

Diätetische Implikationen bei ASS-Unverträglichkeit

Stellungnahme der AG Nahrungsmittelallergie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)

SABINE DÖLLE-BIERKE^{1*}, SIBYLLE PLANK-HABIBI^{2*}, CHRISTIANE SCHÄFER^{3*}, BIRGIT AHRENS^{4,7}, BARBARA BALLMER-WEBER^{5,6}, KIRSTEN BEYER⁷, KATHARINA BLÜMCHEN⁸, ISIDOR HUTTEGGER⁹, UTA JAPPE^{10,11}, JÖRG KLEINE-TEBBE¹², LARS LANGE¹³, SUSANNE LAU⁷, UTE LEPP¹⁴, VERA MAHLER^{4,15}, SABINE MÜLLER¹⁶, JOACHIM SALOGA¹⁷, SABINE SCHNADT¹⁸, ZSOLT SZEPPALUSI¹⁹, REGINA TREUDLER²⁰, ANJA WASSMANN-OTTO²¹, THOMAS WERFEL²², TORSTEN ZUBERBIER¹, IMKE REESE^{23*}, MARGITTA WORM^{1*}

Schlüsselwörter

Salicylsäure,
Arachidonsäure,
COX, anti-
entzündliche
Kostform

¹Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Deutschland; ²Vital Klinik, Alzenau, Deutschland; ³Ernährungstherapie, Allergologie & Gastroenterologie, Schwarzenbek, Deutschland; ⁴Fachgebiet Klinische Allergologie, Paul-Ehrlich-Institut, Langen, Deutschland; ⁵Forschung und Lehre Allergologie, Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich, Schweiz; ⁶Fachbereich Allergologie, Klinik für Dermatologie, Kantonsspital St. Gallen, Schweiz; ⁷Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Deutschland; ⁸Abteilung Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland; ⁹Pädiatrische Allergologie und Pneumologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburger Landeskliniken, Salzburg, Österreich; ¹⁰Forschungszentrum Borstel, Leibniz Lungenzentrum, Airway Research Center North (ARCN), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Borstel, Deutschland; ¹¹Interdisziplinäre Allergie-Ambulanz, Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Deutschland; ¹²Allergie- und Asthma-Zentrum Westend, Berlin, Deutschland; ¹³St. Marien-Hospital, Bonn, Deutschland; ¹⁴Praxis Dr. Lepp Lungenheilkunde, Allergologie, Buxtehude, Deutschland; ¹⁵Medizinische Fakultät Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Deutschland; ¹⁶Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Deutschland; ¹⁷Hautklinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Mainz, Deutschland; ¹⁸Deutscher Allergie- und Asthmabund e. V. – DAAB, Mönchengladbach, Deutschland; ¹⁹Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Österreich; ²⁰Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Leipziger Interdisziplinäres Centrum für Allergologie, Universitätsmedizin Leipzig, Deutschland; ²¹Dermatologisches Ambulatorium, Hamburg, Deutschland; ²²Abteilung Immundefektologie und experimentelle Allergologie, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland; ²³Ernährungsberatung und -therapie Allergologie, München, Deutschland

Zusammenfassung

Hintergrund: Acetylsalicylsäure (ASS) kann bei überempfindlichen Patienten zu teils schwer therapierbaren Symptomen an den Atemwegen, der Haut oder dem Gastrointestinaltrakt führen. Aufgrund der chemischen Verwandtschaft von Salicylsäure und ASS wird betroffenen Patienten empfohlen, eine salicylatarme Diät einzuhalten.

Methoden: Die vorliegende Stellungnahme beleuchtet diese Empfehlung aus allergologischer und ernährungsphysiologischer Sicht.

Ergebnisse: Der Dreh- und Angelpunkt in der Pathogenese der ASS-Unverträglichkeit ist der Arachidonsäurestoffwechsel im Körper. Trotz chemischer Verwandtschaft wirken ASS und Salicylsäure unterschiedlich auf diesen Stoffwechsel. Zudem ist im Vergleich zu den therapeutisch verabreichten ASS-Dosen die Aufnahme von Salicylsäure mit der Nahrung gering. Darüber hinaus steigt die Evidenz, dass die nachweislich protektive Wirkung einer gemüse- und obstbetonten Ernährungsweise unter anderem auf der Zufuhr von Salicylaten beruht. Bei einer salicylatarmen Kost werden insbesondere Gemüse und Obst reduziert, und das birgt zwangs-

Eingang

13. November 2019

Annahme

5. Dezember 2019

Englische Fassung

<http://link.springer.com/journal/40629>

*geteilte Autorschaft

läufig das Risiko einer Fehl- und Mangelernährung mit proinflammatorischer Wirkung.

Fazit: Die Ernährungstherapie bei ASS-Unverträglichkeit sollte im Sinne einer antientzündlichen, gemüse- und obstbetonten Kostform ausgerichtet werden.

Zitierweise: Dölle-Bierke S, Plank-Habibi S, Schäfer C, Ahrens B, Ballmer-Weber B, Beyer K, Blümchen

K, Huttegger I, Jappe U, Kleine-Tebbe J, Lange L, Lau S, Lepp U, Mahler V, Müller S, Saloga J, Schnadt S, Szepefalusi Z, Treudler R, Wassmann-Otto A, Werfel T, Zuberbier T, Reese I, Worm M. Dietary implications in ASS intolerance – Statement by the Food Allergy Working Group of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI). Allergo J Int 2020;29:93–6
<https://doi.org/10.1007/s40629-020-00125-7>

Die Unverträglichkeit auf ASS beruht auf einer nicht IgE-vermittelten Überempfindlichkeitsreaktion. ASS kann bei überempfindlichen Patienten Symptome der Haut/Schleimhaut, des Respirations- oder Gastrointestinaltraktes auslösen. Die ASS-Unverträglichkeit kann sich in maximaler Ausprägung an den Atemwegen als sogenannte Samter-Trias manifestieren. Letztere bezeichnet eine Kombination aus ASS-Intoleranz (meistens globale Intoleranz gegenüber „non-steroidal anti-inflammatory drugs“ [NSAID]), Polyposis nasi und Asthma bronchiale auf der Grundlage einer ausgeprägten eosinophilen Entzündung [1, 2]. Im angelsächsischen Sprachraum wird der Begriff „aspirin-exacerbated respiratory disease“ (AERD) für die respiratorische Verlaufsform verwendet. Dabei handelt es sich häufig um eine schwere, fortschreitende Atemwegserkrankung. Ursache der ASS-Unverträglichkeit sind spezifische Störungen im Arachidonsäurestoffwechsel, gefolgt von einem Ungleichgewicht der aus Arachidonsäure gebildeten Eicosanoide [3].

Der Abbau der Arachidonsäure erfolgt über zwei verschiedene Enzymsysteme: dem Lipoxigenase- und dem Cyclooxygenase(COX)-Weg. ASS greift dabei überwiegend in den COX-1-Abbauweg ein und führt zu einer Störung der immunologischen Homöostase mit gesteigerter Produktion proinflammatorischer Eicosanoide, vor allem der Leukotriene und dem Prostaglandin E₂ sowie zu einer Anreicherung von immunologischen Effektorzellen (Mastzellen, Eosinophilen und anderen) [4, 5, 6].

ASS ist eine chemische Verbindung, die in der Natur nicht vorkommt. Einige Nahrungsmittel enthalten jedoch ihre Ausgangssubstanz Salicylsäure, die als phenolische Säure zu den sekundären Pflanzenstoffen zählt und antientzündliche Eigenschaften besitzt [7]. Aus der chemischen Verwandtschaft beider Substanzen resultiert die Diskussion, beim schwer therapierbaren Krankheitsbild der ASS-Unverträglichkeit den natürlichen Salicylsäuregehalt in Nahrungsmitteln therapiebegleitend mit zu berücksichtigen. Der Beleg für eine Relevanz der Nahrungssalicylsäure in der Pathogenese der ASS-Unverträglichkeit steht jedoch weiterhin aus [8].

Hauptquellen für Salicylate in Nahrungsmitteln sind neben alkoholischen Getränken, Kräutern, Gewürzen, Obst, Fruchtsaft, Tomatensoße und Gemüse. Eine Reduktion der nutritiven Salicylatzufuhr ist somit zwangsläufig mit einer kohlenhydrat- und proteinbetonten Ernährungsweise assoziiert. Der oftmals resultierende erhöhte Verzehr von Getreide und Getreideprodukten, Milch und Milchprodukten, Fleisch, Hühnerfleisch sowie Fisch birgt das deutliche Risiko einer Fehlernährung.

Damit würde eine diätetische Salicylatreduktion einen erheblichen Eingriff in die Grundernährung darstellen, der aus ernährungswissenschaftlicher Sicht nicht zu begründen ist. Die Salicylatzufuhr liegt bei Verzehr einer normalen Mischkost bei etwa 3–5 mg/Tag, was mit der Zufuhrmenge anderer sekundärer Pflanzenstoffe vergleichbar ist [9, 10]. Trotz guter Bioverfügbarkeit von Nahrungsmittelsalicylaten liegen die Serumwerte weit unterhalb der in Studien für ASS gezeigten auslösenden Schwelendosis [11, 12]. Zudem hat Salicylsäure im Unterschied zu ASS selbst in pharmakologischen Konzentrationen weder auf COX-1 noch auf COX-2 einen direkten Effekt [13]. Allerdings können Salicylsäure und ihre Derivate durch Bindung an ein neu identifiziertes Protein („human high mobility group box 1“ [HMGB1]) aus der Gruppe der sogenannten Alarmine („damage-associated molecular pattern molecule“ [DAMP]) indirekt auf die COX-2 wirken und zusätzlich die Produktion proinflammatorischer Zytokine hemmen [14].

Abkürzungen

AERD	Aspirin-exacerbated respiratory disease
ASS	Acetylsalicylsäure
COX	Cyclooxygenase
DAMP	Damage-associated molecular pattern molecule
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug
HMGB1	Human high mobility group box 1

Die Zufuhr von Salicylaten über eine gemüse- und obstbetonte Kost ist mit einem hohen gesundheitlichen Nutzen verbunden, und es gibt Bestrebungen für eine Einstufung von Salicylsäure als essenzielles „Vitamin S“ [13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20].

Fazit

Die Empfehlung einer Salicylatreduktion in der Nahrung zur Therapie der ASS-Unverträglichkeit ist pathophysiologisch nicht zu begründen. Dem gegenüber steht das Risiko einer Fehlbeziehungweise Mangelernährung. Eine Ernährungstherapie sollte sich auf eine gemüsebetonte Ernährung ausrichten. Diese sichert eine Versorgung mit Antioxidanzien, Spurenelementen, sekundären Pflanzenstoffen und Mineralstoffen. Darüber hinaus kann durch erhöhte Aufnahme von Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure aus Fisch(öl), bei gleichzeitiger Reduktion der Zufuhr von Arachidonsäure, die Fettzufuhr qualitativ günstig beeinflusst werden.

Prof. Dr. Margitta Worm

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
10117 Berlin
Deutschland
E-Mail: margitta.worm@charite.de

Interessenkonflikt

J. Kleine-Tebbe hat Zuschüsse und/oder Honorare erhalten von AllergenOnline (Nebraska, USA), Allergy Therapeutics, Allergopharma, ALK-Abelló, AstraZeneca, personal fees from Bencard, Dr. Pflieger, GSK, HAL Allergy, InfectoPharm, LETI, Lofarma, Novartis, Merck US, Sanofi Genentech, Stallergenes-Greer, Springer International Publishers, ThermoFisher Scientific und Thieme Publishers, Germany. Außerdem hat er Unterstützung (nicht finanzielle) erhalten von der American Academy Allergy Asthma and Immunology, der European Academy of Allergy and Clinical Immunology und dem WHO/IUIS Allergen nomenclature subcommittee. Honorare und Unterstützung (nicht finanzielle) hat er von der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie erhalten – alles außerhalb der vorliegenden Arbeit. S. Lau hat Honorare von ALK, DBV, Sanofi Genzyme und Allergopharma erhalten, außerhalb der vorliegenden Arbeit. U. Lepp hat Honorare von Chiesi, ALK-Abelló, Bencard Allergie, Novartis Pharma GmbH, Grifols, MedaPharm, und CGC-Cramer erhalten, außerhalb der vorliegenden Arbeit. S. Müller hat Honorare von Novartis GmbH und Bencard GmbH erhalten, außerhalb der vorliegenden Arbeit. R. Treudler hat Zuschüsse und/oder Honorare von Sanofi-Genzyme, ALK-Abelló, Takeda, Novartis, und dem Hautnetz Leipzig erhalten. Treudler gibt zudem eine wissenschaftliche Zusammenarbeit mit finanzieller Kompensation mit dem Fraunhofer-IZI Leipzig an – alles außerhalb der vorliegenden Arbeit. M. Worm hat Vortragshonorare erhalten, war als Berater beziehungsweise Beirat tätig und hat Vorträge gehalten für folgende Unternehmen: Mylan Germany, ALK-Abelló Arzneimittel, Allergopharma GmbH & Co. KG, HAL Allergie,

Stallergenes GmbH und Bencard Allergie, außerhalb der vorliegenden Arbeit.

T. Zuberbier gibt an, aktiv tätig zu sein für die WHO-Initiative Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA), die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), das European Centre for Allergy Research Foundation (ECARF), das Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN), das Committee on Allergy Diagnosis and Molecular Allergology und die World Allergy Organization (WAO). B. Ahrens, B. Ballmer-Weber, K. Beyer, K. Blümchen, S. Dölle-Bierke, I. Huttegger, U. Jappe, L. Lange, V. Mahler, S. Plank-Habibi, I. Reese, C. Schaefer, S. Schnadt, A. Waßmann-Otto und T. Werfel geben an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Zitierweise

Dölle-Bierke S, Plank-Habibi S, Schäfer C, Ahrens B, Ballmer-Weber B, Beyer K, Blümchen K, Huttegger I, Jappe U, Kleine-Tebbe J, Lange L, Lau S, Lepp U, Mahler V, Müller S, Saloga J, Schnadt S, Szepfalusi Z, Treudler R, Wassmann-Otto A, Werfel T, Zuberbier T, Reese I, Worm M. Dietary implications in ASS intolerance – Statement by the Food Allergy Working Group of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI). *Allergo J Int* 2020;29:93–6

<https://doi.org/10.1007/s40629-020-00125-7>

Literatur

1. Klimek L. ASS-Intoleranz-Syndrom: Aktuelle Optionen der Therapie. *Dtsch Arztebl* 2017;114:28–33
2. Park H, Choi Y, Jung CG, Park HS. Potential Biomarkers for NSAID-Exacerbated Respiratory Disease. *Mediators Inflamm* 2017;2017:8160148
3. Wedi B. Aktuelle Diagnostik der NSAR-Überempfindlichkeit. *Allergo J* 2017;26:204–11
4. May A, Weber A. Azetylsalicylsäure und Polyposis nasi. *Allergo J* 2007;16:113–7
5. Mitchell JA, Akaraseenont P, Thiernemann C, Flower RJ, Vane JR. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:11693–7
6. Umbreit C, Virchow JC, Thorn C, Hormann K, Klimek L, Pfaar O. Analgetikaintoleranz: Ein häufiges, interdisziplinäres Krankheitsbild [Aspirin-Intolerance-Syndrom: a common and interdisciplinary disease]. *Internist (Berl)* 2010;51:1196–201
7. Malakar S. Bioactive food chemicals and gastrointestinal symptoms: a focus of salicylates. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32 Suppl 1:73–7
8. Plank-Habibi S, Dölle S, Schäfer C. Diätetische Implikationen: Salicylsäure und ASS-Unverträglichkeit. *Allergologie* 2018;41:261–72
9. Watzl B. Einfluss sekundärer Pflanzenstoffe auf die Gesundheit. 12. Ernährungsbericht Deutsche Gesellschaft für Ernährung, eds. 2012. p. 355–74
10. Wood A, Baxter G, Thies F, Kyle J, Duthie G. A systematic review of salicylates in foods: estimated daily intake of a Scottish population. *Mol Nutr Food Res* 2011;55 Suppl 1:S7–S14
11. Blacklock CJ, Lawrence JR, Wiles D, Malcolm EA, Gibson IH, Kelly CJ et al. 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
12. Paterson JR, Srivastava R, Baxter GJ, Graham AB, Lawrence JR. Salicylic acid content of spices and its implications. *J Agric Food Chem* 2006;54:2891–6

13. Xu XM, Sansores-Garcia L, Chen XM, Matijevic-Aleksic N, Du M, Wu KK. Suppression of inducible cyclooxygenase 2 gene transcription by aspirin and sodium salicylate. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:5292–7
14. Choi HW, Tian M, Song F, Venereau E, Preti A, Park SW et al. Aspirin's Active Metabolite Salicylic Acid Targets High Mobility Group Box 1 to Modulate Inflammatory Responses. *Mol Med* 2015;21:526–35
15. Dempsey DA, Klessig DF. How does the multifaceted plant hormone salicylic acid combat disease in plants and are similar mechanisms utilized in humans? *BMC Biol* 2017;15:23
16. Duthie GG, Wood AD. Natural salicylates: foods, functions and disease prevention. *Food Funct* 2011;2:515–20
17. Lawrence JR, Baxter GJ, Paterson JR. Aspirin for cancer is no mere antiplatelet prototype. There is potential in its ancient roots. *Med Hypotheses* 2016;94:74–6
18. Morgan G. 'Salicylic acid deficiency' has important public health implications. *Eur J Public Health* 2003;13:283
19. Rinelli S, Spadafranca A, Fiorillo G, Cocucci M, Bertoli S, Battezzati A. Circulating salicylic acid and metabolic and inflammatory responses after fruit ingestion. *Plant Foods Hum Nutr* 2012;67:100–4
20. Sivagnanam P, Koutsoumpas A, Forbes A. Respiratory symptoms in patients with inflammatory bowel disease and the impact of dietary salicylates. *Dig Liver Dis* 2007;39:232–9