Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. T. Hoffmann

Langzeiteffekt und Verträglichkeit von 300mg ASS tgl. bei Patienten mit Polyposis Nasi und Analgetikaintoleranzsyndrom nach adaptiver Desaktivierung

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

vorgelegt von Florian Petereit
Heilbronn
2013

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Marc Scheithauer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Jürgen Kampmeier

Tag der Promotion: 10. Juli 2014

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS V

1 EINLEITUNG 1

1.1 ANALGETIKAINTOLERANZSYNDROM 1

1.1.1 Nomenklatorische Abgrenzungen und Unterschiede der Klassifikation 1

1.1.2 Epidemiologie 2

1.1.3 Symptome / Klinik 2

1.1.4 Pathophysiologische Vorstellung 4

1.1.5 Diagnostik 5

1.1.6 Therapie 7

1.1.7 Rezidive 11

1.2 HINTERGRUND DER STUDIE 12

1.3 FRAGESTELLUNG 13

2 MATERIAL UND METHODE 14

2.1 VERSUCHSDESIGN 14

2.1.1 Studienteilnehmer 14

2.1.2 Einschlusskriterien 16

2.1.3 Ausschlusskriterien 16

2.1.4 Fragebögen 17

2.1.5 Klinische Untersuchung 18

2.2 AUSWERTUNG UND STATISTIK 25

3 ERGEBNISSE 26

3.1 ERGEBNISSE DER ERSTEN STUDIENPHASE 26

3.1.1 Altersverteilung 26

3.1.2 Begleiterkrankungen und weitere Kollektivmerkmal 28

3.1.3 Anzahl Voroperationen 29

3.1.4 Anzahl vorheriger Desaktivierungen 30

3.1.5 Schwellendosis 30

3.1.6 Reaktionssymptomatik und Schweregrad der Reaktion 32

3.1.7 Compliance bzw. Langzeiteinnahme, Durchführbarkeit 34

3.1.8 Unterbrechungen der Aspirin-Einnahme 34

3.2 ERGEBNISSE DER ZWEITEN STUDIENPHASE 35

3.2.1 Altersverteilung 35

3.2.2 Begleiterkrankungen, Medikamente und weitere Kollektivmerkmale .36
3.2.3 Aspirin-Einnahme 37
3.2.4 Aspirin-Assoziierte Probleme 39
3.2.5 Asthmaentwicklung 40
3.2.6 Gesamtentwicklung persönliches Befinden 42
3.2.7 Sino-Nasal Outcome Test 20 German Adapted Version 44
3.3 ERGEBNISSE DER DRITTEN STUDIENPHASE 47
3.3.1 MALM-Score 47
3.3.2 Olfaktometrie 48
3.3.3 Rhinomanometrie.....49

4 DISKUSSION..... 52

4.1 DISKUSSION DER ERSTEN STUDIENPHASE.....52
4.2 DISKUSSION DER ZWEITEN STUDIENPHASE.....55
4.3 DISKUSSION DER DRITTEN STUDIENPHASE 63

5 ZUSAMMENFASSUNG 66

6 LITERATURVERZEICHNIS..... 68

Abkürzungsverzeichnis

AIS	Analgetika Intoleranz-Syndrom
ALQ	allgemeine Lebensqualität
ASA	acetylsalicylic acid
ASS	Acetylsalicylsäure
CAS	computer assisted surgery
COX	Cyclooxygenase
CRS+	chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi
CRS-	chronische Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi
FESS	functional endoscopic sinus surgery
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 sec (Einsekundenkapazität)
GERD	gastroesophageal reflux disease
HPTE	Hydroperoxyeicosatetraen
LOX	Lipoxygenase
LT	Leukotrien
M	Mittelwert
N	Anzahl
NAB	Nasenatmungsbehinderung
NNH	Nasennebenhöhlen
NRS	numerische Ratingskala
NS	Nasenspray
NSAID	non steroidal anti inflammatory drug
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
NYHA	New York Heart Association-Klassifikation
OPT	oraler Provokationstest
Pa	Pascal
PG	Prostaglandin
PNS	primär nasale Symptome
SD	Standartabweichung
SDH	Solu-Decortin® H (Prednisolon)

SNOT-20 GAV	Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version
SOTI	systemisch orale Toleranzinduktion
SRS	sekundär rhinogene Symptome

1 EINLEITUNG

1.1 Analgetikaintoleranzsyndrom

Das Analgetikaintoleranz-Syndrom bezeichnet einen Symptomkomplex der sich in den überwiegenden Fällen durch Unverträglichkeit gegen Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), einem intrinsischen Asthma und einer zugleich auftretenden häufig rezidivierenden Polyposis nasi manifestiert.
Bereits 1899 wurden nach der Markteinführung von Aspirin® erste anaphylaktoide Reaktionen beobachtet (O Pfaar & L Klimek, 2006; Hirschberg, n.d.). Nach diesen ersten Beobachtungen von Hirschberg beschrieben im Anschluss Widal et al. erstmalig das Vollbild des Analgetikaintoleranz-Syndroms mit seinen typischen oben genannten Symptomen. Im Folgenden waren es vor allem Samter und Beer, die weitere klinische Studien und pathomechanistische Forschungen anstellten (Samter & Beers, 1968), weshalb man auch heute noch von Morbus Samter, Samter-Trias oder Morbus Widal spricht.

1.1.1 Nomenklatorische Abgrenzungen und Unterschiede der Klassifikation

Bis heute findet man in der Literatur eine Fülle von Synonymen dieses Krankheitsbildes. Neben Analgetikaintoleranz-Syndrom und der schon erwähnten historisch bedingten Bezeichnung Morbus Samter bzw. Morbus Widal werden auch die Begriffe ASS (Acetylsalizylsäure)-Intoleranz oder Analgetika-Asthma-Syndrom verwendet. Diese sind jedoch streng betrachtet nicht korrekt, da letztlich alle nichtsteroidalen Antirheumatika eine Unverträglichkeit auslösen können. Außerdem findet sich vor allem in englischer Literatur der Ausdruck AERD, der für „aspirin-exacerbated respiratory disease“ steht (Stevenson, 2009).
Klassifikatorische Abgrenzungen müssen gezogen werden zu den jeweils einzelnen Erkrankungen chronisch rezidivierende polypöse Rhinosinusitis, intrinsischem Asthma

bronchiale und der Unverträglichkeit von NSAR. Da sich das Vollbild eines Morbus Samter auch über Jahre hinweg erst entwickeln kann, fällt hier eine Abgrenzung und Diagnostik oft schwer. Es können sich die einzelnen Symptome also zeitlich aufeinanderfolgend entwickeln und präsentieren sich so nicht sofort als das Vollbild der Erkrankung (R. U. Lee & Stevenson, 2011). Ferner werden in der Literatur unterschiedlichste Reaktionen im Rahmen der Analgetikaintoleranz beschrieben. In bis zu 10% der Fälle treten rezidivierende Urtikaria und Angioödeme als kutane Manifestationen auf (Schapowal et al., 1995). Eher selten werden Mischformen aus bronchialen und kutanen Unverträglichkeitsreaktionen beschrieben.

1.1.2 Epidemiologie

Die typische Erstmanifestation des Analgetikaintoleranz-Syndroms zeigt sich bei der westlichen Bevölkerung im Alter von 30-50 Jahren wobei Frauen häufiger und im Durchschnitt 2 Jahre früher als Männer betroffen sind (Andrew Szczeklik & Stevenson, 2003). Eine familiäre Häufung konnte beobachtet werden (Hosemann et al., 2000). Die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung wird bei 0,6 – 2,5% angegeben (O Pfaar & L Klimek, 2006; Andrew Szczeklik et al., 2004). Liegt bei einem Patienten ein Asthma bronchiale vor, so ist die Prävalenz 5-10%, bei nasaler Polyposis ca. 14% und bei einem Vorliegen beider Symptome sogar 40-78% (Jenkins et al., 2004; Hosemann et al., 2000; Vally et al., 2002).

Somit gehört das Analgetikaintoleranz-Syndrom neben Inhalationsallergien zu der häufigsten Ursache von Polyposis nasi und chronischer Sinusitis. Dies erklärt den differenzialdiagnostischen und therapeutischen Stellenwert dieser Erkrankung.

1.1.3 Symptome / Klinik

Die Klinik der Analgetika-induzierten Atemwegserkrankung ist progredient, erstreckt sich meist über 10-20 Jahre vor Erstdiagnose und kann anamnestisch einen typischen, zeitlich abfolgenden Verlauf zeigen. Als Erstsymptom präsentiert sich, meistens ab der dritten Lebensdekade, eine chronische Rhinitis, die durch eine

Nasenatmungsbehinderung und eine Hyposmie imponiert. Ein viraler Infekt als auslösendes Moment kann häufig eruiert werden (Fahrenholz, 2003). Im weiteren Verlauf erscheinen ein intrinsisches, nichtallergisches Asthma (im Mittel ca. 2 Jahre nach Symptombeginn der Rhinitis), die Analgetikaintoleranz (ca. 5,5 Jahr später) und die chronisch rezidivierende Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (nach ca. 4-6 Jahren) (Fahrenholz, 2003; A Szczeklik et al., 2000; Rosado et al., 2003). Die Symptomatik der Analgetikaintoleranz kann sich sowohl in der Ausprägung wie auch in der Art der Manifestation stark unterscheiden. Nach Ingestion von NSAID können Patienten lebensbedrohliche Asthmaanfälle entwickeln, die in 8% von Rhinorrhoe, und in jeweils 20% von Urtikaria, scharlachartigem Erythem oder einer Flushsymptomatik begleitet werden. Außerdem wird in 15% eine konjunktivale Injektion beschrieben (A Szczeklik et al., 2000; O Pfaar & L Klimek, 2006). FEV1- Abfälle und nasookuläre Symptome können einem Anfall vorausgehen oder eine abgemilderte Form darstellen. Auch Laryngospasmen und ASS-induzierte Angioödeme wurden beobachtet. Ebenso treten, wenn auch seltener, akute gastrointestinale Beschwerden wie Bauchkrämpfe und Magenschmerzen auf.

Können sich die Symptome der akuten Intoleranz als klinisch hochdramatisch präsentieren, so sind es doch die chronischen (> 12 Wochen persistierend) Probleme, die die Patienten am meisten belasten. Dabei stehen vor allem die polypösen nasalen Schleimhautwucherungen mit Ihren Folgebelastungen der Nasenatmungsbehinderung, Hyp- bis Anosmie, Rhinophonia clausa, postnasaler drip und Cephalgien in Folge der Ventilations- und Drainagestörungen der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen im Fokus. So beschreibt der Leitsatz „One airway - one disease“ treffend die ganzheitliche Betrachtungsweise (vor allem im Bezug auf die Schleimhautüberempfindlichkeit), die bei Samter-Trias von Notwendigkeit ist.

Die AERD scheint in der Regel lebenslang zu persistieren. Ein komplettes Verschwinden der Symptomatik konnte nur in Einzelfällen beschrieben werden. Inwiefern Salizylate, die mit der Nahrung aufgenommen werden bei der Erkrankung (sowohl bei Entstehung als auch bei Persistenz) eine Rolle spielen, ist derzeit noch umstritten (Förster & Olze, 2008).

1.1.4 Pathophysiologische Vorstellung

Als pathophysiologische Erklärung für die Erkrankung nimmt man eine Dysbalance im Stoffwechsel der Arachidonsäure an. Arachidonsäure wird durch das Enzym LOX (Lipoxygenase) zu Leukotrienen und das Enzym COX (Cyclooxygenase) zu Prostaglandinen oder Thromboxan weiter umgebaut.

Prostaglandine - hier vorwiegend PGE2 – spielen bei Entzündungsreaktionen sowie bei der Protektion der Magenschleimhaut eine Rolle. Leukotriene wie LTC4, LTD4 und LTE4 wirken dagegen bronchiokonstriktiv und potentiell asthmaauslösend.

Bei der COX sind 3 Isoenzyme bekannt. Die Hemmung des COX-1-Isoenzym führt beim AIS zum Auslösen der klinischen Symptomatik. COX-2 wird erst bei Verletzungen oder entzündlichen pathologischen Reizen exprimiert. COX-3 scheint lediglich eine Splice-Variante von COX-1 zu sein.

NSAIDs greifen durch Hemmung der COX in den Arachidonsäurestoffwechsel ein. Somit fallen nach Verabreichung von NSAIDs mehr Leukotriene und Hydroperoxyeicosatetraenderivate (HPTE) als Prostaglandine an (Andrew Szczeklik et al., 2004). Zu dieser Dysbalance wird noch eine Dysregulation der Eicosanoidrezeptoren als weiterer Pathomechanismus vermutet. Durch Überempfindlichkeit der Rezeptoren gegen Cysteinylleukotriene wie LTC4, LTD4 und LTE4 und einen verminderten Feedbackmechanismus (PGE2 inhibiert normalerweise die Leukotrien-Synthese) scheint die Dysbalance ungünstig beeinflusst zu werden (O Pfaar & L Klimek, 2006; Schäfer et al., 1999). Als Ursache werden angeborene Störungen oder virale Infekte diskutiert. Die Ätiologie ist letztlich ungeklärt (Stevenson et al, 2009; Palikhe et al., 2009).

Es werden bei den NSAIDs 4 Gruppen unterscheiden, die je nach Wirkprofil die Auslösung einer Intoleranzreaktion mehr oder weniger stark bedingen:

1.) *Starke COX-1-Inhibitoren*

ASS, Diclofenac, Ibuprofen, Metamizol, Indomethacin, Piroxicam, Phenylbutazon führen zu regelhaftem Hervorrufen von Intoleranzreaktionen bei AIS-Patienten

2.) *Schwache COX-1-Inhibitoren*

Paracetamol: bei höherer Dosis kann bei ca. 7% der Betroffenen eine pseudoallergische Reaktion ausgelöst werden (Hosemann et al., 2000)

3.) *Relative COX-2-Hemmer* (nur in hohen Dosen auch auf COX-1 wirksam)

Meloxicam, Nabumeton

4.) *Selektive COX-2-Hemmer* ohne Einfluss auf COX-1

Parecoxib, Celecoxib, Etoricoxib

Auf Grund dieser Einteilung wird bei dem in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Ulm, angewandten oralen Provokationsschema nach der Placebogabe beginnend 1000mg Paracetamol verabreicht, bevor die Toleranzaustestung mit ASS erfolgt.

1.1.5 Diagnostik

Entsprechend des klinischen Verlaufes wird die Erstdiagnose eines Morbus Samter meist erst nach dem 30. Lebensjahr gestellt. Die Patientengeschichte zeigt dabei sehr häufig schon mehrere Operationen an den Nasennebenhöhlen mit immer wiederkehrenden Polypen der Nasenschleimhaut. Rein anamnestisch wird die Diagnosestellung aufgrund des langsam voranschreitenden Krankheitsverlaufs sowie der uneinheitlichen Symptomatik oftmals erschwert. Außerdem erschweren oft parallel bestehende grippale Infekte oder gleichzeitige Allergenexpositionen die Diagnosestellung. Intrakutantests, Pricktest und Messungen von IgE-Antikörpern haben sich als diagnostisch nicht erfolgreich erwiesen, da es sich um eine Pseudoallergie handelt. Als noch nicht praktikabel für den standardisierten klinischen Alltag gelten derzeit die In-Vitro-Tests. Sie bleiben speziellen Fragestellungen vorbehalten (Ludger Klimek & Oliver Pfaar, 2009).

Als diagnostischer Standard werden aktuell jedoch von EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) und GA2LEN- (Global Allergy and Asthma European Network) die ASS-Provokationstests empfohlen. Dabei kann man die nasale, inhalative und orale Provokation unterscheiden. Als Goldstandard gilt die orale Provokation, bei der zwar mit einem protrahierten und heftigeren Verlauf bis hin zu anaphylaktischen Reaktionen gerechnet werden muss, die jedoch gleichzeitig therapeutisch wirksam ist (s.u.).

Bei der nasalen Provokation wird Lysin-ASS (Lysin als chemischer Stabilisator des ASS) verwendet und auf die Nasenschleimhaut appliziert. Durch rhinomanometrische Kontrollen (Abnahme des nasalen Luftflusses) wird ggf. eine nasale Hyperreagibilität gemessen (E Nizankowska-Mogilnicka et al., 2007). Diese Untersuchung kann ambulant durchgeführt werden. Bei einer positiven Reaktion ist ein AIS bewiesen. Bei einer negativen Reaktion ist ein AIS aber nicht ausgeschlossen. Daher sollte eine inhalative oder orale Provokation folgen.

Die inhalative Provokation kann bei Patienten mit Kontraindikationen für eine nasale Austestung erfolgen (Nasenseptumsperforation, zu stark ausgeprägte Polyposis nasi etc.). Bei diesem Test wird ASS über ein Mundstück vernebelt und so bronchial-inhalativ appliziert. Auch hier erfolgt eine kontinuierliche Dosissteigerung mit ständiger Kontrolle möglicher klinischer Überempfindlichkeitsreaktionen sowie mit bodyphletismographischer Messung der Lungen- und Atemparameter. Diese Untersuchung wird teilweise ambulant, teilweise stationär durchgeführt. Bei einer positiven Reaktion ist ein AIS bewiesen und eine orale Toleranzinduktion kann folgen. Aufgrund des hohen Risikos für das Auslösen eines Asthma-Anfalles bis hin zum Status asthmaticus hat sich dieses Verfahren jedoch nicht in der klinischen Praxis etabliert.

Bei der oralen Toleranzinduktion bzw. dem oralen Provokationtest (OPT) existieren je nach Klinik oder Autor verschiedene Schemata, die sich über einen oder mehrere Tage erstrecken. Alle Protokolle werden als orale, einfach verblindete, placebokontrollierte Austestung durchgeführt. Außerdem sollte die Austestung wegen der genannten möglichen Nebenwirkungen und Komplikationen immer im stationären Setting durchgeführt werden. Da die Auslösung der Intoleranz einer Dosisabhängigkeit unterliegt, muss auf eine ausreichende kumulative Gesamtdosis geachtet werden, die über 1000mg sein sollte (E Nizankowska-Mogilnicka et al., 2007). Im Folgenden werden

die Vitalparameter des Patienten (Herzfrequenz, Blutdruck, Sauerstoffsättigung etc.) am Monitor überwacht. Bei bestimmten vordefinierten Kriterien (siehe unten) gilt eine Austestung als positiv und ein AIS als gesichert.

Daher ist die SOTI (systemisch orale Toleranzinduktion) bzw. der orale Provokationstest Therapie und Diagnostik zugleich. Nach einer präzisen Anamnese – insbesondere auch hinsichtlich schwerer Asthma-Anfälle oder Anaphylaxien - folgt eine nasale oder bronchiale Austestung, auch in Kenntnis der etwas niedrigeren Sensitivität und Spezifität, daher nur in Einzelfällen. Bei Patienten mit schweren oder nicht-kontrollierten Asthmaformen ist eine SOTI nur in Ausnahmefällen nach vorheriger Abstimmung mit dem betreuenden Pulmonologe interdisziplinär möglich.

Sensitivität/Spezifität:

Oral	89% / 93%
Bronchial	77% / 93%
Nasal	80-87% / 93-96% (E Nizankowska-Mogilnicka et al., 2007)

1.1.6 Therapie

Ernährung und Aufklärung

Gegenstand der Diskussion ist derzeit noch eine salizylfreie bzw. salizylarme Ernährung. Sie scheint jedoch, aufgrund der geringen Mengen von untergeordneter Bedeutung. Die Karenz besonders salizylathaltiger Lebensmittel wie Curry oder Paprika wird dennoch empfohlen (Förster & Olze, 2008). Um eine mögliche akzidentelle Aufnahme von zu hohen Dosen eines COX-Inhibitors bzw. von NSAIDs zu vermeiden, ist eine Aufklärung der Patienten und aller an der Behandlung beteiligten Personen von präventivem Nutzen (Palikhe et al., 2009). Dabei ist im Besonderen auf Präparate hinzuweisen in denen ein Beinhalten von NSAIDs auf den ersten Blick nicht vermutet wird, wie z.B. Rheumasalben, salizylhaltige Pflaster oder Medikamente zur Behandlung grippaler Infekte.

Medikamentöse Therapie

Glukokortikoide

Glukokortikoide wirken entzündungshemmend und immunsuppressiv und kommen bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis topisch und systemisch zu Anwendung. Die topischen - hierbei vor allem die neueren Präparate wie Nasonex ® (Mometasonfuroat) oder Avamys ® (Fluticason) - zeichnen sich durch eine sehr geringe systemische Bioverfügbarkeit (Fowler et al., 2002) bei guter Resorption über die Schleimhaut sowie eine hohe Rezeptoraffinität aus. Dies erklärt die gute topische Wirkung und nahezu fehlenden systemischen Nebenwirkungen und ermöglicht die klinische Zulassung selbst für Kinder ab 6 Jahren (L Klimek & Bachert, 2000).

Systemisch verabreichte Kortisonpräparate in absteigender Dosierung sollten zurückhaltend eingesetzt werden. Meist werden sie gefolgt von topischer Anwendung bei einer akuten Exazerbation verordnet (G Rasp et al., 2000) und hochdosiert über einen kurzen Zeitraum appliziert – z.B. 250mg Prednisolon-Äquivalent absteigend über 10 Tage. Eine Dauertherapie wird in schweren Einzelfällen allenfalls unterhalb der Cushing Schwellendosis von 7,5mg Prednisolon-Äquivalent empfohlen. Bei Patienten mit AIS scheint der Effekt durch Glukokortikoide besser zu sein als bei Patienten mit allergisch polypöser Rhinosinusitis. Glukokortikoide können die Notwendigkeit eines operativen Vorgehens zwar verzögern und die Operation erleichtern – teilweise sogar verhindern - haben aber als Dauertherapie in höherer Dosierung auf Grund der zahlreichen Nebenwirkungen eine geringe Bedeutung (Van Camp & P. A. Clement, 1994).

Leukotrienrezeptorantagonisten

Montelukast (Singulair®) ist das bekannteste Medikament dieser Gruppe und in der Asthmatherapie ein etablierter Bestandteil. In mehreren Studien wurde die Wirksamkeit dieses Medikaments auf die Polyposis nasi bei präoperativer Verwendung, wie auch bei der postoperativen Rezidivprophylaxe untersucht. Bei noch relativ geringer Datenlage scheint sich ein positiver Effekt abzuzeichnen.

Es wird eine Besserung der Befindlichkeit und ein synergistischer Effekt mit Steroiden berichtet (S.-E. Dahlén, 2006). Gegenstand aktueller Diskussion bleibt die generelle Anwendungsempfehlung (Gerd Rasp, 2010). Aufgrund der hohen Therapiekosten wird

Montelukast als Reservemedikament bei schweren Formen von AIS und nach Abbruch einer SOTI aufgrund schwerer pseudoallergischer Reaktionen empfohlen.

NNH-Operationen

Bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis und Polyposis nasi wird die Indikation zur operativen Sanierung der Nasennebenhöhlen nach Berücksichtigung der Krankengeschichte und Anamnese (z.B. Ausschöpfung aller konservativen Therapieansätze), der Rhinoskopie, Endoskopie sowie einer adäquaten radiologischen Bildgebung (Marple et al., 2009) gestellt. Daraus leitet sich die operative Strategie ab.

Als Standardoperationsverfahren bei Nasennebenhöhleneingriffen bezüglich einer Polyposis nasi hat sich die transnasale, funktionell endoskopische Nasennebenhöhlenchirurgie (FESS) etabliert (Welch & Stankiewicz, 2009). Diese Methode kann durch die sogenannte computer assisted surgery (CAS), ein computertomographiebasiertes, intraoperatives Navigationsverfahren, erweitert werden. Im Besonderen können so Revisions-Eingriffe noch sicherer gemacht werden. Ziel der Operation ist die Wiederherstellung der nasalen und paranasalen Physiologie unter Erhalt gesunder Schleimhautareale im NNH-System.

Durch Entfernung der Polypen, das Ausräumen/Abtragen von Sekretkonkrementen oder der entzündlichen hyperplastischen Schleimhaut des Nebenhöhlensystems und der Eröffnung der osteomeatalen Einheit soll dies gewährleitet werden. Die Belüftung der Nasennebenhöhlen wird durch eine operative Erweiterung der Ostien – Sinus maxillaris, frontalis, ethmoidalis et sphenoidalis bds. erreicht. Das operative Vorgehen beim Vollbild der Polyposis nasi ist etwas radikaler als bei nichtpolypösen Formen der chronischen Sinusitis, d.h. die Ostien werden weiter eröffnet um ein erneutes Obliterieren zu vermeiden und die Nasenpflege durch Patient und betreuenden HNO-Arzt zu erleichtern (Seiberling et al., 2009). Besonders bei Vorliegen von Hyp- oder Anosmie ist ein vorsichtiges Befreien der Riechregion im Bereich der anterioren Rhinobasis und oberen Nasenmuscheln von Bedeutung. Nach erfolgter Operation verbessert sich, wie mehrere Autoren nachweisen konnten, die mukuziliäre Clearance, die Nasenatmung und die vor allem allgemeine Lebensqualität (Fokkens et al., 2007; Stuck et al., 2012).

SOTI/adaptive Desaktivierung

Die Indikation zu einer ASS-Desaktivierung wird derzeit individuell und mit besonderem Augenmerk auf die Parameter Anamnese und klinischer Verlauf bezüglich eines AIS und einer Rezidivpolyposis vom behandelnden Arzt gestellt. Dabei wird die Indikation vornehmlich in folgenden Situationen bei AIS-Patienten gestellt:

- Rezidivpolyposis nach mehrfachen Vor-OPs
- persistierende Symptomatik bei voll ausgeschöpftem medikamentösem Behandlungsspektrum,
- die Notwendigkeit wegen der nasalen und asthmatischen Beschwerden dauerhaft systemisch Kortisonpräparate einnehmen zu müssen.

In diesen Fällen sollte eine systemisch orale Toleranzinduktion unter stationären Bedingungen erfolgen (R. U. Lee & Stevenson, 2011).

Die Durchführung der SOTI ist bisher nicht standardisiert. Verschiedenste Austestungsschemata existieren und sollten unter den Gesichtspunkten individuelles Risiko, organisatorische und logistische Durchführbarkeit sowie pathopysiologische Plausibilität durchgeführt werden (Weber et al., 2012). Die verschiedenen Empfehlungen zeigen eine große Bandbreite und reichen von 1,25mg inhalativ bis zu 40-60mg oral als Startdosis bei einer Austestung. Nicht nur die Anfangsdosis, sondern auch die Abstände zwischen den ASS-Gaben weisen in der Literatur mit Angaben von 30 min bis zu 3 Stunden große Varianz auf (Weber et al., 2012). Derzeit befindet sich eine deutsche AWMF-Leitlinie in Vorbereitung, deren Fertigstellung zeitnah erwartet wird. Zum Zeitpunkt der Abgabe diese Arbeit war das geplante Datum noch nicht erreicht (http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/ll/017-072.html).

In der Abteilung für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Ulm, wird nach den Empfehlungen der EAACI/GA2LEN Guideline von Nizankowska-Mogilnicka vorgegangen (E Nizankowska-Mogilnicka et al., 2007). Ein Beginn der Therapie mittels SOTI nach Operation wird im Zeitraum von 6 Wochen postoperativ empfohlen (Weber et al., 2012), um einer Rezidivpolyposis möglichst schnell entgegen zu wirken (s.u.). Nach einer durchgeführten SOTI ist für eine suffiziente therapeutische Wirkung die dauerhafte Einnahme von ASS entscheidend. Eine Einnahmepause von mehr als 24 Stunden sollte vermieden werden. Bei Pausen > 48 h muss eine erneute Desaktvierung

unter stationären Bedingungen erfolgen. Eine Reevaluation der klinischen Situation nach einem Jahr ist als Therapiekontrolle üblich.

1.1.7 Rezidive

Die chronisch polypöse Rhinosinusitis hat eine hohe Rezidivrate von 20-60% (Fokkens et al., 2007; Wynn & Har-El, 2004; Dalziel et al., n.d.). Von verschiedenen Autoren und in der klinischen Praxis konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem Morbus Samter unter einer noch ausgeprägteren chronischen Rhinosinusitis leiden als Patienten ohne Analgetikaintoleranz und vor allem auch signifikant häufiger und schneller Rezidive der Schleimhautwucherung entwickeln (Förster & Olze, 2008; Fokkens et al., 2007; Hosemann et al., 2000). Dies ist Kernpunkt des Therapieansatzes mit ASS, da jedes Rezidiv und jede nötige Revisions-Operationen ein Risiko mit sich bringt. Bei voroperierten Nasennebenhöhlen ist die Übersicht für den Operateur oft erschwert und durch Verwachsungen besteht ein erhöhtes operatives Komplikationsrisiko bis hin zu Orbita- oder Schädelbasisverletzung. Ein möglichst langes Hinauszögern oder sogar ein Vermeiden von Rezidiven ist folglich ein zentraler Therapieansatz. Es wurde gezeigt, dass durch Anschließen einer systemisch oralen Toleranzinduktion statistisch eine Revisionsoperation um mehrere Jahre verzögert werden kann (Berges-Gimeno et al., 2003).

1.2 Hintergrund der Studie

Bei der weiterführenden Betreuung und Behandlung der Patienten nach SOTI ist die geeignete ASS-Erhaltungsdosis in der Langzeitbehandlung Gegenstand kontroverser Diskussionen. Es wird bei der Behandlung der Samter-Trias mit ASS eine Dosis-Wirkungs-Beziehung angenommen. Dies beruht unter anderem auf den Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Stevensson, die bei hohen Dosen gute Ergebnisse bezüglich der Polyposis und des Asthmas erzielten (J. Y. Lee et al., 2007). In reziproker Dosis-Wirkungs-Beziehung verhalten sich jedoch auch die Nebenwirkungen, bei denen vor allem gastrointestinale Ulcera und Blutungen von vorranginger Bedeutung sind. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, eine verlängerte Blutungszeit und die Überempfindlichkeitsreaktionen gehören ebenfalls zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Die Arbeitsgruppe um Gosepath empfiehlt mit 100mg eine vergleichsweise niedrige Dosierung als Dauertherapie (Gosepath et al., 2002), die jedoch bisher in keiner anderen Studie ihre Wirksamkeit zeigen konnte. Rozsasi konnte in einer Untersuchung zeigen, dass sich mit 300mg täglich deutlich bessere Ergebnisse zeigen als mit 100mg. Bei 100mg ASS trat in allen Fällen eine Rezidivpolyposis auf. Bei 300mg war dies bei keinem Patienten der Fall. Außerdem wurde unter 300mg ASS bei 3 von 7 Patienten ein positiver Effekt auf das bestehende Asthma im Sinne von reduzierter Medikation beobachtet (Rozsasi et al., 2008). DeMarcantonio et al. und Lee et al. empfehlen weiterhin wegen guter Wirksamkeit eine hohe Dosis mit bis zu 1,3 g ASS täglich.

Die Diskussion um eine therapeutisch wirksame Dosis bei einer vertretbar geringen Nebenwirkungsrate in der Langzeitbeobachtung ist bisher nicht geklärt und bedarf weiterer Untersuchung. Daher erscheint es notwendig weitere Analysen über die Langzeitbehandlung und deren Erfolg anzustellen. Bei bisher kleinen Fallzahlen in Studien mit 300mg ASS täglich, ist es Ziel unserer Untersuchung mit größerem Patientenkollektiv die Datenlage weiter zu verbessern.

1.3 Fragestellung

Im Vordergrund der Arbeit soll die Frage nach den Langzeitergebnissen der Verträglichkeit und der Lebensqualität der Patienten stehen, die mit 300mg ASS tgl. bei einer bestehenden Analgetikaintoleranz, Asthma bronchiale und rezidivierenden Polyposis nasi behandelt werden. Ziel ist es die Datenlage zur Abbruchquote, zur Verträglichkeit, zum Langzeiteffekt sowie zur Rezidivprophylaxe bei genannter Dosierung zu verbessern.

Im Detail sollen folgende Fragestellungen untersucht werden:

- Wie gut ist die Voraussage einer sorgfältigen Anamnese auf eine positive Austestung / wie viele Patienten, die ausgetestet wurden haben auch positiv reagiert?
- Wie hoch ist die Abbruchquote von Patienten, die auf ASS protect ® 300mg tgl. eingestellt wurden und was sind die Gründe für den Abbruch?
- Wie ist die Lebensqualität von Patienten mit Morbus Samter und einer Dauerbehandlung mit ASS – auch im Vergleich zu einem gesunden Patientenkollektiv?
- Wie hoch ist die Rezidivrate bei einer Behandlung mit 300mg ASS?
- Wie verhalten sich die Nasenatmung und die Geruchsfunktion?
- Wie häufig ist eine Revisionsoperation unter ASS nötig?
- Wie hat sich das Asthma unter der Therapie mit ASS 300 entwickelt?
- können andere Medikamente, die zur Therapie des Asthma oder der Polyposis nasi benötigt werden reduziert oder abgesetzt werden?
- Wie verhält sich die ermittelte Toleranzschwelle mit dem Langzeitoutcome der Patienten?
- Wie gut ist die Compliance/Praktikabilität der Therapie?

2 MATERIAL UND METHODE

2.1 Versuchsdesign

Es handelte sich um ein mehrstufiges Vorgehen bei der Datenerhebung. Eine retrospektive Datenerhebung aus der Patientendatei der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Ulm wurde gefolgt von einer prospektiven Fragebogenuntersuchung. In der dritten Phase wurde ein Teil der Patienten, die einen Fragebogen erhielten und antworteten, klinisch nachuntersucht.

2.1.1 Studienteilnehmer

Teilnehmer der Studie waren ausschließlich Patienten der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Ulm, die sich in den Jahren 2004 bis 2011 einer ASS-Intoleranz-Austestung auf der klinikeigenen Intensivstation unterzogen haben. Von diesen 132 Patienten entsprachen 85 den Einschlusskriterien. Diese wurden per Post angeschrieben und Ihnen zwei Fragebögen, die benötigte Einverständniserklärung, sowie eine Einladung zu einer weiteren Nachuntersuchung zugesandt. Bedingung für eine Nachuntersuchung war die zum Untersuchungszeitpunkt noch aktuelle ASS-Einnahme.
Von den 85 angeschriebenen Patienten konnte ein Rücklauf von 55 beantworteten Fragebögen erzielt werden. Von diesen 55 Rückantwortenden konnten wiederum 30 Patienten in der HNO-Ambulanz nachuntersucht (siehe Abb. 1).

Alle in die Studie eingeschlossen Patienten wurden nach den Vorgaben der Ethikkommission der Uniklinik Ulm über den Studienverlauf und die Richtlinien zur Erhebung von personenbezogenen Daten aufgeklärt. Ein Ethikantrag wurde der Ethikkommission der Universität Ulm vorgelegt und positiv bewertet.

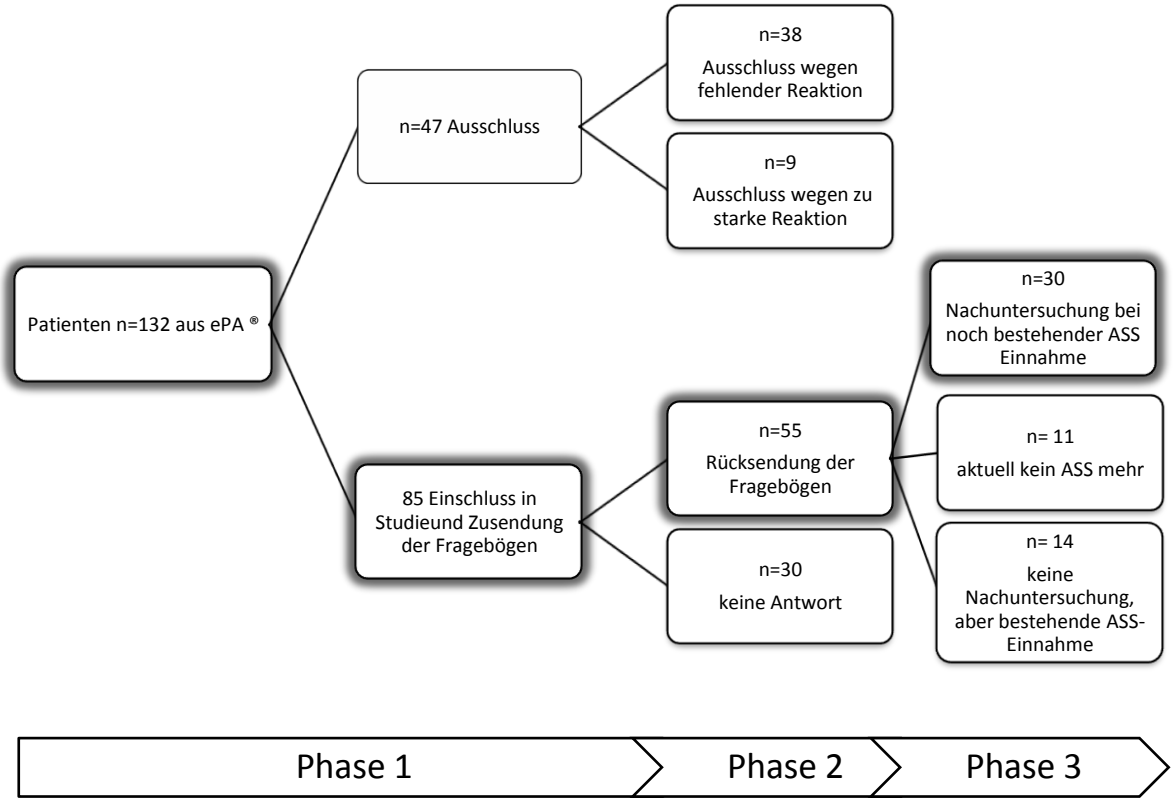

Abbildung 1: Flussdiagramm der Patientenauswahl, schwarz gesäumt sind diejenigen Patienten, die jeweils die Hauptbeobachtungsgruppe darstellten, n=Anzahl der Patienten, ePA ® =elektronische Patientenakte, ASS – Acetylsalicylsäure

2.1.2 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten der HNO Klinik bei denen erfolgreich eine ASS-Intoleranzaustestung durchgeführt wurde. Voraussetzung war das Vorliegen einer Polyposis nasi, Asthma bronchiale und eine Analgetika-Intoleranz.

Fragebögen wurden allen Patienten zugesandt, die im oben genannten Zeitraum nach einer positiven ASS-Austestung und einer erfolgreichen Desaktivierung auf eine Dauertherapie mit 300mg ASS protect ® tgl. eingestellt wurden.
Nachuntersucht wurden Patienten nach Intoleranzaustestung, die aktuell noch ASS einnehmen.

2.1.3 Ausschlusskriterien

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren wurden aus der Studie ausgeschlossen. Außerdem ausgeschlossen wurden Patienten, die bei einer durchgeführten Intoleranzaustestung nicht reagiert haben. Das heißt, die bei einer kontinuierlichen oralen Dosissteigerung bis auf 500mg ohne nasale, kutane, bronchiale oder systemische Reaktion blieben. Patienten die bei einer durchgeführten Intoleranzaustestung eine schwere anaphylaktische Reaktion zeigten und somit nicht auf eine Dauermedikation mit ASS eingestellt werden konnten wurden ebenfalls nicht mit einbezogen. Schwere psychische Erkrankungen und nicht ausreichende Deutschkenntnisse galten ebenso als Ausschlußkriterien wie mangelnde Kooperation. Auch Schwangere ab dem dritten Trimenon und Patienten, die beruflich ein sehr hohes Verletzungsrisiko haben wurden nicht in die Studie mit eingeschlossen.

2.1.4 Fragebögen

Nachuntersuchungsfragebogen für Patienten mit ASS-Intoleranzsyndrom

Zur Langzeitnachuntersuchung der AIS-Patienten wurde ein Fragebogen erstellt, der demographische Angaben der Patienten sowie in insgesamt 22 Fragen weiterer krankheitsspezifische Aspekte prüft. Der sechsseitige Fragebogen beinhaltet 4 Fragen mit einer ordinalskalierten numerischen visuellen Analogskala (im Folgenden NRS (numerische Ratingskala) bezeichnet) von -5 bis +5 sowie 17 geschlossene Fragen. Die letzte Frage gibt Raum für eigene Anmerkungen oder ein Feedback des Patienten.

SNOT-20 GAV

Ergänzt wurde der oben genannte selbst erstellte Fragebogen durch den SNOT-20 GAV. Dieser deutschsprachige Fragebogen auf Basis des angloamerikanischen SNOT 20 ermöglicht die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis (Baumann et al., 2008). Mit insgesamt 20 Items werden typische Symptome der chronischen Rhinosinusitis anhand einer Likert-Skala abgeprüft. Neben einem Gesamtscore wurden drei Subscores etabliert: Allgemeine Lebensqualität (ALQ), Primär Nasale Symptome (PNS) und Sekundär Rhinogene Symptome (SRS). Zur einfacheren Vergleichbarkeit wurden die errechneten Skalenwerte in eine 0-100-Skala transformiert (Piccirillo et al., 2002). Der SNOT-20 GAV ist ein valides, sensitives und verlässliches Messinstrument für den deutschsprachigen Raum. Da bei der Kohorte unserer Studie kein vorher-nachher Vergleich im zeitlichen Verlauf mehr möglich war um eine Dynamik während der Therapie darzustellen, wurden Daten verschiedener Vergleichsgruppen herangezogen. Die Daten dieser Vergleichsgruppen wurden uns freundlicherweise von Baumann et al. aus deren Untersuchungen zur Verfügung gestellt.

2.1.5 Klinische Untersuchung

Im ersten Schritt der retrospektiven Datenauswertung des Krankengutes der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Ulm, wurden anhand der klinikeigenen elektronischen Patientenakte (ePA ®) alle im System vorhandenen Patienten vom Zeitraum Juli 2004 bis Dezember 2011 gesichtet, die unter dem Suchbegriff „ASS-Intoleranzaustestung“ gefunden werden konnten. Diese 132 Patientenakten wurden gesichtet und mehrere Zielgrößen erhoben: Alter, Geschlecht, Ursachen für einen eventuellen Therapieabbruch oder eine Therapiepause, die Schwellendosis bei ASS-Intoleranzaustestung, Art und Schweregrad der Reaktion bei Austestung, Asthma-, Raucher-, und Allergiestatus sowie Anzahl vorausgegangener OPs und Desensibilisierungen.

Alle Patienten litten an chronischer Rhinosinusitis, Polyposis nasi und wurden vor Beginn der Austestung schon mindestens einmal an den Nasennebenhöhlen operiert.

Im folgenden Schritt wurden den Patienten nach Überprüfung der Ein- und Ausschlußkriterien die zwei oben erwähnten Fragebögen zugesandt. Außerdem erhielten die Studienteilnehmer eine zu unterzeichnende ausführliche schriftliche Aufklärung und Einverständniserklärung sowie eine Nachuntersuchungseinladung. Bei den Zielgrößen der Fragebogenuntersuchung lag der Fokus auf der persönlichen Symptomentwicklung, der Beeinträchtigung durch die polypöse Rhinosinusitis, der Asthmaschweregradeinteilung, sowie einer weiteren genaueren Medikamenten-anamnese.

Eine Nachuntersuchung erfolgte bei Patienten die aktuell noch täglich ASS einnahmen. Von den 55 Patienten, die die Fragebögen ausgefüllt zurücksendeten konnten 30 nachuntersucht werden. Bei 14 konnte trotz noch bestehender ASS-Einnahme keine Nachuntersuchung erfolgen. Bei den letzten 11 Patienten bestand aktuell keine ASS-Einnahme mehr (siehe Abbildung 1).

Bei den 30 nachuntersuchten Patienten wurden durch die Untersuchung in der HNO-Ambulanz folgende Hauptzielgrößen erhoben: Nasendurchfluss (Flow 150 Pa inspiratorisch) anhand der aktiven anterioren Rhinomanometrie, MALM- Score und Riechvermögen mittels Olfaktometrie.

Die vorhandene persönliche Medikation der Patienten wurde während der Studie nicht verändert.

Intoleranzaustestung

Die in der HNO-Klinik durchgeführte Desensibilisierung erfolgte gemäß Protokoll als orale, einfach verblindete, placebokontrollierte Durchführung auf der klinikeigenen Intensivstation wie von Stevenson und Nizankowska-Monilnicka (E Nizankowska-Mogilnicka et al., 2007) beschrieben.

Nach der Abnahme eines Routinelabors und der Anlage eines peripher venösen Zugangs wurde eine HNO-ärztliche Standartuntersuchung, eine Rhinomanometrie und eine Olfaktometrie durchgeführt, sowie der Allergietest und der Lungenfunktionstest kontrolliert. Die nicht im Protokoll ausgeschlossene Eigenmedikation konnte weiter verabreicht werden. Alle Vorgänge fanden unter der Aufsicht eines ärztlichen Mitarbeiters der HNO-Klinik statt.

Kontraindikationen für eine Austestung sind eine Baseline FEV1 kleiner 70%, akute Infektionen kurz vor der geplanten Austestung, sowie vorbestehende Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (Ulcus ventriculi / duodeni, schwere GERD) oder des kardiovaskulären Systems (NYHA > 2, instabile Angina pectoris etc.).

Abbruchkriterien sind ein FEV1-Abfall von mehr als 25% vom Ausgangswert, sowie sonstige übermäßige Reaktionen (Quinke-Ödem, kutane Überreaktionen, akute Gastritis, anaphylaktoide Reaktionen, schwere systemische allergische Reaktionen etc.).

Nach einem Placebo und einer Gabe von 1g Paracetamol erfolgte die Verabreichung von ASS in den Dosierungsschritten 6mg (nur bei positiver Reaktion auf Paracetamol) 30mg, 60, 100, 150, 250 und 500mg alle drei Stunden. Dies erfolgte unter der vom Patienten selbstständig gemessenen, halbstündigen FEV1-Kontrolle (je das Mittel aus drei direkt hintereinander erfolgten Messungen). Sonstige Reaktionen wie kutane, nasale, systemische oder intestinale Symptome wurden von den Patienten in einer ausgehändigten Checkliste protokolliert. Zeigte ein Patient eine Reaktion, so wurde die verabreichte Dosis im Abstand von drei Stunden so lange wiederholt bis keine

Beschwerden mehr angegeben wurden. Die auf diese Weise ermittelte Dosis wird als sogenannte Schwellendosis definiert. Im Anschluss wird die ASS-Gabe bis auf 500mg gesteigert.

In den folgenden Untersuchungen in der HNO-Ambulanz wurden zur Feststellung des klinischen Verlaufes über den genannten Zeitraum folgende objektive und in der HNO-ärztlichen Routine gebräuchliche Untersuchungen angewandt und als Hauptzielvariablen definiert: Nasenendoskopie mittels 30°-Optik zur MALM-Score-Bestimmung, Nasendurchflusstest und Olfaktometrie.

Endoskopie

Nach einer orientierenden Untersuchung durch eine anterioren Rhinoskopie mittels Nasenspekulum erfolgte bei allen Patienten eine mittlere Rhinoskopie zur Umfassenden Beurteilung der Nasenhaupthöhle. Diese Untersuchung erfolgte mit einer starren 30 Grad Optik (Firma Karl-Storz ®). Es wurde - soweit von den Pateinten toleriert – auf eine Lokalanästhesie sowie abschwellende Maßnahmen verzichtet. Die Beurteilung des Schweregrades der Polyposis nasi erfolgte durch die Klassifizierung nach Malm. Dabei wurden nach unten aufgeführten Kriterien Punktewerte von 0 bis 3 für jede Nasenhaupthöhle einzeln vergeben und anschließend addiert.

Tabelle 1 Einteilung Polyposis nasi nach MALM-Score (Malm 1997)

MALM-Score	Ausbildung
0	keine Polypen
1	Kleine Polypen lateral der mittleren Nasenmuschel
2	Polypen, die sich bis zur unteren Grenze der mittleren Nasenmuschel ausdehnen.
3	Massiv auftretende Polypen, die sich bis zum Nasenboden erstrecken

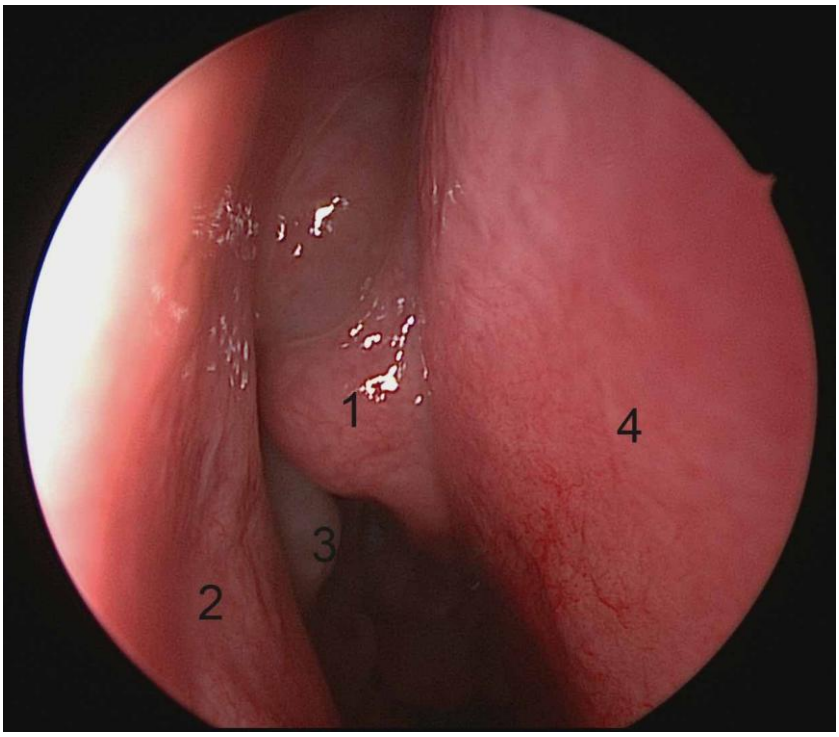

Abbildung 2: posteriore Rhinoskopie mittels 30°-Optik, MALM-Score 1,

1 = mittlere Nasenmuschel, 2 = Nasenseptum, 3 = Polyp, 4 = laterale Nasenwand, Bild aufgenommen in der Ambulanz der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Ulm

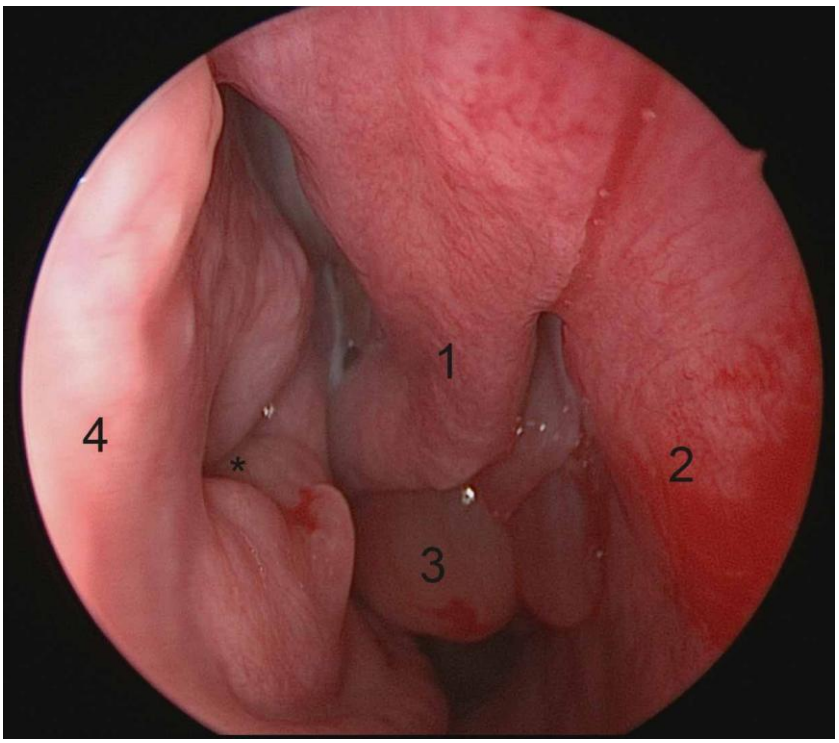

Abbildung 3: posteriore Rhinoskopie mittels 30°-Optik, MALM-Score 2,

1 = mittlere Nasenmuschel, 2 = Nasenseptum, 3 = Polyp, 4 = laterale Nasenwand ,* = Ostium zum Sinus maxillaris, Bild aufgenommen in der Ambulanz der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Ulm

Rhinomanometrie

Zur Messung der strömungsphysikalischen Werte des Volumenstroms durch die Nase hat sich in der HNO-ärztlichen Praxis die aktiv anteriore Rhinomanometrie durchgesetzt (Mlynski & Beule, 2008).

Dabei werden die folgenden Parameter gemessen: transnasaler Druck, definiert als Druckdifferenz zwischen Außenraum der Nase und Nasopharynx, und Volumenstrom also das Volumen, das pro Zeiteinheit die Nase durchströmt. Es wurde bei unseren Untersuchungen bei einem Referenzdruck von 150 Pascal der Volumenstrom in ml/sec bei Inspiration gemäß den Standartempfehlungen gemessen. Zur Messung wurde das Gerät Rhino 4000M © der Firma Homoth © Medizin Elektronic, Hamburg verwendet (P. A. R. Clement & Gordts, 2005). Die Messung erfolgte für jedes Nasenloch einzeln jeweils vor und 10 Minuten nach beidseitiger Anwendung von abschwellenden Maßnahmen mit 0,1% Xylomethazolinhydrochlorid-Nasenspray. Die ermittelten Werte wurden addiert und als Summe des Volumenstroms bei Inspiration dargestellt. Die Messungen wurden sowohl graphisch als auch numerisch dokumentiert.

Olfaktometrie

Der Geruchssinn gilt als einer der sensitivsten klinischen Parameter im Verlauf einer rezidivierenden Polyposis nasi (Gosepath, 2007).

Es wurde in der Studie der Screening Test der Firma Burghardt durchgeführt (T Hummel et al., 1997). Bei einem Riechabstand von ca. 2 cm vor der Nase werden insgesamt 12 verschiedene Gerüche mittels „sniffin´ sticks“ dargeboten. Diese tragen die Geruchsmoleküle. Die Patienten müssen sich aus einer Auswahl von vier mögliche Alternativen entscheiden. Es muss eine Antwort abgegeben werden. Dies erfolgt gleichzeitig für beide Nasenlöcher. Der Gesamtscore ergibt sich aus der Summe aller richtig erkannten Geruchsstoffe.

Somit wird die chemosensible Leistung des Riechepithels überprüft und anhand der unten dargestellten quantitativen Einteilung kategorisiert.

Tabelle 2 Klassifikation der Riechstörungen. (Hüttenbrink et al., 2013)

	Riechstörung (Dysosmie)	Beschreibung	Anzahl richtig erkannter Riechproben
Quantitativ	Hyperosmie	Überempfindlichkeit	
	Normosmie	Normale Empfindlichkeit	10-12
	Hyposmie	Verminderte Empfindlichkeit	6-9
	Anosmie (*komplette Anosmie, funktionelle Anosmie*)	*Komplette Anosmie:* Vollständiger Verlust des Riechvermögens; kein Restriechvermögen nachweisbar *Funktionelle Anosmie:* Sehr deutliche Einschränkung des Riechvermögens, beinhaltet sowohl den kompletten Verlust als auch das Vorhandensein einer geringen Restwahrnehmung	≤5

2.2 Auswertung und Statistik

Die Aufbereitung und Auswertung der Daten erfolgte mit Microsoft Excel ® und dem Statistik-Programm SPSS ® 20.0 entlang der Untersuchungsschwerpunkte.

Zur Darlegung der Ergebnisse wurden deskriptive Statistiken und nichtparametrischen Tests angewandt. Die Ergebnisse wurden in Mittelwertangaben, Median, Standartabweichung und Range angegeben. Die Ergebnisse wurden in Grafiken und Tabellen dargestellt, wobei aus Gründen der Übersichtlichkeit teilweise die Häufigkeiten nicht in der Anzahl der Antworten, sondern in Prozent angegeben wurden.
Als statistische Tests wurde der Wilcoxon Vorzeichentest für verbundene Stichproben angewandt und somit auf eine nicht-parametrische Auswertung zurückgegriffen. Es wurde ein Signifikanzniveau von 5% bei zweiseitiger Durchführung der statistischen Tests zu Grunde gelegt, was bedeutet, dass Ergebnisse mit einem p-Wert kleiner oder gleich 0,05 als statistische signifikant betrachtet wurden.

Konsultation und Betreuung durch das Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie der Universität Ulm wurden wahrgenommen.

3 ERGEBNISSE

Insgesamt konnten 132 Patientenakten in der klinikeigenen Datenbank (elektronische Patientenakte ePA ®) identifiziert werden. 85 Patienten darunter entsprachen den Einschlusskriterien. 47 genügten diesen nicht und wurden somit ausgeschlossen. Davon 38 wegen fehlender ASS-Intoleranzreaktion auf die Provokation und 9 wegen übermäßiger Reaktion und der damit verbundenen zu großen Gefahr der Anaphylaxie und somit abgebrochener Provokation.

3.1 Ergebnisse der ersten Studienphase

3.1.1 Altersverteilung

In der ersten Studienphase wurden 132 Patientenakten gesichtet. Davon war der Anteil der männlichen Patienten mit 59,8% etwas höher als der weibliche Anteil. Bei der Anzahl der positiv ausgetesteten Reaktion lagen die männlichen Probanden allerdings innerhalb des Geschlechts mit einem Anteil von 68,4% etwas gegenüber den Frauen mit 75,5% zurück. Von allen getesteten Patienten zeigten 71,2% eine positive, klinisch messbare, Reaktion auf ASS. 28,8% konnten dagegen bis zu der Maximaldosis von 500mg belastet werden ohne eine Intoleranzreaktion zu zeigen.

Tabelle 3: Intoleranzaustestungsreaktion in Abhängigkeit des Geschlechts, - = negative Reaktion, + = positive Reaktion

			Reaktion		Gesamt
			-	+	
Geschlecht	weiblich	Anzahl	13	40	53
		% innerhalb von Geschlecht	24,5%	75,5%	100,0%
		% der Gesamtzahl	9,8%	30,3%	40,2%
	männlich	Anzahl	25	54	79
		% innerhalb von Geschlecht	31,6%	68,4%	100,0%
		% der Gesamtzahl	18,9%	40,9%	59,8%
Gesamt		Anzahl	38	94	132
		% der Gesamtzahl	28,8%	71,2%	100,0%

Der Altersdurchschnitt lag bei diesem Patientenkolletiv der Gesamtzahl n=132 bei 47,6 Jahren. Bei den Probanden mit einer positiven Reaktion auf ASS (Gesamtzahl n=85) lag der Altersdurchschnitt bei 47,4 Jahren. Gemessene Zeitpunkte waren jeweils Alter bei Unverträglichkeitsaustestung. Auch die Altersverteilung innerhalb dieser 85 Patienten zeigte mit einem Mittelwert des Alters der Männer von 47,1 Jahren und einem Mittelwert des Alters der Frauen von 47,8 Jahren ausgesprochen homogene Verhältnisse (siehe Abbildung 4).

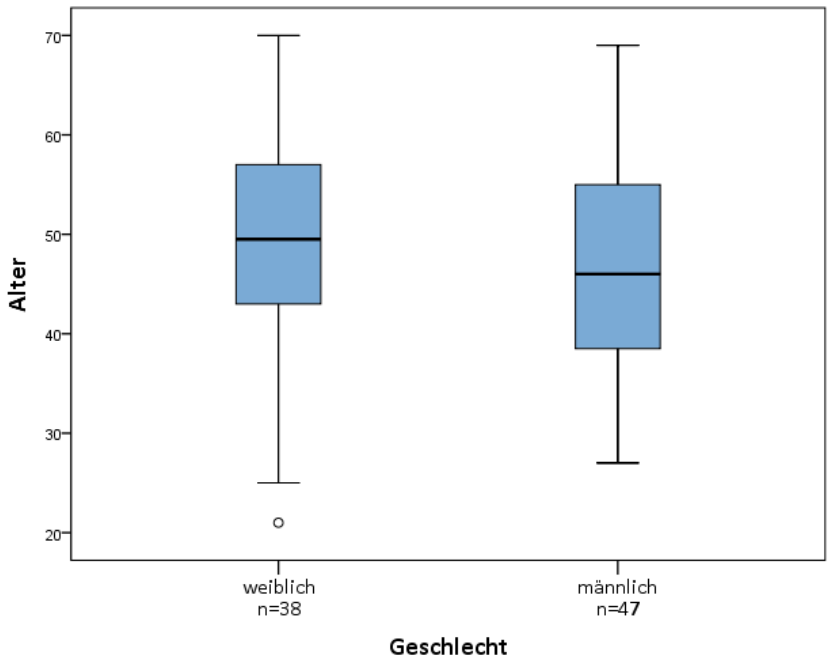

Abbildung 4: geschlechterabhängige Altersverteilung aller eingeschlossener Patienten (n=85), Linie in der Box – Median; Länge der Box - Interquartilsabstand; Whisker - Minimum und Maximum, Kreise – Ausreißer, n - Anzahl

3.1.2 Begleiterkrankungen und weitere Kollektivmerkmale

Tabelle 4: Häufigkeiten von Begleiterkrankungen und weitere Kollektivmerkmale, Studienpopulation der Studienphase 1

		ja	nein	gesamt	fehlend
Asthma	Anzahl (% der Gesamtzahl)	73 (85,9%)	12 (14,1%)	85 (100%)	0 (0%)
Allergien	Anzahl (% der Gesamtzahl)	42 (49,4%)	41 (48,2%)	83 (97,6%)	2 (2,4%)
Raucher	Anzahl (% der Gesamtzahl)	9 (10,6%)	69 (81,2%%)	78 (91,8%)	7 (8,2%)
Magenschutz	Anzahl (% der Gesamtzahl)	20 (23,6%)	62 (72,9%)	82 (96,5%)	3 (3,5%)

Unter den 85 Patienten mit positiver Austestung zeigte sich mit 81,2% ein deutlich größerer Teil an Nichtrauchern als an Rauchern. Dabei zeigte sich ebenfalls eine homogene Geschlechterverteilung. Der Asthmastatus, aufschlussreich aus Gründen der Diagnosestellung eines Morbus Samter, war bei 85,9% positiv. 14,1% waren nicht an Asthma erkrankt. Innerhalb des Geschlechts lagen Männer mit 80,9% unterhalb und die Frauen mit 92,1% oberhalb des durchschnittlichen Werts der Gesamtzahl. 23,5% der Patienten nahmen gelegentlich oder regelmäßig Präparate zum Magenschutz ein. Bei 49,4% zeigten sich zusätzlich zur pseudoallergischen ASS-Intoleranz weitere „echte“ Allergien (intermittierende/saisonale Allergien und/oder permanente/perenniale Allergien).

3.1.3 Anzahl Voroperationen

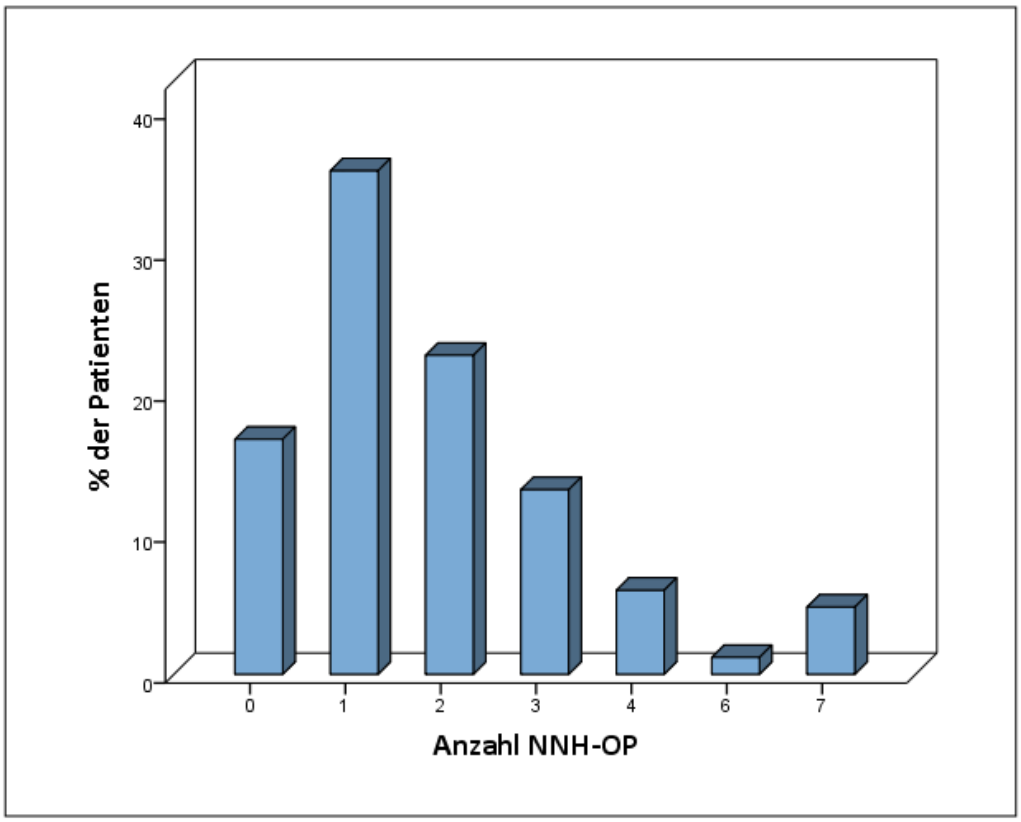

Abbildung 5: Anzahl der Voroperationen an den Nasennebenhöhlen, NNH= Nasennebenhöhlen, OP=Operation, Anzahl der Patienten lag bei 85

Die Anzahl der Voroperationen lag bei unserem Patientenkollektiv zwischen 0 und maximal 7. Bei 35,3% der Patienten musste sich innerhalb des Krankheitsverlaufs schon ein Mal einer NNH-Operation durchgeführt werden. Zwei Operationen waren bei 22,4% nötig und nur 16,5% wurden noch nie am Nasennebenhöhlensystem operiert. Bei 4,7% ergab die Vorgeschichte schon 7 Voroperationen. Bei einem Patienten konnte die Anzahl der Voroperationen nicht ausfindig gemacht werden. Im Durchschnitt wurde jeder Patient also 1,9 Mal wegen der Polyposis nasi operiert bei einem Median von 1.

3.1.4 Anzahl vorheriger Desaktivierungen

Bei dem größten Teil der von uns untersichten Patienten handelte es sich um die erste Desaktivierung bzw. ASS-Intoleranzaustestung. 68 Patienten (80%) wurden erstmalig auf der Intensivstation ausgetestet. Bei 15 ASS-Intoleranten (17,6%) war es bereits die zweite Austestung. Bei einem Studienteilnehmer wurde bereits die dritte Austestung vorgenommen. Ein Weiterer war mit bereits vier vorangegangenen Austestungen die Person mit den häufigsten Behandlungen.

3.1.5 Schwellendosis

Die Schwellendosis bei der Austestung der ASS-Intoleranz lag bei einem Mittelwert von 80,8mg. Der Median lag bei 60mg. 40,5% zeigten bei 60mg eine Reaktion 14,9% schon bei geringerer Dosis. 32,4% hatten bei 100mg Symptome, wohingegen 12,2% erst bei einer höheren Dosis reagierten. Die höchste Reaktionsdosis wurde bei 250mg (3 Patienten) beobachtet. Es gab keine Patienten, die bei einer höheren Dosis eine Reaktion zeigten, also beispielsweise erst bei 500mg ASS positiv reagierten.
In Abhängigkeit des Allergiestatus ergab sich kein Unterschied bei den Subgruppen (siehe Abbildung 6). Die Subgruppen waren mit Allergiker (n=36) und Patienten ohne Allergie (n=38) annähernd gleichgroß. Die mittlere Reaktionsdosis lag bei allergiefreien Patienten mit 91mg (SD 38,5mg, Range 6-150mg) im Gegensatz zu Allergikern mit 74,5mg (SD 57,0mg, Range 6-250mg) zwar etwas höher, aber noch innerhalb der Standartabweichung und zeigte keinen signifikanten Unterschied.
Bei 9 Testpersonen konnte retrospektiv die Schwellendosis anhand der Akten nicht ermittelt werden, bei 2 Personen war der Allergiestatus unbekannt.

Tabelle 5: Gegenüberstellung der ASS-Schwellendosis vergleichbarer Studien, ASS=Acetylsalicylsäure

	Anzahl Patienten	Testsubstanz (oral)	Median der Reaktionsschwelle in mg	Minimum/ Maximum in mg
eigene Studienpopulation (bis 2012)	n=76	ASS	60	6/250
Asero (Asero, 2005)	n=28	ASS	125	-
Cormican et al. (Cormican et al., 2005)	n=28	ASS	100	30/300
Berges-Gimeno et al. (Berges-Gimeno et al., 2003)	n=38	ASS	58	-
Mardiney at al. (Mardiney & Borish, 2001)	n=41	ASS	90	30/180
Rozsasi et al. (Rozsasi & Keck, 2010)	n=32	ASS	60	6/250

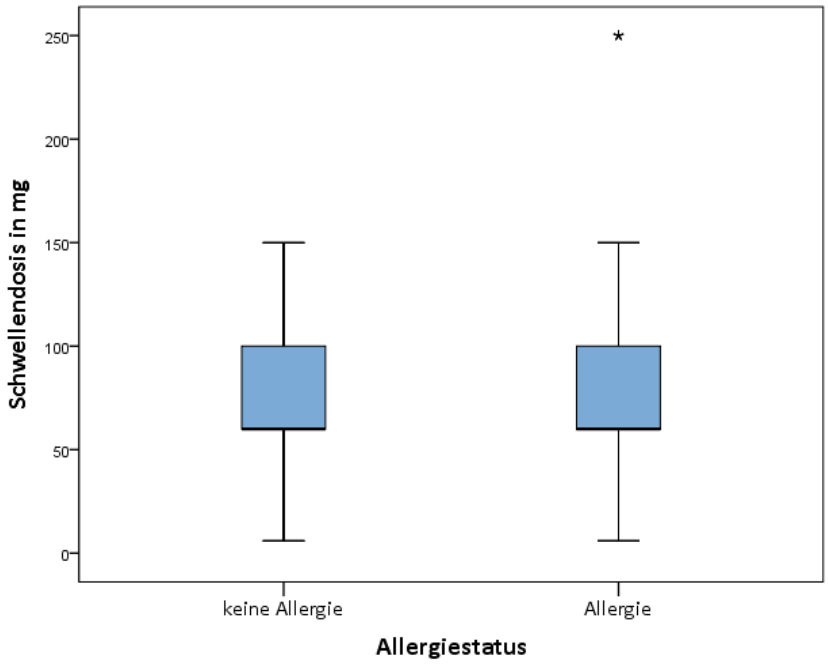

Abbildung 6: Boxplotdarstellung der Schwellendosis in mg bei Intoleranzaustestung in Abhängigkeit des Allergiestatus, Anzahl der Patienten lag bei 74, davon 38 mit und 36 ohne Allergie,
Linie in der Box – Median; Länge der Box - Interquartilsabstand; Whisker - Minimum und Maximum, Stern = Extremwert

3.1.6 Reaktionssymptomatik und Schweregrad der Reaktion

Symptomatik

Es wurden verschiedene Arten der Reaktion auf ASS während der Intoleranzaustestung beobachtet. Es wurden rein nasale Symptome mit Nasenlaufen, Niesreiz oder Nasejucken von bronchopulmonalen Symptomen mit FEV1-Abfall oder Hustenreiz und gastrointestinalen Symptomen wie Magenschmerzen oder Erbrechen unterschieden. Dabei waren auch alle Kombinationen dieser genannten Reaktionen möglich. Kutane Symptome wie Quaddelbildung und Juckreiz wurden nur in Kombination beobachtet. Mit 32,1% am häufigsten wurde die Kombination aus nasaler und bronchopulmonaler Reaktion erfasst. Alleinige nasale (29,5%) und reine bronchopulmonale Symptome (30,8%) wurden ähnlich oft ermittelt. Eine kutane und nasale Reaktion wurde nur ein Mal gesehen, eine sofortige Reaktion des Gastrointesinaltraktes wurde lediglich zwei Mal dokumentiert. Bei 7 Patienten konnte retrospektiv keine Information über die Art der Reaktion anhand der Akten ermittelt werden.

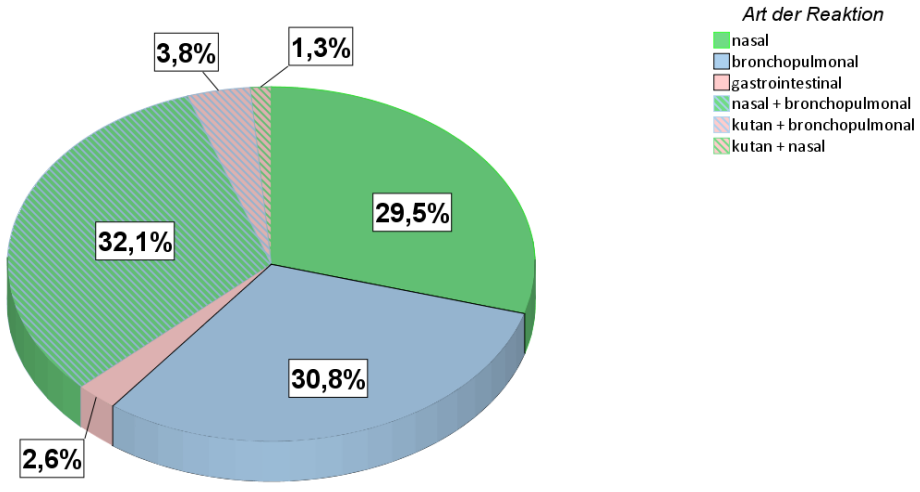

Abbildung 7: Aufteilung der verschiedenen Symptomatik der Reaktion auf Acetylsalizylsäure bei der Intoleranzaustestung, gesamt n=78, fehlend n=7, n - Anzahl

Schweregrad

Bei der Beurteilung des Schweregrades der Reaktion auf ASS wurden drei Schweregrade unterschieden. Eine leichte Reaktion, die keine Gabe von Medikamenten erforderte, eine mittelstarke Reaktion, die sich auf eine patienteneigene Anfallsmedikation reversibel zeigte und eine schwere Reaktion bei der eine Solu-Decortin®H (Prednisolon) und Fenestil-Gabe oder eine Epinephrinverneblung notwendig wurde. Die übermäßig starken Reaktionen führten zum Studienausschluss. Die häufigste Reaktion war nur leicht und zeigte sich bei 67 Patienten. Bei 10 Patienten musste die eigene Anfallsmedikation angewendet werden. Bei 9 Patienten wurde wegen zu starker Reaktion ein Studienausschluss vorgenommen, sodass eine Weiterführung und eine dauerhafte ASS Einnahme nicht möglich war. Bei 8 Patienten war eine retrospektive Datenerhebung über den Schweregrad nicht möglich. Da aber eine ASS Einnahme möglich war, muss eine leichte bis mittelstarke Reaktion vorgelegen haben.

3.1.7 Compliance bzw. Langzeiteinnahme, Durchführbarkeit

Bei der Frage nach der Compliance und Durchführbarkeit der Langzeiteinnahme nahmen nach Aktenlage 72 Patienten (84,7%) noch ASS ein. Bei 12 desaktivierten Patienten (14,1%) konnte ermittelt werden, dass aktuell keine Einnahme mehr erfolgt.

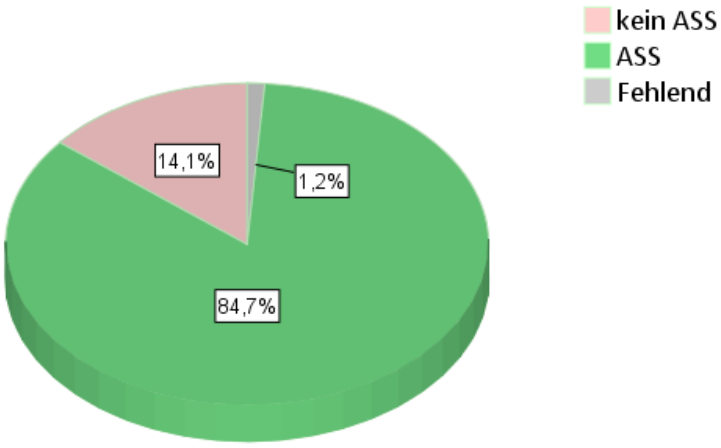

Abbildung 8: Darstellung von Anteilen an Patienten mit (grün) und ohne (rot) aktueller ASS-Einnahme-Anamnese, Gesamtzahl n= 85 Patienten, n- Anzahl, ASS – Acetylsalicylsäure

3.1.8 Unterbrechungen der Aspirin-Einnahme

Bei 56 der 85 Patienten (65,9%) konnte eine problemlose ASS-Einnahme eruiert werden. Es erfolgte kein Absetzen der Substanz und es wurden keine Komplikationen erwähnt. Bei 13 Personen (15,3%) wurde eine Unterbrechung der Einnahme aufgrund einer elektiv geplanten Operation oder zahnärztlicher Eingriffe beobachtet. 3 Patienten (3,5%) mussten wegen Magenbeschwerden mit der Einnahme pausieren bei 5 Patienten (5,9%) kam es wegen bronchopulmonaler Beschwerden zu einem Absetzen. 7 Patienten (8,2%) erwiesen sich als incompliant und setzten das Medikament ohne weitere Angabe von Gründen ab. Bei einer Person war eine Datenerhebung nicht möglich.

3.2 Ergebnisse der zweiten Studienphase

3.2.1 Altersverteilung

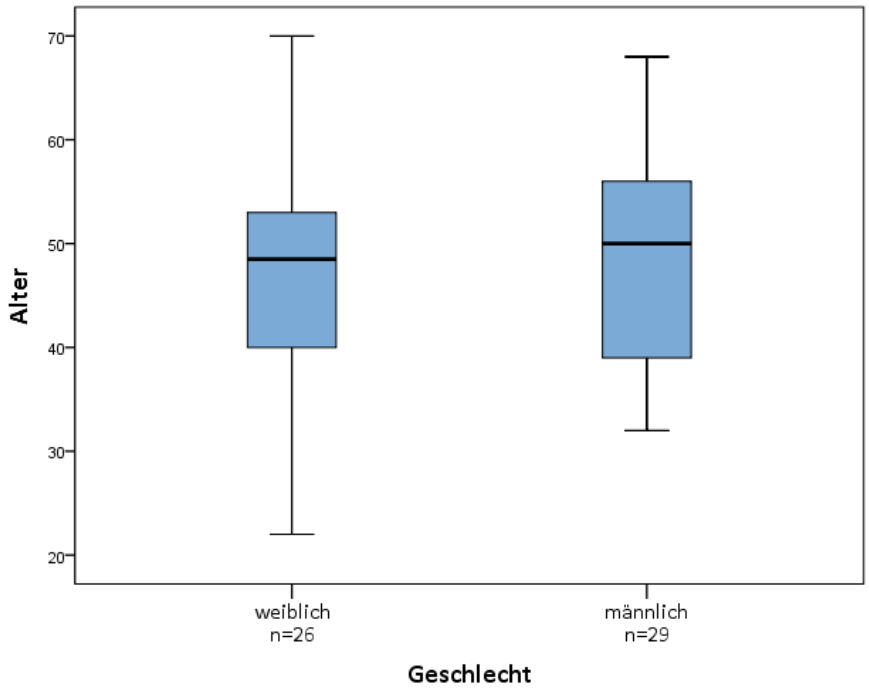

Abbildung 9:geschlechterabhängige Altersverteilung der Patienten des Fragebogenkollektivs der Studienphase 2, n=55, Linie in der Box – Median; Länge der Box - Interquartilsabstand; Whisker - Minimum und Maximum, n - Anzahl

Bei allen Patienten, die die Fragebögen zurückschickten, lag der Altersdurchschnitt bei 48,0 Jahren. Der jüngste Studienteilnehmer war 22, der älteste 70 Jahre. Die weiblichen Teilnehmer waren mit einem Altersdurchschnitt von 47,0 Jahren im Gegensatz zu den männlichen Patienten mit durchschnittlich 48,9 Jahren etwas jünger. Beim Geschlechtsverhältnis ergaben sich 26 weibliche und 29 männliche Patienten.

3.2.2 Begleiterkrankungen, Medikamente und weitere Kollektivmerkmale

Tabelle 6: wichtige Kollektivmerkmale der Studienpopulation der Studienphase 2, NS - Nasenspray

		Ja		nein	gesamt	fehlend
		regelmäßig	gelegentlich			
Asthma	Anzahl (% der Gesamtzahl)	49 (89,1%)		5 (9,1%)	54 (98,2%)	1 (1,8%)
Raucher	Anzahl (% der Gesamtzahl)	5 (9,1%)		50 (90,9%)	55 (100%)	0 (0,0%)
Montelukast	Anzahl (% der Gesamtzahl)	13 (23,6)		42 (76,4%)	55 (100%)	0 (0,0%)
Magenschutz	Anzahl (% der Gesamtzahl)	15 (27,3%)	5 (9,1%)	33 (60,0%)	53 (96,4%)	2 (3,6%)
orale Kortison-einnahme	Anzahl (% der Gesamtzahl)	3 (5,5%)	8 (14,5%)	44 (80,0%)	55 (100%)	0 (0,0%)
abschwellendes NS	Anzahl (% der Gesamtzahl)	4 (7,3%)	18 (32,7%)	32 (58,2%)	54 (98,2%)	1 (1,8%)
kortisonhaltiges NS	Anzahl (% der Gesamtzahl)	30 (54,5%)	16 (29,1%)	8 (%)	54 (98,2%)	1 (1,8%)

Unter den 55 Patienten, die den zugesandten Fragebogen beantworteten, waren 49 (89,1%) Asthmatiker. Davon nahmen 13 (23,6%) den Leukotrienrezeptorantagoisten Montelukast ein. Nur 5 (9,1%) der Befragten gaben an zu rauchen.

33 Patienten gaben an, keine Medikation zum Magenschutz einzunehmen. Nur 15 (27,3%) gaben hier eine regelmäßige Einnahme an. Von 2 Patienten wurde diese Frage nicht beantwortet. Bei der Einnahme von Nasenspray war die Einnahme von kortsionhaltigen Präparaten mit 54,5% regelmäßiger Einnahme deutlich höher als bei den abschwellenden Präparaten mit 7,3% regelmäßiger Einnahme. Nur 8% der Befragten nehmen kein kortisonhaltiges Nasenspray ein.

3.2.3 Aspirin-Einnahme

Therapie-Pause, Dauer der Einnahme und aktuelle ASS-Einnahme

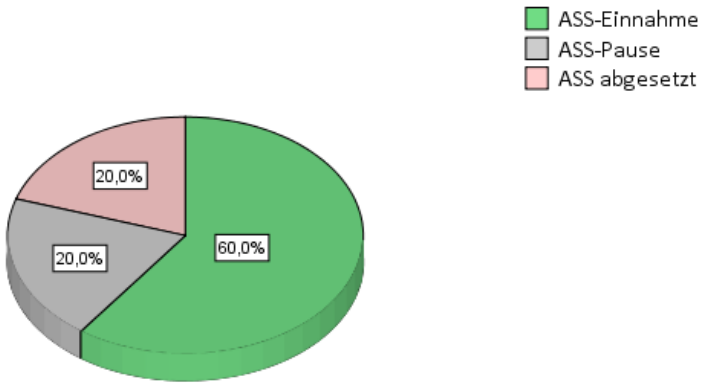

Abbildung 10: Darstellung von Anteilen an Patienten mit (grün), ohne (rot) oder pausierender (grau) ASS-Einnahme-Anamnese, Gesamtzahl n= 55 Patienten, ASS – Acetylsalicylsäure

Nach unserer Befragung konnte ermittelt werden, dass im Verlauf und durchschnittlicher Nachbeobachtungszeit von 34,7 Monaten (SD 27,7 Monate, Range 2-96 Monate, Median 24,5 Monate) noch 60% der Patienten ASS regelmäßig und ohne zwischenzeitliches Pausieren einnahmen. Bei 20% (11 Patienten) wurde von einer Pause berichtet. Weitere 20% (11 Patienten) nahmen überhaupt kein ASS mehr ein. Ursachen für das zwischenzeitliche und komplette Absetzen werden in Abbildung 11 angeführt. Dabei sind elektiv geplante Operationen mit 21,8% am häufigsten. 10,9% setzten ohne weitere Angabe von Gründen ASS ab. Bei 3 Patienten (5,5%) musste wegen Magenbeschwerden ASS abgesetzt werden. Vermehrte Blutungen wurden lediglich bei einem Patienten in Form häufig auftretender Epistaxis festgestellt, die den Patienten letztlich zum Absetzen der Erhaltungsdosis bewegten.

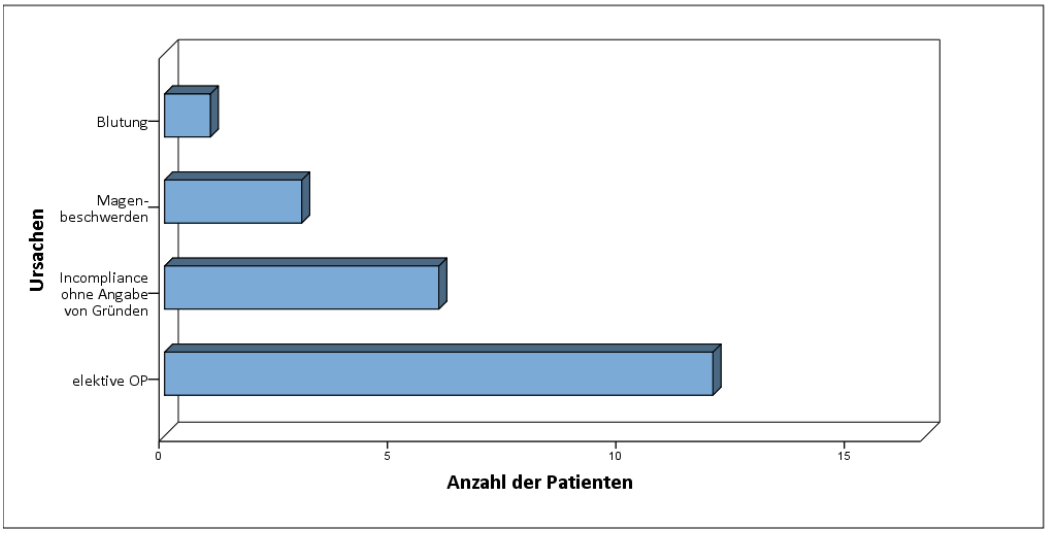

Abbildung 11: : Gegenüberstellung der Ursachen für Pause und Unterbrechung der ASS-Langzeiteinnahme, Patienten n=22, n - Anzahl

Revisionsoperation unter ASS

Unter der durchgeführten Therapie mit ASS wurden insgesamt bei 6/55 (10,9%) Patienten (5 Männer, 1 Frau) eine Nachoperation an den Nasennebenhöhlen beobachtet. Es zeigte sich jedoch trotz des Unterschiedes keine statistische Signifikanz in der Geschlechterverteilung. Von den Patienten, die aufgrund eines Rezidivs der Polyposis nasi nachoperiert wurden, haben 4 ASS danach nicht mehr angesetzt. Bei 2 konnte ASS erneut ausgetestet und wieder angesetzt werden. Mehr als eine Nachoperation pro Patient war in keinem Fall nötig.

Bei einer durchschnittlichen Voroperationsrate von 1,96 Voroperationen (SD 1,8, Range 0-7) pro Patient in diesem Kollektiv benötigten 87,3% der von uns beobachteten Patienten keine erneuten Operation an den Nasennebenhöhlen.

Allergische, asthmatische Komplikationen

Zu unerwünschten Zwischenfällen während der Therapie mit ASS kam es bei 3 Patienten (5,5%). 2 Patienten berichteten von einer erneuten stationären Aufnahme wegen einer Exazerbation des Asthmas. Ein Patient musste sich wegen Reaktion auf ein Schmerzmittel erneut in stationäre Behandlung begeben. Bei 96,4% wurden keinerlei Komplikationen allergischer oder asthmatischer Genese beobachtet.

3.2.4 Aspirin-assoziierte Probleme

Im Verlauf der Nachbeobachtung zeigten sich 56,4% als völlig beschwerdefrei. Bei 18,2% bestanden Magenbeschwerden, die als äußerst störend empfunden wurden. Dennoch kam es im gesamten Zeitraum bei keinem Patienten zu einer Magenblutung durch ein gastrales Ulcus. 6 Patienten (10,9%) klagten über störende Ohrgeräusche. Bei 7,3% wurden sonstige Blutungen wie vermehrte Hämatombildung beobachtet.

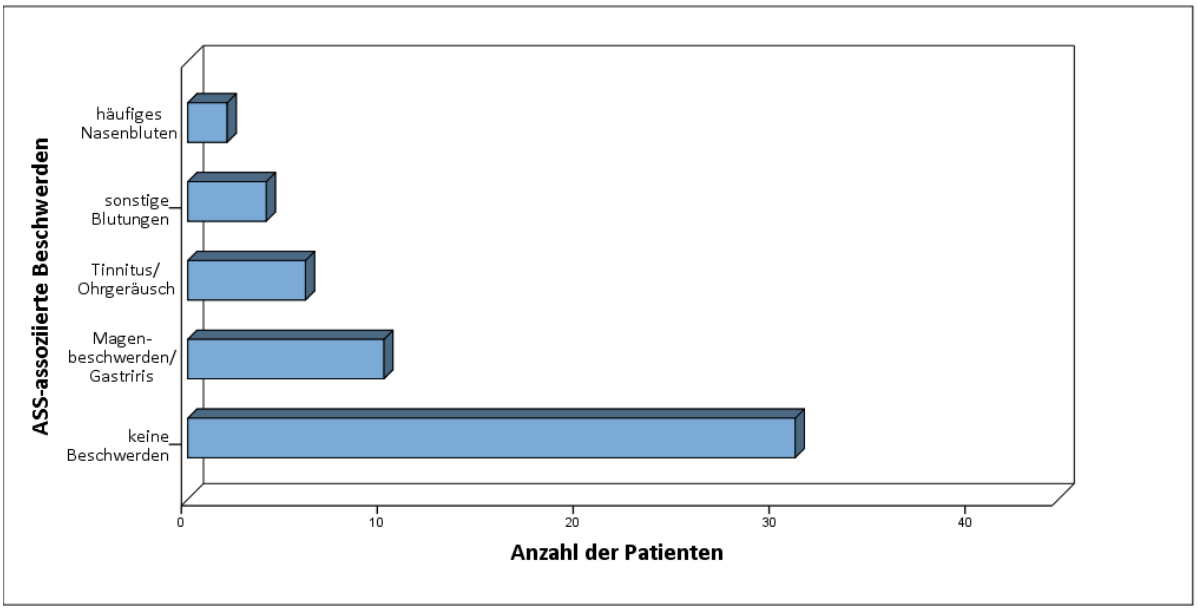

Abbildung 12: Darstellung der ASS-assoziierten Beschwerden, die bei den Patienten während der Nachbeobachtung auftraten Asthmamedikation hervorgehend aus der Fragebogenerhebung in Studienphase 2, von 2 Patienten wurden keine Angaben gemacht, n=53, ASS - Acetylsalizylsäure, n - Anzahl

3.2.5 Asthmaentwicklung

Von den Patienten die den Fragebogen zurücksandten lag bei 49/55 Patienten (89,1%) eine diagnostizierte Asthmaerkrankung vor. Die mittlere Erkrankungsdauer betrug bis Studienende 14,9 Jahre (SD 9, Range < 1Jahr – 39 Jahre). Bei 5/49 Patienten (9,1%) bestand kein Asthma. Bei einer Person (1,8%) war der Asthmastatus unklar.
13/49 Asthmapatienten nahmen den Leukotrienrezeptorantagonisten Montelukast ein.

Veränderung der Asthmamedikation

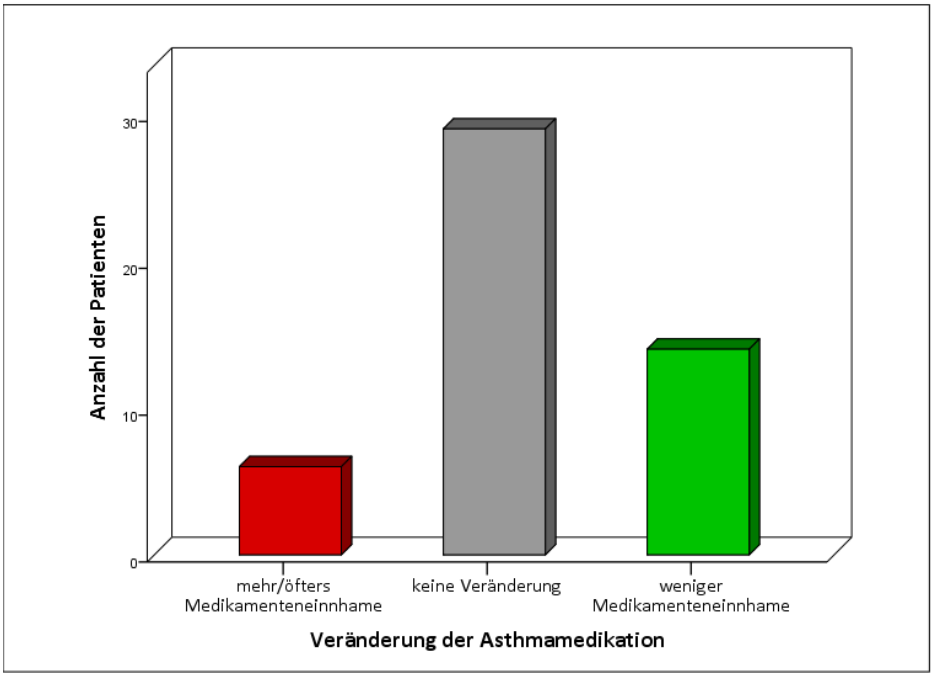

Abbildung 13: Darstellung der Veränderung der Asthmamedikation hervorgehend aus der Fragebogenerhebung in Studienphase 2, nur Asthmatiker eingeschlossen, n=49, n – Anzahl

In unserer Studiengruppe konnte beobachtet werden, dass lediglich bei 6/49 Patienten (11,1%) der Patienten im gesamten Zeitraum der Asthmaerkrankung unter der ASS-Therapie eine medikamentöse Steigerung zur Asthmakontrolle erfolgen musste. Bei 29/49 Personen (53,7%) konnte das Asthmalevel beibehalten werden. Bei 14/49 (25,5%) konnte sogar eine Verbesserung der Asthmaerkrankung mit Reduktion der zur

Therapie benötigten Medikamenteneinnahme erzielt werden. Die gute Asthmakontrolle zeigt sich auch in der Tatsache, dass nur bei einem Patienten im gesamten Nachbeobachtungszeitraum eine erneute Exazerbation des Asthmas unter der ASS-Therapie mit daraus resultierender stationärer Versorgung gesehen wurde. Sonst blieben alle Patienten unter ASS komplikationsfrei.

Veränderung des persönlichen Befindens bezüglich des Asthmas

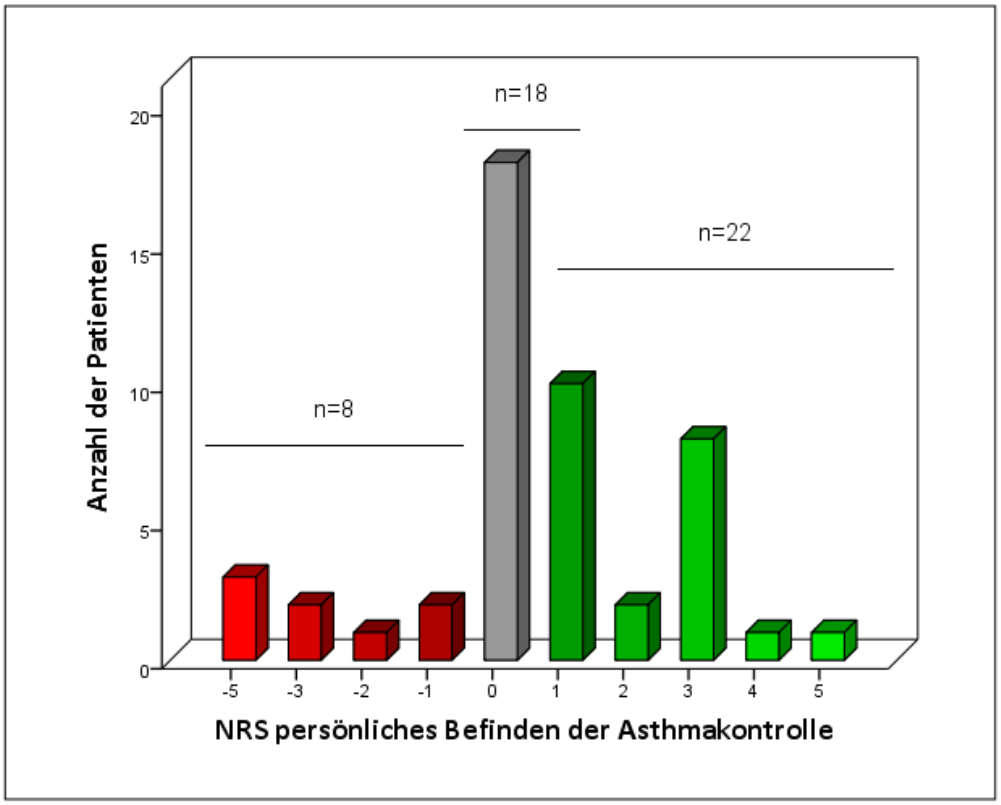

Abbildung 14: Auswertung der numerischen Ratingskala über das „persönliche Befinden des Asthmas“, die anhand des verschickten Fragebogens erhoben wurde, 1 Patient mit Asthma konnte keine Aussage geben, n=48, NRS - numerische Ratingskala, n – Anzahl

Auch beim persönlichen Befinden bezüglich der Asthmaentwicklung seit ASS-Einnahme gaben nur 8/48 Patienten (16,7%) eine negative Entwicklung an. Eine gleichbleibende Situation oder eine Verbesserung wurde bei 40/48 (83,3%) berichtet (18 Patienten gleich, 22 Patienten besser). 7 Patienten machten keine Angaben bzw. wurden wegen fehlendem Asthma bei dieser Frage ausgeschlossen.

3.2.6 Gesamtentwicklung persönliches Befinden

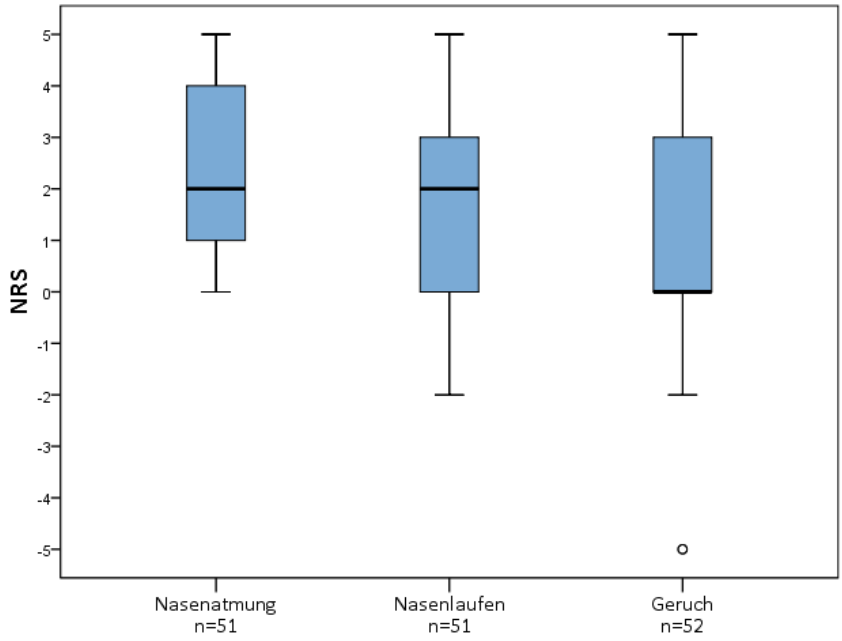

Abbildung 15: Gegenüberstellung der Items Nasenatmung, Nasenlaufen und Geruchsentwicklung, die anhand einer numerischen Ratingskala persönlich eingestuft wurden, Studienpopulation der Studienphase 2, bei Nasenatmung/Nasenlaufen 4 Angaben fehlend, bei Geruch 3 Angaben fehlend, NRS - numerische Ratingskala, n – Anzahl (Linie in der Box – Median; Länge der Box - Interquartilsabstand; Whisker - Minimum und Maximum, Kreise – Ausreißer)

Bei den Items 19 bis 21 des eigenen Fragebogens konnten die Patienten anhand einer ordinalskalierten numerischen Rating-Skala den eigenen Eindruck über die Entwicklung der Erkrankung bezüglich der primär nasalen Parameter Nasenatmung, Nasenlaufen und Geruchswahrnehmung angeben.

Alle drei Mittelwerte liegen deutlich im positiven Bereich. Bei der Nasenatmung wurde die größte Verbesserung mit durchschnittlich 2,37 (SD 1,78, Range -1-5) gesehen. Die störende Problematik des Nasenlaufens verbesserte sich auf durchschnittlich 1,94 (SD 2,04, Range -2-5). Beim Geruchssinn lagen die Werte am weitesten auseinander, wobei insgesamt ein positives Resultat (Mittelwert 1,31, SD 2,34, Range -5-5) beobachtet wurde.

NRS Nasenatmung, Nasenlaufen, Geruch

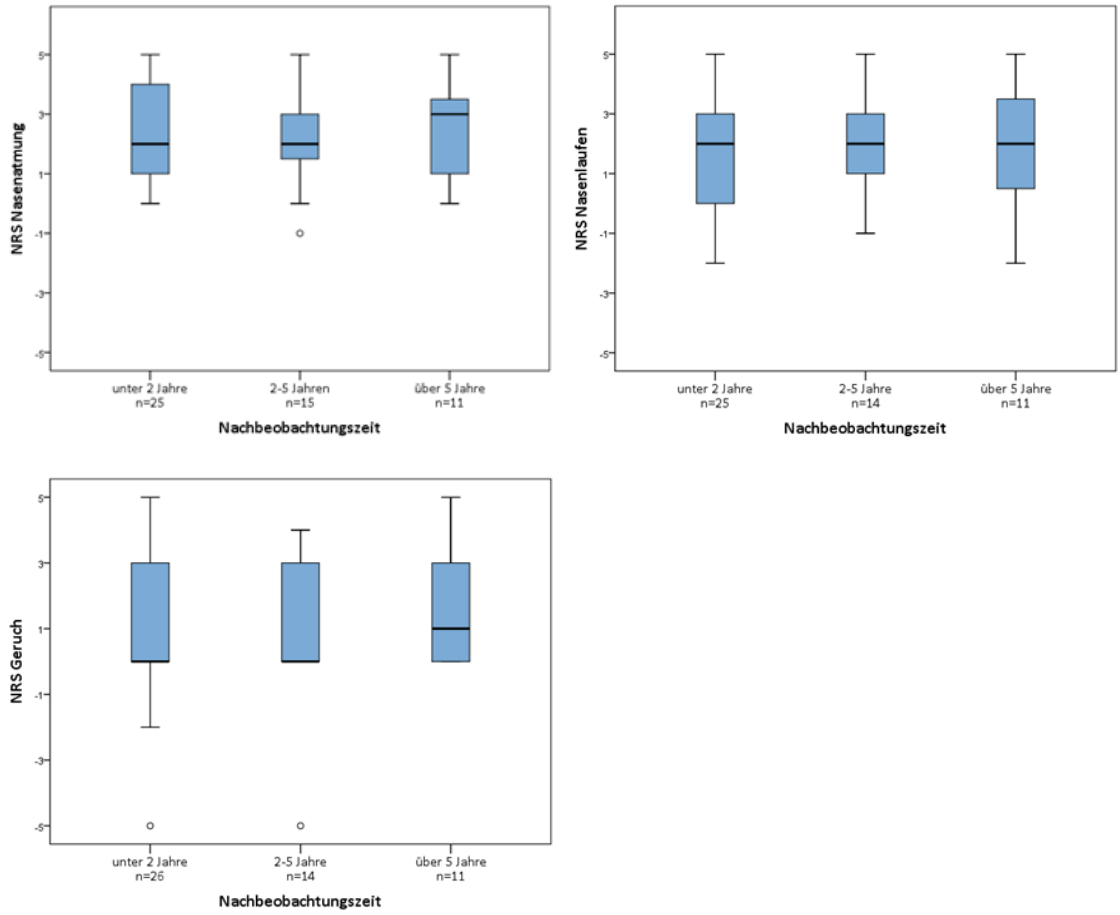

Abbildung 16: Darstellung der Einzelitems Nasenatmung, Nasenlaufen und Geruchsentwicklung, die in die Zeitintervallen „unter 2 Jahre“, „2-5 Jahre“ und „über 5 Jahre“ aufgeteilt wurden, n - Anzahl, NRS - numerische Ratingskala, (Linie in der Box – Median; Länge der Box - Interquartilsabstand; Whisker - Minimum und Maximum, Kreise – Ausreißer)

In Abbildung 16 sind die Einzelitems im Bezug auf die Nachbeobachtungszeit dargestellt. Die Nachbeobachtungszeit bezieht sich auf die ASS-Einnahme seit Desensibilisierung bis zum eventuellen Absetzen und inkludiert 51 Patienten bei den Items Nasenatmung und Geruch, sowie 50 bei der Frage zum Nasenlaufen. Die Verteilung innerhalb der Nachbeobachtungsklassifizierung bei Nachbeobachtungsintervall „unter 2 Jahre“ mit n=25-26 etwas höher als bei den anderen Intervallen „2-5 Jahre“ n= 14-15 und „über 5 Jahre“ n=11.

Die Mittelwerte der Subgruppen Nasenlaufen und Geruch entwickelten sich positiv. Von durchschnittlich 1,7 auf 1,9 bei dem Item Nasenlaufen, sowie von 1,3 auf 1,6 bei der Befragung zum persönlichen Geruchsbefinden. Die Nasenatmung zeigte einen Wert von 2,4 im Schnitt in der Gruppe unter 2 Jahren und fiel auf 2,4 bei den über 5 Jahre nachbeobachteten Patienten leicht ab, wobei sich der Median von 2 („unter 2 Jahre“) auf 3 („über 5 Jahre“) verbesserte. Diese Schiefe der Daten kann auch anhand des Boxplots erkannt werden.

Die Mediane aller Subitems blieben entweder konstant bei 2 oder stiegen um einen Punkt.

3.2.7 Sino-Nasal Outcome Test 20 German Adapted Version

Subscores PNS, SRS und ALQ sowie Gesamtscore

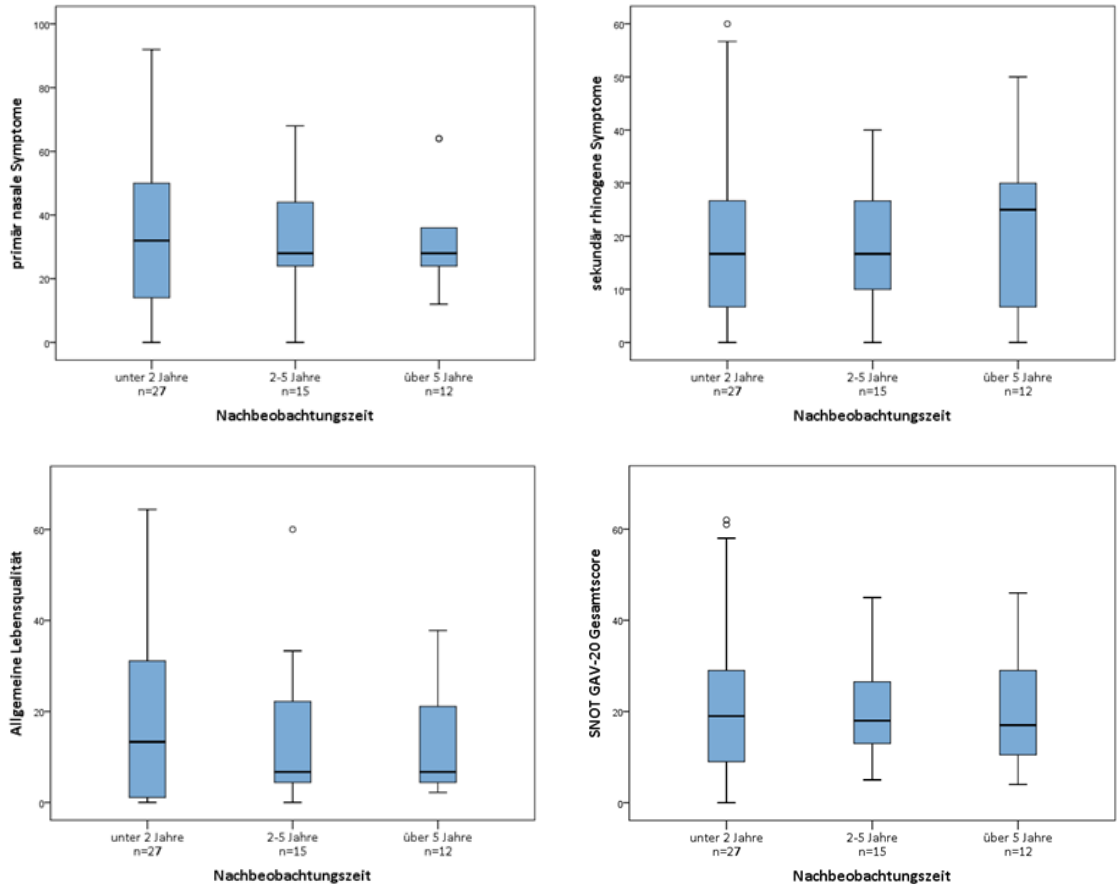

Abbildung 17: Einzeldarstellung der SNOT-20 GAV Subscores primär nasale Symptome, sekundär rhinogene Symptome, allgemeine Lebensqualität und des Gesamtscores aufgeteilt in den Zeitintervallen „unter 2 Jahre“, „2-5 Jahre“ und“ über 5 Jahre“, n - Anzahl, (Linie in der Box – Median; Länge der Box - Interquartilsabstand; Whisker - Minimum und Maximum, Kreise – Ausreißer)

In der gleichen Alterssubklassifizierung wie in 3.2.5.1 wurden auch die verschieden Durchschnittswerte der Scores des SNOT-20 GAV betrachtet. Weniger Punkte in den Scores bedeuten ein besseres Ergebnis also weniger Beschwerden.

In der Klasse SRS stieg der Score leicht von 19,8 auf 21,4 im Mittel an. Es konnte hier also tendenziell keine Besserung erzielt werden.

Bei der Unterklasse PNS blieb der Wert konstant im Mittel bei 33.

Der SNOT-20 GAV Gesamtscore sowie die ALQ zeigten einen positiven Verlauf mit einer kleineren Summe im Mittel**.** Dabei fiel die gemittelte Summe bei der allgemeinen Lebensqualität von 19,8 auf 13,5 und zeigte somit sogar bessere Werte als die in 3.2.6 angeführte Vergleichsgruppe des Gesamtkollektivs.

SNOT-20 GAV Vergleichsgruppen

Tabelle 7: Vergleich SNOT-20 GAV-Scores mit Kollektiven einer anderen Studie, PNS=primär nasale Symptome, SRS=sekundär rhinogene Symptome, ALQ= allgemeine Lebensqualität, SNOT-GAV= Sino-Nasal Outcome Test 20 German Adapted Version, n - Anzahl, M - Mittelwert, SD -Standartabweichung, CRS+=chronische Rhinosinusitis mit Polypen, CRS-=chronische Rhinosinusitis ohne Polypen

	PNS	SRS	ALQ	SNOT-20 GAV Gesamtscore
eigene Studienpopulation (2012) (n=55) M (SD)	33,8 (20,0)	19,9 (15,4)	16,7 (17,7)	21,9 (15,0)
Vergleichskollektiv Baumann et al. (Baumann et al., 2008) (n=778) M (SD)	16,6 (17,3)	14,1(16,7)	16,6 (17,0)	15,8 (15,1)
CRS+ nach Baumann et al. (Baumann et al., 2008) (n=161) präoperativ	50,9 (19,9)	31,4 (18,7)	30,4 (19,5)	35,9 (15,7)
CRS+ nach Baumann et al. (Baumann et al., 2008) (n=81) 1 Jahr postoperativ	21,3 (18,6)	17,1 (17,5)	15,9 (17,1)	17,6 (15,6)

Zur weiteren Beurteilung und Einordnung der Ergebnisse der Fragebögen wurden in Tabelle 7 die Mittelwerte und Standartabweichungen denen von Vergleichsgruppen aus anderen Studien gegenüber gestellt.

Das Untersuchungskollektiv mit n=55 stellt die Gruppe aus unserer Fragebogenuntersuchung dar. Die Gruppen Vergleichskollektiv bezieht sich auf die Arbeit von I. Baumann et al. (Baumann et al., 2008) bei der 778 Patienten ohne bekannte chronische Rhinosinusitis den SNOT-20 GAV Fragebogen beantworteten. Auch die Vergleiche mit den Gruppen CRS+ präoperativ und 1 Jahr postoperativ sind aus oben genannter Arbeit entnommen.

Dabei ist im Vergleich festzustellen, dass die Patienten mit Samter Trias und ASS-Behandlung bei den primär nasalen Symptomen mit 33,8 Punkten recht genau in der Mitte zwischen den Werten eines Normalkollektivs ohne sinugene Beschwerden (16,6) und einem nicht operiertem Kollektiv mit chronisch polypöser Rhinosinuistis (50,9) liegen.

Bei den sekundär rhinogenen Symptomen liegt das ASS-Kollektiv mit einem Durchschnittsscore von 19,9 fast gleich auf Höhe der Werte der CRS+ Patienten 1 Jahr postoperativ.

Bei der allgemeinen Lebensqualität besteht kein Unterschied zwischen Samter-Patienten mit ASS-Therapie und dem Normalkollektiv. Patienten mit alleiniger chronisch polypöser Rhinosinusitis (und somit ohne ASS Therapie) haben dagegen mit 30,4 Punkten im Mittel einen deutlich höheren Score und somit eine schlechtere Lebensqualität.

3.3 Ergebnisse der dritten Studienphase

In der dritten Studienphase wurden bei der Nachuntersuchung die Parameter MALM-Score, Olfaktometrie und Rhinomanometrie gewonnen. Dabei wurden jeweils die Mittelwerte und Standartabweichungen der ersten aus den Akten ermittelbaren Untersuchung seit ASS-Desaktivierung verglichen mit den aktuellen Werten. Die aktuellen Werte wurden bei der ambulanten Nachuntersuchung im Zeitraum April/Mai 2012 gewonnen. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit seit ASS-Desaktivierung bis zur letzten Messung betrug 39 Monate (SD 30,7 Monate, Range 5-88, Median 23 Monate).

3.3.1 MALM-Score

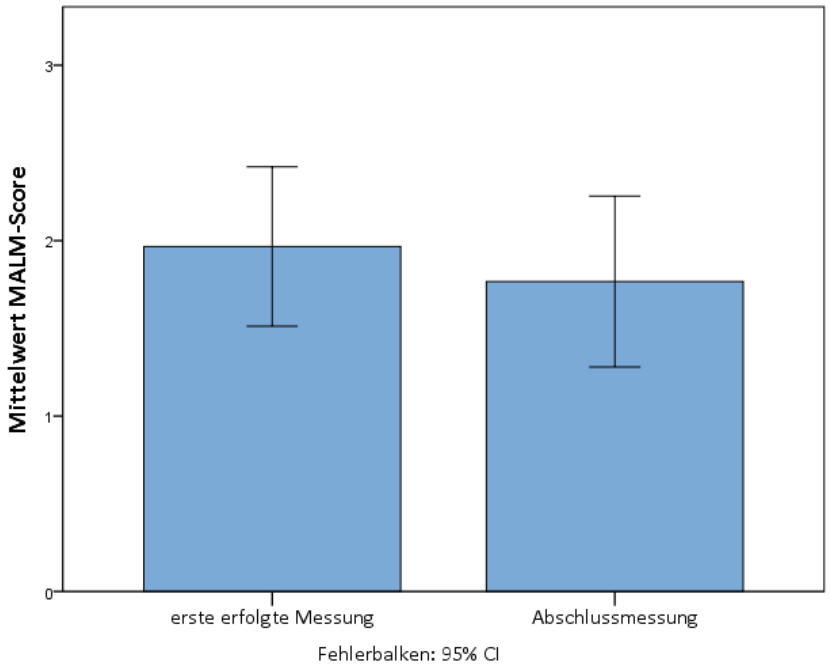

Abbildung 18: Mittelwerte des MALM-Scores bei der ersten Messung und bei der Abschlussmessung, mittlere Beobachtungsdauer 39 Monate, die Anzahl der Patienten betrug 30, CI - Konfidenzintervall,

Die Messung des MALM-Scores wurde durch endoskopische Untersuchung mit starrer 30 Grad-Optik in der Ambulanz der HNO-Universitätsklinik Ulm durchgeführt. Dabei wurde für jede Seite der Nasenhaupthöhle der Score einzeln erhoben und zu einem Gesamtscore addiert, der maximal 6 betragen konnte (Malm, 1997). Der Mittelwert lag

bei der ersten Messung nach ASS-Desensibilisierung, der in den Akten ausfindig zu machen war mit 1,97 (SD 1,22 Range 0-4) oberhalb des Mittelwerts der Abschlussmessung im Zeitraum April/Mai 2012. Dieser lag mit 1,77 (SD 1,30 Range 0-4) etwas unterhalb des Durchschnitts der Vorwerte.

Es wurde bei 22 von 30 Patienten eine konstante Situation des MALM-Score gesehen. Bei 6 Patienten konnte unter der ASS-Therapie eine Reduktion der Polypen erreicht werden. Lediglich bei 2 Patienten wurde eine leichte Zunahme des Polypenwachstums um je einen Punkt beobachtet.

3.3.2 Olfaktometrie

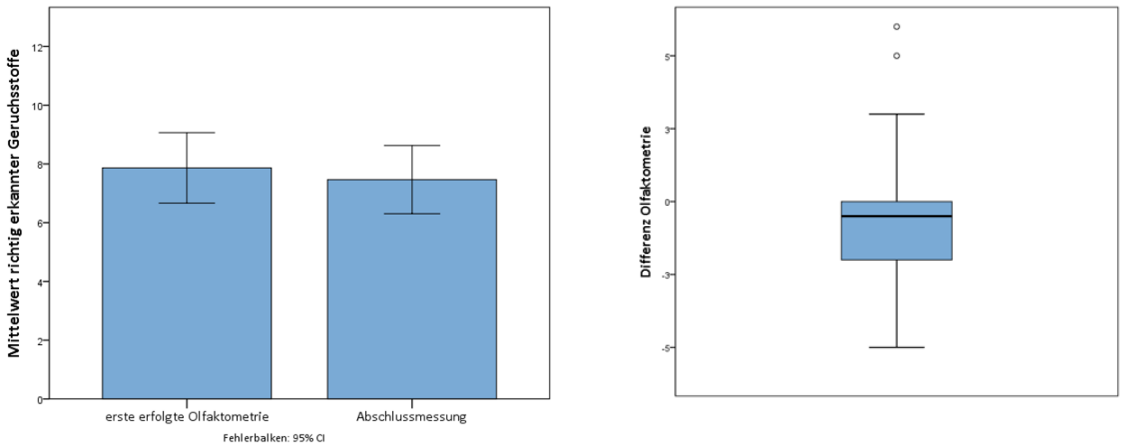

Abbildung 19: links: Mittelwerte der Olfaktometrie bei der ersten Messung und bei der Abschlussmessung, die Anzahl der Patienten betrug 30, rechts: Boxplot der Differenzen der beiden Messungen, mittlere Beobachtungsdauer 39 Monate, CI - Konfidenzintervall

Die Messung der Geruchswahrnehmung mit „Sniffin' Sticks - Riechtest" („Screening12 Test" der Firma Burghart Messtechnik GmbH, Tinsdaler Weg 175, 22880 Wedel, Deutschland) (T Hummel et al., 1997) zeigte bei den 30 Nachuntersuchten ein ähnliches Ergebnis zwischen erstem Wert und Abschlusswert. Bei der Anfangsmessung nach ASS-Austestung wurde ein Durchschnitt an richtig erkannten Geruchsstoffen von 7,9 aus 12 (SD 3,2, Range 2-12) ermittelt. Der Mittelwert am Ende der Untersuchung lag noch bei 7,5 (SD 3,12, Range 2-12) und somit nur geringfügig darunter. Es lag somit

formal zu beiden Zeitpunkten eine Hyposmie vor. (Normosmie: 12-11, Hyposmie: 10-6, Anosmie: 0-5)

Auf der rechten Seite der Grafik wurden die Streuungs- und Lagemaße (Median, zwei Quartile und die beiden Extremwerte) der Differenzen der ersten Untersuchung und der Abschlussuntersuchung anhand eines Boxplots dargestellt. Der Mittelwert der Differenzen der beiden Untersuchungen liegt mit -0,4 leicht im negativen Bereich und beschreibt somit eine leichte Verschlechterung im zeitlichen Verlauf.

3.3.3 Rhinomanometrie

ohne Xylometazolin

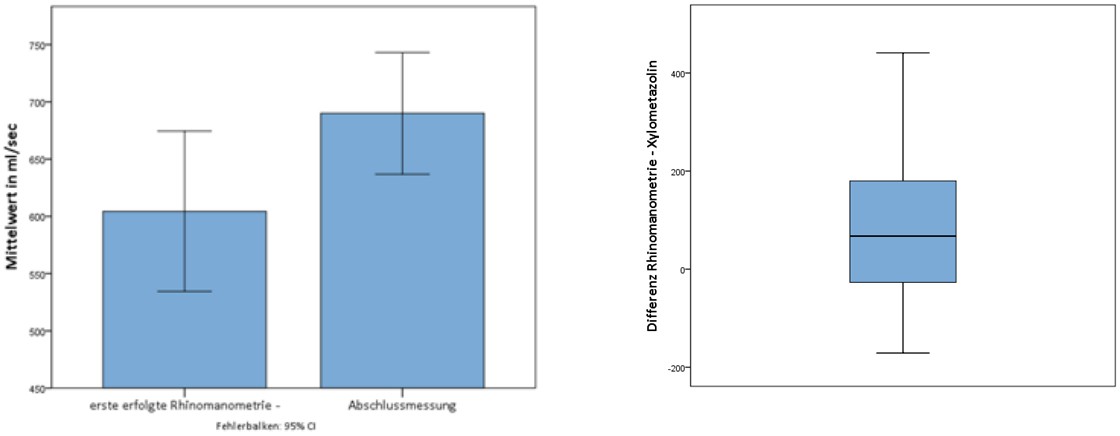

Abbildung 20: links: Mittelwerte der Rhinomanometrie (Flow 150 inspiratorisch, Werte sind die Summe aus rechter und linker Nasenhöhle) ohne Xylometazolin bei der ersten Messung und bei der Abschlussmessung, die Anzahl der Patienten betrug 30, rechts: Boxplot der Differenzen der beiden Messungen, mittlere Beobachtungsdauer 39 Monate, CI - Konfidenzintervall, - = ohne Xylometazolin

Die Testung des Nasendurchflusses (Flow 150 inspiratorisch, Summe rechts und links) mittels anteriorer Rhinomanometrie (Rhino 4000 M ® von Homoth ® Medizin Elektronik, Hamburg, Deutschland). ohne die Behandlung der Nasenschleimhäute mit Xylometazolin ergab eine Verbesserung der gemittelten Werte von 604,4 ml/sec (SD 187,5 ml/sec, Range 81-873 ml/sec) auf 689,9 ml/sec (SD 142,3 ml/sec, Range 432-927

ml/sec) bei einem Referenzdruck von 150 Pascal. Der Mittelwert der Differenzen zwischen den beiden erfolgten Messungen lag mit 85,5 ml/sec ebenfalls deutlich im positiven Bereich und bestätigt die Verbesserung des Nasendurchflusses.

mit Xylometazolin

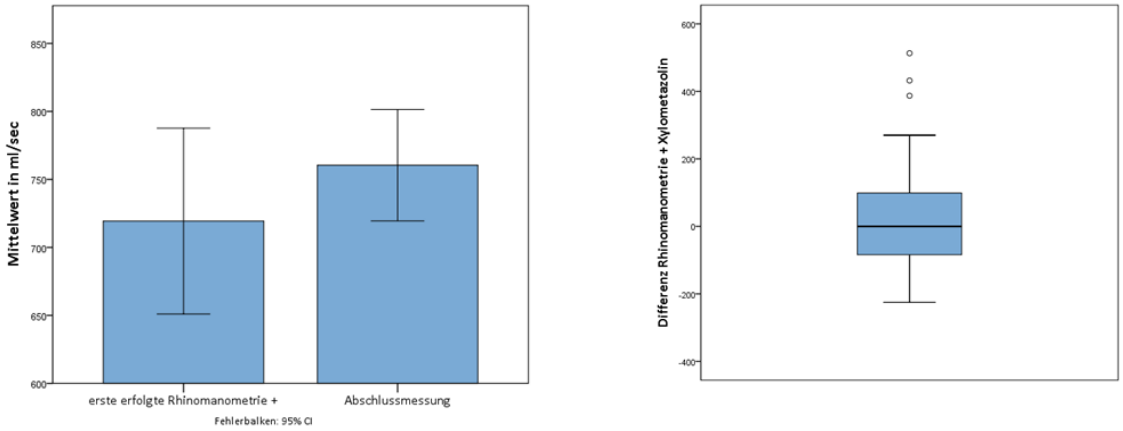

Abbildung 21: Mittelwerte der Rhinomanometrie (Flow 150 inspiratorisch, Werte sind die Summe aus rechter und linker Nasenhöhle) <u>mit</u> Xylometazolin bei der ersten Messung und bei der Abschlussmessung, die Anzahl der Patienten betrug 30, rechts: Boxplot der Differenzen der beiden Messungen, mittlere Beobachtungsdauer 39 Monate, CI - Konfidenzintervall, + = mit Xylometazolin

Bei der anterioren Rhinomanometrie, 10 Minuten nach bds. Anwendung von Xylometazolin 0,1% Nasenspray wurde ein Verbesserung des Nasendurchflusses von durchschnittlich 719,3 ml/sec (SD 182,9 ml/sec, Range 171-954 ml/sec) auf 760,4 ml/sec (SD 109,8 ml/sec, Range 432-927 ml/sec) beobachtet.

Tabelle 8: deskriptive statistische Werte der Nachuntersuchung an den beiden Messzeitpunkten sowie die statistischen Maße derer Differenzen, n - Anzahl, +=mit Xylometazolin 0,1%, -=ohne Xylometazolin

		erste erfolgte Messung	Abschlussmessung	Differenz
MALM-Score n=30	Mittelwert	2,0	1,8	-0,2
	Standardabweichung	1,2	1,3	0,7
	Median	2,0	2,0	0,00
Olfaktometrie-Score n=30	Mittelwert	7,9	7,5	-0,4
	Standardabweichung	3,2	3,1	2,3
	Median	9,0	8,5	-0,5
Rhinomanometrie + n=30	Mittelwert	719,3	760,4	41,1
	Standardabweichung	183,0	109,8	173,6
	Median	742,5	760,5	0,00
Rhinomanometrie – n=30	Mittelwert	604,4	689,9	85,5
	Standardabweichung	187,5	142,3	163,8
	Median	612,0	706,5	67,5

4 DISKUSSION

Die Kombination aus retrospektiver Datenerhebung und prospektiver Fragebogenerhebung, sowie einer klinischen Untersuchung, teilten die Studie in drei Phasen mit verschiedenen Schwerpunkten ein. Diese sollen die komplexe Thematik der Langzeiteinnahme von ASS 300 mg und den damit einhergehenden Effekten von verschiedenen Seiten beleuchten.

4.1 Diskussion der ersten Studienphase

In der ersten Phase der Studie wurden die Daten von 132 Patienten, die unter dem Stichwort „ASS-Intoleranz“ aus der klinikeigenen elektronischen Patientenakte der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Ulm, gefunden wurden analysiert. Von diesen 132 Patienten reagierten 94 mit einer Intoleranz auf ASS im stationären Setting der Intensivstation. Dies entspricht einer Rate von 71,2 % der Patienten, bei denen aus der Anamnese richtig positiv (im Sinne der Sensitivität) der Verdacht eines Morbus Samter gestellt wurde. Allerdings wurde hierbei auch bei 9 Patienten, also bei 6,8 % eine übermäßige Reaktion auf Cyclooxygenasehemmer beobachtet, die eine notfallmässige medikamentöse Intervention notwendig machten. Als Notfallmedikamente wurden Solu-Decortin H ® (Prednisolon), Fenestil ® (Dimetinden) oder einer Verneblung von Epinephrin ® (Adrenalin) angewandt. Wie auch in der EAACI/GA2LEN-Guideline (E Nizankowska-Mogilnicka et al., 2007) empfohlen, sollte daher die orale Provokation nur in einem gut überwachten stationären Setting stattfinden bei dem eine rasche und adäquate Intervention möglich ist. Dies beinhaltet auch die prophylaktische Anlage eines intravenösen Zugangs sowie die Überwachung durch geschultes Personal.

In unserer Analyse konnten die in diversen Voruntersuchungen (Mardiney & Borish, 2001; Berges-Gimeno et al., 2003; Asero, 2005; Cormican et al., 2005) eruierten Werte über die Reaktionsschwelle bestätigt und noch genauer differenziert werden. Bei unserer Untersuchung, bei der 74 Patientendaten analysiert wurden, lag der Median der Reaktionsschwelle bei 60 mg ASS (Mittelwert 80,8 mg). In anderen

Untersuchungen lag die mediane Reaktionsschwelle mit 90 mg, 100 mg oder 125 mg etwas höher bei gleichzeitig deutlich geringerer Studiengröße von 28 bis 41 Patienten. In der Beobachtung von Berges-Gimeno und Rozsasi konnte mit 58 mg und 60 mg medianer Reaktionsdosis die gleiche Schwellendosis beobachtet werden. Im Vergleich der Subkollektive Allergiker (n=36) und nicht-Allergiker (n=38) konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Der Allergiestatus zeigt also bei der Pseudoallergie ASS-Intoleranz und der Schwellendosis keinen Einfluss. Es verdichtet sich somit die Annahme, dass 60 mg als allgemeine Reaktionsschwelle definiert werden kann, wobei interindividuelle Unterschiede (bei uns von 6 bis 250 mg) immens sein können.

Außerdem wurde die Symptomatik der Reaktion, sowie deren Schweregrad während der SOTI dokumentiert und ausgewertet. Bei der Art der Reaktion wurden nasale (29,5%), bronchiale (30,8%) und am häufigsten eine Kombination (32,1%) dieser Symptome beobachtet. Nur in vereinzelten Fällen erschienen andere Symptome wie gastrointestinale oder kutane Hyperreagibilitäten. Eine adäquate Überwachung durch die FEV1-Messung und Symptomdokumentation durch den Patienten sind also während der Austestung angezeigt. Beim Schweregrad der Reaktion wurden drei Intensitäten unterschieden. Bei einer leichten Reaktion konnte auf eine Intervention verzichtet werden. Die Dosis wurde erst nach Abklingen der Symptomatik, nach mindestens 4 Stunden und erneuter Gabe der Reaktionsdosis wieder erhöht. Eine mittelschwere Reaktion wurde definiert als Reaktion, die auf eigene Anfallsmedikation reversibel blieb und somit ohne Intervention zum Abklingen gebracht werden konnte. Bei einer schweren Reaktion war die Applikation von Solu-Decortin H ® (Prednisolon), Fenestil ® (Dimetinden) oder einer Verneblung von Epinephrin ® (Adrenalin) notwendig. Dies bedeutete gleichsam den Ausschluss aus der Studie und der dauerhaften ASS-Einnahme, da eine zu große Gefahr der erneuten Anaphylaxie bestünde. Diese schwere Reaktion wurde, wie schon erwähnt bei 9/94 Patienten beobachtet und rechtfertigt bzw. begründet das stationäre Setting der Behandlung. Eine mittelstarke Reaktion zeigte sich bei 10/94 Patienten. Am weitaus häufigsten blieb der Schweregrad jedoch leicht und nicht behandlungsbedürftig. Bei keinem Patienten war eine Reanimation oder Intubation erforderlich. Die in der Diskussion stehende Frage nach der angebrachten stationären Überwachung kann hier nicht

abschließend geklärt werden. Ob eine intensivstationäre Behandlung notwendig ist, oder beispielsweise eine stationäre Behandlung mit telemetrischer Einheit von ausreichender Sicherheit ist, muss in jeder Klinik eigens entschieden werden.

Ein Kernpunkt in der Therapie mit ASS ist die Langzeitdurchführbarkeit. Nach derzeitigem wissenschaftlichem Stand ist davon auszugehen, dass es nach längerer therapeutischer Pause von ASS zu erneutem Polypenwachstum in den Nasenhaupt- und Nebenhöhlen, sowie zu einer Verschlechterung der Asthmasyptomatik kommt. Um dies zu verhindern muss ASS dauerhaft eingenommen werden und darf nicht länger als 48 Stunden unterbrochen werden. Ansonsten besteht die Gefahr einer wiederholten anaphylaktoiden Reaktion bei erneuter Einnahme. Diese komplexe Tatsache erfordert somit eine gute Patientenaufklärung und Compliance, um einen Therapieerfolg zu gewährleisten und den Patienten nicht zu gefährden. Eben diese Compliance ist auch stark abhängig von den auftretenden Nebenwirkungen bzw. der Verträglichkeit der Therapie. Diese wiederum korreliert mit der Dosis an ASS die täglich eingenommen werden muss. Der optimale Kompromiss zwischen unerwünschter Arzneimittelwirkung und ausreichendem therapeutischem Erfolg soll hier für 300 mg ASS dokumentiert werden.

Bei unserer Recherche konnte gesehen werden, dass von den 85 Patienten, die dauerhaft auf ASS eingestellt wurden, noch 72 Patienten (84,7%) ASS 300 mg regelmäßig einnehmen. Die entsprechende Quote an Abbrechern lag bei 12 Patienten (14,1 %). Bei einer Person konnte keine Information gewonnen werden.

Nach der Aktenlage der retrospektiven Untersuchung wurde bei 56 von 85 Patienten ein komplikationsloser Verlauf ohne zwischenzeitliches Absetzen der Medikation dokumentiert. Dies entspricht einer Quote von 65,9%. Bei einem Drittel der Patienten musste also im Verlauf der Behandlung die Medikation abgesetzt oder pausiert werden. Grund hierfür war bei 13/85 Patienten ein elektiv durchgeführter ärztlicher Eingriff, bei dem ein Absetzen der blutgerinnungsverändernden Medikation notwendig war. Bei 3/85 Patienten konnte wegen gastrointestinaler Beschwerden, bei 5/85 wegen bronchopulmonaler Komplikationen keine kontinuierliche Therapie gesichert werden. Bei 7/85 Patienten wurde die Therapie ohne bekannte Gründe beendet. Über die Ursachen dieses Absetzens wie unzureichende Aufklärung, Incompliance oder

medikamentöse Nebenwirkungen ließen sich retrospektiv keine Aussagen mehr treffen. Bei einem mittleren Alter von etwa 47 Jahren lag jedoch, wie oben erwähnt, die elektive OP mit 15,3 % an erster Stelle der Gründe für eine ASS-Unterbrechung. Dies ist vermutlich auch der simplen Tatsache des zunehmenden Lebensalters geschuldet, das medizinische Vorsorgeuntersuchungen (beispielsweise Koloskopie mit Darmpolypenentfernung), kleine chirurgische Eingriffe wie Nävusentfernungen oder zahnärztliche Operationen mit sich bringt. Dabei sollte vor allem bei Patienten mit ASS-Intoleranz im interdisziplinären Austausch genau über die Notwendigkeit des Absetzens der ASS-Dauermedikation diskutiert werden, um dem Patienten eine erneute Austestung mit stationärer Aufnahme zu ersparen.

So mussten bei dem untersuchten Kollektiv bereits 15/85 Patienten (17,6%) schon zwei Mal desaktiviert werden. Bei zwei Patienten waren es sogar schon mehr als zwei stationäre ASS-Austestungen. Da bei allen mehrfach durchgeführten Austestungen sowohl die Schwellendosis als auch die Art und Schwere der Reaktion gleich beobachtet wurden kann dies in die Planung einer weiteren Austestung mit einbezogen werden. Dabei ist, bei gut dokumentierten Vorbefunden, die Reaktion kalkulierbar und ein therapeutisches Wiedereinstellen überschaubar.

4.2 Diskussion der zweiten Studienphase

In der zweiten Phase der Studie standen beide Fragebögen im Fokus. Die Fragenbogenrücklaufquote lag bei 55/85 rückgesendeten Briefen. Dies entspricht einer Rücklaufquote von 64,7 %. Diese sehr erfreuliche Zahl lässt eventuell auch auf die gute Betreuung in der Hochschulambulanz und die Akzeptanz der Klinik bei den Patienten Rückschlüsse ziehen.

Die Altersverteilung lag im Schnitt bei 48 Jahren (22 bis 70, Median 50). Die Geschlechterverteilung der 55 Patienten zeigte sich mit einem Verhältnis männlich/weiblich 26/29 sehr ausgeglichen und nahezu gleich dem Kollektiv der ersten Studienphase bei dem der Altersdurchschnitt bei 47,5 Jahren und das Geschlechtsverhältnis bei männlich/weiblich 79/53 lag. Somit sind keine Besonderheiten oder gruppenverändernde Elemente bei der Rücksendung zu beachten.

Die Quote der Asthmatiker lag bei 49 Patienten (89,1 %). Diese hohe Quote an Asthma als bedeutungsvolles krankheitsdefinierendes Element des Morbus Samter ist zu erwarten gewesen. Dennoch wurde in vergleichbaren Studien (Gosepath & Mann, 2002), die sich ebenfalls mit der Langzeitnachbeobachtung von Morbus Samter Patienten beschäftigten nur eine Quote von 40% beschrieben. Wie von verschiedenen Autoren (Fahrenholz, 2003; A Szczeklik et al., 2000; Rosado et al., 2003) dargestellt, kann die sich die volle Symptomatik des Morbus Smarter erst im Verlauf der Jahre entwickeln. Dabei wird jedoch das Auftreten der Asthmasymptomatik im Mittel nach 2 Jahren nach den ersten Rhinitissymptomen auffällig. Nach diesen Erkenntnissen ist also anzunehmen, dass bei einer Langzeitnachbeobachtung von mehreren Jahren bei korrekter Diagnosestellung einer Analgetikaintoleranz die Rate der Asthmatiker sehr hoch sein muss. Ein Anteil von Asthmatikern von nur 40 % scheint gering und lässt an einer korrekten Diagnosestellung zweifeln.

Die Anzahl der Raucher war mit 5/55 Patienten (9,1 %) sehr gering verglichen mit den Daten der Mikrozenusus Analyse aus dem Jahr 2009 (Statistisches Bundesamt: Mikrozensusanalyse 2009) aus denen hervorgeht, dass in der Gesamtbevölkerung 25,7 % Raucher sind. Bei den chronischen Atemwegs- und Schleimhautproblemen unter denen diese Patienten per se schon leiden, erscheint auch diese Tatsache einleuchtend und ableitbar.

Als Begleitmedikationen nahmen 23,6 % den Leukotrienrezeptorantagonisten Montelukast (Singulair ®) ein, bei dem sich sowohl in der präoperativen Verwendung als auch in der postoperativen Rezidivprophylaxe ein positiver Effekt abzuzeichnen scheint. 5,5 % nahmen orales Kortison ein, das ebenfalls als unkalkulierbare Störgröße in der Langzeitnachbeobachtung positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf nehmen kann.

Topische Glukocortikoide in Form von kortisonhaltigen Nasensprays wurden von 83,6 % gelegentlich oder regelmäßig eingenommen. Dies gilt in den aktuellen Empfehlungen als wichtiger Baustein in der Therapie der chronisch polypösen Rhinosinusitis. Abschwellende Nasensprays, die von immerhin 7,3 % regelmäßig und von 18 Patienten (32,7 %) gelegentlich eingenommen wurden, sind nach gängiger Meinung auch wegen der Gefahr eines Privinismus bzw. einer Arzneimittel-Rhinitis und einem Toleranzeffekt zu vermeiden. Bei allen genannten Medikationen konnte im

Laufe der Studie kein Zusammenhang mit einer Veränderung der Zielgrößen ausgemacht werden.

Einen Magenschutz gegen Gastritisbeschwerden bzw. als Ulkusprophylaxe nahmen 20/55 Patienten (36,3 %) ein. Davor 15/55 (27 %) regelmäßig. 33/55 Patienten (60 %) nahmen keinerlei Magenschutzmedikation ein.

Gastrointestinale Auswirkungen

Bei ASS werden in verschiedenen Untersuchungen als häufigste Nebenwirkung die gastrointestinalen Beschwerden bzw. die Dyspepsie beschrieben. Dabei sind dsypeptische Beschwerden von schwerwiegenderen gastrointestinalen Beschwerden wie einem Ulcusleiden oder Blutungen zu unterscheiden. Bei den auftretenden Häufigkeiten zeigen sich die Daten uneinheitlich und reichen von 10-20 % sogar mitunter bis zu 50 % bei dyspeptischen Beschwerden (Wolfe et al., 1999; R Peto et al., 1988). Beim peptischen Ulcus sind Angaben von 7,3-13 pro 1000 Patienten pro Jahr zu finden (Wolfe et al., 1999). Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung auch bezüglich der Nebenwirkungen liegt auf der Hand. Es erhöht sich also das Risiko einer gastrointestinalen Ulkusblutung bei einer Dosis von 1000-1200 mg um einen Faktor der Größe 7-10 (Kurata & Abbey, 1990; Slattery et al., 1995). Bei dyspeptischen Beschwerden stand die Dosis-Wirkungs-Beziehung lange in der Diskussion und es wurde postuliert, dass unter niedriger Dosierung eine Dyspepsie sogar häufiger auftrete (J. Y. Lee et al., 2007a). Große Metaanalyen fanden keinen Unterschied bei den Nebenwirkungen zwischen den verschiedenen Dosierungen von 75-500 mg (Berger et al., 2011; Baigent et al., 2009). Zur Komplikationsminimierung bzw. -vermeidung sollte also eine möglichst geringe noch gegen die Polyposis wirksame Dosis gewählt werden. Bei den untersuchten 55 Patienten lag die Abbrecherquote mit 3/55 (5,5%) niedriger als bei den vergleichbaren Studien, die mit höheren ASS-Dosierungen behandelten. Magenbeschwerden insgesamt wurden bei 18,2% der Patienten registriert. Dieser Prozentanteil führte jedoch nicht zur Beendigung der Therapie.

Bei einer Studie mit gesunden britischen Probanden die 500 mg ASS täglich einnahmen lag die Abbrecherrate bei 17 % wegen Dyspepsie (R Peto et al., 1988). Auch bei einer

Studie von Lee et al., bei der 650 mg oder mehr täglich verabreicht wurden lag die Abbrecherquote aufgrund von gastrointestinalen Beschwerden bei 6-18,6% und somit höher als in der von uns beobachteten Gruppe, die mit 300 mg pro Tag behandelt wurden und einen Anteil von 5,5% zeigten.

Schwerwiegende Komplikationen im Sinne eines peptischen Ulcus wurden bei keinem unserer Patienten gesehen. In der Studie von Lee et al. wurden in einer Subgruppe von 55 Personen mit Einnahme von 1300 mg ASS täglich 3 schwerwiegende Komplikationen mit Blutung und Angioödem beobachtet. Dabei ist besonders beachtenswert, dass die mittlere Nachbeobachtungszeit bei uns mit 34,7 Monaten deutlich länger war als bei Lee et al., die lediglich über 1 Jahr post Desensibilisierung berichten. Die Gruppe um Rozsasi, die dieselbe Dosierung (300mg) nachuntersuchten, verzeichnet im ersten Behandlungsjahr keine gastrointestinal bedingten Studienabbrecher. Auch schwerwiegende gastrointestinale Komplikationen bleiben erfreulicherweise aus. Mit keinen beobachteten schwerwiegenden Komplikationen und einer besseren Verträglichkeit erscheint eine Dosis von also 300 mg ASS als eine recht sichere Dosis auch in der Langzeitnachbeobachtung.

Bei der Frage nach der Langzeitdurchführbarkeit dieser Behandlung müssen nicht nur Nebenwirkungen sondern auch andere Gründe einer etwaigen Pause oder eines Absetzens beachtetet werden. Als häufigster Grund für ein Pausieren der Behandlung wurde eine elektiv durchzuführende Operation oder Untersuchung genannt. Mit einem Altersdurchschnitt der Studiengruppe von 48 Jahren bewegt sich das Kollektiv in einer Altersklasse in der die Inanspruchnahme medizinischer Vorsorgeuntersuchungen (z.B. Koloskopie), die Notwendigkeit von zahnärztlicher Behandlung oder sonstige chirurgische Interventionen an Häufigkeit zunehmen. Eben dies erfordert oftmals, wegen der thromozytenaggregationshemmenden Wirkung des ASS, ein Absetzen der Medikation und eine Unterbrechung der AIS-Therapie. Bei Operationen mit hohen Blutungsraten und Komplikationen ist ein Absetzen selbstverständlich unverzichtbar und unumstritten. Bei kleinen Eingriffen oder Vorsorgeuntersuchungen sollte aber die Indikation zum Absetzen im interdisziplinären Dialog und richtigen Risiko-Nutzen-Verhältnis getroffen werden. Auch in einer dreijährigen Follow-Up-Studie von Gosepath (Gosepath et al., 2002) wird darauf hingewiesen, dass für die Praktikabilität der Therapie eine geringstmögliche Dosierung einen entscheidenden Beitrag leistet,

die von dieser Gruppe bei 100 mg gesehen wird. Dabei werden als Hauptgrund für ein Abbrechen die Nebenwirkungen gastrointestinale Beschwerden, Blutungen und Tinnitus genannt. Doch auch bei einer Dosierung von 300 mg traten diese Nebenwirkungen nicht häufiger auf. Außerdem konnten diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen nicht als Hauptgrund für das Beenden/Pausieren der Medikamenteneinnahme bestätigt werden. Vielmehr wurden die Probleme Non-Compliance und Thrombozytenaggregationshemmung als Kontraindikation bei elektiven Eingriffen als die Hauptgründe identifiziert.

Asthma

Die Langzeitentwicklung des Asthmas unter der Therapie wurde anhand objektiver Gesichtspunkte (Veränderung der Medikation und Häufigkeit erneuter Asthma-Exazerbationen) und einer subjektiven Ansicht (persönliches Befinden) beurteilt. Dabei zeigte sich der erwartete positive Effekt der Behandlung. Bei 29 Personen (53,7 %) konnte ein medikamentös gut eingestellter Zustand ermittelt werden, bei dem das Asthmalevel sich nicht verschlechterte. Eine Ausweitung der Medikation war nur bei 6/55 Patienten notwendig. Bei 14/55 Patienten (25,5 %) wurde eine Verbesserung der Asthmasituation unter der ASS-Therapie dokumentiert, die mit einer deeskalierenden medikamentösen Therapie einherging. Auch die Rate an erneuten Asthmazwischenfällen, die eine stationäre Aufnahme nötig machten, wurde nur von einem Patienten unter ASS berichtet. Dies bestätigt die Daten, die aus anderen Studien vorliegen. Bei diesen wurde ebenfalls im Median ein Rücklauf an benötigten inhalativen Glukokortikoiden sowie eine rückläufige Hospitalisierungsrate auf Grund von Asthmaanfällen beobachtet (J. Y. Lee et al., 2007a; Berges-Gimeno et al., 2003). Die mit einer ordinalskalierten Analogskala bzw. Ratingskala versehene Frage nach dem persönlichen Befinden im Bezug auf die Asthmasymptome erbrachte eine stabile Situation oder einen besseren Befund bei 40/48 Patienten (7 Patienten fehlend) (83,3 %). Somit wurden die Werte, die aus kürzeren Nachbeobachtungszeiten (ca. 1 Jahr) und kleineren Patientenzahlen bekannt waren auch für einen länger anhaltenden, nachhaltigen positiven Effekt bestätigt (J. Y. Lee et al., 2007b; Rozsasi et al., 2008). Bei einer mittleren Erkrankungsdauer von annähernd 15 Jahren ist vor allem die Besserung des persönlichen Befindens bei 22/48 Patienten (7 Patienten fehlend) (45,8%) als

positiv zu werten und sollte somit auch zu einem positiven Effekt auf die schon im Vorfeld eingegangene so wichtige Patientencompliance beitragen.

Nasenatmung, Nasenlaufen, Geruch

Im Bezug auf das individuelle Befinden wurden zusätzlich die in der Rhinologie wichtigen Einflussgrößen Nasenatmung, Nasenlaufen und Geruchsempfinden abgefragt. Bei diesen fragebogenanamnestisch erhobenen Parametern sollten die Patienten ihren Eindruck des Verlaufs seit der ASS-Desaktivierung schildern. Als Ergebnis zeigte sich in der Langzeitbeobachtung eine Verbesserung bei Nasenatmung und Nasenlaufen. Bei beiden Symptomen konnte eine mediane Verbesserung auf 2, bei einer Skala von -5 bis 5, erreicht werden, wobei die Verbesserung der Nasenatmung ein homogeneres Bild mit weniger Streuung zeigte (siehe Abbildung 15). Die Ergebnisse liegen auch in diesem Fall in ähnlichem Bereich wie bei Untersuchungen mit höheren Dosierungen. Lee et al. (J. Y. Lee et al., 2007b) berichten bei den Patienten, die mit 650-1300 mg täglich behandelt wurden von einer medianen Verbesserung des persönlichen „Nasal-Sinus-Score“ im ersten Jahr von 2,2 auf 3,6 (bei einer Analogskala von 1=schrecklich bis 5=ausgezeichnet). Eine ähnliche Wirksamkeit nach längerer Nachbeobachtungszeit erscheint damit auch bei der geringeren Dosis von 300 mg als wahrscheinlich. Beim Geruchssinn wurde keine Veränderung des Median gesehen. Der Mittelwert lag allerdings im positiven Bereich. Nur in der Untersuchung von Lee et al. wurde ebenfalls das subjektive Geruchsempfinden protokolliert und dabei eine deutlichere Verbesserung festgestellt. Dies findet sich allerdings in allen Studienarmen, also in den Subgruppen, die mit ASS behandelt wurden ebenso wie in bei den Therapieabbrechern. Insgesamt ergab sich also bei der komplexen Sinneswahrnehmung Geruch eine stagnierende Situation. Gosepath et al. sind der Ansicht, dass die Verschlechterung des Geruchsemfinden der sensitivste Marker für eine Rezidivpolyposis ist (Gosepath & Mann, 2002). Mir nur 3/55 Patienten, die über eine negative persönliche Geruchsentwicklung berichteten ist auch hier in der Langzeitnachbeobachtung ein gutes Ergebnis für die Dosis 300 mg zu sehen.

In der näheren Betrachtung mittels zeitlicher Clusterung in drei Nachbeobachtungszeiträume (unter 2 Jahre, 2-5 Jahre, über 5 Jahre) wurde bei der

Geruchsentwicklung sogar ein Anstieg des Medians vom Neutralwert null auf eins ermittelt. Die gleiche Tendenz zeigte sich bei der Nasenatmung, die sich ebenfalls im längsten Beobachtungsintervall verbesserte. Allein der Sekretfluss bzw. das Nasenlaufen blieb homogen verteilt auf gleichem Niveau. In der persönlichen Einschätzung der Patienten konnte also am offensichtlichsten die Situation der Nasenatmungsbehinderung verbessert werden, die sich am deutlichsten und am nachhaltigsten optimieren ließ. Da das Vermeiden eines Rezidivs der Polyposis nasi das definierte Ziel der Behandlung sein sollte, ist mit oben genannten Werten unter 300 mg ASS ein guter subjektiver Therapieerfolg zu berichten.

SNOT-20 GAV

Ein eigens für Patienten mit chronischer Rhinosinusitis entwickelter und validierter Fragebogen, der SNOT-20 GAV (Baumann et al., 2008), wurde ebenfalls von 55 Patienten beantwortet. Mit diesem Messinstrument konnte ein Vergleich mit dem Score-Niveau eines Normalkollektivs, sowie Patienten mit präoperativen und postoperativen CRS+ -Patienten ohne AIS angestellt werden. Somit lässt sich das Gesamtbild des Morbus Samter, das Beschwerdeausmaß und dessen Behandlung mit 300 mg ASS in einen objektiven Kontext setzen. Unterschieden werden die Subscores primär nasale Symptome (PNS), sekundär rhinogene Symptome (SNS), allgemeine Lebensqualität (ALQ), sowie der Gesamtscore (GS). Je geringer der Wert des Score, desto weniger Probleme gaben die Patienten an. In Untersuchungen von Baumann et al. konnte für ein Normalkollektiv im Subscore PNS ein Durchschnittswert von 16,6 auf einer Skala von 0 bis 100 ermittelt werden (Baumann et al., 2008). Mit einem Punktwert von durchschnittlich 33,8 lagen unsere befragten Patienten also genau zwischen dem Normalkollektiv und Patienten, die an chronisch polypöser Rhinosinusitis leiden und nicht operiert wurden (Durchschnittswert 50,9). Die Beschwerden sind nach der von Baumann entwickelten Einteilung als mittelgradig zu interpretieren. Der Score bildet die Items Nasenatmungsbehinderung, Niesreiz, ständiges Naselaufen, dickes schleimiges Nasensekret und Riechminderung ab. Ein Großteil dieser Symptome wurde von uns im vorhergehenden Studienabschnitt anhand des eigenen Fragebogens im zeitlichen Verlauf schon differenzierter dargestellt

und zeigte dort eine positive Dynamik. Mit einem PNS-Score von 21,3 erscheinen CRS+-Patienten ohne AIS ein Jahr postoperativ auf den ersten Blick mit einem besseren Outcome. Es muss aber die Tatsache der deutlich längeren Nachbeobachtungszeit bei unserem Kollektiv beachtet werden. Eine Vergleichsgruppe von CRS+-Patienten ohne AIS mehrere Jahre nach einer Operation, die den SNOT-20 GAV beantworteten, konnte nicht gefunden werden.

Die sekundären rhinogenen Symptome betreffend konnte ein annähernd der Normalbevölkerung messendes Ergebnis erzielt werden. Bei der allgemeinen Lebensqualität sogar ein gleiches Ergebnis. In diesem Vergleich ist also - auch nach einer im Durchschnitt fast dreijährigen Nachbeobachtungszeit - kein wesentlicher Unterschied zwischen Normalbevölkerung und Morbus Samter Patienten mit 300 mg ASS zu sehen.

Baumann et al. bewerten zudem den Gesamtscore (GS) als relevantes Element in der Einschätzung des Gesamtbeschwerdebildes. Beim GS wurde ein um 6,1 Punkte höheres Gesamtergebnis als bei der Normalbevölkerung erreicht. Dies ist bei einer Skala von ebenfalls 0-100 ein erfreuliches Langzeitergebnis.

Zur genaueren Beurteilung in der zeitlichen Entwicklung wurden die SNOT-20 GAV Score der 55 Samter-Patienten in Zeitintervallen geclustert. Erstaunlich war dabei die Tatsache, dass mit einem ALQ-Score von 13,5 bei den Patienten, die länger als 5 Jahre nachbeobachtet wurden sogar ein besseres Ergebnis als in der Normalbevölkerung erreicht wurde. Eine denkbare Interpretation dieses positiven Ergebnisses ist, dass durch die Behandlung von Samter-Patienten mit ASS nicht nur ein nachhaltiger Therapieerfolg respektive eine Verbesserung der Situation bezüglich der Polyposis nasi zu sehen ist, sondern dass auch die belastende Asthmasymptomatik verbessert werden kann. Dieses Faktum wird natürlich nur im Subscore ALQ sowie im Gesamtscore stückweise mit eingeschlossen.

4.3 Diskussion der dritten Studienphase

In der dritten Phasen der Studie wurden bei 30 Patienten in der Hochschulambulanz der Hals-Nasen-Ohren-Klinik nochmals die die objektiven Parameter MALM-Score, Olfaktometrie und aktive anteriore Rhinomanometrie erhoben. Ein Assessment mittels dieser drei Untersuchungen ermöglichten es die Hauptproblematiken der Polypsis nasi im Rahmen des AIS zu dokumentieren: Größe der Polypen mit resultierenden Druckgefühlen oder Sekretabsonderungen, Geruchsverlust durch Verlegung des Riechepithels und die dynamische Auswirkung der Polypen auf den Nasendurchfluss, welche sich als Nasenatmungsbehinderung präsentiert. Die Untersuchungen in der Ambulanz erfolgten im Rahmen einer kompletten HNO-ärztlichen Routine. Ziel dieser erneuten Datenaufnahme war es die erwarteten und schon von Rozsasi et al. beschriebenen Effekte bei der Behandlung mit 300 mg ASS nochmals zu bestätigen und somit die Datenlage zu festigen.

MALM-Score

Bei der Erhebung des MALM-Scores zeigte sich nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 39 Monaten eine leichte Reduktion des Polypenwachstums von durchschnittlich 1,97 auf 1,77 (Mittelwert aus linker und rechter Seite). Bei 22/30 Patienten blieben die Verhältnisse unverändert konstant, bei 6/30 konnte sogar ein Rückgang der Polypen bewirkt werden. Bei 2/30 Patienten musste ein langsamer Anstieg der Polyposis beobachtet werden. Insgesamt erwies sich kein statistisch signifikanter Unterscheid. Ein Ergebnis mit signifikanter Verbesserung aber kleinerer Patientenzahl und kürzerer Nachbeobachtung wird von Rozsasi et al. berichtet (Rozsasi et al., 2008). Die Studie von Gosepath mit 100 mg lässt kaum einen Vergleich zu, denn zum einen wird kein definierter Score bei der Nasenendoskopie benutzt, zum anderen wird nach dreijährigem klinischen Verlauf nicht einmal mehr die Hälfte aller Patienten gesehen. Bei der Arbeitsgruppe um Lee wird keine nasenendoskopische Bewertung erhoben. Mit den bei uns gefundenen, über langen Zeitraum stabil bleibenden

Verhältnissen unter 300 mg ASS, kann ein positiver, zumindest deutlich stabilisierender und rezidivprophylaktischer Effekt angenommen werden.

Olfaktometrie

Bei der Messung des Geruchssinnes wurde sich wie in fast allen Vergleichsarbeiten der Methode mit „Sniffin´Sticks“ bedient. Dieser Test erwies sich in der klinischen Anwendung als gutes und verlässliches Hilfsmittel zur Beurteilung des Geruchswahrnehmung (T. Hummel et al., 1997). Dieser fand ebenfalls in den Beobachtungen von Gosepath und Rozsasi Anwendung. In anderen ähnlichen Arbeiten wurde jeweils nur ein subjektiver Score erhoben.

Unsere Ergebnisse zeigen ein nicht signifikantes Abnehmen der richtig erkannten Geruchsstoffe von anfänglich im Schnitt 7,9 (von 12) auf 7,5 (von 12). Somit bestand bei unseren Studienpatienten im Median eine Hyposmie. Damit konnten die von anderen Autoren berichteten besseren Ergebnisse nicht reproduziert werden, bei denen es zu einer signifikanten Steigerung des Geruchssinnes unter 300 mg ASS kam (Rozsasi et al., 2008). Lee et al. geben an, dass eine Verbesserung des Geruchs schon 24-48 Stunden nach ASS-Desaktivierung zu erwarten sein kann (R. U. Lee & Stevenson, 2011). Ein schneller Effekt also, der sich in der Langzeitbehandlung nur wenig weiterverbessert. Da unsere erste Messung nach Desaktivierung bei einigen Patienten nicht innerhalb der ersten 2 Tage nach der erfolgreichen Austestung erfolgte, könnte hier das Registrieren einer Verbesserung verloren gegangen sein. Ferner ist selbst bei sich verbessernden Schleimhautverhältnissen und einer Rückbildung der Polypen eine Schädigung der feinen Nervenenden des Riechepithels oft irreversibel. Lang bestehende Druckschäden und entzündlichen Mediatoren machen eine Regeneration der Filae olfaktoriae auch bei wieder intakter Schleimhaut ungewiss (Berges-Gimeno et al., 2003). Das Geruchsvermögen scheint demnach, unabhängig von den verschiedenen Dosierungen, das am schwierigsten zu verbessernde Symptom der polypösen Rhinosinusitis im Rahmen des Morbus Samter zu sein (J. Y. Lee et al., 2007b).

Rhinomanometrie

Für eine gute Nasenatmung und ein regelrechten Luftstrom innerhalb der Nase sind neben einer geraden Nasenscheidewand, dem Fehlen einer Nasenmuschelhypertrophie und einem korrektem Nasenklappenwinkel auch die Schleimhautverhältnisse wichtig. Bei einer Polypenbildung in den Nasennebenhöhlen und der Nasenhaupthöhle kann es also auch zu einer Nasenatmungsbehinderung kommen. Dies stellt zwar keinen lebensbedrohlichen Zustand dar, dennoch hat eine Störung erhebliche negative Auswirkungen. Nicht nur die spezifischen nasalen Funktionen (Erwärmung, Grobfilterung und Anfeuchtung der Atemluft), sondern auch Wohlbefinden und die allgemeine Leistungsfähigkeit können erheblich gestört sein. Um das komplexe Symptom der Nasenatmungsbehinderung gut abbilden zu können, sind subjektive (Fragebogenitem NAB ermittelt anhand einer NRS) sowie objektive Messinstrumente notwendig (Yepes-Nuñez et al., 2012). In der HNO-ärztlichen Routine hat sich die aktiv anteriore Rhinomanometrie zur semiobjektiven Durchflussmessung etabliert. Wie schon bei der Langzeitbeobachtung von Rozsasi konnte bei unseren Messungen eine signifikante Besserung des Nasendurchflusses erhoben werden. Im Gegensatz zur Voruntersuchung sahen wir eine signifikante Besserung unter nicht-abgeschwollenen Verhältnissen. Insgesamt konnte aber bei beiden Messungen im zeitlichen Verlauf eine Zunahme des Nasendurchflusses dokumentiert werden. Bei einem Median von 760 ml/sec (Flow 150 inspiratorisch, Summe rechts und links) mit und 706 ml/sec ohne Behandlung mit Xylometazolin (0,1% Nasenspray) sind am Ende der Studie Werte erreicht, die sich im Bereich einer zufriedenstellenden Nasenatmung bewegen. Erst ab Werten unter 500 ml/sec bei 150 Pa wird in gängigen Lehrbüchern der Cut-off zu einer höhergradigen Atembehinderung gesehen. Eine Behandlung mit 300 mg ASS täglich scheint also auch erhaltende und verbessernde Auswirkung auf den Nasendurchfluss zu haben, wie es sich nach subjektiver und semiobjektiver Überprüfung abzeichnet.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Der Symptomkomplex des Analgetikaintoleranzsyndrom (AIS) setzt sich aus der Trias einer Unverträglichkeit gegen Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), einem intrinsischen Asthma bronchiale, sowie einer chronisch-rezidivierenden Polyposis nasi zusammen. Pathophysiologische Ursachen werden in einer Dysbalance des Arachidonsäurestoffwechsels gesehen und mit adaptiver Desaktivierung mit Acetylsalizylsäure (ASS) und anschließender ASS-Dauergabe behandelt. Dabei werden kontroverse Diskussionen über die zweckmäßige und schonendste Dosis dieser Dauermedikation geführt.

Die Studie wurde in 3 Phasen durchgeführt bei der insgesamt 132 Patienten anhand der Akten retrospektiv analysiert wurden. Im weiteren Studienverlauf wurde mittels Fragebögen eine prospektive Patientenbefragung (55 Patienten) durchgeführt an die sich wiederum eine Hals-Nasen-Ohren-ärztliche Untersuchung (30 Patienten) anschloss. Hauptzielgrößen waren die Erhebung der Ergebnisse der Fragebögen, die aktive anteriore Rhinomanometrie, der MALM- Score (Score zur endoskopischen Einteilung von Nasenpolypen) sowie die Olfaktometrie. Die mittlere Nachbeobachtungszeit erstreckte sich über 39 Monate. Der Median lag bei 23 Monaten.

Im ersten Studienteil konnte beobachtet werden, dass bei adaptiver Desaktivierung die mediane Reaktionsschwelle auf ASS bei 60mg festzusetzen ist. Der Schweregrad einer positiven Reaktion zeigte sich bei 77,9% (67 Patienten) als leichtgradig, bei etwa gleicher Verteilung der Erscheinungsbilder aus nasaler (29,5%), bronchopulmonaler (30,8%), sowie einer kombinierten Reaktion (32,1%). Als problematischstes Kriterium, das zu einer Unterbrechung der kontinuierlichen ASS-Applikation bei der Daueranwendung führt, wurden elektive Operationen gesehen. Arzneimittelnebenwirkungen im Sinne gastrointestinaler Beschwerden führten nur in 3,5% zu einem Therapieabbruch.

Im zweiten Studienteil konnten durch Fragebogenerhebungen wichtige ASS-assoziierte Beschwerden genauer differenziert werden, wobei sich herausstellte, dass bei einer Langzeitbehandlung mit 300mg 56,4% der Patienten völlig beschwerdefrei blieben.

Schwerwiegende Komplikationen wie das Auftreten eines gastralen Ulcus traten bei dieser Dosis ebenfalls nicht auf. Außerdem konnte eine positive Wirkung auf ein bestehendes Asthma bronchiale auch für 300mg ASS gesehen werden. Diese Beobachtungen waren allerdings bei genannter Studienpopulationsgröße außerhalb des 95 prozentigen Konfidenzintervalls und somit nicht signifikant.

Mittels eines eigens erstellten Fragebogens, sowie dem für den deutschen Sprachraum validierten Sino-Nasal Outcome Test-20 (SNOT-20) wurden subjektive Verträglichkeit und Langzeiteffekt von 300mg ASS tgl. abgebildet. Es fiel auf, dass im zeitlichen Verlauf die durch chronische Rhinosinusitis mit Polypen (CRS +) bedingten Probleme im Median nicht signifikant veränderten, also ein stabiles Ergebnis im Sinne einer Rezidivprophylaxe präsentierten. Im Vergleich mit der Normalbevölkerung konnte bei der für die Beurteilung des Erkrankungsausmaßes und des Behandlungserfolges entscheidenden Skala „primär nasale Symptome“ (PNS) ein Ergebnis zwischen Normalpopulation und präoperativen CRS + Patienten gesehen werden. Dies unterstützt die Annahme einer ausreichenden Wirkung von 300mg ASS tgl. bei geringen Nebenwirkungen.

Im dritten Studienteil konnte durch Nachuntersuchung der nasalen Funktionsparameter Rhinomanometrie, Olfaktometrie sowie durch endoskopische Befunderhebung, ein objektives Abbild der Veränderung erzeugt werden. Bei den Messungen zeigte sich eine leichte Verbesserung zwischen erster und letzter erfolgter Messung, ohne dass ein signifikantes Level der Daten erreicht werden konnte. Einzig die Werte der Rhinomanometrie (ohne vorherige abschwellende Maßnahmen) zeigen eine signifikante Verbesserung und beim Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben ein p-Wert $< 0,05$.

Die Dosis 300mg ASS täglich scheint also in der Langzeitnachbeobachtung als geeignet für eine Rezidivprophylaxe der Polyposis nasi bei AIS-Patienten. Die Applikation dieser Dosis zeigte sich als sicher im Sinne fehlender schwerwiegender Komplikationen bei ausreichender Prophylaxewirkung. Eine signifikant verbessernde Wirkung im Sinne eines Zurückdrängens des Polypenwachstums konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Eine enge Anbindung an ein HNO-chirurgisches Zentrum mit regelmäßigen Kontrollen erscheint zum Erreichen einer hohen Compliance und Patientenzufriedenheit sehr sinnvoll.

6 Literaturverzeichnis

(1) Asero, R (2005) “Oral aspirin challenges in patients with a history of intolerance to single non-steroidal anti-inflammatory drugs.,” *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 35, 713–716.

(2) Baigent, C, Blackwell, L, Collins, R, Emberson, J, Godwin, J, Peto, R, Buring, J, Hennekens, C, Kearney, P, Meade, T, Patrono, C, Roncaglioni, M-C, Zanchetti, A (2009) “Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials.,” *Lancet*, 373, 1849–1860.

(3) Baumann, I, Plinkert, P K and De Maddalena, H (2008) “Development of a grading scale for the Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version (SNOT-20 GAV),” *HNO*, 56, 784–788.

(4) Berger, Jeffrey S, Lala, Anuradha, Krantz, Mori J, Baker, Gizelle S and Hiatt, William R (2011) “Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials.,” *American heart journal*, 162, 115–124.

(5) Berges-Gimeno, M Pilar, Simon, Ronald A and Stevenson, Donald D (2003) “Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease.,” *The Journal of allergy and clinical immunology*, 111, 180–186.

(6) Van Camp, C and Clement, P A (1994) “Results of oral steroid treatment in nasal polyposis.,” *Rhinology*, 32, 5–9.

(7) Clement, P A R and Gordts, F (2005) “Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry.,” *Rhinology*, 43, 169–179.

(8) Cormican, L J, Farooque, S, Altmann, D R and Lee, T H (2005) “Improvements in an oral aspirin challenge protocol for the diagnosis of aspirin hypersensitivity.,” *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 35, 717–722.

(9) Dahlén, Sven-Erik (2006) “Treatment of asthma with antileukotrienes: first line or last resort therapy?,” *European journal of pharmacology*, 533, 40–56.

(10) Dalziel, Kim, Stein, Ken, Round, Ali, Garside, Ruth and Royle, Pam (n.d.) “Endoscopic sinus surgery for the excision of nasal polyps: A systematic review of safety and effectiveness.,” *American journal of rhinology*, 20, 506–519.

(11) Fahrenholz, John M (2003) “Natural history and clinical features of aspirin-exacerbated respiratory disease.,” *Clinical reviews in allergy & immunology*, 24, 113–124.

(12) Fokkens, Wytske, Lund, Valerie and Mullol, Joaquim (2007) “European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007.,” *Rhinology. Supplement*, 1–136.

(13) Förster, U and Olze, H (2008) “[Analgesic intolerance (AI). Key position of ENT physicians for early detection of this condition].,” *HNO*, 56, 443–450

(14) Fowler, P D, Gazis, A G, Page, S R and Jones, N S (2002) “A randomized double-blind study to compare the effects of nasal fluticasone and betamethasone on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and bone turnover in patients with nasal polyposis.,” *Clinical otolaryngology and allied sciences*, 27, 489–493.

(15) Gosepath, J (2007) “Hauptvortrag - Die Rolle der Aspirinintoleranz bei der Diagnostik und Therapie der chronischen Rhinosinusitis,” *Laryngo-Rhino-Otologie*, © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York, 86, 815–816.

(16) Gosepath, J and Mann, W J (2002) “Analgetika-Intoleranz : Langzeitergebnisse bis zu 3 Jahren bei adaptiver Desaktivierung mit einer täglichen Erhaltungsdosis von 100 mg Aspirin,” *Therapie*, 732–738.

(17) Gosepath, J, Schäfer, D and Mann, W J (2002) “[Aspirin sensitivity: long term follow-up after up to 3 years of adaptive desensitization using a maintenance dose of 100 mg of aspirin a day].,” *Laryngo- rhino- otologie*, 81, 732–738.

(18) Hirschberg (n.d.) “Anaphylactoid reaction to aspirin (1902),” *Allergy proceedings : the official journal of regional and state allergy societies*, 11, 249–250

(19) Hosemann, W, Kühnel, T and Pfeifer, M (2000) "[Analgesic intolerance and nasal polyps].," *Laryngo- rhino- otologie*, 79, 53–65.

(20) Hummel, T, Sekinger, B, Wolf, S R, Pauli, E and Kobal, G (1997) "'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold.," *Chemical senses*, 22, 39–52.

(21) Hüttenbrink, Karl-Bernd, Hummel, Thomas, Berg, Daniela, Gasser, Thomas and Hähner, Antje (2013) "Olfactory dysfunction: common in later life and early warning of neurodegenerative disease.," *Deutsches Ärzteblatt international*, 110, 1–7.

(22) Jenkins, Christine, Costello, John and Hodge, Linda (2004) "Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice.," *BMJ (Clinical research ed.)*, 328, 434.

(23) Klimek, L and Bachert, C (2000) "[Current aspects of nasal glucocorticosteroid therapy].," *HNO*, 48, 544–55.

(24) Klimek, Ludger and Pfaar, Oliver (2009) "ASS-Intoleranz-Syndrom," *Allergologie*, 22–24.

(25) Kurata, J H and Abbey, D E (1990) "The effect of chronic aspirin use on duodenal and gastric ulcer hospitalizations.," *Journal of clinical gastroenterology*, 12, 260–266.

(26) Lee, Jennifer Y, Simon, Ronald a and Stevenson, Donald D (2007) "Selection of aspirin dosages for aspirin desensitization treatment in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease.," *The Journal of allergy and clinical immunology*, 119, 157–164.

(27) Lee, Rachel U and Stevenson, Donald D (2011) "Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management.," *Allergy, asthma & immunology research*, 3, 3–10.

(28) Malm, L (1997) "Assessment and staging of nasal polyposis.," *Acta oto-laryngologica*, 117, 465–467.

(29) Mardiney, M and Borish, L (2001) “Aspirin desensitization for chronic hyperplastic sinusitis, nasal polyposis, and asthma triad.,” *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*, 127, 1287.

(30) Marple, Bradley F, Stankiewicz, James A, Baroody, Fuad M, Chow, James M, et al. (2009) “Diagnosis and management of chronic rhinosinusitis in adults.,” *Postgraduate medicine*, 121, 121–39.

(31) Mlynski, G and Beule, A (2008) “[Diagnostic methods of nasal respiratory function].,” *HNO*, 56, 81–99.

(32) Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczyńska M, Picado C, Scadding G, Kowalski M L, Setkowicz M, Ring J, Brockow K, Bachert C, Wöhrl S, Dahlén B, Szczeklik A (2007) “EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity.,” *Allergy*, 62, 1111–1118.

(33) Palikhe, Nami Shrestha, Kim, Joo-Hee and Park, Hae-Sim (2009) “Update on recent advances in the management of aspirin exacerbated respiratory disease.,” *Yonsei medical journal*, 50, 744–750.

(34) Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, Warlow C, Hafner B, Thompson E, Norton S. (1988) “Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors.,” *British medical journal (Clinical research ed.)*, 296, 313–316.

(35) Pfaar, O and Klimek, L (2006) “Eicosanoids, aspirin-intolerance and the upper airways--current standards and recent improvements of the desensitization therapy.,” *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*, 57 Suppl 1, 5–13.

(36) Piccirillo, Jay F, Merritt, Michael G and Richards, Michele L (2002) “Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20).,” *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 126, 41–47.

(37) Rasp, G, Kramer, M F, Ostertag, P and Kastenbauer, E (2000) “[A new system for the classification of ethmoid polyposis. Effect of combined local and systemic steroid therapy].,” *Laryngo- rhino- otologie*, 79, 266–272.

(38) Rasp, Gerd (2010) “Is there a role for leukotriene antagonists in the prevention of recurrent nasal polyps?,” *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 10, 200–205.

(39) Rosado, A, Vives, R, González, R and Rodríguez, J (2003) “Can NSAIDs intolerance disappear? A study of three cases.,” *Allergy*, 58, 689–690.

(40) Rozsasi, A and Keck, T (2010) “Analgetikaintoleranzsyndrom,” *Pneumologe*, 7, 133–142.

(41) Rozsasi, A, Polzehl, D, Deutschle, T, Smith, E, Wiesmiller, K, Riechelmann, H, Keck, T (2008) “Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily.,” *Allergy*, 63, 1228–1234.

(42) Samter, M and Beers, R F (1968) “Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis.,” *Annals of internal medicine*, 68, 975–983.

(43) Schäfer, D, Schmid, M, Göde, U C and Baenkler, H W (1999) “Dynamics of eicosanoids in peripheral blood cells during bronchial provocation in aspirin-intolerant asthmatics.,” *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, 13, 638–646.

(44) Schapowal, A G, Simon, H U and Schmitz-Schumann, M (1995) “Phenomenology, pathogenesis, diagnosis and treatment of aspirin-sensitive rhinosinusitis.,” *Acta oto-rhino-laryngologica Belgica*, 49, 235–250.

(45) Seiberling, Kristin, Ooi, Eng, MiinYip, Jia and Wormald, Peter-John (2009) “Canine fossa trephine for the severely diseased maxillary sinus.,” *American journal of rhinology & allergy*, 23, 615–618.

(46) Slattery, J, Warlow, C P, Shorrock, C J and Langman, M J (1995) “Risks of gastrointestinal bleeding during secondary prevention of vascular events with aspirin--analysis of gastrointestinal bleeding during the UK-TIA trial.,” *Gut*, 37, 509–511.

(47) Statistisches Bundesamt: Mikrozensusanalyse 2009, gesundheitsrelevantes Verhalten https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Gesun

dheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Rauchverhalten.html (aufgerufen am 18.06.2013)

(48) Stevenson, Donald D (2009) “Aspirin sensitivity and desensitization for asthma and sinusitis.,” *Current allergy and asthma reports*, 9, 155–163.

(49) Stuck B A, Bachert C, Federspil P, Hosemann W, Klimek L, Mösges R, Pfaar O, Rudack C, Sitter H, Wagenmann M, Weber R, Hörmann K (2012) “[Rhinosinusitis guidelines--unabridged version: S2 guidelines from the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery].,” *HNO*, 60, 141–162.

(50) Szczeklik, A, Nizankowska, E and Duplaga, M (2000) “Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma.,” *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, 16, 432–436.

(51) Szczeklik, Andrew, Sanak, Marek, Nizankowska-Mogilnicka, Ewa and Kiełbasa, Bogumila (2004) “Aspirin intolerance and the cyclooxygenase-leukotriene pathways.,” *Current opinion in pulmonary medicine*, 10, 51–56.

(52) Szczeklik, Andrew and Stevenson, Donald D (2003) “Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management.,” *The Journal of allergy and clinical immunology*, 111, 913–921

(53) Vally, H, Taylor, M L and Thompson, P J (2002) “The prevalence of aspirin intolerant asthma (AIA) in Australian asthmatic patients.,” *Thorax*, 57, 569–574.

(54) Weber, R, Trautmann, A, Randerath, W, Heppt, W and Hosemann, W (2012) “[Aspirin desensitization: therapy options in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease].,” *HNO*, 60, 369–383.

(55) Welch, Kevin C and Stankiewicz, James A (2009) “A contemporary review of endoscopic sinus surgery: techniques, tools, and outcomes.,” *The Laryngoscope*, 119, 2258–2268.

(56) Wolfe, M M, Lichtenstein, D R and Singh, G (1999) “Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs.,” *The New England journal of medicine*, 340, 1888–1899.

(57) Wynn, Rhoda and Har-El, Gady (2004) “Recurrence rates after endoscopic sinus surgery for massive sinus polyposis.,” *The Laryngoscope*, 114, 811–813.

(58) Yepes-Nuñez J J, Bartra J, Muñoz-Cano R, Sánchez-López J, Serrano C, Mullol J, Alobid I, Sastre J, Picado C, Valero A (2012) “Assessment of nasal obstruction: Correlation between subjective and objective techniques.,” *Allergologia et immunopathologia*, 41, 397-401

Nachuntersuchungsfragebogen für Patienten mit ASS-Intoleranz

Das Ziel dieses Fragebogens ist es noch mehr Informationen über den Langzeiteffekt und die Verträglichkeit von ASS in der prophylaktischen Therapie von Nasenpolypen zu gewinnen. Somit kann die Behandlung weiter verbessert und an die Ansprüche und Beschwerden der Patienten angepasst werden.

Bitte füllen sie die unten genannten Fragen **so gut sie können aus** und senden sie den ausgefüllten Bogen an die im Anschreiben genannte Adresse zurück.

(1) Persönliche Daten

_____(Vorname Nachname)

_____ Alter (Jahre)

(2) Rauchen Sie?

☐ nein

☐ ja,_____Zigaretten pro Tag, seit ca. _____Jahren

(3) Nehmen Sie aktuell noch ASS (Acetylsalicylsäure) ein?

☐ nein, seit _____nicht mehr, davor aber seit_____

☐ ja, seit _____ in der Dosis _____mg_____mal pro Tag

(4) Haben Sie zwischenzeitlich mit der ASS-Einnahme pausiert?

☐ nein

☐ ja, wegen_____ von _____bis_____

Monat/Jahr Monat/Jahr

und wegen_____ von _____bis_____

Monat/Jahr Monat/Jahr

(5) Wurden Sie seit Ihrer ASS-Desaktivierung/Desensibilisierung nochmals an den Nasennebenhöhlen operiert?

☐ nein

☐ ja, _____ (Jahr)

_____ (Jahr)

(6) Leiden Sie unter Asthma?

☐ nein

☐ ja, seit _____(Jahr)

(7) Nehmen Sie Asthmamedikamente ein?

☐ nein

☐ ja, folgende (wenn möglich mit Dosierung)

- _____
- _____
- _____
- _____

(8) Hat sich an Ihrer Asthma-Medikation seit der Desaktivierung etwas verändert?

☐ nein

☐ ja, ich nehme jetzt **mehr** Medikamente ein, weil mein Asthma sich **verschlechtert** hat

☐ ja, ich nehme jetzt **weniger** Medikamente ein, weil mein Asthma sich **verbessert** hat

(9) Nehmen Sie das Medikament Montelukast (Singulair®)?

☐ nein

☐ ja, seit _____ (Dosis)

(10) Leiden Sie - abgesehen von der ASS-Unverträglichkeit - an Allergien?

☐ nein

☐ ja, ich wurde getestet und leide unter _____

☐ ja, aber ich wurde nie genauer getestet und leide unter_____

(11) Wie ist Ihr eigener Eindruck bezüglich Ihres Asthmas im Vergleich zum Zustand vor Ihrer ASS-Desaktivierung/Desensibilisierung? (nur für diejenigen, die unter Asthma leiden)

☐-----☐-----☐-----☐-----☐-----☐-----☐-----☐-----☐-----☐-----☐

((schlechter) -5 -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4 5 (besser)

genau gleich

(12) Nehmen Sie Cortison in Tablettenform ein? (z.B. Prednisolon®, Decortin-H®…)

☐ nein

☐ ja, wegen _____ nehme ich das Präparat_____

_____mal in der Dosis_____mg ein.

(13) Nehmen Sie ein Magenschutzmedikament ein (z.B. Pantoprazol®, Omeprazol®, Nexium®, Cimbeta®…)?

☐ ja, regelmäßig

☐ gelegentlich

☐ nein

(14) Benutzen Sie abschwellende Nasensprays (z.B. Olynth®, Otriven®, Nasivin®, Privin®…)?

☐ ja, regelmäßig

☐ gelegentlich

☐ nein

(15) Benutzen Sie Nasenöle oder kortisonhaltiges Nasenspray? (z.B. Nasonex®, Flutide®, Rhinisan®…)?

☐ ja, regelmäßig

☐ gelegentlich

☐ nein

(16) Leiden Sie unter folgenden genannten Beschwerden seit Beginn der ASS-Einnahme?

☐ Tinnitus / Ohrgeräusch

☐ Magenbeschwerden / Gastritis

☐ Magenblutung / Ulcus

☐ Häufiges Nasenbluten

☐ sonstige Blutungen

(17) Nehmen Sie blutverdünnende Medikamente ein? (z.B. Marcumar®, Phenpro®, Plavix®, Clopidogrel®…)

☐ nein

☐ ja, wegen _____ Wie oft:_____mal

(18) Mussten Sie zwischenzeitlich auf Grund eines allergischen Geschehens, Asthma oder Luftnot notfallmäßig in ein Krankenhaus gebracht werden?

☐ nein

☐ ja, wegen _____ Wie oft:_____mal

(19) Wie ist Ihr eigener Eindruck bezüglich Ihrer Nasenatmung im Vergleich zum Zustand vor Ihrer ASS-Desaktivierung?

☐-----☐-----☐-----☐-----☐-----☐-----☐-----☐-----☐-----☐-----☐

(schlechter) -5 -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4 5 (besser)

genau gleich

(20) Wie ist Ihr eigener Eindruck bezüglich Ihres Nasenlaufen im Vergleich zum Zustand vor Ihrer ASS-Desaktivierung?

☐-----☐-----☐-----☐-----☐-----☐-----☐-----☐-----☐-----☐-----☐

(schlechter) -5 -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4 5 (besser)

genau gleich

(21) Wie ist Ihr eigener Eindruck bezüglich Ihres Geruchssinns im Vergleich zum Zustand vor Ihrer ASS-Desaktivierung?

☐-----☐-----☐-----☐-----☐-----☐-----☐-----☐-----☐-----☐-----☐

(schlechter) -5 -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4 5 (besser)

genau gleich

(22) Haben Sie noch weitere Anmerkungen?

Vielen Dank, dass Sie sich die Zeit genommen haben an dieser Umfrage teilzunehmen.

SINO-NASAL OUTCOME TEST 20 GERMAN ADAPTED VERSION (SNOT-20 GAV)

PatNr.: ☐☐☐

Unten finden Sie eine Liste von Symptomen und sozialen/emotionalen Folgen einer Nasennebenhöhlenerkrankung. Wir möchten gerne mehr über diese Probleme erfahren und bitten Sie, die Fragen nach bestem Wissen zu beantworten. Es gibt keine falschen oder richtigen Antworten, uns interessiert Ihre persönliche Sicht. Bitte beantworten Sie die Fragen in Bezug auf die letzten beiden Wochen. Vielen Dank für Ihre Teilnahme.

1. Um beurteilen zu können, wie stark die einzelnen Symptome ausgeprägt sind, kreuzen Sie bitte bei jeder einzelnen Frage die entsprechende Ziffer an.	Kein Problem	Sehr geringes Problem	Kleines Problem	Mittelgradiges Problem	Hochgradiges Problem	Schlechter kann es nicht mehr werden
1. Nasenatmungsbehinderung	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
2. Niesreiz	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
3. ständiges Naselaufen	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
4. Sekretfluß in den Rachen	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
5. dickes schleimiges Nasensekret	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
6. Räusperzwang, trockener Hals	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
7. Husten	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
8. Druckgefühl auf den Ohren	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
9. Ohrenschmerz	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
10. Riechminderung	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
11. Schwindelgefühl	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
12. Gesichtsschmerz, Druckgefühl im Gesicht	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
13. Probleme beim Einschlafen	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
14. Nächtliches Aufwachen	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
15. Tagesmüdigkeit	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
16. Verminderte Leistungsfähigkeit	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
17. Konzentrationsschwäche	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
18. Frustrationen/Rastlosigkeit/Reizbarkeit	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
19. Traurigkeit	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
20. Nebenhöhlenbeschwerden sind mir peinlich	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**

Lebenslauf

Florian Petereit

* 11. April 1986 in Heilbronn

Bildung

WS 2006/2007 bis WS 2012/2013	**Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm**
seit WS 2008/2009	**Stipendiat** des ev. Studienwerkes Villigst e.V. (Begabtenförderungswerk der evangelischen Kirchen in Deutschland)
09/2005 – 05/2006	**Zivildienst** beim Deutschen Roten Kreuz im Rettungsdienst (Kreisverband Heilbronn e.V.)
1996 – 2005	**Theodor-Heuss-Gymnasium** Heilbronn

Praktisches Jahr:

08/2011 – 08/2012	**Universtitätsklinikum Ulm** Innere Medizin, HNO, Chirurgie **Universtiätskrankenhaus Hué** (Vietnam) Chirurgie **Krankenhaus Bozen** (Italien) Innere Medizin
10/2012	**2. ärztliche Prüfung in Ulm (Staatsexamen)**

Universitäre Mitarbeit

WS 2008/2009	**Tutor** im Praktikum der Physiologie
WS 2009/2010 bis WS 2011/2012	POL Pharmakologie **Tutor** **studentische Leitung POL,** Abteilung für Pharmakologie und Toxikologie Universität Ulm