universitätsmedizin Berlin,
 Campus Virchow-Klinikum, Berlin

Analgetika-Intoleranz

Schlüsselposition von HNO-Ärzten bei der Früherkennung des Krankheitsbildes

Zusammenfassung

Die klinische Manifestation der Analgetika-Intoleranz (AI) ist häufig mit HNO-ärztlich relevanten Symptomen assoziiert. Die Prävalenz wird mit 0,6–2,5% angegeben. Obwohl die Pathogenese noch nicht abschließend geklärt ist, wird ein alterierter Arachidonsäurestoffwechsel als ein wesentlicher Pathomechanismus angenommen. Die Symptome umfassen chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi, Asthma bronchiale, gastrointestinale Ulzerationen, Angioödem und Urtikaria. Klinische Reaktionen nach Einnahme von „non-steroidal anti-inflammatory drugs“ (NSAIDs) zeigen sich oftmals erst im weiteren Krankheitsverlauf. Die Diagnostik sollte vor Auftreten des Vollbildes einer AI durchgeführt werden. Die adaptive Desaktivierung ist gegenwärtig die einzige kausale Therapie. Hierdurch können die Häufigkeit von Revisions-NNH-Operationen reduziert sowie schweres Asthma bronchiale und Reaktionen nach NSAID-Einnahme verhindert werden. Dem HNO-Arzt kommt eine Schlüsselrolle in der Früherkennung der AI zu.

Schlüsselwörter

Analgetika-Intoleranz · Prostaglandine · Leukotriene · Eicosanoide · Polyposis nasi

Analgesic intolerance (AI). Key position of ENT physicians for early detection of this condition

Abstract

The clinical manifestation of analgesic intolerance (AI) is frequently associated with symptoms examined by ear–nose–throat (ENT) specialists. The prevalence of AI is reported in the literature to be 0.6–2.5%. Even though there are no concluding results concerning its pathogenesis, an altered arachidonic acid metabolism is most likely the underlying pathomechanism. The symptoms include chronic rhinosinusitis with nasal polyps, asthma, gastrointestinal ulcers, angioedema, and urticaria. Clinical reactions after ingestion of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are often obvious in the progress of disease. In order to initiate early therapy and therefore prevent the progress of disease, the diagnosis of AI should occur before the complete picture of AI is obvious. Adaptive desensitization is currently the single causal therapy. Frequency of endonasal revision surgery is reduced after desensitization; severe asthma and reactions after ingestion of NSAIDs are avoided. ENT specialists are particularly in a key position for early detection of AI.

Keywords

Analgesic intolerance · Prostaglandins · Leukotrienes · Eicosanoids · Nasal polyps

► Imbalance im Arachidonsäurestoffwechsel

Symptome einer AI zeigen sich bevorzugt in der 3.–4. Dekade

► Eicosanoide

Arachidonsäure wird von Lipoxxygenasen zu Leukotrienen und von Zykllooxygenasen zu Prostaglandinen abgebaut

Prostaglandine verursachen Entzündungsprozesse

Leukotriene lösen Asthmasymptome aus

► Alterierter Arachidonsäurestoffwechsel

► PGE2-LT-Imbalance

Bei der AI kommt es zur übermäßigen lokalen Anflutung von Leukotrienen

Eine chronische Rhinosinusitis (CRS) mit Polyposis nasi (NP) stellt für den in der Praxis tätigen HNO-Arzt ein häufiges Krankheitsbild dar. Bei Vorliegen einer Rezidivpolyposis oder einem endogenen (nichtallergischen) Asthma bronchiale sollte das Krankheitsbild der Analgetika-Intoleranz (AI) in Erwägung gezogen werden, auch wenn Acetylsalicylsäure (ASS) noch vertragen wird. Die AI umfasst respiratorische, kutane und gastrointestinale Symptome. Im Folgenden werden aktuelle pathogenetische, diagnostische und therapeutische Maßnahmen der Erkrankung dargestellt.

Definition

Bei der Analgetika-Intoleranz (AI) handelt sich um eine ► **Imbalance im Arachidonsäurestoffwechsel**, eine IgE-vermittelte allergische Reaktion liegt nicht vor [2]. Der Begriff der „Pseudoallergie“ sollte nach Cauwenberge nach den Empfehlungen der European Academy of Allergology and Clinical Immunology nicht mehr verwendet werden [34].

Epidemiologie

Die Prävalenz der AI beträgt 0,6–2,5%, bei Asthmatikern 4,3–11%. Das Auftreten bei Kleinkindern ist eine Seltenheit [2]. Überwiegend zeigen sich Symptome einer AI im Erwachsenenalter, bevorzugt in der 3.–4. Dekade. Mit einem Verhältnis von 2,3:1 erkranken Frauen häufiger als Männer [2, 32].

Pathogenese

Hintergrund

Entscheidende Vorarbeiten leisteten Samuelsson, Bergström und Vane, Nobelpreisträger von 1982, mit der Entdeckung der ► **Eicosanoide** [23, 35]. Die Bezeichnung „Eicosanoide“ leitet sich von den 20 Kohlenstoffatomen (griech. „eicosi“: zwanzig) ab. Arachidonsäure wird von Phospholipasen aus den Phospholipiden der Zellmembranen freigesetzt. Arachidonsäure wird von Lipoxxygenasen (LOX) zu Leukotrienen (LT) und von Zykllooxygenasen (COX) zu Prostaglandinen (PG) abgebaut ([2]; ► Abb. 1).

Wirkungsweise der Eicosanoide

Zwei der bedeutendsten Arachidonsäuremetaboliten seien hier für die Vielzahl der Eicosanoidwirkungen herausgegriffen: Prostaglandine wie PGE2 verursachen Entzündungsprozesse, z. B. rheumatische Erkrankungen und Fieber, während die Leukotriene LTC4/LTD4/LTE4 Asthmasymptome auslösen. Insgesamt handelt es sich bei Eicosanoiden um Lipidmediatoren, partiell mit Zügen von Regulatoren und Effektoren. In vielen Bereichen zeigt sich eine kaskadenförmige Vernetzung der Eicosanoide, was die teils unbefriedigende Wirkung von Antagonisten erklärt [2].

Pathogenetische Mechanismen

Obwohl die Pathogenese der AI noch nicht abschließend geklärt ist, wird inzwischen akzeptiert, dass der Pathomechanismus der AI auf einem ► **alterierten Arachidonsäurestoffwechsel** (► Abb. 2). Die Bedeutung des Zykllooxygenasewegs wurde 1977 von Szczeklik [33], die der Neuropeptide 1982 von Lundberg beschrieben [12]. Pavord u. Tattersfield berichteten 1991 über den Zusammenhang von Neuropeptiden und PGE2 [16]. Von Schäfer u. Baenkler erfolgte 1999 der Nachweis der ► **PGE2-LT-Imbalance** unter Berücksichtigung der zuvor beschriebenen Erkenntnisse [25].

Eine abnorme Synthese und Sekretion von Eicosanoiden auf dem Boden einer zellulären Störung führt bei der AI zur übermäßigen lokalen Anflutung von LT infolge des erniedrigten Abbaus von Arachidonsäure zu PG und TX, ausgelöst durch Hemmung der COX. Dies führt zu einer Umkehr des physiologischen Gleichgewichts von PG gegenüber LT. Auch kann bei Patienten mit einer AI eine Dysregulation beteiligter Eicosanoidrezeptoren (EP1, EP2, EP3, EP4 und/oder cysLT1, cysLT2) mit zur Symptomatik beitragen, da PGE2 zudem inhibierend auf die LT-Synthese wirkt. Als weiterer Pathomechanismus wurde eine verminderte Verfügbarkeit der Arachidonsäure für die COX postu-

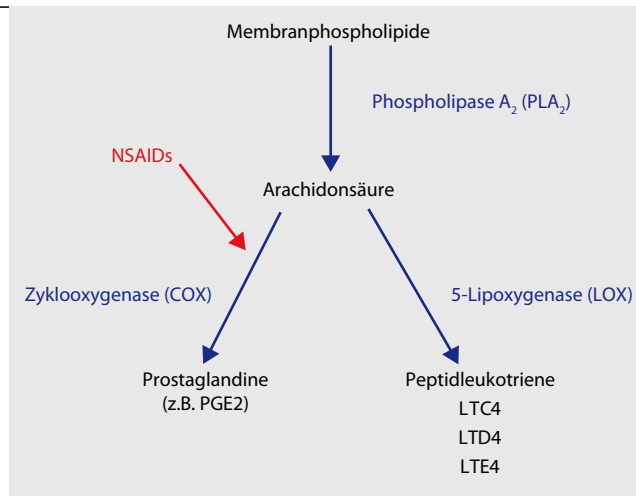


Abb. 1 ▶ Arachidonsäurestoffwechsel, Inhibition der Zyklooxygenase (COX) durch NSAIDs

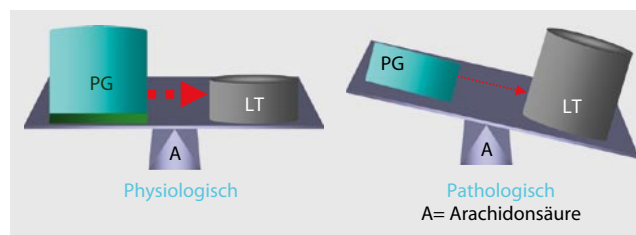


Abb. 2 ▶ Überwiegen der Leukotriene (LT) gegenüber den Prostaglandinen (PG) bei der Analgetika-Intoleranz (Mit freundl. Genehmigung von D. Schäfer, Erlangen)

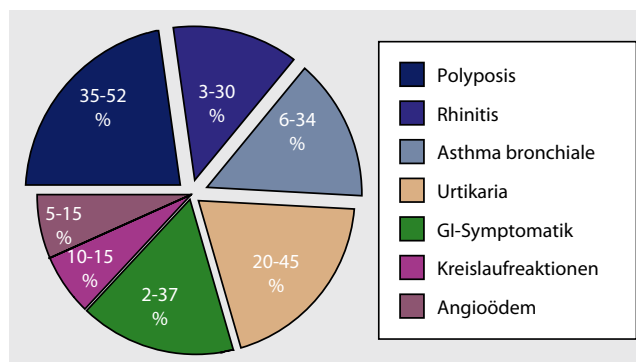


Abb. 3 ▶ Klinische Symptome der Analgetika-Intoleranz (AI)



Abb. 4 ▶ Nachweis einer chronischen Rhinosinusitis mit Polypsis nasi (koronares CT der Nasennebenhöhlen). Hierbei ist insbesondere an eine AI bei einer Rezidivpolyposis oder bei einer Polyposis nasi mit einem endogenen Asthma bronchiale zu denken

► „Widal-Lermoyez-Syndrom“

► „Samter's triad“

- Rhinitis
- Polyposis nasi
- Asthma bronchiale

Auch wenn NSAIDs bisher vertragen wurden, kann eine AI vorliegen

► Rezidivpolyposis

Tab. 1 Synonyme der Analgetika-Intoleranz

Analgetika-Intoleranz (AI)	ASS-Intoleranz-Syndrom (AIS)
	ASS-Trias
	Analgetika-Asthma-Syndrom (AAS)
	Syndrom de Widal
	Widal-Lermoyez-Syndrom
	Samter-Trias
	Samter-Syndrom

liert. Bei AI-Patienten treten klinische Symptome auf, da die verfügbare Arachidonsäure in den Zellen und/oder die Affinität der COX zur Arachidonsäure vermindert sind. Zudem wurde eine verminderte basale PGE-Synthese gezeigt [24, 25].

Erstbeschreibung klinischer Symptome

Hirschberg beschrieb 1902 [10] erstmals die Ausbildung eines Angioödems mit Nasenatmungsbehinderung, Rhinorrhö sowie Urtikaria nach Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS). Widal und Lermoyez wiesen 1922 erstmals auf die Trias von Rhinitis, Polyposis nasi und Asthma bronchiale nach Einnahme von Schmerzmitteln hin, was als „Syndrom de Widal“ oder ► **„Widal-Lermoyez-Syndrom“** bezeichnet wurde [36]. Im angloamerikanischen Bereich berichteten Samter u. Beers 1967 über Patienten mit ASS-sensitivem Asthma bronchiale mit Polyposis nasi, was als ► **„Samter's triad“** oder „Samter's syndrome“ bezeichnet wurde [22].

Für den Symptomkomplex der AI existiert keine einheitliche Bezeichnung für das Krankheitsbild, vielmehr werden mehrere Begriffe synonym verwendet (► **Tab. 1**). Da es sich jedoch nicht um eine isolierte ASS-Intoleranz, sondern um eine Intoleranz gegenüber allen NSAIDs handelt, ist der Begriff der Analgetika-Intoleranz (AI) zutreffender.

Klinik der AI

Die Symptome der AI beginnen überwiegend in der 3.–4. Dekade mit einer ► **Rhinitis** (3–30%), im weiteren Verlauf mit Ausbildung einer chronischen Rhinosinusitis mit ► **Polyposis nasi** (35–52%) und eines nichtallergischen (endogenen) ► **Asthma bronchiale** (6–34%). In 2–37% der Fälle zeigen sich gastrointestinale Entzündungsreaktionen bis hin zu Ulzerationen, in 5–15% Angioödeme und in 20–45% eine Urtikaria ([2, 5]; ► **Abb. 3**). Mischformen der respiratorischen, kutanen und gastrointestinalen Symptomkomplexe sind selten. Bei NSAID-intoleranten Patienten können bereits kleine Dosen von NSAIDs Asthmaanfälle und Kreislaufreaktionen (10–15%) bis hin zum Herz-Kreislaufstillstand hervorrufen [2].

Diagnostik

Anamnese und klinische Untersuchung

Die Erhebung einer ausführlichen Anamnese ist der erste Schritt der Diagnosesicherung (z. B. Asthmaanfälle oder Angioödeme nach Analgetikaeinnahme). Die anamnestiche Diagnose der AI ist jedoch häufig erschwert, da NSAIDs bis zu einem bestimmten Zeitpunkt vertragen werden. Denn auch wenn NSAIDs bisher vertragen wurden, kann eine AI vorliegen.

Bei der Polyposis nasi wächst der Verdacht auf das Vorliegen einer AI, wenn kurze Zeit nach der Operation ein Rezidiv auftritt (AI bei Polyposis nasi 15%, bei Polyposis nasi und Asthma bronchiale 50% und bei diffuser ► **Rezidivpolyposis** nach Operation 60% [11]).

Zum diagnostischen Basisprogramm gehören ein kompletter HNO-ärztlicher Status mit Endoskopie der Nase, eine Computertomographie der Nasennebenhöhlen (► **Abb. 4**) und die Messung der Lungenfunktion bei asthmatischen Beschwerden.

In-vivo-Diagnostik

Diese Form der Diagnosesicherung ist mit erheblichem zeitlichem und personellem Aufwand verbunden. Die inhalative und orale Provokation sollte unter stationären Bedingungen und in spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Zudem sind hierfür die notfallmedizinische Beherrschung ausgeprägter klinischer Reaktionen und ggf. auch eine intensivmedizinische Überwachung zu empfehlen.

Vor Durchführung der ► **nasalen Provokation** mit Lysin-ASS (Aspisol®, Lysin stabilisiert chemisch ASS und ist für die Atemwege bei einem pH von 6,4 reizfrei) erfolgt eine Nasenendoskopie. Septumperforationen und eine ausgeprägte Polyposis nasi stellen Kontraindikationen für diese Form der Diagnostik dar, da technische Schwierigkeiten bei der Durchführung der Untersuchung das Testergebnis beeinflussen können [13, 20]. Der nasale inspiratorische und expiratorische Flow werden rhinomanometrisch bestimmt.

Eine ► **nasale Hyperreagibilität** wird nach Messung mit NaCl ausgeschlossen. Nach Applikation von Lysin-ASS werden nasale Symptome erfasst und rhinomanometrische Untersuchungen durchgeführt (kumulative Gesamtdosis Lysin-ASS 2,5 mg; [26]). Die nasale Provokation wird als positiv bewertet, wenn der inspiratorische nasale Flow um 40% abfällt. Der Vorteil der nasalen gegenüber der inhalativen Provokation besteht i.d.R. im Fehlen systemischer Reaktionen. Auch können nasale Provokationen bei Patienten mit einem instabilen Asthma bronchiale durchgeführt werden [26].

Von Bianco wurde die ► **inhalative Provokation** beschrieben [4]. Nach Ausschluss einer unspezifischen Reagibilität mit NaCl inhaliert der Patient Lysin-ASS. Die kumulative ASS-Gesamtdosis beträgt 181,98 mg. Der inhalative Provokationstest mit Lysin-ASS wird als positiv bewertet, wenn der FEV₁-Wert um ≥20% abfällt. Schapowal beschrieb bei weniger als 33% der Patienten bronchialferne Reaktionen wie Rhinitis oder Angioödem [26].

Verschiedene Schemata sind für die orale Provokation bekannt. Das Eintageschema nach Stevenson [28] erfolgt mit einer Dosissteigerung bis 650 mg ASS. Bei anamnestischen Hinweisen auf starke klinische Reaktionen einer AI wird das 2-Tage-Schema verwendet: Dosissteigerung bis 100 mg am Tag 1 und einer Dosissteigerung am Tag 2 bis zu 650 mg ASS p.o. (kumulative Gesamtdosis 1125 mg ASS; [26, 28]). Eine durch NSAID bedingte Urtikaria ist nur durch die orale Provokation nachweisbar. Mittels oraler Provokation sind Kreuzreaktivitäten von NSAIDs nachweisbar. Die orale Provokation gilt als Goldstandard unter den Provokationstestverfahren. Bei oraler Provokation muss jedoch immer mit starken, protrahiert verlaufenden Reaktionen bis hin zum Schockzustand gerechnet werden. Kontraindikationen für die Durchführung von Provokationstestungen gelten für Kinder, Schwangere, Patienten mit pulmonalen (FEV₁<70%), kardialen oder gastrointestinalen Erkrankungen, respiratorischen Infekten in den letzten 4 Wochen sowie bei medikamentöser Therapie mit Betablockern [2, 13].

Hauttests (Pricktests/Intrakutantests) sind zur Diagnosesicherung der AI nicht geeignet [2].

In-vitro-Diagnostik

Alternativen zu den geschilderten Provokationstests, die die Gefahr starker anaphylaktoider Reaktionen beinhalten, sind verschiedene In-vitro-Testverfahren.

Der ► **„cellular allergen stimulation test“ (CAST, Bühlmann)** untersucht isolierte Blutleukozyten nach In-vitro-Stimulation mit aufsteigenden Konzentrationen von COX-1-Inhibitoren. Die quantitative Analyse der Cysteinyl-Leukotriene erfolgt mittels Enzymimmunoassay. Dollner zeigte dafür nach Auswertung der veröffentlichten Studien eine mittlere Sensitivität von 53% und eine Spezifität von 89% [6].

Der ► **funktionelle Eicosanoidtest (FET, Baenkler u. Schäfer)** untersucht die Balance/Imbalance von Cysteinyl-Leukotrienen zu PGE₂, deren quantitative Analyse zu einer Graduierung der AI führt (Gruppe 0: unauffällig; Gruppe 1: leicht; Gruppe 2: mäßig; Gruppe 3: stark). Die Graduierung der AI stellt einen prädiktiven Wert für das Ausmaß klinischer Reaktionen bei den Provokationstests dar und korreliert mit dem rezidivfreien Zeitraum nach endonasaler Nasennebenhöhlenoperation. Die Sensitivität der Untersuchung wird mit bis zu 100% und die Spezifität mit 73,3% angegeben [6].

Der ► **ASPItest**, (Sensitivität 82%, Spezifität 83%), Flow-CAST (Sensitivität 60–70%, Spezifität 90%), und ► **CAST-Combi** (Sensitivität 73%, Spezifität 71%) sind weitere In-vitro-Tests [6]. Die zu-

Die inhalative und orale Provokation sollte unter stationären Bedingungen und in spezialisierten Zentren durchgeführt werden

► Nasale Provokation

► Nasale Hyperreagibilität

► Inhalative Provokation

Die orale Provokation gilt als Goldstandard unter den Provokationstestverfahren

Kontraindikationen für Provokationstests gelten u. a. für Kinder, Schwangere und Patienten mit FEV₁<70%

► „Cellular allergen stimulation test“ (CAST)

► Funktioneller Eicosanoidtest (FET)

Die Sensitivität des FET wird mit bis zu 100% angegeben

► ASPItest

► CAST-Combi

Bei Patienten mit Polyposis nasi und ausgeprägter Eosinophilie im Gewebe ist eine AI-Diagnostik zu empfehlen

► Funktionelle Nasennebenhöhlenchirurgie

Die Rezidivquote der Polyposis ist bei Vorliegen einer AI signifikant erhöht

Rezidive nach Operation werden durch Glukokortikoide hinausgezögert

► Montelukast

Nach Erreichen einer Toleranzinduktion gegenüber ASS werden die Patienten auf eine orale ASS-Erhaltungsdosis eingestellt

letzten genannten Tests erlauben jedoch keine Graduierung, auch wurden keine prädiktiven Qualitäten beschrieben.

Verschiedene In-vitro-Testverfahren (z. B. FET, CAST, Flow-CAST) können bereits ambulant in der HNO-ärztlichen Praxis durchgeführt werden (s. Herstellerinformationen). Hierzu wird den Patienten Blut abgenommen und den Herstellern zugesandt.

Auch wenn NSAIDs vertragen oder noch nie eingenommen wurden, sollte bei Vorliegen einer Urtikaria, Angioödem, Polyposis nasi mit endogenem Asthma bronchiale oder einer Rezidivpolyposis eine AI-Diagnostik erfolgen.

In eigenen Studien konnten wir zeigen, dass die Gewebseosinophilie bei Patienten mit Polyposis nasi und AI verglichen mit Polyposis nasi ohne AI signifikant erhöht war [15]. Bei Patienten mit Polyposis nasi und ausgeprägter Eosinophilie im Gewebe ist daher eine AI-Diagnostik zu empfehlen.

Therapie

Ernährung

Der Nutzen einer salicylatfreien/-armen Ernährung ist in der Literatur umstritten [2, 11]. Die Karenz einzelner Gewürze mit deutlich erhöhtem Salicylgehalt wird hingegen in der Literatur empfohlen (z. B. Curry 2100 mg/kg, Paprika 2000 mg/kg) [2].

Nasennebenhöhlenoperationen

Bei chronischer Rhinosinusitis mit Polyposis nasi besteht die Indikation zur ► **funktionellen Nasennebenhöhlenchirurgie**, wodurch sich die Nasenatmung, mukoziliare Clearance und Lebensqualität der Patienten verbessern [8, 31]. Die Rezidivquote ist bei Vorliegen einer AI jedoch signifikant erhöht [11, 14]. Stevenson zeigte nach postoperativer adaptiver Desaktivierung ein signifikant selteneres Auftreten einer Rezidivpolyposis, so dass durchschnittlich eine Revisionsoperation nicht nach 3, sondern erst nach 9 Jahren erforderlich war [3, 30, 31].

Glukokortikoide

Glukokortikoide haben antiinflammatorische Effekte, reduzieren bei CRS mit Polyposis nasi signifikant die Eosinophilie und den Gehalt der Zytokine GM-CSF und IL-5 [1, 21]. Eine Vielzahl von Studien hat den positiven Effekt topischer und systemischer Glukokortikoide bei diesem Krankheitsbild nachgewiesen [1, 8, 31]. Die Gabe oraler Steroide kann die Operation erleichtern. Rezidive nach Operation werden durch Glukokortikoide hinausgezögert [31].

Leukotrienrezeptorantagonisten

Grundmann zeigte mit dem Leukotrienrezeptorantagonisten ► **Montelukast** eine signifikante Reduktion einer Rezidivpolyposis bei AI-Patienten [9]. Studien, die eine Therapie mit Leukotrienrezeptorantagonisten und einer adaptiven Desaktivierung vergleichen, sind ausstehend.

Adaptive Desaktivierung

Zeiss u. Lockey beschrieben 1976 bei AI-Patienten nach oraler Provokation mit ASS eine 3-tägige Refraktärphase [37]. Das Prinzip der adaptiven Desaktivierung besteht in einer oralen (Stevenson [3, 28, 30]), nasalen (Patriarca [17]), inhalativen (Schmitz [27]) oder intravenösen (Pfaar [18]) Steigerung der ASS-Dosierung. Nach Erreichen einer Toleranzinduktion gegenüber ASS werden die Patienten auf eine orale ASS-Erhaltungsdosis eingestellt.

Es existieren keine einheitlichen Empfehlungen zur Durchführung einer adaptiven Desaktivierung. Die Therapie wird unter stationären Bedingungen und mit der Möglichkeit durchgeführt, Notfallmaßnahmen einleiten zu können.

Mit einer Erhaltungsdosis von 650 mg ASS zeigte Stevenson [3, 28, 30] im Rahmen der adaptiven Desaktivierung eine signifikante Abnahme von Sinusitiden, Revisionsnasennebenhöhlenoperationen und des Einsatzes von Steroiden; des Weiteren berichteten die Patienten über einen verbesserten Ge-

ruchssinn. Nach Absetzen der Erhaltungsdosis nahmen die Beschwerden zu und glichen dem Ausgangsniveau vor Behandlungsbeginn.

Die Arbeitsgruppe um Baenkler u. Mayr verwendet eine Erhaltungsdosis von 300 mg ASS [19], die Arbeitsgruppe um Gosepath u. Mann eine Erhaltungsdosis von 100 mg ASS [7]. Gastrointestinale Komplikationen werden hierbei reduziert. Beide Schemata führen zur Abnahme der Rezidivpolyposis, des Asthmaschweregrads und zum verbesserten Riechvermögen. Zudem wurde eine Normalisierung der LT-PGE₂-Imbalance beobachtet. Kontraindikationen der adaptiven Desaktivierung sind kardiale und pulmonale Erkrankungen (FEV₁ < 70%) oder Schwangerschaft.

In der Regel werden nach adaptativer Desaktivierung alle NSAIDs vertragen. Nach Absetzen der Erhaltungsdosis von 2–5 Tagen [28] sollte die Wiedereinstellung unter stationären Bedingungen erfolgen. AI-Patienten erhalten einen Notfallausweis. Bei Notfalloperationen ist Desmopressin zur Antagonisierung der verlängerten Blutungszeit zu empfehlen. Die einzige kausale Therapie der AI stellt die adaptive Desaktivierung dar.

Möglichkeiten einer Analgetikatherapie ohne adaptative Desaktivierung

PG werden überwiegend über die COX-1, aber auch über die COX-2 abgebaut. Ibuprofen ist ein starker COX-1- und -2-Inhibitor und kann schon in geringer Dosierung schwere Asthmaanfälle auslösen. Paracetamol ist ein schwacher COX-1- und -2-Inhibitor, der klinische Reaktionen oftmals erst in höherer Dosierung auslöst [28, 29]. Für selektive COX-2-Inhibitoren (Celecoxib, Rofecoxib) wurden bislang keine klinischen Reaktionen beschrieben [29]. Patienten sollten über den unterschiedlichen Gehalt insbesondere von COX-1-Inhibitoren in NSAIDs aufgeklärt werden [18]. Die Gabe von NSAIDs ist zu vermeiden [31]. Patienten können ► **Opioidanalgetika** wie z. B. Tramadol erhalten.

Fazit für die Praxis

Der HNO-Arzt sollte nicht erst beim Vollbild einer NSAID-Trias an eine mögliche AI denken und diagnostische Schritte einleiten. Eine AI kann auch vorliegen, wenn NSAIDs vertragen oder noch nie eingenommen wurden. Eine frühzeitige adaptive Desaktivierung ist zu empfehlen, um die Häufigkeit von Revisionsoperationen der Nasennebenhöhlen zu reduzieren, ein schweres Asthma bronchiale und Reaktionen nach NSAID-Einnahme zu verhindern. Verschiedene In-vitro-Testverfahren (z. B. FET, CAST, Flow-CAST) können bereits ambulant durchgeführt werden (s. Herstellerinformationen). Eine weitere Diagnostik, In-vivo-Testverfahren und Therapie der Patienten sollten in spezialisierten Zentren erfolgen, deren Adressen vom Autor zu erhalten sind. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Dermatologen, Pulmologen und ggf. Gastroenterologen ist zu empfehlen.

Korrespondenzadresse

Dr. U. Förster



Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde,
Charité-Universitätsmedizin Berlin,
Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
ul.foerster@web.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Bachert C, Geveart P (1999) Effect of intranasal corticosteroids on release of cytokines and inflammatory mediators. *Allergy* 54: 116–123
- Baenkler HW (2006) Intoleranz gegenüber Salicylaten/Analgetika. *Bayr Internist* 5: 251–260
- Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD (2003) Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 111: 180–186
- Bianco S, Robuschi M, Patrigni G (1979) Aspirin-induced asthma detected by a new challenge test. *J Med Sci* 5: 129–130
- Buss YA, Garrelfs UC, Sticherling M (2007) Chronische Urtikaria – welche klinischen Parameter sind pathogenetisch relevant? Eine retrospektive Untersuchung an 339 Patienten. *J Dtsch Dermatol Ges* 5: 22–27
- Dollner R, Klimek L, Pfaar O et al. (2007) In-vitro-Testverfahren bei Analgetikaintoleranz. *Allergologie* 7: 240–248

Kontraindikationen der adaptiven Desaktivierung sind kardiale und pulmonale Erkrankungen oder Schwangerschaft

Die einzige kausale Therapie der AI stellt die adaptive Desaktivierung dar

Paracetamol ist ein schwacher COX-1- und -2-Inhibitor

► **Opioidanalgetika**

Hier steht eine Anzeige.



7. Gosepath J, Schäfer D, Mann WJ (2002) Analgetika-Intoleranz: Langzeitergebnisse bis zu 3 Jahren bei adaptiver Desaktivierung mit einer täglichen Erhaltungsdosis von 100 mg Aspirin. *Laryngorhinootologie* 81: 732–738
8. Gosepath J, Mann WJ (2005) Current concepts in therapy of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 67: 125–136
9. Grundmann T, Töpfner M (2001) Leukotrienrezeptorantagonisten zur Rezidivprophylaxe bei der ASS-assoziierten Polyposis – Erste klinische Ergebnisse zur Wirkung auf entzündliche Gewebeprozesse. *Laryngorhinootologie* 80: 576–582
10. Hirschberg A (1902) Mitteilung über einen Fall von Nebenwirkungen des Aspirin. *DMW* 28: 416–417
11. Hosemann W, Kühnel T, Pfeifer M (2000) Analgetikaintoleranz und Polyposis nasi. *Laryngorhinootologie* 79: 53–65
12. Lundberg JM, Hökfelt T, Ånggård A et al. (1982) Organizational principles in the peripheral sympathetic nervous system: subdivision by co-existing peptides (somatostatin-, avian pancreatic polypeptide-, and vasoactive intestinal polypeptide-like immunoreactive materials). *Proc Natl Acad Sci USA* 79: 1303–1307
13. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L et al. (2007) EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 57: 562–565
14. Olze H, Förster U, Krenn V et al. (2006) Erhöhte CCR3- und Eotaxin-mRNA-Expression in eosinophilen Nasenpolypen. *Allergologie* 4: 125–134
15. Olze H, Förster U, Zuberbier T et al. (2006) Eosinophilic nasal polyps are a rich source of Eotaxin, Eotaxin-2 and Eotaxin-3. *Rhinology* 44: 145–150
16. Pavord ID, Wisniewski A, Mathur R et al. (1991) Effect of inhaled prostaglandin E2 on bronchial reactivity to sodium metabisulphite and methacholine in patients with asthma. *Thorax* 46: 633–637
17. Patriarca G, Nucera E, DiRienzo V et al. (1991) Nasal provocation test with lysine acetylsalicylate in aspirin-sensitive patients. *Ann Allergy* 67: 60–62
18. Pfaar O, Spielhauer M, Wreda H et al. (2006) Adaptive Desaktivierung bei ASS-intoleranten Patienten mit Polyposis nasi et sinuum – Möglichkeiten eines neuen Therapieprinzips mit intravenöser Applikation. *Allergologie* 8: 322–331
19. Pohlmann K, Mayr S, Reissenweber C et al. (2006) Langzeiterfolg der adaptiven Desaktivierung bei Analgetika-Intoleranz. Vortrag, 77. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, 24.–28.05.2006, Mannheim
20. Riechelmann H, Bachert C, Goldschmidt O et al. (2002) Durchführung der nasalen Provokationstests bei Erkrankungen der oberen Atemwege – Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (Sektion HNO) gemeinsam mit der Arbeitsgemeinschaft Klinische Immunologie. *Laryngorhinootologie* 82: 183–188
21. Rudack C, Bachert C, Stoll W (1999) Effect of prednisolone on cytokine synthesis in nasal polyps. *J Interferon Cytokine* 19: 1031–1035
22. Samter M, Beers RF (1967) Concerning the nature of intolerance to Aspirin. *J Allergy* 40: 281–293
23. Samuelsson B, Dahlen SE, Lindgren JA et al. (1987) Leukotrienes: Mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science* 237: 1171–1175
24. Schäfer D, Lindenthal U, Wagner M et al. (1996) Effects of prostaglandin E2 on eicosanoid release by human bronchial biopsy specimens from normal and inflamed mucosa. *Thorax* 56: 919–923
25. Schäfer D, Schmid M, Göde UC, Baenkler HW (1999) Dynamics of eicosanoids in peripheral blood cells during bronchial provocation in aspirin-intolerant asthmatics. *Eur Resp J* 13: 638–646
26. Schapowal A, Schmitz M (1992) Provokationstests bei aspirinsensitivem Asthma und aspirinsensitiver Rhinosinusitis. Orale, inhalative und bronchiale Provokation. *Allergologie* 15: 158–164
27. Schmitz M (1999) Inhalative Desaktivierung gegen Aspirin. *AIANE-Newsletter* Juli, European Network on Aspirin-Induced Asthma, Krakau, ohne Seitenangabe
28. Stevenson DD (1999) Orale Desaktivierung. *AIANE-Newsletter* Juli, European Network on Aspirin-Induced Asthma, Krakau, ohne Seitenangabe
29. Stevenson DD (2004) Aspirin and NSAID sensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 24: 491–505
30. Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA et al. (1996) Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 98: 751–758
31. Stuck BA, Bachert C, Federspil P et al. (2007) Leitlinie „Rhinosinusitis“ der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. *HNO* 55: 758–777
32. Szczeklik A, Stevenson DD (2003) Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 111: 913–921
33. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G (1977) Clinical patterns of hypersensitivity to NSAID and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 60: 276–284
34. van Wijk RG, van Cauwenberge PB, Johannsson SG (2002) Revised terminology for allergies and related conditions. *Ned Tijdschr Geneesk* 146: 2289–2293
35. Vane JR (1971) Inhibition of prostaglandin biosynthesis as a mechanism of action of Aspirin-like drugs. *Nature (New Biol)* 231: 232–235
36. Widal MF, Abrani P, Lermoyez J (1922) Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Presse Med* 30: 189–192
37. Zeiss CR, Lockey RF (1976) Refractory period to aspirin in a patient with aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 57: 440–448

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Antwortmöglichkeit nur online unter: **CME.springer.de**
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die auf CME.springer.de erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Welche Aussagen zur Analgetika-Intoleranz (AI) sind korrekt?

Es handelt es sich um eine...

- I. IgE-vermittelte Reaktion.
- II. nichtallergische Reaktion.
- III. Imbalance im Arachidonsäurestoffwechsel.
- IV. Imbalance im Eicosanoidstoffwechsel.

- ☐ Nur Aussage II und III sind richtig.
- ☐ Nur Aussage I ist richtig.
- ☐ Aussagen I, III und IV sind richtig.
- ☐ Aussagen II, III und IV sind richtig.
- ☐ Alle Aussagen sind richtig.

1999 wurde ASS (Acetylsalicylsäure) als Schmerzmedikament zugelassen. Wann berichtete Hirschberg über klinische Beschwerden nach Einnahme von ASS?

- ☐ 1902.
- ☐ 1962.
- ☐ 1968.
- ☐ 1999.
- ☐ 2001.

In welchem Alter treten typischerweise bei der Analgetika-Intoleranz (AI) rhinitische Beschwerden und eine chronische Rhinosinusitis (CRS) mit Polyposis nasi auf?

- ☐ 1.–2. Dekade.
- ☐ 2.–3. Dekade.
- ☐ 3.–4. Dekade.
- ☐ 4.–5. Dekade.
- ☐ 5.–6. Dekade.

Welche der folgenden Aussagen zur Pathogenese der Analgetika-Intoleranz (AI) ist falsch?

- ☐ Abbau der Arachidonsäure zu Leukotrienen (LT).
- ☐ Abbau der Arachidonsäure zu Prostaglandinen (PG).
- ☐ Alterierter Arachidonsäurestoffwechsel.
- ☐ Überwiegen der Prostaglandine (PG).
- ☐ Leukotriene (LT) verursachen Asthmaanfälle.

Wie häufig ist eine Analgetika-Intoleranz (AI) bei Vorliegen einer Polyposis nasi und eines endogenen Asthma bronchiale?

- ☐ 10%.
- ☐ 50%.
- ☐ 70%.
- ☐ 90%.
- ☐ 95%.

Welche der folgenden Provokationen wird als „Goldstandard“ bei der Diagnostik der AI bezeichnet?

- ☐ Nasale Provokation.
- ☐ Inhalative Provokation.
- ☐ Orale Provokation.
- ☐ Intravenöse Provokation.
- ☐ Bronchiale Provokation.

Welcher der folgenden In-vitro-Tests hat die höchste Sensitivität?

- ☐ CAST.
- ☐ FET.
- ☐ Flow-CAST.
- ☐ CAST-Combi.
- ☐ ASPItest.

Welche der folgenden Aussagen ist falsch?

- ☐ Ibuprofen ist ein starker COX-1- und -2-Inhibitor.
- ☐ Paracetamol ist ein starker COX-1- und -2-Inhibitor.
- ☐ Celecoxib ist ein selektiver COX-2-Inhibitor.
- ☐ Rofecoxib ist ein selektiver COX-2-Inhibitor.
- ☐ Tramadol ist ein zentral wirksames Analgetikum.

Womit wird eine adaptive Desaktivierung in der Regel durchgeführt?

- ☐ Acetylsalicylsäure (ASS).
- ☐ Paracetamol.
- ☐ Ibuprofen.
- ☐ Tramadol.
- ☐ Metamizol.

Ab wann kann eine adaptive Desaktivierung nicht mehr durchgeführt werden?

- ☐ FEV-1 < 10%.
- ☐ FEV-1 < 20%.
- ☐ FEV-1 < 30%.
- ☐ FEV-1 < 70%.
- ☐ FEV-1 < 90%.

Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate auf CME.springer.de verfügbar.

Den genauen Einsendeschluss erfahren Sie unter CME.springer.de



Mitmachen, weiterbilden und CME-Punkte sichern durch die Beantwortung der Fragen im Internet unter **CME.springer.de**

Hier steht eine Anzeige.

