

Bundeswehrkrankenhaus Ulm

Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkunde

Ärztlicher Direktor: OTA Prof. Dr. med. Dr. hc. Matthias Tisch

Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Ulm

Salicylat-Intoleranz:
Verlaufskontrolle bei adaptiver Desaktivierung

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
Wissenschaften der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Raphael Hausch

aus Bad Waldsee, Deutschland

Ulm 2017

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. hc. Matthias Tisch

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Johannes Weiss

Tag der Promotion: Ulm, den 23. Juni 2017

Widmung

Ich widme diese Dissertation meinen Eltern, die mich all die Jahre tatkräftig unterstützten und mich in jeglicher Lebenssituation stärkten. Herzlichen Dank für die Förderung und Motivation, dass dieses Werk zur Vollendung gebracht werden konnte.

Des Weiteren möchte ich mich ebenfalls bei meiner Patentante und meinem Onkel für die Unterstützung, weisen Worten und Hilfe in allen Lebenslagen bedanken.

Teile dieser Arbeit sind erschienen in Mühlmeier, G; Hausch, R; Maier, H:
Adaptive desensitization for acetylsalicylic acid hypersensitivity: A success story?
HNO, 63, 10, 707-714 (2015)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	II
1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologie der Intoleranzreaktionen gegen Salicylate	3
1.2 Ätiologie und Pathophysiologie.....	4
1.6 Klinik	8
1.7 Diagnose.....	8
1.8 Therapie.....	9
1.9 Fragestellung	11
2. Material und Methoden	12
2.1 Patientenkollektiv	12
2.2 Aufnahmebefund	13
2.3 Stationärer Aufenthalt	13
2.4 Nachbeobachtung.....	15
2.5 Fehlerquellen	18
2.5 Datenerfassung und Statistik.....	20
3. Ergebnisse	21
3.1 Patientenkollektiv	21
3.2 Provokationsergebnisse	26
3.3 Nachbeobachtung.....	30
4. Diskussion	47
4.1 Patientenkollektiv	47
4.2 Provokationsergebnisse	56
4.3 Langzeitergebnisse.....	70
5. Zusammenfassung.....	85
6. Literaturverzeichnis	87
Danksagung.....	95
Eidesstaatliche Erklärung	96
Lebenslauf.....	96
Publikationen	99

Abkürzungsverzeichnis

AERD	(engl.) aspirin-exacerbated respiratory disease
ASS	Acetylsalicylsäure, Handelsname: Aspirin®
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
COX-Inhibitor	Cyclooxygenase-Hemmer
Coxibe	Cyclooxygenase-2-Hemmer
CRS ohne P	Chronische Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi
CRS mit P	Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi
cysLT ₁	Cysteinyl LT ₁
EAACI	European Academy of Allergology and Clinical Immunology
FLAP	5-Lipoxygenase-activating protein
GA2LEN	Global Allergy and Asthma European Network
GM-CSF	(engl.) granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
IL	Interleukin
LOX	Lipoxygenase
LT(x)	Leukotrien mit jeweiliger Untergruppe
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
NSAIDS	(engl.) non-steroidal anti-inflammatory drugs
PG (x)	Prostaglandin mit jeweiliger Untergruppe
PGI ₂	Prostacyclin
TX	Thromboxan

1. Einleitung

Die anaphylaktoide Intoleranzreaktion gegenüber Salicylaten sowie NSAR (nicht-steroidale Antirheumatika / engl. NSAID), wie die Acetylsalicylsäure (ASS) und andere COX-Hemmer (Cyclooxygenase-Hemmer), führt zu verschiedenen Krankheitssymptomen, welche den Patienten und dessen Lebensqualität deutlich einschränken. Der Symptomkomplex setzt sich in der vollen Ausprägung aus einer Trias mit Polyposis nasi, Asthma bronchiale und Unverträglichkeitsreaktionen wie Urtikaria oder Gastroenteropathie zusammen. Als noch immer einzige kausale Therapiemöglichkeit steht die adaptive Desaktivierung im Vordergrund. Jedoch existieren kaum Daten zur Krankheitsentwicklung unter diesem Therapieverfahren. Die vorliegende Dissertation setzt sich aus einem großen Patientenkollektiv von insgesamt 204 Patienten und erstmalig Langzeitdaten zur Krankheitsentwicklung unter laufender Desaktivierungstherapie zusammen.

Im Jahre 1899 wurde Acetylsalicylsäure als Weiterentwicklung der einige Jahrzehnte zuvor bekannten Salicylsäure als Medikament mit analgetischer, antipyretischer und antiinflammatorischer Wirkung beschrieben [33].

Anfänglich wurde ASS ausschließlich unter dem Handelsnamen Aspirin® der Firma Bayer AG vermarktet, welches bis heute als Synonym für den Wirkstoff und dessen Präparate gilt [17]. Vom salicylathaltigen Rosengewächs *Echtes Mädesüß* „*Spire*“ (veralteter Name: *Spiraea ulmaria*) leitet sich der Name Aspirin von „-spirin“ als Inhaltsstoff und „A-“ für die enthaltene Acetylgruppe ab [41].

1902 beschrieben Hirschberg et al. nach der Einführung des Medikamentes erste anaphylaktoide Reaktionen und Nebenwirkungen [11]. In den darauffolgenden Jahren wurden mehr Reaktionen von Urtikaria über angioneurotische Ödeme bis hin zum asthmatischen Anfall beschrieben [33]. 1922 beschrieb die Arbeitsgruppe um den französischen Arzt Fernand Widal den später nach ihm benannten Morbus Widal mit einer Trias aus Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber Salicylaten, einer Polyposis nasi und intrinsischem Asthma bronchiale [31,47,58], jedoch wurde dieser in französischer Sprache verfasste Artikel in anderen Sprachräumen kaum wahrgenommen [47]. Im Jahre 1968 bezeichneten Samter und Beers nach detaillierten Beschreibungen das später im angelsächsischen Sprachraum als „Samters-Triad“ bekannt gewordene Krankheitsbild als eigenständige Krankheitsentität [33].

2009 nimmt Stevenson als viertes Kennzeichen die chronische hyperplastische, eosinophile Sinusitis dazu und prägt den Begriff AERD (aspirin-exacerbated respiratory disease). Er macht deutlich, dass die durch Salicylate, als Wirkstoff sowie als pflanzlicher Nahrungsbestandteil, und anderen NSAR induzierten respiratorischen Symptome als nichtallergische, hypersensitive Reaktionen zu werten sind [24,47,57]. Die Bezeichnung „AERD“ findet Einzug im Großteil der neueren Literatur und wird in diesem Zusammenhang im weiteren Verlauf der Dissertation als internationale Krankheitsbezeichnung übernommen.

Tabelle 1: Salicylatgehalte einzelner Lebensmittel, Angabe in mg/100g [25]

Obst		Gemüse	
Sehr hoher Gehalt an Salicylaten			
Sultaninen	7,80		
Rosinen	6,62		
Himbeeren	5,14		
Rote Johannisbeeren	5,06		
Datteln	4,50		
Schw. Johannisbeeren	3,00		
Blaubeeren	2,76		
Aprikosen	2,58		
Orangen	2,30		
Ananas	2,10		
Hoher Gehalt an Salicylaten			
Brombeeren	1,86	Endiviensalat	1,90
Preiselbeeren	1,64	Oliven (grün)	1,29
Heidelbeeren	1,64	Champignons	1,26
Erdbeeren	1,36	Rettich	1,24
		Zucchini	1,06
Mäßiger Gehalt an Salicylaten			
Trauben	0,94	Kresse	0,84
Kirschen	0,85	Broccoli	0,65
Grapefruit	0,68	Spinat	0,58
Pfirsich	0,58		
Mandarinen	0,56		
Geringer Gehalt an Salicylaten			
Nektarinen	0,49	Karotten	0,23
Wassermelonen	0,48	Meerrettich	0,18
Apfel (Jonathan)	0,38	Blumenkohl	0,16
Apfel (Granny Smith)	0,38	Zwiebeln	0,16
Kiwi	0,32		
Birne	0,27		
Pflaume	0,21		
Zitrone	0,18		
Sehr geringer Gehalt an Salicylaten			
Apfel (Golden Delicious)	0,08	Spargel	0,14
Banane	0,01	Tomaten	0,13
		Rhabarber	0,13
		Kartoffeln	0,12

Salicylate als Nahrungsbestandteil im Sinne von sekundären Pflanzenwirkstoffen, finden sich in höheren Konzentrationen in sauren Beeren und getrockneten Früchten, in Nüssen, Kräutern und Gewürzen (z.B. Curry, Paprika, Thymian, Rosmarin), außerdem in Teesorten (vor allem Pfefferminztee), Lakritze, Pfefferminz-Süßigkeiten sowie in manchen Honigsorten [52]. Diese Salicylate haben eine ähnliche Wirkung wie die industriell hergestellten Cyclooxygenase-Hemmer [1]. Abhängig von ökologischen Faktoren wie Ort und Bedingungen des Anbaus schwankt der Salicylat-Gehalt in Nahrungsmitteln. Unter Stressbedingungen, beispielsweise im ökologischen Anbau ohne Einsatz von Pflanzenschutzmitteln weisen Pflanzen erhöhte Salicylat-Spiegel auf [25].

1.1 Epidemiologie der Intoleranzreaktionen gegen Salicylate

Durch die unvollständige Datenlage existieren unterschiedlichste Angaben zur Epidemiologie. Es ist anzunehmen, dass eine hohe Dunkelziffer an unerkannten, nicht diagnostizierten AERD-Patienten existiert. Hauptgrund dürfte die unterschiedliche Ausprägung der Symptomatik und deren Zusammenspiel sein, welche in der Diagnostik falsch interpretiert werden. Oft werden die Symptome als eigenständige Krankheit betrachtet und nicht in ihrer Gesamtheit als Entität von AERD. Daraus resultiert ein Behandlungsansatz im Sinne einer Symptomkontrolle. In der Zusammenschau der Erkenntnisse aus der Literaturrecherche ist eine Werte-Spanne von Prävalenz und Inzidenz ersichtlich. Dies spiegelt die unklare Datenlage wider. In der Normalbevölkerung wird grob eine Prävalenz von circa 0,5% bis 5% angenommen. Bei Asthmatikern ist diese erhöht auf Werte zwischen 10% und 20%. Für die Inzidenz in der Normalbevölkerung werden Werte von 0,3-2,5%, bei Asthmatikern von 3-20% angenommen. Des Weiteren werden in der Literatur für den Zeitpunkt der Erstdiagnose unterschiedliche Angaben zum Alter der Patienten im Alter zwischen 30 und 50 Jahren angegeben. Eine Präferenz des weiblichen Geschlechtes ist anzunehmen [32].

1.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Zu Grunde liegt eine nicht-immunologische Dysbalance des Arachidonsäure-Eicosanoid-Stoffwechsels. Alle COX 1- Hemmer können nach initialer Exposition respiratorische Reaktionen in AERD-Patienten auslösen. Das Enzym COX 1 wird in den Zellen des menschlichen Organismus konstitutiv exprimiert.

Dagegen wird COX 2 selektiv in den inflammatorischen Zellen exprimiert und kann durch pro-inflammatorische Mediatoren (Cytokine, Growth Factors und durch verletztes Gewebe sezernierte Moleküle) induziert und hoch reguliert werden [47]. Das nur auf inflammatorischen Zellen exprimierte COX 2 Enzym spielt im Vergleich zu dem ubiquitär konstitutiv vorkommenden COX 1 Enzym am Anteil der PGE₂-Synthese eine untergeordnete Rolle. Daher liegt die Schlussfolgerung nahe, dass selektive COX 2-Hemmer geringe Auswirkungen auf den Patienten zeigen [47]. Neben den NSARs und den klassischen Salicylatverbindungen gehören andere Wirkstoffverbindungen, wie Pyrazolone, Antranilsäure-, Arylessigsäure-, Arylpropionsäure-, Oxicam- und Quinazolinonderivate ebenfalls zur Gruppe der COX-Hemmer [13].

Es gibt zwei Eicosanoid-Synthesewege, die Produkte beider Wege wirken zum Teil antagonistisch und balancieren sich dementsprechend gegenseitig [17]. Die essentielle Fettsäure Arachidonat, welche in der Regel in Phospholipiden der Zellmembran gebunden vorliegt, ist die Ausgangssubstanz für die Synthese der Eicosanoide [1,17,18]. Diese Eicosanoide vermitteln ubiquitär wichtige Vorgänge wie Entzündungsreaktionen und Hypersensitivität. Sie können je nach Beschaffenheit sowohl anti- als auch im überwiegenden Anteil pro-inflammatorisch wirken [1,18].

Über den zyklischen Weg wird mit Hilfe der von Sauerstoff abhängigen Prostaglandin H-Synthase Arachidonsäure über das Zwischenprodukt Prostaglandin H₂ (PGH₂) zu Prostaglandin (PG), Prostacyclin (PGI₂) Thromboxan (TX), Proteasen und anderen inflammatorischen Mediatoren synthetisiert. NSAIDs, Salicylate und andere schmerz- und entzündungshemmende Substanzen inhibieren die Cyclooxygenase und somit die Prostaglandinsynthese. Nach Einnahme von COX-Inhibitoren kommt es auch bei gesunden Menschen zu einem Rückstau von Prostaglandin H₂ mit der Folge, dass die Leukotrien-Achse überwiegt [1,17,18].

Über den linearen Syntheseweg werden mit Hilfe von Lipoxygenasen (LOX) Leukotriene (LT) gebildet. Dies verläuft über mehrere Zwischenprodukte, die sich ausgehend von Leukotrien A₂ (LTA₂) entweder zu LTB₂ oder zu LTC₂ und weiter zu LTD₂ bzw. im weiteren Schritt zu LTE₂ über verschiedene Enzyme synthetisieren [17,18].

Die Entzündungsmediatoren Leukotriene bewirken „eine Vasokonstriktion, einen Bronchospasmus, eine Zunahme der Gefäßpermeabilität mit konsekutiver Ödembildung und eine verstärkte Schleimbildung“ und spielen zum Beispiel als „Slow Reacting Substance“ Leukotrien-Gemisch eine wichtige Rolle in der Entstehung von Asthma bronchiale [17,18].

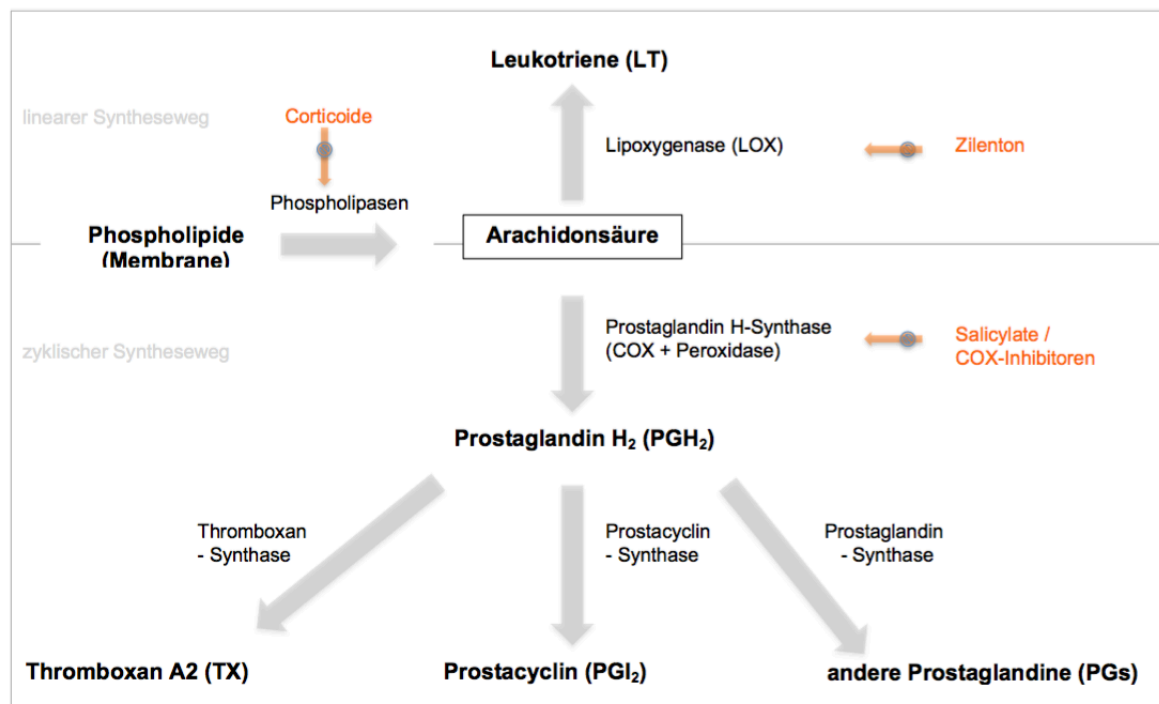


Abbildung 1: Syntheseweg der Eicosanoide (eigene modifizierte Grafik). In rot sind Substanzen dargestellt, welche die Synthese blockieren können. Mit freundlicher Genehmigung Prof. Dr. Bernd Knöll, Universität Ulm [18]

Die Ätiologie von AERD ist ein komplexes Konstrukt mit verschiedenen Ansätzen, die jedoch alle auf unterschiedlichen Divergenzen des normalen inflammatorischen Systems beruhen. Die bisherige Forschung konnte jedoch noch nicht abschließend die Entstehung dieser Krankheit an einem einzelnen Gen und dessen Phänotyp, an einem Virus und dessen genetischer Stimulation oder an der Hemmung von einzelnen Cytokinen nachweisen [47].

Die gängigste Theorie neben anderen unterschiedlichen Ansätzen ist die der Leukotrien-Überexpression. Bei AERD-Patienten mit NSAID-Intoleranz liegt eine teilweise höhere Aktivität der Leukotrien-C₄-(LTC₄)-Synthase (=Glutathion S-Transferase II) vor. Dies hat eine erhöhte Produktion der Leukotriene zur Folge [10,17,19,20,60]. Sanak und Szczeklik entdeckten einen Polymorphismus, (-444) C-Allels, in der Promotorregion der Gensequenz der LTC₄-Synthase auf dem Chromosom 5q, welches zu einer konstitutiven Enzym-Überexpression führt. Jedoch wurde dieser Polymorphismus auch u.a. bei gesunden Patienten entdeckt [17,19,36,47,60]. Diese Entzündungsmediatoren lassen sich, z.B. nach Provokation mit ASS, im Urin (erhöhte LTE₄- und LTB₄-Konzentration [23,47]), im expiratorischem Atemkondensat, nach bronchoalveolarer (erhöhte LTC₄-, Thromboxan B₂- und Histamin-Konzentrationen [47]) und nasaler Lavage-Proben (erhöhte LTC₄- Tryptase-, LTB₄-, PGD₂- und Histamin-Konzentrationen, aber erniedrigte PGE₂-Konzentration [47]) sowie im Sputum nachweisen [17,19]. Des Weiteren zeigten Sousa et al. 2002 im „The New England Journal of Medicine“, dass bei AERD-Patienten die nasalen inflammatorischen Zellen mehr Cysteinyl LT₁ (cysLT₁)- Rezeptoren exprimieren, ergo mehr Rezeptoren für die anflutenden Leukotriene zur Verfügung stehen [44,47].

Werden bei AERD-Patienten der zyklische Syntheseweg mit Hilfe von COX-Inhibitoren gehemmt, führt es zu einem ungebremsen Wechsel zu Gunsten des linearen Syntheseweges mit dessen Endprodukt der Leukotriene. Es scheint so, dass das vermehrt gebildete LTC₄ bzw. die größere Anzahl an Leukotrienrezeptoren und die Inhibierung der Prostaglandin-Synthese an der Entstehung des asthmatischen Entzündungsgeschehens und an der Ausbildung der Polyposis nasi beteiligt sind [17].

Aus diesen Erkenntnissen heraus wurde das bisher einzig mögliche Behandlungskonzept der adaptiven Desaktivierungstherapie unter langsamer Aufdosierung und anschließender regelmäßiger Einnahme von ASS mit Folge des Erreichens einer Refraktärphase und somit der Symptomreduktion entwickelt. Eine Möglichkeit der Therapiekontrolle ist die daraus resultierende Reduktion der cysLT₁- Rezeptoren sowie der Mengen an LTB₄ in Monozyten und LTE₄ im Urin [15,46,56].

Neben dieser Theorie existiert die Hypothese der Prostaglandin E₂-Unterproduktion. Bei AERD kommt es zur Unterproduktion des bronchoprotektiven PGE₂ (proinflammatorisch, broncho- und vasodilatierend) sowie deren Rezeptoren. Dadurch verringert sich die Möglichkeit Lipoxxygenase (LOX) und 5-Lipoxxygenase-activating protein (FLAP) über einen cAMP-bedingten Mechanismus zu blockieren. Dies führt zu einer erhöhten enzymatischen Synthese von Leukotriene [32,47], [18,42].

Eine weitere Theorie ist die Überexpression des proinflammatorischen Prostaglandin D₂, welches über den zyklischen Syntheseweg mit Hilfe der Mastzellen bei AERD-Patienten überproduziert wird. Dieses wirkt bronchokonstriktiv, vasodilatativ und positiv chemotaktisch über Prostaglandin D₂-Rezeptoren auf eosinophile Granulozyten [18,47].

Neben diesen Theorien stellte Szczeklik 1988 die Hypothese auf, dass eine respiratorische Infektion durch Viren der initiale Auslöser für das Entzündungsgeschehen mit Entwicklung der AERD ist [47]. Als potentiell erstauslösende Faktoren des inflammatorischen Prozesses werden ebenso Bakterien oder Pilze (Cytokine wie Eotaxin und Wachstumsfaktoren) diskutiert [31].

Stevenson et al. beschreiben eine weitere Hypothese: Durch Exposition von Dieseldämpfen und Tabakrauch resultiert eine erhöhte Prävalenz, insbesondere bei Kindern und jungen Erwachsenen. Die frei gesetzten polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffe verursachen eine TH₂-Zellantwort durch von respiratorischen Epithelzellen synthetisierten Cytokinen (IL-1, IL-6, IL-16 und GM-CSF) [50].

1.6 Klinik

Das klinische Bild der AERD setzt sich aus einem Symptomenkomplex zusammen. Die einzelnen Symptome variieren teilweise in der Zusammensetzung. Meist beginnend mit nasalen Beschwerden, bei denen neben nasalen Nasenatmungsbehinderung und Hyposmie, vor allem die rezidivierende Polyposis nasi mit der höchsten Prävalenz als Krankheitszeichen führt. Des Weiteren tritt in Assoziation mit einer erhöhten Prävalenz Asthma bronchiale auf. Weitere Symptome sind Urtikaria oder Gastroenteropathie mit niedrigerer Prävalenz. Als Erweiterung der klassischen Trias gilt die chronische hyperplastische, eosinophile Sinusitis [47,57]. In extremen Fällen kommt es nach Einnahme von NSAID zu anaphylaktoiden Reaktionen, die bis zur intensivpflichtigen Schocksymptomatik reichen. Innerhalb weniger Minuten entwickelt sich ein lebensbedrohlicher Zustand. Akute Asthma bronchiale Anfälle in Begleitung von Rhinorrhoe, Flush im Kopf-Hals-Bereich, kutanen Symptomen (Urtikaria, scharlachartiges Erythem), konjunktivale Injektionen sowie Orbitaödeme werden ebenfalls beschrieben [57].

1.7 Diagnose

Gemäß Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. sprechen vier Punkte für die Verdachtsdiagnose einer AERD, welche im Folgenden zitiert werden.

- „1. Typische bronchiale Reaktionen nach Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID)
2. chronische nasale Obstruktion mit wässriger Rhinorrhö
3. das Vorliegen einer Polyposis nasi et sinuum
4. das häufige Auftreten von Asthmaattacken (Status asthmaticus)“ [51]

Sollte die Anamnese, wie rezidivierende Polyposis nasi oder Unverträglichkeitsreaktionen nach NSAID Einnahmen, positiv sein, empfiehlt die Leitlinie weiterhin eine Diagnostik zur Erhärtung des Verdachtes einer AERD (Empfehlungsgrad B) [51]. Aufgrund des Auftretens und der Betrachtung der Einzelsymptome sowie der daraus resultierenden Fehlbehandlung im Sinne einer Symptomkontrolle, erfolgt die Diagnose meist erst bei über 30-Jährigen [32].

Momentan gibt es keine ausreichend validierten in-vitro AERD Diagnostik-Tools. Gemäß den Leitlinien der EAACI/GA2LEN werden ASS-Provokationstestungen empfohlen [27]. Aufgrund der Möglichkeit eines anaphylaktischen Schocks sollten diese nur in Kliniken mit der Verfügbarkeit einer Intensivbehandlung durchgeführt werden [53].

Die Provokationen mit ASS können sowohl oral, intravenös sowie bronchial oder nasal durchgeführt werden [27,31,47,51]. Für die Provokation und Desaktivierung, unabhängig von der Applikationsart, ist bislang lediglich ASS oder Lysin-ASS empfohlen. Der Patient wird je nach Therapiekonzept mit festen oder variablen Dosierungen von ASS in Kontakt gebracht und provoziert. Anhand der Provokationsergebnisse erfolgt dann das Therapiekonzept.

In unserer Studie wird die intravenöse Provokationstestung durchgeführt. Vorteil ist eine kontrollierte intravenöse ASS-Applikation mit der Möglichkeit des Abbruchs bei unerwünschten Reaktionen, aber auch des Erfassens der genauen Dosierung mit hoher Bioverfügbarkeit bei Umgehung des enterohepatischen Kreislaufes bzw. Metabolismus und somit der genauen Kenntnis der Dosis an den Wirkorten.

1.8 Therapie

Neben der sorgfältigen Aufklärung über die Erkrankung, muss der Patient in dem Erkennen und der Vermeidung von NSARs wie ASS geschult werden [31].

Es können Alternativen für andere Präparate, wie erprobte selektive COX-2 Hemmer und Paracetamol (vorwiegend COX-3 Hemmer), aufgezeigt werden. Grundsätzlich sind auch bei diesen Präparaten Unverträglichkeitsreaktionen nicht ausgeschlossen. Eine Karenz der Salicylate in der Ernährung ist ohne Inkaufnahme einer Fehlernährung kaum möglich und wird deshalb nicht empfohlen.

Das symptomatische Therapieregime richtet sich bei AERD nach dem vorherrschenden klinischen Bild. Wie in der Trias beschrieben treten in den überwiegenden Fällen der AERD-Patienten Schleimhautpolypen in der Nasenhaupthöhle und den Nasennebenhöhlen auf.

Die operative Intervention wird durch den HNO-Arzt in mikrochirurgischer oder endoskopischer Technik durchgeführt, jedoch ist die Rezidivrate im Vergleich zu Patienten ohne AERD signifikant erhöht [31,51]. In einer Studie von Jantti-Alanco et al. wird diese auf bis zu dreifach erhöht beziffert [31]. Das Asthma bronchiale sowie Asthmaanfälle werden nach aktueller nationaler Versorgungsleitlinie Asthma bronchiale behandelt. Bei AERD Patienten findet sich eine Häufung der schweren, teilweise lebensgefährlichen asthmatischen Anfälle nach Einnahme von NSAIDS [32]. 51% der Patienten benötigen, zusätzlich zu inhalativen Steroiden, eine systemische Dauer-Cortikoidbehandlung (durchschnittlich >8mg Prednisolon/Tag) [56].

Der aktuell einzig bekannte kausal orientierte Therapieansatz ist die adaptive ASS-Desaktivierung. Im Anschluss einer kontrollierten oralen Aufdosierung erfolgt eine lebenslange adaptive Desaktivierungstherapie [51]. Durch die repetitive Gabe von ASS soll eine Toleranzentwicklung gegenüber COX-1-Inhibitoren induziert und die einsetzende Refraktärphase zur Symptomreduktion genutzt werden [51]. Aufgrund dieser Beobachtung entwickelten sich seitdem verschiedene Ansätze der Desaktivierung, wobei je nach Arbeitsgruppe und Messsysteme verschiedene Dosierungen verwendet werden [31,51]. Unsere Erhaltungsdosierung orientiert sich an der in der Provokation ermittelten höchsten Organschwelle.

1.9 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit soll das Therapiekonzept der intravenösen Provokation und der adaptiven Desaktivierung evaluieren.

Es gibt zu diesem Konzept weltweit nicht viele Studien. Die vorliegende Arbeit ist bis zum jetzigen Zeitpunkt die Studie mit dem größten Patientenkollektiv. Diese beobachtet und analysiert nicht nur die intravenöse Provokation, sondern vielmehr die Desaktivierung über einen längeren Zeitraum. Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Inwiefern profitieren Patienten von der intravenösen Provokation mit ASS im Vergleich zu den herkömmlichen Provokationsarten?
2. Beeinflussen unterschiedliche Dosierungsstufen den klinischen Verlauf?
3. Wie hoch ist die Adhärenz der Desaktivierungstherapie?
4. Verbessern sich einzelne Organparameter / Symptome im Vergleich zur Ausgangssituation?

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Es werden für die Studie insgesamt 204 Patienten mit dem Verdacht oder Nachweis einer AERD der Abteilung HNO des Bundeswehrkrankenhauses Ulm von 2007 bis 2012 untersucht. Davon zeigen 132 Patienten in der Provokation mit ASS eine Sofortreaktion, 72 zeigen keine sofortige Reaktion. Grundlage sind die retrospektiv erhobenen Daten des stationären Aufenthaltes mit intravenöser Provokation und die Erfassung des klinischen Verlaufes im Sinne einer Longitudinalbeobachtung unter laufender adaptiver Desaktivierungstherapie über mehrere Jahre. Der Ethikantrag mit der Nummer 58/16 wurde bewilligt und zeigt ein korrektes wissenschaftliches Arbeiten an.

Einschlusskriterien

Für den Einschluss in das zu provozierenden Patientenkollektiv sind diagnostische Kriterien und klinische Zeichen einer ASS-Intoleranz ausschlaggebend: rezidivierende Polyposis nasi, eindeutige Anamnese von Unverträglichkeitsreaktionen bis zu anaphylaktoiden Reaktionen nach ASS-Einnahme, Asthma bronchiale (Samter Trias), eine positive nasale Provokationstestung mit ASS in zwei Stufen, sowie eine positive in-vitro-Testung mit erhöhter Eicosanoid-Imbalance im funktionellen Eicosanoid-Test (lipidoc / dysantec ®-AIT2.5) nach Baenkler und Schäfer [23].

Ausschlusskriterien

Als wesentliches Ausschlusskriterium für die intravenöse Schwellenbestimmung mit konsekutiver adaptiver Desaktivierung ist definiert, dass Patienten mit einem nicht oder nur teilweise kontrolliertem Asthma bronchiale mit Werten von unter 70% des Sollwertes für den Peak Flow (PEF) oder unter 80% des Sollwertes für die Einsekundenkapazität (FEV1) sowie dem Tiffeneau-Test in der Spirometriemessung nicht intravenös provoziert werden.

Des Weiteren werden Patienten ausgeschlossen, die regelmäßig systemische Steroide einnehmen, eine Blutungsneigung zeigen oder für die Kontraindikationen für die ASS-Einnahme vorliegen.

2.2 Aufnahmebefund

Im Rahmen der ärztlichen Aufnahmeuntersuchung werden die prästationären Symptome wie Dauerschnupfen, Polyposis nasi, Asthma bronchiale, Urtikaria und chronische Sinusitis der Patienten erfasst und in einer Matrix dokumentiert. Des Weiteren erfolgt die Blutabnahme für ein Routinelabor sowie die Durchführung einer Spirometrie zur Ausschlussdiagnostik eines nicht oder nur teilweise kontrollierten Asthma bronchiale.

Für die nasale Provokation werden Provokationslösungen von 20 µl einer Lösung aus 25mg ASS pro Milliliter Natriumchlorid-Lösung und im Falle von ausbleibenden Symptomen zusätzlich 20 µl einer Lösung aus 100 mg ASS pro Milliliter Natriumchlorid-Lösung verwendet. Als diagnostisches Kriterium der Auswertung gelten nasale Symptome in Form von Sekretion, Obstruktion und Irritation (Niesreiz, Juckreiz) sowie Symptome im Bereich der Konjunktiven, des Pharynx, der unteren Atemwege und der Haut [39,40].

Nach Abschluss der Erhebung des Aufnahmebefundes mit den Einschlusskriterien werden die Patienten über die geplante Vorgehensweise mit allen Risiken und Vorteile der intravenösen Provokation und der darauffolgenden Desaktivierung aufgeklärt und ihre Zustimmung schriftlich dokumentiert.

2.3 Stationärer Aufenthalt

Im stationären Setting wird unter ärztlicher Überwachung mit intensivmedizinischer Bereitschaft die intravenöse Provokation mit Aspirin durchgeführt.

Der Patient erhält durch einen Infusionsautomaten gesteuert eine Infusion mit 250 ml Sterofundin®-Lösung (B.Braun Melsungen AG, Melsungen) versetzt mit 500 mg Lysin-ASS (Aspirin i.v., Bayer AG, Leverkusen). Dabei beträgt die Flussrate 125 ml pro Stunde, welches einer ASS-Menge von 250 mg pro Stunde entspricht.

Mit Hilfe eines standardisierten Infusionsprotokolls werden Zeitpunkt und Beginn der Beschwerdesymptomatik in Korrelation zur applizierten Infusionsmenge dokumentiert. Dazu zählen nasale Beschwerden (Pruritus, Niesreiz, Sekretion, Obstruktion), Beschwerden im Pharynx (Pruritus, Sekretion, Globusgefühl, eingeschränkte Tubenfunktion), der Haut (Pruritus, Urtikaria, Angioödem) und bronchiale Reaktionen (bronchiale Sekretion, Hustenreiz, Atemnot mit Abfall des PEF um mehr als 20% des Ausgangswertes vor der Provokation).

Eine ärztliche Kontrolle mit Bestimmung des Peak-Flow erfolgt mindestens stündlich, im Bedarfsfall auch häufiger.

Unter definierten Bedingungen wird die Provokation im Rahmen der ärztlichen Überwachung beendet. Kriterien hierfür sind eine beginnende bronchiale Reaktion (s.o.) oder das Erreichen der Höchstmenge von 500 mg Lysin-ASS.

Im Falle von pulmonalen Reaktionen wird als Notfallmedikation primär ein Fenoterolspray (Berotec®, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH&Co. KG, Ingelheim) bereitgestellt. Bei stärkeren Beschwerden wird nach der Leitlinie Anaphylaxie vorgegangen [26].

Die Adaption der Erhaltungsdosierung erfolgt auf die 100 mg Stufe oberhalb der höchsten Schwelle bis maximal 500 mg zur Desaktivierung mit ASS oral. Reagiert ein Patient zum Beispiel bei 340 mg ASS mit Dyspnoe (pulmonale Schwelle), wird die Desaktivierung mit einer Erhaltungsdosis von 400 mg ASS begonnen.

Das Patientenkollektiv erstreckt sich über 204 Patienten, welche sich im Zeitraum von 2007 bis 2012 einer stationär durchgeführten Provokation unterzogen haben. Die Daten des stationären Aufenthaltes mit Provokation werden in einer anonymisierten Matrix zusammengefasst, in welcher für jeden Patienten die höchste Schwellendosis mit den einzelnen Schwellendosen für eventuelle nasale, pharyngeale, kutane oder bronchiale Reaktionen erhoben wurde. Des Weiteren wird der klinische Verlauf im stationären Setting sowie die Provokation mit oder ohne Sofortreaktion dokumentiert.

2.4 Nachbeobachtung

Nach dem stationären Aufenthalt mit ASS-Provokation sowie Bestimmung der Erhaltungsdosierung, erfolgt die Beobachtung des klinischen Verlaufs in definierten zeitlichen Abständen und nach bestimmten Kriterien.

Die Zyklen der Nachbeobachtung sind auf vier Intervalle definiert, die sich aus Therapiebeginn bis 6 Monaten, 7-12 Monaten, 13-24 Monaten und über 24 Monaten zusammensetzen. Die Kriterien für die Objektivierung der Einschätzung des aktuellen klinischen Zustandes werden in Werten von – über 0 bis +++ festgelegt und fußen auf den erhobenen Daten.

Im ersten Schritt werden die Daten aus den objektiven Befunden der ärztlichen Nachuntersuchungen und deren Beurteilung des Verlaufs erhoben.

Liegen bei non-adhärenenten Patienten keine Befunde vor, wird im nächsten Schritt ein Fragebogen zur Qualitätskontrolle postalisch zugeschickt.

Insgesamt 31 Patienten konnten auf keinem dieser Wege erreicht werden.

Gründe hierfür sind nicht nur die Non-Adhärenz sondern der Tod von Patienten, der Wohnort-/Telefonanschluss-Wechsel sowie keine Reaktion auf wiederholte Kontaktanfragen.

Der standardisierte Fragebogen beinhaltet die subjektive Einschätzung durch den Patienten. Als Hilfestellung dienen Vorlagen, die den aktuellen Zustand im Vergleich zum Ausgangszustand beschreiben und eine äquivalente Zuordnung der Werte zulassen.

Tabelle 2: Hintergrund subjektive Einschätzung des poststationären Verlaufs im Fragebogen

Ziffer	Einschätzung des poststationären Verlaufs
-	Verschlechterung der vorhandenen Symptomatik und/oder Auftreten neuer Symptome
0	Symptomatik stagniert
+	Die Symptomatik hat sich gegenüber dem Ausgangszustand etwas gebessert
++	Die Symptomatik hat sich deutlich verbessert bzw. konnte die symptomatische Medikation deutlich reduziert werden
+++	Der Patient ist ohne Zusatzmedikation beschwerdefrei

Der Fragebogen beinhaltet des Weiteren die Erhebung der Adhärenz zu ihrer Dauermedikation und den Verlaufskontrollen der Patienten. Bei Vorliegen einer Non-Adhärenz, wird das letzte Datum der Einnahme ermittelt, an das sich der Patient erinnert.

Die Abfrage der adhärennten Patienten wird erweitert durch die Prüfung der aktuellen Dosierung ihrer ASS-Dauermedikation und der Erhebung der aktuellen subjektiven Symptomatik.

Diese wurden an die AERD-Symptomatik angeglichen und definiert als Dauerschnupfen, Polyposis nasi, Asthma bronchiale, Hustenreiz, Nasenatmungsbehinderung sowie der Möglichkeit darüber hinaus weitere Symptome angeben zu können. Die ersten vier zur Auswahl stehenden Symptome decken sich mit der Abfrage der Symptomatik bei unserer ärztlichen Aufnahmeuntersuchung unter 2.2.

Nehmen Sie aktuell Ihre **ASS-Medikation** ein?

☐ **Ja**, welche Dosis: _____

☐ **Nein**:

Warum haben Sie die Medikation abgesetzt?

Wann haben Sie die Medikation abgesetzt?

Welche Beschwerden bestehen aktuell noch bei Ihnen?

- ☐ Dauerschnupfen
- ☐ Polypen
- ☐ Asthma
- ☐ Hustenreiz
- ☐ Nasenatmungsbeschwerden
- ☐ Hautveränderungen (Urticaria)
- ☐ sonstige: _____

Mehrfachnennung möglich

-	<i>Verschlechterung</i>
0	<i>gleichbleibend</i>
+	<i>etwas besser</i>
++	<i>viel besser</i>
+++	<i>beschwerdefrei</i>

Bitte tragen Sie die oben genannten Symbole in das Zeitraster, mit Ihrem subjektiven **Beschwerdeempfinden ab Therapiebeginn**, ein:

Beispiel:

Therapiebeginn bis 6 Monate	7-12 Monate	13-24 Monate	über 24 Monate
+ -> Symptome sind etwas besser seit Therapiebeginn	0 -> in diesem Zeitraum blieb es gleich	++ -> nach einem Jahr fühle ich mich viel besser mit ASS	+++ -> Ich bin beschwerdefrei mit der ASS-Medikation

Therapiebeginn 

Bitte hier eintragen:

Therapiebeginn bis 6 Monate	7-12 Monate	13-24 Monate	über 24 Monate

Haben Sie **sonstige Mitteilungen** an uns?

Hat sich ihre **aktuelle Anschrift** verändert?

Bitte teilen Sie uns Ihre **Telefonnummer** mit, unter der wir Sie gegebenenfalls erreichen können:

Abbildung 2: Auszug der standardisierten Fragen zur Erhebung der Daten für die Nachbeobachtung

2.5 Fehlerquellen

Klassische systemische Beurteilungsfehler, wie eine Actor-Observer-Bias, einer fehlerhaften Beurteilung durch Logischer-Fehler, eines Halo-Effektes, eines Kontrast-Fehlers, eines Reihenfolge-Effektes, eines Strenge- und Mildeeffektes, einer Projektion oder Rosenthal-Effektes, sind in dieser Studie nicht auszuschließen. Diese können minimiert werden durch die Variabilität der Zeitpunkte und den unterschiedlichen Untersucher bei der Datenerhebung im stationären Setting als auch bei der Nachbeobachtung, der Patientenselektion, den medizinischen Maßnahmen sowie den Untersuchungen. Als weitere Fehlerquellen sind die Adhärenz und Compliance des Patienten während den medizinischen Maßnahmen bzw. bei der Erhebung des klinischen Verlaufs und die Richtigkeit seiner Angaben zu nennen. Bei letzterem ist davon auszugehen, dass das intrinsische Interesse und die Motivation an der individuellen Genesung durch die medizinischen Maßnahmen überwiegen und somit zu vernachlässigen sind. Des Weiteren spielen der generelle Gesundheitszustand des Patienten mit seinen Komorbiditäten sowie psychische und physische Einflüsse eine Rolle in der Erhebung des klinischen Verlaufes.

Die Anamnese von Unverträglichkeitsreaktionen anderer Ursachen, die sich ähnlich äußern wie die Symptome der AERD, können zu falsch-positiven Einschlusskriterien führen.

Diese Fehlerquelle wird durch unsere konsequente nasale sowie intravenöse Provokation minimiert. Als falsch-negative Ausschlusskriterien sind zum Beispiel die Durchführung der Spirometrie, der aktuelle Patientenzustand bei der Anamnese oder die Medikamentenanamnese wie Glukokortikoide (mögliche Minimierung der Provokationsschwellen) zu werten. Während der stationären Provokation können, durch fehlerhafte Zusammensetzung der Infusion, bzw. die falsche Anlage und Bedienung des Infusionsautomaten, Messfehler auftreten. Dem wird durch standardisierte Infusionslösungen und Messprotokolle entgegengewirkt. Ebenso besteht eine Fehlerquelle in der Blutabnahme als Verfahrensfehler bzw. in der Laborauswertung mit Mess- und Datenfehler. Eine Erhöhung der Reaktivität ist durch Allergene, Medikamente und kontaminierte bzw. verschmutzter Umweltluft möglich. Letzteres Risiko wird durch die Luftfiltration des Bundeswehrkrankenhauses Ulm und den vorherigen ausreichend langen Aufenthalt des Patienten in definierter Umgebung (Patienten- oder Untersuchungszimmer) sowohl bei der nasalen als auch bei der intravenösen Provokation minimiert.

Des Weiteren können die Abbruchkriterien und die Diagnose der bronchialen Reaktionen durch die ärztliche Kontrolle und deren unterschiedlichen Wahrnehmungen bzw. Bewertungen im kleineren Rahmen variieren. Bei der Nachbeobachtung lassen sich einerseits falsch berechnete Beobachtungszyklen, der Zeitpunkt der Befragung sowie die zum Teil subjektiven Kriterien der Bewertung des Zustandes des Patienten als Fehlerquellen darstellen. Der Verlauf kann durch die Non-Adhärenz bzw. Non-Compliance des Patienten, fehlerhafter oder mangelnder Einnahme der Medikation und durch neue Begleitmedikation beeinflusst werden. Es ist die Möglichkeit anzunehmen, dass positive sowie negative Veränderung der Symptomatik nicht nur auf die ASS-Desaktivierung zurückzuführen sind. Verschiedene andere Faktoren, wie Umwelteinflüsse, Begleitmedikation, Nebenerkrankungen, usw., könnten Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten und auf die medizinische Einschätzung haben.

Als statistische und technische Fehlerquellen führen wir Rechen-, Rundungs-, und Übertragungsfehler der Daten an, die jedoch unter Hilfe von Computern und Programmen wie Microsoft®-Excel® für Mac 2011 minimiert wurden.

2.5 Datenerfassung und Statistik

Die Datenerfassung und die statistischen Berechnungen erfolgen in anonymisierter Form mit Hilfe von Microsoft®-Excel® für Mac 2011, Version 14.3.9 (131030).

Die Quellen zu den Literaturangaben wurden im Verwaltungsprogramm RefWorks® 2014, ProQuest LLC (Lizenzvergabe Universität Ulm) kategorisiert.

Für kleinere Berechnungen wurde der Taschenrechner TI-84 PLUS der Firma TEXAS INSTRUMENTS benutzt. Es wurden deskriptive Verfahren angewandt, um die Daten zu beschreiben und auszuwerten. Aus den nicht-stetigen Merkmalen wurden Mediane und 95%-Konfidenzintervalle und aus den stetigen Werten wurden Mittelwerte und Standardabweichungen gebildet und berechnet. Es wurde grundsätzlich auf die erste Nachkommastelle gerundet.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv besteht ausschließlich aus Patienten der Abteilung HNO des Bundeswehrkrankenhauses Ulm. Beginnend im Jahr 2007 bis zum letzten ins Kollektiv aufgenommenen Patienten im Jahr 2012, beläuft sich die Anzahl auf 204 Patienten. Davon sind 93 weiblich und 111 männlich. Das Geschlechterverhältnis beträgt von Frau zu Mann 1 : 1,19. Es verteilt sich die Patientenzahl auf 132 provozierten Patienten mit Sofortreaktion sowie 72 provozierten Patienten ohne Sofortreaktion. Die provozierten Patienten mit Sofortreaktion sind im Durchschnitt 52, die Patienten ohne Sofortreaktion im Durchschnitt 51 Jahre alt. Des Weiteren werden alle Patienten in verschiedenen Altersgruppen kategorisiert. Bei den unter dreißigjährigen Patienten finden sich 17 Patienten, bei den 30 bis 45-Jährigen 44 Patienten. Die meisten Patienten finden sich bei den 46 bis 55-Jährigen mit 67, bei den 56 bis 65-Jährigen 48, sowie bei den 66 bis 75-Jährigen 25 und am wenigsten bei den über 75 jährigen Patienten mit nur 3 Patienten. Die Verteilung gleicht einer Gauß-Verteilung.

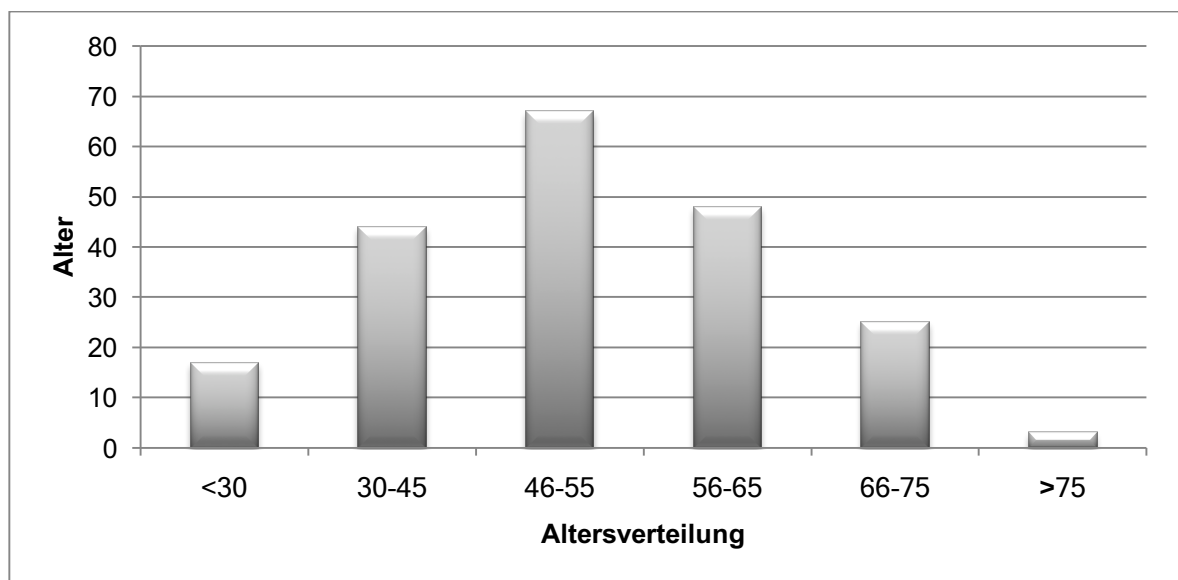


Abbildung 3: Altersverteilung des gesamten untersuchten Patientenkollektivs mit Verdacht oder Nachweis einer Salicylat-Intoleranz. n = 132 (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abt. HNO 2007-2012)

Abbildung 4 zeigt die Altersverteilung im Kollektiv der Patienten mit Sofortreaktion. Diese zeigt eine ähnliche Verteilung mit einem Peak von 31,8% bei den 46 bis 55-Jährigen und einer fast gleichmäßigen Aufteilung in den beiden benachbarten Altersgruppen von im Mittel 23,1% (23,5% und 22,7%).

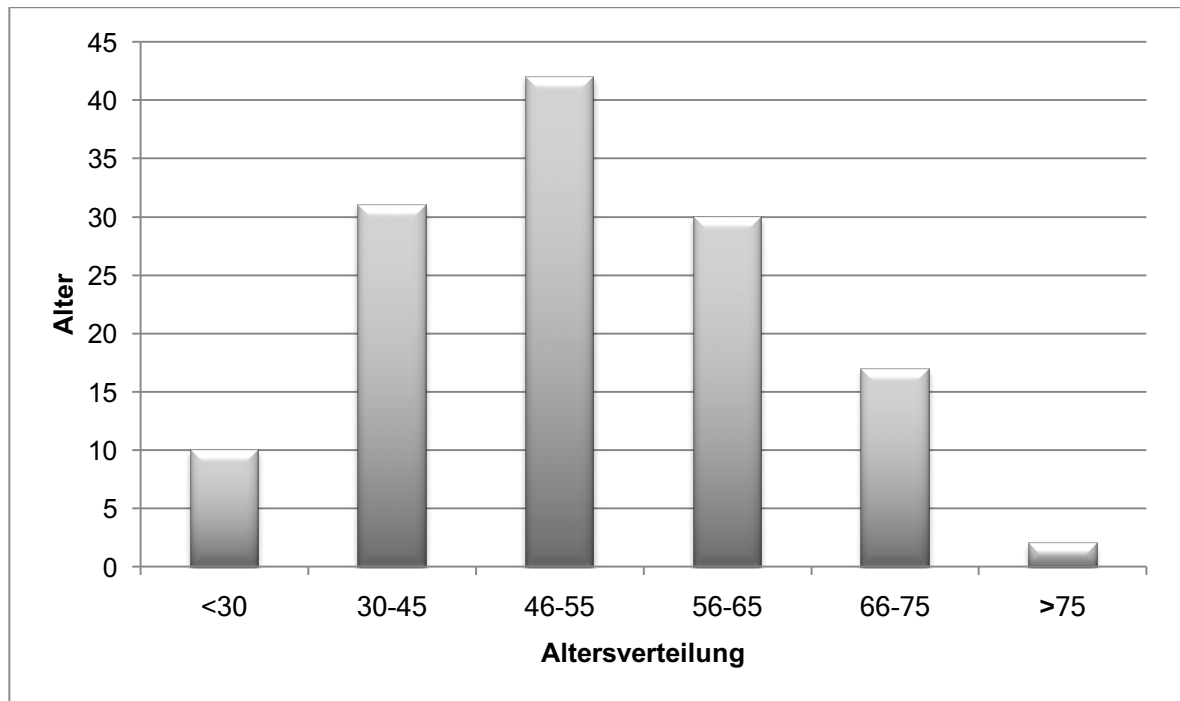


Abbildung 4: Altersverteilung des Patientenkollektivs mit Sofortreaktion nach Aspirin-Provokationstestung.
n = 132 (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abt. HNO 2007-2012)

Die Altersverteilung der Patienten ohne Sofortreaktion (Abbildung 5) zeigt die gleiche Situation mit minimalen Verschiebungen.

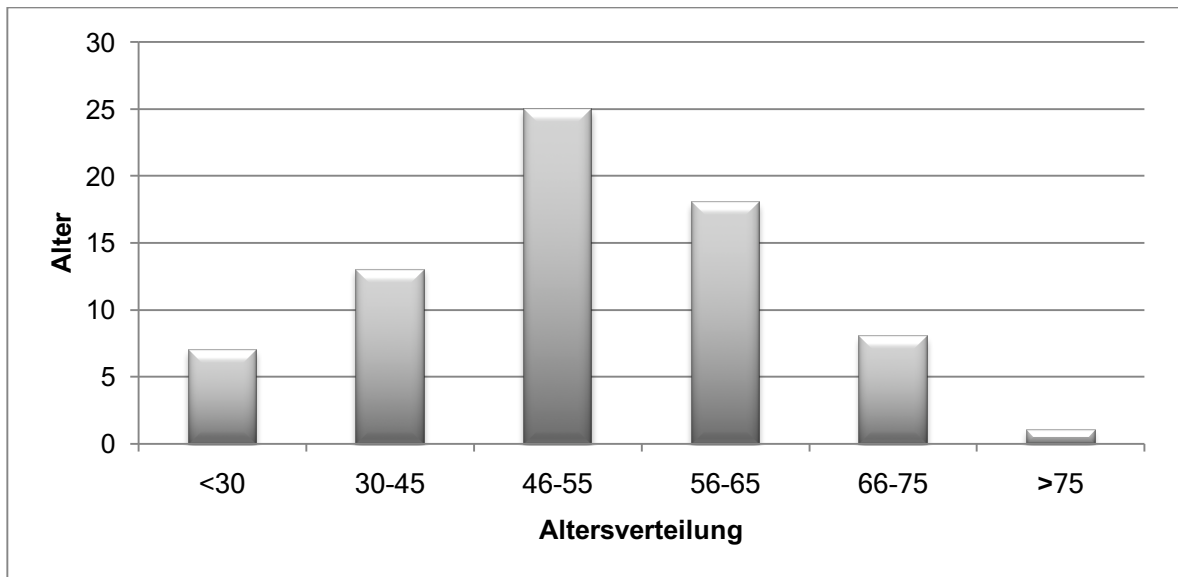


Abbildung 5: Altersverteilung des Patientenkollektivs ohne Sofortreaktion nach Aspirin-Provokation.

n = 72 (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abt. HNO 2007-2012)

Anhand des Aufnahmebefundes wird die Anzahl und Verteilung der **prästationären Symptomatik** aufgelistet. Diese teilen sich in die Kriterien chronische Rhinitis ohne Polyposis nasi, Polyposis nasi, Asthma bronchiale, Urtikaria und chronische Sinusitis auf.

Bei den provozierten Patienten mit Sofortreaktion ergibt sich folgendes Ergebnis (siehe Abb. 6): Die Anzahl der männlichen Patienten mit der Symptomatik chronische Rhinitis ohne Polyposis nasi (CRS ohne P) beläuft sich auf 24, die der Polyposis nasi auf 50, die mit Asthma bronchiale auf 33 und ein Patient hat Urtikaria. Bei den weiblichen Patienten haben 31 eine chronische Rhinitis ohne Polyposis nasi, 45 haben eine Polyposis nasi und weitere 45 ein Asthma bronchiale.

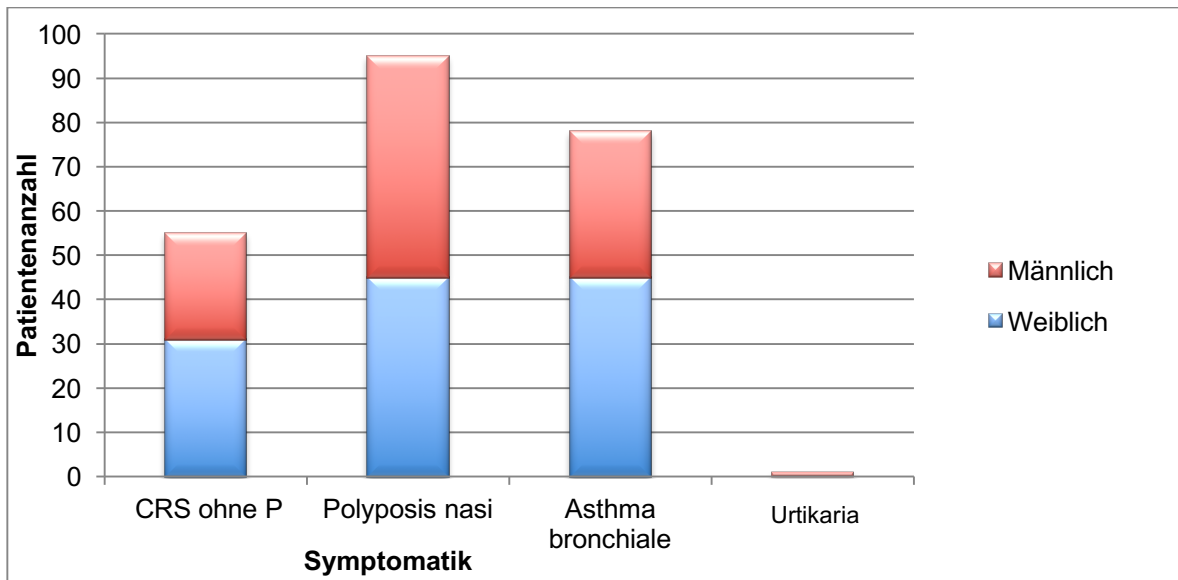


Abbildung 6: Geschlechtsspezifische prästationäre Symptomatik in absoluten Zahlen bei Patienten vor Aspirin-Provokationen mit Sofortreaktion. Abkürzung: CRS ohne P entspricht chronischer Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi.
n = 110 (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abt. HNO 2007-2012)

Dies ergibt eine prozentuale Verteilung der Symptome geschlechterunabhängig von 50% auf CRS ohne P, 86,36% auf Polyposis nasi, 56,36% auf Asthma bronchiale und 0,91% auf Urtikaria.

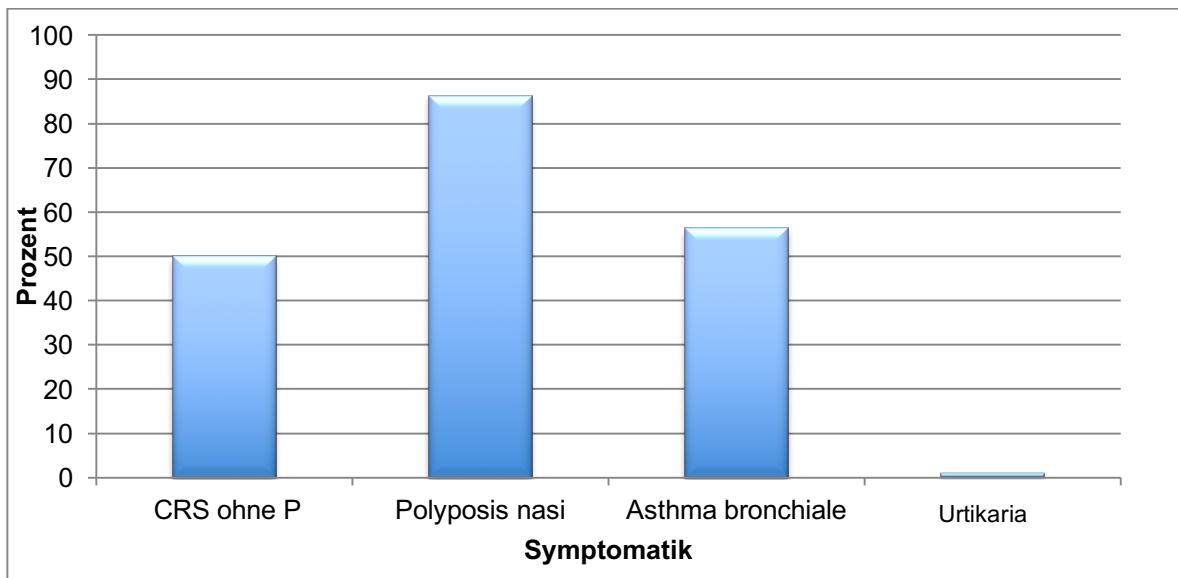


Abbildung 7: Geschlechtsunabhängige prästationäre Symptomatik in Prozentzahlen bei Patienten vor Aspirin-Provokationen mit Sofortreaktion. Abkürzung: CRS ohne P entspricht chronischer Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi.
n = 110 (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abt. HNO 2007-2012)

Bei den provozierten Patienten ohne Sofortreaktion haben 18 weibliche Patientinnen chronische Rhinitis ohne Polyposis nasi (CRS ohne P).

Zehn weitere Polyposis nasi, neun Asthma bronchiale sowie zwei Urtikaria. Bei den männlichen Patienten beläuft sich die Anzahl der CRS ohne P auf 16, die der Polyposis nasi auf 30, die der Asthmatiker auf 12, sowie ein Patient mit Urtikaria.

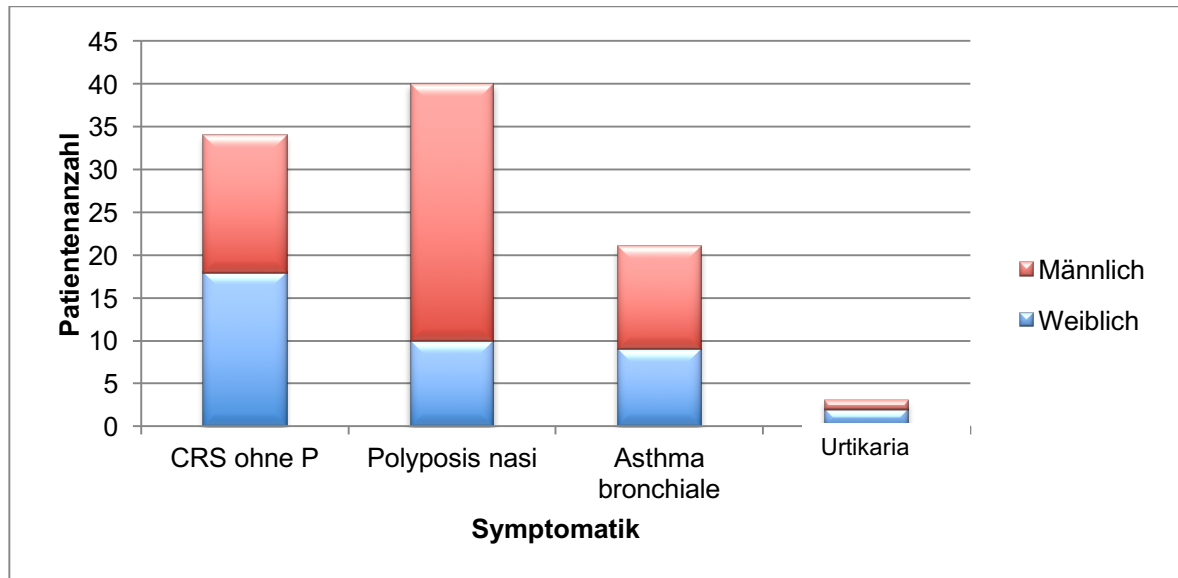


Abbildung 8: Geschlechtsspezifische prästationäre Symptomatik in absoluten Zahlen bei Patienten vor Aspirin-Provokationen ohne Sofortreaktion. Abkürzung: CRS ohne P entspricht chronischer Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi.
n = 59 (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abt. HNO 2007-2012)

Geschlechterunabhängig verteilt sich die Symptomatik auf 57,63% CRS ohne P, 67,8% Polyposis nasi, 35,6% Asthma bronchiale und 5,1% Urtikaria der Patienten.

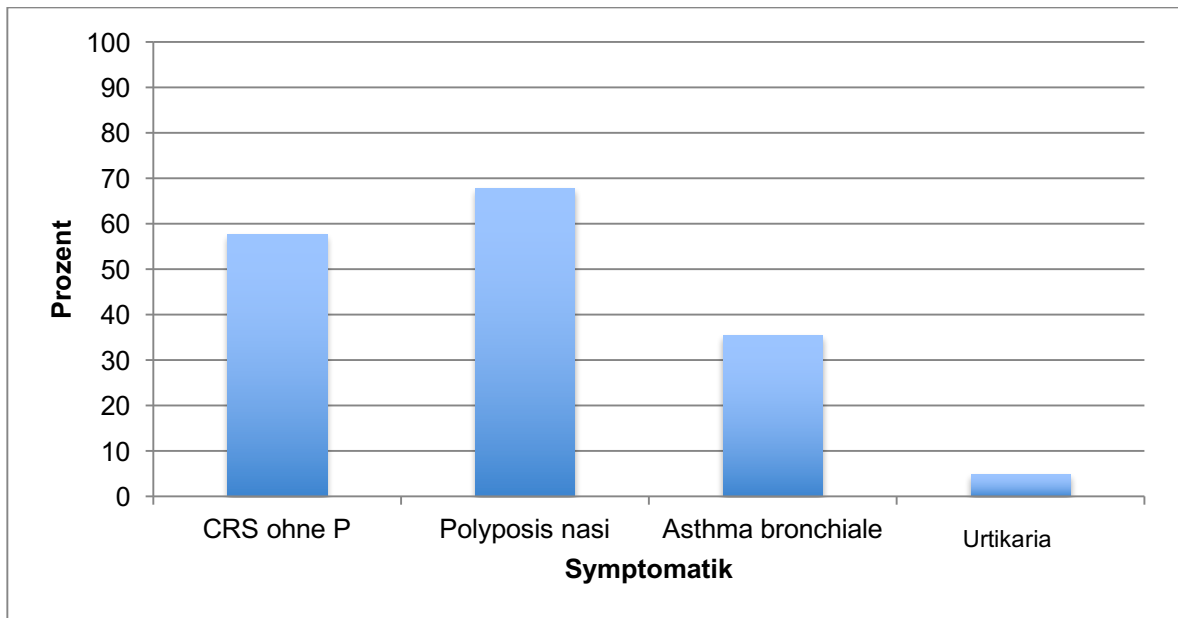


Abbildung 9: Geschlechtsunabhängige prästationäre Symptomatik in Prozentzahlen bei Patienten vor Aspirin-Provokationen ohne Sofortreaktion. Abk.: CRS ohne P entspricht chronischer Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi
n = 59 (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abt. HNO 2007-2012)

3.2 Provokationsergebnisse

Im Median variiert die Dauer des stationären Aufenthaltes bei den Patienten mit Sofortreaktion um drei Tage, bzw. bei den Patienten ohne Sofortreaktion um zwei Tage.

Bei 120 Patienten mit Sofortreaktion ist der Verlauf völlig komplikationslos, bei 12 Patienten gibt es Komplikationen, welche sich im Wesentlichen auf kurzfristige pulmonale Reaktionen mit Dyspnoe und pectoralem Engegefühl sowie cutane Beschwerden beschränken. Bei den provozierten Patienten ohne Sofortreaktion ist bei 65 der stationäre Verlauf komplikationslos, bei 7 Patienten ergeben sich ebenfalls kurzfristige pulmonale Komplikationen und teilweise Nasenatmungsbehinderung.

Während der Provokation werden die Schwellendosierungen der einzelnen Responder-Organe im Infusionsprotokoll mit der jeweiligen ASS-Dosis festgehalten. Dies erlaubt eine geschlechts- und organspezifische Unterscheidung. Die Responder-Organe sind definiert auf Nase, Pharynx, Haut und Lunge.

Im Median werden als organspezifische Schwellendosierungen für die Nase 175 mg, für den Pharynx 180 mg, für die Cutis 189 mg und für die Lunge 242 mg gemessen. Im weiteren Schritt erfolgt eine geschlechterspezifische Differenzierung. Hierbei zeigen sich folgende Unterschiede:

Bei weiblichen Patienten liegen die Schwellendosen im Median für die Nase bei 156 mg, für den Pharynx bei 180 mg, für die Haut bei 192 mg und für die Lunge bei 195 mg. Bei den Männern dagegen liegen die nasalen Schwellendosen im Median bei 200 mg, die pharyngalen bei 184 mg, die kutanen bei 186 mg sowie die pulmonalen bei 250 mg. (siehe Abb. 10)

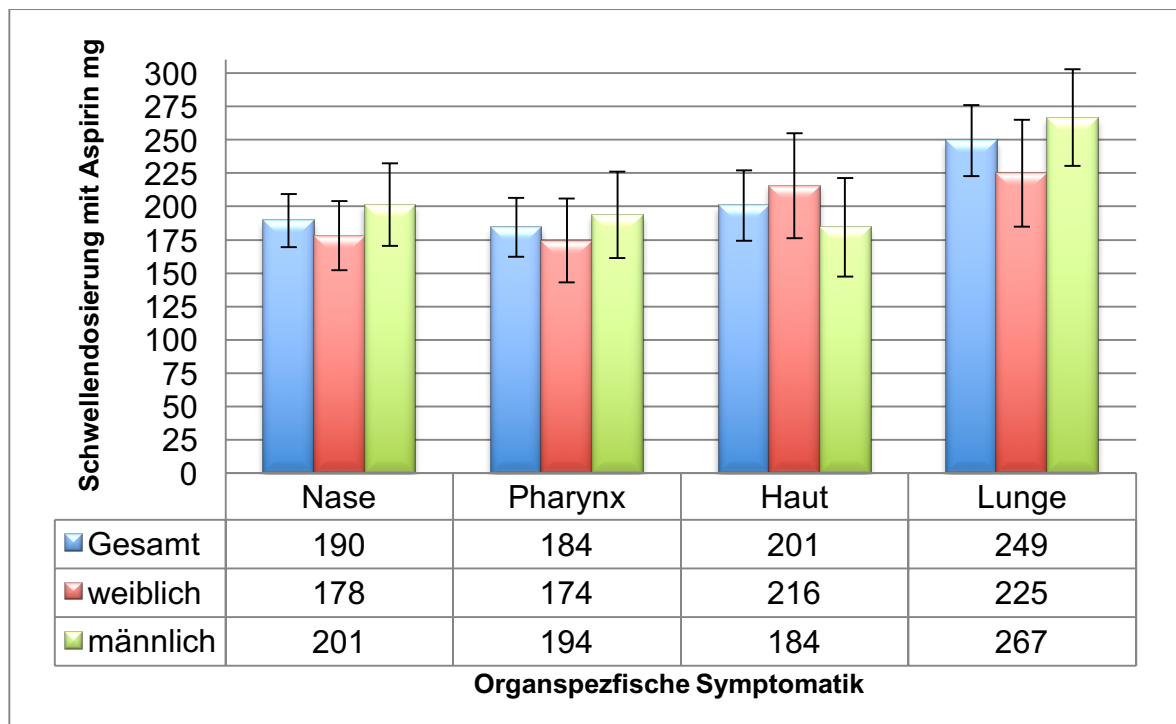


Abbildung 10: Organspezifische und geschlechtsspezifische Schwellendosierungen mit Aspirin in Milligramm (Mittelwerte) mit Standardabweichung in 95% Konfidenzintervall nach Aspirin-Provokationstestung bei Patienten mit Sofortreaktion. Gesamt: n (Nase) = 79, n (Pharynx) = 63, n (Haut) = 52, n (Lunge) = 63 (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abt. HNO 2007-2012)

Es werden die Häufigkeit von organspezifischen Reaktionen untersucht. Hier zeigt sich die häufigste Reaktion im Organsystem der Nase. Pharynx und Lunge stellen mit jeweils 47,7% eine gleiche Verteilung dar. Die kutane Reaktion zeigt die niedrigste Häufigkeit.

Tabelle 2: Häufigkeit von organspezifischen Reaktionen in Prozent nach Aspirin-Provokation bei Patienten mit Sofortreaktion (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abt. HNO 2007-2012)

Symptomatik	Haut	39,4 %
	Pharynx	47,7 %
	Lunge	47,7%
	Nase	59,9%

In einem weiteren Schritt werden die niedrigsten, organspezifischen Schwellendosierungen notiert. Dies bedeutet die niedrigste ASS-Dosis, bei der noch eine Reaktion eines Organsystems hervortritt.

Bei der geschlechterspezifischen Differenzierung und Betrachtung zeigen sich niedrigere pulmonale Schwellendosierungen bei den männlichen Patienten. Die niedrigsten Schwellendosen zeigen sich hier bei der Nase bei 16 mg, beim Pharynx bei 20 mg, bei der Haut bei 50 mg sowie bei der Lunge bei 60 mg. Bei den weiblichen Patienten liegen die niedrigsten Schwellendosen der Nase bei 50 mg, des Pharynx bei 28 mg, der Haut bei 68 mg und der Lunge innerhalb der Männergruppe bei 40 mg.

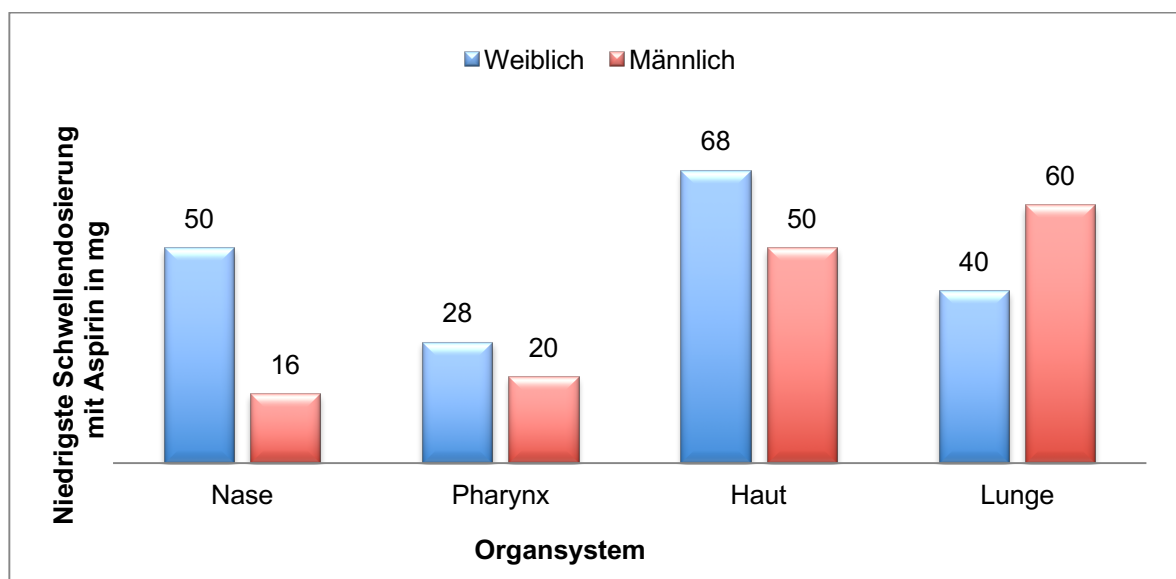


Abbildung 11: Organspezifische und geschlechtsspezifische niedrigste Schwellendosierungen mit Aspirin in Milligramm (absolute Zahlen) nach Aspirin-Provokation bei Patienten mit Sofortreaktion. n = 117 (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abt. HNO 2007-2012)

Ebenso werden die höchsten Schwellendosen organ- und geschlechtsspezifisch notiert, wobei bei den männlichen Patienten die höchste nasale Schwellendosis bei 446 mg, die pharyngale bei 390, die kutane bei 431 mg und die pulmonale als höchste Schwellendosis bei 470 mg liegt. Bei den Frauen liegt die Höchstdosis der Nase bei 384 mg, die des Pharynx gleich wie bei den Männern bei 390 mg, sowie die der Haut bei 466 mg und die der Lunge bei 460 mg.

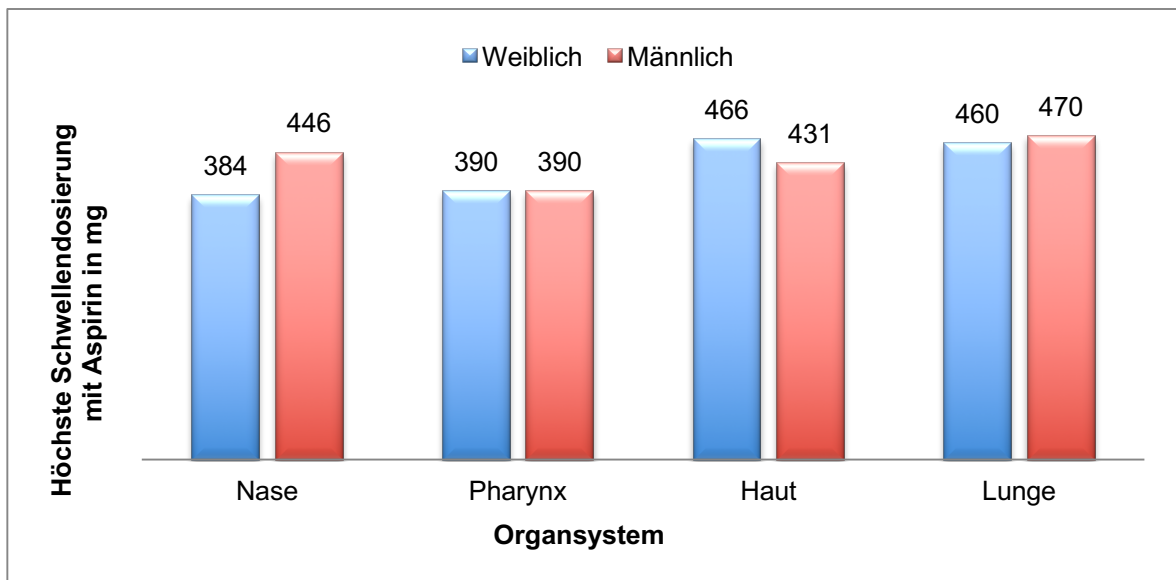


Abbildung 12: Organspezifische und geschlechtsspezifische höchste Schwellendosierungen mit Aspirin in Milligramm (absolute Zahlen) nach Aspirin-Provokation bei Patienten mit Sofortreaktion.

n = 117 (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abt. HNO 2007-2012)

Die ASS-Enddosis der Patienten mit Sofortreaktion beläuft sich im Median auf 300 mg. Die niedrigste Enddosis, welche ein Patient für eine Reaktion benötigte, ist 50 mg und die höchste per definitionem 500 mg. 94 der untersuchten Patienten liegen mit der individualisierten Enddosierung unter 300 mg ASS. 31 weitere Patienten finden sich im Bereich zwischen 300 und 500 mg wider.

3.3 Nachbeobachtung

Die Nachbeobachtung im Sinne einer Longitudinalstudie beginnt mit dem Abschließen der stationären klinischen Phase. Die Datensätze mit den nachbeobachteten Patienten decken sich nicht mit der Patientenanzahl zur Beginn der Studie. Zum Teil liegen keine Daten bzw. Akten vor oder die Patienten konnten weder postalisch noch telefonisch kontaktiert werden. Bei den positiv provozierten Patienten liegen Daten bei 128 von 132 Patienten vor. Bei den negativ provozierten Patienten sind es Daten bei 66 von 73 Patienten. Die Einteilung der Einschätzung des klinischen Patientenzustandes erfolgt in den beschriebenen Ziffern (siehe 2.4), bzw. in die daraus resultierenden Gruppen von – bis +++.

3.3.1 Provokation mit Sofortreaktion

Das Patientenkollektiv umfasst 128 Datensätze von Patienten, welche täglich ASS in ihrer individuell ermittelten Dosierung als Desaktivierungstherapie zu sich nehmen.

Therapieverlauf

Zeitraum 0 bis 6 Monate

Von 118 Patienten befinden sich 86 (72,9%) in einem Stadium der Verbesserung unter regelmäßiger ASS-Einnahme, davon 33 (28,0%) mit leichter, 41 (34,8%) mit deutlicher Verbesserung und 12 Patienten (10,2%) mit Beschwerdefreiheit.

Lediglich 12 der Patienten (10,2%) zeigen erneute Beschwerden trotz regelmäßiger Desaktivierung mit ASS.

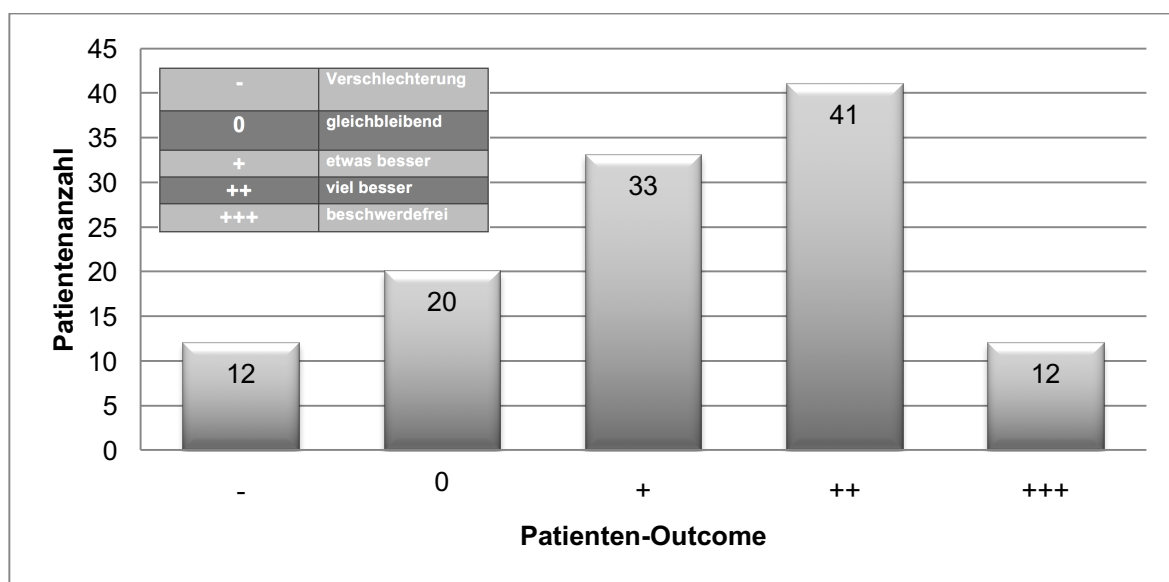


Abbildung 13: Nachbeobachtung des „Patienten-Outcome“ in definierten Stadien (Klinik, objektive und subjektive Einschätzung des aktuellen Patientenzustandes) im Zeitraum 0 bis 6 Monate bei Patienten nach Aspirin-Provokation mit Sofortreaktion in absoluten Zahlen. n = 118 (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abt. HNO 2007-2012)

Zeitraum 7 bis 12 Monate

Im Zeitraum des zweiten Halbjahres des Nachbeobachtungszyklus zeigt sich eine klinische Verschlechterung bei 3 von 70 Patienten (4,3%). Bei 18,6% (13 von 70 Patienten) ergibt sich keine wesentliche Veränderung der Situation an den Atemwegen.

Die deutliche Mehrheit der Patienten bewegt sich im positiven Trend mit 54 von 70 Patienten, dies entspricht 77,1%. Diese teilen sich auf in die Kategorien mit leichter Verbesserung von 15,7% (11 von 70 Patienten), den meisten Patienten mit deutlicher Verbesserung (n=33 , 47,1%) sowie 14,3% mit Beschwerdefreiheit (10 von 70 Patienten).

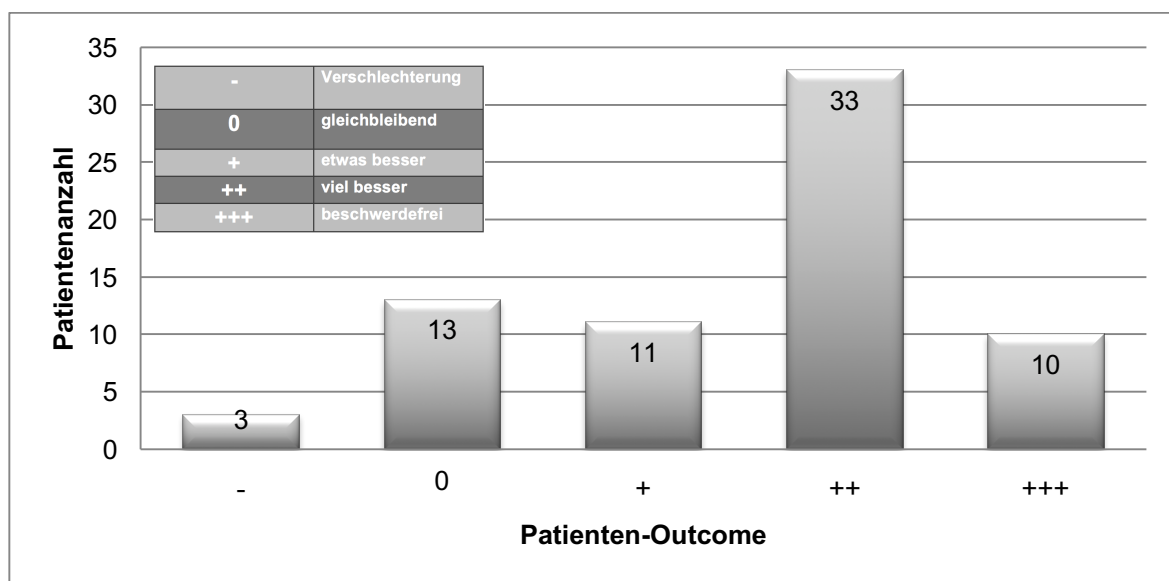


Abbildung 14: Nachbeobachtung des „Patienten-Outcome“ in definierten Stadien (Klinik, objektive und subjektive Einschätzung des aktuellen Patientenzustandes) im Zeitraum 7 bis 12 Monate bei Patienten nach Aspirin-Provokation mit Sofortreaktion in absoluten Zahlen. n = 70 (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abt. HNO 2007-2012)

Zeitraum 13 bis 24 Monate

Im Zeitraum 13 bis 24 Monate weisen 78,4% (40 von 50) eine Verbesserung ihrer Beschwerden unter regelmäßiger ASS-Einnahme auf.

Auch hier findet sich der Peak im Bereich deutlicher Verbesserung mit 20 von 51 Patienten (39,2%). Des Weiteren finden sich 13 Patienten (25,5%) bei leichter Verbesserung und 13,7% (7 von 51 Patienten) bei völliger Beschwerdefreiheit.

Bei einem kleinen der Patienten von 5,9% (3 von 51 Patienten) hat sich die Symptomatik verschlechtert. Bei 15,7% Patienten (8 von 51 Patienten) bleibt die Situation gleich.

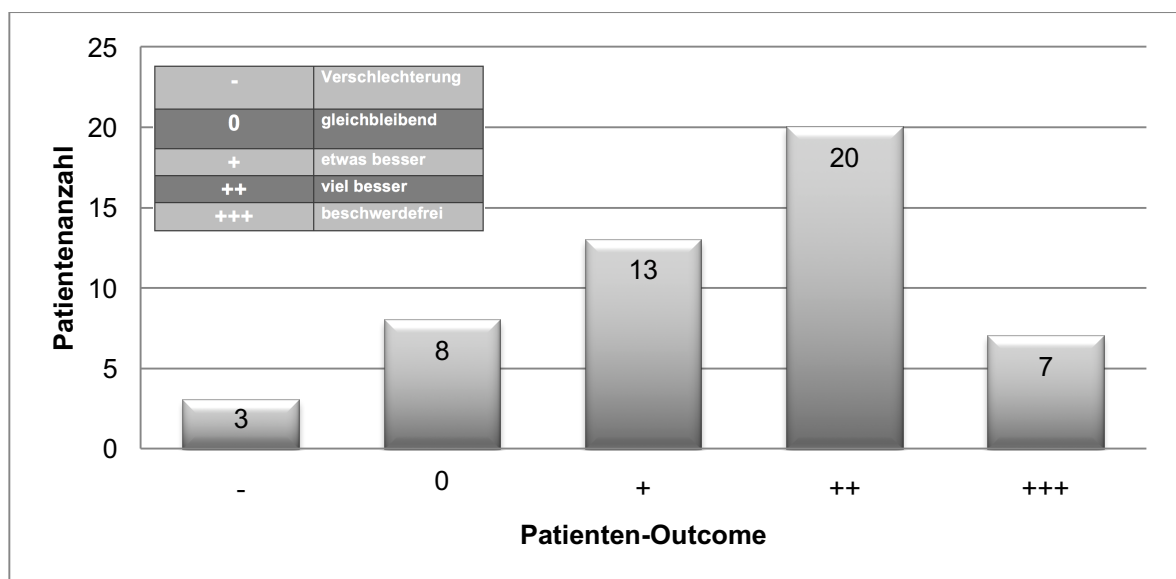


Abbildung 15: Nachbeobachtung des „Patienten-Outcome“ in definierten Stadien (Klinik, objektive und subjektive Einschätzung des aktuellen Patientenzustandes) im Zeitraum 13 bis 24 Monate bei Patienten nach Aspirin-Provokation mit Sofortreaktion in absoluten Zahlen. n = 51 (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abt. HNO 2007-2012)

Zeitraum über 24 Monate

Für die Nachbeobachtung über 24 Monate können insgesamt 33 Datensätze von Patienten gewonnen werden. Auch hier zeigt sich, dass rund 69,7% eine Verbesserung durch die Einnahme von ASS aufweisen. Davon entfallen 12,1% auf eine leichte, 39,4% auf eine deutliche Verbesserung und 18,2% auf Beschwerdefreiheit. Bei 12,1% zeigen sich progrediente Beschwerden und 18,2% haben keine Veränderung.

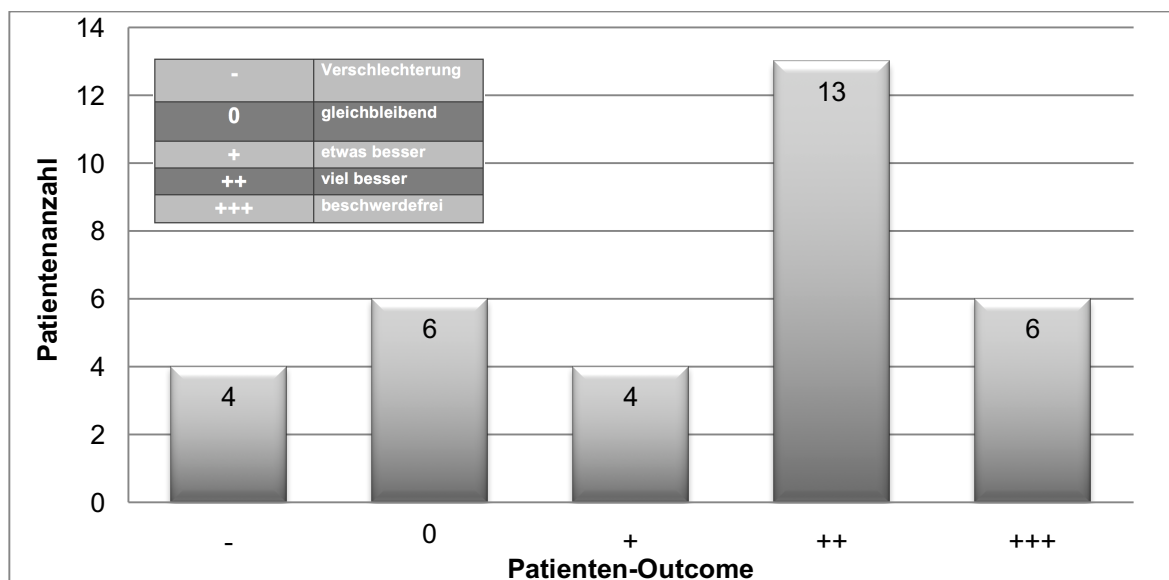


Abbildung 16: Nachbeobachtung des „Patienten-Outcome“ in definierten Stadien (Klinik, objektive und subjektive Einschätzung des aktuellen Patientenzustandes) im Zeitraum über 24 Monate bei Patienten nach Aspirin-Provokation mit Sofortreaktion in absoluten Zahlen. n = 33 (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abt. HNO 2007-2012)

Dosierung und Compliance der Therapie

Die Erhaltungsdosierung am Ende des Beobachtungszeitraumes, beläuft sich im Median auf 200 mg ASS. Eine Patientin bekommt die minimale Dosis von 50 mg, nachdem die ermittelte therapeutische Dosis von 100 mg wegen einer Störung im blutbildenden System nicht vertragen wurde. Die höchste Dosis von 600 mg haben zwei weibliche Patienten bei 128 Datensätzen. Auch bei diesen ist die Erhaltungsdosis im Verlauf aufgrund von Restbeschwerden nach oben korrigiert worden und weicht damit vom vorgegebenen Rahmen bis 500 mg ASS täglich ab.

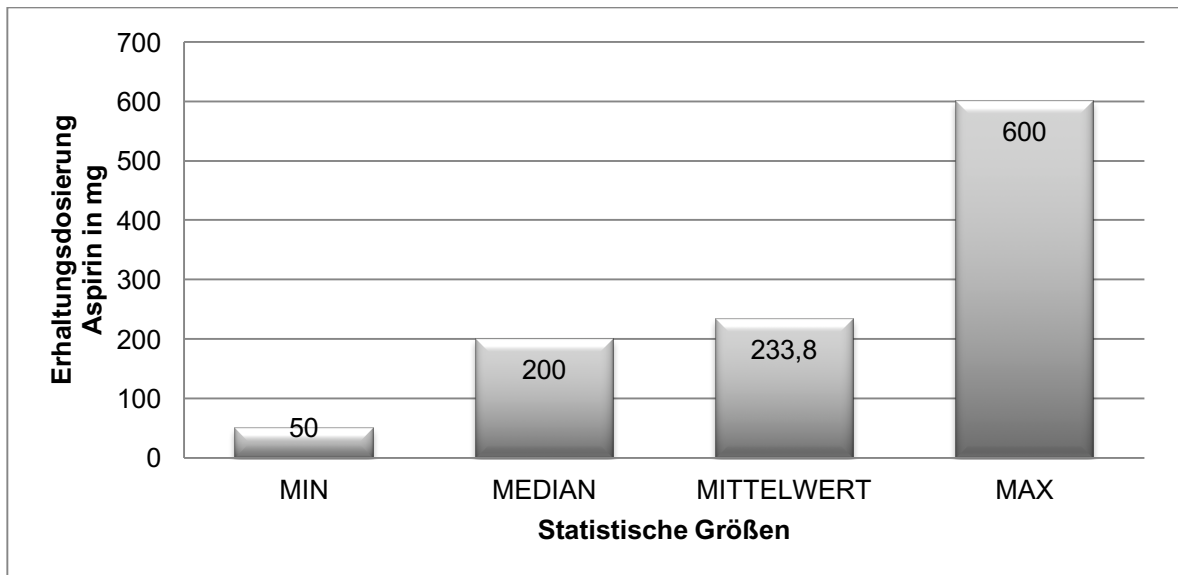


Abbildung 17: Aspirin-Erhaltungsdosierung in unterschiedlichen statistischen Größen bei Patienten nach Aspirin-Provokation mit Sofortreaktion in Milligramm. n = 34 (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abt. HNO 2007-2012)

Es lässt sich festhalten, dass es ein Verhältnis von 1 : 1,1 von therapieadhärenten zu non-adhärenenten Patienten gibt. Somit gibt es einen Überhang an Patienten, welche nicht über die Dauer der gesamten Beobachtungszeit adhärenent sind. Viele Patienten geben an, dass sie durchaus eine ganze Zeit lang die Medikation einnahmen. Oft wird aus operationstechnischen oder anderen medikamentösen Gründen die ASS-Einnahme beendet.

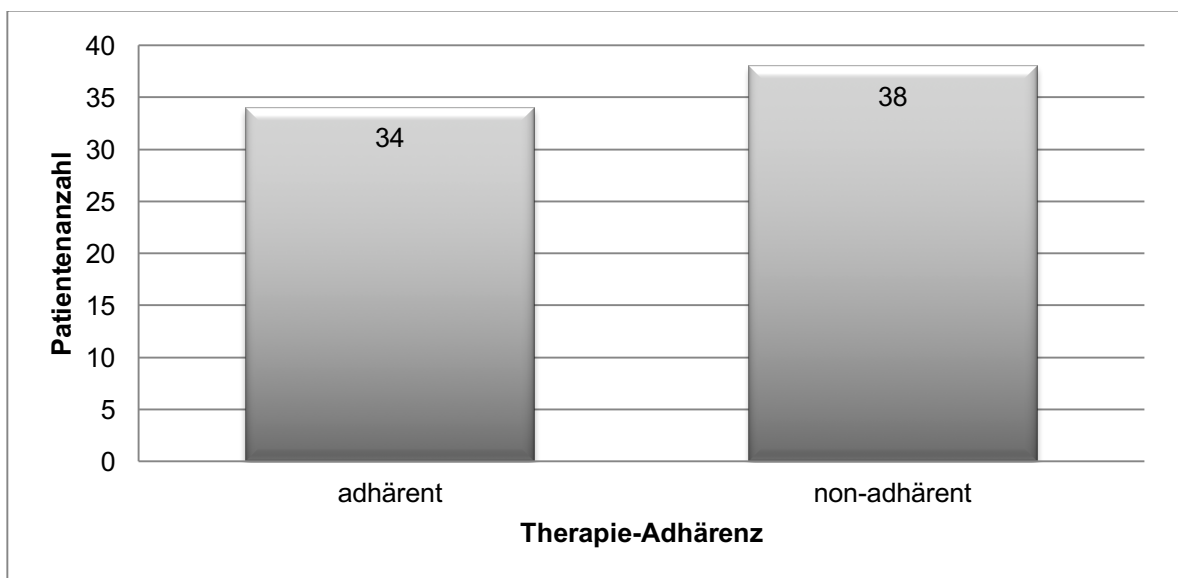


Abbildung 18: Therapie-Adhärenz mit verordneter personalisierter Aspirin-Erhaltungsdosierung von Patienten nach Aspirin-Provokation mit Sofortreaktion in absoluten Zahlen. n = 72 (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abt. HNO 2007-2012)

Für die Untersuchung der Zeiträume der Adhärenz bis zum Absetzen der Medikation können insgesamt 34 Patienten untersucht werden. Dabei finden sich 67,7% der Abbrüche im ersten Jahr wider. Rund ein Viertel der Patienten (rund 26,47%) brechen bereits innerhalb der ersten zwei Monate die Therapie ab und knapp ein weiteres Viertel (rund 23,5%) folgt im weiteren Verlauf des ersten Halbjahres. Insgesamt findet genau die Hälfte der Abbrüche im ersten halben Jahr nach Therapiebeginn statt. Weitere 8,8% finden sich im zweiten Jahr und in den darauffolgenden zwei Jahren sind es 20,6%. Lediglich ein Patient brach die Medikation erst nach über vier Jahren ab.

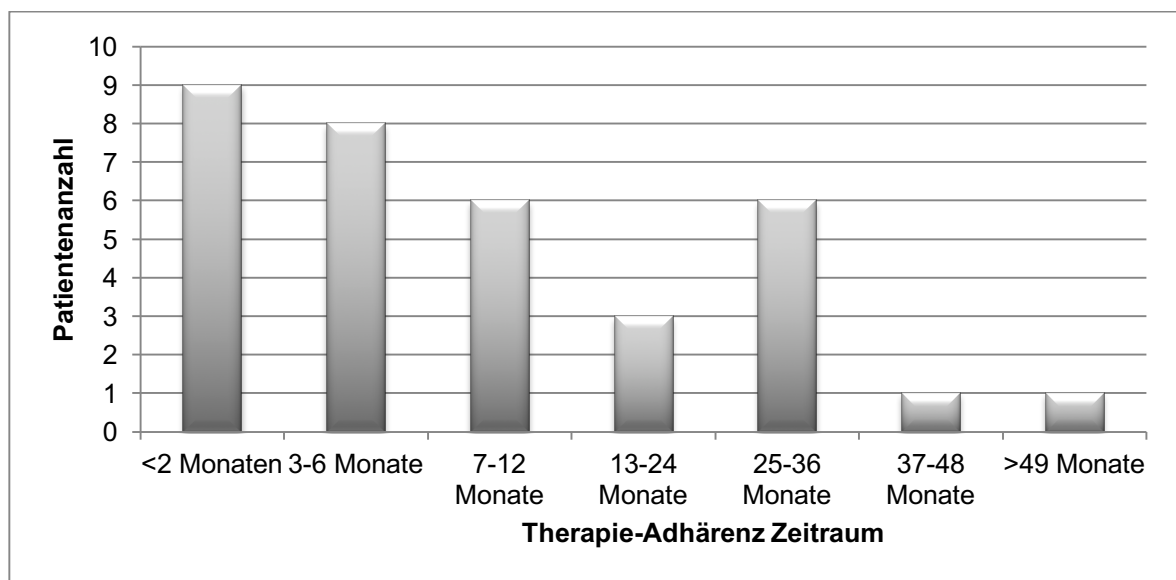


Abbildung 19: Therapie-Adhärenz mit verordneter personalisierter Aspirin-Erhaltungsdosierung von Patienten nach Aspirin-Provokation mit Sofortreaktion bis zum Medikationsabbruch in absoluten Zahlen.

n = 34 (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abt. HNO 2007-2012)

Poststationäre Symptomatik

Insgesamt werden bei der Provokation mit Sofortreaktion 128 Patienten unter dem Fokus der poststationären Symptomatik nachbeobachtet. Stationär zeigen 110 von 132 Patienten (83,3%) mit Sofortreaktion eine Symptomatik nach unserem standardisierten Raster. Im Nachbeobachtungszyklus sind es, bei 128 Patienten, noch 65 (59,1%) Patienten mit Symptomen sowie einer Verbesserung der Klinik zur Symptomfreiheit um 24,2%. Insgesamt haben 28 Patienten eine chronische Rhinitis (21,9%) mit einer geschlechtlichen Gleichverteilung. Die Symptomatik der Polypsis nasi findet sich bei 38 Patienten (29,7%). Davon sind 15 weiblich und 23 männlich, ein Verhältnis von 1 : 1,5.

Es lässt sich auch feststellen, dass 33 Patienten (25,8%) Asthmatiker sind. Dabei ist das Geschlechterverhältnis 1 : 1,1 von männlich zu weiblich. 20 Patienten (15,6%) beklagen einen häufigen Hustenreiz, wobei hier eine gleichmäßige Verteilung auf die Geschlechter zu finden ist. Knapp ein Drittel der Patienten (29,7%) leiden an einer Nasenatmungsbehinderung. Dabei sind die Männer (23 Patienten) im Vergleich zu den Frauen (15 Patientinnen), in einem Verhältnis von 1 : 1,5, häufiger betroffen. An Urtikaria leiden 4,7% der Patienten (n = 6), doppelt so häufig sind die Patientinnen betroffen (n = 4). 8,6%, Patienten leiden an einer Hyposomie oder Anosmie. Hier liegt das Verhältnis von weiblich zu männlich bei 1: 2,7.

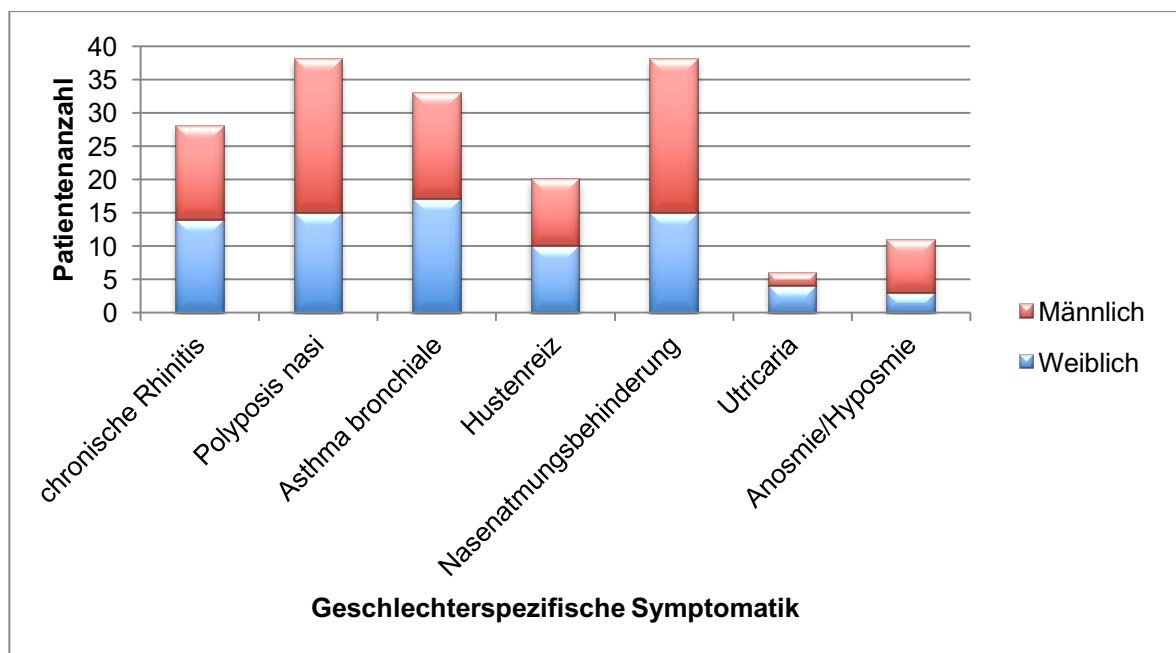


Abbildung 20: Geschlechtsspezifische Symptomatik nach dem Nachbeobachtungszyklus in absoluten Zahlen bei Patienten nach Aspirin-Provokationen mit Sofortreaktion und anschließender Therapie mit personalisierter Aspirin-Erhaltungsdosierung. n = 35 (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abt. HNO 2007-2012)

Die Aufschlüsselung der Symptomatik erlaubt einen direkten Vergleich zwischen den 110 stationären Patienten mit Symptomen sowie den nachbeobachteten 65 Patienten mit Symptomen. Da die zu untersuchende Population jeweils eine andere Größe darstellt, werden die gerundeten Prozentzahlen (Rundung auf die zweite Kommastelle) verglichen. Es zeigt sich bei der chronischen Rhinosinusitis ohne Polyposis eine Verbesserung um 6,92% von 50% stationär auf 43,08% in der Nachbeobachtung.

Eine sehr große Verbesserung um 27,9% zeigt sich bei der Polyposis nasi von 86,36% stationär auf 58,46% in der Nachbeobachtung. Eine Verbesserung von 5,59% von 56,36% stationär auf 50,77% im Nachbeobachtungszyklus zeigt sich beim Asthma bronchiale. Eine Verschlechterung von 8,32% von 0,91% stationär auf 9,23% in der Nachbeobachtung zeigt sich in der Symptomatik der Urtikaria.

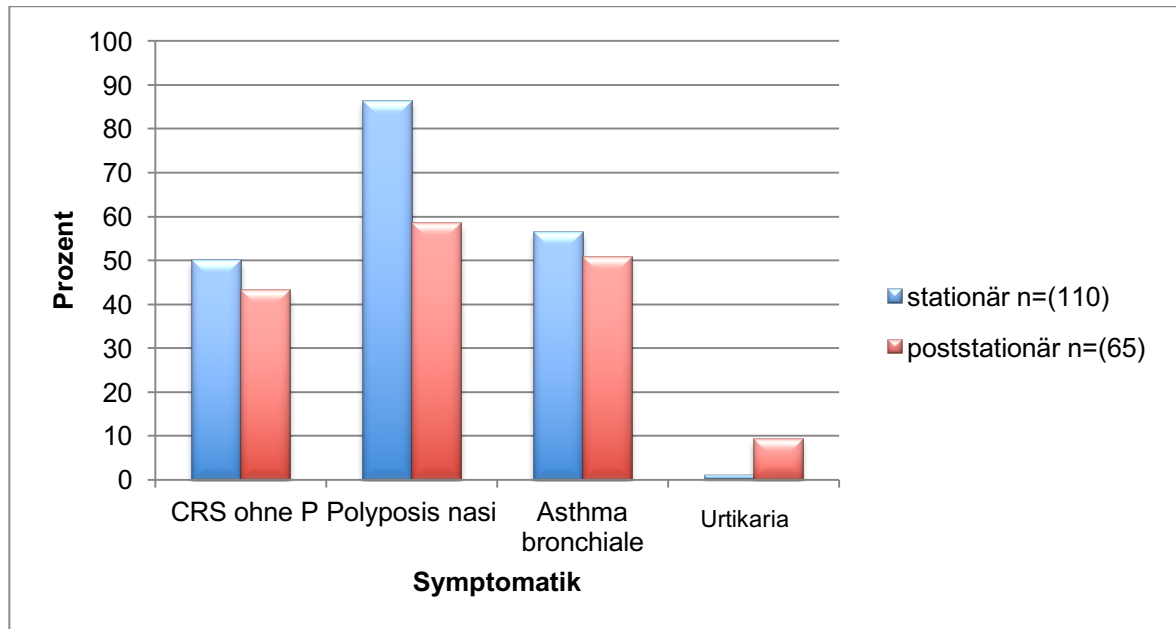


Abbildung 21: Direkter Vergleich der symptomatischen Patienten mit Sofortreaktion nach Aspirin-Provokation, sowohl vor als auch nach Aspirin-Provokation (mit anschließender personalisierter Aspirin-Erhaltungsdosierung) in Prozentzahlen. Abkürzung: CRS ohne P entspricht chronischer Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi.

n (stationär) = 110, n (poststationär / Nachbeobachtungszyklus) = 65 (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abt. HNO 2007-2012)

3.3.2 Provokation ohne Sofortreaktion

Dieses Patientenkollektiv umfasst 66 Datensätze. Diese Patienten wurden nach der stationären Provokation ohne Sofortreaktion probatorisch mit 100mg Aspirin täglich behandelt.

Therapieverlauf

Abbildung 22 beschreibt den Verlauf der probatorischen therapierten Patienten unterteilt nach vier Zeitintervallen. Der Anteil von Patienten mit unveränderter Symptomatik ist größer als in der Gruppe der Patienten mit Sofortreaktion, jedoch finden sich in dieser Gruppe viele Patienten mit Symptomverbesserung.

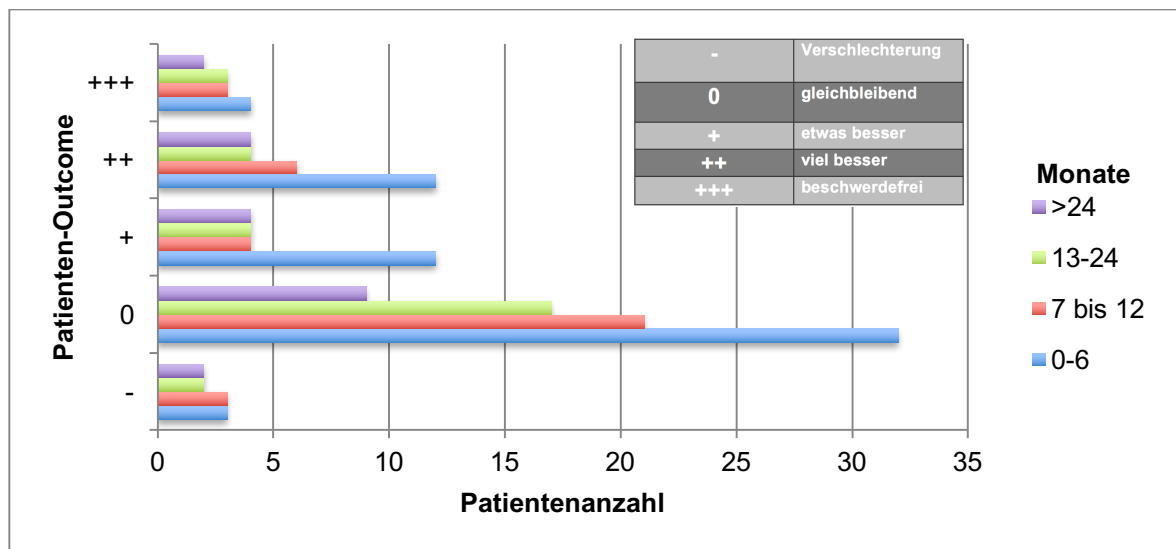


Abbildung 22: Nachbeobachtung des „Patienten-Outcome“ in definierten Stadien (Klinik, objektive und subjektive Einschätzung des aktuellen Patientenzustandes) über alle Nachbeobachtungsintervalle (alle Stadien und alle Monate) bei Patienten nach Aspirin-Provokation ohne Sofortreaktion in absoluten Zahlen. n = 72 (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abt. HNO 2007-2012)

Zeitraum 0 bis 6 Monate

Die Symptomatik von 50,8% der Patienten, dies entspricht 32 von 63 Patienten ohne Sofortreaktion nach ASS-Provokation, persistiert ohne Verbesserung oder Verschlechterung. Bei 4,8% (3 Patienten) verschlechterte sich die Symptomatik. Bei 44,4%, welches 28 von 63 Patienten entspricht, besserte sich der Gesundheitszustand, bei 19,1% davon sehr deutlich (12 Patienten). Vier Patienten (6,4%) waren beschwerdefrei.

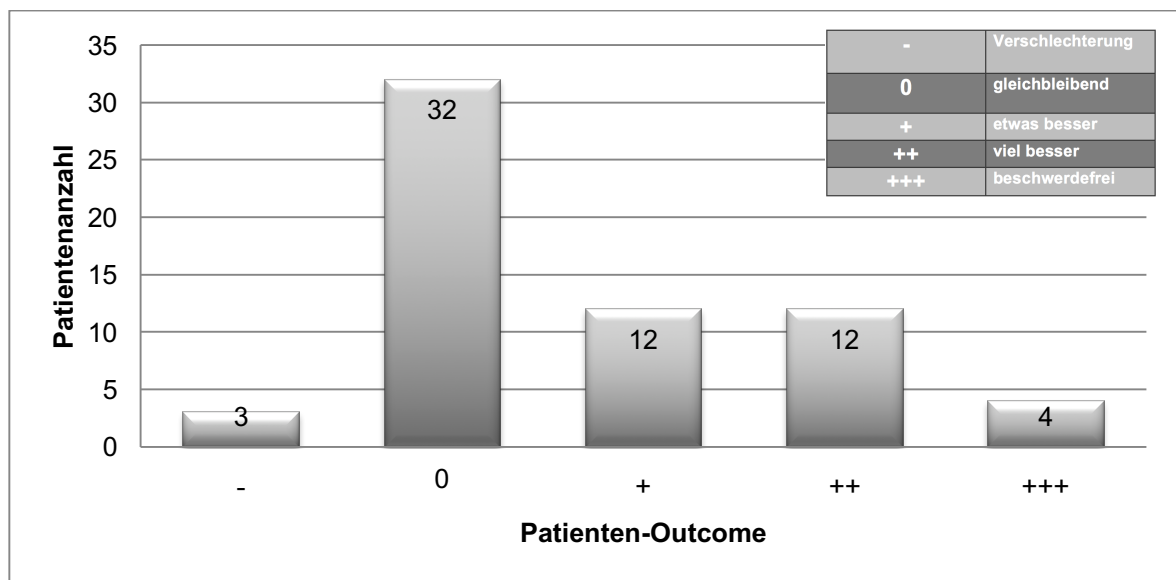


Abbildung 23: Nachbeobachtung des „Patienten-Outcome“ in definierten Stadien (Klinik, objektive und subjektive Einschätzung des aktuellen Patientenzustandes) im Zeitraum 0 bis 6 Monate bei Patienten nach Aspirin-Provokation ohne Sofortreaktion in absoluten Zahlen. n = 63 (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abt. HNO 2007-2012)

Zeitraum 7 bis 12 Monate

Im Zeitraum des zweiten Halbjahres des Nachbeobachtungszyklus zeigt sich ein gleichbleibender Gesundheitszustand bei 56,8% der Patienten (21 von 37). Bei 8,1% (3 Patienten) ergibt sich in diesem Zeitraum eine Verschlechterung der Symptomatik. Dagegen zeigen 35,1% (13 Patienten) eine Verbesserung der Klinik. Drei der Patienten sind beschwerdefrei.

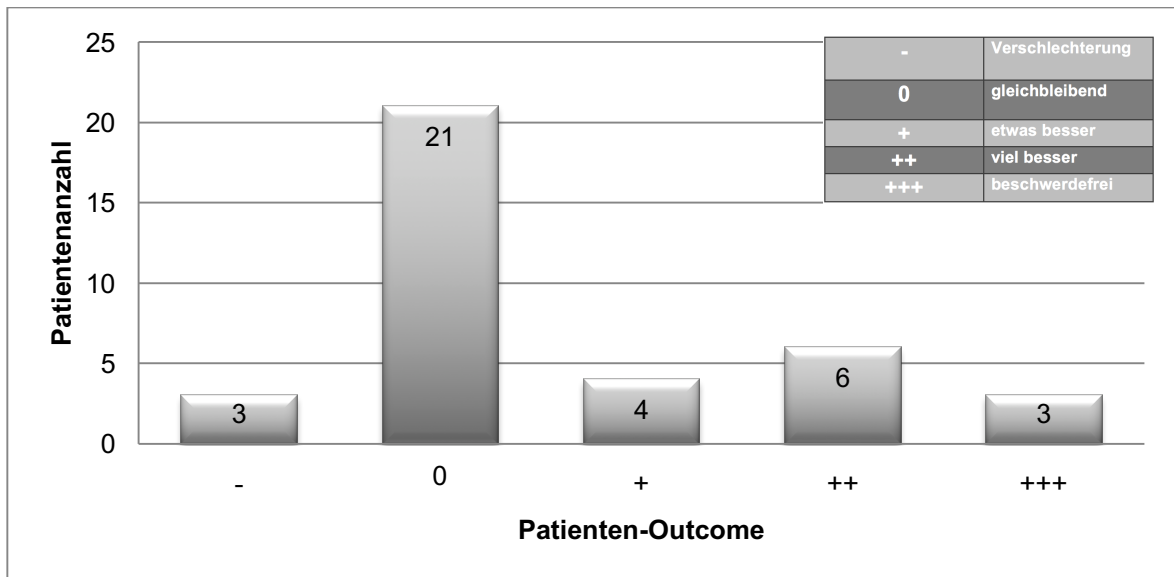


Abbildung 24: Nachbeobachtung des „Patienten-Outcome“ in definierten Stadien (Klinik, objektive und subjektive Einschätzung des aktuellen Patientenzustandes) im Zeitraum 7 bis 12 Monate bei Patienten nach Aspirin-Provokation ohne Sofortreaktion in absoluten Zahlen. n = 37 (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abt. HNO 2007-2012)

Zeitraum 13 bis 24 Monate

Im zweiten Jahr zeigt sich ein gleichbleibender Trend wie im Jahr zuvor. 56,7%, 17 von 30 Patienten, persistieren in ihrer Symptomatik, bei 6,7% verschlechtert sich diese. Bei mehr als einem Drittel (36,7%) verbessert sich der Zustand unter der probatorischen Gabe von 100 mg ASS.

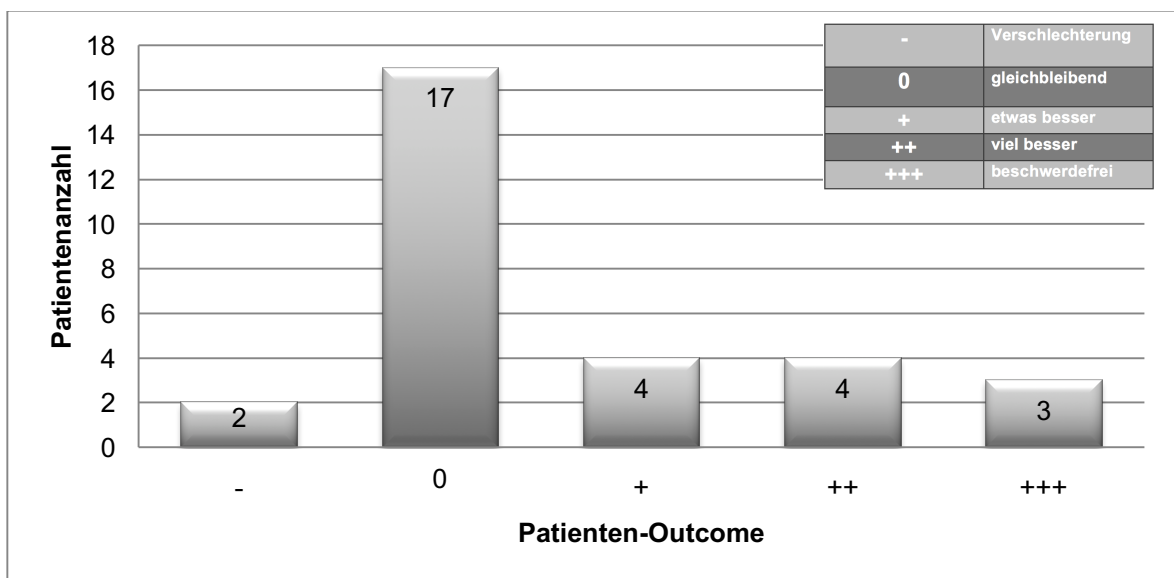


Abbildung 25: Nachbeobachtung des „Patienten-Outcome“ in definierten Stadien (Klinik, objektive und subjektive Einschätzung des aktuellen Patientenzustandes) im Zeitraum 13 bis 24 Monate bei Patienten nach Aspirin-Provokation ohne Sofortreaktion in absoluten Zahlen. n = 30 (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abt. HNO 2007-2012)

Zeitraum über 24 Monate

Für die Nachbeobachtung über 24 Monate hinaus können insgesamt 21 Datensätze von Patienten gewonnen werden. Davon sind 42,9% der Patienten (insgesamt 9) in ihrer Symptomatik gleichbleibend. 10 Patienten (47,6%) weisen rückläufige Beschwerden auf, 9,5% zeigen eine Verschlechterung ihres Gesundheitszustandes.

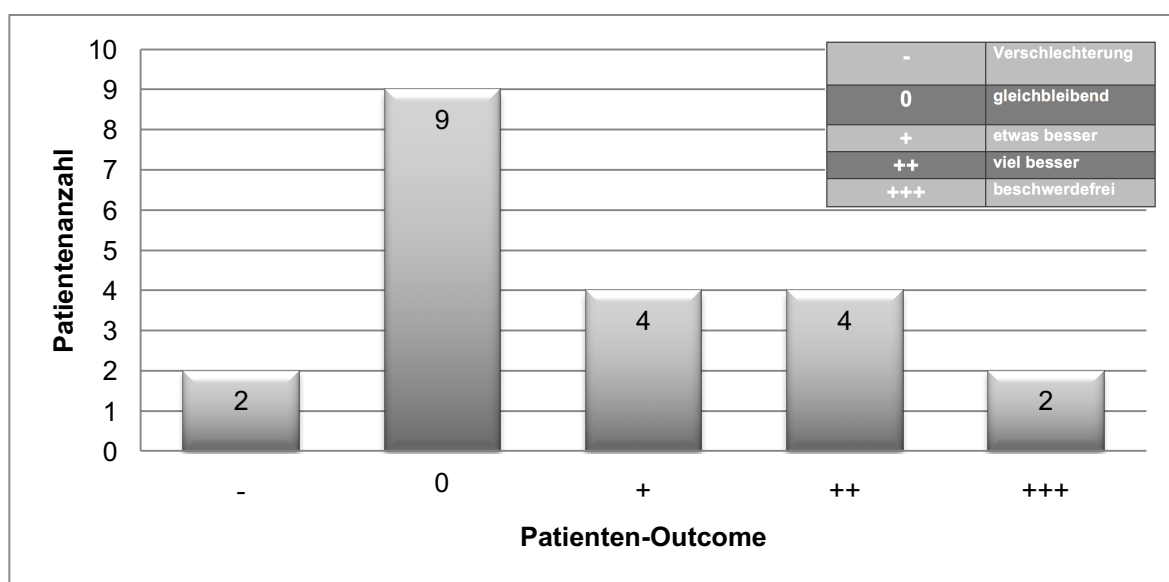


Abbildung 26: Nachbeobachtung des „Patienten-Outcome“ in definierten Stadien (Klinik, objektive und subjektive Einschätzung des aktuellen Patientenzustandes) im Zeitraum über 24 Monate bei Patienten nach Aspirin-Provokation ohne Sofortreaktion in absoluten Zahlen. n = 21 (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abt. HNO 2007-2012)

Dosierung und Compliance der Therapie

Die Dosis, welche am Ende des Beobachtungszeitraumes eingenommen wurde, beläuft sich im Median auf 150 mg ASS. Die minimale ASS-Dosierung ist 100 mg. Die höchste Dosis von 500 mg benötigte ein Patient. Es erfolgte im Verlauf bei therapeutischer Wirksamkeit bei 10 Patienten die Anpassung der probatorischen 100 mg ASS Dosierung auf höhere Dosierungen.

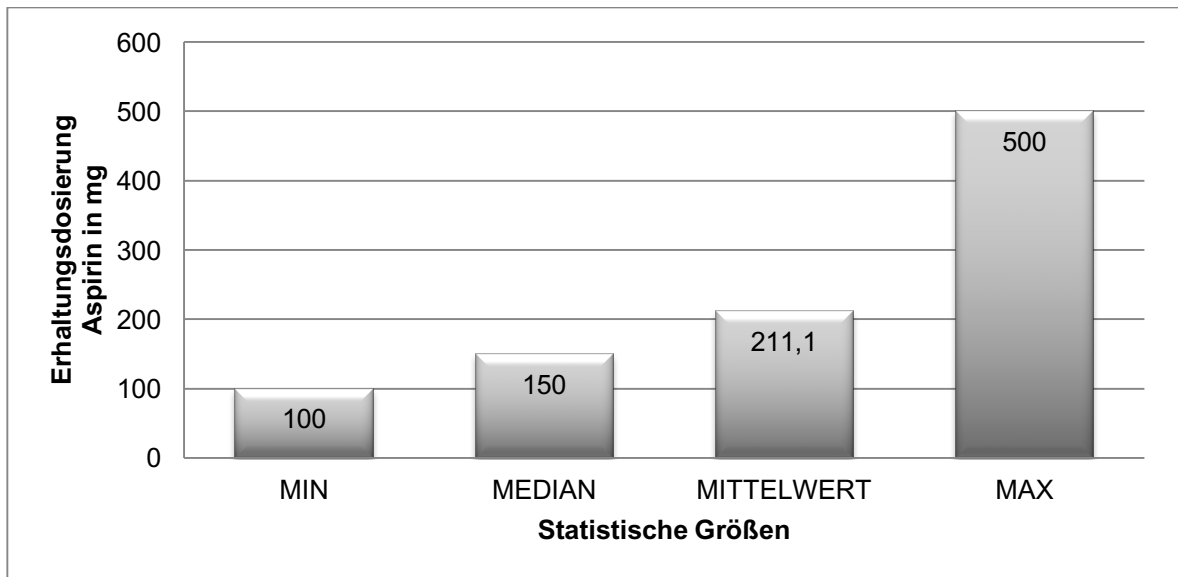


Abbildung 27: Aspirin-Erhaltungsdosierung in unterschiedlichen statistischen Größen bei Patienten nach Aspirin-Provokation ohne Sofortreaktion in Milligramm. n = 18 (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abt. HNO 2007-2012)

Im Verhältnis von rund 1 : 1,2 von therapieadhärenten zu non-adhärenenten Patienten zeigt sich ein leichtes Überwiegen von non-adhärenenten Patienten. Viele Patienten geben an, dass sie über einen längeren Zeitraum die Medikation eingenommen haben. Oft wird diese aus operationstechnischen oder anderen medikamentösen Gründen beendet.

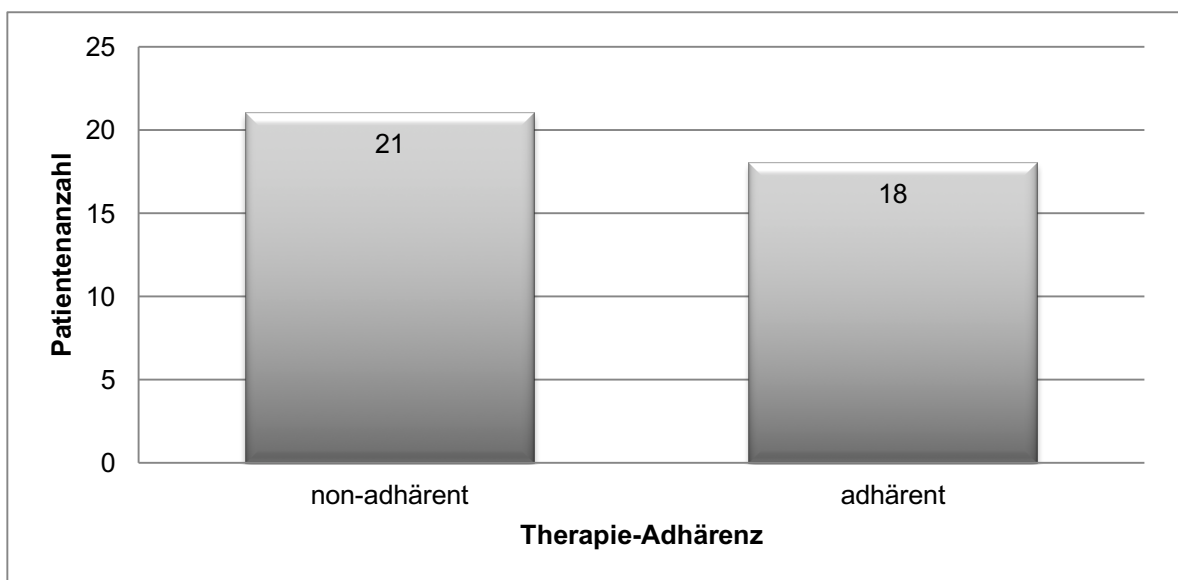


Abbildung 28: Therapie-Adhärenz mit verordneter personalisierter Aspirin-Erhaltungsdosierung von Patienten nach Aspirin-Provokation mit Sofortreaktion in absoluten Zahlen. n = 39 (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abt. HNO 2007-2012)

Poststationäre Symptomatik

Insgesamt werden bei der Provokation ohne Sofortreaktion 66 Patienten unter dem Fokus der poststationären Symptomatik nachbeobachtet. Die Symptomatik konnte um 25,8% reduziert werden, lediglich 56,1% (n = 37) Patienten berichten noch über vorhandene Symptomatik. Insgesamt leiden noch 13 der Patienten unter einer chronischen Rhinitis ohne Polyposis nasi, dies entspricht 19,7%. Diese teilen sich in einem Verhältnis von 1 : 3,3 zugunsten der männlichen Patienten auf. Die Symptomatik der Polyposis nasi findet sich bei 22,7%, also 15 Patienten. Davon sind 4 weiblich und 11 männlich, ein Verhältnis von 1 : 2,8. Darüber hinaus leiden zwölf Patienten (18,2%) noch immer unter Asthma bronchiale. Davon sind dreimal so viel männliche Patienten betroffen (n = 9). 12 Patienten (18,2%) beklagen einen häufigen Hustenreiz. Hier zeigt sich eine gleichmäßige Verteilung der Geschlechtsanteile.

27,3% der Patienten leiden an einer Nasenatmungsbehinderung. Dabei sind die Männer (11 Patienten) im Vergleich zu den Frauen (7 Patientinnen) häufiger betroffen. Dies entspricht einem Verhältnis von 1 : 1,6. An Urtikaria leiden 10,6% der Patienten (n = 7) im weiblich-männlich Verhältnis von 1 : 1,3. Weitere 18,9% (7 Patienten) leiden an einer Hyposomie oder Anosmie. Hier liegt das Verhältnis von weiblich zu männlich bei 1: 6.

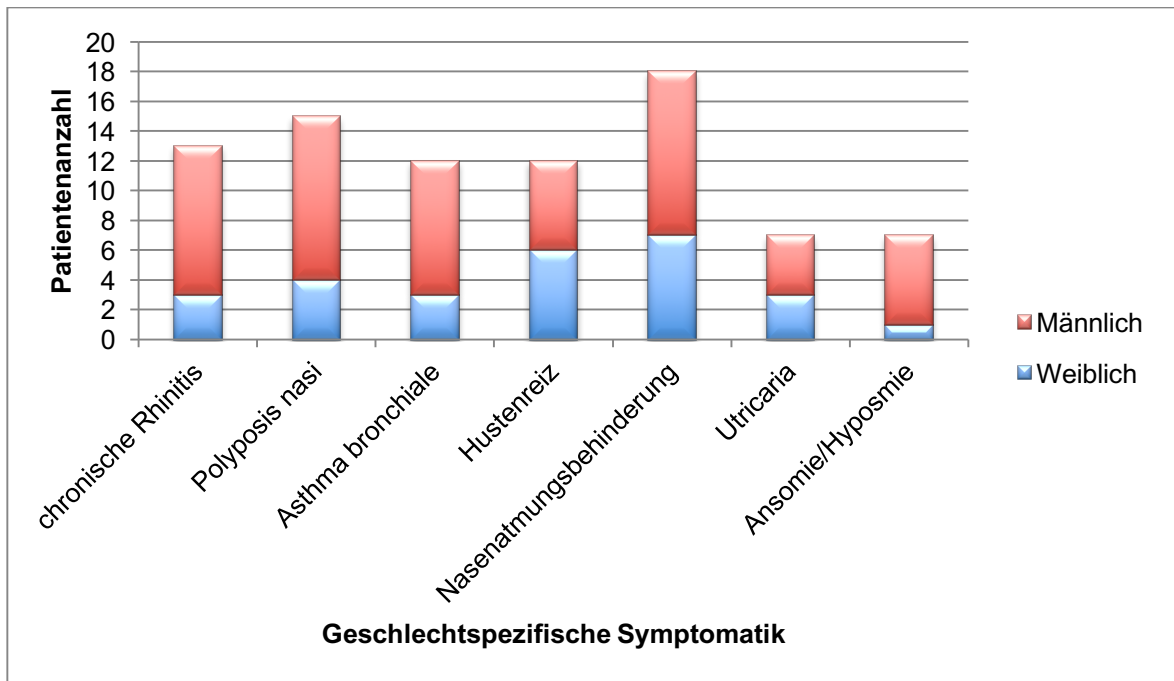


Abbildung 29: Geschlechtsspezifische Symptomatik nach dem Nachbeobachtungszyklus in absoluten Zahlen bei Patienten nach Aspirin-Provokationen ohne Sofortreaktion und anschließender Therapie mit personalisierter Aspirin-Erhaltungsdosierung. n = 37 (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abt. HNO 2007-2012)

Im direkten Vergleich der Symptomatik zwischen stationärem Setting und dem Ende des Nachbeobachtungszyklus zeigt sich eine Gesamtreduktion der Symptome. Besonders deutlich wird es bei der chronischen Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi mit einer Reduktion um 22,5% von 57,6% stationär zu 35,1% am Ende des Nachbeobachtungszyklus. Ebenso besteht eine Reduktion der nasalen Polypen von 67,8% stationär auf 40,5% um 27,3 Prozentpunkte.

Die Symptomatik des Asthma bronchiale zeigt einen Rückgang um 3,2% von 35,6% stationär auf 32,4% poststationär. Die Symptomatik der Urtikaria weist analog zu den Patienten mit Sofortreaktion eine Erhöhung um 13,8% von 5,1% stationär zu 18,9% am Ende des Nachbeobachtungszyklus auf.

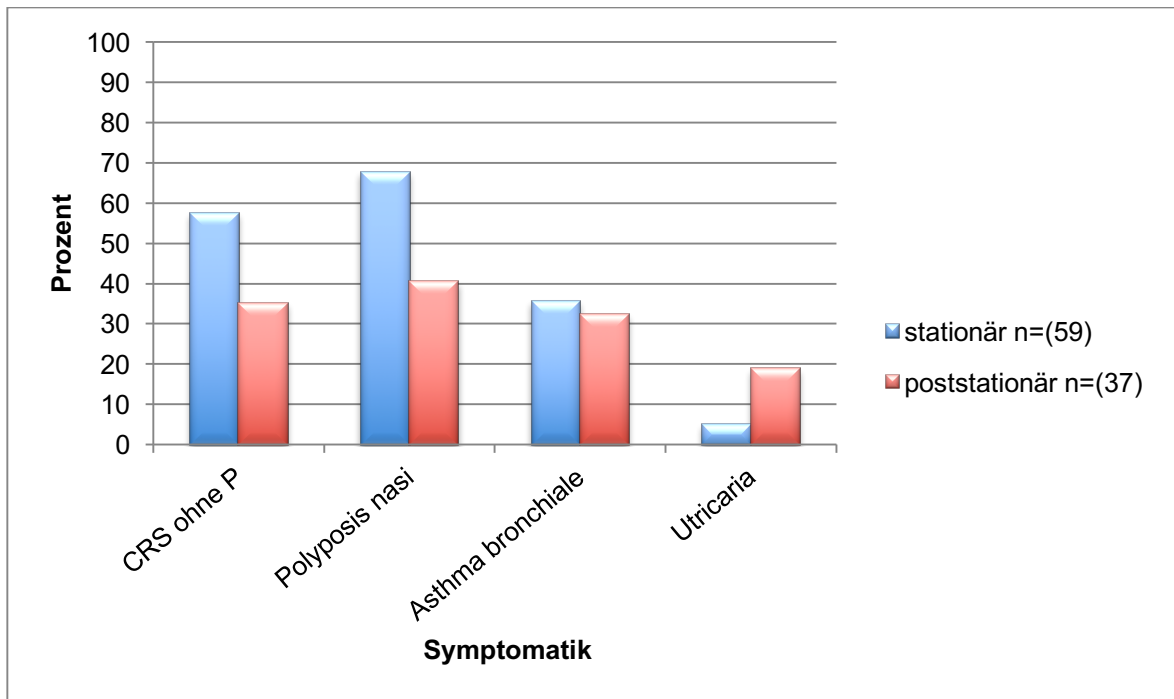


Abbildung 30: Direkter Vergleich der symptomatischen Patienten ohne Sofortreaktion nach Aspirin-Provokation, sowohl vor als auch nach Aspirin-Provokation (mit anschließender personalisierter Aspirin-Erhaltungsdosierung) in Prozentzahlen. Abkürzung: CRS ohne P entspricht chronischer Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi.

n (stationär) = 59, n (poststationär / Nachbeobachtungszyklus) = 37 (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Abt. HNO 2007-2012)

4. Diskussion

4.1 Patientenkollektiv

In unserer klinischen Studie wurden insgesamt 204 Patienten untersucht, welche beginnend im Jahre 2007 bis zum letzten ins Kollektiv aufgenommenen Patienten im April 2012 stationär wegen eines Verdachts oder einem Nachweis einer Intoleranz gegenüber Salicylaten, ASS oder anderen NSAR behandelt wurden.

Die gesamte Patientenanzahl verteilt sich auf 132 provozierten Patienten mit Sofortreaktion, davon 110 mit eindeutiger Symptomatik und 72 ohne Sofortreaktion provozierten Patienten, davon 59 mit Symptomen.

In der Literatur finden sich sehr unterschiedliche Angaben zur **Epidemiologie**. Die Faktoren Prävalenz und Inzidenz werden beeinflusst durch Vorerkrankungen wie Asthma bronchiale, die Auswahl des Patientenkollektivs abhängig von der Fachrichtung, das Diagnoseverfahren sowie hohe Dunkelziffern an unerkannten AERD-Patienten.

In einer Meta-Analyse von 66 Publikationen seit 1990 bis 2002 lieferte Jenkins Ergebnisse zur Prävalenz bei ASS-provozierten Asthma bronchial-Patienten [14]. Eine adäquate respiratorische Reaktion auf NSAIDs wurde als Voraussetzung und Auswahlkriterium der Studien in der Metaanalyse angesehen. Es wurden mehrere Artikel in unterschiedlichen Sprachen analysiert, die Daten für die Aspirin-, NSAID- und Paracetamol-Sensitivität liefern. Die retrospektive Analyseart sowie die Heterogenität des Patientenkollektivs limitieren die Aussagekraft.

Die Prävalenz der AERD von Erwachsenen liegt bei 21% (95% Konfidenzintervall: 14%-29%) und von Kindern (0-18 Jahre) bei 5% (95% Konfidenzintervall: 0%-14%) [5,14,47,54], wobei die Prävalenz bei Patienten mit Rhinosinusitis und Polyposis nasi mit 30-40% deutlich höher liegt [14].

Es konnten Inzidenzen für Kreuzreaktionen von AERD-Patienten mit NSAIDs in zehn Studien (drei davon Level 1-Studien) festgestellt werden: Ibuprofen 98%, Naproxen 100% und Diclofenac 93%. Eine Auswahl von Studien zeigte die Inzidenz von Kreuzreaktionen mit Paracetamol von nur 7% [14].

Die ausgelöste Diskussion über ihre Daten, die resultierende Schlussfolgerung durch Jenkins und ihr Studienprofil (Selektionskriterien des Patientenkollektivs und die Heterogenität) zeigen, wie groß der Diskussionsbedarf und die Uneinigkeit in der akademischen Welt über genaue Angaben zu Prävalenzen in Bezug auf dieses Krankheitsbild sind [43,45].

Andere Autoren postulieren abweichende Werte. Zum Beispiel geben Pfaar et al. eine Inzidenz von 0,6-2,5% und eine Prävalenz von 0,5-5,7% an. Bei Asthmatikern steigert sich die Inzidenz auf 4,3-11% und die Prävalenz auf 15% [31,32].

Bei Patienten mit der Ausprägung der Trias aus Polyposis nasi, Asthma bronchiale und chronische Rhinosinusitis wird die Inzidenz mit 40-78% angegeben. Leiden Patienten an der kutanen Form mit chronisch rezidivierender Urtikaria liegt diese bei 22-67% [30].

Mita et al. gehen von einer Prävalenz bei Asthmatikern von 10-20% aus [22].

Die Prävalenz mit 18% wird in einer Studie der European Network of Aspirin-induced Asthma (AIAANE) mit 500 Asthmapatienten gezeigt. Diese erhöht sich auf 34% bei gleichzeitigem Vorliegen einer Sinusitis [17,32].

Szczeklik et al. schätzen in der kaukasischen Bevölkerung die Prävalenz auf 0,6%-2,5%, bei Asthmatikern auf 4,3%-11% [27]. Die Inzidenz beschreibt er in der Gesamtbevölkerung mit 0,3-0,6%. Je nach Diagnoseverfahren erhöht sich diese bei erwachsenen Asthmatikern auf 3-21%. (Aspirin Provokation und Spirometrie: 8-20%; Anamnestisch ca. 5%) [55].

Rieben beschreibt schon 1982 Prävalenzen bei anamnestischen Erhebungen bei 1298 Kindern und Jugendlichen zwischen dem 6. und 16. Lebensjahr von 1,93%. Die Prävalenzen schwanken, je nachdem welche Zielgruppe und Kollektive befragt bzw. durch orale Provokation getestet werden.

Bei Kindern mit chronischem Asthma bronchiale, die oral mit ASS provoziert werden, gibt Rieben Prävalenzen von 28% und 13%, je nach erhobener Studie, an [33].

Nach Stevenson ist eine große Dunkelziffer unerkannter Patienten anzunehmen, da viele Menschen weder NSAID noch ASS zu sich nehmen oder auftretende Asthmaanfälle nicht mit der Einnahme dieser Medikamente in Verbindung bringen [47].

Rizk et al. unterstützen die Aussage des Vorliegens einer hohen Dunkelziffer. Laut einer Studie von Stenius und Lemola aus dem Jahr 1976 wissen nur 35% aller betroffenen Asthmatiker, dass sie unter AERD leiden [33].

In Zusammenschau aller genannter Literaturstellen lässt sich zusammenfassend festhalten, dass vermutlich eine hohe Dunkelziffer in der Gesamtbevölkerung existiert. Aufgrund der hohen Dunkelziffer sind die Angaben zu den Prävalenzen als nicht vollständig anzunehmen und müssten höher angesetzt werden. Ableiten lässt sich jedoch, dass für die Subpopulation der Asthmatiker im Vergleich zur normalen Population eine höhere Inzidenz vermutet werden kann. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer zusätzlichen chronischen Rhinosinusitis potenziert sich das Risiko an einer AERD zu erkranken zu sein [17,32].

Das **Alter** beläuft sich bei den provozierten Patienten mit Sofortreaktion im Median auf 52, im Vergleich zu einem Jahr weniger bei den Provokationen ohne Sofortreaktion. Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der Schließung der Datenerhebung (Stichtag 01.01.2014) dreizehn Jahre, der älteste Patient 80 Jahre. Diese sind im Patientenkollektiv der Patienten mit Sofortreaktion nach ASS-Provokation zu finden. Mehr als ein Drittel dieser Patienten zeigt ein Alter von 46-55 Jahren. Dies scheint der Häufigkeitsgipfel der Erkrankung zu sein. Wenn man jedoch unsere Daten mit den Angaben aus der Literatur vergleicht, zeigt sich im Durchschnitt ein höheres Erkrankungsalter im Median [3,55]. Rund 78,02% der Patienten mit Sofortreaktionen sind im Altersbereich von 30 bis 65 Jahren zu finden.

In der Literatur finden sich unterschiedlichste Angaben zu dem Erkrankungsalter von AERD Patienten - vom jugendlichen Alter bis hin zum älteren Patienten. Die Erstdiagnose AERD wird in der Regel erst im Alter von über 30 Jahren und meist bei Patienten mit mehrfachen sinusalen Operationen und asthmatischer Beschwerdesymptomatik gestellt. Inwiefern die Erkrankung unentdeckt schon vorhanden ist, lässt sich nur schwer rekonstruieren. Unsere Zahlen deuten auf einen Erkrankungsbeginn ab dem 30. Lebensjahr hin. Ab diesem Alter steigt die Zahl der AERD-Diagnosen deutlich.

Stevenson et al. beschreiben das erstmalige Auftreten der AERD-Symptome zwischen dem Teenageralter und der 6. Lebensdekade [47]. Zwei größere Studien mit 300 und 500 AERD-Patienten zeigen ein Durchschnittsalter von 29 bis 34 Jahren. Frauen sind 2,3-fach häufiger als Männer betroffen [3,55].

In einer Studie von Hope und Stevenson mit 420 oral mit ASS provozierten Patienten und „adjuvanter“ Desaktivierung beträgt das durchschnittliche Alter 46 Jahre [12]. In einer weiteren Studie von Stevenson wird das Durchschnittsalter mit 45 Jahren und einer Altersspanne von 18 bis 71 Jahren angegeben, dabei zeigt sich ein Geschlechterverhältnis bei Mann zu Frau von 1:2,1 [49].

In der Studie von Pfaar et al. mit der Untersuchung der intravenösen ASS-Provokation mit 36 Patienten liegt der Altersdurchschnitt bei 34,3 Jahren (+/- 6,9 Jahre). Das Geschlechterverhältnis von Frau zu Mann beträgt 1,25 : 1 [32].

Klimek und Pfaar stellen eine Dominanz weiblicher Patienten sowie eine familiäre Häufung fest [30].

Unser Patientenkollektiv enthält 93 weibliche und 111 männliche Patienten. Das **Geschlechterverhältnis** zwischen Frauen und Männern beträgt 1 : 1,2. Die Unterschiede zu den in der Literatur angegebenen Werte liegen sicher auch in der Tatsache begründet, dass sich in unserem Kollektiv Soldaten befinden, die in Bezug auf Alter und Geschlecht eine vorsortierte Gruppe darstellen und diesbezüglich Abweichungen von der Normalverteilung in der Bevölkerung aufweisen.

Bei den Patienten mit Sofortreaktion beträgt das Geschlechterverhältnis von Frau zu Mann 1 : 1,1. Bei den Patienten ohne Sofortreaktion sind die Männer noch etwas häufiger betroffen, hier ist das Verhältnis Frau zu Mann 1 : 1,4.

In der Literatur finden sich, in Bezug auf unsere Ergebnisse, gegensätzliche Angaben. In einer Publikation von Stevenson et al. wird postuliert, dass die Prävalenz bei Frauen höher ist als bei Männer [47]. Es wird sogar berichtet, dass Frauen 6-7 Mal häufiger betroffen sind als Männer und die Erkrankung gehäuft vorkommt [38]. Rieben et al. zeigen in ihrer Arbeit, dass 63% der Frauen im Vergleich zu 67% der Männer in ihrer untersuchten Population erkrankt sind [33]. Szczeklik gibt eine Ratio von 2,3 : 1 und somit ein Überhang von weiblichen Patienten an. Des Weiteren treten bei Frauen die Symptome signifikant früher auf, die Krankheit schreitet schneller voran und äußert sich schwerer [55].

Zusammenfassend lässt sich herausarbeiten, dass der Krankheitsbeginn im Bereich des 30. und des 50. Lebensjahres mit einem eingipfligen Verlauf ist. Des Weiteren ist eine hohe Dunkelziffer an AERD-Patienten wahrscheinlich, die eine genaue Erhebung einschränkt. Es ist anzunehmen, dass durch das späte Erkennen der Krankheit als Symptomkomplex, die oftmalige alleinige Therapie der Symptome im Vorfeld unter falscher Annahme sowie die späte Diagnose von AERD, unser Patientenkollektel im Median ein höheres Alter hat. Das gegensätzliche Geschlechterverhältnis in unserer Studie mit einem Überhang an Männern in unserem Patientenkollektiv ist im Vergleich zur Literatur, zum Beispiel durch die Auswahl an Patienten des Bundeswehrkrankenhauses mit ihren Eigenheiten oder nur durch Zufall bestimmt, nur schwerlich durch harte Fakten zu belegen. Es sei erwähnt, dass der männliche Soldatenanteil marginal und somit zu vernachlässigen ist, weshalb er keine mögliche Fehlerquelle darstellt. (Diskussion siehe oben)

Die **Klinik** unseres Patientenkollektivs zeigt sich in der während der Aufnahmeuntersuchung erhobenen Symptome.

Bei den mit ASS provozierten männlichen Patienten mit Sofortreaktion können bei 42,1% eine chronische Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi, bei 87,7% eine Polyposis nasi sowie bei 57,9% Asthma bronchiale und bei einem Patienten (1,8%) Urtikaria diagnostiziert werden.

Im Vergleich dazu haben die weiblichen Patienten zu 58,5% mit einem höheren Anteil eine chronische Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi sowie mit 54,7% Asthma bronchiale, eine niedrigere Häufigkeit als die Männer.

Eine ebenfalls geringere Häufigkeit als bei den männlichen Patienten findet sich mit 84,9% bei der Polyposis nasi. Es wurde keine Urtikaria bei unseren weiblichen Patienten festgestellt.

Die Literaturrecherche ergab keine Studie, die geschlechterspezifisch differenziert und die Häufigkeit der Symptome aufgelistet hat.

Zusammenfassend ergibt sich geschlechterunspezifisch eine prozentuale Verteilung der Symptomatik von 50% der chronischen Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi, 86,3% Polyposis nasi, 56,4% Asthma bronchiale und 0,9% Urtikaria.

Die Patienten, bei denen sich auf die ASS-Provokation keine Sofortreaktion ergeben hat, zeigen eine teilweise sehr unterschiedliche Häufung an Symptomen im Vergleich zu unseren Patienten mit Sofortreaktion. Insgesamt ist die chronische Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi mit 57,6% sowie die Urtikaria mit 5,1% häufiger vertreten wie bei den Patienten mit Sofortreaktion. Im Gegensatz hierzu zeigt sich eine Reduktion bei Polyposis nasi mit rund 67,8% sowie Asthma bronchiale mit rund 35,6%.

Die geschlechterspezifische Differenzierung zeigt einen extrem hohen weiblichen Anteil an chronischer Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi mit 81,8% bei den Patienten ohne Sofortreaktion. Der Anteil sowohl bei den männlichen Patienten mit 43,2% als auch bei den weiblichen Patienten mit Sofortreaktion ist wesentlich niedriger. Der Polyposis nasi Anteil beträgt rund 45,5% bei den weiblichen Patienten ohne Sofortreaktion und ist im Vergleich bei den männlichen Patienten mit 81,1% deutlich erhöht. Im Vergleich zu den männlichen Patienten mit Sofortreaktion und einem Anteil von 87,7% bewegen sich beide maskulinen Gruppen in einem ähnlichen Rahmen. Der Asthma bronchiale Anteil liegt bei den weiblichen Patienten bei 40,9% und bei den männlichen Patienten bei 32,4%. Urtikaria ist bei den weiblichen Patienten mit 9,1% häufiger als bei den Männern mit 2,7%.

Unsere Zahlen decken sich zum Großteil mit verschiedenen ähnlichen Literaturangaben und anderen Studien.

In bis zu 25% der Fälle tritt das Krankheitsbild der Polyposis nasi in Zusammenhang mit der AERD auf und ist oftmals das erste führende Symptom.

Im durchschnittlichen Alter von 29,8 +/- 12,5 Jahren tritt nach Szczeklik die Rhinitis erstmals auf und persistiert[55]. In diesem Zusammenhang wird die Virus-Hypothese, die in der Einleitung vorgestellt wurde, als ätiologischer Faktor diskutiert [50,51].

Pfaar et al. postulieren, dass 70% aller AERD-Patienten unter nasaler Polyposis leiden. Charakteristisch hierfür ist das aggressive polypöse Wachstum, welches sich auf die Nasennebenhöhlen beider Seiten ausbreitet. In der Normalbevölkerung liegt im Vergleich die Prävalenz von Polyposis nasi bei 4%. Das Asthma bronchiale tritt in 40% der Fälle in Assoziation zur Polyposis nasi bei einer Intoleranz auf[31,51]. Im "European Position Paper on Rhinosinusitis und Nasal Polyps 2007" finden sich Angaben, dass AERD- Patienten zu 36-96% Polyposis Nasi haben [5]. Laut einer Studie von Stevenson von 1984 leiden 80% der Patienten unter Polyposis nasi und 72% der Patienten unterzogen sich daher einer sinusalen Operation [49]. Diese Zahlen sind vergleichbar mit der Prävalenz von 86,3% in unserer Studie.

Als Gründe für die erhöhte Prävalenz werden Unterschiede in den HLA Genen oder eine reduzierte Anzahl von apoptotisch wirksamen Zellen (wie Eosinophile) diskutiert. Daneben können nasale Epithelzellen durch potentiell inflammatorische Faktoren wie Bakterien, Viren und Pilze aktiviert werden [30].

Bei AERD Patienten mit Asthma bronchiale und nasaler Polyposis steigt die Prävalenz ab dem 40. Lebensjahr signifikant [5].

Die Rezidivrate nach operativer Entfernung der Polypen ist bis zu dreifach erhöht gegenüber ASS-toleranten Menschen. Die signifikant erhöhte Rezidivrate wurde in einer prospektiven Studie mit 227 Polypen-operierten Patienten zwischen 1993 und 2001, bei der die AERD Patienten mit ASS-toleranten Patienten verglichen werden, gezeigt [30].

Das Symptom der Hyposmie wird in einer multizentrischen europäischen Studie mit 500 Patienten in 55% der Fälle gezeigt. Die Studie postuliert, dass nach Beginn der Hyposmie bei einer Salicylatintoleranz im Durchschnitt zwei Jahre später erste asthmatische Symptome auftreten[30].

Hyposmie wird in unserer Studie im Verlauf erfasst. Dabei haben nach Desaktivierung bei 65 Patienten mit Symptomen noch 11 Patienten davon eine Hyposmie, also rund 16,92%. Bezogen auf das nachbeobachtete Patientenkollektiv von 128 Patienten, leiden nur noch 8,59% darunter.

Die Erhebung dieses Symptoms in unserer Studie beruht auf anamnestischen Angaben und wird nicht systematisch durch eine Untersuchung mit Riechstoffen belegt. Deshalb ist nicht auszuschließen, dass weitere Patienten betroffen sind.

Im weiteren Verlauf entwickelt sich, wie schon beschrieben, oft ein Asthma bronchiale mit zum Teil schweren asthmatischen Anfällen und eine Polyposis nasi[50,51,55]. Dazu passend ist die erhöhte Prävalenz von Asthma bronchiale in diesen Patientengruppen. In unserer Studie betrug diese 56,4% und ist leicht höher gegenüber den vergleichbaren Literaturstellen.

Die Hälfte der AERD-Patienten mit Asthma bronchiale leiden unter der chronischen, nichtallergischen, steroidpflichtigen Form mit teilweise schweren Asthmaanfällen, insbesondere nach Einnahme von NSAIDS (in Kombination mit konjunktivalen Injektionen, Erythemen / Flush-Symptomatik, Orbita-Ödem und Rhinorrhoe) [30,31,51].

Klimek et al. beschreiben, dass 50% dieser Patienten unter einem schweren chronischen, Corticosteroid-abhängigen Asthma, 30% unter einem mittelschweren, aber kontrolliertem Asthma sowie 20% unter einem leichten, bzw. intermittierenden Asthma leiden [30].

Rieben et al. zeigen 1982 noch weitere interessante Aspekte in ihrer Arbeit. AERD Patienten zeigen in rund 30% der Fälle eine Atopie als Grundlage des Asthma bronchiale. Es findet sich in 43,5% der Fälle eine positive Familienanamnese für eine atopische Genese des Asthmas. Des Weiteren sind 87% der Patienten in einer Dauertherapie mit Corticosteroiden. In 65% ist eine Bluteosinophilie zu beobachten. Als letzter interessanter Aspekt zeigen sich bei 53% eine Alkoholunverträglichkeit mit Komponenten folgender Symptomatik: Fließschnupfen, Husten, Verschleimung mit Schleimhautschwellung, Migräne, Ödeme der Lippe und Hände sowie Dyspnoe. 23% davon erleiden asthmatische Beschwerden nach dem Genuss von Alkohol[33].

Szczeklik et al. beschreiben, dass ein Drittel der Patienten eine Atopie vorweisen. Diese führt jedoch nur zur frühen Rhinitis und Asthma bronchiale, jedoch nicht zu AERD oder Polyposis nasi. Des Weiteren liegt in 6% der Fälle eine positive familiäre Komponente vor. Die weitaus führende Rolle spielt laut Szczeklik das Geschlecht und die Atopie [50,55].

In der Literatur werden unterschiedliche respiratorische Reaktionen bzw. Wechselwirkungen je nach Präparate, bzw. Wirkstoffklasse beschrieben.

Patienten mit AERD reagieren auf COX 1- Inhibitoren (Piroxicam, Indomethacin, Ibuprofen, Naproxen, Ketoprofen, Diclofenac, ASS, etc.) mit respiratorischen Reaktionen, wie Rhinorrhoe, nasaler Verstopfung, Augentränen und -jucken, Spasmen des Larynx und asthmatischen Anfällen innerhalb von 30-60 Minuten nach Einnahme der vollen obersten therapeutischen Dosis [47].

Präparate wie Paracetamol (Acetaminophen) und Salsalate, welche in geringerem Maße COX 1 inhibieren, können in hohen Dosierungen ebenso milde Symptome, wie oben beschrieben, auslösen. Nach Einnahme von 1000 mg Paracetamol bekamen 28% der AERD-Patienten milde asthmatische Symptome, Pfaar et al. beschreiben 34% Responder[57]. Nach Einnahme von 1500 mg reagierten weitere 6%. Salsalate verursachen erst in Dosen jenseits von 2000 mg in 10% der Fälle milde respiratorische Reaktionen während einer oralen Provokation [47].

Ähnlich verhalten sich NSAIDs, wie Nimesulid und Meloxicam, welche in höheren therapeutischen Dosierungen COX 1 und in geringen Konzentrationen zusätzlich COX 2 inhibieren. Das Risiko für einen Bronchospasmus steigt mit höherer Dosis [47].

Bei COX 2- selektiven Inhibitoren, sogenannten Coxiben (Cele-, Rofe-, Valde-, Etori-, Pare-, Lumiracoxibe), sind in therapeutischen Dosen keine Kreuzreaktionen mit ASS oder anderen NSAIDs bei AERD-Patienten beschrieben. Grund hierfür ist ein anderes molekulares Setting. Ein Seitenarm verhindert den Durchtritt in den kleineren COX 1- Kanal. Es sind jedoch Fälle beschrieben, in denen Patienten ohne AERD nach Einnahme der Coxibe eine Reaktion zeigten. Hier wird jedoch ein anderer ungeklärter Pathomechanismus, bzw. eine allergische Reaktion vermutet. Stevenson betont ausdrücklich, dass eine Unverträglichkeitsreaktion bei AERD-Patienten, bzw. Asthmatikern nicht auszuschließen und deshalb die erste Applikation unter ärztlicher Aufsicht durchzuführen ist[47].

4.2 Provokationsergebnisse

Im Vorfeld der Provokation wird zu Diagnostikzwecken ein funktioneller Eicosanoid-Test (lipidoc / dysantec) nach Baenkler und Schäfer als in-vitro-Testung der ASS-Intoleranz genutzt. Nach Applikation von Lysin-ASS wird die Balance von Eicosanoiden, wie PGE₂, und die Leukotrienfreisetzung der Leukozyten untersucht [37].

In diesem Testverfahren wird das Gleichgewicht zwischen Prostaglandin-E2 und der Leukotrienausschüttung peripherer humaner Leukozyten nach ASS-Stimulation getestet [37]. Dieser Test und ein ähnlicher Ablauf der Diagnostik wird auch von Pfaar et al. als Methode der Wahl in ihrer Studie mit intravenöser Desaktivierung verwendet [32].

Der Hintergrund von diesem Test sind die gleichen Mechanismen wie bei der Desaktivierungstherapie (siehe 1.2 Ätiologie und Pathophysiologie). Dieser nutzt die messbaren Produkte als Testergebnisse.

Das Ergebnis eines funktionellen Tests mit dem Blut von AERD Patienten, welche für über mindestens zwei Wochen mit ASS (650mg x 2 / d) behandelt wurden, ergab, dass die Thromboxan B₂-Konzentration als COX-Syntheseprodukt, wie zu erwarten, reduziert ist. Die Leukotrien B₄-Konzentration als Produkt der Monozyten Lipoxygenase ist auf ein Konzentrationslevel gesunken, welches einem gesunden Wert entspricht. Dies liegt vermutlich an dem modulierten Arachidonsäure-Stoffwechsel[30].

Die adaptierte Anzahl der Leukotrienrezeptoren sowie die inaktivierten intrazellulären Mechanismen der Leukotrieninhibition führen zu einem bis zu zwanzigfachen Anstieg der Leukotriene E₄. ASS führt außerdem zu einer Inhibition von Mastzellen und verhindert somit eine Histamin- und Prostaglandin D₂-Ausschüttung [30]. Ein weiterer möglicher Mechanismus ist die direkte intrazelluläre Modulation in inflammatorischen Zellen, die beispielsweise eine Aktivierung/Inaktivierung von einzelnen Transkriptionsfaktoren triggern [30].

Seit den frühen 1980er Jahren wurden orale und bronchiale Provokationen erstmalig eingesetzt. Bei der bronchialen Desaktivierung wird in der Regel Lysin-Aspirin appliziert. Inhalative Verfahren sind schneller und sicherer, zeigen aber eine geringere Sensitivität. Der größte Vorteil zeigt sich in der geringeren Häufigkeit an systemischen Reaktionen [27,51].

Bei AERD Patienten mit Urtikaria wird die orale Provokation in der Literatur als Standardprozedur empfohlen [32].

In den späten 1980er Jahren wurde, ergänzend zur klassischen oralen und bronchialen Testung, mit der nasalen Lysin-ASS-Provokationen begonnen. Das Verfahren der endonasalen Provokation bewährte sich bei Patienten mit dominierender nasaler Symptomatik (Polyposis nasi et sinuum). Die Rezidivraten bei nasaler Desaktivierung sind signifikant erniedrigt. Die neuste Studie von Parikh et al. im Jahre 2005 zeigt diese Besserung jedoch nur auf histologischer Ebene, klinisch legte sich nur ein geringer positiver Effekt dar [28,31]. Der negative, prädiktive Wert der nasalen Provokation ist jedoch geringer als andere klassische Provokationsarten. Deshalb wird empfohlen, dass bei negativen Provokationsergebnissen nochmals eine Validierung durch orale oder inhalative Verfahren erfolgen sollte [27,51].

Ergänzend zu diesen beschriebenen Provokationsarten ist die **intravenöse** Desaktivierung das neueste Provokationskonzept.

Die Studienlage zur Überprüfung dieses Provokationsansatzes mit einem größeren Patientenkollektiv ist bisher überschaubar. Die vorliegende Studie hat bisher das größte Patientenkollektiv zu dieser Methodik und zusätzlich einen der längsten Nachbeobachtungszeiträume. Die Technik der intravenösen Provokation hat entscheidende Vorteile gegenüber oraler, bronchialer oder nasaler Testungen. Diese Provokationsart hat ein niedrigeres Risikoprofil. Eine Studie von Klimek et al. im Jahre 2006, die mit 36 Patienten durchgeführt wurde, zeigt diese positive Erfahrung. Es traten kontrollierbare systemische Reaktionen in lediglich 6,6% der Fälle auf. Anaphylaktische Reaktionen wurden nicht beobachtet. [32]

Einer der größten Vorteile, die für eine intravenöse Testung sprechen, ist die Möglichkeit jederzeit bei unerwünschten systemischen Reaktionen die Provokation kontrolliert abubrechen. Es sind daher weniger schwere Komplikationen in Bezug auf die Häufigkeit und den Schweregrad im Vergleich zu anderen Verfahren zu erwarten[32].

Die Halbwertszeit von intravenös und somit direkt in die Blutbahn appliziertem ASS beträgt circa 15 Minuten. Durch diese relativ kurze Halbwertszeit ist diese Applikationsform sehr gut steuerbar, und beginnende Intoleranzreaktionen können durch Unterbrechung der Wirkstoffzufuhr minimiert und/oder bei Bedarf unterbrochen werden. Die orale Applikation zeigt im Vergleich eine viel geringere Steuerbarkeit. So lässt sich eine zum Zeitpunkt der Reaktion nicht abgeschlossene gastrointestinale Aufnahme des Wirkstoffes im Verlauf nicht aufhalten. Erst nach durchschnittlich 1,7 Stunden nach oraler Gabe ist mit dem Auftreten der Symptome bis zu behandlungswürdigen Reaktionen zu rechnen [24]. Bei oraler Provokation sind die spätesten Reaktionen bei 325 mg (kumulative Dosis ca. 650 mg) auslösbar, höhere Dosierungen verursachen nach Hope et al. keine Erstreaktionen mehr[12]. Dies zeigt einen weiteren Vorteil der überlegenen intravenösen Provokationsmethode.

Die sehr gute Steuerbarkeit und die damit verbundene Möglichkeit der raschen Intervention im Falle einer Notfallsituation zeigen sich auch bei den stationären Verläufen unserer Patienten. Im Rahmen der intravenösen Provokationstestung können erstmalig in dem bisher größten Patientenkollektiv organspezifische Schwellenwerte für AERD Patienten auf Grundlage der intravenösen ASS-Provokation erhoben werden. Der zeitliche Rahmen des stationären Aufenthaltes bewegt sich bei den positiv Provozierten im Median bei drei Tagen und bei den negativ Provozierten bei zwei Tagen. Anhand dieser Zahlen zeigt sich das positive, komplikationslose Setting der intravenösen Provokation. Gravierende systemische Nebenwirkungen treten selten auf. Es werden 132 Patienten des Patientenkollektivs mit Sofortreaktion und 72 ohne Sofortreaktion getestet.

Bei lediglich 9,1% der provozierten Patienten mit Sofortreaktion treten gut steuerbare, seltenere Reaktionen während des Aufenthaltes auf. Dabei beschränkt es sich größtenteils auf pulmonale Reaktionen mit Dyspnoe und pectoralem Engegefühl bis hin zu einem Asthmaanfall. Bei zwei Patienten treten kutane Spätreaktionen auf und ein Patient klagt im Anschluss an die Provokation über Übelkeit mit Erbrechen.

In der einzigen vergleichbaren Studie zur intravenösen adaptiven Dosissteigerung über mehrere Tage bis zur maximalen Dosierung von 900 mg ASS am Entlassungstag (im Median Erhaltungsdosis 300 mg) von Pfaar et al., wird die ASS-Intoleranz in vier Grade (von keiner über leichte und mäßige bis starke ASS-Intoleranz mit vitaler Bedrohung) eingeteilt. Je stärker die Schwere der ASS-Intoleranz ist, desto schwerer reagieren die Patienten. Bei insgesamt 412 intravenösen ASS-Applikationen bei einem Patientenkollektiv von 38 Patienten treten in 6,6% aller Medikamentendosen systemische Reaktionen auf. Dies entspricht „gut zu kontrollierende(r) systemische(r) Reaktionen“ [32] und keinen anaphylaktischen Reaktionen [32]. Es zeigt sich im Vergleich zu unserer Studie ein geringerer Anteil von Nebenwirkungen. Insgesamt überwiegen bei den systemischen Reaktionen die Sofortphasenreaktionen mit 74%, gegenüber den Spätphasenreaktionen mit 22%. Circa 4% dieser Patienten reagieren sowohl sofort als auch später.

Es zeigen sich keine Unterschiede bezüglich Alter und Geschlecht ($p > 0,05$). Insgesamt zeigt sich eine Verteilung der systemischen Reaktionen mit 82% auf Allgemeinreaktionen des ersten Grades (Hautrötungen, Urtikaria, Pruritus, Reizungen der Schleimhäute). Die letzten 18% verteilen sich auf ausgeprägte Allgemeinreaktionen wie Dysregulation des Kreislaufsystems, Dyspnoe, Drangsymptomatik (Stuhl und Miktion) sowie Angstzustände. Vitale Bedrohungen wurden nicht beobachtet [32].

Entsprechend unserer Beobachtung überwiegen die Sofortreaktionen nach Erreichen der Schwellendosis der einzelnen Gewebesysteme.

Pfaar postuliert ebenfalls, eine geringere Nebenwirkungsrate im Vergleich zur oralen Provokation sowie ein jederzeit möglicher Stopp und somit die Kontrolle der ASS-Applikation.

Hinsichtlich der klaren Vorteile gegenüber anderen Arten der Provokation sind Pfaar et al. unserer Meinung. Seine Ergebnisse sprechen ebenfalls für die intravenöse Form der ASS-Provokationstestung.

Die Desaktivierung mit oraler Applikation hat sich bis heute bei den meisten Kliniken noch als Standardverfahren etabliert und gilt bisher als Goldstandard[32,51]. Jedoch gibt es in Bezug auf die Dosierschemata geographische Unterschiede. Die Dosierungsschritte erfolgen in der Regel mit vier bis fünf Aufdosierungen bis 100 mg und in 7 bis 10 Dosierschritten zur Maximaldosis von 300 mg in Mitteleuropa, bzw. 325 bis 1300 mg in Nordamerika [16,34,47].

In unserem Dosierschema orientiert sich die gewählte Maximaldosis mit 500 mg ASS an dem Vorkommen und Gehalt von Salicylaten in den täglichen Aufnahmemengen durch Nahrungsmittel (vergleiche Kapitel 1). Bei normaler Ernährung liegt die tägliche Aufnahmemenge von Salicylaten bei 200 bis 500 mg [24]. Bei den provozierten Patienten mit Sofortreaktion überschritten 21,97% (29 Patienten) die höchste Schwelle von 400 mg. Weitere 7,6% (10 Patienten) erreichen die Maximaldosis von 500 mg. Dies spiegelt die tägliche Belastung und die möglichen Reaktionen von AERD Patienten wider.

Innerhalb von etwa 20 Minuten werden bei der intravenösen Applikation und einer Flussrate von 125 ml pro Stunde, welches einer ASS-Menge von 250 mg pro Stunde entspricht, relevante Dosierungen erreicht.

Oftmals ist die Reaktion im nasalen Bereich die erste **Organschwelle**, gefolgt von pharyngealen, kutanen und pulmonalen Reaktionen, die erreicht wird. In einer früheren Untersuchung unserer Forschungsgruppe liegt die Erstreaktions-Dosis bei 157 mg +/- 104 mg. In Zeiteinheiten umgerechnet trat die erste Reaktion durchschnittlich 38 Minuten nach Infusionsbeginn ein [24]. Mit Hilfe der ermittelten Schwellenwerte für beginnende Beschwerden, werden die täglichen Erhaltungsdosen in 100 mg Schritten festgelegt. Diese befinden sich oberhalb der höchsten ermittelten Organschwelle. So hat ein Patient mit einer höchsten Schwelle von 389 mg in der Desaktivierungstherapie eine Erhaltungsdosis von 400 mg ASS. Die in Europa übliche Erhaltungsdosis wird in der Literatur mit 300 mg beschrieben. Jedoch therapieren teilweise pneumologische Zentren mit 500 mg. Die häufigste Verwendung mit 300 mg deckt sich mit unserer erhobenen Enddosierung im Median [16,34,47].

Im Median werden für die Nase 175 mg, für den Pharynx 180 mg, für die Cutis 189 mg und für die Lunge 242 mg als Schwellendosen gemessen.

Diese werden im Anschluss noch geschlechtsspezifisch näher untersucht. Dort lassen sich dann Unterschiede erkennen. Bei den weiblichen Patienten liegen die Schwellendosen für die Nase bei 156 mg, für den Pharynx bei 180 mg, für die Haut bei 192 mg und für die Lunge bei 195 mg. Beim Mann liegen die nasale Schwellendosis bei 200 mg, die pharyngale bei 184 mg, die cutane bei 186 mg, sowie die pulmonale Schwellendosis bei 250 mg.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in der Reihenfolge (im Median) mit aufsteigenden Organschwellen-Dosen an Nase, Pharynx, Haut und Lunge reagiert wird. Des Weiteren reagieren Frauen im Allgemeinen früher und heftiger. Dies deckt sich auch mit Literaturaussagen über Verlauf und Klinik [56].

Ebenfalls werden die niedrigsten Schwellendosen notiert. Das bedeutet die niedrigste ASS-Dosis bei der eine Reaktion des Körpers auftritt.

Diese liegt außer bei den pulmonalen Schwellendosen bei den männlichen Patienten niedriger. Bei den Männern belaufen sich die niedrigsten Schwellendosen in unserer Studie bei der Nase auf 16 mg, beim Pharynx auf 20 mg, bei der Haut auf 50 mg sowie bei der Lunge auf 60 mg. Bei den weiblichen Patienten liegt die niedrigste Schwellendosis der Nase bei 50 mg, beim Pharynx bei 28 mg, bei der Haut bei 68 mg und bei der Lunge bei 40 mg.

Die höchsten Schwellendosen werden wieder organ- und geschlechtsspezifisch erfasst, wobei bei den männlichen Patienten die höchste nasale Schwellendosis bei 446 mg, die pharyngale bei 390, die cutane bei 431 mg und die pulmonale höchste Schwellendosis bei 470 mg liegt. Bei den Frauen liegen diese Höchstdosen der Nase bei 384 mg, beim Pharynx, gleich wie bei den Männern, bei 390 mg, sowie die der Haut bei 466 mg und die der Lunge bei 460 mg.

Vergleiche mit in der Literatur beschriebenen Werten und Ergebnissen sind nicht möglich, da unsere Erhebung von spezifischen Werten bisher einzigartig ist. Es wird versucht unsere Ergebnisse im Kontext zu diskutieren. Die gemessenen Schwellendosierungen beziehen sich auf unser Patientenkollektiv und der daraus entstehenden jeweiligen Verteilung.

Nasale Werte

Bei den meisten Patienten treten nasale Reaktionen als Erstreaktion auf, diese sind jedoch aber auch am besten zu kontrollieren [49]. Der Mittelwert für die nasale Schwelle für alle Patienten ist 190 mg (Median 175mg). Die weiblichen Patienten reagieren mit 178 mg früher als die Männer mit 201 mg. Die nasalen Schwellendosen ließen sich bei über der Hälfte mit 79 der Patienten (59,9%) nachweisen. Hierbei lagen 70 Patienten unter der durchschnittlichen Erhaltungsdosis von 300 mg, dies entspricht rund 88,6%. In Bezug auf die sinunasale Symptomatik der Patienten, deckt die Erhaltungsdosis die Schwellendosis ab. Patienten können somit von dieser Ausgangslage profitieren.

3,8% der Patienten sind identisch und 7,6% liegen über der Erhaltungsdosis.

Knapp über 40,2% der Patienten weisen keine nasalen Provokationsergebnisse auf. Die höheren Erhaltungsdosierungen im angloamerikanischen Bereich mit 650 mg oder 1300 mg decken noch besser die erhobenen Organschwellen ab, können jedoch auch zu einer erhöhten Nebenwirkungsrate und somit auch zu einer erniedrigten Patienten-Compliance mit Abbruchraten von bis zu 48% führen [53].

Pharyngale Werte

Die nächsthöheren Schwellendosen im Median mit 180 mg im Gesamtkollektiv sind die Pharynx-spezifischen Werte. Hier zeigt sich, dass 87,3% der Patienten unterhalb der Erhaltungsdosis sind und 12,7% darüber. Insgesamt reagierten 63 Patienten von 132, also rund 47,7%. Frauen liegen mit einem Mittelwert von 174 mg um 20 mg unter denen der Männer mit 194 mg. Auch hier zeigt sich, dass die Erhaltungsdosis im Median die pharyngale Symptomatik mit abdeckt. Diese erstreckt sich von viskösen Schleimsekretion über Hustenreiz, Irritationen und Schwellungen der Rachenschleimhaut mit Fremdkörpergefühl bis zu einer eingeschränkten Tubenfunktion.

Die hohe Rate von nasalen und pharyngealen Beschwerden zeigt die herausragende Stelle des Fachgebietes der HNO in der Diagnostik und Therapie der Intoleranzreaktionen gegenüber Salicylaten und NSAR.

Kutane Werte

Über ein Drittel der Patienten mit rund 39,34% zeigen kutane Reaktionen.

Neben Urtikaria umfasst die cutane Symptomatik das histaminerge, angioneurotische Ödem mit dem Risiko der Atemwegsverlegung durch Übertritt der kutanen Schwellungen auf die Schleimhäute bis in den Bereich von Hypopharynx und Supraglottis. Mit einer Häufigkeit von knapp 40% treten bei unserem Patientenkollektiv Symptome auf, jedoch keine schwerwiegenden. Die Reaktionen bestehen im Wesentlichen aus urtikariellen Läsionen im Bereich des Stamms, der Arme und des Gesichts mit Fokus auf der Stirnregion. Ein direkter Vergleich mit anderen Studien ist nicht möglich, da bisher keine Publikationen zu diesen Erhebungen existieren.

Dabei liegen im Vergleich zur Erhaltungsdosis 84,6% unter 300 mg, 3,9% lagen genau bei 300 mg sowie 11,5% darüber. Bei der cutanen Reaktion liegen die durchschnittlichen Schwellenwerte der Frau bei 216 mg, somit höher als bei den Männern mit 184 mg (Mittelwerte).

Pulmonale Werte

Pulmonale Reaktionen lassen sich bei 47,7% der Patienten auslösen. Dabei liegen 69,8% der Patienten bei unter 300 mg, zwei erreichen die mediane Erhaltungsdosis und weitere 26,9% liegen darüber. Die pulmonale Reaktion ist einer der Hauptgründe für eine Provokation im stationären Setting. Durch engmaschige Überwachung des Peak Flow am Patientenbett können diese Reaktionen früh erkannt und behandelt werden. Das Auftreten einer verstärkten bronchopulmonalen Sekretion, bzw. die Irritation in Form von Hustenreiz, werden neben dem Abfall des PEF um mindestens 20% des Ausgangswertes als beginnende Reaktion eingestuft [12]. Diese Kriterien erfordern eine sofortige Unterbrechung der intravenösen Applikation. Bei manchen Patienten kommt der Fenoterol-Spray zum Einsatz und beendet die bronchopulmonale Symptomatik in den meisten Fällen innerhalb von 5 bis 30 Minuten. Die Frauen reagieren im Mittelwert bei 225 mg, die Männer hingegen erst bei 267 mg.

Im Rahmen der Auswertung zeigt sich eine Staffelung der Häufigkeit von organspezifischen Reaktionen.

Beginnend mit der niedrigsten Prävalenz bei der cutanspezifischen Reaktion mit 39,4%, danach folgt Pharynx und Lunge mit jeweils der gleichen Häufigkeit von 47,7%. Diese Prävalenzen bleiben jedoch alle unter der 50%-Marke.

Mit der größten Häufigkeit der organspezifischen Reaktionen folgt die nasale Symptomatik mit 59,9% auf die Provokation. Das heißt, über die Hälfte der Patienten zeigt eine nasale Reaktion auf die ASS-Provokation.

Vergleicht man unsere Ergebnisse mit anderen Studien zeigt sich ein Alleinstellungsmerkmal, da nur durch die intravenöse Provokation erstmalig genaue Organschwellenwerte erhoben werden. Andere doppelblind Placebo kontrollierte Studien, welche die orale Provokation mit kumulierten Dosierungen von 30 bis 150 mg ASS bevorzugten, können diese Bestimmungen angesichts der oben genannten Gründe, nicht durchführen[56].

Des Weiteren unterscheiden sich die von uns erhobenen Organschwellen von denen von Hope et al. im Jahre 2009 veröffentlichten Ergebnissen [12].

In dieser Publikation wurden für nasookuläre Reaktionen eine durchschnittliche Dosis von 61 mg angegeben (im Vergleich: in unserer Studie liegt die nasale Organschwelle bei 175 mg im Median) sowie für bronchiale Reaktionen eine Durchschnittsdosis von 68 mg bei kumulativer Aufdosierung in dreistündigen Dosierungsschritten. Die bronchiale Organschwelle liegt bei unserer Studie mit 242 mg im Median um das Dreieinhalbfache deutlich darüber.

Die meisten der nasookulären und bronchialen Dosierungen liegen in seiner Studie zwischen 45 und 100 mg. 89,5% seiner Patienten zeigen bronchiale (Reduktion der $FEV_1 > 10\%$) und 98,1% eine nasookuläre Reaktion. Diese unterscheiden sich auch in unserer erhobenen Häufigkeit, da nur 47,7 % unserer Patienten eine bronchiale und 59,9% eine nasale Reaktion zeigen. Die niedrigste Provokationsdosis liegt bei Hope bei 30 mg, in unserer Studie bei 16 mg. Lediglich 3% seiner Patienten zeigen eine initiale Reaktion bei höheren Provokationsdosierungen mit 150 mg oder 325 mg. Keiner seiner Patienten zeigt Reaktion bei Dosierungen höher wie 650 mg.

Erhaltungsdosis und Therapieadhärenz

Schon 1976 beschreiben Zeiss und Lockey nach oraler ASS-Gabe eine dreitägige Refraktärphase bei AERD Patienten [59]. Die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Stevenson et al. gelten als Orientierung für die Entwicklung dieser Therapieschemata. Die orale Provokation erfolgt in seiner Arbeit stationär täglich mit einer Aufdosierung von Lysin-ASS in einem Zeitraum von fünf Tagen (Anfangsdosis: 30 mg / Enddosis: 1300 mg). Die Maximaldosis wird als Erhaltungsdosis peroral täglich nach Entlassung fortgesetzt [48,53].

Die Desaktivierung mit oraler Applikation hat sich bis heute bei den meisten Kliniken als Standardverfahren etabliert [32,51].

In den letzten Jahren wurden verschiedene Studien mit immer größeren Patientenkollektiven und besserem Studiendesign durchgeführt. Diese zeigen einen Erfolg der peroralen Desaktivierung mit Besserung des Beschwerdebildes und des Medikamentenbedarfs. Es zeigt sich insbesondere eine Reduktion der Krankenhausaufenthalte, eine Verbesserung des Geruchssinnes, eine Verminderung der sinusalen Operationshäufigkeiten sowie eine Reduzierung der Infekte des oberen respiratorischen Traktes. Des Weiteren kam es zu einem Rückgang der gastrointestinalen Nebenwirkungen, welche auf eine erhöhte Anwendung von Misoprostol und Protonenpumpeninhibitoren als Begleitmedikation zurückzuführen sind [31,32].

Die ermittelte Erhaltungsdosierung unserer Patienten mit Sofortreaktion nach Provokation beläuft sich im Median auf 300 mg (Mittelwert bei 291,7 mg) und ist somit vergleichbar mit der in Europa üblichen Standard-Erhaltungsdosis. In der Literatur werden die Erhaltungsdosen grob differenziert in die europäische 300 mg ASS Erhaltungsdosis und die angloamerikanische von 650-1300 mg ASS Erhaltungsdosis. Die Desaktivierung erfolgt bei unseren Patienten mit oraler ASS-Gabe. Die orale Applikation wird in der Regel lege artis angewendet. Die niedrigste Dosis beträgt 50 mg und die höchste 500 mg. Es bekommen 96 der 132 Patienten bis 300 mg Erhaltungsdosis ASS täglich, dies entspricht rund 72,7%. 22,7% der Patienten liegen über 300 mg. Somit benötigt ein Großteil der Patienten eine Dosierung im Bereich bis 300 mg. Rund 7,6% Patienten benötigen die höchste Dosierung von 500 mg ASS täglich.

Bei den Patienten mit einer Organschwellen über 300 mg ist unsicher, ob mit einer festen nicht adaptierten Standarddosierung, wie teilweise in der Literatur propagiert, von täglich 300 mg ASS im Rahmen der adaptiven Desaktivierung eine Besserung aller Symptome erreicht werden kann. Die intravenöse Desaktivierung ermöglicht daher eine individuell, anhand von unserem vorgestellten intravenösen Dosierungsschema, ermittelte Einstellung der erforderlichen ASS-Dosierung.

Eine mögliche Reduktion der Dosis kann zur Diskussion stehen, sollte sich der klinische Zustand des Patienten im Verlauf positiv Richtung Beschwerdefreiheit entwickeln. Ein weiterer Aspekt ist die Risikoreduktion der Nebenwirkungen und die daraus resultierende erhöhte Compliance. Wir empfehlen daher eine Dosisreduktion bei verbesserten Verhältnissen. Wird im Verlauf von zwei Kontrollen eine Verbesserung der klinischen Situation erkannt, führt dies zur Senkung der Erhaltungsdosierung um jeweils 100 mg. Jedoch erstmalig nach zwölf Monaten.

Die Arbeitsgruppe um Stevenson et al. arbeitet mit höheren Dosierungen bis 1300 mg täglich. Jedoch tritt unter dieser „very high-dose“-Therapie auch eine Häufung von gastrointestinalen Nebenwirkungen auf, welche oftmals eine Unterbrechung der Therapie nach sich zieht [48,53].

Die Arbeitsgruppe um Lee et al. zeigt, dass eine Reduktion der Dosierung die Nebenwirkungshäufigkeit und deren Schweregrad verringert. Die Dosierung wurde von anfangs zweimal täglich 650 mg ASS bis hin zur minimal wirksamen ASS-Dosierung reduziert [21].

Keck et al. berichten über rund 10% Nebenwirkungen mit beispielsweise gastrointestinalen Nebenwirkungen oder Reduktion der pulmonalen Funktion nach 1,5 Jahren Therapie mit einer festen täglichen Dosierung von 300 mg ASS bei allen Patienten [35].

Wird die Erhaltungsdosierung in einem Patientenkollektiv mit Sofortreaktion mit 34 Patienten über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum gemittelt, zeigt sich ein Wert von 200 mg ASS im Median. Dieser nähert sich an den Mittelwert von 237,1 mg ASS und berücksichtigt größere Spannen der Dosierung. Die Reduzierung der stationär ermittelten Dosis von 300 mg auf 200 mg im Median erfolgt nach klinischer Besserung und individueller Dosisanpassung.

Bei einem Patientenkollektiv mit 72 Patienten mit Sofortreaktion lässt sich die **Adhärenz**, auch als Marker für die positive Langzeitentwicklung, während der Desaktivierungstherapie darstellen. Das Verhältnis von adhärenz versus non-adhärenz liegt bei 1 : 1,1. Im Durchschnitt nehmen rund 47,22% dieser Patienten täglich ihr ASS ein. Gründe für ein Ablehnen der Therapie im zeitlichen Verlauf sind mannigfaltig. Es wird oft berichtet, dass bei bevorstehenden Operationen die ASS-Medikation abgesetzt wird, aber postoperativ nicht wieder angesetzt werden würde. Vereinzelt klagen Patienten auch über typische COX-Hemmer-Nebenwirkungen wie zum Beispiel häufig über gastrointestinale Beschwerden. Teilweise wird aber der Magenschutz nicht konsequent eingenommen. Patienten, bei denen im Nachbeobachtungszeitraum keine oder für sie nicht zeitgerecht subjektive Besserung eingetreten ist, setzen häufig eigenmächtig ihre Medikation ab.

In einer Studie von Stevenson et al. werden genaue Gründe des Therapieabbruchs ihrer Patienten aufgelistet. Die Abbruchkriterien werden eingeteilt in Asthma assoziierte Abbruchgründe und welche die unabhängig davon sind. So wird als Hauptgrund mit 38% der Therapie-assoziierten Gründe die Dyspepsie angegeben. Jeweils 13% leiden des Weiteren unter Ekchymosen und Blutungen oder unter Urtikaria, bzw. Angioödem. Weitere 13% berichten über asthmatische Anfälle. Zusätzliche Gründe sind Schwangerschaft, in welcher ASS kontraindiziert ist, sowie Tinnitus [21].

Nicht mit der Therapie assoziierte Gründe waren verschiedener Natur. Von Gefängnisarrest, Kontaktverlust zu den Patienten über Infektionen bis hin zu Myalgien werden unterschiedlichste Gründe genannt [21].

In einer älteren Studie von Stevenson von 1984 sind ähnliche Abbruchkriterien zu finden, die unsere Annahmen stärken[49].

Berges berichtet von bis zu 9% Gastritis-Fällen und weitere mit epigastrischen Schmerzen sowie Hämatoemesis. Die Verbesserung der Nebenwirkungen führt er auf den Gebrauch von Protonenpumpeninhibitoren zurück [2].

Eine Nebenwirkungsrate von 10- 30% der NSAIDS, welche nicht individuell in ihrer Dosierung mittels Provokation an den Patienten angepasst werden, mit Dyspepsie und gastritischen Beschwerden ist realistisch.

Im Vergleich hierzu liegt die Inzidenz des Ulcus ventriculi bei 50/100.000 Erkrankungen jährlich [9]. Eine Reduktion dieser Nebenwirkungsursachen lässt sich nicht nur durch moderne Protonenpumpeninhibitoren und die Gabe in einer magensaftresistenten Protect-Formulierung mit Öffnung im Dünndarm minimieren, sondern ebenfalls durch die ermittelte Schwellendosierung und der dazu angepassten Erhaltungsdosierung. Im Vergleich zu den meisten Studien werden diese jedoch nicht individuell bestimmt, sondern die Therapie mit definierten pauschalen Dosierungen gestartet.

Im Vergleich zu den Patienten mit Provokation ohne Sofortreaktion, welche eine probatorische 100 mg ASS-Gabe erhalten, zeigt sich ein ähnliches Adhärenz-Verhalten. Hier liegt das Verhältnis von adhären versus non-adhären bei 1 : 1,17. Mehr als die Hälfte der Patienten mit rund 53,85% zeigen sich non-adhären. Dabei ist die höchste Abbruchrate mit 85,7% in den ersten sechs Monaten. Die Gründe für eine Ablehnung im zeitlichen Verlauf sind im Grunde die selbigen wie bei dem Patienten mit Sofortreaktion. Dazu kommt bei einer Reihe von Patienten eine fehlende Wirksamkeit, möglicherweise als Ausdruck einer nicht gestörten Situation des Eicosanoidstoffwechsels. Knapp ein Drittel der Patienten ohne Sofortreaktion und drei Viertel der Patienten mit Sofortreaktion profitieren von der Langzeitbehandlung mit ASS in den individuellen Dosierungen.

Die höchste Abbruchrate der Desaktivierung bei den Patienten mit Sofortreaktion findet sich im ersten Jahr und mit einem zweiten Peak in den Monaten 25-36. Dies macht die Gewichtigkeit der subjektiven Einschätzung des klinischen Verlaufes sowie die Patientenzufriedenheit deutlich. Gerade wenn sich in den ersten Monaten, bzw. innerhalb des ersten halben Jahres keine subjektiv zufriedenstellende Verbesserung der Symptomatik eintritt, ist die Tendenz zum oftmals eigenmächtigen und nicht abgesprochenen Therapieabbruch hoch.

4.3 Langzeitergebnisse

Die Nachuntersuchung des klinischen Verlaufes und der Symptomatik unserer Patienten erfolgt in definierten Zeitrhythmen von 0-6, 7-12, 13- 24 und über 24 Monaten. Die Desaktivierungsdosen wurden in den meisten Fällen unverändert weitergeführt, teilweise folgte eine Anpassung an die klinische Situation. Je nach Zeitpunkt des stationären Aufenthaltes variieren die Nachbeobachtungsfenster. Das heißt je früher der Patient die Desaktivierung begonnen hatte, desto länger ist der Nachbeobachtungszeitraum. Der erste Patient der Studie wurde im Februar 2007 aufgenommen, der letzte im Jahre 2012. Die Therapie-Adhärenz ist ein Merkmal der positiven Langzeitergebnisse.

Es befinden sich 132 Patienten mit dem Krankheitsbild der AERD und einer Sofortreaktion im gesamten Patientenkollektiv mit 204 Patienten. Davon konnten wir 128 Datensätze in der Nachbeobachtungsphase erheben. Bei lediglich vier Patienten ist der klinische Verlauf weder über die Patientenaktenlage, nicht wahrgenommenen Nachuntersuchungen noch postalisch oder telefonisch durchgeführten Nachbefragungen feststellbar.

Bei den Patienten ohne Sofortreaktion liegen 66 Datensätze von 73 behandelten Patienten vor.

Zur Überprüfung der Validität von den ermittelten objektiven Datensätzen versus den subjektiven Einschätzungen durch die Patienten (Fragebogen und Telefonabfrage) erfolgt eine stichprobenartige Kontrolle. Es zeigt sich in einigen Fällen eine Diskrepanz zwischen der stationär erhobenen Symptomatik und der eruierten Symptomatik im Verlauf. Des Weiteren zeigt sich teilweise eine Diskrepanz in den objektiven und den subjektiv erhobenen Datensätzen. Zum Beispiel werden im Verlauf neue und/oder zusätzliche Symptome angegeben, trotz Angaben eines positiven oder sogar beschwerdefreien Verlaufs. Ob dies an der Einschätzung der Schwere des klinischen Verlaufs durch den Patienten liegt, der anderen Art der Anamnese oder Kontrolle mit neu aufgefallener bestehender Symptomatik, der Ausprägung der verschiedenen Symptome oder andere Fehlerquellen zugrunde liegen, lässt sich objektiv nicht festhalten.

Es ist wahrscheinlich, dass durch zusätzliche Erkrankungen neue Symptome auftreten, unabhängig von der bestehenden Grunderkrankung AERD und dessen Verlauf.

Therapieverlauf und Klinik bei Provokation mit Sofortreaktion

In der Verlaufskontrolle zeigt sich ein über 24 Monate deutlich positiv ziehender Trend. Der Großteil der Patienten mit Sofortreaktion zeigt eine deutliche Verbesserung und einen guten klinischen Zustand im Verlauf der Desaktivierungstherapie. In der Zusammenschau der aktuellen Publikationen zu dieser Thematik, spiegeln sich auch hier ähnliche Therapieergebnisse wider.

Der Nachbeobachtungszyklus von 0-6 Monaten besitzt das größte Patientenkollektiv mit 118 Datensätzen / Patienten. Aufgrund dessen sprechen die Zahlen für den klinischen Verlauf und das Ansprechen der initiierten Desaktivierungstherapie eine deutliche Sprache. Die Ergebnisse für das erste Jahr lassen sich mit denen von Rozsasi und Keck gut vergleichen und zeigen einen gleichen positiven Trend [35]. Nahezu drei Viertel der Patienten, nämlich 72,9%, zeigen einen positiven Verlauf. Fast die Hälfte dieser Patienten mit circa 47,7% sind im beschwerdefreien Bereich bzw. verspüren eine deutliche Besserung. Rund 10,2% sind nach Therapiestart beschwerdefrei.

16,95% berichten über keinerlei Änderungen ihrer klinischen Situation. Von diesen Patienten zeigen im weiteren klinischen Verlauf 20% eine Verbesserung und 5% eine Verschlechterung. Welche Gründe für diesen zeitlichen Verlauf eine Rolle spielen, ob die Desaktivierungstherapie oder andere medizinisch-relevante Aspekte, lässt sich nicht sagen.

Insgesamt berichten 12 Patienten über eine Verschlechterung der klinischen Situation im ersten halben Jahr. Interessanterweise finden sich diese negativen Angaben jedoch gehäuft in Rückläufern des vom Patienten ausgefüllten Fragebogens bzw. Telefonprotokollen und nicht in der objektiven professionellen Therapiekontrolle eines Arztes. Inwiefern hier andere Aspekte wie Nocebo, Nebenerkrankungen, Subjektivität, usw. eine Rolle spielen, lässt sich nur vermuten.

Des Weiteren werden lediglich 5,1% der Patienten (n=6) mit gleichbleibender klinischer Situation objektiv in der ambulanten Kontrolle verifiziert. Der Großteil der anderen Angaben entstammt mit einem Verhältnis von 14 : 6 dem Fragebogen.

Im Verlauf der zweiten Jahreshälfte des Nachbeobachtungszyklus lässt sich der positive Trend fortsetzen. Knapp 47,1% der Patienten zeigen sich nahezu beschwerdefrei. Insgesamt sind über drei Viertel der Patienten im positiven Bereich mit 77,1% und zeigen somit einen Erfolg der Desaktivierungstherapie. Dieser große Anteil von Patienten mit verbessertem Zustand zeigt die Bedeutung dieser Therapieform.

Ein beachtlicher Anteil der in diesem Zyklus kontrollierten Patienten (n = 70) mit 14,3% gibt Beschwerdefreiheit an. Das sind, an den gesamten Datensätzen der Nachbeobachtungen gemessen, im ersten Jahr der Desaktivierung 17,2% beschwerdefreie Patienten. 11 Patienten geben eine leichte Besserung und 13 Patienten, was rund 18,6% entspricht, zeigen weder eine klinische Verschlechterung noch Verbesserung. Lediglich rund 4,3% der Patienten (3 Patienten) zeigen eine Verschlechterung.

Die Arbeitsgruppe um Rozsasi und Keck et al. der Universität Ulm erzielt in ihrer Untersuchung bei 39 oral provozierten Patienten mit Sofortreaktion, welche über einen Zeitraum von 12 Monaten mit 300 mg ASS täglich medikamentös versorgt und beobachtet wurden, ähnlich positive Ergebnisse. Es konnte die Medikation für das Asthma bronchiale bei rund 43% Patienten reduziert sowie bei fünf Patienten eine Verbesserung der pulmonalen Funktion erzielt werden. Alle Patienten weisen eine Verbesserung des Geruchssinnes auf sowie Rezidivfreiheit bezüglich der nasalen Polypen auch nach 1,5 Jahren[35].

Im Zeitraum des zweiten Jahres zeigt sich die Fortführung des Therapieerfolges mit rund 78,4% im positiven Bereich. Über Dreiviertel der Patienten zeigen einen verbesserten oder sogar beschwerdefreien klinischen Zustand. Rund 39,2% der Patienten zeigen einen nahezu beschwerdefreien Zustand bei noch 51 verbleibenden Datensätzen (von 118 kommend).

Wobei sich die bisher gezeigten positiven Tendenzen durchweg bestätigen. Rund 13,7% sind nach dieser Zeit immer noch oder erst jetzt beschwerdefrei.

Es zeigt sich aber auch, dass ein kleiner Teil der Patienten mit rund 5,9% eine Verschlechterung ihrer Symptomatik aufweisen. Kausalitäten hierfür sind wieder schwierig zu erklären. Ob dies tatsächlich an der AERD-Erkrankung oder an anderen Begleitumständen liegt ist nicht zu eruieren. Dieser Umstand bietet aber auch die Möglichkeit neue Wege dieser Forschung zu betreten und explizit die nicht verbesserten Patienten nachzuuntersuchen und der Ursache der persistierenden Entzündung auf den Grund zu gehen.

Nach über 24 Monaten konnten knapp ein Drittel der Patienten nachuntersucht und Studiendaten erhoben werden. Die gering anmutende Anzahl von 33 verbliebenen Datensätzen liegt zum einen an der Compliance in Bezug auf Nachuntersuchungen aber auch an der zeitlich dynamischen Datenerhebung. So erreichen bis zum Ende der Datenerhebung rund Dreiviertel der nachuntersuchten Patienten nicht den Nachbeobachtungszeitraum von über 24 Monaten.

In der Zusammenschau dieser Ergebnisse zeigt sich insgesamt eine zufriedenstellende Richtung mit 69,7% der Patienten im positiven Bereich. Rund 18,2% können Beschwerdefreiheit attestiert werden und lediglich rund 12,1% beklagen eine Verschlechterung. Die klinische Situation ist bei rund 18,2% gleichbleibend.

Da es kaum Daten für den Verlauf über 24 Monaten mit so einem Patientenkollektiv in der Literatur gibt, sind komplette nützliche Vergleiche nicht möglich.

Insgesamt konnten bei 65 provozierten Patienten mit Sofortreaktion ihre teilweise noch vorhandene Symptomatik im Verlauf erhoben und dokumentiert werden.

59,1% Patienten der anfangs 110 mit Symptomen dokumentierten Patienten weisen im Verlauf überhaupt noch Symptome auf. Hierbei handelt es sich um eine rein quantitative Beurteilung.

Im Verlauf werden zusätzliche Symptomenkomplexe ermittelt. Auf Grund einer Häufung der Symptomatik Anosmie/Hyposmie wird diese nebenbefundlich aufgeführt. Jedoch lässt sich bei dieser Symptomatik keine Aussage darüber treffen, ob diese seit Beginn besteht oder erst im Verlauf auftritt bzw. sich verändert.

Es zeigt sich bei der Geschlechterdifferenzierung entgegen der Literaturmeinung eine Tendenz zur Häufung von AERD typischen Symptomen beim männlichen Geschlecht. Lediglich der Symptomkomplex der Urtikaria scheint für die Häufung beim weiblichen Geschlecht zu sprechen.

Nach unserem Studienprotokoll wurde geschlechterneutral diagnostiziert und therapiert. Im weitesten Sinne könnte man die Tendenz bzw. den mutmaßlich eher männlichen Patientenzustrom mit der militärischen Einrichtung, in der die Daten erhoben werden, assoziieren. In der Nachanalyse der Patientengutstruktur konnte dies nicht nachgewiesen werden. Die vorliegende Arbeit ist im Sinne einer Longitudinalbeobachtung und keine doppelblinde, randomisierte Studie, in der solche fehlerhaften Verteilungen, auf Grund des Studienprofils, minimiert werden.

Im weiteren Schritt werden die Symptome der stationär diagnostizierten mit den poststationären im Verlauf erhobenen Symptomen verglichen.

Die Patienten mit klinisch auffälliger Symptomatik zeigen im zeitlichen Verlauf, bis auf die Urtikaria, eine deutliche Besserung. Die Patienten ohne erfasste Symptome (im Studienprotokoll vorgegebene standardisierte Symptome) sowie mittlerweile beschwerdefreie Patienten erhalten keinen Einzug in die poststationär erhobene prozentuale Statistik. Es erfolgt ausschließlich eine Betrachtung von stationär symptomatischen Patienten mit noch vorhandener Symptomatik im Verlauf.

In der Betrachtung der einzelnen Symptomkomplexe zeigt sich eine Besserung der chronischen Rhinosinusitis ohne Polypen um rund 6,9% (von 50% stationär auf 43,1% poststationär).

Eine herausragende Verbesserung um 27,9% von 86,3% stationär auf 58,5% poststationär lässt sich bei der Polyposis nasi feststellen. Die Patienten von Keck et al. zeigen im Median nach 27 Monaten sogar keinerlei operationswürdigen Rezidive der nasalen Polypen [35].

Eine Verbesserung von rund 5,6% (von 56,4% stationär auf 50,8% poststationär) zeigt sich beim Asthma bronchiale.

Die Urtikaria ist das einzige Symptom, das eine Verschlechterung im Verlauf aufzeigt. Rund 8,3% (von 0,9% stationär auf 9,2% poststationär) der Patienten leiden vermehrt darunter.

Die Arbeitsgruppe um Stevenson et al. befasst sich über Jahrzehnte mit dieser Thematik. In einer der jüngsten Publikationen von 2007 wird ein Patientenkollektiv von 137 Patienten über ein Jahr untersucht. Wie im angloamerikanischen Raum üblich wird mit Dosen von 325 mg bzw. 650 mg ASS therapiert. In der vorliegenden Arbeit werden nach erfolgreicher oraler ASS-Provokation zwei Gruppen mit Sofortreaktion eingeteilt. Eine Gruppe erhält zweimal täglich 650 mg ASS, die andere zweimal täglich 325 mg.

Es erfolgt im Unterschied zu unserer Arbeit zunächst keine individuelle Adaption der ASS-Dosierung. Nach einem Monat der Therapie ist eine Reduzierung oder Aufdosierung der täglichen ASS-Medikation bis zur Symptomkontrolle möglich. Dies zeigt sich auch in ihrer klinischen Empfehlung. Die Daten werden telefonisch durch instruierte Nachtschwestern erhoben.

Stevenson et al. erheben verschiedene Scores für Rhinitis/Sinusitis (subjektive Einschätzung im Vergleich vor und ein Jahr nach Beginn der ASS-Desaktivierung), Asthma bronchiale (Hospitalisierung pro Jahr, ein Jahr vor und während der ASS-Desaktivierung) und Geruch (subjektive Einschätzung im Vergleich vor und ein Jahr nach Beginn der ASS-Desaktivierung). Diese werden mit den Punkten 1 bis 5 versehen, wobei „5“ die beste Auswahl ist (keine Symptomatik).

Auf Grund dieser Scores kann ein Vergleich im Verlauf der Therapie gezogen werden. Diese werden nach einem Jahr Therapie erhoben.

In einer Gruppe mit 50 Patienten und einer Enddosis von 650 mg ASS, ist eine Verbesserung des „Nasal sinus scores“ (Rhinitis/Sinusitis) nach einem Jahr um 28% (von 2,2 stationär auf 3,6 poststationär) zu verzeichnen. Dieser lässt sich am ehesten mit unserer erhobenen Symptomatik der chronischen Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi („CRS ohne Polypen“) vergleichen. Im Vergleich wird in unserer Studie lediglich eine Verbesserung um 6,9% erzielt.

Der „Asthma score“ zeigt eine Verbesserung um rund 6% (von 3,8 stationär auf 4,1 poststationär) und ist ähnlich mit unserer erfassten Verbesserung um 5,6%.

Im „Smell score“ zeigt sich eine Verbesserung um 34% (von 0,7 stationär auf 2,4 poststationär). Dies lässt sich in unserer Studie nicht vergleichen[21].

In der zweiten Gruppe mit 55 Patienten und einer Enddosis von 1300 mg ASS, zeigt sich eine Verbesserung des „Nasal sinus scores“ um 14,5% (von 2,3 stationär auf 3,5 poststationär). Diese Verbesserungsrate nähert sich eher an unsere gemessene Verbesserung im Bereich Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi. Der „Asthma score“ zeigt eine Verbesserung um 10% (von 3,7 stationär auf 4,2 poststationär), somit im Vergleich eine Steigerung um rund 4%. Der „Smell score“ überzeugt mit einer Steigerung um 43,9% (von 0,5 stationär auf 2,2 poststationär) [21].

Der „Asthma score“ in beiden Gruppen zeigt eine ähnliche Verbesserungsrate wie bei unseren Ergebnissen. In unserer Arbeit wird eine hervorragende Verbesserung um rund 28% der Polyposis nasi gezeigt, welche in die Scores von Stevenson keinen Einzug erhält. Die durchweg positive Tendenz ist dennoch in beiden Arbeiten zu erkennen. Teilweise zeigen die hohen Dosierungen bis zu 1300 mg ohne individuelle Dosierungsanpassung sehr gute Verbesserungswerte, jedoch darf die hohe Nebenwirkungsrate bei diesen Dosen nicht außer Acht gelassen werden [21].

Bei beiden Gruppen lässt sich eine signifikante Reduktion der Anzahl an Sinusitiden, sinusalen Operationen sowie Hospitalisierungen auf Grund von asthmatischen Ereignissen feststellen ($p < 0,0001$). Des Weiteren verbessern sich Anosmie, Asthma bronchiale sowie nasale und sinusale Symptome ($p < 0,3$).

Retrospektiv können Stevenson et al. eine drei- bis vierfache Verringerung der systemischen Cortison-Dosierungen in beiden Gruppen feststellen. 23,4% der 137 Patienten klagen über Nebenwirkungen, wobei dyspeptische Symptome im Vordergrund stehen. Interessanterweise ist die Nebenwirkungsrate mit 56% bei der Gruppe mit der niedrigeren 325 mg ASS-Dosierung trotz gleicher Applikationsart höher [21].

Stevenson et al. Stellen in ihrer Arbeit fest, dass eine Reduktion der täglichen ASS-Einnahme mit zweimal täglich 325 mg ASS Rezidive der nasalen Beschwerdesymptomatik verursachen können[21].

Die Behauptung von Stevenson, dass eine Reduktion der täglichen Einnahme von 650 mg ASS immer zu einem erneuten Auftreten von nasalen Beschwerden führt, kann in dieser undifferenzierten Form, im Bereich der ersten beiden Jahre nach Desaktivierungsbeginn, widersprochen werden. Dies geht klar aus unserer Arbeit und den von uns durchgeführten Verlaufskontrollen im Beobachtungszeitraum von zwei Jahren hervor, die mit maximal Dosierungen von 500 mg arbeitet und trotzdem positive Ergebnisse erzielt. Ebenso zeigt dies seine Studie von 1996.

In einer prospektiven Studie von 1996 von Stevenson et al. werden 65 Patienten oral desaktiviert. Im Anschluss wird mit einer täglichen Aspirin-Dosierung von zweimal täglich 650 mg im Sinne einer Desaktivierungstherapie begonnen.

Der Nachuntersuchungszeitraum erstreckt sich auf ein bis sechs Jahren (im Durchschnitt auf 3,1 Jahre). Im weiteren Verlauf wird die Dosis bei 15% der Patienten mit anhaltender nasaler Beschwerdefreiheit reduziert. Die tägliche Durchschnittsdosis beträgt dennoch die recht hohe Menge von 1214 mg/d. Die Dosierungen reichen von 325 mg täglich bis dreimal täglich 650 mg/d.

Die Ergebnisse zeigen eine ähnliche positive Tendenz wie unsere vorliegende Arbeit. Die Zahl der sinusalen Infektionen und der stationären Aufenthalte zur Asthmatherapie pro Jahr sowie die Dosierungen von systemischen Kortison wird signifikant reduziert ($p=0,0001$). Es zeigt sich eine Verbesserung des Geruchssinnes. Des Weiteren zeigen sich die gleichen Effekte in der Anzahl von Operationen im Bereich der Sinusitiden und der nasalen Polypen pro Jahr ($p=0,004$). Neben der Reduktion von systemischen Kortison-Gebrauch zeigt sich ebenso eine signifikante Reduktion der Dosierungen der nasalen Kortison-Präparate ($p=0,01$) [21,48].

1990 publizierten Stevenson und Sweet eine Studie mit 107 oral provozierten Patienten. Diese werden in drei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe dient als Kontrollgruppe mit 42 Patienten, welche Salicylate vermeidet. Eine weitere Gruppe mit 35 Patienten wird bis zu acht Jahren (im Durchschnitt 3,75 Jahre) täglich mit ASS behandelt. Die letzte Gruppe mit 30 Patienten beendet die Therapie nach zwei Jahren. Alle drei Gruppen halten die respiratorischen Symptome unter Kontrolle. Des Weiteren können die letzten beiden Gruppen eine statistisch signifikante Reduktion von Krankenhaus- und Notaufnahme-Aufenthalten, Antibiotikum-Gebrauch bei Infektionen des oberen Atemtraktes und sinusalen Operationen sowie Polypektomien vorweisen. Des Weiteren erfolgt eine Verbesserung des Geruchssinnes im Vergleich zur Kontrollgruppe [53].

In der ersten randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie zur oralen Desaktivierung von 1984, stellen Stevenson et al. die Hypothese einer Korrelation zwischen der ASS-Dosis und ihrer Wirkung auf. Je höher die ASS-Dosierung umso größer sei das Ansprechen darauf. So ergibt die 7 monatige doppelblind-Crossover-Studie, bei täglich zweimal 650 mg ASS, 69% Responder. Bei zweimal täglich 325 mg ASS reduziert sich die Responder-Rate schon auf 60% und bei einmal täglich 325 mg ASS liegt die Rate bei 57%.

Bei einem Patientenkollektiv von 25 Patienten kann jedoch von keiner statistischen Signifikanz ausgegangen werden. Stevenson berichtet im Verlauf von einer Verbesserung der nasalen Symptomatik sowie einer Reduktion von Beclomethason. Er vermutet hinter dem Rückgang der Nasenatmungsbehinderung und der Rückkehr, bzw. Verbesserung des Geruchssinnes die anti-inflammatorische Wirkung der ASS [49].

Die Ergebnisse dieser Studien verfolgen vergleichsweise den Ansatz einer individualisierten Erhaltungsdosis bei der Desaktivierung, jedoch ohne die genaue Schwelle für die einzelnen Patienten ermittelt zu haben. Insgesamt zeigt sich jedoch eine Dosisabhängigkeit der Wirkung, die gegen ein starres Dosierungsschema spricht. Unsere Erfahrungen der unterschiedlich hohen Schwellen für die einzelnen Organsysteme sollten in einem ersten Schritt dazu führen, abhängig von der Organsymptomatik der betroffenen Patienten, in Einrichtungen ohne Möglichkeit der Schwellenermittlung eine Dosismodifikation umzusetzen.

Die Arbeitsgruppe um Berges-Gimeno et al. publiziert eine Arbeit, bei denen 172 oral provozierte Patienten mit Sofortreaktion über fünf Jahre nachbeobachtet werden. Diese Patienten erhalten als Tagesdosierung innerhalb des ersten Jahres zweimal täglich 650 mg ASS. Lediglich sechs Patienten reduzieren ihre Dosis auf Grund von epigastrischen Schmerzen.

In den ersten sechs Monaten zeigt sich eine signifikante Reduktion von sinusalen Infektionen und Operationen, die systemische Anwendung von Kortisonpräparaten sowie eine Verbesserung des Geruchssinnes und der generellen sinunasalen, bzw. asthmatischen Symptomatik ($p < 0,0001$). Es werden, wie bei Stevenson 2007, dieselben Scores zur Objektivierung erhoben. Die Resultate bleiben bis zu fünf Jahre konstant gut ($p < 0,0001$). Die besten Ergebnisse der erfolgreichen Therapie mit 87% ($n = 110$) werden nach einem Jahr erzielt. 14% der Patienten unterbrechen auf Grund von Nebenwirkungen die Therapie und werden aus der Studie ausgeschlossen.

Nach einem Jahr besteht für die Hälfte dieser Patienten die Möglichkeit der ASS-Reduktion. 89% der 55 Patienten (bzw. 49% von 110 Patienten) reduzieren ihre täglichen Dosierungen (zwischen 325 mg und 975 mg). Die positive Wirkung der Therapie bleibt trotz Dosisreduktion im Verlauf konstant [2].

Unter Einbeziehung unserer gemessenen Werte der Organschwellen spricht diese Feststellung für eine anfängliche Überdosierung der Patienten mit der Gefahr einer Erhöhung der Nebenwirkungsrate und somit einem Niedergang der Compliance. Umso wichtiger erscheinen die möglichst exakte Bestimmung der Empfindlichkeitsschwelle sowie die Therapie mit der minimal wirksamen Dosis.

Therapieverlauf und Klinik bei Provokation ohne Sofortreaktion

Obwohl manche Patienten keine Reaktion auf die vorausgegangene Provokation zeigen, werden diese mit in eine Nachbeobachtungsgruppe genommen. Diese Patienten erhalten probatorisch als low-dose Dauermedikation 100 mg ASS oral. Insgesamt werden 66 Datensätze gesammelt.

Für einen Großteil diesen Patientenkollektivs ergibt sich keine Verschlechterung ihrer klinischen Situation im Verlauf. In der Zusammenschau über die zwei Jahre zeigt sich bei ungefähr der Hälfte der Patienten eine gleichbleibende Symptomatik. Bei unserem low-dose Therapieschema zeigt sich bei über einem Drittel bis die Hälfte der behandelten Patienten eine klinische Verbesserung, die teilweise bis zur Beschwerdefreiheit reicht. Dem Gegenüber gestellt ist die Verschlechterung der Situation bei einem geschätzt geringen Anteil von 5-10%. Dies zeigt insgesamt eine positive Bilanz. Da die Klinik mit den persistierenden Verläufen ohne Therapie mutmaßlich nicht verbessert werden würden, profitieren über ein Drittel der Patienten von der Maßnahme der prophylaktischen ASS 100 mg Gabe oral. Dies zeigt sich auch in den Studien von Gosepath et al [6-8].

Im ersten halben Jahr kann mit 63 Datensätzen der höchste Informationsgehalt erzielt werden. Trotz ASS-Medikation zeigt sich bei rund der Hälfte der Patienten mit 50,8% keine Veränderung der klinischen Ausgangslage.

Eine Ursache ist vermutlich die richtig-negative ASS-Provokation. Jedoch zeigt sich interessanterweise bei knapp der Hälfte der Patienten mit rund 44,4% eine positive Verbesserung ihrer klinischen Lage. Vier Patienten, rund 6,4%, berichten über eine vollständig beschwerdefreie Situation. Ob diese Patienten falsch-negativ getestet wurden oder andere Mechanismen eine Rolle spielen, kann abschließend nicht vollständig geklärt werden. Demgegenüber verschlechtert sich der Zustand bei nur 4,8% der Patienten.

In der zweiten Jahreshälfte des Nachbeobachtungszyklus zeigt sich die gleiche Tendenz. Über die Hälfte der Patienten mit rund 56,8% persistieren in ihrer Symptomatik. Jedoch bestätigt sich auch hier wieder, dass mehr als ein Drittel der Patienten mit rund 35,1% mit einer Verbesserung ihrer Klinik profitieren. Lediglich rund 8,1% zeigen unter der 100 mg ASS eine Verschlechterung.

Der Trend zum Vorjahr ändert sich im zweiten Jahr marginal. Auch hier persistiert die Klinik bei rund 56,7%. Die Verschlechterung geht sogar um 1,4 Prozentpunkte zurück. Im Gegensatz hierzu liegt die Verbesserungsrate immer noch bei mehr als einem Drittel Patienten mit rund 36,7%. Drei Patienten zeigen sogar keinerlei Klinik mehr und sind beschwerdefrei.

Im Nachbeobachtungszeitraum über zwei Jahre sind insgesamt 21 Datensätze vorhanden. Hier zeigt sich bei rund 42,9% der Patienten ein gleichbleibender klinischer Verlauf. Rund 47,6% geben eine Verbesserung der Symptomatik an, davon sind zwei Patienten beschwerdefrei. Bei 9,5% Patienten verschlechtert sich der klinische Zustand.

Bei den Vergleichen mit Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen, die eine Erhaltungsdosis von 100 mg nutzen, muss ein wesentlicher Unterschied klar benannt werden. Die zu vergleichenden Studien arbeiten mit Patienten, die eine Sofortreaktion nach der ASS-Provokation zeigen. Unsere Patientengruppe hingegen weist keine Sofortreaktion auf, wird jedoch mit 100 mg ASS unter der Annahme behandelt, dass verzögerte Reaktionen möglich sind, aber nicht klinisch erfasst werden können. Somit findet sich hier eine Einschränkung der Aussagekraft im direkten Vergleich. Letztlich sind stark verzögerte Reaktionen unter normalen stationären Bedingungen nicht messbar und die Frage nach der Anzahl der falsch-negativ getesteten Patienten bleibt offen.

Es stellt sich die Frage, ob eine wiederholte Provokation die Sensitivität und Spezifität erhöhen und auch Patienten mit verzögerter Reaktion mit erfassen würde oder eher zu einer falschen Sicherheit führt.

In der Literatur gibt es lediglich zwei Arbeitsgruppen mit vergleichbaren Ergebnissen. Der low-dose Therapieansatz scheint noch weniger erforscht zu sein, im Vergleich zu der Erhaltungstherapie mit höheren Dosierungen.

Die Arbeitsgruppe um Rozsasi und Keck et al. der Universität Ulm untersucht ein Patientenkollektiv, welches sich in zwei Gruppen mit 7 Patienten und täglicher 100 mg ASS-Applikation sowie 39 Patienten mit täglich 300 mg ASS aufteilt. Die Patienten werden initial oral provoziert. Im Durchschnitt werden die Patienten mit 100 mg ASS über ein Jahr und die Patienten mit 300 mg ASS über 27 Monate nachbeobachtet.

In der Gruppe mit der 100 mg ASS Dosierung kann bei keinem Patienten eine Reduktion der Asthma Medikation und keine Verbesserung der Lungenfunktion erzielt werden. Die Gruppe mit 300 mg ASS zeigt hingegen positive Tendenzen. Die Kollegen halten deswegen die tägliche 100 mg ASS Dosierung in den ersten 12 Monaten für nicht ausreichend genug um eine Reduktion der bronchialen, nasalen und pulmonalen Klinik sowie eine Prävention von Rezidiven der nasalen Polypen hervorzurufen [35].

Die Arbeitsgruppe um Jan Gosepath beschäftigt sich mit der Thematik der low-dose Therapie mit 100 mg ASS als Erhaltungsdosis. In einer Studie von 1999 werden 84 Patienten mit typischer Symptomatik getestet. Diese zeigen eine enge Korrelation zwischen der Klinik und den in vitro Parameter des Eicosanoid-Spiegels. Im Gegensatz zu unserem Ansatz werden die Patienten jedoch nicht im Vorfeld provoziert. 58 Patienten zeigen eine stark ausgeprägte Polyposis nasi. Von diesen Patienten zeigen 74% einen positiven in vitro Eicosanoid-Spiegel und zählen de facto als AERD-Patienten.

In den ersten drei Tagen der Therapie wird die ASS-Dosis von 100 mg über 300 mg bis 500 mg gesteigert. Ansatzpunkt der Dosissteigerung ist die Reduktion der Nebenwirkung und die Erhöhung der Compliance. Im Anschluss erfolgt eine neunmonatige orale Erhaltungstherapie mit 100 mg ASS pro Tag. In der Nachbeobachtungsphase zeigt sich eine Reduktion des Eicosanoid-Levels nahe dem Referenzbereich sowie der nasalen Polyposis[7].

Im Jahre 2001 werden 30 Patienten prospektiv über ein Jahr im dreimonatigen Kontrollrhythmus sowie mit einem in vitro-Test nachbeobachtet.

Initial werden die Patienten mit einer Maximaldosis von 500 mg ASS oral provoziert. Die Erhaltungstherapie erfolgt im Anschluss mit 100 mg ASS pro Tag.

In dieser Studie beträgt der Anteil an Patienten mit Asthma bronchiale 40%, im Vergleich zu unserer Studie ist es nahezu der doppelte Anteil [8].

Rund 83,3% der Patienten zeigen eine Normalisierung des Eicosanoidslevels, vier weitere Patienten eine Verbesserung des Wertes sowie ein Patient ohne Veränderung. Im Verlauf zeigt sich bei 86,7% der Patienten eine Reduktion der nasalen Polyposis. Des Weiteren kann eine Reduktion der Inzidenz von Sinusitiden aufgezeigt werden, dabei zeigen 87,5% der Patienten eine Besserung der Nasenatmungsbehinderung auf [8]. In unserer Studie wird bei dem Patientenkollektiv ohne Sofortreaktion eine Reduktion der Polyposis nasi um 27,3% im Verlauf festgestellt. Die Verbesserung der chronischen Sinusitiden beträgt in unserer Studie 22,5%. Wie schon beschrieben handelt es sich bei den Patienten von Gosepath um AERD-Patienten. 75% der Asthmatiker weisen in der Studie von Gosepath et al. eine Verbesserung der Lungenfunktion auf. Im Vergleich zu unserer Studie bleibt die Rate an Patienten nahezu gleich (Reduktion um 3,2%). Bei 11 Patienten mit initialer Hyposmie wird eine Verbesserung um 63,6% nach einem Jahr erreicht [8].

2013 veröffentlicht Gosepath eine prospektive, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Studie. Den initial 70 Patienten werden einmalig 800 mg ASS verabreicht, danach erfolgt eine Erhaltungsdosis mit 100 mg ASS peroral täglich. Nach drei Jahren wird auf Grund einer hohen drop-out Rate bei noch 31 verbleibenden Patienten im Verlauf die Resultate erhoben. Die Ursachen für die Non-Adhärenz sind unterschiedlich, jedoch oft begründet in anderen aufgetretenen Erkrankungen.

Es resultiert eine Reduzierung der Polyposis nasi ($p=0,0702$) sowie eine Verbesserung der Lebensqualität ($p=0,0324$) und der Klinik ($p=0,0083$). Schwerwiegende Nebenwirkungen können nicht festgestellt werden [6].

Bei der Erhebung der Verlaufsdaten können ein Anteil von rund 61,7% Datensätze nachuntersucht werden. Es werden auch hier zusätzlich weitere Parameter erhoben. Dabei zeigt sich eine Häufung der Anosmie/Hyposmie- sowie der Hustenreiz-Symptomatik. Auch in diesem Patientenkollektiv überwiegt der männliche Anteil. Lediglich die Hustenreiz-Symptomatik findet sich in gleichem Maße bei beiden Geschlechtern. Patienten ohne Beschwerden werden nicht in die Betrachtung mit einbezogen.

Im direkten Vergleich der stationär erhobenen Symptomatik mit den poststationären Befunden zeigt sich, wie schon dargestellt, bis auf die Urtikaria eine deutliche Besserung unter der low-dose Therapie. Interessanterweise tritt im Verlauf, mit rund 18,9%, gehäuft eine Urtikaria-Symptomatik auf. Zwei der Patienten zeigen zusätzlich keine Besserung ihrer weiteren Symptome.

Ein Grund könnte sein, dass die tägliche low-dose Applikation für mögliche falsch-negativ getesteten, also AERD-positiven, Patienten ein Trigger für Urtikaria ist.

Insgesamt betrachtet rechtfertigen die erhobenen Ergebnisse eine probatorische Therapie über einen Zeitraum von etwa 3 Monaten mit der dann folgenden Entscheidung über eine sinnvolle Fortführung im Falle einer Besserung. Da insgesamt bei der niedrigen Dosis an ASS kaum Nebenwirkungen auftreten, liegt hier für die Patienten eine zusätzliche Therapiechance vor.

In der Gesamtbetrachtung zeigt sich anhand der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu anderen Arbeiten die Bedeutung der kausalen Therapieform der adaptiven Desaktivierung bei einer Intoleranz bzw. Hypersensitivität gegenüber Salicylaten, ASS und anderen NSAR. Bedingt durch die Einnahme einer täglichen Therapiedosis können positive Einflüsse auf die betroffenen Organsysteme des Atemwegtraktes nachgewiesen, die Mengen lokal und vor allem systemisch eingenommener Steroide vermindert und vielfach für Patienten und Operateure unangenehme Rezidiveingriffe vermindert werden.

Dennoch erscheinen viele Fragen noch nicht zufriedenstellend gelöst. Dazu gehören vor allem die Frage einer Dosisreduktion in der laufenden Desaktivierung und der Zeitpunkt einer Beendigung der Desaktivierung bei wieder erlangter Toleranz.

5. Zusammenfassung

Die Hypersensitivität gegenüber Salicylaten/ Nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) / Acetylsalicylsäure (ASS) ist eine häufig unterdiagnostizierte Erkrankung die mit den Hauptsymptomen chron. Sinusitis (ggfs. mit Polyposis nasi) und Asthma bronchiale einhergeht. Insbesondere beim Vorliegen von rezidivierenden Polypen in Kombination mit Asthma bronchiale steigt die Prävalenz überproportional.

Die vorliegende Arbeit beleuchtet 204 Patienten mit hinreichendem Verdacht auf aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD), die unter stationären Bedingungen systemisch mit ASS provoziert, desaktiviert und im Anschluss nachbeobachtet wurden.

Bei 132 Patienten ergibt sich eine Sofortreaktion, die zur dosisadaptierten Desaktivierung mit täglichen Mengen zwischen 100 und 500 mg ASS führte. Die restlichen 72 Patienten werden probatorisch mit einer kleinen Menge von 100 mg ASS therapiert.

In der Provokation zeigen sich erste Reaktionen am häufigsten an der nasalen und pharyngealen Schleimhaut. Die bronchiale Schleimhaut reagiert durchschnittlich deutlich später sowie die Haut deutlich seltener.

Im Rahmen der Nachbeobachtung der Patienten mit Sofortreaktion in der Provokation, ergeben sich nach sechs Monaten Verbesserungsraten von 73%, nach 12 Monaten von 77%, und nach 24 Monaten von 78%.

Klinisch zeigt sich das für die Patienten in einer Verbesserung des Riechvermögens und der postnasalen Sekretion, in einer Reduktion von Atemwegsinfektionen sowie einer Verbesserung der Asthmasymptomatik.

Zwischen 4 und 12% der Patienten erleiden trotz der Desaktivierung eine Verschlechterung der Symptomatik und benötigen weiterhin eine additive Therapie.

In der Nachbeobachtung der Patienten ohne Sofortreaktion ergibt sich durch die probatorische Medikation in den ersten sechs Monaten eine Verbesserungsrate von 44%, nach 12 Monaten von 35% sowie nach 24 Monaten von 48%.

Insgesamt liegt die Adhärenzrate bei ca. 61% nach einem Jahr, bedingt durch Kontraindikationen im Rahmen anderer Eingriffe oder Erkrankungen sowie mangelnder Motivation für eine regelmäßige Medikamenteneinnahme.

Die Einnahme der ASS Medikation in Form einer protect-Formulierung führt zu deutlich weniger gastralen Nebenwirkungen und zur Reduktion in der Anwendungshäufigkeit von Magensäure blockierender Medikation.

Auch wenn keine Sofortreaktion auf die Provokation mit ASS vorliegt, kann sich eine low-dose ASS-Therapie sehr positiv auf den Krankheitsverlauf auswirken und ist damit probatorisch unter regelmäßigen Kontrollen zu befürworten.

Das vorliegende Patientenkollektiv weist im Hinblick auf die epidemiologischen Daten vergleichbare Kenngrößen zu vielen in der Literatur publizierten Daten auf. Das Verfahren der fortlaufenden systemischen Provokation führt zu einer genaueren organspezifischen Schwellenbestimmung als die herkömmliche orale Provokationsmethode und ermöglicht somit eine Individualisierung der täglichen Erhaltungsdosis im Rahmen der Desaktivierung. Die Nachbeobachtung der Patienten über einen längeren Zeitraum ist bislang in diesem Umfang nicht in der Literatur beschrieben und gibt erstmals Einblicke in die Probleme einer kontinuierlichen ASS-Einnahme, aber auch in die nachhaltige Verbesserung der chronischen Symptomatik unter gleichzeitiger Reduktion oder Abwesenheit der Anwendung von Steroiden. Im Vergleich zur Literatur zeigen sich Vorteile durch die individuelle Dosisanpassung im Vergleich zu einer starren Standarddosierung.

6. Literaturverzeichnis

1. Baenkler H: Übersichtsarbeit: Salicylatintoleranz - Pathophysiologie, klinisches Spektrum, Diagnostik und Therapie. Deutsches Ärzteblatt, 8: 137-142 (2008)
2. Berges-Gimeno M P, Simon R A, Stevenson D D: Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. The Journal of allergy and clinical immunology, 111: 180-186 (2003)
3. Berges-Gimeno M P, Simon R A, Stevenson D D: The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 89: 474-478 (2002)
4. Dahlen S E: Treatment of asthma with antileukotrienes: first line or last resort therapy? European journal of pharmacology, 533: 40-56 (2006)
5. Fokkens W, Lund V, Mullol J: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. Rhinology.Supplement, 20: 1-136 (2007)
6. Fruth K, Pogorzelski B, Schmidtman I, Springer J, Fennan N, Fraessdorf N, Boessert A, Schaefer D, Gosepath J, Mann W J: Low-dose aspirin desensitization in individuals with aspirin-exacerbated respiratory disease. Allergy, 68: 659-665 (2013)
7. Gosepath J, Hoffmann F, Schaefer D, Amedee R G, Mann W J: Aspirin intolerance in patients with chronic sinusitis. Journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties, 61: 146-150 (1999)
8. Gosepath J, Schaefer D, Amedee R G, Mann W J: Individual monitoring of aspirin desensitization. Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery, 127: 316-321 (2001)
9. Herold G: Innere Medizin 2012. ISBN: 978-3-9814660-1-0, S. 438-438 (2012)

10. HGNC, HUGO Gene Nomenclature Committee. LTC4S leukotriene C4 synthase [*Homo sapiens*(human)] Gene ID: 4056 Sequence : Chromosome: 5; NC_000005.9 (179219263..179223616):
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=4056> (04.12.2013)
11. Hirschberg A: Mitteilung über einen Fall von Nebenwirkungen von Aspirin. Dtsch Med Wochenschr, 28: 416-417 (1902)
12. Hope A P, Woessner K A, Simon R A, Stevenson D D: Rational approach to aspirin dosing during oral challenges and desensitization of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. The Journal of allergy and clinical immunology, 123: 406-410 (2009)
13. Insel P A: Analgesic-Antipyretics and Antiinflammatory Agents: Drugs Employed in the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Gout. In: Gilman A G, Rall T, Nies A and Taylor P (Hrsg) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Pergamon, NY, S. 638-681 (1990)
14. Jenkins C, Costello J, Hodge L: Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. BMJ (Clinical research ed.), 328: 434 (2004)
15. Juergens U R, Christiansen S C, Stevenson D D, Zuraw B L: Inhibition of monocyte leukotriene B4 production after aspirin desensitization. The Journal of allergy and clinical immunology, 96: 148-156 (1995)
16. Klimek L, Pfaar O: Aspirin intolerance: does desensitization alter the course of the disease? Immunology and allergy clinics of North America, 29: 669-675 (2009)
17. Klimek L, Pfaar O: Analgetika-Intoleranz-Syndrom: ASS kann trotzdem vertragen werden! SpringerMedizin, HNO-Nachrichten, 5, (2007)

18. Knöll B: Biosynthesen im Bereich des Lipidstoffwechsels (Biochemie Vorlesung Humanmedizin). Knöll, Bernd, Institut für Physiologische Chemie, Universität Ulm, (14.4.2011)
19. Kumar A, Sharma S, Agrawal A, Ghosh B: Association of the -1072G/A polymorphism in the LTC4S gene with asthma in an Indian population. International archives of allergy and immunology, 159: 271-277 (2012)
20. Lam B K, Penrose J F, Freeman G J, Austen K F: Expression cloning of a cDNA for human leukotriene C4 synthase, an integral membrane protein conjugating reduced glutathione to leukotriene A4. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 91: 7663-7667 (1994)
21. Lee J Y, Simon R A, Stevenson D D: Selection of aspirin dosages for aspirin desensitization treatment in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. The Journal of allergy and clinical immunology, 119: 157-164 (2007)
22. Mita H, Endoh S, Kudoh M, Kawagishi Y, Kobayashi M, Taniguchi M, Akiyama K: Possible involvement of mast-cell activation in aspirin provocation of aspirin-induced asthma. Allergy, 56: 1061-1067 (2001)
23. Mita H, Higashi N, Taniguchi M, Higashi A, Akiyama K: Increase in urinary leukotriene B4 glucuronide concentration in patients with aspirin-intolerant asthma after intravenous aspirin challenge. Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology, 34: 1262-1269 (2004)
24. Mühlmeier G, Maier H: Bestimmung organbezogener Schwellenwerte bei ASS/Salicylat-Intoleranz durch intravenöse Provokation. Allergo Journal 22: 252-258. (2013)
25. Mühlmeier G, Maier H, (unveröffentlichtes Patientenmerkblatt): Ernährungshinweise bei Salicylat-Intoleranz. Abteilung HNO, Bundeswehrkrankenhaus Ulm,

26. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo M B, Brockow K, Fernandez Rivas M, Santos A F, Zolkipli Z Q, Bellou A, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Cardona V, Clark A T, Demoly P, Dubois A E, DunnGalvin A, Eigenmann P, Halken S, Harada L, Lack G, Jutel M, Niggemann B, Rueff F, Timmermans F, Vlieg-Boerstra B J, Werfel T, Dhami S, Panesar S, Akdis C A, Sheikh A: Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*, 69: 1026-1045 (2014)
27. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczynska M, Picado C, Scadding G, Kowalski M L, Setkiewicz M, Ring J, Brockow K, Bachert C, Wohrl S, Dahlen B, Szczeklik A: EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy*, 62: 1111-1118 (2007)
28. Parikh A A, Scadding G K: Intranasal lysine-aspirin in aspirin-sensitive nasal polyposis: a controlled trial. *The Laryngoscope*, 115: 1385-1390 (2005)
29. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Papa G, Schinco G, Fais G: Prevention of relapse in nasal polyposis. *Lancet*, 337: 1488 (1991)
30. Pfaar O, Klimek L: Aspirin desensitization in aspirin intolerance: update on current standards and recent improvements. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 6: 161-166 (2006)
31. Pfaar O, Klimek L: Eicosanoids, aspirin-intolerance and the upper airways--current standards and recent improvements of the desensitization therapy. *Journal of physiology and pharmacology*, 57 Suppl 12: 5-13 (2006)
32. Pfaar O, Spielhaupter M, Wrede H, Barth C, Schäfer D, Stuck B A, Mösges R, Hanschmann H, Hecksteden K, Hörmann K, Klimek L: Adaptive Desaktivierung bei ASS-intoleranten Patienten mit Polyposis nasi et sinuum - Möglichkeiten eines neuen Therapieprinzips mit intravenöser Applikation. *Allergologie*, (2008)

33. Rieben F W: Asthma bronchiale und Analgetika-Intoleranz. In: Kommerell B, Hahn P, Kübler W, Mörl H and Weber E (Hrsg) Fortschritte in der Inneren Medizin, Springer, S. 420-428 (1982)
34. Rizk H: Role of aspirin desensitization in the management of chronic rhinosinusitis. Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery, 19: 210-217 (2011)
35. Rozsasi A, Polzehl D, Deutschle T, Smith E, Wiesmiller K, Riechelmann H, Keck T: Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily. Allergy, 63: 1228-1234 (2008)
36. Sanak M, Pierzchalska M, Bazan-Socha S, Szczeklik A: Enhanced expression of the leukotriene C(4) synthase due to overactive transcription of an allelic variant associated with aspirin-intolerant asthma. American journal of respiratory cell and molecular biology, 23: 290-296 (2000)
37. Schafer D, Lindenthal U, Wagner M, Bolcskei P L, Baenkler H W: Effect of prostaglandin E2 on eicosanoid release by human bronchial biopsy specimens from normal and inflamed mucosa. Thorax, 51: 919-923 (1996)
38. Schapowal A: Pseudoallergische Reaktionen auf nichtsteroidale Antiphlogistika. In: Heppt W. B, C. (Hrsg) Praktische Allergologie - Schwerpunkt HNO-Heilkunde, Thieme, S. 233-238 (Stuttgart 1998)
39. Schapowal A, Schmitz Schumann M, Szczeklik A, Bruijnzeel P, Hansel T, Virchowen C: Lysine aspirin nasal provocation and anterior rhinomanometry for the diagnosis of aspirin sensitive asthma. Atemwegs-Und Lungenkrankheiten., 16, Suppl. 1: 1-5: (1990)
40. Schapowal A G, Simon H U, Schmitz-Schumann M: Phenomenology, pathogenesis, diagnosis and treatment of aspirin-sensitive rhinosinusitis. Acta Oto-Rhino-Laryngologica Belgica, 49: 235-250 (1995)

41. Schuhmann A, Sorms B: Geschichte des Arzneimittelwerkes Dresden. WD.pharma GmbH Co. KG (Hrsg.), Dresden, (2002)
42. Simmons D L, Botting R M, Hla T: Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacological reviews*, 56: 387-437 (2004)
43. Sivanandan I, Robinson S M: Aspirin induced asthma: clinical relevance of finding was not explained. *BMJ (Clinical research ed.)*, 328: 1076-1077 (2004)
44. Sousa A R, Parikh A, Scadding G, Corrigan C J, Lee T H: Leukotriene-receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin-sensitive rhinosinusitis. *The New England journal of medicine*, 347: 1493-1499 (2002)
45. Southward R D: Aspirin induced asthma: effect size needs to be clarified. *BMJ (Clinical research ed.)*, 328: 1076-1077 (2004)
46. Steinke J W, Culp J A, Kropf E, Borish L: Modulation by aspirin of nuclear phospho-signal transducer and activator of transcription 6 expression: Possible role in therapeutic benefit associated with aspirin desensitization. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 124: 724-30.e4 (2009)
47. Stevenson D D: Aspirin sensitivity and desensitization for asthma and sinusitis. *Current allergy and asthma reports*, 9: 155-163 (2009)
48. Stevenson D D, Hankammer M A, Mathison D A, Christiansen S C, Simon R A: Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 98: 751-758 (1996)
49. Stevenson D D, Pleskow W W, Simon R A, Mathison D A, Lumry W R, Schatz M, Zeiger R S: Aspirin-sensitive rhinosinusitis asthma: a double-blind crossover study of treatment with aspirin. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 73: 500-507 (1984)

50. Stevenson D D, Szczeklik A: Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 118: 773-786 (2006)
51. Stuck B A, Bachert C, Federspil P, Hosemann W, Klimek L, Mosges R, Pfaar O, Rudack C, Sitter H, Wagenmann M, Hormann K: Rhinosinusitis guidelines of the German Society for Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery. *HNO*, 55: 758-777 (2007)
52. Swain A R, Dutton S P, Truswell A S: Salicylates in foods. *Journal of the American Dietetic Association*, 85: 950-960 (1985)
53. Sweet J M, Stevenson D D, Simon R A, Mathison D A: Long-term effects of aspirin desensitization--treatment for aspirin-sensitive rhinosinusitis-asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 85: 59-65 (1990)
54. Szczeklik A: Aspirin-induced asthma: a tribute to John Vane as a source of inspiration. *Pharmacological reports*, 62: 526-529 (2010)
55. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M: Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *The European respiratory journal*, 16: 432-436 (2000)
56. Szczeklik A, Stevenson D D: Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 111: 913-922 (2003)
57. Umbreit C, Virchow J C, Thorn C, Hormann K, Klimek L, Pfaar O: Aspirin-Intolerance-Syndrom : a common and interdisciplinary disease. *Der Internist*, 51: 1196-1201 (2010)
58. Widal M F, Abrami P, Lermeyez J: Idiosyncratic anaphylaxis. *Presse Med.*, 30: 189-192 (1922)

59. Zeiss C R, Lockey R F: Refractory period to aspirin in a patient with aspirin-induced asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 57: 440-448 (1976)
60. Zhang Y, Huang H, Huang J, Xiang Z, Yang M, Tian C, Fan H: The -444A/C polymorphism in the LTC4S gene and the risk of asthma: a meta-analysis. *Archives of Medical Research*, 43: 444-450 (2012)

Danksagung

Auf dem Weg von der Idee, über die Umsetzung, bis schließlich hin zur endgültigen Abfassung der Dissertation habe ich Unterstützung und Rat von vielen Seiten erhalten. Aus der Reihe derer, denen mein ausdrücklicher Dank gilt, seien folgende Personen hervorgehoben.

Herr Oberstarzt **Prof. Dr. med. Dr. hc. Matthias Tisch** für die Einräumung der Möglichkeit, die Promotionsschrift an seiner Abteilung zu vollenden sowie die Fortführung der Betreuung und seine fortwährende Unterstützung seit Studiumbeginn.

Ich möchte mich bei meinem ursprünglichen Doktorvater und Mentor Herr Oberstarzt a.D. **Prof. Dr. med. Heinz Maier** für die Überlassung des Themas, die anfängliche Betreuung, die vielen angebotenen Chancen sowie die Möglichkeit der Promotion bedanken.

Ein herzliches Vergelt's Gott und Danksagung geht an meinen Betreuer Herrn Oberfeldarzt **Dr. med. Guido Mühlmeier** für die ausdauernde, motivierende und angenehme Zusammenarbeit und Unterstützung über die letzten Jahre. Vielen Dank für diese, über das normale Maß hinausgehende, direkte Betreuung - auch außerhalb der Dienstzeit und an Feiertagen.

Zu guter Letzt gilt mein Dank auch meinen Lektoren; Herrn **Prof. Dr. med. Roland Schumann** für die vielen guten, freundschaftlichen Tipps und den letzten Schliff meiner Dissertation
Frau **Ann-Kathrin Rothenbacher** für die hartnäckige Suche nach kleinen und großen Fehlern sowie die Unterstützung in der letzten Phase meiner Arbeit.

Ihnen sei an dieser Stelle im Besonderen gedankt!

Eidesstaatliche Erklärung



ulm university universität
uulm

Medizinische Fakultät
Promotionssekretariat
Albert-Einstein-Allee 7
89081 Ulm

Name, Vorname: Hausch, Raphael

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere hiermit,

- dass ich die Arbeit selbständig gemäß der Richtlinien des Senats der Universität Ulm zur Sicherung der guten wissenschaftlichen Praxis angefertigt, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie die wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe,
- die Arbeit bisher weder im In- noch Ausland in gleicher oder ähnlicher Form für ein Promotionsverfahren vorgelegt habe,
- dass ich zur Zeit zu keinem anderen Promotionsverfahren zugelassen bin oder ein solches beantragt habe,
- dass die Daten nicht im Zusammenhang mit anderen Promotionsverfahren veröffentlicht wurden,
- dass keine Strafverfahren gegen mich laufen.

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht
enthalten.

Publikationen

Autoren: Mühlmeier, Guido; Hausch Raphael; Maier, Heinz
Titel: Adaptive desensitization for acetylsalicylic acid hypersensitivity:
A success story?
Quelle: HNO, 2015, 63, 10, 707-714, Germany

Autoren: Mühlmeier, Guido; Hausch Raphael; Arndt, Annette; Kraft, Klaus;
Danz, Burkhardt; Maier, Heinz
Titel: Respiratory epithelial adenomatoid hamartoma of the nose and nasal
sinuses : a rare differential diagnosis of nasal polyposis
Quelle: HNO, 2014, 62, 11, 813-817, Germany