

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik V
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Behr

**Aspirin-Desaktivierung bei Patienten mit Samter-Trias: retrospektive Analyse des
stationären Aufenthaltes und Verlaufs**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Paola Arnold

aus
Quito
2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Dr. Nikolaus Kneidinger

Mitberichterstatter: PD Dr. Ursula Storch
Prof. Dr. Peter Thomas

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.2019

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Asthma bronchiale	1
1.2 Chronische Rhinosinusitis und Polyposis Nasi	2
1.3 Arachidonsäuremechanismus.....	3
1.4 Wirkung von Aspirin®	4
1.5 Rolle von Leukotrienantagonisten	5
1.6 Acetylsalicylsäure-Unverträglichkeit und Samter-Trias	6
1.6.1 Pathophysiologie	7
1.7 ASS-Provokation.....	8
1.7.1 Oraler Provokationstest	9
1.7.2 Inhalativer (bronchialer Provokationstest).....	9
1.7.3 Nasaler Provokationstest	10
1.7.4 Intravenöser Provokationstest.....	10
1.8 Adaptive Desaktivierung	10
1.9 Adaptive Desaktivierung an der Medizinischen Klinik V des Klinikums der Universität München.....	12
2 Fragestellung.....	14
3 Patienten und Methodik	14
3.1 Patienten.....	14
3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	14
3.2 Material und Methoden	15
3.2.1 Ethikvotum.....	15
3.2.2 Studiendesign	15
3.2.3 Datenerfassung.....	15
3.2.4 Datenschutz	17
3.2.5 Statistik	17

4 Ergebnisse	18
4.1 Patientenkollektiv und Demographische Daten	18
4.2 Desaktivierung in der Anamnese	18
4.3 Asthma bronchiale, Polyposis nasi und ASS-Unverträglichkeit.....	19
4.4 Symptome bei ASS-Einnahme.....	20
4.5 Aufenthaltsdauer	20
4.6 Medikamente bei Aufnahme und Entlassung.....	21
4.6.1 Montelukast.....	22
4.7 Inhalative Provokationstestung.....	22
4.8 Stufenschema ASS-Desaktivierung	23
4.9 Lungenfunktion und Asthma-Monitoring	24
4.10 Beschreibung des Auftretens von Komplikationen.....	25
4.10.1 Dosis bei Auftreten von Komplikationen.....	25
4.10.2 FEV1 bei Auftreten von Komplikationen.....	26
4.10.3 Maßnahmen bei Auftreten von Komplikationen.....	27
4.10.4 Montelukast und Auftreten von Komplikationen	27
4.11 Nachsorge über HNO Poliklinik und Medizinische Klinik V	28
5 Diskussion	29
5.1 Medikamentöse Therapie.....	30
5.2 Bodyplethysmographie und AMOS.....	30
5.3 Komplikationen und Maßnahmen	30
5.4 Nachbeobachtung	31
5.5 Aufenthaltsdauer	31
5.6 Limitationen der Studie	32
6 Fazit	32
7 Zusammenfassung.....	34
I. Abbildungsverzeichnis	36

<i>II. Tabellenverzeichnis.....</i>	37
<i>III. Abkürzungsverzeichnis.....</i>	38
<i>IV. Literaturverzeichnis</i>	39
<i>V. Eidesstattliche Versicherung</i>	42

1 Einleitung

Als Samter-Trias wird das Vorhandensein von Asthma bronchiale, Polyposis nasi und einer Unverträglichkeit gegenüber Acetylsalicylsäure und anderer nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) zusammengefasst. Eine mögliche Therapieoption bei diesem Syndrom liegt in der Desaktivierung mittels Acetylsalicylsäure (ASS) (1, 2). Es folgt ein Überblick über die Grundlagen der Thematik zum besseren Verständnis der Zusammenhänge. Anschließend erfolgt, nach der Formulierung der Fragestellung, die Beschreibung der Methoden sowie die Darlegung der Ergebnisse. Im abschließenden Teil werden die Ergebnisse diskutiert sowie die Kernaussagen zusammengefasst.

1.1 Asthma bronchiale

Asthma bronchiale wird definiert als eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege multifaktorieller Genese. Diese Entzündung führt zu einer bronchialen Hyperreagibilität, welche eine reversible Obstruktion des Bronchialsystems verursacht (3). Pathophysiologisch kommt es zu einer Anschwellung der Schleimhaut, einer erhöhten Schleimviskosität, einer akuten Bronchokonstriktion und einem entzündlichen Umbauprozess des Bindegewebes (1, 3).

Klinisch wird das Asthma bronchiale durch anfallartige Dyspnoe- und Hustenattacken charakterisiert. Auskultatorisch imponiert meistens ein exspiratorisches Giemen und Brummen, während in der Lungenfunktion eine reversible Bronchialobstruktion sowie ein positiver Metacholintest (Abfall des forcierten expiratorischen Volumens in der ersten Sekunde (FEV1) um mehr als 20% bzw. ein Anstieg des spezifischen Atemwegwiderstands auf das Doppelte) auf ein Asthma bronchiale hinweist (1).

Früher erfolgte die Einteilung von Asthma bronchiale in ein extrinsisches (allergisches, IgE-vermitteltes) und ein intrinsisches (nicht-allergisches, nicht IgE-vermitteltes) Asthma bronchiale. Die neuen Leitlinien inkorporieren nun verschiedene Phänotypen, welche sich durch unterschiedliche Merkmale unterscheiden und zum Teil überlappen, in die Einteilung der verschiedenen Asthmaformen. So spielen nun zusätzlich zu den IgE-

Antikörpern, Eosinophile, Zytokine wie IL-5 und IL-13 sowie das Symptom Husten eine große Rolle in dieser neuen Einteilung in Phänotypen, wonach sich auch therapeutische Konsequenzen ergeben. Eine weitere Form von Asthma bronchiale stellt das Asthma bei Aspirin-Intoleranz („Aspirin exacerbated airway disease: AERD“), welche im Detail im nachfolgenden Text beschrieben wird, dar (1).

Die Therapiemöglichkeiten des Asthma Bronchiale beinhaltet eine Kombination aus Verhaltensmaßnahmen sowie medikamentöser Therapien. Letztere umfasst je nach Schweregrad eine Mono- oder Kombinationstherapie folgender Pharmaka: inhalative Kortikosteroide, kurzwirksame Beta-Sympathomimetika, langwirksame Beta-Sympathomimetika, Tiotropium, orale Kortikosteroide und Leukotrienantagonisten. In den letzten Jahren sind monoklonale Antikörper gegen IgE bzw. Antikörper gegen IL-5 als add-on Therapie des schweren allergischen Asthmas bronchiale bzw. des schweren eosinophilen Asthmas bronchiale zugelassen worden (1, 3, 4).

Die Prävalenz des Asthmas bronchiale in der Erwachsenenbevölkerung beträgt 4.4% (5) mit steigender Tendenz.

1.2 Chronische Rhinosinusitis und Polyposis Nasi

Eine Entzündung der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen wird als Rhinosinusitis bezeichnet. Charakteristische Symptome sind nasale Obstruktion, Rhinorrhoe, „post nasal drip“, Hyp- und Anosmie. Halten diese Symptome länger als 12 Wochen an, spricht man von einer chronischen Rhinosinusitis (CRS). Des Weiteren unterscheidet man eine chronische Rhinosinusitis mit und ohne Nasenpolypen. Die Prävalenz chronischer Rhinosinusitiden hat mit 1-11% in der Allgemeinbevölkerung eine große Streuung. Bei chronischer Rhinosinusitis und gleichzeitigem Vorhandensein von Nasenpolypen liegt die Prävalenz bei 4.3% (5-7).

Die medikamentöse Therapie beinhaltet lokale Kortikosteroidtherapie, eventuell zusätzlich eine orale Kortikosteroidtherapie oder alternativ eine Antibiotikatherapie. Eine weitere Möglichkeit der Therapie besteht in der chirurgischen Abtragung der Nasenpolypen (6, 7).

1.3 Arachidonsäuremechanismus

Arachidonsäure entsteht nach enzymatischer Spaltung aus membranständigen Phospholipiden. Unter physiologischen Bedingungen bestimmen zwei unterschiedliche Enzyme anschließend den weiteren Weg der Arachidonsäure (siehe Abbildung 1).

Zum einen, im Cyclooxygenase (COX)-Signalweg, katalysieren die COX-1 und COX-2 Enzyme die Umwandlung des Substrats in diverse Prostaglandine, welche anti-inflammatorische (PGE₂) und pro-inflammatorische (PGD₂ und PGF_{2α}) Wirkungen aufweisen. Diese stehen unter normalen Verhältnissen im Gleichgewicht. Das Enzym COX-1 wird konstitutiv exprimiert, während das Enzym COX-2 vermehrt bei Entzündungsreaktionen produziert wird.

Zum anderen gibt es den Lipooxygenase (LO)-Signalweg. Hier entstehen durch das Enzym 5-Lipooxygenase diverse Leukotriene. Diese verursachen eine Konstriktion sowie eine Schwellung der nasalen Schleimhaut und der Atemwege. Schlüsselenzym dieses LO-Signalwegs ist die LTC₄ Synthase (8-12).

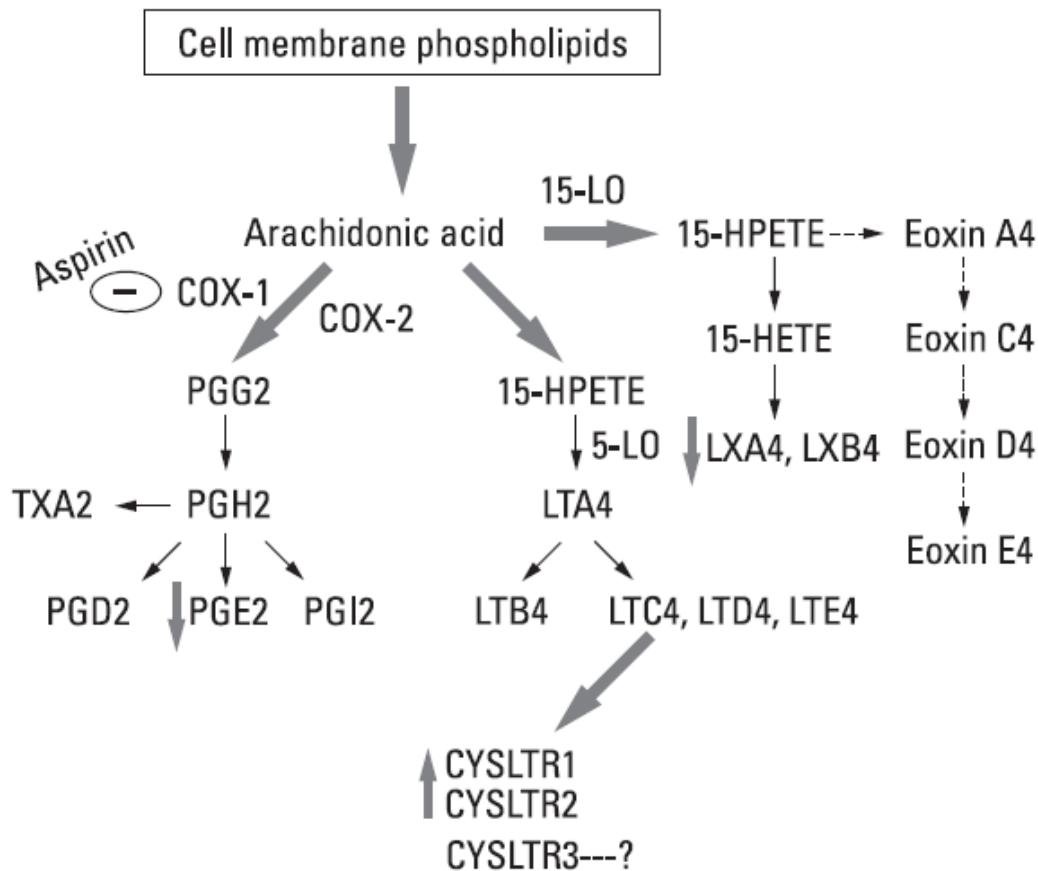


Abb. 1: Arachidonsäure- Metabolismus (N. Shrestha et al. Yonsei Med J 50(6): 744-750, 2009)

1.4 Wirkung von Aspirin®

Auf der Suche nach einer Therapie seines an Arthritis erkrankten Vaters gelang dem deutschen Chemiker Felix Hoffmann im Jahr 1897 die Herstellung von Acetylsalicylsäure. Zwei Jahre später wurde dieses Medikament von der Firma Bayer unter dem registrierten Namen Aspirin vermarktet (13). Seitdem zählt Aspirin® zu den preiswertesten und meist verbrauchten Analgetika. Zusätzlich zu den analgetischen, antiphlogistischen und antipyretischen Wirkungen weist das Medikament eine thrombozytenaggregationshemmende Wirkung auf, wodurch es ein breites Anwendungsspektrum bietet (9). Es konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von Aspirin® (ASS) mit einer Risikoreduktion bezüglich des Auftretens von Myokardinfarkten, transitorischer ischämischer Attacken und Schlaganfällen einhergeht (9, 14).

Aspirin® zählt zur Gruppe der non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). Es blockiert irreversibel den Cyclooxygenase (COX)-Signalweg und verlagert dadurch die Metabolite

der Arachidonsäure auf den Lipoxygenase (LO)-Signalweg. Dadurch werden vermehrt Leukotriene produziert, welche bronchokonstriktorische Wirkungen zeigen. Des Weiteren wird durch die Blockade des COX-Enzyms das Prostaglandin PGE2 unterproduziert, welches unter anderem bronchodilatatorische Wirkungen hat (9, 10, 12, 15).

1.5 Rolle von Leukotrienantagonisten

Montelukast ist ein kompetitiver Antagonist des CysLT1- Rezeptors und hemmt somit die bronchokonstriktive und pro-inflammatorische Wirkung der Cysteinyl-Leukotriene LTC4, LTD4 und LTE4 (16). Klinische Studien konnten zeigen, dass bei Patienten mit Asthma bronchiale, die Lungenfunktion und klinische Symptome wie Husten durch die Einnahme des oben erwähnten Medikaments verbessert werden konnten. Zudem konnte die Exacerbationsrate verringert werden (17, 18).

Eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie von Dahlén et al. untersuchte den Effekt von Montelukast auf Patienten mit Aspirin-Unverträglichkeit („Aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD). Hier wurden 80 Patienten mit AERD über vier Wochen entweder mit Montelukast oder Placebo therapiert. Die Montelukast-Gruppe berichtete über eine wesentliche Besserung der Asthma Symptomatik. Zusätzlich konnte eine Minderung der inhalativen Bedarfsmedikation registriert werden. Des Weiteren wurde eine signifikante Besserung der Lungenfunktion in der therapierten Gruppe ($p<0.001$) festgestellt. Die Verbesserung der Lungenfunktionsparameter war schon nach einem Tag sichtbar (16).

Eine von Schäper et al. durchgeführte Studie konnte zwar ein Trend in der Verbesserung der Lungenfunktionsparameter unter Montelukast darstellen, diese war aber nicht signifikant (19). Diese Studie stellte jedoch eine deutliche Reduktion der Leukotrienspiegel in der nasalen Lavage nach sechswöchiger täglichen Einnahme eines Leukotrienantagonisten fest. Die Autoren interpretierten diese Verringerung der Konzentration und der damit assoziierten Verminderung der proinflammatorischen Metaboliten als Grund für den besseren Luftfluss und der damit verbundenen Besserung der Symptomatik, welche die Patienten verspürten (19).

1.6 Acetylsalicylsäure-Unverträglichkeit und Samter-Trias

Schon kurz nach der Vermarktung von Aspirin® im Jahre 1899 erschienen Berichte über schwere Asthmaattacken im Zusammenhang mit der Einnahme des Analgetikums.

Gut 30 Jahre später, im Jahr 1922, beobachteten Widal et al. (20) erstmalig einen Zusammenhang zwischen Polyposis nasi, Asthma bronchiale und „Acetylsalicylsäure-Intoleranz“ anhand eines Fallbeispiels. Eine Patientin litt an rezidivierenden Asthma-Anfällen und nasaler Symptomatik (wie Rhinorrhoe und Nasenverstopfung), welche immer wieder, nach einem kurzen Zeitraum der Besserung nach durchgeföhrter operativer Polypektomien, zurückkehrten. Anschließend wurden Zusammenhänge des Auftretens von Beschwerden mit der zeitlichen Einnahme von ASS festgestellt (20).

Samter und Beers beschrieben 1968 eine Trias bestehend aus Asthma bronchiale, chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) und Acetylsalicylsäure-Unverträglichkeit, welche später als Samter-Trias bekannt wurde (21). Im Verlauf der Jahre haben sich einige weitere Begriffe für diese Trias etabliert: Samter-Syndrom, Widal-Trias, Analgetika-Intoleranz-Syndrom, Aspirin-induced Asthma (AIA), Acetylsalicylsäure-Syndrom und Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) (22-24). Letztere Nomenklatur wird bevorzugt, da diese die Erkrankung nicht auf die unteren Atemwege begrenzt, sondern auch die oberen einbegreift.

Patienten können nicht nur auf die Einnahme von Acetylsalicylsäure reagieren, sondern auch auf weitere Medikamente, die der Gruppe der NSAIDs angehören, bevorzugt jedoch die, die das Enzym COX-1 hemmen. Ibuprofen und Diclofenac sind Beispiele für solche Medikamente (12).

In der Allgemeinbevölkerung wird die Prävalenz des AERD mit 0.3-0.6% notiert (25, 26). Die Prävalenz von AERD bei Patienten mit Asthma bronchiale liegt hingegen bei 7-15%. Mit ca. 15% ist die Prävalenz von AERD am höchsten bei Patienten mit schwerem Asthma bronchiale. Bei Patienten mit CRSwNP liegt die Prävalenz bei ca. 10% und bei Patienten mit alleiniger CRS bei ca. 9% (27). Die Prävalenz von Nasenpolypen in Patienten mit Asthma bronchiale liegt bei etwa 17% (5). Kinder unter zehn Jahren sind weniger oft betroffen, was dadurch erklärt sein kann, dass Aspirin® bei Kindern unter zwölf Jahren aufgrund der Gefahr des Reye-Syndroms kontraindiziert ist. Charakterisiert ist das Reye-Syndrom durch ein Versagen der Mitochondrien nach Einnahme von Acetylsalicylsäure mit der Folge einer Enzephalopathie und Hepatischer Dysfunktion (12).

Die Erkrankung bleibt weiterhin unterdiagnostiziert. Einer der Gründe könnte das bewusste (potentielle Nebenwirkung der NSAID) wie auch das unbewusste Meiden von NSAID sein. In einer Studie wurde gezeigt, dass 15% der Patienten mit Asthma bronchiale sich einer Acetylsalicylsäure-Unverträglichkeit nicht bewusst waren (22, 26). Frauen sind häufiger betroffen als Männer (57% vs. 43%) und das Alter der Patienten zum Diagnosezeitpunkt liegt bei über 30 Jahren (26).

Die meisten Patienten weisen als erstes Symptom eine Rhinorrhoe auf, welche oft nach einem viralen Infekt auftritt. Anschließend entwickeln die Betroffenen eine CRS, charakterisiert durch eine nasale Obstruktion und Verminderung des Riechvermögens bis hin zur Anosmie. Im weiteren Verlauf bilden sich Nasenpolypen, dessen Ätiologie jedoch unklar ist (28). Manche Patienten berichten über rezidivierende Polypektomien. Asthma bronchiale und Acetylsalicylsäure-Unverträglichkeit treten erst Jahre später auf. Trotz meiden von NSAID kann sich die Symptomatik mit dem Fortschreiten der Erkrankung deutlich verschlechtern. Zusätzlich können in Verbindung mit der Einnahme von ASS Urtikaria, Angioödeme oder eine Anaphylaxie auftreten (10, 26, 29). Reaktionen auf Aspirin® oder anderen NSAIDs treten typischerweise dreißig Minuten bis drei Stunden nach Einnahme der Medikation auf (30).

Patienten mit AERD haben im Vergleich zu Acetylsalicylsäure-toleranten Patienten eine erhöhte Rate an Hospitalisierungen und eine häufigere Notwendigkeit an Kortikosteroiden und demzufolge eine erhöhte Mortalität (27).

1.6.1 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie dieser Trias ist noch nicht vollständig geklärt. Man weiß jedoch, dass die Antwort des Körpers auf NSAID bei Patienten mit AERD nicht Immunglobulin-E (IgE)-vermittelt abläuft. Eine solche Reaktion wird als „Pseudoallergie Typ 1“ bezeichnet. Es zeigen sich in den kutanen Tests (Prick-Hauttest, Intrakutantestung) keine positiven Reaktionen (9). Im Gegenzug dazu beruhen IgE-vermittelte (allergische) Reaktionen auf eine vorausgegangene Bildung von Antikörpern gegen ein Antigen und würden eine positive Reaktion in den kutanen Testungen aufweisen (24, 31).

Des Weiteren konnte ein Missverhältnis zwischen pro-inflammatorischer und anti-inflammatoryer Mediatoren im Arachidonsäuremetabolismus festgestellt werden (12, 31). Bei Patienten mit AERD konnte eine Überproduktion an Cys-Leukotriene und somit

ein Überfluss an pro-inflammatorischen Faktoren im Gegensatz zu Aspirin-toleranten Patienten festgestellt werden (9-12). Auch bei fehlender Einnahme von NSAID sind die Spiegel der Cys-Leukotriene dauerhaft erhöht. Dies zeigten Ergebnisse der bronchoalveolären Lavage (BAL), des induzierten Sputums, der nasalen Sekretion sowie des Urins (32). Diese Überproduktion an Leukotrienen wird zusätzlich noch durch die Unterproduktion von dem anti-inflammatoryischen Prostaglandin PGE2, welche durch die Blockade der COX Enzyme entsteht, betont.

Diskutiert werden auch genetische Marker, wie zum Beispiel HLA-DPB1*0301, welche eine Prädisposition zur Entstehung eines AERD darstellen könnten (11).

1.7 ASS-Provokation

In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche In-vitro-Testungen zur AERD Diagnosestellung untersucht. Ein Beispiel dieser In-vitro-Testung ist der Cellular Allergen Simulation Test (CAST). Hier werden Granulozyten, spezifisch basophile Granulozyten, aus dem Blut des Patienten mit NSAID in Kontakt gesetzt und beobachtet. Resultiert dieses in einer vermehrten Freisetzung von Cys-Leukotrienen aus den Granulozyten geht man von einer Analgetika-Intoleranz aus. Die Methode ist jedoch aufgrund der vermutlich unspezifischen Aktivierung der Basophilen sehr limitiert (33).

Eine Reihe an weiteren In-vitro-Tests wurden erprobt, doch bisher konnte man keinen erfolgreichen Test entdecken, der die Diagnose des AERD zuverlässig ermöglicht. Daher bleibt bis zum heutigen Tag die Aspirin-Provokationstestung *in vivo* die einzige beweisende Methode in der Diagnosestellung.

Sowohl die Provokation als auch die Desaktivierung sollte nur in geschulten Zentren mit Reanimationsausrüstung durchgeführt werden. Patienten sollten sich in einer stabilen Verfassung befinden und der Ausgangswert des forcierten exspiratorischen Einsekundenvolumens (FEV1) sollte die 70% vom Soll nicht unterschreiten. Kontraindikationen für eine Provokationstestung sind Schwangerschaft, schwerwiegende Organinsuffizienzen (Herz, Niere, Leber), eine schwere anaphylaktische Reaktion auf Aspirin oder andere NSAID in der Anamnese. Des Weiteren sollte eine Therapie mit Betablockern pausiert werden, da sie eine Bronchokonstriktion verstärken können (34). Außerdem sollte eine Therapie mit Antihistaminika und inhalativen alpha-

Sympathomimetika 48 Stunden vor Testung abgesetzt werden, da diese das Auftreten der Symptomatik maskieren könnten.

Es gibt vier Möglichkeiten eine Provokationstestung durchzuführen: oral, bronchial, nasal und intravenös. Diese werden nun nach den 2007 veröffentlichten Leitlinien der European Academy of Allergology an Clinical Immunology (EAACI) und Global Allergy und Asthma European Network (GA2LEN) im Einzelnen beschrieben.

1.7.1 Oraler Provokationstest

Die Sensitivität dieses Tests liegt bei 89%, die Spezifität bei 93% (34). Von allen weist dieser Test die höchste Sensitivität auf (12). Die Testung erfolgt an zwei Tagen. Nach einer Messung des FEV1, welche, wie oben schon erwähnt, bei über 70% des Sollwertes liegen muss, erfolgt am ersten Tag die Gabe eines Placebos in eineinhalb- bis zweistündigen Intervallen. Regelmäßige Lungenfunktionstestungen erfolgen zwischen den Gaben. Sollte das FEV1 einen Abfall von mehr als 15% des Ausgangswertes aufzeigen, wird der Patient als instabil angesehen und die Testung wird unterbrochen. Am zweiten Tag werden vier exponential steigende Dosierungen an Aspirin verabreicht (27, 44, 117, 312 Milligramm (mg)), bis zu einer kumulativen Enddosis von 500 mg. Eine Lungenfunktionstestung sollte nach jeder Aspiringabe und in 30-minütigen Abständen erfolgen. Ein Abfall des FEV1 um mehr als 20% des baseline Wertes wird als positive Reaktion gedeutet. Auch eine starke klinische Präsentation (zum Beispiel eine starke Rhinorrhoe) kann trotz Ausbleiben des FEV1 Abfalls als eine positive Reaktion gewertet werden. Demgegenüber stellt das Ausbleiben eines Abfalles der Lungenfunktion und eine negative Klinik eine negative Provokationstestung dar (34).

1.7.2 Inhalativer (bronchialer Provokationstest)

Die Sensitivität dieses Tests liegt bei 77%, die Spezifität erreicht 93% (34). Die Durchführung scheint sicherer und schneller als die orale Provokation zu sein (12). Es werden hierbei nur Reaktionen der unteren Atemwege getriggert. Bei dieser Testung macht man sich kristallines Lysin-Aspirin zunutze. Ein Gramm dieses Präparats entspricht 500 mg des oral verfügbaren Aspirins. Es wird in 0,9%-Kochsalzlösung aufgelöst und mit Hilfe eines Verneblers appliziert. Wie bei der oralen Provokationstestung erfolgt die Ermittlung des Ausgang-FEV1 Wertes. Anschließend erfolgt die Verneblung von reiner

0,9%-Kochsalzlösung. Sinkt hierbei das FEV1 nicht unter 10% des Ausgangswertes erfolgt die aufeinanderfolgende Dosiserhöhung des Präparats und Modifizierung der Anzahl der Hübe. Es gelten die gleichen Kriterien für eine positive bzw. negative Deutung der Provokationstestung wie bei der oralen Provokation (34).

1.7.3 Nasaler Provokationstest

Die Sensitivität dieses Tests liegt bei 80%, die Spezifität erreicht 92,5% (35). Bei dieser Methode wird Lysine-Aspirin in die unteren Nasenmuscheln beidseits topisch appliziert in einer Äquivalenzdosis entsprechend 16 mg Aspirin. Eine Reduktion im nasalen Fluss gemessen in der Rhinomanometrie unter 40% und eine positive Klinik wird als positive Testung gewertet. Schwierigkeiten bei dieser Form der Provokation bieten eine komplette nasale Obstruktion oder häufige spontane Veränderungen des Flusses (24).

1.7.4 Intravenöser Provokationstest

Eine weitere Möglichkeit der Provokationstestung stellt die intravenöse Verabreichung von L-lysine Aspirin dar. In der Routine konnte sich diese Methode, trotz Vorteilen in der Steuerbarkeit, jedoch aufgrund Bedenken der Sicherheit nicht etablieren (36, 37).

1.8 Adaptive Desaktivierung

Eine mögliche Option für Patienten mit AERD ist die absolute Vermeidung von Aspirin® und aller anderen NSAID. Alternativ kann, bei entsprechender Indikation, die Einnahme von COX-2 selektiven Hemmern, wie zum Beispiel Celecoxib empfohlen werden. Diese scheinen durch das Patientenkollektiv gut toleriert zu werden. Auch Paracetamol zeigt eine gute Toleranz bei den üblichen therapeutischen Dosierungen. Erst bei Dosierungen über 1000 mg traten bei 34% der AERD Patienten Paracetamol-induzierte bronchospastische Wirkungen auf (22).

Doch, trotz konsequenter Meiden von COX-Inhibitoren nimmt die Erkrankung meistens einen progredienten Kurs an. Der Verlauf ist oft schwer, die etablierten Asthma-Therapieschemata mit inhalativen Kortikosteroiden, inhalativen Betasympatomimetika, Tiotropium und Leukotrienantagonisten zeigen keine adäquate Wirkung mehr und viele der betroffenen Patienten benötigen zur Kontrolle der Symptome dann orale

Kortikosteroide (22). In diesen Fällen stellt die adaptive Desaktivierung eine nützliche Therapieoption bei Patienten mit AERD dar. Immer wiederkehrende Nasenpolypen und die damit verbundenen Polypen-Operationen oder die Notwendigkeit der Einnahme von NSAID bei kardiovaskulären, neurologischen oder rheumatischen Erkrankungen sind weitere Indikationen zur Desaktivierung. Ziel dieses Vorgehens ist die Induktion einer Toleranz gegenüber Acetylsalicylsäure und anderen NSAID mit anschließender Erhaltung dieser durch eine konstante (tägliche) Einnahme von ASS, welche laut Empfehlung lebenslang eingenommen werden sollte (38). Diese Toleranzinduktion erfolgt durch sukzessive Erhöhung der Dosis bis zum Überschreiten einer Schwellendosis und anschließender Einstellung einer Erhaltungsdosis. In anderen Worten, bis zur Erzeugung einer andauernden Refraktärperiode (22, 39). Die Dauer dieser Refraktärperiode, nämlich etwa 72 Stunden, wurde erstmals 1976 durch Zeiss und Lockey beschrieben (40). Später beschrieben Pleskow et al. (41), dass die Dauer bis zum Wiedereintreten einer Sensitivität gegenüber Aspirin zwei bis vier Tage beträgt. Wird dieser Zeitpunkt überschritten, muss eine erneute Aufdosierung erfolgen. Eine Einnahme von ASS ohne Aufdosierung könnte zu Wiederauftreten von Intoleranzreaktionen führen, im schlimmsten Fall zum anaphylaktischen Schock (39).

Diverse Studien konnten die adaptive Desaktivierung als eine effektive Therapieoption bei einer Mehrheit der Patienten mit AERD belegen (38, 42, 43).

Durch die Desaktivierung mit anschließender täglicher Einnahme von ASS verbesserte sich die Anzahl an Sinusitiden und die Hospitalisierungsraten. Des Weiteren konnte die orale Kortikosteroideinnahme sowie die Zahl der notwendigen Rezidivoperationen bei Polyposis nasi reduziert werden (42-44). Auch konnte eine Reduktion der topischen Kortikosteroidapplikationen und eine Verbesserung des Riechvermögens notiert werden (38, 42). Man konnte zudem feststellen, dass durch eine adaptive Desaktivierung die Symptome der oberen Atemwege deutlich verbessert werden konnten. Dies galt jedoch nicht für die Symptomatik der unteren Atemwege (38, 42).

Es gibt verschiedene beschriebene Protokolle zur Durchführung oben genannter Aufdosierung, welche sich unter anderem in den zeitlichen Abständen zwischen den Einnahmen, Dosissteigerungen und Erhaltungsdosen unterscheiden. Auch orientieren sich die Schemata an den unterschiedlich verfügbaren Darreichungsformen von ASS und weichen von Klinik zu Klinik ab. In Europa werden weitestgehend Erhaltungsdosen von

100, 300 oder 500 mg gewählt, während im angloamerikanischen Raum Erhaltungsdosen zwischen 325 bis 1300 mg verabreicht werden (45).

Des Weiteren wurde anhand verschiedener Studien versucht, die optimale Erhaltungsdosis nach der Desaktivierung zu ermitteln, über dessen Höhe man sich noch uneinig ist.

In einer von Lee et al. (44) durchgeführten Studie wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe nahm zweimal täglich 650 mg Aspirin® ein, während die zweite Gruppe zweimal täglich 325 mg ASS einnahm. Beide Gruppen zeigten nach Abschluss der Studie eine weitestgehend gleichwertige Wirksamkeit in der Verbesserung der Symptomatik. Die Autoren empfehlen jedoch die Therapie mit der höheren Dosierung zu starten. Nach vier Wochen kann eine Reduktion der Dosis auf 325 mg zweimal täglich in Erwägung gezogen werden, um so potentielle Nebenwirkungen von Acetylsalicylsäure zu reduzieren (44). In einer weiteren Studie durch Rozsasi et al. (46) wurde eine Gruppe von Patienten mit 100 mg ASS und die andere Gruppe mit 300 mg ASS therapiert. Die mit der höheren Dosierung therapierte Gruppe zeigte sowohl nach sechs Monaten als auch nach einem Jahr kein wiederkehrendes Polypenwachstum. Dagegen wurde bei der Gruppe unter 100 mg ASS nach sechs Monaten ein Polypenwachstum bei 57% des Kollektivs beschrieben und nach einem Jahr zeichneten sogar alle Patienten solch ein Wachstum auf (46). Demgegenüber verzeichneten die Studien von Gosepath et al (47) und Fruth et al. (48) positive Ergebnisse bezüglich des Wachstums der Nasalpolypen unter einer Erhaltungstherapie von nur 100 mg ASS (47-49).

In allen beschriebenen Studien wird allerdings das Einhalten einer Reihenfolge zum Erreichen eines besseren Outcomes empfohlen. Zuerst sollte eine Polypektomie durchgeführt werden, gefolgt von der adaptiven Desaktivierung nach einem vier- bis sechswöchigem Abstand.

1.9 Adaptive Desaktivierung an der Medizinischen Klinik V des Klinikums der Universität München

Die Medizinische Klinik V des Klinikums der Universität München (Pneumologie) richtet sich bei der adaptiven Desaktivierung nach dem von Willer beschriebenen Davoser Konzept, welches daher aus diesen Gründen nun näher beschrieben wird. Hierbei wird

unter stationären Bedingungen eine sequentielle Provokation durchgeführt. Als erstes erfolgt eine stufenweise Steigerung eines Lysin-Aspirin-Präparats, welches inhalativ appliziert wird. Alle 20 Minuten wird die Dosis unter Kontrolle der Lungenfunktionsparameter erhöht. Die Startdosis beträgt 1,25 mg und wird bei Ausbleiben der Symptomatik bis zu einer inhalativen Dosis von 25 mg gesteigert. Bei negativem Test wird eine orale Provokation angeschlossen. Die Dosis wird nun bis zum Erreichen einer Enddosis von 500 mg gesteigert. Treten hierunter Symptome auf, werden diese behandelt und die Dosis bis zum Erklingen der Symptomatik beibehalten (50). Anschließend erfolgt die tägliche Einnahme der Erhaltungsdosis von 500 mg Acetylsalicylsäure.

In der Medizinischen Klinik V erfolgt in der Regel die Erhöhung von ASS zweimal pro Tag (siehe Abbildung 2) mit ebenso zweimaligen Kontrollen des FEV1. Außerdem wird den Patienten ein Asthma-Monitor ausgehändigt, zur selbstständigen Kontrolle der Parameter. Es gibt kein festgelegtes Schema zur zugelassenen Begleitmedikation oder zum Management der potentiellen Ereignisse. Nach Erreichen der Zieldosis wird diese täglich eingenommen mit einem zusätzlichen Protonenpumpeninhibitor als Magenschutz als Begleitmedikation.

ASS-Dosierung				
	morgens mittags abends			
1. Tag	15	0	30	mg
2. Tag	50	0	100	mg
3. Tag	150	0	200	mg
4. Tag	250	0	300	mg
5. Tag	400	0	500	mg

Abb. 2: Adaptiertes Davos-Schema

2 Fragestellung

Primäres Ziel der vorliegenden Arbeit war die detaillierte deskriptive Erfassung der Daten des behandelten Patientenkollektivs und deren Behandlungsmuster während des stationären Aufenthaltes. Anschließend sollte anhand dieser Daten herausgefunden werden, ob eine stationäre Desaktivierung in eine teilstationäre oder sogar ambulante Behandlung umgewandelt werden könnte. Dies würde zu Kostenreduktion führen und von seitens der Patienten den stationären Aufenthalt ersparen.

Ein weiteres Ziel war es, die Rolle von Montelukast bei Patienten mit AERD zu ermitteln.

3 Patienten und Methodik

3.1 Patienten

Für die Studie wurden die Daten von 57 Patienten erfasst, die sich im Zeitraum vom 09.01.2007 bis 19.06.2013 in die Medizinische Klinik V des Klinikums der Universität München zur adaptiven Desaktivierung begaben.

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenalter \geq 18 Jahre	Alter <18 Jahre
Stationärer Aufenthalt zwischen (09.01.2007 und 19.06.2013)	
Aspirin-Desaktivierung	

Tab. 1. Ein- und Ausschlusskriterien

3.2 Material und Methoden

3.2.1 Ethikvotum

Die Erhebung der Daten wurde unter Berücksichtigung der Grundsätze der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Der Ethikantrag wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München im März 2015 geprüft und genehmigt.

3.2.2 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Studie bei der anhand von Krankenakten und mit Hilfe des Klinischen Arbeitsplatzsystems (KAS) eine deskriptive Dokumentation des stationären Aufenthalts und dessen Verlauf bei Patienten, die sich im oben genannten Zeitraum zur adaptiven Desaktivierung begaben, erfolgte.

3.2.3 Datenerfassung

Es wurde im klinischen System nach Patienten im Zeitraum vom 01.01.2007 bis zum 31.12.2013 gesucht, die sich in der Medizinischen Klinik V, Campus Innenstadt, in teilstationärer und stationärer Behandlung befanden. Gesucht wurde nach den Begriffen „Asthma“, „Asthma bronchiale“, „Samter-Trias“, „Widal-Trias“, „Polyposis nasi“, und „Desaktivierung“. Von den angezeigten Treffern wurden anschließend die Patienten herausgesucht, welche sich stationär in den gewählten Zeiträumen zur adaptiven Desaktivierung begaben.

Daraufhin wurden die Patientenakten und das klinische Arbeitssystem benutzt, um die Informationen zur Erzeugung einer deskriptiven Dokumentation zum stationären Verlauf zu erfassen.

Es wurde die Demographie und die detaillierte Beschreibung des untersuchten Patientenkollektivs erfasst. Es wurden unter anderem die Deskription der Symptome und ihre Häufigkeit bei erfolgter Aspirin oder NSAID-Einnahme in der Vergangenheit ermittelt. Die Begleitmedikation bei Aufnahme und bei Entlassung wurde abgebildet. Ein besonderes Augenmerk wurde auf das Medikament Montelukast gesetzt, welches eine

wichtige Rolle in der Symptomkontrolle spielen soll. Die Einnahme dieses Medikaments wurde in Relation mit der Liegezeit und dem Auftreten von Komplikationen gesetzt.

Die Provokationstestung wurde im Detail beschrieben. Es wurde ermittelt, ob eine Provokation stattgefunden hat und ob es hierbei zu einer Reaktion kam. Die verschiedenen Schwellenwerte wurden zwischen den einzelnen Patienten verglichen. Den Patienten wurde ein Asthma-Monitor (AMOS) der Firma Jäger, Modell AM1, ausgehändigt. Während des stationären Aufenthalts, und vor allem nach Einnahme von ASS, wurden oben genannte Geräte benutzt. Es wurde die Uhrzeit mit entsprechender FEV1 notiert. Schließlich wurden die Informationen des Asthma-Monitors ausgewertet. Außerdem wurden die Daten der Bodyplethysmographie mit ihren Werten erfasst. FEV1, Tiffeneau-Index, totale Lungenkapazität, maximale Vitalkapazität, Residualvolumen und Resistance wurden ausgewertet. Das erste gemessene FEV1 wurde als Ausgangs-FEV1 festgelegt. Die Abweichungen der restlichen FEV1-Werte zur Ausgangs-FEV1 wurden untersucht. Ergänzend wurden die Ausgangs FEV1-Werte der einzelnen Individuen miteinander verglichen. Waren die Werte der Bodyplethysmographie zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht vorhanden, wurden die FEV1-Werte des Asthma-Monitors benutzt. Ziel war es, zwei FEV1-Werte pro Aufenthaltstag zu haben.

Zuletzt wurden die Abweichungen der einzelnen FEV1-Werte zur Ausgangs-FEV1 untersucht. Eine Abweichung wurde definiert als eine Änderung des FEV1 von >15% des Ausgangswertes.

Des Weiteren wurden die verwendeten Desaktivierungsschemata der einzelnen Patienten dargestellt und miteinander verglichen. Traten Komplikationen auf, wurde zum einen die Dosierung bei Auftreten dieser notiert, zum anderen wurden die Symptome und Maßnahmen bei Auftreten von Komplikationen beschrieben. Die Komplikationen wurden in drei Kategorien aufgeteilt:

1. Leichte Reaktion (Rhinorrhoe, leichte Kopfschmerzen, leichte Dyspnoe, Abweichen des FEV1 $\geq 15\%$ des Ausgangs-FEV1 ohne Dyspnoe)
2. Mittelgradige Reaktion (starke Dyspnoe, instabile Hämodynamik)
3. Schwere Reaktion (anaphylaktische Reaktion)

Die Maßnahmen teilte man in fünf verschiedenen Kategorien ein:

1. Dosis beibehalten, keine medikamentöse Therapie

2. Dosis beibehalten und medikamentöse Therapie (Dimetinden oral, H2-Rezeptor Antagonisten oral, inhalative Kortikosteroide, Paracetamol, alpha1-Rezeptor Agonist nasal, Soludecortin (SDH) oral oder intravenös)
3. Fortführung der Dosissteigerung nach Schema und keine Medikation
4. Reduktion der Dosis ohne medikamentöse Therapie
5. Reduktion der Dosis und medikamentöse Therapie wie unter 3. aufgeführt

Zusätzlich wurden die Werte des FEV1 in der Bodyplethysmographie und des Asthma-Monitors zum Zeitpunkt der Komplikation dokumentiert.

Eine Komplikation wurde definiert als das klinische Auftreten von Symptomen, wie zum Beispiel Dyspnoe, Rhinorrhoe, nasale Kongestion, Kopfschmerzen oder einem Abweichen des FEV1 zum Zeitpunkt der Komplikation $\geq 15\%$ des Ausgangs-FEV1 oder einer Kombination aus beiden Ereignissen. Sowohl die Klinik als auch die Werte des FEV1 mussten in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme der Medikation (30 Minuten bis 3 Stunden) stehen.

Zuletzt wurden anhand der ambulanten Nachsorgeakten in der HNO-Poliklinik der LMU und die der Poliklinik der Medizinischen Klinik V eine Nachsorgetabelle erzeugt, die den Status der Acetylsalicylsäure- Einnahme, Dosierung, Nebenwirkungen und Wirkung auf die Symptomatik nach erfolgreich durchgeföhrter Desaktivierung darstellen sollte.

3.2.4 Datenschutz

Die retrospektiv erhobenen Daten wurden anonymisiert erfasst. Es wurden ausschließlich Daten von Patienten der Medizinischen Klinik V des Klinikums der Universität München, Campus Innenstadt berücksichtigt.

3.2.5 Statistik

Zur Erhebung und Auswertung der Daten wurde Microsoft Excel verwendet. Für die deskriptive Statistik machte man sich der Datierung von Mittelwert, Median, Standardabweichung, Quartile, Minimum und Maximum zu nutze. Zudem wurden statistische Tests zur Ermittlung von Korrelationen benutzt (Chi-square-Test).

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv und Demographische Daten

Die Suche nach Patienten mit Asthma bronchiale, Samter-Trias, Widal-Trias, Polyposis nasi und Desaktivierung ergab 500 Treffer. Von den 500 Patienten erfolgte bei 57 Patienten eine stationäre adaptive Desaktivierung, so dass diese in die deskriptive Studie eingeschlossen wurden.

Von den insgesamt 57 Patienten waren 34 weiblich (60%) und 23 männlich (40%). 8 der Patienten waren Raucher (14%).

Das Alter zum Datum der Behandlung betrug im Mittel 52 ± 11 (SD) Jahre und im Median 53 (Quartil 1=43, Quartil 3= 58) Jahre.

Die Verteilung der Anzahl an durchgeführten Desaktivierung pro Jahr wird in Tabelle 2 deutlich:

Jahr	Anzahl Patienten
2007	7
2008	12
2009	3
2010	14
2011	5
2012	12
2013	4

Tab. 2: Verteilung der Desaktivierungen pro Jahr

4.2 Desaktivierung in der Anamnese

Bei 10 der Patienten (16%) hatte eine adaptive Desaktivierung schon einmal anamnestisch stattgefunden. Gründe für einen Abbruch der damaligen Acetylsalicylsäure-Einnahme waren Operationen bzw. medizinische Interventionen wie Koloskopie oder

zahnärztliche Eingriffe (n=6), Gastrointestinale Beschwerden (n=1), Infekte (n=1), Angst vor der weiteren Einnahme (n=1) und nicht erinnerlich (n=1).

4.3 Asthma bronchiale, Polyposis nasi und ASS-Unverträglichkeit

54 Patienten (95%), die sich zur adaptiven Desaktivierung begaben, hatten auch ein Asthma bronchiale (siehe Abbildung 3).

55 der Patienten (97%) waren aufgrund einer Polyposis nasi daran operiert worden. Die Prävalenz von allen drei Eigenschaften zusammen - Asthma bronchiale, Polyposis nasi und ASS-Unverträglichkeit lag bei 91%.

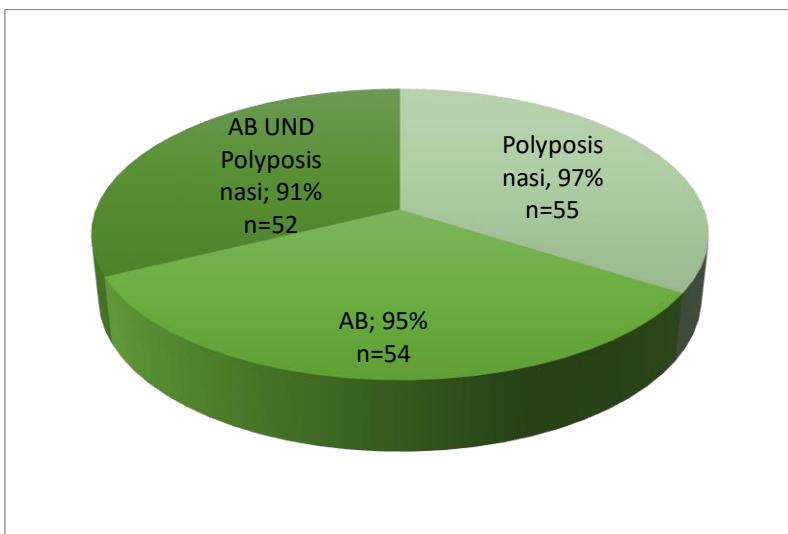


Abb. 3: Verteilung des Auftretens von Asthma bronchiale (AB) und Polyposis nasi

Allergien wurden von 27 der Patienten (47%) beschrieben. Die meisten berichteten über Allergien auf Gräser, Pollen, Tierhaare oder Hausstaubmilben. Drei Patienten konnten keine Angabe über ihren Allergiestatus tätigen.

12 Patienten (21%) gaben an, dass mindestens ein Familienmitglied an Asthma bronchiale leiden würde. Die Prävalenz von Polyposis nasi in der Familie lag dagegen bei 7 % (4 von 57 Patienten).

4.4 Symptome bei ASS-Einnahme

Welche Symptome die Patienten nach Einnahme von ASS verspürten werden nun dargestellt:

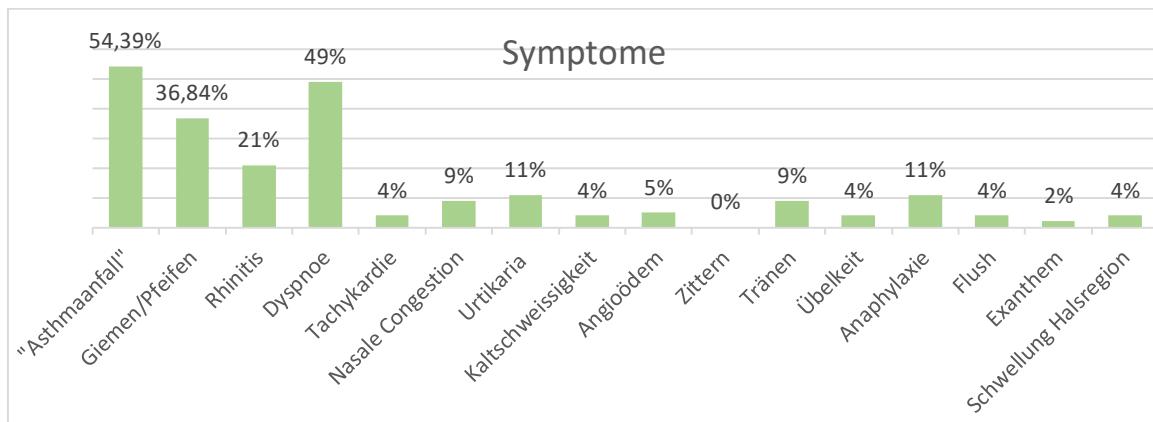


Abb. 4: Symptome nach Einnahme von ASS

4.5 Aufenthaltsdauer

Die mittlere Aufenthaltsdauer betrug im gesamten Zeitraum 8 Tage (siehe Abbildung 5).

Die kürzeste Aufenthaltsdauer lag bei 2 Tagen, die Längste bei 14 Tagen. Unten aufgeführte Grafik zeigt die Aufenthaltsdauer in Mittel verteilt auf die einzelnen Jahre.

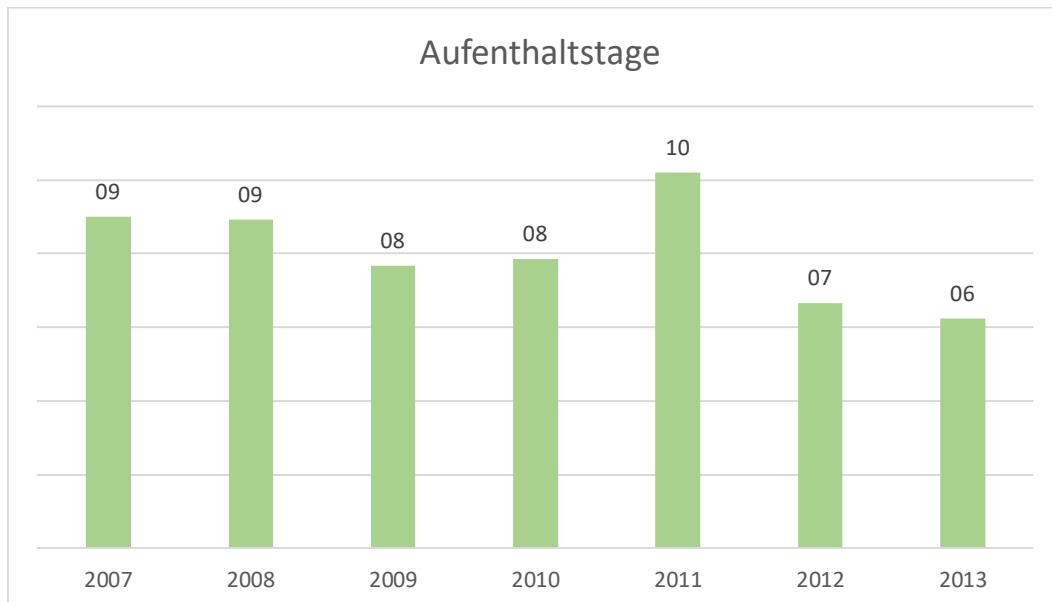


Abb. 5: Verteilung der Aufenthaltstage im Mittel pro Jahr

4.6 Medikamente bei Aufnahme und Entlassung

Bei Aufnahme hatten 45 Patienten (79%) inhalative Kortikosteroide, 35 Patienten (61%) langwirksame Betasympathomimetika, 15 Patienten (26%) raschwirksame Betasympathomimetika und 35 Patienten (61%) nasales Kortison als medikamentöse Therapie. Bei Entlassung zeigte sich folgende Verteilung: 44 Patienten (77%) nahmen inhalative Kortikosteroide, 38 Patienten (67%) langwirksame Betasympathomimetika, 11 Patienten (19%) raschwirksame Betasympathomimetika und 34 Patienten (60%) nasales Kortison ein (siehe Abbildung 6).

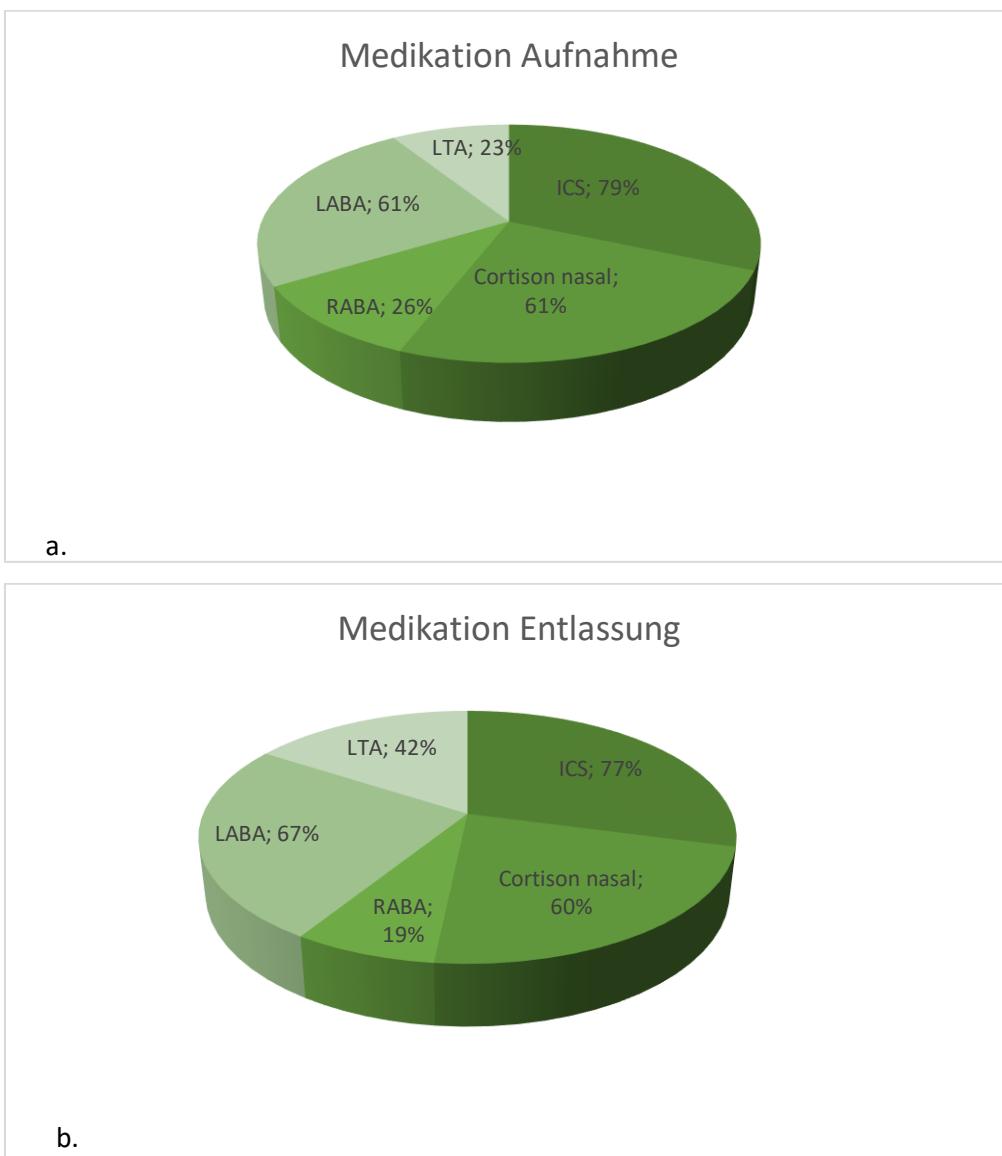


Abb. 6: a. Medikation bei Aufnahme (LTA: Leukotrienantagonist, ICS: inhalatives Kortikosteroid, RABA: raschwirksames Betasympathomimetika, LABA: langwirksames Betasympathomimetika); b. Medikation bei Entlassung

50 Patienten (88%) hatten einen Protonenpumpeninhibitor in ihrer Medikamentenliste bei Entlassung. Bei Aufnahme dagegen nur 9 Patienten (16%). Somit unterschied sich die Häufigkeit der Verwendung oben genannten Medikamenten bei Aufnahme und Entlassung nicht.

4.6.1 Montelukast

13 Patienten (23%) nahmen zum Zeitpunkt der Aufnahme den Leukotrienantagonisten Montelukast ein. Bei 11 weiteren Patienten (%) wurde das Medikament in den ersten beiden Tagen nach Aufnahme angesetzt, so dass insgesamt 24 Patienten (42%) das Medikament während des Desaktivierung einnahmen.

Die Einnahme von Montelukast wirkte sich nicht auf die Liegezeit in Tagen aus (siehe Abbildung 7).

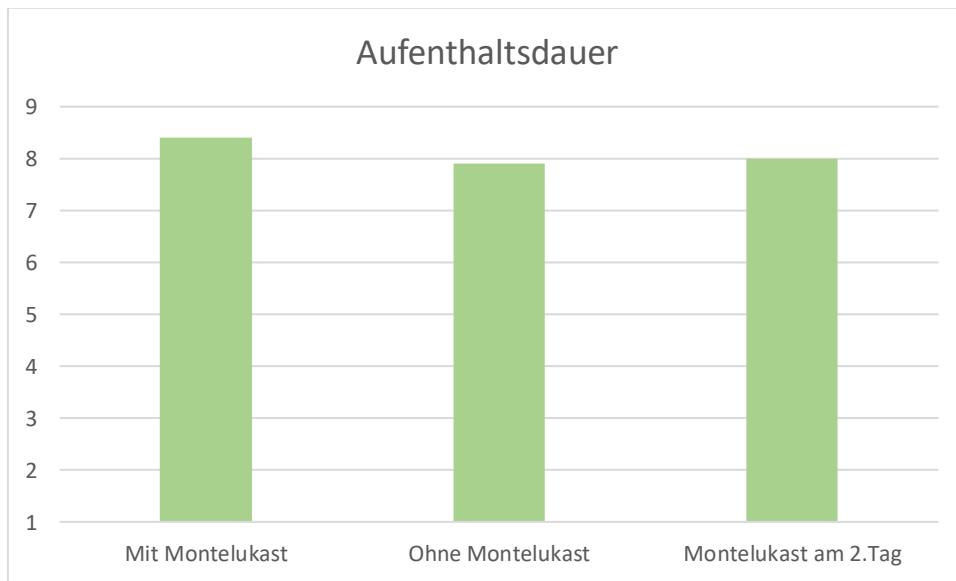


Abb. 7: Aufenthaltsdauer in Tagen

4.7 Inhalative Provokationstestung

Bei dieser Testung reagierten 13 Patienten (23%) auf eine bestimmte Dosierung von Aspirin. Die Anzahl der Patienten, die bei einem bestimmten Schwellenwert reagiert haben wird in Tabelle 3 deutlich. Alle anderen Patienten zeigten keine Reaktion unter dieser Testung.

Schwellenwert in mg	Anzahl Patienten
2,5	1
7,5	1
15	1
40	1
100	7
>100	2

Tab. 3: Schwellenwert zum Auftreten einer Reaktion bei der inhalativen Provokationstestung

9 der 13 inhalativ provozierten Patienten (69%) reagierten erst bei einer Dosis von 100 Milligramm oder einer höheren Dosierung.

4.8 Stufenschema ASS-Desaktivierung

Das als Vorlage dienende Schema (siehe Abbildung 2) wurde weitestgehend bei 30 Patienten (53%) appliziert. Bei 18 Patienten (32%) wurde das Schema offensichtlich eigenständig von den durchführenden Ärzten modifiziert: Es erfolgte eine Änderung in der letzten Erhöhungsstufe. Anstatt einer Erhöhung von 400 mg auf 500 mg erfolgte hier ein Zwischenschritt mit einer Erhöhung von 400 auf 450mg und anschließend auf die Zieldosis 500 mg.

Bei 10 Patienten (18%) erfolgte eine Abweichung des Schemas durch Anweisungen des ärztlichen Personals zur Beibehaltung der Dosierung am Freitag sowie an den Wochenenden.

Des Weiteren konnte man bei 21 Patienten (37%) eine Abweichung des Protokolls, welches nicht durch Auftreten von Komplikationen zu erklären war, erkennen. Von diesen 21 Patienten konnte man zusätzlich bei 15 (71%) diese Abwendung des Protokolls nicht durch Veränderungen in den FEV1-Werten erklären.

Zuletzt traten bei 42 Patienten (74%) während dem Vorgang der Desaktivierung Komplikationen auf. Abweichungen des Protokolls aufgrund von Komplikationen konnte man bei 36 der 42 Patienten (86%) festlegen.

Wichtig ist zu erklären, dass oben aufgeführte Ergebnisse nicht nur einmal pro Kategorie und Patient auftreten konnten, so dass die Anzahl der aufgetretenen Ereignisse von der Patientenzahl abweicht.

4.9 Lungenfunktion und Asthma-Monitoring

Bei 27 der Patienten (47%) wurde zweimal täglich die Dokumentation des FEV1 getätigt. Bei 46 der Patienten (81%) konnte mindestens ein Lungenfunktionswert (FEV1) pro Aufenthaltstag ermittelt werden. Bei 4 Patienten (7%) wurde aus unbekannten Gründen keines der oben genannten Kriterien erfüllt. Bei 7 Patienten (12%) konnten diese Kriterien nicht erfüllt werden, da an Wochenenden keine Bodyplethysmographie verfügbar ist und sie keinen Asthma-Monitor ausgehändigt bekommen haben.

40 Patienten (70%) erhielten einen Asthma-Monitor. Gründe, warum das restliche Patientengut keinen Asthma-Monitor erhielt, war nicht zu eruieren.

Das Ausgangs-FEV1 betrug im Mittel 94,3% vom Soll mit einer Standardabweichung (SD) von $\pm 18,3$. Das Minimum betrug 42,6%, das Maximum dagegen 137,4%.

Die Werte des FEV1 von 22 Patienten (39%) wiesen im Verlauf der Behandlung keine Abweichungen zur Ausgangs-FEV1 auf. Bei 35 der Patienten (61%) konnten Abweichungen >15% des Ausgangswertes dokumentiert werden. Bei 28 von diesen 35 entsprachen diese Abweichungen auch den aufgetretenen Komplikationen und wurden durch entsprechende Maßnahmen behoben. Bei 19 von diesen 35 jedoch wurden Abweichungen detektiert, bei denen es zu keinen Maßnahmen oder Änderung der Dosierungen durch das Betreuungspersonal erfolgte. Auch zu erwähnen ist, dass die Patienten hier keine Symptomatik zeigten. Bei 10 dieser Patienten erfolgte die Messung durch die Bodyplethysmographie, bei 9 durch den Asthma-Monitor.

Zur erwähnen ist hier ebenfalls, dass oben genannte Kategorien nicht nur einmal pro Patient belegt werden konnten, da die Abweichungen nicht nur bei Komplikationen aufgetreten sind.

4.10 Beschreibung des Auftretens von Komplikationen

Wie oben schon beschrieben wurde eine Komplikation definiert als das Auftreten von Symptomen oder einer Veränderung des FEV1 zur Ausgangs-FEV1 von $\geq 15\%$ oder eine Kombination aus beiden Ereignissen.

Bei 42 der Patienten (74%) traten Komplikationen während der Desaktivierung auf. Alle aufgetretenen Komplikationen wurden der Kategorie 1 zugeordnet. Bei 14 (33%) machten sich diese nur durch das Auftreten von Symptomen bemerkbar. Bei 8 der Patienten (19%) zeigte sich in den Lungenfunktionskontrollen eine Veränderung des FEV1 ohne Vorhandensein von Symptomen und es wurden Maßnahmen ergriffen. Bei 20 Patienten (48%) traten klinische Symptome auf, die sich auch durch einen Abfall des FEV1 in den Messungen objektivieren ließen.

Ein Patient verweigerte die weitere Erhöhung der Dosis. Dies wurde aufgrund der stabilen Klinik und FEV1 nicht als Komplikation gewertet und bei einer Dosierung von 200 mg bei Entlassung trotzdem als erfolgreiche Desaktivierung gezählt.

4.10.1 Dosis bei Auftreten von Komplikationen

Die Dosierung bei der am häufigsten eine Komplikation gemeldet wurde war 50 mg Aspirin. Die vollständige Verteilung zeigt Abbildung 8.

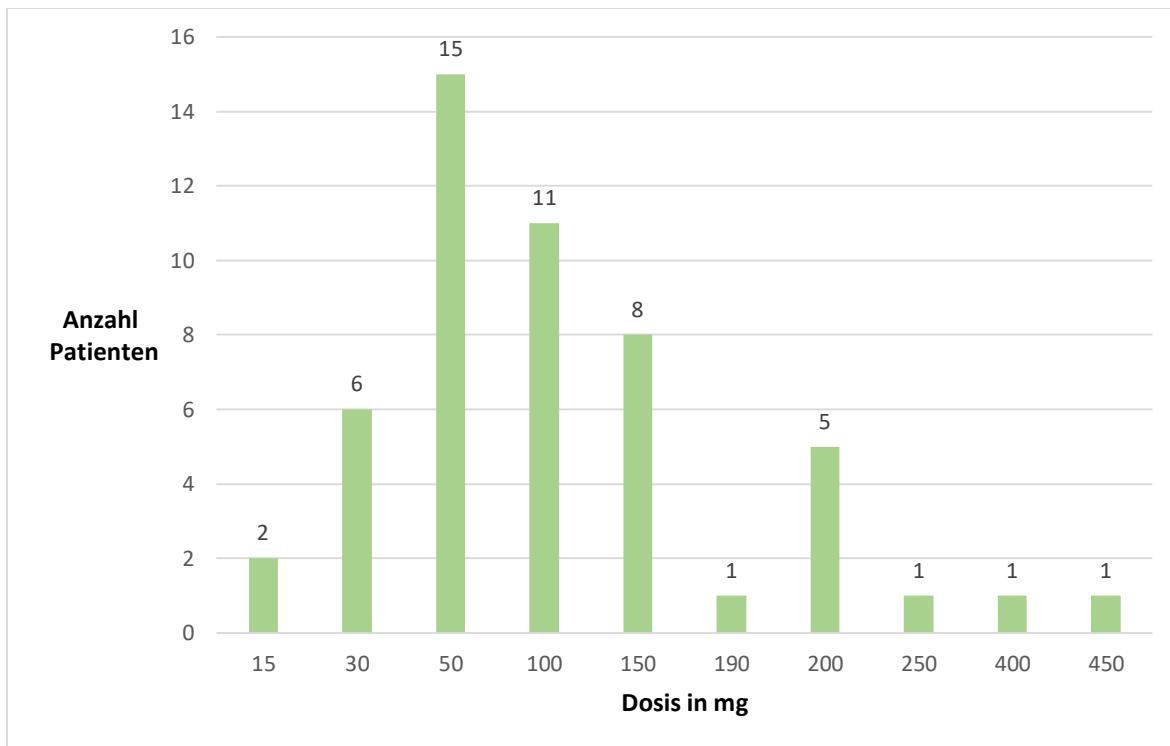


Abb. 8: Verteilung des Auftretens von Komplikationen bei einzelnen Dosierungen

4.10.2 FEV1 bei Auftreten von Komplikationen

Wie oben schon beschrieben zeigten 19% der Patienten eine isolierte Veränderung des FEV1 und 48% zusätzlich noch Auftreten der Symptome.

Die mittlere Abweichung des FEV1 zum Zeitpunkt des Auftretens der Symptome von dem jeweiligen Ausgangs-FEV1 betrug 23,5% ($SD \pm 9,6\%$; Min. 15,3%; Max. 50,2%).

4.10.3 Maßnahmen bei Auftreten von Komplikationen

Tabelle 4 zeigt die durchgeführten Maßnahmen nach Auftreten von Komplikationen:

Maßnahmen	Häufigkeit
Dosis beibehalten, keine medikamentöse Therapie	20
Dosis beibehalten und medikamentöse Therapie	3
Dosis Erhöhung trotz Komplikation, keine medikamentöse Therapie	11
Dosis Reduktion ohne medikamentöse Therapie	5
Dosis Reduktion und medikamentöse Therapie	3

Tab. 4: Maßnahmen und Häufigkeit bei Auftreten von Komplikationen

4.10.4 Montelukast und Auftreten von Komplikationen

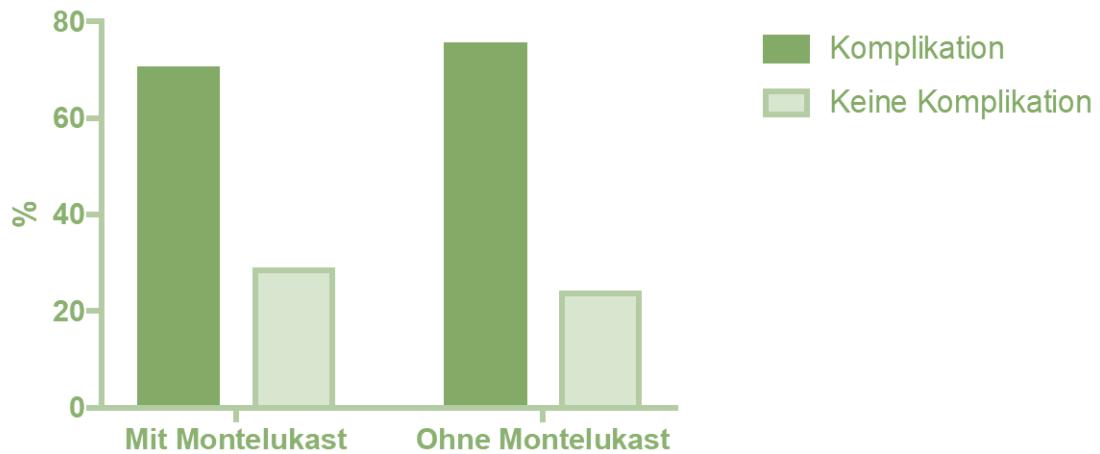
n=57	Komplikation n (%)	
	Ja	Nein
Montelukast	Ja 17 (30)	7 (12)
	Nein 25 (44)	8 (14)

Tab. 5: Auftreten von Komplikationen und Einnahme von Montelukast

Mittels Chi-square- Testung konnte keine Signifikanz in der Korrelation zwischen dem Auftreten von Komplikationen und der Einnahme von Montelukast gefunden werden ($p=0,67$, chi-square 0,17, df 1).

Abbildung 9 stellt die Korrelation zwischen der Einnahme von Montelukast und einer daraus resultierende Komplikation dar.

Montelukast und Komplikationen



Montelukast und Komplikationen

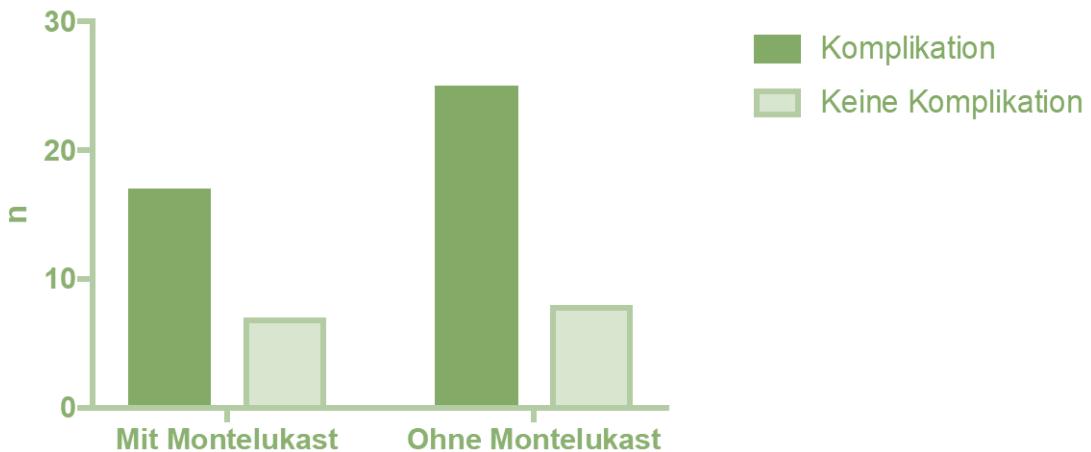


Abb. 9: Korrelation zwischen Auftreten von Komplikationen und Einnahme von Montelukast (a. Prozent), (b. Anzahl)

4.11 Nachsorge über HNO Poliklinik und Medizinische Klinik V

41 der 57 Patienten stellten sich initial regelmäßig zur Nachsorge entweder über die Hals-Nasen-Ohren Poliklinik oder über die Medizinische Klinik V vor.

38 dieser Patienten (93%) nahmen Aspirin in den ersten 3 Monaten nach Desaktivierung noch ein. Nach dem dritten und ebenfalls nach dem zwölften Monat nahmen noch 28 Patienten (68%) Aspirin ein (siehe Tabelle 5).

Aspirin	Ja	nein
0-3 Monate (n=41)	38 (93%)	3 (7%)
3-6 Monate (n=31)	28 (68%)	3 (7%)
6-12 Monate (n=30)	28 (68%)	2 (5%)

Tab. 6: Einnahme von Aspirin nach 0-3 Monate, 3-6 Monate, 6-12 Monate

8 Patienten brachen die Therapie mit Aspirin ab. Gründe für den Abbruch waren Nebenwirkungen wie Gastrointestinale Beschwerden (n=2), vorstehende Operationen (n=3), Infekte (n=1). 2 Patienten brachen die Therapie ohne Angabe eines Grundes ab.

7 Patienten nahmen an den regulären Nachsorgerterminen nach dem ersten Termin (nach drei Monaten) nicht mehr teil, so dass eine Aussage über deren Verlauf nach drei Monaten nicht mehr möglich war.

Eine Reduktion der Anfangsdosis (500 mg) erfolgte im Verlauf bei 13 der 41 Patienten (32%). Bei 11 Patienten wurde die Dosis auf 300 mg reduziert, bei einer Person wurde die Dosis auf 400 mg reduziert und bei einer Weiteren auf 100 mg.

10 Patienten äußerten Nebenwirkungen unter der Aspirintherapie, davon berichteten 6 (60%) über gastrointestinale Nebenwirkungen.

36 der 41 Patienten (87%) gaben eine Besserung der allgemeinen Symptomatik unter Aspirin an. 28 Patienten (68%) gaben spezifisch eine Besserung der Asthmatischen Komponente an. 8 gaben keine Angaben an.

5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Aufarbeitung der durchgeführten adaptiven Desaktivierungen an der Medizinischen Klinik V. Im Folgenden werden die einzelnen Ergebnisse diskutiert.

5.1 Medikamentöse Therapie

Bezüglich der medikamentösen Therapie ist zu erkennen, dass das gesamte Patientenkollektiv eine leitliniengerechte Asthma-Therapie erhielt. Eine besondere Achtsamkeit wurde während der Arbeit auf das Medikament Montelukast gerichtet. Studien belegen, dass eine Therapie mit Montelukast pulmonale Symptome während der adaptiven Desaktivierung reduzieren (27). 44% hatten das Medikament nicht eingenommen und es kam zu Komplikationen. Komplikationen wurden jedoch auch bei der Gruppe von Patienten datiert, die Montelukast einnahmen, und zwar bei 30% des Patientenkollektivs. Allerdings muss man erwähnen, dass bei 9 dieser Patienten (16%) Montelukast erst im Verlauf des stationären Aufenthalts initiiert wurde. Montelukast sollte mindestens eine Woche vor dem geplanten Termin gestartet werden, um die volle Wirkung zu erzielen. Dies war zumindest bei diesen 9 Patienten nicht gegeben. Auf der anderen Seite, traten bei 14% trotz Einnahme von Montelukast im Voraus Komplikationen auf, so dass auch hier keine Komplikationen verhindert wurden.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass kein Zusammenhang erkannt wurde zwischen Auftreten von Komplikationen und das Einnehmen des Medikaments. Zudem hatte die Einnahme von Montelukast keinen Einfluss auf die Dauer der Liegezeit. Wie oder ob es durch die Gabe von Montelukast zu einer Verminderung des Ausmaßes der Komplikationen kam, kann bei einer retrospektiven Datenerhebung nicht beantwortet werden und muss durch kontrollierte Studien belegt werden.

5.2 Bodyplethysmographie und AMOS

Abweichungen des FEV-1 Wertes wurden sowohl durch die Bodyplethysmographie als auch durch die an die Patienten ausgehändigten Asthmamonitore erfolgreich dokumentiert. Daher empfehlen wir die Messungen zusätzlich zur Bodyplethysmographie mit einem AMOS weiterhin durchzuführen. Sollte die Durchführung der adaptiven Desaktivierung in einem teilstationären Setting erfolgen, wäre die Benutzung des AMOS eine sichere Variante zur Kontrolle.

5.3 Komplikationen und Maßnahmen

Es zeigte sich ein häufiges Auftreten von Komplikationen (74%). Die häufigsten Komplikationen traten im Bereich von 50 bis 100 mg Aspirin auf (62% der Patienten mit

Komplikationen). Wichtig ist die Erkenntnis, dass alle Komplikationen der Kategorie 1 zugeordnet wurden und somit als „leichte“ Reaktionen eingestuft werden können: Rhinorrhoe, leichte Kopfschmerzen, leichte Dyspnoe, Abweichen des FEV-1 $\geq 15\%$ des baseline FEV-1 ohne Dyspnoe.

Die am häufigsten durchgeführte Maßnahme nach Auftreten von Komplikationen war die Beibehaltung der Dosis bis zum Sistieren der Symptome. Dies war bei 20 Patienten (48%) der Fall. Am zweithäufigsten wurde das „watch and wait“ Prinzip angewendet. Dies war bei 11 Probanden (26%) der Fall. Die Patienten erhielten keine Medikamente und es erfolgte plangemäß die Gabe der nächsten Dosierung.

Aufgrund dieser Befunde und aufgrund der Zuordnung aller Komplikationen in die Kategorie 1, mögen wir es wagen zu sagen, dass es sich bei der adaptiven Desaktivierung um ein sicheres Verfahren handelt und dass eine schnellere Aufstufung der Dosierungen möglich ist. Eine Durchführung im stationären Setting wird aber trotzdem weiterhin empfohlen.

5.4 Nachbeobachtung

Bei der Nachbeobachtung fällt auf, dass einige Patienten nach der adaptiven Desaktivierung nicht zur Nachsorge erschienen. Gründe hierfür könnten zum einen eine hohe Abbruchrate sein oder eine weitere Betreuung durch andere Zentren. Dies lässt sich jedoch aus den Akten nicht hervorlesen.

Die Abbruchgründe decken sich mit denen in der Literatur. Häufigste Gründe sind vorstehende Operationen und gastrointestinale Beschwerden trotz Protonenpumpeninhibitoren in der medikamentösen Therapie.

Eine wichtige Erkenntnis, die von den Nachbeobachtungsdaten hervorgeht, ist die Tatsache, dass 87% eine Besserung der allgemeinen Symptomatik unter Aspirin empfanden und 68% gaben spezifisch eine Besserung der Asthmatischen Komponente an.

5.5 Aufenthaltsdauer

Die mittlere Aufenthaltsdauer betrug 8 Tage. Dies weicht von den in der Literatur beschriebenen Protokolle ab, so zum Beispiel der fünftägigen Behandlung um die Arbeitsgruppe von Stevenson (38, 43). In der Arbeit von Weber et al. (39) werden

verschiedene Schemata dargestellt, welche sogar nur ein bis zwei Tage beanspruchen. Bei der oben genannten mittleren Aufenthaltsdauer und bei einer maximalen Aufenthaltsdauer von 14 Tagen stellt sich natürlich die Frage, weshalb solche großen Abweichungen an der Medizinischen Klinik V entstehen können. Gründe für die Verlängerung der Aufenthaltsdauer waren vor allem das Auftreten von Komplikationen. Bei 42 Patienten traten Komplikationen auf, wobei bei 36 (86%) dadurch Abweichungen des Protokolls mit Verlängerung der Aufenthaltsdauer zu dokumentieren sind. Bei 20 Patienten verlängerte sich der Aufenthalt durch Beibehaltung der Dosis nach Auftreten von Komplikationen. Ein weiterer Grund für die verlängerte Aufenthaltsdauer war die geplante Dosisbeibehaltung während den Wochenenden. Bei 10 Patienten wurde die Dosis an den Wochenenden aufgrund von reduziertem ärztlichen Personal und somit verminderter Überwachungs- und Betreuungsmöglichkeiten, beibehalten. Dies ist für die Patienten unangenehm und geht außerdem mit höheren Kosten für die Klinik einher.

5.6 Limitationen der Studie

Es handelt sich bei vorliegender Arbeit um eine retrospektive Aufarbeitung und ist daher auch mit den entsprechenden Limitationen verbunden. Die Retrospektivität der Studie führt zu Lücken in der Datenerhebung, da unter anderem die Dokumentation nicht einheitlich geregelt ist.

6 Fazit

Anhand der oben präsentierten Datenlage, lässt es sich zusammenfassend sagen, dass die adaptive Desaktivierung ein sicheres und effektives Verfahren ist (51).

Diese Arbeit soll als Basis dienen für die aktive Umsetzung und Durchführung schnellerer Protokolle. Das Davoser Protokoll scheint, wenn man sich die Aufenthaltsdauer und den Schweregrad der Komplikationen anschaut, zu lang zu sein. Zudem kommt hinzu, dass die Dosis von Aspirin an den Wochenenden aufgrund einer geringeren Besetzung an ärztlichen Personal nicht erhöht worden ist und es dadurch zu einer Verlängerung der Aufenthaltsdauer kommt. Dies sollte unbedingt vermieden werden.

Bei den aufgetretenen Komplikationen handelt es sich um „leichte“ Reaktionen, die mit einfachen Maßnahmen zu beheben sind. Aus diesem Grund schlagen wir die Implementierung schnellerer Protokolle mit einer Dosissteigerung im dreistündlichem Intervall an zwei aufeinanderfolgenden Tagen vor. Den Patienten sollten Asthma-Monitore weiter ausgehändigt werden und eine Lungenfunktion sollte zusätzlich einmal am Tag erfolgen. Adaptiert nach Stevenson (25) empfehlen wir folgendes Schema:

Tag 1: 30-50-100 (Aspirin in mg)

Tag 2: 150-200-300-500 (Aspirin in mg)

Zuletzt, trotz nur „leichten“ Reaktionen empfehlen wir weiterhin, aus Sicherheitsgründen, die stationäre Durchführung der adaptiven Desaktivierung.

7 Zusammenfassung

Als Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) wird das klinische Syndrom aus Asthma bronchiale, Polyposis nasi und die Unverträglichkeit gegenüber Aspirin und anderen NSAR bezeichnet. Die Symptome nach Einnahme der Medikation reichen von einer Rhinorrhoe, Hyposmie oder Dyspnoe hin bis zur Anaphylaxie. Es handelt sich bei der Trias um eine Reaktion vom Pseudoallergie Typ1- Typ, also eine nicht Immunglobulin-E-vermittelte Reaktion. Die genaue Pathophysiologie ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht vollständig geklärt, man weiß jedoch, dass ein Missverhältnis zwischen pro-inflammatorischer und anti-inflammatoryischer Mediatoren im Arachidonsäuremetabolismus zugunsten pro-inflammatorischer Mediatoren, wie Leukotrienen, herrscht.

Die Diagnose einer AERD erfolgt mittels einer ASS-Provokation. Es gibt vier verschiedene Möglichkeiten eine Provokation durchzuführen: nasal, bronchial, intravenös und oral. Hier wird sequenziell die Dosis von Aspirin in den verschiedenen Darreichungsformen erhöht. Eine Provokation wird als positiv gewertet, wenn es zu einer klinischen Reaktion (z.B. Rhinorrhoe) oder zu einem gemessenen Abfall des FEV1- Wertes kommt. Eine mögliche Therapieoption bei diesem Syndrom liegt in der Desaktivierung mittels Aspirin. Hier wird durch sukzessive Dosiserhöhung von Aspirin bis zum Erreichen einer Erhaltungsdosis eine Toleranz gegenüber Aspirin und anderen NSAID induziert. Anschließend muss die tägliche Einnahme des Arzneimittels zur Erhaltung der Refraktärperiode erfolgen. Wird das Medikament das über 72 Stunden abgesetzt, muss eine erneute Desaktivierung stattfinden.

Ziel der Arbeit war die deskriptive Erfassung der Daten des stationären Aufenthaltes von Patienten, die sich zur adaptiven Desaktivierung in die Medizinische Klinik V des Klinikums der Universität München begaben.

Insgesamt wurden Daten von 57 Patienten in dieser Arbeit erfasst, davon waren 60% weiblich und 40% männlich. Das Alter betrug im Mittel 52 ± 12 Jahre und im Median 53 (43, 58) Jahre. In 91% der Fälle hatten die Patienten die vollständige Triade mit Asthma Bronchiale, Polyposis Nasi und Unverträglichkeit bezüglich Aspirin. Die häufigsten Symptome, die die Patienten nach Einnahme von Aspirin in der Anamnese angaben,

waren: Dyspnoe, „Asthmaanfall“, „Giemen und Pfeifen“, Rhinorrhoe, Urtikaria und Anaphylaxie.

Bei 42 der Patienten (74%) traten Komplikationen während der Desaktivierung auf, welche alle als leichte Reaktionen (Kategorie 1) eingestuft wurden. Bei 33% machten sich diese nur durch die Symptomatik bemerkbar, bei 19% wurden nur Veränderungen des FEV1 ohne Vorhandensein von Symptome dokumentiert und bei 48% traten sowohl klinische Symptome als auch ein Abfall des FEV1 auf. 50 mg Aspirin war die Dosierung, bei der Komplikation am häufigsten auftraten. Die Aufenthaltsdauer betrug im Mittel 8 Tage.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die adaptive Desaktivierung ein sicheres und effektives Verfahren ist, welches jedoch weiterhin unter stationären Verhältnissen erfolgen soll. Die vorliegende Arbeit bietet eine Basis zur Implementierung schnellerer Protokolle wie oben beschrieben.

I. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Arachidonsäure- Metabolismus (N. Shrestha et al. Yonsei Med J 50(6):
744-750, 2009)

Abbildung 2: Adaptiertes Davoser Schema

Abbildung 3: Verteilung des Auftretens von Asthma bronchiale (AB) und Polyposis nasi

Abbildung 4: Symptome nach Einnahme von Aspirin

Abbildung 5: Verteilung der Aufenthaltstage im Mittel pro Jahr

Abbildung 6: a. Medikation bei Aufnahme; b. Medikation bei Entlassung

Abbildung 7: Aufenthaltsdauer in Tagen

Abbildung 8: Verteilung des Auftretens von Komplikationen bei einzelnen Dosierungen

Abbildung 9: Korrelation zwischen Auftreten von Komplikationen und Einnahme von
Montelukast (a. Prozent), (b. Anzahl)

II. Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Ein- und Auschlusskriterien
- Tabelle 2: Verteilung der Desaktivierungen pro Jahr
- Tabelle 3: Schwellenwert zum Auftreten einer Reaktion bei der inhalativen Provokationstestung
- Tabelle 4: Maßnahmen und Häufigkeit bei Auftreten von Komplikationen
- Tabelle 5: Auftreten von Komplikationen und Einnahme von Montelukast
- Tabelle 6: Einnahme von Aspirin nach 0-3 Monate, 3-6 Monate, 6-12 Monate

III. Abkürzungsverzeichnis

AB	Asthma bronchiale
AERD	Aspirin-exacerbated respiratory disease
AIA	Aspirin-induced Asthma
ASS	Acetylsalycilsäure, Aspirin®
BAL	Bronchioalveolare Lavage
COX	Cyclooxygenase
CRS	Chronische Rhinosinusitis
CRSwN	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
EAACI	European Academy of Allergology and Clinical Immunology
FEV1	Forciertes Ein-sekunden Expirationsvolumen
GA2LEN	Global Allergy und Asthma European Network
Ig-E	Immunglobulin-E
LO	Lipoxygenase
mg	Milligramm
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drugs
SDH	Soludecortin

IV. Literaturverzeichnis

1. Buhl R, Bals R, Baur X, Berdel D, Criee CP, Gappa M, et al. [Guideline for the Diagnosis and Treatment of Asthma - Guideline of the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Paediatric Respiratory Society and the Austrian Society of Pneumology]. *Pneumologie*. 2017;71(12):e2.
2. Rodriguez-Jimenez JC, Moreno-Paz FJ, Teran LM, Guani-Guerra E. Aspirin exacerbated respiratory disease: Current topics and trends. *Respiratory medicine*. 2018;135:62-75.
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017.
4. Lommatzsch M. [Current Asthma Treatment in Light of New Asthma Guidelines]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2018;143(11):806-10.
5. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *International journal of epidemiology*. 1999;28(4):717-22.
6. Beule A. Epidemiology of chronic rhinosinusitis, selected risk factors, comorbidities, and economic burden. *GMS current topics in otorhinolaryngology, head and neck surgery*. 2015;14:Doc11.
7. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Allobid I, Baroody F, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinology Supplement*. 2012(23):3 p preceding table of contents, 1-298.
8. Narayanankutty A, Resendiz-Hernandez JM, Falfan-Valencia R, Teran LM. Biochemical pathogenesis of aspirin exacerbated respiratory disease (AERD). *Clin Biochem*. 2013;46(7-8):566-78.
9. Babu KS, Salvi SS. Aspirin and asthma. *Chest*. 2000;118(5):1470-6.
10. Szczeklik A, Sanak M, Nizankowska-Mogilnicka E, Kielbasa B. Aspirin intolerance and the cyclooxygenase-leukotriene pathways. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2010;10(1):51-6.
11. Palikhe NS, Kim SH, Park HS. What do we know about the genetics of aspirin intolerance? *Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics*. 2003;33(5):465-72.
12. Jenneck C, Juergens U, Buecheler M, Novak N. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of aspirin intolerance. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2009;99(1):13-21.
13. Sneader W. The discovery of aspirin: a reappraisal. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000;321(7276):1591-4.
14. Ittaman SV, VanWormer JJ, Rezkalla SH. The role of aspirin in the prevention of cardiovascular disease. *Clinical medicine & research*. 2014;12(3-4):147-54.
15. Velazquez JR, Teran LM. Aspirin-intolerant asthma: a comprehensive review of biomarkers and pathophysiology. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(1):75-86.
16. Dahlen SE, Malmstrom K, Nizankowska E, Dahlen B, Kuna P, Kowalski M, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165(1):9-14.
17. Zhang HP, Jia CE, Lv Y, Gibson PG, Wang G. Montelukast for prevention and treatment of asthma exacerbations in adults: Systematic review and meta-analysis. *Allergy and asthma proceedings*. 2014;35(4):278-87.

18. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. Montelukast Clinical Research Study Group. *Archives of internal medicine*. 1998;158(11):1213-20.
19. Schaper C, Noga O, Koch B, Ewert R, Felix SB, Glaser S, et al. Anti-inflammatory properties of montelukast, a leukotriene receptor antagonist in patients with asthma and nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(1):51-8.
20. Widal MF AO, Lermoyez J. <Anaphylaxie et idiosyncrasie. 1992 [Anaphylaxis and idiosyncrasy. 1... - PubMed - NCBI.pdf>. 1922.
21. Samter M, Beers RF, Jr. Concerning the nature of intolerance to aspirin. *The Journal of allergy*. 1967;40(5):281-93.
22. Szczechlik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;111(5):913-
23. Kirsche H, Klimek L. [ASA-intolerance syndrome and persistent rhinosinusitis : Differential diagnosis and treatment]. *HNO*. 2015;63(5):357-63.
24. Fahrenholz JM. Natural history and clinical features of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003;24(2):113-24.
25. Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management. *Allergy, asthma & immunology research*. 2011;3(1):3-10.
26. Szczechlik A, Nizankowska E, Dupлага M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J*. 2000;16(3):432-6.
27. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014.
28. Rozsasi A, Polzehl D, Deutschle T, Smith E, Wiesmiller K, Riechelmann H, et al. Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily. *Allergy*. 2006;61(9):1228-34.
29. Machado Carrillo F, Orea Solano M, Gomez Vera J, Flores G. [Respiratory function tests in aspirin-induced asthma]. *Revista Alergia Mexico*. 2004;47(6):197-203.
30. Williams AN, Simon RA, Woessner KM, Stevenson DD. The relationship between historical aspirin-induced asthma and severity of asthma induced during oral aspirin challenges. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;120(2):273-7.
31. Randerath WJ. [Aspirin-exacerbated respiratory disease]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013;118(11):541-7.
32. Sampson AP. Leukotriene C4 synthase: the engine of aspirin intolerance? *Clin Exp Allergy*. 2011;41(8):1050-3.
33. Babbek S, Dursun AB, Birben E, Kalayci O, Misirligil Z. Cellular allergen stimulation test with acetylsalicylic acid-lysine is not a useful test to discriminate between asthmatic patients with and without acetylsalicylic acid sensitivity. *International archives of allergy and immunology*. 2009;149(1):58-64.
34. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczynska M, Picado C, Scadding G, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy*. 2007;62(10):1111-8.
35. Alonso-Llamazares A, Martinez-Cocera C, Dominguez-Ortega J, Robledo-Echarren T, Cimarra-Alvarez M, Mesa del Castillo M. Nasal provocation test (NPT) with aspirin: a

- sensitive and safe method to diagnose aspirin-induced asthma (AIA). *Allergy*. 2002;57(7):632-5.
36. Pfaar O, Klimek L. Aspirin desensitization in aspirin intolerance: update on current standards and recent improvements. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*. 6(3):161-6.
37. Morwood K, Gillis D, Smith W, Kette F. Aspirin-sensitive asthma. *Internal Medicine Journal*. 35(4):240-6.
38. Stevenson DD, Pleskow WW, Simon RA, Mathison DA, Lumry WR, Schatz M, et al. Aspirin-sensitive rhinosinusitis asthma: a double-blind crossover study of treatment with aspirin. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1984;73(4):500-7.
39. Weber R, Trautmann A, Randerath W, Heppt W, Hosemann W. [Aspirin desensitization: therapy options in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease]. *HNO*. 2012;60(4):369-83.
40. Zeiss CR, Lockey RF. Refractory period to aspirin in a patient with aspirin-induced asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1976;57(5):440-8.
41. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schatz M, Zeiger RS. Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1982;69(1 Pt 1):11-9.
42. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;111(1):180-6.
43. Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, Christiansen SC, Simon RA. Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. 98(4):751-8.
44. Lee JY, Simon RA, Stevenson DD. Selection of aspirin dosages for aspirin desensitization treatment in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;119(1):157-64.
45. Muhlmeier G, Hausch R, Maier H. [Adaptive desensitization for acetylsalicylic acid hypersensitivity: A success story?]. *HNO*. 2015;63(10):707-14.
46. Rozsasi A, Polzehl D, Deutschle T, Smith E, Wiesmiller K, Riechelmann H, et al. Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily. *Allergy*. 2008;63(9):1228-34.
47. Gosepath J, Schafer D, Mann WJ. [Aspirin sensitivity: long term follow-up after up to 3 years of adaptive desensitization using a maintenance dose of 100 mg of aspirin a day]. *Laryngo- Rhino- Otologie*. 81(10):732-8.
48. Fruth K, Pogorzelski B, Schmidtmann I, Springer J, Fennan N, Fraessdorf N, et al. Low-dose aspirin desensitization in individuals with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy*. 2013;68(5):659-65.
49. Gosepath J, Schaefer D, Amedee RG, Mann WJ. Individual monitoring of aspirin desensitization. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery*. 127(3):316-21.
50. Willer G, Leder JC, Menz G. ASS-Intoleranz bei Asthma bronchiale – das Davoser Konzept. *Allergologie*. 2014;37(01):20-5.
51. Esmaeilzadeh H, Nabavi M, Aryan Z, Arshi S, Bemanian MH, Fallahpour M, et al. Aspirin desensitization for patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clin Immunol*. 2015;160(2):349-57.

V. Eidesstattliche Versicherung

Arnold, Paola

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Aspirin- Desaktivierung bei Patienten mit Samter-Trias: retrospektive Analyse des stationären Aufenthaltes und Verlaufs

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

____München 30.12.2019_____ ____Paola Arnold _____

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin