

ASS-Intoleranz-Syndrom

Wie häufig sind Morbus Widal oder Morbus Samter, und was ist zu tun?

Ludger Klimek, Oliver Pfaar

Chronische Sinusitis, Polyposis nasi und Asthma bronchiale sind chronisch-entzündliche Atemwegserkrankungen mit erheblicher volkswirtschaftlicher Bedeutung. Eine wichtige Differenzialdiagnose ist das Analgetika-Intoleranz-Syndrom (AIS), das typischerweise durch rezidivierende Polyposis nasi, Asthma bronchiale und Analgetikaunverträglichkeit gekennzeichnet ist. Es beruht auf Dysbalancen im Arachidonsäure-Metabolismus, die durch die Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) verstärkt werden können. Bis heute sind in der Diagnostik des AIS Anamnese und Provokationstests etabliert. Die Methoden der nasalen, bronchialen und oralen Provokationstests sind aufwendig und für die Patienten meist unangenehm und risikobehaftet. Alternativ können In-vitro-Verfahren mit funktionellen Zelltestungen (Analgetika-Intoleranz-Test, AIT) zur Diagnosesicherung herangezogen werden. Therapeutisch ist eine adaptive Desaktivierungsbehandlung die einzige kausale Behandlungsmöglichkeit und neben antiinflammatorischen und operativen Behandlungsoptionen die Therapie der Wahl.



Prof. Dr. med.
Ludger Klimek



Dr. med.
Oliver Pfaar

In der westlichen Welt beträgt die Prävalenz der chronischen Sinusitis zirka 12 Prozent der Gesamtbevölkerung. In den USA sind zirka 31 Millionen Patienten betroffen, deutlich mehr als zum Beispiel Hypertoniker (ca. 25 Mio.). Der Übergang von akuten zu chronisch-entzündlichen Krankheitsbildern der oberen Atemwegsschleimhäute ist fließend, wobei

per definitionem die chronische Sinusitis durch entzündliche Schwellungen der Nasennebenhöhlenschleimhäute, die länger als drei Monate pro Jahr bestehen, oder durch mehr als drei akute Sinusitisexazerbationen pro Jahr gekennzeichnet ist.

Wesentlicher Faktor in der Pathophysiologie der chronischen Sinusitis ist eine mangelnde Ventilation und Drainage der Nebenhöhlen

“Bei der chronischen Sinusitis respektive der Polyposis nasi handelt es sich nicht um eigenständige Krankheitsbilder, sondern um die gemeinsame Endstrecke verschiedener chronischer Entzündungsmechanismen. Das ASS-Intoleranz-Syndrom stellt neben Inhalationsallergien die häufigste Ursache dieser Erkrankungen dar.”

über die Nase. Hierdurch kommt es nachfolgend zu einer entzündlichen Schleimhautschwellung in den abhängigen Nasennebenhöhlen. Besondere Bedeutung hat hierbei der Bereich des sogenannten Infundibulum ethmoidale an der lateralen Nasenwand. In diesen nur wenige Millimeter grossen halbmondförmigen Bezirk münden die Ostien der Stirn- und Kieferhöhle sowie der vorderen Siebbeinzellen ein. Kommt es hier zu langfristigen entzündlichen Schleimhautschwellungen oder Bildung von Nasenpolypen, kann die Ventilation der Nebenhöhlen dauerhaft eingeschränkt sein (*Abbildung 1*).

Polypen treten normalerweise im mittleren Lebensalter auf. Jede Polyposis im Kindesalter sollte zur Verdachtsdiagnose einer zystischen Fibrose führen.

Pathophysiologie von Polyposis nasi und chronischer Sinusitis

Neben infektiösen, allergischen und toxischen Schleimhautschwellungen müssen als prädisponierende Faktoren auch systemische Erkrankungen in Erwägung gezogen werden. Hierzu zählen Allergien neben einem ASS-Intoleranz-Syndrom, die eosinophile Pilz-Sinusitis (Eosinophilic Fungal Rhino-Sinusitis: EFRS), Immunmangelsyndrome, Autoimmunerkrankungen, Hormonumstellungen (Schwangerschaft, Postmenopause), ein Kartagener-Syndrom, eine zystische Fibrose und spezifische Infektionen (Tbc etc.). Zudem wird in letzter Zeit die Bedeutung bakterieller und fun-

galer (Super-)Antigener sowie bakterieller Biofilme diskutiert.

Somit handelt es sich bei der chronischen Sinusitis respektive der Polyposis nasi nicht um eigenständige Krankheitsbilder, sondern um die gemeinsame Endstrecke verschiedener chronischer Entzündungsmechanismen: Die Schleimhaut von Nase und Nasennebenhöhlen hat nur begrenzte Reaktionsmöglichkeiten auf

eine Vielzahl von Noxen. Das ASS-Intoleranz-Syndrom stellt neben Inhalationsallergien die häufigste Ursache dieser Erkrankungen dar.

ASS-Intoleranz-Syndrom (M. Samter, M. Widal)

Das Analgetika-(ASS-)Intoleranz-Syndrom (AIS) ist ein Symptomenkomplex, der meist mit nasalen Beschwerden wie Obstruktion, Rhinorrhö, Hyposmie und einer rezidivierenden Polyposis nasi beginnt. Im weiteren Verlauf können ein – in der Regel steroidpflichtiges – nicht allergisches Asthma bronchiale und Unver-



Abbildung 1: Endoskopisches Bild der linken Nasenhaupthöhle. Im Bereich des mittleren Nasenganges findet sich polypöse Schleimhaut, welche die mittlere Nasenmuschel verdrängt hat, in die Nasenhaupthöhle prolabiert und hierdurch die Nasenatmungsbehinderung des Patienten bedingt.

träglichkeitsreaktionen, ausgelöst durch die Einnahme nichtsteroidaler Antiphlogistika, hinzutreten. Schwere asthmatische Reaktionen und Anaphylaxie sind relativ häufig (1, 2). Das Zusammentreffen von Acetylsalicylsäure-unverträglichkeit, Polyposis nasi und Asthma bronchiale wird als Aspirin®-Trias oder Morbus

„Alle Provokationstests erfordern in jedem Fall einen hohen apparativen Aufwand und die Möglichkeit einer mehrstündigen Beobachtung beziehungsweise stationären Überwachung.“

Widal (2), im angloamerikanischen Sprachgebiet als Samter's Syndrome (3) bezeichnet. Etwa 14 Prozent der Patienten mit nasaler Polyposis sind hiervon betroffen (4). Im Verlauf beginnt die Erkrankung häufig mit unspezifischem Fließschnupfen und nasaler Symptomatik. Darüber hinaus existiert auch eine kutane Form der Analgetikaintoleranz mit Urtikaria und Angioödem (5). Die Prävalenz der Analgetika-(Aspirin®)-Intoleranz in der Normalbevölkerung wird mit 0,5 bis 5,7 Prozent angegeben, bei Asthmatikern und Patienten mit Polyposis nasi steigt die Zahl auf 15 Prozent (4–6). Frauen sind häufiger (60–70%) von Analgetikaintoleranz betroffen als Männer, die Erkrankung kommt familiär gehäuft vor (5).

Das AIS beruht nach gängiger Meinung nicht auf einem IgE-vermittelten Mechanismus, sondern auf Dysbalancen im Arachidonsäure-Stoffwechsel, ausgelöst durch die Aufnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika (nonsteroidal anti-inflammatory drugs [NSAID]). Arachidonsäure wird mittels Phospholipasen aus den Phospholipiden der Zellmembranen von Eosinophilen, Mastzellen und Leukozyten bereitgestellt. Über Lipoxygenase und Cyclooxygenasen (COX) werden wahlweise zwei Stoffwechselwege beschritten, deren Produkte zum Teil antagonistisch wirken (7, 8). Über den Cyclooxygenase-Stoffwechselweg werden Prostaglandine gebildet, wie zum Beispiel das Prostaglandin E₂ (PGE₂), welches broncho- und vasodilatativ wirkt (9). Über den Lipoxygenase-Stoffwechselweg werden Peptid-Leukotriene (pLT) gebildet, die Bronchospasmus und Schleimbildung bewirken (10). Die Bildung von pLT wird wiederum durch das PGE₂ über einen cAMP-bedingten Mechanismus gehemmt, weswegen es in diesem Zusammenhang auch als bronchoprotektiv anzusehen ist (7).

Patienten mit AIS neigen zu überschüssiger Bildung von pLT, weshalb sich im Urin vermehrt deren Abbauprodukte finden (Leukotriene E₄). Nach bisherigem Verständnis liegt bei diesen Patienten eine verstärkte Aktivität der Leukotrien-C₄-(LTC₄-)Synthase vor, was zur Folge hat, dass vermehrt Peptid-Leukotriene gebildet werden (2). Als wahrscheinlichste

Ursache wird eine konstitutive Überexpression der Leukotrien-C₄-Synthase vermutet, der ein Polymorphismus in der Promoterregion der Gensequenz dieses Enzyms auf dem Chromosom 5q zugrunde liegt (11). Bei Patienten mit AIS wurde nach Gabe von NSAID, die den Cyclooxygenase-Stoffwechselweg hemmen, ein sogenanntes «shifting» – ein ungebremster Wechsel – zum Lipoxygenase-Stoffwechselweg beschrieben (12) (Abbildung 2).

Therapeutisch stehen bezüglich der NSAID bis anhin Karenzmassnahmen im Vordergrund. Hierdurch können zwar die Unverträglichkeitsreaktionen reduziert werden, die nasale Symptomatik und der Verlauf des oftmals schwergradigen Asthma bronchiale bleiben jedoch meist unbeeinflusst. Ein Grund hierfür scheint zu sein, dass Salicylate und Salizylatverbindungen in verschiedenen Nahrungsmitteln in nicht unerheblichen Konzentrationen vorkommen (13).

Diagnostik

Diagnostiziert wird das AIS häufig erst in einem Alter von über 30 Jahren. Zu diesem Zeitpunkt sind meist schon mehrfache Operationen an den Nasennebenhöhlen der Patienten notwendig geworden und asthmatische Beschwerden aufgetreten. Etabliert in der Diagnostik der AIS sind Anamnese und Provokationstests (5, 11, 14). Die Anamnese einer Unverträglichkeitsreaktion gegenüber NSAID ist häufig von richtungsweisender Bedeutung, jedoch nicht in allen Fällen eruierbar.

Eine Provokationstestung erfolgt bei Rhinitis und Asthma bronchiale mittels nasaler (15, 16), bronchialer (17) oder oraler Provokation (18), bei ASS-sensitiver Urtikaria nur mittels oraler Provokation (16). Deren Vorteile sind in der internationalen Standardisierung und der Symptomauslösung am Erfolgsorgan zu sehen (19, 20). Alle drei Applikationsarten beim Provokationstest sind aufwendig und häufig unter ambulanten Bedingungen nicht durchführbar. Nasale und bronchiale Provokationen mit Lysin-Acetylsalicylsäure-Lösung sind zudem für den Patienten unangenehm, können massive Atemwegsreaktionen bis zum Status asthmaticus und Allgemeinreaktionen bis zum allergischen Schock (Anaphylaxie) hervorrufen und führen vereinzelt zu Spätreaktionen (15, 17, 21). In Fällen starker Unverträglichkeitsreaktionen nach Analgetikaeinnahme, in denen andere Ursachen ausgeschlossen werden können, sollte daher auf Provokationstests verzichtet werden (14, 5).

Alle Provokationstests erfordern in jedem Fall einen hohen apparativen Aufwand und die Möglichkeit einer mehrstündigen Beobach-

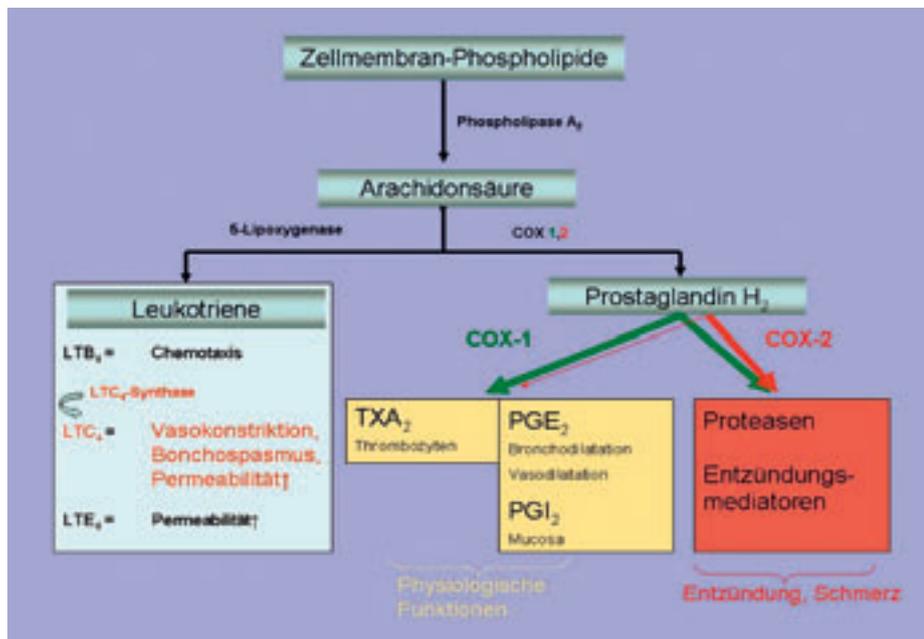


Abbildung 2: Arachidonsäure-(AS-)Metabolismus und Pathophysiologie der ASS-Intoleranz. Durch NSAID-Einnahme kommt es zu einer verstärkten Verstoffwechslung der AS über den Lipoxygenase-Stoffwechselweg durch unselektive Hemmung der Cyclooxygenase-1 und -2. Bei NSAID-intoleranten Patienten scheint dieser Mechanismus durch eine erhöhte Aktivität der LTC₄-Synthase noch immens verstärkt zu sein, was zu einer überhöhten Freisetzung von Peptid-Leukotrienen (pLT) führt (37).

tung beziehungsweise stationären Überwachung. Alternativ wurden Mediatoren in der bronchialen Lavage, im Nasensekret, im Urin oder an isolierten Zellen bestimmt (22, 25). Diese diagnostischen Möglichkeiten haben jedoch bisher keinen Eingang in den klinischen Alltag gefunden (Übersicht s. [8]). Einige der in der Vergangenheit vorgestellten In-vitro-Tests zur Abklärung des Vorliegens einer Analgetikaintoleranz basieren auf dem Nachweis von Hydroperoxiden (25) oder der Stimulation von Monozyten (24), ohne jedoch bisher im klinischen Alltag Bedeutung erlangt zu haben. Die Messung der Zysteinyl-Leukotriene scheint von klinischer Relevanz zu sein (25), auch wenn verschiedene Autoren auf einen nicht zu vernachlässigenden experimentellen Aufwand hinweisen (25, 26). Der seit Längerem kommerziell erhältliche CAST (cellular antigen stimulation test) wurde bereits erfolgreich zur Differenzierung von allergischen und nicht allergischen Asthmatikern eingesetzt (22, 24), wobei es in dieser Studie nicht gelang, aspirin-sensitiven Asthmatikern von nicht allergischen Asthmatikern ohne Aspirinintoleranz zu unterscheiden. Bezüglich der Analgetikaintoleranz bedeutet die Beschränkung auf die Bestimmung der Zysteinyl-Leukotriene jedoch eine Herabsetzung der Beurteilungsmöglichkeit, da andere wichtige Produkte des Arachidonsäure-Metabolismus nicht in die Ergebnisse einfließen.

Auf der Grundlage der dargelegten pathophysiologischen Kenntnisse wurden daher In-vitro-Testverfahren entwickelt, die auf der Bestimmung des Gleichgewichts zwischen PGE₂- und Leukotrienausschüttung humaner Leukozyten nach Stimulation mit Arachidonsäure oder Acetylsalicylsäure basieren (7, 8). Diese Verfahren wurden auch erfolgreich zur Verlaufsbeobachtung einer adaptiven Desaktivierung bei Patienten mit AIS angewandt (27–29). Im Wesentlichen beruht der Test auf der Bestimmung von PGE₂ und Peptid-Leukotrienen (pLT), die von Leukozyten des peripheren Bluts freigesetzt werden. Für die Klassifizierung der Ergebnisse des AIT wurden die Quotienten der durch Arachidonsäure- beziehungsweise Acetylsalicylsäure stimulierten Proben gegenüber den unstimulierten Proben für PGE₂ (S₁ bzw. S₂) und pLT (S₃ bzw. S₄) für jeden Patienten individuell ermittelt. Hierdurch werden die enzymatischen Stoffwechsellkapazitäten der Leukozyten für jeden Patienten (S_i) ermittelt.

Therapeutische Optionen

Das Asthma bronchiale muss medikamentös, eine Polyposis nasi in der Regel medikamentös

und operativ behandelt werden. Neben Kortikosteroiden scheinen in der medikamentösen Therapie Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten eine besondere Rolle zu spielen. Sie bewirken eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion bei Asthmatikern mit Analgetikaintoleranz (30, 31).

Als einzige kausale Therapiemöglichkeit gilt heute das sogenannte adaptive Desaktivierungsverfahren. Bei dieser Therapie soll durch repetitive Applikation steigender Dosen von ASS eine Toleranz gegenüber Analgetika – insbesondere COX-1-Inhibitoren – erreicht werden (26, 27, 32). Letztlich kommt es hierbei durch eine Enzyminduktion aber auch zu einer Veränderung des Arachidonsäure-Stoffwechsels hin zu einem physiologischen Metabolismus.

“Das Asthma bronchiale muss medikamentös, eine Polyposis nasi in der Regel medikamentös und operativ behandelt werden. Als einzige kausale Therapiemöglichkeit gilt heute das sogenannte adaptive Desaktivierungsverfahren.”

Grundlage für diese Therapie waren die Erkenntnisse von Zeiss und Lockey (33), dass sich bei Patienten mit AIS nach der oralen Provokation mit ASS eine dreitägige Refraktärphase zeigte. Studien über verschiedene Applikationswege wurden in den letzten 20 Jahren publiziert. Die bronchiale Applikation von ASS, die aus der Idee heraus entstand, dass die Refraktärphase auch durch inhalative Provokation erreicht werden kann, ist gegenüber dem oralen (evtl. nasal) Applikationsweg in den Hintergrund getreten. Jüngste Untersuchungen zeigen zudem deutliche Vorteile für eine intravenöse Initialtherapie.

In der ersten randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie zur peroralen Desaktivierung an 25 Patienten wurden diese auf eine tägliche Erhaltungsdosis zwischen 525 und 1500 mg eingestellt (34). Trotz der nur kurzen Studiendauer von drei Monaten konnten eine signifikante Verbesserung der Symptommedikationswerte und in der Hälfte der Fälle ein gelindertes Asthma bronchiale erreicht werden. In einer grösseren, prospektiven Studie zwischen 1988 und 1994 wurde bei 65 Patienten nach einer initialen Desaktivierung unter stationären Bedingungen eine Erhaltungsdosis von 1500 mg täglich erreicht (34). Es fand sich eine signifikante Besserung sowohl der Asthma- als auch der Nasensymptome. Darüber hinaus zeigte sich interessanterweise auch

ein signifikant selteneres Auftreten von Rezidivpolyphen, sodass sich die Revisionsoperationshäufigkeit von 1 Operation pro 3 Jahre auf 1 Operation pro 9 Jahre verlängerte. In einer Studie von Berges-Gimeno (35) wurde auch der therapeutische Langzeiterfolg der täglichen Gabe von 1500 mg an 172 AIS-Patienten betont. Allerdings fanden sich bei der Langzeitbehandlung bei bis zu 9 Prozent der Patienten gastrische Beschwerden, was den Mitteilungen anderer Autoren bei einer derartig hohen Erhaltungsdosis entspricht.

Die initiale Aufdosierungsphase orientierte sich bisher ebenfalls weitgehend an den Erfahrungen der Arbeitsgruppe um Stevensson (34): Nach einer fünftägigen stationären Behandlung mit einer dreimal täglichen oralen Gabe von Lysin-ASS in ansteigenden Dosen (beginnend mit 30 mg am ersten Behandlungstag bis 1500 mg am letzten Behandlungstag) wird der Patient am fünften Tag entlassen und die tägliche Einnahme der erreichten Höchstdosis fortgesetzt. Unserer Erfahrung nach eignet sich eine intravenöse Medikamentenapplikation für die initiale Dosissteigerungsphase der adaptiven Desaktivierung besser (36). Durch das intravenöse Dosierungsschema kann die Verträglichkeit der Therapie gesteigert werden.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ist das ASS-Intoleranz-Syndrom eine häufige pathophysiologische Ursache der Polyposis nasi, chronischen Sinusitis und des Asthma bronchiale. Insbesondere bei Patienten, bei denen Polyposis nasi und Asthma bronchiale als Koinzidenz vorkommen oder bei Patienten mit rezidivierender Polyposis nasi nach erfolgter Nasennebenhöhlenoperation sollte dieses Krankheitsbild differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

Die funktionelle Zelltestung bietet als In-vitro-Testverfahren eine hohe Sicherheit und gute Detektionsgenauigkeit. Bei nachgewiesener Erkrankung ist eine adaptive Desaktivierungstherapie die Methode der Wahl zur ursächlichen Behandlung. ♦

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Ludger Klimek
Zentrum für Rhinologie und Allergologie
An den Quellen 10
D-65185 Wiesbaden
Tel. 0049-611 89 04 381
Fax 0049-611 89 04 382
E-Mail: Ludger.Klimek@HNO-Wiesbaden.de

Potenzielle Interessenkonflikte: keine

Literaturliste auf Anfrage beim Verlag erhältlich:
info@rosenfluh.ch