

# Analgetika-Intoleranz: Langzeitergebnisse bis zu 3 Jahren bei adaptiver Desaktivierung mit einer täglichen Erhaltungsdosis von 100 mg Aspirin

J. Gosepath  
D. Schäfer  
W. J. Mann

*Aspirin Sensitivity: Long Term Follow-up After Up to 3 Years of Adaptive Desensitization Using a Maintenance Dose of 100 mg of Aspirin a Day*

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Obwohl die pathophysiologischen Grundlagen des Krankheitsbildes des Analgetika-Intoleranzsyndromes bis heute nicht vollständig erforscht sind, deuten eine Vielzahl von Untersuchungen auf eine Störung des Eicosanoidstoffwechsels als wesentlichen ursächlichen Faktor hin. Die Analyse der Eicosanoidfreisetzung in vitro ist in den letzten Jahren als hilfreiches Instrument in der Diagnostik dieses Krankheitsbildes etabliert worden. Diese ermöglicht zusätzlich eine objektive Therapiekontrolle während der adaptiven Desaktivierungstherapie. **Methodik:** Im Rahmen der vorliegenden prospektiven Untersuchung wurden 30 Patienten, bei denen zwischen 1996 und 2000 an unserer Klinik eine Analgetika-Intoleranz diagnostiziert wurde, zwischen einem und drei Jahre lang einer adaptiven Desaktivierungstherapie unterzogen. Hierbei wurde eine Erhaltungsdosis von nur 100 mg Aspirin pro Tag verabreicht. Es erfolgte eine regelmäßige Kontrolle der klinischen wie auch der in vitro Parameter. Es traten bei dieser Dosierung keine durch Aspirin verursachten unerwünschten Nebenwirkungen auf. **Ergebnisse:** Es zeigte sich eine klare positive Korrelation zwischen klinischer Symptomatik und Veränderungen des Eicosanoidstoffwechsels. Gemessen an der Rezidivrate der Polyposis nasi, dem Schweregrad des intrinsischen Asthma bronchiale und dem Riechvermögen wurde die Therapie bei 25 Patienten langfristig als erfolgreich bewertet. Eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Therapie führte zu einer erneuten klinischen Verschlechterung. **Schlussfolgerungen:** Die Ergebnisse dieser Untersuchung belegen die Wirksamkeit einer Desaktivierungstherapie bei Patienten mit Aspirinintoleranz mit einer nebenwirkungsfreien Dosierung von 100 mg. Der langfristige Erfolg einer solchen Therapie kann nur durch eine anhaltende, möglichst lebenslange Einnahme geringer Dosen von Aspirin gesichert werden.

## Abstract

**Background:** The full clinical picture of aspirin intolerance, Sampter's triad, is associated with nasal polyposis, clinical sensitivity to most non steroidal antiinflammatory drugs (NSAID) and intrinsic bronchial asthma. But the triad can be incomplete and nasal polyposis can be the first clinical symptom of aspirin sensitivity. Although the exact mechanisms of aspirin intolerance as well as those of desensitization remain obscure, an in vitro assay on eicosanoid metabolism has been proven to be helpful in diagnosis and treatment as it correlates well to the individual severity of clinical symptoms. **Methods:** For this investigation 30 patients, who were undergoing adaptive desensitization for aspirin intolerance, were followed-up between 1 and 3 years. They received a maintenance dose of oral aspirin of only 100 mg a day after an initial application of higher doses. Their clinical course as well as their in vitro parameters of eicosanoid release were monitored throughout the individual observation period. **Results:** Desensitization was successful in 25 of the 30 patients regarding the recurrence rate of nasal polyps, severity of bronchial asthma and sense of smell. There was a clear positive correlation between clinical and in vitro parameters. Discontinuing of aspirin therapy lead to worsening of clinical symptoms, regardless of the prior duration of treatment. **Conclusions:** This article reviews the role of the in vitro assay and presents a desensitization protocol that can be maintained as a long term treatment without adverse side effects. Results suggest that the recurrence rate of nasal polyps after surgical therapy can be reduced using this protocol, however, only long term treatment can secure a beneficial outcome over time.

### Institutsangaben

Universitäts-HNO-Klinik Mainz (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. W. J. Mann)

### Korrespondenzadresse

Dr. med. Jan Gosepath · Universitäts-HNO-Klinik · Langenbeckstraße 1 · 55101 Mainz · E-mail: gosepath@hno.klinik.uni-mainz.de

**Eingegangen:** 7. Januar 2002 · **Angenommen:** 12. März 2002

### Bibliografie

Laryngo-Rhino-Otol 2002; 81: 732–738 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0935-8943

## Schlüsselwörter

Analgetika-Intoleranz · In-vitro-Testung · Desaktivierungstherapie · Langzeitergebnisse

## Key words

Aspirin intolerance · In vitro testing · Adaptive desensitization · Long term results

## Einleitung

Die Diagnose der Analgetika-Intoleranz ist nicht zwingend mit dem klinischen Vollbild der Sampter-Trias assoziiert, die durch 1. Polyposis nasi, 2. intrinsisches Asthma bronchiale und 3. die klinische Unverträglichkeit von Aspirin und/oder den meisten anderen nicht steroidal Antiphlogistika charakterisiert ist [1,2]. Vielmehr finden sich inkomplette Ausprägungen angesichts der chronologischen Variabilität in der Manifestation einzelner Symptome. Oft treten erste Beschwerden in der vierten Lebensdekade in Form von Rhinitiden auf, gefolgt von rezidivierenden Sinusitiden und nasaler Polyposis. Oft Jahre später tritt das intrinsische Asthma hinzu und bis zur manifesten Analgetika-Unverträglichkeit können erneut Jahre vergehen [3,4]. Unter Umständen kann auch bei inkompletter Symptomatik die Einnahme geringer Dosen von Aspirin Bronchokonstriktionen, pseudoallergische Reaktionen an Nase und Augen, aber auch bedrohliche Schockzustände hervorrufen. Solche Reaktionen beruhen auf nicht IgE-vermittelten pharmakologischen Überempfindlichkeitsreaktionen, deren Ursache wahrscheinlich in einer angeborenen Disposition zu einem veränderten Arachidonsäuremetabolismus mit konsekutiver Erhöhung der Leukotrienfreisetzung zu suchen ist [5]. Bekanntermaßen besteht bei diesen Patienten ein außergewöhnlich hohes Rezidivrisiko nach chirurgischer Therapie der nasalen Polyposis [3, 6, 7]. Eine Desaktivierungstherapie vermag dieses Risiko herabzusetzen, weswegen die korrekte Diagnose aus Hals-Nasen-Ohren-ärztlicher Sicht von besonderem Wert ist. In den letzten Jahren wurde ein In-vitro-Testverfahren entwickelt [8,9] und in klinischen Studien validiert [10,11]. Mit Hilfe dieses Verfahrens ist bei Patienten mit rezidivierenden Sinusitiden oder Polyposis nasi unter Verzicht auf klassische Provokationstestungen und auch ohne das Vorliegen einer klinisch manifesten Analgetika-Unverträglichkeit eine Erkennung des veränderten Eicosanoidstoffwechsels und somit eine Diagnosestellung möglich. Darüber hinaus wurde dieser In-vitro-Assay auch zur Verlaufs- und Erfolgskontrolle während einer adaptiven Desaktivierung herangezogen, wodurch in Nachbeobachtungen bis zu 12 Monaten gezeigt werden konnte, dass auch mit einer geringen Dosierung von nur 100 mg Aspirin pro Tag eine effektive Verbesserung des Freisetzungsprofils der Eicosanoide bewirkt werden kann [11]. Die vorliegende Untersuchung zeigt Langzeitverläufe von bis zu 3 Jahren bei 30 Patienten auf, die unter Desaktivierungstherapie mit 100 mg Aspirin regelmäßigen Kontrollen sowohl der klinischen als auch der In-vitro-Parameter unterzogen wurden.

## Methode

Im Rahmen dieser prospektiven Studie wurden seit 1996 30 Patienten (17 männlich und 13 weiblich) im Alter zwischen 12 und 74 Jahren (Altersdurchschnitt: 44,2 Jahre) rekrutiert, bei denen wegen eines Analgetika-Intoleranzsyndromes eine adaptive Desaktivierung durchgeführt wurde. Alle Patienten litten an rezidi-

vierenden Sinusitiden und nasaler Polyposis und hatten sich vor Beginn der Desaktivierungstherapie mindestens einer Nasennebenhöhlenoperation unterzogen. Zum Zeitpunkt des Beginns der Desaktivierung fand sich bei keinem der Patienten eine deutliche oder massive Polyposis. Vielmehr wurden Patienten mit entsprechenden Befunden vor Therapiebeginn einer operativen (Revisions-) Behandlung unterzogen. 18 Patienten litten zusätzlich an einem intrinsischen Asthma bronchiale. 6 Patienten waren sich zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung in der Universitäts-HNO-Klinik Mainz bereits aufgrund stattgehabter Zwischenfälle nach Medikamenteneinnahme oder vorausgegangener Aufklärung durch die zuweisenden Kollegen dem Vorliegen einer Analgetika-Intoleranz bewusst. Vor Beginn der adaptiven Desaktivierung und in regelmäßigen Abständen während der Therapie wurden alle 30 Patienten hinsichtlich der nasalen Symptome (Endoskopie), gegebenenfalls des Schweregrades asthmatischer Beschwerden (Bedarf an Asthmamedikation, Lungenfunktion) sowie auch ihres Geruchssinnes („Sniffin’ Sticks“, Burghard, Marquardsen Str. 9, 91054 Erlangen) untersucht. Außerdem führten wir mit Hilfe der Prick- und Intrakutan- sowie RAST-Testung ein Screening bezüglich einer relevanten Sensibilisierung auf inhalative Allergene durch. 4 Patienten erhielten daraufhin simultan zur Desaktivierungstherapie eine spezifische Immuntherapie zur Hyposensibilisierung. Keiner der Patienten nahm simultan systemische Steroide ein, da diese die In-vitro-Ergebnisse möglicherweise durch eine Herabsetzung der Prostaglandinfreisetzung verfälschen könnten. Topische Steroide wurden sowohl endonasal als auch zur Asthmabehandlung von verschiedenen Patienten in wechselndem Ausmaß eingenommen. Schäfer et al. konnten in einer Untersuchung 1999 zeigen, dass letztere keinerlei Einfluss auf die gemessenen in vitro Parameter haben [9].

Alle 30 Patienten wiesen vor Beginn der Therapie ein positives In-vitro-Testergebnis bezüglich der Analgetika-Intoleranz auf. Hierbei kam der von Schäfer et al. beschriebene Assay zur Analyse der Eicosanoidfreisetzung zur Anwendung [8,9]: Nach Blutentnahme vom Patienten wird mit Hilfe der Dextran Sedimentation eine gemischte Leukozytenkultur angelegt. Mittels eines kompetitiven Enzym-Immunoassay wird dann die basale Freisetzung von Peptidleukotrienen (pLT) und Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) sowie nach Stimulation mit Arachidonsäure und anderen Substanzen analysiert. Der gegen pLT gerichtete Antikörper erkennt hierbei LTC<sub>4</sub> und die Metaboliten LTD<sub>4</sub> und LTE<sub>4</sub> mit gleicher Sensitivität. Das Detektionslimit für pLT und PGE<sub>2</sub> liegt jeweils bei 3 pg/well. Die Veränderungen der Eicosanoidfreisetzung unter den gegebenen Bedingungen determinieren ein positives oder negatives Testergebnis bezüglich dem Vorliegen einer Analgetika-Intoleranz. Entscheidend ist hierbei also nicht allein die basale Leukotrienfreisetzung, die einer hohen interindividuellen Variation unterliegt und sich daher nicht zu einer Skalierung in gesunde und pathologische Werte eignet. Vielmehr wird das Verhältnis zwischen Prostaglandin- und Leukotrienfreisetzung berechnet und so eine pathologische Verschiebung des Gleichgewichtes dieser Mediatoren sichtbar gemacht.

Eine deutliche Erhöhung der pLT-Freisetzung bei gleichzeitiger Reduktion der PGE<sub>2</sub>-Freisetzung wurde als positives Testergebnis gewertet. Ein hinsichtlich der Analgetika-Intoleranz negatives Testergebnis lag bei normaler pLT- und PGE<sub>2</sub>-Freisetzung vor. Zur Bewertung herangezogene Normalwerte waren zuvor mit Hilfe des gleichen Assay in dem gleichen Labor anhand eines gesunden Kontrollkollektivs von 50 freiwilligen Normalpersonen ohne anamnestische Hinweise auf sinunasale oder bronchiale Erkrankungen gewonnen worden [9].

Zur Durchführung der adaptiven Desaktivierung erfolgte zunächst eine initiale Dosissteigerung der oralen Aspiringaben unter stationären Bedingungen. Hierbei erfolgten tägliche Lungenfunktionskontrollen unter besonderer Beachtung des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde (FEV<sub>1</sub>). Üblicherweise erfolgte eine initiale Gabe von 100 mg Aspirin aufgeteilt in 2 Dosen von jeweils 50 mg am ersten, gefolgt von 500 mg am zweiten Tag, um dann mit einer Erhaltungsdosis von 100 mg fortzuführen. Unter Beachtung dieses Schemas kam es bei der adaptiven Desaktivierung analgetikaintoleranter Patienten in unserem Hause während des gesamten Beobachtungszeitraumes seit 1996 zu keinerlei ernsthaften oder lebensbedrohlichen Zwischenfällen.

Es erfolgte eine Kontrolle der klinischen wie auch der In-vitro-Parameter in regelmäßigen Abständen, wobei jeweils der endoskopische endonasale Befund, evtl. ergänzt durch Ultraschall oder computertomographische Befunde, mit dem jeweiligen aktuellen Eicosanoidfreisetzungprofil korreliert wurde. Der Beobachtungszeitraum schwankt im hier vorgestellten Kollektiv zwischen einem und drei Jahren. Zum Zeitpunkt der jetzigen Analyse lagen Verlaufsbeobachtungen über ein Jahr bei 30, über 2 Jahre bei 18 und über 3 Jahre bei 12 Patienten vor. Innerhalb des ersten Jahres wurden alle Patienten in dreimonatigen Abständen ambulant kontrolliert. Die Häufigkeit der Wiedervorstellung war aufgrund sehr unterschiedlicher Entfernungen der jeweiligen Wohnorte der Patienten im weiteren Verlauf nicht einheitlich, einige Patienten gingen einer Beobachtung über 12 Monate hinaus aufgrund Wohlbefindens oder in einzelnen Fällen aufgrund Wohnortwechsels verloren. Im zweiten Jahr wurden 11 der 18 Patienten weiter vierteljährlich, 2 nach jeweils 6 Monaten und 5 nur nach Jahresfrist wieder ambulant vorstellig und entsprechend beurteilt. Kontrollen im dritten Jahr erfolgten bei 8 der 12 Patienten halbjährlich und bei den übrigen 4 einmalig nach Ablauf des Jahres.

Die statistische Analyse der gewonnenen Daten erfolgte mit Hilfe des Wilcoxon-Testes und als statistisches Signifikanzniveau galt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner 5% ( $p < 0,05$ ).

## Ergebnisse

Vor Beginn der adaptiven Desaktivierung kam bei allen Patienten die durchgeführte In-vitro-Analyse zu einem positiven Ergebnis im Sinne einer pathologischen Verschiebung der Eicosanoidbalance zwischen PGE<sub>2</sub> und pLT. Bei 24 der 30 Patienten dieses Kollektivs wurde die Behandlung unmittelbar, das heißt mit einer Latenz von 3 bis 6 Wochen an eine operative Sanierung der Nasennebenhöhlen angeschlossen. Bei diesen 24 Patienten fanden sich intraoperativ ausnahmslos polypöse Schleimhautverände-

rungen. Bei den übrigen 6 Patienten lag die vorausgegangene operative Therapie bis zu 4 Monate und in einem Fall sogar 6 Monate zurück, ohne dass sich endoskopisch eine Rezidivpolyposis ausgebildet hatte. Diese Patienten litten jedoch unter häufig rezidivierenden Sinusitiden und 2 davon bereits wieder unter einer behinderten Nasenatmung aufgrund deutlich ödematös veränderter Schleimhaut. Insgesamt verwendeten 22 Patienten parallel zum Beginn der Therapie ein topisches nasales Kortikoid. Wegen des intrinsischen Asthmas benutzten 12 der 18 betroffenen Patienten regelmäßig ein topisches Kortikoidspray zur Symptomkontrolle. Aufgrund der orientierenden Geruchsprüfung mit Hilfe der „Sniffin“ Sticks“ fand sich in 9 Fällen eine Hyposmie und in 2 Fällen mit besonders ausgeprägter Polyposis nasi in der präoperativen Testung eine Anosmie.

Im Verlauf zeigte sich in den jeweiligen individuellen Verläufen eine klare positive Korrelation zwischen den klinischen Befunden und den Ergebnissen der regelmäßig im Rahmen der ambulanten Wiedervorstellungen kontrollierten In-vitro-Testungen.

### Klinischer Verlauf nach 1 Jahr adaptiver Desaktivierung, n = 30 (Tab. 1)

Bei 27 der 30 Patienten kam es innerhalb des ersten Jahres im Schnitt zu einer Verringerung der Anzahl akuter Exazerbationen der chronischen Sinusitis im Vergleich zu den Jahren vor der Behandlung, beruhend auf anamnestischen Angaben. Bei diesen Patienten fanden sich während des ersten Jahres bei der endoskopischen Untersuchung keine nasalen Polypen. 3 Patienten verspürten keinen positiven Effekt durch die Aspirineinnahme, einer davon litt fortwährend unter häufigen Infekten und einer ausgeprägten schwellungsbedingten Nasenatmungsbehinderung sowie einzelnen endonasalen Polypen, welche jeweils ambulant entfernt wurden, 2 Patienten mussten sich bereits nach Jahresfrist aufgrund ausgeprägter Rezidivpolyposis einer Revisionsoperation unterziehen. Bei allen Patienten, die eine klinische Besserung verspürten, wurde diese erst in der zweiten Jahreshälfte deutlich erkennbar. 16 Patienten klagten in den ersten Monaten der Behandlung über eine deutliche Zunahme der Nasenatmungsbehinderung.

Tab. 1 Zusammenfassung der klinisch/nasenendoskopisch erhobenen Befunde nach adaptiver Desaktivierung mit 100 mg Aspirin über 1 Jahr. NAB = Nasenatmungsbehinderung. \*: Inklusive 4 Patienten mit simultaner antiallergischer Hyposensibilisierung

#### Klinischer Verlauf nach 1 Jahr adaptiver Desaktivierung (n = 30)

Rezidivfreiheit bzgl. Polyposis nasi	n = 27*
Reduktion der Häufigkeit akuter Exazerbationen der chron. Sinusitis	n = 27*
Initial Zunahme der Schleimhautschwellung/NAB	n = 16
Endoskopisch einzelne Polypen Siebbein/mittlerer Nasengang	n = 2
Revisionsoperation bei Rezidivpolyposis	n = 1

### In-vitro-Parameter nach 1 Jahr, n = 30 (Abb. 1)

Innerhalb des ersten Jahres kam es nach einer deutlichen initialen Verschlechterung des Verhältnisses zwischen basaler PGE<sub>2</sub>- und pLT-Freisetzung dann etwa beginnend nach Ablauf der ersten 3 Monate im Durchschnitt zu einer Verbesserung dieses Ver-

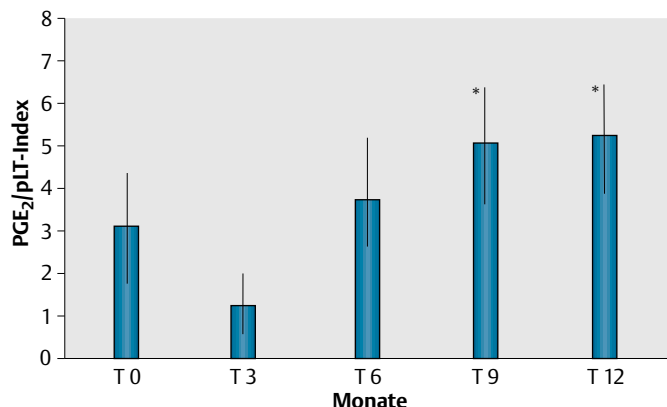


Abb. 1 Entwicklung des Verhältnisses zwischen pLT- und PGE<sub>2</sub>-Freisetzung während des ersten Jahres bei 30 Patienten, dargestellt in absoluten Zahlen als pLT-/PGE<sub>2</sub>-Index. Mit Stern markierte Säulen repräsentieren einen statistisch signifikanten Anstieg des PGE<sub>2</sub>/pLT-Index gegenüber dem Ausgangswert vor Therapiebeginn (T0).

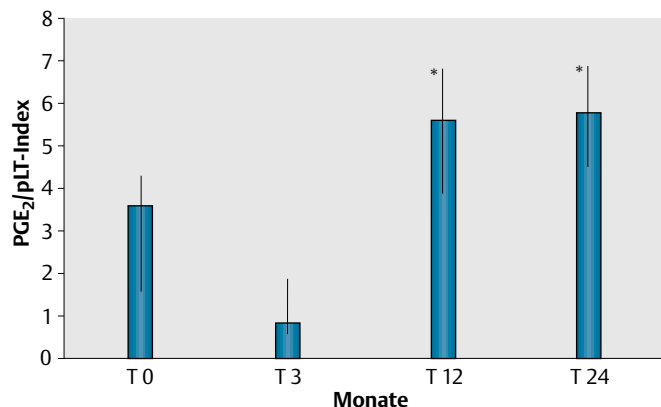


Abb. 2 Entwicklung des Verhältnisses zwischen pLT- und PGE<sub>2</sub>-Freisetzung über den Zeitraum von 2 Jahren bei 18 Patienten, dargestellt in absoluten Zahlen als pLT-/PGE<sub>2</sub>-Index. Mit Stern markierte Säulen repräsentieren einen statistisch signifikanten Anstieg des PGE<sub>2</sub>/pLT-Index gegenüber dem Ausgangswert vor Therapiebeginn (T0).

hältnisses, die nach 6 Monaten bereits deutlich erkennbar war, nach 12 Monaten dann auch statistisch signifikant wurde. In 4 Fällen war nach 12 Monaten eine eindeutige Bewertung der In-vitro-Daten hinsichtlich einer eindeutigen Verbesserung noch nicht möglich, darunter die 3 Patienten ohne spürbare klinische Besserung. In einem Fall fand sich nach 1 Jahr das Eicosanoidprofil völlig unverändert, dieser Patient war einer der beiden, die sich einer Revisionsoperation unterziehen mussten.

**Klinischer Verlauf nach 2 Jahren adaptiver Desaktivierung, n = 18 (Tab. 2)**

Bei den 18 Patienten, deren Verlauf über 2 Jahre beobachten werden konnte, setzte sich die nach einem Jahr erkennbare positive Tendenz fort: 15 Patienten erfuhren eine zunehmende Verbesserung auch der Nasenatmung und des Geruchssinnes und blieben frei von Rezidivpolypen. 2 Patienten, die auch im Laufe des ersten Jahres keine deutliche subjektive Besserung verspürten, litten unter noch häufigen Infekten und persistierender Nasenatmungsbehinderung sowie rezidivierend auftretenden sichtbaren Polypen im mittleren Nasengang, die jeweils ambulant entfernt wurden. Ein Patient hatte die Aspirineinnahme nach etwas über einem Jahr nach eingetretener Besserung und bestehender Rezidivfreiheit bezüglich Polypen zunächst beendet und sich etwa 4 Monate später mit deutlich glasig ödematös geschwollener Schleimhaut wieder vorgestellt. Nach Wiederaufnahme der Behandlung und gleichzeitiger topischer Kortikoidbehandlung

war hier nach Ablauf von 2 Jahren keine weitere Verschlechterung im Sinne einer Polyposis, jedoch eine fortbestehende Infekthäufung zu beobachten. Eine junge Patientin im Alter von 16 Jahren musste sich bei Rezidivpolyposis 19 Monate nach Beginn der Therapie einer Revisionsoperation unterziehen.

**In-vitro-Parameter nach 2 Jahren, n = 18 (Abb. 2)**

Nach dem zweiten Jahr fand sich bei allen Patienten, die nach einem Jahr eine Verbesserung der Freisetzungprofile gezeigt hatten, ein Fortbestand dieser Profile etwa auf gleichem Niveau. 3 der 4 zuvor nicht abschließend beurteilbaren Fälle blieben während des zweiten Jahres im Kollektiv erhalten und zeigten auch weiterhin keine klare Tendenz hin zu normaler Freisetzung von PGE<sub>2</sub> und pLT. Hierunter befand sich auch die Patientin, die sich einer chirurgischen Revision unterziehen musste. Der zuvor beschriebene non-Responder verblieb ebenfalls auf unverändert pathologischem Niveau bei auch weiterhin bestehenden klinischen Beschwerden.

**Klinischer Verlauf nach 3 Jahren adaptiver Desaktivierung, n = 12 (Tab. 3)**

Von jenen 12 Patienten die über 3 Jahre beobachtet wurden, traten bei 2 erneut Polypen auf, wobei in einem Fall eine wiederholte ambulante Entfernung durchgeführt wurde, im anderen Fall wurde eine Revisionsoperation erforderlich. Bei einem weiteren Patienten wurde aufgrund einer linksseitigen Stirnhöhlenmuko-

Tab. 2 Zusammenfassung der klinisch/nasenendoskopisch erhobenen Befunde nach adaptiver Desaktivierung mit 100 mg Aspirin über 2 Jahre. NAB = Nasenatmungsbehinderung. \*: Inklusive 2 Patienten mit simultaner antiallergischer Hyposensibilisierung

**Klinischer Verlauf nach 2 Jahren adaptiver Desaktivierung (n = 18)**

Rezidivfreiheit bzgl. Polyposis nasi	n = 15*
Reduktion der Häufigkeit akute Exazerbationen der chron. Sinusitis	n = 14*
Rezidivierende Infekte/Schleimhautschwellung/NAB	n = 3
Endoskopisch einzelne Polypen Siebbein/mittlerer Nasengang	n = 2
Revisionsoperation bei Rezidivpolyposis	n = 1

Tab. 3 Zusammenfassung der klinisch/nasenendoskopisch erhobenen Befunde nach adaptiver Desaktivierung mit 100 mg Aspirin über 3 Jahre. NAB = Nasenatmungsbehinderung

**Klinischer Verlauf nach 3 Jahren adaptiver Desaktivierung (n = 12)**

Rezidivfreiheit bzgl. Polyposis nasi	n = 10
Reduktion der Häufigkeit akuter Exazerbationen der chron. Sinusitis	n = 11
Rezidivierende Infekte/Schleimhautschwellung/NAB	n = 2
Endoskopisch einzelne Polypen Siebbein/mittlerer Nasengang	n = 1
Revisionsoperation bei Rezidivpolyposis/bei Sinusitis frontalis	n = 1/1

zele eine Mediandrainage (Typ II nach Draff) durchgeführt. In diesem Falle bestand jedoch keine Rezidivpolyposis, so dass hier von einer Beschwerdefreiheit hinsichtlich der Analgetika-Intoleranz gesprochen werden kann.

### In-vitro-Parameter nach 3 Jahren, n = 12 (Abb. 3)

Nach drei Jahren zeigte sich eine völlige Übereinstimmung der in vitro gemessenen Daten mit den klinischen Verläufen. Die 9 beschwerdefreien Patienten wiesen normale, also mit der Kontrollgruppe vergleichbare Eicosanoid-Freisetzungsprofile auf, während die zwei Fälle mit klinischen Beschwerden auch in vitro weiterhin als pathologisch einzustufen waren, darunter auch der seit Beginn bekannte non-Responder.

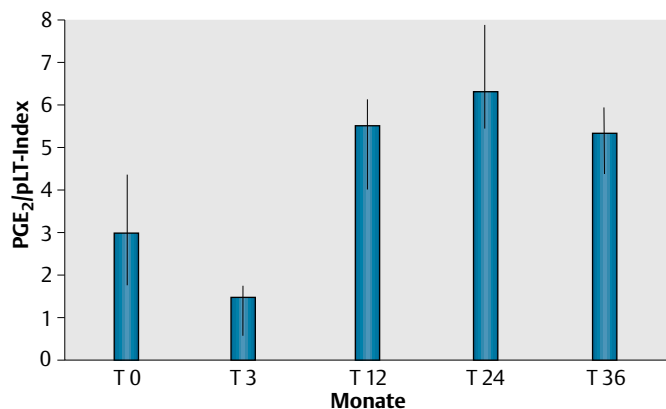


Abb. 3 Entwicklung des Verhältnisses zwischen pLT- und PGE<sub>2</sub>-Freisetzung über den Zeitraum von 3 Jahren bei 12 Patienten, dargestellt in absoluten Zahlen als pLT-/PGE<sub>2</sub>-Index. Aufgrund der Patientenzahl von n = 12 wurde auf eine statistische Überprüfung verzichtet.

Insgesamt berichteten 15 der 21 Patienten, die zu Beginn über eine beeinträchtigte Nasenatmung geklagt hatten, bereits innerhalb des ersten Jahres diesbezüglich über eine subjektive Besserung, die danach auch über das zweite und dritte Jahr hinaus anhielt. 11 der 18 Asthmapatienten gaben eine verbesserte pulmonale Situation an, wobei 7 dies durch ihren verminderten Bedarf an topischem Kortikoidspray objektivierten. 7 der 9 Patienten mit einer zu Beginn der Behandlung bestehenden Hyposmie erfuhr während des Beobachtungszeitraumes subjektiv wie auch aufgrund der Testergebnisse mit den „Sniffin“ Sticks eine Verbesserung ihres Geruchssinnes. Bei jenen 24 Patienten, die unmittelbar postoperativ mit der Desaktivierung begannen, erfolgte hierbei die initiale Messung präoperativ. Einer der beiden Patienten mit völliger Anosmie war nach 6 Monaten erstmals wieder zur Wahrnehmung verschiedener Geruchsqualitäten in der Lage.

### Diskussion

Die dem Analgetika-Intoleranzsyndrom zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen waren seit ersten Beschreibungen des Krankheitsbildes Gegenstand der Untersuchungen zahlreicher Arbeitsgruppen aus unterschiedlichen Disziplinen [1–6, 12–30]. Eine exakte Beschreibung der auslösenden Faktoren gelang bis heute ebenso wenig wie die der Wirkmechanismen der adaptiven Desaktivierungstherapie. Es herrscht Einig-

keit darüber, dass es aufgrund einer angeborenen Störung des Arachidonsäuremetabolismus, die mit einer Hemmung der Cyclooxygenasen und einer Hochregulierung des alternativen Stoffwechselweges über Lipoxygenasen einhergeht, zu einer Verschiebung des physiologischen Gleichgewichtes hin zu einer erhöhten Produktion und Freisetzung von Leukotrienen kommt. Dies konnte in verschiedenen Untersuchungen anhand der Leukotrienkonzentrationen im Urin [25, 26], aber auch der Leukotrienfreisetzung aus Blutmonozyten [27] oder gemischten Leukozytenkulturen [31] gezeigt werden. Anstelle der Messung der Leukotrienkonzentration allein wird durch den von Schäfer et al. beschriebenen Immunoassay die Relation von PGE<sub>2</sub>- zu pLT-Freisetzung bestimmt [8]. In vorausgegangenen Untersuchungen konnten wir zeigen, dass dieser Test nicht nur die Diagnosestellung in Fällen einer nicht vollständigen klinischen Symptomatik unter Verzicht auf nasale, orale oder bronchiale Provokationstestungen ermöglicht [10], sondern auch zum objektiven und individuellen Therapiemonitoring geeignet ist [11]. Die klinischen Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen anhand der positiven Effekte auf die Rezidivrate der Polyposis nasi, aber auch auf die asthmatischen Beschwerden und den Geruchssinn der Patienten, dass für eine langfristig erfolgreiche adaptive Desaktivierung eine Erhaltungsdosis von nur 100 mg Aspirin pro Tag als ausreichend anzusehen ist. Dies wird durch die in vitro beobachtete entsprechende Normalisierung des Eicosanoidfreisetzungsprofils objektiviert. Die Frage nach einer ausreichenden, aber möglichst nebenwirkungsarmen Aspirin-Dosierung wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Verschiedene Arbeitsgruppen schlagen Dosierungen zwischen 500 mg und 1000 mg, manche sogar bis zu 2000 mg pro Tag vor [13, 19, 22–29]. In vielen Fällen ist jedoch eine langfristige Behandlung mit solchen Dosierungen aufgrund dann bisweilen nicht unerheblicher Nebenwirkungen wie gastrointestinalen Beschwerden, Blutungsneigungen oder dem Auftreten eines Tinnitus nicht möglich. Unerwünschte Nebenwirkungen traten in unserem Kollektiv während des gesamten Beobachtungszeitraumes von 3 Jahren bei der verwendeten Dosierung von Aspirin, wie sie auch protektiv als Langzeitmedikation bei kardiovaskulären Erkrankungen Anwendung findet, nicht auf. In unseren Augen leistet der Nachweis der Wirksamkeit einer so geringen Aspirindosierung einen entscheidenden Beitrag zur Praktikabilität dieser kausalen Therapiemöglichkeit des Analgetika-Intoleranzsyndromes. Eine alternative Behandlungsform, die nicht zuletzt aufgrund der hohen Non-Compliance bei Desaktivierungsprotokollen mit hohen Dosierungen zunehmend diskutiert wird, stellen Leukotrienrezeptorantagonisten dar. Eine Wirksamkeit dieser Präparate konnte in verschiedenen Studien bezüglich der Rezidivhäufigkeit der nasalen Polyposis wie auch der asthmatischen Beschwerden gezeigt werden [32–34]. Die hierbei beschriebene Reduktion der für das Bild der Analgetika-Intoleranz typischen besonders ausgeprägten Gewebseosinophilie [33, 35, 36] ist als günstiger, jedoch eher unspezifischer Verlaufparameter im Sinne einer Absenkung der entzündlichen Aktivität zu bewerten. Die kausale Bedeutung der derzeit im Zusammenhang mit der Pathophysiologie der chronischen Rhinosinusitis viel diskutierten Eosinophilie [37] ist im Bezug auf die Analgetika-Intoleranz nicht abschließend zu beurteilen.

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung zur adaptiven Desaktivierung mit täglich 100 mg Aspirin muss nach unserer Meinung das Bild einer komplikationsträchtigen und schwer praktikablen Therapie relativiert werden. Vielmehr bie-

tet diese Therapieform den methodischen Vorteil, dass neben der Reduktion der Leukotrienwirkung eine gleichzeitige Mitbeeinflussung der Prostaglandinfreisetzung und damit insgesamt eine Normalisierung des Arachidonsäuremetabolismus erfolgt.

Es existieren keine einheitlichen Richtlinien zur mindestens erforderlichen Dauer einer Desaktivierungstherapie. Die Variabilität in der Ausprägung der nasalen Polyposis wie auch in der individuellen Freisetzungskinetik der Eicosanoide legt nahe, dass möglicherweise auch das Rezidivrisiko nach einer erfolgreichen Behandlung interindividueller Schwankungen unterliegt. Die Gesamterfahrung aus bis heute insgesamt etwa 200 Patienten, die aufgrund ihrer Analgetika-Intoleranz an der Universitäts-HNO-Klinik behandelt wurden, zeigt eine klare Tendenz zur erneuten Polypenbildung innerhalb weniger Monate in solchen Fällen, wo die Aspirineinnahme in der Annahme einer erfolgreich abgeschlossenen Therapie beendet wurde. Dies wurde auch in einem Fall in der vorliegenden Studie beobachtet, wo 4 Monate nach Unterbrechung der Therapie eine deutliche klinische Verschlechterung eintrat. Als sensitiver klinischer Indikator für eine erneute Verschlechterung erwies sich ein Nachlassen des Geruchssinnes.

Offenbar ist jedoch bei erfolgreichem Therapieverlauf nach einem Jahr eine weitere Reduktion der Aspirineinnahme zum Beispiel auf 100 mg an jedem zweiten Tag möglich, ohne den langfristigen Verlauf zu gefährden. Vorläufige Daten von 7 Patienten, die diese Dosierung mindestens ein weiteres Jahr einnahmen, zeigen durchgehend eine Stabilisierung der Situation klinisch wie auch bezüglich der In-vitro-Parameter.

Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse der vorliegenden Studie für die langfristige Effektivität einer adaptiven Desaktivierungstherapie mit nur 100 mg Aspirin pro Tag beim Analgetika-Intoleranzsyndrom, wo eine ausreichende Kontrolle der Polyposis nasi auf chirurgischem Wege meist nicht zu erzielen ist. Angesichts der hier geschilderten Erfahrungen muss auch im Falle einer klinisch erfolgreichen Behandlung und einer Normalisierung der Eicosanoidfreisetzung zu einer langfristigen, möglichst lebenslangen Beibehaltung einer geringen Erhaltungsdosis geraten werden, da nach Absetzen der Therapie ein bleibender Schutz vor einer erneuten Imbalance der Eicosanoidfreisetzung und einer erneuten Polypenbildung nicht besteht.

## Literatur

- Widal MF, Abramin P, Lermoyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasy. *Presse Med* 1922; 30: 189–193
- Samter M, Zeitz HJ. The aspirin triad and the prostaglandins. In: Samter M (Ed). *Immunological Diseases*. ed 3, vol II. Boston: Brown and Co, 1978
- Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. *Allergy Asthma Proc* 1996; 17: 243–249
- Patriarca G, Bellioni P, Nucera E, Schiavino D, Papa G, Schinco G, Frai G, Pirrotta LR. Intranasal treatment with lysine acetylsalicylate in patients with nasal polyposis. *Ann Allergy* 1991; 67: 588–592
- Patriarca G, Romano A, Schiavino D, Venuti A, Rienzo V, Fais G, Nucera E. ASA disease: the clinical relationship of nasal polyposis to ASA intolerance. *Arch Otorhinolaryngol* 1986; 243: 16–19
- Jääntti-Alanko S, Holopainen E, Malmberg H. Recurrence of nasal polyps after surgical treatment. *Rhinology* 1989; 8: 59–64
- Hilka MB, Koch T, Laszig R. Spätergebnisse nach endonasaler Siebbeinoperation unter besonderer Berücksichtigung der polypoiden Sinusitis. *HNO* 1992; 40: 165–169
- Schaefer D, Lindenthal U, Wagner M, Bölczyk PL, Baenkler HW. Effect of prostaglandin E2 on eicosanoid release by human bronchial biopsy specimens from normal and inflamed mucosa. *Thorax* 1996; 51: 919–923
- Schaefer D, Schmid M, Goede U, Baenkler HW. Dynamics of eicosanoids in peripheral blood cells during bronchial provocation in aspirin intolerant asthmatics. *Europ Respir J* 1999; 13: 638–646
- Gosepath J, Hoffmann F, Schaefer D, Amedee RG, Mann WJ. Aspirin Intolerance in Patients with Chronic Sinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Spec* 1999; 3: 146–150
- Gosepath J, Schaefer D, Amedee RG, Mann WJ. Individual monitoring of aspirin desensitization. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 316–321
- Schmid M, Goede U, Schaefer D, Wigand ME. Arachidonic acid metabolism in nasal tissue and peripheral blood cells in aspirin intolerant asthmatics. *Acta Otolaryngol* 1999; 119: 277–280
- Meikle D. Aspirin sensitivity and recurrent polyposis. *Clin Otolaryngol* 1988; 13: 1–3
- Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawskamysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin sensitive patients. *Brit Med J* 1975; 1: 67–69
- Arm JP, O'Hickey SP, Spur BW, Lee TH. Airway responsiveness to histamine and leukotriene E4 in subjects with aspirin induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989; 40: 148–153
- Cowburn AS, Sladek K, Soja J, Adamek L, Nizankowska E, Szczeklik A, Lam BK, Penrose JF, Austin KF, Holgate ST, Sampson AP. Overexpression of Leukotriene C4 Synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *J Clin Invest* 1998; 101: 834–846
- Sanak M, Simon HU, Szczeklik A. Leukotriene C4 synthase promotor polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. *Lancet* 1997; 350: 1599–1600
- Brasch J, Doniec M, Mertens J, Wellbrock M. Intolerance to acetylsalicylic acid associated with nasal polyps/rhinosinusitis-frequency, diagnostic tests and therapy. *Allergologie* 1994; 5: 197–203
- Giampiero P, Paolo B, Domenico S, Giuseppe P, Giuseppina S, Giovanna F, Rita PL. Intranasal treatment with lysine acetylsalicylate in patients with nasal polyposis. *Ann Allergy* 1991; 6: 588–592
- Lumry WR, Curd JG, Zeiger RS, Pleskow WW, Stevenson DD. Aspirin-sensitive rhinosinusitis: the clinical syndrome and effects of aspirin administration. *Journal Allergy Clin Immunol* 1983; 6: 580–587
- Schapoal AG, Simon HU, Schmitz-Schumann M. Phenomenology, pathogenesis, diagnosis and treatment of aspirin-sensitive rhinosinusitis. *Acta oto-rhino-laryngologica belg* 1995; 49: 235–250
- Kowalski ML. Aspirin sensitive rhinosinusitis and asthma. *Allergy Proc* 1995; 16: 77–80
- Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, Christiansen DE, Simon RA. Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 751–758
- Knight A. Desensitization to Aspirin in Aspirin-sensitive patients with rhino-sinusitis and asthma: a review. *J Otolaryngol* 1989; 4: 165–167
- Salazar VR, Zambrano VS. Metabolic changes in arachidonic acid during aspirin desensitization. *Rev Allerg Mex* 1996; 43: 56–61
- Nasser SM, Patel M, Bell GS, Lee TH. The effect of aspirin desensitization on urinary leukotriene E4 concentrations in aspirin-sensitive asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1326–1330
- Juergens UR, Christiansen SC, Stevenson DD, Zuraw BL. Inhibition of monocyte leukotriene B4 production after aspirin desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 148–156
- Kietzmann H, Brasch J, Rahmel U. Acetylsalicylic acid tolerance induction as treatment for rhinosinusitis and nasal polyposis in acetylsalicylic acid sensitive patients. *Atemwege* 1987; 5: 107–110
- Slepian IK, Mathewes KP, McLean JA. Aspirin Sensitive Asthma. *Chest* 1985; 87: 386–391
- Boettcher FA, Salvi RJ. Salicylate ototoxicity: review and synthesis. *Am J Otolaryngol* 1991; 12: 33–47
- Mewes T, Riechelmann H, Klimek L. Increased in vitro cysteinyl leukotriene release from blood leukocytes in patients with asthma, nasal polyps and aspirin intolerance. *Allergy* 1996; 7: 506–510
- Altman LC, Munk Z, Selzer J et al. A placebo controlled, doseranging study of montelukast, a cysteinyl leukotriene-receptor antagonist. *Montelukast asthma study group. J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 50–60

- <sup>33</sup> Grundmann T, Töpfner M. Leukotrienrezeptorantagonisten zur Rezidivprophylaxe bei der ASS-assoziierten Polyposis – Erste klinische Ergebnisse zur Wirkung auf entzündliche Gewebeprozesse. *Laryngo-Rhino-Otol* 2001; 80: 576 – 582
- <sup>34</sup> Ulualp SO, Sterman BM, Toohill RJ. Antileukotriene therapy for the relief of sinus symptoms in aspirin triad disease. *Ear Nose Throat J* 1999; 78: 604 – 613
- <sup>35</sup> Kaldenbach T, Schäfer D, Gosepath J, Bittinger F, Klimek L, Mann WJ. Die Bedeutung eosinophiler Granulozyten in Beziehung zu Allergie und Aspirinintoleranz bei Patienten mit Sinusitis polyposa. *Laryngo-Rhino-Otol* 1999; 8: 429 – 434
- <sup>36</sup> Kowalski ML, Grzegorzcyk J, Pawliczak R, Wozniak J. In vitro generation of eosinophil chemotactic activity (ECA) by nasal polyps from ASA-sensitive and ASA-tolerant patients. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 337 – 341
- <sup>37</sup> Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, Roberts GD. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 877 – 884