

Prostaglandinsynthesehemmer-Intoleranz

Michael Fricker^{a, b}, Werner Pichler^a, Arthur Helbling^{a, c}

^a Allergologisch-Immunologische Poliklinik, Universitätsklinik für Rheumatologie, klinische Immunologie und Allergologie, Inselspital Bern

^b Praxisgemeinschaft Mörigen

^c Allergiestation Zieglerspital, Medizinische Klinik, Spital Netz Bern AG, Bern

Quintessenz

- Prostaglandinsynthesehemmer-Intoleranzen sind mit 0,5 bis 1,9% in der Bevölkerung häufig.
- Klinische Symptome der PGSH-Intoleranz sind Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Rhinokonjunktivitis und selten Anaphylaxie mit Kreislaufbeteiligung innerhalb von Minuten bis 3–4 Stunden nach Medikamentenapplikation.
- Die Diagnostik der PGSH-Intoleranz beruht auf der Anamnese und Provokationstesten (oral und bronchial). Hautteste sind in der Regel unergiebig.
- Die PGSH-Intoleranz ist vor allem durch eine Alteration im Arachidonsäuremetabolismus bedingt, welche Folge der Hemmung der Cyclooxygenase-1-Hemmung ist.
- Entsprechend sind alle potenten PGSH mit Hemmung der Cyclooxygenase-1 bei bekannter Intoleranz zu meiden.
- Wichtig ist die Identifikation von Alternativmedikamenten zur Behandlung von Entzündungszuständen und Schmerzen.
- Patienten mit kutanen Symptomen vertragen meist tief dosiert Acetylsalicylsäure (100 mg/Tag) zur Thrombozytenaggregationshemmung.
- Patienten sollten im Besitz eines Notfallausweises sein mit Angabe der Alternativmedikation.

Einleitung

Nebenwirkungen auf nichtsteroidale Antirheumatika mit potenter Hemmung der Prostaglandinsynthese (PGSH) werden im klinischen Alltag aufgrund der häufigen Verschreibung bzw. der weit verbreiteten Einnahme immer wieder beobachtet [1]. Rund ein Viertel aller Medikamenten-Unverträglichkeitsreaktionen wird in Zusammenhang mit einer PGSH-Behandlung gemeldet. Sie umfassen «pharmakologische» Nebenwirkungen wie gastrointestinale Komplikationen (Ulzera), Niereninsuffizienz oder auch eine vermehrte Wasserretention vor allem bei kardialen Erkrankungen [2]. Ein Teil der PGSH-bedingten Nebenwirkungen erscheint klinisch ähnlich wie eine akute allergische Reaktion mit Urtikaria, Angioödem oder Bronchospasmus. Wegen des fehlenden Nachweises eines IgE-vermittelten Mechanismus spricht man von pseudoallergischen Reaktionen und fasst diese Reaktionen als Hypersensitivitätsreaktionen oder Aspirin-, NSAR- oder Prostaglandinsynthesehemmer-Intoleranzen zusammen. Klinisch kann eine allergische nicht von einer pseudoallergischen Reaktion unterschieden werden! Die Prävalenz einer Hypersensitivitätsreaktion



Michael Fricker

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

auf PGSH beträgt bei Patienten mit chronischer Urtikaria 21–30%, bei Patienten mit Asthma 2–23%. In der Allgemeinbevölkerung liegt sie bei 0,5–1,9% [3–5].

Durch Blockierung der Cyclooxygenase (vor allem von COX-1) kommt es bei der PGSH-Intoleranz zu einer Veränderung des Metabolismus des Arachidonsäuremetabolismus u.a. mit verminderter Produktion von Prostaglandin E2 und erhöhter Expression von Leukotrienen [6].

Klinik

In der Regel kommt es je nach Applikationsart innert Minuten bis mehreren Stunden (meist <3 Stunden) zu Urtikaria, Angioödem, Rhino(-konjunktivitis) und Bronchospasmen; Blutdruckabfälle bis zum anaphylaktischen Schock sind selten. Die Reaktionen laufen nicht bei allen Betroffenen gleich ab; sie können isoliert an der Haut oder den Atemwegen, aber auch an beiden Organen auftreten [7].

Prinzipiell unterscheidet man drei Typen der NSAR-Intoleranz (Tab. 1 ):

1. mit Grunderkrankung
 - a) der Haut (chronische Urtikaria, Angioödem)
 - b) der Atemwege (Asthma, Nasenpolypen, chronische Rhinosinusitis)
 2. ohne Grunderkrankung
 3. Manifestation mit Urtikaria/Angioödem und Asthma.
- Reaktionen auf PGSH werden meist bei Patienten mit einer Grunderkrankung (Gruppe 1) beobachtet. Durch die Einnahme eines PGSH kommt es zur Exazerbation der Grunderkrankung mit Aggravation der Urtikaria oder der Atemwegserkrankung (Rhinopathie/Asthma). Bei guter Therapieeinstellung der Grunderkrankung ist eine Exazerbation auf PGSH weniger häufig. Die PGSH-Intoleranz kann auch einer entstehenden Urtikaria oder einem Asthma vorangehen oder Erstsymptom der Grunderkrankung sein.

Abkürzungen:

AECD	Aspirin-exacerbated cutaneous disease
AERD	Aspirin-exacerbated respiratory disease
ASS	Acetylsalicylsäure
BAT	Basophil activation test
CAST	Cellular antigen-sulfido-leukotrien test
COX	Cyclooxygenase
LASS	Lysin-Acetylsalicylsäure
LTC4	Leukotrien C4
LTT	Lymphozytentransformationstest
NSAR	Non-steroidal antirheumatic agents
PGD2	Prostaglandin D2
PGE2	Prostaglandin E2
PGSH	Prostaglandinsynthesehemmer

Tabelle 1. Klinisch unterschiedliche Manifestation einer PGSH-Intoleranz (modifiziert nach Borges [7]).

1. Mit vorbestehender Grunderkrankung
 - a) der Haut (chronische Urtikaria, rezidivierende Angioödeme):
AECD (Aspirin-exacerbated cutaneous disease, Aspirin-exazerbierte Hauterscheinung)
 - b) der Atemwege (Asthma, Nasenpolypen, chron. Rhinosinusitis):
AERD (Aspirin-exacerbated respiratory disease, Aspirin-exazerbierte Respirationskrankheit)
2. Ohne vorbestehende Grunderkrankung, spontan auftretend
 - a) durch multiple PGSH getriggerte akute Urtikaria/Angioödeme **oder** Asthma
 - b) durch einzelne PGSH getriggerte akute Urtikaria/Angioödeme **oder** Asthma
3. Manifestation mit Urtikaria/Angioödemem **und** Asthma
(treten bei ca. 2–5% der betroffenen Patienten mit AERD auf)

Die Verschlechterung der Urtikaria bzw. der Atemwege wird auch als Aspirin-exazerbierte Hauterscheinung (Aspirin-exacerbated cutaneous disease, AECD) [8] bzw. Aspirin-exazerbierte Respirationserkrankung (Aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD) [7] bezeichnet. Der Name kann insofern irreführend sein, als dass Reaktionen nicht nur auf ASS, sondern auch auf PGSH wie Diclofenac, Mefenaminsäure usw. auftreten.

Zur Gruppe 1b zu zählen sind Patienten mit der Trias Nasenpolypen, Asthma und Aspirinintoleranz, bekannt unter dem Namen M. Widal oder «Samter triad» [9]. Diese Patienten sind sich oft nicht darüber bewusst, dass eine Verschlechterung des Asthma durch eine NSAR-Einnahme bedingt ist, da sie häufig unter einem schweren Asthma leiden.

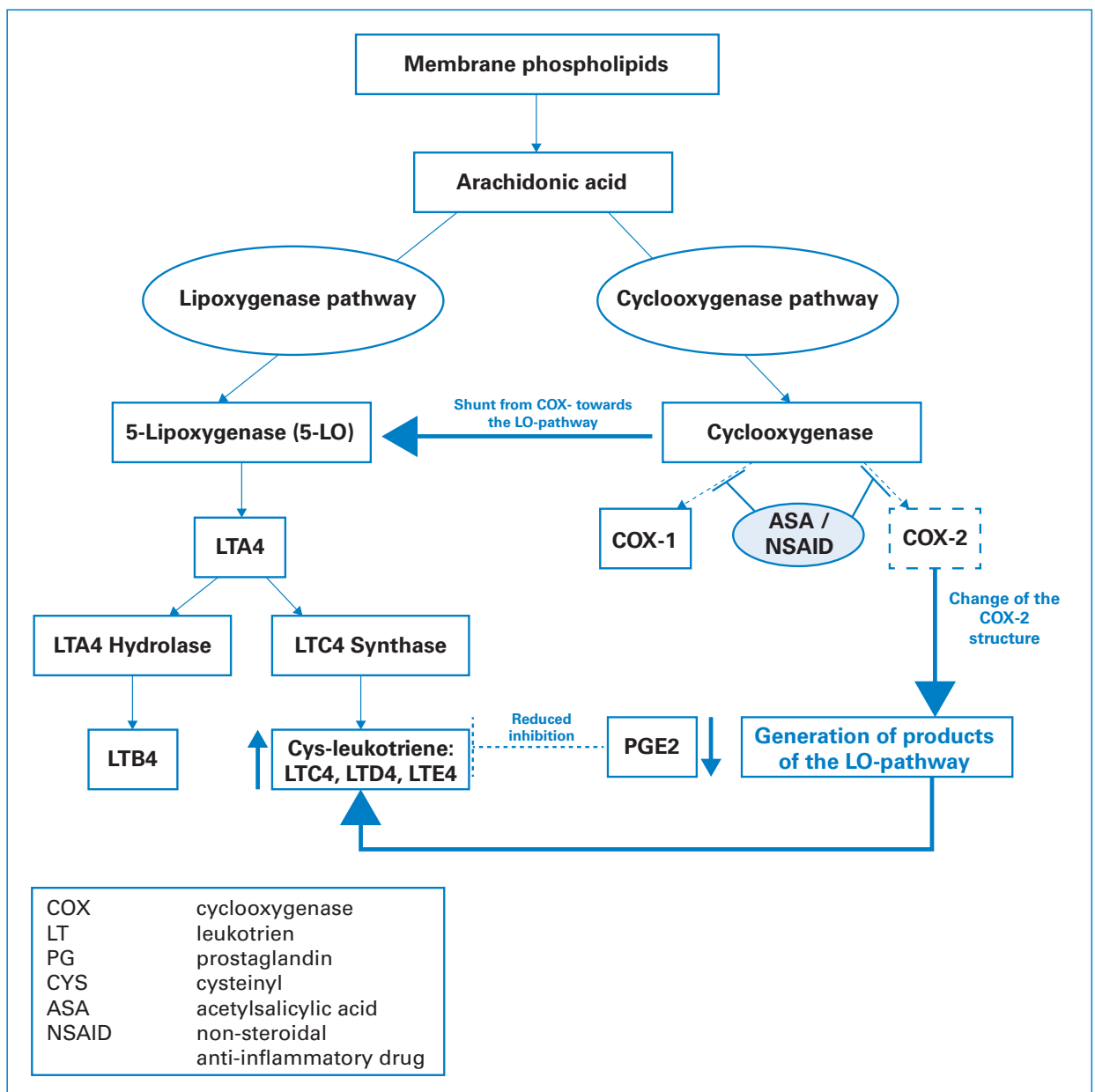


Abbildung 1
Pathomechanismus (nach [16], Nachdruck mit freundlicher Genehmigung).


Eine Auslösung einer Intoleranzreaktion ist einerseits abhängig von der Dosis, andererseits von der Potenz der COX-1-Hemmung der PGSH. So kann bei AECD ASS bis zu einer Dosis von 300 mg vertragen werden; bei AERD liegt die Schwellendosis in Regel deutlich unter 100 mg ASS. Zudem gibt es Patienten, die trotz suggestiver Anamnese einer PGSH-Intoleranz manche Wirkstoffe dieser Medikamentenklasse gut tolerieren. So kann ein Patient ohne Grunderkrankung trotz rezidivierenden pseudoallergischen Reaktionen auf ASS Mefenaminsäure gut vertragen. Der Pathomechanismus bei dieser unterschiedlichen Verträglichkeit ist unklar.

Gelegentlich führen Kofaktoren wie virale Infekte, Fieber, körperliche Anstrengung oder Alkohol zusammen mit einer NSAR-Einnahme zu Allgemeinreaktionen [10]. So verträgt beispielsweise ein Patient bei Migräne 1 Tbl. Aspirin 500 mg problemlos; bei konkommittierendem viralen Infekt hingegen tritt innerhalb kurzer Zeit eine generalisierte Urtikaria auf.



Von der PGSH-Intoleranz sind Frauen und Männer gleich häufig betroffen. Reaktionen auf Pyrazolone werden heutzutage praktisch nicht mehr gesehen, da diese Medikamente nur noch selten verschrieben werden.

Pathophysiologie

PGSH und ASS führen zu einer Verminderung der Produktion der Prostaglandinsynthese durch Hemmung

der Cyclooxygenase (COX-1 und COX-2) (Abb. 1 ). Durch die Hemmung wird eine antiinflammatorische, antiphlogistische wie auch analgetische Wirkung erzielt. PGSH wie Ibuprofen, Diclofenac, Mefenaminsäure, Indometacin, Naproxen oder auch ASS blockieren beide Isoenzyme (COX-1 und COX-2), wobei eine Dosisabhängigkeit besteht. Bei einer PGSH-Intoleranz wird vor allem die konstitutive Isoform der Cyclooxygenase-1 blockiert, was zu einer Reduktion von (protektivem) Prostaglandin E2 führt (PGE2). In einer neueren Arbeit wurde gezeigt, dass COX-2-Hemmer die Biosynthese von PGD2, einem Mediator, der ein potenter Bronchokonstriktor ist, nicht beeinflussen [11]. Andererseits werden Cysteinyl-Leukotriene in grossen Mengen gebildet und Mediatoren wie PGD2 und LTC4 aus Mastzellen freigesetzt mit konsekutiver Ödem- und Schleimbildung sowie Bronchokonstriktion. Der Mechanismus gilt als etabliert und lässt das Aspirin-Asthma verständlich erklären [6]. Bei der Auslösung der Intoleranzreaktion kommt es somit nicht auf die «Struktur» des verwendeten PGSH an, sondern vielmehr auf den Wirkmechanismus über die Blockierung der Cyclooxygenase-1. Die pathophysiologischen Vorgänge sind jedoch nicht abschliessend geklärt und lassen sich weniger gut auf die rein kutanen Reaktionen auf PGSH übertragen [12]. Vor allem bei Reaktionen im Rahmen einer AERD dürfte auch eine genetische Disposition eine Rolle spielen [13]. IgE-vermittelte Reaktionen auf PGSH sind selten, T-Zell-vermittelte Hypersensitivitätserscheinungen, welche vor allem mit makulopapulösen Exanthenen einhergehen, sind noch seltener [14].

Diagnostik

Die Diagnostik (Abb. 2 ) stützt sich primär auf die Anamnese. Bei wiederholten Allgemeinreaktionen auf PGSH ist von einer Intoleranz auszugehen, vor allem wenn kutane Symptome vorhanden sind [15, 16]. Ausnahmen sind Exazerbationen bei chronischer Urtikaria und bei ungenügend kontrolliertem Asthma. Nach PGSH-Einnahme treten diese Verschlechterungen nicht mehr auf, sobald die chronische Urtikaria regredient bzw. das Asthma gut eingestellt ist. Hautteste sind für die Diagnostik einer Intoleranz unergiebig. Im Kontext mit PGSH können sie zwar helfen, eine echte Allergie auf Diclofenac oder Pyrazolone zu erkennen, was aber selten ist. Serologische Untersuchungen wie spezifische IgE, LTT (Lymphozytentransformationstest), BAT (basophil activation test), CAST (cellular antigen-sulfido-leukotrien test) sind für den klinischen Alltag nicht genügend validiert und daher nur von beschränktem Nutzen. Provokationsteste (Abb. 3 ) zur Bestätigung einer schweren Reaktion nach PGSH (z.B. Anaphylaxie) sind bei eindeutiger Anamnese nicht notwendig, obwohl die Provokationstestungen in nur rund einem Drittel der Fälle positiv ausfallen [4, 17]. Zu beachten sind die unterschiedlichen Schwellendosiswerte zur Auslösung einer kutanen (ASS in der Regel ≥ 250 mg) und respiratorischen Reaktion (ASS < 100 mg).

Obligator ist allerdings die Austestung einer Alternativ-

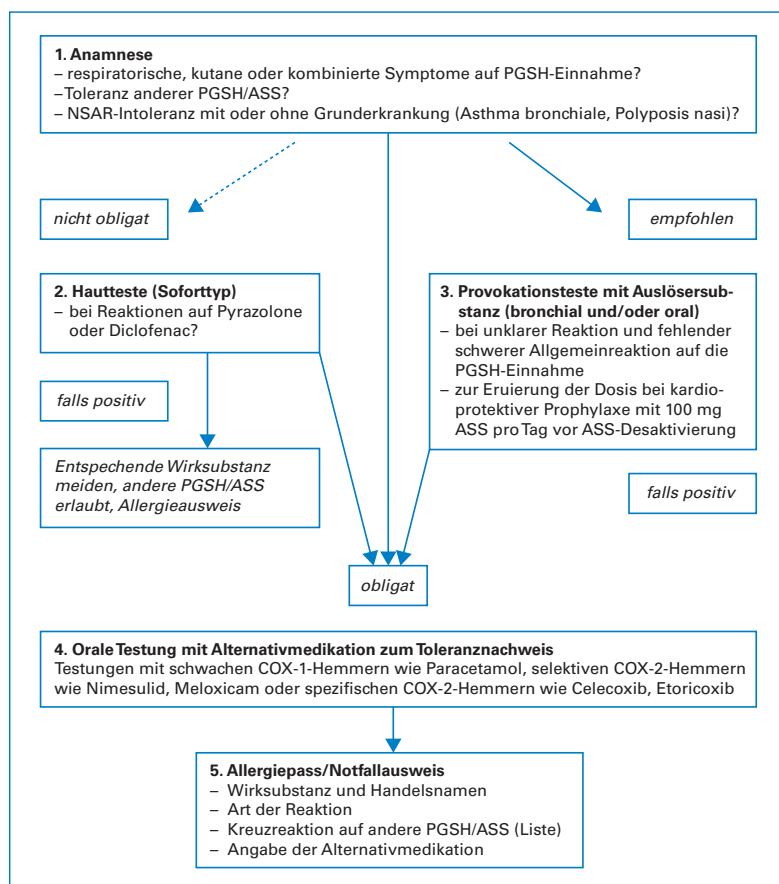


Abbildung 2

Vorgehen bei Verdacht auf PGSH-Intoleranz.

Tabelle 2. Wirksubstanzen – PGSH/ASS und Pyrazolone.

NSAR/ASS:	Pyrazolone:
Acetylsalicylsäure	Aminophenon
Diclofenac	Mofebutazone
Dex-Ibuprofen	Novaminsulfon/Metamizol
Dexketoprofen	Oxyphenbutazon
Etodolac	Phenazon
Fluriprofen	Phenylbutazon
Ibuprofen	Propyphenazon
Indomethacin	
Lornoxicam	
Mefenamensäure	
Naproxen	
Piroxicam	

medikation, falls diese nicht schon bekannt ist oder wenn sich die Frage nach einer Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS stellt. Provokationen können oral, bronchial, nasal und intravenös durchgeführt werden. Die orale Provokation ist dabei vor allem für Patienten mit kutanen, die bronchiale bei Patienten mit respiratorischen Reaktionen angezeigt [17, 18]. Letztere wird in der Schweiz z.B. in der Hochgebirgsklinik in Davos und bei uns in der Allergologisch-Immunologischen Poliklinik durchgeführt. Dabei handelt es sich um einen spezifischen Bronchprovokationstest mit L-ASS in aufsteigenden Dosierungen, der eine gute Steuerbarkeit der Untersuchung erlaubt. Bei dieser Art der Provokationstestung sind keine kardiovaskulären Reaktionen zu erwarten, und der FEV1-Abfall bzw. Bronchospasmus ist meist gut behandelbar. Fällt die Testung negativ aus, kann unmittelbar anschliessend eine orale Provokation mit ASS oder eine ASS-Desaktivierung weitergeführt werden. Die bei uns praktizierte Abklärung kann dem Algorithmus in Abbildung 2 entnommen werden.

Schema orale/inhalative Provokation mit ASS (L-ASS)

Basierend auf der Anamnese und Voruntersuchungen Anpassung der Anfangsdosen; nicht bei FEV1 <70% durchführen.

L-ASS inhalativ		Orale ASS (im Anschluss an L-ASS inhalativ)	
– 5 mg	5 mg	– 80 mg	80 mg
– 10 mg	15 mg	– 160 mg	240 mg
– 20 mg	35 mg	– 320 mg	560 mg
– 40 mg	75 mg	– (500 mg)	(1060 mg)
(Einzeldosis)	(kumulativ)	(Einzeldosis)	(kumulativ)

Inhalative Provokation

Kontraindikationen: instabil eingestelltes Asthma bronchiale und FEV1 <70%. Falls möglich, Absetzen β 2-Agonist 24 Stunden vor Provokation. Verabreichung von L-ASS in 1/2-stündlichen Intervallen mit Messung des FEV1. Positiver Test, falls FEV1-Abfall \geq 20% vom Ausgangswert und/oder klinische Symptome wie Dyspnoe, thorakales Engegefühl, persistierender Husten, Giemen, akute Rhinorrhoe, Konjunktivitis. Falls FEV1 um 15–19% vom Ausgangswert abfällt, Dosisreduktion um die Hälfte der geplanten Folgedosis.

Orale Provokation

Kontraindikationen: instabil eingestelltes Asthma bronchiale und FEV1 <70%. Falls möglich, Absetzen β 2-Agonist 24 Stunden vor Provokation. Verabreichung in 1/2-(–3-)Stunden-Intervall bei guter Verträglichkeit und stabilen Vitalparametern (Blutdruck, Puls, Peak-Flow). Positiver Test, falls nasal-okuläre Reaktionen (häufig), respiratorische (s. oben) oder kutane Symptome (Urtikaria oder Angioödem).

Nach Beendigung der Provokation Patient noch 2 Stunden in ärztlicher Aufsicht behalten.

Bei Entlassung Abgabe Notfallsets (2 Tabl. eines oralen Antihistaminikums, 2 Tabl. Prednison à 50 mg). Bei Asthmatikern Bronchodilatator.

Therapie

Für die Behandlung einer akuten kutanen oder respiratorischen Reaktion sind neben Sistieren der PGSH/ASS je nach Klinik orale oder intravenöse Antihistaminika, orale oder intravenöse Steroide, Inhalationen mit Bronchodilatoren und intramuskuläres Adrenalin (Startdosis 0,3–0,5 mg i.m.) einzusetzen [19].

Bei Verdacht auf eine PGSH/ASS-Intoleranz muss der Patient alle NSAR meiden, speziell die konventionellen und COX-1 Inhibitoren inklusive ASS (Tab. 2 [↩](#)). Die Betroffenen müssen informiert sein, welche Medikamente potenziell gefährlich sind. Dies kann mittels eines Allergieausweises und einer Liste der zu meidenden PGSH erfolgen (inklusive diverser Generika-Produkte). Ferner sollten die Patienten informiert sein, welche Medikamente sie alternativ bei Entzündungszuständen, Schmerzen, Fieber usw. einnehmen können. In der Regel sind dies Paracetamol und die Cox-2-Hemmer [20]. Da beide Substanzklassen gelegentlich auch Allgemein- und Unverträglichkeitsreaktionen auslösen können, ist eine kontrollierte Provokationstestung unerlässlich. Insbesondere Paracetamol kann bei Dosen >1 g (pro Einzelgabe) in rund 20% bei Patienten mit M. Widal zu Asthmaexazerbationen führen, weil auch Paracetamol COX-1 dosisabhängig hemmen kann. Eine Provokation kann unter Umständen in der hausärztlichen Praxis vorgenommen werden, wenn der Arzt Kenntnis über das Testverfahren und Erfahrung in der Behandlung allergischer Reaktionen hat [19]. Pseudoallergische und allergische Reaktionen können klinisch nicht auseinandergehalten werden; die Behandlung ist die gleiche.

Bei Patienten mit AERD (M. Widal) kann eine ASS-Desaktivierung in Erwägung gezogen werden [21]. Dabei wird durch die Verabreichung von ASS – mit initial steigenden Dosen – eine Toleranzentwicklung mit antiinflammatorischem Effekt auf die Grundkrankheit angestrebt. Die beste Voraussetzung dafür hat eine therapierefraktäre Nasenpolyposis (wiederholt operative Interventionen,

Abbildung 3

Schema orale/inhalative Provokation mit ASS (L-ASS) (modifiziert nach [17]).

häufige orale Steroidgaben), weil damit Rezidive und deren Komplikationen (z.B. Infekte) verhindert werden können [22]. Weniger günstig ist die Indikationsstellung, wenn ein schweres Asthma vorliegt mit Ziel einer Medikamentenreduktion (z.B. inhalative Kortikosteroide). Vor einer ASS-Desaktivierung muss eine Intoleranz bestätigt und die Indikation begründbar sein. Häufig kann bei optimierter Asthmatherapie keine ASS-Intoleranz mehr nachgewiesen werden. Wir führen zunächst eine inhalative Provokationstestung mit L-ASS durch und bestimmen den Schwellensdosiswert [17]. Je nach Intention und Möglichkeit kann die Desaktivierung auf dieser Dosis durch ein ambulantes Aufdosieren oder die Einleitung anlässlich eines stationären Aufenthalts durchgeführt werden [23]. Bei erfolgreicher Desaktivierung werden in der Regel andere PGSH wieder vertragen. Nachteil der Langzeitbehandlung sind Nebenwirkungen auf ASS, welche je nach Studie mit Dosen bis zu 1300 mg erfolgten [22, 24], sowie die kurze Refraktärzeit von 3 bis 4 Tagen nach Sistieren der Medikation z.B. wegen Krankheit [25]. Ob mit der ASS-Desaktivierung beim AERD wirklich ein Langzeiteffekt erzielt werden kann, welche ASS-Dosen über welche Zeit notwendig sind, ob eine allmähliche Dosisreduktion im Verlauf sinnvoll ist und Weiteres sind für uns alles noch offene Punkte. Dies sind Aspekte, welche zusammen mit doch z.T. nicht unerheblichen Nebenwirkungen beachtet werden müssen. Die ASS-Desaktivierung führen wir bei uns zurzeit bei AERD bei Indikation zur Thrombozytenaggregation und bei einer therapie-

refraktären Nasenpolyposis durch. Aufgrund der aktuellen Datenlage ist eine Aspirin-Desaktivierung bei der AECD nicht von Nutzen.

Untersuchungen mit Leukotrienantagonisten zeigen einen positiven Effekt auf das AERD [26]; diese können aber nicht vorbehaltlos empfohlen werden. Inwieweit die Betroffenen von einer Anti-IgE-Behandlung profitieren können, ist Gegenstand weiterer Studien.

Korrespondenz:

Dr. Michael Fricker
 Oberarzt Allergologisch-Immunologische Poliklinik
 Universitätsklinik für Rheumatologie, klinische Immunologie
 und Allergologie
 Inselspital Bern
 CH-3010 Bern
michael.fricker@insel.ch

Empfohlene Literatur

- Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:773–86.
- Jenneck C, Juergens U, Buecheler M, Novak N. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of aspirin intolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99:13–21.
- Nizankowska E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczynska M, Picado C, Scadding G, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy.* 2007;62:1111–8.
- Hope AP, Woessner KA, Simon RA, Stevenson DD. Rational approach to aspirin dosing during oral challenges and desensitization of patients with aspirin exacerbatated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:406–10.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

CME www.smf-cme.ch

1. Eine 23-jährige Patientin reagierte auf die Einnahme von Irfen 400 mg innert einer halben Stunde mit einer generalisierten Urtikaria. Sie behandelte sich selbst mit einem oralen Antihistaminikum und war 3 Stunden später beschwerdefrei. Seit 2 Jahren realisiert sie hin und wieder das Auftreten von Quaddeln, wobei die Ursache trotz Abklärung unklar blieb.

- A Ibuprofen darf nicht mehr eingenommen werden.
- B Ibuprofen und alle anderen PGSH müssen gemieden werden.
- C Ibuprofen und alle anderen PGSH dürfen nach Abklingen einer Urtikaria wieder eingenommen werden.
- D Ibuprofen darf unter prophylaktischer Steroidmedikation verschrieben werden.
- E Aspirin 1 g kann als Alternative rezeptiert werden.

2. Ein 45-jähriger Patient wird nach einem akuten Asthmaanfall hospitalisiert. Eine Viertelstunde vor dem Anfall hatte er Aspirin 500 mg wegen Kopfschmerzen eingenommen. Welches Schmerzmittel darf dem Patienten bei der Entlassung verschrieben werden?

- A Mefenaminsäure.
- B Ibuprofen.
- C Diclofenac.
- D Tramadolhydrochlorid.
- E Acetylsalicylsäure.

Prostaglandinsynthesehemmer-Intoleranz

Intolérance aux inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines

Literatur (Online-Version) / Références (online version)

- 1 Demoly P, Viola M, Rebelo-Gomes E, Romano A. Epidemiology and causes of drug hypersensitivity, in Pichler WJ (Hrsg) Drug hypersensitivity. Basel, Karger; 2007. p. 2–17.
- 2 Wirth HP, Hürlimann R, Flückiger T. NSAR und COX-2-Hemmer: die häufigsten unerwünschten Wirkungen. SMF. 2006;6:284–9.
- 3 Vally H, Taylor M, Thompson PJ. The prevalence of aspirin intolerant asthma in Australian asthmatic patients. Thorax. 2002;57:569–74
- 4 Jenkins C, Costello C, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. BMJ 2004;328:434–40.
- 5 Viola M, Rumi G, Valluzzi RL, Gaeta F, Caruso C, Romano A, Assessing potential determinants of positive provocation tests in subjects with NSAID hypersensitivity. Clin Exp Allergy. 2011;41:96–103.
- 6 Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. J Allergy Clin Immunol. 2006;118:773–786.
- 7 Sánchez-Borges M. NSAID Hypersensitivity (respiratory, cutaneous and generalized, anaphylactic symptoms). Med Clin North Am. 2010; 94(4): 853–64.
- 8 Grzelewska-Rzymowska I, Schmidt M, Rozniecki J. Urticaria/angioedema-type sensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Diagnostic value of anemnesis and challenge test with acetylsalicylic acid. J Invest Allergol Clin Immunol. 1992;2:191–5.
- 9 Widal MF, Abrami P, Lenmoyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. Presse Med. 1922;30:189–92.
- 10 Wölbling F, Fischer J, Biedermann T: Kofaktoren der Anaphylaxie. Allergo J. 2008;17:563–8.
- 11 Daham K, Song WL, Lawson JA, Kupczyk M, Gülich A, Dahlen SE, FitzGerald GA, Dahlen B. Effects of celecoxib on major prostaglandins in asthma. Clin Exp Allergy. 2010; 41: 36–45.
- 12 Mastalerz L, Setkowicz M, Sanak M, Szczeklik A. Hypersensitivity to aspirin: Common eicosanoid alterations in urticaria and asthma. J Allergy Clin Immunol. 2004;113:771–5.
- 13 Szczeklik A, Sanak M, Simon Hu. Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. Lancet. 1997; 350:1599–600.
- 14 Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: clinical pattern, diagnostics and therapy. J Dtsch Dermatol Ges 2009;7:142–62.
- 15 Doña I, Blanca-López N, Cornejo-García JA, Torres MJ, Laguna JJ, Fernández J, Rosado A, Rondón C, Campo P, Agúndez JA, Blanca M, Canto G. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. Clin Exp Allergy. 2010; 41:86–95.
- 16 Jenneck C, Juergens U, Buecheler M, Novak N. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of aspirin intolerance. Ann Allergy Asthma Immunol. 2007;99:13–21
- 17 Zahnd R, Fricker M, Caversaccio M, Pichler WJ, Helbling A. Ambulante, inhalative Bronchoprovokation mit L-Acetylsalicylsäure: diagnostischer Test bei Verdacht auf Aspirin/NSAID-Intoleranz. Allergologie. 2009. 32/4: 128–35.
- 18 Nizankowska E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczynska M, Picado C, Scadding G, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. Allergy. 2007. 62:1111–8.
- 19 Helbling A, Fricker M, Bircher A, Eigenmann P, Eng P, Köhli-Wiesner A, Müllner G, Pichler W, Schmid-Grendelmeier P, Spertini F. Notfallbehandlung beim Allergischen Schock. SMF. 2011;12:206–212.
- 20 Miedany YE, Youssef S, Ahmed I, Gaafary ME. Safety of etoricoxib, a specific cyclooxygenas-1 inhibitor, in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;97:105–9.
- 21 Macy E, Bernstein JA, Casells M et al. Aspirin challenge and desensitization for aspirin-exacerbated respiratory diseases: a practice paper. Ann Allergy Asthma Immunol. 2007;98:172–4.
- 22 Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, Christiansen SC, Simon RC. Aspirin desensitization of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long term outcomes. J Allergy Clin Immunol. 1996;98:751–8.
- 23 Hope AP, Woessner KA, Simon RA, Stevenson DD. Rational approach to aspirin dosing during oral challenges and desensitization of patients with aspirin exazerbated respiratory disease. J Allergy Clin Immunol. 2009; 123:406–10
- 24 White AA, Hope AP, Stevenson DD. Failure to maintain an aspirin-desensitized state in a patient with aspirin-exacerbated respiratory disease. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;97:446–8.

- 25 Zeiss CR, Lockey RF. Refractory period to aspirin in a patient with aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1976;57:440–8
- 26 Dahlen SE, Malmström K, Nizankowska E, Reiss TF, Szczeklik A. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotrien antagonist. *Am J Resp Crit Care Med.* 2002;165:9–14.