

C. Termeer
E. Schöpf
J. C. Simon

Selektive Cyclooxygenase-II-Hemmer bei Patienten mit pseudoallergischen Reaktionen auf nichtsteroidale Antiphlogistika

Selective Cyclooxygenase-II-Antagonists for the Treatment of Patients with Intolerance to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID)

Zusammenfassung

Pseudoallergische Reaktionen auf nichtsteroidale Antiphlogistika sind mit einer geschätzten Inzidenz von 2% häufig zu beobachtende Nebenwirkungen bei der Behandlung von chronischen Schmerzzuständen und nicht-infektiösen Entzündungen. Sie können in ihrer schwersten Form anaphylaktoide Schockreaktionen auslösen. Patienten mit diesem Krankheitsbild befinden sich daher häufig in der allergologischen Abklärung. In diesem Artikel werden aktuelle Modelle zur Pathogenese und Möglichkeiten der Diagnostik besprochen. Besonders gehen wir auf die Verwendung neuer Schmerzmittel mit spezifischer Hemmung der Cyclooxygenase II ein, da diese Präparate offenbar eine gute Verträglichkeit bei Patienten mit pseudoallergischen Reaktionen aufweisen.

Abstract

Pseudoallergic reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) are frequently occurring side-effects during the treatment of chronic pain conditions and non-infectious inflammation. The incidence is estimated to be 2%. In severe cases anaphylactoid reactions may develop. Patients suffering from this disease are therefore frequently transferred to allergologic units for diagnosis. Here, we review current insights into the pathomechanisms and treatment modalities of NSAID-intolerance. Especially, we address the use of new anti-inflammatory drugs with selective inhibition of the Cyclooxygenase II, since these drugs may have a lower risk of pseudo-allergic reactions in patients with NSAID-intolerance.

Pseudo-allergische Reaktionen sind als klinische Reaktionen definiert, die in der Symptomatik allergischen Reaktionen vom Soforttyp gleichen, ohne dass immunologische Sensibilisierungsphänomene nachgewiesen werden können. Bei Patienten mit chronischer Urtikaria, rezidivierenden Angioödem, Polyposis nasi, Nahrungsmittelallergien oder nicht-allergischem, chronischem Asthma bronchiale sind pseudo-allergische Reaktionen häufiger nachweisbar [1–3].

Pseudo-allergische Reaktionen werden in recht hoher Anzahl bei der Anwendung nicht-steroidaler Antiphlogistika (NSAID) beobachtet. Nichtsteroidale Antiphlogistika sind eine Gruppe von chemisch nicht verwandten Substanzen, die als gemeinsames Merkmal die Hemmung der Cyclooxygenase (COX) aufweisen.

Prototyp für ein NSAID ist die 1853 von Hoffmann aus einer Spirenart (*Spiraea*) isolierte Azetylsalizylsäure (ASS), die seit 1899 unter dem Handelsnamen Aspirin verbreitet zur Anwendung kam. Die erste Fallbeschreibung einer pseudo-allergischen Aspirin-Nebenwirkung erfolgte bereits 1902 durch Hirschberg.

Im Rahmen einer NSAID-Intoleranz treten typischerweise Symptome vergleichbar mit denen einer allergischen, Histamin-vermittelten Typ-I-Reaktion auf, wie Flush im Kopf- und Halsbereich, Juckreiz, Urtikaria, Quinckeödem, Rhino-Konjunktivitis, Atemwegsobstruktion, gastrointestinale Symptome, bis hin zu anaphylaktoiden Kreislaufreaktionen [1,3].

Institutsangaben

Universitäts-Hautklinik, Abteilung für Allergologie und Immundermatologie, Freiburg

Widmung

Herrn Prof. Dr. E. G. Jung zum 70. Geburtstag gewidmet.

Korrespondenzadresse

Dr. C. Termeer · Universitäts-Hautklinik · Abteilung für Allergologie und Immundermatologie · Hauptstraße 7 · 79104 Freiburg

Bibliografie

Akt Dermatol 2002; 28: 153–155 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0340-2541

Ein weiteres typisches Merkmal dieser Erkrankung ist eine späte Erstmanifestation im mittleren Erwachsenenalter nach vorangegangenen, viralem Lungeninfekt [1,2]. Eine Verträglichkeit von NSAID kann vorher über einen langen Zeitraum bestanden haben, im Gegensatz zu echten Allergien kann es jedoch auch zu Unverträglichkeitsreaktionen bei Ersteinahme kommen. Das Auftreten der NSAID-Intoleranz im Kindesalter scheint im Gegensatz zur adulten Form gehäuft mit einer Atopie verbunden zu sein [4].

Anders als bei IgE-vermittelten, allergischen Reaktionen, bei denen In-vitro-Tests und Hauttests einen festen Stellenwert in der Diagnostik haben, stehen für pseudo-allergische Reaktionen derzeit keine standardisierten Labor- oder Hauttests zur Verfügung [1,3,5]. Die Epikutan- und Scratchtestung ist typischerweise negativ oder bei Patienten mit gleichzeitiger chronischer Urtikaria aufgrund der unspezifischen, positiven Reaktion nicht verwertbar. Ein kommerziell erhältlicher In-vitro-Basophilen-Stimulationstest (CAST) ist relativ aufwändig in der Durchführung. Ob der Test in gewünschtem Maße eine Provokationstestung ersetzen kann, ist noch unklar [6]. Durch eine Abwandlung des Versuchsprotokolls mit Verwendung von fMLP, C5a und PAF statt IL-3 zur Basophilen-Vorstimulation scheint jedoch eine weitere Verbesserung der CAST-Ergebnisse möglich [2]. Studien zum Nachweis eines spezifischen IgE gegen NSAID im Serum von Patienten mit Intoleranzsyndrom brachten keine verwertbaren Ergebnisse [7]. Weiterhin besteht die Möglichkeit eines nasalen Provokationstests mit Lysin-gekoppeltem Aspirin, der den Vorteil von weniger gravierenden Unverträglichkeitsreaktionen unter der Testung zeigt, eine bestehende NSAID allerdings letztendlich nicht ausschließen kann [8].

Als bisheriger Standard zur Diagnosesicherung und Therapie gilt daher weiterhin die zeit- und kostenaufwändige, stationär durchzuführende Exposition mit NSAID-Schmerzmitteln [1,2,7]. Die einzige Therapieoption besteht in der lebenslang durchzuführenden, niedrig dosierten Hyposensibilisierungsbehandlung [9]. Diese wird jedoch kontrovers diskutiert und nur noch von wenigen Zentren angeboten, da sie mit einem hohen logistischen Aufwand verbunden ist. Zu beachten ist auch das Risiko gastrointestinaler NSAID-Nebenwirkungen bei der Langzeitanwendung. Weiterhin liegt die Refraktärzeit der Hyposensibilisierung nur bei 2–5 Tagen und anaphylaktische Reaktionen wurden nach dem Auslassen der Medikation für diesen kurzen Zeitraum beschrieben [9,10].

Es wurden verschiedene Hypothesen zur Pathogenese der Intoleranzreaktionen entwickelt. Die bei weitem favorisierte Theorie geht davon aus, dass die NSAID über die Hemmung der COX vor allem in der Lunge den Arachidonsäure-Abbau in der Mastzellmembran in Richtung Prostaglandin-Synthese hemmen und so zur vermehrten Bildung von Zysteinyl-Leukotrienen über die 5-Lipoxygenase führen [11]. Diese können vermehrt im Urin, in der Bronchialflüssigkeit und im Nasensekret bei NSAID-Intoleranz nachgewiesen werden [1,12,13]. In der Lunge ist die Aktivität der Leukotrien-C4-Synthase erhöht, welche für die Herstellung der Zysteinyl-Leukotriene verantwortlich ist [14]. Es wurde außerdem eine Variante des Leukotrien-C4-Synthase-Gens beschrieben, die offenbar mit der NSAID-Intoleranz in Zusammenhang steht [15]. Leukotriene wirken chemotaktisch und sind potente Bronchokonstriktoren und werden damit für die Auslösung

der pseudo-allergischen Symptome verantwortlich gemacht [14,16]. Allerdings kann der Mechanismus der NSAID-Intoleranz nicht als aufgeklärt gelten. So hatte eine Vorbehandlung von 6 Patienten mit NSAID-Intoleranz mit einem Inhibitor der 5-Lipoxygenase, Zileuton, keinen Einfluss auf den Verlauf der oralen NSAID-Provokation [17]. Auch ist der Leukotrienrezeptorantagonist Montelukast nur zum Teil antagonisierend bei der oralen NSAID-Provokation wirksam, was eine direkte Leukotrienwirkung als Auslöser der Intoleranzreaktion wiederum fraglich erscheinen lässt [18].

Wichtig ist die Verteilung der beiden COX-Isoenzyme im Körper: Die COX-1 wird konstitutiv in fast allen Geweben exprimiert [3,19]. Besonders hohe Spiegel findet man im Magen, wo sie für den Schutz der Magenschleimhaut verantwortlich ist, sowie in der Niere und in Thrombozyten. Thrombozyten brauchen die COX-1 zur Synthese von Prostaglandin H₂, das weiter in Thromboxan A₂ umgebaut wird und als Antikoagulant wirkt. Die COX-2 hat als Akut-Phase-Enzym vor allem pro-inflammatorische Wirkung. Es induziert die Synthese der Prostaglandine D₂, F₂, und E₂ und ist damit hauptsächlich für die entzündungsassoziierten Schmerzzustände verantwortlich [3].

Neu auf dem deutschen Markt sind nun seit ca. 2 Jahren Schmerzmittel mit einer spezifischen Hemmwirkung ausschließlich der COX-2. Diese COX-2-Inhibitoren sind bisher nur zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis in Deutschland zugelassen: Rofecoxib (Vioxx®) und Celecoxib (Celebrex®). Das Wirkprofil der beiden Substanzen zeigt eine deutlich verbesserte gastrointestinale Verträglichkeit mit einer geringeren Anzahl von gastrokopisch gesicherten Läsionen, unabhängig von der klinischen Symptomatik [20].

Innerhalb von ersten Studien mit relativ geringen Fallzahlen wird momentan diskutiert, dass die beiden selektiven COX-2-Hemmer generell keinerlei Kreuzreaktivität mit den klassischen COX-1-Hemmern bei bestehender NSAID-Intoleranz erwarten lassen [19,21,22]. Eine Studie mit 60 Patienten bestätigt dies in 100% der Fälle [23]. Das würde letztendlich bedeuten, dass man auf die aufwändige stationäre Testung bis auf schwere Ausnahmefälle verzichten kann. Stattdessen kann die Intoleranzproblematik durch die Verschreibung von selektiven COX-2-Hemmern umgangen werden. Eine erst im September 2001 veröffentlichte Studie mit 80 Patienten zeigt zwar einen klaren Vorteil für Rofecoxib® mit nur 3% Kreuzreaktivität, Celecoxib® dagegen erbrachte mit 33% Kreuzreaktivität keine befriedigenden Ergebnisse [24].

Zusammenfassung

Nach aktuellem Wissensstand ist zur Diagnosesicherung der NSAID-Intoleranz eine stationäre Ausweichexposition nach wie vor unumgänglich. Ambulant durchzuführende Testmethoden sind geeignet, eine Vorauswahl infrage kommender Ausweichpräparate zu treffen und so den stationären Aufenthalt zu verkürzen. Ein weiterer Fortschritt bei der Behandlung der NSAID-Intoleranz könnte die Verwendung neuer Präparate mit selektiver Cyclooxygenase-II-Hemmung sein, die in einigen klinischen Studien von einem großen Prozentsatz der Patienten problemlos vertragen wurden. Ob die Gabe von spezifischen COX-2-Hem-

mern tatsächlich ausreichende Sicherheit gegenüber Schmerzmittel-Intoleranzreaktionen bietet und damit letztendlich die stationäre Austestung bei der NSAID-Intoleranz umgangen werden kann, muss sich erst an größeren Patientenkollektiven zeigen.

Literatur

- 1 Szczeklik A, Nizankowska E. Clinical features and diagnosis of aspirin induced asthma. *Thorax* 2000; 55 Suppl. 2: S42–44
- 2 Wedi B, Kapp A. Aspirin induced adverse skin reactions: new pathophysiological aspects. *Thorax* 2000; 55 Suppl. 2: S70–71
- 3 Babu KS, Salvi SS. Aspirin and asthma. *Chest* 2000; 118: 1470–1476
- 4 Capriles-Behrens E, Caplin J, Sanchez-Borges M. NSAID facial angioedema in a selected pediatric atopic population. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000; 10: 277–279
- 5 Wedi B, Kapp A. In-vitro-Diagnostik der Acetylsalicylsäure-Pseudoallergie. In: Garbe C, Rassner G, (Hrsg). *Dermatologie – Leitlinien und Qualitätssicherung für Diagnostik und Therapie*. Heidelberg: Springer Verlag, 1998
- 6 Czech W, Schopf E, Kapp A. Release of sulfidoleukotrienes in vitro: its relevance in the diagnosis of pseudoallergy to acetylsalicylic acid. *Inflamm Res* 1995; 44 : 291–295
- 7 Rieger-Ziegler V, Kranke B, Aberer W. Comparison of Validity of in-vitro testing, skin test and oral provocation in patients with hypersensitivity to acetylsalicylic acid. *Allergologie* 1999; 22: 645–649
- 8 Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 581–586
- 9 Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schatz M, Zeiger RS. Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 11–19
- 10 Szmidt M, Grzelewska-Rzymowska I, Rozniecki J. Tolerance to aspirin in aspirin-sensitive asthmatics. Methods of inducing the tolerance state and its influence on the course of asthma and rhinosinusitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1993; 3: 156–159
- 11 Corominas M. Mechanisms implicated in adverse reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 Suppl. 4: 41–45
- 12 Kowalski ML, Pawliczak R, Wozniak J, Siuda K, Poniatowska M, Iwaszkiewicz J, Kornatowski T, Kaliner MA. Differential metabolism of arachidonic acid in nasal polyp epithelial cells cultured from aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 391–398
- 13 Szczeklik A, Sladek K, Dworski R, Nizankowska E, Soja J, Sheller J, Oates J. Bronchial aspirin challenge causes specific eicosanoid response in aspirin-sensitive asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1608–1614
- 14 Cowburn AS, Sladek K, Soja J, Adamek L, Nizankowska E, Szczeklik A, Lam BK, Penrose JF, Austen FK, 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
- 15 Sanak M, Simon HU, Szczeklik A. Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. *Lancet* 1997; 350: 1599–1600
- 16 Juergens UR, Christiansen SC, Stevenson DD, Zuraw BL. Arachidonic acid metabolism in monocytes of aspirin-sensitive asthmatic patients before and after oral aspirin challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 636–645
- 17 Pauls JD, Simon RA, Daffern PJ, Stevenson DD. Lack of effect of the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton in blocking oral aspirin challenges in aspirin-sensitive asthmatics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 40–45
- 18 Stevenson DD, Simon RA, Mathison DA, Christiansen SC. Montelukast is only partially effective in inhibiting aspirin responses in aspirin-sensitive asthmatics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 477–482
- 19 Szczeklik A, Nizankowska E, Bochenek G, Nagraba K, Mejza F, Swierczynska M. Safety of a specific COX-2 inhibitor in aspirin-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 219–225
- 20 Giercksky KE, Haglund U, Rask-Madsen J. Selective inhibitors of COX-2 – are they safe for the stomach? *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1121–1124
- 21 Marks F, Harrell K, Fischer R. Successful use of cyclooxygenase-2 inhibitor in a patient with aspirin-induced asthma. *South Med J* 2001; 94: 256–257
- 22 Zollner TM, Ahlbach S, Kaufmann R, Boehncke WH. Tolerability of a selective cyclooxygenase-2-inhibitor (rofecoxib) in patients with intolerance reactions to nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 26: 386–388
- 23 Stevenson DD, Simon RA. Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin in aspirin-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 47–51
- 24 Sanchez BM, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Perez CR. Tolerability to new COX-2 inhibitors in NSAID-sensitive patients with cutaneous reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 201–204