ÜBERSICHTSARBEIT

Salicylatintoleranz

Pathophysiologie, klinisches Spektrum, Diagnostik und Therapie

Hanns-Wolf Baenkler

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: Die Salicylat- oder Schmerzmittelintoleranz beruht auf einer erhöhten Irritabilität Eikosanoid-bildender Zellen nach Aufnahme von Salicylaten und verwandten COX-Hemmern.

Methoden: Auswertung selektiv recherchierter Literatur in Datenbanken wie PubMed und Cochrane-Library.

Ergebnisse: Klassischerweise kommt es nach Applikation von Salicylaten zu Rhinitis, Bronchialasthma und/oder Polypenbildung in der Nase. Im Darm und an der Haut resultieren entzündlich und urtikariell geprägte Symptome. Ursache ist eine spezielle Reaktionsweise auf COX-hemmende Substanzen in Schmerzmitteln, Kosmetika oder in Pflanzen mit der Folge eines abnormen Musters der Eikosanoide (Prostaglandine, Leukotriene). Die Diagnose stützt sich auf Symptome unmittelbar nach der Aufnahme dieser Substanzen oder auf rezidivierende Polypenbildung. Bluttests leisten einen wesentlichen Beitrag vor allem bei unklaren Fällen. Therapeutisch hilft Karenz. Als Pharmakotherapie eignen sich Corticosteroide. Eine biologische Therapie ist die Adaptation durch Applikation steigender Mengen von Acetylsalicylsäure.

Diskussion: Rhinitis, Nasen- und Nasennebenhöhlenpolypen und/oder Bronchialasthma lassen an eine Salicylatintoleranz denken. Auch bei chronischer Irritation des Magen-Darm-Trakts und bei Urtikaria jeweils ohne erkennbare Allergie oder Infektion kommt eine Salicylatintoleranz in Betracht.

Dtsch Arztebl 2008; 105(8): 137–42
DOI: 10.3238/arztebl.2008.0137

Schlüsselwörter: Salicylatintoleranz, Nasenpolypen, Asthma, Allergien, Desensibilisierung

Medizinische Universitätsklinik 3 mit Poliklinik, Erlangen:
Prof. Dr. med. Baenkler

Beschwerden wie Bronchialasthma und Rhinitis, die nach der Applikation von Salicylaten auftreten, bezeichnet man als Intoleranz. Bei Symptomen, die von einem Naturstoff und ohne Beteiligung des Immunsystems verursacht werden, handelt es sich weder um eine pharmakologische Nebenwirkung noch um eine Allergie. Obwohl die Salicylatintoleranz seit mehr als 100 Jahren bekannt ist, wird sie in den relevanten Bereichen der Medizin nicht angemessen wahrgenommen. Diese Lücke soll durch den vorliegenden Beitrag geschlossen werden.

Methoden

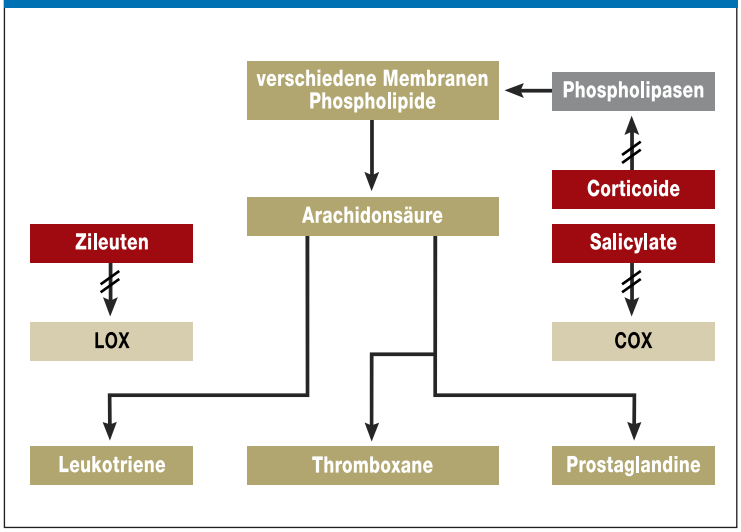
Die Recherchen zum Thema erfolgten unter Nutzung des Medical Subject Heading (MeSH) und des Unified Medical Language System (UMLS) der National Library of Medicine (NLM) für den Suchzeitraum 1970 bis 2007. Schlüsselbegriffe waren „eicosanoid“, „leukotriene“, „prostaglandin“, „analgesic intolerance“, „aspirin induced asthma“, „nasal polyps“, „inflammatory bowel disease“, „urticaria“, „adverse drug reaction“, „allergy“, „tests“.

Gesucht wurde unter anderem in den Datenbanken des National Center for Biotechnology Information (NCBI), im Datenbank Infosystem der Universität Erlangen-Nürnberg (DBIS), science direct, web info science, Scobus, Current Contents Medicine (CC-Med), in PubMed und in SciSearch. Da es in diesem Rahmen kaum randomisiert kontrollierte Studien gibt, haftet der Literaturauswahl etwas Subjektives an. Leitgedanke bei der Literaturrecherche war die klinische Relevanz.

Ätiologie und Pathogenese

Im Mittelpunkt der Pathophysiologie steht der durch die Nobelpreisträger Bergström (e1), Samuelson (e2) und Vane (e3) aufgeklärte Mechanismus des Arachidonsäure-Eikosanoid-Stoffwechsels. Hierbei handelt es sich um ein komplexes elementares System *(Grafik)*: Phosholipasen generieren aus den Phospholipiden der Zellmembranen die Arachidonsäure. Sie ist Ausgangssubstanz für die Eikosanoide. Deren Hauptgruppen, die Leukotriene (LT) und die Prostanoide mit den Prostaglandinen (PG) und Thromboxanen (TX), werden vor allem durch die Lipoxygenasen (LOX) und die Zyklooxygenasen (COX) gebildet. In nahezu allen Zellen, und damit Organen, vermitteln sie wichtige Vorgänge wie Entzündung oder Hypersensitivität.

GRAFIK



Eicosanoide: Generierung, Abbauwege, Beeinflussung (stark vereinfachte Darstellung nach [3, e1, e2, e3])

Salicylate und andere Schmerz- und Entzündungshemmende Verbindungen, insbesondere die meist in der Rheumatologie eingesetzten nichtsteroidalen Antiphogistika (NSAID), inhibieren die Zyklooxygenase mit der Folge einer verminderten Synthese der Prostaglandine (1). Bei intoleranten Personen ist dabei eine Aktivierung von basophilen und eosinophilen Leukozyten, Makrophagen, Mastzellen, Thrombozyten und Lymphozyten erkennbar. Sie sind an den Krankheitserscheinungen wesentlich beteiligt (2, 3, 4, 5, 6, e4, e5, e6, e7, e8, e9).

Die nicht immunologische Irritation von Basophilen/Mastzellen mit Sekretion pharmakologisch aktiver Substanzen gilt als „Pseudo-Allergie“ (oder auch „Pseudo-Immunopathie“) analog der Kälteurtikaria. Auch an infektiöse Agenzien wurde als Auslöser gedacht (e6). Der durch die Verordnung von COX-Hemmern verursachte Mangel an Enzymfunktion entspricht im übertragenen Sinne einer Intoleranz wie etwa bei Lactoseunverträglichkeit. Die Salicylatunverträglichkeit hat somit zugleich Züge einer Pseudo-Allergie und einer Intoleranz (2, 7, 8). Das Manifestationsmuster könnte auf der Besatzdichte der mitverantwortlichen Zellen beruhen. Untersuchungsergebnisse sowohl an Geweben als auch an Blut derselben Personen stimmen mit den Symptomen überein (4, 5, 9–12).

Grundsätzlich besitzen die in pflanzlichen Nahrungsmitteln vorkommenden Salicylate und die industriell hergestellten COX-Hemmer eine gleichartige Wirkung. COX-2-Hemmer (sogenannte Coxibe) verursachen im Magen-Darm-Trakt geringere Beschwerden und Effekte als COX-1-Hemmer (zum Beispiel Indometacin, Ibuprofen) (2, 10, 13, e10). Gelegentlich bedingen sogar kleinste Unterschiede in der chemischen Struktur substanzielle Differenzen in der Verträglichkeit der Substanzen (e4, 13).

Klassische Symptome

Erstmals 1902 in Deutschland von Hirschberg beschrieben (e11), später in Frankreich von Widal („Syndrome de Widal“) (e12) und in den USA von Samter („Samter’s Triad“) (e9) aufgegriffen, gehören Symptome des Respirationstraktes zu den klassischen Beschwerden. Sie äußern sich als Rhinosinusitis, Polyposis nasi et sinuum oder als Asthma bronchiale (2, 8, e4, e6, e9). Das Zusammentreffen von Polyposis und Asthma mit der Analgetikaunverträglichkeit wird als „Trias“ bezeichnet. In Europa sind bis zu 2,5 % der Bevölkerung davon betroffen, von den intrinsischen Asthmatikern um die 10 %. Noch höher liegt die Rate bei chronischer Sinusitis mit nasaler Polyposis *(Tabelle 1)*, wobei eine hohe Dunkelziffer anzunehmen ist (2, 8, e4, e5, e6, e9). Auch werden von den in Nahrungsmitteln enthaltenen Salicylaten verursachte Symptome nicht selten als Allergie fehlgedeutet oder gelegentlich lösen Salicylate im Sinne eines „Augmentations-Phänomens“ nur zusammen mit davon unabhängigen Allergien Beschwerden aus (e13). Dies alles begründet die große Bandbreite der Angaben zur Häufigkeit.

Weitere Krankheitserscheinungen

Haut und Magen-Darm-Trakt können bei Salicylatintoleranz ebenfalls betroffen sein. Dies führt – infolge der nicht erkannten Zusammenhänge und fortbestehenden Aufnahme auslösender Substanzen – zu chronisch verlaufenden Prozessen wie Urtikaria (14, e4, e6, e9), Kolitis (15, e14) oder Diarrhö (e15). Rückwirkungen auf den Kreislauf bis zum anaphylaktoiden (nicht anaphylaktischen!) Schock sind demgegenüber sehr selten (e12). Interessanterweise manifestiert sich die Erkrankung bevorzugt an Grenzflächen: Haut, Schleimhaut und – bei großzügiger Auslegung – am Gefäßsystem. Dies teilt die Salicylatintoleranz mit IgE-vermittelten Allergien.

Anomalien des Eikosanoidkomplexes mit teilweise anderem Hintergrund findet man darüber hinaus auch bei anderen Erkrankungen. Hierzu zählen Darmpolypen in einzelnen Familien (e16) oder bösartige Prozesse im Magen-Darm-Trakt (e17). Auch gastroduodenale Ulzera gehören bei einem Teil der Fälle dazu (e18, e19).

TABELLE 1

Anteil der Salicylatintoleranz

Symptom	Häufigkeit
Polyposis nasi	5–30 %
Asthma bronchiale	10 %
Polyposis mit Asthma	20–30 %
Rhinitis	5–10 %
Chronische Darmentzündung	2–7 %
Urtikaria/Quincke-Ödem	5–10 %

(Quellen: 2, 3, 8, 14)

TABELLE 2

Sensitivität und Spezifität funktioneller In-Vitro-Tests

Testsystem	Freigesetztes LT (17, 18, e7)			CD63 (6, 18, 19, e9)			FET (7, 14, 21, 22, e18, e19, e21, e22)		
Parameter	SE	SP	(n)	SE	SP	(n)	SE	SP	(n)
Haut- und Atemwege	63	99	(88)	63	93	(90)	96	83	(465)
Atemwege	68	97	(66)	60	93	(50)	96	89	(407)
Haut	50	99	(72)	65	93	(70)	96	97	(58)
Magen	–	–	–	–	–	–	98	90	(102)
Darm	–	–	–	–	–	–	64	89	(132)
Atemwege/Haut/ Darm/Magen	–	–	–	–	–	–	90	82	(699

SE, Sensitivität in %; SP, Spezifität in %; n, Größe der Untersuchungsgruppe; LT, Leukotriene; CD, „cluster of differentiation"; FET, funktioneller Eicosanoidtest

Diagnostik

Der Anamnese kommt beim ersten Arztbesuch die entscheidende Rolle zu. Sie sucht die Verbindung zwischen dem Kontakt mit Salicylaten und den Krankheitserscheinungen herzustellen. Das gelingt nur bei engem zeitlichen Zusammentreffen. Daher wird nach Asthma, Hauterscheinungen, Schwellung der Nasenschleimhaut und Magen-Darm-Beschwerden sowie dem sehr seltenen Kreislaufschock in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit einer Salicylataufnahme gefragt. Bei langsam wachsenden und später entstehenden Polypen in Nase und Nebenhöhlen geben rasch und wiederholt auftretende Rezidive nach operativer Entfernung den entscheidenden Hinweis.

Expositions-/Provokationstests gelten als Goldstandard. Allerdings vermögen sie nur bei rasch einsetzenden Reaktionen wie Asthma einen Verdacht zu bestätigen oder auszuschließen; langfristige Entwicklungen wie bei Polypen werden nicht adäquat abgebildet.

Die Applikation von Acetylsalicylsäure erfolgt vorzugsweise oral oder nasal (2, e4). Dies sollten nur mit dem Problemfeld Vertraute vornehmen. Wegen möglicher heftiger Reaktionen wie Asthma sind Notfallvorkehrungen zu treffen. Dazu zählt auch die Bereitstellung stationärer Beobachtung und Weiterbetreuung. Diese diagnostische Maßnahme ist sowohl personell, zeitlich als auch apparativ aufwendig und anspruchsvoll.

Feingewebliche Untersuchungen von Biopsaten erbringen vor allem aufgrund der Eosinophilie einen wertvollen Hinweis (5, 9, 10, 11). Es handelt sich um eine invasive Maßnahme mit den üblichen Kontraindikationen und Risiken.

Die apparative Diagnostik bedient sich bildgebender Verfahren wie der Computertomografie (CT) zur Darstellung etwa von Polypen, und der Lungenfunktionsprüfung zur Objektivierung einer Obstruktion nach Exposition/Provokation (2, 11, e6, e20). In Einzelfällen ist eine Endoskopie zur lokalen Inspektion und Gewinnung von Biopsaten erforderlich (9, 10, 11, 15, e14, e15, e17, e18).

Funktionelle Ex-vivo-Tests stützen sich auf den Nachweis von Indikatoren an vitalem Material der Kranken, das mit zu testenden Substanzen exponiert wird. In *Tabelle 2* sind Sensitivität und Spezifität funktioneller In-Vitro-Tests angegeben, *Tabelle 3* zeigt die positiven und negativen prädiktiven Werte. Diese Vorgehensweise ist von den bei „echten Allergien" verwendeten Techniken und Methoden abgeleitet. Derzeit sind folgende Systeme am Markt verfügbar:

- Messung der freigesetzten Menge an LT (6, 16, e8) präparierter basophiler Granulozyten und somit nur der LOX-abhängigen Stoffwechselwege
- Erfassung des auf degranulierenden basophilen Granulozyten beschriebenen Lysozym-assoziierten Membranprotein CD63 mittels Durchflusszytometrie (6, 16, 17, 18). Weniger geeignet ist die Erfassung an angereicherten basophilen Granulozyten zur Diagnostik der Salicylatintoleranz (e21). Der Aktivierungsmarker CD203, ein transmembranöses Metalloenzym, ist bezüglich der Aktivierungseigenschaften mit CD63 weitläufig vergleichbar. Flow-zytometrische Anwendung fand er bei der Allergie-Diagnostik (19, e9).
- Messung mit einem erweiterten funktionellen Eikosanoid-Test (FET), der nach Exposition gegenüber Salicylaten und weiteren Ansätzen freigesetzten Eikosanoide LT und PG (4). Dadurch werden die Stoffwechselwege von LOX und zugleich COX unter normalen und der Erkrankung gleichenden Bedingungen in Abhängigkeit von Krankheitserscheinungen wie Polyposis, Rhinitis und anderen mehr quantitativ erfasst. Diese aus Blutproben ermittelten Werte werden naturgemäß von den (nur in besonderen Fällen angeforderten) Werten, die aus erkranktem Gewebe gewonnenen werden, noch übertroffen.

Der FET vermag darüberhinaus andere krankheitsbezogene Besonderheiten des Eikosanoidstoffwechsels, aufzudecken, etwa bei gastroduodenalem Ulkus (e19), malignen Prozessen im Intestinaltrakt (e17) sowie bei Sepsis und „systemic inflammatory respon-

TABELLE 3

Positive und negative prädiktive Werte funktioneller In-Vitro-Tests

Testsystem	Freigesetztes LT (17, 18, e7)			CD63 (6, 18, 19, e9)			FET (6, 14, 21, 22, e18, e19, e22)		
Parameter	PPV	NPV	(n)	PPV	NPV	(n)	PPV	NPV	(n)
Haut- und Atemwege	96	78	(88)	95	56	(90)	90	93	(465
Atemwege	92	82	(66)	86	78	(50)	89	92	(407)
Haut	93	94	(72)	93	67	(70)	96	97	(58)
Magen	–	–	–	–	–	–	70	98	(102)
Darm	–	–	–	–	–	–	87	69	(132)
Atemwege/Haut / Darm/Magen	–	–	–	–	–	–	87	87	(699)

PPV, positiver prädiktiver Wert in %; NPV, negativer prädiktiver Wert in %; n, Größe der Untersuchungsgruppe; LT, Leukotriene; CD, „cluster of differentiation"; FET, funktioneller Eicosanoidtest

se syndrome" (SIRS) (e22). Hierbei handelt es sich nicht um eine Intoleranz. Untersucht werden üblicherweise Blutproben (4, 7, 12, 14, 20, 21, 22, e17, e19, e22). Eine Über- oder Unterlegenheit der verschiedenen Tests ist wegen ausstehender Untersuchungen an denselben Kranken bisher noch nicht gezeigt worden. An Geweben/Biopsaten lassen sich nur freigesetzte Substanzen, zum Beispiel die Eikosanoide, messen (9, 10, 11); die Durchflusszytometrie als Diagnostikum entfällt hier.

Stellenwert der Diagnostika

Die jeweils an den technischen Möglichkeiten ausgerichteten apparativen Untersuchungen dienen vorzugsweise der Bestandsaufnahme. Die neue funktionelle Diagnostik ist bei unklaren Fällen und bei fehlendem engem zeitlichen Zusammenhang zwischen Exposition/Provokation und Symptom wertvoll. Geradezu unverzichtbar wird sie, wo eine Exposition/Provokation wegen der Umstände und zu erwartender Reaktionen von den Kranken abgelehnt wird oder Kontraindikationen wie Infekt und Bronchialasthma diese Maßnahme verbieten (2, 6, 23).

Für Funktionstests in vitro/exvivo verschickt der Arzt Blut der Kranken. Der biovitale Charakter dieser Testkategorie erfordert umfangreiche apparative Ansätze und Kontrollen. Die beschleunigte und verbesserte Diagnostik, die dadurch rascher einzuleitende Erfolg versprechende Therapie und die Vermeidung von Belastungen sowie Risiken für die Patienten rechtfertigen und lohnen den Analyseaufwand. Das Preisniveau von circa 60 bis 230 Euro ist abhängig von der klinischen Fragestellung, der geforderten Sensitivität, Spezifität und von stationärer, ambulanter, privater oder gesetzlicher Versicherung oder Betreuung.

Therapie und Prophylaxe

Karenz

Karenz ist die zuverlässigste Form der Prophylaxe und Therapie. Vor allem COX-1-Hemmer müssen gemieden werden. Ein Teil der Kranken zeigt aber auch auf Paracetamol, das als Ausweichmittel eingesetzt wird, in sehr hoher Dosierung die gleichen Erscheinungen (2, e4); in diesem Fall muss Buprenorphin oder Naloxon verordnet werden. Karenz erfordert bei hochsensiblen Personen darüber hinaus Meiden von Kosmetika oder Nahrungsmitteln mit hohem Salicylatgehalt, vor allem von Gewürzen und industriell bearbeiteter Nahrung; 1 g Curry enthält beispielsweise bis zu 2 mg Salicylat (e23) *(Tabelle 4)*. Hierfür stellen Beratungsteams von Universitätskliniken und andere darauf spezialisierte Einrichtungen Tabellen und Diätempfehlungen zur Verfügung.

Operation

Operative Eingriffe sind bei massiver Vermehrung des Gewebes in den oberen Atemwegen und Hemmung des Sekretabflusses erforderlich. Bei der Salicylatintoleranz kommt es jedoch häufig zum Rezidiv (2, 4, 6, 8, e4, e5, e6), was die Desaktivierung/Desensibilisierung deutlich verringert. (21, e20).

Medikamentöse Behandlung

Pharmakotherapeutisch sind Corticosteroide am wirksamsten, weil sie unter anderem die Phospholipasen an der Bildung von Arachidonsäure als Vorstufe der verantwortlichen Eikosanoide hemmen *(Grafik)*. Steroide lassen sich topisch oder systemisch einsetzen (2, 6, 22, e5).

Biologische Methoden

Als biologischer Weg bietet sich die Desaktivierung/Desensibilisierung an, wobei der in den USA verbreitete Begriff Desensibilisierung insofern irreführend ist, als er der spezifischen Unterdrückung der immunologisch bedingten echten Allergie zugedacht ist. Die Maßnahme beruht auf der Applikation von Acetylsalicylsäure in steigenden Mengen. Ein verbindliches Schema gibt es nicht. Üblicherweise wird mit 5 mg begonnen und als Einzelgabe auf 100 bis 300 mg gesteigert, die dann einmal täglich dauerhaft eingenommen werden müssen. Dies erfordert in Abhängigkeit von der Vorgehensweise und der individu-

ellen Toleranz der Behandelten wenige Tage bis zwei Wochen (2, 22, 23). Nach zwei bis drei Jahren liegt in etwa 80 Prozent der Fälle noch eine Verbesserung der Nasenatmung, des Geruchssinnes und Freiheit von Rezidivpolypen vor (22, e20).

Nach Beenden der Salicylateinnahme hält der Effekt noch bis zu zwei Wochen an. Einmaliges Pausieren oder Vergessen bleibt ohne Folgen. Längere Unterbrechungen, wie sie vor Operationen geboten sein können, erfordern den Neubeginn dieser Maßnahme, was – auch nach eigenen Erfahrungen – jeweils erneut erfolgreich ist.

Wegen möglicher unerwünschter Reaktionen, vor allem in der Steigerungsphase, wie Asthma oder Magen-Darm-Beschwerden, erfolgt die Einleitungsphase der Behandlung bevorzugt stationär. Die Desaktivierung ist nur bei gesicherter Salicylatintoleranz begründet und zulässig.

Als dahinterstehendes Prinzip wird eine adaptive Enzyminduktion angenommen (2, 3, 4, 10). Auch könnten die irritablen und mitverantwortlichen Zellen schrittweise in ein Refraktärstadium gebracht worden sein, in welchem Generierung und Metabolismus der Eikosanoide arretiert sind.

Weitere Folgen verschobener Eikosanoidmuster

Abnorme Verhältnisse bei den Eikosanoiden findet man auch ohne exogene Faktoren. Sie wirken sich über den Einfluss auf Gefäßbildung und Apoptose auch auf Bildung und Wachstum von Tumoren aus (e10, e11). Diesbezüglich ist die familiäre Häufung polypöser und maligner Prozesse im Magen-Darm-Trakt lange bekannt. Sie wird durch COX-Hemmung reduziert, sodass Vertreter dieser Gruppe therapeutisch und prophylaktisch eingesetzt werden können (e10, e24).

Interessanterweise vermag sogar die Nahrung den Eikosanoidkomplex zu beeinflussen. Vegetarier weisen zufolge des Gehaltes an Salicylaten in Pflanzen einen erhöhten Serumspiegel auf (e24); dies könnte einer der verschiedenen Gründe für deren niedrigere Krebserkrankungsrate sein (e25). Auch die vermehrte Zufuhr ungesättigter Fettsäuren – mit konsekutiv reduzierter Neubildung an Arachidonsäure bei gleichzeitig verminderter Aufnahme mit der Nahrung – hemmt die Entzündungsaktivität und wirkt zudem immunmodulatorisch (e26). Das wurde in der Gastroenterologie (e27), Rheumatologie (e28) und Neurologie (e29) gezeigt. Wegen der Bedeutung weiterer Auslösefaktoren und der Verfügbarkeit weiterer Therapiewege kann die Diät jedoch allenfalls eine begleitende unterstützende Maßnahme sein.

Die Salicylatintoleranz, und im Kontext die Eikosanoidverschiebung, stellt eine systemische Besonderheit dar, mit im Einzelfall jeweils unterschiedlichen Manifestationsmustern und Erkrankungsformen. Das verlangt fachübergreifendes Denken, indem etwa nach längerer Einnahme von COX-Hemmern auf Nasenpolypen (24) geachtet wird.

TABELLE 4

Salicylatgehalt (Beispiele in mg/kg)

Nahrungsmittel	Salicylatgehalt	Nahrungsmittel	Salicylatgehalt
Sultaninen	78,0	Curry	2180
Rosinen	66,2	Paprika	2030
Orange	23,0	Oregano	660
Apfel	3,8	Senf	260
Birne	2,7	Cayenne	176
Kartoffel	1,2	Pfeffer	60
Banane	0,1	Knoblauch	1

nach (e22)

Perspektiven

Die systemische Natur der Störung rückt eine pathogenetische Mitbeteiligung bei weiteren Erkrankungen wie M. Sudeck, eosinophilen Organopathien oder vielleicht sogar dem HELLP-Syndrom in den Bereich der Möglichkeit. Funktionelle Tests an Blut und Geweben könnten das herauszufinden. Sie würden auch erkennen, ob und wieweit typische Veränderungen vor dem Auftreten der Erkrankungen vorliegen und wer Risikoträger ist.

Der Eikosanoidkomplex und die Wirkung der Salicylate und Fettsäuren bilden ein eigenes zusammenhängendes Feld in der Medizin. Es weist ganz verschiedene Facetten auf. Die Erkenntnisse auf Basis funktioneller Betrachtung und Untersuchung eröffnen neue diagnostische und therapeutische Wege. Davon könnten bei Ausschöpfung der bereitstehenden Optionen deutlich mehr Betroffene profitieren als bisher.

Interessenkonflikt
Der Autor hält das Patent auf den funktionellen Eikosanoidtest.

Manuskriptdaten
eingereicht: 26. 4. 2006, revidierte Fassung angenommen: 11. 10. 2007

LITERATUR

1. Willis AL, Smith DL: Metabolism of arachidonic acid. In: Cunningham FM (ed.): The handbook of immunopharmacology and lipid mediators. London: Academic Press 1994; 1–32.
2. Szczeklik A, Stevenson DD: Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis and management. J Allergy Clin Immunol 2003, 111: 913–20.
3. Farooque S, Lee T: Mechanisms of aspirin-sensitive respiratory disease – as two component Model. Int Arch Allergy Immunol 2007; 142: 59–63.
4. Schäfer D: Testing and typing of eicosanoid-patterns. J Physiol Pharmacol 2006; 57: 47–64.
5. Kaldenbach T, Schäfer D, Gosepath J, Bittinger F, Klimek L, Mann WJ: Die Bedeutung eosinophiler Granulozyten in Beziehung zu Allergie und Aspirin-Intoleranz bei Patienten mit Sinusitis polyposa. Laryngo-Rhino-Otol 1999; 17: 429–34.
6. Sanz ML, Gamboa P, DeWeck A: A new combined test with flowcytometric basophile activation and determination of sulfidoleucotrienes is useful for in vitro diagnosis of hypersensitivity to Aspirin and other NSAID. Int Arch Allergy Immunol 2005; 136: 58–72.

7. Schäfer D, Schmid M, Göde UC, Baenkler HW: Dynamics of eicosanoid in peripheral blood cells during bronchial, in: Aspirin-intolerant asthmatics. Eur Respir J 1999; 13: 638–46.
8. Schiavino D, Nucera E, Milani A, Del Ninno M, Buenomo A, Sun J, Patriarca G: The aspirin disease. Thorax 2000; 55: 66–9.
9. Baenkler HW, Schäfer D, Hosemann W: Eicosanoid pattern in nasal polyps and nasal mucosa. Rhinology 1996; 34: 166–70.
10. Schäfer D, Lindenthal U, Wagner M, Bölcskei PL, Baenkler HW: Effect of prostaglandine E2 on eicosanoid release by human bronchial biopsy specimens from normal and inflamed mucosa. Thorax 1996; 51: 919–23.
11. Schmid M, Göde U, Schäfer D, Wigand ME: Arachidonic acid metabolism in nasal tissue and peripheral blood cells in Aspirin-intolerant asthmatics. Acta Otolaryngol 1999; 119: 227–30.
12. Gosepath J, Hoffmann F, Schäfer D, Amedee RG, Mann WJ: Aspirin-intolerance in patients with chronic sinusitis. ORL 1999; 61: 146–50.
13. Puhlmann U, Schäfer D, Ziemann C: Update on COX-2 inhibitor patents with focus on optimized formulation and therapeutic scope of drug combinations making use of COX-2 inhibitors. Expert Opin Ther Patents 2006; 16: 403–30.
14. Velten FW, Bayerl C, Baenkler HW, Schaefer D: Functional eicosanoid test and typing (FET) in acetylsalicylic acid intolerant patients with urticaria. J Physiol Pharmacol 2006, 57: 35–46.
15. Raithel M, Baenkler HW, Naegel A, Buchwald F, Schultis HW, Backhus B, Kimper S, Koch H, Mach E, Hahn EG, Konturek P: Significance of salicylate-intolerance in diseases of lower gastrointestinal tract. J Physiol Pharmacol 2005; 56: 89–102.
16. May A, Weber A, Gall H, Kaufmann R, Zollner T: Means of increasing sensitivity of an in vitro diagnostic test for aspirin Intolerance. Clin Exp Allergy 1999; 29: 1402–11.
17. Ebo DG, Saint-Laudy A, Birdts CH, Mertens CH, Hagedorens MM, Schuerwegh AJ, De Clerck LS, Stevens WJ: Flow-assisted allergy-diagnosis: current application and future perspectives. Allergy 2006; 61: 1028–39.
18. Gamboa P, Sanz ML, Caballero MR, Urrutia I, Antepara I, Esparza R et al.: The flow-cytometric determination of basophile activation induced by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is useful for in vitro diagnosis of the NSAID hypersensitivity syndrome. Clin Exp Allergy 2004; 34: 1448–57.
19. Buhring HJ, Streble A, Valent P: The basophile-specific ectoenzyme E-NPP3 (CD203c) as a marker for cell. Activation and allergy diagnosis. Int Arch Allergy Immunol 2004; 133: 317–29.
20. Hecksteden K, Schäfer D, Stuck BA, Klimek L, Hörmann K: Diagnostik des Analgetika-Intoleranz-Syndroms mittels funktioneller Zelltestung. Allergologie 2003; 26: 263–71.
21. Gosepath J, Schäfer D, Amadee RG, Mann WJ: Individual monitoring of aspirin desensitization. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001; 12: 316–21.
22. Pfaar O, Klimek L: Aspirin desensitization in aspirin intolerance: update on current standards and recents improvements. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006, 6: 161–6.
23. Schapowal A, Schmitz-Schumann M: Provokationstests bei aspirinsensitivem Asthma und aspirinsensitiver Rhinosinusits. Allergologie 1992: 15: 158–64.
24. Pearson DJ, Stones NA, Bentley SJ, Reid H: Proctocolitis induced by salicylate and associated with asthma and recurrent nasal polyps. Br Med J 1983; 287: 1675

Anschrift für den Verfasser
Prof. Dr. med. Hanns-Wolf Baenkler
Medizinische Universitätsklinik 3 mit Poliklinik
Krankenhausstraße 12, 91054 Erlangen

SUMMARY

Salicylate Intolerance

Introduction: Acetylic salicylic acid (aspirin) intolerance relates to altered generation and metabolism of arachidonic acid and eicosanoids, and prostaglandins and leukotrienes ingestion of salicylates or COX-inhibitors. Methods: Selective review of literature in PubMed and the Cochrane Library. Results: Rhinitis, asthma and nasal polyposis are typical presentations, but urticaria and gut inflammation are also described. The mechanism involves a specific reaction to COX inhibitor substances in analgesics, cosmetics or plants resulting in an abnormal pattern of eicosanoids (prostaglandins and leucotrienes). The diagnosis is based on symptoms occurring immediately following ingestion of these substances or on refractory polyp formation. Blood tests may be helpful in unclear cases. Avoidance of triggering agents is helpful. Corticosteroids are the mainstay of pharmacological treatment. Biological, desensitization treatment involving the administration of increasing amounts of acetylic salicylic acid may also be used. Discussion: Asthma, rhinitis and nasal polyps, as well as chronic gastrointestinal irritation and urticaria following acetylic salicylic acid ingestion may suggest intolerance.

Dtsch Arztebl 2008; 105(8): 137–42
DOI: 10.3238/arztebl.2008.0137

Key words: salicylate intolerance, nasal polyps, asthma, allergies, desensitization

@ **The English version of this article is available online:**
www.aerzteblatt-international.de

eLiteratur:
www.aerzteblatt.de/lit0808

Berichtigung

In der Legende zu *Grafik 1* im Beitrag Erblindungsgefahr nach intraokularer Gasinjektion durch Lachgas und bei Reisen von Dr. Marie-Therese Silvanus in Heft 6 vom 8. Februar 2008 ist der Literaturhinweis fehlerhaft. Die korrekte Zitierung lautet: Aus: Kroll P, Reinhold R, Radig C, Eckard R, Ostmeier H: Zum Expansionsverhalten von intravitrealem Schwefelhexafluorid unter Lachgasexposition. Klin Monatsbl Augenheilkd 1986; 189: 36–8 (10), mit freundlicher Genehmigung von Georg Thieme Verlag KG Stuttgart.

AUTORENHONORAR IN DER RUBRIK MEDIZIN

Mit dem Jahr 2008 beginnt die Medizinisch-Wissenschaftliche Redaktion des Deutschen Ärzteblattes ihren Autoren Original- und Übersichtsarbeiten zu vergüten. Das Honorar beträgt 1 000 Euro. Es wird an alle korrespondenzführenden Autoren ausgezahlt, deren Beiträge in der Rubrik Medizin erscheinen. Die Regelung ist mit Heft 1–2 in Kraft getreten. *MWR*

ÜBERSICHTSARBEIT

Salicylatintoleranz

Pathophysiologie, Klinisches Spektrum, Diagnostik und Therapie

Hanns-Wolf Baenkler

eLITERATUR

e1. Bergström S: The prostaglandins: from the laboratory to the clinic. Nobel Lectures. Physiology or Medicine. Berichtszeitraum 1981–1990. Hrsg.: Jan Lindsten 1982; 93–112.

e2. Samuelson B: From studies of biochemical mechanisms to novel biological mediators: prostaglandin endoperoxides, thromboxanes and leukotrienes. Nobel Lectures. Physiology or Medicine. Berichtszeitraum 1981–1990. Hrsg.: Jan Lindsten 1982; 117–38.

e3. Vane JR: Adventures and excursions in bioassays: the stepping stones to prostacyclin. Nobel Lectures. Physiology or Medicine. Berichtszeitraum 1981–1990. Hrsg.: Jan Lindsten 1982; 145–70.

e4. Settipane GA: Aspirin and allergic disease: a review. Am J Med 1983; 74: 102–9.

e5. Szczeklik A, Sanak M, Nizankowski E, Kielbasa B: Aspirin-intolerance and cyclooxygenase-leukotriene pathways. Curr Opin Pulm Med 2004; 10: 51–6.

e6. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M: Natural history of aspirin-induced asthma. AJANE investigators European Network of aspirin-induced asthma. Eur Resp J 2000; 16: 432–6.

e7. May A, Zollner T, Weber A, Kaufmann R: Der Cellular Antigen Stimulations Test (CAST) in der Diagnostik Aspirin-sensitiver Rhinosinusitiden. Allergologie 2000; 23: 103–9.

e8. Kahlert H, Cromwell O, Fiebig H: Measurement of basophile-activating capacity of grass pollen allergens, Allergoids and hypoallergenic recombinant derivates by flow cytometry Using anti-CD203c. Int Arch Allergy Immunol 2004; 133: 317–29.

e9. Samter M, Beers RF: Concerning the nature of intolerance to Aspirin. J Allergy 1967; 40: 281–93.

e10. Becker JC, Domschke W, Pohle T: Current approaches to prevent NSAID-induced gastrophathy – COX selectivity and beyond. Br J Clin Pharmacol 2004; 58: 586–600.

e11. Hirschberg: Mitteilung über einen Fall von Nebenwirkungen des Aspirin. DMW 1902; 28: 416.

e12. Widal MF, Abrani P, Lermoyez J: Anaphylaxie et idiosyncrasie. Presse Med 1922; 30; 189–92.

e13. Möller R, Paul E: Acetylsalicylsäure als Augmentationsfaktor bei Nahrungsmittelallergien. Hautarzt 1996; 47: 281–3.

e14. Chakroborty TK, Bhatia D, Heading RC, Ford MJ: Salicylate-induced exacerbation of ulcerative colitis. Gut 1987; 28: 613–5.

e15. Etienney I, Beaugerie L, Viboud C, Flahault A: Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a risk factor for acute diarrhoea: A case crossover study. Gut 2003; 52: 260–3.

e16. Higuchi T, Iwama T, Yoshinaga K, Toyooka M, Taketo MM, Sugihave K: A randomized, double blind, placebo controlled trial of the effects of Rolecoxib, a selective COX-2-inhibitor, on rectal polyps in familial adenomatous polyposis patients. Clin Cancer Res 2003, 9: 4756–60.

e17. Baenkler HW, Schäfer D: Abnormal eicosanoid pattern of peripheral white blood cells in gastrointestinal cancer. J Physiol Pharmacol 2005; 56: 119–28.

e18. Konturek S, Piastucki I, Brzozowski T, Rodecki T, Dembinska-Kiec A, Zmuda A, Gryglewski R: Role of prostaglandins in the formation of Aspirin-induced gastric ulcer. Gastroenterology 1981; 80: 4–9.

e19. Baenkler HW, Zeus J, Schenk J, Schäfer D: Abnormal eicosanoid pattern by blood leukocytes in gastroduodenal ulcer. Med Science Monitor 2004; 10: 447–56.

e20. Gosepath J, Schäfer D, Mann WJ: Analgetika-Intoleranz: Langzeitergebnisse bis zu 3 Jahren bei adaptativer Desaktivierung mit einer täglichen Erhaltungsdosis von 100 mg Aspirin. Laryngo-Rhino-Otol 2002; 81: 732–8.

e21. Erdmann SM, Vetocilla S, Moll-Slodowy S, Sauer I, Merk HF: Basophilen-Aktivierungstest in der Diagnostik von Arzneimittelrekationen. Hautarzt 2005; 56: 38–43.

e22. Baenkler M, Leykauf M, John S: Functional analysis of eicosanoids from white blood cells in sepsis and SIRS. J Physiol Pharmacol 2006; 57: 25–34.

e23. Häberle M: Klinische und lebensmittelchemische Aspekte bei Unverträglichkeitsreaktionen auf Salizylat- und Additive-haltige Lebensmittel. Zbl Haut 1987; 153: 75–95.

e24. Thun MJ, Heuby SJ, Patrono C: NSAID as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic and clinical issues. J Natl Cancer Inst 2002; 94: 252–66.

e25. Blacklock CJ, Lawrence JR, Wiles D, Malcolm EA, Gibson JH, Kelly CJ, Peterson JR: Salicylic acid in the serum of subjects not taking Aspirin. Comparison of salicylic acid concentrations in the serum of vegetarians, non-vegetarians and patients taking low dose Aspirin. J Clin Pathol 2001; 54: 553–5.

e26. Steinmetz KA, Potter JD: Vegetables, fruit and cancer: Epidemiology Cancer Causes Control 1991; 2: 325–47.

e27. Calder PC: Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of n-3 polyunsaturated fatty acids. Proc Nutr Soc 1996; 95: 727–34.

e28. Rodgers JB: n-3 fatty acids in the treatment of ulcerative colitis. In: Kremer J (ed.): Medical fatty acids in inflammation. Basel: Birkhäuser Verlag 1998: 91–101.

e29. Cleland LG, James MJ, Proudman SM: The role of fish oils in the treatment of rheumatoid arthritis. Drug 2003; 63: 845–53.

e30. Swank RL, Dugan BB: Effect of low saturated fat diet in early and late cases of multiple sclerosis. Lancet 1990; 336: 37–9.