

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

DISSERTATION

Der Nasale Provokationstest (NPT) mit Acetylsalicylsäure (ASS) im
Zusammenhang mit rhinologischen, pneumologischen,
allergologischen und Lifestyle-Parametern sowie subjektiven
Beschwerden bei Patienten mit einer ASS-Intoleranz

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anne-Kristin Tietz

aus Osterburg

Datum der Promotion: 23.06.2019

„Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in: Förster-Ruhrmann U, Tietz AK, Kim J, Liebers U, Szczeppek AJ, Olze H. Ist der Schweregrad der ASS-Intoleranz mit der nasalen ASS-Provokation vorhersagbar? Allergologie 2018;41:551-59. Doi: 10.5414/ALX1996 (Zugriff am 15.02.2019 um 08:38 Uhr)./Dezember 2018“

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Zusammenfassung	2
Abstract	4
1 Einleitung	6
1.1 Die chronische Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP)	6
1.2 Das ASS-Intoleranz-Syndrom (N-ERD)	8
1.3 Pathophysiologie ASS/NSAR-Intoleranz-Syndrom (N-ERD)	9
1.4 Diagnostik ASS/NSAR-Intoleranz	13
1.4.1 Provokationstestung	15
1.4.1.1 Der orale Provokationstest – OPT	15
1.4.1.2 Der bronchiale Provokationstest – BPT	16
1.4.1.3 Der nasale Provokationstest – NPT	16
1.5 Therapie der CRSwNP und der N-ERD	17
1.6 Fragestellung	19
2 Material und Methoden	21
2.1 Probanden	21
2.2 Einschlusskriterien	22
2.3 Ausschlusskriterien	22
2.4 Karenzzeiten für Medikamente	23
2.5 Ethikvotum	23
2.6 Studiendesign und Ablauf	23
2.7 Patientenevaluation	30
2.7.1 Nasenendoskopie	30
2.7.2 „Sniffin‘ Sticks“-Riechtest	31
2.7.3 The Global Initiative for Asthma (GINA)-Score	32
2.7.4 Asthmakontrolltest-ACT™	33
2.7.5 Bestimmung von allergenspezifischem IgE und der Gesamt-IgE-Konzentration	34
2.8 Patientenfragebogen – Subjektive Beschwerden	35
2.8.1 Visuelle Analogskala (VAS)	35
2.8.2 Rhinosinusitis Outcome Measure (RSOM-31)	36
2.8.3 Short Form 36 Health Survey (SF-36)	36

2.9	Statistische Auswertung	37
3	Ergebnisse	38
3.1	Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen CRSwNP-AAI, CRSwNP-A und CRSwNP	38
3.1.1	Anamnestische Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen CRSwNP-AAI, CRSwNP-A und CRSwNP	38
3.1.1.1	ASS/NSAR-Intoleranz in der Gruppe CRSwNP-AAI	39
3.1.1.2	Art der Erstreaktion bei anamnestischer ASS-Intoleranz in der Gruppe CRSwNP-AAI	40
3.1.1.3	Letztmalige ASS-Einnahme der CRSwNP-A- und CRSwNP-Patienten	40
3.1.2	Klinische und Lifestyle-Parameter der drei Patientengruppen	41
3.1.2.1	Vergleich der rhinologischen Parameter der drei Patientengruppen	41
3.1.2.2	Vergleich der pneumologischen Parameter der drei Patientengruppen	42
3.1.2.3	Vergleich der Allergieparameter der drei Patientengruppen	44
3.1.2.4	Lifestyle-Parameter der drei Patientengruppen	45
3.1.3	Vergleich der subjektiven Beurteilung der rhinosinuitischen Beschwerden (VAS) und des RSOM-31 sowie der allgemeinen Lebensqualität (SF-36) der drei Patientengruppen	46
3.1.3.1	VAS	46
3.1.3.2	RSOM-31	47
3.1.3.3	SF-36	48
3.2	Ergebnisse des NPTs der drei Patientengruppen CRSwNP-AAI, CRSwNP-A und CRSwNP	49
3.2.1	Nachweis einer positiven ASS-Intoleranz in den drei Patientengruppen mit dem verwendeten Protokoll (16/25 mg ASS)	49
3.2.2	Beurteilung der Ergebnisse des NPTs unter Anwendung der Bewertungsmaßstäbe für eine positive Reaktion beim NPT der Deutschen im Vergleich zur Europäischen Leitlinie	50
3.2.3	Vergleich der rhinomanometrisch messbaren Parameter Flowabfälle und Symptomscores (als Reaktionsstärke bezeichnet) zwischen den drei Patientengruppen	52
3.2.4	Vergleich der Subgruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS hinsichtlich der Reaktionsstärke und anamnestischen, klinischen und Lifestyle-Parametern	56
3.2.5	Unterschiede zwischen den Subgruppen CRSwNP-A mit positiver/negativer Reaktion	

beim NPT hinsichtlich der Reaktionsstärke und anamnestischen, klinischen und Lifestyle-Parametern	62
3.3 Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und der Reaktionsstärke der Subgruppen mit/ohne positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS	69
4 Diskussion	70
4.1 Diskussion der Ergebnisse	70
4.1.1. Anamnestische Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen CRSwNP-AAI, CRSwNP-A und CRSwNP	70
4.1.2 Klinische und Lifestyle-Parameter der drei Patientengruppen	72
4.1.2.1 Vergleich der rhinologischen Parameter der drei Patientengruppen	72
4.1.2.2 Vergleich der pneumologischen Parameter der drei Patientengruppen	73
4.1.2.3 Vergleich der Allergieparameter der drei Patientengruppen	76
4.1.2.4 Vergleich der Lifestyle-Parameter der drei Patientengruppen	78
4.1.3 Vergleich der subjektiven Beurteilung der rhinosinuitischen Beschwerden (VAS) und des RSOM-31 sowie der allgemeinen Lebensqualität (SF-36) der drei Patientengruppen	79
4.2 Diskussion der Methode	81
4.2.1 Ergebnisse des NPTs der drei Patientengruppen	81
4.2.2 Beurteilung der Ergebnisse des NPTs unter Anwendung der Bewertungsmaßstäbe für eine positive Reaktion beim NPT der Deutschen im Vergleich zur Europäischen Leitlinie	83
4.2.3 Auswertung des Studiendesigns des NPTs der drei Patientengruppen	84
4.3 Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und der Reaktionsstärke der Subgruppen mit/ohne positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS	88
4.4 Limitationen der Methode	89
4.5 Schlussfolgerungen	90
5 Literaturverzeichnis	92
6 Tabellenverzeichnis	106
7 Abbildungsverzeichnis	109
8 Eidesstattliche Versicherung	111
9 Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation	112
10 Lebenslauf	113
11 Publikationsliste	115
12 Danksagung	116

Abkürzungsverzeichnis

ASS	Acetylsalicylsäure
COX	Cyclooxygenase
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis und nasale Polyposis
CRSwNP-A	Chronische Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis und Asthma bronchiale
CRSwNP-AAI	Chronische Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis, Asthma bronchiale und ASS-Intoleranz
CT	Computertomographie
FEV1	Einsekundenkapazität
OCS	Orale Kortikosteroide (oral corticosteroids)
GINA	Global Initiative for Asthma
h	Stunde/n
ICS	Inhalative Kortikosteroide (inhaled corticosteroids)
IgE	Immunglobulin E
LABA	Langwirkendes Beta-2-Sympathomimetikum (long-acting beta2-agonist)
ASS	Lysin(L)-Acetylsalicylsäure(ASS)
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonist
MAX	Maximum
mg	Milligramm
min	Minute(n)
MIN	Minimum
MPO	Myeloperoxidase
MW	Mittelwert
µg	Mikrogramm
NaCl	Natriumchlorid (Kochsalz)
NP	nasale Polyposis
NPT	Nasaler Provokationstest
NSAR/NSAID	Nichtsteroidales Antirheumatikum (non-steroidal anti-inflammatory drug)
S. aureus	Staphylokokkus aureus
SABA	Kurzwirkendes Beta-2-Sympathomimetikum (short-acting beta2-agonist)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung

Zusammenfassung

Einleitung: Die Assoziation der chronischen Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP), Asthma bronchiale und einer Acetylsalicylsäure (ASS)-Intoleranz wird als ASS-Trias oder aktuell als N-ERD (Non-steroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease) bezeichnet. Diese Patienten weisen eine hohe Rezidivwahrscheinlichkeit der nasalen Polyposis (NP) auf. In der Studie wurden Patienten mit CRSwNP und den spezifischen Phänotypen CRSwNP+Asthma +/- anamnestischer ASS-Intoleranz (CRSwNP-AAI, CRSwNP-A) mit einer isolierten CRSwNP verglichen. Ziel war es, Zusammenhänge zwischen dem Schweregrad der Erkrankung (Erkrankungsbildung und -ausprägung; klinisch rhinologische, pneumologische, allergische und Lifestyle-Parameter), der subjektiven Beurteilung der rhinosinusitischen Beschwerden der Patienten und der Reaktionsstärke (rhinomanometrisch ermittelte maximale Flowabfälle und Symptomscores) nach nasaler ASS-Provokationstestung (NPT) darzustellen. Erstmals wurde in einer nasalen ASS-Provokationsstudie dabei die Asthmakontrolle mitberücksichtigt. Ermittelt wurde die Häufigkeit positiver Reaktionen nach NPT mit ASS in den Patientengruppen. **Methodik:** In die prospektive Studie wurden folgende Patienten eingeschlossen: 1. CRSwNP-AAI (N=18), 2. CRSwNP-A (N=20) und 3. CRSwNP (N=18). Folgende Parameter wurden erhoben: anamnestische (Krankheitsbeginn und -ausprägung), rhinologische (Anzahl erfolgter Nasennebenhöhlen-Operationen, NP- und Riechscore), pneumologische (Spirometrie {FEV-1}, Asthmakontrolltest {ACT} und die Asthmatherapiestufe entsprechend der Asthmamedikation {GINA}), allergologische (Gesamt-IgE, spezifisches IgE im CAP-Test, allergische Rhinitis), Lifestyle-Parameter (Nikotin- und Alkoholkonsum, Umweltfaktoren) sowie die subjektive Beurteilung rhinosinusitischer Beschwerden und der allgemeinen Lebensqualität mit validierten Fragebögen (VAS-Scores, RSOM-31, SF-36). Der NPT erfolgte mit 16 mg ASS. Nach negativem Testergebnis wurde der NPT mit 25 mg ASS wiederholt. An statistischen Verfahren fanden der Mann-Whitney-U Test, der Chi-Quadrat-Test und Spearmans Rangkorrelationskoeffizient Anwendung ($p < 0,05$).

Ergebnisse: CRSwNP-AAI- (Mittelwert 18,22) und CRSwNP-A-Patienten (Mittelwert 19,75) gaben signifikant niedrigere ACT-Scores im Vergleich zu CRSwNP-Patienten (Mittelwert 24,39; $p=0,000$; $p=0,000$) an und wiesen demnach mehrheitlich ein teilweise kontrolliertes bis unkontrolliertes Asthma (ACT-Score < 20) auf. Positive Reaktionen zeigten sich bei 17/18 (94%) der CRSwNP-AAI- und 9/20 (45%) der CRSwNP-A-Patienten beim NPT mit 16 mg ASS. Nach Provokation mit 25 mg ASS fiel der Test der zuvor negativ getesteten CRSwNP-AAI-Patientin

ebenfalls negativ aus, jedoch wurde bei weiteren 2/11 (18%) CRSwNP-A-Patienten eine positive Reaktion festgestellt. Alle CRSwNP-Patienten reagierten bei 16 mg und 25 mg ASS negativ. Interessanterweise waren positive NPT-Reaktionen auch unter bestehender oraler Kortikosteroidmedikation sowie Omalizumabbehandlung bei CRSwNP-AAI- und CRSwNP-A-Patienten nachweisbar. Die Korrelationsanalyse zwischen der Reaktionsstärke des NPTs und dem Schweregrad der Erkrankung ergab mehrheitlich keinen signifikanten Zusammenhang.

Schlussfolgerung: Mit dem NPT wird die Verdachtsdiagnose einer ASS-Intoleranz mit hoher Wahrscheinlichkeit bestätigt oder eine unbekannte ASS-Intoleranz detektiert. Der NPT ist auch bei unkontrollierten Asthmapatienten durchführbar. Die Reaktionsstärke nasaler ASS-Provokationen ist dabei unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung.

Abstract

Introduction: The association of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), asthma and hypersensitivity of acetylsalicylic acid (ASA) is defined as N-ERD (Non-steroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease). This study compared three groups of patients: one with CRSwNP, Asthma and a clinical history of ASA-intolerance (CRSwNP-AAI), second with CRSwNP, Asthma and without ASA-intolerance (CRSwNP-A) and third with an isolated CRSwNP. The aim of the present study was to determine correlations between the severity of disease, the patients subjective evaluation of the rhinosinusitis symptoms and the intensity of reactions following a nasal provocation test (NPT) with ASA (rhinomanometric data from nasal challenges: flow depressions and symptom scores). This is the first study using ASA-provocation tests that considered asthma control. The study detected the number of patients with a positive nasal reaction after NPT with ASA.

Methods: The prospective study included three patient groups: 1. CRSwNP-AAI (n=18), 2. CRSwNP-A (n=20) and 3. CRSwNP (n=18). The following parameters were collected: case history, rhinological (amount of nasal sinus operations, scores of NP and smell), pneumological (spirometry {FEV1}, asthma control test (ACT) and asthma therapy stage according to asthma treatment {GINA}), allergy (serum IgE, specific IgE, allergic rhinitis), lifestyle (smoking, alcohol) as well as subjective rhinological symptoms and quality of life using validated questionnaires (VAS, RSOM-31, SF-36). The NPT was carried out using 16 mg ASA or 25 mg ASA. Three different statistical methods of comparison were used: the Mann-Whitney-U-test, the Chi-square-test and the Spearman's rank correlation ($p < 0,05$).

Results: CRSwNP-AAI (mean value 18.22) and CRSwNP-A patients (mean value 19.75) showed a significantly lower ACT score compared to CRSwNP patients (mean value 24.39; $p=0.000$, $p=0.000$). Positive challenge results for NPT using 16 mg ASA occurred in 17/18 (94%) of the CRSwNP-AAI patients and in 9/20 (45%) of the CRSwNP-A patients. However 2/11 (18%) of CRSwNP-A patients reacted positively. All CRSwNP patients reacted negatively when using 16 or 25 mg ASA. Interestingly and not expected was that CRSwNP-AAI and CRSwNP-A patients exhibited positive reactions under oral corticosteroids and omalizumab. A correlation analysis between the intensity of reactions following NPT and the severity of the disease displayed no significant results by the majority.

Conclusions: The NPT helps to confirm suspected diagnoses of ASA-intolerance and to detect undiagnosed ASA-intolerance and can be used for patients with uncontrolled asthma. The intensity of reactions to NPT is not related to the severity of N-ERD.

1 Einleitung

Patienten mit einer chronischen Rhinosinusitis und einer nasalen Polyposis (CRSwNP) sind durch langwierige Krankheitsverläufe, körperliche Beschwerden und daraus resultierenden psychischen Belastungen in ihrer Lebensqualität sehr eingeschränkt, insbesondere wenn neben chronischen rhinosinuitischen Beschwerden auch ein Asthma und nach Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin) oder anderen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) Asthmaanfälle auftreten [1, 2, 3, 4, 5]. Aspirin von Bayer® ist seit 1899 auf dem Markt erhältlich. Bereits 1902 berichtete Hirschberg über erste Überempfindlichkeitsreaktionen eines Patienten mit Ausbildung eines Quincke-Ödems, auch Angioödem genannt, mit Gesichtsschwellung, Schluckbeschwerden und Atemnot [6]. Die Assoziation zwischen der ASS-Intoleranz, ASS-induziertem Asthma und nasaler Polyposis (NP) wurde 1922 von Widal et al. beschrieben [7]. Bereits 1968 stellten Samter & Beers den klinischen Symptomkomplex der ASS-Intoleranz ausführlich anhand einer Studie von 182 ASS-intoleranten Patienten dar [8]. Die typische Symptomtrias ASS-Intoleranz, CRSwNP und Asthma werden daher als Morbus Widal bzw. im angelsächsischen Raum als Samter-Trias, Samter's triad oder Morbus Samter bezeichnet [7, 8, 9]. International wird der Symptomkomplex als „aspirin-exacerbated respiratory disease“ (**AERD**), bzw. aktuell als „NSAIDs-exacerbated respiratory disease“, (**N-ERD**, NSAID=non-steroidal anti-inflammatory drug) bezeichnet [9, 10, 11, 12, 13]. ASS/NSAR-Intoleranzreaktionen zählen nach Makowska et al. zu den häufigsten Medikamentenüberempfindlichkeitsreaktionen, stellen eine hohe Belastung für den Patienten dar und sind für den behandelnden Arzt herausfordernd [10, 11, 14].

1.1 Die chronische Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis (CRSwNP)

Die chronische Rhinosinusitis (CRS) wird nach der Europäischen Stellungnahme von Fokkens et al. 2012 (The European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012, „EPOS2012 Position Paper“) als eine Entzündung der Nase und der Nasennebenhöhlen (NNH) definiert, die sich durch mindestens zwei der in Tabelle 1 beschriebenen Symptome Nasenobstruktion, Rhinorrhoe (anterior/posterior), Gesichtsschmerz/-druck oder Riechminderung charakterisieren lässt und die für mehr als zwölf Wochen innerhalb des letzten Jahres bestehen [9]. Die Prävalenz der CRS beträgt 10,9% innerhalb der erwachsenen Bevölkerung in Europa [15]. Klinisch existieren zwei unterschiedliche Phänotypen der Erkrankung, die chronische Rhinosinusitis ohne

NP (CRSsNP) und mit NP (CRSwNP) [11]. Die Prävalenz der CRSwNP beträgt 1 bis 4,5% der Erwachsenen in der europäischen Bevölkerung [9, 15, 16]. Bis zu 60% der CRSwNP-Patienten leiden zusätzlich an einem Asthma [17, 18, 19]. Bei der CRSwNP ist bei der endoskopischen Untersuchung der Nase eine beidseitige glasige Schwellung im mittleren Nasengang darstellbar, deren Größe nach Schweregrad variiert und im maximalen Fall die Nasenhaupthöhle beidseits verlegen kann [9, 16]. Aktuell wurden von Tomassen et al. entzündliche Endotypen der CRS beschrieben, die auf einer Clusteranalyse von Biomarkern beruhen [20]. A priori wurden zunächst entzündliche „Muster“ oder „Cluster“ definiert, verglichen und sekundär auf den Phänotypen übertragen. Der nicht eosinophilen-assoziierte Endotyp war überwiegend mit einer CRSsNP und erhöhten Konzentrationen entzündlicher Botenstoffe, sogenannter Zytokine, z.B. Interleukin-22 (IL-22), Tumornekrosefaktor (TNF)- α , Interferon (IFN)- γ und einem Enzym neutrophiler Granulozyten, der Myeloperoxidase (MPO), assoziiert. Der eosinophilen-assoziierte Endotyp zeigte sich überwiegend mit einer CRSwNP und erhöhten Konzentrationen von Eosinophilem kationischen Peptid (ECP, aus Eosinophilen), IL-5 und polyklonalen Immunglobulin E (IgE)-Antikörpern vom Staphylokokkus aureus Enterotoxin (S. aureus-IgE) sowie mit einer erhöhten Asthmaassoziation [16, 20, 21]. Bei Zytokinen handelt es sich um Proteine, die maßgeblich an dem Wachstum und der Differenzierung von Zielzellen, immunologischen Reaktionen und Entzündungsprozessen beteiligt sind. In der Studie von Tomassen et al. wurde jedoch der Faktor der ASS-Intoleranz nicht mitberücksichtigt.

Tabelle 1: Definition der CRS [9, 22]

Klinische Symptome:
<ul style="list-style-type: none"> - Nasenobstruktion - Rhinorrhoe (anterior/posterior) - Gesichtsschmerz, Druckgefühl - Riechminderung (Hyp-, Anosmie)
<u>und</u>
entweder:
<ul style="list-style-type: none"> - nasenendoskopische Zeichen wie NP und/oder - purulentes Nasensekret mit Abfluss aus dem mittleren Nasengang und/oder - Schwellung und Schleimhautobstruktion vornehmlich im mittleren Nasengang
und/oder:
<ul style="list-style-type: none"> - Veränderungen im Computertomogramm (CT; Schleimhautveränderungen im osteomeatalen Komplex und/oder den NNH)
CRS=Chronische Rhinosinusitis; NP=nasale Polyposis; CT=Computertomographie; NNH=Nasennebenhöhlen

1.2 Das ASS-Intoleranz-Syndrom (N-ERD)

Die Prävalenz für eine ASS-Intoleranz beträgt je nach Studienlage 0,6 bis 5,4% der allgemeinen Bevölkerung in Europa [1, 10, 13]. Von ASS-intoleranten Patienten weisen 36 bis 96% eine CRSwNP auf [9, 24]. Die ASS-Intoleranz äußert sich oftmals bei koexistenter CRSwNP mit persistierenden und behandlungsresistenten nasalen Beschwerden. Als Frühsymptom ist ein anamnestischer Geruchsverlust wegweisend [10]. Diese Patienten leiden zumeist an einer rezidierten nasalen Polyposis nach Nasennebenhöhlenoperation (NNH-OP) und müssen oftmals mehrfach operiert werden [1, 9, 25]. Die Mukosahyperplasie ist bei diesen Patienten im CT ausgeprägter als bei ASS-toleranten Patienten [9, 26, 27, 28]. Diese Erkrankung geht mit einer schweren eosinophilen hyperplastischen Entzündung der oberen und unteren Atemwegsmukosa einher [14]. Das Krankheitsbild ASS-Intoleranz-Syndrom beginnt typischerweise in der 3. Lebensdekade mit einer Rhinitis, die im Verlauf in eine CRSwNP übergeht sowie in ein Asthma, gekennzeichnet durch Symptome der unteren Atemwege (Atemnot und Husten) [10, 29, 30]. Gründe für die Ausbildung ASS/NSAR-induzierter Reaktionen sind nicht bekannt. Nach Einnahme von ASS/NSAR zeigen sich zum einen Intoleranzreaktionen, wie Rhinorrhoe, Nasenobstruktion und Bronchospasmen, die den Respirationstrakt betreffen und zum anderen Urtikaria und Angioödem, die sich an der Haut manifestieren [14]. Selbst wenn ASS/NSAR gemieden werden, schreitet die Erkrankung fort [16]. Häufig sind betroffenen Patienten Intoleranzreaktionen nicht bewusst. Bei Patienten mit einer ASS-Intoleranz ist das Asthma teilweise schwer zu kontrollieren. Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der CRSwNP und der chronisch entzündlichen Atemwegserkrankung [17, 31]. Der Krankheitsverlauf der Asthmaerkrankung bei ASS-intoleranten Patienten ist im Vergleich zu ASS-toleranten Patienten schwerwiegender und von häufigeren Notfallsituationen, Krankenhausaufenthalten und einem erhöhten Kortisonbedarf gekennzeichnet [25].

Im pneumologischen europäischen und amerikanischen Konsensbericht PRACTALL (European Academy of Allergy and Clinical Immunology EAACI und der American Academy of Allergy, Asthma and Immunology) von Lötvall et al. wurde 2011 eine Klassifikation der Asthmaerkrankung in sogenannte „Asthma-Endotypen“ entsprechend verschiedener zugrunde liegender spezifischer Pathomechanismen vorgenommen [32]. Bisher beobachtete klinische Phänotypen des Asthmas werden in Beziehung zu den Endotypen gesetzt, wobei jeder Endotyp mehrere Phänotypen umfassen kann. Dementsprechend wird das „ASS-intolerante Asthma“ verschiedenen Phänotypen der Asthmaerkrankung zugeordnet, dem „adult-onset“ Asthma, dem

eosinophilendominierten Asthma und dem Asthma, das durch Exazerbationen ausgelöst wird. Der Endotyp „ASS-intolerantes Asthma“ sei nach Lötvall et al. zudem klinisch durch eine NP und ein schwer zu kontrollierendes Asthma gekennzeichnet. Im Gegensatz dazu wurden von Tomassen et al. Endotypen der CRS definiert, die auf sogenannte Cluster basieren, welche durch entzündliche Biomarker charakterisiert werden (siehe Absatz 1.1.) [20].

Die Prävalenz für N-ERD beträgt für CRSwNP-Patienten 8 bis 10%, bei leichtem bis moderatem Asthma 5 bis 7%, bei schwerem Asthma 15% und bei Vorhandensein eines Asthmas und einer zusätzlichen CRSwNP 26% [25, 14, 30]. Neben respiratorischen Reaktionen zeigen 10% der N-ERD-Patienten Hautsymptome, wie Urtikaria oder Angioödem nach der ASS-Einnahme [11].

1.3 Pathophysiologie ASS/NSAR-Intoleranz-Syndrom (N-ERD)

N-ERD-Patienten weisen einen abnormen Cyclooxygenase (COX)- und Lipoxygenase (LOX)-Stoffwechselweg im Arachidonsäuremetabolismus in den oberen und unteren Atemwegen auf [9].

Akute ASS/NSAR induzierte Reaktionen führen zu einer Hemmung der Cyclooxygenase. Die Cyclooxygenase (COX) besteht aus den Isoformen COX-1 und COX-2. ASS inhibiert vornehmlich die COX-1. Die COX-Inhibition hemmt wiederum die Prostaglandin (PG)-Synthese [9, 10, 16, 30, 33]. Dadurch wird die Arachidonsäure (AA) vorrangig über den LOX-Pathway verstoffwechselt, was die vermehrte Bildung von Leukotrienen (LT) bewirkt [34]. Das Enzym COX-1 wird sowohl in Epithelzellen, als auch in Entzündungszellen, wie COX-2, exprimiert. Im NP-Gewebe führt das einerseits zu einer Aktivierung von Mastzellen und Eosinophilen sowie zu einer vermehrten Leukotrienbildung und andererseits zu einer Verringerung antiinflammatorischer Mediatoren, wie PGE₂ und Lipoxan (LXA₄) [35]. Die proinflammatorischen Enzyme, wie Leukotriensynthetase, LTC₄, LTD₄ und 5-Lipoxygenase (5-LOX) erhöhen die Biosynthese von Cysteinylleukotrienen (cysLT), die eine Atemwegsreaktion hervorrufen. Klinisch manifestiert sich hierbei eine akute Intoleranzreaktion in Form von Rhinorrhoe, Nasenobstruktion und Bronchioobstruktion. Die akute Reaktion kann durch Vermeidung von COX-1- oder die Einnahme von selektiven COX-2-Inhibitoren umgangen werden. Der pathophysiologische Vorgang ist in Abbildung 1 vereinfacht dargestellt [9, 10, 16]. Nach einer oralen Provokation mit ASS wurde vor allem das proinflammatorische Zytokin IL-6 vermehrt im Serum von N-ERD-Patienten nachgewiesen [36].

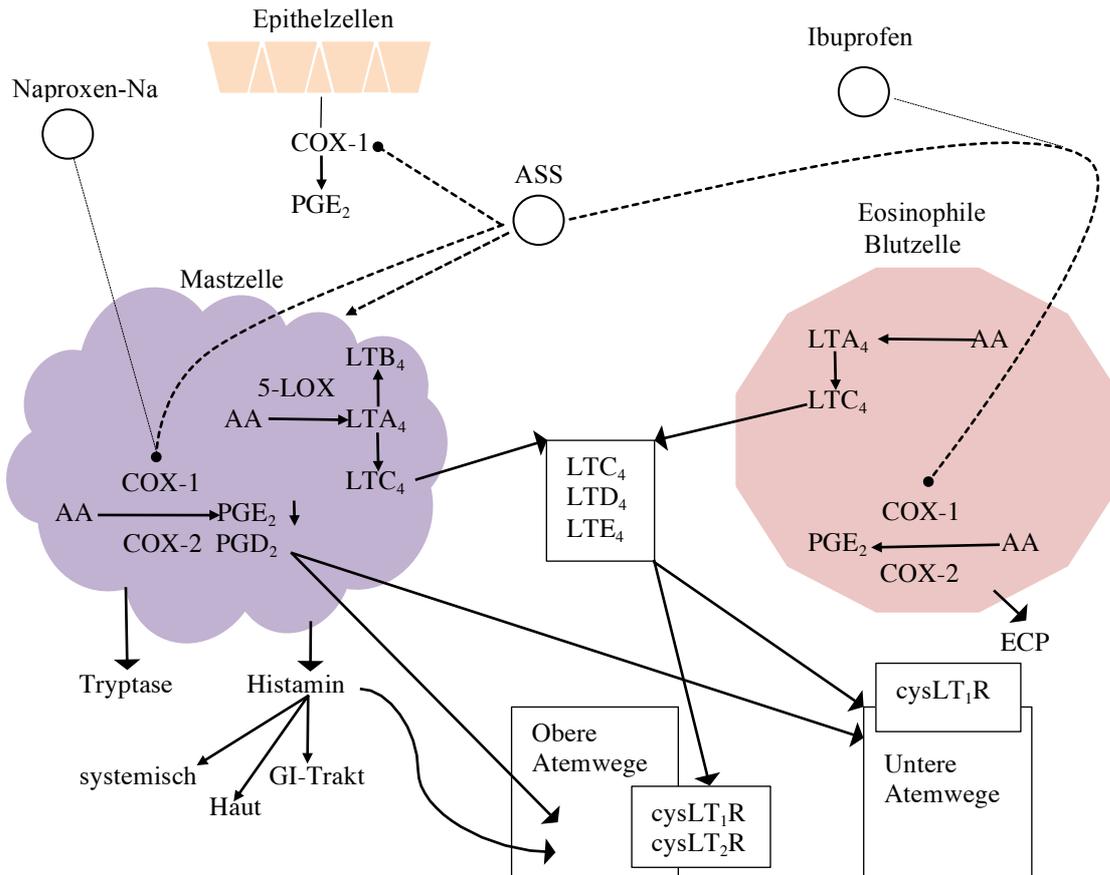


Abbildung 1: Schematische Darstellung der durch ASS/NSAR hervorgerufenen Intoleranzreaktion modifiziert nach Stevenson & Szczeklik (2006) [37];

AA=Arachidonsäure; GI-Trakt=Gastrointestinaltrakt; cysLTR=Cysteinylleukotrienrezeptor; ECP=Eosinophiles kationisches Peptid; LT=Leukotriene; PG=Prostaglandine; COX=Cyclooxygenase; LOX=Lipoxygenase; -> bewirkt; --• hemmt

Die **chronische eosinophile Entzündung** der oberen und unteren Atemwege besteht zumeist Jahre vor Manifestierung einer ASS-Intoleranz und ist daher von dieser Medikamenteneinnahme unabhängig [9]. COX- und LOX-pathway sind abnorm [38]. Die COX-2mRNA-Expression ist vermindert, wodurch PGE₂ im NP-Gewebe und in bronchialen Fibroblasten bei N-ERD-Patienten verringert ist [10]. Aus diesem Grund wird die LT-Synthese nicht mehr unterdrückt. Die Eosinophilenkonzentration im NP-Gewebe steigt und ECP wird vermehrt freigesetzt. Infolgedessen werden die Zytokinexpression und die damit verbundene Eosinophilenaktivierung durch z.B. IL-5 und Chemokine, wie z.B. RANTES (CCL5) und Eotaxin (CCL11), gesteigert. Chemokine sind kleine Proteine, die für die Rekrutierung und den Transport der Leukozyten zum Entzündungsort verantwortlich sind. Eosinophilen-assoziierte Gene, die dem LT-Pathway zugehören, werden exprimiert, was zu einer Erhöhung der cysLT₁-Rezeptoren und LTC₄-

Synthetase führt. Es kommt zu einem Anstieg der cysLT und einer Überexpression von Enzymen, die in die LT-Produktion involviert sind, wie 5-Lipoxygenase (5-LOX) und LTC₄-Synthetase sowie einer vermehrten Bildung von LTC₄, LTD₄ und LTE₄ [9, 30, 39, 40]. Polyklonale IgE-Antikörper vom S. aureus Enterotoxin im NP-Gewebe korrelieren mit erhöhten Konzentrationen von ECP, Eotaxin/CCL11 und IL-5 [16, 35, 41]. Das Staphylokokkus-Superantigen kann T-Zell-vermittelte Entzündungsreaktionen auslösen und einen direkten Einfluss auf die Eosinophilenproliferation und deren Überleben in der Atemwegsmukosa der N-ERD-Patienten ausüben [9, 41, 42, 43, 44, 45].

Darüber hinaus gibt es **genetische Determinationen**. Dekker et al., Choi et al. und Park et al. konnten eine Assoziation des Allels HLA-DPB1*0301 mit einer ASS-Intoleranz beobachten [10, 46, 47, 48]. In einer genomweiten Assoziationsstudie bestimmten Kim et al. für ein steigendes Risiko der Entwicklung einer ASS-Intoleranz bei Erwachsenen einen Einzelnukleotid-Polymorphismus (Single Nucleotide Polymorphism), rs3128965, auf dem Chromosomen 6, welcher einen genetischen Marker für die Diagnose und Vorhersage einer N-ERD darstellt [49]. Stevenson et al. veröffentlichten 2001 eine **Klassifizierung der akuten ASS/NSAR-Intoleranz** [50].

Diese Klassifikation wurde 2011 von der Europäischen Akademie für Allergologie und klinischer Immunologie (European Academy of Allergy and Clinical Immunology EAACI) modifiziert und hinsichtlich einer akuten und verspäteten NSAR-induzierten Intoleranzreaktion aktualisiert (Tab. 2 und 3) [51]. Nach der Einnahme von ASS/NSAR können unerwünschte Nebenwirkungen (UAW) auftreten. Diese Typ-A-Reaktion tritt am häufigsten bei einer Medikamentenüberdosierung auf. Symptome sind gastrointestinale Beschwerden, z.B. Magenschmerzen und -krämpfe, eine erhöhte Blutungsneigung, Tinnitus und chronische Nierenprobleme. Anders als die UAWs tritt die Typ-B-Reaktion dosisunabhängig auf und entspricht der Definition von Intoleranzreaktionen gegenüber Medikamenten, die von der EAACI/WAO (European Academy of Allergy and Clinical Immunology/World Allergy Organization) festgelegt wurde (Tab. 2 und 3). D.h., bei einer Medikamentendosis, die gewöhnlich toleriert wird, treten Symptome auf, die bei erneuter Gabe bei gleicher Dosierung reproduzierbar sind. Die COX-Inhibition nach Einnahme von ASS/NSAR begünstigt die Aktivierung entzündlicher Zellen und wird in dieser Klassifikation als „nicht immunologisch“ bezeichnet. Der „immunologische“, d.h., der allergische Mechanismus wird durch Medikamenten-spezifische Antikörper bzw. T-Zell-vermittelte Reaktionen nach Einnahme von NSAR verursacht [52].

Tabelle 2: Klassifikation der durch ASS/NSAR-hervorgerufenen Nebenwirkungen nach Stevenson et al. [51]

Unerwünschte Nebenwirkungen von ASS/NSAR		
Reaktionstyp A	Reaktionstyp B	
gewöhnlich, vorhersagbar, dosisabhängig	Medikamentenüberempfindlichkeitsreaktion, vorhersagbar, dosisunabhängig	
- UAW	nicht-immunologisch	immunologisch
	- N-ERD - NECD - NIUA	- SNIUAA - NIDHR
N-ERD=durch NSAR-hervorgerufene Atemwegserkrankung; NECD=durch NSAR-hervorgerufene Hauterkrankungen; NIUA=durch NSAR-hervorgerufene Urtikaria/Angioödem; SNIUAA=durch ein bestimmtes NSAR-hervorgerufene Urtikaria/Angioödem oder Anaphylaxie; NIDHR=durch NSAR-hervorgerufene verspätete Überempfindlichkeitsreaktion		

Tabelle 3: Beschreibung der Typ-B-Reaktion nach Stevenson et al. [51, 52]

Reaktionstyp B	
nicht-immunologisch	Immunologisch
<p>N-ERD:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Respiratorische Reaktionen bilden sich circa ½-3 h nach Medikamenteneinnahme aus. - Schwach-wirksame COX-1- sowie selektive COX-2-Inhibitoren werden vertragen. <p>NECD:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Circa ½-6 h nach Medikamenteneinnahme treten Urtikaria und/oder ein Angioödem auf. - Selektive COX-2-Inhibitoren werden vertragen. <p>NIUA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reaktionen treten ähnlich wie bei NECD auf, allerdings besteht zuvor keine Urtikaria oder kein Angioödem. 	<p>SNIUAA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vorübergehende Intoleranzreaktionen gegenüber einem NSAR oder einigen mit gleicher chemischer Struktur bei anamnestisch unauffälligen Patienten, ASS wurde anamnestisch bisher gut toleriert. - Innerhalb 1 h entwickeln sich Symptome, wie Urtikaria, ein lokalisiertes Angioödem, z.B. ein Larynxödem, und/oder eine Anaphylaxie mit z.B. Hypotension nach Medikamenteneinnahme oder Sekunden nach intravenöser Gabe. - Immunologisch entsprechend der Zeitkinetik liegt ein Allergie-Typ-1 vor, im Hauttest ist spezifisches IgE inkonstant nachweisbar [53]. <p>NIDHR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Symptome treten erst nach >24 h auf: Fleckenförmiges/makulopapuläres Exanthem, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Kontaktdermatitis und eine verspätete Urtikaria, auch organspezifische Reaktionen, wie Pneumonitis und Nephritis, können auftreten. - Der immunologische Mechanismus wird durch eine medikamenteninduzierte Stimulation von CD4+- und CD8+-T-Zellen mittels T-Zell-Rezeptor induziert und löst eine verspätete Überempfindlichkeitsreaktion aus, meistens durch Aceclophenac, Metamizol und Ibuprofen [53].
N-ERD=NSAIDs exacerbated respiratory disease; NECD=NSAIDs exacerbated cutaneous disease; NIUA=NSAIDs induces urticaria-angioedema; SNIUAA=Single NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis NIDHR=NSAIDs-induced delayed hypersensitivity reactions; CD: Cluster of Differentiation	

Die Typ-B-Reaktion wird unterteilt in drei nicht-immunologische Reaktionen und in zwei immunologische, d.h., allergische Reaktionen. Die allergischen Reaktionen können weiter unterteilt werden in eine akute Reaktion (IgE-vermittelt, Allergie-Typ-1-Reaktion) und in eine verspätete Reaktion (T-Zell-vermittelt, Allergie-Typ-IV-Reaktion). Die Klassifikation hilft bei

der Identifikation des zugrundeliegenden Pathomechanismus und den daraus resultierenden Therapiemaßnahmen [51, 52].

NSAR, die zu einer Intoleranz führen können bzw. weiterhin gut toleriert werden, sind in Tabelle 4 aufgelistet. Je stärker die Cyclooxygenaseinhibition der Medikamente ist, desto wahrscheinlicher können Kreuzreaktionen bei Patienten mit einer Intoleranz auftreten. Aus diesem Grund führen Kowalski et al. in dieser Klassifikation auch Acetaminophen auf [51, 54].

Tabelle 4: NSAR, die zu Kreuzreaktionen bei Patienten mit ASS/NSAR-Intoleranz führen können und Analgetika, die weiterhin gut toleriert werden [51, 54]

NSAR/Analgetika die in 60-100% der Fälle zu Kreuzreaktionen führen können:	NSAR/Analgetika, die in 2-10% der Fälle zu Kreuzreaktionen führen können:	NSAR/Analgetika, die bei ASS/NSAR-Intoleranz weiterhin gut toleriert werden [#] :
<ul style="list-style-type: none"> - Acetylsalicylsäure* - Ibuprofen* - Indomethacin* - Naproxen* - Diclofenac* - Etololac* - Ketoprofen* - Sulindac* - Flurbiprofen* - Fenoprofen* - Piroxicam* - Meclofenamate* - Nabumetone* - Ketorolac* - Mefenaminsäure* 	<p>Rhinitis/Asthmatyp:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acetaminophen (Paracetamol⁺) (Dosierung > 1000 mg) - Meloxicam⁺⁺ - Nimesulide⁺⁺ <p>Urticaria/Angioödemtyp:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acetaminophen (Paracetamol⁺) - Meloxicam⁺⁺ - Nimesulide⁺⁺ - selektive COX-2 Inhibitoren (Celecoxib⁺⁺⁺, Rofecoxib⁺⁺⁺) 	<p>Rhinitis/Asthmatyp:</p> <ul style="list-style-type: none"> - selektive COX-Inhibitoren (Celecoxib⁺⁺⁺, Parecoxib⁺⁺⁺) <p>Urticaria/Angioödemtyp:</p> <ul style="list-style-type: none"> - neue selektive COX-2-Inhibitoren (Etoricoxib⁺⁺⁺, Parecoxib⁺⁺⁺)
<p>* Starke COX-1- und COX-2-Hemmer; ⁺ schwache COX-1- und COX-2-Hemmer (Hemmung der PG-Synthese); ⁺⁺ relative COX-2-Hemmer; ⁺⁺⁺ selektive COX-2-Hemmer; [#] sehr selten Fälle einer Intoleranz bekannt; COX=Cyclooxygenase; PG=Prostaglandin; ASS=Acetylsalicylsäure; NSAR=nichtsteroidale Antirheumatika</p>		

Hwang et al. berichteten darüber hinaus über Intoleranzreaktionen im Sinne einer Kreuzreaktion auf NSAR nach Einnahme von Novalgin (Metamizol), einem Opiodanalgetikum, welches als COX-1-Inhibitor wirkt [55].

1.4 Diagnostik ASS/NSAR-Intoleranz

Wegweisend ist die Anamnese der historischen ASS/NSAR-Reaktionen. Kowalski und Makowski empfehlen zur Differenzierung der verschiedenen Typen der ASS/NSAR-Intoleranz nach Anamneseerhebung ASS-Provokationstests und publizierten ein Stufenschema zum Vorgehen (Tab. 5).

Die Verdachtsdiagnose N-ERD wird gestellt, wenn nach Einnahme von ASS/NSAR rhinitische Symptome wie Nasenobstruktion, Rhinorrhoe, Niesen, Hyposmien oder bronchiale Symptome wie Atemnot, Bronchospasmus/Husten auftreten, die keiner vorhersagbaren Typ-A-Reaktion entsprechen und der Patient eine CRSwNP und/oder Asthma aufweist. Der orale Provokationstest (OPT) mit ASS ist der Goldstandard zur Diagnostik einer N-ERD. Vorab sollte individuell anhand der Anamnese abgewogen werden, welche potenziellen Risiken für den Patienten/die Patientin beim OPT auftreten können. Bei Verdacht auf eine N-ERD werden von Kowalski und Makowska oder auch von Klimek und Kirsche nasale oder bronchiale ASS-Provokationen empfohlen, da sie schneller durchführbar sind als der OPT und ein besseres Risikoprofil aufzeigen [1, 10, 29, 52].

Tabelle 5: Siebenstufiges Schema für die Diagnostik einer ASS/NSAR-Intoleranz nach Kowalski und Makowska [52]

Diagnostik:	Fragestellung und Vorgehensweise:
Beruhend auf der Anamnese	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ist es eine vorhersagbare Typ A-Reaktion oder eine nicht vorhersagbare Typ B-Reaktion? 2. Wann setzten klinische Symptome ein? 3. Welche Symptome weist das klinische Krankheitsbild auf? Liegen zusätzlich die Erkrankungen CRSwNP und/oder Asthma bronchiale vor? 4. Werden andere NSAR vertragen/nicht vertragen [10, 52]?
Beruhend auf in vivo und in vitro Testverfahren	<ol style="list-style-type: none"> 5. Durchführung OPT zum Ausschluss oder zur Bestätigung einer Kreuzreaktion zu anderen NSAR. 6. Tritt eine Einzelreaktion auf? Wenn ja, sind weiterführende Hauttests oder in vitro Tests zu empfehlen. 7. Durchführung OPT mit dem symptomauslösendem Medikament.
NSAR=nichtsteroidale Antirheumatika; NNH -OP=Nasennebenhöhlenoperation; OPT=Oraler Provokationstest	

Im klinischen Alltag erfolgen ASS-Provokationstests überwiegend in allergologisch-ausgerichteten Schwerpunktzentren. Im Anschluss an die Anamneseerhebung richtet sich die Wahl des Provokationstests nach der Expertise und der Fachrichtung des Untersuchers. Studien folgen z.T. diesem diagnostischen Vorgehen, nämlich nach der Anamnese direkt nasale, bronchiale oder orale Provokationen anzuschließen (Nizankowska-Mogilnicka et al., Campo et al., Ehnhage et al., Vaidyanathan et al., Miller et al.) [29, 45, 56, 57, 58]. In anderen Studien (Milewski et al., Nizankowska et al., Casadevall et al., Alonso-Llamazares et al.) erfolgt zunächst die Sicherung der Diagnose ASS-Intoleranz mit dem OPT [29, 59, 60, 61]. Anschließend werden wissenschaftliche Untersuchungen mit nasalen oder bronchialen ASS-Provokationen durchgeführt. Für den Rhinologen/Allergologen ist dabei im klinischen Alltag wichtig, inwieweit der NPT mit ASS die N-ERD-Erkrankung effektiv diagnostiziert und ob sich

klinische Phänotypen von Patienten mit CRSwNP, Asthma mit und ohne anamnestisch bekannte ASS/NSAR-Intoleranz unterscheiden.

1.4.1 Provokationstestung

Die entscheidende Diagnostik für die ASS/NSAR-Intoleranz sind neben ausführlicher Anamnese Provokationstests mit ASS, die in der Europäischen Leitlinie von Nizankowska et al. bzw. der Deutschen Leitlinie von Riechelmann et al. beschrieben und etabliert wurden (Tab.6) [29, 62]:

Tabelle 6: Überblick der ASS-Provokationen

	OPT	BPT	NPT
Erstbeschreiber	Zeiss & Lockey 1976 [63]	Bianco et al. 1977 [13]	Pawlowicz et al.; Patriarca et al. 1991 [64, 65]
Voraussetzung	stabiles Asthma	stabiles Asthma	stabiles oder instabiles Asthma
Testablauf	<p>Messung an zwei Tagen, Tag 1: spirometrische Kontrolle der oralen Provokation; Placebomessung: Messung alle 1,5-2 h, Kontrollen der FEV1-Werte; Tag 2: ASS 10-30 mg, Dosissteigerung alle 1,5-3 h bis Auftreten positiver Reaktion (maximale kumulative Dosis 1000 mg ASS) [10, 28, 29]</p>	<p>Messung an einem Tag: bronchiale Provokation spirometrisch kontrolliert; Placebomessung: Inhalationen NaCl; ASS-Messung: Inhalation 0,1, 1 und 2 M L-ASS-Lösung (entsprechend 0,18, 1,8 und 3,6 mg ASS), Dosissteigerung alle 30 min bis Auftreten positiver Reaktion (maximale kumulative Dosis 182 mg ASS) [28, 66]</p>	<p>Messung an einem Tag: nasale Provokation mit rhinomanometrischer Kontrolle; Placebomessung: nasale Applikation 80 µl NaCl, ASS-Messung: Applikation von 16 mg ASS, Kontrolle nasaler Flow alle 10 min für 2 h [28, 29, 62, 66]</p>
Definition einer positiven Reaktion	FEV1-Abfall $\geq 20\%$ <i>oder</i> starke extrabronchiale Symptome (Rhinorrhoe, Nasenobstruktion, Rötungen Gesicht/Hals, Augenirritation, Übelkeit/ Magenkrämpfe)	FEV1-Abfall $\geq 20\%$ <i>oder</i> starke extrabronchiale Symptome (siehe OPT)	definierter Flowabfall <i>und/oder</i> klinische nasale, bzw. extrabronchiale Symptome (Tab. 13) [29, 62]
OPT=Oraler Provokationstest; BPT=Bronchialer Provokationstest; NPT=Nasaler Provokationstest; NaCl=Natriumchlorid-Lösung; M=mmol			

1.4.1.1 Der orale Provokationstest – OPT

Der OPT wurde zum Nachweis der ASS-Überempfindlichkeit bereits 1928 von Van Leeuwen beschrieben [67]. Nach Nizankowska et al. beträgt die Sensitivität 89% und die Spezifität 93% [28]. Das Testverfahren gilt als goldener Standard der ASS-Intoleranztestung. Die

Testdurchführung erfolgt stationär, da es zu schwerwiegenden Reaktionen (Asthmaanfall, Angioödem, Urtikaria) kommen kann [10]. In der Untersuchung von Nizankowska et al. reagierten 24 von 35 Patienten mit einem FEV1-Abfall von mindestens 20% bei einer oralen Dosis von 10 mg bis 312 mg ASS (MW 66,1 mg, kumulative Dosis von 500 mg ASS) und weitere 7 von 35 ausschließlich mit starken extrabronchialen Symptomen. Es konnte keine Korrelation zwischen dem Ausgangs-FEV1-Wert und einem FEV1-Abfall von mindestens 20% festgestellt werden [28].

1.4.1.2 Der bronchiale Provokationstest – BPT

Eine Alternative zum OPT stellt der 1977 eingeführte BPT dar [13]. Die Sensitivität beträgt 77% und die Spezifität 93% [28]. Im klinischen Alltag wird der BPT sehr selten durchgeführt und sollte stationär erfolgen. Der BPT eignet sich für Patienten mit Asthma und Symptomen der unteren Atemwege nach ASS-Einnahme [10]. In der Untersuchung von Nizankowska et al. konnte keine Korrelation zwischen dem Ausgangs-FEV1-Wert und FEV1-Abfall von mindestens 20% dargestellt werden [28].

1.4.1.3 Der nasale Provokationstest – NPT

Der NPT wurde in dem Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie gemeinsam mit der Arbeitsgemeinschaft Klinische Immunologie, Allergologie und Umweltmedizin der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie von Riechelmann et al. beschrieben [62]. In deutschen Allergiezentren werden typischerweise nasale Provokationen gemäß der Deutschen Leitlinie durchgeführt, die primär aeroallergene Provokationen fokussieren und ebenso für die nasale Testung mit ASS genutzt werden können.

Die Deutsche Leitlinien von Riechelmann et al. legen keine ASS-Provokationsdosis fest. Die empfohlene ASS-Dosis wird mit 0,5 mg bis 32 mg ASS angegeben. In den Europäischen EAACI/GA²LEN (the Global Allergy and Asthma European Network)-Leitlinien von Nizankowska-Mogilnicka wird eine Provokationsdosis von 16 mg ASS empfohlen. Desweiteren bestehen Unterschiede der Testdurchführung, Riechelmann et al. provozieren einseitig, Nizankowska et al. provozieren beidseitig, auch bestehen Unterschiede in der Bewertung einer positiven Reaktion. Gemäß der Leitlinie von Nizankowska et al. eignet sich der NPT bei Patienten mit schwerem Asthma und geringem FEV1-Wert, bei denen der OPT und der BPT

kontraindiziert sind [29]. Jedoch sind nasale ASS-Provokationen bei Patienten mit einem schweren unkontrollierten Asthma weitgehend unbekannt und wurden nicht systematisch untersucht. Auch ist der Zusammenhang zwischen der Intensität der Reaktionen zum Schweregrad der Erkrankung bislang nicht bekannt. Die Sensitivität des NPTs beträgt nach Alonso-Llamazares et al. und Milewski et al. 80% bis 86,7% und die Spezifität 92,5% bis 95,7% [59, 61]. Der NPT kann im Unterschied zum OPT und BPT ambulant durchgeführt werden [10].

In-vitro-Tests

Neben den Provokationstests existieren folgende in vitro Tests für die Diagnostik einer ASS-Intoleranz: der CAST (Cellular Allergen Stimulation Test), der BAT (Basophilenaktivierungstest), der ASPI (Aspirin-Sensitive Patient Identification Test) und der FET (Functional Eicosanoid Testing and Typing-Test) [10, 12, 29]. Die Sensitivität und Spezifität der Tests betragen für den CAST 25% und 92,30%, für den BAT 73% und 71%, für den ASPI 82% bzw. 63% und 83% bzw. 50%, was allerdings in weiteren Studien bei heterogenen Gruppen nicht wiederholt werden konnte, und für den FET 96% und 89% [10, 68, 69, 72]. In-vitro-Tests sollten durch Provokationen ergänzt werden [29].

1.5 Therapie der CRSwNP und der N-ERD

Fokkens et al. gaben in der Europäischen Stellungnahme von 2012 zur Behandlung der CRSwNP folgende Empfehlungen (Tab. 7), die auch von Mullol und Picado 2013 sowie von Bachert und Holtappels in ihrer Therapieempfehlung 2015 aufgeführt wurden [9, 16, 71, 72]:

Die konservative Therapie der CRSwNP besteht primär aus der nasalen oder oralen Gabe von Glukokortikosteroiden oder aktuell aus einer Antikörpertherapie (Tab. 7). Tritt keine Besserung der Beschwerden ein, ist eine operative Therapie indiziert. Als Operationsmethode wird die funktionelle, endoskopische Nasennebenhöhlenchirurgie (Functional Endoscopic Sinus Surgery, FESS) durchgeführt, bei der die NP und die polypös veränderte Schleimhaut entfernt sowie die Sinusostien erweitert werden [73, 74].

Das Standardmanagement der N-ERD beinhaltet nach Diagnosesicherung die evidenzbasierte Behandlung der CRSwNP (Tab. 7) und der bei N-ERD-Patienten häufig bestehenden Asthmaerkrankung (Tab. 17) [9]. Die Asthmatherapie richtet sich nach dem Grad der Asthmakontrolle. Die Asthmamedikation wird in zwei Gruppen eingeteilt: Kontroll (engl. control)- und Notfallmedikation. Controller sind inhalative Kortikosteroide (inhaled

corticosteroids, ICS), oft kombiniert mit einem lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetikum (long acting beta agonist, LABA), Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA) oder niedrigdosierten oralen Kortikosteroiden (oral corticosteroids, OCS). Diese Medikamente dienen dem täglichen Gebrauch, führen zu einer Reduktion der Entzündung und schaffen eine Asthmakontrolle. Notfallmedikamente sind schnell wirksamen Beta-2-Sympathomimetika (short acting beta agonist, SABA), die akute Asthmasymptome verringern. Grundsätzlich sollten N-ERD-Patienten über medikamentöse ASS/NSAR-Alternativen und die Möglichkeit der Einnahme schwach wirksamer COX- und selektiver COX-2-Hemmer aufgeklärt werden. Eine spezifische Therapieoption der N-ERD ist die adaptive ASS-Desaktivierung [9, 75]. Bei dieser Therapieoption bekommen die Patienten unter ärztlicher Kontrolle eine zunehmend höhere Dosis von ASS, damit sie eine Immuntoleranz gegenüber ASS entwickeln. Anschließend wird ASS als Dauertherapie eingenommen [63, 76, 77]. Ziel ist es, die nasalen Symptome zu reduzieren, das Auftreten einer Rezidivpolyposis zu verringern, die Asthmakontrolle zu verbessern und weniger Kortikosteroide verabreichen zu müssen [78, 79, 80, 81]. Die vom Patienten weiter täglich eingenommene ASS-Dosis schwankt zwischen 100 und 1300 mg [82]. Oftmals erfolgt die ASS-Desaktivierung in einem kurzen Intervall nach erfolgter funktioneller endoskopischer Nasennebenhöhlenchirurgie. Der zugrundeliegende Pathomechanismus ist bis heute nicht endgültig geklärt [9, 16, 81]. Ein positiver Effekt einer vorab erfolgten NNH-OP kann nicht ausgeschlossen werden [9]. Zukünftig werden monoklonale Antikörper, sogenannte Biologicals, möglicherweise auch bei N-ERD-Patienten Bedeutung erlangen. Erstmals beschrieben Gevaert et al. die Therapie ASS-intoleranter Patienten mit einer CRSwNP mit Omalizumab, einem monoklonalem Anti Ige-Antikörper [83].

In der Leitlinie „Chronische Rhinosinusitis“ der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. von 4/2017 erfolgt eine aktuelle Bewertung der Antikörper, die in der Tabelle 7 mit * gekennzeichnet ist [85].

Tabelle 7: Behandlungsempfehlung für Erwachsene mit CRSwNP [9, 16, 84]

Therapieoption:	Evidenzlevel	Empfehlungsgrad	Klinische Relevanz
topische Steroide	Ia	A	ja
orale Steroide	Ia	A	ja
Doxycyclin: kurzzeitig (<4 Wochen), langzeitig (≥12 Wochen)	Ib III	C C	ja, geringer Effekt; kurzzeitig Doxycyclin100 mg/Tag; langzeitig Makrolide bei neutrophiler Entzündungsreaktion
Antileukotriene	Ib	A	nein
Anti-IgE Antikörper (Omalizumab)	Ib	A*	Effekt nach Deutschen Leitlinien prinzipiell belegt*
Anti-IL-5 Antikörper	Ib*	A*	Effekt nach Deutschen Leitlinien prinzipiell belegt*
adaptive ASS- Desaktivierung	II	C	unklar, da bisher der postoperative Erfolg der NNH-OP nicht geprüft wurde
Nasenspülung mit NaCl	Ib	D	ja, Symptomverringern

Art der Evidenz: Ia=Evidenz von Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien, Ib=Evidenz von mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie, II=Evidenz von mindestens einer kontrollierten Studie ohne Randomisation bzw. eine andere Form einer quasi-experimentellen Studie, III=Evidenz einer nicht-experimentellen deskriptiven Studie (Vergleichsstudie, Korrelationsstudie, Fall-Kontroll-Studie); **Stärke der Empfehlung:** A=direkt basierend auf Evidenzlevel I, B=direkt basierend auf Evedenzlevel II oder vom Evidenzlevel I abgeleitete Empfehlung, C= direkt basierend auf Evidenzlevel III oder von Evidenzlevel I oder II abgeleitete Empfehlung, D= direkt basierend auf Evidenzlevel IV (Evidenz von Berichten des Expertenkomitees oder Meinungen oder klinischen Erfahrungen anerkannter Autoritäten oder beides) oder von Evedenzlevel I, II oder III abgeleitete Empfehlung [9]; NNH-OP=Nasennebenhöhlenoperation; *=[85]

1.6 Fragestellung

Patienten mit einer chronischen Rhinosinusitis, einer nasalen Polyposis nasi (CRSwNP) und den folgenden spezifischen Phänotypen wurden untersucht:

- CRSwNP mit Asthma und bekannter ASS-/NSAR-Intoleranz (CRSwNP-AAI),
- CRSwNP mit Asthma ohne eine bekannte ASS-/NSAR-Intoleranz (CRSwNP-A),
- CRSwNP ohne Asthma oder eine bekannte ASS-/NSAR-Intoleranz (CRSwNP).

1. Wie unterscheiden sich die drei Patientengruppen CRSwNP-AAI, CRSwNP-A und CRSwNP voneinander?

- 1.1 Gibt es anamnestische (Krankheitsentwicklung, Anamnese einer ASS/NSAR-Intoleranz, letzte ASS-Einnahme) Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen?

- 1.2 Gibt es Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen hinsichtlich den klinischen (rhinologischen, pneumologischen, allergologischen) und Lifestyle-Parametern (z.B. Nikotin- und Alkoholkonsum sowie Schadstoffbelastungen)?
 - 1.3 Gibt es Unterschiede zwischen den drei Gruppen hinsichtlich der subjektiven Beurteilung der rhinosinuitischen Beschwerden mit der Visuellen Analogskala (VAS) und des Rhinosinusitis Outcome Measure (RSOM-31) sowie der allgemeinen Lebensqualität mit dem Short Form 36 Health Survey (SF-36)?
2. Bestätigt der NPT eine anamnestisch angegebene ASS-Intoleranz?
 - 2.1 Mit welcher Erfolgsrate weist der NPT eine positive ASS-Intoleranz in den drei Patientengruppen mit dem verwendeten Protokoll (16/25 mg ASS) nach?
 - 2.2 Wie unterscheiden sich die Ergebnisse des NPTs von der Anwendung der Bewertungsmaßstäbe für eine positive Reaktion beim NPT der Deutschen im Vergleich zur Europäischen Leitlinie?
 - 2.3 Wie unterscheiden sich die rhinomanometrisch messbaren Parameter Flowabfälle und Symptomscores (als Reaktionsstärke bezeichnet) zwischen den Patientengruppen?
 - 2.4 Gibt es Unterschiede zwischen den Subgruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A mit positiver Reaktion beim NPT hinsichtlich der Reaktionsstärke und anamnestischen, klinischen und Lifestyle-Parametern?
 - 2.5 Gibt es Unterschiede zwischen den Subgruppen CRSwNP-A mit positiver/negativer Reaktion beim NPT hinsichtlich der Reaktionsstärke und anamnestischen, klinischen und Lifestyle-Parametern?
 3. Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Erkrankung (d.h., zwischen den anamnestischen, klinischen und den Lifestyle-Parametern der drei Patientengruppen, wird im Folgenden definiert) sowie den subjektiv empfundenen rhinosinuitischen Beschwerden der Patienten und der Reaktionsstärke (rhinomanometrisch ermittelte Flowabfälle und Symptomscores) der Subgruppen mit/ohne positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS?

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

Für die Teilnahme an der prospektiven Studie wurden 56 freiwillige Probanden rekrutiert, die sich in der Zeit zwischen Juni 2014 und April 2015 in der Allergiesprechstunde des Campus Virchow Klinikums der Charité-Universitätsmedizin Berlin mit der Diagnose einer CRSwNP (chronische Rhinosinusitis mit einer nasalen Polyposis) vorstellten (Tab. 8). Anhand anamnestischer Angaben einer ASS/NSAR-Intoleranz oder einer pneumologisch vordiagnostizierten Asthmaerkrankung erfolgte eine Einteilung der Probanden in die folgenden drei Versuchsgruppen: CRSwNP, CRSwNP-A (chronische Rhinosinusitis mit einer nasalen Polyposis und Asthma) sowie CRSwNP-AAI (chronischer Rhinosinusitis mit einer nasalen Polyposis, einem Asthma und einer anamnestisch bekannten ASS/NSAR-Intoleranz).

Tabelle 8: Versuchsgruppeneinteilung

	Gesamtanzahl	CRSwNP-AAI	CRSwNP-A	CRSwNP
Anzahl der Probanden (N)	56	18	20	18
CRSwNP-AAI=Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi und Asthma bronchiale und ASS/NSAR-Intoleranz, CRSwNP-A=Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi und Asthma bronchiale, CRSwNP=Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi				

Der **Schweregrad** der CRSwNP-Erkrankung wurde nach den folgenden Kriterien unter Berücksichtigung der ASS/NSAR-Intoleranz definiert: die Erkrankung wird in der vorliegenden Studie als schwerwiegender gewichtet, je häufiger Nasennebenhöhlen(NNH)-OPs durchgeführt wurden, je höher der Schweregrad der NP, je schlechter pneumologische Faktoren (FEV-1-Wert, Asthmakontrolle) oder je höher der Medikamentenscore der Asthmatherapie der Global Initiative for Asthma (GINA) waren.

2.2 Einschlusskriterien

Tabelle 9: Einschlusskriterien [59]

Allgemeine Kriterien:
<ol style="list-style-type: none">1. Der/die Patient/in ist über 18 Jahre alt.2. Der/die Patient/in wurde zuvor über das Studiendesign und den Ablauf aufgeklärt.3. Der/die Patient/in wurde über das Risiko der Untersuchung durch einen Arzt aufgeklärt und hat sein/ihr Einverständnis schriftlich niedergelegt.
Diagnosekriterien:
<ol style="list-style-type: none">1. CRSwNP-AAI:<ul style="list-style-type: none">– endoskopischer Nachweis einer derzeitigen NP oder Zustand nach NNH-OP bei CRSwNP,– Asthma bronchiale,– anamnestische ASS/NSAR-Intoleranz2. CRSwNP-A:<ul style="list-style-type: none">– endoskopischer Nachweis einer derzeitigen NP oder Zustand nach NNH-OP bei CRSwNP,– Asthma bronchiale,– anamnestisch keine ASS/NSAR-Intoleranz3. CRSwNP:<ul style="list-style-type: none">– endoskopischer Nachweis einer derzeitigen NP oder Zustand nach NNH-OP bei CRSwNP,– anamnestisch keine ASS/NSAR-Intoleranz

2.3 Ausschlusskriterien

Tabelle 10: Ausschlusskriterien [59]

Ausschlusskriterien:
<ol style="list-style-type: none">1. klinisch signifikanten Erkrankungen des/der Patienten/Patientin, welche die technische Durchführung der Studie beeinflussen bzw. verhindern oder2. die Sicherheit des Patienten beeinträchtigen können, wie z.B. größere Septumperforationen, eine ausgedehnte nasale Polyposis mit Komplettostruktion der Nase, eine zeitgleiche Hyposensibilisierung, Schutzimpfung innerhalb einer Woche vor NPT,3. schweren Allgemeinerkrankungen des/der Patienten/in, wie z.B. Erkrankungen mit Immundefiziten (HIV), maligne Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Hepatitis B/C,4. akute entzündliche Exazerbationen der oberen und unteren Atemwege zum Untersuchungszeitpunkt5. ein kurz zuvor durchgeführter operativer Eingriff im Bereich der Nase/Nasennebenhöhlen in den letzten sechs Wochen,6. derzeitiger Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenabusus,7. Frauen während der Schwangerschaft oder Stillzeit,8. geistige Unfähigkeit des Patienten/der Patientin,9. Nichteinhaltung der Karenzzeiten für Medikamente

2.4 Karenzzeiten für Medikamente

Tabelle 11: Karenzzeiten für Medikamente, die mit dem NPT interferieren [59, 62]

Karenzzeiten für folgende Medikamente:	
Arzneimittel:	Karenzzeit:
Kortisonnasenspray	7 Tage
Antihistaminika, nasal	3 Tage
Antihistaminika, oral	3 Tage
Abschwellende Nasentropfen (Xylometazolin)	1 Tag
Trizyklische Psychopharmaka	3 Tage
Leukotrien-Rezeptorantagonisten	7 Tage

Medikamente, die von einem Lungenarzt verordnet wurden, werden weiterhin eingenommen. Patienten, die mit Omalizumab behandelt werden, sollten den Termin zur nasalen Provokation möglichst kurz vor der nächsten Injektion legen. Der Abstand zur letzten Hyposensibilisierung/Impfung sollte mindestens 7 Tage betragen. Orale Kortikosteroide (oral corticosteroids, OCS) wurden in unveränderter Dosierung weiterhin eingenommen.

2.5 Ethikvotum

Die vorliegende Studie orientiert sich an dem von der Deklaration von Helsinki (Version Seoul 2008) beschriebenen aktuellen Standard ärztlicher Ethik und wurde vor Beginn der Untersuchung von der Ethik-Kommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt (Antragsnummer EA1/130/14).

2.6 Studiendesign und Ablauf

Die aktive anteriore Rhinomanometrie

Die Rhinomanometrie ist eine Methode zur Objektivierung der Nasenobstruktion beim NPT und erfasst messtechnisch strömungsphysikalische Größen der nasalen Atemwege sowie den Grad der Schleimhautschwellung [86]. Das Rhinomanometer misst die Druckdifferenz zwischen dem Naseneingang und dem Nasenrachenraum während der Ein- und Ausatmung. Durch die Atemmuskulatur im Bereich des Brustkorbes entsteht beim Einatmen ein Unterdruck und bei der Ausatmung ein Überdruck. Unter- und Überdruck sind für den nasalen Volumenstrom die treibende Kraft. Der durch die Atemmuskulatur erzeugte Unterdruck wird fast konstant auf die Choanen weitergegeben, vorausgesetzt, die Glottis ist geöffnet und der Mund geschlossen. Auf dem Weg längs der Nasenhaupthöhle lässt der choanale Unterdruck nach und gleicht sich dem

Umgebungsdruck an. Dieser wird mit 0 Pa angegeben. Die Druckunterschiede werden als transnasale Druckdifferenz Δp bezeichnet. Der Druck im Bereich der Choane wird mit einer Drucksonde im Nasenloch gemessen. Durch die Drucksonde entsteht auf der einen Nasenseite ein geschlossenes System mit gleichmäßigem Druck von der Choane bis zum Nasenloch. Ein Manometer errechnet die Differenz zum äußeren Luftdruck. Diese wird als transnasaler Druck in Pa angezeigt. Die kontralaterale Nasenseite bildet ein offenes System. Bei der Atmung kommt es zum Druckabfall von der Choane entlang der Nasenhaupthöhle bis zum Naseneingang auf den Umgebungsdruck, d.h. vereinfacht auf 0 Pa. An dieser Nasenseite wird der Volumenstrom V (Flow) in cm^3/s (ml/s) ermittelt, welcher das durch die Nase strömende Luftvolumen pro Zeiteinheit angibt und vom Manometer automatisch aufgezeichnet wird [86, 87]. Der Patient atmet mit geschlossenem Mund und aufgesetzter Atemmaske normal ein und aus. Durch eine Lochblende kann dabei die Ausatemluft in den Außenraum fließen. Vor und hinter der Lochblende wird der Druck gemessen. Nach der Formel

$$dp = p * \frac{v^2}{2 * A^2},$$

wobei A der Fläche der Lochblende entspricht, kann der Volumenstrom über den gemessenen Druckabfall errechnet werden.

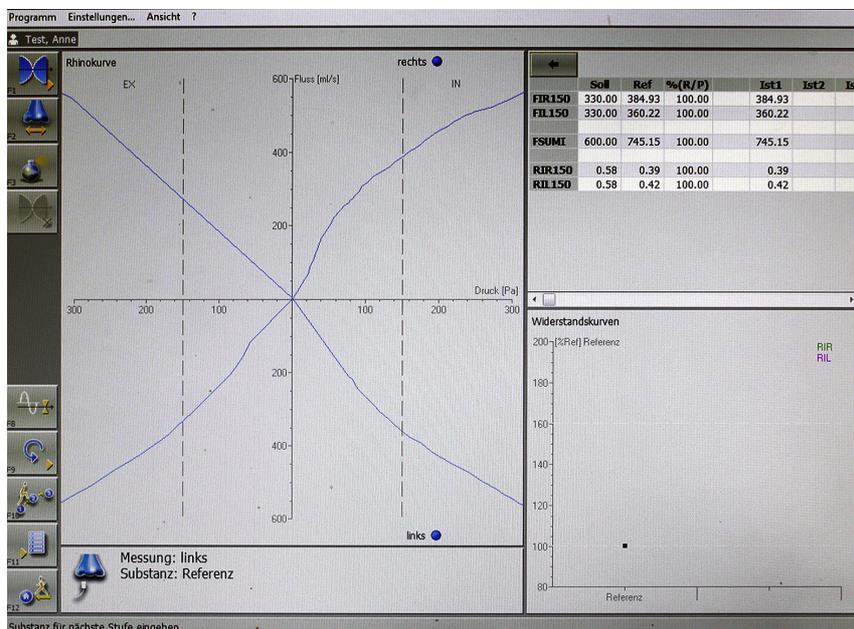


Abbildung 2: Darstellung des Rhinomanogrammes

Der Quotient aus transnasaler Druckdifferenz und Volumenstrom bezeichnet man als nasalen Atemwegswiderstand:

$$R = \frac{dp}{v}.$$

Ein negatives Vorzeichen bedeutet eine Flow-Reduktion, ein positives Vorzeichen weist auf eine Flow-Zunahme hin [62]. Zur Veranschaulichung dieser Verhältnisse dient das Rhinomanogramm (Abb. 2) [86]. Um die oben beschriebenen Verhältnisse zu vereinfachen, wird die Kenngröße V_{150} , welche den Volumenfluss (cm^3/s) bei einem transnasalen Druck von 150 Pa angibt, herangezogen [86, 88].

Der Nasale Provokationstest mit Lysin(L)-ASS

Die Durchführung des NPT fand in Anlehnung an die Deutsche Leitlinie nach Riechelmann et al. und die Europäische EAACI/GA²LEN-Leitlinie von 2007 statt [29, 62]. Für den NPT wurde L-ASS (Bayer Health Care Pharmaceuticals, Leverkusen, Germany), ein Salz des Aspirins, verwendet. Dieses entsteht durch das Anheften von Lysin (L) an Acetylsalicylsäure (ASS) und bewirkt dessen Löslichkeit in Flüssigkeit. So kann es für den BPT und den NPT verwendet werden [13]. Vor Beginn der Provokationstestung adaptierten sich die Patienten 15 bis 30 Minuten an das Raumklima. Anschließend wurde der Nasenluftstrom (Flow) auf beiden Nasenseiten mit dem Rhinomanometer (BD/CareFusion Germany GmbH, Hoechberg, Germany) bestimmt. Der Patient verschloss mit der Nasenolive die linke Nasenseite, setzte die Nasenmaske über Mund und Nase auf und atmete normal durch die rechte Nasenseite bei geschlossenem Mund ein und aus (Abb. 3).



Abbildung 3: Durchführung des NPT mittels Rhinomanometer

Anschließend folgte die Messung der linken Nasenseite. Die Werte wurden notiert. Zum Ausschluss einer unspezifischen Reaktion der Nase erfolgte eine Kontrolltestung durch Applikation von 80 μl 0,9%iger isotoner Natriumchlorid (NaCl)-Lösung (B. Braun Melsungen

AG Deutschland) mittels einer Eppendorf-Pipette in das Nasencavum mit dem höheren Volumenluftstrom (Testseite). Appliziert wurde in den Bereich der unteren lateralen Nasenwand und der unteren Nasenmuschel. Vor Applikation atmete der Patient ein, hielt die Luft an und atmete dann stimmlich auf den Laut „Hiii...“ aus, um eine bronchiale Provokation zu vermeiden. Nach 10 Minuten wurde erneut der nasale Flow ermittelt. Bei einer Flowreduktion von >20% handelt es sich um eine unspezifische Reaktion der Nase. In diesem Fall würde der Test abgebrochen werden. Bei einem Wert $\leq 20\%$ wurde 80 μl frisch hergestellte L-ASS-Lösung, zweimal 1000 mg L-ASS-Pulver (entspricht insgesamt 1000 mg ASS) verdünnt in 5 ml Wasser (Equivalent zu 200 mg/ml ASS), in die Testseite mittels Eppendorfpipette gegeben. Das entspricht einer Dosierung von 16 mg ASS (125 μl L-ASS-Lösung entsprechen 25 mg ASS). Es folgten 2 Stunden lang 10-minütige Kontrollen des nasalen Flows. Bei positiver Reaktion wurde der Patient weiterhin eine Stunde nachkontrolliert [29].

Die Bewertungskriterien für eine positive klinische Reaktion wurden entsprechend der Symptomscores (Tab. 12) des Deutschen Positionspapers nach Riechelmann et al. übernommen [62]. Die Addition der jeweils höchsten Punkte ergab den Symptomscore. Der NPT ist bei folgenden Ergebnissen positiv:

- Abnahme des nasalen Volumenstromes >40% oder
- Abnahme des nasalen Volumenstromes >20% und die Summe der Punkte des Symptomscores >2 Punkte oder
- die Summe der Symptomscores >3 Punkte.

Tabelle 12: Bewertungsskala für Symptomscores [62]

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

Lag eine positive Reaktion vor, galt die ASS-Intoleranz als gesichert.

Da das Allergen direkt mit dem betroffenen Organ in Kontakt gebracht wird, können schwere nasale Reaktionen, Asthmaanfälle oder systemische Reaktionen, z.B. Urtikaria/Angioödem hervorgerufen werden. Ein Asthmaanfall ist u.a. gekennzeichnet durch ein pfeifendes Atemgeräusch, Husten, Kurzatmigkeit, Engegefühl oder Schmerzen in der Brust. Anaphylaktische Reaktionen können sich im Bereich der Haut, der Atemwege, des Gastrointestinaltrakts und des kardiovaskulären Systems manifestieren [89].

Zur Prävention eines Notfalls wurde vor Beginn der L-ASS-Applikation eine Flexüle gelegt, um bei einer anaphylaktischen Reaktion oder einem Asthmaanfall zügig mit den folgenden Notfallmedikamenten eingreifen zu können:

- 1 bis 2 Sprühstöße Sultanol® (Wirkstoff Salbutamol, ein Beta-2-Adrenozeptor-Agonist) und gegebenenfalls Wiederholung nach 10 bis 15 Minuten,
- intravenöse Gabe von 250 mg Prednisolut® (Wirkstoff Prednisolon, ein nichthalogeniertes Glukokortikoid) mit gegebenenfalls anschließender Gabe von Fenistil® 4 ml/1 Brechampulle (Wirkstoff Dimetinden, ein Antihistaminikum),
- Inhalationen mit Sultanol® (Wirkstoff Salbutamol, ein Beta-2-Adrenozeptor-Agonist) und Atrovent 250 µg/2 ml.

Die Voraussetzungen für die Durchführung des NPT ist der Abbildung 4 zu entnehmen.

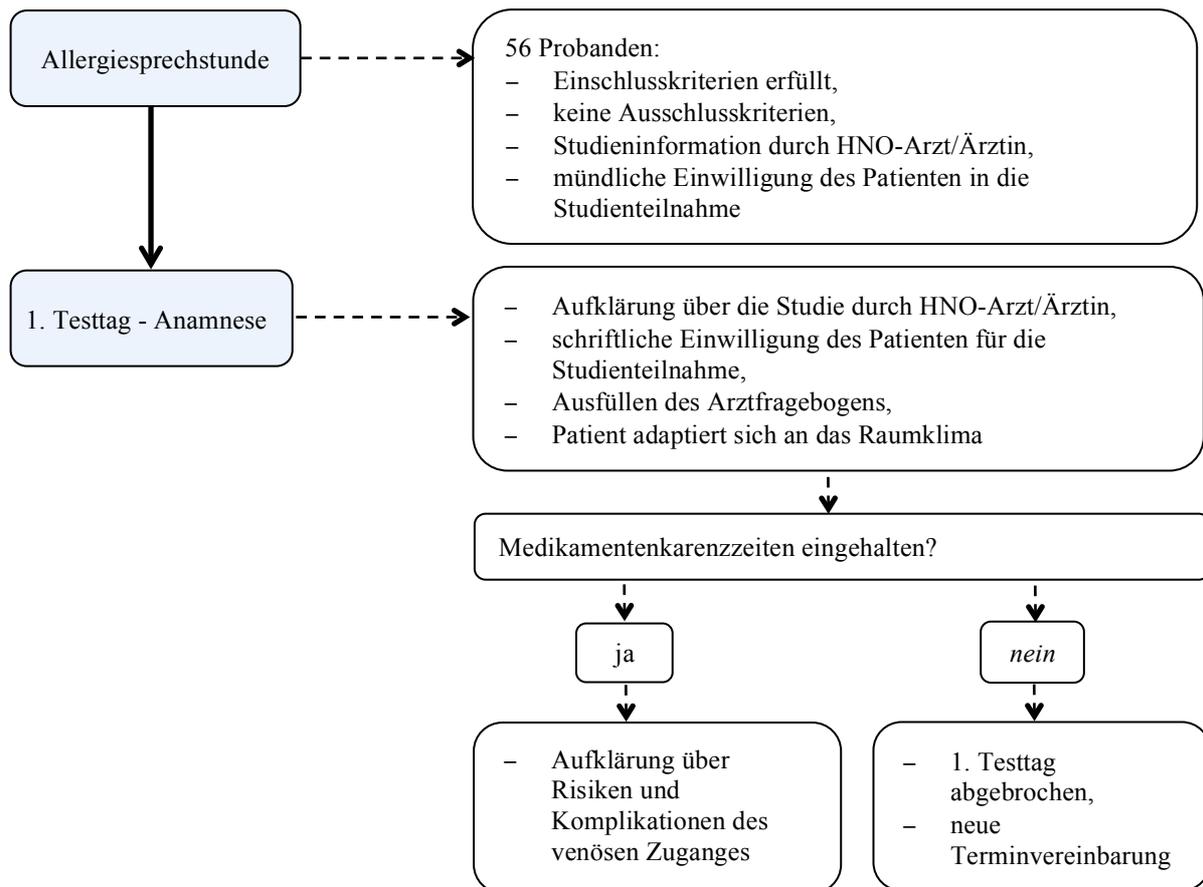


Abbildung 4: Voraussetzung für die Durchführung des NPTs mit ASS

Das oben beschriebene Studiendesign und die Durchführung des NPTs sind in Abbildung 5 schematisch dargestellt. Aufgrund möglicher anaphylaktischer Reaktionen nach nasaler ASS-Provokation erfolgten ASS-Provokationen mit 25 mg ASS nur nach negativem Ergebnis nach nasaler ASS-Provokation mit 16 mg ASS.

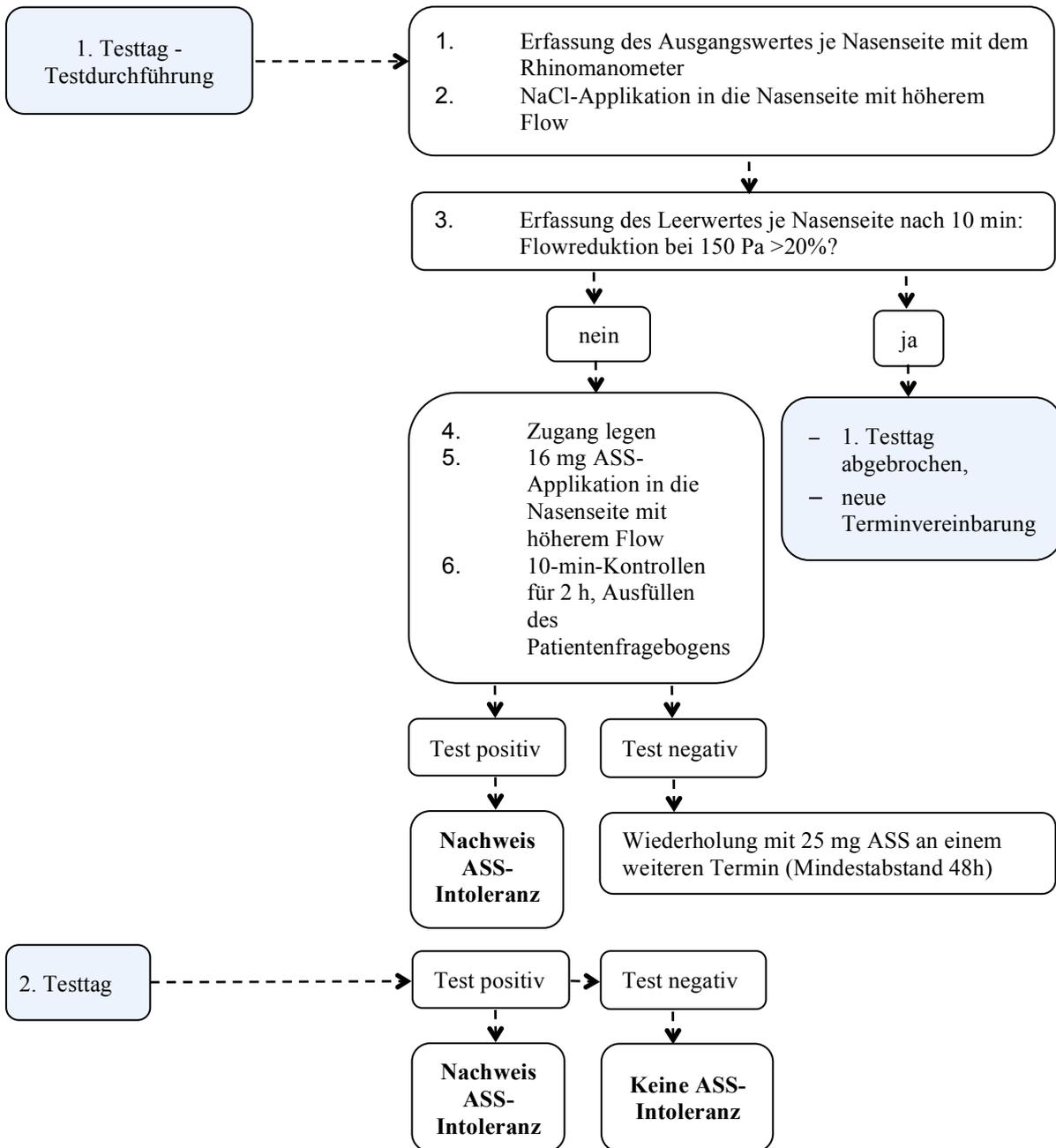


Abbildung 5: Durchführung des NPTs mit ASS

2.7 Patientenevaluation

Der dreiseitige Arztfragebogen beruht auf dem ursprünglichen Fragebogen der GA²LEN Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis cohort study, workpackage 2.7.2. von der Europäischen Union gegründeten GA²LEN Network of Excellence und wurde modifiziert für die vorliegende Studie verwendet [90]. Dementsprechend wurden die folgenden Untersuchungsgrößen bzw. patientenbezogenen Daten erhoben:

- Diagnosen: CRSwNP, Asthma, ASS/NSAR-Intoleranz und weitere Erkrankungen,
- aktuelle Medikation,
- Asthmamedikation und Einteilung in GINA-Scores (Tab. 19),
- Befund der Nasenendoskopie (Tab. 13 und 14),
- Ergebnis des Riechtests/Identifikationstests (Tab. 17),
- Ergebnis der Lungenfunktion FEV1 in %,
- Allergieanamnese bezüglich vorhandener Allergien, einer anamnestisch angegebenen allergischen Rhinitis und eines positiven Pricktests.

Darüber hinaus wurden die Patienten mündlich zur speziellen Anamnese befragt:

- erstmaliges Auftreten der CRSwNP, Asthma, ASS/NSAR-Intoleranz in Jahren,
- Anzahl und Zeitpunkt bisher durchgeführter Nasennebenhöhlen-OPs (NNH-OPs),
- mögliche nasale oder andersartige Reaktionen nach Genuss von Alkohol (Wein, Sekt, Bier, Schnaps),
- letztmalige Einnahme von Analgetika (welche) und deren Verträglichkeit.

2.7.1 Nasenendoskopie

Bei allen Patienten wurde vor dem NPT eine nasenendoskopische Untersuchung von einem/einer Arzt/Ärztin der HNO (Hals-Nasen-Ohren)-Klinik mit einem starren, CE-zertifizierten Nasenendoskop der Firma Karl Storz® Tuttlingen mit 0° durchgeführt. Die Untersuchung wurde am sitzenden Patienten ausgeführt. Zur semiquantitativen Beurteilung der Nasenhöhlen wurde für den Schweregrad der Schwellung und für das Ausmaß der Sekretion jeweils ein Score ermittelt. Maximal kann ein Gesamtwert von 12 Punkten erreicht werden. Die Einzelpunkte sind der Tabelle 13 zu entnehmen.

Tabelle 13: Nasenendoskopischer Befund

Schwellung	Rechts			links				
	keine Schwellung	mild	schwer	keine Schwellung	mild	schwer		
generelles Ödem	0	1	2	0	1	2		
untere Muscheln	0	1	2	0	1	2		
mittlere Muscheln	0	1	2	0	1	2		
Sekret	Rechts				links			
	fehlend	klar, serös	verdickt	dickflüssig, eitrig	fehlend	klar, serös	verdickt	dickflüssig, eitrig
generelle Sekretion	0	1	2	3	0	1	2	3
unterer Nasengang	0	1	2	3	0	1	2	3
mittlerer Nasengang	0	1	2	3	0	1	2	3

Für die Beurteilung der Polyposis nasi (NP) diente der Davos-Score. Hierbei wurde die Größenausdehnung der NP seitengetreunt ermittelt und anschließend addiert (Tab. 14) [91].

Tabelle 14: Nasenpolypen (Davos-Score) [91]

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

2.7.2 „Sniffin‘ Sticks“-Riechtest

Das Riechvermögen der Probanden wurde mit den „Sniffin‘ Sticks“ des "Screening12 Tests“ (Burghart Messtechnik GmbH, Wedel, Deutschland) geprüft. Dieses Riechtestverfahren wurde 1995 von Kobal und Hummel entwickelt und wird als Standard von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Olfaktologie und Gustologie empfohlen [92, 93, 94]. Die „Sniffin‘ Sticks“ sind Stiftkörper, die einen Faserstab enthalten. Dieser ist mit einem überschwelligem Duftstoff getränkt. Der "Screening12 Test“ ist ein Identifikationstest mit 12 verschiedenen Alltagsgerüchen. Er liefert eine Aussage darüber, ob das Riechvermögen des Patienten normal oder vermindert ist (Tab. 16). Bei der Testdurchführung werden folgende Duftstoffe für die Nervenreizung und dem damit verbundenen Riechvermögen verwendet, z.B. Kaffee, Zimt, Anis, Nelke für den N. olfactorius und Pfefferminz für den N. trigeminus (Tab. 15). Die Riechtestung erfolgte mit geschlossenen Augen. Die Stiftkappe wurde abgenommen und der Stift dem

Patienten für zwei Atemzüge ca. 2 cm unter die Nase gehalten. Der Proband benannte aus einer Liste mit jeweils vier Antwortmöglichkeiten den für ihn richtigen Duft [94]. Bei der vorliegenden Untersuchung wurde birhinal getestet. Zur Auswertung des Testverfahrens wurden die jeweils richtigen Ergebnisse als Score zusammengefasst (Tab. 16).

Tabelle 15: Antwortmöglichkeiten für den „Sniffin‘ Sticks“-Riechtest mit den hervorgehobenen richtigen Antworten

Stiftnummer	Antwortmöglichkeiten			
1	Orange	Brombeere	Erdbeere	Ananas
2	Rauch	Klebstoff	Schuhleder	Gras
3	Honig	Vanille	Schokolade	Zimt
4	Schnittlauch	Pfefferminz	Fichte	Zwiebel
5	Kokos	Banane	Walnuss	Kirsche
6	Pfirsich	Apfel	Zitrone	Grapefruit
7	Anis	Rum	Honig	Fichte
8	Zigarette	Kaffee	Wein	Kerzenrauch
9	Gewürnelke	Pfeffer	Zimt	Senf
10	Birne	Pflaume	Pfirsich	Ananas
11	Kamille	Himbeere	Rose	Kirsche
12	Brot	Fisch	Käse	Schinken

Tabelle 16: Score für das Riechvermögen [93]

Score	Riechvermögen
Score 11 – 12	Normosmie – normales Riechvermögen
Score 7 – 10	Hyposmie – Verminderung des Geruchssinns
Score 0 – 6	Anosmie – praktisch unbrauchbarer Geruchssinn

2.7.3 The Global Initiative for Asthma (GINA)-Score

Die Leitlinie der Globalen Initiative für Asthma (GINA) wurde 2017 auf der Grundlage der globalen Strategie für das Management und die Prävention von Asthma aktualisiert [95, 96, 97]. Demnach wird Asthma nach dem Kontrollgrad, gemessen anhand des Asthmakontrolltests (ACTTM), unterschieden. Die Asthmatherapie zielt auf ein bestmögliches Behandlungsergebnis (Asthmakontrolle) ab. Entsprechend der Asthmamedikation der Patienten wurden die Therapiestufen 1 bis 5 dokumentiert (Tab. 17) [97]. In einer Subanalyse wurden die

Asthmapatienten in einen GINA-Therapiescore von 1 bis 3 und 4 bis 5 eingruppiert. Anschließend erfolgte ein Vergleich der verschiedenen Asthmapatientengruppen.

Tabelle 17: Aktuelle Behandlungsempfehlung der „Global Strategy for Asthma Management and Prevention“ (GINA-Score) [95, 96, 97]

Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4	Stufe 5
SABA bei Bedarf	niedrigdosierte ICS, Kontrolloption: LTRA, niedrigdosierte Theophyllin	niedrigdosierte ICS/LABA, Kontrolloption: mittel-/hochdosierte ICS, niedrigdosierte ICS + LTRA (oder Theophyllin)	mittel-/hochdosierte ICS/LABA, Kontrolloption: + Tiotropium, hochdosierte ICS + LTRA (oder + Theophyllin)	Medikation der Stufe 4 + Omalizumab (Anti-IgE), Anti-IL5, Tiotropium, Kontrolloption: + niedrigdosierte OCS
zusätzlich SABA b.B.				SABA b.B. oder niedrigdosierte ICS
Asthmaschulung, Allergie-/Umweltkontrolle				
SABA=kurzwirkendes Beta-2-Sympathomimetikum (short acting beta-agonists); ICS=inhalative Kortikosteroide (inhaled corticosteroids); LTRA=Leukotrien-Rezeptor-Antagonist; LABA=langwirkendes Beta-2-Sympathomimetikum (long acting beta-agonists); OCS=orale Kortikosteroide (oral corticosteroids), b.B.=bei Bedarf.				

2.7.4 Asthmakontrolltest – ACT™

Der Asthmakontrolltest (ACT™) ist ein Fragebogen für Asthmapatienten zur Feststellung, ob eine Asthmakontrolle vorhanden ist (Tab. 18) [96]. Die Beurteilung der Asthmakontrolle ist für die langfristige Verlaufskontrolle der Asthmaerkrankung wichtig und bietet die Grundlage für die Therapieoptionen und deren Anpassung (Tab. 18). Mit den fünf Fragen, die auf klinisch leicht zu erfassenden Parametern beruhen, können insgesamt 25 Punkte erzielt werden. Entsprechend der aktuellen GINA-Leitlinie von 2017 gibt der Gesamtpunktwert an, ob der Patient ein kontrolliertes (25 bis 20 Punkte), ein partiell kontrolliertes (20 bis 16 Punkte) oder ein nicht kontrolliertes Asthma aufweist (15 bis 5 Punkte) [97, 98]. In der vorliegenden Arbeit wurden die Punkte 19 bis 16 für ein partiell kontrolliertes Asthma gewählt, da es sonst zu Überschneidungen mit dem Punktwert 20 kommen könnte. Ziel der Asthmatherapie ist ein kontrolliertes Asthma. Auch hier folgte in einer Subanalyse die Eingruppierung in: Patienten mit

ACT-Scores von 25 bis 20 für ein kontrolliertes Asthma sowie Patienten mit ACT-Scores <20 für ein teilweise kontrolliertes bis unkontrolliertes Asthma. Diese Asthmagruppen wurden nachfolgend miteinander verglichen.

Tabelle 18: ACT™-Fragebogen zur Feststellung einer vorhandenen Asthmakontrolle mit dem entsprechenden Punktwert für jede Antwortmöglichkeit [96]

1. Wie oft hat Ihr Asthma Sie in den letzten 4 Wochen daran gehindert, bei der Arbeit, in der Schule/im Studium oder zu Hause so viel zu erledigen wie sonst?				
(1) immer	(2) meistens	(3) manchmal	(4) selten	(5) nie
2. Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen unter Kurzatmigkeit gelitten?				
(1) mehr als 1 mal am Tag	(2) 1 mal am Tag	(3) 3 bis 6 mal pro Woche	(4) 1 oder 2 mal pro Woche	(5) überhaupt nicht
3. Wie oft sind Sie in den letzten 4 Wochen wegen Ihrer Asthmabeschwerden (pfeifendes Atemgeräusch, Husten, Kurzatmigkeit, Engegefühl oder Schmerzen in der Brust) nachts wach geworden oder morgens früher als gewöhnlich aufgewacht?				
(1) 4 oder mehr Nächte pro Woche	(2) 2 oder 3 Nächte pro Woche	(3) 1 mal pro Woche	(4) 1 oder 2 mal in den letzten 4 Wochen	(5) überhaupt nicht
4. Wie oft haben Sie in den letzten 4 Wochen Ihr Notfallmedikament zur Inhalation eingesetzt?				
(1) 3 mal am Tag oder öfter	(2) 1 oder 2 mal am Tag	(3) 2 oder 3 mal pro Woche	(4) 1 mal pro Woche oder weniger	(5) überhaupt nicht
5. Wie gut hatten Sie in den letzten 4 Wochen Ihr Asthma unter Kontrolle?				
(1) überhaupt nicht	(2) schlecht	(3) einigermaßen	(4) gut	(5) völlig

2.7.5 Bestimmung von allergenspezifischem IgE und der Gesamt-IgE-Konzentration

Tabelle 19: CAP-Klassen (Pharmacia CAP-Systems FEIA® (Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Schweden))

CAP-Klasse	Spezifisches IgE (kU/l)	Spezifische IgE-Konzentration
0	< 0,35	kein Nachweis
1	0,35 - 0,70	niedrig
2	0,7 - 3,5	mittel
3	3,50 - 17,5	mittelhoch
4	17,5 - 50,0	hoch
5	50,0 - 100	sehr hoch
6	> 100	extrem hoch

Vor Beginn des NPTs wurde jedem Patienten Serum entnommen und darin enthaltenes allergenspezifisches IgE sowie das Gesamt-IgE unter Verwendung des Pharmacia CAP-Systems FEIA® (Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Schweden) im CAP-Test quantitativ bestimmt. Folgende Allergene wurden hierbei untersucht: perenniale Allergene, wie Hunde- und

Katzenschuppen, Dermatophagoides farinae/pteronysinus, saisonale Allergene, wie Birke, Erle, Hasel, Lieschgras, Ambrosia, Beifuß, und Schimmelpilze, wie Aspergillus fumigatus und Alternaria-alternata. Die spezifische IgE-Konzentration wird in kU/l angegeben. Werte ab 0,35 kU/l kennzeichnen ein positives und Werte unter 0,35 kU/l ein negatives Ergebnis (Tab. 19). Die Gesamt-IgE-Konzentration wird in kU/l angegeben. Als Referenzwert für den Normalbereich bei Erwachsenen wurde in der vorliegenden Arbeit ≤ 100 kU/l gewählt [99].

2.8 Patientenfragebogen – Subjektive Beschwerden

Zur Evaluation der subjektiven Beschwerden der Patienten mit CRSwNP, CRSwNP-A und CRSwNP-AAI wurde ein Fragebogen der GA²LEN Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis cohort study, workpackage 2.7.2. von der Europäischen Union gegründeten GA²LEN Network of Excellence modifiziert für die vorliegende Studie verwendet [90]. Der Fragebogen setzt sich aus verschiedenen validierten Tests zusammen, die im Folgenden näher beschrieben werden. Zusätzlich erfasst dieser die hier aufgeführten patientenbezogenen Daten:

- allgemeine Angaben, wie Datum, Alter, Größe, Gewicht, Geschlecht, ethnische Herkunft,
- derzeitige berufliche Tätigkeit des Patienten,
- berufsspezifische Umweltfaktoren,
- Lebensstil (Alkoholkonsum und nachfolgende mögliche nasobronchiale Reaktionen, Rauchen),
- die Wohnung betreffende Umweltfaktoren (geschätzte Anzahl vorbeifahrender Autos, Wohnen in der Stadt oder auf dem Land).

2.8.1 Visuelle Analogskala (VAS)

Mit Hilfe der Visuellen Analogskala (VAS) wird der Schweregrad der Symptome in der subjektiven Wahrnehmung des einzelnen Patienten erfasst. Der Patient drückt auf einer 10 cm Skala von 0 bis 100 (Score 0 bis 100 mm) aus, wie stark er die Beschwerden empfindet. Die Symptome, der Schweregrad der Erkrankung, Nasenobstruktion, Gesichtsschmerz/-druck, anteriore Rhinorrhoe, posteriore Rhinorrhoe, Hyposmie, juckende Nase, juckender Rachen, juckende Ohren, Nasenbluten und Niesen wurden vom Patienten bewertet [100].

2.8.2 Rhinosinusitis Outcome Measure (RSOM-31)

Der RSOM-31 evaluiert 31 CRS-spezifische Symptome und erfasst vorrangig, welche Bedeutung diese für die Lebensqualität des Patienten haben. Die Symptome sind in sieben Domänen eingeteilt:

- Symptome der Nase,
- Augen,
- Schlaf,
- Ohrsymptomatik,
- Allgemeinsymptome,
- praktische Probleme,
- Emotionen.

Die Teilergebnisse „Schweregrad“ und „Bedeutung“ für jedes Symptom werden multipliziert [101]. Nach Addition dieser Daten ergibt sich der Score für die jeweilige Domäne. Abschließend wird durch deren Addition der Gesamtscore ermittelt.

2.8.3 Short Form 36 Health Survey (SF-36)

Der SF-36 misst die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten. Die 36 Einzelfragen sind in acht Dimensionen unterteilt. Diese werden jeweils den folgenden verschiedenen Bereichen der körperlichen und psychischen Gesundheit zugeordnet:

- körperliche Funktionsfähigkeit,
- körperliche Rollenfunktion,
- körperliche Schmerzen,
- allgemeine Gesundheitswahrnehmung,
- Vitalität,
- soziale Funktionsfähigkeit,
- emotionale Rollenfunktion,
- psychisches Wohlbefinden,
- subjektive Veränderung des derzeitigen Gesundheitszustandes im Vergleich zum Vorjahr (als Zusatzfrage).

Die Antwortmöglichkeiten beinhalten sowohl „Ja“ und „Nein“ als auch mehrstufige Antwortskalen. Die Auswertung des Fragebogens ergibt Gesamt-Scores für die körperliche und psychische Gesundheit des Patienten [102, 103, 104].

2.9 Statistische Auswertung

Die Aufarbeitung und Analyse der in der vorliegenden Studie erhobenen Daten wurde mit Hilfe der statistischen Software SPSS Statistics 22 und Microsoft Excel 2010 durchgeführt [105].

Die deskriptive Statistik der erhobenen Messwerte basiert auf der Errechnung der Häufigkeiten, der Mittelwerte und der Standardabweichungen sowie deren Analyse durch inferenzstatistische Verfahren. Die vorliegenden Tabellen, Diagramme und Boxplots dienen der grafischen Darstellung. In der Abbildung der Boxplots werden Extremwerte mit einem Stern (*) und Ausreißer durch Kreise (°) gekennzeichnet. Darüber hinaus werden die größten und die kleinsten Werte durch horizontal verlaufende Striche oberhalb und unterhalb der Box verdeutlicht. Bei der Prüfung der Fragestellung mittels explorativer Statistik wurde für zwei unabhängige Stichproben der nichtparametrische Mann-Whitney U-Test herangezogen. Hierbei können mehrere Variablen bzw. Patientengruppen miteinander verglichen werden. Der Chi-Quadrat-Test wurde genutzt, um die Unabhängigkeit verschiedener Variablen zu überprüfen und einen Zusammenhang der Merkmale zu evaluieren.

In der vorliegenden Untersuchung wurde eine statistische Signifikanz von $p < 0,05$ festgelegt.

Wie stark der Zusammenhang zwischen zwei zu untersuchenden Parametern ist, wurde mithilfe der Korrelationsanalyse ermittelt. Dazu diente der nichtparametrische Spearmans Rangkorrelationskoeffizient (r_2). Dieser ist gegenüber Ausreißern und einer asymmetrischen Verteilung widerstandsfähig [106].

3 Ergebnisse

3.1 Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen CRSwNP-AAI, CRSwNP-A und CRSwNP

3.1.1 Anamnestische Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen CRSwNP-AAI, CRSwNP-A und CRSwNP

In der vorliegenden prospektiven Studie befanden sich unter den Probanden 26 weibliche im Alter zwischen 21 und 61 Jahren und 30 männliche im Alter von 18 bis 71 Jahren. Tabelle 20 zeigt die Anamnese der folgenden drei Gruppen: Patienten mit chronischer Rhinosinusitis und nasaler Polyposis (CRSwNP), vorhandenem Asthma und bekannter ASS-/NSAR Intoleranz (CRSwNP-AAI); Patienten mit CRSwNP mit Asthma ohne eine bekannte ASS-/NSAR-Intoleranz (CRSwNP-A); Patienten mit CRSwNP ohne Asthma oder eine bekannte ASS-/NSAR-Intoleranz (CRSwNP).

Tabelle 20: Anamnestische Angaben der drei Patientengruppen

Anamnese	CRSwNP-AAI N=18		CRSwNP-A N=20		CRSwNP N=18	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Alter (Jahre)	46,61	14,95	50,25	11,21	42,44	14,46
Alter zum Zeitpunkt NP (Jahre)	34,47	12,48	42,79	11,11	29,88	15,36
Alter zum Zeitpunkt Asthma (Jahre)	35,44	13,21	40,65	12,02	-	-
Alter zum Zeitpunkt ASS-Intoleranz (Jahre)	34,72	11,60	-	-	-	-
Geschlecht (N)	12 (w) 6 (m)		11 (w) 9 (m)		5 (w) 13 (m)	

CRSwNP-AAI=Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi, Asthma bronchiale und ASS/NSAR-Intoleranz; CRSwNP-A=Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi und Asthma bronchiale; CRSwNP=Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; N=Anzahl der Probanden; w=weiblich; m=männlich

Tabelle 21: Signifikanzen der anamnestischen Angaben der drei Patientengruppen

Anamnese	CRSwNP-AAI/ CRSwNP-A	CRSwNP-AAI/ CRSwNP	CRSwNP-A/ CRSwNP
Alter (Jahre)	p=0,421	p=0,326	p=0,031
Alter zum Zeitpunkt NP (Jahre)	p=0,033	p=0,429	p=0,006
Alter zum Zeitpunkt Asthma (Jahre)	p=0,131	-	-
Geschlecht (N)	Chi-Quadrat-Test (p)=0,066		

Tabelle 21 verdeutlicht die Datenanalyse der anamnestischen Angaben der drei Patientengruppen. CRSwNP-A-Patienten (Mittelwert 50,25 Jahre) waren signifikant älter als CRSwNP-Patienten (Mittelwert 42,44 Jahre; p=0,031). Die Patientengruppen CRSwNP-AAI (Mittelwert 34,47 Jahre) und CRSwNP (Mittelwert 29,88 Jahre) entwickelten signifikant eher eine NP als die CRSwNP-A-Gruppe (Mittelwert 42,79 Jahre; p=0,033; p=0,006). Die Diagnose Asthma wurde bei CRSwNP-AAI-Patienten erst nach den Diagnosen NP und ASS-Intoleranz gestellt (Mittelwert 35,44 Jahre; Mittelwert 34,47 Jahre; 34,72 Jahre). Die Patientengruppe CRSwNP-A erkrankte zuerst an einem Asthma (Mittelwert 40,56 Jahre) und nachfolgend an einer NP (Mittelwert 42,79 Jahre). Hinsichtlich des Geschlechts zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen allen drei Gruppen.

3.1.1.1 ASS/NSAR-Intoleranz in der Gruppe CRSwNP-AAI

Anamnestisch gaben CRSwNP-AAI-Patienten eine ASS-Intoleranz an: 13 (72,22%) nach ASS- und 5 (27,78%) nach Novalgin-(Metamizol)-Einnahme (Tab. 22). Darunter wurden von einer Patientin zusätzlich zu der ASS-Intoleranz anamnestisch weitere Intoleranzreaktionen gegenüber Diclofenac und Metamizol-Na benannt und von einer weiteren Patientin zusätzlich eine Intoleranz gegenüber Ibuprofen. Eine andere Patientin reagierte im Verlauf zusätzlich auf Paracetamol mit einer Unverträglichkeit.

Tabelle 22: Erstmanifestation der ASS/NSAR-Intoleranz bei CRSwNP-AAI-Patienten (N=18)

CRSwNP-AAI	ASS	Novalgin (Metamizol)
Anzahl (N)	13/18 (72,22%)	5/18 (27,78%)

3.1.1.2 Art der Erstreaktion bei anamnestischer ASS-Intoleranz in der Gruppe CRSwNP-AAI

Tabelle 23 zeigt die Symptome der Erstreaktion bei ASS-Intoleranz in der Gruppe CRSwNP-AAI auf. Entgegen typischer Erstsymptome einer ASS-Intoleranz berichteten 2 (11,11%) CRSwNP-AAI-Patienten von anfänglichen Magenkrämpfen.

Tabelle 23: Symptome der Erstreaktion der ASS/NSAR-Intoleranz in der Gruppe CRSwNP-AAI (N=18)

Erstreaktion bei CRSwNP-AAI	Husten/Asthmaanfall	Urtikaria	Magenprobleme
Anzahl (N)	13/18 (72,22%)	3/18 (16,67%)	2/18 (11,11%)

3.1.1.3 Letztmalige ASS-Einnahme der CRSwNP-A- und CRSwNP-Patienten

In den Gruppen CRSwNP-A und CRSwNP wurde untersucht, wann letztmalig ASS eingenommen wurde (Tab. 24). Jeweils die meisten Patienten (11 CRSwNP-A-Patienten (55%); 10 CRSwNP (55,56%)) gaben an, aktuell kein ASS einzunehmen. Von den CRSwNP-A-Patienten vermieden 8 (40%) eine ASS-Einnahme. Alternativ nutzten sie in den letzten 3 Monaten Ibuprofen und Paracetamol zur Schmerzbeseitigung ohne nachfolgende Intoleranzreaktion. Diese Daten sind nicht weiter aufgeführt. In der CRSwNP-Gruppe waren 6 (33,33%) Patienten, die in den letzten 5 Monaten sowohl Ibuprofen als auch Paracetamol anstelle von ASS einnahmen. Ein Vergleich beider Gruppen konnte aufgrund einer zu geringen Fallzahl nicht statistisch ausgewertet werden.

Tabelle 24: Letztmalige ASS-Einnahme der Gruppen CRSwNP-A (N=20) und CRSwNP (N=18)

Letztmalige ASS-Einnahme	CRSwNP-A	CRSwNP
in den letzten 2-5 Jahren (N)	2/20 (10%)	2/18 (11,11%)
in dem letzten ½-1 Jahr (N)	2/20 (10%)	0/18 (0%)
in dem letzten ½ Jahr (N)	5/20 (25%)	6/18 (33,33%)
keine ASS-Einnahme (N)	11/20 (55%)	10/18 (55,56%)

3.1.2 Klinische und Lifestyle-Parameter der drei Patientengruppen

3.1.2.1 Vergleich der rhinologischen Parameter der drei Patientengruppen

Die Scores der Parameter Schwellung und Sekretion unterschieden sich im Gruppenvergleich nicht wesentlich. Bei den CRSwNP-AAI-Patienten (Mittelwert 1,72) zeigte sich im Vergleich zu CRSwNP-Patienten (Mittelwert 0,72; $p=0,033$) ein signifikant höherer NP-Score, allerdings nicht signifikant höher bei CRSwNP-A-Patienten (Mittelwert 1,25). Die NP-Scores der Testseite unterschieden sich nicht markant. CRSwNP-Patienten (NNH-OP vor Mittelwert 2,56 Jahre) wurden postoperativ signifikant früher nasal mit ASS provoziert als CRSwNP-A-Patienten (Mittelwert 3,20 Jahre; $p=0,020$), jedoch nicht signifikant vorzeitiger als CRSwNP-AAI-Patienten (Mittelwert 2,83 Jahre).

Beim Riechtest entsprach der Riechscores-Mittelwert der CRSwNP-AAI-Gruppe (Mittelwert 4,89) einer Anosmie, der der CRSwNP-A- (Mittelwert 6,50) und der CRSwNP-Gruppe (Mittelwert 8,22) einer Hyposmie. Die CRSwNP-AAI-Patienten wiesen signifikant schlechtere Riechscores als CRSwNP-Patienten ($p=0,029$) auf. Zwischen den Patientengruppen (Tab. 25 und 26) lagen keine weiteren signifikanten Unterschiede vor.

Tabelle 25: Vergleich der rhinologischen Parameter der drei Patientengruppen [siehe 140]

Rhinologische Parameter	CRSwNP-AAI N=18		CRSwNP-A N=20		CRSwNP N=18	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Schwellung Gesamtscore	0,56	1,10	0,95	1,50	0,72	1,36
Schwellung Testseite	0,28	0,57	0,60	1,05	0,33	0,69
Sekretion Gesamtscore	1,44	1,95	1,10	1,95	1,39	1,82
Sekretion Testseite	0,78	1,11	0,65	0,93	0,72	1,18
NP-Score gesamt	1,72	1,74	1,25	1,37	0,72	1,36
NP-Score Testseite	0,78	0,88	0,70	0,86	0,28	0,67
Anzahl NNH-OP	2,56	1,62	1,85	1,23	2,39	2,28
Letzte NNH-OP (vor Jahren)	2,83	2,62	3,20	3,09	2,56	5,84
Riechtest	4,89	4,92	6,50	5,33	8,22	3,77

NP=Nasale Polyposis; NNH-OP=Nasennebenhöhlenoperation

Tabelle 26: Signifikanzen der rhinologischen Parameter der drei Patientengruppen [siehe 140]

Rhinologische Parameter	CRSwNP-AAI/ CRSwNP-A	CRSwNP-AAI/ CRSwNP	CRSwNP-A/ CRSwNP
Schwellung Gesamtscore	p=0,513	p=0,917	p=0,637
Schwellung Testseite	p=0,363	p=1,000	p=0,412
Sekretion Gesamtscore	p=0,857	p=0,949	p=0,740
Sekretion Testseite	p=0,851	p=0,961	p=0,982
NP-Score gesamt	p=0,414	p=0,033	p=0,142
NP-Score Testseite	p=0,827	p=0,065	p=0,090
Anzahl der NNH-OP	p=0,155	p=0,444	p=0,548
Letzte NNH-OP (vor Jahren)	p=0,796	p=0,099	p=0,020
Riechtest	p=0,401	p=0,029	p=0,268

3.1.2.2 Vergleich der pneumologischen Parameter der drei Patientengruppen

Die Tabelle 27 stellt den Vergleich der pneumologischen Parameter der drei Patientengruppen dar, Tabelle 28 veranschaulicht die Analyse der Werte. Den höchsten mittleren FEV1-Wert wiesen CRSwNP-Patienten (Mittelwert 99,28%) auf. Im Gegensatz dazu wurden in der CRSwNP-AAI-Gruppe die niedrigsten FEV1-Werte gemessen (Mittelwert 86,72%). Im Gruppenvergleich der FEV1-Werte waren keine statistisch maßgeblichen Unterschiede darstellbar. Der Vergleich der GINA-Scores der Gruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A ließ keine signifikanten Unterschiede erkennen. Die Klassierung des GINA-Scores entsprechend der Therapiestufen der Asthmamedikation in jeweils zwei Gruppen mit dem Score 1 bis 3 und dem Score 4 bis 5 verdeutlicht, dass 61,11% der CRSwNP-AAI-Patienten sowie 50% der CRSwNP-A-Patienten einen GINA-Score von 4 bis 5 aufwiesen. Der Vergleich war jedoch statistisch nicht signifikant. Die Gruppen CRSwNP-AAI (Mittelwert 18,22) und CRSwNP-A (Mittelwert 19,75) gaben signifikant niedrigere ACT-Scores im Vergleich zur Gruppe CRSwNP (Mittelwert 24,39; p=0,000; p=0,000) an. Die Werte der Gruppe CRSwNP lagen im Normbereich, da diese Patienten anamnestisch kein Asthma angaben. Es folgte eine weitere Klassierung des ACT-Scores in jeweils zwei Subgruppen mit dem Score ≥ 20 , entsprechend einem gut kontrollierten Asthma, und < 20 , entsprechend einem teilweise kontrollierten bis unkontrollierten Asthma. Demnach wiesen CRSwNP-AAI- und CRSwNP-A-Patienten einen signifikant schlechteren ACT-Score auf als die Gruppe CRSwNP (p=0,000; p=0,001).

Tabelle 27: Vergleich der pneumologischen Parameter der drei Patientengruppen [siehe 140]

Pulmolog. Parameter	CRSwNP-AAI (N=18)				CRSwNP-A (N=20)				CRSwNP (N=18)			
	MW	SD	MIN	MAX	MW	SD	MIN	MAX	MW	SD	MIN	MAX
FEV1 (%)	86,72	18,26	38,00	116,00	90,09	14,96	68,50	117,00	99,28	11,53	88,00	123,00
GINA-Score	3,89	1,32	1	5	3,24	1,20	1	5	-	-	-	-
ACT-Score	18,22	4,73	9	25	19,75	4,30	9	25	24,39	1,14	21	25
	CRSwNP-AAI				CRSwNP-A				CRSwNP			
GINA-Score klassiert: GINA-Score 1-3 (N)	7/18 (38,89%)				10/20 (50%)				-			
GINA-Score 4-5 (N)	11/18 (61,11%)				10/20 (50%)				-			
ACT-Score klassiert: ≥20 (N)	7/18 (38,89%)				11/20 (55%)				18/18 (100%)			
<20 (N)	11/18 (61,11%)				9/20 (45%)				0/18 (0%)			

Tabelle 28: Signifikanzen der pneumologischen Parameter der drei Patientengruppen [siehe 140]

Pneumologische Parameter	CRSwNP-AAI/ CRSwNP-A	CRSwNP-AAI/ CRSwNP	CRSwNP-A/ CRSwNP
FEV1 (%)	p=0,760	p=0,062	p=0,056
GINA-Score	p=0,061	-	-
GINA-Score klassiert	p=0,342	-	-
ACT-Score	p=0,223	p=0,000	p=0,000
ACT-Score klassiert	p=0,352	p=0,000	p=0,001

Abbildung 6 veranschaulicht die Asthmamedikation in Anlehnung an den GINA-Scores der Gruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A. Der jeweils höchste GINA-Score von 5 konnte bei 44,44% der CRSwNP-AAI-Patienten und bei 15% der CRSwNP-A-Patienten ermittelt werden. Insgesamt wurden 6 von 18 (33,33%) CRSwNP-AAI-Patienten mit niedrigdosierten inhalativen Kortikosteroiden (ICS) behandelt, weitere 5 von 18 (27,78%) mit mitteldosierten und 4 von 18 (22,22%) mit hochdosierten ICS. Zusätzlich erhielten 5 von 18 (27,28%) orale Prednisolon (orale Kortikosteroide, OCS) in einer Dosierung von MW 14 mg sowie 4 von 18 (22,22%)

Omalizumab. Von den CRSwNP-A-Patienten erhielten 10 von 20 (50%) niedrigdosierte ICS, 4 von 20 (20%) mitteldosierte, 4 von 20 (20%) hochdosierte und 1 von 20 (5%) erhielt 15 mg Prednisolon. Weitere 3 von 20 (15%) unterzogen sich einer Omalizumabtherapie.

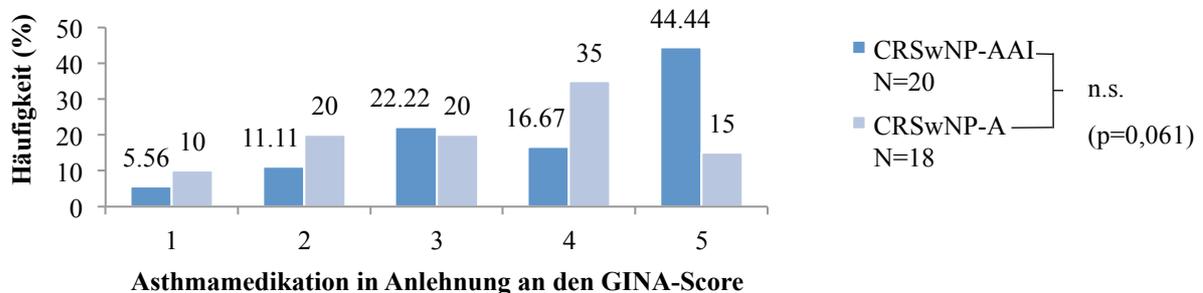


Abbildung 6: Häufigkeit der Asthmamedikation in Anlehnung an den GINA-Score der Gruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A insgesamt [verändert nach 140];

Verkürzter GINA-Score: 1=SABA bei Bedarf, 2=niedrigdosierte ICS, 3=niedrigdosierte ICS + LABA, 4=mittel- bis hochdosierte ICS + LABA, 5=Omalizumab u/o OCS; n.s.=nicht signifikant

3.1.2.3 Vergleich der Allergieparameter der drei Patientengruppen

CRSwNP-A-Patienten wiesen den höchsten mittleren Gesamt-IgE-Wert (Mittelwert 372,60 kU/l) auf. Im Vergleich zu den anderen zwei Gruppen lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor (Tab. 29 und 30). Bei 7 von 17 (41,18%) CRSwNP-AAI-, 11 von 19 (57,89%) CRSwNP-A- und 7 von 17 (41,18%) CRSwNP-Patienten konnte spezifisches IgE im Blut nachgewiesen werden. In der CRSwNP-A-Gruppe litten 11 von 19 (57,89%) Patienten an einer allergischen Rhinitis. Das sind signifikant mehr Patienten als in der CRSwNP-Gruppe (2 von 17; 11,76%; $p=0,031$), allerdings nicht signifikant mehr als in der CRSwNP-AAI-Gruppe (7 von 18; 38,89%).

Tabelle 29: Vergleich der Allergieparameter der drei Patientengruppen

Allergieparameter	CRSwNP-AAI N=18		CRSwNP-A N=20		CRSwNP N=18	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Gesamt-IgE (kU/l)	370,57	570,48	372,60	437,62	199,32	220,96
Spezifisches IgE (kU/l) (N)	7/17 (41,18%)		11/19 (57,89%)		7/17 (41,18%)	
Allergische Rhinitis (N)	7/18 (38,89%)		9/19 (47,37%)		2/17 (11,76%)	

Tabelle 30: Signifikanzen der Allergieparameter der drei Patientengruppen

Allergieparameter	CRSwNP-AAI/ CRSwNP-A	CRSwNP-AAI/ CRSwNP	CRSwNP-A/ CRSwNP
Gesamt-IgE (kU/l)	p=0,593	p=980	p=0,496
Spezifisches IgE (kU/l)	p=0,505	p=1,000	p=0,505
Allergische Rhinitis (N)	p=0,743	p=0,121	p=0,031

3.1.2.4 Lifestyle-Parameter der drei Patientengruppen

Nasale Reaktionen nach Alkoholkonsum, z.B. Nasenobstruktion, Niesen oder Rhinorrhoe, gaben 12 von 18 (66,67%) CRSwNP-AAI-Patienten, 12 von 20 (60%) CRSwNP-A-Patienten sowie 7 von 18 (38,89%) CRSwNP-Patienten anamnestisch an (Tab. 31). Die Anzahl der aktuellen Raucher betrug bei CRSwNP-AAI-Patienten 3 von 18 (16,67%), bei CRSwNP-A 1 von 20 (5%) und bei CRSwNP-Patienten 4 von 18 (22,22%). Anhand des Patientenfragebogens konnte ermittelt werden, dass 17 von 18 (94,44%) CRSwNP-AAI-, 16 von 20 (80%) CRSwNP-A- und 16 von 18 (88,89%) CRSwNP-Patienten in der Stadt lebten. Jedoch lagen zwischen den oben genannten Parametern sowie zwischen weiteren in der Tabelle 37 aufgeführten Parametern keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen vor (Tab. 32). Von den CRSwNP-AAI-Patienten berichteten 22,22%, beruflich mit Staub konfrontiert zu werden, ebenso taten 45% der CRSwNP-A-Patienten.

Tabelle 31: Vergleich der Lifestyle-Parameter der drei Patientengruppen

Lifestyle-Parameter	CRSwNP-AAI	CRSwNP-A	CRSwNP
Reaktion auf Alkohol (N)	12 (66,67%)	12 (60,0%)	7 (38,9%)
Raucher (N)	3 (16,67%)	1 (5%)	4 (22,22%)
Ehemalige Raucher (N)	6 (33,33%)	13 (65%)	6 (33,33%)
Nichtraucher (N)	9 (50%)	6 (30%)	8 (44,44%)
Wohnungsort: Stadt (N)	17 (94,44%)	16 (80%)	16 (88,89%)
Wohnungsort: Land – halb ländlich (N)	1 (5,56%)	4 (20%)	4 (22,22%)
Vorbeifahrende Autos: nie – selten (N)	9 (50%)	5 (25%)	8 (44,44%)
Vorbeifahrende Autos: oft – > 10/h (N)	9 (50%)	15 (75%)	10 (55,56%)

Tabelle 32 Signifikanzen der Lifestyle-Parameter der drei Patientengruppen

Lifestyle-Parameter	CRSwNP-AAI/ CRSwNP-A	CRSwNP-AAI/ CRSwNP	CRSwNP-A/ CRSwNP
Reaktion auf Alkohol	p=0,760	p=0,062	p=0,056
Rauchen	p=0,168	p=1,000	p=0,106
Wohnungsort	p=0,344	p=0,338	p=1,000
Vorbeifahrende Autos	p=0,179	p=1,000	p=0,307

3.1.3 Vergleich der subjektiven Beurteilung der rhinosinuitischen Beschwerden (VAS) und des RSOM-31 sowie der allgemeinen Lebensqualität (SF-36) der drei Patientengruppen

3.1.3.1 VAS

CRSwNP-AAI-Patienten (Mittelwert 70,50) gaben signifikant höhere Werte bei der Frage nach ihrem subjektiven Empfinden des Schweregrads ihrer Erkrankung als CRSwNP-Patienten (Mittelwert 47,17; p=0,017) an. Dieser Wert unterscheidet sich nicht wesentlich von den Angaben der Gruppe CRSwNP-A (Mittelwert 70,90), wobei jedoch dieses Ergebnis nicht signifikant ist. Im Vergleich zur Gruppe CRSwNP antwortete die Gruppe CRSwNP-A mit signifikant höheren Scores bei den Fragen „Schweregrad der Erkrankung“ (Mittelwert 70,90), „Hyposmie“ (Mittelwert 73,15) und „Juckendem Rachen“ (Mittelwert 31,20). Die Gruppe CRSwNP zeigte bei den genannten Fragen folgende Ergebnisse: Mittelwert 47,17; p=0,014; Mittelwert 48,50; p=0,043; Mittelwert 12,78, p=0,032. Betreffend „Hyposmie“ und „Juckendem Rachen“ unterschieden sich die Werte zwischen den Gruppen CRSwNP-AAI (Mittelwert 58,28; Mittelwert 32,00) und CRSwNP-A nicht maßgeblich (Tab. 33).

Tabelle 33: Vergleich der VAS der drei Patientengruppen [siehe 140]

VAS	CRSwNP-AAI N=18		CRSwNP-A N=20		CRSwNP N=18	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Schweregrad der Erkrankung	70,50	25,19	70,90	26,82	47,17	31,41
Nasenobstruktion	60,89	31,48	59,00	22,72	55,06	33,87
Gesichtsschmerz/-druck	32,17	28,29	22,20	24,17	15,78	28,00
Rhinorrhoe anterior	42,00	28,18	46,35	31,97	40,56	30,35
Rhinorrhoe posterior	34,89	31,49	44,75	33,76	35,50	29,31
Hyposmie	58,28	39,57	73,15	26,96	48,50	40,04
Juckende Nase	35,94	33,71	24,55	23,59	21,94	24,79
Juckender Rachen	32,00	35,81	31,20	31,22	12,78	19,55
Juckende Ohren	28,56	31,29	27,85	31,38	18,22	26,20
Nasenbluten	10,56	17,48	10,35	14,30	8,56	20,75
Niesen	32,06	32,01	30,20	29,45	35,00	33,38

3.1.3.2 RSOM-31

Eine vergleichende Betrachtung des klassierten RSOM-31-Fragebogens zwischen den drei Gruppen ist in Tabelle 34 dargestellt. Hierbei zeigten CRSwNP-AAI-Patienten signifikant höhere Werte für „Schlaf“ (Mittelwert 9,26) im Vergleich zu CRSwNP-A-Patienten (Mittelwert 4,36; $p=0,023$). Des Weiteren wird deutlich, dass die Gruppe CRSwNP-AAI statistisch bedeutsam höhere Werte für die Domäne „Augen“ (Mittelwert 4,61), „Schlaf“ (Mittelwert 9,26) und „Allgemeinsymptomatik“ (Mittelwert 8,02) als die Gruppe CRSwNP (Mittelwert 1,11; $p=0,044$; Mittelwert 4,43; $p=0,019$; Mittelwert 3,63; $p=0,008$) aufwies. Der Vergleich der genannten Domänen im Vergleich zur CRSwNP-A-Gruppe (Mittelwert 2,93; Mittelwert 4,36; Mittelwert 5,36) war nicht markant. Die CRSwNP-A-Patienten gaben einen signifikant höheren Score für die Domäne „Augen“ als die CRSwNP-Patienten an ($p=0,032$).

Der detaillierte Vergleich der Domäne „Nase“ ließ bei den CRSwNP-AAI-Patienten (Mittelwert 10) einen signifikant höheren Wert bei der Frage „Mundatmung“ als CRSwNP-Patienten (Mittelwert 5,22; $p=0,018$) erkennen, jedoch nicht für die Gruppe CRSwNP-A (Mittelwert: 9,10). Weitere charakteristische Unterschiede lagen nicht vor.

Tabelle 34: Vergleich des klassierten RSOM-31 der drei Patientengruppen

RSOM-31-Domäne	CRSwNP-AAI N=18		CRSwNP-A N=20		CRSwNP N=18	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Symptome der Nase	7,47	3,89	6,47	4,21	5,73	3,40
Symptome der Augen	4,61	6,18	2,93	3,15	1,11	2,88
Schlaf	9,26	6,73	4,36	4,34	4,43	5,58
Ohrsymptomatik	2,74	4,42	3,05	3,61	3,00	3,66
Allgemeinsymptomatik	8,02	5,09	5,36	4,21	3,63	3,60
Praktische Probleme	7,38	5,95	7,10	6,38	5,82	5,44
Emotionen	4,11	5,64	5,45	5,91	3,81	4,40

3.1.3.3 SF-36

Tabelle 35 verdeutlicht die Ergebnisse des SF-36 für die drei Gruppen. CRSwNP-AAI-Patienten (Mittelwert 37,58) wiesen in der körperlichen Summenskala signifikant kleinere Werte als CRSwNP-Patienten (Mittelwert 48,13; $p=0,002$) auf, jedoch nicht gegenüber CRSwNP-A-Patienten (Mittelwert 42,70). Weitere statistisch signifikante Unterschiede waren nicht darstellbar.

Tabelle 35: Vergleich des SF-36 der drei Patientengruppen [siehe 140]

SF-36	CRSwNP-AAI N=18		CRSwNP-A N=20		CRSwNP N=18	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Körperliche Summenskala	37,58	9,66	42,70	9,71	48,13	7,59
Psychische Summenskala	46,36	9,10	42,46	12,78	49,34	9,91

3.2 Ergebnisse des NPTs der drei Patientengruppen CRSwNP-AAI, CRSwNP-A und CRSwNP

3.2.1 Nachweis einer positiven ASS-Intoleranz in den drei Patientengruppen mit dem verwendeten Protokoll (16/25 mg ASS)

Von den CRSwNP-AAI-Patienten mit positiver Anamnese einer ASS-Intoleranz reagierten 17 von 18 (94,44%) Patienten beim NPT mit 16 mg ASS positiv. In der Gruppe CRSwNP-A zeigten 9 (45,00%) Patienten bei 16 mg ASS und 2 (18,18%) bei 25 mg ASS eine positive Reaktion. Der NPT mit 25 mg ASS wurde zur Vermeidung anaphylaktischer Reaktionen nur bei Patienten, die beim NPT mit 16 mg ASS negativ reagierten, wiederholt. Die CRSwNP-Patienten wiesen sowohl bei 16 mg als auch bei 25 mg keine positiven Reaktionen auf (Abb. 7 und 8). Bewertet wurden die Ergebnisse in Anlehnung an das deutsche Positionspapier nach Riechelmann et al. [62]. Bei niemandem der Patienten rief die initiale Kontrolltestung durch Applikation von 80 µl 0,9%iger isotoner NaCl-Lösung eine unspezifische Reaktion hervor.

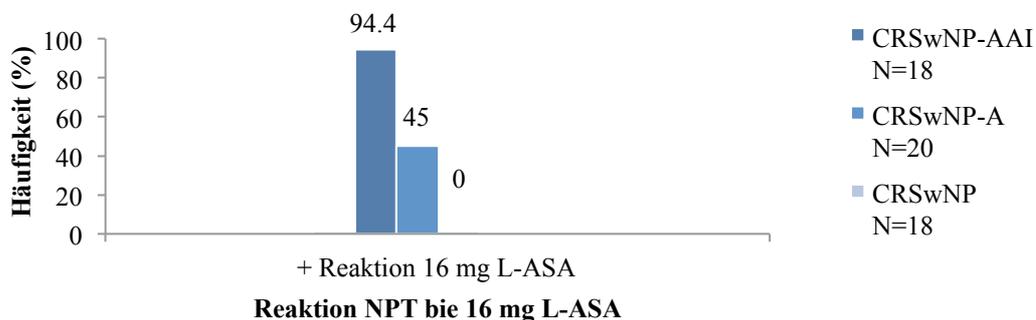


Abbildung 7: Anzahl der positiven Ergebnisse des NPTs mit 16 mg ASS der drei Patientengruppen; CRSwNP-AAI=Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi, Asthma bronchiale und anamnestischer ASS/NSAR-Intoleranz; CRSwNP-A=Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi und Asthma bronchiale; CRSwNP=Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi; + = positive Reaktion

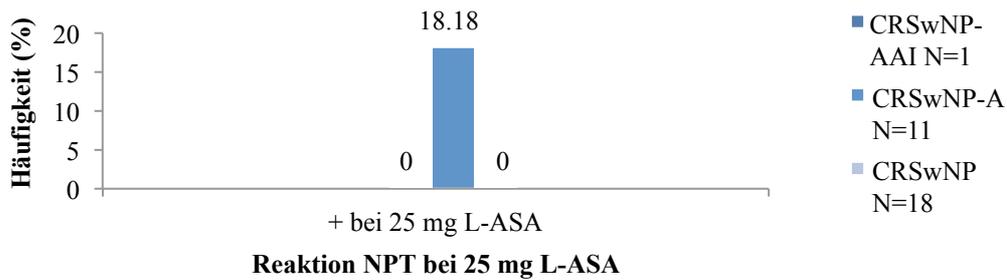


Abbildung 8: Anzahl der positiven Ergebnisse des NPTs mit 25 mg ASS der drei Patientengruppen CRSwNP-AAI (N=1), CRSwNP-A (N=11) und CRSwNP (N=18)

3.2.2 Beurteilung der Ergebnisse des NPTs unter Anwendung der Bewertungsmaßstäbe für eine positive Reaktion beim NPT der Deutschen im Vergleich zur Europäischen Leitlinie

Nizankowska-Mogilnicka et al. 2007 definieren in der Europäischen Leitlinie eine positive Reaktion beim NPT mit ASS wie folgt [29]:

- nasale Symptome wie Rhinorrhoe, Nasenobstruktion, Niesen und ein rhinomanometrisch ermittelter Flowabfall von 40% (beidseitig, gemessen mit dem Peak Nasal Inspiratory Flow Meter (PNIF) oder anterioren Rhinomanometer) oder
- nasale Symptome wie Rhinorrhoe, Nasenobstruktion, Niesen und eine rhinomanometrisch ermittelte Flowreduktion von 25% (gemessen mit dem akustischen Rhinomanometer).

Im Gegensatz zur Deutschen Leitlinie werden sowohl die klinischen Fernsymptome als auch alleinige klinische Symptome ohne objektiv messbare rhinomanometrische Flowabfälle hierbei nicht in die Bewertung einbezogen (siehe Absatz 2.6., Tab.12). Im Vergleich dazu berücksichtigen Riechelmann et al. bei der Beurteilung des NPTs mit ASS nach der Deutschen Leitlinie auch alleinige klinische Symptome und definieren eine positive Reaktion bei einem Symptomscore über 3 [29, 62]. Unter Anwendung der Bewertungsmaßstäbe für eine positive Reaktion beim NPT der Europäischen ist der NPT mit ASS positiv, wenn anhand einer 100 mm langen VAS nasale Symptome, wie Rhinorrhoe, Nasenobstruktion, Nasen-, Rachen-, Gaumenjucken, Erythem, Augenirritationen oder Atemnot, vom Patienten notiert werden und gleichzeitig ein beidseitiger Abfall des nasalen Flows von 40%, gemessen mit dem anterioren Rhinomanometer, vorliegen. Werden die Ergebnisse des NPTs mit ASS unter Anwendung der Bewertungskriterien der Europäischen Leitlinie beurteilt, reagierten 16 CRSwNP-AAI-Patienten beim NPT mit 16 mg positiv (Tab. 36, Abb. 9 und 10). Da 1 (5,56%) Patient lediglich klinische Auffälligkeiten mit einem Symptomscore von 4 zeigte, galt das Ergebnis nach Definition der

Europäischen Leitlinie nicht als positive Reaktion. In der Gruppe CRSwNP-A reagierten insgesamt 7 (35%) Patienten und in der Gruppe CRSwNP 1 (5,56%) Patient positiv bei 16 mg ASS. Bei 25 mg ASS zeigten 4 (36,36%) CRSwNP-A-Patienten und 2 (11,11%) CRSwNP-Patienten eine positiv Reaktion.

Tabelle 36: Beurteilung der Ergebnisse des NPTs mit ASS unter Anwendung der Bewertungsmaßstäbe für eine positive Reaktion beim NPT der Europäischen (EL) im Vergleich zur Deutschen Leitlinie (DL) [29, 62]

Ergebnis NPT	CRSwNP-AAI N=18		CRSwNP-A N=20		CRSwNP N=18	
	EL (21)	DL (1)	EL (21)	DL (1)	EL (21)	DL (1)
Positive Reaktion bei 16 mg ASS (N)	16/18 (88,89%)	17/18 (94,44%)	7/20 (35%)	9/20 (45%)	1/18 (5,56%)	0/18 (0%)
Positive Reaktion bei 25 mg ASS (N)	0/1 (0%)	0/1 (0%)	4/11 (36,36%)	2/11 (18,18%)	2/18 (11,11%)	0/18 (0%)

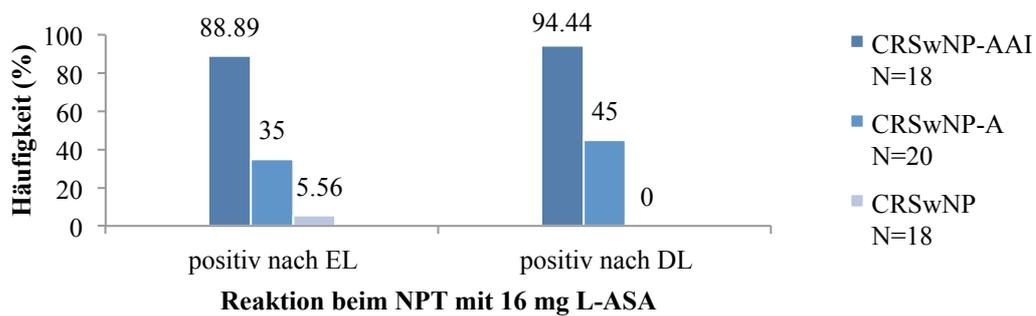


Abbildung 9: Beurteilung der Ergebnisse des NPTs mit ASS unter Anwendung der Bewertungsmaßstäbe für eine positive Reaktion beim NPT der Europäischen (EL) im Vergleich zur Deutschen Leitlinie (DL) [29, 62]

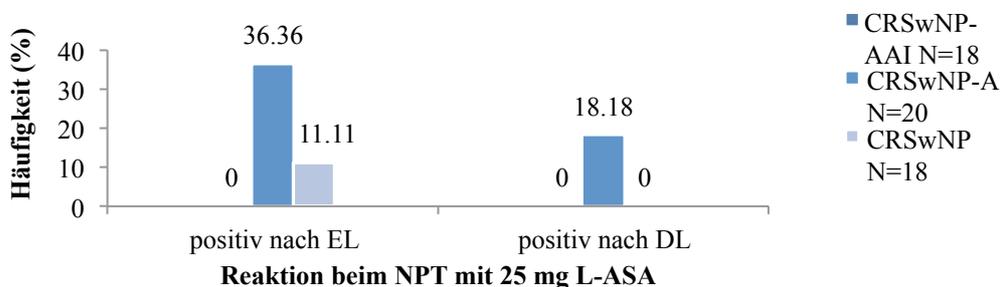


Abbildung 10: Beurteilung der Ergebnisse des NPTs mit ASS unter Anwendung der Bewertungsmaßstäbe für eine positive Reaktion beim NPT der Europäischen (EL) im Vergleich zur Deutschen Leitlinie (DL) [29, 62]

3.2.3 Vergleich der rhinomanometrisch messbaren Parameter Flowabfälle und Symptomscores (als Reaktionsstärke bezeichnet) zwischen den drei Patientengruppen

Tabelle 37: Vergleich der Reaktionsstärke der drei Patientengruppen beim NPT mit 16 mg ASS [verändert nach 140]

Reaktionsstärke	CRSwNP-AAI N=18		CRSwNP-A N=20		CRSwNP N=18	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Max. Flowabfall (%)	-47,57	24,69	-21,12	32,12	-21,45	11,70
Symptomscore	2,72	1,53	1,55	1,88	0,39	0,61
Reaktionsbeginn (min)	43,33	37,57	72,00	38,74	72,22	40,23

CRSwNP-AAI=Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi, Asthma bronchiale und ASS/NSAR-Intoleranz; CRSwNP-A=Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi und Asthma bronchiale; CRSwNP=Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; N=Anzahl; w=weiblich; m=männlich

Tabelle 37 stellt die Reaktionsstärke der drei Patientengruppen beim NPT mit 16 mg ASS als Gesamtreaktion unabhängig von einer positiven oder negativen Reaktion dar (Abb. 11 bis 13). Den signifikant höchsten maximalen Flowabfall (Mittelwert -47,57%) und den höchsten Symptomscore (Mittelwert 2,72) wiesen die CRSwNP-AAI-Patienten im Vergleich zu den CRSwNP-A-Patienten (Mittelwert -21,12%; $p=0,003$; Mittelwert 1,55; $p=0,043$) und CRSwNP-Patienten (Mittelwert -21,45%; $p=0,000$; Mittelwert 0,39; $p=0,000$) auf. Im Gegensatz zu den CRSwNP-A-Patienten (Mittelwert -21,12) reagierten CRSwNP-Patienten (Mittelwert -21,45) mit einem höheren maximalen Flowabfall. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Eine Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS trat bei den CRSwNP-AAI-Patienten signifikant früher (Mittelwert: 43,33 min) auf als bei den CRSwNP-A- (Mittelwert 72,00 min; $p=0,0026$) und CRSwNP-Patienten (Mittelwert 72,22 min; $p=0,021$).

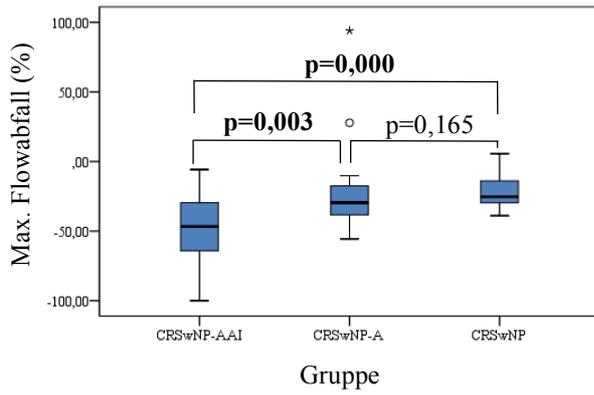


Abbildung 11: Boxplots zur Darstellung der maximalen Flowabfälle (%) der drei Patientengruppen beim NPT mit 16 mg ASS [siehe 140]

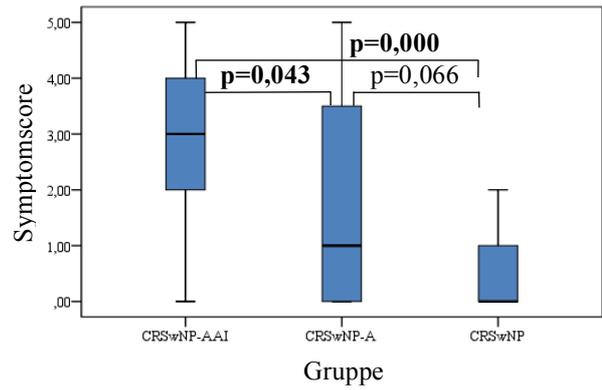


Abbildung 12: Boxplots zur Darstellung der Symptomscores der drei Patientengruppen beim NPT mit 16 mg ASS [siehe 140]

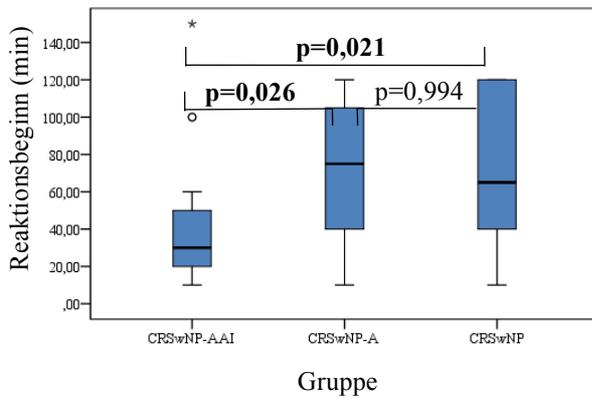


Abbildung 13: Boxplots zur Darstellung des Reaktionsbeginns (min) der drei Patientengruppen beim NPT mit 16 mg ASS

In Tabelle 38 sind die klinischen Symptome der drei Patientengruppen ausführlich gegenübergestellt.

Tabelle 38: Vergleich der klinischen Symptome der drei Patientengruppen beim NPT mit 16 mg ASS

Klinische Scores	CRSwNP-AAI	CRSwNP-A	CRSwNP
Sekretion: 0 (N)	4/18 (22,22%)	10/20 (50%)	13/18 (72,22%)
1 (N)	6/18 (33,33%)	5/20 (25%)	4/18 (22,22%)
2 (N)	8/18 (44,44%)	5/20 (25%)	1/18 (5,56%)
Irritation: 0 (N)	16/18 (88,9%)	20/20 (100%)	17/18 (94,4%)
1 (N)	1/18 (5,56%)	0/20 (0%)	1/18 (5,56%)
2 (N)	1/18 (5,56%)	0/20 (0%)	0/18 (0%)
Fernsymptome: 0 (N)	7/18 (38,89%)	13/20 (65%)	100/18 (100%)
1 (N)	1/18 (5,56%)	1/20 (5%)	0/18 (0%)
2 (N)	6/18 (33,33%)	3/20 (15%)	0/18 (0%)
3 (N)	4/18 (22,22%)	3/20 (15%)	0/18 (0%)

Sekretion: 0=Kein Sekret, 1=Wenig Sekret, 2=Viel Sekret, Irritation: 0=0-2 mal Niesen, 1=3-5 mal Niesen, 3= >5 mal Niesen, Fernsymptome: 0=Keine, 1=Tränenfluss, Gaumenjucken, Ohrenjucken, 2=Konjunktivitis, Chemosis, Urtikaria, Husten, Luftnot, 3=1 und 2 vorhanden

Die Abbildungen 14 bis 16 veranschaulichen die klinischen Symptome der drei Patientengruppen beim NPT mit 16 mg ASS. Auffällig waren die geringen Scores für Irritation in den Gruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A (maximal 5,56%) sowie die nicht vorhandene Irritation bei CRSwNP-Patienten (0%). Die Gruppe CRSwNP-AAI zeigte signifikant höhere Scores für Sekretion im Vergleich zur Gruppe CRSwNP (Mittelwert 1,22; Mittelwert 0,33; $p=0,002$) und für Fernsymptome im Vergleich zur Gruppe CRSwNP-A (Mittelwert 1,33; Mittelwert 0,00; $p=0,000$). CRSwNP-A-Patienten reagierten mit wesentlich höheren Fernsymptomen als CRSwNP-Patienten (Mittelwert 0,80; Mittelwert 0,00; $p=0,013$). Es lagen keine weiteren signifikanten Unterschiede vor.

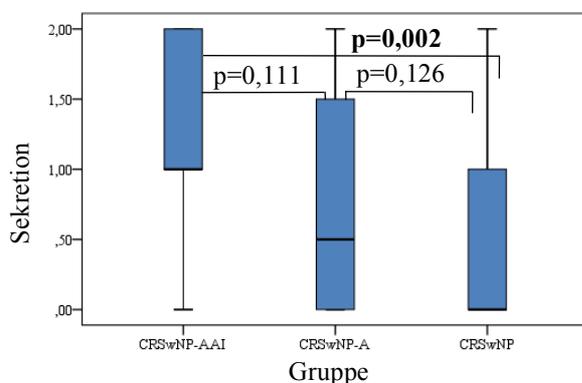


Abbildung 14: Boxplots zur Darstellung der klinischen Symptome Sekretion der drei Patientengruppen beim NPT mit 16 mg ASS

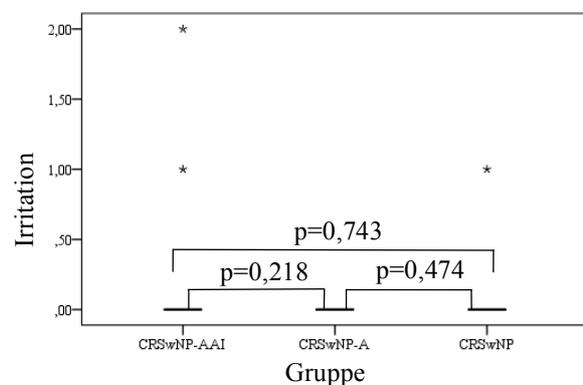


Abbildung 15: Boxplots zur Darstellung der klinischen Symptome Irritation der drei Patientengruppen beim NPT mit 16 mg ASS

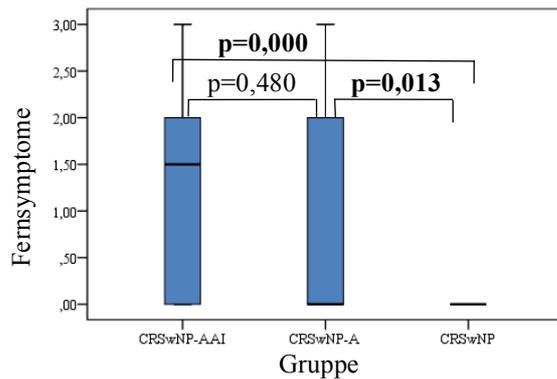


Abbildung 16: Boxplots zur Darstellung der klinischen Symptome Fernsymptome der drei Patientengruppen beim NPT mit 16 mg ASS

Nach intranasaler Applikation von 16 mg ASS reagierten insgesamt 6 (33,33%) CRSwNP-AAI-Patienten mit bronchoasthmatischen Symptomen. Zu den Symptomen, die sich bei 4 (22,22%) Patienten zeigten, zählten Kurzatmigkeit, Engegefühl im Hals und ein leichter bis starker Husten. Daraufhin wurden 2 Patienten inhalativ 2 Sprühstöße Sultanol® verabreicht. Weitere 2 erhielten zusätzlich intravenös 250 mg Prednisolut®, woraufhin sich die Symptome innerhalb weniger Minuten besserten. Alle genannten Patienten wiesen einen FEV1-Wert als Mittelwert 87,25% (Minimum: 62,30%, Maximum: 110%), einen GINA-Score als Mittelwert 3 (Minimum: 1; Maximum: 5) und einen ACT-Score als Mittelwert 19,25 (Minimum: 14; Maximum: 25) auf. Hiermit wird deutlich, dass verstärkte bronchioasthmatische Beschwerden sowohl bei Patienten mit einem kontrollierten, als auch mit einem unkontrollierten Asthma, auftraten. Weitere 2 (11,11%) CRSwNP-AAI-Patienten reagierten mit einem sehr leichten Husten ohne Kurzatmigkeit oder Engegefühl im Hals beim NPT mit 16 mg ASS. In der CRSwNP-A-Gruppe reagierten insgesamt 6 (30%) Patienten mit einem leichten Husten (4 (20%) beim NPT mit 16 mg und 2 (10%) beim NPT mit 25 mg ASS) sowie 2 (11,11%) CRSwNP-Patienten beim NPT mit 25 mg ASS. Fernreaktionen traten insgesamt bei 3 der 56 (5,36%) Patienten auf. Beim NPT mit 16 mg ASS zeigten von 2 (11,11%) CRSwNP-AAI-Patienten einer eine Konjunktivitis und einer ein Erythem im Gesichts-Hals-Bereich. In der CRSwNP-A-Gruppe mit positiver Reaktion beim NPT mit 25 mg ASS wies 1 Patient eine Chemosis auf. Keiner dieser Patienten musste hinsichtlich der genannten Beschwerden behandelt werden, da die Symptome schnell regredient waren.

3.2.4 Vergleich der Subgruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS hinsichtlich der Reaktionsstärke und anamnestischen, klinischen und Lifestyle-Parametern

In die Datenanalyse wurden CRSwNP-AAI-Patienten mit anamnestisch angegebener ASS/NSAR-Intoleranz (N=17) und CRSwNP-A-Patienten ohne anamnestisch angegebener ASS/NSAR-Intoleranz (N=9) einbezogen, die beim NPT mit 16 mg ASS positiv reagierten.

Von den CRSwNP-A-Patienten vertrugen 6 von 9 (66,67%) ASS/NSAR vor Durchführung des NPTs und 3 von 9 (33,33%) nahmen kein ASS mehr ein. Im Folgenden wurden die CRSwNP-AAI- und CRSwNP-A-Patienten mit einer positiven nasalen Reaktion charakterisiert und miteinander verglichen (Tab. 39, Abb. 17 bis 19).

Tabelle 39: Vergleich der Reaktionsstärke beim NPT der Subgruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A mit positiver Reaktion bei 16 mg ASS

Reaktionsstärke	CRSwNP-AAI N=17		CRSwNP-A N=9	
	MW	SD	MW	SD
Max. Flowabfall (%)	-50,03	23,07	-30,97	23,51
Symptomscore	2,82	1,51	3,11	1,69
Reaktionsbeginn (min)	44,71	38,26	53,33	36,06

Bei 16 mg ASS reagierten CRSwNP-AAI-Patienten mit einem höheren Flowabfall (Mittelwert -50,03%) als CRSwNP-A-Patienten (Mittelwert -30,97%). CRSwNP-A-Patienten wiesen einen höheren Symptomscore (Mittelwert 3,11) im Vergleich zu CRSwNP-AAI-Patienten (Mittelwert 2,82) auf. Die Symptome traten bei CRSwNP-AAI-Patienten (Mittelwert 44,71 min) eher auf als bei CRSwNP-A-Patienten (Mittelwert 53,33 min). Jedoch waren die Unterschiede nicht signifikant. Beim NPT mit 16 mg ASS zeigten 12 von 17 (66,67%) CRSwNP-AAI-Patienten eine positive Reaktion, die sich aufgrund einer rhinomanometrisch ermittelten maximalen Flowreduktion von über 40% ergab. Von den 9 CRSwNP-A-Patienten reagierten 5 (55,56%) vorwiegend mit einem Symptomscore über 3, was als positive Reaktion gewertet wurde. Der NPT mit 25 mg ASS führte bei weiteren 2 von 11 (18,18%) der getesteten CRSwNP-A-Patienten, die beim NPT mit 16 mg ASS eine negative Reaktion zeigten, eine isolierte Flowreduktion über 40% zu einer positiven Reaktion. Die Werte des NPTs mit 25 mg ASS sind

in der vorliegenden Studie nicht weiter aufgeführt, weil die Patientenkohorte und die somit erhobenen Datenmenge zu gering und ein Vergleich dieser nicht zielführend ist.

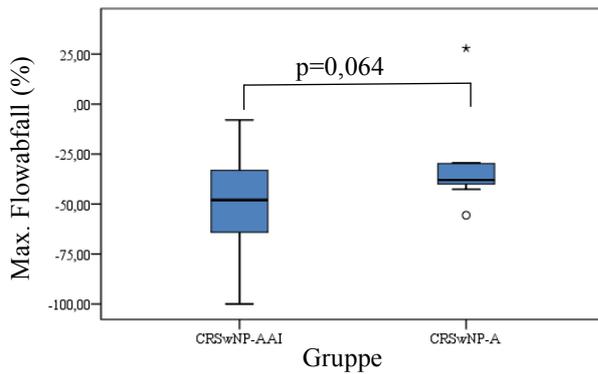


Abbildung 17: Boxplots zur Darstellung der maximalen Flowabfälle (%) der Subgruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS

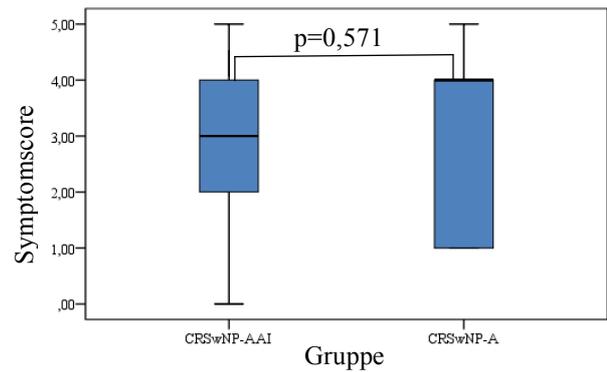


Abbildung 18: Boxplots zur Darstellung der Symptomscores der Subgruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS

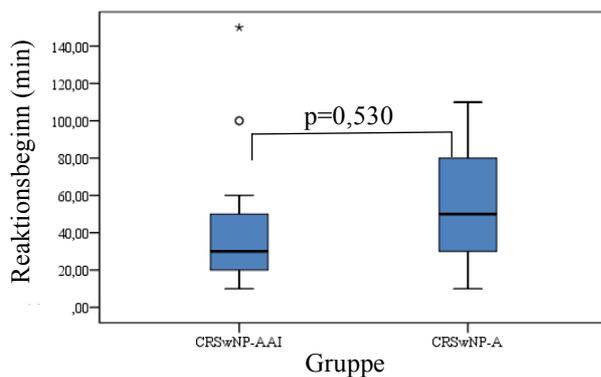


Abbildung 19: Boxplots zur Darstellung des Reaktionsbeginns (min) der Subgruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS

Die Abbildungen 20 bis 22 veranschaulichen die klinischen Symptome der Gruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS. 10 von 17 (58,82%) CRSwNP-AAI- und 5 von 9 (55,56%) CRSwNP-A-Patienten reagierten mit einer starken Sekretion. Das Symptom Irritation war nur in der Gruppe CRSwNP-AAI bei einer Person leicht (Score 1) und bei einer weiteren stark (Score 2) ausgeprägt. CRSwNP-A-Patienten wiesen keine Irritation auf. Es lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen vor.

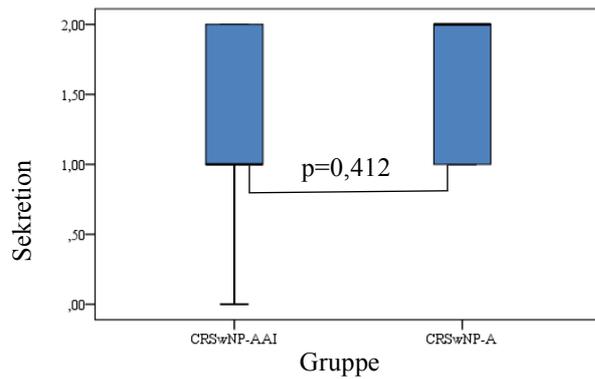


Abbildung 20: Boxplots zur Darstellung der klinischen Symptome Sekretion der Subgruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS

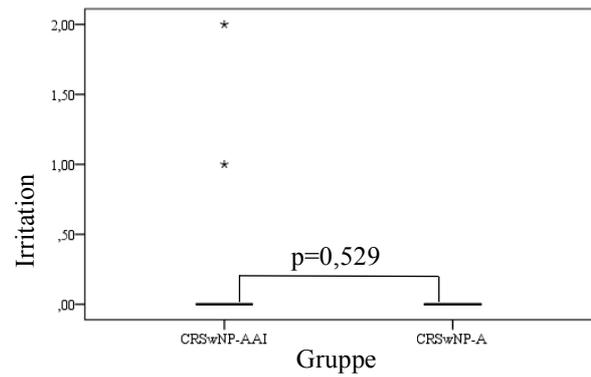


Abbildung 21: Boxplots zur Darstellung der klinischen Symptome Irritation der Subgruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS

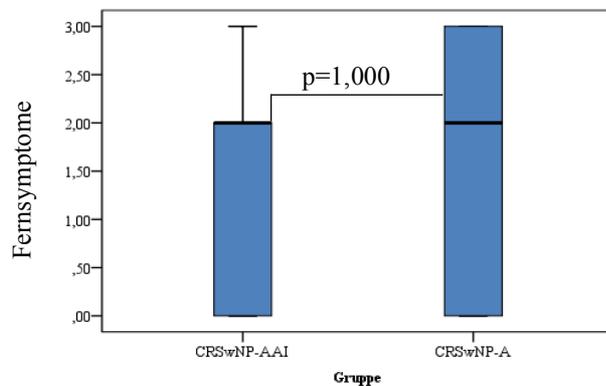


Abbildung 22: Boxplots zur Darstellung der klinischen Symptome Fernsymptome der Subgruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS

Tabelle 40 veranschaulicht den anamnestischen Vergleich der Subgruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS. Beide Gruppen wiesen zuerst ein Asthma auf (CRSwNP-AAI Mittelwert 34,18 Jahre; CRSwNP-A Mittelwert 42,11 Jahre). Anschließend entwickelten sie eine NP (CRSwNP-AAI Mittelwert 34,32 Jahre; CRSwNP-A Mittelwert 45,56 Jahre). CRSwNP-AAI-Patienten waren zum Erkrankungszeitpunkt jünger als die CRSwNP-A-Patienten. Wird eine positive Reaktion beim NPT als Nachweis einer ASS-Intoleranz gewertet, litt die Gruppe CRSwNP-A zuerst an einem Asthma. Danach wurden die Diagnosen CRSwNP und anschließend ASS-Intoleranz gestellt. In der Gruppe CRSwNP-AAI wurde anamnestisch zuerst eine ASS-Intoleranz, wenig später (0,94 Jahre) ein Asthma und nachfolgend eine CRSwNP diagnostiziert. CRSwNP-AAI-Patienten entwickelten signifikant in

jüngeren Jahren (Mittelwert 34,32 Jahre) eine CRSwNP im Vergleich zur Gruppe CRSwNP-A (Mittelwert 45,56 Jahre; $p=0,020$).

Tabelle 41 verdeutlicht die rhinologischen Parameter der beiden Gruppen. CRSwNP-AAI-Patienten mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS wurden signifikant häufiger operiert (Anzahl NNH-OPs Mittelwert 2,59) als CRSwNP-A-Patienten mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS (Anzahl NNH-OPs Mittelwert 1,22; $p=0,034$).

Tabelle 40: Anamnestische Angaben der Subgruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS und Signifikanzen

Anamnese	CRSwNP-AAI N=17		CRSwNP-A N=9		p-Wert
	MW	SD	MW	SD	
Alter (Jahre)	45,76	14,96	51,22	9,71	$p=0,403$
Alter zum Zeitpunkt NP (Jahre)	34,32	12,85	45,56	7,65	$p=0,020$
Alter zum Zeitpunkt Asthma (Jahre)	34,18	12,43	42,11	9,94	$p=0,056$
Alter zum Zeitpunkt ASS-Intoleranz (Jahre)	33,24	10,03	-	-	-

Tabelle 41: Vergleich und Signifikanzen der rhinologischen Parameter der Subgruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS

Rhinologische Parameter	CRSwNP-AAI N=17		CRSwNP-A N=9		p-Wert
	MW	SD	MW	SD	
Score Schwellung Testseite	0,29	0,59	0,56	0,88	$p=0,470$
Score Sekretion Testseite	0,71	1,10	9,56	1,01	$p=0,828$
NP-Score Testseite	0,82	0,88	1,00	0,87	$p=0,649$
Anzahl bisheriger NNH-OP	2,59	1,66	1,22	0,44	$p=0,034$
Letzte NNH-OP (vor Jahren)	2,97	2,64	3,56	3,16	$p=0,678$
Riechtest	5,18	4,91	4,22	4,49	$p=0,576$

Tabelle 42 stellt die pneumologischen Parameter der CRSwNP-AAI- und CRSwNP-A-Patienten mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS gegenüber. Ein teilweise kontrolliertes bis unkontrolliertes Asthma mit einem ACT-Score <20 wiesen 10 von 17 (58,82%) CRSwNP-AAI-Patienten und 4 von 9 (44,44%) von den CRSwNP-A-Patienten auf. Ein Vergleich der weiteren Parameter zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 42: Vergleich und Signifikanzen der pneumologischen Parameter der Subgruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS

Pulmolog. Parameter	CRSwNP-AAI (N=17)				CRSwNP-A (N=9)				p-Wert
	MW	SD	MIN	MAX	MW	SD	MIN	MAX	
FEV1 (%)	84,99	17,25	38,00	110,00	89,44	12,86	70,87	108,60	p=0,698
GINA-Score	3,88	1,36	1	5	3,00	1,32	1	5	p=0,097
ACT-Score	18,35	4,85	9	25	19,67	4,03	12	25	p=0,464
	CRSwNP-AAI				CRSwNP-A				p-Wert
GINA-Score klassiert: GINA-Score 1-3 (N)	6/17 (35,29%)				5/9 (55,56%)				p=0,419
GINA-Score 4-5 (N)	11/17 (64,71%)				4/9 (44,44%)				
ACT-Score klassiert: ≥ 20 (N)	7/17 (41,18%)				5/9 (55,56%)				p=0,683
<20 (N)	10/17 (58,82%)				4/9 (44,44%)				

Abbildung 23 veranschaulicht die Häufigkeit der Asthmamedikation in Anlehnung an die GINA-Scores beider Gruppen. Bei Betrachtung des GINA-Scores zeigten 11 von 17 (64,71%) CRSwNP-AAI-Patienten und 4 von 9 (44,44%) CRSwNP-A-Patienten einen Score von 4 bis 5. Ein statistisch signifikanter Unterschied lag nicht vor. Die Asthmatherapie erfolgte bei 4 von 17 (23,53%) CRSwNP-AAI-Patienten mit Omalizumab, bei 6 von 17 (33,33%) mit oralen Kortikosteroiden (OCS, Dosierung Mittelwert 13,17 mg) und bei 9 von 17 (50%) mit mittel- bis hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden (ICS). In der Gruppe CRSwNP-A erhielten 4 von 9 Patienten (44,44%) hoch- bis mitteldosierte ICS. Nur 1 (11,11%) nahm zusätzlich Omalizumab ein.

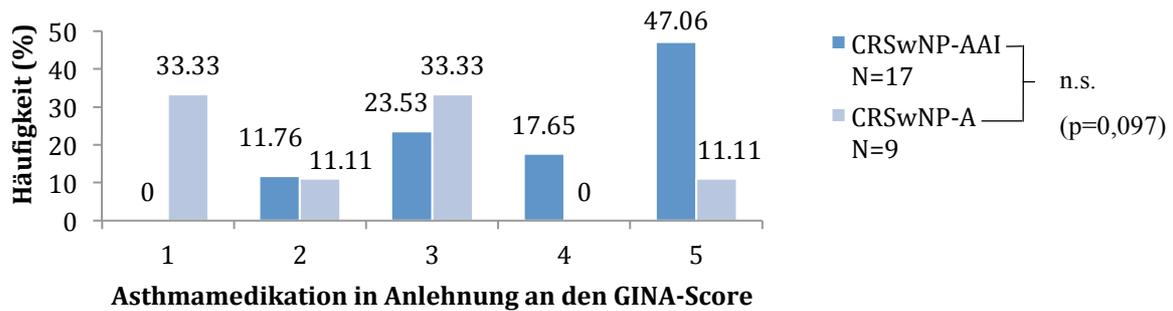


Abbildung 23: Häufigkeit der Asthmamedikation in Anlehnung an den GINA-Score der Subgruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS;

Verkürzter GINA-Score: 1=SABA bei Bedarf, 2=niedrigdosierte ICS, 3=niedrigdosierte ICS + LABA, 4=mittel- bis hochdosierte ICS + LABA, 5=Omalizumab u/o OCS; n.s.=nicht signifikant.

Tabelle 43 zeigt die Allergie- und Lifestyle-Parameter der CRSwNP-AAI- und CRSwNP-A-Patienten mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS. Der Vergleich beider Gruppen ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 43: Vergleich und Signifikanzen der Allergie- und Lifestyle-Parameter der Subgruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS

Allergie- und Lifestyle-Parameter	CRSwNP-AAI N=17		CRSwNP-A N=9		p-Wert
	MW	SD	MW	SD	
Gesamt-IgE (kU/l)	385,01	585,94	99,91	145,99	p=0,270
Spezifisches IgE (kU/l) (N)	7/16 (43,75%)		4/9 (44,44%)		p=1,000
Allergische Rhinitis (N)	7/17 (41,18%)		3/9 (33,33%)		p=1,000
Reaktion auf Alkohol (N)	12/17 (70,59%)		7/9 (77,78%)		p=1,000
Raucher (N)	3/17(17,65%)		1/9 (11,11%)		p=652
Ehemalige Raucher (N)	6/17 (35,29%)		5/9 (55,56%)		
Nichtraucher (N)	8/17 (47,06%)		3/9 (33,33%)		
Wohnungsort: Stadt (N)	16/17 (94,12%)		8/9 (89,89%)		p=1,000
Wohnungsort: Land - halbländlich (N)	1/17 (5,88%)		1/9 (11,11%)		
Vorbeifahrende Autos: nie – selten (N)	9/17 (52,94%)		3/9 (33,33%)		p=0,429
Vorbeifahrende Autos: oft – >10/h (N)	8/17 (47,06%)		6/9 (66,67%)		

3.2.5 Unterschiede zwischen den Subgruppen CRSwNP-A mit positiver/negativer Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS hinsichtlich der Reaktionsstärke und anamnestischen, klinischen und Lifestyle-Parametern

In der Datenanalyse wurde die Patientengruppe CRSwNP-A ohne anamnestisch angegebene ASS/NSAR-Intoleranz untersucht. Anschließend wurden die Patienten entsprechend ihrer positiven bzw. negativen Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS in zwei Subgruppen eingeteilt. Bis zum Provokationszeitpunkt wurden entweder ASS/NSAR vertragen oder die ASS-Einnahme gemieden. Beim NPT mit 16 mg ASS reagierten aus der Gruppe CRSwNP-A nur 9 von 20 Patienten (45%) positiv. Bei der Testwiederholung mit 25 mg ASS wiesen weitere 2 von 11 (18,18%) Patienten eine positive Reaktion auf.

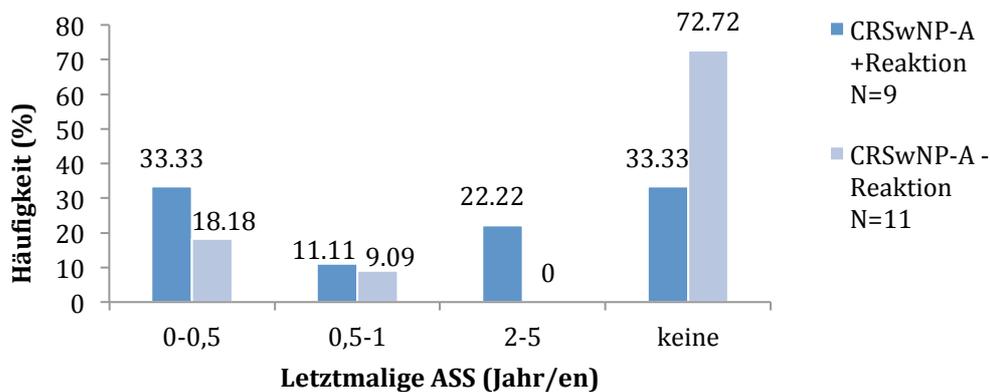


Abbildung 24: Letztmalige ASS-Einnahme der Subgruppen CRSwNP-A mit/ohne positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS; keine=keine ASS-Einnahme

Abbildung 24 verdeutlicht die letztmalige ASS-Einnahme der Patientensubgruppen CRSwNP-A mit/ohne positive Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS. Es gaben 3 von 9 (33,33%) Patienten mit positiver Reaktion und 2 von 11 (18,18%) ohne positive Reaktion anamnestisch an, in den letzten sechs Monaten ASS eingenommen zu haben, ohne dass anschließend eine nasale oder bronchioasthmatische Reaktion auftrat.

Tabelle 44 dokumentiert die Unterschiede der Reaktionsstärke der Subgruppen CRSwNP-A mit und ohne positive Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS.

Tabelle 44: Vergleich der Reaktionsstärke beim NPT der Subgruppen CRSwNP-A mit/ohne positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS

Reaktionsstärke	CRSwNP-A +Reaktion N=9		CRSwNP-A -Reaktion N=11	
	MW	SD	MW	SD
Max. Flowabfall (%)	-30,97	23,51	-13,06	36,86
Symptomscore	3,11	1,69	0,27	0,65
Reaktionsbeginn (min)	53,33	36,06	87,27	35,24

Die Abbildungen 25 bis 27 demonstrieren die Reaktionsstärke dieser Patienten. Die Subgruppe CRSwNP-A mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS reagierte mit einem signifikant höheren maximalen Flowabfall (Mittelwert -30,97) und höherem Symptomscore (Mittelwert 3,11) im Vergleich zur Subgruppe mit negativer Reaktion (Mittelwert -13,06; $p=0,030$; Mittelwert 0,27; $p=0,000$). Am zeitigsten reagierten Patienten in der Gruppe mit positiver Reaktion (Mittelwert 53,33 min; CRSwNP-A-Patienten ohne positive Reaktion Mittelwert 87,27). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

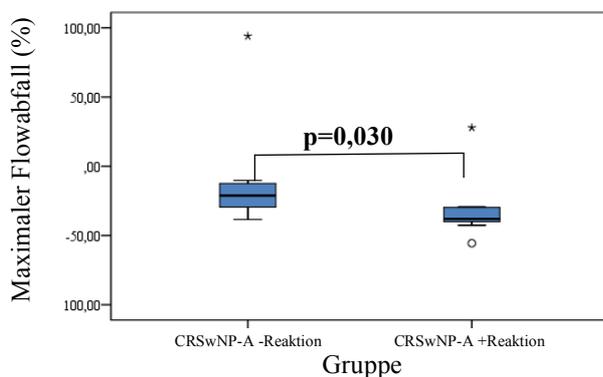


Abbildung 25: Boxplots zur Darstellung der maximalen Flowabfälle (%) beim NPT der Subgruppen CRSwNP-A mit/ohne positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS

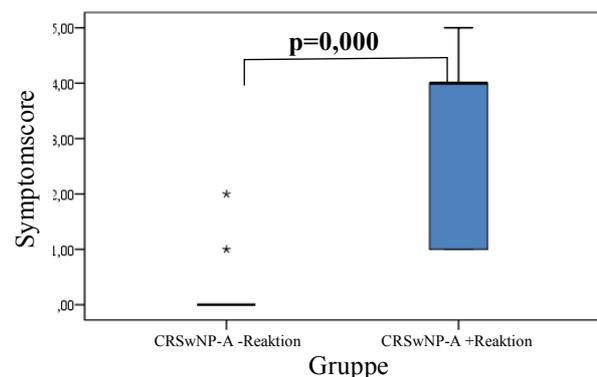


Abbildung 26: Boxplots zur Darstellung der Symptomscores beim NPT der Subgruppen CRSwNP-A mit/ohne positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS

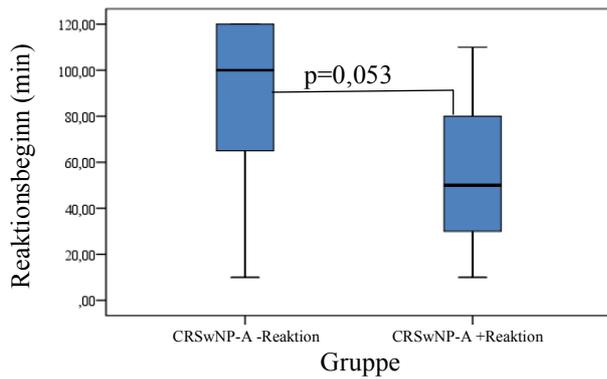


Abbildung 27: Boxplots zur Darstellung des Reaktionsbeginns beim NPT der Subgruppen CRSwNP-A mit/ohne positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS

Die Abbildungen 28 bis 30 veranschaulichen die klinischen Symptome der Subgruppe CRSwNP-A mit/ohne positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS. CRSwNP-A-Patienten mit positiver Reaktion wiesen signifikant höhere Scores für Sekretion (Mittelwert 1,56) und Fernsymptome (Mittelwert 3,11) auf als CRSwNP-A ohne positive Reaktion (Mittelwert 0,09; $p=0,000$; Mittelwert 0,27; $p=0,016$).

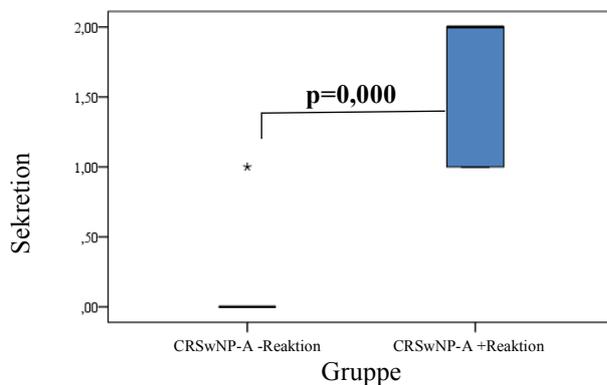


Abbildung 28: Boxplots zur Darstellung der klinischen Symptome Sekretion der Subgruppen CRSwNP-A mit/ohne positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS

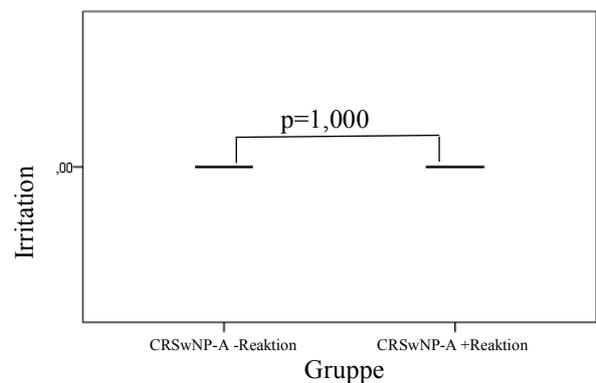


Abbildung 29: Boxplots zur Darstellung der klinischen Symptome Irritation der Subgruppen CRSwNP-A mit/ohne positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS

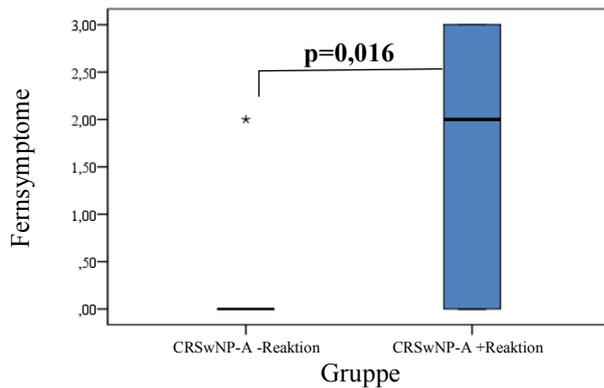


Abbildung 30: Boxplots zur Darstellung der klinischen Symptome Fernsymptome der Subgruppen CRSwNP-A mit/ohne positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg L-ASS

Die Betrachtung des Erkrankungsverlaufs verdeutlicht, dass beide Subgruppen zuerst ein Asthma und dann eine CRSwNP entwickelten (Tab. 45). Würde die positive Reaktion beim NPT als Nachweis die ASS-Intoleranz gewertet werden, wäre bei CRSwNP-A-Patienten mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS ca. 5 Jahre nach CRSwNP-Diagnosestellung die ASS-Intoleranz aufgetreten. Auffällig ist, dass die Gruppe CRSwNP-A mit positiver Reaktion erst in der vierten Lebensdekade die Erkrankung entwickelte. Signifikante Unterschiede liegen zwischen beiden Subgruppen nicht vor.

Tabelle 45: Anamnestische Angaben der CRSwNP-A-Subgruppen mit/ohne positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS und Signifikanzen

Anamnese	CRSwNP-A +Reaktion N=9		CRSwNP-A -Reaktion N=11		p-Wert
	MW	SD	MW	SD	
Alter (Jahre)	51,22	9,71	49,45	12,72	p=0,8,37
Alter zum Zeitpunkt NP (Jahre)	45,56	7,65	40,52	13,24	p=0,538
Alter zum Zeitpunkt Asthma (Jahre)	42,11	9,94	39,45	13,85	p=0,838

Tabelle 46 stellt die rhinologischen Parameter der beiden Subgruppen gegenüber. Der Vergleich beider Subgruppen zeigte keine signifikanten Unterschiede. Der Gesamt-NP-Score beträgt in der Gruppe mit positiver Reaktion als Mittelwert 1,56 und in der mit negativer Reaktion als Mittelwert 1,00. Der NP-Score der Testseite war in der Gruppe mit positiver Reaktion (Mittelwert 1,00) höher als in der Gruppe mit negativer Reaktion (Mittelwert 0,57). Beim Riechtest erzielten CRSwNP-A-Patienten mit positiver Reaktion einen geringeren Score

(Mittelwert 4,22 entsprechend einer Anosmie) als die CRSwNP-A-Patienten mit negativer Reaktion (Mittelwert 8,36 entsprechend einer Hyposmie). Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Die letzte NNH-OP lag in der Gruppe CRSwNP-A mit positiver Reaktion (Mittelwert 3,56 Jahre) länger zurück als in der Gruppe mit negativer Reaktion (Mittelwert 2,91 Jahre). Die Anzahl der NNH-OPs war in Gruppe mit positiver Reaktion größer (Mittelwert 2,36; CRSwNP-A ohne positive Reaktion Mittelwert 1,22). Es lagen keine statistisch bedeutsamen Unterschiede vor.

Tabelle 46: Vergleich und Signifikanzen der rhinologischen Parameter der Subgruppen CRSwNP-A mit/ohne positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS

Rhinologische Parameter	CRSwNP-A +Reaktion N=9		CRSwNP-A -Reaktion N=11		p-Wert
	MW	SD	MW	SD	
Score Schwellung insgesamt	0,80	1,79	0,46	0,78	p=1,000
Score Sekretion insgesamt	0,80	1,79	1,69	2,02	p=0,348
Score Schwellung Testseite	0,56	0,88	0,64	1,21	p=1,000
Score Sekretion Testseite	0,56	1,01	0,73	0,90	p=0,596
NP-Score	1,56	1,33	1,00	1,41	p=0,359
NP-Score Testseite	1,00	0,87	0,45	0,82	p=0,158
Anzahl bisheriger NNH-OP	2,36	1,43	1,22	0,44	p=0,050
Letzte NNH-OP (vor Jahren)	3,56	3,16	2,91	3,16	p=0,556
Riechtest	4,22	4,49	8,36	5,41	p=0,078

Tabelle 47: Vergleich und Signifikanzen der pneumologischen Parameter der Subgruppen CRSwNP-A mit/ohne positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS

Pneumologische Parameter	CRSwNP-A +Reaktion N=9				CRSwNP-A -Reaktion N=11				p-Wert
	MW	SD	MIN	MAX	MW	SD	MIN	MAX	
FEV1 (%)	89,44	12,86	70,87	108,60	90,50	16,75	68,00	117,00	p=0,982
GINA	3,00	1,32	1	5	3,36	1,12	1	5	p=0,460
ACT-Score	19,67	4,03	12	25	19,82	4,71	9	25	p=0,972
	CRSwNP-A +Reaktion				CRSwNP-A -Reaktion				p-Wert
GINA-Score klassiert: GINA-Score 1 – 3 (N)	5/9 (55,56%)				5/11 (45,45%)				
GINA-Score 4 – 5 (N)	4/9 (44,44%)				6/11 (54,54%)				
ACT-Score klassiert: 25 – 20 (N)	5/9 (55,56%)				6/11 (54,54%)				p=1,000
≤19 (N)	4/9 (44,44%)				5/11 (45,45%)				

Tabelle 47 verdeutlicht die pneumologischen Parameter der Subgruppe CRSwNP-A mit/ohne positive Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS. Beide Patientengruppen wiesen einen FEV1-Wert von >80% auf und unterschieden sich voneinander nicht signifikant. Die Mittelwerte der ACT-Scores beider Gruppen (Mittelwert 19,67; Mittelwert 19,82) entsprechen einem teilweise kontrolliertem bis unkontrolliertem Asthma. Sowohl der GINA-Score als auch der ACT-Score beider Gruppen unterschieden sich voneinander nicht signifikant.

Abbildung 31 zeigt die Häufigkeit der Asthmamedikation in Anlehnung an die GINA-Scores beider Subgruppen CRSwNP-A mit/ohne positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS anhand des GINA-Scores. Von den CRSwNP-A-Patienten mit positiver Reaktion nahmen insgesamt 4 von 9 (44,44%) mittel- bis hochdosierte inhalative Kortikosteroide (ICS) ein. Von diesen bekam 1 (11,11%) Patient zusätzlich davon Omalizumab. In der Gruppe ohne positive Reaktion wurden 6 von 11 (54,54%) mit mittel- bis hochdosierten ICS behandelt, wobei von diesen zusätzlich 2 von 11 (18,18) Omalizumab und 1 (9,09%) 15 mg orales Prednisolon (orales Kortikosteroid, OCS) erhielten.

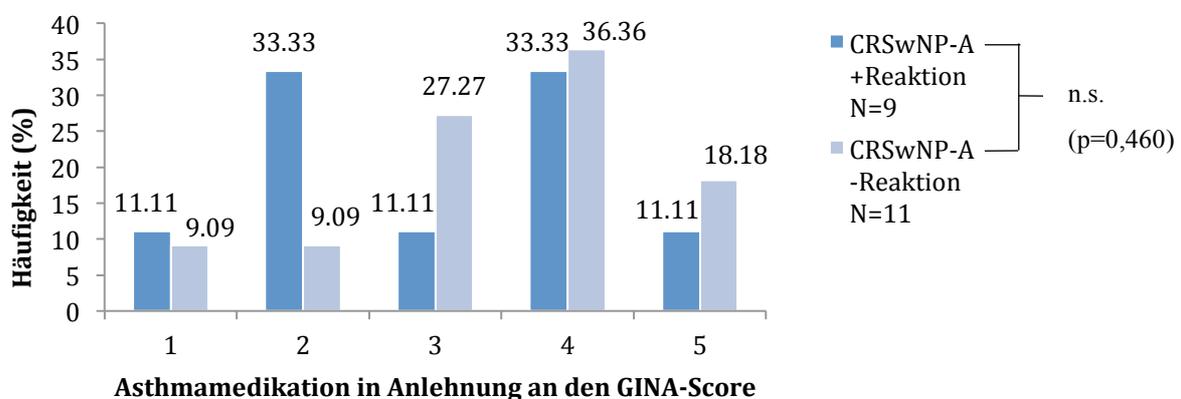


Abbildung 31: Häufigkeit der Asthmamedikation in Anlehnung an den GINA-Score der Subgruppen CRSwNP-A mit/ohne positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS;

Verkürzter GINA-Score: 1=SABA bei Bedarf, 2=niedrigdosierte ICS, 3=niedrigdosierte ICS + LABA, 4=mittel- bis hochdosierte ICS + LABA, 5=Omalizumab u/o OCS; n.s.=nicht signifikant

Tabelle 48 gibt die Allergie- und Lifestyle-Parameter der Subgruppen CRSwNP-A mit/ohne positive Reaktion beim NPT mit 16 mg wieder. Die Gruppe mit positiver Reaktion (Mittelwert 99,91 kU/l.) zeigte signifikant niedrigere Gesamt-IgE-Werte im Vergleich zu der Gruppe ohne positive Reaktion (Mittelwert 595,70 kU/l; p=0,002). Von den CRSwNP-A-Patienten ohne positive Reaktion zeigten 2 von 11 (15,38%) Gesamt-IgE-Werte von über 1000 kU/l. Die

Gesamt-IgE-Werte der Gruppe mit positiver Reaktion lagen mit einem Mittelwert von 99,91 kU/l im Normbereich. Bei 4 von 9 (44,44%) CRSwNP-A-Patienten mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS und 7 von 10 (70,00%) mit negativer Reaktion konnte im Blutbild spezifisches IgE nachgewiesen werden. An einer allergischen Rhinitis litten 3 von 9 (33,33%) CRSwNP-A-Patienten mit positiver Reaktion sowie 6 von 10 (60,00%) mit einer negativen Reaktion. In der Subgruppe gaben 7 von 9 (77,78%) Patienten mit positiver Reaktion und 5 von 11 (45,45%) ohne positive Reaktion Symptome nach Alkoholkonsum an. Zum Untersuchungszeitpunkt rauchte 1 Patient von 9 (11,11%) mit positiver Reaktion. Sowohl 5 von 9 (55,56%) Patienten mit positiver als auch 8 von 11 (72,73%) Patienten ohne positive Reaktion sind ehemalige Raucher. In beiden Gruppen leben die meisten Patienten in der Stadt (CRSwNP-A mit positiver Reaktion und Mittelwert 88,89%; CRSwNP-A mit negativer Reaktion und Mittelwert 81,82%). 6 von 9 (66,67%) Patienten mit positiver Reaktion und 9 von 11 (81,82%) der Patienten ohne positive Reaktion berichteten oft bis sehr oft über vorbeifahrende Autos in ihrer unmittelbaren Wohnungsnahe. Die zuvor genannten Unterschiede zwischen beiden Gruppen sind nicht signifikant.

Tabelle 48: Vergleich und Signifikanzen der Allergie und Lifestyle-Parameter der Subgruppen CRSwNP-A mit/ohne positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS

Allergie- und Lifestyle-Parameter	CRSwNP-A +Reaktion N=9		CRSwNP-A -Reaktion N=11		p-Wert
	MW	SD	MW	SD	
Gesamt-IgE (kU/l)	99,91	145,99	595,70	474,49	p=0,002
Spezifisches IgE (kU/l)	4/9 (44,44%)		7/10 (70,00%)		p=0,370
Allergische Rhinitis (N)	3/9 (33,33%)		6/10 (60,00%)		p=0,370
Reaktion auf Alkohol (N)	7/9 (77,78%)		5/11 (45,45%)		p=0,197
Raucher (N)	1/9 (11,11%)		0/11 (0%)		p=796
Ehemalige Raucher (N)	5/9 (55,56%)		8/11 (72,73%)		
Nichtraucher (N)	3/9 (33,33%)		3/11 (27,27%)		
Wohnungsort: Stadt (N)	8/9 (88,89%)		9/11 (81,82%)		p=1,000
Wohnungsort: Land – halb ländlich (N)	1/9 (11,11%)		2/11 (18,18%)		
Vorbeifahrende Autos: nie – selten (N)	3/9 (33,33%)		2/11 (18,18%)		p=0,617
Vorbeifahrende Autos: oft – >10/h (N)	6/9 (66,67%)		9/11 (81,82%)		

3.3 Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und der Reaktionsstärke der Subgruppen mit/ohne positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS

Um einen Zusammenhang zwischen der Reaktionsstärke, d.h. den rhinomanometrisch ermittelten maximalen Flowabfällen und Symptomscores der Reaktionen, beim NPT mit 16 mg ASS und den anamnestischen, klinischen und Lifestyle-Parametern sowie den subjektiv empfundenen rhinosinuitischen Beschwerden nachzuweisen, wurden für die folgenden Parameter Korrelationen berechnet:

- rhinologischen Parameter (Schwellung Gesamtscore/Testseite, Sekretion Gesamtscore/Testseite, NP-Score, Anzahl NNH-OPs, letzte NNH-OP, Riechtest),
- pneumologischen Parameter (FEV1-Wert, ACT-Score, GINA-Score),
- allergologischen Parameter (Gesamt-IgE, Spezifisches IgE, Allergische Rhinitis),
- Lifestyle-Parameter (Reaktion auf Alkohol, Rauchen, Wohnungsort, vorbeifahrende Autos),
- Fragebögen (VAS, RSOM-31, und SF-36).

Die Korrelationen erfolgten in zwei Gruppen, eine Gruppe mit positiven nasalen Reaktionen nach ASS-Provokation und eine mit negativen nasalen Reaktionen.

Mit Hilfe des Spearman-Rho konnte lediglich eine positive Signifikanz zwischen den maximalen Flowabfällen und dem Ergebnis des SF-36 „Körperliche Summenskala“ der Patienten mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS festgestellt werden. Weitere Vergleiche der einzelnen Parameter zeigten keine signifikanten Zusammenhänge. Das Ergebnis des NPTs bei 16 mg ASS ist demnach unabhängig von den klinischen Werten und anamnestischen Angaben der Patienten. Es konnten keine Korrelationen zwischen der Reaktionsstärke beim NPT mit 16 mg ASS und der Schwere der Erkrankung der Patienten festgestellt werden.

4 Diskussion

Nach Literaturrecherche wurden erstmals mit dieser Arbeit anamnestische Parameter hinsichtlich der Ausbildung und Ausprägung (Schweregrad der Erkrankung) des Krankheitsbildes N-ERD mit klinischen rhinologischen, pneumologischen und Lifestyle-Parametern sowie mit subjektiven Angaben der CRS-Beschwerden der Patienten zur Reaktionsstärke, d.h. den rhinomanometrisch messbaren Parametern Flowabfälle und Symptomscores, des NPTs in Beziehung gesetzt. Neu war auch der Einschluss von sowohl instabilen als auch stabilen Asthmapatienten. Zudem wurden in nur wenigen Studien Patienten mit einem schweren Asthma mit geringen FEV1-Werten nasal mit ASS provoziert, was in der vorliegenden Studie erstmalig anhand der Kombination von FEV1-Werten, GINA- und ACT-Scores systematisch untersucht wurde [56, 59, 60, 61]. Die eingeschlossenen Patienten wiesen verschiedene Phänotypen der Erkrankung CRSwNP auf: eine isolierte CRSwNP, eine CRSwNP mit Asthma ohne eine bekannte ASS/NSAR-Intoleranz (CRSwNP-A) oder eine CRSwNP mit Asthma und einer anamnestisch bekannten ASS/NSAR-Intoleranz (CRSwNP-AAI). Im Folgenden werden die jeweiligen Ergebnisse des NPTs mit ASS diskutiert und die Provokationsdaten gemäß der Deutschen Leitlinie von Riechelmann et al. mit den Kriterien der Europäischen Leitlinie von Nizankowska-Mogilnicka verglichen [29, 62].

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1. Anamnestische Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen CRSwNP-AAI, CRSwNP-A und CRSwNP

Die Datenanalyse der vorliegenden Studie verdeutlicht, dass die Gruppe CRSwNP-AAI mit bestätigter positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS zuerst eine ASS-Intoleranz aufwies (MW 33,24 Jahre) und ein Jahr später die Diagnosen Asthma und CRSwNP gestellt wurden. Szczeklik et al. bezogen in einer Studiauswertung von 500 Patienten mit einer CRSwNP, Asthma und ASS-Intoleranz (CRSwNP-AAI) ebenfalls die Symptome Rhinitis und Riechstörungen ein und stellten ein vergleichbares Alter bei Erkrankungsbeginn fest, beginnend mit einer Rhinitis mit durchschnittlich 30 Jahren, einer Hyposmie mit durchschnittlich 32 Jahren, einem Asthma mit durchschnittlich 34 Jahren, ersten ASS/NSAR-Intoleranzreaktionen mit durchschnittlich 38 Jahren und zeitgleich mit durchschnittlich 38 Jahren in 60% der Fälle mit der

Erstdiagnose CRSwNP [30]. Jedoch erfolgten in der Analyse von Szczeklik et al. keine nasenendoskopischen Untersuchungen.

In der vorliegenden Analyse hatten die CRSwNP-A-Patienten, bei denen mit dem NPT erstmals die Diagnose ASS-Intoleranz gestellt wurde, ein höheres Alter. Die Asthmaerkrankung wurde erstmals mit durchschnittlich 42 Jahren festgestellt, die CRSwNP mit durchschnittlich 45 Jahren und erstmals die ASS-Intoleranz mit durchschnittlich 51 Jahren (durch ein positives Ergebnis beim NPT mit ASS). Die Erstdiagnose der NP, nicht aber die Asthmadignose, wurde dabei in dieser Analyse signifikant später gestellt als bei CRSwN-AAI-Patienten. Dies deutet auf eine Subgruppe der N-ERD-Erkrankung mit einem späteren Erkrankungsbeginn hin. Mit einer Anzahl von 9 Patienten war diese Subgruppe in der vorliegenden Untersuchung relativ klein. Die Studie von Youroukova et al. zielte darauf ab, mithilfe einer Clusteranalyse verschiedene Phänotypen des Asthmas zu identifizieren [98]. Anhand der Studienergebnisse konnten Youroukova et al. 4 Cluster identifizieren: nicht-atopische Patienten mit einem late-onset Asthma, atopische Patienten mit einem late-onset Asthma, Patienten mit einem late-onset Asthma, einer ASS-Intoleranz und einem eosinophilen Entzündungsmuster und atopische Patienten mit einem early-onset Asthma. Der Zeitpunkt der Diagnosestellung des Asthmas war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Die Anzahl der 40 in die Studie eingeschlossenen Patienten war jedoch sehr klein. Das Vorkommen der CRSwNP und der N-ERD-Erkrankung mit späterem Manifestationsalter sollte in weiteren Analysen mit größeren Fallzahlen eruiert werden.

Übereinstimmend mit Ergebnissen von Szczeklik et al. gaben die CRSwNP-AAI-Patienten der vorliegenden Untersuchung erste Intoleranzreaktionen überwiegend nach ASS und nur zu einem kleinen Anteil nach Metamizoleinnahme an: 72% ASS, 28% Metamizol und bei Szczeklik et al. 82% ASS und 9% Metamizol [30]. Ebenfalls übereinstimmend mit Szczeklik et al. manifestierte sich die ASS-Intoleranz erstmals überwiegend mit respiratorischen Symptomen und geringfügig auch mit dermalen Reaktionen wie Urtikaria/Flush oder Angioödem. Und zwar: in der vorliegende Analyse 72% respiratorische Reaktionen, 17% Urtikaria und bei Szczeklik et al. 88% respiratorische Reaktionen, 20% Urtikaria/Flush, 8% Angioödem. In der vorliegenden Studie berichteten zudem 11% der Patienten über Magenbeschwerden/-krämpfe als Erstsymptom der Erkrankung.

Bei Betrachtung dieser Untersuchungsergebnisse bezüglich der letztmaligen ASS-Einnahme wird deutlich, dass von den getesteten 9 CRSwNP-A-Patienten mit positiver Reaktion 3 (33%) Patienten im letzten halben Jahr ASS einnahmen. Von den insgesamt 11 CRSwNP-A-Patienten mit negativer Reaktion waren es 2 (18%). Darüber hinaus gaben 3 (33%) der CRSwNP-A-Patienten mit positiver Reaktion und 5 (45%) derjenigen mit negativer Reaktion an, in den

letzten sechs Wochen NSAR (Paracetamol oder Ibuprofen) eingenommen zu haben. Bis zum Zeitpunkt des NPTs war den Patienten ihre ASS-Intoleranz nicht bewusst. Letztlich sind nasale Provokationen mit ASS bei CRSwNP-A Patienten zu empfehlen, die noch einige Monate zuvor ASS/NSAR vertragen haben. Ähnliche Ergebnisse erzielten Szczeklik et al. [30]. Hierbei wurde die Diagnose der ASS-Intoleranz erst durch den OPT oder BPT gestellt.

4.1.2 Klinische und Lifestyle-Parameter der drei Patientengruppen

4.1.2.1 Vergleich der rhinologischen Parameter der drei Patientengruppen

In der vorliegenden Analyse war der NP-Score in der Gruppe CRSwNP-AAI (Mittelwert 1,7) signifikant höher als bei Patienten mit einer isolierten CRSwNP (MW 0,72, $p=0,033$). Stevens et al. untersuchten anhand elektronischer Patientenakten retrospektiv 1059 Patienten hinsichtlich spezifischer klinischer Merkmale [119]. Davon wiesen 171 (16%) eine CRSwNP mit Asthma und ASS/NSAR-Intoleranz, 412 (39%) eine CRSwNP mit Asthma und 459 (43%) eine isolierte CRSwNP auf. Nasenendoskopische Untersuchungen erfolgten bei Stevens et al. nicht. Die Diagnose einer CRSwNP wurde dabei anhand vorliegender Befunde von CT-NNH-Untersuchungen und nach den Kodierungen der ICD-9-Klassifikation gestellt. Die Ausdehnung der CT-Verschattungen der NNH waren bei den CRSwNP-AAI-Patienten signifikant ausgeprägter als bei den CRSwNP-A- und CRSwNP-Patienten. Ein validierter Score zur Beurteilung der NNH-Verschattungen, z.B. der Lund and Mackay Score, wurde jedoch nicht verwendet. CRSwNP-AAI-Patienten (Mittelwert 2,6) wurden in der Analyse von Stevens et al. signifikant häufiger operiert als Patienten mit CRSwNP mit Asthma (Mittelwert 1,4) oder einer isolierten CRSwNP (Mittelwert 1,1). Auch in der vorliegenden Analyse mussten sich Patienten mit einer CRSwNP-AAI signifikant häufiger einer NNH-OP unterziehen ($p=0,034$) als CRSwNP-A-Patienten mit positivem NPT.

Bavbek et al. untersuchten die Prävalenz einer ASS-Intoleranz und begünstigende Faktoren an 53 Patienten mit CRSwNP und CRSwNP-A [120]. Die NP wurde dabei endoskopisch und anhand der Computertomografie morphologisch durch einen HNO-Arzt gescort. Demnach ist nach oraler Provokation (OPT) mit ASS ein positives Ergebnis mit einer anamnestisch angegebenen ASS-Intoleranz und der Dauer der NP von durchschnittlich 9,3 Jahren ($p<0,05$) assoziiert. Allerdings waren diese Ergebnisse statistisch nicht wesentlich. In der Studie von Förster et al. wurde von 43 CRSwNP-Patienten der NP-Score mit dem Davos-Score wie auch in der vorliegenden Analyse bestimmt [121]. Eingeschlossen wurden 10 CRSwNP, 14 CRSwNP-A,

19 CRSwNP-AAI und 10 Kontrollpatienten ohne CRSwNP. Der Score der NP der CRSwNP-AAI-Patienten war, anders als in der vorliegenden Analyse, signifikant höher als der der CRSwNP-A-Patienten ($p < 0,001$). Die Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien hinsichtlich des Schweregrads der NP wird erschwert durch unterschiedliche Intervalle nach den letzten NNH-OPs. Zusätzlich führten Förster et al. einen Riechtest mit „Sniffin“ Sticks“-Riechstiften durch und stellten fest, dass das Riechvermögen bei CRSwNP-AAI- im Vergleich zu CRSwNP-Patienten signifikant eingeschränkt war ($p < 0,011$), was auch in der vorliegenden Studie nachgewiesen werden konnte [93]. Die Riechtestergebnisse der vorliegenden Studie ergaben für die Gruppe CRSwNP-AAI eine Anosmie (Mittelwert ≤ 6) und für die Gruppen CRSwNP-A und CRSwNP eine Hyposmie (Mittelwert 6,50; Mittelwert 8,22). Chang et al. berichteten darüber hinaus, dass durch die Riechminderung und den damit einhergehenden zunehmenden Geschmacksverlust die Lebensqualität der Patienten reduziert ist [122]. Ebenso wurde von Litvack et al. eine wesentliche Korrelation der Riechminderung mit der Schwere der CRS benannt ($p < 0,001$) [123]. Alobid et al. berichteten in ihrer Arbeit von einem bedeutsamen Einfluss der CRSwNP auf die Geruchsdesdetektion [124]. Asthmatiker zeigten hierbei geringere Scores auf, was auf eine CRSwNP hindeutet.

Anhand der Daten der vorliegenden Studie kann vor Durchführung des NPTs bei CRSwNP-A-Patienten mit positiver Reaktion im Vergleich zur Subgruppe mit negativer Reaktion mittels rhinologischer Parameter, wie die Höhe des CRSwNP-Scores und die Anzahl der NNH-OPs, kein signifikanter Hinweis auf das Vorhandensein einer ASS-Intoleranz gegeben werden.

4.1.2.2 Vergleich der pneumologischen Parameter der drei Patientengruppen

In der vorliegenden Untersuchung betrug der niedrigste FEV1-Wert der CRSwNP-AAI Patienten 38% (Mittelwert 87%), bei CRSwNP-A Patienten 68,5% (Mittelwert 90,9%) und bei CRSwNP Patienten 88% (Mittelwert 99,3%). Auch andere Arbeitsgruppen, die nasal mit ASS provozierten, schlossen ASS-intolerante Asthmatiker mit geringen FEV1-Werten ein. Dazu zählen z.B. Studien von Milewski et al. mit einem minimalen FEV1-Wert von 48% (Mittelwert 85,2%), Casadevall et al. mit minimal 27% (Mittelwert 64%), Alonso-Llamazares et al. mit 47% (Mittelwert nicht angegeben) sowie Ehnhage et al. mit minimal 64% (Mittelwert 87%) [56, 59, 60, 61]. In den genannten Studien erfolgten jedoch keine systematischen Untersuchungen der pneumologischen Faktoren.

Die Angaben in der Literatur hinsichtlich der FEV1-Werte sind heterogen. Świerczyńska-Krępa et al. verglichen pneumologische Faktoren vor adaptiver ASS-Desaktivierung und fanden

übereinstimmend mit den Daten der vorliegenden Analyse keine signifikanten Unterschiede der FEV1-Werte zwischen 20 ASS-intoleranten und 14 ASS-toleranten Asthmapatienten [125]. Hingegen wurden in epidemiologischen Studien signifikant schlechtere FEV1-Werte von ASS-intoleranten Asthmatikern gegenüber ASS-toleranten Asthmatikern mit einer CRSwNP angegeben [114, 119, 126].

Nach Literaturrecherche wurde in der vorliegenden Analyse erstmals als pneumologischer Parameter in einer Studie, in der nasale ASS-Provokationen durchgeführt werden, der Asthmakontrolltest (ACTTM) mit aufgenommen [96]. Der ACT-Score der CRSwNP-AAI (Mittelwert 18,22) und der CRSwNP-A-Patienten (Mittelwert 19,75) ist in der vorliegenden Arbeit gegenüber CRSwNP-Patienten (Mittelwert 24,39) signifikant verringert. Zwischen den beiden Asthmagruppen können hingegen keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. In den Studien von Świerczyńska-Krępa et al., in denen klinische Effekte von ASS-Desaktivierungen analysiert wurden, und Bavbek et al., die prädiktive Marker der ASS-Intoleranz untersuchten, unterscheiden sich die ACT-Scores von ASS-intoleranten und ASS-toleranten Asthmatikern analog zu den Daten dieser Studie nicht signifikant [125, 127]. In der vorliegenden Untersuchung weist der ACT-Score <20 der Patientengruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A mehrheitlich trotz pneumologischer Vorbehandlung auf ein teilweise kontrolliertes bis unkontrolliertes Asthma hin (61,11%, 45%), wobei die Asthmabehandlung von verschiedenen ambulanten Pneumologen erfolgte. Bochenek et al. untersuchte 201 N-ERD-Patienten [128]. Die Auswertung des ACT-Scores ergab, dass 54,6% der Patienten ein kontrolliertes (ACT-Score 25 bis 20) und 45,3% ein teilweise bis unkontrolliertes Asthma aufwiesen (ACT <20). Bochenek et al. beschrieben aufgrund der heterogenen Patientencharakteristika eine Klassifikation der N-ERD-Erkrankung in 4 Phänotypen: Patienten mit moderatem Asthma, starken Beschwerden der oberen Atemwege und eosinophiler Entzündungsreaktion, Patienten mit leichtem, gut kontrolliertem Asthma, Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma und Atemwegsobstruktion und Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma sowie häufigen und schweren Exazerbationen [128]. Mit zunehmendem Asthmaschweregrad und schlechterer Asthmakontrolle nahm der Anteil von Patienten mit CRSwNP in der Klassifikation ab. Aus der Studie von Bochenek et al. geht nicht hervor, ob die NP endoskopisch gesichert war oder auf anamnestischen Patientenangaben beruhte. Auch wurde in dieser primär pneumologisch orientierten Klassifikation nicht berücksichtigt, wie oft Patienten bereits NNH-OPs erhalten hatten. Diese Informationen wären jedoch für die Feststellung des Schweregrads der N-ERD-Erkrankung von Nutzen.

Die Reaktionsstärke der Gruppe CRSwNP-A mit vorher nicht bekannter ASS/NSAR-Intoleranz fallen in der vorliegenden Analyse beim NPT sehr unterschiedlich aus. Nicht alle Patienten zeigen positive Ergebnisse. Nach 16 mg ASS sind 45% und nach 25 mg 18% positive Ergebnisse beobachtet worden. In der Clusteranalyse von Tomassen et al. wiesen die Patienten zu verschiedenen prozentualen Anteilen ein Asthma auf [20]. So zeigte der IL-5 positive Endotyp gehäuft ein Asthma bei zugleich positivem S. aureus Superantigen mit der höchsten Asthmarate [20]. Jedoch wurde bei Tomassen et al. der Faktor ASS-Intoleranz nicht in die Analyse miteinbezogen. Bei künftigen ASS-Provokationen sind idealerweise zusätzliche klinische Bestimmungen von entzündlichen Biomarkern im Blut, im Nasensekret, wenn möglich auch im NNH-Gewebe bei NNH-OPs, zur Endotypisierung dieser Patienten anzustreben. Insbesondere nasale ASS-Provokationen aufgrund der derzeitigen Forschungsarbeit gewinnen möglicherweise zukünftig an Bedeutung. Nicht jeder Patient mit einer N-ERD erhält künftig eine ASS-Desaktivierung, bei der in einem stationären Setting die ASS-Intoleranz oral bestätigt wird, da zunehmend Biologicals (monoklonale Antikörper) bei der schweren NP Bedeutung erlangen [83]. Hier könnten nasale ASS-Provokationen ein wichtiges diagnostisches Kriterium zur Charakterisierung des Endotypen „ASS-Intoleranz“ darstellen.

Die höchsten Therapiestufen der Asthmaerkrankung (GINA-Score 4 bis 5) waren bei 64,71% der CRSwNP-AAI- und 44,44% CRSwNP-A-Patienten mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS nachzuweisen [97]. Diese Patienten nahmen 4 (44,44%) mittel- bis hochdosierte inhalative Kortikosteroide (ICS), einer davon erhielt zusätzlich Omalizumab. Darüber hinaus gab es 4 (36,36%) CRSwNP-A-Patienten mit negativer Reaktion beim NPT, von denen zwei zusätzlich Omalizumab erhielten. Ein Patient davon wurde mit 15 mg oralen Kortokosteroiden (OCS) behandelt. Dieser zeigte im NPT eine negative Reaktion.

Mascia et al. verglichen in ihrer Multizenterstudie 459 CRSwNP-AAI- mit 2848 ASS-toleranten Asthmatikern und stellten fest, dass N-ERD-Patienten signifikant mehr hochdosierte ICS einnahmen als ASS-tolerante Asthmatiker, was auch von Chang et al. und Stevens et al. beschrieben wurde [114, 119, 126]. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen ebenfalls den höchsten GINA-Score (3,89) bei CRSwNP-AAI-Patienten sowie eine Zunahme des Scores mit zunehmender Erkrankungsschwere von CRSwNP bis CRSwNP-AAI.

Anhand der vorliegenden Studiendaten wird deutlich, dass CRSNP-AAI- und CRSwNP-A-Patienten häufig mittel- bis hochdosierte ICS sowie OCS und Omalizumab einnehmen. Trotz dieser medikamentösen pneumologischen Vorbehandlung zeigen die ACT-Score-Ergebnisse, dass 20 von 38 (52,63%) Patienten ein schwer zu kontrollierendes Asthma aufweisen. Denkbar wäre es, den einfach und schnell auszufüllenden ACT-Fragebogen in den Alltag des HNO-

Arztes/der HNO-Ärztin zu integrieren, da dessen Auswertung auf ein unkontrolliertes Asthma hinweisen kann. Dadurch kann die Asthmakontrolle eingeschätzt werden und die Patienten dementsprechend intensiviert pneumologisch mitbehandelt werden. Bei der Kombination CRSwNP und einem schwer zu kontrollierenden Asthma sollte eine ASS-Intoleranz in Erwägung gezogen werden. Zur Abklärung der Verdachtsdiagnose bietet sich der NPT mit ASS an, da hierbei die Risiken bronchioasthmatischer Reaktionen gut beherrschbar sind (siehe Absatz 3.2.4).

4.1.2.3 Vergleich der Allergieparameter der drei Patientengruppen

Batra et al. untersuchten 127 CRSwNP- (56%) und 98 CRSsNP-Patienten (44%) auf vorhandene Komorbiditäten [129]. CRSwNP-Patienten litten signifikant häufiger an einem Asthma, einer ASS-Intoleranz, einer allergischen Rhinitis und zeigten einen signifikant höheren **Gesamt-IgE**-Wert gegenüber CRSsNP-Patienten. CRSwNP-Patienten wiesen bei vorhandenem Asthma und einer allergischen Rhinitis statistisch signifikant höhere Gesamt-IgE-Werte im Vergleich zu Patienten ohne Asthma und ohne allergische Rhinitis auf. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen für die Gruppen CRSwNP-AAI, CRSwNP-A und CRSwNP erhöhte Gesamt-IgE-Werte von >100 kU/l (Mittelwert 370,57 kU/l; Mittelwert 372,60 kU/l; Mittelwert 199,32 kU/l) ohne wesentliche Unterschiede. Batra et al. und Chang et al. konnten statistisch keine bedeutsamen Unterschiede betreffend der Gesamt-IgE-Werte von ASS-intoleranten und ASS-toleranten Patienten ermitteln [126, 129]. In der vorliegenden Studie sind in der Subanalyse die Gesamt-IgE-Werte von 11 CRSwNP-A-Patienten (Mittelwert 597,70 kU/l) ohne eine positive Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS signifikant höher als bei 9 CRSwNP-A-Patienten mit positiver Reaktion (Mittelwert 99,91 kU/l; $p=0,002$), wobei darauf hingewiesen werden muss, dass eine Fallzahl mit 11 und 9 Probanden für ein aussagefähiges Ergebnis als gering zu betrachten ist.

Bachert et al. verglichen jeweils 20 Patienten mit und ohne CRSwNP und konnten für CRSwNP-Patienten eine signifikant höhere Konzentration des Gesamt-IgEs, IL-5, Eotaxin, ECP und LTC₄/D₄/E₄ im NP-Gewebe gegenüber CRSsNP-Patienten aufzeigen [130]. Sie teilten die Patienten in drei Gruppen ein: keine messbaren spezifischen IgEs und geringe Gesamt-IgE-Konzentrationen (5 bis 220 kU/L), vereinzelt spezifisches IgE und höhere IgE-Level (190 bis 1150 kU/L), polyklonale spezifische IgEs (inklusive *S. aureus*-IgE) sowie höhere Gesamt-IgE-Werte (450 bis 5200 kU/L). Von den Patienten der Gruppe 3 wiesen 8 von 10 (80%) zusätzlich ein Asthma und 2 von 10 (20%) eine ASS-Intoleranz auf. Bachert et al. zeigten so, dass

spezifisches IgE des NP-Gewebes unabhängig von einem positiven Hautallergietestergebnis, dem Prick-Test, ist und das Gesamt-IgE mit Zeichen einer eosinophilen Entzündung korreliert, nicht aber mit Markern einer Mastzellaktivierung. Sie demonstrierten in einer zu 50% vorhandenen bilateralen eosinophilen NP das Vorkommen polyklonaler IgEs, darunter spezifische IgE-Antikörper von *S. aureus*, und vermuteten eine dadurch bedingte Superantigenwirkung zur Ausbildung der Erkrankung N-ERD. Superantigene können antigenunabhängig T-Lymphozyten aktivieren und somit als Toxine wirken. Van Zele et al. fanden eine signifikant höhere *S. aureus*-IgE-Konzentration im Serum schwerer Asthmatiker mit hochdosierter inhalativer Kortikosteroideinnahme im Vergleich zu gesunden Kontrollpatienten (62% vs. 13%; $p=0,01$) [131]. Die Kolonisationsrate mit *S. aureus* war bei NP und Asthma (66,7%, $p<0,05$) sowie NP und ASS-Intoleranz (87,5%; $p<0,05$) signifikant erhöht gegenüber der gesunden Kontrollgruppe und CRSsNP-Patienten. Gevaert et al. beobachteten, dass Patienten mit Asthma und NP unabhängig von ihrem Allergiestatus von einer Therapie mit Omalizumab profitieren [132]. Dies verdeutlicht, dass das lokale polyklonale IgE der Atemwegsmukosa eine funktionelle Rolle bei der Erkrankung vor allem bei Patienten mit CRSwNP und komorbidem Asthma spielt, und zwar unabhängig von der eosinophilen Entzündungsreaktion. Das polyklonale IgE ist verantwortlich für die Mastzelldegranulierung in der Atemwegsmukosa.

Ähnlich der Untersuchung von Stevens et al. ist in der vorliegenden Studie ein signifikant höheres Vorliegen einer **allergischen Rhinitis** bei den CRSwNP-A-Patienten im Vergleich zu den CRSwNP-Patienten beobachtet worden ($p=0,031$), allerdings nicht signifikant im Vergleich zu CRSwNP-AAI-Patienten [119]. In der Subgruppe CRSwNP-A zeigten 3 von 9 (33,33%) Patienten mit positiver Reaktion und 6 von 10 (60%) ohne positive Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS eine allergische Rhinitis. Dieser Unterschied ist aufgrund der kleinen Patientenzahl nicht signifikant. Stevens et al. konnten zeigen, dass Patienten mit CRSwNP nicht so oft an einer allergischen Rhinitis (66%) litten als Patienten mit CRSwNP und Asthma (81%, $p<0,01$; N-ERD-Patienten 84%, $p<0,05$ oder Asthma allein 85%, $p<0,001$) [119]. Daraus schlussfolgerten sie, dass die allergische Rhinitis eher mit Asthma assoziiert ist als mit CRSwNP. Mascia et al. belegten, dass N-ERD-Patienten signifikant häufiger eine allergische Rhinitis (79%) gegenüber ASS-toleranten-Patienten (70%; $p<0,001$) aufwiesen, beschrieben dies aber nicht näher [114]. Samter und Beers berichteten hingegen bereits 1968, dass nur 5% der N-ERD-Patienten empfindlich auf saisonale und/oder Umweltallergene reagierten [8]. Bavbek et al. erzielten ähnliche Ergebnisse und verglichen 180 N-ERD-Patienten (13,6%, anamnestisch angegebene oder durch Provokationstest ermittelte ASS-Intoleranz) mit 1104 ASS-toleranten Asthmatikern und fanden keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Vorhandenseins einer allergischen

Rhinitis [127]. Möglicherweise sind die unterschiedlichen Ergebnisse der genannten Studien auch durch unterschiedliche Patientenkohorten bedingt. Teran et al. verglichen 2016 das Nasensekret von 14 N-ERD-Patienten mit dem von 14 Asthmatikern mit allergischer Rhinitis [133]. Die Nasensekretuntersuchung ergab signifikant höhere Konzentrationen der entzündlichen Botenstoffe Zytokine IL-13, IL-16, Thymus- und aktivitätsregulierendem Chemokin (TARC) und das für die Adhäsion und Migration von Epithelzellen verantwortlichen Proteins Periostin bei Patienten mit N-ERD ohne allergische Rhinitis im Vergleich zu Asthmatikern mit allergischer Rhinitis. Insbesondere vor Therapiebeginn können Chemokine somit zukünftig als Biomarker diagnostische Bedeutung erlangen. Die rhinomanometrisch ermittelte nasale Flowreduktion nach nasaler ASS-Provokation war bei N-ERD-Patienten wesentlich geringer als bei Asthmatikern mit allergischer Rhinitis ($p < 0,001$).

4.1.2.4 Vergleich der Lifestyle-Parameter der drei Patientengruppen

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, dass 12 von 18 (70,59%) der CRSwNP-AAI-, 12 von 20 (60%) der CRSwNP-A- und 7 von 18 (38,89%) der CRSwNP-Patienten nasale Reaktionen, d.h., Rhinorrhoe, Nasenobstruktion, Niesen, nach **Alkoholkonsum** anamnestisch angaben. Die Unterschiede waren statistisch nicht charakterisierend. Jedoch berichteten signifikant mehr (77,78%) CRSwNP-A-Patienten mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS von respiratorischen Beschwerden, wie Rhinorrhoe, Nasenobstruktion, Husten oder Atemnot, nach Alkoholkonsum zu reagieren als CRSwNP-A-Patienten ohne positive Reaktion beim NPT (45,45%). Möglicherweise könnte bei CRSwNP-A Patienten mit einer simultanen anamnestischen Alkoholintoleranz ein NPT mit ASS sinnvoll sein, welches mit größeren Patientenzahlen näher evaluiert werden sollte.

Beim Vergleich der CRSwNP-AAI- (70,59%) und CRSwNP-A-Patienten (77,78%) mit positiver Reaktion gaben hingegen beide Gruppen eine ähnliche Häufigkeit von respiratorischen Beschwerden in der Reaktion auf Alkohol an. Cardet et al. fanden in ihrer Studie einen signifikanten Unterschied bei den nasobronchialen Reaktionen nach Alkolkonsum zwischen N-ERD-Patienten (Rhinorrhoe und Nasenobstruktion 75%; Husten und Dyspnoe 51%), ASS-toleranten-Patienten (Rhinorrhoe und Nasenobstruktion 33%; Husten und Dyspnoe 20%), CRS- (Rhinorrhoe und Nasenobstruktion 30%; Husten und Dyspnoe 0%) und gesunden Patienten (Rhinorrhoe und Nasenobstruktion 14%; $p < 0,001$; Husten und Dyspnoe 0%; $p < 0,001$) heraus [118]. Payne vermutete, dass das Resveratrol, welches zu den in Rotwein, Likör und Bier enthaltenen Polyphenolen gehört, als COX-1-Inhibitoren wirkt, ähnlich der ASS/NSAR [134].

Die vorliegende Datenanalyse zeigte wenige aktuelle **Raucher** (CRSwNP-AAI-Patienten 16,67%, CRSwNP-A 5% und CRSwNP 22,22%). Der Unterschied zwischen den Gruppen Raucher und Nichtraucher ist nicht signifikant. Ob ein Zusammenhang zwischen den Lifestyle-Parametern Rauchen, Wohnungsort, vorbeifahrende Autos und dem Vorhandensein einer ASS-Intoleranz oder der Schwere der Erkrankung besteht, kann anhand der Daten der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden. In der Literatur gab es bisher keine Untersuchung, in der diese Lifestyle-Parameter der verschiedenen Patientengruppen ermittelt und miteinander verglichen wurden. Erstmals sind in dieser Studie die Parameter für die verschiedenen Patientengruppen erfasst worden. Allerdings sind keine signifikanten Zusammenhänge oder signifikanten Unterschiede zwischen CRSwNP-A-Patienten mit oder ohne positiver Reaktion beim NPT festzustellen. Auffällig war, dass in beiden Gruppen die meisten Patienten ehemalige Raucher (5 (55,56%) CRSwNP-A mit positiver Reaktion; 8 (72,72%) CRSwNP-A mit negativer Reaktion) waren. Anhand der Daten kann kein Zusammenhang zwischen dem Leben in der Stadt, Rauchverhalten, Anzahl vorbeifahrender Autos und einer ASS-Intoleranz ermittelt werden. Eriksson et al. fanden 2015 heraus, dass Rauchen bzw. ehemaliges Rauchen einen Risikofaktor für die Entwicklung eines ASS-intoleranten Asthmas darstelle [4]. Kasper et al. untersuchten 2009 75 ASS-intolerante und -tolerante Asthmatiker [135]. Ein Vergleich beider Gruppen ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Erkrankungsdauer, Zigarettenkonsum und Patientenalter. Auch Bavbek et al. konnten keinen signifikanten Unterschied des aktuellen Rauchverhaltens zwischen den N-ERD-Patienten und den ASS-toleranten Asthmatikern feststellen [127].

4.1.3 Vergleich der subjektiven Beurteilung der rhinosinuitischen Beschwerden (VAS) und des RSOM-31 sowie der allgemeinen Lebensqualität (SF-36) der drei Patientengruppen

Hohe Scores des RSOM-31 und der Visuellen Analog Skalen (VAS) der CRS entsprechen einem höheren subjektiv empfundenen Schweregrad der einzelnen Symptome. Anders ist es beim SF-36, welcher die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität misst und bei dem ein geringer Score auf eine hohe Beeinträchtigung der entsprechenden Dimension hinweist. Der RSOM-31 fokussiert sich auf die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch rhinonasale Symptome. Die Ergebnisse der VAS zeigten den signifikant höheren Score für CRSwNP-AAI-Patienten im Vergleich zu den CRSwNP-Patienten hinsichtlich der Frage, wie belastend die Beschwerden sind ($p=0,017$). Gleichzeitig wird ein signifikant höherer Score der Gruppe CRSwNP-A im Vergleich zu den CRSwNP-Patienten hinsichtlich der Punkte „Schweregrad der Erkrankung“,

„Hyposmie“ und „Juckender Rachen“ ($p=0,014$, $p=0,043$, $p=0,032$) deutlich. Bei den VAS-Scores waren keine wesentlichen Unterschiede zwischen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A Patienten in der Analyse ersichtlich, was Ergebnisse einer vorher publizierten Studie der Arbeitsgruppe von Förster et al. entsprachen [121]. Riechstörungen, Schweregrad der Erkrankung und juckender Rachen wurden von der CRSwNP-A Gruppe signifikant nicht so oft angegeben als von den CRSwNP-Patienten ($p=0,043$; $p=0,014$; $p=0,032$). CRSwNP-AAI-Patienten scorten den Schweregrad der Erkrankung signifikant höher als CRSwNP-A-Patienten ($p=0,0017$). Es konnte in einer Vorarbeit nachgewiesen werden, dass die VAS Parameter Nasenobstruktion, Rhinorrhoe und Geruchsverlust mit Eicosanoiddysbalancen im Blut signifikant korrelierten [121]. Dufour et al. and Hox et al. erzielten keine signifikanten Unterschiede zwischen den CRSwNP-AAI-, CRSwNP-A- und CRSwNP-Patienten hinsichtlich der VAS für Nasenobstruktion, Rhinorrhoe und Hyposmie [136, 137]. Dávila et al. berichteten ebenfalls, dass sich die VAS-Scores (Nasenobstruktion, Rhinorrhoe, Hyposmie, Symptome der Augen, Kopfschmerzen, Schnarchen, Schlafstörungen, Kraftlosigkeit, Gefühl von verstopften Ohren) zwischen den Gruppen CRSwNP und CRSwNP-A nicht signifikant voneinander unterscheiden [3].

In der vorliegenden Studie zeigten CRSwNP-AAI-Patienten bei dem RSOM-31 signifikant höheren Scores im Vergleich zu CRSwNP-Patienten in den Domänen Schlaf, Augenprobleme und Allgemeinsymptomatik. CRSwNP-A-Patienten scorten lediglich „Augenbeschwerden“ signifikant höher als CRSwNP-Patienten. Nasenspezifische Parameter hingegen unterschieden sich in der vorliegenden Analyse im RSOM-31 nicht signifikant. Wie bei den VAS-Scores sind im RSOM-31-Fragebogen zwischen CRSwNP-AAI- und CRSwNP-A-Patienten keine signifikanten Unterschiede nachweisbar. CRSwNP-AAI-Patienten fühlen sich körperlich stärker beeinträchtigt als CRSwNP-Patienten, was sich anhand signifikant schlechterer Werte für „Körperliche Summenskala“ beim SF-36 äußerte. Auch hier sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A zu erkennen. Radenne et al. zeigten in ihrer Untersuchung einen Einfluss von NP und Asthma auf die Lebensqualität [5]. Diese ist bei vorhandener NP eingeschränkter als beim Vorliegen einer allergischen Rhinitis ($p<0,05$). Asthma erhöhte zusätzlich den Einfluss auf die Lebensqualität ($p>0,05$). Daraus schlussfolgerten sie, dass es eine Korrelation zwischen den Ergebnissen des SF-36 und der Lungenfunktion gibt. Radenne et al. schlussfolgerten, dass die Scores darauf hinwiesen, dass die Patienten ihre psychische Gesundheit schlechter bewerteten als ihre körperliche. Alobid et al. verglichen spanische Patienten mit CRSwNP-A [138]. Dabei stellten sie fest, dass Asthmatiker und Patienten mit CRSwNP und Asthma im Vergleich zu

Nichtasthmatikern eine statistisch signifikant geringere Lebensqualität in den Bereichen körperliche Rollenfunktion, körperlicher Schmerz und Vitalität zeigten ($p < 0,05$). Allerdings konnten sie ebenso wie in der vorliegenden Studie keinen Unterschied zwischen den ASS-intoleranten und ASS-toleranten Asthmatikern nachweisen. Außer die körperliche Funktionsfähigkeit betreffend, wiesen Patienten mit CRSwNP geringe Scores in den einzelnen Dimensionen des SF-36 auf [2]. Dávila et al. konnten einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen CRSwNP-A und CRSwNP-AAI im Vergleich zur Gruppe CRSwNP beim RSOM-31 und beim SF-12, einer reduzierten Version des SF-36, zeigen [3]. Langdon und Mullol berichteten in ihrer Studie über die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Asthma und CRSwNP [17].

Zusammenfassend führt die Analyse und Auswertung der in der Studie genutzten standardisierten Fragebögen zu der Schlussfolgerung, dass das Vorhandensein einer ASS-Intoleranz keinen zusätzlichen Einfluss auf die Patientenbeschwerden und die Lebensqualität hat. Auch können keine signifikanten Unterschiede in der Auswertung der Ergebnisse der Fragebögen zwischen den Patienten mit positivem nasalem ASS-Provokationsergebnis mit bereits vorher bekannter bzw. nicht bekannter ASS-Intoleranz und Patienten mit einer CRSwNP-A mit positivem bzw. negativem ASS-Provokationstest nachgewiesen werden.

4.2 Diskussion der Methode

4.2.1 Ergebnisse des NPTs der drei Patientengruppen

Die untersuchten Patienten wurden nach Anamnese und klinischer Untersuchung in die Gruppen CRSwNP-AAI, CRSwNP-A und CRSwNP eingeteilt und mit ASS nasal provoziert, wie das bereits in anderen Arbeitsgruppen laut Studien erfolgte [29, 45, 57, 58]. Hingegendessen bestätigten wiederum weitere Arbeitsgruppen zunächst die Diagnose ASS-Intoleranz mit dem OPT und führten danach den NPT oder BPT zu wissenschaftlichen Untersuchungen durch [28, 59, 60, 61, 64, 107, 108, 109, 110]. Nicht alle Patienten wiesen hier in der Unterteilung zusätzlich eine Nasale Polyposis (NP) auf. Die NP, wenn vorhanden, war nicht in allen Studien endoskopisch gesichert oder beruhte lediglich auf der Anamnese der Patienten.

In der vorliegenden Untersuchung konnte der NPT mit 16 mg ASS mit dem anterioren Rhinomanometer in der Gruppe CRSwNP-AAI bei 17/18 (94,4%) Patienten eine positive Reaktion hervorrufen. Im Vergleich dazu ergab sich in anderen Arbeiten eine Sensitivität von 37% bis 87% [57, 59, 60, 61, 65, 107, 109]. Dies verdeutlicht, dass mit diesem Vorgehen die

Diagnose einer anamnestisch angegebenen ASS-Intoleranz mit dem NPT mit hoher Wahrscheinlichkeit bestätigt worden ist. Aufgrund der Kombination objektiver Parameter mit klinischen Symptomen sowie der separaten Betrachtung und Beurteilung der Patientengruppe CRSwNP-AAI weist die vorliegende Arbeit eine höhere Detektionsrate auf als die in den zuvor beschriebenen Studien. In den Arbeiten von Patriarca et al. und Alonso-Llamazares et al. wurden zwar die objektiven Parameter mit der Rhinomanometrie, dem Peak Nasal Inspiratory Flow Meter (PNIF) oder der Spirometrie ermittelt, jedoch klinische Symptomscores nicht beachtet [61, 65].

In dieser Analyse zeigte sich in der CRSwNP-AAI-Gruppe lediglich bei einer Patientin trotz positiver Anamnese einer ASS-Intoleranz nach nasaler ASS-Testung ein negatives Provokationsergebnis (5,56%). Der anschließend durchgeführte OPT mit ASS fiel positiv aus. Bei dieser Patientin war der Leukotrienrezeptorantagonist (LTRA) entgegen den in der vorliegenden Untersuchung genutzten Karenzzeiten vor dem NPT nicht pausiert worden, um die Asthmakontrolle aufrecht zu erhalten. Dies könnte eine mögliche Ursache für das negative Testergebnis sein. Ähnliches bestätigten Lee et al. und Micheletto et al. [60, 111, 112]. In dieser Studie deckten sich die standardisiert vorgegebenen Karenzzeiten für die Medikamente nur annähernd mit denen in anderen Studien. So wurden z.B. orale Kortikosteroide (OCS) zum Untersuchungszeitpunkt oder seit 30 Tagen, inhalative Kortikosteroide (ICS) 8 h vor dem NPT pausiert oder ICS und LTRA wurden fortgesetzt [56, 58, 64, 109]. In der vorliegenden Analyse wurden OCS nicht pausiert, sondern weiterhin mit unveränderter Dosierung eingenommen (durchschnittlich 14 mg/Tag CRSwNP-AAI und durchschnittlich 15 mg/Tag CRSwNP-A) und ICS fortgesetzt, um die Asthmakontrolle nicht einzuschränken. In der Untersuchung von Nizankowska et al. wurden 35 ASS-intolerante Asthmatiker mit einer N-ERD und die Auswirkung von OCS auf das Provokationsergebnis beim OPT und BPT mit ASS untersucht [28]. Es ergaben sich nach oraler ASS-Provokation keine signifikanten Unterschiede der Reaktionsstärke in der Patientengruppe, die durchschnittlich 5,9 mg Prednisolon oral erhielten im Vergleich zu Patienten ohne Prednisolongabe. Allerdings zeigte sich beim zusätzlich durchgeführten BPT ein geringerer Abfall des FEV₁-Wertes bei Patienten in der Prednisolongruppe. In den Europäischen Leitlinien von Nizankowska-Mogilnicka et al. wird für den NPT mit ASS eine Karenz von 7 Tagen bzw. eine möglichst niedrige OCS-Dosis empfohlen [29, 113]. Trotz einer Prednisolondosis von MW 14 mg waren in der vorliegenden Analyse positive Reaktionen nach ASS-Provokation nachweisbar. Bislang wurden ASS-Provokationen bei Patienten mit einer Omalizumabtherapie in der Literatur nicht beschrieben. In der vorliegenden Analyse wurde der Zeitpunkt des NPTs so gelegt, dass die letzte

Omalizumabinjektion möglichst weit zurück lag. Ähnlich wie bei der OCS-Medikation waren positive Reaktionen in der CRSwNP-AAI-Gruppe auch unter einer bestehenden Omalizumabbehandlung nachweisbar.

Szczeklik et al. führten 2000 eine multizentrische Studie an 500 ASS-intoleranten Asthmatikern durch [30]. Zum Provokationszeitpunkt waren 15% der Patienten ihrer ASS-Intoleranz nicht bewusst. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Vaidyanathan et al., die in ihrer Untersuchung 75 CRSwNP-Patienten nasal mit 16 mg ASS provozierten, von denen 31% anamnestisch eine ASS-Intoleranz angaben [57]. Insgesamt reagierten 51% positiv beim NPT mit 16 mg ASS. Miller et al. führten den NPT mit 29 mg ASS an 150 Patienten durch [58]. Von diesen litten 79% unter CRSwNP, 88% unter Asthma und 57% gaben anamnestisch eine ASS-Intoleranz an. Auch hier reagierten mehr Patienten (67%) positiv beim NPT. Hinsichtlich der Erkrankungsmuster wurden die Patienten mit positivem NPT nicht weiter charakterisiert. Sowohl die oben genannten Arbeiten als auch die Ergebnisse dieser Studie verdeutlichen, dass eine bislang unbekannte ASS-/NSAR-Intoleranz bei Provokationen häufiger detektiert wird als anamnestisch bekannt. In der vorliegenden Studie wurden die Asthmatiker mit einer CRSwNP und einer anamnestisch nicht bekannten ASS-Intoleranz der Gruppe CRSwNP-A zugeteilt. In dieser Gruppe reagierten insgesamt 11 (55%) positiv beim NPT mit 16 mg bzw. 25 mg ASS. Eine mögliche Erklärung kann zum einen die durch Ärzte empfohlene Vermeidung der ASS/NSAR-Einnahme bei Asthmatikern sein, zum anderen wäre eine falsch positive Reaktion ebenso denkbar [30, 114]. Zur weiteren Charakterisierung fehlte im Studiendesign ein OPT. Die Kontrollgruppe CRSwNP zeigte sowohl bei 16 mg als auch bei 25 mg ASS keine positive Reaktion (100% negativ). Somit ergibt sich aus den vorliegenden Daten keine Indikation zu einer routinemäßigen nasalen ASS-Provokation von Patienten mit einer reinen CRSwNP ohne Asthma. Diese Daten belegen hinsichtlich der Bewertung des Untersuchungsverfahrens, dass der NPT mit dem hier beschriebenen Vorgehen die ASS-Intoleranz effektiv identifiziert.

4.2.2 Beurteilung der Ergebnisse des NPTs unter Anwendung der Bewertungsmaßstäbe für eine positive Reaktion beim NPT der Deutschen im Vergleich zur Europäischen Leitlinie

Entsprechend der Europäischen Leitlinie nach Nizankowska-Mogilnicka et al. besteht eine positive Reaktion beim NPT, wenn nasale Symptome, z.B. Rhinorrhoe, Nasenobstruktion und Niesen, im Zusammenhang mit einem rhinomanometrisch ermittelten Flowabfall von 25%, ausgehend vom Ausgangswert, bzw. einer akustisch rhinomanometrisch ermittelten Abnahme des totalen Nasenluftdurchflusses bei 12 cm oder einer Abnahme des rhinomanometrisch

ermittelten nasalen Flows von 40%, ausgehend vom Ausgangswert, auftreten [29]. Dabei ist die Intensität der nasalen Symptome unerheblich. Es geht nicht eindeutig hervor, ob der Flowabfall beidseitig verringert sein muss, um eine positive Reaktion nachzuweisen. Aktuell wurde eine neue Europäische Leitlinie veröffentlicht, die sich allerdings nur auf Aeroallergene bezieht [139]. Werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nach den oben genannten Kriterien der Europäischen Leitlinie von Nizankowska et al. ausgewertet, würden folgende Patientenzahlen eine positive Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS aufzeigen: 16 von 18 mit CRSwNP-AAI (88,89%), 10 von 20 mit CRSwNP-A (50%) und 2 von 18 mit CRSwNP (11,11%). In der vorliegenden Studie liegen Ergebnissdaten von 94,4% mit CRSwNP-AAI, 45% mit CRSwNP-A und 0% mit CRSwNP vor. Diese Ergebnisse wurden nach den Kriterien der Deutschen Leitlinie ausgewertet [62]. Interessant ist, dass 2 Patienten (5,26%) nach der Deutschen Leitlinie, nicht aber nach der Europäischen Leitlinie, allein durch klinische Symptome ohne relevante Flowabfälle eine positive Reaktion erzielten [29]. Darüber hinaus wurden auch bronchiale Symptome, z.B. Husten (N=12, 31,59%), beobachtet und nach der Deutschen Leitlinie von Riechelmann et al. bewertet. Die Europäische Leitlinie bezieht nur nasale klinische Symptome ein. Da bei dem Erkrankungsbild N-ERD sowohl sinonasale als auch bronchiale Atemwege betroffen sind, erscheint es sinnvoll, auch bronchiale Symptome als Bewertungskriterium aufzunehmen. Zur Vereinfachung wurde die ASS-Dosierung aus der Europäischen Leitlinie übernommen. In der Deutschen Leitlinie wird ein umfangreicher Dosierungsbereich angegeben, aber keine eindeutige Dosierungsmenge festgelegt. Des Weiteren wurde der Beobachtungszeitraum von der Europäischen Leitlinie von zwei Stunden und bei positiver Reaktion von zusätzlich einer weiteren Stunde übernommen.

4.2.3 Auswertung des Studiendesigns des NPTs der drei Patientengruppen

In der vorliegenden Studie waren nasale Reaktionen bei positivem NPT mit 16 mg ASS nach 10 Minuten bis 150 Minuten, nach Testung mit 25 mg ASS nach 40 Minuten bis 80 Minuten nachweisbar. Ähnliche Ergebnisse von 10 Minuten bis 180 Minuten konnten in anderen Arbeiten beobachtet werden [11, 56, 59, 60]. Nizankowska et al. empfahlen in der Europäischen Leitlinie eine Testdauer von 120 Minuten und bei angefangener Reaktion weitere Messungen bis maximal 180 Minuten [29].

Gemäß der Deutschen Leitlinie von Riechelmann et al. erfolgten in dieser Studie ipsilaterale ASS-Provokationen auf der weiteren Nasenseite, wobei die Verabreichung mithilfe einer Eppendorfpipette durchgeführt wurde [62]. Auch andere Forschungsgruppen nutzten dieses

Verfahren: Alonso-Llamazares et al. mittels Eppendorfpipette, Pawlowicz et al. mittels Pumpspray, Wellbrock et al. mittels Tuberkulinspritze und Applikation auf die untere Nasenmuschel [61, 64, 107]. Wiederum andere Arbeitsgruppen verabreichten die Testlösung bilateral [58, 59, 60, 64, 108]. Miller et al. verwendeten ein Pumpspray zu Applikation zuerst auf die laterale und dann auf die mediale Nasenwand. In der Europäischen Leitlinie von Nizankowska et al. werden bilaterale nasale ASS-Provokationen empfohlen. Vergleichende Untersuchungen bezüglich ipsi- und bilateraler Provokationen sind ausstehend.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine ipsilaterale nasale ASS-Provokation mit 16 mg und bei negativer Reaktion mit 25 mg durchgeführt. Dieses Vorgehen wurde in einer Voruntersuchung festgelegt, die nicht Gegenstand dieser Arbeit ist. Andere Arbeitsgruppen wendeten andere Dosierungsschemata an. Pawlowicz et al. nutzten z.B. eine stufenweise Dosissteigerung von 1 mg bis 20 mg ASS (kumulative Dosis von 36 mg ASS) und Wellbrock et al. führten den NPT modifiziert mit 2 mg bis 10 mg ASS durch (kumulative Dosis von 16 mg ASS) [64, 107]. Miller et al. verwendeten 5 mg bis 10 mg ASS, welche sie mit einer Pipette beidseitig in die Nasenhöhle applizierten [58]. Blieben Symptome aus, wurde die Dosis auf 20 mg gesteigert und anschließend auf 40 mg bis zu einer nasalen maximalen kumulativen Dosis von 75 mg bis 100 mg ASS. Weitere orale ASS-Provokationen bis zu einer maximalen kumulativen Dosis von 350 mg ASS erfolgten bei Miller et al. nach negativem Testresultat. Kupczyk et al. applizierten 14,4 mg ASS bilateral mit einem Pumpspray in das Nasencavum [109]. In weiteren Arbeiten wurden nasale maximale Dosierungen von 2 mg bis 36 mg ASS genutzt [56, 59, 60, 61, 108].

Bei Betrachtung der Symptom scores Sekretion, Irritation und Fernsymptome des Deutschen Positionspapers nach Riechelmann et al. ist auffallend, dass „Irritation“, d.h. Anzahl des Niesens, nur bei 2 (11,11%) CRSwNP-AAI und bei 1 (5,56%) CRSwNP-Patienten vorhanden waren [62]. In der Europäischen Leitlinie von Nizankowska-Mogilnicka et al. ist Niesen als ein nasales Symptom aufgeführt [29]. Ehnhage et al. beobachteten im Gegensatz zu den Daten der vorliegenden Analyse, dass Niesen signifikant häufiger bei ASS-intoleranten als bei ASS-toleranten Asthmatikern auftrat ($p=0,025$), was möglicherweise durch die Applikation mit einem Pumpspray verursacht wurde [56]. Allerdings ist hierbei zu berücksichtigen, dass bei Ehnhage et al. eine positive Reaktion nur durch nasale Symptome bestimmt wurde. Unklar ist, ob bronchioasthmatische Reaktionen, z.B. Husten, auftraten. Es liegen mehrere Studien vor, die ebenfalls nur nasale Symptom scores nutzen sowie andere, die einzig rein objektive Parameter betrachteten, wie den Abfall des nasalen Flows, gemessen mit dem Rhinomanometer oder den Abfall des FEV1-Wertes, gemessen mit dem Spirometer [58, 60, 61, 64, 107, 108, 109].

Für eine objektive Beurteilung der Bewertungskriterien wurde in dieser Untersuchung das aktive anteriore Rhinomanometer zur Messung nasaler Flowreduktionen verwendet. Weitere Messmethoden sind die akustische Rhinomanometrie oder das Peak Nasal Inspiratory Flow Meter (PNIF). Die akustische anteriore Rhinomanometrie zeigt Veränderungen des geometrischen nasalen Wirkungsquerschnitts und dessen Lokalität im Bereich der Nasenhöhle nach Provokation an. Bei dieser Methode wird ein akustisches Signal in ein Hörrohr weitergeleitet, welches dann entlang der Nasenhöhle verläuft. Dort wird es an den anatomischen Strukturen reflektiert, durch ein Mikrofon aufgefangen und anschließend analysiert, was die Beurteilung des intranasalen Volumens ermöglicht. Diese Methode eignet sich ausschließlich für einseitige Provokationen, da aus technischen Gründen hierbei nur eine Nasenseite beurteilt werden kann. Das PNIF misst den inspiratorischen nasalen Spitzenfluss (Nasenflow) mit einem tragbaren inspiratorischen Flowmeter und kann für ein- und beidseitige Provokationen genutzt werden [115, 116, 117]. Vergleichende Untersuchungen der unterschiedlichen Messverfahren sind nicht bekannt. So gilt es zu berücksichtigen, dass in verschiedenen Provokationsstudien verschiedene Messverfahren angewendet wurden: die aktive anteriore Rhinomanometrie von Milewski et al., Alonso-Llamazares et al., Ehnhage et al., González-Pérez et al. und Patriarca et al.; die akustische Rhinomanometrie von Casadevall et al. und Vaidyanathan et al.; die PNIF Messung von Lee et al. und Vaidyanathan et al. [29, 56, 57, 59, 60, 61, 100, 110, 118].

In der vorliegenden Untersuchung äußerten 4 CRSwNP-AAI-Patienten (22,22%), d.h. 7,14% der Gesamtpatientenzahl (N=56), leichte bronchioasthmatische Beschwerden in Form von Kurzatmigkeit, Engegefühl im Hals bis zu einem starken Husten, die mit Sultanolspray und in 2 Fällen zusätzlich mit Prednisolon intravenös behandelt wurden. Diese verstärkten bronchioasthmatischen Reaktionen zeigten sich sowohl bei Patienten mit einem kontrollierten als auch bei Patienten mit einem unkontrollierten Asthma (siehe Absatz 3.1.6). Pawlowicz et al. führten den NPT mit 20 mg ASS an 8 ASS-intoleranten Asthmatikern durch [64]. Jeweils ein Patient entwickelte eine Urtikaria und einen Bronchospasmus (FEV1 Abfall von 23%). Ehnhage et al. provozierte 18 Patienten nasal und bronchial mit ASS, von denen 11 Patienten anamnestisch einen Hinweis auf ASS-Intoleranz zeigten [56]. Ein Patient reagierte mit einem spirometrisch ermittelten Asthmaanfall, welcher nicht weiter in der Studie definiert wird, bei 36 mg ASS und wurde inhalativ mit Salbutamol und Ipratropiumbromid behandelt. Kupczyk et al. untersuchten 20 ASS-intolerante und 10 ASS-tolerante Asthmatiker [109]. Ein Patient entwickelte Atemnot und der FEV1-Wert verschlechterte sich um 18,6%. Interveniert wurde mit Salbutamol und 32 mg oralen Kortikosteroiden. Weitere milde Symptome anderer Patienten, auf die nicht weiter eingegangen wird, mussten nicht notfallmäßig interveniert werden. Milewski et

al. berichten in ihrer Untersuchung von 41 ASS-intoleranten und 13 ASS-toleranten Asthmatikern lediglich von einem Patienten, der einen trockenen Husten ohne FEV1-Abfall entwickelte [59]. Ähnliches zeigten 5% der Studienteilnehmer bei Campo et al. [45]. Wellbrock et al. führten an 15 ASS-intoleranten und 37 ASS-toleranten Asthmatikern den NPT mit maximal 10 mg ASS durch [107]. Bronchioasthmatische Beschwerden entwickelten 2 Patienten (13,33%) nach 2 mg bzw. nach 4 mg ASS und wurden inhalativ mit einem Beta-2-Sympathomimetikum behandelt. Miller et al. führten den NPT an 150 Patienten mit Verdacht auf eine ASS-Intoleranz durch [58]. Von 100 positiven Reaktionen entwickelten 21 Patienten (21%) milde Beschwerden der unteren Atemwege, d.h. Engegefühl in der Brust und milde Bronchospasmen. Sie wurden mit einem Beta-2-Sympatomimetikum und einem ICS behandelt. Eine Reduktion des FEV1-Wertes >20% nach zusätzlicher oraler ASS-Provokation zeigten 2 Patienten (1,33%) und wurden anschließend mit OCS drei Tage therapiert. Extrabronchiale Reaktionen (mildes faziales Angioödem und faziale Urtikaria) entwickelten 7 Patienten (7%), was auch den vorliegenden Ergebnissen entspricht. In anderen Studien wurde der NPT von allen Teilnehmern gut toleriert und es entwickelten sich keine systemischen bronchioasthmatischen Beschwerden [57, 60, 61, 108, 109, 110]. Möglicherweise wurde in der vorliegenden Untersuchung sehr vorsichtig und frühzeitig interveniert. Bereits bei einem sehr starken Husten und einer subjektiv empfundenen Halsenge erfolgte eine medikamentöse Therapie zur Linderung der Beschwerden. Zu keinem Zeitpunkt waren die Patienten vital gefährdet. Nach abgeklungener bronchioasthmatischer Symptomatik war eine Entlassung der Patienten in allen Fällen problemlos möglich. Eine Ursache bronchioasthmatischer Reaktionen sind offenbar systemische Reaktionen aufgrund von Leukotrienausschüttungen mit anschließender Bronchokonstriktion. Eine weitere mögliche Ursache kann eine Mikroaspiration in das Bronchialsystem bei der Applikation der ASS-Lösung sein. Daher ist die Verabreichung der Testlösung unter nach vorn geneigtem Kopf und gleichzeitiger stimmlicher Ausatmung zu empfehlen, um zukünftig eine Mikroaspiration zu vermeiden. Nach der Europäischen Leitlinie von Nizankowska et al. ist es ratsam, bei der nasalen Provokation den FEV1-Wert spirometrisch oder mittels Peakflow zu kontrollieren, um objektiv über eine medikamentöse Intervention nach positiver Reaktion entscheiden zu können [29]. Wünschenswert wären etablierte Richtlinien von Pneumologen und HNO-Ärzten, die darlegen, bei welchen Symptomkonstellationen des Patienten mit nasalen oder bronchioasthmatischen Reaktionen medikamentös interveniert werden sollte und welche Therapieoptionen erfolgen könnten.

4.3 Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und der Reaktionsstärke der Subgruppen mit/ohne positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung verdeutlichen, dass die Reaktionsstärke der rhinomanometrisch ermittelten Reaktionen, d.h., die maximalen Flowabfälle und die Symptomcores beim NPT mit 16 mg ASS, unabhängig von der Erkrankungsschwere, d.h. den anamnestischen, klinischen und Lifestyle-Parametern, ist. Die Reaktionen beim NPT mit 16 mg ASS laufen unabhängig vom Erkrankungsbild der eingeschlossenen Patienten mit einer chronischen Rhinosinusitis, einer nasalen Polyposis nasi (CRSwNP) und den folgenden spezifischen Phänotypen: CRSwNP mit Asthma und bekannter ASS-/NSAR-Intoleranz (CRSwNP-AAI), CRSwNP mit Asthma ohne eine bekannte ASS-/NSAR-Intoleranz (CRSwNP-A) sowie CRSwNP ohne Asthma oder eine bekannte ASS-/NSAR-Intoleranz (CRSwNP) und dem Schweregrad der rhinologischen, pneumologischen, allergologischen und Lifestyle-Parameter ab. D.h. also, die Reaktionsstärke lässt keinen Rückschluss auf den Schweregrad der Erkrankung zu. Umgekehrt können keine Rückschlüsse oder Vorhersagen für die maximalen Flowabfälle und Symptomcores der Patienten gezogen werden. Ob die von Lötvall et al. wie zuvor beschriebenen Endo- und Phänotypen sowie die von Tomassen et al. erläuterten Endotypen eine Erklärung dafür bieten oder ob es ein wie von Szczeklik et al. beobachteter fließender Übergang von einem Anfangssymptom bis hin zur Ausbildung des N-ERD-Vollbildes ist, bleibt zu diskutieren [16, 20, 30, 32]. Vaidyanathan et al. untersuchten ebenfalls, ob ein positiver NPT mit ASS mit dem Schweregrad des Phänotypen der CRSwNP und des Asthmas assoziiert werden kann und führten den NPT mit 16 mg ASS an 75 Patienten mit einer CRSwNP mit und ohne Asthma durch [57]. Ausgeschlossen wurden Patienten, die in den letzten drei Monaten OCS einnahmen und innerhalb des letzten Jahres eine NNH-OP erhielten. In ihrer Studie fanden sie keinen Unterschied in der phänotypischen Charakteristik zwischen den Patienten mit positivem bzw. mit negativem NPT. Es zeigte sich, dass ein positiver NPT unabhängig vom Schweregrad der CRSwNP mit und ohne Asthma ist, was die Ergebnisse dieser Untersuchungen bestätigt. Allerdings korrelierte Vaidyanathan die klinischen Patientenparameter nicht, wie in der vorliegenden Studie, mit den rhinomanometrischen Messdaten. Vaidyanathan et al. zeigten zudem in ihrer Analyse, dass die anamnestisch angegebene ASS-Intoleranz, die Dauer der Rhinosinusitis und die mittlere forcierte expiratorische Atemstromstärke, die zwischen 25 und 75% der forcierten Vitalkapazität ausgeatmet wird (FEF25-75%), einen positiven NPT vorhersagen. Williams et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen anamnestischer Angaben ASS-induzierter asthmatischer Reaktionen und dem Schweregrad asthmatischer

Reaktionen beim OPT [82]. Eingeschlossen wurden 147 Patienten mit N-ERD. Die Untersuchung zeigte, dass der Schweregrad historischer asthmatischer Reaktionen nach Einnahme von ASS/NSAR nicht mit dem Schweregrad asthmatischer Reaktionen beim OPT einhergehen. Anders als in den Studien von Vaidyanathan et al. und Williams et al., die in ihre Analysen ausschließlich stabile Asthmapatienten einschlossen, wurden in der vorliegenden Arbeit auch Patienten mit FEV1-Werten <60% und einem unkontrollierten Asthma aufgenommen [57, 82].

4.4 Limitationen der Methode

Limitiert wird die vorliegende Studie dadurch, dass die gewonnenen Ergebnisse nicht im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe interpretiert werden können. Wünschenswert wäre eine Testung gesunder Probanden, um die Sensitivität und Spezifität des Testverfahrens bestimmen zu können, was jedoch für diese Studie von der befragten Ethikkommission nicht genehmigt wurde. Demzufolge erfolgte auch kein Vergleich der anamnestischen, klinischen und Lifestyle-Parameter sowie der subjektiven Beurteilung der Beschwerden und der Lebensqualität der drei Patientengruppen mit einer gesunden Patientenkohorte. Des Weiteren erfolgte keine einfach oder doppelt blinde Testung, sodass ein Placeboeffekt im Sinne eines falsch positiven Ergebnisses nicht ausgeschlossen werden kann. Durch eine vergleichsweise standardmäßige orale Provokationstestung mit ASS können falsch positive Ergebnisse minimiert werden. Diese erfolgte allerdings in der vorliegenden Untersuchung nicht. Die 94,4% positive Ergebnisse der CRSwNP-AAI-Gruppe können einer Sensitivität entsprechen.

Die erhobene statistische Signifikanz ist durch die geringe Patientenfallzahl und Untersuchungsgruppengröße aufgrund der zeitlich aufwendigen Messungen und komplexen Datenerhebung limitiert, sodass die Ergebnisse der statistischen Auswertung bedachtsam zu beurteilen sind.

Während der Durchführung des NPTs erfolgte keine objektive Messung pneumologischer Reaktionen mit einem Spirometer oder einem Peakflowmeter, sodass auftretende pneumologische Reaktionen möglicherweise frühzeitig medikamentös behandelt wurden, was die Rate an medikamentösen Interventionen nach pneumologischen Reaktionen nach NPT möglicherweise erhöhte.

4.5 Schlussfolgerungen

Das mit dem in dieser Analyse durchgeführten Protokoll zeigt, dass der NPT mit ASS mit hoher Erfolgsrate die Diagnose ASS-Intoleranz bei Patienten mit einer CRSwNP, einem Asthma und einer anamnestischen ASS-Intoleranz bestätigt. Weiter konnte der NPT die ASS-Intoleranz bei einem Teil der Patienten mit einer CRSwNP mit Asthma, bei denen bislang keine anamnestisch angegebene ASS-Intoleranz bekannt war, aufzeigen. ASS-Reaktionen lassen sich bei Patienten nachweisen, die eine Prednisolon- oder eine Omalizumabtherapie erhalten. Empfehlungen zur ASS-Testung bei Patienten mit einer CRSwNP ohne Asthma oder einer bekannten ASS/NSAR-Intoleranz lassen sich nach Datenlage dieser Studie nicht erstellen. Bedeutungsvoll ist eine detaillierte Anamnese vor Durchführung des NPT durch erfahrene Rhinologen/Allergologen mit anschließender Nasenendoskopie. Die gewonnenen Daten der vorliegenden Arbeit können dem Kliniker Hinweise für eine weitere Diagnostik sowie für eine vorläufige Diagnosestellung liefern und hilfreiche Informationen zur Durchführung des NPTs geben.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen interessanterweise ein relativ ähnliches Beschwerdebild der untersuchten Patienten mit einer chronischen Rhinosinuitis, einer nasalen Polyposis nasi (CRSwNP) und den folgenden spezifischen Phänotypen CRSwNP mit Asthma und bekannter ASS-/NSAR-Intoleranz (CRSwNP-AAI), CRSwNP mit Asthma ohne eine bekannte ASS-/NSAR-Intoleranz (CRSwNP-A) sowie CRSwNP ohne Asthma oder eine bekannte ASS-/NSAR-Intoleranz (CRSwNP), obwohl die CRS ein sehr heterogenes Erkrankungsbild mit unterschiedlichen Endotypisierungen und Stoffwechselwegen ist.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit belegen, dass eine positive Reaktion nach Provokation mit ASS innerhalb der ersten Stunde nach nasaler Provokation eintritt. Bei ausbleibender Reaktion ist es angezeigt, die Untersuchungsdauer auf insgesamt 120 bzw. 180 zu erweitern. Zur Testbewertung ist es sinnvoll, sowohl die rhinomanometrischen Parameter objektiv zu erfassen, als auch im Intervall von jeweils 10 Minuten die klinischen nasalen und bronchialen Symptome zu bestimmen wie in der Deutschen Leitlinie beschrieben [62]. Auch eine positive Reaktion, die sich ausschließlich durch klinische Symptome ohne relevante rhinomanometrisch messbare Flowabfälle ergibt, wird dadurch gut evaluiert. Nicht berücksichtigt wurden in dieser Analyse orale ASS-Provokationen, die bislang den „Goldstandard“ oraler Provokationen darstellen, jedoch bei Patienten mit einem schweren Asthma kontraindiziert sind.

In dieser Studie zeigten die untersuchten N-ERD-Patienten mehrheitlich ein unkontrolliertes Asthma. Dies erfordert eine zusätzliche Optimierung der pneumologischen interdisziplinären Mitbehandlung der Patienten. Der NPT mit ASS ist auch bei instabilen Asthmapatienten mit

schlechten FEV1-Werten und reduzierten ACT-Scores mit gutem Sicherheitsprofil ambulant von einem/er erfahrenen Arzt/Ärztin mit entsprechender Expertise durchführbar. Um die Sicherheit des NPTs zu garantieren, sind als Ergebnis der vorliegenden Studie ein Notfallmanagement mit entsprechendem Equipment und ein Training der Mitarbeiter unerlässlich.

Die Stärke der rhinomanometrisch ermittelten Reaktion, gemessen anhand der Flowabfälle und Symptomscores, nach nasaler Provokation mit 16 mg ASS, ist unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung, d.h. unabhängig von anamnestischen, rhinologischen, pneumologischen und allergischen Parametern, und unabhängig vom Schweregrad der subjektiven CRS-Beschwerden der Patienten. Die rhinomanometrischen Reaktionen laufen unabhängig davon ab. Ein positives Ergebnis beim NPT mit 16 mg ASS kann bislang nicht herangezogen werden, um eine geeignete Therapieoption für den individuellen Patientenfall auszuwählen. Anhand des Testergebnisses kann keine Vorhersage getroffen werden, welcher Patient von welcher Therapiestrategie profitieren wird. Bei der Endotypisierung wurde jedoch bislang das Vorliegen einer ASS-Intoleranz nicht berücksichtigt. Hier sind zusätzliche Untersuchungen zur präziseren Endotypisierung durch Bestimmung von Biomarkern erforderlich, um spezifische Therapiestrategien im individuellen Patientenfall zu entwickeln.

Bei nasalen ASS-Provokationen sollte die Erfassung möglicher bronchioasthmatischer Reaktionen zusätzlich objektiv mit dem Spirometer oder Peakflowmeter erfolgen. Hilfreich wäre es, den NPT in Kooperation mit HNO-Ärzten und Pneumologen durchzuführen und Leitlinien zu etablieren, die aussagen, welche medikamentöse Therapie bei welchen Symptomkonstellationen bronchioasthmatischer Beschwerden erfolgen sollte. Die Wahrscheinlichkeit einer vorhandenen ASS-Intoleranz steigt bei schweren rhinitischen und pneumologischen Verläufen von CRSwNP-Patienten.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Kirsche H, Klimek L. ASS-Intoleranz-Syndrom und persistierende Rhinosinusitis. Differentialdiagnostik und Therapie. HNO 2015;63:357-63.
- (2) Alobid I, Benítez P, Bernal-Sprekelsen M, Roca J, Alonso J, Picado C, Mullol J. Nasal polyposis and its impact on quality of life: comparison between the effects of medical and surgical treatments. Allergy 2005;60:452-8.
- (3) Dávila I, Rondón C, Navarro A, Antón E, Colás C, Dordal MT, Ibáñez MD, Fernández-Parra B, Lluch-Bernal M, Matheu V, Montoro J, Sánchez MC, Valero A. Aeroallergen sensitization influences quality of life and comorbidities in patients with nasal polyposis. Am J Rhinol Allergy 2012;26:126-31.
- (4) Eriksson J, Ekerljung L, Bossios A, Bjerg A, Wennergren G, Rönmark E, Torén K, Lötvall J, Lundbäck B. Aspirin-intolerant asthma in the population: prevalence and important determinants. Clin Exp Allergy 2015;45:211-9.
- (5) Radenne F, Lamblin C, Vandezande LM, Tillie-Leblond I, Darras J, Tonnel AB, Wallaert B. Quality of life in nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol 1999;104:79-84.
- (6) Hirschberg A. Anaphylactoid reaction to aspirin (1902). Allergy Proc 1990;11:249-50.
- (7) Widal F, Abrami P, Lermoyez J. First complete description of the aspirin idiosyncrasy-asthma-nasal polyposis syndrome (plus urticaria)-1922 (with a note on aspirin desensitization). J Asthma. 1987;24:297-300.
- (8) Samter M, Beers RF, Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. Ann Intern Med 1968;68:975-83.
- (9) 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. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology 2012;50:1-12.
- (10) Makowska J, Lewandowska-Polak A, Kowalski ML. Hypersensitivity to Aspirin and other NSAIDs: Diagnostic Approach in Patients with Chronic Rhinosinusitis. Current Allergy and Asthma Reports 2015;15:47.
- (11) Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, Brockow K, Campo P, Celik G, Cernadas J, Cortellini G, Gomes E, Nizankowska-Mogilnicka E, Romano A, Szczeklik A, Testi S, Torres MJ, Wöhrl S, Makowska J. Classification and

- practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013;68:1219-32.
- (12) Randerath WJ. Das Analgetika-Asthma-Syndrom. *Dtsch Med Wochenschr* 2013;138:541-6.
- (13) Bianco S, Robuschi M, Petrigli G. Aspirin induced tolerance in aspirin-asthma detected by a new challenge test. *IRCS J Med Sci* 1977;5:129-30.
- (14) Nissen CV, Bindslev-Jensen C, Mortz CG. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): classification of a Danish patient cohort according to EAACI/ENDA guidelines. *Clinical and Translational Allergy* 2015;5:10.
- (15) Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, Bousquet PJ, Brozek G, Bruno A, Dahlén SE, Forsberg B, Gunnbjörnsdóttir M, Kasper L, Krämer U, Kowalski ML, Lange B, Lundbäck B, Salagean E, Todo-Bom A, Tomassen P, Toskala E, van Drunen CM, Bousquet J, Zuberbier T, Jarvis D, Burney P. Chronic rhinosinusitis in Europe – an underestimated disease. A GA²LEN study. *Allergy* 2011;66:1216-23.
- (16) Bachert C, Holtappels G. Pathophysiology of chronic rhinosinusitis, pharmaceutical therapy options. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2015;14:Doc09.
- (17) Langdon C, Joaquim Mullol J. Nasal polyps in patients with asthma: prevalence, impact, and management challenges. *J Asthma Allergy* 2016;9:45-53.
- (18) Settipleane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59:17-21.
- (19) Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, Gjomarkaj M, Forsberg B, Gunnbjörnsdóttir M, Minov J, Brozek G, Dahlen SE, Toskala E, Kowalski ML, Olze H, Howarth P, Krämer U, Baelum J, Loureiro C, Kasper L, Bousquet PJ, Bousquet J, Bachert C, Fokkens W, Burney P. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA²LEN survey in Europe. *Allergy* 2012;67:91-8.
- (20) Tomassen P, Vandeplass G, Van Zele T, Cardell LO, Arebro J, Olze H, Förster-Ruhrmann U, Kowalski ML, Olszewska-Zięber 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. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1449-56.
- (21) 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. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:110-5.

- (22) Riechelmann H; Europäischen Akademie für Allergie und Klinische Immunologie (EAACI) und der European Rhinologic Society (ERS). [Chronic Rhinosinusitis-EPOS 2012 Part I]. *Laryngorhinootologie* 2013;92:193-201.
- (23) Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol* 1999;28:717-22.
- (24) Bachert C, Zhang N, van Zele T, Gevaert P. Chronic rhinosinusitis: from one disease to different phenotypes. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:2-4.
- (25) Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:676-81.
- (26) Kowalski M. Nasal Polyposis In aspirin hypersensitive patients with asthma and aspirin-tolerant patients. *J World Allergy org* 2003;15:246-50.
- (27) Settiple GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59:17-21.
- (28) Nizankowska E, Bestyńska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000;15:863-9.
- (29) Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczyńska M, Picado C, Scadding G, Kowalski ML, Setkiewicz 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.
- (30) Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000;16:432-6.
- (31) Pearlman AN, Chandra RK, Chang D, Conley DB, Tripathi-Peters A, Grammer LC, Schleimer RT, Kern RC. Relationships between severity of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis, asthma, and atopy. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:145-8.
- (32) Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, Lemanske RF Jr, Wardlaw AJ, Wenzel SE, Greenberger PA. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:355-60.

- (33) Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *Br Med J* 1975;11: 67-9.
- (34) Szczeklik A, Sanak M, Nizankowska-Mogilnicka E, Kielbasa B. Aspirin intolerance and the cyclooxygenase-leukotriene pathways. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:51-6.
- (35) Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:607-14.
- (36) Pezato R, Świerczyńska-Krępa M, Nizankowska-Mogilnicka E, Holtappels G, De Ruyck N, Sanak M, Derycke L, Van Crombruggen K, Bachert C, Pérez-Novo CA. Systemic expression of inflammatory mediators in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps with and without Aspirin Exacerbated Respiratory Disease. *Cytokine* 2016;77:157-67.
- (37) Stevenson DD, Szczeklik A: Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:773-786.
- (38) Roca-Ferrer J, Garcia-Garcia FJ, Pereda J, Perez-Gonzalez M, Pujols L, Alobid I, Mullol J, Picado C. Reduced expression of COXs and production of prostaglandin E(2) in patients with nasal polyps with or without aspirin-intolerant asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:66-72.
- (39) Jung TT, Juhn SK, Hwang D, Stewart R. Prostaglandins, leukotrienes, and other arachidonic acid metabolites in nasal polyps and nasal mucosa. *Laryngoscope* 1987;97:184-9.
- (40) Hamilos DL, Leung DY, Huston DP, Kamil A, Wood R, Hamid Q. GM-CSF, IL-5 and RANTES immunoreactivity and mRNA expression in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (NP). *Clin Exp Allergy* 1998;28:1145-52.
- (41) Suh YJ, Yoon SH, Sampson AP, Kim HJ, Kim SH, Nahm DH, Suh CH, Park HS. Specific immunoglobulin E for staphylococcal enterotoxins in nasal polyps from patients with aspirin-intolerant asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1270-5.
- (42) Pérez-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. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133:255-60.
- (43) Pérez-Novo AA, Jedrzejczak-Czechowicz M, Lewandowska-Polak A, Claeys C, Holtappels G, van Cauwenberge P, Kowalski ML, Bachert C. T cell inflammatory

- response, Foxp3 and TNFRS18-L regulation of peripheral blood mononuclear cells from patients with nasal polyps-asthma after staphylococcal superantigen stimulation. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1323-32.
- (44) Pérez-Novo CA, Holtappels G, Vinall SL, Xue L, Zhang N, Bachert C, Pettipher R. CCR2 mediates the activation of human Th2 cells in response to PGD₂ released from IgE/anti-IgE treated nasal polyp tissue. *Allergy*. 2010;65:304-10.
- (45) Campo P, Ayuso P, Salas M, Plaza MC, Cornejo-García JA, Doña I, Torres MJ, Blanca-López N, Canto G, Guéant JL, Sanak M, Blanca M. Mediator release after nasal aspirin provocation supports different phenotypes in subjects with hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Allergy*. 2013;68:1001-7.
- (46) Dekker JW, Nizankowska E, Schmitz-Schumann M, Pile K, Bochenek G, Dyczek A, Cookson WO, Szczeklik A. Aspirin-induced asthma and HLA-DRB1 and HLA-DPB1 genotypes. *Clin Exp Allergy* 1997;27: 574-7.
- (47) Choi JH, Lee KW, Oh HB, Lee KJ, Suh YJ, Park CS, Park HS. HLA association in aspirin-intolerant asthma: DPB1*0301 as a strong marker in a Korean population. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:562-4.
- (48) Park HS, Kim SH, Sampson AP, Lee KW, Park CS. The HLA-DPB1* 0301 marker might predict the requirement for leukotriene receptor antagonist in patients with aspirin-intolerant asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:688-9.
- (49) Kim SH, Cho BY, Choi H, Shin ES, Ye YM, Lee JE, Park HS. The SNP rs3128965 of HLA-DPB1 as a genetic marker of the AERD phenotype. *PLoS One* 2014;9:e111220.
- (50) Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:177-80.
- (51) 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.
- (52) Kowalski ML, Makowska JS. Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: how to apply a new classification in real practice? *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:312-20.

- (53) Rutkowski K, Nasser SM, Ewan PW. Paracetamol hypersensitivity: clinical features, mechanism and role of specific IgE. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;159:60-4.
- (54) Pfaar O, Klimek L. Eicosanoids, aspirin-intolerance and the upper airways - current standards and recent improvements of the desensitization therapy. *J Physiol Pharmacol* 2006;57:5-13.
- (55) Hwang EK, Nam YH, Jin HJ, Shin YS, Ye YM, Park HS. Clinical features of immediate hypersensitivity to isopropylantipyrene. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:55-8.
- (56) Ehnhage A, Kölbeck KG, Juto JE, Dahlén B, Stjärne 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.
- (57) 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? *Am J Rhinol Allergy* 2012;26:89-93.
- (58) 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. *Clin Exp Allergy* 2013;43:874-80.
- (59) Milewski M, Mastalerz L, Nilzankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:581-6.
- (60) Casadevall J, Ventura P-J, 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.
- (61) Alonso-Llamazares A, Martinez-Cocera C, Dominguez-Ortega J, Robledo-Echarren T, Cimarra-Alvarez M, Mesadel Castillo M. Nasal provocation test (NPT) with aspirin: a sensitive and safe method to diagnose aspirin-induced asthma (AIA). *Allergy* 2002;57:632-5.
- (62) Riechelmann H, Bachert C, Goldschmidt O, Hauswald B, Klimek L, Schlenker WW, Tasman AJ, Wagenmann M. Durchführung des nasalen Provokationstests bei Erkrankungen der oberen Atemwege. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie gemeinsam mit der Arbeitsgemeinschaft Klinische Immunologie, Allergologie und Umweltmedizin der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. *Allergo J* 2002;11:29-36.

- (63) Zeiss CR, Lockey RF. Refractory period to aspirin in a patient with aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1976;57:440-8.
- (64) Pawlowicz A, Williams WR, Davies BH. Inhalation and nasal challenge in the diagnosis of aspirin-induced asthma. *Allergy* 1991;46:405-9.
- (65) Patriarca G, Nucera E, DiRienzo V, Schiavino D, Pellegrino S, Fais G. Nasal provocation test with lysine acetylsalicylate in aspirin-sensitive patients. *Ann Allergy* 1991;67:60-2.
- (66) Ortega N, Doña I, Moreno E, Audicana MT, Barasona MJ, Berges-Gimeno MP, Blanca-Lopez N, Lobera T, Padial A, Rosado A, Torres MJ. Practical Guidelines for Diagnosing Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:308-23.
- (67) Van Leeuwen, WS. Pathognomonische Bedeutung der Überempfindlichkeit gegen Aspirin bei Asthmatikern. *Munch Med Wochenschr* 1928;75:1588.
- (68) Bavbek S, Ikinciogullari A, Dursun AB, Guloglu D, Arikan M, Elhan AH, Misirligil Z. Upregulation of CD63 or CD203c alone or in combination is not sensitive in the diagnosis of nonsteroidal antiinflammatory drug intolerance. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150:261-70.
- (69) Korosec P, Tisler U, Bajrovic N, Silar M, Mrhar A, Kosnik M. Acetylsalicylic acid-triggered 15-HETE generation by peripheral leukocytes for identifying ASA sensitivity. *Respir Med* 2011;105:81-3.
- (70) Kowalski ML, Ptasinska A, Jedrzejczak M, Bienkiewicz B, Cieslak M, Grzegorzczak J, Pawliczak R, Dubuske L. Aspirin-triggered 15-HETE generation in peripheral blood leukocytes is a specific and sensitive Aspirin- Sensitive Patients Identification Test (ASPITest). *Allergy*. 2005;60:1139-45.
- (71) Mullol J, Picado C. Rhinosinusitis and nasal polyps in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013;33:163-76.
- (72) Baenkler H-W. Salicylate intolerance: pathophysiology, clinical spectrum, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2008;105:137-42.
- (73) Hartwig S, Lindén M, Laurent C, Vargö AK, Lindqvist N. Budesonide nasal spray as prophylactic treatment after polypectomy (a double blind clinical trial). *J Laryngol Otol* 1988;102:148-51.
- (74) Lildholdt T, Rundcrantz H, Lindqvist N. Efficacy of topical corticosteroid powder for nasal polyps: a double-blind, placebo-controlled study of budesonide. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1995;20:26-30.

- (75) Förster-Ruhrmann U, Zappe SM, Szczepek AJ, Olze H, Rabe U. Long-term clinical effects of aspirin-desensitization therapy among patients with poorly controlled asthma and non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: An exploratory study. *Rev Port Pneumol* 2015;21:314-20.
- (76) Stevenson DD, Simon RA, Mathison DA. Aspirin-sensitive asthma: tolerance to aspirin after positive oral aspirin challenges. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66:82-8.
- (77) Stuck B, Bachert C, Federspil P, W. Hosemann W, Klimek L, Mösges R, Pfaar O, Rudack C, Sitter H, Wagenmann M, Weber R, Hörmann K. Leitlinie „Rhin sinusitis“ – Langfassung. *HNO* 2012;60:141-62.
- (78) Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:180-6.
- (79) Ta V, Simon R. State of the Art: Medical treatment of aspirin exacerbated respiratory disease (AERD). *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:41-3.
- (80) Krouse HJ, Krouse JH. Samter's Triad to Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease: Historical Perspective and Current Clinical Practice. *ORL Head Neck Nurs* 2015;33:14-8.
- (81) 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)? *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:441.
- (82) Williams AN, Simon RA, Woessner KM, Stevenson DD. The relationship between historical aspirin-induced asthma and severity of asthma induced during oral aspirin challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:273-7.
- (83) 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. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:110-6.
- (84) Wright ED, Agrawal S. Impact of perioperative systemic steroids on surgical outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with polyposis: evaluation with the novel Perioperative Sinus Endoscopy (POSE) scoring system. *Laryngoscope* 2007;117:1-28.
- (85) Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin und Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V.

- S2k-Leitlinie Rhinosinusitis 017/049 (HNO) und 053-012 (DEGAM), 2017. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-048_und_053-0121_S2k_Rhinosinusitis_2012-07.pdf (Zugriff am 13.08.2017 um 11:30 Uhr)
- (86) Bachmann W. Die Funktionsdiagnostik der behinderten Nasenatmung. Einführung in die Rhinomanometrie. Heidelberg: Springer-Verlag, 1982.
- (87) Celikel S, Stevenson D, Erkorkmaz U, White AA. Use of nasal inspiratory flow rates in the measurement of aspirin-induced respiratory reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111:252-5.
- (88) Jürgen Eichler oder Eichler J: Einführung in die Technik der Rhinomanometrie: Anwendungen in der Rhinologie und Allergologie. Berlin, Chicago, London, São Paulo, Tokio: Quintessenz-Verlag, 1988.
- (89) Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Duda D, Fischer J, Friedrichs F, Fuchs T, Gieler U, Jakob T, Klimek L, Lange L, Merk HF, Niggemann B, Pfaar O, Przybilla B, Ruëff F, Rietschel E, Schnadt S, Seifert R, Sitter H, Varga E-M, Worm M, Brockow K. Guideline for acute therapy und management of anaphylaxis. S2 guideline of DGAKI, AeDA, GPA, DAAU, BVKJ, ÖGAI, SGAI, DGAI, DGP, DGPM, AGATE and DAAB. *Allergo J Int* 2014;23:96-112.
- (90) Bachert C, Van Bruaene N, Toskala E, Zhang N, Olze H, Scadding G, Van Drunen CM, Mullol J, Cardell L, Gevaert P, Van Zele T, Claeys S, Halldén C, Kostamo K, Foerster U, Kowalski M, Bieniek K, Olszewska-Ziaber A, Nizankowska-Mogilnicka E, Szczeklik A, Swierczynska M, Arcimowicz M, Lund V, Fokkens W, Zuberbier T, Akdis C, Canonica G, Van Cauwenberge P, Burney P, Bousquet J. Important research questions in allergy and related diseases: Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis: A GA²LEN paper. *Allergy* 2009;64:520-33.
- (91) Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1995;167:17-21.
- (92) Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology* 1996;34:222-6.
- (93) Hummel T, Konnerth CG, Rosenheim K, Kobal G. Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:976-81.
- (94) Wolfensberger M, Schnieper I, Welge-Lüssen A. Sniffin' Sticks: a new olfactory test battery. *Acta Otolaryngol* 2000;120:303-6.

- (95) Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, 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. *Eur Respir J* 2008;31:143-78.
- (96) Thomas M, Kay S, Pike J, Williams A, Rosenzweig JR, Hillyer EV, Price D. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Respir J* 2009;18:41-9.
- (97) Global Initiative of Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. URL: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> Available from: www.ginaasthma.org (Zugriff am 26.05.2017 um 13:45 Uhr)
- (98) Youroukova VM, Dimitrova DG, Valerieva AD, Lesichkova SS, Velikova TV, Ivanova-Todorova EI, Tumangelova-Yuzeir KD. Phenotypes Determined by Cluster Analysis in Moderate to Severe Bronchial Asthma. *Folia Med (Plovdiv)* 2017;59:165-73.
- (99) Zetterström O, Johansson SG. IgE concentrations measured by PRIST in serum of healthy adults and in patients with respiratory allergy. A diagnostic approach. *Allergy* 1981;36:537-47.
- (100) Lim M, Lew-Gor S, Darby Y, Brookes N, Scadding G, Lund VJ. The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2007;45:144-7.
- (101) Piccirillo JF, Edwards D, Haiduk A, Yonan C, Thawley SE. Psychometric and clinimetric validity of the 31-item rhinosinusitis outcome measure (RSOM-31). *American journal of rhinology* 1995;9:297-306.
- (102) Bullinger M. German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. Soc Sci Med* 1995;41:1359-66.
- (103) Ellert U, Bellach BM. The SF-36 in the Federal Health Survey--description of a current normal sample. *Gesundheitswesen.* 1999;61:184-90.
- (104) Baumann I. Validated instruments to measure quality of life in patients with chronic rhinosinusitis. *HNO* 2009;57:873-81.
- (105) Hatzinger R, Nagel H: SPSS Statistics – Statistische Methoden und Fallbeispiele. Addison-Wesley Verlag, München, 2009:207f.

- (106) Du Prel J-B, Röhrig B, Hommel G, Blettner M. Choosing Statistical Tests: Part 12 of a Series on Evaluation of Scientific Publications. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2010;107:343-8.
- (107) Wellbrock M, Mertens J, Cornelius M, Brasch J. Intranasal provocation with lysine acetylsalicylic acid. *HNO* 1993;41:577-81.
- (108) Muñoz-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. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;160:307-12.
- (109) Kupczyk M, Kurmanowska Z, Kupryś-Lipińska I, Bocheńska-Marciniak M, Kuna P. Mediators of inflammation in nasal lavage from aspirin intolerant patients after aspirin challenge. *Respir Med* 2010;104:1404-9.
- (110) González-Pérez R, Poza-Guedes P, Vives-Conesa R. The nose as a target organ in the diagnosis of severe aspirin-exacerbated respiratory disease. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:166-9.
- (111) Lee DK, Haggart K, Robb FM, Lipworth BJ. Montelukast protects against nasal lysine-aspirin challenge in patients with aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2004;24:226-30.
- (112) Micheletto C, Tognella S, Visconti M, Pomari C, Trevisan F, Dal Negro RW. Montelukast 10 mg improves nasal function and nasal response to aspirin in ASA-sensitive asthmatics: a controlled study vs placebo. *Allergy* 2004;59:289-94.
- (113) Nizankowska E, Szczeklik A. Glucocorticosteroids attenuate aspirin-precipitated adverse reaction in aspirin-intolerant patients with asthma. *Ann Allergy* 1989;63:159-64.
- (114) 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. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:970-5.
- (115) Brehmer D. NSSA und PNIF messen Grad der nasalen Obstruktion. *J Otol Rhinol Laryngol* 2011;120:391-96.
- (116) Hagemann H, Bauer PC, Costabel U. Vergleichbarkeit verschiedener Messmethoden bei der nasalen Provokation mit Allergenen. *Pneumologie* 2002;56:363-8.
- (117) Andersson M, Greiff L, Svensson C, Persson C. Various Methods for Testing Nasal Responses in Vivo: a Critical Review. *Acta Otolaryngol* 1995;115: 705-713.

- (118) 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. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:208-13.
- (119) Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, Nordberg CM, Schwartz BS, Mercer DG, Mahdavinia M, Grammer LC, Hulse KE, Kern RC, Avila P, Schleimer RP. Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, Asthma, and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1061-1070.
- (120) Bavbek S, Dursun B, Dursun E, Korkmaz H, Sertkaya Karasoy D. The prevalence of aspirin hypersensitivity in patients with nasal polyposis and contributing factors. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:411-5.
- (121) Förster 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.
- (122) Chang JE, White A, Simon RA, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: burden of disease. *Allergy Asthma Proc* 2012;33:117-21.
- (123) Litvack JR, Mace JC, Smith TL. Olfactory function and disease severity in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:139-44.
- (124) Alobid I, Benítez P, Cardelús S, de Borja Callejas F, Lehrer-Coriat E, Pujols L, Picado C, Mullol J. Oral plus nasal corticosteroids improve smell, nasal congestion, and inflammation in sino-nasal polyposis. *Laryngoscope* 2014;124:50-6.
- (125) Świerczyńska-Krępa M, Sanak M, Bochenek G, Stręk P, Ćmiel A, Gielicz A, Plutecka H, Szczeklik A, Niżankowska-Mogilnicka E. Aspirin desensitization in patients with aspirin-induced and aspirin-tolerant asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:883-90.
- (126) Chang HS, Park J-S, Jang A-S, Park S-W, Uh S-T, Kim YH, Park CS. Diagnostic Value of Clinical Parameters in the Prediction of Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease in Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:256-64.
- (127) Bavbek S, Yilmaz I, Celik G, Aydin O, Erkeköl FÖ, Orman A, Kurt E, Ediger D, Dursun B, Abadoğlu O, Ozşeker F, Akkaya E, Karakiş GP, Canbakan S, Yüksel S, Misirligil Z. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease in patients with asthma in Turkey: a cross-sectional survey. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40:225-30.

- (128) Bochenek G, Kuschill-Dziurda J, Szafraniec K, Plutecka H, Szczeklik A, Nizankowska-Mogilnicka E. Certain subphenotypes of aspirin-exacerbated respiratory disease distinguished by latent class analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:98-103.
- (129) Batra PS, Tong L, Citardi MJ. Analysis of comorbidities and objective parameters in refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2013;7:1-11.
- (130) Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:607-14.
- (131) Van Zele T, Gevaert P, Watelet JB, Claeys G, Holtappels G, Claeys C, van Cauwenberge P, Bachert C. Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:981-3.
- (132) 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. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:110-6.
- (133) Teran LM, Ramirez-Jimenez F, Soid-Raggi G, Velazquez JR. Interleukin 16 and CCL17/thymus and activation-regulated chemokine in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:191-6.
- (134) Payne SC. Re: Alcohol-induced respiratory symptoms are common in patients with aspirin exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:644.
- (135) Kasper Ł, Sładek K, Bochenek G, Duplaga M, Szczeklik A. The frequency of hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the population of adult asthmatics in Poland based on an epidemiological questionnaire. *Pneumonol Alergol Pol* 2009;77:431-9.
- (136) Dufour X, Bedier A, Ferrie JC, Gohler C, Klossek JM. Diffuse nasal polyposis and endonasal endoscopic surgery: long-term results, a 65-case study. *Laryngoscope* 2004;114:1982-7.
- (137) Hox V, Bobic S, Callebaux I, Jorissen M, Hellings PW. Nasal obstruction and smell impairment in nasal polyp disease: correlation between objective and subjective parameters. *Rhinology* 2010;48:426-32.
- (138) Alobid I, Benítez P, Bernal-Sprekelsen M, Guilemany JM, Picado C, Mullol J. The impact of asthma and aspirin sensitivity on quality of life of patients with nasal polyposis. *Qual Life Res* 2005;14:789-93.

- (139) Augé 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 (in Druck). EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges. *Allergy* 2018. doi: 10.1111/all.13416. (Zugriff am 10.04.2018 um 22:41 Uhr)
- (140) Förster-Ruhrmann U, Tietz AK, Kim J, Liebers U, Szczepek AJ, Olze H. Ist der Schweregrad der ASS-Intoleranz mit der nasalen ASS-Provokation vorhersagbar? *Allergologie* 2018;41:551-59. Doi: 10.5414/ALX1996 (Zugriff am 15.02.2019 um 08:38 Uhr)

6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition der CRS [9, 22]	7
Tabelle 2: Klassifikation der durch ASS/NSAR-hervorgerufenen Nebenwirkungen nach Stevenson et al. [51]	12
Tabelle 3: Beschreibung der Typ-B-Reaktion nach Stevenson et al. [51, 52]	12
Tabelle 4: NSAR, die zu Kreuzreaktionen bei Patienten mit ASS/NSAR-Intoleranz führen können und Analgetika, die weiterhin gut toleriert werden [51, 54]	13
Tabelle 5: Siebenstufiges Schema für die Diagnostik einer ASS/NSAR-Intoleranz nach Kowalski und Makowska [52]	14
Tabelle 6: Überblick der ASS-Provokationen	15
Tabelle 7: Behandlungsempfehlung für Erwachsene mit CRSwNP [9, 16, 84]	19
Tabelle 8: Versuchsgruppeneinteilung	21
Tabelle 9: Einschlusskriterien [59]	22
Tabelle 10: Ausschlusskriterien [59]	22
Tabelle 11: Karenzzeiten für Medikamente, die mit dem NPT interferieren [59, 62]	23
Tabelle 12: Bewertungsskala für Symptomscores [62]	26
Tabelle 13: Nasenendoskopischer Befund	31
Tabelle 14: Nasenpolypen (Davos-Score) [91]	31
Tabelle 15: Antwortmöglichkeiten für den „Sniffin‘ Sticks“-Riechtest mit den hervorgehobenen richtigen Antworten	32
Tabelle 16: Score für das Riechvermögen [93]	32
Tabelle 17: Aktuelle Behandlungsempfehlung der „Global Strategy for Asthma Management and Prevention“ (GINA-Score) [95, 96, 97]	33
Tabelle 18: ACTTM-Fragebogen zur Feststellung einer vorhandenen Asthmakontrolle mit dem entsprechenden Punktwert für jede Antwortmöglichkeit [96]	34
Tabelle 19: CAP-Klassen (Pharmacia CAP-Systems FEIA® (Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Schweden))	34
Tabelle 20: Anamnestische Angaben der drei Patientengruppen	38
Tabelle 21: Signifikanzen der anamnestischen Angaben der drei Patientengruppen	39
Tabelle 22: Erstmanifestation der ASS/NSAR-Intoleranz bei CRSwNP-AAI-Patienten (N=18)	39
Tabelle 23: Symptome der Erstreaktion der ASS/NSAR-Intoleranz in der Gruppe CRSwNP-AAI (N=18)	40

Tabelle 24: Letztmalige ASS-Einnahme der Gruppen CRSwNP-A (N=20) und CRSwNP (N=18)	40
Tabelle 25: Vergleich der rhinologischen Parameter der drei Patientengruppen [siehe 140].....	41
Tabelle 26: Signifikanzen der rhinologischen Parameter der drei Patientengruppen [siehe 140]	52
Tabelle 27: Vergleich der pneumologischen Parameter der drei Patientengruppen [siehe 140]	43
Tabelle 28: Signifikanzen der pneumologischen Parameter der drei Patientengruppen [siehe 140]	43
Tabelle 29: Vergleich der Allergieparameter der drei Patientengruppen.....	44
Tabelle 30: Signifikanzen der Allergieparameter der drei Patientengruppen	45
Tabelle 31: Vergleich der Lifestyle-Parameter der drei Patientengruppen.....	45
Tabelle 32 Signifikanzen der Lifestyle-Parameter der drei Patientengruppen	46
Tabelle 33: Vergleich der VAS der drei Patientengruppen [siehe 140].....	47
Tabelle 34: Vergleich des klassierten RSOM-31 der drei Patientengruppen.....	48
Tabelle 35: Vergleich des SF-36 der drei Patientengruppen [siehe 140].....	48
Tabelle 36: Beurteilung der Ergebnisse des NPTs mit ASS unter Anwendung der Bewertungsmaßstäbe für eine positive Reaktion beim NPT der Europäischen (EL) im Vergleich zur Deutschen Leitlinie (DL) [29, 62].....	51
Tabelle 37: Vergleich der Reaktionsstärke der drei Patientengruppen beim NPT mit 16 mg ASS [verändert nach 140].....	52
Tabelle 38: Vergleich der klinischen Symptome der drei Patientengruppen beim NPT mit 16 mg ASS.....	54
Tabelle 39: Vergleich der Reaktionsstärke beim NPT der Subgruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A mit positiver Reaktion bei 16 mg ASS	56
Tabelle 40: Anamnestic Angaben der Subgruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS und Signifikanzen.....	59
Tabelle 41: Vergleich und Signifikanzen der rhinologischen Parameter der Subgruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS	59
Tabelle 42: Vergleich und Signifikanzen der pneumologischen Parameter der Subgruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS	60
Tabelle 43: Vergleich und Signifikanzen der Allergie- und Lifestyle-Parameter der Subgruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS	61
Tabelle 44: Vergleich der Reaktionsstärke beim NPT der Subgruppen CRSwNP-A mit/ohne positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS	63

Tabelle 45: Anamnestische Angaben der CRSwNP-A-Subgruppen mit/ohne positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS und Signifikanzen	65
Tabelle 46: Vergleich und Signifikanzen der rhinologischen Parameter der Subgruppen CRSwNP-A mit/ohne positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS	66
Tabelle 47: Vergleich und Signifikanzen der pneumologischen Parameter der Subgruppen CRSwNP-A mit/ohne positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS	66
Tabelle 48: Vergleich und Signifikanzen der Allergie und Lifestyle-Parameter der Subgruppen CRSwNP-A mit/ohne positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS	68

7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Schematische Darstellung der durch ASS/NSAR hervorgerufenen Intoleranzreaktion modifiziert nach Stevenson & Szczeklik (2006) [37].....	10
Abbildung 2: Darstellung des Rhinomanogrammes	24
Abbildung 3: Durchführung des NPT mittels Rhinomanometer	25
Abbildung 4: Voraussetzung für die Durchführung des NPTs mit ASS.....	28
Abbildung 5: Durchführung des NPTs mit ASS	29
Abbildung 6: Häufigkeit der Asthmamedikation in Anlehnung an den GINA-Score der Gruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A insgesamt [siehe 140]	44
Abbildung 7: Anzahl der positiven Ergebnisse des NPTs mit 16 mg ASS der drei Patientengruppen.....	49
Abbildung 8: Anzahl der positiven Ergebnisse des NPTs mit 25 mg ASS der drei Patientengruppen CRSwNP-AAI (N=1), CRSwNP-A (N=11) und CRSwNP (N=18).....	50
Abbildung 9: Beurteilung der Ergebnisse des NPTs mit ASS unter Anwendung der Bewertungsmaßstäbe für eine positive Reaktion beim NPT der Europäischen (EL) im Vergleich zur Deutschen Leitlinie (DL) [29, 62].....	51
Abbildung 10: Beurteilung der Ergebnisse des NPTs mit ASS unter Anwendung der Bewertungsmaßstäbe für eine positive Reaktion beim NPT der Europäischen (EL) im Vergleich zur Deutschen Leitlinie (DL) [29, 62].....	51
Abbildung 11: Boxplots zur Darstellung der maximalen Flowabfälle (%) der drei Patientengruppen beim NPT mit 16 mg ASS [siehe 140]	53
Abbildung 12: Boxplots zur Darstellung der Symptomscores der drei Patientengruppen beim NPT mit 16 mg ASS [siehe 140].....	53
Abbildung 13: Boxplots zur Darstellung des Reaktionsbeginns (min) der drei Patientengruppen beim NPT mit 16 mg ASS.....	53
Abbildung 14: Boxplots zur Darstellung der klinischen Symptome Sekretion der drei Patientengruppen beim NPT mit 16 mg ASS.....	54
Abbildung 15: Boxplots zur Darstellung der klinischen Symptome Irritation der drei Patientengruppen beim NPT mit 16 mg ASS	54
Abbildung 16: Boxplots zur Darstellung der klinischen Symptome Fernsymptome der drei Patientengruppen beim NPT mit 16 mg ASS.....	55

Abbildung 17: Boxplots zur Darstellung der maximalen Flowabfälle (%) der Subgruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS	57
Abbildung 18: Boxplots zur Darstellung der Symptomscores der Subgruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS	57
Abbildung 19: Boxplots zur Darstellung des Reaktionsbeginnes (min) der Subgruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS	57
Abbildung 20: Boxplots zur Darstellung der klinischen Symptome Sekretion der Subgruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS	58
Abbildung 21: Boxplots zur Darstellung der klinischen Symptome Irritation der Subgruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS	58
Abbildung 22: Boxplots zur Darstellung der klinischen Symptome Fernsymptome der Subgruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS	58
Abbildung 23: Häufigkeit der Asthmamedikation in Anlehnung an den GINA-Score der Subgruppen CRSwNP-AAI und CRSwNP-A mit positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS	61
Abbildung 24: Letztmalige ASS-Einnahme der Subgruppen CRSwNP-A mit/ohne positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS	62
Abbildung 25: Boxplots zur Darstellung der maximalen Flowabfälle (%) beim NPT der Subgruppen CRSwNP-A mit/ohne positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS.....	63
Abbildung 26: Boxplots zur Darstellung der Symptomscores beim NPT der Subgruppen CRSwNP-A mit/ohne positiver Reaktion beim mit NPT mit 16 mg ASS.....	63
Abbildung 27: Boxplots zur Darstellung des Reaktionsbeginnes beim NPT der Subgruppen CRSwNP-A mit/ohne positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS	64
Abbildung 28: Boxplots zur Darstellung der klinischen Symptome Sekretion der Subgruppen CRSwNP-A mit/ohne positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS	64
Abbildung 29: Boxplots zur Darstellung der klinischen Symptome Irritation der Subgruppen CRSwNP-A mit/ohne positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS	64
Abbildung 30: Boxplots zur Darstellung der klinischen Symptome Fernsymptome der Subgruppen CRSwNP-A mit/ohne positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg L-ASS	65
Abbildung 31: Häufigkeit der Asthmamedikation in Anlehnung an den GINA-Score der Subgruppen CRSwNP-A mit/ohne positiver Reaktion beim NPT mit 16 mg ASS.....	67

8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anne-Kristin Tietz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Nasale Provokationstest (NPT) mit Acetylsalicylsäure (ASS) im Zusammenhang mit rhinologischen, pneumologischen, allergologischen und Lifestyle-Parametern sowie subjektiven Beschwerden bei Patienten mit einer ASS-Intoleranz“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben ist.

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 Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Anne-Kristin Tietz hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Förster-Ruhrmann U, Tietz AK, Kim J, Liebers U, Szczepek AJ, Olze H. Ist der Schweregrad der ASS-Intoleranz mit der nasalen ASS-Provokation vorhersagbar? Allergologie 2018;41:551-59. Doi: 10.5414/ALX1996 (Zugriff am 15.02.2019 um 08:38 Uhr)

Beitrag im Einzelnen:

- Mitarbeit bei der Konzepterstellung,
- Durchführung der Untersuchung,
- Datenerhebung und Auswertung der Daten, Mitarbeit bei der Interpretation der Daten,
- Mitarbeit bei der Erstellung und Finalisierung des Manuskriptes,
- Mitarbeit bei der Literaturrecherche.

Die Daten der Publikation beruhen auf Vorarbeiten (statistischen Auswertung und Interpretation) der noch nicht veröffentlichten Dissertation von Frau Anne-Kristin Tietz und wurden für die folgenden Abbildungen und Tabellen inhaltlich und in einem anderen Layout verwendet:

- Abbildungen 1 und 2 des Manuskripts entsprechen Tabelle 37 Seite 52, Abbildungen 11 und 12 Seite 53 der Dissertation,
- Tabelle 2 des Manuskriptes entspricht Tabelle 25 Seite 41, Tabelle 26 Seite 42, Tabelle 27 und 28 Seite 43 der Dissertation,
- Tabelle 3 des Manuskripts entspricht Abbildung 6 Seite 44 der Dissertation und
- für Tabelle 4 des Manuskripts inhaltlich die Tabelle 33 Seite 47 sowie Tabelle 35 Seite 48 der Dissertation.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

10 Lebenslauf

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

11 Publikationsliste

Förster-Ruhrmann U, Tietz AK, Kim J, Liebers U, Szczepek AJ, Olze H. Ist der Schweregrad der ASS-Intoleranz mit der nasalen ASS-Provokation vorhersagbar? *Allergologie* 2018;41:551-59. Doi: 10.5414/ALX1996 (Zugriff am 15.02.2019 um 08:38 Uhr)

Preissner S, Wirtz HC, Tietz AK, Abu-Sirhan S, Herbst SR, Hartwig S, Pierdzioch P, Schmidt-Westhausen AM, Dommisch H, Hertel M. Bactericidal efficacy of tissue tolerable plasma on microrough titanium dental implants: An in-vitro-study. *J Biophotonics* 2016;9:637-44.

12 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Heidi Olze, 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 bedanken. Des Weiteren gilt mein besonderer Dank Frau Dr. Ulrike Förster-Rurhmann, die mich als Betreuerin kontinuierlich sowohl fachlich als auch motivierend unterstützt hat. Ihre wertvolle Hilfestellung und enorme Geduld beim Beantworten meiner Fragen halfen mir maßgeblich bei der Fertigstellung meiner Dissertation.

Ein weiterer Dank richtet sich an Prof. Dr. Karl-Christian Bergmann, der mir die Möglichkeit gab, Patienten aus seiner pneumologischen Sprechstunde (Allergie-Centrum-Charité Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie) zu untersuchen.

Danken möchte ich auch den Mitarbeiterinnen/Mitarbeitern der Abteilung für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde Campus Virchow Klinikum für die freundliche Zusammenarbeit, Heraussuchen der Patientenakten und Überlassung der Untersuchungszimmer für die Durchführung des NPTs. Meinen Dank möchte ich gegenüber allen Studienteilnehmern/innen aussprechen, die sich die Zeit für die Datenerhebung genommen und die Geduld für die Untersuchungszeit aufgebracht haben.

Meinen Dank möchte ich auch gegenüber Frau Sabine Fehlandt aussprechen, die mir bei grammatikalischen Fragestellungen sehr hilfreich zur Seite stand.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meiner Familie, meinem Vater Erhard Tietz, meiner Mutter Hannelore Tietz, meinem Bruder Alexander Tietz und meiner Oma Ursula Hermann, bedanken. Auf ihre immerwährende Unterstützung, ständige Motivation, Geduld, Rücksicht, Ruhe und aufbauende Worte konnte ich jederzeit zählen.

Zu guter Letzt möchte ich mich auch von Herzen bei meinen Freunden bedanken, die immer ein offenes Ohr für mich hatten, mir zur Seite standen, mich aufbauten und für kreative Pausen zwischendurch sorgten.