

Aus der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde der Medizinischen  
Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchung der individuellen ASS-Schwelle in der nasalen  
Provokation bei Patienten mit N-ERD

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Wibke Behrbohm

aus Berlin

Datum der Promotion: 04.06.2021

„Teilergebnisse dieser Arbeit wurden veröffentlicht in Förster-Ruhrmann U, Behrbohm W, Pierchalla G, Szczepek AJ, Fluhr JW, Olze H. Nasale ASS-Provokationen mit erhöhter Dosierung: verbesserte Detektionsrate der ASS-Intoleranz bei chronischer Rhinosinusitis. HNO 2019;67:620-27. Doi: 10.1007/s00106-019-0668-9 (Zugriff am 5.02.2020 um 12:35 Uhr)./8.Mai 2019“

# Inhalt

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>7</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>8</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>8</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>10</b>
<b>Abstract</b>	<b>11</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>13</b>
<b>1.1. Die Definition der N-ERD</b>	<b>13</b>
1.1.1. Chronische Rhinosinusitis (CRS)	14
1.1.2. Asthma bronchiale	17
1.1.3. Analgetika – Intoleranz (AI)	18
<b>1.2. Pathophysiologische Grundlagen der Analgetika-Intoleranz</b>	<b>18</b>
<b>1.3. Diagnostik</b>	<b>21</b>
1.3.1. In-vivo-Diagnostik	21
1.3.1.1. Der nasale Provokationstest	23
1.3.1.2. Die aktive anteriore Rhinomanometrie	25
1.3.2. In-vitro-Diagnostik	25
<b>1.4. Therapie</b>	<b>26</b>
1.4.1. Alternativpräparate	26
1.4.2. Ernährung	26
1.4.3. Chirurgische Therapie der Polyposis nasi	26
1.4.4. Medikamentöse Intervention	26
1.4.4.1. Glukokortikoide	26
1.4.4.2. Leukotrienrezeptorantagonisten (LRA)	27
1.4.4.3. Biologika	27
1.4.4.4. Adaptive Desaktivierung	28
<b>2. Zielstellung</b>	<b>29</b>
<b>3. Patienten und Methoden</b>	<b>31</b>
<b>3.1. Patienten</b>	<b>31</b>
3.1.1. Versuchsgruppe/ Patienten	31
3.1.2. Einschlusskriterien	31
3.1.3. Ausschlusskriterien	32

3.1.4.	Patientenkohorte mit einer CRSsNP/ Kontrollgruppe	33
<b>3.2.</b>	<b>Studiendesign und Ablauf</b>	<b>34</b>
<b>3.3.</b>	<b>Patientencharakterisierung</b>	<b>35</b>
3.3.1.	Anamneseerhebung	35
3.3.1.1.	Standardisierte Patientenfragebögen	35
3.3.1.1.1.	Visuelle Analogskala (VAS)	35
3.3.1.1.2.	Rhinosinusitis outcome measure – 31 (RSOM-31)	36
3.3.1.1.3.	Short Form Health Survey 36 (SF-36)	36
3.3.1.2.	Standardisierte Arztfragebögen	37
3.3.2.	Nasenendoskopie	37
3.3.3.	Subjektive Olfaktometrie	38
3.3.4.	Allergietest und Bestimmung von Gesamt-IgE im Serum	38
3.3.5.	GINA-Score	39
<b>3.4.</b>	<b>Methoden</b>	<b>39</b>
3.4.1.	Nasale ASS-Provokation	39
3.4.2.	pH-Wert-Analyse der ASS-Testlösung	44
<b>3.5.</b>	<b>Statistische Auswertung</b>	<b>44</b>
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>46</b>
<b>4.1.</b>	<b>Ergebnisse der Untersuchung und des Vergleichs der Patientenkohorte</b>	<b>46</b>
4.1.1.	Anamnestische Parameter	46
4.1.1.1.	Altersverteilung der Studienpatienten	46
4.1.1.2.	Ausprägung des Krankheitsbildes	47
4.1.1.3.	Auswertung der Schmerzmittelanamnese	48
4.1.1.4.	Lebensbedingungen	49
4.1.2.	Auswertung der subjektiven Einschätzung der Beschwerdestärke und der HRQOL	50
4.1.2.1.	VAS-Score Auswertung	50
4.1.2.2.	RSOM-31 Auswertung	51
4.1.2.3.	SF-36 Auswertung	52
4.1.3.	Auswertung der klinischen Diagnostik	53
4.1.3.1.	Auswertung der rhinologischen Parameter	53
4.1.3.1.1.	Auswertung der Nasenendoskopie	53

4.1.3.1.2.	Auswertung der subjektiven Olfaktometrie	54
4.1.3.2.	Auswertung der IgE-Daten und allergische Rhinitis	54
4.1.3.3.	Auswertung der pulmologischen Parameter	55
<b>4.2.</b>	<b>Auswertung der ASS-Provokation</b>	<b>56</b>
4.2.1.	Nachweisrate positiver Reaktionen	56
4.2.2.	Auswertung der nasalen ASS-Provokation mit 16 mg ASS und Vergleich der Positionspapiere von Riechelmann et al. und Nizankowska-Mogilnicka et al.	57
4.2.2.1.	Auswertung der nasalen ASS-Provokation mit 16 mg ASS	57
4.2.2.2.	Auswertung der nasalen ASS-Provokation mit 25 mg ASS	61
4.2.2.3.	Vergleichende Analyse der Provokationsergebnisse mit den Bewertungskriterien des Deutschen Positionspapiers und des Europäischen Positionspapiers al.	63
4.2.3.	Auswertung der Reaktionsmuster und Aufzeichnung des Nasenzyklus	64
4.2.3.1.	Auswertung des Reaktionsverhaltens	64
4.2.3.2.	Untersuchung der Reaktionsmuster auf Nasenzyklus und spezifische Mitreaktionen der kontralateralen Seite	65
4.2.4.	Untersuchung des Sicherheitsprofils nasaler ASS-Provokationen	66
<b>4.3.</b>	<b>Korrelation</b>	<b>67</b>
4.3.1.	Korrelation der Ergebnisse der nasalen ASS-Provokation mit der Auswertung der standardisierten Patientenfragebögen	67
4.3.2.	Korrelation der Ergebnisse der nasalen ASS-Provokation mit der Auswertung der standardisierten Arztfragebögen und klinischen Befunden	71
<b>4.4.</b>	<b>Auswertung der pH-Wert-Analyse der ASS-Testlösung</b>	<b>72</b>
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>73</b>
<b>5.1.</b>	<b>Diskussion der Patientenkohorten</b>	<b>74</b>
	<b>Unterscheiden sich die Patientenkohorten und lassen sich für bestimmte Parameter signifikante Unterschiede zwischen den Kohorten herausstellen?</b>	
<b>5.2.</b>	<b>Diskussion der nasalen ASS-Provokation</b>	<b>79</b>
	<b>Wie reagieren Patienten auf die unilaterale Provokation mit 16</b>	

<b>mg bzw. 25 mg ASS? Eignen sich Dosis und Vorgehen zur Detektion der ASS-sensitiven Patienten? Bedeutet eine Applikation von 25 mg ASS auf die nasale Mukosa ein erhöhtes Auftreten von Irritationen oder Komplikationen?</b>	
5.2.1.	Nachweisbarkeit der AI durch NPT mit 16 mg und 25 mg ASS <b>79</b>
5.2.2.	Auswertungskriterien nasaler ASS-Provokationen <b>83</b>
5.2.3.	Reaktionsverhalten im NPT mit 16 mg und 25 mg ASS <b>85</b>
5.2.4.	Sicherheitsprofil des NPT mit 16 mg und 25 mg ASS <b>91</b>
<b>5.3.</b>	<b>Diskussion der Korrelation <b>93</b></b>
<b>Lassen sich signifikante Zusammenhänge darstellen zwischen den anamnestischen, klinischen Parametern und dem Reaktionsverhalten im NPT?</b>	
<b>5.4.</b>	<b>Limitationen <b>94</b></b>
5.4.1.	Kontrollgruppe <b>94</b>
5.4.2.	Versuchsgruppe/ Patienten <b>94</b>
5.4.3.	Fehlerquellen in der Anwendung der aktiven anterioren Rhinomanometrie <b>94</b>
5.4.4.	Irritation der nasalen Mukosa und nasale Hyperreaktivität <b>95</b>
5.4.5.	Vergleich von Studien unterschiedlicher Diagnoseverfahren <b>96</b>
5.4.6.	Vergleich des Reaktionsverhaltens bei 16 mg und 25 mg ASS <b>96</b>
<b>6.</b>	<b>Ausblick <b>97</b></b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis <b>98</b></b>
<b>8.</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung <b>116</b></b>
<b>9.</b>	<b>Anteilerklärung an erfolgten Publikationen <b>117</b></b>
<b>10.</b>	<b>Lebenslauf <b>118</b></b>
<b>11.</b>	<b>Publikationsliste <b>119</b></b>
<b>12.</b>	<b>Danksagung <b>120</b></b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>AA</b>	Arachidonsäure	<b>HPTE</b>	Hydroperoxyeicosatetraen-säurederivate
<b>AAR</b>	Aktive anteriore Rhinomanometrie	<b>HRQOL</b>	Health-Related Quality of Life
<b>AERD</b>	Aspirin-exacerbated Respiratory Disease	<b>ICS</b>	Inhaled Corticosteroids
<b>AI</b>	Analgetika-Intoleranz	<b>IgE</b>	Immunglobulin E
<b>AIS</b>	Analgetika-Intoleranz-Syndrom	<b>IL 3, 4, 5, 13</b>	Interleukin 3, 4, 5, 13
<b>AK</b>	Antikörper	<b>LABA</b>	Long Acting Beta Agonists
<b>ARS</b>	Akute Rhinosinusitis	<b>L-ASA</b>	Lysine acetylsalicylic acid
<b>ASPITest</b>	Aspirin-Sensitive Patients Identification Test	<b>15-LOX</b>	15-Lipoxygenase
<b>ASS</b>	Acetylsalicylsäure	<b>LRA</b>	Leukotrien-Rezeptor-Antagonist
<b>BAT</b>	Basophil Activation Test	<b>LTA4, B4, C4, D4, E4</b>	Leukotriene A4, B4, C4, D4, E4
<b>bzw.</b>	beziehungsweise	<b>MBP</b>	Major Basic Protein
<b>CAST</b>	Cellular Allergen Stimulation Test	<b>MCT</b>	Methacholine Challenge Test
<b>COX</b>	Cyclooxygenase	<b>N-ERD</b>	Non-steroidal anti-inflammatory drugs exacerbated respiratory disease
<b>CRS</b>	Chronische Rhinosinusitis	<b>NP</b>	Nasale Polyposis
<b>CRSsNP</b>	Chronische Rhinosinusitis sine (ohne) nasale Polyposis	<b>NPT</b>	Nasaler Provokationstest
<b>CRSwNP</b>	Chronische Rhinosinusitis with (mit) nasaler Polyposis	<b>NSAR</b>	Nichtsteroidale Antirheumatika
<b>CS</b>	Corticosteroide	<b>NV</b>	Nasales Volumen
<b>CT</b>	Computertomografie	<b>PGE2, F2a, D2, I2</b>	Prostaglandin E2, F2a, D2, PGI2
<b>d.h.</b>	Das heißt	<b>PNEF</b>	Peak Nasal Expiratory Flow
<b>EAACI</b>	European Academy of Allergology and Clinical Immunology	<b>PNIF</b>	Peak Nasal Inspiratory Flow
<b>ECP</b>	Eosinophil Cationic Protein	<b>QOL</b>	Quality of Life
<b>EDN</b>	Eosinophil-derived Neurotoxin	<b>RABA</b>	Rapid Acting Beta Agonists
<b>EET</b>	Epoxyeicosatrienoic acid	<b>RSOM-31</b>	Rhinosinusitis Outcome Measure Score – 31
<b>ELISA</b>	Enzyme Linked Immunosorbent Assay	<b>S. aureus</b>	Staphylokokkus aureus
<b>EPO</b>	Eosinophile Peroxidase	<b>SAE</b>	Staphylokokkus aureus-Enterotoxin
<b>EPOS</b>	European Position Paper (on Rhinosinusitis and Nasal Polyps)	<b>SEA</b>	Staphylokokken-Enterotoxin A
<b>Flow-CAST</b>	Flow Cytometric Assay and CAST	<b>SEB</b>	Staphylokokken-Enterotoxin B
<b>FESS</b>	Functional Endoscopic Sinus Surgery	<b>SEC</b>	Staphylokokken-Enterotoxin C
<b>FET</b>	Functional Eicosanoid Test	<b>SF-36</b>	Short Form Health Survey 36
<b>FEV1</b>	Forced Expiratory Flow Volume in 1 Second	<b>VAS</b>	Visuelle Analogskala
<b>GM-CSF</b>	Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor	<b>z.B.</b>	Zum Beispiel
<b>15-HETE</b>	15-Hydroxyeicosatetraensäure		

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abb.</b>	<b>Titel</b>	<b>Seite</b>
1	Pathophysiologie der Imbalance im AA-Stoffwechsel bei AI	20
2	Numerische Geschlechterverteilung der Versuchsgruppe	31
3	Numerische Geschlechterverteilung der Kontrollgruppe	34
4	Empfohlene Durchführung des NPT, modifiziert nach Riechelmann et al. , Durchführung nach Riechelmann et al. (2002) und EAACI (2007) in der Gegenüberstellung.	40
5	Flow-Chart für die Durchführung des NPT in dieser Studie	42
6	Grafische Auswertung der spezifischen Asthmamedikation in Gruppen	55
7	Grafische Auswertung der GINA-Scores in Gruppen	55
8	Ergebnisprofil der nasalen Provokation mit 16 mg und 25 mg ASS, in Gruppen	57
9	Signifikante Zusammenhänge für den maximalen Flowabfall und die maximalen Symptomscores bei 16 mg ASS Testdosis	60
10	Häufigkeiten der Fernsymptome bei positiver Reaktion in den Gruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A (16 mg ASS Testdosis)	61
11	Fernsymptome bei positiver Reaktion (25 mg ASS Testdosis)	62
12	Prozentuale Verteilung der Reaktionstypen (kombinierte Flow-/ Symptomreaktionen, isolierte Flowreaktionen oder isolierte Symptomreaktionen) bei 16 mg und 25 mg ASS Testdosis bei positiven Reaktionen	64

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle</b>	<b>Titel</b>	<b>Seite</b>
1	Klassifikation der Rhinosinusitis nach EPOS 2012	15
2	Einschlusskriterien	32
3	Absolute Kontraindikationen und Ausschlusskriterien dieser Studie	32
4	Bewertung der Kategorienskalen RSOM-31	36
5	Evaluation der Nasenedoskopiebefunde für Schwellung und Sekretion	38
6	Evaluation der NP-Befunde im Davos-Score	38
7	Gerüche der Olfaktometrie	38
8	GINA-Score	39
9	Bewertung der klinischen Symptomatik und Symptomscore	43
10	Einteilung der Kohorte nach Patientencharakterisierung	46
11	Zusammensetzung der Versuchs- und Kontrollgruppe mit Altersverteilung	46
12	Zusammensetzung der Versuchs- und Kontrollgruppe mit Altersverteilung und Signifikanz	46
13	Vergleich der Anzahl der NNH-OPs und des Erkrankungszeitraumes (CRSwNP, Asthma bronchiale) zwischen den untersuchten Gruppen	47
14	Vergleich der Anzahl der NNH-OPs und des Erkrankungszeitraumes (CRSwNP, Asthma bronchiale) und Signifikanz	47
15	Auswertung der Schmerzmittelanamnese	48
16	Zusammenfassung der im Patientenfragebogen anamnestisch erhobenen Angaben zu den Lebensbedingungen	49
17	Vergleich der Ergebnisse der im Patientenfragebogen anamnestisch erhobenen Angaben zu den Lebensbedingungen und Signifikanz	49
18	VAS-Score Auswertung, angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung	50
19	Vergleich und Untersuchung der Signifikanz der VAS-Scores zwischen CRSwNP-AAI-, CRSwNP-A- und CRSsNP-Patienten	51
20	RSOM-31 Ergebnisse (Mittelwerte)	52
21	Vergleich und Untersuchung der Signifikanz des RSOM-31 in Domains zwischen CRSwNP-AAI-, CRSwNP-A- und CRSsNP-Patienten	52
22	SF-36 Auswertung	52
23	Vergleich und Untersuchung der Signifikanz zwischen den Gruppen CRSwNP-AAI-, CRSwNP-A- und CRSsNP-Patienten (SF-36)	52
24	Ergebnisse der Nasenendoskopie	53



25	Vergleich der Nasenendoskopiebefunde und Signifikanz	53
26	Ergebnisse der Olfaktometrie	54
27	Auswertung der Olfaktometrie mit paarweiser Gegenüberstellung der Ergebnisse und Signifikanz	54
28	Ergebnisse der Bestimmung von IgE und Angaben zu allergischer Rhinitis	54
29	Vergleich der Ergebnisse der IgE-Daten und Angaben zu allergischer Rhinitis, Signifikanz	54
30	Ergebnisse der GINA-Scores und der Lungenfunktion (FEV1) aller Gruppen	55
31	Vergleich der GINA-Scores und der Lungenfunktion (FEV1 in %) und Signifikanz	55
32	Ergebnis der nasalen ASS-Provokation mit 16 mg und 25 mg ASS, in Gruppen	56
33	Auswertung der nasalen ASS-Provokation mit 16 mg ASS, in Gruppen	58
34	Vergleich Flowabfälle und Symptomscores im Untersuchungszeitraum und Signifikanz, Testdosis 16 mg ASS	59
35	Auftreten von Fernsymptomen und Sekretion/Irritation bei nasaler Provokation mit 16 mg ASS	60
36	Auswertung der nasalen ASS-Provokation mit 25 mg ASS in Gruppen	62
37	Auftreten von Fernsymptomen und Sekretion/Irritation bei nasaler Provokation mit 25 mg ASS und positiver Reaktion	62
38	Auswertung der positiven Reaktionen nach EAACI-Leitlinie und Deutschem Positionspapier, Reichelmann et al., Ergebnisse bei 16 mg und 25 mg zusammengefasst	63
39	Hinweis auf den Nasenzyklus bei maximalem Flowabfall (bei 16 mg ASS Testdosis), Vergleich der drei Gruppen	65
40	Hinweis auf den Nasenzyklus bei maximalem Flowabfall (bei 16 mg ASS Testdosis), Vergleich und Signifikanz	65
41	Hinweis auf eine Mitreaktion der Gegenseite bei maximalem Flowabfall und positiver Reaktion (bei 16 mg ASS Testdosis), Vergleich der drei Gruppen	65
42	Hinweis auf eine Mitreaktion der Gegenseite bei maximalem Flowabfall (bei 16 mg ASS Testdosis), Vergleich und Signifikanz	65
43	Charakterisierung der Studienpatienten hinsichtlich klinischer Untersuchungsparameter und Befunde und Gegenüberstellung der zwei Patientenfälle mit bronchialer Symptomatik bei nasaler Provokation	66
44	Korrelation des VAS-Fragebogens mit maximalem Flowabfall, Symptomscore und Reaktionszeit zum max. Flowabfall, <b>positive ASS-Reaktionen (n=22) bei 16 mg ASS-Testdosis</b>	68
45	Korrelation des VAS-Fragebogens mit maximalem Flowabfall, Symptomscore und Reaktionszeit zum max. Flowabfall, <b>negative ASS-Reaktionen (n=28) bei 16 mg ASS-Testdosis</b>	69
46	Korrelation des RSOM-31-Fragebogens in Domains mit maximalem Flowabfall, Symptomscore und Reaktionszeit zum max. Flowabfall, <b>positive ASS-Reaktionen (n=22) bei 16 mg ASS-Testdosis</b>	70
47	Korrelation des RSOM-31-Fragebogens in Domains mit maximalem Flowabfall, Symptomscore und Reaktionszeit zum max. Flowabfall, <b>negative ASS-Reaktionen (n=28) bei 16 mg ASS-Testdosis</b>	70
48	Korrelation des SF-36-Fragebogens mit maximalem Flowabfall, Symptomscore und Reaktionszeit zum max. Flowabfall, <b>positive ASS-Reaktionen (n=22) bei 16 mg ASS-Testdosis</b>	70
49	Korrelation des SF-36-Fragebogens mit maximalem Flowabfall, Symptomscore und Reaktionszeit zum max. Flowabfall, <b>negative ASS-Reaktionen (n=28) bei 16 mg ASS-Testdosis</b>	71
50	Korrelation der Ergebnisse der nasalen ASS-Provokation mit klinischen <b>Befunden bei positiven und negativen ASS- Reaktionen</b> , bei 16 mg Testdosis	72

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Die chronische Rhinosinusitis mit und ohne nasale Polyposis (CRSwNP/CRSsNP) ist ein heterogenes Krankheitsbild. Komorbiditäten wie Analgetika-Intoleranz (AI) und Asthma bronchiale können den Schweregrad der Erkrankung beeinflussen. Für den Verdacht einer AI ist die Anamnese respiratorischer Reaktionen nach Einnahme Nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAR) wegweisend. Der AI-Nachweis erfolgt durch ASS-Provokation.

Das Ziel der Studie war die Charakterisierung und der Vergleich der Phänotypen: 1. CRSwNP, Asthma, anamnestische AI (CRSwNP-AAI); 2. rezidivierende CRSwNP, Asthma, ohne anamnestische AI (CRSwNP-A) und 3. Kontrollen (CRSsNP) ohne Asthma oder AI, anhand subjektiver und klinischer Parameter. Nasale ASS-Provokationen wurden hinsichtlich positiver Nachweisraten nach 16 bzw. 25 mg ASS, bilateraler Reaktionen nach unilateraler Provokation und des Nasenzyklus in den Patientengruppen ausgewertet. Subjektive Beschwerden und klinische Parameter wurden auf Zusammenhänge mit nasalen ASS-Provokationen (Flowabfälle, symptomatische Reaktionen) untersucht und ein Sicherheitsprofil erstellt.

**Patienten und Methoden:** In die prospektive Kohortenstudie wurden eingeschlossen: CRSwNP-AAI (n=20; 12 Frauen, 8 Männer; Ø 48 Jahre), CRSwNP-A (n=15; 8 Frauen, 7 Männer; Ø 53 Jahre) und Kontrollpatienten/CRSsNP (n=15; 9 Frauen, 6 Männer, Ø 46 Jahre). Rhinosinuitische Beschwerden und die HRQOL (VAS-Scores, RSOM-31, SF-36), rhinologische (NP-Score) und pulmologische Parameter (Spirometrie, GINA-Scores) wurden erhoben. Der nasale Provokationstest (NPT) erfolgte mit 16 mg ASS und wurde bei ausbleibender Reaktion mit 25 mg ASS wiederholt.

**Ergebnisse:** Die subjektiven CRS-Beschwerden und klinischen Parameter der CRSwNP-Gruppen waren mehrheitlich signifikant erhöht gegenüber den Kontrollen/CRSsNP (Anzahl NNH-OPs, VAS-Scores für CRS-Beschwerden, RSOM-31, SF-36 und NP-Score  $p > 0,05$ ). Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich hingegen zwischen den CRSwNP-Gruppen (CRSwNP-AAI/CRSwNP-A).

In der CRSwNP-AAI-Gruppe reagierten 95% nach dem ASS-NPT positiv (ASS 16 mg: 80%; 25 mg: 15%) und in der CRSwNP-A-Gruppe 53% (ASS 16 mg: 40%; 25 mg: 13%). Keine der Kontrollen zeigte positive Reaktionen. Dies entsprach einer Sensitivität von 95% in der CRSwNP-AAI- und 53% in der CRSwNP-A-Gruppe sowie einer Spezifität von 100%. Spezifische kontralaterale Reaktionen nach unilateraler ASS-

Provokation sowie Hinweise auf einen Nasenzyklus waren nachweisbar ohne signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich. Die Korrelationsanalyse subjektiver CRS-Beschwerden sowie klinischer Parameter mit rhinomanometrisch registrierten Flowabfällen und Symptomscores nasaler ASS-Provokationen ergab mehrheitlich keinen signifikanten Zusammenhang. Zwei CRSwNP-AAI-Patienten (6%) reagierten mit milden bronchopulmonalen Symptomen, die einer medikamentösen Intervention bedurften.

**Schlussfolgerungen:** CRSwNP-AAI- und CRSwNP-A-Patienten lassen sich weder durch klinische noch subjektive Parameter differenzieren. Nur der ASS-NPT bestätigt effektiv die AI bei Patienten mit einer CRSwNP, Asthma und positiver AI-Anamnese und ist bei rezidivierender CRSwNP und Asthma auch ohne positive AI-Anamnese sinnvoll. Eine direkte Provokation mit 25 mg ASS ist zu empfehlen.

## **Abstract**

**Introduction:** Chronic rhinosinusitis with/without nasal polyposis (CRSwNP/ CRSsNP) is a diverse disease. Comorbidities like analgesic intolerance (AI) and asthma may influence the severity of disease. The history of respiratory reactions caused by use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) indicates the presence of AI. AI is detected by lysine-aspirin (L-ASA) provocation.

The aim was to characterize and compare the phenotypes: 1. CRSwNP, asthma, anamnestic AI (CRSwNP-AAI); 2. recurrent CRSwNP, asthma without anamnestic AI (CRSwNP-A) and 3. controls (CRSsNP) without asthma or AI, on basis of subjective and clinical parameters. Nasal ASA provocation tests (NPT) were evaluated regarding positive detection rates after 16, respectively 25 mg ASA, bilateral reactions after unilateral provocation and the nasal cycle. Subjective complaints and clinical parameters were examined for correlations with NPT (flow decreases, symptomatic reactions). A safety profile was established.

**Patients / methods:** The prospective cohort study included CRSwNP-AAI (n=20; 12 women, 8 men; Ø 48 years), CRSwNP-A (n=15; 8 women, 7 men; Ø 53 years) and CRSsNP (n=15; 9 women, 6 men, Ø 46 years). Rhinosinusitic complaints, HRQOL (VAS-scores, RSOM-31, SF-36), rhinological (NP-score) and pulmological parameters

(spirometry, GINA-scores) were recorded. Nasal provocation was performed with 16 mg ASA and repeated with 25 mg in absence of reaction.

**Results:** Subjective CRS-complaints and clinical parameters of the CRSwNP- groups were mostly significantly increased compared to controls (amount of nasal sinus operations, VAS-scores for CRS-complaints, RSOM-31, SF-36, NP-score  $p > 0.05$ ). No significant differences were found between the CRSwNP-groups.

In the CRSwNP-AAI-group, 95% reacted positively after ASA-NPT (ASA 16 mg: 80%; 25 mg: 15%) and in the CRSwNP-A-group, 53% (ASA 16 mg: 40%; 25 mg: 13%). None of the controls showed positive reactions. This corresponds to a sensitivity of 95% in the CRSwNP-AAI- and 53% in the CRSwNP-A-group and a specificity of 100%. Specific contralateral reactions after unilateral ASA provocation, as well as indications of the nasal cycle, were detectable without significant group differences. Correlation analysis of subjective CRS-complaints and clinical parameters with rhinomanometrically registered flow decreases and symptom scores of ASA provocation showed no significant correlation. Two CRSwNP-AAI-patients (6%) reacted with mild bronchopulmonary symptoms, which required drug intervention.

**Conclusions:** CRSwNP-AAI- and CRSwNP-A-patients cannot be classified by clinical or subjective parameters. Only the ASA-NPT effectively confirms AI in patients with CRSwNP, asthma and positive AI history and is useful in patients with recurrent CRSwNP and asthma even without positive AI history. A direct provocation with 25 mg ASA is recommended.

# 1. Einleitung

## 1.1. Die Definition der N-ERD

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) werden in der Literatur als eine der häufigsten Ursachen für Medikamenten-Unverträglichkeitsreaktionen beschrieben (1-3).

Die angegebene Prävalenz der Überempfindlichkeit gegenüber NSAR beträgt 1,8 - 44%. Bei Asthmatikern wird sie mit 10 - 20% bzw. 7,2% angegeben und bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis (CRS) und Polyposis nasi (NP) liegt sie bei 9,7% (4, 5).

Durch ihren progredienten Verlauf hat diese Erkrankung einen signifikanten Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL) der Patienten (6). Die oftmals langfristige Behandlung der NP und der Asthmaerkrankung bei komorbider ASS-Intoleranz ist kostenintensiv und stellt eine nicht unerhebliche gesellschaftliche Belastung im Gesundheitssystem dar (7-9).

Frauen erkranken häufiger als Männer, mit einem Verhältnis von 2,3:1 (10). Die ersten Symptome treten meist in der dritten Lebensdekade auf (11). Das Auftreten einer Samter-Trias bei Jugendlichen ist nur in Einzelfällen beschrieben (12).

Die N-ERD beschreibt ein Krankheitsbild, welches durch drei Symptomkomplexe charakterisiert ist: Bronchialasthma, chronische Rhinosinusitis mit häufig ausgeprägter rezidivierender nasaler Polyposis und Analgetika-Intoleranz (AI) (13). Es sind auch inkomplette Formen bekannt, wie eine NP mit AI, ohne ein Asthma. Bei den betroffenen Patienten liegt eine progredient verlaufende, chronische, nicht-allergische, d. h. nicht IgE vermittelte Entzündung der oberen und unteren Atemwege vor, die durch Einnahme von NSAR akut exazerbiert (5, 14). Neben respiratorischen, werden auch dermale Manifestationen beschrieben, in Form von Angioödemem oder Urtikaria (15).

Im Jahr 1897 gelang Hoffman die Synthese von Acetylsalicylsäure (ASS) aus Acetanhydrid und Salicylsäure. Nach kurzer klinischer Testphase brachte Bayer 1899 das Medikament unter dem Namen „Aspirin“ auf den Markt (16). 1902 beschrieb Hirschberg erstmals das Auftreten einer Rhinorrhoe und eines Angioödems als Folge der Einnahme von ASS (14, 17) und wenig später, 1922, wiesen Widal und Lermoyez auf eine Assoziation zwischen dem Auftreten einer Rhinitis, NP und Asthma bronchiale nach ASS-Einnahme hin. Diese Symptomkombination wurde als „Widal-Lermoyez-Syndrom“ bezeichnet wurde (18). Samter und Beers berichteten schließlich 1967 über

Patienten mit der klassischen Symptomtrias und waren somit namensgebend für die überwiegend im angelsächsischen Raum verwendete „Samter-Trias“ (19). Die synonym verwendete Bezeichnung „Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Exacerbated Respiratory Disease“ (N-ERD) entspricht der aktuellen internationalen angelsächsischen Nomenklatur (5). Da es sich nicht um eine isolierte Intoleranz gegenüber ASS, sondern auch gegenüber anderer NSAR oder auch gegenüber Paracetamol und Novalgin handelt, wird im Folgenden der Begriff der Analgetika-Intoleranz (AI) verwendet (20).

### **1.1.1. Chronische Rhinosinusitis (CRS)**

Bei der Rhinosinusitis handelt es sich definitionsgemäß um eine Entzündung der Schleimhaut der Nasenhaupthöhle und der Nasennebenhöhlen (NNH). Eine Rhinosinusitis ist mit Vorhandensein mindestens zweier der folgenden Leitsymptome definiert: Nasale Obstruktion, Rhinorrhoe (anterior/ posterior), Gesichtsschmerz, Druckgefühl im Gesicht sowie Reduktion des Riechvermögens. Obligat für die Diagnosestellung ist dabei entweder das Vorhandensein der nasalen Obstruktion oder die anteriore oder posteriore Rhinorrhoe. Bei der Nasenendoskopie zeigen sich nasale Polypen und/ oder eine mukopurulente Sekretion oder ein Ödem im mittleren Nasengang. Die bildgebende Diagnostik erfolgt mit der Computertomographie (CT) (8, 9, 21).

Nach dem „European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, 2012“ (EPOS 2012) wird die akute und die chronische Rhinosinusitis (ARS/ CRS) unterschieden (8). In der Literatur ist der Übergang von einer ARS in die CRS ab einer Beschwerdedauer von  $\geq 12$  Wochen bei persistierenden Symptomen definiert (21, 22). ARS und CRS werden weiter eingeteilt nach Schweregrad der Erkrankung.

Zur Einschätzung der subjektiven Beschwerdestärke wertet der Patient auf einer visuellen Analogskala sein subjektives Befinden, wobei 0-30 mm für eine milde Form, >30-70 mm für eine moderate und >70-100 mm für eine schwere Form der subjektiv empfundenen Krankheitsschwere steht. Ab einem VAS-Wert >50 mm kann dabei von einem negativen Einfluss auf die QOL ausgegangen werden (8, 23, 24).

*Tabelle 1: Klassifikation der Rhinosinusitis nach EPOS 2012 (Fokkens et al. 2012 (8))*

<b>Klassifikation nach EPOS 2012</b>	<b>Erkrankungsdauer</b>
Akute Rhinosinusitis	Erkrankungsdauer < 12 Wochen
Chronische Rhinosinusitis (CRS) CRSwNP: CRS with nasal polyps CRSsNP: CRS sine nasal polyps	Erkrankungsdauer ≥ 12 Wochen,

Klinische Sonderformen der CRS sind unter anderem die CRS bei N-ERD, die allergische fungale und die infektiöse CRS (bakteriell, viral, fungal), die CRS bei allergischer Rhinitis, die CRS bei Patienten mit zystischer Fibrose, die CRS bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem oder die CRS bei Kindern (25). Ferner wird die CRS nach nasenendoskopischem Befund in zwei Subtypen, eine CRS ohne NP (CRSsNP) und eine CRS bei vorliegender NP (CRSwNP), differenziert (8). Von Akdis et al. wurden verschiedene Phänotypen der CRS beschrieben, unterteilt nach Exazerbationen, rezidivierender NP, dem Schweregrad der Erkrankung und dem Ansprechen auf konventionelle Therapieverfahren (26).

Bei der Polyposis nasi et sinuum (NP) oder CRSwNP handelt es sich um gutartige, geschwulstähnliche umschriebene oder diffuse, ödematöse Schleimhauthyperplasien bei der Nasenendoskopie, die als glasig-graue, im Vergleich zur Schleimhaut blasse, gestielte Ausstülpungen imponieren und überwiegend ethmoidalen Ursprungs sind (27-29). Im histologischen Präparat zeigt das polypöse Gewebe eine Fibrose mit häufig vorliegendem Ödem. Die Nasenpolypen sind durch eine geringe Vaskularisation, wenige Drüsen, sowie verminderte Innervation charakterisiert (8, 30).

Die CRS lässt sich histologisch in eine neutrophile und eine häufigere eosinophile Form differenzieren, wobei vorrangig die eosinophile Form mit einer CRSwNP einhergeht und die neutrophile Form mit einer CRSsNP (31).

Die pathophysiologischen Ursachen der CRS, die zu einer Chronifizierung der Entzündung und einer Polypenbildung führen, sind vielschichtig und bis heute nicht abschließend geklärt (32). Anatomische Varianten der lateralen Nasenwand besitzen eher bei der akut rezidivierenden Rhinosinusitis eine pathogenetische Bedeutung. Für die CRS ist primär eine Entzündung verantwortlich zu machen, nicht eine Infektion. Weitere Ursachen der CRS liegen in der Epithel-Immunzell-Interaktion, der Biofilm- und Superantigenhypothese (33).

Neben zunehmender Obstruktion, einer Störung der mukoziliären Clearance mit resultierender Mukostase, nachfolgender lokaler Hypoxie und einer Gewebseosinophilie, werden auch die von eosinophilen Granulozyten durch Degranulation im mukösen Nasensekret freigesetzten zytotoxischen Proteine (MBP, ECP, EPO, EDN) als pathogenetische Faktoren beschrieben (34-37). Die Produktion verschiedener Zytokine, wobei explizit Interleukin (IL)-5 eine entscheidende Rolle im Th-2-Profil bei der Entstehung einer NP bzw. einer CRS zukommt, scheint für das lokale Entzündungsgeschehen verantwortlich zu sein (24, 38-40).

Auch die Besiedlung mit *Staphylokokkus aureus* spielt eine Rolle im Pathomechanismus der Entstehung einer CRSwNP. *Staphylokokkus aureus*-Enterotoxine (SAE) sind als Superantigene wirksam und induzieren die lokal erhöhte polyklonale IgE-Bildung zusammen mit einer schweren Gewebseosinophilie (41, 42). Bachert et al. beschrieben lokale nasale inflammatorische Prozesse bei der CRSwNP und eine lokal signifikant erhöhte Konzentration an Mediatoren, wie polyklonales IgE, IL-5, Eotaxin, ECP, LTC<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>/E<sub>4</sub> und sCD23 im Gewebe (43). Die lokale IgE-Bildung bei CRSwNP-Patienten ist dabei nicht vom gleichzeitigen Vorliegen eines allergischen Geschehens abhängig (41).

Nach der „Ghent Classification of Chronic Rhinosinusitis“ von Bachert et al. kann die CRSwNP in den IL-5-Endotyp und in den Interferon (IFN)/IL-17-Endotyp unterschieden werden. Der IL-5-Endotyp wird weiterhin durch den Nachweis von *Staphylokokkus aureus*-Enterotoxin (SE) in „SE-IgE“ oder „No SE-IgE“ differenziert. Für den SE-IgE-Endotyp der CRSwNP wurde ein hohes Risiko für die Entstehung eines komorbiden Asthmas und einer Rezidivpolyposis nachgewiesen (9).

Aktuell gewinnt die Endotypisierung der CRS an Bedeutung und klinischer Relevanz für die Therapie. So wurden von Tomassen et al. nach Analyse von entzündlichen Biomarkern im CRS-Gewebe verschiedene Endotypen beschrieben. Eine Endotypisierung erfolgte hier ausschließlich durch Clusterbildung der entzündlichen Parameter, ohne eine Differenzierung in CRSsNP und CRSwNP im Vorfeld. Aus 173 Fällen wurden 10 Cluster differenziert. Hohe Konzentrationen von IL-5, IgE, Albumin und ECP wurden in 6 Clustern nachgewiesen. IL-5 positive Cluster waren überwiegend mit einer CRSwNP und häufig mit Asthma assoziiert. IL-5 negative Cluster waren überwiegend mit einer CRSsNP und wenig Asthma assoziiert. Der Faktor der AI wurde hierbei nicht berücksichtigt (31).



### **1.1.2. Asthma bronchiale**

Asthma ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der unteren Atemwege, welche sich durch eine bronchiale Hyperreagibilität sowie eine variable, reversible Obstruktion der Atemwege auszeichnet (44). Unterschieden wird ein allergisches, extrinsisches Asthma, bei dem eine IgE-vermittelte allergische Aktivität zu Grunde liegt und ein nicht-allergisches, intrinsisches Asthma. Bei dem ASS-sensitiven Asthma handelt es sich um eine IgE-unabhängige Unverträglichkeitsreaktion, d.h. um ein intrinsisches Asthma. Bis heute ist nicht vollständig geklärt, welche genauen Mechanismen die allergische Sensibilisierung und die Entwicklung eines chronisch persistierenden Asthmas verantworten (45).

In der „Global Strategy for Asthma Management and Prevention“ der „Global Initiative for Asthma“ werden nach Asthmamedikation Schweregrade der Asthmaerkrankung im GINA-Score unterschieden (46).

Charakteristisch für das Asthma bei analgetikasensitiven Patienten ist der häufig schwere Verlauf bei zunehmender Therapieresistenz, sowie heftige akute respiratorische Reaktionen nach Einnahme von NSAR (13).

Eine persistierende endobronchiale Entzündung führt über die Zeit zu einem Verlust des respiratorischen Epithels mit resultierender Schrankenstörung und Exposition der Basalmembran. Durch das Zugrundegehen der Epithelzellen kommt es zu einer verminderten Produktion des bronchoprotektiven Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) bei gleichzeitiger Expression von proinflammatorischen Zytokinen und somit zu einer Imbalance der protektiven Faktoren und einem Überwiegen der bronchokonstriktorischen Aktivität.

Pathophysiologisch sind eine Vielzahl von Mediatoren an der Entstehung und Unterhaltung des Asthmas beteiligt, welche vorwiegend von Eosinophilen und Mastzellen gebildet werden. Aktivierte Makrophagen setzen Zytokine und Leukotriene frei und triggern damit die lokale Entzündung. Die Anzahl der Mastzellen in den Atemwegen des Asthmatikers ist erhöht, was vor allem bei der allergischen Frühreaktion eine zentrale Rolle zu spielen scheint. Eine Eosinophilie in der bronchialen Schleimhaut sowie im Sputum und Blut sind charakteristisch. Aktivierte Lymphozyten stimulieren über IL-4 und IL-13 die IgE-Bildung durch B-Lymphozyten. Über weitere Zytokine (IL-5, GM-CSF, IL-3) können sie die Eosinophilie steuern. Basophile Granulozyten setzen IL-13 frei und sind damit ebenfalls verantwortlich für die

Aktivierung der Eosinophilen sowie die Unterhaltung der IgE-Synthese und damit für asthmatische Schleimhautveränderungen und das Atemwegs-Remodeling.

Schließlich scheinen auch neuronale Vorgänge eine wichtige Rolle zu spielen bei der Entstehung einer bronchialen Hyperreagibilität.

Infolge der chronischen Entzündung führen die strukturellen Umbauvorgänge in den Atemwegen langfristig zur Entwicklung einer zunehmend therapierefraktären, irreversiblen Obstruktion der primär gut reversiblen Atemwegsobstruktion des leichten Asthmas (45).

### **1.1.3. Analgetika-Intoleranz (AI)**

Das Syndrom der Analgetika-Intoleranz (AI) beschreibt einen Symptomenkomplex, der sich in der überwiegenden Zahl der Fälle initial durch nasale Beschwerden wie nasale Obstruktion, Rhinorrhoe, Hyposmie und eine rezidivierende NP manifestiert (47-49). Typischerweise kommt im weiteren Verlauf der Erkrankung ein kortikosteroidsensibles, intrinsisches, nichtallergisches Asthma bronchiale hinzu (50).

Neben der klassischen rhinogenen wie bronchopulmonalen Akutsymptomatik nach Einnahme von NSAR reagieren die betroffenen Patienten auch mit Urtikaria und Angioödem bis hin zu lebensbedrohlichen, anaphylaktischen Episoden (15). Vereinzelt finden sich auch Patienten mit rein rhinogenen Beschwerden nach ASS-Einnahme (5).

In einer europäischen, multizentrischen Studie aus dem Jahr 2000, mit 500 eingeschlossenen Patienten, beschreiben Szczeklik et al. die persistierende Rhinitis als Frühsymptom der Erkrankung N-ERD, welches im Mittel um das 30. Lebensjahr auftritt. Erst zwei Jahre später traten bei den Patienten asthmatische Beschwerden, Unverträglichkeitsreaktionen nach NSAR-Einnahme und eine NP auf (13). Die Rezidivrate nach chirurgischer Therapie der NP ist bei AI gegenüber gesunden Patienten signifikant erhöht (51). Die AI verläuft klinisch progredient, auch ohne die Einnahme von NSAR (15). Im klinischen Alltag beruht die Diagnose AI oftmals lediglich auf positiven Reaktionen nach NSAR-Einnahme ohne Durchführung einer entsprechenden Diagnostik.

## **1.2. Pathophysiologische Grundlagen der Analgetika-Intoleranz**

Für die AI verantwortlich zu machen ist offensichtlich nicht ein IgE-vermittelter Mechanismus, sondern vielmehr eine Pseudoallergie, die in einer erworbenen

Dysbalance im Arachidonsäurestoffwechsel begründet ist und durch die Einnahme von NSAR akut exazerbiert (15).

Arachidonsäure (AA) wird über die Zwischenstufen  $\gamma$ -Linolensäure (GLA) und Dihomo- $\gamma$ -linolensäure (DGLA) aus Linolsäure synthetisiert, welche über die Nahrung aufgenommen wird. Sie ist Bestandteil von Lipiden und vor allem in Zellmembranen lokalisiert, wo sie durch Phospholipase A2 freigesetzt und biologisch aktiviert werden kann (45).

Die weitere Metabolisierung durch Enzyme erfolgt über drei verschiedene Wege:

1. über die Cyclooxygenasen zu Prostaglandinen,
2. über die Lipoxigenasen entstehen Leukotriene,
3. über Epoxygenase zu EETs und HPTEs.

Der pathophysiologische Wirkmechanismus der NSAR basiert auf einer Hemmung der COX-1 (15). Durch Blockade dieses AA-Stoffwechselweges kommt es zu einer gesteigerten Bildung von Leukotrienen (LT) und HPTEs bei gleichzeitig reduzierter Synthese von Prostaglandinen (PG) (50). PGE<sub>2</sub> stellt den bedeutendsten Inhibitor für die 5-Lipoxygenase und damit die Leukotrienproduktion dar. Diese verläuft nun ungebremst und führt zu einem Shift mit einem massiven Anstieg der Leukotriene LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> und LTE<sub>4</sub>. PGI<sub>2</sub> und PGE<sub>2</sub> wirken broncho- und vasodilatativ. Durch deren reduzierte Bildung fehlt die kompetitive Hemmung der leukotrienvermittelten Broncho- und Vasokonstriktion und resultierend zeigt sich klinisch die charakteristische Intoleranzreaktion (52, 53).

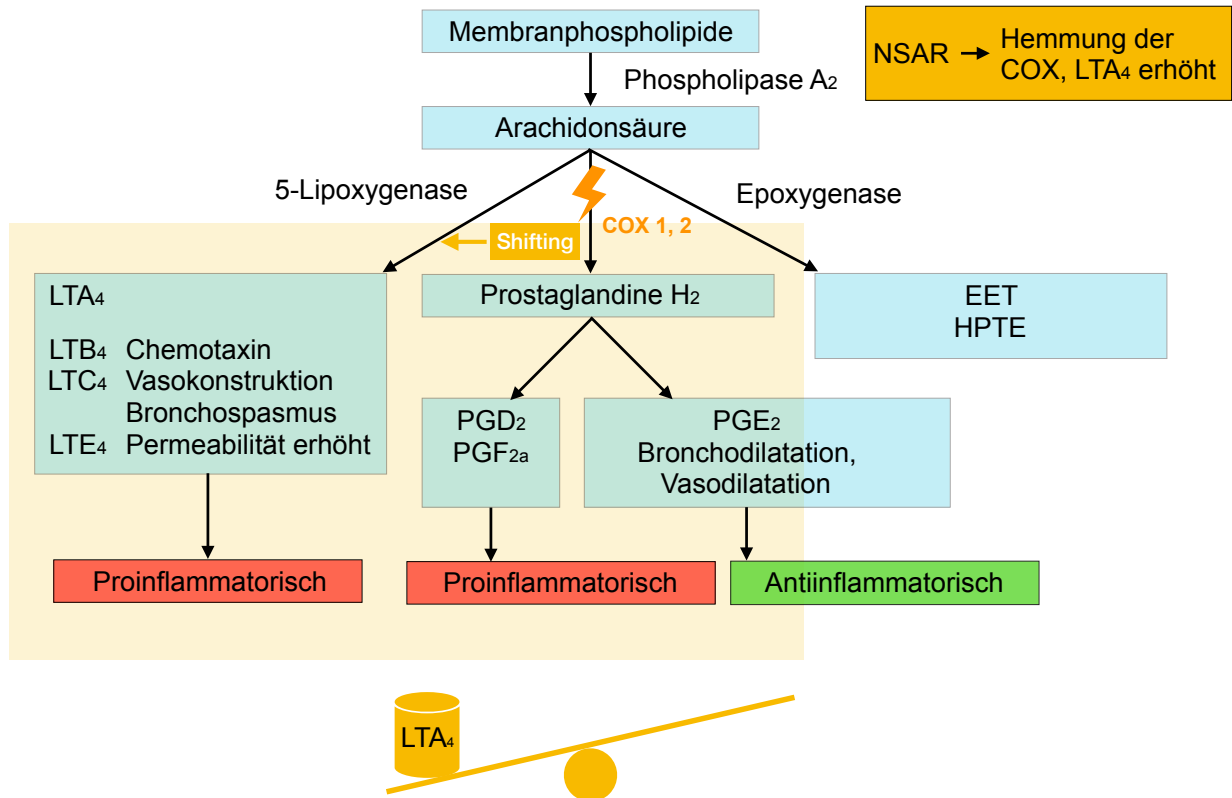


Abbildung 1: Pathophysiologie der Imbalance im AA-Stoffwechsel bei AI, modifiziert nach Umbreit et al. und Szczeklik et al. (15, 50)

Eine chronische Dysbalance im AA-Stoffwechsel und der resultierend chronisch erhöhte Leukotrienspiegel führen zu einer entzündlichen Konditionierung der Atemwege (15, 53-55). Warum bei Patienten mit AI basal ein lokal erhöhter Leukotrienspiegel vorliegt, ist nicht abschließend geklärt. Dieser scheint jedoch dafür verantwortlich zu sein, dass die Einnahme von NSAR bei AI-Patienten, nicht aber beim Gesunden, zu dieser ausgeprägten Umverteilung im AA-Stoffwechsel und einer exzessiv erhöhten Leukotrienproduktion führt (53, 56).

Verschiedene Autoren konnten bei AI-Patienten eine basal erhöhte Leukotrienkonzentration im Urin sowie in der nasalen und bronchialen Mukosa nachweisen, welche nach Einnahme von NSAR exzessiv ansteigt (57-62). Pathophysiologisch charakteristisch für die AI ist eine Eosinophilie, eine hohe Konzentration von Mastzellen in der Schleimhaut und eine Th2-Polarisierung in der Mukosa der oberen und unteren Atemwege (53, 63, 64).

Die lokale Bildung von IgE gegen *S. aureus*-Enterotoxine im Polypengewebe der CRSwNP-Patienten zeigt einen engen Zusammenhang zum gleichzeitigen Vorliegen und der Schwere eines Asthmas. Bei vorliegender eosinophiler CRSwNP und einer

Assoziation mit Asthma und einer AI, konnten im Serum IgE-Antikörper (IgE-AK) gegen Staphylokokken-Enterotoxine (SE) nachgewiesen werden (65). Enterotoxine sind als Superantigene wirksam, fördern durch eine T-Zell-Aktivierung die eosinophile Infiltration und induzieren eine polyklonale IgE-Bildung. Somit wird die eosinophile Entzündung verstärkt (42, 43, 66-68). Bachert et al. verglichen Polypen mit IgE-AK gegen S. aureus-Enterotoxine (SE) mit Kontroll-Proben und wiesen eine verstärkte Gewebseosinophilie sowie einen stark erhöhten IL-5-Spiegel im Polypengewebe nach. Diese Patienten zeigten klinisch häufiger ein Asthma und/oder eine AI (43).

Molnar-Gabor et al. diskutieren des Weiteren eine genetische und immunologische Disposition für die die NSAR-sensitive CRSwNP (69).

### **1.3. Diagnostik**

Eine ausführliche Erhebung der Anamnese durch einen erfahrenen Rhinologen/ Pulmologen ist für die Verdachtsdiagnose einer AI essentiell. Zur Basisdiagnostik der AI-Patienten gehört die Nasenendoskopie und eine Messung der Lungenfunktion. Bei der CRS ist ggf. eine zusätzliche Computertomographie (CT) der NNH sinnvoll. Bei Patienten mit N-ERD oder einer vorliegenden CRSwNP und/oder einem Asthma, geht es in der Regel darum, die Diagnose der AI mittels weiterführender Diagnostik zu sichern und zu komplettieren.

#### **1.3.1. In-vivo-Diagnostik**

In der Europäischen Leitlinie der European Academy of allergy and clinical immunology (EAACI) werden drei Provokationsverfahren beschrieben: die orale Provokation (OPT), welche aktuell als „Goldstandard“ unter den Provokationsverfahren gilt; die bronchiale Provokation (BPT) und die nasale Provokation (NPT) (70). Alle drei Untersuchungsmethoden sind sowohl personell, zeitlich, als auch apparativ sehr aufwendig und sollten wegen möglicher schwerer bronchokonstriktorischer Reaktionen und potenziell lebensbedrohlicher Komplikationen engmaschig von medizinisch erfahrener Fachpersonal überwacht werden. Eine Notfallversorgung muss jederzeit gewährleistet sein (71). In der Literatur wird deshalb empfohlen, die orale und die bronchiale Provokation mit ASS unter stationären Bedingungen durchzuführen. Nach EAACI-Leitlinie sollte der Ausgangswert für die Lungenfunktion FEV1 zur Durchführung von oralen ASS-Provokationen nicht unter 70

% liegen (70). Die nasale Provokation birgt das geringste Risiko einer systemischen Reaktion und kann somit auch ambulant durchgeführt werden (72, 73).

Beim OPT unterscheidet sich die Dosis und der Beobachtungszeitraum je nach Testschema. Stevenson et al. beschreibt ein Eintageskonzept mit einer Testdosis von 650 mg ASS (74, 75). Szczeklik et al. geben eine Dosis von 50-75 mg ASS für die durchschnittliche Schwelle der positiven Reaktion an (10). Bei Verdacht auf schwere klinische Reaktionen wird eher ein Zwei-Tages-Schema verfolgt. An Tag eins wird die Dosis langsam auf 100 mg ASS gesteigert, am zweiten Tag erfolgt eine Steigerung auf bis zu 650 mg ASS (72, 74). Die Europäische Leitlinie empfiehlt ein Zwei-Tages-Konzept. Am Tag eins wird mit einer Placebo-Kontrolle begonnen, wobei drei bis vier Placebo-Kapseln in 1,5 bis zwei Stunden Intervallen oral verabreicht werden. An Tag zwei wird oral mit ASS provoziert, bis zu einer kumulativen ASS-Dosis von 500 mg, in vier Einzeldosen alle 1,5 bis zwei Stunden á 27, 44, 117 und 312 mg. Bei ausbleibender Reaktion, trotz eindeutiger Anamnese, empfehlen die Autoren eine zusätzliche 5. Dosis von 500 mg ASS, so dass mit einer kumulativen Dosis von 1000 mg ASS provoziert wird (70).

Beim BPT wird zunächst eine unspezifische Hyperreagibilität mit NaCl-Lösung ausgeschlossen, bevor der Patient ASS inhaliert. Die kumulative Provokationsdosis beträgt nach EAACI Leitlinien 181,98 mg und eine Reaktion ist dann als positiv zu werten, wenn der FEV<sub>1</sub>-Wert im Lungenfunktionstest um mehr als 20 % abfällt (20). Bei weniger als 33 % der Patienten sind bronchialferne Symptome, wie Rhinitis, Konjunktivitis oder Angioödem zu beobachten (72). Auch für den BPT werden in der Literatur differente Testschemata beschrieben (76-78). Nizankowska-Mogilnicka et al. nennen in den Europäischen Leitlinien eine kumulative ASS-Dosis von 218 mg bei der bronchialen ASS-Provokation. Dabei wird die Konzentration der ASS-Lösung kontinuierlich alle 30 Minuten gesteigert und anschließend der FEV<sub>1</sub> bestimmt. Wie bei der oralen Provokation, sollte auch hier der Ausgangswert der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>) > 70% liegen (70).

Der NPT stellt eine mit weniger Risiken behaftete Diagnosemethode dar. Um Spätreaktionen zu erfassen, sollte der Patient streng und über einen Beobachtungszeitraum von mindestens einer Stunde nach NPT überwacht werden. Auf dieses klinische Testverfahren wird im Folgenden weiter eingegangen. Hauttests, wie Prick- oder Intrakutantest, sind zur Diagnostik der AI ungeeignet, da es sich bei der

ablaufenden Reaktion nicht um eine allergische IgE vermittelte Reaktion handelt (15, 79).

#### **1.3.1.1. Der nasale Provokationstest**

Bereits 1835 beobachtete Kirkmann das Auftreten einer „Heufiebersymptomatik“ nach Schnupfen von getrockneten Gräserpollen und zeigte somit erstmals eine nasale Provokation mit nasal applizierten Allergenen (80). Blackley beschrieb 1873 die nasale Provokation mit Allergenen als diagnostisches Verfahren zur Sicherung einer nasalen Überempfindlichkeitsreaktion (48). Er reproduzierte im NPT eine Reaktion der Nasenschleimhaut auf ein Agens aus der Umwelt, unter kontrollierten Bedingungen. Dies können prinzipiell neben Aeroallergenen auch Pharmaka, Entzündungsmediatoren oder arbeitsmedizinische Irritanzen sein (81). Heute dient der NPT als Standardverfahren zum Nachweis einer Allergie am Erfolgsorgan Nase und stellt ein einfaches klinisches Verfahren mit hoher diagnostischer Aussagekraft, auch in der ambulanten Praxis, dar (70, 73, 82-86).

Im Vorfeld der nasalen Provokation mit ASS ist eine ausführliche klinische Untersuchung und die Sicherung der nasalen Befunde von besonderer Relevanz. Dazu zählt die ausführliche Erhebung der speziellen Anamnese und Medikation, eine Nasenendoskopie (das Erfassen von NP und Schleimhautpathologien), eine allergologische Diagnostik mit Bestimmung von Allergen-spezifischem IgE und Gesamt-IgE im Serum (CAP-Test) bzw. Hauttest (Pricktest), ggf. eine Olfaktometrie und eine NNH-Bildgebung (CT) (87, 88).

Für das Untersuchungsdesign des NPT existieren internationale sowie deutschsprachige Leitlinien, die sich in Einzelheiten unterscheiden (70, 81, 87). Die Europäischen Leitlinien von Nizankowska-Mogilnicka et al. von 2007 geben die Durchführung der in vivo-Diagnostik mit ASS vor. Im Deutschen Positionspapier der Dt. Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (Sektion HNO) gemeinsam mit der AG Klin. Immunologie, Allergologie und Umweltmedizin der Dt. Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie von Riechelmann et al. von 2003 wird allgemein die Durchführung nasaler Provokationen mit Aeroallergenen oder auch ASS beschrieben. 2018 wurden neue Europäische Leitlinien von Augé et al. veröffentlicht, die die Vorgehensweise nasaler Provokationen von Aeroallergenen beschreiben. ASS-Provokationen werden dabei nicht berücksichtigt (89).

Die empfohlene Provokationsdosis unterscheidet sich in den Positionspapieren von Riechelmann et al. und Nizankowska-Mogilnicka et al. . Im Deutschen Positionspapier von Riechelmann et al. wird eine Provokation von 0,5-2 mg bzw. 16 mg ASS empfohlen, hingegen im Europäischen Positionspapier von Nizankowska-Mogilnicka et al. eine Provokationsdosis von 16 mg ASS. Weitere Unterschiede bestehen in der ein- oder beidseitigen nasalen Provokation. Im Deutschen Positionspapier wird eine einseitige, im Europäischen Positionspapier wird eine beidseitige Provokation empfohlen (70, 81). Im Deutschen Positionspapier wird separat der Nasenzyklus berücksichtigt, im Europäischen Positionspapier nicht.

Der Nasenzyklus beschreibt das periodische wechselseitige An- und Abschwellen der Nasenschleimhaut (90). Eine Beeinflussung des Reaktionsverhaltens durch den Nasenzyklus liegt nach Riechelmann et al. während der nasalen Provokation dann vor, wenn nach einseitiger nasaler Provokation zum Zeitpunkt des maximalen Flowabfalls, der Gesamt-Flow beider Nasenseiten um weniger als 10% abnimmt (81). Bislang wurde der Nasenzyklus bei nasalen ASS-Provokationen nicht berücksichtigt.

Der NPT stellt besonders für den AI-Patienten ein wichtiges diagnostisches Verfahren dar, welches in der ambulanten Praxis den Nachweis einer lokalen Überempfindlichkeitsreaktion der Nasenschleimhaut nach ASS-Applikation ermöglicht, bei geringerem Risiko für schwere bronchiale und systemische Komplikationen (70, 72). Für den NPT mit ASS werden in der Literatur Werte von 92,5 - 95,7 % für die Spezifität und 80 - 86,7 % für die Sensitivität angegeben. Im Vergleich zur bronchialen sowie oralen Provokation, ist der NPT damit etwas unterlegen und eine Sicherung des Ergebnisses bei ausbleibender Reaktion durch die orale Provokation wird empfohlen (70, 73, 82, 91). Eine Notfallmedikation ist während der Untersuchung bereitzuhalten. Nach positiver Reaktion sollte der Patient für eine weitere Stunde überwacht werden, bevor er in das häusliche Milieu entlassen werden kann (90).

Für eine objektivierende Bestimmung der nasalen Obstruktion werden verschiedene Verfahren beschrieben; die aktive anteriore Rhinomanometrie (AAR), die akustische Rhinometrie, die aktive posteriore Rhinomanometrie, die passive anteriore Rhinomanometrie, die Rhinoresistometrie und der nasale Peak airflow (87, 90, 92). Da in dieser Studie die nasale Obstruktion mittels AAR bestimmt wurde, wird hier nur dieses Verfahren vertiefend beschrieben.



### **1.3.1.2. Die aktive anteriore Rhinomanometrie**

Bei der AAR werden der nasale inspiratorische und expiratorische Flow gemessen und die NPT-bedingte Zunahme des Atemwegwiderstandes registriert (70, 86). Bei der Rhinomanometrie werden zwei Messgrößen erfasst; die transnasale Druckdifferenz und der nasale Volumenstrom.

Während der AAR wird mit einer Drucksonde eine Nasenseite luftdicht verschlossen und der Druck in der Choane registriert. Mit dem Manometer wird die Druckdifferenz zum äußeren Luftdruck, die transnasale Druckdifferenz in Pascal, errechnet. Durch die kontralaterale Seite wird über die Atemmaske ein- und ausgeatmet, bei geschlossenem Mund. Auf der offenen Seite wird der nasale Volumenstrom in ml/s registriert (90).

Die Berechnung der prozentualen Flow-Reduktion bei einer transnasalen Druckdifferenz von 150 Pascal bei 150 cm<sup>3</sup>/s erfolgt nach folgender Formel, nach Riechelmann et al. (81):

$$D\dot{V}[\%]= [(\dot{V}_{\text{prä}} - \dot{V}_{\text{post}}) / \dot{V}_{\text{prä}}] * - 100 \% \text{ oder}$$

$$[(100 - \text{Flowpost})/\text{Flow prä}] \times 100$$

Dabei gibt das Vorzeichen an, ob eine Flowreduktion oder ein Flowanstieg vorliegt (81).

### **1.3.2. In-vitro- Diagnostik**

Da das Risiko einer anaphylaktischen Reaktion bei den in-vivo-Provokationsverfahren nicht eliminiert werden kann, wird nach alternativen Diagnostikmethoden gesucht. Dabei werden verschiedene pathophysiologische Ansätze verfolgt. Die Testverfahren können in zwei Gruppen unterteilt werden;

1. die Mediatorfreisetzungstests (CAST, FET und ASPITest),
2. die durchflusszytometrischen Testverfahren (BAT und Flow-CAST).

Die In-vitro-Diagnostik der AI würde für den Patienten in Zukunft eine risikofreie und erstrebenswerte Alternative zu aufwendigen Provokationstests darstellen. Zum aktuellen Zeitpunkt kann nach Auswertung der aktuellen Studienlage jedoch keines dieser Verfahren die ASS-Provokation ersetzen (53).

## **1.4. Therapie**

### **1.4.1. Alternativpräparate**

Neben der NSAR-Karenz, sollten dem AI-Patienten Alternativpräparate, wie Opioidanalgetika, empfohlen und über das unterschiedliche Risiko und die Wirkweise der NSAR-Präparate aufgeklärt werden (93). Alternativen stellen selektive COX-2-Inhibitoren dar (8, 94).

### **1.4.2. Ernährung**

Inwiefern sich eine salicylatarme Ernährung positiv auf das Krankheitsgeschehen bei N-ERD-Patienten auswirkt, ist umstritten (95, 96). Bei Patienten mit ausgeprägter klinischer Symptomatik und vorwiegend gastrointestinalen Beschwerden, wird eine Karenz von Gewürzen, wie Curry und Paprika und anderen Produkten mit deutlich erhöhtem Salicylatgehalt empfohlen (95, 97).

### **1.4.3. Chirurgische Therapie der Polyposis nasi**

Bei fortgeschrittener CRSwNP verspricht häufig nur die funktionelle NNH-Chirurgie eine Verbesserung der rhinogenen Beschwerden mit assoziierter Steigerung der QOL (98, 99). Bei N-ERD-Patienten ist die Rezidivquote der NP nach chirurgischer Intervention signifikant erhöht, was nur vorübergehende Linderung der Beschwerden und langfristig ausbleibenden Therapieerfolg zur Folge hat (100, 101).

### **1.4.4. Medikamentöse Intervention**

#### **1.4.4.1. Glukokortikoide**

Wie bei der CRSwNP, hat sich auch bei der analgetikasensitiven NP, die Therapie mit Glukokortikoiden bewährt (8). Deren antiinflammatorische Wirkung beruht auf einer Reduktion der Eosinophilie und der Zytokine GM-CSF und IL-5 (102, 103). Systemische Glukokortikoide finden vor allem perioperativ Anwendung, weil sie den klinischen Befund der NP lindern und somit eine Operation erleichtern. Postoperativ konnte gezeigt werden, dass sie das Auftreten von Rezidiven hinauszögern können. Dabei ist diese Therapie eher symptomorientiert und kann die Krankheitsschwere lindern (99, 104). Für eine Langzeittherapie besser geeignet sind, wegen einer geringeren Bioverfügbarkeit, topische Glukokortikoide (105).

#### **1.4.4.2. Leukotrienrezeptorantagonisten (LRA)**

In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Therapie mit LRA eine signifikante Reduktion der Rezidivpolyposis bei N-ERD-Patienten zur Folge hat (106, 107). Yazici et al. zeigten eine Verbesserung der Lebensqualität bei Kombination von LRA und topischen Glukokortikoiden in der Therapie von AI-Patienten (108).

#### **1.4.4.3. Biologika**

Die lokal erhöhte polyklonale IgE-Bildung bei CRSwNP-Patienten ist maßgeblich an der Unterhaltung der chronischen Entzündungsreaktion beteiligt (109). Gevaert et al. untersuchten die Wirkung des humanen anti-IgE-Antikörpers Omalizumab bei Patienten mit NP und Asthma und konnten auch bei analgetikasensitivem Asthma und NP einen Therapieerfolg erzielen. Es wurden auch AI-Patienten eingeschlossen, die jedoch nicht separat ausgewertet wurden. Bei Patienten mit einem schweren Asthma und Nachweis eines perennialen Allergens war die Therapie bereits bewährt und eine Wirksamkeit bekannt. Es konnte für die Patienten, die mit Omalizumab behandelt wurden, unabhängig von ihrem allergischen Status, im Vergleich zu einer Placebo-Gruppe eine signifikante Verbesserung der NP-Scores sowie eine Verbesserung der rhinogenen und pulmonalen Beschwerdesymptomatik und damit eine Steigerung der HRQOL nach 16 Wochen Omalizumab-Therapie erzielt werden (41). Tiotiu et al. berichteten bei Patienten mit schwerem Asthma und einer AI von einer Regredienz pulmonaler Parameter und rhinosinusitischer Beschwerden nach einer Omalizumab-Therapie von 6 Monaten (110). Omalizumab bindet das freie IgE und verhindert die Bindung zum IgE-Rezeptor. Resultierend wird nicht nur das freie IgE reduziert, sondern auch die Anzahl der IgE-Rezeptoren auf Mastzellen, Basophilen und dendritischen Zellen minimiert (41, 111, 112). Bachert et al. untersuchten den Einsatz des humanen monoklonalen Antikörpers Dupilumab (AK Anti-IL-4R $\alpha$ ) bei Patienten mit einer schweren CRSwNP und berichteten über eine signifikante Verringerung der Polypengröße, der Nasenobstruktion und der Verschattungen im NNH-CT (Lund Mackay CT-score) (113). Aktuell wird der Einsatz ausgewählter Biologika zur Therapie der CRSwNP im Einzelfall in der deutschen S2k-Leitlinie zur Rhinosinusitis empfohlen (21). Neben der Anti-IgE-Therapie, werden auch zwei humanisierte AK gegen IL-5, Reslizumab und Mepolizumab, gegen den IL-5 Rezeptor (Benralizumab) bzw. gegen IL-4/IL-13 (Dupilumab) zur Therapie der schweren CRSwNP empfohlen (9). Bislang ist jedoch

keiner der genannten Antikörper für die Therapie der schweren nasalen Polyposis zugelassen.

#### **1.4.4.4. Adaptive Desaktivierung**

Als kausale Therapie der AI wird die adaptive Desaktivierung empfohlen (5, 21, 47, 114). Das „Adaptieren“ des AI-Patienten soll die individuelle Reaktionsschwelle überschreiten und erfolgt in schrittweiser Erhöhung der ASS-Dosis. Ziel ist es, eine Toleranz gegenüber Analgetika, COX-1-Inhibitoren, zu induzieren (50). Nach adaptiver Desaktivierung werden die Patienten auf eine tägliche ASS-Erhaltungsdosis eingestellt (74, 75, 115). In der Literatur sind sowohl die nasale, die bronchiale, die intravenöse als auch die orale Applikation von ASS bei der Desaktivierung beschrieben. Nur die orale Desaktivierung hat sich als Standardtherapie bewährt (74, 75, 116-118). Für die Durchführung der ASS-Desaktivierung und die Höhe der Erhaltungsdosis gibt es kein international standardisiertes Protokoll (15). Die Studienlage spiegelt auch Unterschiede in der Durchführung und der Höhe der Erhaltungsdosis wieder (119-121). Zeiss und Lockey beobachteten 1976 schon eine 72-stündige Refraktärphase nach oraler ASS-Provokation von AI-Patienten (122). Stevenson et al. konnten 1984 nach adaptiver Desaktivierung und einer Erhaltungsdosis von maximal 1300 mg ASS eine signifikante Verbesserung der rhinogenen und pulmonalen Symptomatik, sowie der Rezidivquote bei NP und eine Reduktion von Glukokortikoiden in der Therapie von N-ERD-Patienten nachweisen (123). Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass sich auch bei einer Erhaltungsdosis von 100 mg ASS ein signifikanter Therapieerfolg einstellt, unter Reduktion der gastrointestinalen Nebenwirkungen (121).

Die Wirksamkeit der Therapie ist nicht abschließend geklärt. Fokkens et al. ordnen im EPOS 2012 der adaptiven Desaktivierung ein Evidenzlevel II zu und einen Empfehlungsgrad C (8).

## **2. Zielstellung**

Ziel der Arbeit ist es, eine heterogene Patientenkohorte von CRS-Patienten in den Subkohorten/ Phänotypen: CRS mit nasaler Polyposis (CRSwNP), mit/ ohne Asthma bronchiale, mit/ ohne eine anamnestisch bekannte ASS-Intoleranz zu charakterisieren. Anhand anamnestischer und klinischer Parameter wird untersucht, inwiefern sich Unterschiede herausstellen lassen, die einen Hinweis auf die Zugehörigkeit zu einer dieser Gruppen liefern. Weiterhin soll analysiert werden, ob sich eine ASS-Dosis von 16 mg bzw. 25 mg (bei ausbleibender Reaktion) und unilateraler nasaler Applikation für eine Selektion der ASS-sensitiven von ASS-toleranten Patienten eignet. Als Kontrollgruppe werden Patienten mit einer CRS, ohne eine nasale Polyposis (CRSsNP) aufgrund des Ethikvotums eingeschlossen.

Im Detail wurden dabei folgende Fragestellungen untersucht:

### **2.1. Untersuchung und Vergleich der Patientenkohorten**

**Unterscheiden sich die Patientenkohorten und lassen sich für bestimmte Parameter signifikante Unterschiede zwischen den Kohorten herausstellen?**

Lassen sich zwischen den folgenden Gruppen:

- CRSwNP und Asthma mit positiver Anamnese einer AI,
- CRSwNP und Asthma ohne positive Anamnese einer AI,
- Kontrollen mit einer milden CRS ohne eine Polyposis nasi, ohne ein Asthma und ohne eine positive AI-Anamnese

hinsichtlich

**2.1.1. anamnestischer Parameter, wie dem Erkrankungsbeginn und der Erkrankungsdauer, der Schmerzmittelanamnese und den Lebensbedingungen der Patienten (Umweltbelastung, Nikotin- und Alkoholgebrauch),**

**2.1.2. der subjektiv gescorten krankheitsbezogenen Beschwerdestärke und der Auswirkung auf die HRQOL**

sowie

**2.1.3. klinischer**

**2.1.3.1. rhinologischer Parameter,**

### **2.1.3.2. IgE-Daten und Angaben zu allergischer Rhinitis und**

### **2.1.3.3. pulmologischer Parameter**

Unterschiede darstellen?

## **2.2. ASS-Provokation**

Wie reagieren Patienten auf die unilaterale nasale Provokation mit 16 mg bzw. 25 mg ASS? Eignen sich Dosis und Vorgehen zur Detektion der ASS-sensitiven Patienten? Bedeutet eine Applikation von 25 mg ASS auf die nasale Mukosa ein erhöhtes Auftreten von Irritationen oder Komplikationen?

2.2.1. Wie hoch sind die Nachweisraten positiver Reaktionen nach nasaler ASS-Provokation mit initial 16 mg ASS in den genannten Patientengruppen – lassen sich die positiven Nachweisraten nach negativem Ergebnis bei 16 mg durch eine zweite Provokation mit 25 mg ASS erhöhen?

2.2.2. Eine Auswertung der nasalen Provokation erfolgt in dieser Studie sowohl nach den Bewertungskriterien des Deutschen Positionspapiers von Riechelmann et al. als auch nach den Europäischen Leitlinien von Nizankowska-Mogilnicka et al. . Ergeben sich hier Unterschiede bei der Interpretation der Ergebnisse aufgrund unterschiedlicher Diagnosekriterien in den verschiedenen Leitlinien?

2.2.3. Lassen sich Unterschiede hinsichtlich der Reaktionsmuster (Flowabfälle, Symptomscores, ein- oder beidseitigen Reaktionen nach einseitiger ASS-Provokation) oder hinsichtlich des Nasenzyklus zwischen den Patientengruppen darstellen?

2.2.4. Wie verhält sich das Sicherheitsprofil respiratorischer Reaktionen bei nasaler ASS-Provokation mit 16 mg und 25 mg ASS?

## **2.3. Korrelation**

Lassen sich signifikante Zusammenhänge zwischen den anamnestischen, klinischen Parametern und dem Reaktionsverhalten in der nasalen Provokation (Flowabfälle und Symptomscores) darstellen?

### 3. Patienten und Methoden

In diese prospektive klinische Studie wurden 35 Patienten eingeschlossen, die sich im Zeitraum zwischen August 2014 und Mai 2015 mit dem klinischen Bild einer N-ERD oder einer CRSwNP sowie einem Asthma bronchiale, bei anamnestisch nicht bekannter AI, in der Hals-Nasen-Ohrenklinik des Campus Virchow Klinikums der Charité – Universitätsmedizin Berlin vorstellten oder überwiesen wurden. Zusätzlich wurden 15 Kontrollpatienten untersucht, bei denen eine milde CRS ohne eine nasale Polyposis, ohne Asthma und ohne eine AI vorlag.

Die Studie entspricht der Deklaration von Helsinki und wurde von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin am 27.05.2014 unter der Antragsnummer EA1/130/14 genehmigt. Gemäß der Ethikkommission wurden keine gesunden Probanden mit ASS nasal provoziert.

#### 3.1. Patienten

##### 3.1.1. Versuchsgruppe/ Patienten

Die Versuchsgruppe unterteilte sich in 19 Frauen und 16 Männer im Alter von 32 bis 59 Jahren ( $\bar{x}$ Alter 50,5 Jahre). Alle Patienten der Versuchsgruppe wurden nach spezifischer Anamnese hinsichtlich einer bekannten AI in zwei Gruppen eingeteilt; CRSwNP-AAI und CRSwNPA.



Abbildung 2: Numerische Geschlechterverteilung der Versuchsgruppe

##### 3.1.2. Einschlusskriterien

Die in der Studie untersuchten Patienten erfüllten folgende Einschlusskriterien:

Tabelle 2: Einschlusskriterien

**Allgemeine Kriterien:**

- 1) Der Patient war über das Studiendesign aufgeklärt und hat dieses verstanden.
- 2) Der Patient ist weiblich oder männlich und mindestens 18 Jahre alt.
- 3) Eine Aufklärung über das Risiko der Untersuchung durch einen Arzt wurde vom Patienten unterschrieben.

**Einschlusskriterien:**

**Definition einer positiven AI-Anamnese:**

- Anamneseerhebung durch einen erfahrenen Allergologen/ Rhinologen;
- In den letzten 15 Jahren mindestens ein plausibles respiratorisches Ereignis mit nasalen und/ oder pulmonalen Beschwerden nach Einnahme mindestens eines Präparats der NSAR-Gruppe

**CRSwNP-AAI:** CRSwNP, Asthma und eine eindeutig positive AI-Anamnese;

**CRSwNP-A:** rezidivierende CRSwNP (mindestens ein Rezidiv der NP nach NNH-Operation), Asthma, keine AI-Anamnese;

**Kontrollen:** die Patienten zeigten entsprechend der EPOS12 Kriterien (Fokkens et al. 2012 (8)) eine milde CRS ohne eine nasale Polyposis (CRSsNP) mit Scores der VAS rhinosinusitischer Beschwerden  $\leq 30$  mm; keine CRSwNP, kein Asthma, keine AI; entsprechend der Genehmigung der Ethikkommission wurden keine gesunden Probanden nasal provoziert

### **3.1.3. Ausschlusskriterien**

Tabelle 3: Absolute Kontraindikationen und Ausschlusskriterien dieser Studie

**Absolute Kontraindikationen für den NPT (81, 90, 124):**

*Eine nasale Provokation ist kontraindiziert bei*

- akuter Rhinosinusitis/ Bronchitis/ Asthmaexazerbation (< 4 Wochen),
- akuten allergischen Reaktionen vom Soforttyp an anderen Manifestationsorganen,
- schweren Allgemeinerkrankungen,
- Anwendung von Medikamenten, die das Risiko für Unverträglichkeitsreaktionen erhöhen oder mit der Therapie einer Unverträglichkeitsreaktion interferieren (z.B. Betablocker),
- kürzlich erfolgten Schutzimpfungen (< 1 Woche vor NPT),
- bis zu 8 Wochen nach rhinochirurgischen Eingriffen;
- ausgeprägter Polyposis nasi mit Komplettoabstruktion der Nase beidseits;
- Nasenseptumperforation;
- unzureichender geistiger oder körperlicher Verfassung des Patienten, um die Untersuchung zu absolvieren;
- Nichteinhalten der medikamentösen Karenzfristen

**Zusätzliche Ausschlusskriterien für die ASS-Provokation in dieser Studie:**

- Schwangere oder stillende Frauen,
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahre
- gastrointestinale Symptomatik nach Analgetikaeinnahme



Bei Patienten mit instabilem Asthma bronchiale ist besondere Vorsicht geboten und eine Indikation zur nasalen ASS-Provokation besonders streng zu stellen. Diese Faktoren stellen jedoch keine Kontraindikation für die durchgeführte Untersuchung dar (81, 90). Vor dem NPT erfolgte eine pulmologische Untersuchung mit Durchführung einer Lungenfunktionstestung. Vor NPT wurden die Patienten über einzuhaltende Karenzfristen ihrer Medikamente informiert und im Einzelfall Rücksprache mit dem behandelnden Arzt gehalten. In jedem Fall ist eine Unterbrechung der Medikation kritisch abzuwägen. Folgende Medikamente können das Ergebnis der nasalen Provokation falsch negativ beeinflussen und sollten deshalb vor NPT ausgesetzt werden (81, 90):

- DNCG (Di-Natrium-Cromoglicat), oral, nasal      3 Tage
- Nedocromil, oral, nasal      3 Tage
- \* Kortikosteroide, oral, nasal      7 Tage
- Antihistaminika, oral, nasal      3 Tage
- $\alpha$ - Adrenergika, nasal      1 Tag
- inhalierte Bronchospasmolytika      Keine
- trizyklische Psychopharmaka oral      3 Tage
- Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten (LRA) oral      7 Tage

\* Inhalative oder orale Kortikosteroide für die Asthmatherapie waren in dieser Studie erlaubt und wurden dokumentiert.

#### **3.1.4. Patientenkohorte mit einer CRSsNP/ Kontrollgruppe**

In die Kontrollgruppe waren 15 Probanden eingeschlossen. Sie unterteilte sich in neun Frauen und sechs Männer, im Alter zwischen 29 und 55 Jahren ( $\bar{x}$ Alter 46 Jahre). Entsprechend der Kriterien der Ethikkommission wurden keine gesunden Probanden nasal mit ASS provoziert. Die Kontrollpatienten wiesen entsprechend der EPOS Kriterien eine milde CRS auf, ohne eine nasale Polyposis, ohne Asthma und ohne eine ASS-Intoleranz (12). Allergien wurden im CAP-Test getestet und erfasst. Eine Nasenendoskopie ergab keinen Hinweis auf eine Polyposis nasi. Im weiteren Verlauf wird diese Gruppe als „CRSsNP“ bezeichnet.

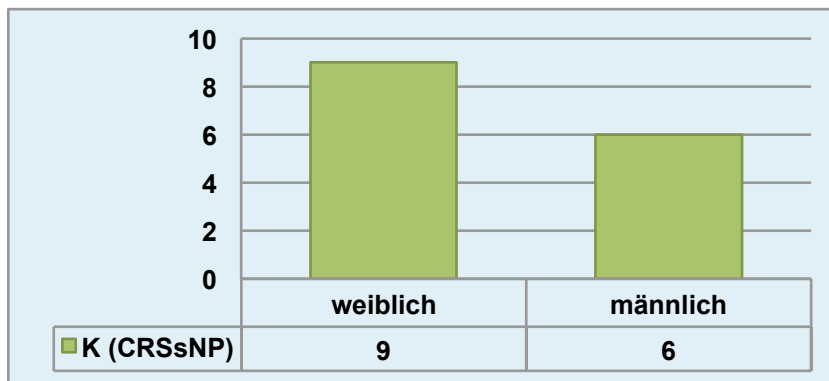


Abbildung 3: Numerische Geschlechterverteilung der Kontrollgruppe

### 3.2. Studiendesign und Ablauf

Bei Terminvergabe wurden die Patienten telefonisch oder persönlich im Rahmen der Allergiesprechstunde der Hals-Nasen-Ohrenklinik des Campus Virchow Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin über den Ablauf der Untersuchung informiert. Nach Evaluation der Ein- und Ausschlusskriterien waren alle Studienpatienten angehalten, eine Karenz der oben genannten Medikamente vor der Untersuchung einzuhalten.

Die Studie teilt sich in zwei Teilabschnitte.

Beim ersten Termin erfolgte die Patientenevaluation anhand der unter 3.3. beschriebenen Parameter sowie die Aufklärung der Patienten über den Studienablauf und das Untersuchungsrisiko. Von jedem Patienten lag eine schriftliche Einverständniserklärung vor. Die nasale ASS-Dosis beim ersten Termin betrug 16 mg. An einem zweiten Termin, nach mindestens 24 Stunden, wurde die Untersuchung mit einer nasalen Dosis von 25 mg ASS wiederholt, sofern im ersten NPT keine eindeutige Reaktion nachgewiesen werden konnte. Aufgrund möglicher respiratorischer Reaktionen wurden Patienten, die bei 16 mg ASS-Provokationsdosis positiv reagiert hatten, nicht wiederholt mit 25 mg ASS provoziert. Ein Vergleich der Ergebnisreihen des NPT mit 16 bzw. 25 mg ist deshalb nur eingeschränkt möglich.

35 Patienten wurden bei ihrem ersten Besuch mit 16 mg ASS im NPT getestet.

13 dieser Patienten reagierten bei 16 mg nicht und wurden an einem zweiten Termin erneut mit 25 mg ASS getestet. Die 15 Kontrollpatienten wurden alle sowohl mit 16 mg als auch mit 25 mg ASS nasal provoziert. Auch hier erfolgten die Untersuchungen in einem Abstand von mehr als 24 Stunden.

### **3.3. Patientencharakterisierung**

#### **3.3.1. Anamneseerhebung**

Die anamnestische Datenerhebung erfolgte in Form von validierten Fragebögen. Sowohl der Arzt- als auch der Patientenfragebogen wurden im Rahmen der Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis cohort study, workpackage 2.7.2., des europäischen Forschungsnetzwerks GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network) erarbeitet und fanden auch in dieser Studie Anwendung.

##### **3.3.1.1. Standardisierte Patientenfragebögen**

Bei dem GA2LEN-Patientenfragebogen handelt es sich um einen selbstauszufüllenden Fragebogen mit überwiegend kategorialen Antwortmöglichkeiten.

Er wurde von allen Studienpatienten ausgefüllt, um folgende Daten zu evaluieren:

- Allgemeine Angaben (Alter, Geschlecht)
- Berufliche Tätigkeiten (Schadstoffexposition)
- Lebensstil
- Luftverschmutzung (Wohnort)
- Krankheitsvorgeschichte
- subjektive Einschätzung des individuellen Schweregrads der Erkrankung
- Beurteilung der allgemeinen Lebensqualität

Die Fragebögen sollten spontan und zusammenhängend beantwortet werden.

Die abgefragten Parameter wurden in verschiedenen Formaten erfasst und wie folgt gewertet:

##### **3.3.1.1.1. Visuelle Analogskala (VAS)**

Eine weitere Messung subjektiver Wahrnehmungen erfolgte mit Hilfe der visuellen Analogskala für die folgenden Symptome: Gesamtbeschwerden, Nasenatmungsbehinderung, Gesichtsschmerz, -druck, laufende Nase, retronasaler Sekretfluss, Verlust des Geruchs-/Geschmackssinns, juckende Nase, kratzender Rachen, juckende Ohren, Nasenbluten, Niesen, Kopfschmerzen.

Erfasst wurde der Schweregrad; 0 steht für die Abwesenheit eines Symptoms und 10 für die maximal mögliche Ausprägung. Die Patienten markierten ihre subjektive aktuelle Gesundheitseinschätzung durch einen vertikalen Strich auf der Skala. In der Auswertung wird der angegebene Wert mit einer Zahl zwischen 0 und 10 cm quantifiziert, verwendet wurden in der Auswertung 0-100 mm.

### 3.3.1.1.2. Rhinosinusitis outcome measure -31 (RSOM-31)

Im RSOM-31, der die Lebensqualität bezogen auf die rhinosinuitischen Beschwerden fokussiert, erhalten die Patienten eine Liste von 31 Symptomen, Funktionseinschränkungen und emotionalen Folgeerscheinungen hinsichtlich der chronischen Rhinosinusitis. Diese sind in sieben Themengruppen gegliedert (Nasensymptomatik, Augensymptomatik, Schlaf, Ohrsymptomatik, Allgemeinsymptome, Praktische Probleme, Emotionen). Die Auswertung erfolgte in zwei Kategorien. In der Ersten konnten die Patienten den Schweregrad der Beschwerden angeben, in der Zweiten, inwieweit sie dadurch beeinträchtigt sind. Die Angaben bezogen sich auf den Zeitraum des letzten Monats.

*Tabelle 4: Bewertung Kategorienskalen RSOM-31*

<b>Schweregrad der Beschwerden</b>	<b>Bedeutung der Beschwerden</b>
1 = Wenig Beschwerden	1 = nicht bedeutend
2 = Milde Beschwerden	2 = wenig bedeutend
3 = Mäßige Beschwerden	3 = mäßig bedeutend
4 = Schwere Beschwerden	4 = sehr wichtig
5 = Die schwersten vorstellbaren Beschwerden	

Die Auswertung des RSOM-31-Fragebogens errechnete sich durch folgende Formel:

**RSOM-31 Score = Summe der Schweregrade • Wichtigkeit für jedes Symptom**

### 3.3.1.1.3. Short Form Health Survey 36 (SF-36)

Der SF-36 besteht aus einem Fragebogen mit 36 Einzelfragen zur Erfassung der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten (125).

Jede Einzelfrage stellt dabei entweder selbst eine Bewertungsskala dar oder ist Teil einer Skala. Die Antwortkategorien variieren von Entscheidungsfragen, die einfach binär „ja – nein“ zu beantworten sind, bis hin zu Antwortskalen mit sechs Stufen. Die Auswertung erfolgt in Form eines Scores zur körperlichen und psychischen Gesundheit des Patienten. Der SF-36 erfasst acht Ebenen der subjektiven Gesundheit:

- körperliche Gesundheit,
- körperliche Rollenfunktion,
- körperliche Schmerzen,
- allgemeine Gesundheitswahrnehmung,
- Vitalität,
- soziale Funktionsfähigkeit,

- emotionale Rollenfunktion und
- psychisches Wohlbefinden.

Eine Abschlußfrage dient der Einschätzung der Veränderung des subjektiven Gesundheitszustands im Vergleich zum vergangen Jahr (126).

### **3.3.1.2. Standardisierte Arztfragebögen**

Im, für diese Studie modifizierten, GA2LEN-Arztfragebogen wurden folgende Patientendaten und Befunde durch den Studienarzt erfasst:

- Diagnose des Krankheitsbildes (N-ERD, CRSwNP, Asthma bronchiale, AI, Begleiterkrankungen)
- Nasenendoskopiebefunde (Schwellung, Sekret, NP - Score, Zusatzbefunde wie z.B. Septumdeviation)
- Olfaktometrieergebnis
- Medikamentenanamnese
- Erhebung Asthmamedikation und Klassifikation und Auswertung nach GINA-Score
- Ergebnis des Lungenfunktionstests (FEV1 in %)
- Ergebnis des CAP- und PRICK-Tests, Bestehen einer Allergische Rhinitis
- Gesamt IgE-Spiegel im Serum

Die spezielle Anamnese betreffend, wurden außerdem die folgenden Parameter im Gespräch mit dem Patienten erfragt und erfasst:

- Anzahl und Zeitpunkt der NNH-Operationen
- Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens der Symptomatik (CRSwNP, Asthma bronchiale, AI)
- anamnestisch bekannte unverträgliche Analgetika.

### **3.3.2. Nasenendoskopie**

Bei allen Studienpatienten wurde eine Nasenendoskopie durchgeführt. Befunde im mittleren Nasengang, wie z.B. Polypen, Sekretstraßen oder Ödeme, die Indikatoren für eine CRS sind, wurden dokumentiert. Für die Parameter Schwellung und Sekretion wurden die Ergebnisse je nach Schweregrad mit Punkten gewertet und in einem Score addiert.

*Tabelle 5: Evaluation der Nasenendoskopiebefunde für Schwellung und Sekretion*

0	Keine Schwellung	0	Keine Sekretion
1	Milde Schwellung	1	Sekret klar und serös
2	Schweres Ödem	2	Sekret verdickt
		3	Sekret dickflüssig und putride

Die Befunderhebung erfolgte beidseits im Bereich der Concha nasalis media und der Concha nasalis inferior. Ein generelles Ödem wurde ebenso erfasst.

Beide Nasenhöhlen wurden getrennt untersucht und gewertet. Es konnte jeweils eine maximale Punktzahl von 12 erreicht werden.

Nasale Polypen wurden mit dem Davos-Score nach folgendem Schema, für rechts und links getrennt, kategorisiert und die Werte anschließend addiert:

*Tabelle 6: Evaluation des NP-Befunde im Davos-Score*

1	Polypen nur im mittleren Nasengang
2	Polypen über den mittleren Nasengang reichend, nicht die ganze Nase verlegend
3	Polypen die gesamte Nase verlegend

### **3.3.3. Subjektive Olfaktometrie**

Im Identifikationstest wurden den Patienten 16 standardisierte Riechstifte mit Alltagsgerüchen angeboten. Die Sniffin Sticks (Firma Burghart, Deutschland) wurden drei Zentimeter mittig unter die Nase und in einem zeitlichen Abstand von 30 Sekunden präsentiert. Mit Hilfe einer Auswahlkarte von je vier Begriffen waren die Gerüche vom Patienten zu identifizieren und zu benennen. Die Anzahl der richtig erkannten Gerüche von 16 wurde dokumentiert.

*Tabelle 7: Gerüche der Olfaktometrie*

Orange	Banane	Knoblauch	Gewürznelke
Schuhleder	Zitrone	Fisch	Ananas
Zimt	Lakritz	Kaffee	Rose
Pfefferminz	Terpentin	Apfel	Anis

### **3.3.4. Allergietest und Bestimmung von Gesamt-IgE im Serum**

Bei allen Patienten der Versuchsgruppe wurde Blut abgenommen, Gesamt-IgE bestimmt und die folgenden spezifischen Allergene im CAP-Test untersucht:

Hundeschuppen, Katzenschuppen, Dermatophagoides farinae/ pteronyssinus, Birke, Erle, Hasel, Lieschgras, Ambrosia, Beifuß und die Schimmelpilzallergene Aspergillus fumigatus, Aspergillus niger, Alternaria alternata und Cladosporium herbarum. Eine

Allergie wurde gemäß der „Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma“- (ARIA) Kriterien festgestellt (127).

### **3.3.5. GINA-Score**

Eine Evaluation der Patienten mit einem Asthma bronchiale erfolgte anhand der angegebenen Asthmamedikation.

Nach dem GINA-Score wurden die Patienten je nach Umfang und Art der Medikation in 5 Medikations-Level eingeteilt (46).

*Tabelle 8: GINA Score, modifiziert nach dem Update der „Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017“ (46), (Bateman et al. 2008 (128))*

<b>Level 1</b>	<b>Level 2</b>	<b>Level 3</b>	<b>Level 4</b>	<b>Level 5</b>
SABA	SABA	SABA oder ICS/Formoterol (niedrig dosiert)		
<b>Standardtherapie:</b>				
	ICS (niedrig dosiert)	ICS (niedrig dosiert)/ LABA	ICS (mäßig bis hoch dosiert)/ LABA	(ergänzend) Tiotropium, Anti- IgE AK, Anti- IL5 AK
<b>Alternativen:</b>				
ICS möglich (niedrig dosiert)	LRA, Theophyllin (niedrig dosiert)	ICS (mäßig oder hoch dosiert)/ ICS (schwach) + LRA/ ICS (schwach) + Theophyllin	Tiotropium, ICS (hoch dosiert) +LRA/ +Theophyllin	OCS (niedrig dosiert)

Einteilung der Asthmamedikation und Empfehlung für die Therapie und Kontrolle bei Asthmatikern (Kinder > 5 Jahre, Jugendliche und Erwachsene), ICS = inhaled corticosteroids, SABA = short-acting beta2-agonist, LABA = long-acting beta2-agonist, OCS = oral corticosteroids

## **3.4. Methoden**

### **3.4.1. Nasale ASS-Provokation**

Alle Patienten der Versuchs- und Kontrollgruppe wurden im NPT hinsichtlich einer nasalen Sensibilisierung auf ASS getestet.

Das Testverfahren diente der Diagnosesicherung bei anamnestisch begründetem Verdacht einer AI. Die Durchführung des Tests erfolgte in Anlehnung der Empfehlungen aus „Durchführung des nasalen Provokationstests bei Erkrankungen der oberen Atemwege“ im Positionspaper der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (Riechelmann et al. 2002 (81)), die Beobachtungszeiträume erfolgten

gemäß des Europäischen Positionspapiers (EAACI) von 2007 (70). Die nachfolgende Grafik zeigt beide Provokationsschemata im Vergleich.

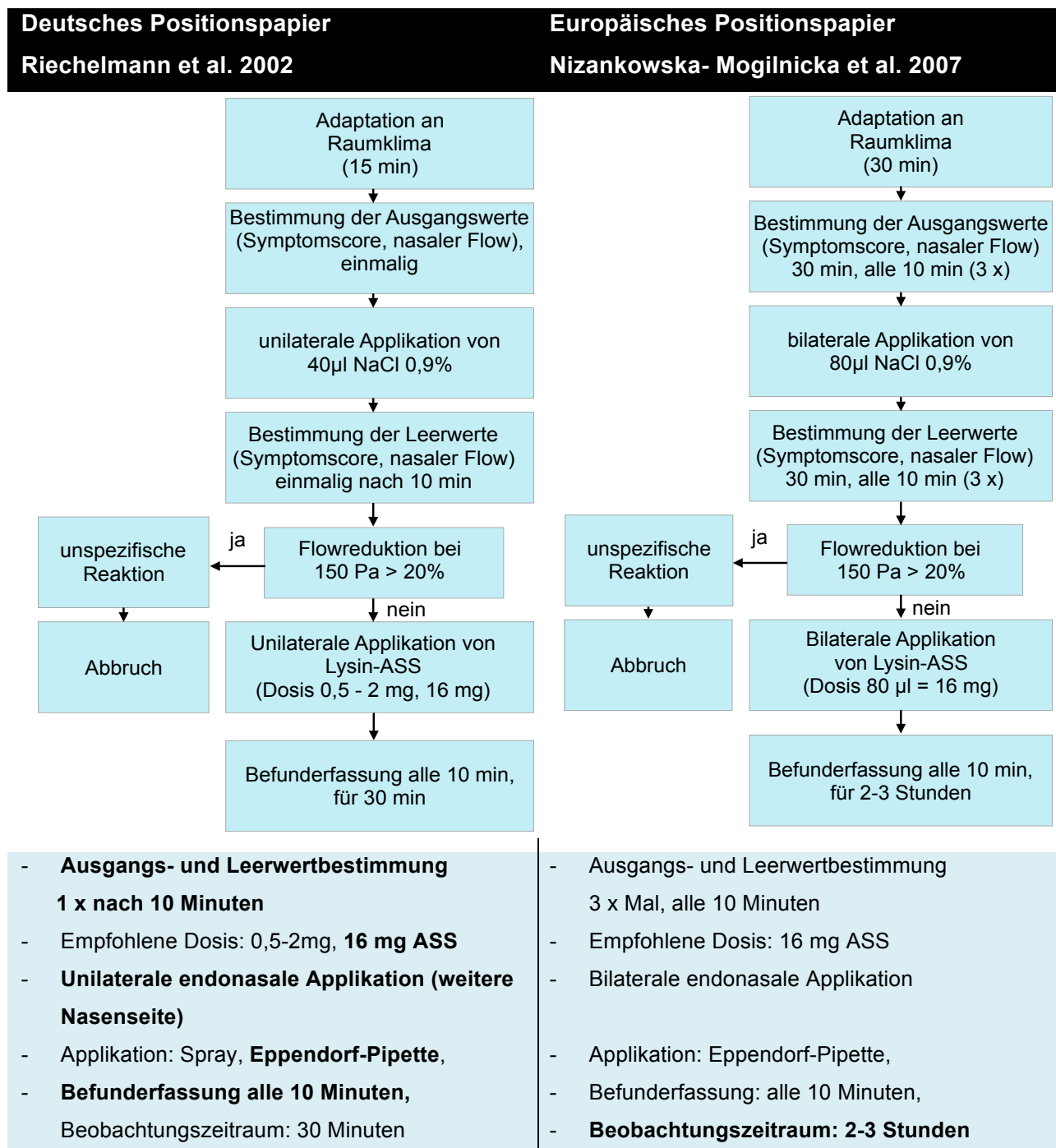


Abbildung 4: Empfohlene Durchführung des NPT, modifiziert nach Riechelmann et al. (81). Durchführung nach Riechelmann et al. (2002) und EAACI (2007) in der Gegenüberstellung

### Durchführung des nasalen Provokationstests mit ASS in dieser Studie:

Vor Beginn der Untersuchung hatten die Patienten 30 Minuten Zeit, sich an das Raumklima der Testumgebung zu adaptieren und wurden gebeten, ihre Nase vorsichtig auszuschnäuzen. Der Testraum war frei von Allergenen und die Raumtemperatur lag



zwischen 18 und 21 °C. Die Einhaltung der empfohlenen Karenzfristen für genannte Medikamente wurde vor der Untersuchung im Patientengespräch nochmals abgefragt. Im Testverfahren wurden über ein Rhinomanometer der Firma Carefusion der nasale inspiratorische und expiratorische Flow gemessen. Für eine objektivierte Bestimmung der nasalen Obstruktion verwendeten wir das Verfahren der aktiven anterioren Rhinomanometrie (AAR). In der ersten Messung wurden die Ausgangswerte für die Nasensymptome und den rhinomanometrischen Flow erfasst. Die Seite der besseren Nasenluftpassage war im Folgenden die Testseite. Zur Vermeidung eventueller Fehlbeurteilungen durch den Nasenzyklus im Zeitraum der Untersuchung, wurde die nicht provozierte Seite durchgehend rhinomanometrisch mitgemessen.

Um eine nasale Hyperreaktivität im Vorfeld auszuschließen, erfolgte nun die einseitige Applikation von 80 µl isotonischer Kochsalzlösung mit einer Eppendorf-Pipette auf die untere Nasenmuschel der Testseite. Nach 10 Minuten wurde erneut rhinomanometrisch gemessen und der Leerwert bestimmt. Bei Auftreten von nasalen Symptomen oder einer Flow-Abnahme von mehr als 20% auf der Testseite musste die Untersuchung wegen einer unspezifischen Reaktion der Nasenschleimhaut abgebrochen und zu einem neuen Termin wiederholt werden (70, 81). Vor ASS-Applikation wurde ein venöser Zugang gelegt. Eine qualifizierte Notfallbehandlung war zu jeder Zeit sichergestellt.

Testlösungen für die nasale Provokation sollten auf Körpertemperatur erwärmt, isoton gepuffert, pH-neutral und ohne Zusatz von irritativen Konservierungsstoffen sein (90).

Für die Provokationslösung verwendeten wir Aspirin i.v. 500 mg der Firma Bayer Vital, Leverkusen. 2 g Lysinacetylsalicylat (entspricht 1000 mg Aspirin) wurden in 5 ml isotonischer NaCl-Lösung aufgelöst und auf Raumtemperatur erwärmt. Diese Testlösung wurde an jedem Untersuchungstag unmittelbar vor dem NPT frisch hergestellt.

Von dieser ASS-Lösung (entspricht 16 mg ASS) wurden 80 µl mit der Eppendorf-Pipette auf die Schleimhaut der lateralen Nase der Testseite appliziert. Für eine Provokation mit 25 mg ASS-Lösung wurden in einem neuen Test, bei analoger Vorgehensweise, zuerst 125 µl NaCl und folgend 125 µl ASS-Lösung appliziert. Während der ASS-Applikation waren die Patienten angehalten, durch Ausatmen und zeitgleiches Formen eines lauten „hiiiiiii“-Lautes den Oropharynx muskulär abzudichten, um so das Risiko einer ASS-Aspiration zu minimieren. Nach Applikation wurden klinische Symptome erfasst und für einen Zeitraum von zwei Stunden alle 10 Minuten

rhinomanometrisch gemessen. Im Fall einer beginnenden positiven Spätreaktion (nach 120 Minuten) wurde, nach gleichem Muster, für eine weitere Stunde der nasale Flow bestimmt. Nach einer positiven Reaktion wurden alle Patienten für eine Stunde überwacht.

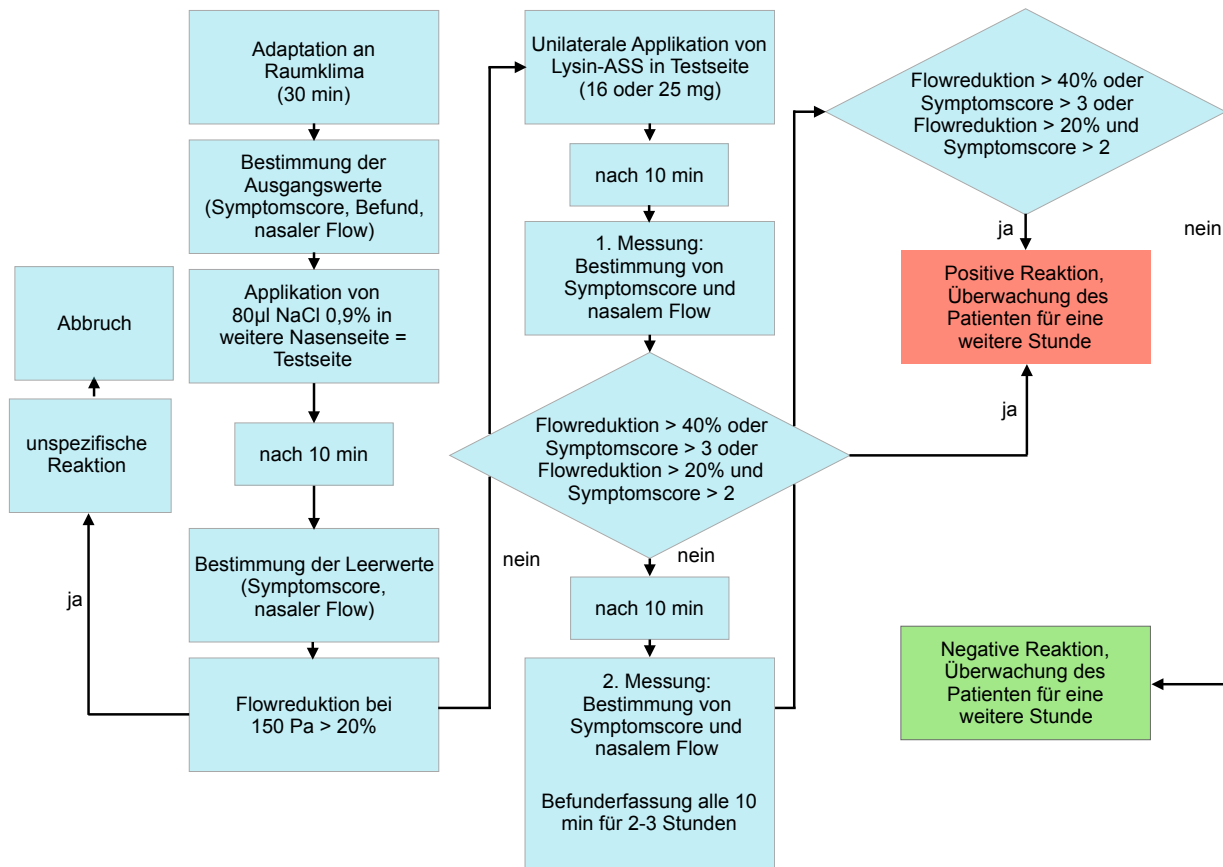


Abbildung 5: Flow-Chart für die Durchführung des NPT in dieser Studie (Abbildung modifiziert aus dem Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (Riechelmann et al. 2002 (81)) )

Nachfolgend sind die Definitionen für eine positive Reaktion nach

- 1.) dem Deutschen Positionspapier von Riechelmann et al. von 2002 zur Durchführung des nasalen Provokationstests bei Erkrankungen der oberen Atemwege und
- 2.) dem Europäischen Positionspapier der European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) von Nizankowska-Mogilna et al. von 2007 aufgeführt.

Die Ergebnisse dieser Studie wurden mit den Bewertungskriterien einer positiven Reaktion beider Positionspapiere ausgewertet und verglichen.

Die in dieser Studie zur Grundlage gelegte Definition einer positiven Reaktion in der nasalen Provokationstestung ist von

**1.) Riechelmann et al. im Deutschen Positionspapier wie folgt formuliert (81):**

Eine positive Reaktion liegt vor, bei

- 1.) einem isolierten Flowabfall von > 40 %, oder
- 2.) einem Flowabfall von > 20 % und gleichzeitigem Symptomscore > 2, oder
- 3.) einem isolierten Symptomscore von > 3.

Eine Auswertung und Gewichtung der klinischen Symptome erfolgte ebenfalls gemäß Riechelmann et al. (81).

*Tabelle 9: Bewertung der klinischen Symptomatik und Symptomscore (Riechelmann et al. 2002 (81))*

<b>Sekretion</b>	kein Sekret	0 Punkte
	wenig Sekret	1 Punkt
	viel Sekret	2 Punkte
<b>Irritation</b>	0- bis 2-mal Niesen	0 Punkte
	3- bis 5-mal Niesen	1 Punkt
	> 5-mal Niesen	2 Punkte
<b>Fernsymptome</b>	keine Fernsymptome	0 Punkte
	Tränenfluss und/oder Gaumenjucken und/oder Ohrenjucken	1 Punkt
	Konjunktivitis und/oder Chemosis und/oder Urtikaria und/oder	2 Punkte
	Husten und/oder Luftnot	

In der folgenden Analyse wurden bei detaillierter Untersuchung der Symptome entsprechend Riechelmann et al. leichtgradige (jeweils 1 Punkt) und höhergradige Fernsymptome (jeweils 2 Punkte) definiert.

Sekundär wurden die nach Riechelmann et al. ausgewerteten Provokationsergebnisse verglichen mit:

**2.) Nizankowska-Mogilnika, Europäisches Positionspapier (70):**

Eine positive Reaktion liegt nach Nizankowska-Mogilnika et al. vor, wenn nasale Symptome auftreten, bei einem Flowabfall von > 25% oder bei einem bilateralen Flowabfall von > 40%. Die klinischen Symptome wie Rhinorrhoe, nasale Obstruktion, Niesen, Jucken von Nase, Gaumen oder Hals, Chemosis, Urtikaria, Angioödem und Luftnot, werden alle 10 Minuten erfasst und die Intensität kann mit VAS-Scores quantifiziert werden. Eine Wichtung der Symptome erfolgt nicht. Ein minimaler Symptomscore für das Vorliegen einer positiven Definition ist nicht definiert.

Die Berechnung der prozentualen Flow-Reduktion bei einer transnasalen Druckdifferenz von 150 Pascal erfolgte nach der Formel (81):

$$DV[\%]= [(V_{\text{prä}} - V_{\text{post}}) / V_{\text{prä}}] * 100 \%$$

Bei Berücksichtigung des Flowabfalls der nicht provozierten Seite und einem Gesamt-Flowabfall von weniger als 10 % konnte von einer Beeinflussung durch den Nasenzyklus ausgegangen werden (81).

### **3.4.2. pH-Wert-Analyse der ASS-Testlösung**

Um eine mögliche Irritation der Nasenschleimhaut durch eine saure Lösung und damit eine Fehlinterpretation der Messergebnisse auszuschließen, wurde für die im NPT applizierte ASS-Testlösung der pH-Wert bestimmt. Als Vergleich diente der ebenfalls bestimmte pH-Wert einer isotonischen Kochsalzlösung (NaCl 0,9%).

Für die pH-Wert-Testung wurden farbfixierte Indikatorstäbchen der Firma MACHEREY-NAGEL (pH-Fix 0-14) verwendet. Die Indikatorstäbchen wurden in jeder Lösung für jeweils 10 Minuten belassen und die Färbung dann mit der Auswertungsskala verglichen. Der Test wurde an fünf Untersuchungstagen, in unterschiedlichen Lösungen wiederholt

### **3.5. Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung und Analyse der Ergebnisse erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics 20 und Microsoft Excel für Mac 2011.

Es wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 ( $\alpha = 5\%$ ) vorgegeben, d.h. ein statistisch signifikantes Ergebnis liegt dann vor, wenn der berechnete p-Wert  $\leq \alpha$  ist. Die Chance, ein signifikantes Ergebnis zu erreichen, erhöht sich mit zunehmendem Stichprobenumfang. Ein nicht signifikantes Ergebnis schließt einen Zusammenhang bzw. Unterschied nicht aus.

Zur Berechnung der Signifikanz wurden, auf Grund der kleinen Fallzahlen, nichtparametrische Tests verwendet.

Die Gegenüberstellung und der Vergleich von zwei Gruppen erfolgte mittels Kruskal-Wallis Test zur Prüfung von statistisch signifikanten Mittelwertunterschieden, bzw. mittels Mann-Whitney-U-Test, wenn die Grundgesamtheit nicht normalverteilt war. Dieser Test ist verteilungsfrei, unabhängig und war zur Auswertung geeignet, weil es

sich in dieser Studie um den Vergleich sehr kleiner Stichproben handelt. Das Ergebnis wurde auf 5%-Niveau abgesichert. Für den Vergleich von mehr als zwei Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test angewandt.

Im Chi-Quadrat-Test wurden mehr als zwei Gruppen sowie mehr als zwei Kategorien der Zielgröße miteinander verglichen, wenn eine ausreichend große Fallzahl vorlag. Der Chi-Quadrat-Test vergleicht binäre Daten in unverbundenen Stichproben.

Die Korrelation der Daten wurde mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson untersucht. Dieser ist ein parametrisches Maß für die Korrelation und den Nachweis eines linearen Zusammenhangs (129). Aufgrund der geringen Fallzahlen bei 25 mg ASS erfolgten statistische Analysen bei 16 mg ASS.

## 4. Ergebnisse

In diese prospektive Studie wurden insgesamt 50 Personen integriert.

20 Patienten zeigten das klinische Bild einer N-ERD mit anamnestisch bekannter AI. Bei 15 Patienten war ein Asthma bronchiale und eine rezidivierende NP diagnostiziert, bei anamnestisch nicht bekannter AI. Diese Patienten hatten entweder innerhalb der letzten fünf Jahre Analgetika oral eingenommen und vertragen (n = 8) oder es wurden seit über fünf Jahren keine Analgetika eingenommen und es bestand kein anamnestisch begründeter Verdacht für eine AI (n = 7). Als Kontrollen wurden 15 Patienten mit einer milden CRS ohne eine nasale Polyposis (CRSsNP) eingestuft.

Tabelle 10: Einteilung der Kohorte nach Patientencharakterisierung

Studienpersonen: 50	
1) N-ERD (CRSwNP-AAI)	n = 20 (40 %)
2) CRSwNP + Asthma bronchiale (CRSwNP-A)	n = 15 (30 %)
3) Kontrollgruppe (CRSsNP)	n = 15 (30 %)

### 4.1. Ergebnisse der Untersuchung und des Vergleichs der Patientenkohorten

#### 4.1.1. Anamnestische Parameter

##### 4.1.1.1. Altersverteilung der Studienpatienten

Tabelle 11: Zusammensetzung der Versuchs- und Kontrollgruppe mit Altersverteilung

	MW CRSwNP-AAI	MW CRSwNP-A	MW CRSsNP
(n)	20	15	15
Alter (Min, Max)	48 (40-59)	53 (32-54)	46 (29-55)

Angegeben wird der Mittelwert (MW), Minimum, Maximum

Das Patientenalter zeigte im globalen Test (Kruskal Wallis Test) keine signifikanten Differenzen auf ( $p=0,052$ ). In der paarweisen Gegenüberstellung zwischen den Versuchsgruppen bestanden signifikante Unterschiede zwischen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A ( $p=0,037$ ) bzw. CRSwNP-A und CRSsNP ( $p=0,039$ ), nicht aber zwischen CRSwNP-AAI und CRSsNP ( $p=0,535$ ).

Tabelle 12: Zusammensetzung der Versuchs- und Kontrollgruppe mit Altersverteilung und Signifikanz

	CRSwNP-AAI / CRSwNP-A (p)	CRSwNP-AAI / CRSsNP (p)	CRSwNP-A / CRSsNP (p)
Alter	$p=0,037$	$p=0,535$	$p=0,039$

Angegeben wird die Signifikanz (p-Wert), stat. Verfahren: Man-Whitney-U-Test

Im ersten Teil des Patientenfragebogens wurden alle Studienpatienten zu ihren Lebensgewohnheiten, dem Kontakt mit potenziellen Allergenen und den Arbeits- und

Lebensbedingungen befragt. Weiterhin wurden Angaben zur Erstdiagnose und dem Erkrankungszeitraum für eine AI, ein Asthma bronchiale und eine CRSwNP erfasst. In den nachstehenden Tabellen sind die Ergebnisse der Befragung dargestellt. Diese Ergebnisse wurden auf einen signifikanten Zusammenhang untersucht.

#### 4.1.1.2. Ausprägung des Krankheitsbildes

*Tabelle 13: Vergleich der Anzahl der NNH-OPs und des Erkrankungszeitraumes (CRSwNP, Asthma bronchiale) zwischen den untersuchten Gruppen.*

	CRSwNP-AAI	CRSwNP-A	CRSsNP
<b>Anzahl NNH-OPs (SD)</b>	MW 2,7 (SD 1,23)	MW 2,2 (SD 1,15)	0
<b>CRSwNP bekannt seit</b>	MW 11,63 (SD 8,64)	MW 14,40 (SD 11,94)	-
<b>Asthma bekannt seit</b>	MW 16,20 (SD12,95)	MW 11,20 (SD 8,66)	-
<b>AI bekannt seit</b>	MW 14,1 (SD13,03)	-	-

Angegeben wird der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD)

*Tabelle 14: Vergleich der Anzahl der NNH-OPs und des Erkrankungszeitraumes (CRSwNP, Asthma bronchiale) und Signifikanz*

	CRSwNP-AAI / CRSwNP-A (p)	CRSwNP-AAI / CRSsNP (p)	CRSwNP-A / CRSsNP (p)
<b>Anzahl NNH-OPs</b>	p= 0,321	<b>p= 0,000</b>	<b>p= 0,000</b>
<b>CRSwNP bekannt seit</b>	p= 0,582	-	-
<b>Asthma bekannt seit</b>	p= 0,256	-	-

Angegeben wird die Signifikanz (p-Wert), stat. Verfahren: Man-Whitney-U-Test

Weiter wurden Angaben zur Erstdiagnose und dem Erkrankungszeitraum für eine AI, Asthma bronchiale und eine CRSwNP erfasst und auf signifikante Zusammenhänge untersucht. Der Vergleich der Anzahl der Voroperationen an den NNH erbrachte einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen CRSwNP-AAI und CRSsNP ( $p=0,000$ ) sowie CRSwNP-A und CRSsNP ( $p=0,000$ ). Zwischen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A lag hier kein signifikanter Zusammenhang vor ( $p=0,321$ ).

Der Vergleich der Erkrankungsdauer für ein Asthma und eine CRSwNP zeigte zwischen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A keine signifikanten Unterschiede.

#### 4.1.1.3. Auswertung der Schmerzmittelanamnese

Tabelle 15: Auswertung der Schmerzmittelanamnese

	CRSwNP-AAI	CRSwNP-A	CRSsNP
<b>AI anamnestisch bekannt</b>	<b>20</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Reaktionen bei anamnestisch bekannter AI:</b>			
<b>ASS</b>	10 (50%)	0	0
<b>Ibuprofen</b>	10 (50%)	0	0
<b>Diclofenac</b>	3 (15%)	0	0
<b>Metamizol</b>	2 (10%)	0	0
<b>AI anamnestisch nicht bekannt</b>	<b>0</b>	<b>15</b>	<b>15</b>
<b>Aktuell Analgetika vertragen:</b>	0	8 (53%)	15 (100%)
<b>letzte Einnahme &lt; 1 Monat</b>	0	3 (20%)	8 (53%)
<b>letzte Einnahme &lt; 5 Jahre</b>	0	5 (33%)	7 (47%)
<b>Vertragen wurde:</b>			
<b>Ibuprofen</b>	0	7 (47%)	0
<b>Diclofenac</b>	0	2 (13%)	0
<b>Metamizol</b>	0	0	0
<b>Analgetika-Karenz &gt; 5 und &lt; 15 Jahre:</b>	0	7 (47%)	0

Angegeben wird die Anzahl der Patienten (n) und der prozentuale Anteil in %

Im Arztfragebogen wurde die spezielle Anamnese zur zuletzt oder kürzlich vertragenen Schmerzmedikation abgefragt. Es wurde außerdem erfasst, welche Analgetika zuletzt eine asthmatische oder andere Unverträglichkeitsreaktionen getriggert haben. Bei Patienten mit einem Vollbild der N-ERD traten die meisten Reaktionen nach Einnahme von ASS oder Ibuprofen auf (50%), vor Diclofenac (15%) und Metamizol (10%). Aus der Gruppe der CRSwNP-A-Patienten hatten sieben von 15 Patienten (47%) seit über fünf Jahren keine Schmerzmedikamente mehr eingenommen. Eine Reaktion auf NSAR war bei diesen Patienten bisher nicht aufgetreten. Anzumerken ist, dass acht der CRSwNP-A-Patienten (ohne anamnestisch bekannte AI) kürzlich noch NSAR (Ibuprofen oder Diclofenac) eingenommen und vertragen hatten (53%) und drei dieser Patienten (20%) dies regelmäßig taten (letzte Einnahme von NSAR lag weniger als einen Monat zurück). Bei keinem der Patienten aus der Kontrollgruppe lag eine AI vor. Analgetika wurden von allen 15 Kontrollpatienten vertragen.



#### 4.1.1.4. Lebensbedingungen

Tabelle 16: Zusammenfassung der im Patientenfragebogen anamnestisch erhobenen Angaben zu den Lebensbedingungen

	CRSwNP-AAI	CRSwNP-A	CRSsNP
<b>Ehemalige Raucheranamnese (n)</b>	10 (50%)	10 (67%)	2 (13%)
<b>Aktuelle Raucheranamnese (n)</b>	2 (10%)	2 (13%)	2 (13%)
<b>Rhinogene Beschwerden nach</b>	10 (50%)	8 (57%)	0
<b>Alkoholgenuss (n)</b>			
<b>Berufliche Exposition (n)</b>			
<b>Staub</b>	5 (25%)	2 (13%)	0
<b>Dunst</b>	1 (5%)	1 (7%)	0
<b>Klimaanlage</b>	3 (15%)	4 (27%)	4 (27%)
<b>Wohnort mit hoher Verkehrsbelastung</b>	13 (65%)	12 (80%)	8 (53%)
<b>&gt; 100 passierende Autos/ Tag</b>			

Angegeben wird Minimum, Maximum und Mittelwert (MW)

Tabelle 17: Vergleich der Ergebnisse der im Patientenfragebogen anamnestisch erhobenen Angaben zu den Lebensbedingungen und Signifikanz

	CRSwNP-AAI / CRSwNP-A (p)	CRSwNP-AAI / CRSsNP (p)	CRSwNP-A / CRSsNP (p)
<b>Ehemalige Raucheranamnese</b>	p= 0,492	<b>p= 0,034</b>	<b>p= 0,008</b>
<b>Aktuelle Raucheranamnese</b>	p= 1,000	p= 1,000	p= 1,000
<b>Rhinogene Beschwerden nach</b>	p= 0,738	<b>p= 0,002</b>	<b>p= 0,001</b>
<b>Alkoholgenuss</b>			
<b>Berufliche Exposition (n)</b>			
<b>Staub</b>	p=0,672	p=0,057	p=0,483
<b>Dunst</b>	p=1,000	p=1,000	p=1,000
<b>Klimaanlage</b>	p=0,430	p=0,430	p=1,000
<b>Wohnort mit hoher Verkehrsbelastung</b>	p= 0,398	p= 0,277	p= 0,058
<b>&gt; 100 passierende Autos/ Tag</b>			

Angegeben wird die Signifikanz (p-Wert), stat. Verfahren: Chi-Quadrat-Test, Man-Whitney-U-Test

Sowohl in der Gruppe CRSwNP-AAI als auch in der Gruppe CRSwNP-A wurde eine signifikant höhere Anzahl an ehemaligen Rauchern registriert als bei Kontrollpatienten (p=0,034, p=0,008). Die Anzahl der Raucher unterschied sich zwischen CRSwNP-AAI-, CRSwNP-A- und Kontrollpatienten nicht signifikant (siehe Tabelle 14).

Die Auswertung der Antworten auf die Frage, ob Alkoholgenuss die Nasennebenhöhlenbeschwerden verschlimmere, ergab signifikant mehr rhinitische Reaktionen nach Alkohol bei CRSwNP-AAI- und CRSwNP-A-Patienten gegenüber

CRSsNP ( $p=0,002$ ,  $p=0,001$ ). Zwischen den Gruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A bestand kein signifikanter Unterschied.

Bei den Patientenangaben zur beruflichen Exposition von Staub, Dunst, Klimaanlage oder Allergenen am Arbeitsplatz ergaben sich in der Auswertung keine signifikanten Zusammenhänge. Der Gruppenvergleich ergab für die Staub- und Dunstbelastung und Klimaanlage am Arbeitsplatz keine signifikanten Unterschiede. Auf die Frage nach Abgasbelastung und Verkehrsaufkommen am Wohnort konnte nach Analyse der Angaben kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden (CRSwNP-AAI/CRSwNP-A  $p= 0,398$ , CRSwNP-AAI/CRSsNP  $p= 0,277$ , CRSwNP-A/CRSsNP  $p= 0,058$ ).

#### **4.1.2. Auswertung der subjektiven Einschätzung der Beschwerdestärke und der HRQOL**

##### **4.1.2.1. VAS-Score Auswertung**

*Tabelle 18: VAS-Score Auswertung, angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung*

<b>VAS - Scores</b>	<b>CRSwNP-AAI</b>	<b>MW CRSwNP-A</b>	<b>CRSsNP</b>
<b>Gesamt – Score</b>	MW 60,35 (SD 23,66)	MW 62,07 (SD 29,53)	MW 4,07 (SD 14,94)
<b>Nasenobstruktion</b>	MW 58,00 (SD 34,31)	MW 70,00 (SD 30,07)	MW 10,00 (SD16,53)
<b>Gesichtsschmerz</b>	MW 9,50 (SD 25,52)	MW 2,0 (SD 36,07)	MW 4,0 (SD 7,74)
<b>Anteriore Rhinorrhoe</b>	MW 59,50 (SD 33,01)	MW 35,00 (SD 25,99)	MW 15,00 (SD15,33)
<b>Posteriore Rhinorrhoe</b>	MW 43,00 (SD 28,33)	MW 57,00 (SD 34,91)	MW 2,00 (SD 18,27)
<b>Hyposmie</b>	MW 85,50 (SD 37,66)	MW 75,00 (SD 32,60)	MW 0,00 (SD 0,99)
<b>Juckende Nase</b>	MW 30,05 (SD 28,79)	MW 27,13 (SD 32,17)	MW 1,27 (SD 3,26)
<b>Kratzender Rachen</b>	MW 23,20 (SD 28,01)	MW 24,40 (SD 22,83)	MW 2,40 (SD 8,76)
<b>Juckende Ohren</b>	MW 26,35 (SD 31,21)	MW 18,67 (SD 25,57)	MW 1,53 (SD 13,48)
<b>Nasenbluten</b>	MW 6,95 (SD 15,05)	MW 5,60 (SD 9,03)	MW 0,20 (SD 0,77)
<b>Niesen</b>	MW 43,15 (SD 31,70)	MW 28,93 (SD 28,59)	MW 1,13 (SD 3,64)
<b>Cephalgie</b>	MW 31,35 (SD 29,38)	MW 24,27 (SD 29,69)	MW 3,60 (SD 11,15)

Angegeben wird der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD)

Tabelle 19: Vergleich und Untersuchung der Signifikanz der VAS-Scores zwischen CRSwNP-AAI-, CRSwNP-A- und CRSsNP-Patienten

VAS - Scores	CRSwNP-AAI / CRSwNP-A (p)	CRSwNP-AAI / CRSsNP (p)	CRSwNP-A / CRSsNP (p)
<b>Gesamt – Score</b>	p= 0,605	<b>p= 0,002</b>	<b>p= 0,005</b>
<b>CRS-Beschwerden</b>			
<b>Nasenobstruktion</b>	p= 1,000	<b>p= 0,008</b>	<b>p= 0,006</b>
<b>Gesichtsschmerz</b>	p= 0,687	p= 0,346	p= 0,335
<b>Anteriore Rhinorrhoe</b>	p= 0,188	<b>p= 0,007</b>	<b>p= 0,093</b>
<b>Posteriore Rhinorrhoe</b>	p= 0,423	<b>p= 0,000</b>	<b>p= 0,001</b>
<b>Hyposmie</b>	p= 0,700	<b>p= 0,000</b>	<b>p= 0,000</b>
<b>Juckende Nase</b>	p= 0,504	<b>p= 0,009</b>	p= 0,251
<b>Kratzender Rachen</b>	p= 0,764	p= 0,146	p= 0,057
<b>Juckende Ohren</b>	p= 0,450	<b>p= 0,001</b>	<b>p= 0,005</b>
<b>Nasenbluten</b>	p= 0,291	<b>p= 0,002</b>	<b>p= 0,000</b>
<b>Niesen</b>	p= 0,333	<b>p= 0,003</b>	<b>p= 0,013</b>
<b>Cephalgie</b>	p= 0,494	p= 0,316	p= 0,917

Angegeben wird die Signifikanz (p-Wert), stat. Verfahren: Mann-Whitney-U-Test

Die VAS-Scores aller getesteten rhinologischen Parameter bei Kontrollpatienten (CRSsNP) entsprachen mit <30 einer milden CRS (siehe Tabelle 18). Sowohl CRSwNP-AAI- als auch CRSwNP-A-Patienten wiesen bei vielen Parametern einen signifikant höheren VAS-Score auf als Kontrollpatienten.

Bei Patienten mit einer CRSwNP-AAI wurde ein im Vergleich zu CRSsNP-Patienten signifikant höherer VAS-Score für die folgenden Symptome registriert: Gesamtbeschwerdestärke (p=0,002), Nasenatmungsbehinderung (p=0,008), anteriore Rhinorrhoe (p=0,007), posteriore Rhinorrhoe (p=0,000), Hyposmie (p=0,000), Nasenbluten (p=0,009), juckende Ohren (p=0,002), Nasenbluten (p=0,002) und Niesen (p=0,003).

Die VAS-Scores von CRSwNP-A-Patienten: Gesamtbeschwerdestärke (p=0,005), Nasenatmungsbehinderung (p=0,006), posteriore Rhinorrhoe (p=0,001), Hyposmie (p=0,000), Nasenbluten (p=0,005), juckende Ohren (p=0,000), Niesen (p=0,013) wurden signifikant stärker gescort als von CRSsNP-Patienten. Zwischen den Gruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A resultierten keine signifikanten Zusammenhänge der VAS-Scores, in keinem der evaluierten Parameter.

#### 4.1.2.2. RSOM-31 Auswertung

Der RSOM-31 Fragebogen diente der Selbsteinschätzung der rhinosinuitischen Beschwerden und deren Auswirkung auf die QOL. Der Gesamtscore für den RSOM-31

lag bei CRSwNP-AAI- und CRSwNP-A-Patienten signifikant höher, als bei CRSsNP-Patienten ( $p=0,000$ ). Zwischen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A bestand kein signifikanter Unterschied ( $p=0,387$ ).

Patienten der Gruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A zeigten in allen sieben Domänen signifikant höhere RSOM-31-Werte als Patienten mit einer CRSsNP, ohne signifikante Unterschiede zwischen der CRSwNP-AAI- und CRSwNP-A-Gruppe.

*Tabelle 20: RSOM-31 Ergebnisse (Mittelwerte)*

RSOM - 31	CRSwNP-AAI	CRSwNP-A	CRSsNP
<b>RSOM-31 Gesamtscore</b>	MW 178,10 (SD 117,78)	MW 140,53 (SD 74,91)	MW 45,80 (SD 38,85)

Angegeben wird der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD)

*Tabelle 21: Vergleich und Untersuchung der Signifikanz des RSOM-31 in Domains zwischen CRSwNP-AAI-, CRSwNP-A- und CRSsNP-Patienten*

RSOM - 31	CRSwNP-AAI / CRSwNP-A (p)	CRSwNP-AAI / CRSsNP (p)	CRSwNP-A / CRSsNP (p)
<b>RSOM-31 Gesamtscore</b>	$p= 0,387$	$p= 0,000$	$p= 0,000$

Angegeben wird die Signifikanz (p-Wert), stat. Verfahren: Man-Whitney-U-Test

#### 4.1.2.3. SF-36 Auswertung

*Tabelle 22: SF-36 Auswertung*

SF-36 Score	CRSwNP-AAI	CRSwNP-A	CRSsNP
<b>Körperliche Summenskala</b>	MW 42,48 (SD 8,37)	MW 43,20 (SD 8,47)	MW 54,32 (SD 3,50)
<b>Psychische Summenskala</b>	MW 48,67 (SD 9,15)	MW 45,34 (SD 10,91)	MW 56,51 (SD 4,50)

Angegeben wird der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD)

*Tabelle 23: Vergleich und Untersuchung der Signifikanz zwischen den Gruppen CRSwNP-AAI-, CRSwNP-A- und CRSsNP-Patienten (SF-36)*

SF-36 Score	CRSwNP-AAI / CRSwNP-A (p)	CRSwNP-AAI / CRSsNP (p)	CRSwNP-A / CRSsNP (p)
<b>Körperliche Summenskala</b>	$p= 0,868$	$p= 0,000$	$p= 0,000$
<b>Psychische Summenskala</b>	$p= 0,368$	$p= 0,005$	$p= 0,004$

Angegeben wird die Signifikanz (p-Wert), stat. Verfahren: Mann-Whitney-U-Test

Im SF-36 schätzten die Patienten subjektiv ihren Gesundheitszustand und den Schweregrad ihrer physischen und psychischen Beeinträchtigung durch ihre Erkrankung allgemein ein. Der Vergleich zwischen den Gruppen CRSwNP-AAI und Kontrollen (CRSsNP) sowie zwischen CRSwNP-A und Kontrollen zeigte für die körperliche ( $p=0,000$ ) und psychische Summenskala ( $p=0,005$ ,  $p=0,004$ ) einen signifikanten Unterschied. Im Detail wurden von CRSwNP-AAI-Patienten die folgenden Domänen: körperliche Funktion, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktion, emotionale Rollenfunktion, psychisches Wohlbefinden, körperliche und psychische Summenskala

signifikant schlechter gescort als von den CRSsNP-Patienten. Bei Patienten mit einer CRSwNP-A konnte im Vergleich zu CRSsNP ein signifikant schlechteres Ergebnis in folgenden Punkten nachgewiesen werden: körperliche Funktion, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktion und psychisches Wohlbefinden. Ein Vergleich zwischen den Gruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A erbrachte im Ergebnis keine signifikanten Unterschiede, in keinem der abgefragten Parameter.

### **4.1.3. Auswertung der klinischen Diagnostik**

#### **4.1.3.1. Auswertung der rhinologischen Parameter**

##### **4.1.3.1.1. Auswertung der Nasenendoskopie**

*Tabelle 24: Ergebnisse der Nasenendoskopie*

	<b>CRSwNP-AAI</b>	<b>CRSwNP-A</b>	<b>CRSsNP</b>
<b>Schwellung gesamt</b>	MW 1,80 (SD 2,97)	MW 2,27 (SD 2,37)	MW 0,00
<b>Sekretion gesamt</b>	MW 1,25 (SD 1,74)	MW 1,40 (SD 1,76)	MW 0,33 (SD 0,72)
<b>NP-Score gesamt</b>	MW 0,60 (SD 1,23)	MW 1,40 (SD 1,59)	MW 0,00

Angegeben wird der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD)

*Tabelle 25: Vergleich der Nasenendoskopiebefunde und Signifikanz*

	<b>CRSwNP-AAI / CRSwNP-A (p)</b>	<b>CRSwNP-AAI / CRSsNP (p)</b>	<b>CRSwNP-A / CRSsNP (p)</b>
<b>Schwellung gesamt</b>	p= 0,347	<b>p= 0,006</b>	<b>p= 0,001</b>
<b>Sekretion gesamt</b>	p= 0,716	p= 0,085	<b>p= 0,042</b>
<b>NP-Score gesamt</b>	p= 0,068	<b>p= 0,022</b>	<b>p= 0,001</b>

Angegeben wird die Signifikanz (p-Wert), stat. Verfahren: Man-Whitney-U-Test

Die durch die endoskopische Untersuchung registrierten Befunde wurden im Score validiert und zwischen allen drei Gruppen verglichen.

Die Schwellung der Nasenschleimhaut beider CRSwNP-Gruppen war signifikant erhöht gegenüber CRSsNP (p=0,006, p=0,001). Die Sekretion von CRSwNP-A-Patienten war signifikant stärker als bei CRSsNP (p=0,042), ohne weitere signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich. Der Gesamt-NP-Score (rechts und links) zeigte sowohl für CRSwNP-AAI (p=0,022) als auch für CRSwNP-A (p=0,001) im Vergleich zu den Kontrollen (CRSsNP) signifikant höhere Werte. Der Vergleich der Gruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A erbrachte in keinem der Punkte einen signifikanten Zusammenhang.

#### 4.1.3.1.2. Auswertung der subjektiven Olfaktometrie

Tabelle 26: Ergebnisse der Olfaktometrie

	CRSwNP-AAI	CRSwNP-A	MW CRSsNP
<b>Olfaktometrieergebnis</b>	MW 9,05 (SD 6,27)	MW 8,00 (SD 7,76)	MW 14,13 (SD 1,46)

Angegeben wird der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD)

Tabelle 27: Auswertung der Olfaktometrie mit paarweiser Gegenüberstellung der Ergebnisse und Signifikanz

	CRSwNP-AAI / CRSwNP-A (p)	CRSwNP-AAI / CRSsNP (p)	CRSwNP-A / CRSsNP (p)
<b>Olfaktometrieergebnis</b>	p= 0,785	<b>p= 0,037</b>	p= 0,169

Angegeben wird die Signifikanz (p-Wert), stat. Verfahren: Mann-Whitney-U-Test

In der paarweisen Gegenüberstellung der Ergebnisse des Identifikationstests zeigten Patienten mit einer CRSwNP-AAI signifikant niedrigere Werte als die CRSsNP-Gruppe (p=0,037). Zwischen den Gruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A sowie CRSwNP-A und CRSsNP bestanden keine signifikanten Unterschiede.

#### 4.1.3.2. Auswertung der IgE-Daten und allergische Rhinitis

Tabelle 28: Ergebnisse der Bestimmung von IgE und Angaben zu allergischer Rhinitis

	CRSwNP-AAI	CRSwNP-A	CRSsNP
<b>Gesamt IgE (kU/l)</b>	MW 212,06 (SD 177,84)	MW 250,52 (SD 318,02)	MW 41,74 (SD 21,28)
<b>Spez. IgE (kU/l)</b>	11 (55%)	5 (33%)	2 (13%)
<b>Allergische Rhinitis (%)</b>	5 (25%)	3 (20%)	1 (7%)

Angegeben wird Anzahl (n) und der prozentuale Anteil (%), Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD)

Tabelle 29: Vergleich der Ergebnisse der IgE-Daten und Angaben zu allergischer Rhinitis, Signifikanz

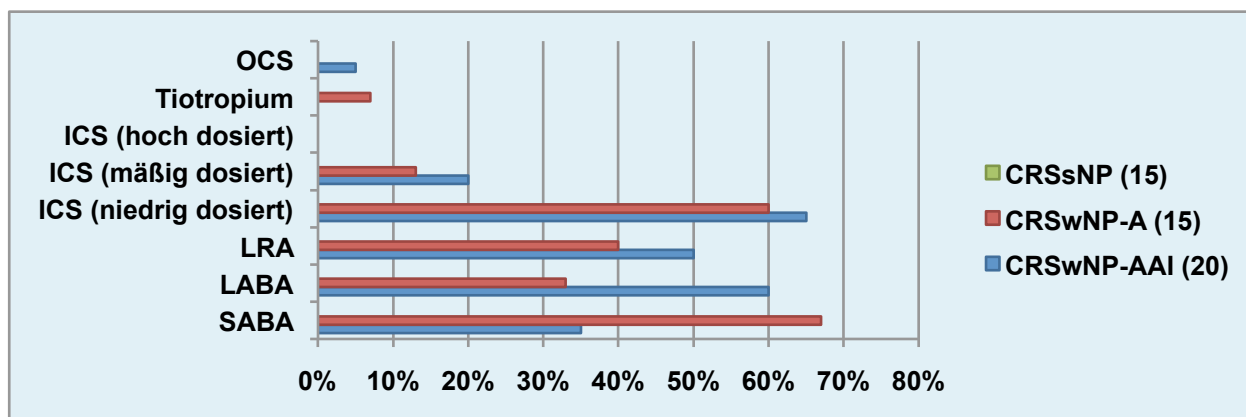
	CRSwNP-AAI / CRSwNP-A (p)	CRSwNP-AAI / CRSsNP (p)	CRSwNP-A / CRSsNP (p)
<b>Gesamt-IgE</b>	p= 0,805	<b>p= 0,002</b>	<b>p= 0,001</b>
<b>Spez. IgE</b>	p= 0,306	<b>p= 0,016</b>	p= 0,390
<b>Allergische Rhinitis</b>	p= 1,000	p= 0,207	p= 0,598

Angegeben wird die Signifikanz (p-Wert), stat. Verfahren: Mann-Whitney-U-Test

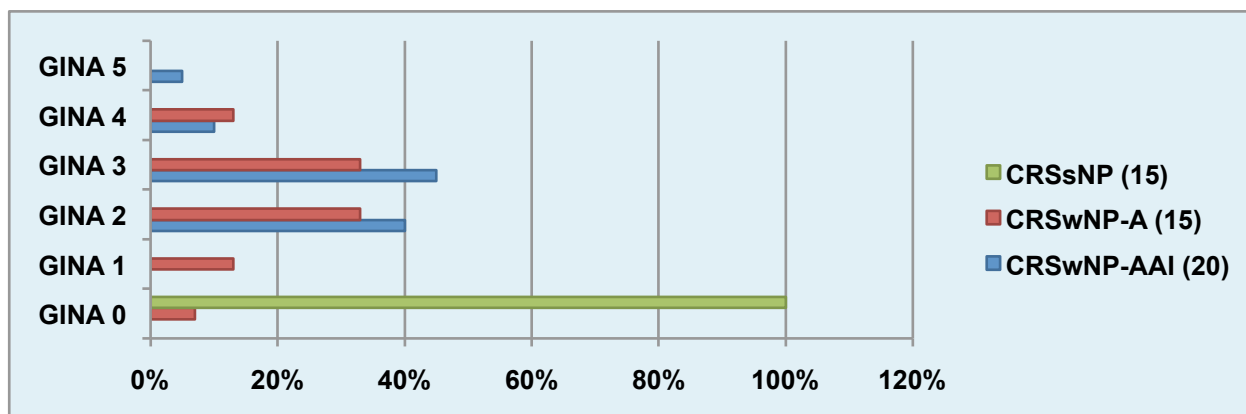
Ein Vergleich der CAP-Test-Ergebnisse zeigte, dass bei Patienten mit einer CRSwNP-AAI signifikant häufiger spezifisches IgE nachgewiesen wurde als bei Patienten der Kontrollgruppe (CRSsNP) (p=0,016), ohne weitere signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich. Weiterhin wurde für alle Gruppen der Gesamt-IgE-Wert bestimmt. In diesem Vergleich wurde ein signifikant höherer Gesamt-IgE-Wert bei Patienten der CRSwNP-AAI- (p=0,002) sowie Patienten der CRSwNP-A-Gruppe (p=0,001) gegenüber den CRSsNP-Patienten nachgewiesen. Ein direkter Vergleich der erhöhten Gesamt-IgE-Spiegel zwischen den Gruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A zeigte keinen signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 23).

Beim Vergleich der Patienten mit einer bestehenden allergischen Rhinitis, gemäß der ARIA-Kriterien (127), konnten zwischen den Gruppen CRSwNP-AAI, CRSwNP-A und CRSsNP keine signifikanten Zusammenhänge aufgezeigt werden.

#### 4.1.3.3. Auswertung der pulmologischen Parameter



Angegeben wird die prozentuale Häufigkeit in %, ICS = inhaled corticosteroids, SABA = short-acting beta2-agonist, LABA = long-acting beta2-agonist, OCS = oral corticosteroids, LRA = Leukotrien Rezeptor-Antagonisten  
Abbildung 6: Grafische Auswertung der spezifischen Asthmamedikation in Gruppen



Angegeben wird prozentuale Häufigkeit in % und der GINA-Score  
Abbildung 7: Grafische Auswertung der GINA-Scores in Gruppen

Tabelle 30: Ergebnisse der GINA-Scores und der Lungenfunktion (FEV1) aller Gruppen

	CRSwNP-AAI	CRSwNP-A	CRSsNP
<b>GINA (Score)</b>	MW 2,9 (SD 0,93)	MW 2,3 (SD 1,11)	MW 0,00
<b>Min, Max</b>	2-5	0-4	0
<b>FEV1 in %</b>	MW 87,00,	MW 93,00	MW 95,00
<b>Min, Max</b>	70,50-94,00	81,00-98,00	92,60-98,50

Angegeben wird Minimum, Maximum, der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD)

Tabelle 31: Vergleich der GINA-Scores und der Lungenfunktion (FEV1 in %) und Signifikanz

	CRSwNP-AAI / CRSwNP-A (p)	CRSwNP-AAI / CRSsNP (p)	CRSwNP-A / CRSsNP (p)
<b>GINA (Score)</b>	p= 0,249	p= 0,000	p= 0,000
<b>FEV1 (%)</b>	p= 0,120	p= 0,003	p= 0,329

Angegeben wird die Signifikanz (p-Wert), stat. Verfahren: Mann-Whitney-U-Test



Im Folgenden verglichen wir die Untersuchungsergebnisse des Lungenfunktionstests (FEV1) sowie die Asthmamedikation, kategorisiert mit dem GINA-Score (128).

Hinsichtlich der Asthmamedikation konnte zwischen CRSwNP-AAI- und CRSwNP-A-Patienten kein signifikanter Zusammenhang herausgearbeitet werden. In Abbildung 6 ist ergänzend die spezifische Asthmamedikation in Gruppen ausgewertet. Der GINA-Score für CRSwNP-AAI- ( $p=0,000$ ) und CRSwNP-A-Patienten ( $p=0,000$ ) war im Vergleich zu den Kontrollpatienten (CRSsNP) signifikant erhöht. Die Gegenüberstellung der FEV1-Werte erbrachte zwischen den Gruppen CRSwNP-AAI und CRSsNP einen signifikanten Zusammenhang ( $p=0,003$ ). Die FEV1-Werte von CRSwNP-AAI-Patienten waren signifikant schlechter als die FEV1-Werte von CRSsNP. Sowohl zwischen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A als auch CRSwNP-A und CRSsNP war der Unterschied nicht signifikant.

**Zusammenfassend ergaben sich bei der Auswertung der untersuchten Parameter keine signifikanten Unterschiede zwischen CRSwNP-AAI- und CRSwNP-A-Patienten.**

**Weder die anamnestischen und klinischen Parameter noch der subjektiv eingeschätzte Schweregrad klinischer Symptome oder die HRQOL unterschieden sich signifikant zwischen beiden Versuchsgruppen (CRSwNP-AAI, CRSwNP-A).**

**Erwartungsgemäß zeigten sich für die Mehrzahl der untersuchten Parameter sowohl zwischen CRSwNP-AAI- und CRSsNP- als auch CRSwNP-A- und CRSsNP-Patienten signifikante Unterschiede.**

## 4.2. Auswertung der ASS-Provokation

### 4.2.1. Nachweisrate positiver Reaktionen

*Tabelle 32: Ergebnis der nasalen ASS-Provokation mit 16 mg und 25 mg ASS, in Gruppen*

	CRSwNP-AAI	CRSwNP-A	CRSsNP
<b>(n)</b>	20	15	15
<b>Positive Reaktionen gesamt</b>	19 (95%)	8 (53%)	0 (0%)
<b>Positive Reaktionen 16 mg ASS</b>	16 (80%)	6 (40%)	0 (0%)
<b>Positive Reaktionen 25 mg ASS</b>	3 (15%)	2 (13%)	0 (0%)

Angegeben wird die Anzahl (n) mit dem prozentualen Anteil (%)



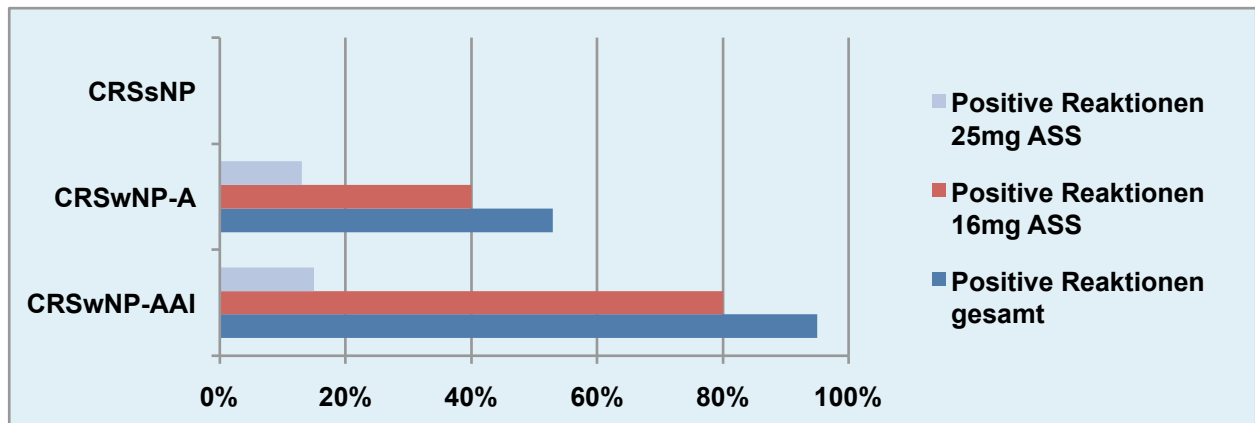


Abbildung 8: Ergebnisprofil der nasalen Provokation mit 16 mg und 25 mg ASS, in Gruppen

Von 20 CRSwNP-AAI-Patienten haben insgesamt 19 Patienten im nasalen ASS-Provokationstest positiv reagiert:

Nach 16 mg ASS haben 16 dieser Patienten reagiert (80%), drei weitere nach 25 mg ASS (15%). Ein Patient (46 Jahre) dieser Gruppe hatte trotz positiver AI-Anamnese sowohl bei 16 mg als auch bei 25 mg ASS nicht reagiert. Nur bei diesem Patienten wurde eine orale Prednisolontherapie als Asthmamedikation angegeben (2,5 mg oral Prednisolon 1 x täglich).

Aus der Gruppe der CRSwNP-A-Patienten haben insgesamt acht von 15 Patienten reagiert (53%). Im Detail haben sechs Patienten bei einer Testdosis von 16 mg ASS reagiert (40%), weitere zwei Patienten haben bei 25 mg Testdosis reagiert (13%). Keiner der 15 Kontrollpatienten hat positiv im NPT mit ASS reagiert, weder bei 16 noch bei 25 mg Testdosis. Unspezifische Reaktionen nach NaCl-Provokation waren nicht nachweisbar. Da gemäß der Ethikkommission in unserer Kontrollgruppe keine gesunden Probanden, sondern CRSsNP-Patienten untersucht wurden, können formal keine Daten der Sensitivität oder Spezifität berechnet werden. Die Nachweisraten positiver Reaktionen sind jedoch einer Sensitivität gleichzusetzen.

#### **4.2.2. Auswertung der nasalen ASS-Provokation mit 16 mg ASS und Vergleich der Positionspapiere von Riechelmann et al. und Nizankowska-Mogilnicka et al.**

##### **4.2.2.1. Auswertung der nasalen ASS-Provokation mit 16 mg ASS**

Betrachtet man alle 50 Studienpatienten während des NPT mit 16 mg ASS Testdosis, positive und negative Reaktionen, so betrug der durchschnittliche maximale Flowabfall bei den CRSwNP-AAI-Patienten -52,22% (min -10,8%, max -100%) und der durchschnittliche Symptomscore 2,35 (min 0, max 7). Im Durchschnitt wurde hier nach 52 Minuten (min 10 min, max 120 min) der maximale Flowabfall erreicht. Die Gruppe

der CRSwNP-A-Patienten zeigte einen durchschnittlichen maximalen Flowabfall von -37,15% (min 11,3%, max 91,4%) nach im Durchschnitt 56 Minuten (min 20 min, max 120 min) und einen Symptomscore von im Mittel 0,73 (min 0, max 3). Die Kontrollgruppe (CRSsNP) erreichte durchschnittlich einen maximalen Flowabfall von -18,17 (min 0,8%, max -37,5%) nach 55,33 Minuten (min 10 min, max 110 min). Der Symptomscore betrug 0.

Tabelle 33: Auswertung der nasalen ASS-Provokation mit 16 mg ASS, in Gruppen

	CRSwNP-AAI	CRSwNP-A	CRSsNP
<b>Testpersonen Gesamt (n)</b>	20	15	15
<b>Analyse Reaktionen</b>	20/20	15/15	0/0
<b>Gesamt (n):</b>			
<b>Maximaler Flowabfall in % Gesamt</b>	MW -52,22 (SD 26,19)	MW -37,15 (SD 28,09)	MW -18,17 (SD 12,16)
<b>Symptomscore Gesamt</b>	MW 2,35 (SD 2,23)	MW 0,73 (SD 1,03)	MW 0,00
<b>Zeitintervall bis maximaler Flowabfall in % Gesamt</b>	MW 52,00 (SD 32,38)	MW 56,00 (SD 31,72)	MW 55,33 (SD 35,83)
<b>Analyse positiver Reaktionen (n):</b>	16/20 (80%)	6/15 (40%)	0 (0%)
<b>Maximaler Flowabfall bei positiver Reaktion (%)</b>	MW -61,14 (SD 20,92)	MW -64,48 (SD 19,70)	-
<b>Symptomscore bei positiver Reaktion</b>	MW 2,81 (SD 2,23)	MW 1,33 (SD 1,21)	-
<b>Zeitintervall bis Auftreten positiver Reaktion (Minuten)</b>	MW 55,00 (SD 34,45)	MW 48,33 (SD 21,37)	-

Angegeben wird der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD) sowie die Anzahl (n) mit dem prozentualen Anteil (%)

Tabelle 34: Vergleich Flowabfälle und Symptomscores im Untersuchungszeitraum und Signifikanz, Testdosis 16 mg ASS

	CRSwNP-AAI / CRSwNP-A (p)	CRSwNP-AAI / CRSsNP (p)	CRSwNP-A / CRSsNP (p)
<b>Analyse Reaktionen gesamt:</b>			
<b>Maximaler Flowabfall Gesamt (%)</b>	p= 0,122	<b>p= 0,000</b>	<b>p= 0,041</b>
<b>Symptome Gesamt (Score)</b>	<b>p= 0,023</b>	<b>p= 0,000</b>	<b>p= 0,017</b>
<b>Intervall bis max. Flowabfall (Minuten)</b>	p= 0,556	p= 0,875	p= 0,734
<b>Analyse positiver Reaktionen:</b>			
<b>Max. Flowabfall bei Reaktion (%)</b>	p=0,747	-	-
<b>Symptome bei Reaktion (Score)</b>	p=0,188	-	-
<b>Zeitintervall bis Auftreten (Minuten)</b>	p=0,897	-	-

Angegeben wird die Signifikanz (p-Wert), stat. Verfahren: Mann-Whitney-U-Test

Bei **16 mg Testdosis** haben 16 der 20 CRSwNP-AAI-Patienten reagiert, wobei der durchschnittliche Flowabfall zum Zeitpunkt der positiven Reaktion bei 61,14 % lag (min -31,1%, max -100%). Im Mittel erfolgte die positive Reaktion 55 Minuten nach ASS-Applikation (min 20 Minuten, max 120 Minuten) bei einem durchschnittlichen Symptomscore von 2,81 (min 0, max 7). CRSwNP-A-Patienten wiesen bei Reaktion einen durchschnittlichen Flowabfall von -64,48 % (min -45,1%, max -91,4%) auf. Die Reaktion fand hier nach durchschnittlich 48,33 Minuten statt (min 20 Minuten, max 80 Minuten), der Symptomscore lag im Schnitt bei 1,33 (min 0, max 3). Der Unterschied des maximalen Flowabfalls bei positiver Reaktion, ist im Vergleich zwischen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A bei 16 mg ASS Testdosis nicht signifikant (p=0,747). Auch der Vergleich des Symptomscores bei positiver Reaktion und des Reaktionszeitpunktes ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A (p=0,188, p=0,897).

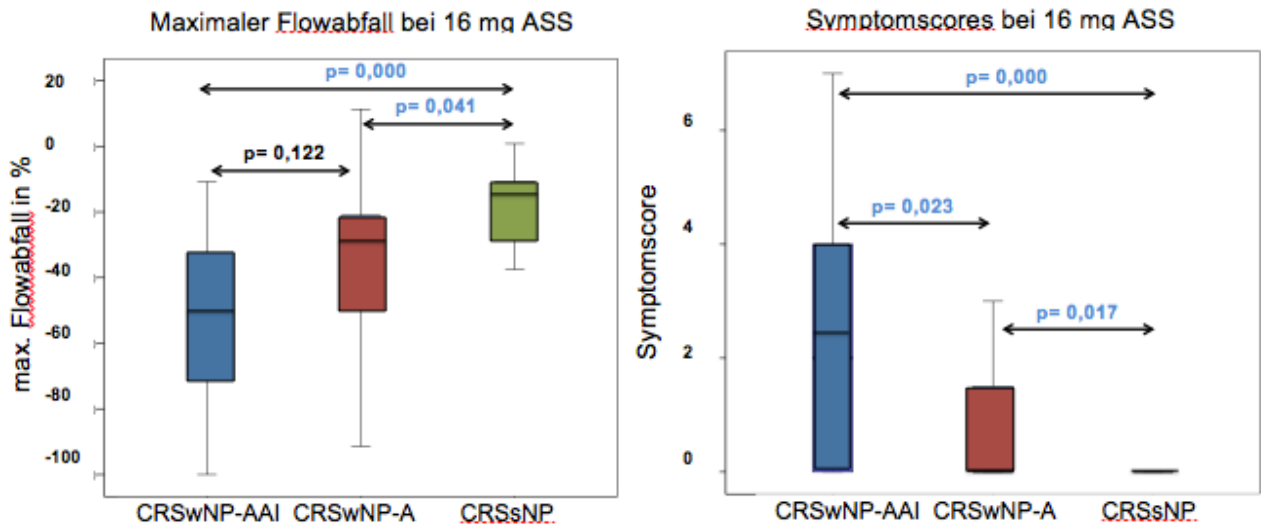


Abbildung 9: Signifikante Zusammenhänge für den maximalen Flowabfall und die maximalen Symptomscores bei 16 mg ASS Testdosis

Im Vergleich des maximalen Flowabfalls und des Symptomscores während des NPT mit 16 mg ASS, d.h. nicht nur bei Reaktion, fällt der maximale Flowabfall bei den Gruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A signifikant höher aus als bei Patienten der CRSsNP-Gruppe ( $p=0,000$ ,  $p=0,041$ ). Zwischen den Gruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A bestehen keine signifikanten Unterschiede für den maximalen Flowabfall. Patienten mit einer CRSwNP-AAI und CRSwNP-A weisen signifikant höhere Symptomscores auf, als die CRSsNP-Patienten ( $p=0,000$ ,  $p=0,007$ ). Auch der Unterschied der Symptomscores zwischen der CRSwNP-AAI- und CRSwNP-A-Gruppe ist signifikant. CRSwNP-AAI-Patienten weisen einen signifikant höheren Symptomscore in diesem Vergleich auf ( $p=0,024$ ).

Für alle 50 Studienpatienten wurde der Zeitpunkt des maximalen Flowabfalls während des NPT verglichen. Hier konnten keine signifikanten Zusammenhänge nachgewiesen werden (siehe Tabelle 34).

Tabelle 35: Auftreten von Fernsymptomen und Sekretion/Irritation bei nasaler Provokation mit 16 mg ASS

	CRSwNP-AAI	CRSwNP-A	CRSwNP-AAI / CRSwNP-A (p)
<b>Sekretion</b>	MW 1,00 (SD 1,00)	MW 0,33 (SD 0,82)	$p=0,180$
<b>Irritation</b>	MW 0,32 (SD 0,17)	MW 0,17 (SD 0,41)	$p=0,825$
<b>Fernsymptome</b>	MW 1,05 (SD 0,83)	MW 0,83 (SD 0,98)	$p=0,795$

Angegeben werden Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und Signifikanz (p-Wert) für CRSwNP-AAI und CRSwNP-A, stat. Verfahren: Man-Whitney-U-Test

Die Differenzierung der Symptome in Sekretion, Irritation (Niesen) und Fernsymptome ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A bei positiver Reaktion.

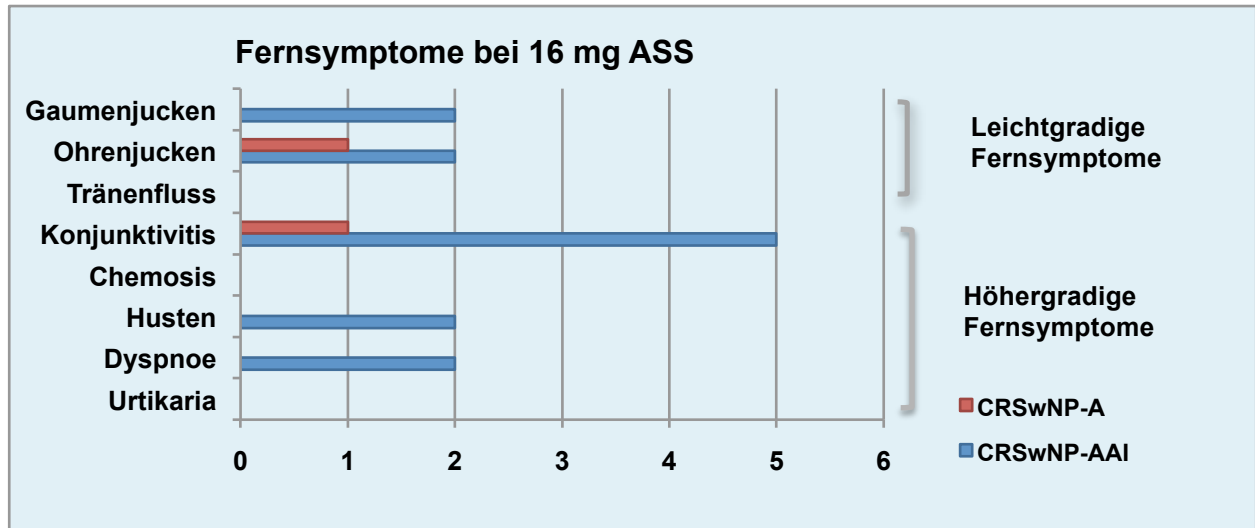


Abbildung 10: Häufigkeiten der Fernsymptome bei positiver Reaktion in den Gruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A (16 mg ASS Testdosis)

An leichtgradigen Fernsymptomen (Bewertung mit jeweils einem Punkt, Riechelmann et al.) zeigte sich bei CRSwNP-AAI-Patienten mit positiver Reaktion nach ASS-Provokation Gaumen- oder Ohrenjucken in jeweils zwei Fällen und an höhergradigen Fernsymptomen (Bewertung mit jeweils zwei Punkten, Riechelmann et al.) eine Konjunktivitis in fünf Fällen. Mit Husten und Dyspnoe reagierten jeweils zwei Patienten. Bei CRSwNP-A Patienten mit positiver Reaktion nach ASS-Provokation wurden in jeweils einem Fall leichtgradige Fernsymptome registriert (1 x Ohrenjucken, 1 x Konjunktivitis). Höhergradige Fernsymptome wurden nicht detektiert.

#### 4.2.2.2. Auswertung der nasalen ASS-Provokation mit 25 mg ASS

Bei einer Provokationsdosis von 25 mg ASS reagierten aus der Gruppe der CRSwNP-AAI-Patienten drei der vier Provozierten. Es zeigte sich ein durchschnittlicher Flowabfall bei positiver Reaktion von 35,9 % (Minimum -26,3 %, Maximum -49,3%). Der mittlere Symptomscore bei Reaktion entsprach 4 (Minimum 4, Maximum 4). Aus der CRSwNP-A-Gruppe reagierten zwei Patienten positiv, bei einem gemittelten Flowabfall von 55,5 % (Minimum -40,6 %, Maximum -69,5%) und einem Symptomscore von 3 (Minimum 2, Maximum 4). Kontrollpatienten mit einer CRSsNP reagierten auch bei 25 mg ASS nicht.

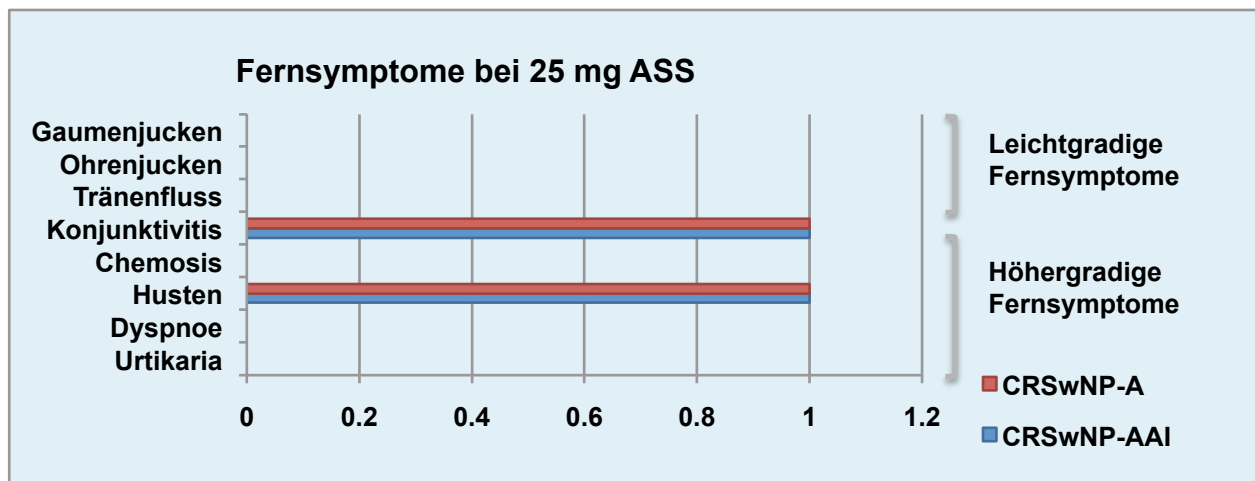
Tabelle 36: Auswertung der nasalen ASS-Provokation mit 25 mg ASS in Gruppen

	CRSwNP-AAI	CRSwNP-A	CRSSNP
<b>Anzahl positiver Reaktionen (n)</b>	3/4	2/9	0
<b>Maximaler Flowabfall bei positiver Reaktion (%)</b>	MW -35,90 (SD 11,96)	MW -55,50 (SD 20,44)	-
<b>Symptomscore bei positiver Reaktion</b>	MW 4,00 (SD 0,00)	MW 3,00 (SD 1,41)	-
<b>Zeitintervall bis Auftreten positiver Reaktion (Minuten)</b>	MW 26,67 (SD 5,77)	MW 55,00 (SD 7,07)	-
<b>Max. Flowabfall gesamt</b>	MW -34,03 (SD 10,46)	MW -27,00 (SD 18,42)	MW -16,74 (SD 11,44)
<b>Symptomscore gesamt</b>	MW 3,00 (SD 2,00)	MW 1,22 (SD 1,30)	MW 0,00

Angegeben wird die Anzahl (n) aus der Anzahl der mit 25 mg ASS getesteten Patienten (n)/(n), der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD)

Tabelle 37: Auftreten von Fernsymptomen und Sekretion/Irritation bei nasaler Provokation mit 25 mg ASS und positiver Reaktion

	CRSwNP-AAI	CRSwNP-A
<b>Sekretion</b>	MW 2,00 (SD 0,00)	MW 1,00 (SD 1,41)
<b>Irritation</b>	MW 0,00	MW 0,00
<b>Fernsymptome</b>	MW 2,00 (SD 0,00)	MW 2,00 (SD 0,00)



Angegeben wird die Patientenanzahl (n) mit positiven Reaktionen und die Spezifizierung der Fernsymptome

Abbildung 11: Fernsymptome bei positiver Reaktion (25 mg ASS Testdosis)

Bei nasaler Provokation mit 25 mg ASS reagierte je ein Patient aus der Gruppe CRSwNP-AAI und CRSwNP-A mit Konjunktivitis und Husten.

#### 4.2.2.3. Vergleichende Analyse der Provokationsergebnisse mit den Bewertungskriterien des Dt. Positionspapiers von Riechelmann et al. (81) und des Europäischen Positionspapiers von Nizankowska-Mogilnicka et al. (70)

Nachfolgend sind die Bewertungskriterien positiver Reaktionen des Deutschen Positionspapiers und des Europäischen Positionspapiers zur Bewertung einer positiven Definition getrennt aufgeführt:

- 1.) Deutsches Positionspapier nach Riechelmann et al. (81):
  - Isolierter Flowabfall: Flowabfall > 40%, oder
  - Kombinierte Reaktion: Flowabfall > 20% und Symptomscore > 2, oder
  - Isolierte Symptomreaktion: Symptomscore > 3
- 2.) Europäisches Positionspapier von Nizankowska-Mogilnicka et al. (70):
  - Isolierter Flowabfall: Flowabfall > 40%, oder
  - Kombinierte Reaktion: klinische Symptomatik und Flowabfall > 25%.

*Tabelle 38: Auswertung der positiven Reaktionen nach EAACI-Leitlinie und Deutschem Positionspapier, Reichelmann et al., Ergebnisse bei 16 mg und 25 mg zusammengefasst*

Positive Nachweisraten	CRSwNP-AAI (n = 20)	CRSwNP-A (n = 15)	CRSsNP (n = 15)	Gesamt (n = 50)
<b>Deutsches Positionspapier</b> Riechelmann et al.	19 (95%)	8 (53%)	0	27 (54%)
<b>Europäisches Positionspapier</b> Nizankowska-Mogilnicka et al.	19 (95%)	8 (53%)	0	27 (54%)

Alle Angaben beziehen sich auf Patienten, die im NPT nach den beiden Definitionen positiv reagiert haben, bei einer Testdosis von 16 mg und bei 25 mg ASS.-Angebeben wird die Anzahl (n) mit dem prozentualen Anteil (%)

Sowohl nach der Definition aus dem Deutschen Positionspapier als auch aus dem Europäischen EAACI Positionspapier fällt das Testergebnis unserer Studie ohne Ausnahme identisch aus.

## 4.2.3. Auswertung der Reaktionsmuster und Aufzeichnung des Nasenzyklus

### 4.2.3.1. Auswertung des Reaktionsverhaltens

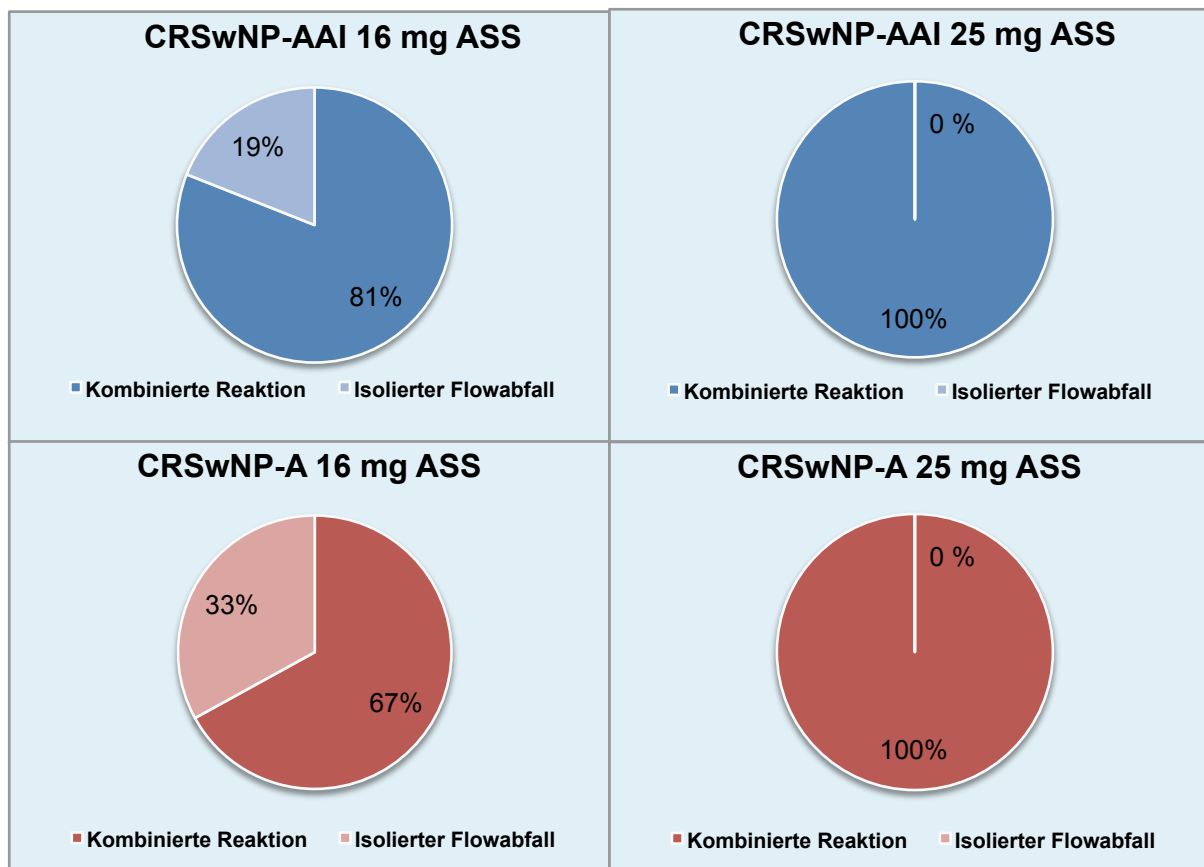


Abbildung 12: Prozentuale Verteilung der Reaktionstypen (kombinierte Flow-Symptom-Reaktionen, isolierte Flow-Reaktionen oder isolierte Symptomreaktionen) bei 16 und 25 mg ASS Testdosis bei positiven Reaktionen

Die Analyse der Reaktionsmuster ergab bei der CRSwNP-AAI-Gruppe bei 16 mg ASS Provokation überwiegend kombinierte Flow-Symptom-Reaktionen (81 % kombinierte Reaktion n=13, isolierter Flowabfall 19 % n=3) und bei 25 mg von drei positiven Reaktionen 100% kombinierte Reaktionen.

Auch in der CRSwNP-A-Gruppe zeigten sich mehrheitlich kombinierte Flow-Symptom-Reaktionen bei 16 mg ASS (67% kombinierte Reaktion, isolierter Flowabfall 33 % n=2). Isolierte Symptomreaktionen waren nicht nachweisbar.

Unterschiede zwischen beiden Leitlinien wurden hinsichtlich der Häufigkeit der Reaktionstypen nicht detektiert.



#### 4.2.3.2. Untersuchung der Reaktionsmuster hinsichtlich Nasenzyklus und spezifischer Mitreaktion der kontralateralen Seite

In der folgenden Auswertung wurden alle drei Gruppen auf einen Nasenzyklus und auf eine Mitreaktion der Gegenseite nach ipsilateraler Provokation im Untersuchungszeitraum untersucht. Für keine der Gruppen ist dabei sowohl für den Nasenzyklus als auch für die zeitgleiche Reaktion der kontralateralen Nasenseite eine signifikante Häufung aufgefallen.

Tabelle 39: Hinweis auf den Nasenzyklus bei maximalem Flowabfall (bei 16 mg ASS Testdosis), Vergleich der drei Gruppen

	Total		CRSwNP-AAI		CRSwNP-A		CRSsNP	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Negativ	37	74,0	14	70,0	13	86,7	10	66,7
Positiv	13	26,0	6	30,0	2	13,3	5	33,3
Gesamt	50	100,0	20	100,0	15	100,0	15	100,0

Angegeben wird N = Anzahl und der prozentuale Anteil (%)

Tabelle 40: Hinweis auf den Nasenzyklus bei maximalem Flowabfall (bei 16 mg ASS Testdosis), Vergleich und Signifikanz

	CRSwNP-AAI / CRSwNP-A (p)	CRSwNP-AAI / CRSsNP (p)	CRSwNP-A / CRSsNP (p)
<b>Nasenzyklus bei maximalem Flowabfall</b>	p= 0,419	p= 1,000	p= 0,390

Angegeben wird die Signifikanz (p-Wert), stat. Verfahren: Chi-Quadrat-Test

Tabelle 41: Hinweis auf eine Mitreaktion der Gegenseite bei maximalem Flowabfall und positiver Reaktion (bei 16 mg ASS Testdosis), Vergleich der drei Gruppen

	Total		CRSwNP-AAI		CRSwNP-A		CRSsNP	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Negativ	44	88,0	16	80,0	13	86,7	15	100,0
Positiv	6	12,0	4	20,0	2	13,3		
Gesamt	50	100,0	20	100,0	15	100,0	15	100,0

Angegeben wird N = Anzahl und der prozentuale Anteil (%)

Tabelle 42: Hinweis auf eine Mitreaktion der Gegenseite bei maximalem Flowabfall (bei 16 mg ASS Testdosis), Vergleich und Signifikanz

	CRSwNP-AAI / CRSwNP-A (p)	CRSwNP-AAI / CRSsNP (p)	CRSwNP-A / CRSsNP (p)
<b>Mitreaktion Gegenseite bei max. Flowabfall</b>	p= 0,680	p= 0,119	p= 0,483

Angegeben wird die Signifikanz (p-Wert), stat. Verfahren: Chi-Quadrat-Test

#### **4.2.4 Untersuchung des Sicherheitsprofils der nasalen Provokation**

Zwei Patientinnen (6 %) aus 35 Studienpatienten der Versuchsgruppe (Fall 1 und Fall 2) reagierten bei einer ASS-Testdosis von 16 mg ASS mit leichten bronchopulmonalen Beschwerden (leichte Dyspnoe). Bei beiden Patientinnen war ein Vollbild der N-ERD anamnestisch bekannt (10 % aus CRSwNP-AAI).

*Tabelle 43: Charakterisierung der Studienpatienten hinsichtlich klinischer Untersuchungsparameter und Befunde und Gegenüberstellung der zwei Patientenfälle mit bronchialer Symptomatik bei nasaler Provokation*

<b>Patienten mit CRSwNP-AAI und positiven Reaktionen im NPT 16 mg ASS (16/20)</b>								
n	Alter	(m/w)	NP-Score	NNH-OPs	FEV-1 (%)	GINA-Score	Flow-Abfall	Symptom-Score
n=16	MW 50	11w/ 5m	MW 0,7	MW 2,6	MW 84	MW 2,7	MW -61,14	MW 2,8
<b>Fall 1</b>	47	w	0	2	87	2	-96,1	5
<b>Fall 2</b>	39	w	0	3	55	4	-42,9	4
<b>Patienten mit CRSwNP-AAI und positiven Reaktionen im NPT 25 mg ASS (3/20)</b>								
n=3	MW 46	1w/ 2m	MW 0,3	MW 2,3	MW 74	MW 2,7	MW -35,9	4
<b>Patienten mit CRSwNP-A und positiven Reaktionen im NPT 16 mg ASS (6/15)</b>								
n=6	MW 50	2w/ 4m	MW 1,8	MW 1,8	MW 91	MW 1,8	MW -64,5	MW 1,33
<b>Patienten mit CRSwNP-A und positiven Reaktionen im NPT 25 mg ASS (2/15)</b>								
n=2	MW 53	2m	MW 3,5	MW 3,5	MW 64	MW 3	MW -55,1	MW 3

Angegeben wird die Anzahl (n) und der Mittelwert (MW)

Beide Patientinnen waren bereits voroperiert an den NNH. Zum Provokationszeitpunkt lag keine endoskopisch nachweisbare NP vor. Eine Patientin (Fall 1) hatte ein leichtgradiges Asthma (FEV-1 87 %; GINA-Medikamenten-Score 2), die zweite Patientin (Fall 2) hatte ein höhergradiges Asthma (FEV-1 55 %, GINA-Medikamenten-Score 4). Vergleichend sind in Tabelle 43 die rhinologischen und pulmonalen Parameter sowie Ergebnisse des NPT von Patienten mit positiven nasalen ASS-Provokationen, ohne bronchiale Reaktionen dargestellt. Patientin 1, mit leichterem Asthma bronchiale, reagierte stärker (Flowabfall -96,1 %, Symptomscore 5) als Patientin 2 mit dem höhergradigen Asthma (Flowabfall -42,9 %, Symptomscore 4).

Die bronchopulmonalen Symptome waren nach Inhalation mit Salbutamol und i.v.-Injektion von 250 mg Prednisolon sofort rückläufig und die Patientinnen konnten nach

einer weiteren Stunde der Beobachtung entlassen werden. Bei keinem Patienten traten Spätreaktionen oder wiederholt Symptome auf.

**Zusammenfassend ergab sich in dieser Studie, bei einer ASS-Dosis von 16 mg, eine Nachweisbarkeit positiver Reaktionen von 80% für die nasale Provokation von Patienten mit einer zuvor anamnestisch bekannten N-ERD. Durch eine zweite weiterführende Untersuchung, bei primär negativer Reaktion, mit einer ASS-Testdosis von 25 mg, konnte eine Steigerung der Nachweisrate positiver Reaktionen auf 95% erreicht werden. Dies entspricht einer Sensitivität von 95%. Keiner der 15 Kontrollpatienten mit einer CRSsNP zeigte eine spezifische Reaktion nach NPT, was einer Spezifität von 100% entspricht.**

**Auch bei den CRSwNP-A-Patienten ohne vorher anamnestisch bekannte ASS-Intoleranz wurde durch Erhöhung der ASS-Provokationsdosis von 16 auf 25 mg die Detektionsrate positiver Reaktionen von 40 auf 53% gesteigert, entsprechend einer Sensitivität von 53%.**

**Die Ergebnisse dieser Studie unterschieden sich nicht durch Anwendung der Bewertungskriterien verschiedener Leitlinien.**

**Bei 16 mg ASS-Provokationsdosis waren die maximalen Flowabfälle und Symptom scores für die CRSwNP-AAI- und CRSwNP-A-Patienten gegenüber den CRSsNP-Patienten signifikant erhöht.**

**Trotz einseitiger nasaler Provokation mit 16 mg ASS waren in 27 % der Fälle bilaterale Reaktionen darstellbar.**

**Hinweise für einen Nasenzyklus fanden sich in allen Patientengruppen ohne signifikanten Unterschied.**

**In dieser aktuellen Studie reagierten 6% der CRSwNP-Studienpatienten (2/35) mit milden bronchopulmonalen Symptomen nach 16 mg ASS, die einer medikamentösen Intervention bedurften.**

### **4.3. Korrelation**

#### **4.3.1. Korrelation der Ergebnisse der nasalen ASS-Provokation mit der Auswertung der standardisierten Patientenfragebögen**

Betrachtet wurden hier alle Studienpatienten (n=50). Diese wurden durch uns, getrennt nach positiver/negativer Reaktion im NPT, in zwei Gruppen untersucht:

1. „Reagierer“ n = 22 (positive Reaktion im NPT bei 16 mg ASS) und

2. „Nicht-Reagierer“ n = 28 (negative Reaktion im NPT bei 16 mg ASS).

Es wurden nur die Untersuchungen bei 16 mg ASS-Testdosis eingeschlossen.

Korreliert wurde zuerst die Auswertung des VAS-Fragebogens mit dem maximalen Flowabfall, dem Symptomscore und der Reaktionszeit zum Zeitpunkt des maximalen Flowabfalls. Eine signifikante positive Korrelation konnte bei den Reagierern nur zwischen dem Symptomscore und dem VAS-Gesamt-Score ( $p= 0,049$ ,  $r= 0,424$ ) und Cephalgie ( $p= 0,015$ ,  $r= 0,512$ ) nachgewiesen werden. Bei den Nicht-Reagierern zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen dem maximalen Flowabfall und dem VAS-Gesamt-Score ( $p= 0,038$ ,  $r= -0,394$ ). Für den Symptomscore und die VAS-Scores anteriore Rhinorrhoe ( $p= 0,014$ ,  $r= 0,457$ ) und Jucken der Ohren ( $p= 0,046$ ,  $r= 0,380$ ) war die Korrelation signifikant positiv.

Die Korrelation der Reaktionszeit zu den VAS-Scores erbrachte keine signifikanten Zusammenhänge.

*Tabelle 44: Korrelation des VAS-Fragebogens mit maximalem Flowabfall, Symptomscore und Reaktionszeit zum max. Flowabfall, positive ASS-Reaktionen (n=22) bei 16 mg ASS-Testdosis*

	Max Flowabfall (in %)	Symptom- Score	Reaktionszeit max. Flowabfall (in Min)
<b>Gesamt – Score</b>	$p= 0,213$ $r= 0,276$	<b><math>p= 0,049</math></b> <b><math>r= 0,424</math></b>	$p= 0,227$ $r= 0,268$
<b>Nasenobstruktion</b>	$p= 0,189$ $r= 0,291$	$p= 0,165$ $r= 0,307$	$p= 0,761$ $r= 0,069$
<b>Gesichtsschmerz</b>	$p= 0,234$ $r= 0,265$	$p= 0,938$ $r= 0,018$	$p= 0,285$ $r= 0,239$
<b>Anteriore Rhinorrhoe</b>	$p= 0,657$ $r= 0,100$	$p= 0,022$ $r= 0,458$	$p= 0,473$ $r= 0,162$
<b>Posteriore Rhinorrhoe</b>	$p= 0,896$ $r= 0,030$	$p= 0,065$ $r= 0,401$	$p= 0,494$ $r= 0,154$
<b>Hyposmie</b>	$p= 0,101$ $r= 0,359$	$p= 0,731$ $r= 0,078$	$p= 0,396$ $r= 0,190$
<b>Juckende Nase</b>	$p= 0,240$ $r= 0,261$	$p= 0,462$ $r= 0,165$	$p= 0,857$ $r= -0,041$
<b>Kratzender Rachen</b>	$p= 0,587$ $r= 0,123$	$p= 0,671$ $r= -0,096$	$p= 0,511$ $r= -0,148$
<b>Juckende Ohren</b>	$p= 0,516$ $r= -0,146$	$p= 0,469$ $r= 0,163$	$p= 0,476$ $r= -0,160$
<b>Nasenbluten</b>	$p= 0,809$ $r= 0,055$	$p= 0,765$ $r= -0,068$	$p= 0,653$ $r= 0,101$
<b>Niesen</b>	$p= 0,393$ $r= 0,192$	$p= 0,520$ $r= 0,145$	$p= 0,420$ $r= -0,181$
<b>Cephalgie</b>	$p= 0,402$ $r= -0,188$	<b><math>p= 0,015</math></b> <b><math>r= 0,512</math></b>	$p= 0,962$ $r= 0,011$

Angegeben wird die Signifikanz (p-Wert) und der r-Wert für die Korrelation nach Pearson, Korrelation zwischen maximalem Flowabfall (in %), Symptomscore, Reaktionszeit zum Zeitpunkt des maximalen Flowabfalls (in min) zu VAS-Scores, n = 22, Reagierer, aus allen Studienpatienten zusammengefasst (CRSwNP-AAI+CRSwNP-A+CRSsNP), bei 16 mg ASS-Testdosis

Tabelle 45: Korrelation des VAS-Fragebogens mit maximalem Flowabfall, Symptomscore und Reaktionszeit zum max. Flowabfall, **negative ASS-Reaktionen (n=28) bei 16 mg ASS-Testdosis**

	<b>Max Flowabfall (in %)</b>	<b>Symptom- Score</b>	<b>Reaktionszeit max Flowabfall (in Min)</b>
<b>Gesamt – Score</b>	<b>p= 0,038</b>	p= 0,123	p= 0,687
<b>CRS-Beschwerden</b>	<b>r=-0,394</b>	r= 0,298	r= 0,080
<b>Nasenobstruktion</b>	p= 0,052 r=-0,371	p= 0,297 r= 0,204	p= 0,334 r= 0,189
<b>Gesichtsschmerz</b>	p= 0,407 r=- 0,163	p= 0,264 r= 0,218	p= 0,248 r= 0,226
<b>Anteriore Rhinorrhoe</b>	p= 0,455 r=-0,147	<b>p= 0,014</b> <b>r= 0,457</b>	p= 0,246 r= 0,227
<b>Posteriore Rhinorrhoe</b>	p= 0,298 r=-0,204	p= 0,064 r= 0,355	p= 0,705 r= 0,075
<b>Hyposmie</b>	p= 0,407 r=-0,163	p= 0,253 r= 0,223	p= 0,712 r=-0,073
<b>Juckende Nase</b>	p= 0,471 r= 0,142	p= 0,823 r= 0,044	p= 0,663 r=-0,086
<b>Kratzender Rachen</b>	p= 0,743 r=-0,065	p= 0,492 r= 0,135	p= 0,296 r=-0,205
<b>Juckende Ohren</b>	p= 0,801 r= 0,050	<b>p= 0,046</b> <b>r= 0,380</b>	p= 0,217 r= 0,241
<b>Nasenbluten</b>	p= 0,692 r= 0,078	p= 0,447 r= 0,150	p= 0,596 r=-0,105
<b>Niesen</b>	p= 0,579 r= 0,110	p= 0,532 r= 0,123	p= 0,867 r=-0,033
<b>Cephalgie</b>	p= 0,383 r=-0,172	p= 0,792 r= 0,052	p= 0,308 r=-0,200

Angegeben wird die Signifikanz (p-Wert) und der r-Wert für die Korrelation nach Pearson, Korrelation zwischen maximalem Flowabfall (in %), Symptomscore, Reaktionszeit zum Zeitpunkt des maximalen Flowabfalls (in min) zu VAS-Scores, n = 28, Nicht-Reagierer, aus allen Studienpatienten zusammengefasst (CRSwNP-AAI+CRSwNP-A+CRSsNP), bei 16 mg ASS-Testdosis

Die gleichen Parameter wurden auch mit der Auswertung des RSOM-31-Fragebogens korreliert. Die Korrelation des maximalen Flowabfalls, des Symptomscores und der Reaktionszeit mit den zusammengefassten Ergebnissen des Gesamt-RSOM-31-Fragebogens zeigte keinen signifikanten Zusammenhang bei den Reagierern. Bei den Nicht-Reagierern korrelierte der Symptomscore mit dem RSOM-31-Gesamtscore signifikant positiv (p= 0,046, r= 0,380).

Tabelle 46: Korrelation des RSOM-31-Fragebogens in Domains mit maximalem Flowabfall, Symptomscore und Reaktionszeit zum max. Flowabfall, **positive ASS-Reaktionen (n=22) bei 16 mg ASS-Testdosis**

	Max Flowabfall (in %)	Symptom- Score	Reaktionszeit max Flowabfall (in min)
<b>RSOM-31-</b>	p= 0,309	p= 0,419	p= 0,571
<b>Gesamtscore</b>	r= 0,227	r= 0,181	r= 0,128

Angegeben wird die Signifikanz (p-Wert) und der r-Wert für die Korrelation nach Pearson, Korrelation zwischen maximalem Flowabfall (in %), Symptomscore, Reaktionszeit zum Zeitpunkt des maximalen Flowabfalls (in min) zu SF-36, n = 22, Reagierer, aus allen Studienpatienten zusammengefasst (CRSwNP-AAI+CRSwNP-A+CRSsNP), bei 16 mg ASS-Testdosis

Tabelle 47: Korrelation des RSOM-31-Fragebogens in Domains mit maximalem Flowabfall, Symptomscore und Reaktionszeit zum max. Flowabfall, **negative ASS-Reaktionen (n=28) bei 16 mg ASS-Testdosis**

	Max Flowabfall (in %)	Symptomscore	Reaktionszeit max Flowabfall (in min)
<b>RSOM-31-</b>	p= 0,133	<b>p= 0,046</b>	p= 0,635
<b>Gesamtscore</b>	r= -0,291	<b>r= 0,380</b>	r= -0,094

Angegeben wird die Signifikanz (p-Wert) und der r-Wert für die Korrelation nach Pearson, Korrelation zwischen maximalem Flowabfall (in %), Symptomscore, Reaktionszeit zum Zeitpunkt des maximalen Flowabfalls (in min) zu SF-36, n = 28, Nicht-Reagierer, aus allen Studienpatienten zusammengefasst (CRSwNP-AAI+CRSwNP-A+CRSsNP), bei 16 mg ASS-Testdosis

Die Korrelation des SF-36-Fragebogens mit dem maximalen Flowabfall, dem Symptomscore und der maximalen Reaktionszeit für die Reagierer und Nichtreagierer zeigte keinen signifikanten Zusammenhang auf.

Tabelle 48: Korrelation des SF-36-Fragebogens mit maximalem Flowabfall, Symptomscore und Reaktionszeit zum max. Flowabfall, **positive ASS-Reaktionen (n=22) bei 16 mg ASS-Testdosis**

	Max Flowabfall (in %)	Symptom- score	Reaktionszeit Max Flowabfall (in Min)
<b>Körperliche Summenskala</b>	p= 0,810 r= 0,054	p= 0,057 r=-0,411	p= 0,230 r=-0,267
<b>Psychische Summenskala</b>	p= 0,842 r=-0,045	p= 0,338 r=-0,214	p= 0,713 r= 0,083

Angegeben wird die Signifikanz (p-Wert) und der r-Wert für die Korrelation nach Pearson, Korrelation zwischen maximalem Flowabfall (in %), Symptomscore, Reaktionszeit zum Zeitpunkt des maximalen Flowabfalls (in min) zu SF-36, n = 22, Reagierer, aus allen Studienpatienten zusammengefasst (CRSwNP-AAI+CRSwNP-A+CRSsNP), bei 16 mg ASS-Testdosis

Tabelle 49: Korrelation des SF-36-Fragebogens mit maximalem Flowabfall, Symptomscore und Reaktionszeit zum max. Flowabfall, **negative ASS-Reaktionen (n=28) bei 16 mg ASS-Testdosis**

	Max Flowabfall (in %)	Symptom- score	Reaktionszeit max. Flowabfall (in Min)
<b>Körperliche Summenskala</b>	p= 0,508 r= 0,130	p= 0,183 r=-0,259	p= 0,624 r=-0,097
<b>Psychische Summenskala</b>	p= 0,101 r= 0,316	p= 0,166 r=-0,269	p= 0,537 r=-0,122

Angegeben wird die Signifikanz (p-Wert) und der r-Wert für die Korrelation nach Pearson, Korrelation zwischen maximalem Flowabfall (in %), Symptomscore, Reaktionszeit zum Zeitpunkt des maximalen Flowabfalls (in min) zu SF-36, n = 28, Nicht Reagierer, aus allen Studienpatienten zusammengefasst (CRSwNP-AAI+CRSwNP-A+CRSsNP), bei 16 mg ASS-Testdosis

#### **4.3.2. Korrelation der Ergebnisse der nasalen ASS-Provokation mit der Auswertung der standardisierten Arztfragebögen und klinischen Befunden**

Die Charakteristika einer Reaktion im NPT; der maximale Flowabfall, der Symptomscore und die Zeit bis zum maximalen Flowabfall wurden getrennt nach Reagierern und Nicht-Reagierern mit den klinischen Befunden korreliert. Hierbei ergab sich ausschließlich bei den Nicht-Reagierern ein signifikanter, positiver Zusammenhang zwischen dem Symptomscore und dem Serum-IgE (p= 0,011, r= 0,474). Je höher also der Gesamt-IgE-Wert ist, desto höher ist der Symptomscore bei dieser Gruppe.

Tabelle 50: Korrelation der Ergebnisse der nasalen ASS-Provoktion mit klinischen **Befunden bei positiven und negativen ASS- Reaktionen, bei 16 mg Testdosis**

	Befunde	Max Flowabfall (in %)	Symptom-Score	Reaktionszeit max. Flowabfall (in Min)
pos. ASS-Reaktionen (n=22)	Gesamt IgE	p= 0,757 r= 0,070	p= 0,886 r= 0,032	p= 0,505 r= 0,150
	FEV1	p= 0,301 r=-0,231	p= 0,112 r=-0,349	p= 0,355 r=-0,207
	GINA Score	p= 0,537 r= 0,139	p= 0,392 r= 0,192	p= 0,763 r= 0,068
	Anzahl NNH-OPs	p= 0,122 r= 0,339	p= 0,388 r=-0,194	p= 0,951 r= 0,014
	NP-Score	p= 0,921 r= 0,022	p= 0,469 r=-0,163	p= 0,597 r=-0,119
neg. ASS-Reaktionen (n=28)	Gesamt IgE	p= 0,667 r=-0,085	<b>p= 0,011</b> <b>r= 0,474</b>	p= 0,078 r= 0,338
	FEV1	p= 0,139 r=-0,278	p= 0,257 r=-0,221	p= 0,887 r=-0,028
	GINA Score	p= 0,934 r=-0,026	p= 0,352 r= 0,281	p= 0,135 r= 0,438
	Anzahl NNH-OPs	p= 0,531 r= 0,183	p= 0,872 r= 0,047	p= 0,073 r= 0,494
	NP-Score	p= 0,465 r= 0,223	p= 0,735 r=-0,104	p= 0,569 r=-0,174

Angegeben wird die Signifikanz (p-Wert) und der r-Wert für die Korrelation nach Pearson, Korrelation zwischen maximalem Flowabfall (in %), Symptomscore, Reaktionszeit zum Zeitpunkt des maximalen Flowabfalls (in min) zu klinischen Befunden (NP-Score, gesamt IgE (KU/l), FEV1-Lungenfunktion, Anzahl NNH-OPs), n = 22 Reagierer, n = 28 nicht-Reagierer, aus allen Studienpatienten zusammengefasst (CRSwNP-AAI+CRSwNP-A+CRSsNP), bei 16 mg ASS-Testdosis

**Die Korrelationsanalyse ergab lediglich vereinzelt signifikante Zusammenhänge. Das Reaktionsverhalten in der nasalen ASS-Provokation, d.h. rhinomanometrisch registrierte Flowabfälle, Symptomscores und die Reaktionszeit bis zum Auftreten des maximalen Flowabfalls waren weitestgehend unabhängig von klinischen rhinologischen, pulmologischen und allergologischen Parametern und von subjektiven rhinosinuitischen Beschwerden.**

#### 4.4. Auswertung der pH-Wert-Analyse der ASS-Testlösung

Die pH-Wert-Analyse ergab für 0,9% NaCl –Lösung einen Wert von 7.

Für die ASS-Lösung wurde bei sechs Testansätzen der ASS-Provokationslösung ein pH-Wert von  $\bar{\varnothing}$  6,5 gemessen, d.h. die ASS-Lösung war minimal saurer als die isotonische NaCl-Lösung.



## 5. Diskussion

In dieser Studie erfolgte vor der nasalen ASS-Provokation eine umfassende Charakterisierung von Patienten mit einer CRSwNP, einem Asthma, mit und ohne einen anamnestischen Verdacht einer AI durch Evaluation der Krankheitsentwicklung, durch Untersuchung klinischer Parameter sowie durch Analyse subjektiver Beschwerden. Für die folgenden klinischen Parameter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A im Phänotyp: Anzahl der NNH-OPs, Erkrankungsdauer der NP, Dauer der Asthmaerkrankung, NP-Score, Schwellung und Sekretion der nasalen Schleimhaut, Allergien, Gesamt-IgE, Olfaktometrie, FEV1, GINA-Score. Die Scores waren jedoch mehrheitlich signifikant schlechter als bei den Kontrollpatienten mit einer milden CRS, ohne eine NP. Die Auswertung der validierten Patientenfragebögen RSOM-31, VAS und SF-36 zur Erhebung der subjektiv eingeschätzten Beschwerdestärke und HRQOL zeigte ebenfalls, dass sich die CRSwNP-AAI- und CRSwNP-A-Gruppen nicht untereinander, aber in der Mehrzahl der untersuchten Parameter signifikant von der Kontrollgruppe unterschieden.

Durch Steigerung der nasalen ASS-Testdosis von 16 auf 25 mg, konnte bei Patienten mit CRSwNP, Asthma und anamnestisch bekannter AI die Nachweisrate der AI von 80 auf 95% gesteigert werden. Bei Patienten mit einer rezidivierenden CRSwNP und Asthma, ohne anamnestisch bekannte AI, konnte durch dieses Vorgehen nach 16 und 25 mg ASS-NPT die Nachweisrate von 40 auf 53% gesteigert werden. Die Ergebnisse dieser Studie unterschieden sich nicht durch die Interpretation nach dem Deutschen Positionspapier oder den Europäischen Leitlinien (EAACI) (70, 81).

Bei 16 mg ASS-Provokationsdosis waren die maximalen Flowabfälle und Symptomscores für die CRSwNP-AAI- und CRSwNP-A-Patienten gegenüber den CRSsNP-Patienten signifikant erhöht. Die Symptomreaktionen unterschieden sich zwischen CRSwNP-AAI- und CRSwNP-A-Patienten mit positiver Reaktion nicht signifikant. Der Nasenzyklus wurde während der nasalen Provokation mit ASS registriert.

Die Provokation ergab trotz einseitiger Provokation mit 16 mg ASS bilaterale Reaktionen in 27% der Fälle.

**Hinweise für einen ablaufenden Nasenzyklus fanden sich gleichermaßen in allen untersuchten Fällen.**

**Es reagierten 6% der Studienpatienten mit milden bronchopulmonalen Symptomen nach 16 mg ASS, die einer medikamentösen Intervention bedurften. Beide Patienten gehörten zur Gruppe CRSwNP-AAI.**

**Das Reaktionsverhalten in der nasalen ASS-Provokation, d.h. rhinomanometrisch registrierte Flowabfälle, Symptomscores und die Reaktionszeit bis zum Auftreten des maximalen Flowabfalls waren in der Korrelationsanalyse weitestgehend unabhängig von klinischen rhinologischen, pulmologischen und allergologischen Parametern und von subjektiven rhinosinuitischen Beschwerden.**

**Nach intensiver Literaturrecherche erfolgte erstmals eine Untersuchung dieser heterogenen Patientenkohorten und eine nasale Provokation nach diesem Testschema in unserer Studie. Folgend werden die dargestellten Ergebnisse im Kontext diskutiert.**

## **5.1. Diskussion der Patientenkohorten**

**Unterscheiden sich die Patientenkohorten und lassen sich für bestimmte Parameter signifikante Unterschiede zwischen den Kohorten herausstellen?**

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen keine signifikanten Zusammenhänge für die Anzahl der **NNH-Operationen** und die Dauer der klinischen Manifestation der Komorbiditäten dieser Erkrankung zwischen den untersuchten Patientengruppen. Patienten der CRSwNP-AAI- und CRSwNP-A-Gruppe litten zum Untersuchungszeitraum im Mittel etwa gleich lang an einer CRS mit NP und Asthma. Bavbek et al. konnten für die Erkrankungsdauer der NP und der AI eine signifikante Assoziation zu positivem ASS-Provokationsergebnis nachweisen (130).

Die **Schmerzmittelanamnese** erfolgte bei allen Testpersonen dieser Studie durch einen erfahrenen Rhinologen. In dieser Arbeit wurde eine Schmerzmittelanamnese als positiv bezeichnet, wenn es bereits zu einer plausiblen stattgehabten respiratorischen (nasalen/ pulmonalen) bzw. begleitenden dermalen Reaktion nach Einnahme mindestens eines Präparats der NSAR-Gruppe in den letzten 15 Jahren gekommen war. Im Rahmen der Schmerzmittelanamnese wurde evaluiert, welche Analgetika bei Patienten mit einem Vollbild der N-ERD, d.h. einer bekannten AI, Reaktionen auslösten. Die meisten Patienten reagierten nach Einnahme von ASS, Ibuprofen, oder Diclofenac.

Zwei der Patienten mit N-ERD berichteten über eine bronchiale Obstruktion nach Einnahme von Metamizol (Novalgin). Dies ist insofern interessant, als dass Metamizol kein NSAR im eigentlichen Sinn darstellt. Metamizol ist ein Pyrazolon und der Wirkmechanismus ist auch heute nicht abschliessend geklärt. Nach Klassifikation gehört das Medikament eigentlich in die Gruppe der nichtsteroidalen Nichtopioid-Analgetika. In der Literatur wird es manchmal den NSAR zugeordnet (131). Dennoch wurde eine nichtselektiv hemmende Wirkung auf die COX-3 mehrfach nachgewiesen (132, 133).

Für die Angaben zu den **Lebensgewohnheiten, Arbeitsbedingungen und dem Kontakt zu potentiellen Allergenen**, konnte in dieser Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen herausgestellt werden. In der Literatur gibt es bislang lediglich vereinzelte Untersuchungen darüber. Gao et al. befragten 10633 Patienten, darunter 850 Patienten mit einer nach EP(3)OS-Kriterien diagnostizierten CRS, hinsichtlich CRS-bedingter Symptome und beruflicher sowie umweltbedingter Exposition. Die Autoren dieser Studie verwendeten ebenfalls einen standardisierten Fragebogen des Europäischen Forschungsnetzwerks GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network). Sie konnten signifikante Zusammenhänge zwischen einigen beruflichen und Umweltfaktoren (erhöhte Staubexposition, Verwendung einer Klimaanlage) und dem Vorliegen einer CRS herausstellen (134). Der Vergleich dieser Arbeit mit der hier vorliegenden Studie ist nur eingeschränkt möglich, da in der Studie von Gao et al. ausschließlich Patienten mit einer CRS-Symptomatik (CRSsNP, CRSwNP), ohne Berücksichtigung weiterer Komorbiditäten, evaluiert wurden.

Xie et al. konnten schwere Entzündungsreaktionen im Polypengewebe von rauchenden CRSwNP-Patienten nachweisen. Sie zeigten, dass Zigarettenrauch die Expression von E-Prostanoid-2- und E-Prostanoid-4-Rezeptoren reduziert und gleichzeitig die Produktion von PGE<sub>2</sub> und den proinflammatorisch wirksamen Zytokinen IL-8 und TNF- $\alpha$  im NP-Gewebe stimuliert (135). Unter den CRSwNP-AAI- und CRSwNP-A-Patienten dieser Studie waren signifikant mehr ehemalige Raucher vertreten als bei Patienten der Kontrollgruppe mit einer CRSsNP.

CRSwNP-AAI- und CRSwNP-A-Patienten berichteten signifikant häufiger über **rhinogene Beschwerden nach Alkoholgenuss**. Vally et al. analysierten mehrere Studien hinsichtlich der Alkoholanamnese und konnten bei Asthmatikern eine Assoziation von AI und beschriebener Reaktion auf Wein beobachten (136). 2014

evaluierten Cardet et al., mittels Fragebögen, Patienten hinsichtlich respiratorischer Reaktionen nach Konsum von Alkohol. Dabei unterschieden sie vier Gruppen: NSAR-intolerante Patienten, Asthmatiker (NSAR-tolerant), CRS-Patienten (NSAR-tolerant) und gesunde Kontrollen. In jeder dieser Gruppen wurden mindestens 50 Patienten befragt. Im Ergebnis wurde das Auftreten rhinitischer Symptome nach Alkoholgenuss mit einer signifikant erhöhten Prävalenz angegeben, von 75 % für Patienten mit einer AI, 33 % bei Asthma, 30 % bei CRS und 14% bei den Kontrollpatienten. Schlussfolgernd wurde empfohlen, Patienten mit einer AI über ein höheres Risiko einer rhinitischen Reaktion nach Alkoholgenuss aufzuklären (137). Die Studie von Cardet et al. enthielt keine differenzierten Untersuchungen zu Patienten mit einer NP. Das Ergebnis für Patienten mit einer AI oder Asthma deckt sich mit den Daten unserer Studie, wobei hier die Patienten zusätzlich eine CRSwNP aufwiesen. Wir untersuchten Kontrollen mit einer CRSsNP und konnten hier signifikant weniger Reaktionen auf Alkohol darstellen, als in den anderen beiden Gruppen (137). Welcher Pathomechanismus für die Reaktion mit nasalen oder respiratorischen Symptomen nach Alkoholkonsum verantwortlich ist, wurde in der erwähnten Literatur nicht dargelegt. Grundsätzlich können verschiedene Bestandteile in alkoholischen Getränken eine der beschriebenen Reaktionen auslösen. In diversen Studien werden neben Acetylsalicylsäure auch Histamin, Sulfid und andere Inhaltsstoffe als Trigger der Reaktion diskutiert (136, 138-141).

Die Auswertung der verwendeten **standardisierten Patientenfragebögen** mit den Angaben der Patienten zur subjektiv eingeschätzten Beschwerdestärke und HRQOL zeigt, dass sich die CRSwNP-AAI- und CRSwNP-A-Gruppe in der Mehrzahl der untersuchten Parameter signifikant von der Kontrollgruppe mit einer milden CRS, ohne NP unterscheidet. Die Auswertung des RSOM-31-Fragebogens ergab für die CRSwNP-AAI- und CRSwNP-A-Patienten signifikant erhöhte Werte für den Gesamtscore sowie in allen sieben Domänen, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Polypengruppen. Der RSOM-31 wurde in der Literatur mehrfach als ein Instrument empfohlen, um besonders die CRS-spezifische QOL zu analysieren (48, 142).

Die VAS-Scores der CRSsNP-Patienten entsprachen mit Scores rhinosinusitischer Beschwerden  $\leq 30$  mm der Definition einer milden CRS. VAS-Gesamt-Scores waren bei den CRSwNP-AAI- und CRSwNP-A-Gruppen signifikant erhöht gegenüber denen der Kontrollgruppe, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Polypengruppen, was

von Förster et al. für die Symptome Rhinorrhoe, Nasenatmungsbehinderung und Gesichtsdruck beschrieben worden war (143). Bei den CRSwNP-AAI-Patienten wurden die Beschwerden in 10 von 13 Symptomen signifikant schlechter angegeben als bei Patienten mit einer CRSsNP. Für die CRSwNP-A-Patienten zeigte sich ein ähnliches Bild. Liu et al. verglichen CRSsNP- mit CRSwNP-Patienten hinsichtlich der Selbsteinschätzung ihrer Beschwerdestärke mittels VAS-Scores und erhoben klinische Befunde. Beide Patientengruppen unterschieden sich zwar nicht, wie bei uns, in der Gesamtbeschwerdestärke, zeigten aber signifikante Unterschiede in der Bewertung des Geruchsverlustes und für die Rhinorrhoe (144).

Im SF-36-Fragebogen schätzten die Patienten subjektiv ihren allgemeinen Gesundheitszustand ein. Sowohl für die körperliche als auch für die psychische Summenskala waren hier die Werte von CRSwNP-AAI- und CRSwNP-A- signifikant schlechter, als die der CRSsNP-Patienten. Zwischen CRSwNP-AAI- und CRSwNP-A-Patienten konnten in keinem der Fragebögen signifikante Unterschiede aufgezeigt werden. In anderen Studien konnte gezeigt werden, dass sich eine CRS negativ auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt (8, 145-147).

Es ergab sich ein signifikanter Unterschied für Einzelbefunde der **Nasenendoskopie**, wie Schwellung und Sekretion, von CRSwNP-AAI- und CRSwNP-A-Patienten gegenüber den Kontrollen (CRSsNP). Der NP-Score ist bei diesen beiden Gruppen signifikant höher als bei der CRSsNP-Gruppe, was zu erwarten war. Zwischen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A zeigen sich hier keine signifikanten Unterschiede. Nabavi et al. konnten in ihrer Studie einen signifikanten Zusammenhang für eine positive Reaktion im oralen Provokationstest bei CRSwNP-A-Patienten sowie der Anzahl der NNH-OPs und dem NP-Score aufzeigen (148) .

Bei CRSwNP-AAI-Patienten hat sich in unserer Studie ein signifikant schlechteres **Riechvermögen** gegenüber den CRSsNP-Patienten im Riechtest gezeigt. Andere Autoren konnten ebenfalls ein signifikant schlechteres Riechvermögen von CRSwNP-Patienten gegenüber CRSsNP-Patienten nachweisen (15, 49, 144). Analog zu den Ergebnissen dieser Arbeit, unterschieden sich auch bei Förster et al. die Olfaktometriergenergebnisse von CRSwNP-AAI und CRSwNP-A Patienten nicht (143).

Unter den N-ERD-Patienten dieser Studie sind signifikant häufiger **Atopiker** mit spezifischem IgE im CAP-Test, ohne klinische Zeichen einer allergischen Rhinitis, als

bei den CRSsNP-Patienten. Bei CRSwNP-A und CRSsNP wurde dieser signifikante Unterschied nicht herausgestellt. In einer Studie von Vally et al. wurden Asthmatiker hinsichtlich Komorbiditäten und klinischer Parameter evaluiert. Die Arbeitsgruppe konnte eine signifikante Assoziation von einer AI und Atopie herausarbeiten (136). Andere Untersuchungen konnten eine erhöhte Prävalenz für das Vorliegen einer Atopie bei CRSsNP zeigen (149, 150). Die bei uns in der Kontrollgruppe provozierten Patienten mit einer milden Form der CRSsNP zeigten hingegen keine signifikant erhöhte Assoziation zu einer Atopie. Für das Vorliegen einer **allergischen Rhinitis**, gemäß der ARIA-Kriterien, wurden in dieser Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen evaluiert (127). Der **Gesamt-IgE-Spiegel** war bei CRSwNP-AAI- und CRSwNP-A- gegenüber den Kontrollpatienten mit einer CRSsNP signifikant erhöht. In der Studie von Bochenek et al. konnte bei den N-ERD-Patienten mit Asthma eine Assoziation zu einem erhöhten Gesamt-IgE-Spiegel gezeigt werden (151). In der Literatur wird auf eine positive Korrelation von lokal nachweisbarem polyklonales IgE in Polypengewebe und dem Schweregrad der klinischen Manifestation der CRSwNP hingewiesen (43, 152). So zeigten Bachert et al. in der Schleimhaut von nasalen Polypen lokal spezifische IgE-AK-Konzentrationen und konnten dies auch bei N-ERD beobachten (43). Die lokalen polyklonalen IgE-Erhöhungen waren dabei unabhängig vom Haut-Pricktest (109).

Mascia et al. wiesen in einer epidemiologischen Analyse nach, dass eine AI mit einer Verschlechterung des Asthmas einhergeht (153). Verschiedene Studien berichten, dass Patienten mit einer AI sowohl medikamentös als auch chirurgisch häufig nur schwer zu therapieren sind und mit einer hohen Dosis an systemischen wie lokalen inhalativen Steroiden behandelt werden müssen (49, 154, 155). Der GINA-Score der Global Initiative for **Asthma** beschreibt erforderliche Therapieschritte der Asthmamedikation zur Erzielung der Asthmakontrolle. In der vorliegenden Analyse konnten wir zwischen CRSwNP-AAI- und CRSwNP-A-Patienten keinen signifikanten Unterschied für den GINA-Score oder den spirometrisch ermittelten FEV1-Wert herausstellen. Patienten mit einer CRSwNP-AAI zeigten erwartungsgemäß signifikant schlechtere FEV-1-Werte als Patienten mit einer CRSsNP ohne ein Asthma. Für Patienten mit einer CRSwNP-A waren die FEV-1-Werte gegenüber den Kontrollen nicht signifikant niedriger.

Bochenek et al. untersuchten pulmologische Parameter von 201 ASS-intoleranten Asthmapatienten und stellten fest, dass 45,3 % ein unkontrolliertes Asthma aufwiesen

(151). In der aktuellen Analyse wurde bei einem GINA-Score von 1-5 lediglich ein Patient mit einem GINA-Score 5, das heißt einem schweren Asthma untersucht. Von pulmologischer Seite wird zur Beschreibung des Asthmaschweregrads der Asthmakontrolltest verwendet. In Folgeuntersuchungen sollte daher der Asthmakontrolltest als zusätzlicher Parameter hinzugezogen und auf Zusammenhänge zu nasalen ASS NPT-Provokationen untersucht werden. Auf Grund der Komplexität des Krankheitsbildes sollten Patienten mit N-ERD in spezialisierten Zentren von Pulmologen als auch von HNO-Ärzten behandelt werden.

**Zusammenfassend lassen sich zwischen den Patientenkohorten CRSwNP-AAI und CRSwNP-A keine signifikanten Unterschiede für die untersuchten Parameter herausstellen (Anamnese, subjektiv gescorte Beschwerden, rhinologische, allergologische oder pulmologische Parameter). Wir konnten somit zeigen, dass das Reaktionsverhalten in der nasalen ASS-Provokation vom Phänotyp CRSwNP-AAI und CRSwNP-A weitestgehend unabhängig ist.**

## **5.2. Diskussion der nasalen ASS-Provokation**

**Wie reagieren Patienten auf die unilaterale Provokation mit 16 mg bzw. 25 mg ASS? Eignen sich Dosis und Vorgehen zur Detektion der ASS-sensitiven Patienten? Bedeutet eine Applikation von 25 mg ASS auf die nasale Mukosa ein erhöhtes Auftreten von Irritationen oder Komplikationen?**

### **5.2.1. Nachweisbarkeit der AI durch NPT mit 16 mg und 25 mg ASS**

Bei einer verwendeten ASS-Dosis von 16 mg zeigte unsere Untersuchung eine Nachweisbarkeit positiver Reaktionen von 80% für die nasale Provokation von Patienten mit einer zuvor anamnestisch bekannten N-ERD. Durch eine zweite weiterführende Untersuchung, bei primär negativer Reaktion, mit einer ASS-Testdosis von 25 mg konnte eine Steigerung der Nachweisrate positiver Reaktionen auf 95% erreicht werden. Aufgrund möglicher respiratorischer Reaktionen wurden in dem Protokoll dieser Studie nur Patienten mit ausbleibender positiver Reaktion bei 16 mg ein zweites Mal mit 25 mg ASS provoziert. Dies schränkt weiterführende Vergleiche ein. Gemäß des Ethikvotums wurden keine gesunden Patienten in der Kontrollgruppe untersucht, sondern Patienten mit einer milden CRS-Symptomatik, ohne eine NP oder ein Asthma. Die Ergebnisse der positiven Nachweisraten sind mit dem Begriff der

„Sensitivität“ vereinbar. Keiner der 15 Kontrollpatienten zeigte eine spezifische Reaktion nach nasaler ASS-Provokation, was einer Spezifität von 100% entspricht.

Insgesamt haben 19 der 20 **CRSwNP-AAI-Patienten** positiv in der nasalen ASS-Provokation reagiert. Dabei zeigten 16 Patienten bei 16 mg und drei Patienten bei 25 mg ASS-Testdosis eine positiv zu wertende Symptomatik. Ein Patient mit einer CRSwNP-AAI hat weder bei 16 mg noch bei 25 mg ASS-Testdosis reagiert. Dies ist vermutlich mit der fortgeführten oralen Cortisongabe im Rahmen der Asthmatherapie zu begründen.

Im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Studie ergab sich in anderen Arbeiten eine Sensitivität von 47% bis 97% und eine Spezifität von 52% bis 100% für die nasale ASS-Provokation (72, 73, 82, 83, 88, 156, 157). Folgend werden diese Studien miteinander verglichen und diskutiert, inwiefern Abweichungen im Studiendesign die unterschiedlichen Werte der Sensitivität und Spezifität in der nasalen ASS-Provokation begründen. Das Vorgehen dieser Studie deutet darauf hin, dass der NPT mit ASS bei **CRSwNP-AAI-Patienten** mit einer anamnestisch bekannten Analgetika-Intoleranz die Diagnose AI mit einer hohen Nachweisrate sichert.

In dieser Studie haben insgesamt acht von 15 Patienten (53%) aus der **CRSwNP-A-Gruppe** – das heißt Patienten mit einer CRSwNP mit rezidivierender nasaler Polyposis, Asthma, ohne vorher anamnestisch bekannte ASS-Intoleranz - positiv reagiert. Analog zu den CRSwNP-AAI-Patienten wurde durch Steigerung der ASS-Provokationsdosis von 16 auf 25 mg die Detektionsrate positiver Reaktionen von 40 auf 53% gesteigert. Von den acht CRSwNP-A-Patienten mit positiver nasaler ASS-Reaktion hatten vier Patienten (50%) über fünf Jahre keine NSAR eingenommen und Reaktionen nach Einnahme von NSAR waren nicht bekannt. Interessanterweise hatten in dieser Untersuchung vier CRSwNP-A-Patienten (50 %) positiv reagiert, obwohl sie kürzlich NSAR oral eingenommen und vertragen hatten. Patienten mit dieser Befundkonstellation sollten weiterführend zusätzlich standardmässig auch oral mit ASS provoziert werden, da orale ASS-Provokationen den Goldstandard der Diagnostik darstellen (70). Inwieweit es sich möglicherweise um lokale nasale spezifische Reaktionen oder aber um falsch positive nasale ASS-Reaktionen handelt, kann bei einer Fallzahl von vier nicht festgestellt werden. Die vorliegenden Daten deuten, mit einer positiven Nachweisrate von 53% nach ASS-NPT in der CRSwNP-A-Gruppe,



insgesamt darauf hin, dass eine ASS-Provokationstestung bei rezidivierender NP und Asthma (**CRSwNP-A**) indiziert ist und den Verdacht einer AI rechtfertigt. Eine negative AI-Anamnese ist für den Ausschluss der AI unzureichend.

Vaidyanathan et al. untersuchten mit einer Provokationsdosis von ebenfalls 16 mg ASS 75 CRSwNP-Patienten mit und ohne Asthma. 23 Patienten (31 %) hatten dabei zusätzlich eine anamnestisch bekannte AI. Eine weitere Differenzierung der Patienten vor Provokation erfolgte hier nicht. Im Unterschied zu unserer Arbeitsgruppe wurde hier die akustische Rhinometrie, bei der über Schallreflexionen verschiedene Nasenquerschnitte bestimmt werden, als diagnostisches Verfahren eingesetzt. Ein ähnliches Studiendesign und die Zusammensetzung des Patientenkollektivs machen den Vergleich der Ergebnisse an dieser Stelle interessant. Die Patienten wurden alle 10 Minuten, für 120 Minuten untersucht, analog zu dem Ablauf in unserer Studie. Interessanterweise reagierten auch in dieser Studie 27 Patienten (52%) ohne anamnestisch vorher bekannte AI positiv im NPT (88). Dieser Wert ist nahezu identisch mit dem Ergebnis unserer Studie. Die Sensitivität wurde für diese Studie mit 48% und die Spezifität mit 52% angegeben (88).

Eine differenzierte Analyse NSAR-toleranter und –intoleranter Patienten erfolgte auch durch Milewski und Kollegen. Es wurden 41 Patienten mit zuvor im OPT bestätigtem Aspirin-sensitivem Asthma und 13 NSAR-tolerante Asthmatiker nasal provoziert. Acht dieser 13 Patienten litten zusätzlich an einer CRS. Eine NP lag, im Gegensatz zu unserer NSAR-toleranten Patientengruppe, nicht vor. Die Autoren konnten für die nasale Provokation, bei Patienten mit einer AI, eine etwas niedrigere Sensitivität von 86,7% und eine Spezifität von 95,7%, bei einem Beobachtungszeitraum von 120 Minuten erreichen. Bei einer Beobachtungsdauer von 180 Minuten wurden mehr Reaktionen erfasst und so erhöhte sich die Sensitivität auf 89,1%. Provoziert wurde hier bilateral mit 16 mg ASS Testdosis und, anders als in der Definition der EAACI/GA2LEN Leitlinien, lag eine positive Reaktion erst vor, wenn der Flowabfall für über 10 Minuten nachweisbar war und von klinischen Symptomen begleitet wurde. Bei zwei NSAR-toleranten Patienten zeigte sich bei Milewski et al. jedoch ein alleiniger Flowabfall von > 40%, ohne Symptomatik, was von der Arbeitsgruppe jedoch als negative Reaktion gewertet wurde (82). Möglicherweise ist die bei uns erreichte „Sensitivität“ in der CRSwNP-AAI Gruppe unserer Studie deshalb höher, weil wir isolierte Flowabfälle, gemäß der Kriterien von Riechelmann et al. und Nizankowska-Mogilnicka et al., als

positive Reaktion bewerteten und zusätzlich Patienten mit einer Dosis von 25 mg ASS provozierten (70, 81). Keiner der NSAR-toleranten Patienten zeigte bei Milewski et al. eine positive Reaktion, was durch das Fehlen einer NP und auch die vorher erfolgte orale ASS-Provokation mit negativem Ergebnis begründet sein kann. Ähnliche Ergebnisse erzielte Szczeklik et al., der 500 Patienten mit einer NP und Asthma ohne positive Anamnese einer AI oral oder bronchial mit ASS provozierte. In 15% der Fälle wurde dabei eine AI nachgewiesen (13). Vally et al. machen darauf aufmerksam, dass bei 20-25% der Asthmatiker eine NSAR-Intoleranz anamnestisch nicht bekannt ist. Häufig hatten die Patienten anamnestisch vorher keine Analgetika eingenommen und somit konnte eine AI anamnestisch nicht sicher ausgeschlossen werden (136).

In einer Zusammenfassung aktueller Metaanalysen geben Jenkins et al. eine Prävalenz des aspirinsensitiven Asthmas von 3% an, wenn die Diagnose auf Grund anamnestisch bekannter respiratorischer Reaktionen nach Einnahme von NSAR definiert wurde (158). Die Prävalenz einer AI, gestützt durch eine ASS-Provokation, wird mit 21% angegeben (70, 88, 158). Dies unterstreicht die Empfehlung, dass Patienten mit einer CRSwNP und komorbidem Asthma auch bei widersprüchlicher AI-Anamnese mit ASS provoziert werden sollten. Auch von Jenkins et al. wird bekräftigt, dass die AI häufig unterdiagnostiziert bleibt (158).

Es existieren Studien, bei denen weniger Patienten mit NP, ohne anamnestisch bekannte AI, positiv im NPT reagierten (159, 160). Bronchial provoziert wurden von Killen et al. 63 Patienten ohne anamnestisch bekannte AI. Dreizehn dieser Patienten gehörten zu einer gesunden Kontrollgruppe, 17 hatten eine NP, 15 eine NP und Asthma und 18 waren Asthmatiker. Nur vier von 32 Patienten mit einer NP reagierten positiv (159). Im Gegensatz zu unserer Untersuchung wurden von Killen et al. klinische Befunde der Patienten im Vorfeld der Untersuchung nicht ausreichend beschrieben, was möglicherweise die niedrigen Detektionsraten der AI erklärt (88).

Wie Vaidyanathan et al., untersuchten auch wir vor NPT alle Studienpatienten, wie zu Beginn dieser Arbeit beschrieben. Eine Nasenendoskopie mit visueller Kontrolle und Evaluation des Schleimhautbefundes, die endoskopische Dokumentation einer NP und einen Lungenfunktionstest durch einen Pulmologen halten wir im Rahmen der Gesamtdiagnostik dieses komplexen Krankheitsbildes für obligat. Die bei uns erreichten Werte für die Nachweisbarkeit positiver Reaktionen des Testverfahrens erklären wir unter anderem mit der sorgfältigen Diagnostik im Vorfeld und einer engen Selektion der

Provokationspatienten anhand klinischer wie anamnestischer Parameter durch einen Rhinologen und Pulmologen (88, 136).

Wir empfehlen somit, sowohl Patienten mit einer anamnestischen N-ERD als auch Patienten mit einer rezidierten nasalen Polyposis und Asthma, frühzeitig einer nasalen ASS-Provokation zuzuführen. Die frühe AI-Diagnose ebnet den Weg für eine spezifische Therapie bei der Behandlung von therapierefraktärem Asthma und persistierender NP (74, 115, 136, 161). Die von Kowalski et al. in 2019 publizierten Europäischen Leitlinien zur Erkrankung N-ERD empfehlen ASS-Provokationen erst nach  $\geq$  zwei plausiblen berichteten respiratorischen Ereignissen, nach Einnahme  $\geq$  zwei verschiedener NSAR-Präparate (5). Wir hingegen bezeichneten eine AI Anamnese bereits bei einer plausiblen respiratorischen Episode und einem NSAR-Präparat als positiv. Dies sollte in einer Folgearbeit weiter untersucht werden.

Neben der **präzisen Phänotypisierung** der Patienten durch Anamneseerhebung und Diagnostik ist eine **spezifische Endotypisierung** mittels zusätzlicher Berücksichtigung von Biomarkern im Blut, Nasensekret und NNH-Gewebe wünschenswert (25). Bei der Endotypisierung von Tomassen et al. wurde der Parameter ASS-Intoleranz nicht berücksichtigt. Die Entzündungsprofile oder Cluster wurden bei Tomassen et al. sekundär der CRSsNP, CRSwNP bzw. dem Vorkommen einer Asthmaerkrankung zugeordnet (31). Biologika (Anti IL-5 AK, Anti IL-5 Rezeptor AK, Anti IgE AK und Anti IL-4/IL-13 AK) stellen neue Therapieoptionen dar bei der schweren NP. Von Geaever et al. wurden erstmals bei Patienten mit einer CRSwNP und einer ASS-Intoleranz signifikante Rückgänge der NP-Scores nach Therapie mit Anti IgE-AK beschrieben (41). Möglicherweise würde die Berücksichtigung des Vorliegens einer ASS-Intoleranz eine weitere Differenzierung ermöglichen, die letztlich hilfreich ist für die Auswahl der verschiedenen Biologika in der personalisierten Medizin (91). In Folgestudien zu nasalen ASS-Provokationen sind zusätzliche Untersuchungen von Biomarkern im Nasensekret, Blut und wenn möglich im NP-Gewebe wünschenswert. In beiden Arbeiten, von Tomassen et al. und Geaever et al., erfolgten keine ASS-Provokationen. Die Angabe der AI beruhte lediglich auf der Anamnese der Patienten (31, 41).

### **5.2.2. Auswertungskriterien nasaler ASS-Provokationen**

Das Abweichen der Positionspapiere für die Durchführung des Testverfahrens erschweren die objektive Evaluierung des NPT und führen zu Abweichungen im Ablauf

mit unterschiedlichen Ergebnissen (70, 81). So zeigt die Betrachtung diverser Studien in der überwiegenden Zahl der Fälle unterschiedliche Behandlungsalgorithmen, was Testschemata, Untersuchungszeitraum und vor allem die Testdosis betrifft. Nach Europäischen Leitlinien der EAACI/ GA2LEN (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) von Nizankowska-Mogilnicka et al. wird eine bilaterale Applikation von 16 mg ASS für die Durchführung der nasalen Provokation empfohlen (70). Im Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie von Riechelmann et al. wird sowohl eine nasale Provokationsdosis von 0,2 – 2 mg als auch von 16 mg ASS diskutiert, bei unilateraler Applikation des Agens (81). Da hier ein weites Dosisspektrum angegeben wird, haben wir uns, in der Wahl der Dosis, an den Europäischen Leitlinien orientiert.

Weiterhin differieren in der Literatur die Angaben zu Auswertungskriterien und der Definition einer positiven Reaktion (82). Ganz aktuell wurden Europäische Leitlinien zur Durchführung von nasalen Provokationen von Augé et al. publiziert, die Aeroallergene berücksichtigen, nicht aber ASS-Provokationen (89). Das Untersuchungsdesign in dieser aktuellen Studie entspricht einer Kombination der Empfehlung aus dem Deutschen Positionspapier von Riechelmann et al. und den Europäischen Leitlinien von Nizankowska-Mogilnicka et al. und wurde zu Beginn dieser Arbeit beschrieben (70, 81). Nach Interpretation der Ergebnisse dieser Studie sowohl mit den Kriterien des Deutschen Positionspapiers als auch der Europäischen Leitlinien (EAACI), fällt die Analyse identisch aus (70, 81). Wünschenswert sind hier weitere Studien mit größeren Fallzahlen. Zu berücksichtigen bleibt dabei, dass die nasalen Provokationen mit Messungen in Intervallen von 10 Minuten relativ aufwendig und daher ggf. spezialisierten Schwerpunktzentren vorbehalten sind. Nizankowska-Mogilnicka et al. empfehlen bei einer angefangenen Reaktion nach 2 Stunden eine dritte Stunde nach Provokation zu beobachten. In dieser aktuellen Analyse zeigten sich positive NPT-Reaktionen nach maximal 120 Minuten, was die von Nizankowska-Mogilnicka empfohlene Untersuchungsdauer bestätigt. Durchschnittlich waren in der aktuellen Studie jedoch früher positive Reaktionen nachweisbar, nämlich nach weniger als 60 Minuten.

Im Deutschen Positionspapier besteht die Möglichkeit einer positiven Reaktion bei isolierten Symptomreaktionen ohne relevante Flowabfälle, in den Europäischen Leitlinien nicht. Interessanterweise hatte kein Patient unserer Studie ausschließlich mit

einem Symptomscore > 3 ohne relevante Flowabfälle reagiert, was weiter an größeren Patientenzahlen untersucht werden sollte.

In unserer Studie registrierten wir die Symptome Niesen und Rhinorrhoe. Einige Patienten zeigten jedoch auch Fernsymptome wie Husten, Dyspnoe, Tränenfluss, Konjunktivitis, Chemosis, Ohrenjucken oder Urtikaria. Diese Fernsymptome deuten auf systemische Reaktionen nach nasaler ASS-Provokation hin. Es ist aus unserer Sicht sinnvoll, Symptome und Fernsymptome in Form z.B. eines Punktscores zu erfassen. In den Europäischen Leitlinien von Nizankowska-Mogilnicka et al. wird die Dokumentation der Symptome mit VAS-Scores empfohlen, jedoch ohne einen festgelegten Minimumwert zur Bewertung positiver Reaktionen wie im Deutschen Positionspapier (81). Eine international standardisierte Erfassung der Symptome in der ASS-Provokation würde die Vergleichbarkeit ähnlicher Studien und NPT-Ergebnisse sichern. Zu berücksichtigen bleibt, dass die Europäischen Leitlinien von Nizankowska-Mogilnicka et al. die Durchführung von ASS Provokationen (oral, bronchial und nasal) fokussieren, hingegen im Deutschen Positionspapier allgemein nasale Provokationen von Aeroallergenen und auch von ASS beschrieben werden. Eine Aktualisierung der Deutschen Leitlinien zur Durchführung nasaler Provokationen ist angemeldet, aber noch ausstehend.

### **5.2.3. Reaktionsverhalten im NPT bei 16 mg und 25 mg ASS**

Bei 16 mg ASS-Provokationsdosis waren in unserer Studie die maximalen **Flowabfälle und Symptomscores** für die N-ERD- und CRSwNP-A-Patienten gegenüber den CRSsNP-Patienten signifikant erhöht. Positive Reaktionen bestanden sowohl aus nasalen als auch systemischen Reaktionen bei CRSwNP-AAI- und CRSwNP-A-Patienten im ASS-NPT. Dabei unterschieden sich die Symptomreaktionen zwischen CRSwNP-AAI- und CRSwNP-A- Patienten mit positiver Reaktion nicht signifikant. Einige Autoren, die bei vergleichbarer Dosis nasal provozierten, schildern ähnliche Beobachtungen über nasale und systemische Reaktionen, während andere Autoren ausschließlich nasale Symptome dokumentierten. Pawlowicz et al. berichten für eine titrierte Testdosis von ein bis 20 mg ASS nach der unilateralen nasalen Provokation, eine nasale Obstruktion, eine Reduktion der Lungenfunktion und das Auftreten einer Urtikaria bei Aspirin-sensitiven Asthmatikern. Die Kontrollen und die Aspirin-toleranten Asthmatiker zeigten bei Pawlowicz et al. weder einen signifikanten Abfall des FEV1-Wertes noch eine signifikante Zunahme des nasalen Widerstandes (162). Auch Miller et

al. provozierten 131 Patienten nasal mit einer titrierten Dosis von bis zu 40 mg ASS. Sieben der provozierten Patienten entwickelten bei Miller et al. als Fernsymptom wie Urtikaria. Weiterhin zeigten sie, dass die Mehrzahl ihrer Patienten bei einer nasalen Dosis von 15-30 mg positiv reagierten (157). Casadevall et al. provozierten bilateral mit einer einmaligen Dosis von 25 mg ASS. Alle Patienten reagierten mit rein nasalen Symptomen wie nasaler Obstruktion und Rhinorrhoe. Es wurden keine bronchialen Symptome beschrieben (84). Der Verdacht, dass eine höhere Provokationsdosis, mit bis zu 25 mg, eine schwerere Symptomatik zur Folge hat und die Sicherheit der nasalen ASS-Provokation einschränkt, kann nicht bestätigt werden.

Ein direkter Vergleich der Untersuchungsergebnisse mit 16 und 25 mg ASS-Dosis kann nur im Sinne einer Momentaufnahme diskutiert werden. Da in unserer Studie nicht alle Patienten sowohl mit 16 als auch bei 25 mg ASS provoziert werden konnten, ist die Anzahl der mit 25 mg getesteten Patienten sehr klein und lässt keine signifikanten Rückschlüsse zu.

Bei schrittweiser **Titration** der Testdosis wie bei Miller et al. (157) oder bei Pawlowicz et al. (162) ist die Definition der individuellen ASS-Schwelle des Patienten ungenau. Durch eine mögliche Summation der Testdosen ist nicht feststellbar, welche wirksame Dosis zum Reaktionszeitraum ausschlaggebend war. In einer weiteren Studie untersuchten Wellbrock et al. eine sehr große Gruppe von Patienten mit NP (n = 153) im NPT. Dabei verwendete die Arbeitsgruppe zwei Modelle mit unterschiedlichen Testdosen. Initial wurde mit einer Testdosis von 2 mg ASS provoziert. Die Patienten wurden für einen Zeitraum von 40 Minuten rhinomanometrisch kontrolliert und Symptome registriert. Dreißig Patienten reagierten in diesem Zeitfenster positiv (Sensitivität = 47 %, Spezifität = 91 %). In einer zweiten, modifizierten Untersuchung wurde die Dosis schrittweise bis auf 10 mg ASS gesteigert und das Zeitfenster der Beobachtung auf 100 Minuten verlängert. Hier konnte eine Sensitivität von 67 % und eine Spezifität von 84 % erreicht werden. Nur zwei der Patienten zeigten bronchiale Symptome (156). Wie auch in unserer Studie, wurde hier die Sensitivität durch Steigerung der Dosis aber zusätzlich auch durch Verlängerung des Beobachtungszeitraums erhöht. Diese Ergebnisse zeigen, dass weitere Studien auch mit höheren Fallzahlen als in der aktuellen Studie erfolgt notwendig sind, um eine geeignete Dosis zu definieren, die valide den NSAR-toleranten vom NSAR-intoleranten Patienten im NPT unterscheidet.

Bei oralen und bronchialen Provokationen werden höhere Testdosen verwendet und es ist vertiefend zu untersuchen, inwieweit eine höhere Dosis mit erhöhten Detektionsraten der N-ERD einhergeht. Gleichzeitig geht die nasale Applikation einer höheren ASS-Testdosis möglicherweise mit einem nicht zu vernachlässigenden Risiko für die Irritation der nasalen Mukosa einher (82, 84). Dies sollte durch Placebo-Untersuchungen und pH-Wert-Analysen bei der nasalen Provokation ausgeschlossen werden.

Die in der Literatur beschriebenen Detektionsraten positiver ASS-Reaktionen des NPT sind, im Vergleich zur oralen Provokationstestung (OPT) niedriger und die Autoren empfehlen, das Testergebnis bei ausbleibender Reaktion durch den OPT zu bestätigen (14, 70, 82, 87). Im Gegensatz dazu, konnten in der aktuellen Analyse dieser Studie bei dargelegtem Vorgehen positive Nachweisraten im NPT gezeigt werden, die den angegebenen Werten für die orale Provokation entsprechen bzw. mit Nachweisraten von 95 % überlegen sind. Auch aus diesem Grund sollte, zumindest für die Sicherung einer AI als Erstdiagnose bei anamnestisch angegebener AI, die nasale ASS-Provokation als primäres Provokationsverfahren diskutiert werden.

Die Analyse der Studien ergibt unterschiedliche Vorgehensweisen hinsichtlich **uni- und bilateraler Provokationen**. Gonzalez-Perez et al. differenzierten die Patienten nach vorab erfolgter oraler Provokation mit ASS in 2 Subgruppen; NSAR-intolerant (80% Asthmatiker und/oder CRS, 63% NP, n = 30) und NSAR-tolerant (100% Asthmatiker, 84% CRS, 28% NP, n = 25). Alle Patienten wurden bilateral nasal mit 14 mg ASS provoziert. Die Arbeitsgruppe gibt im Ergebnis eine Sensitivität von 87 % und eine Spezifität von 100 % an (83). Hinsichtlich der Applikationsform empfehlen auch Milewski et al. und Miller et al. in ihren Studien die bilaterale ASS-Applikation (82, 157). Milewski et al. führten nasale ASS-Provokationen mit 16 mg ASS durch und stellten trotz bilateraler Provokation überwiegend einseitige spezifische Reaktionen fest (68% einseitig, 32% beidseitig) (82).

Die unilaterale Provokation auf der Seite der besseren Nasenluftpassage ist, laut Riechelmann et al., gegenüber der bilateralen Vorgehensweise besser standardisiert (81). Pawlowicz et al. sowie Alonso-Llamazares et al. provozierten ebenfalls unilateral in ihren Studien (73, 162). Wir applizierten entsprechend des Deutschen Positionspapiers von Riechelmann et al. in dieser Studie die Testlösung unilateral auf der Seite der besseren Nasenluftpassage.

Die Provokationen der hier vorliegenden Studie ergaben trotz einseitiger Provokation mit 16 mg ASS bilaterale Reaktionen in sechs aus 22 positiven Reaktionen (27%), was vorher auch von Wagenmann et al. bei der Testung von Aeroallergenen beschrieben wurde. Wagenmann et al. zeigten einen signifikanten Anstieg von Prostaglandin  $PG_{D2}$  auf der kontralateralen Seite, nach einseitiger Allergenprovokation, was nach Wagenmann et al. auf eine neurogen vermittelte Reaktion hindeuten könnte (163). Weiterhin ist unklar, wie sich eine bilaterale Applikation bezüglich der verwendeten Testdosis verhält. Hier ist fraglich, ob tatsächlich von einer isolierten, lokalen Wirkung zweier getrennter Testlösungen ausgegangen werden kann oder ob nicht vielleicht doch über Resorptionsvorgänge eine lokal systemische Wirkung zu einer Addition der beidseits eingebrachten Testlösungen in Dosis und Volumen führt.

Die aktuellen Europäischen Leitlinien zur Durchführung von Nasalen Provokationen von Augé et al. für Testungen von Aeroallergenen empfehlen beidseitige nasale Provokationen (89).

In der Literatur werden neben einer spezifischen Mitreaktion der Gegenseite bei unilateraler Applikation (163, 164) auch ein simultan ablaufender Nasenzyklus beschrieben (165). In dem Deutschen Positionspapier von Riechelmann et al. kann von einer Beeinflussung durch den **Nasenzyklus** ausgegangen werden, wenn zum Zeitpunkt des Flowabfall auf der Testseite der Gesamt-Flowabfall durch beide Nasenseiten um  $< 10\%$  abnimmt (81). Nach Literaturrecherche existieren keine Untersuchungen, die den Nasenzyklus bei der ASS-Provokation berücksichtigten. Hinweise für einen ablaufenden Nasenzyklus fanden sich in dieser Studie, auf die Gesamtzahl der Untersuchungen bezogen, gleichermaßen bei allen untersuchten Fällen, auch bei den Kontrollen. Es zeigte sich keine signifikante Häufung zwischen den Gruppen bei 16 mg ASS-Testdosis.

Um Rückschlüsse für die Bewertung des Nasenzyklus in der ASS-Provokation zu ziehen, sollte dieser Zusammenhang unter der Berücksichtigung des Patientenalters in größerer Kohorte und in längeren Zeitintervallen weiter untersucht werden. Kim et al. stellten fest, dass der Nasenzyklus auch bei nasaler Hausstaubmilbenprovokation nachweisbar ist. Sie detektierten den Nasenzyklus bei 84% der Patienten mit allergischer Rhinitis und 80% der gesunden Kontrollen. Untersucht wurde der Nasenzyklus 153 Minuten vor und 140 Minuten nach der nasalen Aeroallergenprovokation (166). In anderen Arbeiten wurde der Nasenzyklus bei etwa 70-90% der getesteten gesunden Menschen nachgewiesen (167, 168).



Somit sind die Werte unserer Analyse von maximal 22% aller getesteten Studienpatienten vergleichsweise niedrig. Bei den Provokationsmesszeiten von maximal 120 Minuten in unserer Studie sind nasale Registrierungen vor und nach der nasalen ASS-Provokation kaum durchführbar. Vorstellbar wäre hier eine Registrierung mit der Langzeitrhinomanometrie. Dass generell nasenzyklusbedingte Schwankungen zu einem falsch-positiven Ergebnis bei falsch-positiver Bewertung führen, ist denkbar (90).

Zur Abgrenzung ipsi- und kontralateraler Reaktionen und Gegenregulationen durch den Nasenzyklus nach einseitiger endonasaler Provokation ist eine umfangreiche klinische Expertise des untersuchenden Rhinologen erforderlich. Inwieweit ein- oder beidseitige endonasale Provokationen vorgezogen werden sollten, kann in der vorliegenden Analyse nicht beantwortet werden. Obligat jedoch sind beidseitige endonasale Registrierungen während der gesamten nasalen ASS-Provokationsmessung.

Togias et al. empfehlen die **Allergenapplikation** mit einer Pipette, wobei eine definierte Menge der Allergenlösung ohne direkte Berührung auf die untere Nasenmuschel getropft werden soll (169). Auch Milewski et al., Miller et al. und Alonso-Llamazares et al. applizierten die ASS-Testlösungen mittels Pipette (73, 82, 157). Alternativ kann ein Dosierspray eingesetzt werden, das eine definierte Menge Allergenlösung pro Hub abgibt (90). Riechelmann et al. empfehlen beide Verfahren, um die mittlere und untere Nasenmuschel mit der Allergenlösung zu benetzen (81). Die Europäischen Leitlinien von Nizankowska-Mogilnicka et al. empfehlen den Einsatz einer Pipette für die endonasale ASS-Applikation. Von Nizankowska-Mogilnicka erfolgte dabei keine Angabe, welche anatomischen Strukturen endonasal mit der Pipette benetzt werden sollen (70). Auch in der aktuellen Analyse wurde ASS endonasal mit einer Pipette appliziert. Da bei der aktuellen Analyse für die Testdosis von 16 mg bzw. 25mg ASS relativ große Volumina (80 µl bzw. 125 µl) in die Nase eingebracht werden mussten, zogen wir diese Methode vor, um Mikroaspirationen und Auslösung möglicher Asthmaanfälle zu vermeiden.

In weiteren Studien wurde die Veränderung des nasalen Atemwiderstandes nach nasaler ASS-Provokation nicht mit der aktiven anterioren Rhinomanometrie, wie in unserer Studie, sondern mittels **akustischer Rhinometrie** gemessen:

Casdevall et al. provozierten 31 Patienten mit 25 mg ASS Testdosis beidseits. Die Sensitivität und die Spezifität der Studie wurde mit 73 % und 94 % angegeben. Eine Differenzierung der Ergebnisse hinsichtlich der anamnestischen AI erfolgte nicht (84). Ebenfalls mit der akustischen Rhinometrie untersuchten Miller et al. insgesamt 150 Patienten mit einer NP. Davon litten 132 Patienten (88 %) an einem Asthma und bei 93 Patienten (62 %) war anamnestisch eine AI bekannt oder in der Provokation bestätigt. 131 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und wurden nasal provoziert. Dabei wurden 5-40 mg ASS beidseitig schrittweise titriert, bei einer maximalen kumulativen Gesamtdosis von 75-100 mg, bei anschließender schrittweise gesteigerter oraler Provokation. Es reagierten 100 Patienten (66.7 %) positiv. 14 der 31 Patienten, die im NPT nicht reagiert haben, zeigten im Anschluss eine positive Reaktion bei höherer Dosis im OPT (157).

Munoz-Cano et al. untersuchten 72 Patienten im NPT mit einer ASS-Testdosis von 29 mg, welche bilateral appliziert wurde. Anschließend wurden die Patienten mit der akustischen Rhinometrie kontrolliert. Von den Patienten, welche positiv provoziert wurden, reagierten 20 % nach 15 Minuten, weitere 36 % nach 30 Minuten, 18 % nach 60 Minuten und 26 % nach 90 Minuten (170). In diesen Studien erfolgte keine detaillierte Analyse und gesonderte Berechnung der Sensitivität für Patientengruppen mit den klinischen Diagnosekriterien NP, Asthma oder NSAR-Inoleranz. Keine dieser Studien differenzierte das untersuchte Patientenkollektiv in Patienten mit N-ERD (CRSwNP-AAI) und Patienten mit einer rezidivierenden CRSwNP und Asthma (CRSwNP-A).

Im Folgenden werden **Studien mit oralen und bronchialen ASS-Provokationen** dargestellt und mit den Provokationsdaten unserer Studie verglichen. Von Nizankowska-Mogilnicka et al. wird in den Europäischen EAACI-Leitlinien für den **OPT** eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 93 % angegeben. Für den **BPT** liegt die Sensitivität bei 77 % und die Spezifität bei 93 % (70, 78). Dahlén und Zetterström geben für die Sensitivität bei der oralen und bronchialen Provokation vergleichbare Werte von 90% an, bei einer kumulativen Dosis von 500 mg ASS (70, 76). Die respiratorischen Reaktionen bei bronchialer Provokation traten im Mittel nach 20 Minuten auf. Hingegen reagierten die Patienten bei der oralen Provokation später, im Mittel nach einer Stunde (76, 77).

Nabavi et. al untersuchten 80 Patienten mit einer CRSwNP und Asthma im OPT. Bei 14 Patienten (35,8%) war eine AI anamnestisch bekannt, 39 Patienten (48,8%) reagierten positiv in der oralen ASS-Provokation. Auch diese Arbeitsgruppe unterstreicht den diagnostischen Bedarf, bei Patienten mit rezidivierender NP und Asthma eine ASS-Provokation durchzuführen (148). Ein ähnliches Ergebnis zeigten Bavbek et al. Sie provozierten 53 Patienten mit ASS oral, wovon 12 Patienten (22,6 %) reagierten. Drei dieser Patienten zeigten anamnestisch keinen Hinweis für eine AI (130). Pawlowicz et al. untersuchten 39 Patienten mit einem Asthma (NP 20, anamnestische AI 1). Bei acht dieser Patienten wurde im Vorfeld eine AI durch den BPT bestätigt. Sieben Patienten mit einer AI und Asthma reagierten positiv im NPT, mit einem Abfall des FEV1-Wertes von mindestens 15%. Diese Arbeitsgruppe zieht die nasale Provokation der bronchialen vor, mit dem Hinweis auf ein geringeres Risiko und besserer Kontrolle der Reaktionen. Sie empfiehlt dieses Verfahren auch für Aspirin-sensitive Asthmatiker als Routineuntersuchung (162). Das Risiko von schweren systemischen Reaktionen wird in der Literatur bei Durchführung des NPT geringer angegeben als bei OPT und BPT (70).

#### **5.2.4. Sicherheitsprofil des NPT mit 16 mg und 25 mg ASS**

In dieser aktuellen Studie reagierten zwei der 35 Studienpatienten (6%) mit milden **bronchopulmonalen** Symptomen nach 16 mg ASS, die einer **medikamentösen Intervention** bedurften. Beide Patientinnen gehörten zur Gruppe CRSwNP-AAI. Eine Patientin hatte ein leichteres Asthma, die zweite Patientin ein höhergradiges Asthma. Beide waren mehrfach an den NNH operiert. Eine Polyposis nasi bestand zum Untersuchungszeitpunkt nicht. Beide Patientinnen reagierten bei 16 mg ASS mit einer kombinierten Flow-Symptom-Reaktion nach 70 bzw. nach 120 Minuten.

Nach einer Inhalation von Salbutamol und i.v.-Injektion von 250 mg Prednisolon waren die Beschwerden rasch regredient. Die Patienten wurden für eine weitere Stunde überwacht und konnten beschwerdefrei entlassen werden. Die medikamentöse Intervention erfolgte frühzeitig, um Komplikationen zu vermeiden. Die Patientinnen waren zu keinem Zeitpunkt vital gefährdet. Während der gesamten Untersuchung erfolgte eine ärztliche Kontrolle der Testpersonen. Es ist nicht sicher auszuschließen, dass bei nasaler ASS-Applikation durch minimale Aspiration des Patienten nicht auch eine bronchiale Komponente zu finden ist, welche einer medikamentösen Intervention bedarf.

Kupczyk et al. untersuchten 30 Asthmapatienten (20 ASS-intolerante, 10 ASS-tolerante) mit einer nasalen Provokationsdosis von 16 mg ASS und berichteten nicht über bronchopulmonale Komplikationen (171). Ehnhage et al. provozierten 18 Patienten nasal mit 36 mg ASS (anamnestische AI n=11). Ein Patient (5%) reagierte mit bronchopulmonalen Beschwerden und wurde inhalativ mit Salbutamol und Ipratropiumbromid behandelt (172). Miller et al. berichteten, dass 21 % der Patienten milde bronchopulmonale Beschwerden nach nasaler Provokation von maximal 40 mg ASS entwickelten, welche mit inhalativen Beta-2-Agonisten und einem inhalativen Kortikosteroid behandelt wurden (157).

Milweski et al. konnten keine schweren systemischen Reaktionen bei ihrer ASS-Provokation beobachten, obwohl sie auch Patienten mit einer deutlich eingeschränkten Lungenfunktion (minimal FEV-1 = 47%) mit ASS provozierten (82). Die nasale ASS-Provokation ist eine Testmöglichkeit auch für Patienten mit einem höhergradigen Asthma, wie es auch von Nizankowska-Mogilnicka et al. empfohlen wird. Es sind jedoch vereinzelt bronchopulmonale Reaktionen in der Literatur beschrieben. Der NPT mit ASS sollte standardmäßig mit Peakflow- oder Spirometriemessungen verlaufskontrolliert werden. Wünschenswert sind Therapiestandards für bronchopulmonale Reaktionen nach nasaler ASS-Provokation. Zusammenfassend kann geschlussfolgert werden, dass die nasale ASS-Provokation in der ambulanten Anwendung ein ausreichendes Sicherheitsprofil besitzt. Die Durchführung liegt in den Händen eines erfahrenen Rhinologen, unter Bereithaltung einer Notfallmedikation (156, 157, 162).

**Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass nasale ASS-Provokationen die Erkrankung N-ERD bei CRSwNP-AAI- und CRSwNP-A-Patienten mit hohen Nachweisraten sichern können.**

**Inwiefern die einseitige der beidseitigen ASS-Provokation vorzuziehen ist, kann ausgehend von diesen Daten nicht beantwortet werden. Bewährt haben sich in dieser Studie jedoch beidseitige endonasale Kontrollmessungen (in Abständen von 10 Minuten) während der Provokation (mittels aktiver anteriorer Rhinomanometrie). Hinweise für bilaterale Reaktionen nach unilateraler nasaler Provokation und für einen parallel ablaufenden Nasenzyklus während des NPT fanden sich in dieser Analyse. Die korrekte Bewertung der Befunde setzt eine hohe klinische Expertise des Untersuchers voraus. Von Nachteil ist hierbei der hohe zeitliche und personelle Aufwand. Die einheitliche Durchführung nasaler**

**ASS-Provokationen hat besondere klinische Relevanz nicht zuletzt, um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Studien zu sichern. Insgesamt sind bei dem von uns angewandten Vorgehen ambulante nasale Provokationen, unter Bereitstellung einer Notfallmedikation, gut durchführbar. Dies deckt sich mit den Empfehlungen der aktuellen Literatur. Eine pulmologische Funktionsdiagnostik sollte zur Objektivierung bronchopulmonaler Mitreaktionen implementiert werden.**

### **5.3. Diskussion der Korrelation**

#### **Lassen sich signifikante Zusammenhänge darstellen zwischen den anamnestischen, klinischen Parametern und dem Reaktionsverhalten im NPT?**

Wenig bekannt sind bisher die Zusammenhänge zwischen klinischen Parametern, subjektiven Beschwerden und dem zu erwartenden Reaktionsverhalten in der nasalen ASS-Provokation (Reaktionsstärke, Flowabfälle und Symptomscores). Die Korrelationsanalyse dieser aktuellen Arbeit ergab lediglich vereinzelt signifikante Zusammenhänge. Bei den „Reagierern“ korrelierte der Symptomscore signifikant positiv mit dem Gesamt-VAS-Score ( $p= 0,049$ ,  $r= 0,424$ ), bei den „Nicht-Reagierern“ zeigte sich eine signifikant negative Korrelation zwischen dem maximalem Flowabfall und dem VAS-Gesamt-Score der CRS-Beschwerden ( $p= 0,038$ ,  $r= -0,394$ ).

Vaidyanathan et al. untersuchten, wie wir, klinische Parameter, um mögliche Rückschlüsse von dem Schweregrad des Krankheitsbildes auf das Reaktionsverhalten in der ASS-Provokation zu ziehen. Verwendet wurde, anders als in unserer Studie, die akustische Rhinometrie. Es wurden Patienten mit einer CRSwNP mit und ohne Asthma getestet. Bei 31 % war im Vorfeld der Provokation eine AI bekannt, 51 % reagierten tatsächlich positiv (88). Im Vorfeld der Untersuchung wurden Befunde der oberen und unteren Atemwege erhoben. Eine umfangreiche Diagnostik umfasste unter anderem: den CT-Score nach Lund Mackay, eine Olfaktometrie, den NP-Score nach Lildholdt durch Nasenendoskopie, den Peak Nasal Inspiratory Flow (PNIF), eine Spirometrie, einen Allergietest, die Bestimmung von Gesamt-Serum-IgE, die Bestimmung von nasalem Stickstoff (NO) und einen Methacholinprovokationstest (MCT). Im Ergebnis konnte keine Assoziation zwischen dem Schweregrad der Erkrankung, der klinischen Parameter bei Patienten mit einer CRSwNP mit/ ohne Asthma und einem positiven ASS-Provokationsergebnis nachgewiesen werden. Es erfolgte jedoch keine Korrelation der Provokationsmessdaten (maximale Flowabfälle, Symptomscores oder der

Zeitintervalle bis zum Auftreten maximaler Flowabfälle) mit den klinischen Parametern und subjektiv gescorten Beschwerden der Patienten, wie in unserer Studie erfolgt (88).

**Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Reaktionsverhalten und die Stärke der Reaktion im NPT (rhinomanometrisch registrierte maximale Flowabfälle, Symptomscores und Zeitintervalle bis zum Auftreten des maximalen Flowabfalls) weitestgehend unabhängig ist von klinischen (rhinologischen, pulmologischen und allergologischen) Parametern und von subjektiven rhinosinuitischen Beschwerden. Inwieweit dies auch explizit für AI-Patienten mit einem instabilen, unkontrollierten Asthma gilt, sollte in Folgestudien systematisch untersucht werden.**

## **5.4. Limitationen**

### **5.4.1. Kontrollgruppe**

Gemäß der Ethikkommission wurden keine gesunden Probanden mit ASS nasal provoziert. Die Kontrollpatienten wiesen entsprechend der EPOS Kriterien eine milde CRS auf, ohne eine nasale Polyposis, ohne Asthma und ohne ASS-Intoleranz (12).

### **5.4.2. Versuchsgruppe/ Patienten**

In diese Studie wurden insgesamt 50 Personen integriert. Die Anzahl der Patienten in den einzelnen Kohorten (CRSwNP-AAI n=20, CRSwNP-A n=15, CRSwNP-A n=15) ist relativ klein. Dies ist begründet in dem hohen personellen und zeitlichen Aufwand der nasalen ASS-Provokation und zeigt sich auch in den Kohortengrößen vergleichbarer Studien. Insgesamt wurden in dieser Arbeit 78 nasale Provokationen durchgeführt (50 bei 16 mg ASS, 28 bei 25 mg ASS).

### **5.4.3. Fehlerquellen in der Anwendung der aktiven anterioren Rhinomanometrie**

Bei der aktiven anterioren Rhinomanometrie kann es an mehreren Stellen zu anwendungsbedingten Fehlern kommen, die ungenaue Testergebnisse begründen. Nasenadapter und Gesichtsmaske müssen luftdicht abschließen und der Mund des Patienten muss während der Messung geschlossen sein. Nasenzyklusbedingte Schwankungen können zu einem falschen Ergebnis führen und sollten deshalb, wie in der vorliegenden Studie, mit erfasst werden (90).

Weitere Fehler können in der Nichtbeachtung der Ausschlusskriterien oder anatomischen Gegebenheiten begründet sein. Diese sind beispielsweise eine Septumperforation, eine Choanalatresie oder eine ausgeprägte Polyposis nasi (81, 82). Zum Ausschluss dieser Befunde ist eine Nasenendoskopie vor ASS-Provokation, wie auch wir sie vorgenommen haben, obligat (70).

#### **5.4.4. Irritation der nasalen Mukosa und nasale Hyperreaktivität**

Testlösungen, die bei der nasalen Provokation auf die nasale Mukosa appliziert werden, müssen isoton gepuffert sein, um die Irritation der Nasenschleimhaut durch einen nicht neutralen pH-Wert auszuschließen. Sie dürfen weiterhin keine schleimhautreizenden Konservierungsstoffe enthalten. Die Testlösung sollte vor Applikation auf Raumtemperatur erwärmt und ohne direkte Berührung in die Nase eingebracht werden (90). In dieser Studie bestimmten wir einen pH-Wert von 6,5 für die ASS-Testlösung. Damit liegt dieser Wert minimal unter dem von 7 für NaCl 0,9%. Die Testlösung wurde vor Provokation auf Raumtemperatur erwärmt und mit der Pipette vorsichtig auf die Schleimhaut der lateralen Nase appliziert. Vor ASS-Provokation erfolgte in jedem Fall der Ausschluss einer unspezifischen Reaktion und nasaler Hyperreagibilität mittels isotonischer NaCl-Provokation. Eine Irritation der Nasenschleimhaut durch die ASS-Testlösung kann nicht ausgeschlossen werden. Keiner der 15 Kontrollpatienten (CRSsNP) zeigte jedoch eine spezifische Reaktion. Dies spricht nicht für eine generelle Irritation der nasalen Mukosa in dieser Untersuchungsreihe.

Gründe für falsch-negative Ergebnisse können fortführend in einer gestörten nasalen Reagibilität oder dem Nichteinhalten der Karenzfristen für die Asthma- und CRS-Medikation gesehen werden. Orale Kortikosteroide stellen kein Ausschlusskriterium dar, sollten aber in möglichst geringer täglicher Dosis gegeben werden (70). In der hier vorliegenden Studie zeigte sich bei einem CRSwNP-AAI-Patienten trotz positiver Anamnese keine positive Reaktion im NPT. Bei diesem Patient war eine tägliche Asthmamedikation mit oralem Prednisolon gegeben. Körperliche Anstrengung unmittelbar vor NPT, Zustand nach FESS-OP und ungenügende Adaptation an das Raumklima können verfälschte Befunde bei der Rhinomanometrie erklären (90). Bei Patienten unserer Studiengruppen wurden diese Befunde im Vorfeld ausgeschlossen und das Einhalten der Einschlusskriterien überprüft. Bei einer Beobachtungsdauer von 120 bzw. 180 Minuten nach negativer Reaktion, ist das Übersehen von Spätreaktionen

nicht auszuschließen (73). Die von uns untersuchten Patienten waren angehalten, sich bei wiederholt auftretender Symptomatik oder einer subjektiv wahrgenommenen Nasenatmungsbehinderung im Sinne einer Spätreaktion nach Entlassung erneut vorzustellen. Wir beobachteten, dass nach einmalig abgelaufener Reaktion keine zweite Symptomatik auftrat, die im Sinne einer wiederholten Reaktion zu werten gewesen wäre. Dennoch ist eine Spätreaktion bei Patienten, die innerhalb der 120 Minuten nicht reagiert haben, nicht auszuschließen und die Verlängerung der Beobachtungsdauer zu überdenken.

#### **5.4.5. Vergleich von Studien unterschiedlicher Diagnoseverfahren**

In der Diskussion dieser Arbeit werden Studien verglichen, bei denen Patienten durch nasale Provokation auf das Vorliegen einer AI untersucht wurden. Dabei wurden in einigen Studien die Auswirkungen der ASS-Applikation auf die nasale Schleimhaut mittels akustischer Rhinometrie gemessen. Dieses Verfahren unterscheidet sich grundsätzlich von der durch uns durchgeführten aktiven anterioren Rhinomanometrie (AAR). Bei der akustischen Rhinometrie werden endonasale Querschnittsflächen durch Reflektionstechnik und nicht, wie bei der AAR, die Veränderungen des nasalen Flows als Ausdruck der dynamischen Nasen-Atmungsfunktion bestimmt. Folglich werden abweichende Auswertungskriterien für die Interpretation der Testergebnisse angewandt und empfohlen (70, 170). Ein Vergleich der Untersuchungsergebnisse zwischen Studien mit diesen unterschiedlichen Diagnoseverfahren ist folglich nur vor diesem Hintergrund und nur eingeschränkt möglich.

#### **5.4.6. Vergleich des Reaktionsverhaltens bei 16 mg und 25 mg ASS**

Ein direkter Vergleich der Untersuchungsergebnisse der nasalen Provokation mit 16 mg und mit 25 mg Testdosis kann in dieser Studie nur unter Einschränkung erfolgen. Aufgrund möglicher respiratorischer Reaktionen war es nicht möglich, analgetikaintolerante Patienten, die bei einer ersten nasalen Provokation mit 16 mg ASS bereits positiv reagiert hatten, in einer zweiten Untersuchung mit erhöhter ASS-Dosis erneut zu provozieren. Mit einer Dosis von 25 mg wurden nur die Patienten provoziert, die in der ersten Untersuchung keine positive Reaktion zeigten.



## **6. Ausblick**

**Hinsichtlich spezifischer phänotypischer Merkmale, weisen Patienten mit einer CRSwNP und einem Asthma mit und ohne eine anamnestisch bekannte ASS-Intoleranz keine relevanten Unterschiede subjektiver Beschwerden oder klinischer Parameter auf. Der zugrundeliegende Endotyp wurde in dieser Studie nicht berücksichtigt. Die vorliegenden Daten belegen eine hohe Nachweisrate der N-ERD durch die nasale ASS-Provokation für Patienten mit einer CRSwNP, einem Asthma und positiver AI-Anamnese. Trotz unauffälliger Schmerzmittelanamnese kann eine N-ERD bei Patienten mit einer rezidivierenden CRSwNP und einem komorbiden Asthma nicht ausgeschlossen werden. Nasale ASS-Provokationen sind gut ambulant durchführbar. Für den klinischen Routinealltag ist zur Vermeidung zeitlich aufwendiger Messungen eine nasale Provokation direkt mit 25 mg ASS zu erwägen, was in größeren Studien untersucht und mit oralen ASS-Provokationen verglichen werden sollte.**

**In der Literatur zur CRS erfolgen oftmals keine ASS-Provokationen zur Beschreibung der N-ERD. Weiterhin zu diskutieren ist, ob eine Sicherung oder der Ausschluss der Diagnose N-ERD in Therapieentscheidungen, beispielsweise im Einsatz von Biologika, prognoserelevant ist.**

## 7. Literaturverzeichnis

1. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2005; 5: 309-16.
2. Faich GA. Adverse-drug-reaction monitoring. *The New England journal of medicine*. 1986; 314: 1589-92.
3. Kasper L, Sladek K, Duplaga M, Bochenek G, Liebhart J, Gladysz U, Malolepszy J, Szczeklik A. Prevalence of asthma with aspirin hypersensitivity in the adult population of Poland. *Allergy*. 2003; 58: 1064-6.
4. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015; 135: 676-81.e1.
5. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, Bakirtas A, Blanca M, Bochenek G, Bonini M, Heffler E, Klimek L, Laidlaw TM, Mullol J, Nizankowska-Mogilnicka E, Park HS, Sanak M, Sanchez-Borges M, Sanchez-Garcia S, Scadding G, Taniguchi M, Torres MJ, White AA, Wardzynska A. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy*. 2019; 74: 28-39.
6. Ta V, White AA. Survey-Defined Patient Experiences With Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2015; 3: 711-8.
7. Fanta CH. Asthma. *The New England journal of medicine*. 2009; 360: 1002-14.
8. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang de Y, Wormald PJ. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinology Supplement*. 2012: 3 p preceding table of contents, 1-298.
9. Bachert C, Pawankar R, Zhang L, Bunnag C, Fokkens WJ, Hamilos DL, Jirapongsananuruk O, Kern R, Meltzer EO, Mullol J, Naclerio R, Pilan R, Rhee CS, Suzaki H, Voegels R, Blaiss M. ICON: chronic rhinosinusitis. *The World Allergy Organization journal*. 2014; 7: 25.
10. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1999; 104: 5-13.

11. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2002; 89: 474-8.
12. Förster-Ruhrmann U, Scheiber C, Lau S, Schäfer D, Kirsche H, Szczepek AJ, Olze H. Akzelerierte Expression der Samter-Trias im Kindes- und Jugendalter. *Allergologie*. 2014; 37/1: 4-10.
13. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *The European respiratory journal*. 2000; 16: 432-6.
14. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, Bousquet P, Celik G, Demoly P, Gomes ER, Nizankowska-Mogilnicka E, Romano A, Sanchez-Borges M, Sanz M, Torres MJ, De Weck A, Szczeklik A, Brockow K. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(#) and GA2LEN/HANNA\*. *Allergy*. 2011; 66: 818-29.
15. Umbreit C, Virchow JC, Thorn C, Hörmann K, Klimek L, Pfaar O. Aspirin-Intolerance-Syndrom : a common and interdisciplinary disease. *Der Internist*. 2010; 51: 1196-8, 200-1.
16. Sneader W. The discovery of aspirin: a reappraisal. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000; 321: 1591-4.
17. Hirschberg A. Mitteilung über einen Fall von Nebenwirkungen des Aspirin. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1902; 28: 416-17.
18. Widal F, Abrami P, Lermoyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. 1992 [Anaphylaxis and idiosyncrasy. 1992]. *Allergy proceedings : the official journal of regional and state allergy societies*. 1993; 14: 373-6; discussion 71-2.
19. Samter M, Beers RF, Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Annals of internal medicine*. 1968; 68: 975-83.
20. Forster U, Olze H. Analgesic intolerance (AI). Key position of ENT physicians for early detection of this condition. *Hno*. 2008; 56: 443-50; quiz 51.
21. Stuck BA, Beule A, Jobst D, Klimek L, Laudien M, Lell M, Vogl TJ, Popert U. Guideline for "rhinosinusitis"-long version : S2k guideline of the German College of General Practitioners and Family Physicians and the German Society for Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery. *Hno*. 2017.

22. Stuck BA, Bachert C, Federspil P, Hosemann W, Klimek L, Mösges R, Pfaar O, Rudack C, Sitter H, Wagenmann M, Weber R, Hörmann K, German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery. Rhinosinusitis guidelines--unabridged version: S2 guidelines from the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery. *Hno*. 2012; 60: 141-62.
23. Lim M, Lew-Gor S, Darby Y, Brookens N, Scadding G, Lund VJ. The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2007; 45: 144-7.
24. Thomas M, Yawn BP, Price D, Lund V, Mullol J, Fokkens W, European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Group. EPOS Primary Care Guidelines: European Position Paper on the Primary Care Diagnosis and Management of Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007 - a summary. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group*. 2008; 17: 79-89.
25. Bachert C, Akdis CA. Phenotypes and Emerging Endotypes of Chronic Rhinosinusitis. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2016; 4: 621-8.
26. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, Dykewicz MS, Hellings PW, Naclerio RM, Schleimer RP, Ledford D. 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. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013; 131: 1479-90.
27. Larsen PL, Tos M. Origin of nasal polyps: an endoscopic autopsy study. *The Laryngoscope*. 2004; 114: 710-9.
28. Larsen PL, Tingsgaard PK, Harcourt J, Sofsrud G, Tos M. Nasal polyps and their relation to polyps/hypertrophic polypoid mucosa in the paranasal sinuses: a macro-, endo-, and microscopic study of autopsy materials. *American journal of rhinology*. 1998; 12: 45-51.
29. Stammberger H, Posawetz W. Functional endoscopic sinus surgery. Concept, indications and results of the Messerklinger technique. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 1990; 247: 63-76.
30. Settupane GA. Epidemiology of nasal polyps. *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies*. 1996; 17: 231-6.

31. Tomassen P, Vandeplass G, Van Zele T, Cardell LO, Arebro J, Olze H, Förster-Ruhrmann U, Kowalski ML, Olszewska-Ziaber A, Holtappels G, De Ruyck N, Wang X, Van Drunen C, Mullol J, Hellings P, Hox V, Toskala E, Scadding G, Lund V, Zhang L, Fokkens W, Bachert C. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016; 137: 1449-56.e4.
32. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, van Cauwenberge P. Mediators in nasal polyposis. *Current allergy and asthma reports*. 2002; 2: 481-7.
33. Riechelmann H. Chronic Rhinosinusitis - EPOS 2012 Part I. *Laryngo- rhinologie*. 2013; 92: 193-201; quiz 02-3.
34. Olze H, Forster U, Zuberbier T, Morawietz L, Luger EO. Eosinophilic nasal polyps are a rich source of eotaxin, eotaxin-2 and eotaxin-3. *Rhinology*. 2006; 44: 145-50.
35. Matthews BL, Burke AJ. Recirculation of mucus via accessory ostia causing chronic maxillary sinus disease. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1997; 117: 422-3.
36. Stammberger H. Surgical treatment of nasal polyps: past, present, and future. *Allergy*. 1999; 54 Suppl 53: 7-11.
37. Rosenberg HF, Domachowske JB. Eosinophil-derived neurotoxin. *Methods in enzymology*. 2001; 341: 273-86.
38. Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group. *The Annals of otology, rhinology & laryngology Supplement*. 1995; 167: 17-21.
39. Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack C. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1997; 99: 837-42.
40. Rudack C, Stoll W, Bachert C. Cytokines in nasal polyposis, acute and chronic sinusitis. *American journal of rhinology*. 1998; 12: 383-8.
41. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, Hellings P, Brusselle G, De Bacquer D, van Cauwenberge P, Bachert C. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013; 131: 110-6.e1.

42. Zhang N, Gevaert P, van Zele T, Perez-Novo C, Patou J, Holtappels G, van Cauwenberge P, Bachert C. An update on the impact of *Staphylococcus aureus* enterotoxins in chronic sinusitis with nasal polyposis. *Rhinology*. 2005; 43: 162-8.
43. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2001; 107: 607-14.
44. Korn S, Buhl R, Taube C. Asthma bronchiale. In: Saloga J, Klimek L, Buhl R, Mann WJ, Knop J, Grabbe S. eds. *Allergologie Handbuch - Grundlagen und klinische Praxis*. 2. ed. Stuttgart: Schattauer, 2012:334-58
45. Bachert C, Lange B, Virchow JC. Asthma und allergische Rhinitis - eine Erkrankung mit zwei Gesichtern. 1. ed. Stuttgart; New York: Georg-Thieme-Verlag, 2005:1-88
46. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2017. URL: <http://www.ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>. Zugriff: 12. Mai 2017, 18 Uhr
47. Pfaar O, Klimek L. Aspirin desensitization in aspirin intolerance: update on current standards and recent improvements. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2006; 6: 161-6.
48. Akerlund A, Andersson M, Leflein J, Lildholdt T, Mygind N. Clinical trial design, nasal allergen challenge models, and considerations of relevance to pediatrics, nasal polyposis, and different classes of medication. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005; 115: S460-82.
49. Szczeklik A, Nizankowska E. Clinical features and diagnosis of aspirin induced asthma. *Thorax*. 2000; 55 Suppl 2: S42-4.
50. Szczeklik A, Sanak M, Nizankowska-Mogilnicka E, Kielbasa B. Aspirin intolerance and the cyclooxygenase-leukotriene pathways. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2004; 10: 51-6.
51. Van Zele T, Holtappels G, Gevaert P, Bachert C. Differences in initial immunoprofiles between recurrent and nonrecurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *American journal of rhinology & allergy*. 2014; 28: 192-8.
52. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2003; 111: 913-21; quiz 22.

53. Dollner R, Hörmann K, Stuck BA, Pfaar O, Klimek L. In-vitro-Diagnostik des ASS-Intoleranz-Syndroms (Aspirin-exacerbated Respiratory Disease: AERD). *Allergologie*. 2014; 37: 11-19.
54. Arm JP, Austen KF. Leukotriene receptors and aspirin sensitivity. *The New England journal of medicine*. 2002; 347: 1524-6.
55. Pierzchalska M, Szabo Z, Sanak M, Soja J, Szczeklik A. Deficient prostaglandin E2 production by bronchial fibroblasts of asthmatic patients, with special reference to aspirin-induced asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2003; 111: 1041-8.
56. White AA, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: update on pathogenesis and desensitization. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2012; 33: 588-94.
57. Cowburn AS, Sladek K, Soja J, Adamek L, Nizankowska E, Szczeklik A, Lam BK, Penrose JF, Austen FK, Holgate ST, Sampson AP. Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *The Journal of clinical investigation*. 1998; 101: 834-46.
58. Choi JH, Kim MA, Park HS. An update on the pathogenesis of the upper airways in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2014; 14: 1-6.
59. Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Osame M, Akiyama K. A comparative study of eicosanoid concentrations in sputum and urine in patients with aspirin-intolerant asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2002; 32: 1484-90.
60. Kowalski ML, Pawliczak R, Wozniak J, Siuda K, Poniatowska M, Iwaszkiewicz J, Kornatowski T, Kaliner MA. Differential metabolism of arachidonic acid in nasal polyp epithelial cells cultured from aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000; 161: 391-8.
61. Szczeklik A, Sanak M. The broken balance in aspirin hypersensitivity. *European journal of pharmacology*. 2006; 533: 145-55.
62. Sousa AR, Parikh A, Scadding G, Corrigan CJ, Lee TH. Leukotriene-receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin-sensitive rhinosinusitis. *The New England journal of medicine*. 2002; 347: 1493-9.

63. Kaldenbach T, Schafer D, Gosepath J, Bittinger F, Klimek L, Mann WJ. Significance of eosinophilic granulocytes in relation to allergy and aspirin intolerance in patients with sinusitis polyposa. *Laryngo- rhino- otologie*. 1999; 78: 429-34.
64. Pfaar O, Klimek L. Eicosanoids, aspirin-intolerance and the upper airways--current standards and recent improvements of the desensitization therapy. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*. 2006; 57 Suppl 12: 5-13.
65. Bachert C, Zhang N, Holtappels G, De Lobel L, van Cauwenberge P, Liu S, Lin P, Bousquet J, Van Stehen K. Presence of IL-5 protein and IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with comorbid asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010; 126: 962-8, 68.e1-6.
66. Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, Cuvelier C, Cauwenberge P, Bachert C. Organization of secondary lymphoid tissue and local IgE formation to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyp tissue. *Allergy*. 2005; 60: 71-9.
67. Patou J, Gevaert P, Van Zele T, Holtappels G, van Cauwenberge P, Bachert C. *Staphylococcus aureus* enterotoxin B, protein A, and lipoteichoic acid stimulations in nasal polyps. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008; 121: 110-5.
68. Perez-Novo CA, Kowalski ML, Kuna P, Ptasinska A, Holtappels G, van Cauwenberge P, Gevaert P, Johansson S, Bachert C. Aspirin sensitivity and IgE antibodies to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyposis: studies on the relationship. *International archives of allergy and immunology*. 2004; 133: 255-60.
69. Molnar-Gabor E, Endreffy E, Rozsasi A. HLA-DRB1, -DQA1, and -DQB1 genotypes in patients with nasal polyposis. *The Laryngoscope*. 2000; 110: 422-5.
70. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczynska M, Picado C, Scadding G, Kowalski ML, Setkowicz M, Ring J, Brockow K, Bachert C, Wöhrl S, Dahlén B, Szczeklik A. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy*. 2007; 62: 1111-8.
71. Baenkler HW. Salicylatintoleranz - Pathophysiologie, klinisches Spektrum, Diagnostik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt*. 2008; 105,8: 137-42.
72. Schapowal A, Schmitz M. Provokationstests bei aspirinsensitivem Asthma und aspirinsensitiver Rhinosinusitis. *Orale, inhalative und bronchiale Provokation*. *Allergol* 1992; 15: 158-64.
73. Alonso-Llamazares A, Martinez-Cocera C, Dominguez-Ortega J, Robledo-Echarren T, Cimarra-Alvarez M, Mesa del Castillo M. Nasal provocation test (NPT) with



aspirin: a sensitive and safe method to diagnose aspirin-induced asthma (AIA). *Allergy*. 2002; 57: 632-5.

74. Stevenson DD. Orale Desaktivierung. AIANE-Newsletter. European Network on Aspirin-Induced Asthma, Krakau. 1999; Juli: ohne Seitenangabe.

75. Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, Christiansen SC, Simon RA. Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1996; 98: 751-8.

76. Dahlen B, Zetterstrom O. Comparison of bronchial and per oral provocation with aspirin in aspirin-sensitive asthmatics. *The European respiratory journal*. 1990; 3: 527-34.

77. Phillips GD, Foord R, Holgate ST. Inhaled lysine-aspirin as a bronchoprovocation procedure in aspirin-sensitive asthma: its repeatability, absence of a late-phase reaction, and the role of histamine. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1989; 84: 232-41.

78. Nizankowska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *The European respiratory journal*. 2000; 15: 863-9.

79. Dollner R, Klimek L, Pfaar O, Stuck BA, Hörmann K. In-vitro-Testverfahren bei Analgetika-Intoleranz. *Allergologie*. 2007; 7: 240-48.

80. Halpern SR, Holman J, Whittaker C. The correlation between skin and respiratory mucous membrane tests with molds in allergic rhinitis. *Annals of allergy*. 1961; 19: 1407-14.

81. Riechelmann H, Bachert C, Goldschmidt O, Hauswald B, Klimek L, Schlenter WW, Tasman AJ, Wagenmann M. Durchführung des nasalen Provokationstests bei Erkrankungen der oberen Atemwege. Positionspapier - der deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (Sektion HNO) gemeinsam mit der Arbeitsgemeinschaft Klinische Immunologie, Allergologie und Umweltmedizin der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. *Allergo Journal* 2002; 11: 29-36

82. Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1998; 101: 581-6.

83. Gonzalez-Perez R, Poza-Guedes P, Vives-Conesa R. The nose as a target organ in the diagnosis of severe aspirin-exacerbated respiratory disease. *American journal of rhinology & allergy*. 2011; 25: 166-9.
84. Casadevall J, Ventura PJ, Mullol J, Picado C. Intranasal challenge with aspirin in the diagnosis of aspirin intolerant asthma: evaluation of nasal response by acoustic rhinometry. *Thorax*. 2000; 55: 921-4.
85. Forster U, Sperl A, Klimek L. The NTP in allergy research : open questions regarding nasal provocation tests using allergens. *Hno*. 2013; 61: 818-25.
86. Gosepath J, Amedee RG, Mann WJ. Nasal provocation testing as an international standard for evaluation of allergic and nonallergic rhinitis. *The Laryngoscope*. 2005; 115: 512-6.
87. Malm L, Gerth van Wijk R, Bachert C. Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance. *International Committee on Objective Assessment of the Nasal Airways, International Rhinologic Society. Rhinology*. 2000; 38: 1-6.
88. Vaidyanathan S, Williamson PA, Lipworth BJ. Is a positive nasal lysine-aspirin challenge test associated with a more severe phenotype of chronic rhinosinusitis and asthma? *American journal of rhinology & allergy*. 2012; 26: e89-93.
89. Auge J, Vent J, Agache I, Airaksinen L, Campo Mozo P, Chaker A, Cingi C, Durham S, Fokkens W, Gevaert P, Giotakis A, Hellings P, Herknerova M, Hox V, Klimek L, La Melia C, Mullol J, Muluk NB, Muraro A, Naito K, Pfaar O, Riechelmann H, Rondon C, Rudenko M, Samolinski B, Tasca I, Tomazic P, Vogt K, Wagenmann M, Yeryomenko G, Zhang L, Mösges R. EAACI Position Paper on the Standardization of Nasal Allergen Challenges. *Allergy*. 2018.
90. Klimek L, Pfaar O. Nasale Provokationstestung. In: Saloga J, Klimek L, Buhl R, Mann WJ, Knop J, Grabbe S. eds. *Allergologie Handbuch - Grundlagen und klinische Praxis*. 2. ed. Stuttgart: Schattauer, 2012:269-80
91. Kowalski ML, Agache I. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. 2018.
92. Hagemann H, Bauer PC, Costabel U. Comparability of various measurement methods in nasal provocation with allergens. *Pulmologie (Stuttgart, Germany)*. 2002; 56: 363-8.
93. Babu KS, Salvi SS. Aspirin and asthma. *Chest*. 2000; 118: 1470-6.

94. Stevenson DD. Aspirin and NSAID sensitivity. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2004; 24: 491-505, vii.
95. Baenkler HW. Functional-eicosanoid-test (FET) and disease. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*. 2006; 57 Suppl 12: 65-72.
96. Hosemann W, Kuhnel T, Pfeifer M. Analgesic intolerance and nasal polyps. *Laryngo- rhino- otologie*. 2000; 79: 53-65.
97. Raithel M, Baenkler HW, Naegel A, Buchwald F, Schultis HW, Backhaus B, Kimpel S, Koch H, Mach K, Hahn EG, Konturek PC. Significance of salicylate intolerance in diseases of the lower gastrointestinal tract. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*. 2005; 56 Suppl 5: 89-102.
98. Gosepath J, Mann WJ. Current concepts in therapy of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties*. 2005; 67: 125-36.
99. Stuck BA, Bachert C, Federspil P, Hosemann W, Klimek L, Mösges R, Pfaar O, Rudack C, Sitter H, Wagenmann M, Hörmann K, German Society for Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery. Rhinosinusitis guidelines of the German Society for Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery. *Hno*. 2007; 55: 758-60, 62-4, 66-77.
100. Mendelsohn D, Jeremic G, Wright ED, Rotenberg BW. Revision rates after endoscopic sinus surgery: a recurrence analysis. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2011; 120: 162-6.
101. Albu S, Tomescu E, Mexca Z, Nistor S, Necula S, Cozlean A. Recurrence rates in endonasal surgery for polyposis. *Acta oto-rhino-laryngologica Belgica*. 2004; 58: 79-86.
102. Rudack C, Bachert C, Stoll W. Effect of prednisolone on cytokine synthesis in nasal polyps. *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*. 1999; 19: 1031-5.
103. Jahnsen FL, Haye R, Gran E, Brandtzaeg P, Johansen FE. Glucocorticosteroids inhibit mRNA expression for eotaxin, eotaxin-2, and monocyte-chemotactic protein-4 in human airway inflammation with eosinophilia. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 1999; 163: 1545-51.

104. Hissaria P, Smith W, Wormald PJ, Taylor J, Vadas M, Gillis D, Kette F. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006; 118: 128-33.
105. Sastre J, Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2012; 22: 1-12.
106. Grundmann T, Topfner M. Treatment of ASS-Associated Polyposis (ASSAP) with a cysteinyl leukotriene receptor antagonist - a prospective drug study on its antiinflammatory effects. *Laryngo- rhino- otologie*. 2001; 80: 576-82.
107. Nonaka M, Sakanushi A, Kusama K, Ogihara N, Yagi T. One-year evaluation of combined treatment with an intranasal corticosteroid and montelukast for chronic rhinosinusitis associated with asthma. *Journal of Nippon Medical School = Nippon Ika Daigaku zasshi*. 2010; 77: 21-8.
108. Yazici ZM, Sayin I, Bozkurt E, Kayhan FT. Effect of montelukast on quality of life in subjects with nasal polyposis accompanying bronchial asthma. *Kulak burun bogaz ihtisas dergisi : KBB = Journal of ear, nose, and throat*. 2011; 21: 210-4.
109. Zhang N, Holtappels G, Gevaert P, Patou J, Dhaliwal B, Gould H, Bachert C. Mucosal tissue polyclonal IgE is functional in response to allergen and SEB. *Allergy*. 2011; 66: 141-8.
110. Tiotiu A, Oster JP, Roux P, Nguyen Thi PL, Peiffer G, Bonniaud P, Dalphin JC, de Blay F. Omalizumab's effectiveness in severe allergic asthma and nasal polyps: a real-life study. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2019: 0.
111. Presta LG, Lahr SJ, Shields RL, Porter JP, Gorman CM, Fendly BM, Jardieu PM. Humanization of an antibody directed against IgE. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 1993; 151: 2623-32.
112. MacGlashan DW, Jr., Bochner BS, Adelman DC, Jardieu PM, Togias A, McKenzie-White J, Sterbinsky SA, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 1997; 158: 1438-45.
113. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, Mullol J, Greos LS, Bosso JV, Laidlaw TM, Cervin AU, Maspero JF, Hopkins C, Olze H, Canonica GW, Paggiaro P, Cho SH, Fokkens WJ, Fujieda S, Zhang M, Lu X, Fan C, Draikiwicz S, Kamat SA, Khan A, Pirozzi G, Patel N, Graham NMH, Ruddy M, Staudinger H,

- Weinreich D, Stahl N, Yancopoulos GD, Mannent LP. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet (London, England)*. 2019; 394: 1638-50.
114. Klimek L, Pfaar O. Aspirin intolerance: does desensitization alter the course of the disease? *Immunology and allergy clinics of North America*. 2009; 29: 669-75.
115. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2003; 111: 180-6.
116. Schmitz-Schumann M, Schaub E, Virchow C. Inhalation provocation test with lysine-acetylsalicylic acid in patients with analgetics-induced asthma (author's transl). *Praxis und Klinik der Pulmologie*. 1982; 36: 17-21.
117. Parikh AA, Scadding GK. Intranasal lysine-aspirin in aspirin-sensitive nasal polyposis: a controlled trial. *The Laryngoscope*. 2005; 115: 1385-90.
118. Klimek L, Dollner R, Pfaar O, Mullol J. Aspirin desensitization: useful treatment for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) in aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)? *Current allergy and asthma reports*. 2014; 14: 441.
119. Lee JY, Simon RA, Stevenson DD. Selection of aspirin dosages for aspirin desensitization treatment in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007; 119: 157-64.
120. Rozsasi A, Polzehl D, Deutschle T, Smith E, Wiesmiller K, Riechelmann H, Keck T. Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily. *Allergy*. 2008; 63: 1228-34.
121. Gosepath J, Schafer D, Mann WJ. Aspirin sensitivity: long term follow-up after up to 3 years of adaptive desensitization using a maintenance dose of 100 mg of aspirin a day. *Laryngo- rhino- otologie*. 2002; 81: 732-8.
122. Zeiss CR, Lockey RF. Refractory period to aspirin in a patient with aspirin-induced asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1976; 57: 440-8.
123. Stevenson DD, Pleskow WW, Simon RA, Mathison DA, Lumry WR, Schatz M, Zeiger RS. Aspirin-sensitive rhinosinusitis asthma: a double-blind crossover study of treatment with aspirin. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1984; 73: 500-7.
124. Hauswald B. Nasaler Provokationstest. In: Heppt W, Bachert C, eds. *Praktische Allergologie*. 1. ed. Stuttgart: New York: Georg-Thieme-Verlag, 1998:55-59

125. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical care*. 1992; 30: 473-83.
126. Baumann I. Validated instruments to measure quality of life in patients with chronic rhinosinusitis. *Hno*. 2009; 57: 873-81.
127. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, Zuberbier T, Baena-Cagnani CE, Canonica GW, van Weel C, Agache I, Aït-Khaled N, Bachert C, Blaiss MS, Bonini S, Boulet LP, Bousquet PJ, Camargos P, Carlsen KH, Chen Y, Custovic A, Dahl R, Demoly P, Douagui H, Durham SR, van Wijk RG, Kalayci O, Kaliner MA, Kim YY, Kowalski ML, Kuna P, Le LT, Lemiere C, Li J, Lockey RF, Mavale-Manuel S, Meltzer EO, Mohammad Y, Mullol J, Naclerio R, O'Hehir RE, Ohta K, Ouedraogo S, Palkonen S, Papadopoulos N, Passalacqua G, Pawankar R, Popov TA, Rabe KF, Rosado-Pinto J, Scadding GK, Simons FE, Toskala E, Valovirta E, van Cauwenberge P, Wang DY, Wickman M, Yawn BP, Yorgancioglu A, Yusuf OM, Zar H, Annesi-Maesano I, Bateman ED, Ben Kheder A, Boakye DA, Bouchard J, Burney P, Busse WW, Chan-Yeung M, Chavannes NH, Chuchalin A, Dolen WK, Emuzyte R, Grouse L, Humbert M, Jackson C, Johnston SL, Keith PK, Kemp JP, Klossek JM, Larenas-Linnemann D, Lipworth B, Malo JL, Marshall GD, Naspitz C, Nekam K, Niggemann B, Nizankowska-Mogilnicka E, Okamoto Y, Orru MP, Potter P, Price D, Stoloff SW, Vandenplas O, Viegi G, Williams D; World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008; 63 Suppl 86: 8-160.
128. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald JM, Gibson P, Ohta K, O'Byrne P, Pedersen SE, Pizzichini E, Sullivan SD, Wenzel SE, Zar HJ. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *The European respiratory journal*. 2008; 31: 143-78.
129. Bortz J, Lienert GA. *Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung - Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben*. Heidelberg; Springer Medizin Verlag, 2008
130. Bavbek S, Dursun B, Dursun E, Korkmaz H, Sertkaya Karasoy D. The prevalence of aspirin hypersensitivity in patients with nasal polyposis and contributing factors. *American journal of rhinology & allergy*. 2011; 25: 411-5.
131. Jasiocka A, Maslanka T, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. *Polish journal of veterinary sciences*. 2014; 17: 207-14.

132. Pierre SC, Schmidt R, Brenneis C, Michaelis M, Geisslinger G, Scholich K. Inhibition of cyclooxygenases by dipyrone. *British journal of pharmacology*. 2007; 151: 494-503.
133. Hinz B, Cheremina O, Bachmakov J, Renner B, Zolk O, Fromm MF, Brune K. Dipyrone elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2007; 21: 2343-51.
134. Gao WX, Ou CQ, Fang SB, Sun YQ, Zhang H, Cheng L, Wang YJ, Zhu DD, Lv W, Liu SX, Li PZ, Xu G, Shi J, Fu QL. Occupational and environmental risk factors for chronic rhinosinusitis in China: a multicentre cross-sectional study. *Respiratory research*. 2016; 17: 54.
135. Xie L, Liu AG, Peng LY, Wang SJ, Zhang YP, Wang XS. Expression of E-prostanoid receptors in nasal polyp tissues of smoking and nonsmoking patients with chronic rhinosinusitis. *PloS one*. 2018; 13: e0200989.
136. Vally H, Taylor ML, Thompson PJ. The prevalence of aspirin intolerant asthma (AIA) in Australian asthmatic patients. *Thorax*. 2002; 57: 569-74.
137. Cardet JC, White AA, Barrett NA, Feldweg AM, Wickner PG, Savage J, Bhattacharyya N, Laidlaw TM. Alcohol-induced respiratory symptoms are common in patients with aspirin exacerbated respiratory disease. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2014; 2: 208-13.
138. Wigand P, Blettner M, Saloga J, Decker H. Prevalence of wine intolerance: results of a survey from Mainz, Germany. *Deutsches Arzteblatt international*. 2012; 109: 437-44.
139. Schad SG, Trcka J, Lauer I, Scheurer S, Trautmann A. Wine allergy in a wine-growing district: tolerance induction in a patient with allergy to grape lipid-transfer protein. *The World Allergy Organization journal*. 2010; 3: 1-5.
140. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *The American journal of clinical nutrition*. 2007; 85: 1185-96.
141. Vally H, de Klerk N, Thompson PJ. Alcoholic drinks: important triggers for asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2000; 105: 462-7.
142. van Oene CM, van Reij EJ, Sprangers MA, Fokkens WJ. Quality-assessment of disease-specific quality of life questionnaires for rhinitis and rhinosinusitis: a systematic review. *Allergy*. 2007; 62: 1359-71.

143. Forster U, Strathmann S, Schafer D, Szczepek AJ, Olze H. Eicosanoid imbalance correlates in vitro with the pattern of clinical symptoms of Samter's triad. *Rhinology*. 2013; 51: 61-9.
144. Liu Z, Lu X, Wang H, You X, Gao Q. The difference in some clinical and pathological characteristics between chronic sinusitis patients with and without nasal polyps. *Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery*. 2007; 21: 1064-7.
145. Alobid I, Bernal-Sprekelsen M, Mullol J. Chronic rhinosinusitis and nasal polyps: the role of generic and specific questionnaires on assessing its impact on patient's quality of life. *Allergy*. 2008; 63: 1267-79.
146. van Agthoven M, Fokkens WJ, van de Merwe JP, Marijke van Bolhuis E, Uyl-de Groot CA, Busschbach JJ. Quality of life of patients with refractory chronic rhinosinusitis: effects of filgrastim treatment. *American journal of rhinology*. 2001; 15: 231-7.
147. Zheng Y, Zhao Y, Lv D, Liu Y, Qiao X, An P, Wang D. Correlation between computed tomography staging and quality of life instruments in patients with chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology & allergy*. 2010; 24: e41-5.
148. Nabavi M, Esmaeilzadeh H, Arshi S, Bermanian MH, Fallahpour M, Bahrami A, Mortazavi N, Kamrava K, Farhadi M, Taghipour R, Rezaei N. Aspirin hypersensitivity in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis: frequency and contributing factors. *American journal of rhinology & allergy*. 2014; 28: 239-43.
149. Emanuel IA, Shah SB. Chronic rhinosinusitis: allergy and sinus computed tomography relationships. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2000; 123: 687-91.
150. Suzuki M, Watanabe T, Suko T, Mogi G. Comparison of sinusitis with and without allergic rhinitis: characteristics of paranasal sinus effusion and mucosa. *American journal of otolaryngology*. 1999; 20: 143-50.
151. Bochenek G, Szafraniec K, Kuschill-Dziurda J, Nizankowska-Mogilnicka E. Factors associated with asthma control in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Respiratory medicine*. 2015; 109: 588-95.
152. Nikakhlagh S, Ghafourian-Boroujerdnia M, Saki N, Soltan-Moradi MR, Rahim F. Immunologic factors in patients with chronic polypoid sinusitis. *Nigerian journal of medicine : journal of the National Association of Resident Doctors of Nigeria*. 2010; 19: 316-9.



153. Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, Miller DP, Bleecker ER, Borish L, TENOR Study Group. Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005; 116: 970-5.
154. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, Drake-Lee AB, Ryan D, Dixon TA, Huber PA, Nasser SM; British Society for Allergy and Clinical Immunology. BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2008; 38: 260-75.
155. Katotomichelakis M, Riga M, Davris S, Tripsianis G, Simopoulou M, Nikolettos N, Simopoulos K, Danielides V. Allergic rhinitis and aspirin-exacerbated respiratory disease as predictors of the olfactory outcome after endoscopic sinus surgery. *American journal of rhinology & allergy*. 2009; 23: 348-53.
156. Wellbrock M, Mertens J, Cornelius M, Brasch J. Intranasal provocation with lysine acetylsalicylic acid. *Hno*. 1993; 41: 577-81.
157. Miller B, Mirakian R, Gane S, Larco J, Sannah AA, Darby Y, Scadding G. Nasal lysine aspirin challenge in the diagnosis of aspirin - exacerbated respiratory disease: asthma and rhinitis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2013; 43: 874-80.
158. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004; 328: 434.
159. Killen JW, Wilson JA, Gibson GJ. Subclinical aspirin sensitivity in subjects with nasal polyposis. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 2003; 28: 539-44.
160. Melillo G, Balzano G, Bianco S, Dahlén B, Godard P, Kowalsky ML, Picado C, Stevenson DD, Suetsugu S. Report of the INTERASMA Working Group on Standardization of Inhalation Provocation Tests in Aspirin-induced Asthma. Oral and inhalation provocation tests for the diagnosis of aspirin-induced asthma. *Allergy*. 2001; 56: 899-911.
161. Stevenson DD. Aspirin sensitivity and desensitization for asthma and sinusitis. *Current allergy and asthma reports*. 2009; 9: 155-63.
162. Pawlowicz A, Williams WR, Davies BH. Inhalation and nasal challenge in the diagnosis of aspirin-induced asthma. *Allergy*. 1991; 46: 405-9.

163. Wagenmann M, Baroody FM, Desrosiers M, Hubbard WC, Ford S, Lichtenstein LM, Naclerio RM. Unilateral nasal allergen challenge leads to bilateral release of prostaglandin D<sub>2</sub>. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1996; 26: 371-8.
164. Wagenmann M, Baroody FM, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Naclerio RM. The effect of terfenadine on unilateral nasal challenge with allergen. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1994; 93: 594-605.
165. Mennella JA, Beauchamp GK. Developmental changes in nasal airflow patterns. *Acta oto-laryngologica*. 1992; 112: 1025-31.
166. Kim JK, Cho JH, Jang HJ, Shim DB, Shin HA. The effect of allergen provocation on the nasal cycle estimated by acoustic rhinometry. *Acta oto-laryngologica*. 2006; 126: 390-5.
167. Beule AG. Physiology and pathophysiology of respiratory mucosa of the nose and the paranasal sinuses. *GMS current topics in otorhinolaryngology, head and neck surgery*. 2010; 9: Doc07.
168. Lang C, Grutzenmacher S, Mlynski B, Plontke S, Mlynski G. Investigating the nasal cycle using endoscopy, rhinoresistometry, and acoustic rhinometry. *The Laryngoscope*. 2003; 113: 284-9.
169. Togias A, Corren J, Wagenmann M. Nasal Provocation Testing. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Burks W, Holgate ST, eds. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 7th. ed. St. Louis: Mosby 2008, 2008:1281-94
170. Munoz-Cano R, Bartra J, Sanchez-Lopez J, Picado C, Bissinger I, Valero A. Acoustic rhinometry and aspirin nasal challenge in the diagnosis of aspirin-intolerant asthma: clinical finding and safety aspects. *International archives of allergy and immunology*. 2013; 160: 307-12.
171. Kupczyk M, Kuprys-Lipinska I, Bochenska-Marciniak M, Kuna P. Acoustic rhinometry in the evaluation of intranasal aspirin challenge. *Pulmonologia i alergologia polska*. 2010; 78: 103-11.
172. Ehnhage A, Kolbeck KG, Juto JE, Dahlen B, Stjarne P. Evaluation of nasal mucosal swelling and microcirculation throughout nasal and bronchial provocation tests with lysine-aspirin in asthmatics with nasal polyposis. *Rhinology*. 2010; 48: 216-23.
173. Forster-Ruhrmann U, Behrbohm W, Pierchalla G, Szczepek AJ, Fluhr JW, Olze H. Nasal provocation with increased ASA dose: improved "non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-exacerbated disease" (NERD) detection rate in chronic

rhinosinusitis patients. Hno. 2019; 67: 620-27. Doi: 10.1007/s00106-019-0668-9  
(Zugriff am 5.02.2020 um 12:35 Uhr). /8.Mai 2019

## 8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Wibke Behrbohm, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

**„Untersuchung der individuellen ASS-Schwelle in der nasalen Provokation bei Patienten mit N-ERD“**

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## 9. Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Wibke Behrbohm hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Förster-Ruhrmann U, Behrbohm W, Pierchalla G, Szczepek AJ, Fluhr JW, Olze H. Nasale ASS-Provokationen mit erhöhter Dosierung: verbesserte Detektionsrate der ASS-Intoleranz bei chronischer Rhinosinusitis. HNO 2019;67:620-27. Doi: 10.1007/s00106-019-0668-9 (Zugriff am 5.02.2020 um 12:35 Uhr). /8.Mai 2019 (173)

- Mitgestaltung bei der Konzepterstellung
- Durchführung der Untersuchung im Rahmen der klinischen Studie,
- Erhebung der Patienten- und Messdaten, Auswertung und Mitarbeit bei der Interpretation der Provokationsergebnisse,
- Mitarbeit bei der Erstellung und Finalisierung des Manuskriptes.

Die Daten der Publikation beruhen auf Ergebnissen der noch nicht veröffentlichten Dissertation von Frau Wibke Behrbohm. Sie wurden inhaltlich für die Erstellung der folgenden Abbildungen, in modifiziertem Layout, verwendet:

- in Tabelle 1 der Publikation sind Teilergebnisse der Tabellen 11 Seite 44, 13 und 14 Seite 45, 18 Seite 48, 19 Seite 49, 30 Seite 53 und 31 Seite 54 der Dissertation zusammengefasst,
- Abbildung 1 der Publikation entspricht inhaltlich Tabelle 32 und Abbildung 8 Seite 55 der Dissertation,
- Abbildung 4 der Publikation entspricht Abbildung 9 Seite 58 der Dissertation,
- Tabelle 3 der Publikation entspricht Abbildung 12 Seite 62 der Dissertation.

---

Unterschrift, Datum und Stempel der erstbetreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift der Doktorandin

## **10. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 11. Publikationsliste

Förster-Ruhrmann U, Behrbohm W, Pierchalla G, Szczepek AJ, Fluhr JW, Olze H. Nasale ASS-Provokationen mit erhöhter Dosierung: verbesserte Detektionsrate der ASS-Intoleranz bei chronischer Rhinosinusitis. HNO 2019;67:620-27. Doi: 10.1007/s00106-019-0668-9 (Zugriff am 5.02.2020 um 12:35 Uhr)./8.Mai 2019

Köhler S G, Behrbohm H, Thiele T, Behrbohm W. Der Sinuslift: Interdisziplinäres Praxishandbuch mit Beschreibung des Berliner Übungsmodells (Ärzte-Anleitungen/Fachgebiet Zahn-, Mund, Kiefer- und Gesichtschirurgie). Tuttlingen: Endo Press, 2015: 1-86

## 12. Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Frau Prof. Heidi Olze bedanken, Direktorin der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde Campus Virchow Klinikum/Campus Charité Mitte, für die Überlassung des Themas und die fachliche Betreuung beim Verfassen dieser Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt Dr. Ulrike Förster-Ruhrmann für die enge Zusammenarbeit und ihr stets motivierendes Engagement bei der Durchführung dieser Studie sowie die geduldige Unterstützung beim Erstellen dieser Arbeit. Ihr Optimismus hat maßgeblich zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen.

Weiterhin danke ich dem Stations- und Pflegepersonal der Station 5c und den Kollegen der Abteilung für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde Campus Virchow Klinikum für die Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen und die Bereitstellung der Untersuchungszimmer.

Allen Probanden dieser Studie danke ich für ihre Geduld, mit der sie an dieser klinischen Untersuchung teilgenommen haben.

Der größte Dank gilt meinen Eltern für ihre immerwährende Unterstützung und die unabdingbare Liebe. Dafür danke ich auch meinen Großeltern und meiner Familie.