

Analgetika-Asthma-Syndrom – Bedeutung, Diagnostik, Management

Die Geschichte

Azetylsalizylsäure (ASS) wurde 1899 als Aspirin in die Medizin eingeführt. Bereits 1902 beschreibt Hirschberg einen Fall von „allergieähnlicher“ Nebenwirkung der ASS in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift. Cooke und van der Veer berichten von akutem Bronchospasmus durch Einnahme von ASS, auch mit Todesfolge, um 1920. Unter dem Titel „Anaphylaxie et Idiosyncrasie“ beschreiben Widal, Abramim und Lermoyez ein Syndrom mit Überempfindlichkeit auf ASS, Asthma und Nasenpolypen, später wurde dies „Widal-Lermoyez-Syndrom“ genannt. Samter und Beers berichten 1968 über einen klinischen Fall von aspirinsensitivem Asthma assoziiert mit Nasenpolypen und formulierten ein Konzept der Aspirinüberempfindlichkeit als klinische Entität („Samter-Syndrom“).

Andrzej Szczeklik und seine Arbeitsgruppe an der Universität Krakau haben wichtige Untersuchungen zum Analgetika-Asthma in den letzten Jahrzehnten durchgeführt. Zusammen mit Gryglewski, der zeitweise mit dem Nobelpreisträger Vane in England zusammenarbeitete, konnte gezeigt werden, dass es sich bei der Analgetikaintoleranz des Asthmaticus, aber auch bei der Analgetikaintoleranz vom Urtikaria-Typ nicht um eine IgE-vermittelte Reaktion handelt.

1976 entdeckten Zeiss und Lockey die sogenannte „refractory period“ als Grundlage für die in der Folge entwickelte „Desensitization“, die wir **„adaptive Desaktivierung“** nennen und in diesem Artikel noch eingehend beschreiben werden.

Synonyma

- Aspirin-induced Asthma
- Aspirin-Triad
- Aspirin-Idiosyncrasie
- Samter-Syndrom
- Widal-Lermoyez-Syndrom
- Aspirin- oder Analgetika-Asthma
- Analgetikaintoleranz vom Asthma-Typ
- Analgetika-Asthma-Syndrom

Definition

Analgetikaintoleranz umfasst die Intoleranz vom Asthma-Typ, die Intoleranz vom Urtikaria-/Quinckeödem-Typ und Mischformen. Wir definieren Analgetika-Asthma-Syndrom als:

- nicht-allergische
- nicht-immunglobulin-vermittelte (IgE)
- gruppenspezifische Unverträglichkeit nicht-narkotischer Analgetika und nicht-steroidaler Antiphlogistika (NSAID) sowie verwandter Pharmaka vom Typ der Zykllooxygenaseinhibitoren
- mit dem Hauptsymptom Asthma

Epidemiologie des Analgetika-Asthma-Syndroms (AAS)

Die Häufigkeit des AAS wird in der Literatur unterschiedlich angegeben. Szczeklik schätzt sie auf 5-10 % der gesamten asthmatischen Population. Betrachtet man nur die Gruppe der Intrinsic Asthmaticus (IA), so ergeben sich aus der Literatur 10-20 %. Im Krankengut der Deutschen Hochgebirgsklinik Davos-Wolfgang entwickelten 15 % der Patienten mit IA ein AAS. Aspirin ist ein



bekannter Auslösefaktor von lebensgefährlichen Asthmaanfällen; eine umfassende Erhebung ergab, dass 25 % der Asthmapatienten, die eine mechanische Notfallventilation benötigten sich als aspirinintolerant erwiesen. Unter den steroidpflichtigen Patienten dieser Gruppe waren sogar 40 % intolerant gegen Aspirin oder andere NSAID!

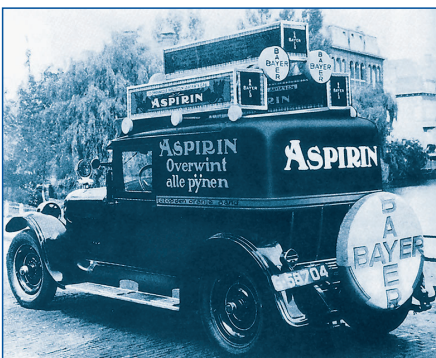
Klinische Merkmale

Klinisches Bild und Verlauf sind oft charakteristisch. Die Mehrzahl der Patienten entwickeln erste Symptome während der 3. und 4. Lebensdekade. Meist hat ein IA bei den Patienten 2-5 Jahre früher begonnen. Oft beginnt die Symptomatik auch als intensive Rhinitis, innerhalb einiger Monate entsteht eine chronische nasale Obstruktion mit Rhinorrhoe. Es finden sich häufig Nasenpolypen und eine Anosmie. Fast 100 % der Patienten sind mehr oder weniger steroidpflichtig. Etwa 70 % unserer Patienten zeigten eine hochgradige Sputumeosinophilie, 60 % eine Bluteosinophilie. Eine Alkoholintoleranz sahen wir etwa bei der Hälfte der Patienten. Die Intoleranzreaktion nach Einnahme des Analgetikums selbst präsentiert sich als sehr charakteristisches

Bild: Innerhalb einer Stunde nach Einnahme entwickelt sich die Asthmaattacke, oft begleitet von Rhinorrhoe, Konjunktivitis und Gesichts- und Halsrötung. Die Attacke ist oft sehr heftig, therapeutisch schwer zu durchbrechen und kann zu Bewusstlosigkeit, Schock und Tod führen.

Diagnostik des Analgetika-Asthma-Syndroms

In der Regel gibt die typische Anamnese und die Symptomatologie Hinweise auf das Vorliegen eines AAS. Mit Sicherheit kann die Diagnose bis heute jedoch nur mit einer Provokationsuntersuchung gestellt werden. Trotz intensiver Suche gibt es bis heute noch keinen wirklich eindeutigen in-vitro-Test! Die gebräuchlichen Provokationstests unterscheiden sich durch den Administrationsweg des Aspirins: Orale Provokation, inhalative Provokation und nasale Provokation. Weltweit wird wahrscheinlich immer noch die orale Provokation am häufigsten durchgeführt, obwohl sie viele Nachteile hat. Sie ist mit schweren Reaktionen (schweres Asthma und auch nicht-respiratorische Allgemeinsymptome) behaftet. Die Durchführung dauert länger. In manchen Zentren wird sie nur auf der Intensivstation bzw. im sogenannten „Clinical Research Center“ durchgeführt. Die inhalative Provokation mit Lysin-Azetyl-Salizylsäure wurde 1979 durch Bianco erstmalig beschrieben. An der **Hochgebirgsklinik Davos-Wolfgang** führten wir sie nach systematischer Untersuchung und Beschreibung 1982 ein. Diese Methode wird von uns sehr häufig durchgeführt. Sie ist eine sichere Methode, die der oralen Provokation vorgezogen werden sollte. Die nasale Provokation kann ein attraktives Mo-



Pathophysiologische Konzepte

- Zylooxygenasetheorie
- Entdeckung von COX-1 und COX-2 (und COX-3)
- Rolle der Leukotriene
- „Shunt-Theorie“ (Shunt vom Prostaglandin-Schenkel zum Leukotrien-Schenkel)
- Alterierter Eicosanoidmetabolismus in den Atemwegen von AAS-Patienten
- Alterierte endogene PAF-Freisetzung (platelet activating factor)
- AAS als Folge einer chronischen viralen Infektion

dell besonders für Forschungszwecke darstellen. Für die Routine ist sie nicht geeignet.

Pathophysiologie

Verschiedene Konzepte versuchten, die Mechanismen des analgetikainduzierten Asthmas zu beschreiben.

Wir wollen hier nicht auf Einzelheiten eingehen und verweisen an dieser Stelle auf zwei gute Literaturübersichten (1. Schmitz, M., Szczeklik, A.: Pathogenesis and pharmacology of aspirin-induced-asthma. Atemw.-Lungenkrkh. 20 (Suppl. 2), 136-141 (1994). 2. Szczeklik, A., Nizankowska, E., Sanak, M. Swierczynska, M. Aspirin-induced rhinitis and asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 1, 27-33 (2001)).

Management des Analgetika-Asthma-Syndroms

Die Behandlung der zugrunde liegenden Asthmaerkrankung, eines meist steroidpflichtigen Intrinsic Asthmas, entspricht den heutigen Therapierichtlinien. Speziell wichtig ist bei AAS ein striktes Meiden von NSAID vom Typ der COX-1-Hemmer. COX-2-Hemmer werden meis-

tens vertragen, es gibt jedoch auch erste Berichte von Nebenwirkungen von COX-2-Hemmern im Sinne der Analgetikaintoleranz vom Urtikaria-Typ, aber auch vom Asthma-Typ. Für Rofecoxib haben wir ein sicheres orales Provokationsschema erarbeitet.

Die Patienten mit AAS sollten immer einen speziellen Intoleranzausweis mit sich führen. Der übliche Allergieausweis, auf dem die Analgetikaintoleranz möglichst noch als „Aspirin-Allergie“ zwischen Pollen, Tierhaaren und anderen Allergien versteckt steht, ist nicht ausreichend!

Therapeutisch von Bedeutung sind weiterhin ein gutes Management der begleitenden Rhinosinusitis und der nasalen Polyposis sowie die allgemeine Infektoprophylaxe.

Adaptive Desaktivierung

Bei den allermeisten Analgetika-Asthma-Syndrom-Patienten kann ein Zustand der Aspirintoleranz induziert und mittels „Aspirin-Desensibilisierung“ aufrechterhalten werden, indem Aspirin in kleinen Dosierungen gesteigert gegeben wird, bis eine Dosis von 500 mg gut vertragen wird. Wir nennen dieses Verfahren „**adaptive Desaktivierung**“, da wir sie klar von der spezifischen Desensibilisierung oder spezifischen Immuntherapie der IgE-vermittelten Reaktion abgrenzen wollen! Die Rolle der adaptiven Desaktivierung ist nicht zu gering einzuschätzen! Stevenson konnte in einer früheren Untersuchung (Plazebo-kontrolliert, randomisiert, doppelblind) eine Besserung der Symptomatik im Bereich des oberen Respirationstraktes bei etwa 2/3 der Patienten sehen. Die gleiche Arbeitsgruppe beschrieb später auch positive Langzeiteffekte auf die Asthma-



symptomatik und die Steroidmedikation (offene Untersuchung). Unsere Erfahrungen an der Hochgebirgsklinik entsprechen diesen Berichten. Die Methode der adaptiven Desaktivierung ist in den Händen eines geübten Teams eine sichere und immer erfolgreich durchzuführende Methode. Wir beginnen die adaptive Desaktivierung immer inhalativ mit der positiven Schwellendosis der inhalativen Provokation, verdoppeln daraufhin die Dosis jeweils und gehen inhalativ bis auf 25 mg Lys-ASS hoch, um dann per oral bis zur Dosis von 500 mg Aspirin weiter zu steigern. Solange Aspirin dann regelmässig, d.h. täglich verabreicht wird, können alle COX-Hemmer (Analgetika und NSAID) unbehelligt eingenommen werden. Neben der geschilderten therapeutischen Besserung im Bereich der oberen Atemwege ist dies für AAS-Patienten von Bedeutung, die z.B. an degenerativen Gelenkerkrankungen, rheumatoider Erkrankung oder regelmässig wiederkehrenden Schmerzzuständen

(Zephalgien) leiden sowie für Patienten, die Aspirin als Präventivmaßnahme gegen ischämische Herzerkrankung einnehmen sollen.

Fazit

Die adaptive Desaktivierung sollte unseres Erachtens immer unter klinisch-stationären Bedingungen in einem Zentrum mit spezieller Erfahrung mit dieser Methode durchgeführt werden. Den klinischen Nutzen haben wir zusammenfassend dargestellt.

Obwohl theoretisch einleuchtend, ist der Effekt von Leukotrien-Antagonisten bei Analgetika-Asthma-Syndrom in der grossen Zahl der Fälle nicht beeindruckend. Das Risiko für AAS-Patienten, unter Montelukast oder Zafirlukast ein Churg-Strauss-Syndrom zu entwickeln, erscheint etwas höher als bei Kontrollen. (Einzelheiten siehe in der vorzüglichen AIANE-Datenbank. Als CD-Rom über www.hochgebirgsklinik.ch anzufordern.)

Der Eindruck, dass man bei dieser Gruppe der schwer behandelbaren Asthmatiker, wie sie die analgetikaintoleranten Asthmatiker darstellen, mit Leukotrien-Antagonisten einen therapeutischen Durchbruch erzielen könnte, ist sicher einer Ernüchterung gewichen. Auch aus diesem Grund gewinnt die adaptive Desaktivierung erneut an Bedeutung. Nutzen Sie diese Chance für Ihre betroffenen Patienten! Wir haben die Erfahrung in der Einleitung dieser Therapie. Die Methode stellt in den Händen geübter Spezialisten mit nachfolgender konsequenter Führung des Patienten durch den niedergelassenen Pneumologen eine wichtige therapeutische Option dar.

PD Dr. med. Günter Menz

Klinischer Nutzen der adaptiven Desaktivierung bei Analgetika-Asthma-Syndrom

- Vorbeugung ischämischer Herzkrankheiten und antiphlogistische Therapie bei rheumatischen Erkrankungen, chron. rezid. Schmerzen
- Verbesserung der Symptome der chronischen Rhinosinusitis
- Gewinn an Lebensqualität durch Wiederherstellung bzw. Verbesserung des Riech- (Geschmacks-) vermögens
- Durch normale Funktion der Nase und Schutz von physikochemischen Umweltirritanzen sowie Vermeiden eines negativen Einflusses auf die BHR
- Dadurch anti-asthmatischer und ggf. auch steroideinsparender Effekt

■ Literatur beim Verfasser