

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Asklepios Klinik Altona

Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie

Prof. Dr. med. Thomas Grundmann

## **Lebensqualität von Patienten mit Analgetikaintoleranzsyndrom in Abhängigkeit von Therapieoptionen und Begleiterkrankungen**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Franziska Isabelle Drauschke  
aus Pinneberg

Hamburg, 2019

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 19.08.2019**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Thomas Grundmann**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Sylvia von Mackensen**

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Historie.....	1
1.2 Nase (Nasus) .....	2
1.2.1 Anatomie.....	2
1.2.2 Funktion .....	5
1.3 Luftröhre (Trachea), Bronchien (Bronchi) und Lunge (Pulmo) .....	6
1.3.1 Anatomie.....	6
1.3.2 Funktion .....	8
1.4 Analgetika-Intoleranz-Syndrom .....	8
1.4.1 Epidemiologie .....	8
1.4.2 Ätiologie (Pathophysiologie) .....	9
1.4.3 Symptomatik.....	9
1.4.4 Diagnostik .....	10
1.4.5 Therapie.....	13
1.4.5.1 Adaptive Desaktivierung .....	13
1.4.5.2 Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten .....	14
1.4.5.3 Glukokortikosteroide .....	15
1.4.5.4 Operative Sanierung der Nasennebenhöhlen .....	15
1.4.5.5 Monoklonale Antikörpertherapie .....	15
1.5 Lebensqualität.....	17
1.5.1 Definition.....	17
1.5.2 Messung .....	17
1.6 Hintergrund der Studie .....	18
2. Material und Methoden .....	19
2.1 Ablauf der Studie.....	19
2.1.1 Studienteilnehmer .....	19

2.1.2 Ein-/Ausschlusskriterien.....	20
2.1.3 Fragebögen .....	20
2.1.4 Klinische Untersuchung .....	21
2.1.5 Statistische Auswertung.....	22
3. Ergebnisse.....	23
3.1 Erste Studienphase.....	23
3.1.1 Altersverteilung .....	23
3.1.2 Begleiterkrankungen .....	27
3.1.3 Schwellendosis .....	29
3.2 Zweite Studienphase.....	32
3.2.1 Kontrollgruppe .....	32
3.2.2 Positiv getestete Gruppe.....	36
3.3 Zielgröße Lebensqualität.....	42
3.3.1 Kohorten .....	44
3.3.2 Allergie .....	44
3.3.3 Raucher .....	45
3.3.4 Alter .....	45
3.3.5 Aspirin.....	45
3.3.6 Montelukast .....	45
3.3.7 Ernährung .....	46
3.3.8 Asthma bronchiale .....	46
3.3.9 Probleme mit dem Riechvermögen.....	46
3.3.10 Probleme mit der Nasenatmung .....	46
3.3.11 Niesreiz.....	46
3.3.12 Schleimfluss.....	47
3.3.13 Kortisoneinnahme .....	47
3.3.14 Geschlecht.....	47
3.4 Dritte Studienphase.....	48

3.4.1 Alter, Geschlecht.....	48
3.4.2 Allergien, Rauchverhalten, Aspirin, Montelukast.....	48
3.4.3 FEV1, Stadium der Polypen.....	48
4. Diskussion .....	50
4.1 Diskussion der 1. Studienphase.....	50
4.1.1 Studiengröße/Patientenkollektiv .....	50
4.1.2 Sensitivität .....	50
4.1.3 Alter der Erkrankung im Vergleich .....	51
4.1.4 ICU bei Toleranztestung .....	51
4.1.5 Schwellendosis, Internationaler Vergleich .....	51
4.1.6 Erhaltungsdosis .....	52
4.1.7 Leitlinien.....	53
4.2 Diskussion der 2. Studienphase.....	53
4.2.1 Patientenkollektiv Vergleich .....	53
4.2.2 Raucher .....	54
4.2.3 Ernährung .....	54
4.2.4 Allergien.....	55
4.2.5 Therapie.....	55
4.3 Diskussion 3. Studienphase.....	57
4.3.1 Status Polypen nach RASP .....	57
4.3.2 Polypen in Anhängigkeit von der Therapie .....	58
4.3.3 Lungenfunktionsprüfung .....	59
4.3.4 Betreuung der Patienten .....	59
5. Zusammenfassung .....	60
6. Abkürzungsverzeichnis .....	62
7. Abbildungsverzeichnis .....	63
8. Tabellenverzeichnis .....	65
9. Literaturverzeichnis.....	66

10. Danksagung.....	72
11. Lebenslauf .....	73
12. Anhang .....	74
13. Eidesstattliche Erklärung .....	79

# 1. Einleitung

## 1.1 Historie

Die Publikation von Ponikau et al „The Diagnosis and Incidence of Allergic Fungal Sinusitis“ hat die Betrachtung der chronischen Rhinosinusitis mit oder ohne Polyposis verändert. Durch fortschrittliche Untersuchungen des Nasenschleims wurde herausgefunden, dass die pathologischen Vorgänge des respiratorischen Epithels auf veränderte Bedingungen im Nasenschleim zurückzuführen sind. In dieser Studie wurde bei 96% der Patienten Pilze im Nasensekret nachgewiesen. Zusätzlich wurden vermehrt eosinophile Granulozyten in Clustern gefunden. Durch diese Entdeckung wurde eine Anpassung der Einteilung der Sinusitiden vorgeschlagen (Ponikau et al., 1999).

Heute hat man herausgefunden, dass nahezu bei allen Menschen Pilze in der Nase vorzufinden sind. Die Abgrenzung zu den erkrankten Personen findet sich in der Menge der eosinophilen Clustern. Diese Richtung wurde anschließend vertieft und weitere Auffälligkeiten bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis gefunden. Genauer wurde eine Sensibilisierung der T-Lymphozyten durch spezielle Pilzantigene festgestellt, die man bei der Kontrollgruppe nicht finden konnte. Diese Lymphozyten konnte man verantwortlich machen für die Produktion der Cytokine (besonders Interleukin-5 und Interleukin-13), die wiederum die eosinophilen Entzündungszellen aktivieren. Daher ließ sich darauf schließen, dass die sensibilisierten T-Lymphozyten dauerhaft Cytokine produzieren und damit dramatisch zur chronischen Schädigung des respiratorischen Epithels beitragen (Ponikau et al., 1999).

Da bei über 50% der Patienten mit chronischer Rhinosinusitis Asthma als Kofaktor auftritt, wurde dieser Faktor genauer untersucht. Herausgefunden wurde, dass histopathologische Auffälligkeiten von Asthma, also verschiedene eosinophile Entzündungszellen und Formen des „Airway remodelling“ auch bei der chronischen Rhinosinusitis zu finden sind. Diese Aussage und das oftmals gemeinsame Auftreten von chronischer Rhinosinusitis und Asthma scheint die Aussage zu

bestätigen, dass der pathologische Prozess der beiden Krankheiten ähnlich zu verlaufen scheine (Ponikau et al., 2003).

Die Eosinophilen haben einen hohen Stellenwert im Zusammenhang mit Therapieerfolgen oder -misserfolgen nach endoskopischer Nasennebenhöhlensanierung. Dies verdeutlicht die Studie von Vlaminck et al. Hier wurde bei Patienten, die an chronisch polypöser Rhinosinusitis leiden und bei denen eine Eosinophilie festgestellt wurde, ein erheblich höheres Risiko für ein Rezidivrisiko festgestellt (Vlaminck et al., 2014).

Die chronische Rhinosinusitis ist eine oft unterschätzte Krankheit, dies wurde in der Studie von Hastan et al beleuchtet (Hastan et al., 2011).

In dieser Dissertation soll der Stellenwert der Therapieoptionen und die Lebensqualität von Patienten mit und ohne Analgetikaintoleranz untersucht werden. Gemeinsamer Nenner dieser beiden Gruppen ist eine Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Asthma und chronisch polypöser Rhinosinusitis.

## 1.2 Nase (Nasus)

### 1.2.1 Anatomie

#### **I Knöcherner Anteil**

Die Begrenzungen der knöchernen Nase bestehen aus dem Nasendach, dem Nasenboden, der medialen und der lateralen Nasenwand. Das Nasendach wird gebildet aus dem Os ethmoidale (Lamina cribrosa), Os sphenoidale (Corpus), Os nasale und dem Os frontale (Pars nasalis). Der Nasenboden wird gebildet aus der Maxilla (Processus palatinus), Os incisivum (Canalis incisivus) und dem Os palatinum (Lamina horizontalis). Die laterale Nasenwand besteht aus der Maxilla (Processus frontalis), dem Os lacrimale, dem Os ethmoidale (Concha nasalis superior und media), der Concha nasalis inferior und dem Os palatinum (Lamina perpendicularis). Die mediale Nasenwand, auch Nasenseptum genannt, besteht aus einer Hauptfläche und kleinen Knochenleisten. Die Hauptfläche schließt das Os ethmoidale (Lamina perpendicularis) und das Vomer (kaudal) mit ein (Schulte, Schumacher, & Schünke, 2012b).



## **II Knorpeliger Anteil**

Der anteriore Teil des Nasenseptums wird aus dem Cartilago septum nasi gebildet, der nach kranial eine abgespreizte Platte, den Processus lateralis und posterior einlagert und in das Vomer den Processus posterior abgibt. Die beiden Nasenöffnungen (Nares) werden anterior durch die Flügelknorpel Cartilago alaris major gebildet, die man unterteilt in Crus mediale und Crus laterale. Der kaudale Teil der Nasenflügel wird durch kleine Knorpelstücke gebildet, die Cartilagine alares minores (Schulte et al., 2012b).

## **III Cavitas nasi und ihre Verbindungen zu anderen Schädelräumen**

Die Lamina cribrosa im Os ethmoidale verbindet die Cavitas nasi mit der Fossa cranii anterior. Durch die Foramina cribrosa verlaufen die Fila olfactoria und die N., A. und V. ethmoidales anterior. Der Canalis incisivus zwischen Os incisivum und Maxilla verbindet die Cavitas nasi mit der Cavitas oris. Durch ihn läuft der N. nasopalatinus und die A. nasopalatina. Das Foramen ethmoidale posterius zwischen Os frontale und Os ethmoidale stellt eine Verbindung zwischen den hinteren Siebbeinzellen und der Orbita her. Durch ihn laufen N., A. und V. ethmoidales posterior. Der Canalis nasolacrimalis, durch den der Ductus nasolacrimalis läuft, verbindet Orbita und Cavitas nasi. Das Foramen sphenopalatinum zwischen Lamina perpendicularis des Os palatinum und dem Corpus des Os sphenoidale verbinden die Cavitas nasi mit der Fossa pterygopalatina. Durch ihn ziehen die Rr. nasales posteriores superiores, mediales und laterales sowie die A. sphenopalatina und Begleitvenen (Schulte et al., 2012b).

## **IV Gefäßversorgung**

Die äußere Nase wird über die A. facialis, die aus der A. carotis externa stammt und die A. ophthalmica aus der A. carotis interna, versorgt (Probst, 2008). Die laterale Nasenwand erhält ihre Versorgung kranial aus den beiden Aa. ethmoidales aus der A. ophthalmica und von dorsal aus den Aa. nasales posteriores laterales aus der A. sphenopalatina aus der A. maxillaris (Schulte, Schumacher, & Schünke, 2012a). Auch die Blutversorgung des Nasenseptums erfolgt aus dem Stamm der Aa. carotides externa und interna. Die Rr. septales anteriores aus der A. ethmoidalis anterior und die Rr. septales posteriores aus der A. sphenopalatina vereinigen sich im vorderen Bereich zum sogenannten Locus Kiesselbachi (Schulte et al., 2012b).

## **V Nervale Versorgung**

Die sensible Versorgung der Nase erfolgt aus dem N. trigeminus. Anterior wird die Nase über Äste des N. ophthalmicus (V1) versorgt, der restliche Bereich über Äste des N. maxillaris (V2). Der N. ophthalmicus besteht aus 3 Ästen: N. nasociliaris, N. frontalis und N. lacrimalis. Der Nasenrücken wird versorgt über den R. nasalis externus, der aus dem N. ethmoidalis anterior stammt. Die Nasenwurzel wird innerviert über die Endäste des N. frontalis. Die Nasenflügel werden vom N. infraorbitalis, der aus dem N. maxillaris stammt, übernommen (Berghaus, Rettinger, & Böhme, 1996). Die Riechschleimhaut wird vom N. olfactorius speziell sensibel innerviert (Schulte et al., 2012b).

Die vegetative Innervation der Nasenschleimhaut besteht aus dem Sympathikus, der dem Anschwellen der Nase dient (vaskulärer Effekt) und dem Parasympathikus, der die Sekretion fördert (glandulärer Effekt) (Berghaus, 1996).

## **VI Nasennebenhöhlen (Sinus paranasales)**

Der Überbegriff Nasennebenhöhlen beschreibt die vier paarig angelegten Nasennebenhöhlen: Sinus frontalis (Stirnhöhle), Sinus maxillaris (Kieferhöhle), Sinus sphenoidalis (Keilbeinhöhle) und die Cellulae ethmoidales (Siebbeinzellen). Sinus frontalis und Sinus maxillaris entwickeln sich erst während des Schädelwachstums ab ca. dem 1. Lebensjahr. Die mit Luft gefüllten Hohlräume dienen der Leichtbauweise des Schädels, also einer Gewichtsreduktion (Schulte et al., 2012b).

Die Kieferhöhlen sind kranial von der Orbita begrenzt, dorsal befindet sich die Fossa pterygopalatina und der retromaxilläre Raum, medial die Nasenhöhle (Probst, 2008). In der Kieferhöhle befinden sich drei Recessi, der Recessus alveolaris, Recessus zygomaticus und der Recessus ethmoidalis. Die Öffnung der Kieferhöhle wird von zwei Strukturen eingeengt, dem Processus uncinatus und der Bulla ethmoidalis. Über den Hiatus semilunaris wird Sekret in den mittleren Nasengang transportiert (Berghaus et al., 1996).

Die Stirnhöhlen können ganz unterschiedliche Ausprägungen haben oder sogar ganz fehlen. Der Boden der Stirnhöhle besteht aus Teilen des Orbitadaches. Das Septum interfrontale trennt die beiden Stirnhöhlen. Sekret wird ebenfalls über den Hiatus semilunaris in den mittleren Nasengang transportiert (Berghaus et al., 1996).

Die Siebbeinzellen bestehen aus einem vorderen und einem hinteren Teil, die medial an die mittlere Muschel, kranial an die Orbita und Lamina cribrosa und dorsal an die Keilbeinhöhle grenzt (Probst, 2008). Die vorderen Siebbeinzellen sind der Stirn- und Kieferhöhle vorgeschaltet, das heißt Stirn- und Kieferhöhle haben nur durch die vorderen Siebbeinzellen Verbindung zur Nasenhöhle. Daher münden die vorderen Siebbeinzellen auch in den mittleren Nasengang, während die hinteren Siebbeinzellen in den oberen Nasengang münden (Berghaus et al., 1996).

Die Keilbeinhöhle wird kranial von der Sella turcica und der vorderen und mittleren Schädelgrube begrenzt. Dorsal befindet sich der Clivus, lateral die Hirnnerven II-VI und die A. carotis interna (Probst, 2008). Das Sekret wird durch den Recessus sphenoidalıs in die Nasenhöhle geführt.

Der Bereich, in den die Ausführungsgänge in die Nasenhöhle münden, nennt man auch Ostiomeatale Einheit. Medial befindet sich die Concha nasalis media, lateral die Lamina orbitalis des Siebbeins. In den unteren Nasengang mündet der Ductus nasolacrimalis (Schulte et al., 2012a).

Alle Nasennebenhöhlen sind mit respiratorischem Flimmerepithel ausgekleidet. Durch den Zilienschlag wird das Sekret über die Choanen in den Nasopharynx transportiert und anschließend verschluckt (Schulte et al., 2012b).

### 1.2.2 Funktion

Durch die gute Durchblutung der Nase wird die eingeatmete Luft erwärmt und befeuchtet. Abwechselnd nach ca. 6 Stunden schwillt jeweils eine Seite an, das heißt es wird immer nur eine Seite genutzt (Schulte et al., 2012b). Des Weiteren wird die Luft von Staubpartikeln durch die Nasenhaare und den Nasenschleim gereinigt (Berghaus et al., 1996). Ein weiterer Punkt ist der Nasenwiderstand, der genutzt wird, um den Luftstrom zu beeinflussen. So wird Form, Geschwindigkeit, Richtung und Widerstand angepasst. Das respiratorische Epithel besteht aus Zilien und schleimproduzierenden Becherzellen, die zum mukoziliaren Transport beitragen. Das Sekret dient nicht nur der Anfeuchtung und Reinigung, sondern auch der Immunabwehr und ist Lösungsmittel für Geruchsstoffe (Berghaus et al., 1996).

Die wohl wichtigste Funktion der Nase, die Geruchswahrnehmung, findet in der Regio olfactoria, der Kuppel der Nasenhöhle, in den Riechzellen statt. Die Moleküle,

die Menschen riechen können, sind flüchtig, klein und wasserlöslich. Damit sie wahrgenommen werden, müssen sie durch den Luftstrom an der Regio olfactoria ankommen und in einer bestimmten Zahl vorhanden sein. Bei normaler Atmung kommt jedoch nur 2% der Riechstoffe hier an. In der Regio olfactoria befinden sich die primären Sinneszellen, welche die außergewöhnliche Fähigkeit haben, sich ein Leben lang zu teilen. Die Axone dieser Sinneszellen bilden den N. olfactorius, der im Bulbus olfactorius mündet. Axone von Mitralzellen verlaufen durch den Tractus olfactorius direkt zum Riechhirn, welches Teil des Telencephalons ist (Klinke & Silbernagel, 2005).

## 1.3 Luftröhre (Trachea), Bronchien (Bronchi) und Lunge (Pulmo)

### 1.3.1 Anatomie

#### **I Lage**

Die Atemwege des Menschen werden in zwei Bereiche eingeteilt, es gibt die oberen Atemwege im Kopfbereich und die unteren Atemwege in Hals- und Thoraxbereich. Zu den oberen Atemwegen zählt die äußere Nase mit Nasenhaupthöhle, die Nasennebenhöhlen und der obere Teil des Rachens. Der untere Bereich der Atemwege besteht aus dem Kehlkopf, der Luftröhre, den zwei Hauptbronchien und schließlich den Alveolen, wo der Gasaustausch stattfindet. Ventral der Lunge befindet sich der Herzbeutel, dorsal liegt sie in Wirbelsäulennähe. Kranial erstreckt sich die Lunge über die obere Thoraxapertur, kaudal reicht sie über die Zwerchfellkuppel (Schulte et al., 2012a).

#### **II Aufbau**

Die Lunge gliedert sich in Lungenspitze (Apex pulmonalis), Lungenbasis (Basis pulmonalis) und Lungenlappen (Lobi pulmonalis). Die rechte Lunge besitzt drei Lungenlappen, den Lobus superior, medius und inferior, während die linke Lunge nur zwei Lungenlappen, den Lobus superior und inferior, besitzt. Die Lungenspalten teilen die Lunge in ihre Lappen, analog gibt es rechts zwei Fissuren, die Fissura horizontalis und die Fissura obliqua. Die linke Lunge hat nur eine Fissura obliqua zwischen Lobus superior und inferior. Zusätzlich existieren noch zwei

Lungenränder, der Margo anterior und inferior und vier Flächen: Facies costalis, Facies diaphragmatica, Facies mediastinalis und Facies interlobaris.

Man kann die Atemwege noch in anderer Weise aufteilen, nämlich in einen luftleitenden Abschnitt (Trachea bis Bronchiolus terminalis) und in einen gasaustauschenden Abschnitt (Bronchiolus respiratorius bis Alveolen).

Die Atemwege sind wie folgt gegliedert: Der Pars cervicalis trachae geht von der ersten Trachealspange bis zur Apertura thoracis superior, der Pars thoracica trachae erstreckt sich von der Apertura thoracis superior bis zur Bifurcatio trachae. Dieser Abschnitt, die Trachea, ist ein rohrartiges Hohlorgan, welches durch 16-20 hufeisenförmige hyaline Knorpelspannen organisiert ist. Diese Knorpelspannen sind durch Kollagenfasern und elastische Fasern verbunden. Die Schleimhaut besteht aus respiratorischem Epithel, welches mit vielen Drüsen durchzogen ist. An der dorsalen Seite der Trachea befinden sich keine Knorpel, dafür wird die Trachea durch glatte Muskulatur (M. trachealis) zusammengehalten.

Die Bifurcatio trachae teilt die Atemwege in Bronchi principales dexter und sinister. Bronchi principales dexter besteht aus drei Lappenbronchien, Bronchi principales sinister aus zwei Lappenbronchien. Bronchi principales dexter wird wiederum in zehn Segmentbronchien, sinister in neun aufgeteilt. Die Bronchi segmentales werden schließlich in Subsegmente aufgeteilt. Bei diesem Teil der Atemwege gibt es mehr glatte Muskulatur, im kaudalen Abschnitt Knorpelplatten statt Knorpelspannen und mehrschichtiges respiratorisches Epithel. Der respiratorische Abschnitt besteht aus den Bronchioli respiratorii, den Ductuli alveolares und den Sacculi alveolares. Hier finden sich keine Knorpel und es ist ein einschichtiges Flimmerepithel mit Pneumozyten Typ I und II vorhanden (Schulte et al., 2012a).

### **III Gefäßversorgung**

Die Lunge hat die besondere Anlage der zwei Blutkreisläufe. Die Vasa privata mit den Rr. bronchiales, die aus der Aorta thoracica stammen und die A. intercostalis posterior, die die Lunge selber mit sauerstoffreichem Blut versorgen. Daneben besteht noch die Vasa publica, die das sauerstoffarme Blut durch den Truncus pulmonalis über die Aa. Pulmonales-Äste abgibt, die gemeinsam mit den Segmentbronchien zu den Segmenten laufen und hier das Blut mit Sauerstoff

anreichern. Die Vv. pulmonales geben das nun sauerstoffreiche Blut in das Atrium sinistrum des Herzens (Schulte et al., 2012a)

#### **IV Nervale Versorgung**

Parasympathisch wird die Lunge über die Nn. vagi, die in den Plexus pulmonalis münden, versorgt. Sympathisch dagegen kommen die meisten Äste aus dem Ganglion thoracica II-V, die auch in den Plexus pulmonalis zusammenlaufen (Schulte et al., 2012a).

#### **1.3.2 Funktion**

Die Trachea, Bronchien und Verzweigungen außer den Alveolen dienen der Luftleitung. In den Alveolen findet die wichtigste Funktion der Lunge statt: Der Gasaustausch zwischen Luft und Blut zur Sauerstoffaufnahme aus der Luft für Oxidationsprozesse. Des Weiteren kann durch die Lunge Kohlendioxid abgeatmet und somit der Säure-Basen-Haushalt reguliert werden. Durch Volumenänderungen der Thoraxhöhle wird der intrapulmonale Druck verändert und somit der Ein- und Ausstrom von Atemluft forciert (Schulte et al., 2012a).

### **1.4 Analgetika-Intoleranz-Syndrom**

#### **1.4.1 Epidemiologie**

Die Erkrankung tritt in der Allgemeinbevölkerung mit ca. 0,6-5,4% auf, während es bei Patienten mit typischen Symptomen drastisch ansteigt. Bei Patienten, die an Asthma bronchiale leiden, beträgt das Risiko bereits 5-10%, bei Patienten mit chronisch rezidivierender Urtikaria 22- 67% und bei Patienten, die alle typischen Symptome aufweisen (Asthma bronchiale, Rhinosinusitis und Nasenpolypen) 40-78%. Frauen haben ein sehr viel größeres Risiko (60-70%) an Analgetika-Intoleranz zu erkranken als Männer. Zudem gibt es eine hohe Dunkelziffer von Asthmatikern, die am Analgetika-Intoleranz-Syndrom leiden. Die Erkrankung tritt meistens ab der dritten Lebensdekade auf (Kirsche & Klimek, 2015). Eine Analgetika-Intoleranz-Erkrankung ist bei Eltern, Geschwistern und Kindern von Analgetika-intoleranten Patienten wahrscheinlicher. Außerdem haben Kinder von Analgetika-intoleranten Patienten ein höheres Risiko an Nasenpolypen und Rhinosinusitis zu erkranken (May, Wagner, Langenbeck, & Weber, 2000).

### 1.4.2 Ätiologie (Pathophysiologie)

Ursache dieser Pseudoallergie ist eine Dysbalance im Metabolismus der Arachidonsäure. Arachidonsäure wird über Phospholipasen aus Phospholipiden der Zellmembranen von Eosinophilen, Mastzellen und Leukozyten gestellt. Lipoxygenase (LOX) oder Cyclooxygenase (COX) kann Arachidonsäure zu Cysteinleukotrienen, Prostaglandinen, Prostacyclin oder Thromboxam umwandeln (Babu & Salvi, 2000).

Die Verwendung von nichtsteroidalen Antiphlogistika blockiert den Abbau der Arachidonsäure über Cyclooxygenasen, wodurch der Lipoxygenasestoffwechselweg verstärkt wird. Es werden nun mehr peptid-Leukotriene und Hydroperoxyeicosatetraensäurederivate gebildet, die Bronchospasmus und Schleimbildung bewirken (Szczeklik, Sanak, Nizankowska-Mogilnicka, & Kielbasa, 2004).

Allerdings tritt dieser Mechanismus auch bei nicht erkrankten Personen auf, wodurch die Vermutung besteht, dass Analgetika-Intoleranzpatienten eine Empfindlichkeit gegen Cysteinleukotriene haben (Arm & Austen, 2002).

Eine Steigerung der Leukotriene nach ASS-Einnahme findet man im Urin und Nasensekret (May, Weber, Gall, Kaufmann, & Zollner, 1999).

### 1.4.3 Symptomatik

Das klassische Krankheitsbild der Analgetika-Intoleranz besteht aus Asthma bronchiale, chronischer Rhinosinusitis und Polyposis nasi. Andere Symptome sind Rhinorrhoe, eine nasale Blockade oder urtikarielle Hautreaktionen (Umbreit et al., 2010)

Die Erkrankung beginnt oft mit einer Rhinitis (3-30% der Patienten), im Anschluss wird aus dieser eine chronische Rhinosinusitis mit Polypsisi nasi (35-52%). Anschließend entwickelt sich das nicht-allergische Asthma bronchiale (6-34%). Wenn das Analgetika-Intoleranz-Syndrom bereits fortgeschritten ist, kann es selbst bei kleinen Dosen von NSAIDs zu schweren Asthmaanfällen, Kreislaufreaktionen oder Herzkreislaufstillstand kommen (Forster-Ruhrmann, Zappe, Szczepek, Olze, & Rabe, 2015).

## 1.4.4 Diagnostik

### I Anamnese

Die Anamnese sollte sorgfältig und ausführlich gestaltet werden, denn oft ist es möglich hier viele wichtige Details zum Gesundheitszustand des Patienten herauszufinden. Besonders Vorerkrankungen sollten genau hinterfragt werden. Wichtig ist zum Beispiel auch die Häufigkeit von schon stattgefundenen Nasennebenhöhlenoperationen, ob und wie lange schon ein Asthma bronchiale besteht oder allgemein bronchiale Beschwerden bestehen. Oft vergessen werden auch Niesreiz oder Rhinorrhö. Auch vergangene Hautausschläge sollten thematisiert werden. Wenn schon ein Verdacht auf Analgetika-Intoleranz besteht, sollte auch die Häufigkeit einer Einnahme von solchen Medikamenten hinterfragt werden (Umbreit et al., 2010).

### II In-vitro Diagnostik

Es gibt verschiedene In-vitro Tests, die allerdings noch nicht für einen eindeutigen Befund der Analgetika-Intoleranz reichen. Bei dem „cellular allergen stimulation test“ (CAST) nach Buhlmann kommt es durch eine aufsteigende Konzentration von COX-1-Inhibitoren zur In-vitro Stimulation. Anschließend werden isolierte Blutleukozyten untersucht. Mithilfe eines Enzymimmunoassays werden die Cysteinyl-Leukotriene quantitativ untersucht. Es besteht eine mittlere Sensitivität von 53% und eine Spezifität von 89%.

Das Vorhandensein von Cysteinyl-Leukotrienen zu PGE<sub>2</sub> wird bei dem funktionellen Eicosanoidtest (FET) nach Baenkler und Schafer untersucht, wobei die Ergebnisse in Gruppen eingeteilt werden. Analgetika-Intoleranz-Gruppe 0 ist unauffällig, Gruppe 1 leicht, Gruppe 2 mäßig, Gruppe 3 stark. Dadurch kann man Rückschlüsse auf das Ergebnis beim Provokationstest und auf die Rezidivrate nach Nasennebenhöhlenoperationen ziehen. Die Sensitivität beträgt 100%, die Spezifität 73,3%.

Weitere zu nennende In-vitro-Tests wären der ASPI-Test (Sensitivität 82%, Spezifität 83%), Flow-CAST (Sensitivität 60–70%, Spezifität 90%), und CAST-Combi (Sensitivität 73%, Spezifität 71%). Diese In-vitro-Tests können ambulant in der HNO-Praxis vorgenommen werden. Den Patienten wird lediglich Blut



abgenommen und dieses anschließend im Labor untersucht (Forster-Ruhrmann et al., 2015).

### III In-vivo Diagnostik

#### Oraler Provokationstest

Als „Goldstandard“ der Analgetika-Intoleranz-Diagnostik bezeichnet man den oralen Provokationstest. Durchführen kann man ihn gemäß verschiedener Protokolle, z.B. nach der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EACCI) und dem Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) mit einer Dosissteigerung bis 500 mg (Tab. 1) und das 1- und 2-Tages-Schema nach Stevenson mit einer Dosissteigerung bis 650 mg ASS. Da der Test bei den Patienten erst bei verschiedenen Dosen anschlägt, sollte auf eine ausreichend hohe Dosis (bis 1000 mg) getestet werden.

Tabelle 1: Oraler Provokationstest nach der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EACCI) und dem Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) mit einer Dosissteigerung bis 500 mg

Tag 1 (Uhrzeit)	Präparat	Tag 2 (Uhrzeit)	Präparat
08:30	Placebo	08:30	27mg ASS (a)
10:00	Placebo	10:00	44mg ASS
11:30	Placebo	11:30	117mg ASS
13:00	312mg ASS	13:00	312mg ASS
14:30	500mg ASS	14:30	500mg ASS (b)

*FEV<sub>1</sub>-Messung alle halbe Stunde.*

- (a) Bei anamnestisch schwerer Reaktion auf ASS Beginn mit 10 mg ASS, dann 17 mg ASS, dann 44 mg ASS
- (b) Optional, wenn Anamnese eindeutig und keine Reaktion bis 500 mg kumulative Dosis

(OPT oraler Provokationstest; EACCI European Academy of Allergy and Clinical Immunology; GA2LEN Global Allergy and Asthma European Network; ASS Acetylsalicylsäure)

Des Weiteren wird der Test placebokontrolliert durchgeführt, wobei meistens am ersten Tag ein Placebo gegeben wird. Trotz sorgfältiger Anamnese gibt es bis zu 15% negative Testergebnisse bei positiver Anamnese. Falsch-negativ ausfallende Tests können auf eine unzureichende Dosis, eine zu kurze Provokationsdauer, eine Herbeiführung einer spezifischen Toleranz durch die Dosissteigerung oder eine Resorptionsstörung im Magen-Darm-Trakt zurückzuführen sein.

Der OPT sollte nur stationär in spezialisierten Zentren durchgeführt werden, da es zu einem anaphylaktischen Schock oder einem schweren Asthmaanfall kommen kann. Deshalb gibt es auch bestimmte Risikogruppen, die aus dem Testverfahren ausgeschlossen werden. Dazu gehören: Schwangere, Patienten mit unkontrolliertem oder nur teilweise kontrolliertem Asthma, Patienten mit einer Einsekundenkapazität (FEV1) < 70%, Patienten mit schweren Erkrankungen von Herz und Kreislauf, Magen-Darm-Trakt, Leber, Niere, Patienten mit respiratorischen Infekten in den letzten vier Wochen, Patienten, die eine medikamentöse Therapie mit  $\beta$ -Blockern erhalten, Patienten mit sehr schweren Asthmaexazerbationen oder anaphylaktoiden Reaktionen in der Anamnese, wobei man dieser Patientengruppe eine nasale Provokation empfiehlt.

Voraussetzung für die Durchführung des OPT ist das Einverständnis des Patienten und eine mündliche sowie schriftliche Aufklärung. Indikationen und Kontraindikationen sollten bekannt sein, außerdem müssen eine Notfallbehandlung sowie die passenden Medikamente gewährleistet sein. Die Sensitivität beträgt 89%, die Spezifität 93%.

### Nasaler Provokationstest

Die nasale Provokation wird ambulant mit Lysin-ASS durchgeführt. Das Lysin-ASS kann mittels kleiner Spritzen oder eines Pumpsprays verabreicht werden. Die Risiken sind aufgrund der schlechten Absorption des Lysin-ASS geringer. Fällt die nasale Provokation positiv aus, so ist dies ein eindeutiges Ergebnis. Fällt der Test jedoch negativ aus, sollte man einen inhalativen oder oralen Test hinzuziehen. Die nasale Provokation wird bei Patienten mit schwerem Asthma vorgezogen, da die Risiken geringer sind. Kontraindikationen dagegen sind eine Septumperforation, wodurch eine Rhinomanometrie schwierig wird oder starke Polyposis nasi. Der nasale Provokationstest wird anhand von folgenden klinischen Symptomen bewertet: Sekretion, Irritation und Fernsymptome. Das Ergebnis wird als positiv

bewertet, wenn man eine Flowabnahme von mehr als 40% feststellt, einen Symptomscore von mehr als drei oder einen Flowwert von 20-40% und einen Symptomscore von zwei aufweist. Die Sensitivität beträgt 80-87%, die Spezifität 93-96%.

#### Inhalativer Provokationstest

Auch der inhalative Provokationstest wird mit Lysin-ASS durchgeführt. Durch ein Mundstück wird es über ein Verneblersystem appliziert. Zwischen der Verabreichung wird der Atemwegswiderstand, die Einsekunden- und die Vitalkapazität überprüft. Der Test fällt positiv aus, wenn die Einsekundenkapazität um 20% abfällt oder der Atemwegswiderstand auf 100% steigt. Die Sensitivität beträgt 77%, die Spezifität 93% (Weber, Trautmann, Randerath, Heppt, & Hosemann, 2012).

### 1.4.5 Therapie

Der Goldstandard zur Therapie der Analgetikaintoleranz ist derzeit die Adaptive Desaktivierung. Klassisch wird zusätzlich mit Glukokortikosteroiden oder Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten gearbeitet. In fortgeschrittenen Stadien bleibt oft nur noch die operative Sanierung der Nasennebenhöhlen. Ein neuer Therapieansatz ist die Monoklonale Antikörpertherapie.

#### 1.4.5.1 Adaptive Desaktivierung

Die derzeit einzige kausale Therapie der Analgetika-Intoleranz ist die Adaptive Desaktivierung. Diese geht auf die Theorie von Zeiss und Lockett zurück, die feststellten, dass es nach ASS-Einnahme zu einem Rückgang der respiratorischen und systemischen Symptome komme, wenn es erneut zu einer ASS-Provokation kam (Zeiss & Lockett, 1976).

Durch diese Erfahrung wurde später von Stevenson et al. eine neue Therapieoption der Analgetika-Intoleranz entwickelt (Stevenson, Hankammer, Mathison, Christiansen, & Simon, 1996).

In diesem Ansatz wird die Zeit nach ASS-Gabe genutzt und es kommt zu einer sukzessiven Steigerung der ASS-Dosis, wodurch es zu einer Toleranz von

therapeutischen ASS-Einnahmen kommt. Ausgenutzt in diesem Therapieansatz wird eine veränderte Wirkung im Arachidonsäuremetabolismus (Klimek & Pfaar, 2009).

Das Standardverfahren der ASS-Desaktivierung erfolgt nach Stevenson et al. oral und beginnt drei Mal täglich mit Lysin-ASS bei einem fünftägigen stationären Aufenthalt. Hier werden die Dosen von 30mg auf 1300mg gesteigert und anschließend fortgesetzt. Da es oft zu gastrischen Beschwerden kommt, gibt es verschiedene Erhaltungsdosen, die zwischen 50 und 1300 mg ASS liegen. Wenn diese Therapie über Jahre durchgeführt wird, verbessert sich bei ca. 70% der Patienten der klinische Verlauf der chronischen Rhinosinusitis und bei ca. 50% das Asthma bronchiale (Berges-Gimeno, Simon, & Stevenson, 2003).

Stevenson berichtet weiter, dass sich das Riechvermögen bessere und es zu weniger Nasennebenhöhlen-OPs komme. Außerdem konnten Krankenhausaufenthalte und Medikamenteneinnahme wegen Asthma bronchiale reduziert werden. Daraus schließt sich auch, dass sich die Lebensqualität verbessert habe (Hope, Woessner, Simon, & Stevenson, 2009; R. U. Lee & Stevenson, 2011).

Die Adaptive Deaktivierung verspricht eine hohe Erfolgsrate, beansprucht aber auch eine hohe Mitarbeit der Patienten. Wenn die ASS-Dosis vergessen wurde, kann es schon nach 24 Stunden zu einer erneuten schweren ASS-Intoleranzreaktion kommen, da die Refraktärphase nicht mehr gewährleistet ist.

#### 1.4.5.2 Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten

Das auch als Antileukotrien bezeichnete Medikament Montelukast (Singulair) ist ein weiteres Element der Therapie der Analgetika-Intoleranz, allerdings nur, wenn bronchiale Beschwerden (z.B. Asthma) bestehen. Trotzdem gehört es laut aktuellen Leitlinien definitiv zur Therapie dazu (Bundesärztekammer (BÄK), 2010).

Man habe mit Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten nicht nur ein besseres Ergebnis der adaptiven Desaktivierung, sondern die Patienten haben auch weniger bronchiale Beschwerden (White, Ludington, Mehra, Stevenson, & Simon, 2006).

Zusätzlich findet man einen rezidivprophylaktischen Effekt bei Patienten mit ASS-assoziiertes Polyposis nasi (Grundmann & Topfner, 2001).

#### 1.4.5.3 Glukokortikosteroide

Die Wirkung von GKS beruht nicht nur auf anti-inflammatorischen Effekten, sondern sie inhibieren auch die Chemokinexpression von Exotoxinen und MCP-1 (Jahnsen, Haye, Gran, Brandtzaeg, & Johansen, 1999).

Orale Glukokortikoide können nasale Polyposis begrenzt in Schach halten oder als Rezidivprohylaxe peri- oder postoperativ eingesetzt werden. Da sie Funktion und Rekrutierung infiltrativer Entzündungszellen eindämmen, wirken sie entzündungshemmend auch auf Epithelzellen, Endothelzellen, Drüsenzellen und Fibroblasten (Klimek, Hogger, & Pfaar, 2012).

#### 1.4.5.4 Operative Sanierung der Nasennebenhöhlen

Ein häufiges Phänomen beim Analgetika-Intoleranz-Syndrom ist die ausgeprägte Schleimhautpolypenbildung der Nasennebenhöhlen. Die Therapie der Wahl ist die operative Sanierung der Nasennebenhöhlen mittels funktioneller endoskopischer Nasennebenhöhlenchirurgie (Hosemann, Kuhnel, & Pfeifer, 2000).

Dadurch könne eine verbesserte Nasenatmung, mukoziliäre Clearance und Lebensqualität erreicht werden (B. A. Stuck et al., 2007).

Jedoch wurde inzwischen durch mehrere Studien belegt, dass es bei ASS-Intoleranz zu einer sehr hohen Rezidivrate (nach 2 Jahren bis zu 80%) kommt (Mendelsohn, Jeremic, Wright, & Rotenberg, 2011).

#### 1.4.5.5 Monoklonale Antikörpertherapie

Mittels Antikörpertherapie wurden neue Therapieansätze entwickelt. Besonders zu erwähnen ist hier der monoklonale Antikörper Dupilumab. Dieser blockiert die Zytokine einer allergischen TH2-Antwort des Immunsystems. Bei Erwachsenen mit chronischer Sinusitis ging die Polypenmasse in einer Phase 2-Studie zurück und die Beschwerden verbessern sich. Die chronische Sinusitis ist ein weit verbreitetes Leiden (bis zu zwölf Prozent der westlichen Bevölkerung leiden daran), besonders leiden die Patienten, die zusätzlich eine Polyposis entwickeln. Durch diese

Wucherungen kann es zur Atmungsbehinderung oder zu Riechstörungen kommen. Infolge leiden viele Patienten an Schlafstörungen, wodurch die Lebensqualität erheblich eingeschränkt sein kann. Die Polyposis manifestiert sich meist als allergische Erkrankung, hervorgerufen durch eine hohe Aktivität von TH2-Lymphozyten mit den Signalsubstanzen Interleukin 4 und Interleukin 13. Dies wird auch für den Wirkungsmechanismus von Dupilumab genutzt, indem er diese Interleukine hemmt. Ursprünglich wurde das Medikament für die Therapie des allergischen Asthmas entwickelt. Auch in der Asthmabehandlung wurde Dupilumab erfolgreich getestet. In der Studie von Wenzel et al wurde deutlich, dass die Behandlung mit Dupilumab die Asthmaexazerbation signifikant verringert und Lungenfunktion und Asthmakontrolle verbessert werden (Wenzel et al., 2013).

Doch auch in der Therapie von Polyposis hat man Erfolgsaussichten erwartet und eine Phase 2-Studie mit Patienten mit ausgeprägter Polyposis gestartet.

Eingeschlossen wurden nur Patienten mit einem hohen Polypenscore, Therapieresistenz auf Steroide und mindestens zwei weiteren Beschwerden. Eine Behandlung mit intranasalen Kortikosteroiden erfolgte weiterhin, zusätzlich bekam eine Gruppe eine wöchentliche subkutane Injektion mit Dupilumab. Nach 16 Wochen wurde dann erneut der Polypenscore endoskopisch überprüft und zusätzlich in der Computertomographie untersucht. Es wurde eine deutliche Besserung der Polypenmasse und der Beschwerden der Patienten festgestellt. Auch andere Antikörper, wie Mepolizumab oder der IgE-Antikörper Omalizumab zeigten erfolgsversprechende Ergebnisse in klinischen Studien zur Behandlung der Polyposis. Bisher ist keiner der Antikörper zur Behandlung von Nasenpolypen zugelassen (Bachert et al., 2016).

## 1.5 Lebensqualität

### 1.5.1 Definition

Laut WHO ist „Lebensqualität die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen“ (WHO, 1997). Der Begriff Gesundheit dagegen wird als Zustand des Wohlbefindens beschrieben, der nicht nur voraussetzt, dass kein Krankheitsleiden vorliegt.

In der Medizin interessiert oft besonders die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Hier betrachtet man hauptsächlich die Effekte von Krankheiten auf das Alltagsleben, denn die Gesundheit hat großen Einfluss auf ein erfülltes Leben eines Individuums (Greer, 1984).

### 1.5.2 Messung

Die Dimension der Lebensqualität umfasst verschiedene Bereiche:

- Physisch / somatisch
- Funktionell
- Sozial
- Psychologisch / emotional
- Therapiezufriedenheit
- Sexuell

Universell eingesetzt werden Fragebögen, die den allgemeinen Gesundheitszustand oder die allgemeine Lebensqualität abfragen. Ein häufig eingesetzter Fragebogen ist der „Short Form 36 Health Survey“ (SF-36).

Der in dieser Arbeit verwendete Fragebogen ist angelehnt an den SNOT 20 GAV, der die Lebensqualität von Patienten mit chronischer Rhinosinusitis misst (Baumann, Blumenstock, DeMaddalena, Piccirillo, & Plinkert, 2007).

## 1.6 Hintergrund der Studie

Da die Ursachen der chronisch polypösen Sinusitis sehr heterogen sind, dieser jedoch häufig eine Analgetikaintoleranz zugrunde liegt, ist eine spezifische Therapie zur Vermeidung von Rezidiven wichtig. Ziel der Arbeit ist es, Patienten mit chronisch polypöser Sinusitis, die auf Analgetikaintoleranz diagnostisch abgeklärt wurden, auf den therapeutischen Effekt der spezifischen Therapie zu evaluieren. Insbesondere soll auf die posttherapeutische Lebensqualität der Patienten eingegangen werden. Evaluiert werden unter anderem die Medikation, Operationen der Nasennebenhöhlen vor und während der Therapie. Außerdem wird verglichen, ob es einen Unterschied der Lebensqualität zur Kontrollgruppe gibt und ob Therapieart und Begleiterkrankungen Einfluss auf die Lebensqualität haben. Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit besteht in der Compliance der Patienten. Da die chronisch polypöse Rhinosinusitis eine sehr hohe Rezidivrate von ca. 20-60% hat, ist es wichtig die Gründe und eventuelle Verbesserungen der Therapie darzustellen. Die Behandlung der Analgetika-Intoleranz wird auch heute noch kontrovers diskutiert. Die Therapie der Erhaltungsdosis ist zwar Goldstandard, aber trotzdem oft nicht das Mittel der Wahl. Gerade die schwerwiegenden Nebenwirkungen, wie gastrointestinale Ulcera und Blutungen sind besonders aus Patientensicht ein großes Hindernis. Weitere Beschwerden, wie zum Beispiel verlängerte Blutungszeit und Übelkeit verschlechtern die Therapiesituation. Ganze 6-18% brechen die Therapie mit 2 x 650mg ASS ab (Berges-Gimeno et al., 2003; J. Y. Lee, Simon, & Stevenson, 2007; Williams & Woessner, 2008).

Aus diesem Grund sollen die Ursachen für den häufigen Therapieabbruch dargestellt und untersucht werden. Durch Herausfinden der Gründe für den Abbruch erhofft man sich Empfehlungen für Patient und Arzt geben zu können.

Des Weiteren werden die verschiedenen Therapieoptionen diskutiert, mit besonderem Hinblick auf die Patienten, die offensichtlich keiner Gruppe zugeordnet werden können und somit auch keine adäquate Therapie erhalten.

Neue Unterteilungen von Patienten, die an chronischer Rhinosinusitis leiden, unterscheiden den Genotyp und den Phänotyp der Krankheit, wovon man sich erhofft, eine individuelle Therapie entwickeln zu können (Akdis et al., 2013).



## 2. Material und Methoden

### 2.1 Ablauf der Studie

In der ersten Phase der Studie wurden alle Patienten, die zwischen März 2008 und Dezember 2015 im AK Altona auf ASS-Intoleranz getestet wurden, ausgewählt. Anschließend wurde an alle ein zuvor ausgearbeiteter Fragebogen verschickt und parallel die positiv getesteten Patienten zu einer klinischen Untersuchung einbestellt.

#### 2.1.1 Studienteilnehmer

In der Datenbank der Asklepios Klinik Altona befanden sich 83 Patienten, die zwischen den Jahren 2008 und 2015 auf ASS-Intoleranz getestet wurden. Davon wurden 27 positiv und 56 negativ getestet, dies entspricht einer positiven Diagnose von 32,5% des Patientenkollektivs.

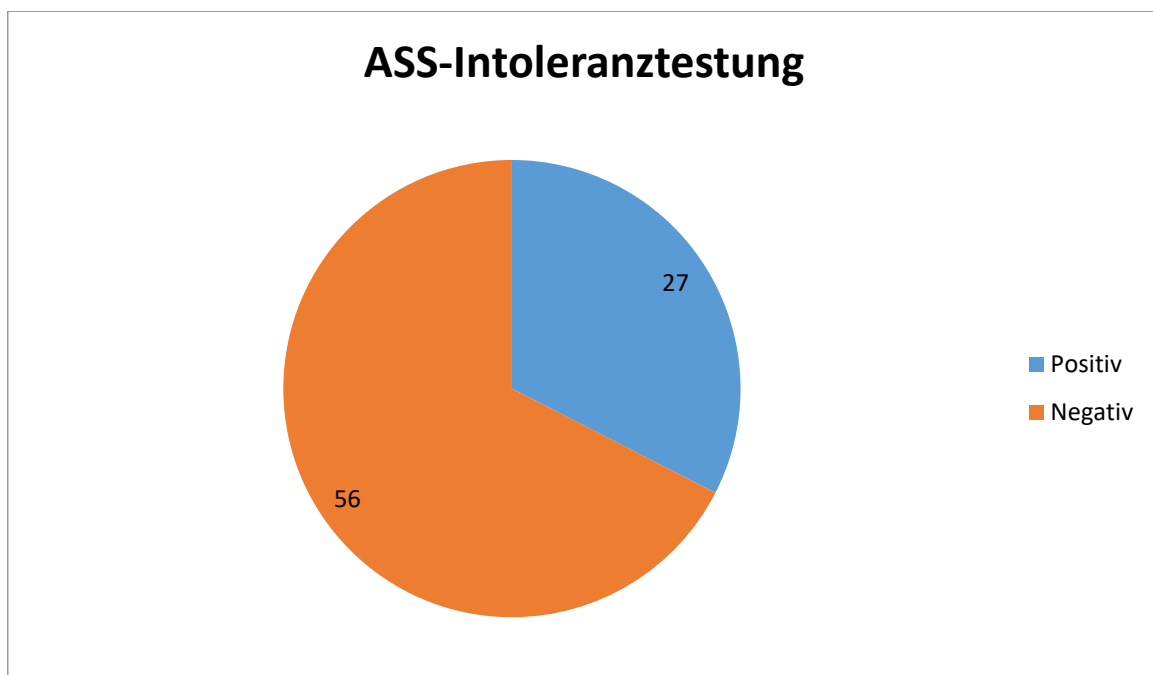


Abbildung 1: ASS-Intoleranztestung in Prozent

Von den 83 Patienten wurde an 78 der Fragebogen verschickt. Von den 27 positiv getesteten nahmen fünf an den Untersuchungen teil.

### 2.1.2 Ein-/Ausschlusskriterien

Eingeschlossen in die erste Phase der Studie wurden alle Patienten, die sich zwischen März 2008 und Dezember 2015 im AK Altona einer Analgetika-Intoleranz-Testung unterzogen haben. Bei allen 83 Patienten lag der Verdacht auf eine Analgetika-Intoleranz aufgrund verschiedener Symptome, wie zum Beispiel Asthma bronchiale, Polyposis nasi oder Analgetika-Intoleranz vor. Die Voraussetzung für eine klinische Untersuchung war lediglich eine positive ASS-Intoleranz-Testung. Patienten unter 18 Jahren wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

### 2.1.3 Fragebögen

Es wurde ein vierseitiger Fragebogen erstellt, der den demografischen Hintergrund, Begleiterkrankungen und den Verlauf der Krankheit auch in Bezug zur Lebensqualität beleuchtet. Eingegangen wird auch auf andere Faktoren, wie zum Beispiel Rauchen, Allergien oder Ernährung. Ebenso abgefragt werden die aktuelle Therapie oder etwaige Unterbrechungen dieser. Am Ende wird auf die Lebensqualität eingegangen und die Patienten können weitere Anmerkungen im Freitextanteil beschreiben. Dieser Teil des Fragebogens ist angelehnt an den SNOT-20 GAV, der die deutschsprachige Version des SNOT-20 ist (Baumann et al. 2008). Dieser misst die Lebensqualität von Menschen, die an chronischer Rhinosinusitis leiden.

Die Patienten, die zur Nachuntersuchung gekommen sind, haben den Fragebogen vor Ort ausgefüllt. Die restlichen haben ihn per Post, mit einem bereits frankierten Rücksendeumschlag bekommen, in der Hoffnung, dass die Rücklaufquote dadurch erhöht wird.

Der Fragebogen wurde so konzipiert, dass er möglichst detailliert, aber gleichzeitig einfach auszufüllen ist. Dies ist auch der Grund, warum nur ein Fragebogen verschickt wurde und nicht der SNOT-20 GAV und zusätzlich der neu erstellte. Die Hoffnung war, dass die Studienteilnehmer einen Fragebogen eher zurückschicken als zwei.

Es wurden zwei Studiengruppen erstellt, eine positiv getestete und eine negativ getestete, die man aufgrund der typischen Symptome für ASS-Intoleranz auch zur Intoleranztestung eingeladen hat. Durch die beiden Studiengruppen erhält man

einen Vergleich von verschiedenen Faktoren, wie z. B. Rauchverhalten in Bezug auf Asthma bronchiale oder Allergien im Zusammenhang mit Asthma bronchiale.

Der Kernpunkt dieser Dissertation besteht darin die Lebensqualität der Studienteilnehmer in Bezug zur Abbruchquote der Erhaltungsdosis und anderen Therapien mit der Lebensqualität der zweiten Studiengruppe zu vergleichen. Herausgefunden werden soll, welchen Erfolg man mit einer Erhaltungsdosis erzielt oder ob es keine Unterschiede in den beiden Studiengruppen gibt.

Die Daten wurden vollständig anonymisiert aufgenommen, daher die Rückmeldung der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg, dass kein Ethikantrag gestellt werden muss.

#### 2.1.4 Klinische Untersuchung

Zur klinischen Untersuchung wurden alle positiv getesteten Patienten telefonisch eingeladen. Vor der Untersuchung wurde vor Ort der Fragebogen ausgefüllt und noch einmal durchgegangen, falls es Unklarheiten gab. Anschließend wurde mit einer starren 30 oder 0 Grad Optik zuerst die linke und dann die rechte Nasenhöhle untersucht. Auf abschwellende Nasensprays oder Lokalanästhetika wurde, wenn toleriert, verzichtet. Bei einigen Patienten musste aufgrund der Anatomie der Nase ein flexibles Endoskop genutzt werden. Untersucht wurden die gesamte Nasenhaupthöhle, besonders der Nasenboden, das Septum, die Eingänge zu den Nasennebenhöhlen und die Nasenmuscheln. Wenn Polypen vorlagen, wurden diese nach Rasp in die Stadien 0- 4 eingeteilt. Des Weiteren wurde eine Videodokumentation mittels des Gerätes EndoSTROB HNO Video Endoskopie-/Stroboskopiesystem auch für spätere Nachvollziehbarkeit aufgezeichnet.

Anschließend wurde noch eine Lungenfunktionsprüfung (Spirometrie) durchgeführt, um den Funktionszustand der Atemwege zu überprüfen.

Mittels des Spirometers wurde, meist in mehreren Durchgängen, die statische und die dynamische Atemvolumina untersucht.

Zu den statischen Atemvolumina gehören die Vitalkapazität, welche das Luftvolumen von maximaler Ausatmung bis maximaler Einatmung beschreibt, das Atemzugvolumen, welches durch das Luftvolumen, das pro Atemzug ein- und

ausgeatmet wird, wiedergibt. Des Weiteren gehören noch das Expiratorische Reservevolumen, das Volumen vom Ende einer normalen bis zur maximalen Ausatmung und das Inspiratorische Reservevolumen, das Luftvolumen von normaler bis maximaler Einatmung dazu.

Der wichtigste Wert der dynamischen Atemvolumina ist der FEV1-Wert oder auch Tiffenau-Wert/ Einsekundenkapazität, der das Luftvolumen beschreibt, das man nach maximaler Einatmung in der ersten Sekunde ausatmen kann. Da bei Asthmatikern eine obstruktive Ventilationsstörung, das heißt eine Erschwerung des Luftstroms in den Atemwegen, vorliegt, wurde besonders auf den FEV1-Wert geachtet, da dieser folglich oft erniedrigt ist. Bei den zu untersuchenden Patienten wurde außerdem festgestellt, welche Toleranzschwelle besteht, auf wie viel mg Aspirin/Tag sie eingestellt wurden, ob Asthma bronchiale, Urtikaria, Histaminintoleranz oder chronisch polypöse Rhinosinusitis Begleitsymptome sind. Mit aufgenommen wurde auch, ob die Patienten nach der ASS-Intoleranz-Testung auf der Intensivstation behandelt wurden.

### 2.1.5 Statistische Auswertung

Die Daten, die in dieser Arbeit genutzt wurden, wurden alle in Exceltabellen erfasst. In diesen Tabellen wurden nur anonymisierte Daten aufgenommen. Einfache Berechnungen wurden bereits in Excel berechnet. Anschließend wurden die Tabellen in SPSS eingepflegt. Hier wurde dann mit verschiedenen, den Kohortenzahlen angepassten, Modellen gerechnet. Das wichtigste genutzte Modell ist das Allgemeine Lineare Modell. Die Hauptzielgröße war hier die Lebensqualität und getestet wurde, ob es Einflussgrößen gibt, die einen signifikanten Bezug zur Zielgröße haben. Im Sinne einer Explorativen Studie wurden einige Einflussgrößen genauer untersucht. Bei allen hier durchgeführten Tests gilt ein Signifikanzniveau von 5%, das heißt Ergebnisse mit einem p-Wert, der kleiner oder gleich 0,05 ist, werden als statistisch signifikant angesehen.

Die statistische Auswertung wurde betreut durch das Institut für Epidemiologie des Universitätsklinikums Eppendorf.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Erste Studienphase

In der ersten Studienphase wurden alle Daten der Patienten gesammelt, bei denen eine Analgetika-Intoleranztestung vorgenommen wurde. Dies waren insgesamt 83 Patienten. Des Weiteren wurden das Alter, Geschlecht, Erhaltungsdosis, Schwellendosis und Begleiterkrankungen aufgenommen. Diese Daten wurden in einer Exceltabelle erfasst und in der ersten Studienphase ausgewertet.

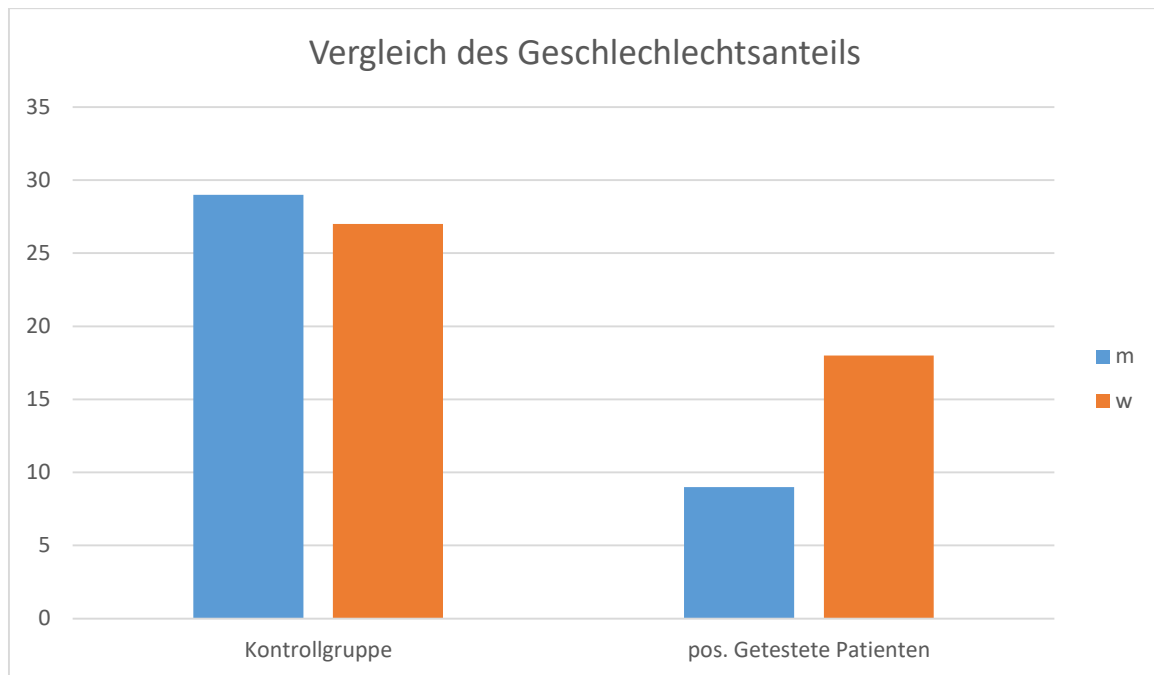
#### 3.1.1 Altersverteilung

Insgesamt befanden sich 83 Patienten im Kollektiv, von denen 27 positiv getestet wurden. Das bedeutet man hat nach genauer Anamnese ein positives Testergebnis von 33%.

Insgesamt lag bei dem Patientenkollektiv ein Frauenanteil von 54% vor.

Das positiv getestete Patientenkollektiv zeigt, dass die Krankheit bevorzugt beim weiblichen Geschlecht auftritt und zwar hier mit 67%.

In der Kontrollgruppe lag der Frauenanteil bei 47%.



*Abbildung 2: Vergleich des Geschlechtsanteils Studienphase 1 in Prozent*

Im Schnitt waren die positiv getesteten Patienten zum Testzeitpunkt 42,6 Jahre alt.

Das durchschnittliche Alter der Männer in der positiven Vergleichsgruppe beträgt 46,7 Jahre, während das der Frauen mit 40,8 Jahren deutlich darunter liegt.

Die Kontrollgruppe dagegen ist mit durchschnittlich 49 Jahren deutlich älter.

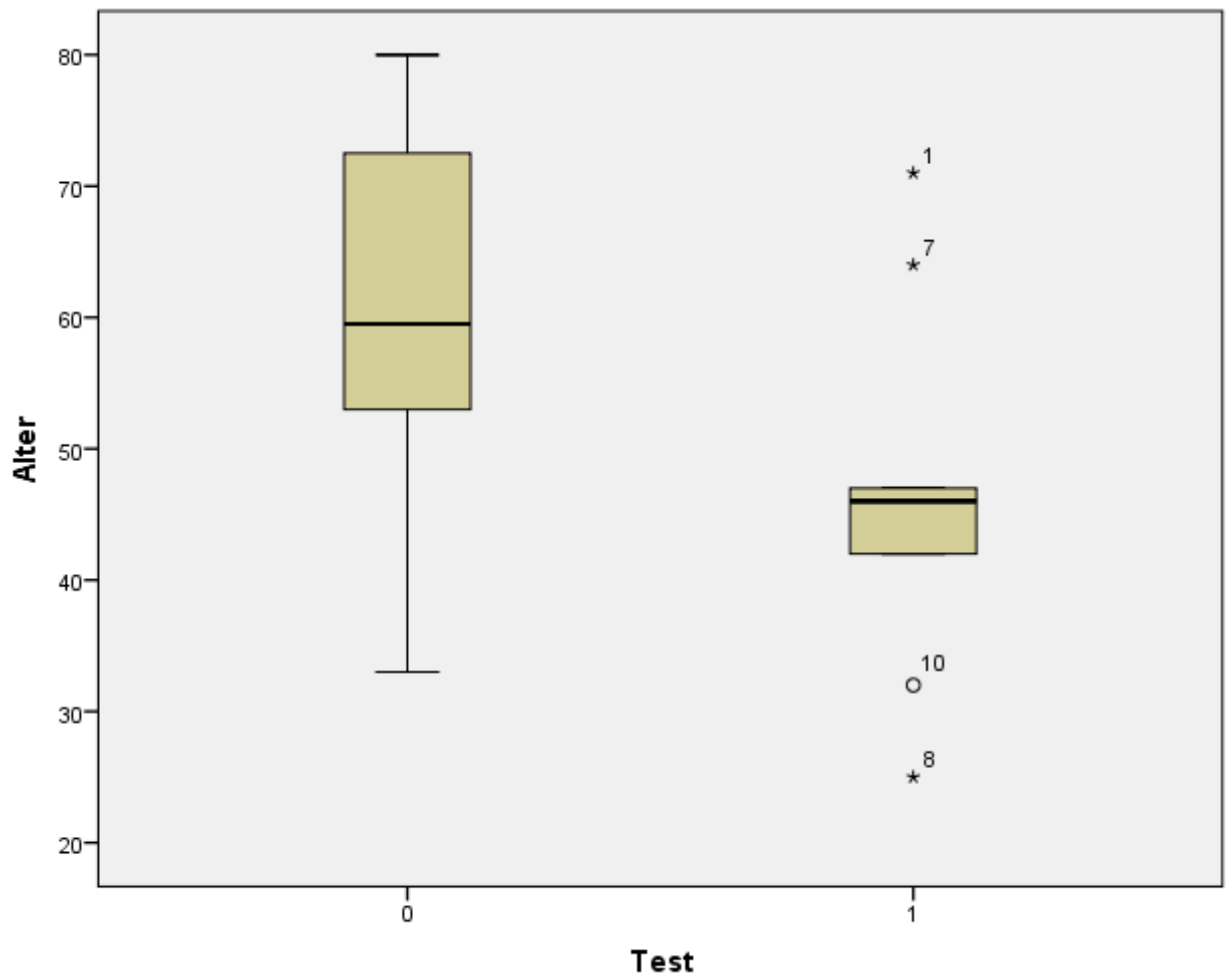


Abbildung 3: Alter der Patienten unterteilt in Gruppen (0=negativ 1=positiv) in Jahren

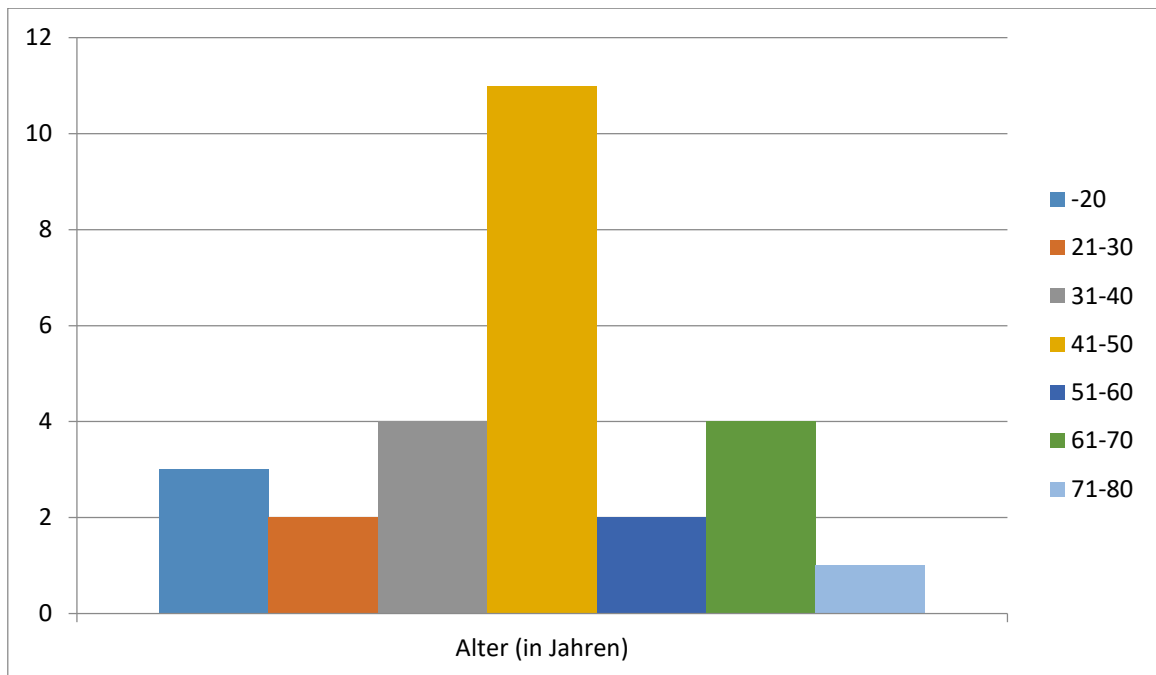


Abbildung 4: Numerische Altersverteilung der positiv getesteten Patienten Studienphase 1 in Jahren

Tabelle 2: Numerische und prozentuale Altersverteilung der positiv getesteten Patienten

Alter	Anzahl	%
<20	3	1,1
21-30	2	0,74
31-40	4	14,8
41-50	11	40,74
51-60	2	0,74
61-70	4	14,8
71-80	1	3,7



### 3.1.2 Begleiterkrankungen

Von den 27 positiv getesteten Patienten litten 55% an Asthma bronchiale, 52% an allergischer Rhinitis, 15% an einer Histaminintoleranz und 7% an Urtikaria.

Die Männer litten mit 55,6% genauso häufig an Asthma wie Frauen (55,6%). An der allergischen Rhinitis litten nur 42,8% der Männer (Frauen: 61,5%).

Bei 19% wurde eine spezifische Immuntherapie vorgenommen.

Die häufigste Kombination von Symptomen waren Asthma Bronchiale und allergische Rhinitis, an beiden Symptomen litten zehn Patienten (37%).

An Asthma bronchiale, allergischer Rhinitis und Urtikaria litten nur zwei Patienten (7,4%).

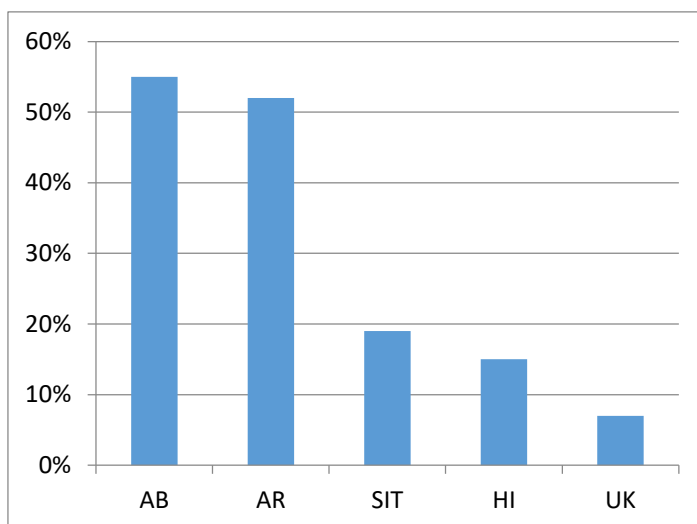
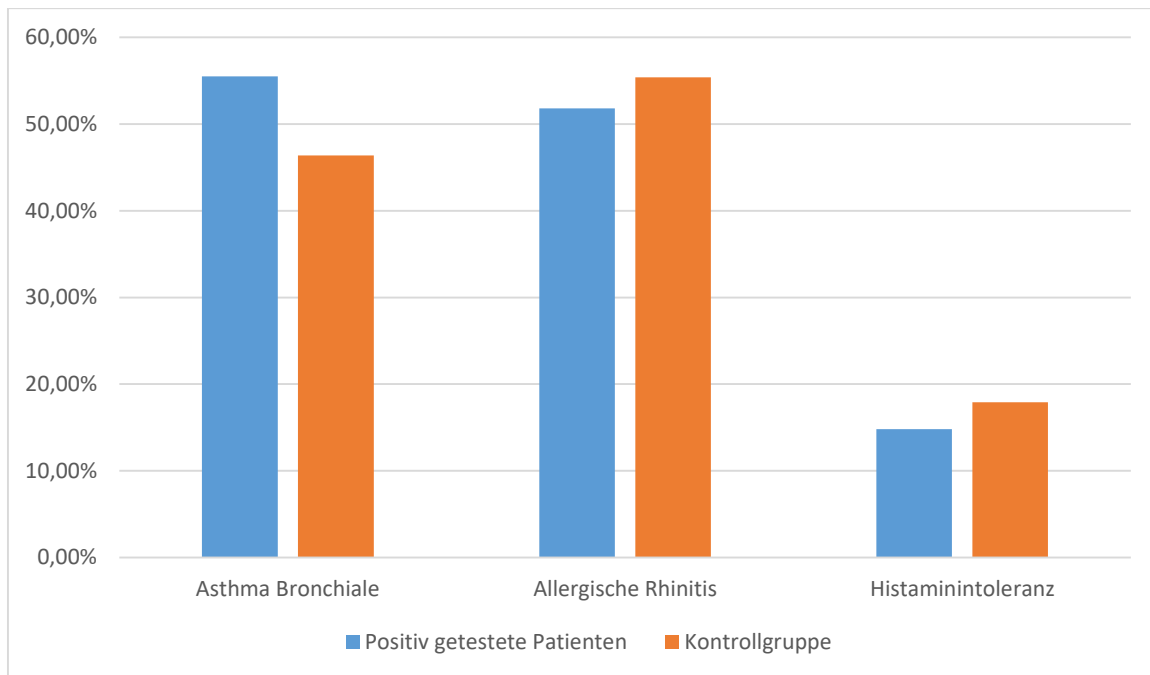


Abbildung 5: Symptome der Analgetikaintoleranz der positiv getesteten Patienten

*Tabelle 3: Häufigkeit von ASS-Intoleranzsymptomen und weiteren Begleiterkrankungen der positiv getesteten Gruppe*

	Ja	Nein
Asthma	Männer: 5 (18,5%) Frauen: 10 (37%) Gesamt: 15 (55,5%)	Männer: 4 (14,8%) Frauen: 8 (29,7%) Gesamt: 12 (44,5%)
Allergische Rhinitis	Männer: 6 (22,2%) Frauen: 8 (29,6%) Gesamt: 14 (51,8%)	Männer: 8 (29,7%) Frauen: 5 (18,5%) Gesamt: 13 (48,2%)
Urtikaria	Männer: 0 (0%) Frauen: 2 (7,4%) Gesamt: 2 (7,4%)	Männer: 9 (33,3%) Frauen: 16 (59,3%) Gesamt: 25 (92,6%)
Histaminintoleranz	Männer: 0 (0%) Frauen: 4 (14,8%) Gesamt: 4 (14,8%)	Männer: 9 (33,3%) Frauen: 14 (51,9%) Gesamt: 23 (85,2%)

Aus der Kontrollgruppe litten 26 Patienten an Asthma bronchiale (46,4%), 31 an Allergischer Rhinitis (55,4%), 10 an einer Histaminintoleranz (17,9%).



*Abbildung 6: Vergleich Häufigkeit Begleiterkrankungen Kontrollgruppe/pos. getestete Patienten*

### 3.1.3 Schwellendosis

Der Schwellenwert lag im Schnitt bei 96,5 mg Aspirin.

Bei zwölf Patienten lag der Schwellenwert bei unter 100 mg, bei weiteren zwölf bei 100 mg, bei zweien bei 250 mg und bei einem Patienten bei 500 mg.

Der Median lag bei 100 mg. 44% zeigten bereits bei einer Dosis von weniger als 100 mg eine Reaktion, weitere 44,4% bei einer Dosis ab 100 mg. 7,4% reagierten positiv bei 250 mg. Es gab nur einen Patienten, der bis zur Maximaldosis von 500 mg belastet wurde und anschließend eine Reaktion zeigte.

Die minimale Schwellendosis, die festgestellt wurde, waren 10 mg, die höchste 500 mg.

Zwischen Frauen und Männern konnte kein signifikanter Unterschied bei der Schwellendosis festgestellt werden. Der Mittelwert der Schwellendosis lag bei den Männern bei 90 mg (Median 100 mg) und bei den Frauen bei 112,2 mg (Median 100 mg).

Tabelle 4: Vergleich Schwellendosis anderer Studien

	Anzahl Patienten	Testsubstanz	Median der Reaktionsschwelle in mg	Minimum/Maximum in mg
Eigene Studie (2017)	27	Aspirin	100	10/500
Petereit (2013)	76	Aspirin	60	6/250
Asero, (2005)	28	Aspirin	125	

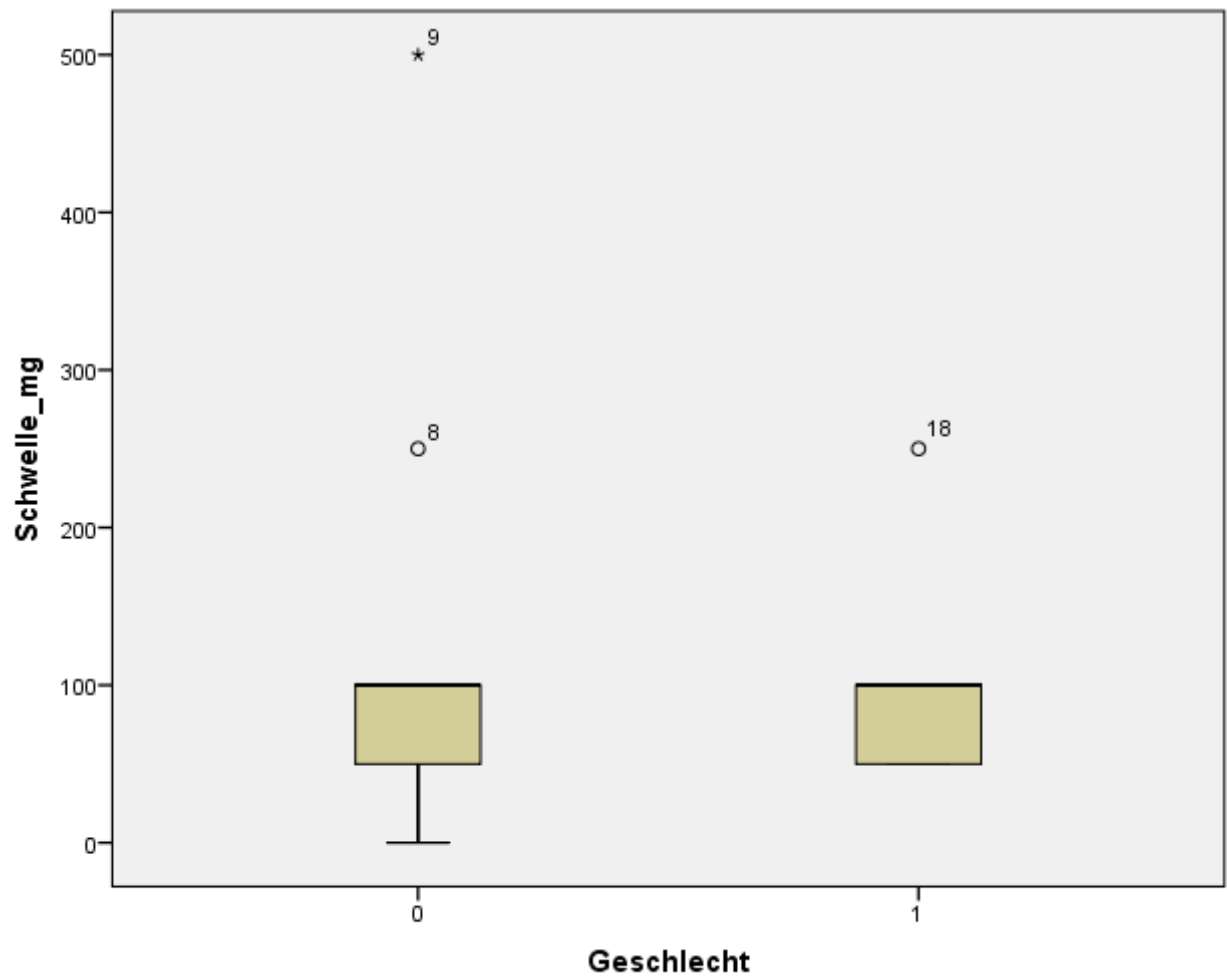


Abbildung 7: Schwellendosis der positiv getesteten Patienten in mg (0=weiblich 1=männlich)

Tabelle 5: Dosis der ASS-Intoleranztestung der positiv getesteten Patienten

<u>Anzahl Patienten</u>	<u>ASS in mg</u>
12	>100 mg
12	100 mg
2	250 mg
1	500 mg

Bei 19 von 27 positiv getesteten Patienten war eine Analgetikaintoleranz schon bekannt. Drei der getesteten Patienten mussten auf der Intensivstation betreut werden. Eine Inhalationstherapie nutzten 19 (70,4%), eine systemische Therapie elf (40,7%) der 27 Patienten. Der SX1 Test (ImmunoCAP mit Inhalationsallergenen) schlug bei zwei Patienten an. Die Dosis für die adaptive Desaktivierung liegt im Schnitt bei 84,3 mg. Der Median liegt bei 75 mg.

## 3.2 Zweite Studienphase

In der zweiten Studienphase wurden 78 Fragebögen verschickt. Von den 78 wurden 20 aus der Vergleichsgruppe und zehn aus der positiv getesteten Patientengruppe beantwortet.

### 3.2.1 Kontrollgruppe

Das Durchschnittsalter der Kontrollgruppe lag bei 61,5 Jahren. Die Geschlechtsverteilung war außerordentlich homogen mit zehn Männern und zehn Frauen. An Allergien litten zwölf Patienten (60%), davon sieben Frauen und fünf Männer. Die meisten Patienten litten an Gräsern (sieben Nennungen), Tierhaaren (drei Nennungen) und Milben (drei Nennungen). Medikamente und Lebensmittel wurden nur jeweils zwei Mal genannt.

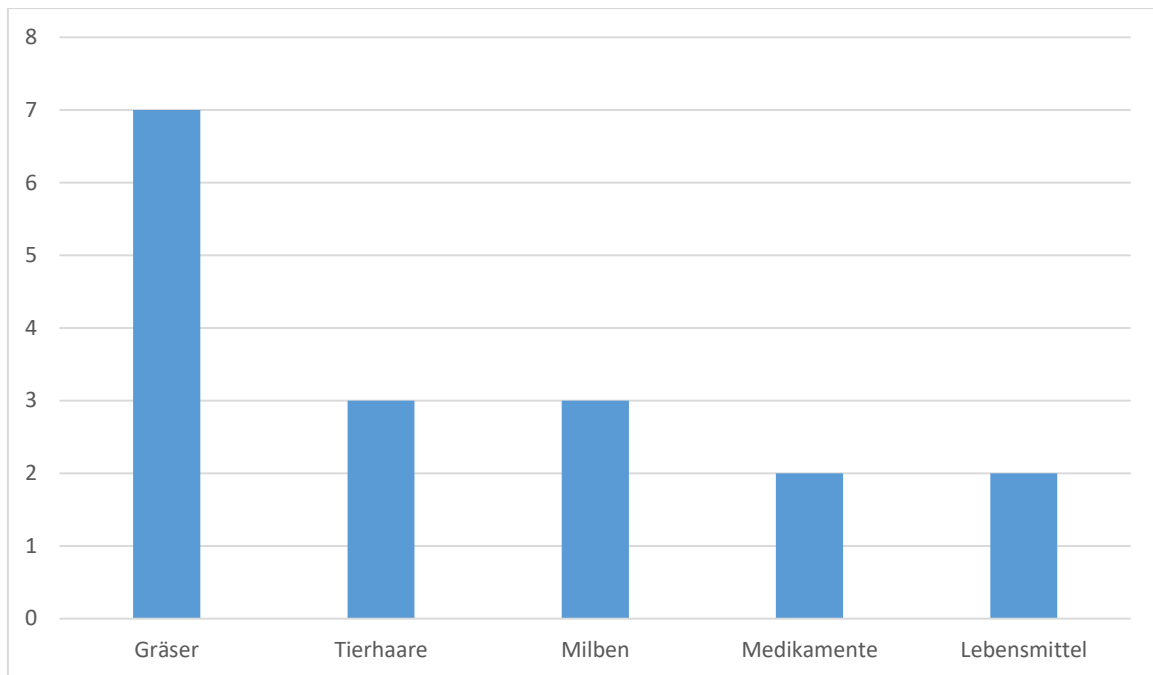


Abbildung 8: Nennung Allergien Kontrollgruppe

Raucher waren in dieser Gruppe lediglich drei (15%) zu finden, von denen alle einen geringen Konsum aufwiesen (< fünf Zigaretten/Tag).

An Asthma bronchiale litten 14 Patienten (70%), im Durchschnitt seit 21,4 Jahren (gemessen bis Zeitpunkt des Fragebogens). Davon waren sieben Frauen und sieben Männer.

### Medikamente

13 dieser Patienten nahmen Medikamente, von denen Viani forte, Spiriva Respimat und Relvar mit jeweils drei Nennungen am häufigsten genannt wurden. Erwähnt wurde auch Sultanol (zwei Mal), Foster, Formotop, Atmadisc forte, Pulmicort und Symbicort (jeweils einmal genannt).

Orales Kortison nahmen zehn Patienten, vier Frauen und sechs Männer. Der Großteil (80%) bei Bedarf. Kortisonhaltiges Nasenspray nahmen 17 Patienten (neun Frauen, acht Männer). 29,4% nutzen dies regelmäßig, 70,6% bei Bedarf.

### Analgetikaintoleranz assoziierte Beschwerden

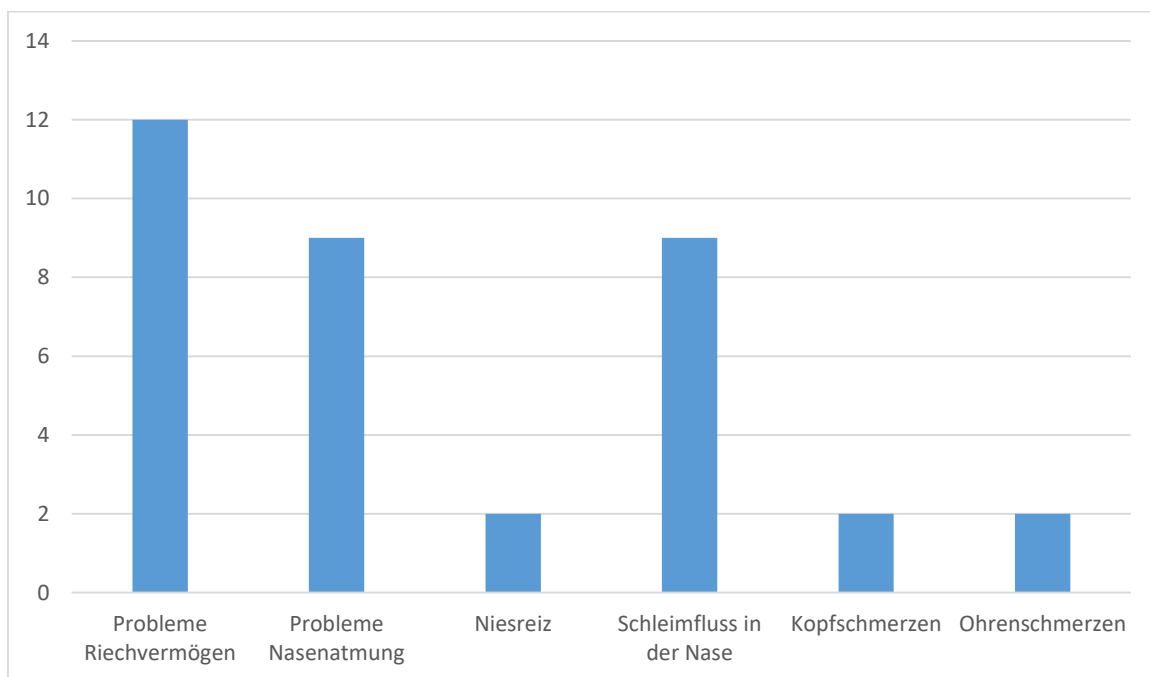
Probleme mit dem Riechvermögen gaben zwölf Patienten an, auch hier war die Geschlechtsverteilung mit sechs Frauen und sechs Männern sehr homogen. Im Durchschnitt hatten sie seit neun Jahren Probleme mit dem Riechvermögen.

Probleme mit der Nasenatmung hatten neun der Patienten der Vergleichsgruppe, davon sechs Frauen und drei Männer und im Durchschnitt seit 11,4 Jahren.

An Niesreiz litten lediglich zwei Patienten (eine Frau, ein Mann).

An Schleimfluss in der Nase litten neun Patienten, drei Frauen und sechs Männer seit durchschnittlich 18 Jahren.

An Kopfschmerzen litten zwei Patienten (ein Mann, eine Frau), an Ohrenscherzen auch zwei Patienten (zwei Frauen).



*Abbildung 9: Anzahl der Patienten der Kontrollgruppe mit Problemen mit dem Riechvermögen, der Nasenatmung, Niesreiz, Schleimfluss in der Nase, Kopf- und Ohrenscherzen*



Die Anzahl der Operationen im Nasennebenhöhlenbereich lag in der Kontrollgruppe zwischen null und vier Operationen, im Schnitt bei 1,4. Zwei Patienten hatten bereits vier Operationen, ein Patient drei, vier Patienten zwei, neun Patienten eine und vier Patienten keine.

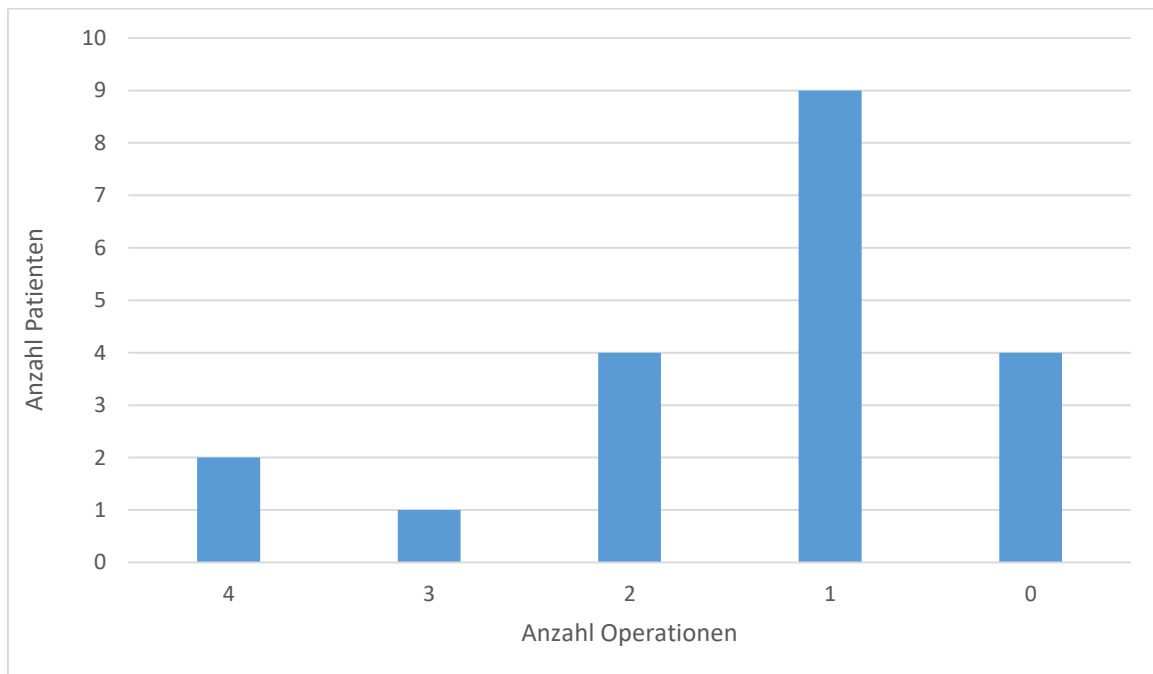


Abbildung 10: Anzahl NNH-Operationen der Kontrollgruppe

### Lebensqualität

Probleme beim Einschlafen hatten fünf Patienten, an Tagesmüdigkeit litten neun, an Konzentrationsschwäche und Traurigkeit jeweils sechs, an nächtlichem Aufwachen neun, verminderte Leistungsfähigkeit verspürten acht. An Frustrationen, Reizbarkeit und Rastlosigkeit zu leiden, gaben sechs Patienten an. NNH-Erkrankungen sind mir peinlich gaben sieben Patienten an. Wenn man pro Antwort, die angekreuzt wurde, einen Score von eins setzt, kommt diese Gruppe einen durchschnittlichen Score von 3,1. Der Bereich der Antworten lag zwischen null und acht Punkten. Ein Patient hatte einen Score von acht, fünf Patienten hatten einen Score von fünf, zwei Patienten hatten einen Score von vier, drei Patienten hatten einen Score von drei, ein Patient hatte einen Score von zwei, vier Patienten einen Score von eins und zwei Patienten einen Score von null.

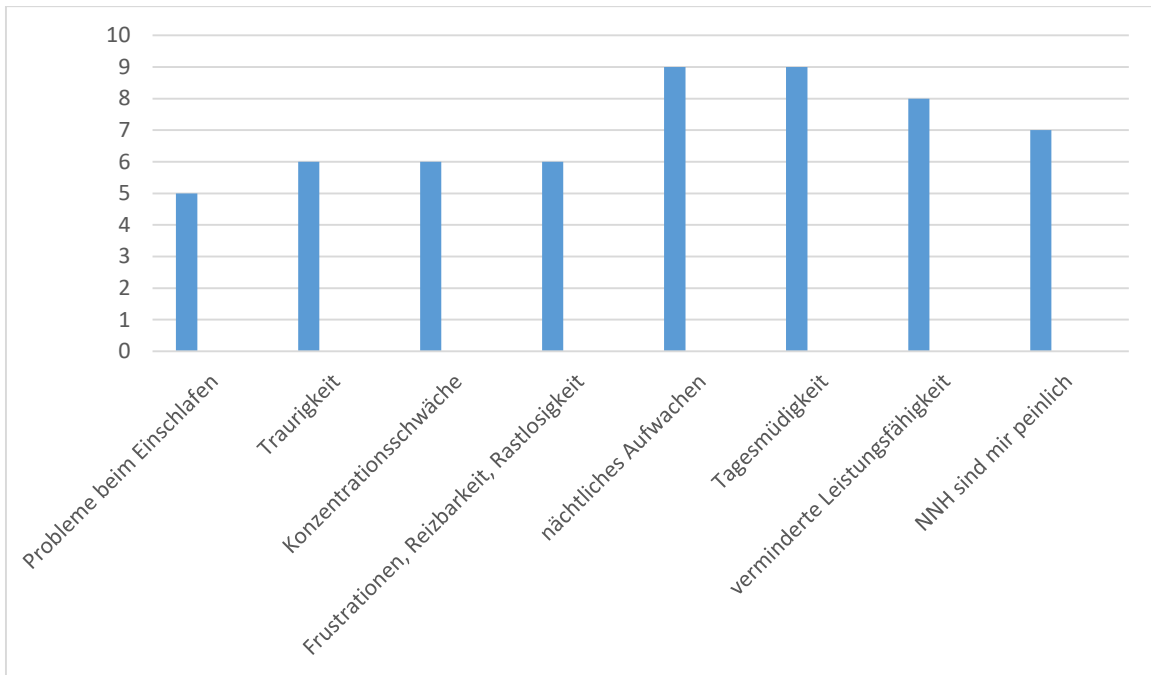


Abbildung 11: Befragung zur Lebensqualität der Kontrollgruppe mittels Score

### 3.2.2 Positiv getestete Gruppe

Das Durchschnittsalter dieser Gruppe lag bei 48 Jahren.

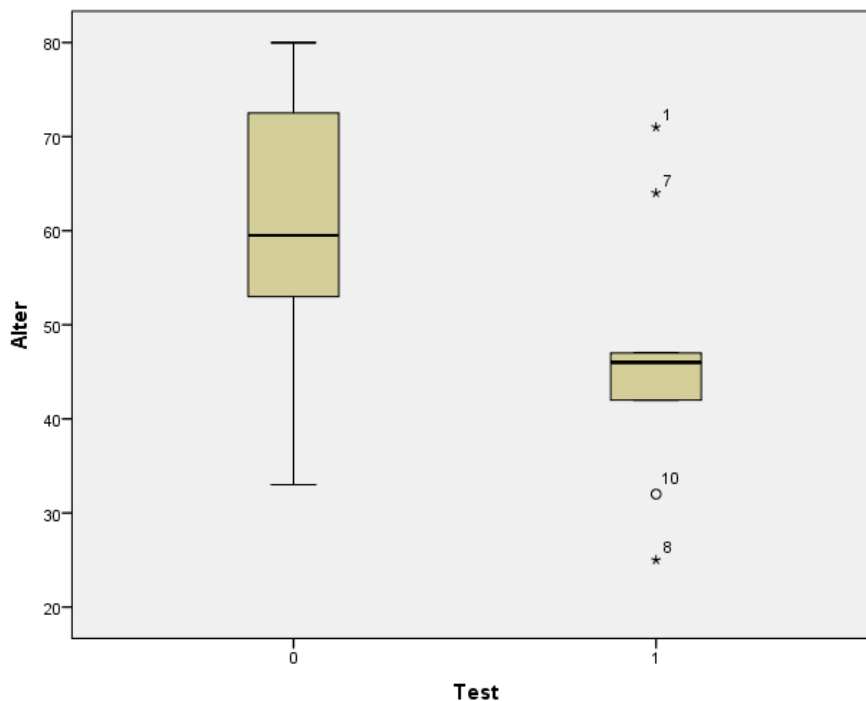


Abbildung 12: Vergleich Alter Patienten der beiden Gruppen (1=positiv 0=negativ)

Die Geschlechtsverteilung war inhomogen mit einem Mann und neun Frauen. An Allergien litten sieben Patienten (70%), davon sechs Frauen und ein Mann. Die Patienten litten an Gräsern (drei Nennungen), Tierhaaren (drei Nennungen) und Milben (drei Nennungen). Medikamente wurden zwei Mal und Lebensmittel wurden vier Mal genannt.

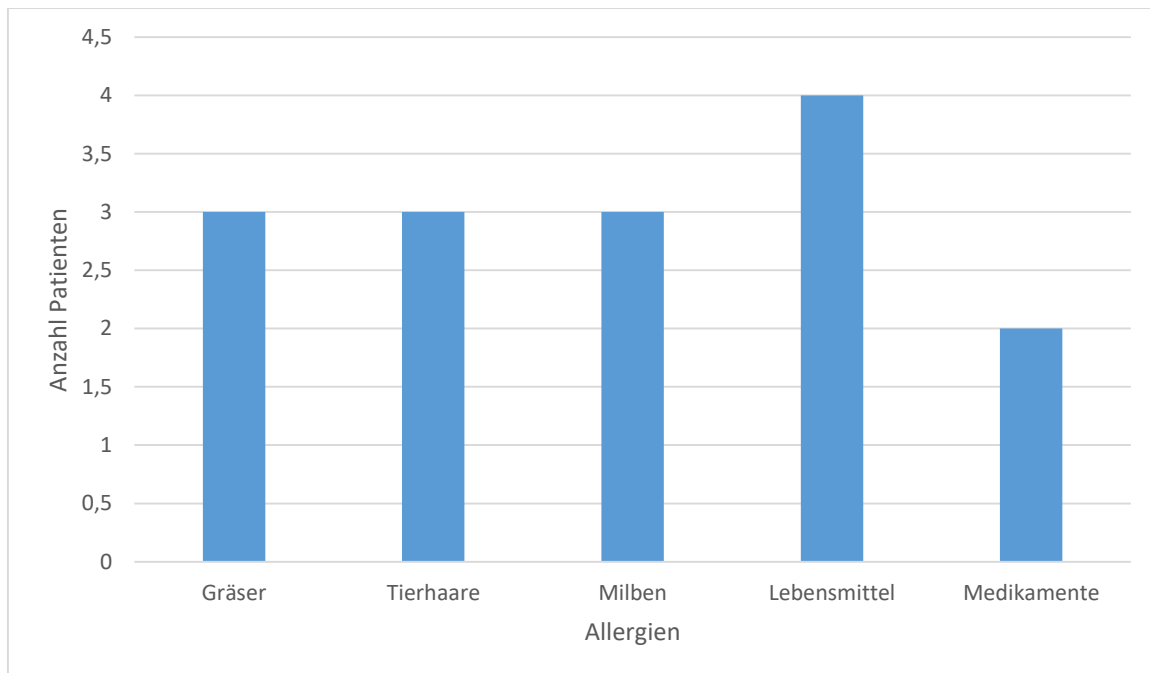


Abbildung 13: Nennung Allergien positiv getestete Gruppe

Raucher waren in dieser Gruppe lediglich zwei (20%) zu finden, mit einem Konsum von 10 bzw. 20 Zigaretten/Tag.

### Ernährung

Auf eine salicylatfreie/arme Ernährung achten nur zwei Patienten. Nur ein Patient hat dadurch eine Besserung der Symptome verspürt.

### Medikamente

Sieben der zehn Patienten nahmen Medikamente darunter war Symbicort (jeweils zwei Mal genannt), weitere Medikamente wurden nur einmal genannt (Viani forte, Viani diskus, Salbutamol, Budiair, Wovopulmon, Flutide).

Orales Kortison nahmen sieben Patienten, vier davon täglich und der Rest bei Bedarf. Kortisonhaltiges Nasenspray nahmen neun Patienten. 78% nutzen dies regelmäßig, 11% bei Bedarf.

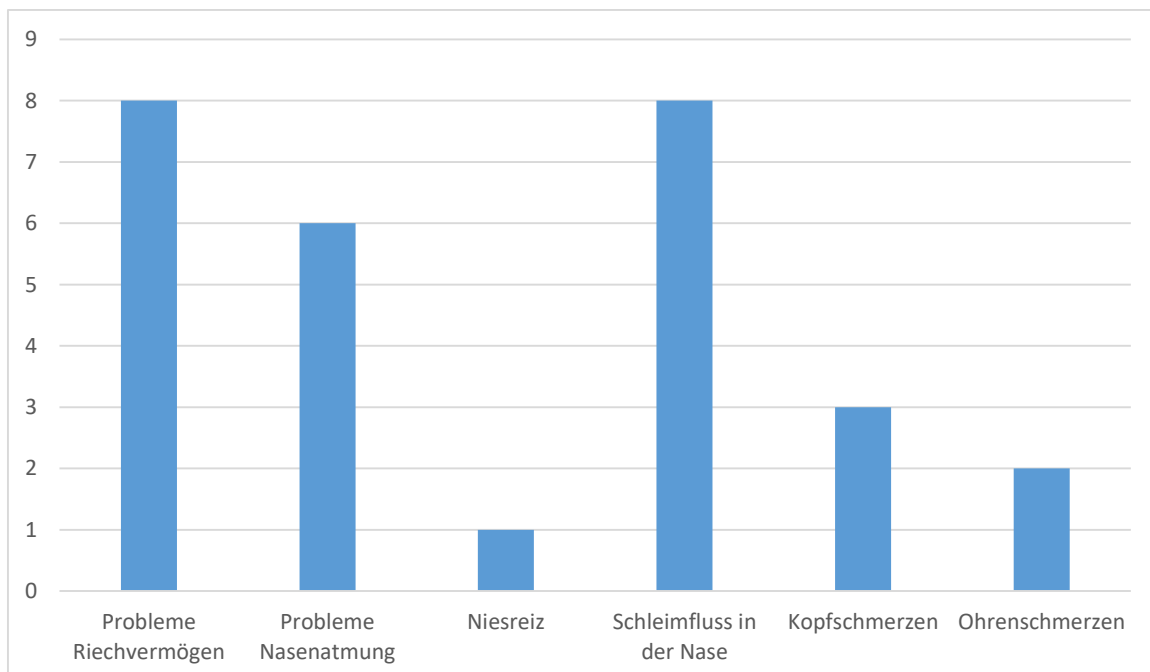
#### Analgetikaintoleranz assoziierte Beschwerden

An Asthma bronchiale litten zehn Patienten (100%), im Durchschnitt seit 28 Jahren (gemessen bis Zeitpunkt des Fragebogens). Davon waren neun Frauen und ein Mann.

Probleme mit dem Riechvermögen zu haben, gaben acht Patienten an. Im Durchschnitt hatten sie seit neun Jahren Probleme mit dem Riechvermögen.

Probleme mit der Nasenatmung hatten sechs der Patienten. An Niesreiz litt lediglich ein Patient.

An Schleimfluss in der Nase litten acht Patienten. An Kopfschmerzen litten drei Patienten, an Ohrenscherzen zwei Patienten.



*Abbildung 14: Anzahl der Patienten der positiv getesteten Gruppe mit Problemen mit dem Riechvermögen, der Nasenatmung, Niesreiz, Schleimfluss in der Nase, Kopf- und Ohrenscherzen*

### Nasennebenhöhlenoperationen

Acht Patienten wurden vor der ASS-Desaktivierung an den NNH operiert, nur zwei davor und danach. Die Anzahl geht von null Operationen bis sieben Operationen. Ein Patient wurde sieben Mal, einer sechs Mal, einer vier Mal, zwei drei Mal, drei zwei Mal, einer ein Mal und einer gar nicht operiert.

Die Anzahl der Operationen im Nasennebenhöhlenbereich lag im Durchschnitt bei drei.

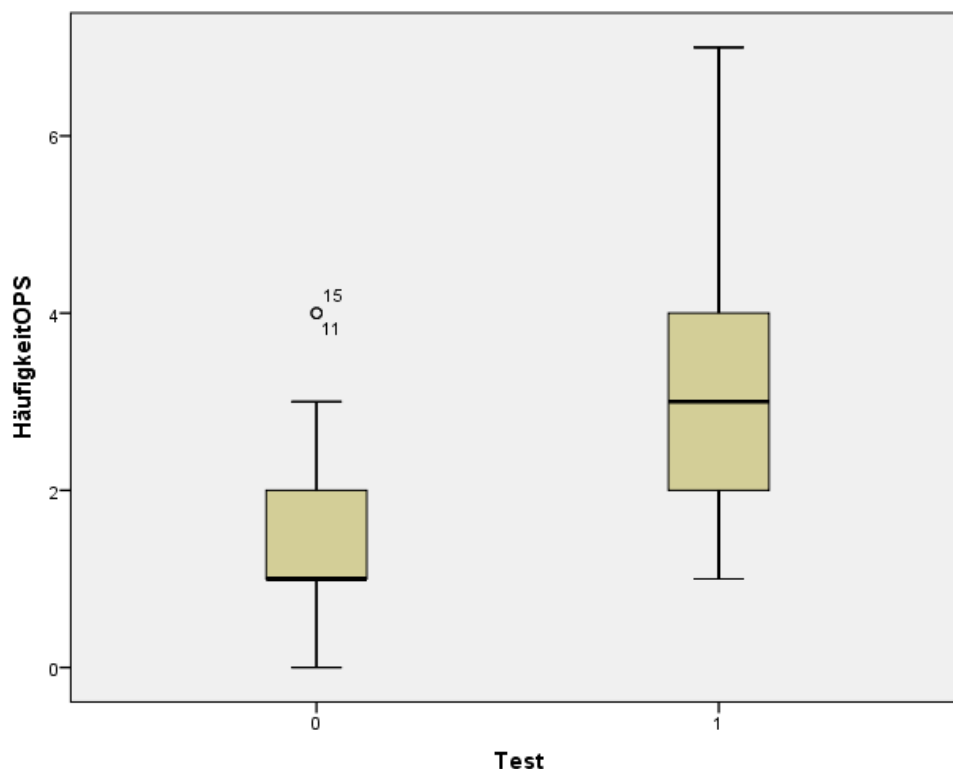


Abbildung 15: Häufigkeit Operationen der Nasennebenhöhlen (1=positiv 0=negativ)

### Lebensqualität

Probleme beim Einschlafen hatten fünf Patienten, an Tagesmüdigkeit litten zwei, an Konzentrationsschwäche einer und Traurigkeit keiner, an nächtlichem Aufwachen fünf, verminderte Leistungsfähigkeit verspürten zwei. An Frustrationen, Reizbarkeit und Rastlosigkeit zu leiden, gaben drei Patienten an. NNH-erkrankungen sind mir peinlich gab ein Patient an. Der Score dieser Gruppe liegt bei 1,7.

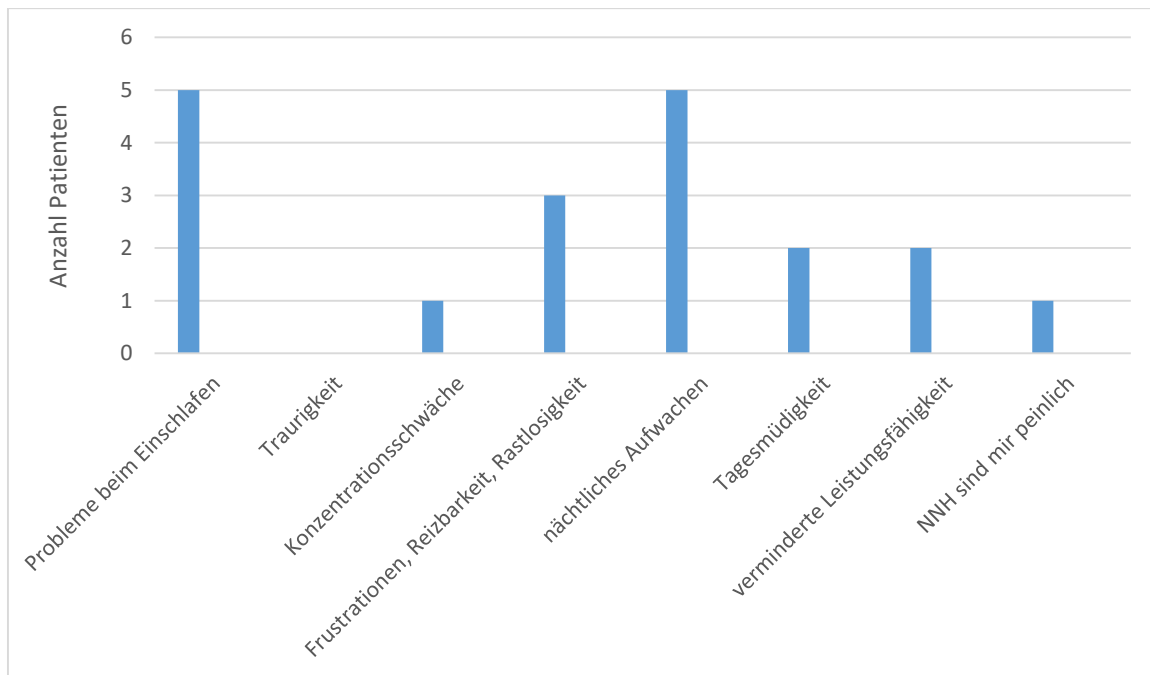


Abbildung 16: Befragung zur Lebensqualität der positiv getesteten Patienten mittels Score

### Aspirineinnahme

Aus der Gruppe der positiv getesteten Patienten nehmen aktuell noch fünf von zehn Aspirin ein. Im Durchschnitt lag die tägliche Dosis bei 160 mg, der Median bei 150 mg. Drei Patienten haben eine Besserung der Symptome verspürt, hier wurden als Besserung keine neuen Probleme mit Polypen genannt. Vier Patienten haben die ASS-Therapie aus verschiedensten Gründen gänzlich abgebrochen. Ein Patient hat die ASS-Therapie aufgrund eines chirurgischen Eingriffs unterbrochen, danach aber wieder aufgenommen. Als Gründe für den endgültigen Abbruch wurden genannt:

- Magen-Darm-Beschwerden
- Reaktion auf ASS zu heftig (drei Mal)
- ASS-Desaktivierung probiert, keine Besserung

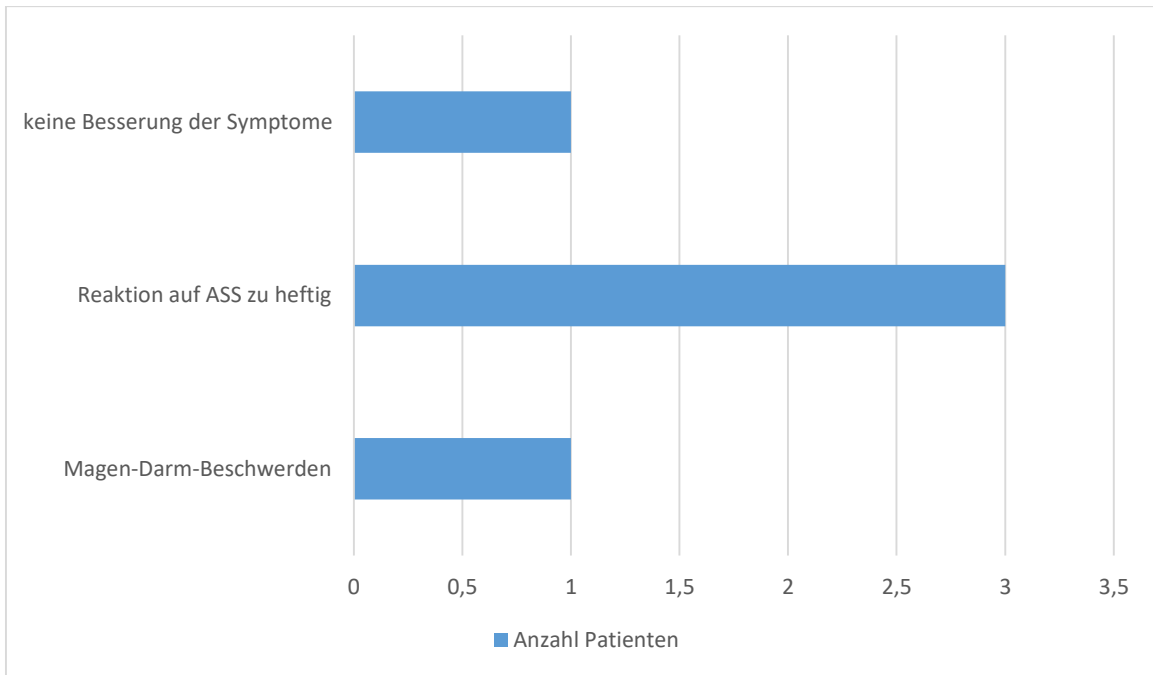


Abbildung 17: Gründe für den Abbruch der ASS-Intoleranztherapie

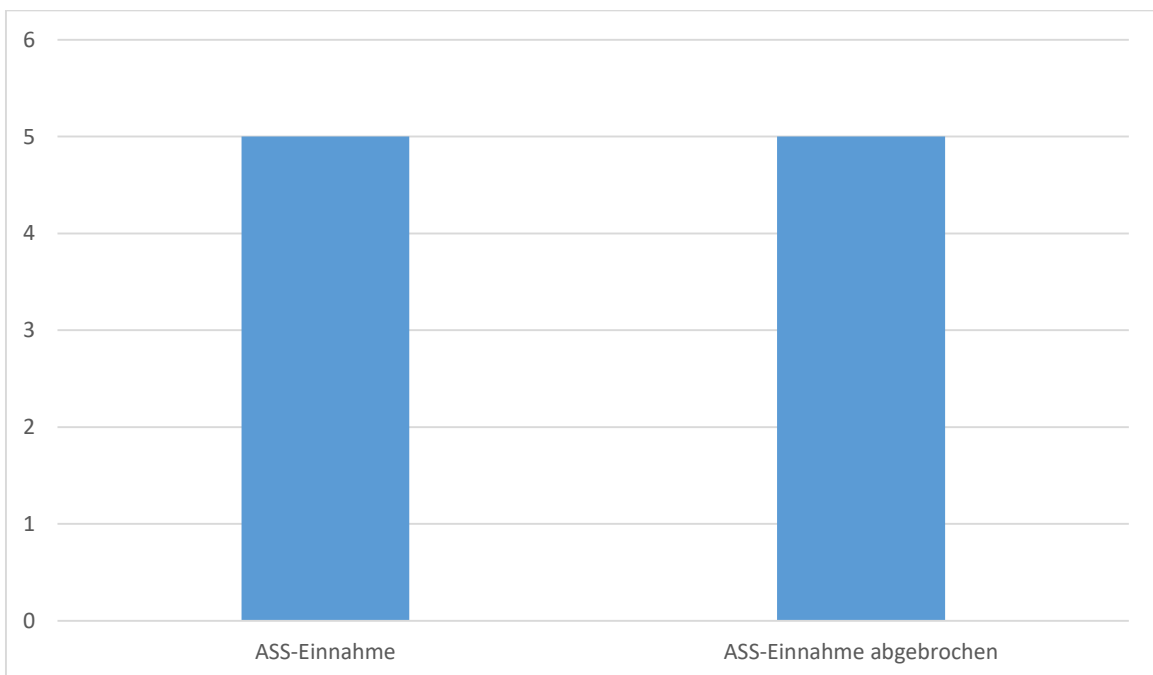


Abbildung 18: Aktuelle Aspirineinnahme der positiv getesteten Gruppe

### Montelukasteinnahme

Fünf der zehn Patienten nehmen Montelukast ein, drei von fünf zusätzlich zum Aspirin. Drei der Personen haben eine Besserung der Symptome verspürt, von denen nur einer ASS und Montelukast gleichzeitig genommen hat. Eine Besserung hat sich gezeigt über: Keine neuen NNH-OPs, weniger Schleimfluss, Besserung des Asthma bronchiale. Ein Patient hat die Einnahme abgebrochen, da sich keine Besserung gezeigt hat.

### 3.3 Zielgröße Lebensqualität

In dieser Studie wurde die Lebensqualität von Patienten mit ASS-Intoleranz und zum Vergleich von der Kontrollgruppe, die negativ auf ASS-Intoleranz getesteten Patienten, überprüft. Im Sinne einer explorativen Studie wurden anschließend verschiedene Einflussgrößen mittels Allgemeinen Linearen Test überprüft. Ob eine Einflussgröße Signifikanz zeigt, wurde überprüft und Tendenzen dargestellt.



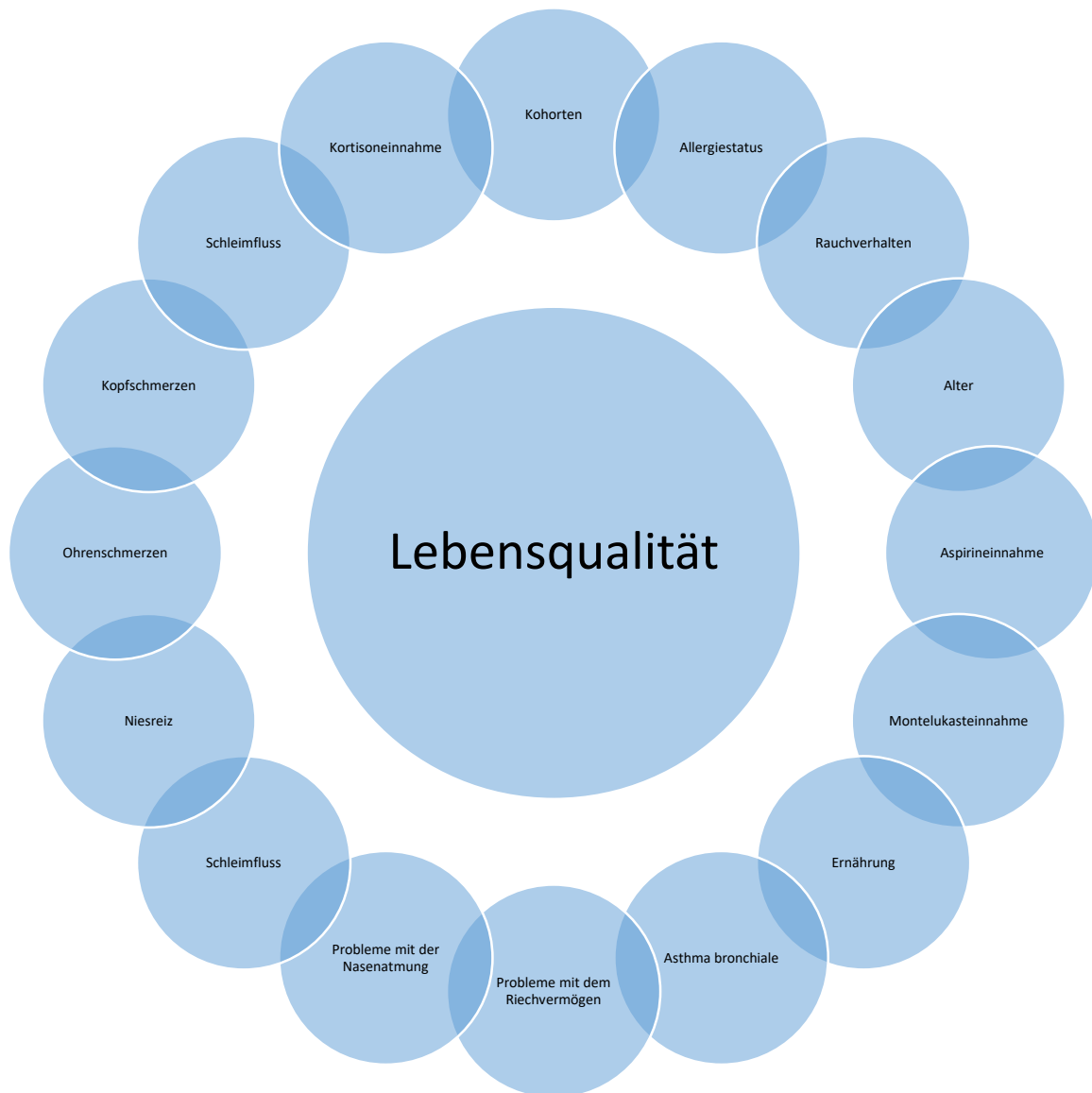


Abbildung 19: Einflussgrößen gesundheitsbezogene Lebensqualität

### 3.3.1 Kohorten

Die beiden Studiengruppen zeigen eine leichte Tendenz zu Unterschieden der Lebensqualität. Unter Berücksichtigung von verschiedensten Faktoren hat man eine Differenz der Scores von 1,4 Punkten. Die Kontrollgruppe hat im Mittel einen höheren Score, somit eine schlechtere Lebensqualität. Vergleicht man die beiden Gruppen hinsichtlich der Lebensqualität, hat man einen signifikanten Unterschied. Diese Signifikanz ist allerdings hinsichtlich anderer Faktoren kritisch zu betrachten und eher als Tendenz zu sehen.

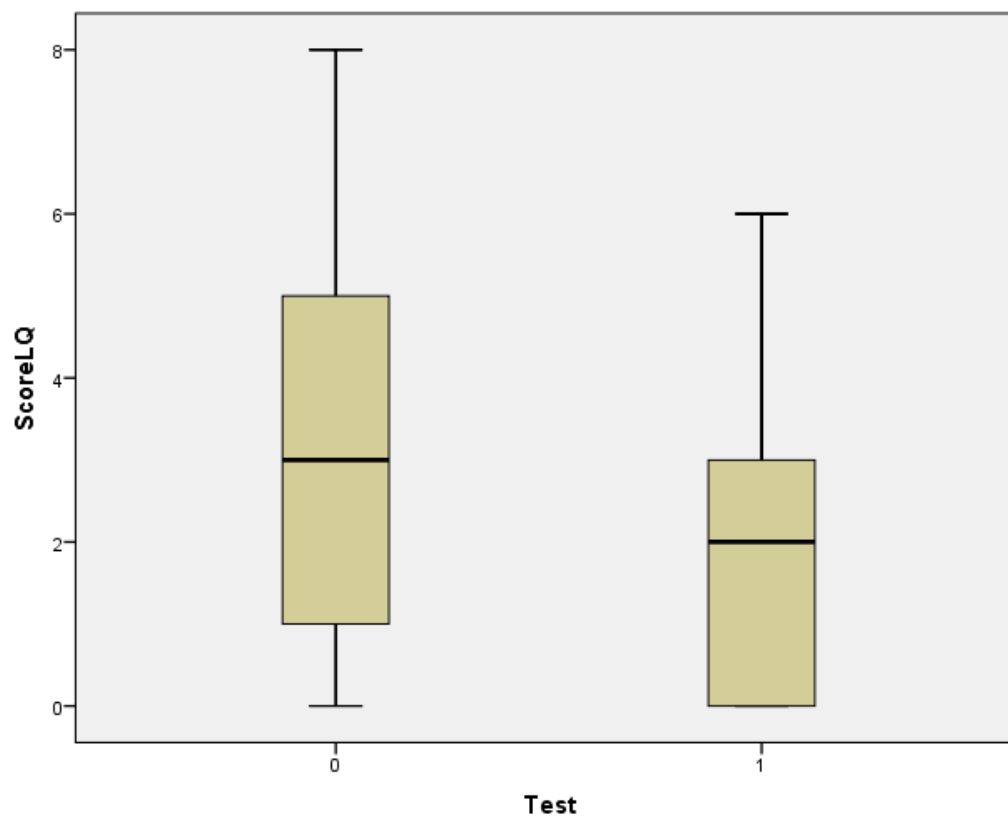


Abbildung 20: Score Lebensqualität: (1=positiv 0=negativ)

### 3.3.2 Allergie

Auch die Patienten, die an Allergien leiden, zeigen eine leicht schlechtere Lebensqualität, als die ohne Allergien.

### 3.3.3 Raucher

Auch bei dieser Patientengruppe lässt sich eine leicht schlechtere Lebensqualität erkennen.

### 3.3.4 Alter

Da mit dem Alter meist auch die Anzahl der Krankheiten steigt, sinkt wie erwartet die Lebensqualität mit steigendem Lebensalter ( $p=0,036$ ). Die Kontrollgruppe ist im Durchschnitt etwas älter als die positiv getestete Gruppe. Das kann man wahrscheinlich daher erklären, dass die Analgetika-Intoleranz meist zwischen der dritten und vierten Lebensdekade auftritt und die Patienten dadurch jünger sind. Aufgrund dieses Altersunterschiedes muss man auch den Unterschied der beiden Gruppen hinsichtlich der Lebensqualität kritisch hinterfragen.

### 3.3.5 Aspirin

Der Vergleich der Lebensqualität der Patienten, die ASS einnehmen und derer, die es nicht einnehmen, was gleichzeitig die beiden Gruppen betroffen/nicht betroffen beschreibt, da nur die positiv getestete Gruppe eine Therapie bekommen hat, zeigt, wie aus dem oberen Vergleich erwartet, einen signifikanten Unterschied ( $p=0,038$ ). Die Patienten, die ASS nehmen haben eine signifikant bessere Lebensqualität als die Kontrollgruppe, die kein ASS einnimmt.

Bei den Patienten, die ihre Aspirintherapie unterbrochen oder abgebrochen haben, konnte auch eine signifikant schlechtere Lebensqualität beobachtet werden.

### 3.3.6 Montelukast

Ob man eine bessere Lebensqualität bei Einnahme von Montelukast besteht, kann in dieser Studie nicht gezeigt werden. Es zeigt sich lediglich eine leichte Tendenz der Besserung der Lebensqualität.

### 3.3.7 Ernährung

Der Einfluss von Ernährung bei der Therapie von ASS-Intoleranz ist umstritten. In dieser Studie wurde das ASS-Intoleranzspezifische Ernährungsverhalten untersucht. Lediglich zwei Patienten, die an ASS-Intoleranz leiden, haben auf salicylatfreie Ernährung geachtet. Die hier vorliegende Tendenz zur besseren Lebensqualität ist bei der Fallzahl allerdings kritisch zu betrachten.

### 3.3.8 Asthma bronchiale

Asthma bronchiale ist eines der Hauptsymptome der ASS-Intoleranz, doch nicht nur diese Patienten leiden an der Krankheit. Etwa 5% der Erwachsenen und bis zu 10% der Kinder leiden an der Krankheit. In unserer Studie leiden ganze 80% an Asthma bronchiale. Daher ist die Veränderung der Lebensqualität in Bezug dazu sehr interessant. Mit all seinen Symptomen führt Asthma bronchiale in dieser Studie zwar nicht zu einer signifikant schlechteren Lebensqualität, allerdings ist eine deutlich negative Tendenz bei der Summe der Scores zu sehen.

### 3.3.9 Probleme mit dem Riechvermögen

Da das Riechvermögen nicht direkt mit der Bildung von Polypen der Nase zusammenhängt, ist hier kein großer Effekt auf die Lebensqualität nachzuweisen.

### 3.3.10 Probleme mit der Nasenatmung

Da Polyposis nasi eines der Symptome des Symptomkomplexes bei Analgetika-Intoleranz ist, gibt es natürlich auch große Probleme mit der Nasenatmung. Diese Einflussgröße zeigt eine starke Signifikanz zur Beeinflussung der Lebensqualität ( $p=0,001$ ). Das Problem der Nasenatmung senkt die Lebensqualität erheblich.

### 3.3.11 Niesreiz

Niesreiz ist bei der Studiengruppe nicht besonders ausgeprägt, lediglich drei Personen leiden an Niesreiz. Nichtsdestotrotz erkennt man bereits bei diesen kleinen Fallzahlen eine tendenziell schlechtere Lebensqualität.

### 3.3.12 Schleimfluss

Schleimfluss ist ein wichtiger Einflussfaktor der Lebensqualität in dieser Studie. 17 der 30 Patienten leiden an Schleimfluss in der Nase. Auch im Freitextanteil wurde dieser Unterpunkt häufig erwähnt, wenn der Zustand sich verschlechtert oder nach Therapie verbessert hat. Schleimfluss der Nase schränkt laut Patienten das alltägliche Leben erheblich ein, was sich auch an dem Score der Lebensqualität ablesen lässt.

### 3.3.13 Kortisoneinnahme

In den Fragebögen wurde unterschieden zwischen oraler Kortisoneinnahme und Nutzung von kortisonhaltigem Nasenspray. Bemerkenswert ist hier der Unterschied des Einflusses auf die Lebensqualität. Während bei oraler Kortisoneinnahme eine Verbesserung der Lebensqualität zu beobachten ist, ist bei Einnahme von kortisonhaltigem Nasenspray die Lebensqualität signifikant schlechter ( $p=0,002$ ).

### 3.3.14 Geschlecht

Auch der Unterschied der Lebensqualität zwischen Männern und Frauen wurde untersucht. Insgesamt ist ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,012$ ) zu beobachten. Frauen haben also eine tendenziell schlechtere Lebensqualität als Männer.

### 3.4 Dritte Studienphase

In der dritten Studienphase wurden positiv getestete Patienten zu einer Nachuntersuchung, in der der Polypenstatus aufgenommen und ein Lungenfunktionstest durchgeführt wurde, eingeladen. Fünf Patienten haben dies wahrgenommen.

#### 3.4.1 Alter, Geschlecht

Im Schnitt waren die Patienten 48,8 Jahre alt und 100% der Teilnehmer der dritten Studienphase war weiblich.

#### 3.4.2 Allergien, Rauchverhalten, Aspirin, Montelukast

Vier der fünf Studienteilnehmer leiden an Allergien, Raucher ist nur einer. Aspirin und Montelukast nehmen derzeit drei Patienten zur Therapie der Aspirinintoleranz ein.

#### 3.4.3 FEV1, Stadium der Polypen

Alle Patienten hatten ein akzeptables forciertes expiratorisches Volumen (FEV1). Akzeptiert wurde ein FEV1 größer 70%. Im Schnitt lag FEV1 bei 104,8%. Der beste Wert lag bei 121%, der schlechteste bei 76%.

Das Stadium der Polypen wurde nach RASP aufgenommen. Stadium null zeigt keinerlei Polypen der Nase. Im Stadium eins können Polypen an der Seitenwand der mittleren Muschel und an der Seitenwand des mittleren Nasenganges auftreten. Eventuell kann noch der mittlere und obere Nasengang betroffen sein. Im zweiten Stadium ist die Seitenwand des mittleren Nasenganges, die Seitenwand und der Unterrand der mittleren Muschel, der mittlere und obere Nasengang und eventuell die mediale mittlere Muschel betroffen. Im dritten Stadium sind die gleichen Regionen und definitiv die mediale mittlere Muschel betroffen. Im vierten und letzten Stadium sind alle Regionen wie im Stadium drei und zusätzlich die mediale untere Muschel und das Septum betroffen.

In der Kohorte kamen die Stadien null bis drei vor. Die Stadien null, eins und zwei kamen jeweils einmal vor, Stadium drei zweimal.

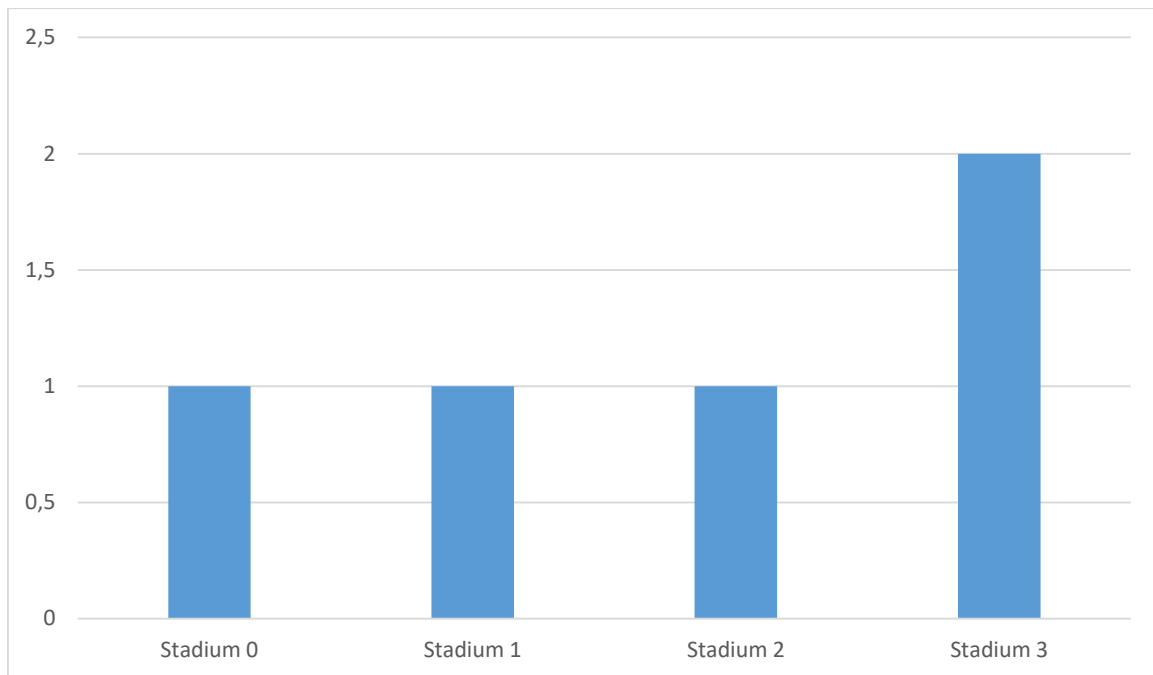


Abbildung 21: Anzahl Stadien nach RASP

Die beiden Patienten mit dem Stadium null hatten jeweils die schlechteste FEV1, wobei auch diese noch akzeptabel war ( $FEV1 > 70\%$ ).



Abbildung 22: FEV1 der Studienteilnehmer der dritten Studienphase

## 4. Diskussion

### 4.1 Diskussion der 1. Studienphase

Die 1. Studienphase ist mit 83 Patienten die aussagekräftigste der drei Studienphasen. Genauer betrachtet wird das Patientenkollektiv, das Alter der Patienten und weitere Daten, die einen Vergleich mittels ähnlicher Publikationen zulassen.

#### 4.1.1 Studiengröße/Patientenkollektiv

Die Inzidenz der Analgetikaunverträglichkeit in der Gesamtbevölkerung liegt bei 0,6-2,5%, bestimmte Risikogruppen haben allerdings ein deutlich höheres Risiko. Beim Auftreten von Asthma bronchiale beträgt es schon 5–10%, bei Asthma bronchiale, Rhinosinusitis und Nasenpolypen sogar 40–78% und bei Patienten mit chronisch rezidivierender Urtikaria 22–67% (Pfaar & Klimek, 2006).

Aufgrund der Seltenheit der Krankheit stand hier nur ein relativ kleines Studienkollektiv zur Verfügung. In der Datenbank wurden 83 Patienten auf Analgetika-Intoleranz getestet, von denen 27 ein positives Ergebnis hatten.

In der Studie von Stevens WW „Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, Asthma, and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease“ lag die Prävalenz von Analgetika-Intoleranz bei Patienten mit CRSwNP bei 16%. In unserer Kohorte gab es zwölf Personen, die nur an CRSwNP leiden, von denen vier positiv getestet wurden, das heißt wir haben eine erhöhte Prävalenz von 30%.

#### 4.1.2 Sensitivität

In dieser Kohorte wurden 27 von 83 Patienten positiv auf ASS-Intoleranz getestet, das heißt die Sensitivität einer genauen Anamnese beträgt 32,5%.



#### 4.1.3 Alter der Erkrankung im Vergleich

Die ASS-Intoleranz ist offenbar eine erworbene Idiosynkrasie und tritt meist ab der dritten Lebensdekade, unter Bevorzugung des weiblichen Geschlechts auf. Das positiv getestete Patientenkollektiv bestätigt, dass die Krankheit bevorzugt beim weiblichen Geschlecht auftritt und zwar hier bei 67%. In der Kontrollgruppe lag der Frauenanteil nur bei 47%. Im Schnitt waren die positiv getesteten Patienten zum Testzeitpunkt 42,6 Jahre alt, was die These unterstützt, dass die Symptome meist in der dritten bis vierten Dekade auftreten (Babu & Salvi, 2000).

Das durchschnittliche Alter der Männer in der positiven Vergleichsgruppe beträgt 46,7 Jahre, während das der Frauen mit 40,8 Jahren deutlich darunter liegt.

Die Kontrollgruppe dagegen ist mit durchschnittlich 49 Jahren deutlich älter. Schlussfolgerungen für die Klinik wären die bessere Erkennung und Filterung von Risikopatienten, damit frühestmöglich eine Therapie begonnen werden kann und die Patienten ein Verständnis für ihre Krankheit bekommen. Die meisten der Patienten gaben in den Freitexten an, dass die Lebensqualität mit dem Wachsen von Polypen und der damit verbundenen operativen Sanierung der NNH sinkt. Daher sollte bei Patienten, die Risikofaktoren einer Analgetikaintoleranz aufweisen, verstärkt auch an das Analgetika-Intoleranz-Syndrom gedacht werden.

#### 4.1.4 ICU bei Toleranztestung

Betreuung auf der Intensive Care Unit mussten bei Toleranztestung nur drei Patienten in Anspruch nehmen. Diese drei Patienten wurden alle positiv auf ASS-Intoleranz getestet.

#### 4.1.5 Schwellendosis, Internationaler Vergleich

Der Schwellenwert lag im Schnitt bei 96,5 mg Aspirin.

Bei zwölf Patienten lag der Schwellenwert bei unter 100 mg, bei weiteren zwölf bei 100 mg, bei zwei bei 250 mg und bei einem Patienten bei 500mg.

Der Median lag bei 100mg. 44% zeigten bereits bei einer Dosis von weniger als 100mg eine Reaktion, weitere 44,4% bei einer Dosis ab 100mg. 7,4% reagierten

positiv bei 250mg. Es gab nur einen Patienten, der bis zur Maximaldosis von 500mg belastet wurde und anschließend eine Reaktion zeigte.

Die minimale Schwellendosis, die festgestellt wurde, waren 10mg, die höchste 500mg.

In der Dissertation von Florian Petereit 2013 lag die Schwellendosis bei ähnlichem Studiendesign noch niedriger. Hier lag der Median der Reaktionsschwelle bei 60mg, Minimum/Maximum waren 6/250mg (Petereit, 2013). In der Studie von Asero, 2005 wurde ein Median der Reaktionsschwelle von 125mg festgestellt (Asero, 2005).

Cormicans et al, 2005 beschreibt ein Median von 100mg und ein Minimum/Maximum von 30/300mg (Cormican, Farooque, Altmann, & Lee, 2005).

#### 4.1.6 Erhaltungsdosis

Derzeit werden als Erhaltungsdosis 300mg Aspirin täglich empfohlen, in Ausnahmefällen auch 500mg (Weber et al., 2012).

Die Erhaltungsdosis für die adaptive Desaktivierung liegt im Schnitt bei 84,3mg. Der Median liegt bei 75mg. Diese Werte liegen weit unter der Empfehlung, allerdings muss man in der Wahl der Erhaltungsdosis auch andere Parameter einbeziehen. Die Compliance der Patienten in der ASS-Intoleranztherapie ist allgemein sehr schwierig. Auch in unserer Kohorte haben fünf der zehn Patienten, von denen wir die Daten aufnehmen konnten, die Therapie abgebrochen. Die Nebenwirkungen von Aspirin steigern sich mit der Dosis. Während bei ASS 100 (100mg) nur Magen-Darm-Beschwerden und Mikroblutungen zu finden sind, sind bei ASS 500 (500mg) schon sehr viel mehr häufige Nebenwirkungen (Häufig bedeutet 1-10 von 100) gelistet (Patel, Fisher, Voelker, & Gessner, 2012). In verschiedenen Studien wurde außerdem gezeigt, dass sich bereits Erfolge bei geringen Dosen (81mg/Tag) vorweisen lassen (Stevenson et al., 1984). Besonders die Reduktion von Rhinosinuitissymptomen hat sich bereits ab einer Dosis von 100mg gezeigt. Da es sehr wenig Daten über die Erfolge von ASS-Desaktivierungen mit geringen Dosen gibt, ist die Studie für diese wissenschaftliche Arbeit von besonderer Bedeutung. Diese 2013 vorgestellte doppelblinde, placebo-kontrollierte prospektive randomisierte Studie zeigt, dass nach 36 Monaten die Rezidivrate bei Nasenpolypen und der Polypenscore gesunken ist, allerdings ohne statistische Signifikanz. Dennoch wurde eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität

festgestellt und eine Symptomverminderung gegenüber der Kontrollgruppe. Diese Studie bestätigt noch einmal, dass weiterführende, ausführliche Studien zu diesem Thema, insbesondere einen direkten Vergleich einer niedrig- und einer hochdosierten Therapie, notwendig sind (Fruth et al., 2013).

Rozsasi et al. haben 2008 einen direkten Vergleich von einer 100mg/Tag Therapie und einer 300mg/Tag Therapie vorgenommen und dabei festgestellt, dass eine niedrigdosierte Therapie nicht die gleiche Effizienz und Erfolge nachweisen lässt, wie die hochdosierte Therapie von 300mg. Allerdings ist die Fallzahl auch bei dieser Studie mit n=14 sehr klein ausgefallen und man kann daher Ergebnisse nur sehr vorsichtig interpretieren (Rozsasi et al., 2008).

#### 4.1.7 Leitlinien

Laut Leitlinien sollte bei Auftreten einer Rezidiv-Polyposis bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis und Polypen und einer gesicherten Analgetika-Intoleranzdiagnose eine adaptive Desaktivierung vorgenommen werden (Stuck et al., 2007).

## 4.2 Diskussion der 2. Studienphase

In der zweiten Studienphase konnten wir die Daten von 20 Patienten mittels Fragebögen vergleichen und die Parameter mit dem Kernpunkt dieser Dissertation der Lebensqualität, in Beziehung setzen.

### 4.2.1 Patientenkollektiv Vergleich

Das Durchschnittsalter der Kontrollgruppe lag bei 61,5 Jahren. Die Geschlechtsverteilung war außerordentlich homogen mit zehn Männern und zehn Frauen. An Allergien litten zwölf Patienten (60%), davon sieben Frauen und fünf Männer. Die meisten Patienten litten an Gräsern (sieben Nennungen), Tierhaaren (drei Nennungen) und Milben (drei Nennungen). Medikamente und Lebensmittel wurden nur jeweils zwei Mal genannt.

Das Durchschnittsalter der positiv getesteten Gruppe lag bei 48 Jahren. Die Geschlechtsverteilung war inhomogen mit einem Mann und neun Frauen.

#### 4.2.2 Raucher

Es ist allgemein bekannt, dass Rauchen ein Risikofaktor für die Entwicklung von Asthma bedeutet (Polosa et al., 2008). Zigarettenkonsum steigert die Expression von COX-2 (Kontogianni et al., 2013) und PGE2 (Kostikas, Papatheodorou, Psathakis, Panagou, & Loukides, 2003) in den Epithelien der Atemwege. Daher verringert sich das COX-2 und PGE2 Level bei Beendigung des Konsums (Gross et al., 2005). Daher wird vermutet, dass die Inhalation von Zigarettenrauch den Ausbruch von Aspirinintoleranz unterdrückt. Auch in anderen Studien wurde der Zusammenhang von Aspirinintoleranz und Zigarettenkonsum untersucht und man kam zu dem Schluss, dass Zigarettenkonsum die Entwicklung von Aspirinintoleranz begünstigt (Chang, Ding, Martin-Lazaro, White, & Stevenson, 2012). In der Studie von Hiroaki Hayashi „Smoking Cessation as a Possible Risk Factor for the Development of Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease in Smokers“ wurde der Zusammenhang von Beendigung des Konsums und Aspirinintoleranz untersucht und zu dem Schluss gekommen, dass es ein Risikofaktor sein könnte. In dieser Studie sind lediglich zwei Raucher in der positiv getesteten Gruppe und drei Raucher in der Kontrollgruppe. In der Literatur ist also keine eindeutige Aussage zu finden, daher wären auch hier weiterführende Studien sinnvoll. Insgesamt war die Lebensqualität der Raucher etwas schlechter.

#### 4.2.3 Ernährung

In der Studie von Esmaeilzede H et al „Salicylate Food Intolerance and Aspirin Hypersensitivity in Nasal Polyposis“ wurde gezeigt, dass Intoleranz auf salizylathaltige Lebensmittel mit Aspirinintoleranz assoziiert ist (Esmaeilzede, Esmaeilzede, Faramarzi, Nabavi, & Farhadi, 2017). Auch in dieser Studie wurde das Ernährungsverhalten der Studienteilnehmer in Bezug zu salizylathaltiger Ernährung untersucht. Zwei Patienten der positiv getesteten Gruppe haben auf eine salizylatarme Ernährung geachtet, wobei man nur bei einer einen positiven Effekt auf das Krankheitsbild beobachtet hat. Auch wenn sich eine leichte Tendenz für eine bessere Lebensqualität zeigt, ist diese aufgrund der Fallzahl kritisch zu betrachten. In der Studie von Sommer et al „A novel treatment adjunct for aspirin exacerbated respiratory disease: the low-salicylate diet: a multicenter randomized control crossover trial“ wird gezeigt, dass die „Low-salicylat-Diät“ eine neue

Möglichkeit zur Behandlung von Aspirinintoleranz ermöglicht. Klinisch und statistisch signifikante Verbesserungen der subjektiven und objektiven Ergebnisse wurden für den oberen und unteren Respirationstrakt beobachtet (Sommer et al., 2016).

#### 4.2.4 Allergien

In der Untersuchung von Stevens „Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, Asthma, and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease“, konnten ähnliche Daten wie in unserer Kohorte gefunden werden, hier waren Allergien allerdings noch ausgeprägter zu finden bei Patienten mit Analgetika-Intoleranz (84%) und Asthmatikern (85%). In unserer Kohorte haben wir einen Anteil von 70% der Betroffenen, die zusätzlich an Allergien leiden und einen Anteil von 57% der Asthmatiker, die an Allergien leiden. Von den positiv getesteten Patienten leiden 15% an einer Histaminintoleranz, bei der Kontrollgruppe waren es 17,9%.

#### 4.2.5 Therapie

Aus der Gruppe der positiv getesteten Patienten nehmen aktuell noch fünf von zehn Aspirin ein. Im Durchschnitt lag die tägliche Dosis bei 160mg, der Median bei 150mg. Drei Patienten haben eine Besserung der Symptome verspürt, hier wurden als Besserung keine neuen Probleme mit Polypen genannt. Die Ergebnisse sind ähnlich denen in der Literatur.

In der retrospektiven Studie von Ibrahim et al haben 73% der Patienten, die eine Therapie in Form von Aspirin bekommen haben, eine Verbesserung der Symptome festgestellt. Als Aspekte der Verbesserung wurden Lebensqualität, reduzierte Therapie für obere und untere Atemwege und ein besseres Riechvermögen genannt (Ibrahim et al., 2014).

Die retrospektive Studie von Berges-Gimeno et al mit 172 Patienten präsentiert eine signifikante Verbesserung der Häufigkeit der Sinusitiden, der Fähigkeit zum Riechen und verbesserte Symptome von oberen und unteren Atemwegen nach einem Jahr Aspirintherapie. Weiter wurden weniger Krankenhausaufenthalte aufgrund des Asthmas und eine Reduzierung von Kortisonhaltigem Nasenspray oder oraler Einnahme festgestellt (Berges-Gimeno et al., 2003).

In der randomisierten, doppelblinden Studie von Swierczynska-Krepa M et al. wurde festgestellt, dass es zu einer Verbesserung des Geruchssinns, besserem nasalen inspiratorischen Flow und besserer Lebensqualität kam (Swierczynska-Krepa et al., 2014).

Auch die Studie von Lee et al. bestätigt, dass es bereits nach einem Monat Therapie zu weniger Sinusitiden, Operationen und Krankenhausaufenthalten kam. Nach einem Jahr wurde dann auch eine statistisch signifikante Reduktion des Gebrauchs von intranasaler und oraler Gabe von Kortikosteroiden deutlich (J. Y. Lee et al., 2007).

Vier Patienten unserer Studie haben die ASS-Therapie aus verschiedensten Gründen gänzlich abgebrochen. Ein Patient hat die ASS-Therapie aufgrund eines chirurgischen Eingriffs unterbrochen, danach aber wieder aufgenommen. Als Gründe für den endgültigen Abbruch wurden genannt:

- Magen-Darm-Beschwerden
- Reaktion auf ASS zu heftig (drei Mal)
- ASS-Desaktivierung probiert, keine Besserung

Diese Abbruchzahl von 50% kann man in der Literatur wiederfinden. Insgesamt geht man dort von einer Abbruchquote von 10-50% und von gastrointestinalen Problemen und Refluxsymptomen von 20-30% aus (Berges-Gimeno et al., 2003; R. U. Lee & Stevenson, 2011; Pfaar & Klimek, 2006)

In der bereits genannten Studie von Ibrahim et al. haben 27,9% die Therapie nach zwölf Monaten abgebrochen. Als Gründe hierfür wurden geplante Operationen, Infekte, keine Besserung der Symptome oder sogar Verschlechterung des Zustandes genannt (Ibrahim et al., 2014).

Von denen, die die Therapie zwölf Monate nicht unterbrochen haben, wurden trotzdem einige Beschwerden genannt. Am häufigsten genannt wurden Probleme mit dem Gastrointestinaltrakt, in einigen Fällen musste eine Protonenpumpen-Inhibitortherapie vorgenommen werden. Andere Beschwerden, die genannt wurden, waren blaue Flecken, Tinnitus, Gicht und Hypertonie.

Die retrospektive Studie von Berges-Gimeno et al. zeigt, dass von den 13%, die die Therapie in seiner Studie abgebrochen haben, 67% gastrointestinale Symptome aufwiesen (Berges-Gimeno et al., 2003).

### 4.3 Diskussion 3. Studienphase

In der dritten Studienphase konnten wir fünf positiv getestete Patienten für eine Nachuntersuchung an der Asklepios Klinik Altona gewinnen. Es wurde mittels Endoskop der Polypenstatus bestimmt und eine Lungenfunktionsprüfung vorgenommen, die nach FEV1 ausgewertet wurde. Die Stadien null, eins und zwei wurden einmal beobachtet und Stadium drei zweimal. FEV1 wurde von 76% als schlechtester Wert bis 121% als bester Wert festgestellt. In dieser Studienphase war es möglich, die objektiven Parameter der Analgetika-Intoleranz zu dokumentieren, sodass die Datenlage weiter verbessert werden konnte.

#### 4.3.1 Status Polypen nach RASP

Die Therapieform der Erhaltungstherapie hat gezeigt, dass es die Symptome und den Status der Polypen signifikant verbessert. Studien haben eine statistisch signifikante Verbesserung der betroffenen Patienten in Bezug auf Sinusinfektionen pro Jahr, Anzahl der Nasennebenhöhlenoperationen, Geruchssymptome und nasale Symptome für Patienten, die sich eine Desaktivierung unterzogen haben, gefunden. (Stevenson et al., 1996).

Die Rolle von Nasennebenhöhlenoperationen in der Therapie der ASS-Intoleranz spielt besonders bei immer wiederkehrender Rhinosinusitis eine wichtige Rolle. Aktuelle Therapieempfehlungen raten zu einer Aspirin-Desaktivierung einige Wochen nach der Nasennebenhöhlensanierung (Levy et al., 2016; Levy & Smith, 2017).

Operative Intervention mit einer nachfolgenden Aspirin-Desaktivierung scheint eine effektive Therapieoption zu sein.

Dies verdeutlicht auch die Studie von Cho et al, die eine verbesserte Lebensqualität für Patienten mit Aspirinintoleranz nach mehr als zwei Jahren nach der Desaktivierung beschreibt (Cho et al., 2014).

Adappa et al haben in ihrer Studie bereits eine verbesserte Lebensqualität, gemessen am SNOT-22, nach vier Wochen beobachtet. In den nächsten 30 Monaten nach vollendeter Desaktivierung wurde keine signifikante Verschlechterung der Lebensqualität mehr gezeigt (Adappa et al., 2018).

In der Studie von Rozsasi et al wird von einer signifikanten Verbesserung der Nasenpolypen berichtet (Rozsasi et al., 2008). In der Studie von Petereit wird von einem positiven, stabilisierenden und rezidivprophylaktischen Ergebnis berichtet, eine signifikante Verbesserung oder Zurückdrängen von Polypen wurde allerdings nicht festgestellt (Petereit, 2013).

#### 4.3.2 Polypen in Anhängigkeit von der Therapie

Die chronisch polypöse Rhinosinusitis war bei beiden Studiengruppen der Parameter, der die Lebensqualität mit am bedeutsamsten beeinflusst hat. In beiden Gruppen wurden am häufigsten Probleme mit dem Riechvermögen, Probleme mit der Nasenatmung und Schleimfluss in der Nase genannt.

Die Therapieoptionen bei chronisch polypöser Rhinosinusitis sind begrenzt und leider oft nicht dauerhaft erfolgreich. Besonders bei der operativen Entfernung der Polypen steht man vor dem Problem des Rezidivs. Wenn in der Vergangenheit bereits operiert wurde oder der Patient zusätzlich an Asthma leidet, ist die Gefahr des Rezidivs besonders hoch. Des Weiteren steigt die Anzahl an Operationen. Auch Allergierkrankungen sind ein Risikofaktor für Rezidive (Wynn & Har-El, 2004).

Die chronisch polypöse Rhinosinusitis ist eine heterogene Gruppe von Krankheiten, die eine extreme Belastung für das Gesundheitssystem sind. Zusätzlich gibt es bis heute keine eindeutige Erklärung, wie es zu dieser Krankheit kommt. Daher gibt es auch keinen einheitlichen Therapieplan. Der Fokus der Forschung wurde auf die chronisch polypöse Rhinosinusitis (CRSwNP) gelegt. Neue Studien zu molekularbiologischer Genexpression haben gezeigt, dass man verschiedene Charakteristika von nasalen Polypen identifizieren kann, was in der Zukunft auf individuelle Therapiestrategien zu hoffen lässt (Koennecke, Pries, & Wollenberg, 2018).

Man hat bereits herausgefunden, dass Patienten eine verminderte Anzahl an Operationen brauchen und eine Verbesserung der Symptome bei Einnahme von Mepolizumab beschreiben (Bachert et al., 2017).



### 4.3.3 Lungenfunktionsprüfung

In der Studie von Förster-Ruhrmann wurde in einer Nachuntersuchung gezeigt, dass sich das FEV1 der betroffenen Patienten signifikant verbessert hat und die zusätzliche Asthmamedikation verringert werden konnte. In der Kontrollgruppe zeigte sich keine Verbesserung des FEV1 und die Asthmamedikation war konstant. Daraus wurde geschlossen, dass Patienten mit schlecht kontrollierbarem Asthma und ASS-Intoleranz von einer Aspirindauertherapie profitieren, was sich im FEV1 widerspiegelt (Forster-Ruhrmann et al., 2015).

### 4.3.4 Betreuung der Patienten

Die Einzelfallauswertung und die freien Texte der Patienten haben gezeigt, dass es bei Patienten mit Analgetika-Intoleranz besonders wichtig ist, eine gute und umfassende Aufklärung über Dauer, Komplikationen, Vor- und Nachteile der Therapie vorzunehmen. Auch wichtig ist, dass die Patienten in erfahrenen Zentren behandelt werden. Oft wurde von den Patienten erwähnt, dass nicht klar ist, warum eine ASS-Therapie so wichtig ist und was eine unterbleibende Therapie für Folgen haben kann. Auch in der Studie von Bochenek et al wurde festgestellt, dass die Therapie der Krankheit und die Einbindung der Patienten eine wichtige Rolle bei dem Erfolg der Therapie spielen (Bochenek, Szafraniec, Kuschill-Dziurda, & Nizankowska-Mogilnicka, 2015).

## 5. Zusammenfassung

In dieser Studie wurde die Lebensqualität von Patienten die an Analgetikaintoleranz leiden und Patienten mit ähnlichen Symptomen, insbesondere chronisch polypöse Rhinosinusitis evaluiert. Ziel der Studie war es, Einflussgrößen der Lebensqualität zu erkennen, Gründe für den Abbruch einer Therapie und allgemeine Probleme in der Therapie der chronisch polypösen Rhinosinusitis darzustellen. Insgesamt befanden sich 83 Patienten im Kollektiv, von denen 27 positiv getestet wurden. Die am häufigsten genannten Einschränkungen waren Probleme mit dem Riechvermögen, Probleme mit der Nasenatmung und Schleimfluss in der Nase. An den Ergebnissen der Studie lässt sich deutlich ablesen, dass es große Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gibt. Die Kontrollgruppe weist eine signifikant schlechtere Lebensqualität auf, als die positiv getestete Gruppe. Auch die Gründe für den Therapieabbruch wurden evaluiert und zeigen, dass eine gute Aufklärung und Nachsorge in der Analgetikaintoleranztherapie wichtig für den Erfolg der Therapie sind. Insgesamt haben die Ergebnisse der Studie die Literatur bestätigt und die Probleme in der Therapie der chronisch polypösen Rhinosinusitis und der Analgetikaintoleranz hervorgehoben. Nicht nur für die Sachwellendosis bei der Testung auf Analgetikaintoleranz gibt es große Unterschiede, auch die Erhaltungsdosis ist hoch umstritten. Die Studie zeigt, dass Schwerpunkte neuer Studien in bisher nicht genutzten Therapieoptionen für die chronisch polypöse Rhinosinusitis liegen sollten. Aus diesen Ergebnissen lässt sich die Forderung einer besonderen Beachtung der Patientengruppe, die keine Therapie bekommen und aus dem Raster fallen, stellen. Die Patienten, die zwar die Symptome einer Analgetikaintoleranz zeigen, diese aber nicht nachgewiesen wird, haben eine signifikant schlechtere Lebensqualität. Die Gründe für diesen schlechten Score sind vielfältig, man sollte jedoch der fehlenden Therapie besonders viel Aufmerksamkeit schenken. Daher ist es wichtig eine international standardisierte Klassifizierung einzuführen. Es wird deutlich, dass die Forderung einer individuelleren Therapieplanung zu einer Verbesserung der Lebensqualität bei der Kontrollgruppe führen könnte. Um diese These zu bestätigen, sind weitere klinische Studien zum Thema monoklonale Antikörpertherapie und Lebensqualität notwendig.

## Abstract

In this study the quality of life of patients suffering from analgesic intolerance and patients with similar symptoms, especially chronic polypous rhinosinusitis, was evaluated. The aim of the study was to identify factors influencing the quality of life, reasons for discontinuation of therapy and general problems in the treatment of chronic polyposis rhinosinusitis. A total of 83 patients were in the group, 27 of whom tested positive. The most frequently mentioned restrictions were problems with the ability to smell, problems with nasal breathing and mucous flow in the nose. The results of the study clearly show that there are major differences between the two groups. The control group has a significantly reduced quality of life compared to the positively tested group. The reasons for discontinuation of therapy were also evaluated and demonstrate that patient education and follow-up in analgesic intolerance therapy are important for the success of the therapy. Overall, the results of the study confirmed the literature and emphasized the problems in the treatment of chronic polyposis rhinosinusitis and analgesic intolerance. Not only did the threshold dose for testing for analgesic intolerance vary widely, the maintenance dose is also highly controversial. The study shows that new clinical trials should focus on previously unused treatment options for chronic polypous rhinosinusitis. These results make it possible to call for special attention to patients who do not receive therapy and fall off the norm. Patients who show the symptoms of analgesic intolerance but are not proven to have it, exhibit significantly poorer quality of life. There are many reasons for this negative score, but special attention should be paid to the lack of therapy. Therefore, it is important to introduce an internationally standardized classification. It is apparent that the demand for more individual therapy planning could lead to an improvement in the quality of life in the control group. To confirm this thesis, further clinical studies on monoclonal antibody therapy and quality of life are necessary.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

AB	Asthma bronchiale
AR	allergische Rhinitis
ASS	Acetylsalicylsäure
CAST	cellular allergen stimulation test
COX	Cyclooxygenase
CRSwNP	chronic rhinosinusitis with nasal polyps
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 sec (Einsekundenkapazität)
GKS	Glukokortikosteroide
HI	Histaminintoleranz
ICU	Intensive Care Unit
IG	Immunglobine
LOX	Lysoxygenase
NNH	Nasennebenhöhlen
NSAID	non steroidal anti inflammatory drug
OPT	oraler Provokationstest
PG	Prostaglandin
SIT	spezifische Immuntherapie
SNOT 20 GAV	Sino-Nasal Outcome Test 20 German Adapted Version
UK	Urtikaria

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: ASS-Intoleranztestung in Prozent.....	19
Abbildung 2: Vergleich des Geschlechtsanteils Studienphase 1 in Prozent.....	24
Abbildung 3: Alter der Patienten unterteilt in Gruppen (0=negativ 1=positiv) in Jahren .....	25
Abbildung 4: Numerische Altersverteilung der positiv getesteten Patienten Studienphase 1 in Jahren .....	26
Abbildung 5: Symptome der Analgetikaintoleranz der positiv getesteten Patienten.....	27
Abbildung 6: Vergleich Häufigkeit Begleiterkrankungen Kontrollgruppe/pos. getestete Patienten .....	29
Abbildung 7: Schwellendosis der positiv getesteten Patienten in mg (0=weiblich 1=männlich) .....	31
Abbildung 8: Nennung Allergien Kontrollgruppe.....	33
Abbildung 9: Anzahl der Patienten der Kontrollgruppe mit Problemen mit dem Riechvermögen, der Nasenatmung, Niesreiz, Schleimfluss in der Nase, Kopf- und Ohrenscherzen.....	34
Abbildung 10: Anzahl NNH-Operationen der Kontrollgruppe .....	35
Abbildung 11: Befragung zur Lebensqualität der Kontrollgruppe mittels Score	36
Abbildung 12: Vergleich Alter Patienten der beiden Gruppen (1=positiv 0=negativ) .....	36
Abbildung 13: Nennung Allergien positiv getestete Gruppe .....	37

Abbildung 14: Anzahl der Patienten der positiv getesteten Gruppe mit Problemen mit dem Riechvermögen, der Nasenatmung, Niesreiz, Schleimfluss in der Nase, Kopf- und Ohrenschmerzen.....	38
Abbildung 15: Häufigkeit Operationen der Nasennebenhöhlen (1=positiv 0=negativ) .....	39
Abbildung 16: Befragung zur Lebensqualität der positiv getesteten Patienten mittels Score .....	40
Abbildung 17: Gründe für den Abbruch der ASS-Intoleranztherapie .....	41
Abbildung 18: Aktuelle Aspirineinnahme der positiv getesteten Gruppe .....	41
Abbildung 19: Einflussgrößen gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	43
Abbildung 20: Score Lebensqualität: (1=positiv 0=negativ).....	44
Abbildung 21: Anzahl Stadien nach RASP .....	49
Abbildung 22: FEV1 der Studienteilnehmer der dritten Studienphase.....	49

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Oraler Provokationstest nach der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EACCI) und dem Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) mit einer Dosissteigerung bis 500 mg .....	11
Tabelle 2: Numerische und prozentuale Altersverteilung der positiv getesteten Patienten .....	26
Tabelle 3: Häufigkeit von ASS-Intoleranzsymptomen und weiteren Begleiterkrankungen der positiv getesteten Gruppe .....	28
Tabelle 4: Vergleich Schwellendosis anderer Studien.....	30
Tabelle 5: Dosis der ASS-Intoleranztestung der positiv getesteten Patienten..	31

## 9. Literaturverzeichnis

- Adappa, N. D., Ranasinghe, V. J., Trope, M., Brooks, S. G., Glicksman, J. T., Parasher, A. K., . . . Bosso, J. V. (2018). Outcomes after complete endoscopic sinus surgery and aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Int Forum Allergy Rhinol*, 8(1), 49-53. doi:10.1002/alr.22036
- Akdis, C. A., Bachert, C., Cingi, C., Dykewicz, M. S., Hellings, P. W., Naclerio, R. M., . . . Ledford, D. (2013). Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*, 131(6), 1479-1490. doi:10.1016/j.jaci.2013.02.036
- Arm, J. P., & Austen, K. F. (2002). Leukotriene receptors and aspirin sensitivity. *N Engl J Med*, 347(19), 1524-1526. doi:10.1056/NEJMe020116
- Asero, R. (2005). Oral aspirin challenges in patients with a history of intolerance to single non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Allergy*, 35(6), 713-716. doi:10.1111/j.1365-2222.2005.2228.x
- Babu, K. S., & Salvi, S. S. (2000). Aspirin and asthma. *Chest*, 118(5), 1470-1476.
- Bachert, C., Mannent, L., Naclerio, R. M., Mullol, J., Ferguson, B. J., Gevaert, P., . . . Sutherland, E. R. (2016). Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, 315(5), 469-479. doi:10.1001/jama.2015.19330
- Bachert, C., Sousa, A. R., Lund, V. J., Scadding, G. K., Gevaert, P., Nasser, S., . . . Fokkens, W. J. (2017). Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*, 140(4), 1024-1031.e1014. doi:10.1016/j.jaci.2017.05.044
- Baumann, I., Blumenstock, G., DeMaddalena, H., Piccirillo, J. F., & Plinkert, P. K. (2007). [Quality of life in patients with chronic rhinosinusitis: validation of the Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version]. *Hno*, 55(1), 42-47. doi:10.1007/s00106-005-1347-6
- Berges-Gimeno, M. P., Simon, R. A., & Stevenson, D. D. (2003). Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*, 111(1), 180-186.
- Berghaus, A. (1996). Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde In (pp. 240-242 ).
- Berghaus, A., Rettinger, G., & Böhme, G. (1996). Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. In (pp. 230-233).



- Bochenek, G., Szafraniec, K., Kuschill-Dziurda, J., & Nizankowska-Mogilnicka, E. (2015). Factors associated with asthma control in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Respir Med*, *109*(5), 588-595. doi:10.1016/j.rmed.2015.02.015
- Bundesärztekammer (BÄK), K. B. K., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2010). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma, 2. Aufl. .
- Chang, J. E., Ding, D., Martin-Lazaro, J., White, A., & Stevenson, D. D. (2012). Smoking, environmental tobacco smoke, and aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*, *108*(1), 14-19. doi:10.1016/j.anai.2011.09.022
- Cho, K. S., Soudry, E., Psaltis, A. J., Nadeau, K. C., McGhee, S. A., Nayak, J. V., & Hwang, P. H. (2014). Long-term sinonasal outcomes of aspirin desensitization in aspirin exacerbated respiratory disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*, *151*(4), 575-581. doi:10.1177/0194599814545750
- Cormican, L. J., Farooque, S., Altmann, D. R., & Lee, T. H. (2005). Improvements in an oral aspirin challenge protocol for the diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Clin Exp Allergy*, *35*(6), 717-722. doi:10.1111/j.1365-2222.2005.02261.x
- Esmaeilzadeh, H., Esmaeilzadeh, E., Faramarzi, M., Nabavi, M., & Farhadi, M. (2017). Salicylate Food Intolerance and Aspirin Hypersensitivity in Nasal Polyposis. *Iran J Immunol*, *14*(1), 81-88. doi:10.1177/1411A8
- Forster-Ruhrmann, U., Zappe, S. M., Szczepek, A. J., Olze, H., & Rabe, U. (2015). Long-term clinical effects of aspirin-desensitization therapy among patients with poorly controlled asthma and non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: An exploratory study. *Rev Port Pneumol (2006)*. doi:10.1016/j.rppnen.2015.06.007
- Fruth, K., Pogorzelski, B., Schmidtman, I., Springer, J., Fennan, N., Fraessdorf, N., . . . Mann, W. J. (2013). Low-dose aspirin desensitization in individuals with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy*, *68*(5), 659-665. doi:10.1111/all.12131
- Greer, S. (1984). The psychological dimension in cancer treatment. *Soc Sci Med*, *18*(4), 345-349.
- Gross, N. D., Boyle, J. O., Morrow, J. D., Williams, M. K., Moskowitz, C. S., Subbaramaiah, K., . . . Duffield-Lillico, A. J. (2005). Levels of prostaglandin E metabolite, the major urinary metabolite of prostaglandin E2, are increased in smokers. *Clin Cancer Res*, *11*(16), 6087-6093. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-05-0733

- Grundmann, T., & Topfner, M. (2001). [Treatment of ASS-Associated Polyposis (ASSAP) with a cysteinyl leukotriene receptor antagonist - a prospective drug study on its antiinflammatory effects]. *Laryngorhinootologie*, *80*(10), 576-582. doi:10.1055/s-2001-17832
- Hastan, D., Fokkens, W. J., Bachert, C., Newson, R. B., Bislimovska, J., Bockelbrink, A., . . . Burney, P. (2011). Chronic rhinosinusitis in Europe--an underestimated disease. A GA(2)LEN study. *Allergy*, *66*(9), 1216-1223. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02646.x
- Hope, A. P., Woessner, K. A., Simon, R. A., & Stevenson, D. D. (2009). Rational approach to aspirin dosing during oral challenges and desensitization of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*, *123*(2), 406-410. doi:10.1016/j.jaci.2008.09.048
- Hosemann, W., Kuhnel, T., & Pfeifer, M. (2000). [Analgesic intolerance and nasal polyps]. *Laryngorhinootologie*, *79*(1), 53-65.
- Ibrahim, C., Singh, K., Tsai, G., Huang, D., Mazza, J., Rotenberg, B., . . . Moote, D. W. (2014). A retrospective study of the clinical benefit from acetylsalicylic acid desensitization in patients with nasal polyposis and asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol*, *10*(1), 64. doi:10.1186/s13223-014-0064-7
- Jahnsen, F. L., Haye, R., Gran, E., Brandtzaeg, P., & Johansen, F. E. (1999). Glucocorticosteroids inhibit mRNA expression for eotaxin, eotaxin-2, and monocyte-chemotactic protein-4 in human airway inflammation with eosinophilia. *J Immunol*, *163*(3), 1545-1551.
- Kirsche, H., & Klimek, L. (2015). [ASA-intolerance syndrome and persistent rhinosinusitis : Differential diagnosis and treatment]. *Hno*, *63*(5), 357-363. doi:10.1007/s00106-015-0008-7
- Klimek, L., Hogger, P., & Pfaar, O. (2012). [Mechanism of action of nasal glucocorticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. Part 1: Pathophysiology, molecular basis]. *Hno*, *60*(7), 611-617. doi:10.1007/s00106-012-2483-4
- Klimek, L., & Pfaar, O. (2009). Aspirin intolerance: does desensitization alter the course of the disease? *Immunol Allergy Clin North Am*, *29*(4), 669-675. doi:10.1016/j.iac.2009.07.008
- Klinke, & Silbernagel. (2005). Lehrbuch der Physiologie. In (4. Auflage ed., pp. 639-642).
- Koennecke, M., Pries, R., & Wollenberg, B. (2018). [Regulatory dysfunctions in nasal polyposis]. *Hno*. doi:10.1007/s00106-018-0497-2
- Kontogianni, K., Bakakos, P., Kostikas, K., Hillas, G., Papaporfyriou, A., Papis, S., . . . Loukides, S. (2013). Levels of prostaglandin E(2) and Cysteinyl-leukotrienes in sputum supernatant of patients with asthma: the effect of smoking. *Clin Exp Allergy*, *43*(6), 616-624. doi:10.1111/cea.12077

- Kostikas, K., Papatheodorou, G., Psathakis, K., Panagou, P., & Loukides, S. (2003). Prostaglandin E2 in the expired breath condensate of patients with asthma. *Eur Respir J*, 22(5), 743-747.
- Lee, J. Y., Simon, R. A., & Stevenson, D. D. (2007). Selection of aspirin dosages for aspirin desensitization treatment in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*, 119(1), 157-164. doi:10.1016/j.jaci.2006.09.011
- Lee, R. U., & Stevenson, D. D. (2011). Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management. *Allergy Asthma Immunol Res*, 3(1), 3-10. doi:10.4168/aair.2011.3.1.3
- Levy, J. M., Rudmik, L., Peters, A. T., Wise, S. K., Rotenberg, B. W., & Smith, T. L. (2016). Contemporary management of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis in aspirin-exacerbated respiratory disease: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*, 6(12), 1273-1283. doi:10.1002/alr.21826
- Levy, J. M., & Smith, T. L. (2017). Is aspirin desensitization indicated for the treatment recalcitrant chronic rhinosinusitis with nasal polyposis in aspirin-exacerbated respiratory disease? *Laryngoscope*, 127(4), 776-777. doi:10.1002/lary.26377
- May, A., Wagner, D., Langenbeck, U., & Weber, A. (2000). [Family study of patients with aspirin intolerance and rhinosinusitis]. *Hno*, 48(9), 650-654.
- May, A., Weber, A., Gall, H., Kaufmann, R., & Zollner, T. M. (1999). Means of increasing sensitivity of an in vitro diagnostic test for aspirin intolerance. *Clin Exp Allergy*, 29(10), 1402-1411.
- Mendelsohn, D., Jeremic, G., Wright, E. D., & Rotenberg, B. W. (2011). Revision rates after endoscopic sinus surgery: a recurrence analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 120(3), 162-166. doi:10.1177/000348941112000304
- Patel, V., Fisher, M., Voelker, M., & Gessner, U. (2012). Gastrointestinal effects of the addition of ascorbic acid to aspirin. *Pain Pract*, 12(6), 476-484. doi:10.1111/j.1533-2500.2011.00517.x
- Petereit, F. (2013). *Langzeiteffekt und Verträglichkeit von 300mg ASS tgl. bei Patienten mit Polyposis Nasi und Analgetikaintoleranzsyndrom nach adaptiver Desaktivierung*. Universität Ulm,
- Pfaar, O., & Klimek, L. (2006). Aspirin desensitization in aspirin intolerance: update on current standards and recent improvements. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 6(3), 161-166. doi:10.1097/01.all.0000225153.45027.6a
- Polosa, R., Knoke, J. D., Russo, C., Piccillo, G., Caponnetto, P., Sarva, M., . . . Al-Delaimy, W. K. (2008). Cigarette smoking is associated with a greater risk of incident asthma in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, 121(6), 1428-1434. doi:10.1016/j.jaci.2008.02.041

- Ponikau, J. U., Sherris, D. A., Kephart, G. M., Kern, E. B., Gaffey, T. A., Tarara, J. E., & Kita, H. (2003). Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: is the histopathology similar to asthma? *J Allergy Clin Immunol*, *112*(5), 877-882. doi:10.1016/j.jaci.2003.08.009
- Ponikau, J. U., Sherris, D. A., Kern, E. B., Homburger, H. A., Frigas, E., Gaffey, T. A., & Roberts, G. D. (1999). The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc*, *74*(9), 877-884. doi:10.4065/74.9.877
- Probst, R. (2008). Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde In (3. Auflage ed., pp. 4-7).
- Rozsasi, A., Polzehl, D., Deutschle, T., Smith, E., Wiesmiller, K., Riechelmann, H., & Keck, T. (2008). Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily. *Allergy*, *63*(9), 1228-1234. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01658.x
- Schulte, E., Schumacher, U., & Schünke, M. (2012a). Prometheus Innere Organe. In (3. Auflage ed., pp. 128-129, 424-425).
- Schulte, E., Schumacher, U., & Schünke, M. (2012b). Prometheus Kopf, Hals, Neuroanatomie. In Thieme (Ed.), (3. Auflage ed., pp. 28-31, 174-176 ).
- Sommer, D. D., Rotenberg, B. W., Sowerby, L. J., Lee, J. M., Janjua, A., Witterick, I. J., . . . Nayan, S. (2016). A novel treatment adjunct for aspirin exacerbated respiratory disease: the low-salicylate diet: a multicenter randomized control crossover trial. *Int Forum Allergy Rhinol*, *6*(4), 385-391. doi:10.1002/alr.21678
- Stevenson, D. D., Hankammer, M. A., Mathison, D. A., Christiansen, S. C., & Simon, R. A. (1996). Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes. *J Allergy Clin Immunol*, *98*(4), 751-758.
- Stevenson, D. D., Pleskow, W. W., Simon, R. A., Mathison, D. A., Lumry, W. R., Schatz, M., & Zeiger, R. S. (1984). Aspirin-sensitive rhinosinusitis asthma: a double-blind crossover study of treatment with aspirin. *J Allergy Clin Immunol*, *73*(4), 500-507.
- Stuck, Bachert, Federspil, Hosemann, Klimek, Mösges, . . . Hörmann. (2007). S2k-Leitlinie Rhinosinusitis.
- Stuck, B. A., Bachert, C., Federspil, P., Hosemann, W., Klimek, L., Mosges, R., . . . Hormann, K. (2007). [Rhinosinusitis guidelines of the German Society for Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery]. *Hno*, *55*(10), 758-760, 762-754, 766-777. doi:10.1007/s00106-007-1589-6

- Swierczynska-Krepa, M., Sanak, M., Bochenek, G., Streck, P., Cmiel, A., Gielicz, A., . . . Nizankowska-Mogilnicka, E. (2014). Aspirin desensitization in patients with aspirin-induced and aspirin-tolerant asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol*, *134*(4), 883-890. doi:10.1016/j.jaci.2014.02.041
- Szczeklik, A., Sanak, M., Nizankowska-Mogilnicka, E., & Kielbasa, B. (2004). Aspirin intolerance and the cyclooxygenase-leukotriene pathways. *Curr Opin Pulm Med*, *10*(1), 51-56.
- Umbreit, C., Virchow, J. C., Thorn, C., Hormann, K., Klimek, L., & Pfaar, O. (2010). [Aspirin-Intolerance-Syndrom : a common and interdisciplinary disease]. *Internist (Berl)*, *51*(9), 1196-1198, 1200-1191. doi:10.1007/s00108-010-2661-y
- Vlaminck, S., Vauterin, T., Hellings, P. W., Jorissen, M., Acke, F., Van Cauwenberge, P., . . . Gevaert, P. (2014). The importance of local eosinophilia in the surgical outcome of chronic rhinosinusitis: a 3-year prospective observational study. *Am J Rhinol Allergy*, *28*(3), 260-264. doi:10.2500/ajra.2014.28.4024
- Weber, R., Trautmann, A., Randerath, W., Heppt, W., & Hosemann, W. (2012). [Aspirin desensitization: therapy options in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease]. *Hno*, *60*(4), 369-383. doi:10.1007/s00106-011-2444-3
- Wenzel, S., Ford, L., Pearlman, D., Spector, S., Sher, L., Skobieranda, F., . . . Pirozzi, G. (2013). Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*, *368*(26), 2455-2466. doi:10.1056/NEJMoa1304048
- White, A., Ludington, E., Mehra, P., Stevenson, D. D., & Simon, R. A. (2006). Effect of leukotriene modifier drugs on the safety of oral aspirin challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol*, *97*(5), 688-693. doi:10.1016/s1081-1206(10)61101-5
- WHO. (1997). Measuring Quality of Life. Retrieved from [http://www.who.int/mental\\_health/media/68.pdf](http://www.who.int/mental_health/media/68.pdf)
- Williams, A. N., & Woessner, K. M. (2008). The clinical effectiveness of aspirin desensitization in chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, *8*(3), 245-252.
- Wynn, R., & Har-El, G. (2004). Recurrence rates after endoscopic sinus surgery for massive sinus polyposis. *Laryngoscope*, *114*(5), 811-813. doi:10.1097/00005537-200405000-00004
- Zeiss, C. R., & Lockey, R. F. (1976). Refractory period to aspirin in a patient with aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*, *57*(5), 440-448.

## 10. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Thomas Grundmann für die Möglichkeit zur Promotion und zur Bereitstellung des Themas. Für Ideen und Ratschläge zu dieser Dissertation möchte ich mich bedanken.

Zudem bedanke ich mich bei Herrn Dr. Inhe Schneider für die Betreuung. Die kontinuierliche Begleitung und freundschaftliche Art hat viel zu dem Entstehen dieser Arbeit beigetragen. Für diesen Einsatz und zeitlichen Aufwand möchte ich mich herzlich bedanken.

Herrn Dr. Hans Pinnschmidt möchte ich für die Schulung und Erläuterungen zur statistischen Datenauswertung und Anwendung von SPSS am Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie am UKE danken.

Außerdem möchte ich mich auch ganz besonders bei meiner Familie für ihre bedingungslose Unterstützung bedanken.

## 11. Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

## 12. Anhang

**Bitte füllen Sie die unten genannten Fragen so gut Sie können aus und schicken Sie den Fragebogen zurück an:**

Asklepios Klinik Altona  
Abteilung HNO  
Paul-Ehrlich-Straße 1  
22763 Hamburg

Vielen Dank!

Geschlecht:

Alter:

1. Leiden Sie an Allergien? Ja     Nein

Wenn ja, an welchen?

---

Wurden Sie zu den oben genannten Allergien getestet? Ja     Nein

2. Sind Sie Raucher/in? Ja     Nein

Wenn ja, wie viele Zigaretten rauchen Sie pro Tag?

---

3. Nehmen Sie zurzeit Aspirin zur Therapie der Intoleranz ein? Ja     Nein

Wenn ja, wie viel pro Tag(in mg)?

---



Haben Sie positive Auswirkungen auf Ihr Krankheitsbild festgestellt? Ja

Nein

Wie hat sich dies bemerkbar gemacht?

---

4. Haben Sie zwischendurch Ihre ASS-Therapie unterbrochen? Ja     Nein

5. Wenn ja, wann und wie lange?

6. 

---

Aus welchem Grund?

---

Hat dies einen Einfluss auf die Beschwerden gehabt?

---

7. Nehmen oder nahmen Sie das Medikament Montelukast ein? Ja     Nein

Wenn ja, seit wann?

---

Haben Sie positive Auswirkungen auf Ihr Krankheitsbild festgestellt? Ja

Nein

Wie hat sich dies bemerkbar gemacht?

---

8. Haben Sie Ihre Therapie mit dem Medikament Montelukast unterbrochen?

Ja     Nein

Wenn ja, wie lange?

---

Aus welchem Grund?

---

Hat dies einen Einfluss auf die Beschwerden gehabt?

---

9. Nutzen Sie eine salicylatfreie/- arme Ernährung (z.B. wenig Curry, Paprika)?

Ja     Nein

Wenn ja, seit wann?

---

Haben Sie positive Auswirkungen auf Ihr Krankheitsbild festgestellt? Ja

Nein

Wie hat sich dies bemerkbar gemacht?

---

10. Leiden Sie an Asthma? Ja     Nein

Wenn ja, seit wann?

---

Hat sich Ihre Asthmaerkrankung seit Therapiebeginn verbessert?    Ja

Nein

Kein Unterschied

Nehmen Sie zusätzliche Medikamente gegen Ihre Asthmaerkrankung ein?

Ja     Nein

Wenn ja, welche?

---

11. Haben Sie Probleme mit dem Riechvermögen? Ja     Nein

Wenn ja, seit wann?

---

Hat sich Ihr Riechvermögen seit Therapiebeginn verbessert? Ja

Nein

12. Haben Sie Probleme mit der Nasenatmung? Ja     Nein

Wenn ja, seit wann?

---

Hat sich Ihre Nasenatmung seit Therapiebeginn verbessert? Ja

Nein

13. Haben Sie Probleme mit ständigem Niesreiz? Ja  Nein

Wenn ja, seit wann?

---

Hat sich dies seit Therapiebeginn verbessert? Ja

Nein

14. Haben Sie Probleme mit Schleimfluss in der Nase? Ja  Nein

Wenn ja, seit wann?

---

Hat sich der Schleimfluss seit Therapiebeginn verbessert? Ja

Nein

15. Haben Sie Probleme mit Kopfschmerzen? Ja  Nein

Wenn ja, seit wann?

---

Haben sich die Kopfschmerzen seit Therapiebeginn verbessert? Ja

Nein

16. Haben Sie Probleme mit Ohrenscherzen? Ja  Nein

Wenn ja, seit wann?

---

Hat sich dieser seit Therapiebeginn verbessert? Ja

Nein

17. Nehmen oder nahmen Sie orales Kortison ein? Ja  Nein

Wenn ja, seit wann und wie oft?

---

18. Nehmen oder nahmen Sie kortisonhaltige Nasensprays? Ja  Nein

Wenn ja, seit wann und wie oft?

---

19. Nehmen oder nahmen Sie Magenschutz gegen Gastritisbeschwerden ein?

Ja       Nein

Wenn ja, seit wann und wie oft?

---

20. Wurden Sie **vor** Ihrer ASS-Desaktivierung an den Nasennebenhöhlen operiert?

Ja, im Jahr/in den Jahren \_\_\_\_\_      Nein

21. Wurden Sie **seit** Ihrer ASS-Desaktivierung an den Nasennebenhöhlen operiert?

Ja, im Jahr/in den Jahren \_\_\_\_\_      Nein

22. Haben Sie andere Symptome, die sich seit Ihrer Therapie verbessert oder verschlechtert haben?

---

---

---

23. Bitte Zutreffendes ankreuzen:

Probleme beim Einschlafen

Nächtliches Aufwachen

Tagesmüdigkeit

Verminderte Leistungsfähigkeit

Konzentrationsschwäche

Frustrationen/Rastlosigkeit/Reizbarkeit

Traurigkeit

Nebenhöhlenbeschwerden sind mir peinlich

24. Sonstige Anmerkungen:

---

---

---

**Vielen Dank für Ihre Teilnahme!**

## 13. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....