

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Professor Dr. Martin Canis

**Stellenwert der Medikation mit
Leukotrien-Antagonisten bei Patienten
mit rezidivierender Polyposis nasi
und Analgetika-Intoleranz nach funktionell
endoskopischer Nasennebenhöhlenoperation**

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

vorgelegt von
Nicole Habermann
aus
München
2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Miriam Havel

Mitberichterstatter: apl. Prof. Dr. med. Matthias Kramer

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Dr. med. Marion San Nicoló

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 22.12.2022

Inhaltsverzeichnis

<i>Inhaltsverzeichnis</i>	3
<i>I. Abkürzungsverzeichnis</i>	5
<i>II. Abbildungsverzeichnis</i>	6
<i>III. Tabellenverzeichnis</i>	9
1 Einleitung	10
1.1 Hintergrund	10
1.2 Pathophysiologie	10
1.3 Klinik	14
1.4 Prävalenz	16
1.5 Diagnostik	17
1.6 Therapiemöglichkeiten	19
1.6.1 Operative Therapie.....	20
1.6.2 Medikamentöse Therapie.....	21
1.6.3 Topische Applikation von Steroiden	22
1.6.4 Adaptive Desaktivierung.....	23
1.6.5 Montelukast als Leukotrienantagonist	24
1.6.6 Biologika	25
1.7 Fragestellung und Zielsetzung	26
2 Material und Methoden	27
2.1 Studiendesign	27
2.2 Studienpatienten	27
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien	28
2.4 Therapieregimes	29
2.4.1 Topische Applikation von Mometasonfuroat.....	29
2.4.2 Adaptive Desaktivierung.....	29
2.4.3 Therapie mit dem Leukotrien-Antagonisten Montelukast.....	30
2.5 Follow-up Methodik	30

2.5.1	Objektive Messinstrumente.....	30
2.5.2	Subjektive Messinstrumente.....	32
2.6	Statistische Methoden.....	32
3	Ergebnisse.....	34
3.1	Präoperative Parameter	34
3.1.1	Demographische Daten	34
3.1.2	Präoperative endoskopische Befunde	35
3.1.3	Präoperative sinonasale Daten	35
3.2	Follow-up Parameter	36
3.2.1	Postoperative endoskopische Daten	36
3.2.2	Postoperative sinonasale Daten.....	39
3.2.3	Gesamt-SNOT im Zeitverlauf.....	51
4	Diskussion	53
5	Zusammenfassung	76
6	Literaturverzeichnis.....	81
7	Publikation	92
8	Anhang.....	93
8.1	Lebensqualitätsfragebogen (Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version, SNOT-20 GAV)	93
9	Danksagung	94

I. Abkürzungsverzeichnis

AD-Gruppe	adaptive Desaktivierungs-Gruppe
AERD	Aspirin-exazerbierte Atemwegserkrankung
AI	Analgetika-Intoleranz
AIA	Aspirin-induziertes Asthma
AIS	Aspirin-Intoleranz-Syndrom
ASS	Acetylsalicylsäure
ATA	Aspirin-tolerantes Asthma
COX	Cyclooxygenase, Cyclooxygenase
CRS	Chronische Rhinosinusitis
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
CT	Computertomographie
CysLT	Cysteinyl-Leukotriene
ECP	Eosinophiles Kationisches Protein
FESS	funktionelle endoskopische endonasale Sinusoperation
GINA	Global Initiative for Asthma
HNO	Hals-Nasen-Ohren
IL	Interleukin
KG	Kontrollgruppe
LT	Leukotriene
MT-Gruppe	Montelukast-Gruppe
MW	Mittelwert
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
PG	Prostaglandine
PGE2	Prostaglandin E2
SNOT-20 GAV	Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Arachidonsäure-Metabolismus (Quelle: http://www.elsevier-data.de/rochelexikon5a/pics/p02058.000-1.html).....	12
Abbildung 2: Arachidonsäure und Samter-Trias. Umwandlung von Arachidonsäure zu Leukotrienen, Prostaglandinen und Thromboxane (Quelle: https://samter-trias.de/arachidonsaeure-und-samter-trias/).....	14
Abbildung 3: Polyposisgrading nach Rasp. Grad 0 (kein Polypenwachstum) nicht dargestellt. (mit freundlicher Genehmigung von G. Rasp, Salzburg. geänderte Illustration).....	31
Abbildung 4: Endoskopische Daten der AD-Gruppe im Zeitverlauf gemäß Polypengrading nach RASP zum Zeitpunkt: präoperativ, 6-9 Monate post-OP und >12 Monate post-OP. Signifikante Unterschiede (p-Wert <0.05) sind gekennzeichnet mit Asterisk (*).....	38
Abbildung 5: Endoskopische Daten der MT-Gruppe im Zeitverlauf gemäß Polypengrading nach RASP zum Zeitpunkt: präoperativ, 6-9 Monate post-OP und >12 Monate post-OP. Signifikante Unterschiede (p-Wert <0.05) sind gekennzeichnet mit Asterisk (*).....	38
Abbildung 6: Endoskopische Daten der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Vergleich gemäß Polypengrading nach RASP zum Zeitpunkt: präoperativ, 6-9 Monate post-OP und >12 Monate post-OP. Signifikante Unterschiede (p-Wert <0.05) sind gekennzeichnet mit Asterisk (*).....	39
Abbildung 7: Primär nasale Symptome der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Zeitverlauf. Signifikante Unterschiede (p-Wert <0.05) im Vergleich zum prä-OP Zeitpunkt sind mit * gekennzeichnet.....	41
Abbildung 8: Sekundär rhinogene Symptome der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Zeitverlauf.....	41
Abbildung 9: Allgemeine Symptome der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Zeitverlauf	42
Abbildung 10: Das Symptom Erschwerte Nasenatmung der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Zeitverlauf	43
Abbildung 11: Das Symptom Niesreiz der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Zeitverlauf.....	43

Abbildung 12: Das Symptom Rhinorrhoe der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Zeitverlauf.....	44
Abbildung 13: Das Symptom Sekretfluss der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Zeitverlauf.....	44
Abbildung 14: Das Symptom Nasensekret der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Zeitverlauf.....	45
Abbildung 15: Das Symptom Riechminderung der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Zeitverlauf.....	45
Abbildung 16: Das Symptom Räusperzwang der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Zeitverlauf. Signifikante Unterschiede (p-Wert <0.05) sind gekennzeichnet mit Asterisk (* im Vergleich zur AD, ** im Vergleich zur KG).....	46
Abbildung 17: Das Symptom Husten der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Zeitverlauf. Signifikante Unterschiede (p-Wert <0.05) sind gekennzeichnet mit Asterisk (* im Vergleich zur AD, ** im Vergleich zur KG).....	47
Abbildung 18: Das Symptom Ohrendruck der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Zeitverlauf. Signifikante Unterschiede (p-Wert <0.05) sind gekennzeichnet mit Asterisk (* im Vergleich zur AD, ** im Vergleich zur KG).....	47
Abbildung 19: Das Symptom Ohrenscherz der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Zeitverlauf. Signifikante Unterschiede (p-Wert <0.05) sind gekennzeichnet mit Asterisk (* im Vergleich zur AD, ** im Vergleich zur KG).....	48
Abbildung 20: Das Symptom Einschlafstörung der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Zeitverlauf. Signifikante Unterschiede (p-Wert <0.05) sind gekennzeichnet mit Asterisk (* im Vergleich zur AD, ** im Vergleich zur KG).....	49
Abbildung 21: Das Symptom Tagesmüdigkeit der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Zeitverlauf. Signifikante Unterschiede (p-Wert <0.05) sind gekennzeichnet mit Asterisk (* im Vergleich zur AD, ** im Vergleich zur KG).....	49
Abbildung 22: Das Symptom Verminderte Leistungsfähigkeit der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Zeitverlauf. Signifikante Unterschiede (p-Wert <0.05) sind gekennzeichnet mit Asterisk (* im Vergleich zur AD, ** im Vergleich zur KG).....	50
Abbildung 23: Das Symptom Konzentrationsschwäche der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Zeitverlauf. Signifikante Unterschiede (p-Wert <0.05) sind gekennzeichnet mit Asterisk (* im Vergleich zur AD, ** im Vergleich zur KG).....	50
Abbildung 24: SNOT-Daten für alle 3 Gruppen (KG, AD, MT) im Zeitverlauf (prä-OP, 6-9 Monate post-OP, >12 Monate post-OP). Signifikante Unterschiede (p-Wert	

<0.05) im Vergleich zum prä-OP Zeitpunkt sind mit *, signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind mit ** gekennzeichnet.....52

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Daten der 3 Gruppen (KG, AD, MT) zum präoperativen Zeitpunkt	34
Tabelle 2: Endoskopische Befunde der 3 Gruppen gemäß des Polypengradings nach Rasp zu den Zeitpunkten: präoperativ, 6-9 Monate und >12 Monate postoperativ, signifikante Unterschiede (p-Wert <0.05) sind gekennzeichnet mit Asterisk (*).....	37
Tabelle 3: „Sinonasal Outcome Test – SNOT, SSS-20“ in der deutschen Version für alle 3 Gruppen (KG, AD, MT) zu den Zeitpunkten: prä-OP, 6-9 Monate und >12 Monate post-OP. Signifikante Unterschiede (p <0.05) sind gekennzeichnet mit Asterisk (* im Vergleich zur AD, ** im Vergleich zur KG).....	51

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Die Acetylsalicylsäure (ASS) wurde im Jahr 1899 als Aspirin® als ein schmerzlinderndes Medikament mit antipyretischer und antiinflammatorischer Wirkung von Bayer vermarktet. Bereits drei Jahre nach der Patentierung berichteten Hirschberger et al. über anaphylaktoide Reaktionen nach Einnahme von ASS (1). Widal et al. erkannten bereits im Jahr 1922 die Assoziation von Aspirinsensitivität, Asthma bronchiale und Polyposis nasi (2). Trotz dieser Evidenz war die Aspirin-exazerbierte Atemwegserkrankung (AERD) kaum anerkannt bis zum Jahre 1968, als Samter und Beers Patienten mit der klassischen Trias aus Polyposis nasi, Asthma bronchiale und ASS-Intoleranz beschrieben, welche letztendlich als Samter-Trias oder Morbus Samter bzw. Morbus Widal bekannt wurde (3-6). Während der Begriff der Aspirin-exazerbierten Atemwegserkrankung („*aspirin-exacerbated respiratory disease*“, AERD) international verwendet wird, spricht man im deutschsprachigen Raum meist von Analgetika-Intoleranz (AI), Aspirin-Intoleranz-Syndrom (AIS), Samter-Trias oder Morbus Widal (4). Die AERD als rhinologisches Krankheitsbild ist ein ausgeprägtes inflammatorisches Syndrom, welches sich von den oberen auf die unteren Atemwege ausbreitet (7). Die Schwere der Atemwegserkrankung bei Patienten mit Analgetika-Intoleranz zeigt sich in einer chronischen Rhinosinusitis mit aggressiven Nasenpolypen (CRSwNP) und einer erhöhten Anzahl an Nasennebenhöhlenoperationen im Vergleich zu Patienten ohne AERD (8).

1.2 Pathophysiologie

Es wurden mehrere Studien zur Aspirin-Intoleranz durchgeführt, um Einblicke in die phänotypische Vielfalt zu gewinnen (9, 10). Eine familiäre Disposition bezüglich der Entwicklung einer AERD ist jedoch selten (11). Autoimmunreaktionen (12), chronische Virusinfektionen (13) und eine allergische Reaktion auf das Superantigen von *Staphylococcus aureus* (14) wurden als ursächlich in Betracht gezogen, jedoch konnte keine Ursache nachgewiesen werden. Die AERD wird definiert als klinische Trias

aus chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), Asthma und Intoleranz gegenüber Cyclooxygenase-1-hemmende Medikamente wie ASS oder nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR). Die Einnahme dieser Medikamente kann in unterschiedlichem Ausmaß zu einer respiratorischen Symptomatik mit nasaler Obstruktion, wässriger Rhinorrhoe, Konjunktivitis, Laryngospasmus und/oder Bronchokonstriktion führen. Zudem wurde über weitere Nebenwirkungen wie Hypotension, Urtikaria und abdominalen Beschwerden berichtet. In der Regel sind die Ausprägungen der Symptome dosisabhängig. Ein Risikofaktor stellt das Vorliegen einer Atopie dar (15). Diese Reaktionen auf ASS oder andere NSAR werden als Pseudoallergie bezeichnet, da diese infolge einer abnormalen biochemischen Antwort auf COX-1-Inhibitoren entstehen und keine IgE-vermittelte Immunreaktion vorliegt (16-18). NSAR hemmen die COX-1 bei Patienten mit Analgetika-Intoleranz ebenso wie bei Gesunden (19). Aus welchem Grund die COX1-Hemmung bei AERD-Patienten, nicht aber bei Gesunden, zu dieser gravierenden Dysbalance des Arachidonsäuremetabolismus führt, ist bis heute nicht schlüssig geklärt (20).

Die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen des AIS scheinen Störungen im Arachidonsäure-Metabolismus zu sein, die sowohl den Cyclooxygenase (COX)- als auch den Lipoxygenase-Stoffwechsel betreffen (16, 18) (siehe Abbildung 1). Über den Cyclooxygenaseweg werden Prostaglandine unter Einwirkung von COX-Isoenzymen erzeugt (21). Der Lipoxygenaseweg stellt einen alternativen Weg des Arachidonsäure-Metabolismus dar, aus welchem die Entzündungsmediatoren Leukotriene resultieren (19). Infolge der Dysbalance im Arachidonsäure-Metabolismus kommt es zu einem Anstieg von proinflammatorischen Cysteinyl-Leukotrienen (LT A₄, B₄, C₄, D₄ und E₄) und zu einem Abfall von entzündungshemmenden Prostaglandinen (PG) wie PGE₂ (1, 16). Unter Beteiligung der Cyclooxygenasen werden aus Arachidonsäure Prostaglandine synthetisiert. Eine verringerte Aktivität der Cyclooxygenasen COX-1 und COX-2 führt von einem verminderten Cyclooxygenase-Metabolismus hin zu einem verstärkten Lipoxygenase-Metabolismus mit gesteigerter Leukotriensynthese (22). Der Leukotrienanstieg basiert auf einer pharmakologischen kompetitiven Hemmung der COX-1-Enzyme, die unter anderem auch zu einer reduzierten Synthese von Prostaglandin E₂ (PGE₂) führt. Da PGE₂ zu den wichtigsten Inhibitoren der 5-Lipoxygenase gehört, kommt es zu einer unkontrollierten Leukotriensynthese und somit zu einer übermäßigen Pro-

duktion der Leukotriene LTB₄, LTC₄, LTD₄ und LTE₄ (23). Die Prostaglandine PGI₂ und PGE₂ fungieren neben ihrer antiinflammatorischen Wirkkomponente auch als broncho- und vasodilatatorische Mediatoren. Daraus resultiert eine verstärkte Leukotrieninduzierte Broncho- und Vasokonstriktion und somit die typische klinische Intoleranzreaktion (24).

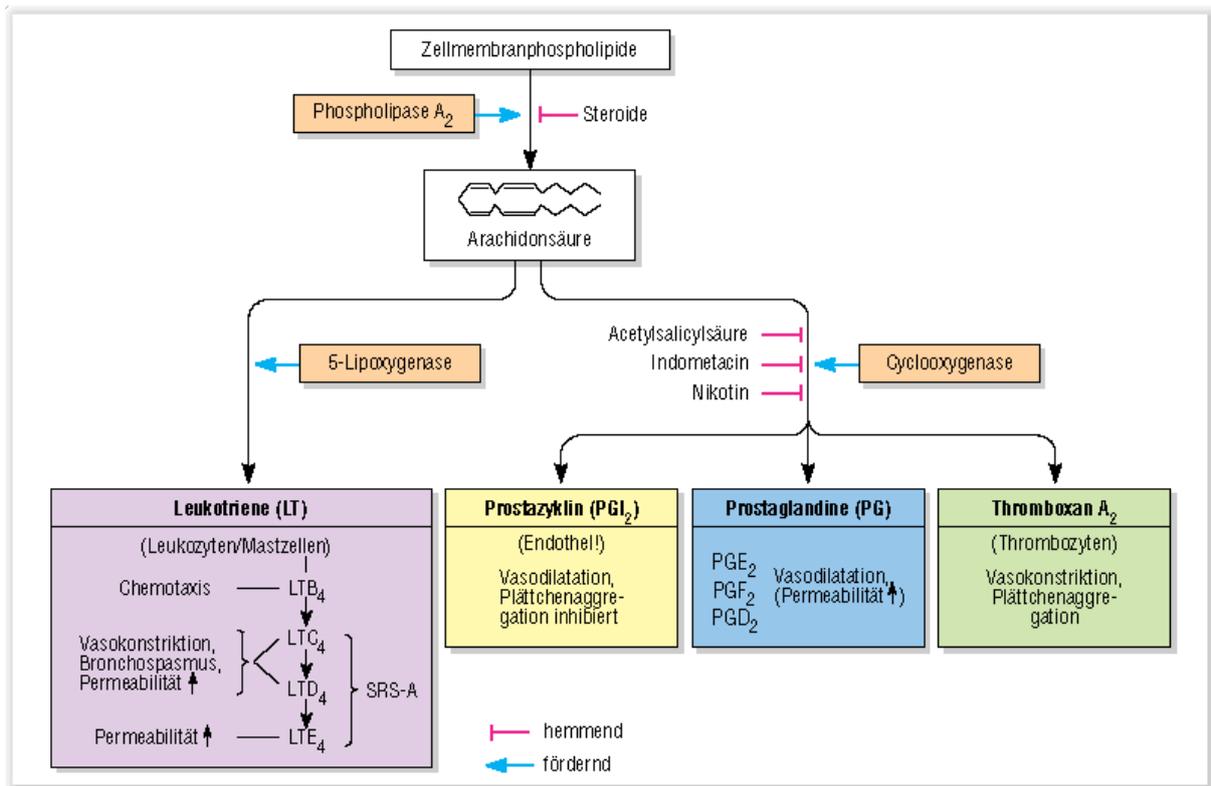


Abbildung 1: Arachidonsäure-Metabolismus (Quelle: <http://www.elsevier-data.de/rochelexikon5a/pics/p02058.000-1.html>)

Darüber hinaus führt die reduzierte PGE₂-Synthese zu einer Destabilisierung von Mastzellen, die die Mediatoren Histamin und PGD₂ freisetzen und Leukotriene produzieren, die zu generalisierten Symptomen führen mit erhöhter Gefäßpermeabilität und Ödemen (25, 26). Aus welchem Grund die COX-1-Hemmung zu diesem extremen Ungleichgewicht im Arachidonsäure-Metabolismus mit übermäßigen Leukotrienwerten bei Patienten mit AERD, nicht aber bei gesunden Probanden, führt, wird durch den beschriebenen Pathomechanismus nicht schlüssig erklärt und ist bis heute noch nicht vollständig verstanden (18, 24, 27).

Die entzündlichen Prozesse in den Nasennebenhöhlen bei AERD führen zu einer intensiven Infiltration von Mastzellen, Basophilen und Eosinophilen in die Schleimhaut, die hohe Mengen an Cysteinyl-Leukotrienen (CysLT) synthetisieren und sezernieren (28, 29). Mastzellen setzen wiederum vasodilatatorische und bronchokonstriktorische Wirkstoffe wie Histamin, Tryptase und PG2 frei, welche die Leukotrien-Reaktion verstärken. Bei Patienten mit AERD kommt es zu einer extremen Hochregulation von zwei essentiellen Enzymen, welche in der CysLT-Synthese eine bedeutende Rolle spielen: 5-Lipoxygenase und LTC₄-Synthase (siehe Abbildung 2). Diese Überexpression führt sowohl zur konstitutiven Überproduktion von CysLTs als auch zu dem lebensbedrohlichen Anstieg, der bei Aufnahme von Aspirin und anderen nicht-selektiven COX-Hemmern auftritt (30). Neben der Überproduktion weisen diese Patienten eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber den CysLTs auf, was die Überexpression von CysLT-Rezeptoren auf Epithelzellen widerspiegelt (31, 32). Die Intoleranzreaktion nach ASS/NSAR-Exposition bei AERD-Patienten ist nicht nur durch die gesteigerte Leukotrien-Synthese, sondern auch durch die erhöhte Reaktionsbereitschaft der respiratorischen Epithelzellen auf Leukotriene bedingt (5).

Aufgrund ihrer ausgeprägten Empfindlichkeit gegenüber LTE₄ scheinen die Patienten mit AERD auch eine gesteigerte Expression von einem oder mehreren neu beschriebenen selektiven LTE₄-Rezeptoren aufzuweisen (33-35). Sowohl im Blut als auch im Sinonasalgewebe von Patienten mit AERD wurde eine signifikante Anzahl von Thrombozyten entdeckt, die an Neutrophilen, Monozyten und Eosinophilen haften (36). Thrombozyten exprimieren die LTC₄-Synthase und können durch transzellulären Transfer von LTA₄, welche wiederum aus 5-Lipoxygenase-exprimierenden Leukozyten erzeugt werden, CysLTs generieren. Es wird geschätzt, dass bis zu 70 % der in AERD produzierten CysLTs über diesen Mechanismus erzeugt werden (36, 37).

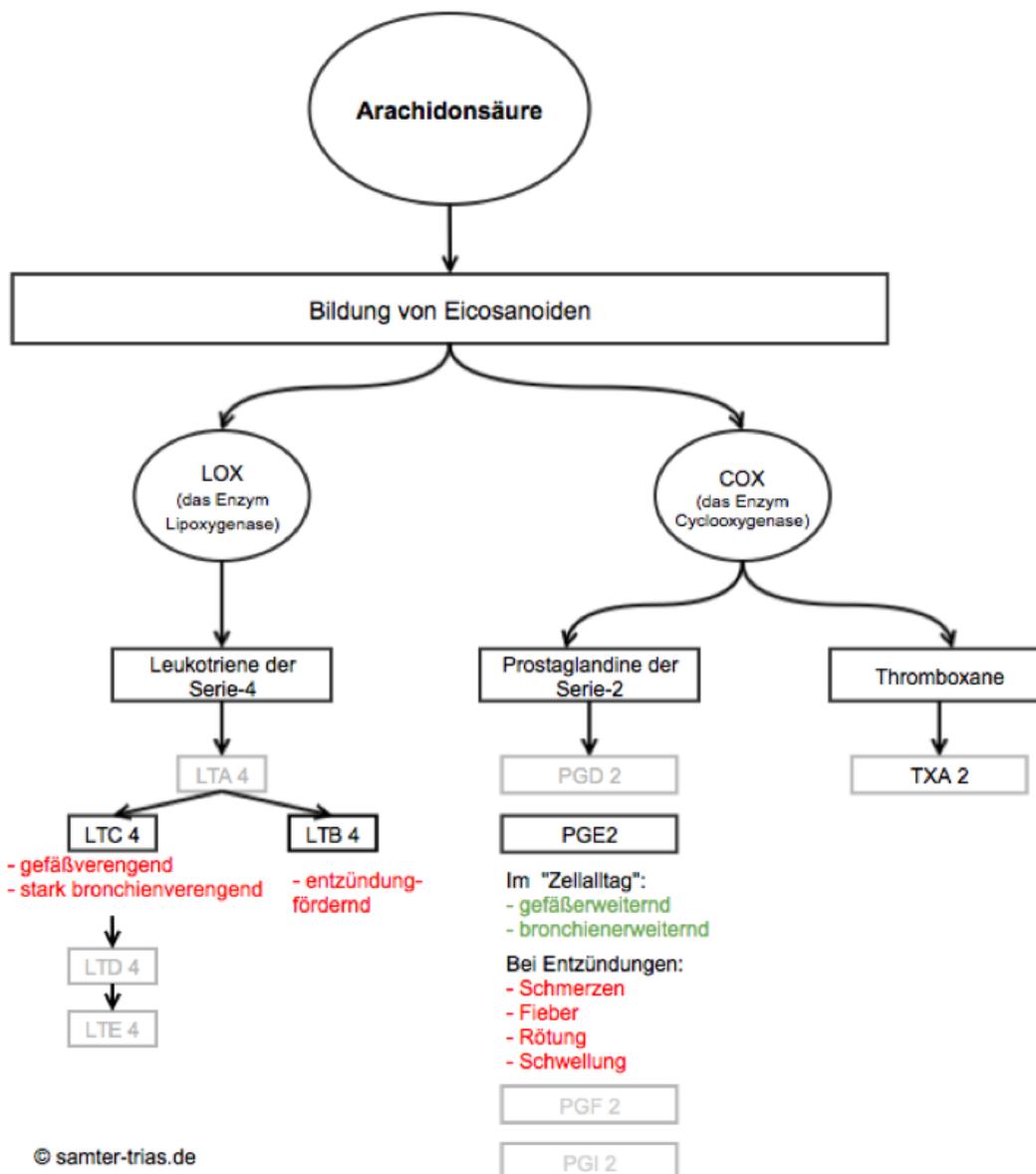


Abbildung 2: Arachidonsäure und Samter-Trias. Umwandlung von Arachidonsäure zu Leukotrienen, Prostaglandinen und Thromboxane (Quelle: <https://samter-trias.de/arachidonsaeure-und-samter-trias/>)

1.3 Klinik

Bei der Aspirin-Intoleranz handelt es sich offenbar um eine erworbene Idiosynkrasie, die meist ab der dritten Lebensdekade auftritt (1, 16). Eine Idiosynkrasie beschreibt eine nicht-immunologische Überempfindlichkeitsreaktion gegen bestimmte Stoffe und Reize ohne Bezug zur pharmakologischen Toxizität. Die AERD stellt eine progrediente Erkrankung dar, die mit einer eosinophilen Schleimhautinfiltration einhergeht

und auch ohne NSAR-Exposition fortschreitet (6, 38). Die Betroffenen leiden unter einer chronisch-fortschreitenden Atemwegserkrankung, die sich durch die akzidentielle NSAR-Einnahme verschlechtert, weshalb der Begriff der „Aspirin-exacerbated Respiratory Disease“ (AERD) eingeführt wurde (19). Eine vollständige Regredienz der Symptomatik wurde nur in Einzelfällen beobachtet (39). Die rein kutane Form mit Urtikaria und Angioödem wird seltener beobachtet. Anamnestisch lässt sich bei den Betroffenen der typische Symptomkomplex aus Polyposis nasi et sinuum, Asthma bronchiale und Analgetika-Intoleranz eruieren, welcher sich in einer bestimmten Reihenfolge entwickeln kann (6). Initial berichten die Patienten über einen anhaltenden nicht-allergischen Fließschnupfen, der häufig infolge eines viralen Infektes auftritt. Daraufhin klagen die Betroffenen in der Regel über Hypo- bis Anosmie sowie rezidivierende Nasenpolypen, die zu wiederholten, meist frustranen operativen Eingriffen führen. Bei einer nicht-allergischen Rhinosinusitis oder hartnäckigen rezidivierenden Nasenpolypen sollte eine Analgetika-Intoleranz in Erwägung gezogen werden, auch wenn sich bis zu diesem Zeitpunkt noch keine NSAR-Unverträglichkeitsreaktion gezeigt hat. Im Laufe der Zeit entsteht ein intrinsisches, nicht-allergisches Asthma (40). Typischerweise treten die asthmatischen Beschwerden eins bis drei Jahre nach der Entstehung einer Rhinitis auf, können aber auch später auftreten oder in bestimmten Fällen komplett fehlen (3). Als letzter Entwicklungsschritt zeigt sich eine nasale und bronchiale Intoleranzreaktion gegenüber NSAR (41). Über die Jahre entwickeln die Patienten ein AERD (40). Durch die Gabe von NSAR in üblicher Dosierung kommt es bei Patienten mit AERD zu akuten Unverträglichkeitsreaktionen mit unterschiedlicher Ausprägung. Betroffene beklagen neben einer wässrigen Rhinorrhoe eine zunehmende erschwerte Nasenatmung sowie eine Exazerbation des bestehenden Asthmas (42). Nach NSAR-Einnahme können die Patienten Atemnot bis hin zu akuten vital bedrohliche Asthmaattacken entwickeln, die mit einem Orbitaödem (8 %), konjunktivalen Injektionen (15 %), Flush-Symptomatik (20 %) und kutanen Veränderungen wie Urtikaria oder scharlachartigen Erythem (20 %) einhergehen können (6). Die Überempfindlichkeitsreaktion bei AERD tritt innerhalb von 30-120 Minuten nach Einnahme von NSAR auf (11, 43). Das Auftreten von Symptomen einer Überempfindlichkeit gegen NSAR kann sich manchmal auch verzögern, wenn langsam freisetzende (*retard*) Tabletten oder transdermale Pflaster verwendet werden (42). Die Symptomatik kann über mehrere Stunden bestehen und macht oftmals eine systemi-

sche Therapie mit Bronchospasmolytika und Kortikosteroiden notwendig. Zudem sind auch atypische Verläufe bei vereinzelt Patienten beschrieben, die ausschließlich unter akuten Intoleranzreaktionen bei Fehlen von Asthma und Nasenpolypen leiden (40). Gastrointestinale Symptome (abdominelle Beschwerden, Nausea und Diarrhoe), Thoraxschmerzen, Juckreiz, Hautirritationen und Urtikaria werden bei circa einem Drittel der Patienten mit AERD beobachtet (42).

Im Jahr 2015 haben Cahill et al. einen neuen Phänotyp der AERD beschrieben. Diese Patienten weisen nach Exposition gegenüber Aspirin überwiegend gastrointestinale und dermatologische Befunde auf und sind trotz der Verwendung eines CysLT-Rezeptorantagonisten häufig nicht in der Lage, eine Aspirin-Desensibilisierung zu tolerieren. Zu den Symptomen bei Exposition gegenüber COX-1-Hemmern gehören stechende Bauchschmerzen, Übelkeit, wässriger Durchfall sowie ein erythematöses juckendes Exanthem. Diese Patienten weisen höhere CysLT-Ausgangswerte auf und zeigen keine Unterdrückung der Prostanoidsynthese nach Aspiringabe (44).

Aus der rhinologischen Perspektive ist das wichtigste klinische Merkmal bei AERD die eosinophile Rhinosinusitis mit Polyposis nasi et sinuum, die zu einer Hyposmie führen kann (2). Die AERD führt bei mehr als der Hälfte der erwachsenen Patienten mit mittelschwerem Asthma und Nasenpolypen zu einem komplizierten Verlauf. Nasale Symptome, insbesondere die Hyposmie, kommen in der Regel einige Jahre vor dem Ausbruch der AERD zum Vorschein. 10-20 % der Patienten mit AERD zeigen eine Überempfindlichkeitsreaktion (insbesondere Husten) gegenüber Minze. Der zugrunde liegende Mechanismus ist nicht bekannt, jedoch scheint die chemische Struktur von Minze der von Salicylaten zu ähneln. Auch Farbstoffe wie Tartrazin, Zusatzstoffe (Parabene) und natürliche Salicylate in Obst, Gemüse und Gewürzen können bei Patienten mit AERD eine Verschlimmerung der Symptome auslösen (42).

1.4 Prävalenz

Die Prävalenz der AERD wird zwischen 5-10 % unter den Asthmatikern im Erwachsenenalter angegeben (45-48). Bei Patienten mit CRSwNP kann die AERD-Prävalenz jedoch 20-40 % betragen (17). Üblicherweise leiden die Patienten mit AERD an schwerem Asthma. Daher ist der Prozentsatz der Patienten mit AERD un-

ter Asthmatikern in Fachkliniken hoch, während er in Allgemeinkliniken unter 5 % liegt (47). Laut einer europaweiten Studie liegt das Durchschnittsalter des Krankheitsbeginns bei 35 Jahren. Eine familiäre AERD wurde bei circa 1-2 % der AERD-Patienten beobachtet. Frauen erkranken häufiger als Männer mit einem Verhältnis von 2,6:1. Bei Kindern ist das Krankheitsbild der AERD nur selten anzutreffen (42). Umgekehrt wird die Prävalenz für Polyposis nasi bei analgetikaintoleranten Patienten auf 60-70 % geschätzt, in der Allgemeinbevölkerung auf 1-4 % und bei Asthmatikern auf 10 % (49, 50). Bei bis zu 96 % aller Patienten mit AI kommt es zur Ausbildung einer chronischen Rhinosinusitis (CRS) (51).

Die Inzidenz der Analgetikaunverträglichkeit wird in der Gesamtbevölkerung mit 0,6-2,5 % angegeben (6, 52), wobei in bestimmten Risikogruppen eine deutlich höhere Neuerkrankungsrate gemessen wird. Bei Patienten mit Samter-Trias beträgt die Inzidenz 40-78 %, bei Asthmatikern 5-10 % und bei Patienten mit chronisch rezidivierender Urtikaria 22-67 % (6).

1.5 Diagnostik

Häufig wird die AERD erst in einem Alter von über 30 Jahren diagnostiziert (53). Zu diesem Zeitpunkt stellen sich die Betroffenen in der Regel mit rezidivierender Polyposis nasi et sinuum, bereits mehrfach erfolgten Operationen an den Nasennebenhöhlen, Rhinitissymptomen und asthmatischen Beschwerden in der Hals-Nasen-Ohren (HNO)-Praxis vor (53, 54). Die Anamnese einer Unverträglichkeitsreaktion gegenüber ASS/NSAR stellt einen wichtigen richtungsweisenden Schritt dar (55). Die Frage nach Asthmaanfällen nach NSAR-Einnahme sowie insbesondere nach nasalen Symptomen (erschwerte Nasenatmung, Riechminderung, Rhinorrhoe) spielen eine bedeutende Rolle bei der Befragung der betroffenen Patienten (6). Die AERD-Patienten repräsentieren ein sehr heterogenes Kollektiv, von daher besteht bezüglich der klinischen Ausprägungsmuster eine relativ hohe interindividuelle Schwankungsbreite. Die Betroffenen präsentieren sich folglich nicht immer mit dem Vollbild der AERD (56).

Die Verdachtsdiagnose einer AERD kann bei einem Patienten mit mehr als einer Reaktion auf Aspirin/NSAR in der Vorgeschichte gestellt werden, insbesondere dann,

wenn sich die Betroffenen zudem mit chronischer Rhinosinusitis, Nasenpolypen, Anosmie und schwerem Asthma präsentieren (57). Neben einer ausführlichen Anamnese, welche in der Diagnosestellung von grundlegender Bedeutung ist, sind in der Diagnostik der AERD standardisierte durchgeführte Provokationstests etabliert. Diese können nasal, bronchial oder oral durchgeführt werden (58) und sind in der europäischen Leitlinie (EAACI) beschrieben (59). Als Goldstandard hat sich der orale Provokationstest mit Aspirin mit einer Sensitivität von 89 % bewährt (11). Es existiert bisher kein ausreichend validierter in-vitro-Test für eine AERD. Von daher sollte auch bei Betroffenen, bei denen keine eindeutigen Hinweise auf vergangene ASS oder NSAR-Reaktionen vorliegen, eine Aspirin-Provokation durchgeführt werden, um eine Diagnose zu erhalten (5, 38, 60, 61). Nach Durchführung der ASS-Provokation werden neben der Messung der Leukotrienfreisetzung peripherer Leukozyten verschiedene Mediatoren wie Histamin, Leukotriene beziehungsweise Prostaglandine im Serum bestimmt (62, 63). Die Patienten zeigen sehr unterschiedliche Symptome von einer fehlenden Reaktion bis hin zu schweren Bronchospasmen mit akuter Atemnot (38). Eine kontinuierliche Überwachung des Patienten über mindestens drei Stunden nach ASS-Einnahme muss gewährleistet sein, denn die potenzielle Exazerbation der respiratorischen Symptomatik zum Zeitpunkt der Exposition muss jederzeit gut beherrscht werden können (64). Zur diagnostischen Provokation müssen LT-Modifikatoren abgesetzt werden, denn diese Wirkstoffe können die Symptome und Zeichen einer Reaktion komplett maskieren (30, 38, 65, 66). Eine milde bis moderate Eosinophilie (67), eine Gewebe-Eosinophilie, welche aus Proben von Nasenpolypen stammen und eine hohe postoperative Polypenrezidivrate sind zusätzliche Anzeichen, die die Diagnose der AERD untermauern können, allerdings nicht AERD-spezifisch sind (7, 68).

Aufgrund des enormen apparativen Aufwands sind Provokationstests in der Regel allergologischen Zentren vorbehalten, welche sowohl logistische als auch personelle Kapazitäten für eine engmaschige stationäre Patientenüberwachung aufbringen können. Nasale und bronchiale Provokationen können für die Betroffenen sehr unangenehm sein, da es zu massiven Atemwegsreaktionen bis hin zum Status asthmaticus und systemischen Reaktionen bis zur Anaphylaxie kommen kann. Aufgrund der individuellen Variabilität der Symptomausprägung bleibt die gründliche Anamneseerhebung das wichtigste Instrument bei der Diagnosestellung einer AERD. Die

systematische und standardisierte Befragung der Patienten als valider Parameter im Forschungsgebiet der Rhinologie gewinnt daher zunehmend an Relevanz (69, 70).

Die akute respiratorische Exazerbation nach COX-1-Einnahme ist fraglos das hervorstechendste klinische Merkmal, welches die Patienten mit AERD von denen mit CRSwNP unterscheidet (71). Bei AERD-Patienten ist diese Reaktion durch deutlich ausgeprägte entzündliche Veränderungen der sinonasalen Schleimhaut mit nasaler Obstruktion, Rhinorrhoe und Hyposmie bedingt. Eine Großzahl der AERD-Patienten vermeiden typischerweise selbstständig die Einnahme von COX-1-Hemmern. Dies kann dazu führen, dass die Erkrankung nicht erkannt wird. Es wurde berichtet, dass bis zu 15 % der Asthma-Patienten, bei denen bis dato keine Analgetika-Intoleranz bekannt war, während einer oralen Provokation eine positive Reaktion auf ASS zeigten (53). Zusätzlich wurde in kleineren Studien mit Patienten, die an CRSwNP und Asthma litten, gezeigt, dass 20-42 % in der ASS-Provokation positiv getestet wurden, obwohl sie sich keiner COX-Intoleranz bewusst waren (72, 73). Im Gegensatz dazu wurde geschätzt, dass nicht weniger als 15 % der Patienten mit klinischer Vorgeschichte, die der klassischen AERD-Trias entspricht, tatsächlich nicht auf ASS reagieren und letztlich nur an CRSwNP und Asthma leiden (38, 53, 73).

Hochauflösende Computertomographien von Patienten mit AERD zeigten eine ausgedehnte polypöse Pansinusitis mit vollständiger oder nahezu vollständiger Verschattung der Nasennebenhöhlen (74). Angesichts des fortschreitenden Verlaufs dieses Entzündungsprozesses ist es unwahrscheinlich, dass eine Operation kurativ sein kann. Selbst wenn eine optimale medizinische Therapie durchgeführt wurde, erforderten Patienten mit AERD in der Regel mehrere Revisionsoperationen (5, 38).

1.6 Therapiemöglichkeiten

Die Behandlung eines Patienten mit AERD umfasst neben der operativen auch die medikamentösen und nicht-pharmakologische Maßnahmen und erfordert eine enge Zusammenarbeit zwischen mehreren Fachdisziplinen (HNO-Heilkunde, Pneumologie und Allergologie). Bezüglich der konservativen Therapie stehen konsequente postoperative Therapiemaßnahmen zur Prävention eines Polypenrezidivs im Vordergrund (75). Die ASS/NSAR-Überempfindlichkeit zeigt eine Vielzahl von Symptomen, die

durch verschiedene pharmakologische und immunologische Mechanismen hervorgerufen werden (76). Das medikamentöse Management von Asthma und CRSwNP bei AERD-Patienten sollte sich nach den allgemeinen Leitlinien richten, die ihren Fokus auf die zugrunde liegende eosinophile muköse Entzündung der respiratorischen Atemwege legen. Die unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen, die mit diesem Syndrom in Verbindung gebracht werden, legen jedoch nahe, dass zukünftig noch spezifischere Behandlungsstrategien (*Targeted Therapies*) in Erwägung gezogen werden sollten (75).

1.6.1 Operative Therapie

Die chirurgische Behandlung ist neben der konservativen Therapie eine wesentliche Ergänzung für ein erfolgversprechendes Management der AERD (3). Zur Eradikation der Polypen mit dem Ziel einer verbesserten Ventilation unterziehen sich viele Patienten einer funktionellen endoskopischen endonasalen Sinusoperation (FESS). Die Eliminierung und Linderung der Symptome sowie die Prävention eines erneuten Polypenwachstums sind Sinn und Zweck einer operativen Intervention (77). Durch die Entfernung des hyperplastischen Sinusgewebes kommt es zu einer verbesserten Belüftung der Nasennebenhöhlen und zu einer Optimierung der Lebensqualität der Patienten (78, 79). Zudem wird die Voraussetzung dafür geschaffen, dass topische Medikamente ihre Wirkung am richtigen Ort entfalten können (80). Seit der Implementierung der FESS im Jahre 1985 durch Stammberger und Kennedy hat sich diese Technik zunehmend durchgesetzt und gilt heute als Goldstandard in der chirurgischen Behandlung von chronisch entzündlichen Nasennebenhöhlenerkrankungen. Das Konzept der FESS bietet eine individualisierte und präzise chirurgische Behandlungsmöglichkeit entsprechend der jeweiligen Erkrankung des Patienten mit guten funktionellen Ergebnissen. Aufgrund des minimalinvasiven Vorgehens kann eine weitgehende Schonung der gesunden Schleimhaut gewährleistet werden. Somit können radikale chirurgische Eingriffe mit ausgedehnter Narbenbildung und damit verbundener potenzieller Polypenrezidive meist vermieden werden (51, 81).

Die Rezidivrate nach operativem Vorgehen erscheint bei AERD-Patienten allerdings sehr hoch (82). Bereits Samter et al. berichteten in ihrer ursprünglichen Beschreibung der Samter-Trias im Jahr 1967, dass eine alleinige Operation nicht von dauer-

haften Nutzen sei (83). Anschließend bestätigten Stevenson et al. nach Beleuchtung ihrer langfristigen Ergebnisse die Annahme, dass eine operative Behandlung auf Dauer keine Heilung bringt (84). Mendelsohn et al. demonstrierten ähnlich unbefriedigende Ergebnisse in Bezug auf die Polyposis nasi nach operativer Intervention. In dieser Studie benötigten 37 % der Patienten nach fünf Jahren und 89 % nach zehn Jahren eine Revisionsoperation (85). Laut Awad et al. führt die FESS zunächst zu einer Minimierung der nasalen und pulmonalen Beschwerden, jedoch schilderten Patienten mit Aspirin-Toleranz im Vergleich zu Patienten mit Aspirin-Intoleranz signifikant geringere Symptome. Auch Albu et al. untersuchten in ihrer prospektiven Studie 227 Patienten, die zwischen 1993 und 2001 aufgrund Polyposis nasi et sinuum operiert wurden, und konnten eine signifikant höhere Rate der Rezidivpolyposis in der Gruppe der Patienten mit AI verglichen mit den Patienten mit Analgetika-Toleranz beobachten (86). Jantii-Alanco et al. stellten fest, dass die Rezidivrate von Nasenpolypen nach endonasaler Nasennebenhöhlenoperation bei AERD-Patienten fast dreimal höher war als bei aspirintoleranten Patienten mit CRSwNP und Asthma bronchiale (87). Analgetikaintolerante erleben einen weitaus größeren Leidensdruck im Vergleich zu analgetikatoleranten Patienten (88). Da eine Nasennebenhöhlenoperation nicht direkt die zugrunde liegende entzündliche Komponente beeinflusst, ist eine postoperative medikamentöse Therapie unabdingbar (89).

1.6.2 Medikamentöse Therapie

Die symptomatische Kontrolle der Entzündungsreaktion in den oberen und unteren Atemwegen ist essentiell, um Asthma-Exazerbationen und Atemwegsumbau (*Remodeling*) zu verhindern (5). Die Patienten mit ASS/NSAR-Unverträglichkeit werden angeleitet, Aspirin und weitere nicht-selektive COX-Inhibitoren und NSAR konsequent zu meiden, um potenziell lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen vorzubeugen. Dies erfordert eine gründliche Aufklärung und Instruktion der Patienten (18). Selektive COX-2-Inhibitoren wie Celecoxib werden im Allgemeinen gut toleriert. Dennoch wird den Patienten mit AERD empfohlen, die Testdosen zunächst unter ärztlicher Aufsicht einzunehmen, da auch Einzelfälle von bronchospastischen Reaktionen nach Einnahme von COX-2-Inhibitoren dokumentiert sind (90-92).

Durch die adaptive Desaktivierung kann die Ausbildung einer Rezidivpolyposis verzögert und die sinonasale Symptomatik gelindert werden (24). Patienten, die sich keiner adaptiven Desaktivierung unterzogen haben, müssen ASS/NSAR strikt meiden. Die medikamentöse Behandlung der AI umfasst eine Leitlinien-orientierte und kontinuierliche Therapie der Grunderkrankung, bei der inhalative sowie systemische Glukokortikosteoride, lang-wirksame Beta2-Agonisten und/oder Leukotrien-Antagonisten erforderlich sind (6, 75). Aufgrund der unzureichenden Evidenz muss der langfristige Nutzen einer Antileukotrien-Therapie bei Patienten mit AERD in weiteren Studien evaluiert werden (65, 93-96).

1.6.3 Topische Applikation von Steroiden

Kortikosteroide gehören durch ihre multiplen Eigenschaften sowohl in der Akut- wie auch in der Dauertherapie zu den Medikamenten mit den meisten Indikationen in der Medizin, auch in der Asthma-Therapie spielen sie durch ihre antiinflammatorische Wirkung eine wichtige Rolle. Neben den positiven respiratorischen Effekten hat sich gezeigt, dass topische und systemische Steroide ebenso die sinonasalen Beschwerden bei Patienten mit AERD lindern können (97). Aufgrund der systemischen Nebenwirkungen werden zunächst intranasal topische Steroide zur Verbesserung der Symptomatik eingesetzt. Inhalative Steroide können zur lokalen Kontrolle der sinonasalen Entzündungsreaktion bei Patienten mit chronischer Rhinosinosis (CRS) mit oder ohne Nasenpolypen herangezogen werden. Außerdem wurde eine Hemmung des Polypenwachstums und eine damit verbundene verbesserte Nasenatmung beobachtet (5, 97-100). Beclomethason (101, 102), Flunisolid (103, 104) und Budesonid (105) haben sich neben Mometasonfuroat und Fluticasonfuroat (106) durch ihre lokal nasale Wirkung als effektiv erwiesen. Infolge ihrer geringen Bioverfügbarkeit (<1 %) bieten sich Mometasonfuroat und Fluticasonfuroat als Langzeittherapie an (106). In ihrer plazebokontrollierten, doppelverblindeten Studie konnten Mastalerz et al. bestätigen, dass Fluticasonpropionat und weitere topische Glukokortikoide bei AERD-Patienten zu signifikant verbesserten Ergebnissen führten (98).

Bei unzureichender Symptomkontrolle können systemische Steroide (zum Beispiel Prednisolon, oral) verabreicht werden. Jedoch sollten die typischen negativen Nebenwirkungen insbesondere bei langfristiger Einnahme bedacht werden. Bei den Be-

troffenen kann es neben Hormon- und Elektrolytstörungen zu Störungen des Nervensystems, Sehstörungen sowie Osteoporose kommen, weshalb die Steroidtherapie auf Dauer nur unter strenger Indikation erfolgen darf (3, 97, 107).

1.6.4 Adaptive Desaktivierung

Die adaptive Desaktivierung hat in der Therapie analgetikaintoleranter Patienten einen hohen Stellenwert. Zeiss und Lockey legten im Jahr 1976 den Grundstein für die Therapie. In deren Studie wurde erstmals bei ASS-sensitiven Patienten eine Refraktärperiode von bis zu 72 Stunden nach oraler ASS-Gabe beobachtet (108). Durch sukzessive Erhöhung der ASS-Dosis ließ sich eine Toleranz gegenüber Aspirin (in therapeutischer Dosis) erzielen. Diese Toleranzinduktion lässt sich vermutlich durch einen modulierenden Effekt auf den Arachidonsäuremetabolismus erklären. Der genaue Wirkmechanismus ist bisher noch nicht ausreichend erforscht (69). Nach anfänglich asthmatischer Symptomatik lässt sich durch die Toleranzentwicklung nach wiederholter ASS-Gabe eine Minderung der Beschwerden erreichen. Zudem berichteten die Patienten von einer Verringerung der sinonasalen Symptome, insbesondere von einer Verbesserung des Riechvermögens und der nasalen Obstruktion (84, 108-111).

In den letzten 20 Jahren sind mehrere Applikationsformen erläutert worden (112-114). Die adaptive Desaktivierung erfolgt in der Regel unter stationären Bedingungen und kann inhalativ, nasal oder oral erfolgen, wobei sich zum jetzigen Zeitpunkt die perorale Applikation als Standardverfahren etabliert hat (84). Nach stufenweiser Aufdosierung bis zur Erhaltungsdosis ist im Anschluss an die stationäre Behandlung weiterhin die Erhaltungsdosis einzunehmen (84). Es existieren aktuell noch keine allgemeinen Leitlinien zu definierten Therapieschemata. Standardisierte Empfehlungen bezüglich einer Erhaltungsdosis liegen bisweilen noch nicht vor. Bei einer täglichen Erhaltungsdosis von 100mg nach adaptiver Desaktivierung konnte in der prospektiven Studie von Rozsasi et al. kein langfristig günstiger Effekt auf die Kontrolle der endonasalen Polypenbildung erkannt werden. Dahingegen ist zu erwähnen, dass 39 Patienten mit ASS-Intoleranz, die täglich 300mg einnahmen, deutlich von dieser Therapie profitierten (115). In Einzelfällen kann die tägliche Erhaltungsdosis auf 500mg ASS erhöht werden, um den gewünschten Effekt zu erhalten (116). Steven-

son et al. empfehlen vorerst die tägliche Applikation von 1,3g ASS für die Dauer von vier Wochen. (28) Anschließend sollte eine Reduktion auf 650mg ASS (in den USA, 1 x täglich) beziehungsweise 500mg ASS (in Europa, 1 x täglich) angestrebt werden. Derzeit wird eine lebenslange Einnahmedauer befürwortet, bei gutem Therapieansprechen können in Einzelfällen Auslassversuche erwogen werden.

Durch die Aspirin-Desaktivierung konnte die Notwendigkeit operativer Revisionen aufgrund rezidivierender Nasenpolypen bei 65 AERD-Patienten von einer Operation alle drei Jahre auf eine Operation alle neun Jahre herabgesetzt werden (84). Havel et al. untersuchten in ihrer Studie 65 Patienten mit AERD, die nach einer stattgehabten Nasennebenhöhlenoperation täglich 500mg ASS (oral) einnahmen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (n=81), welche mit einem topischen Kortikosteroid (Mometason) behandelt wurde. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 18 Monaten war die Desaktivierungsgruppe in Bezug auf die nasale Symptomatik (erschwerete Nasenatmung, Rhinorrhoe, Geruchssinn, Gesichtsschmerz und Schlafqualität) signifikant weniger belastet als die Kontrollgruppe (117).

Somit zeigt die adaptive Desaktivierung als kausaler Therapieansatz durchaus positive Effekte, kann aber auch Nebenwirkungen durch die dauerhafte Einnahme der NSAR mit sich bringen. Autoren berichteten insbesondere von gastrointestinalen Irritationen, Geschwüren (Ulzera) und Blutungen (84, 97, 118-120). Zudem sollte eine hohe Compliance des Patienten garantiert sein, da es sich bei der adaptiven Desaktivierung um eine Langzeittherapie handelt. Ein einmaliges Aussetzen der täglichen ASS-Erhaltungsdosis kann bereits zu einem Verlust der Toleranz führen, wenn die Refraktärzeit überschritten wurde (6, 121). Jungen Betroffenen, aber auch Patienten mit vorbestehenden gastrointestinalen Beschwerden ist von einer adaptiven Desaktivierung abzuraten. Auch für Schwangere oder Patientinnen mit Kinderwunsch ist diese Therapie keine Alternative (122). Das Nutzen-Risiko-Verhältnis muss bei jedem Patienten individuell diskutiert werden.

1.6.5 Montelukast als Leukotrienantagonist

Leukotrienrezeptor-Antagonisten wie Montelukast können laut einigen Studien einen symptomlindernden Effekt bei AERD bewirken (123-129). Eine den Leukotrien-Stoffwechsel modulierende Behandlung scheint neben des asthmatischen Be-

schwerdebildes auch die sinonasale Symptomatik zu verbessern und zu stabilisieren (95, 130).

Als Prototyp der selektiven pharmakologischen Antagonisten von Typ-1-Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptoren (CysLT1Rs) ist Montelukast im Allgemeinen zur Behandlung von Asthma indiziert. Im Sinne einer Zusatztherapie („*Add-on*“) wird Montelukast bei Patienten vorwiegend zusätzlich zu inhalativen Kortikosteroiden angewendet, wenn diese allein nicht den erwünschten Effekt bringen (131). Auf der Plasmamembran von Strukturzellen (beispielsweise Epithelien, Fibroblasten, Myoblasten) und Entzündungszellen (Neutrophile, Monozyten/Makrophagen, Mastzellen, Basophile, dendritische Zellen und Lymphozyten) werden CysLTs, LTD4 und LTC4/LTE4 exprimiert, welche von den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (CysLT1Rs) erkannt werden. Die CysLTs interagieren mit den CysLT1Rs auf den Zielzellen, rekrutieren und aktivieren Entzündungszellen, welche zu einer steigenden Gefäßpermeabilität und zu einer erhöhten bronchialen Hyperreaktivität führen (132). Außerdem fördern diese Entzündungszellen die Freisetzung von proteolytischen Enzymen wie Elastase und Matrixmetalloproteasen (MMPs) (133), welche wiederum das *Remodeling* in der Lunge fördern und somit zu einem fehlerhaften Umbau des Lungengewebes führen (134). Montelukast wirkt effektiv gegen die proinflammatorische Antwort der CysLTs und ist etablierter Bestandteil zahlreicher internationaler Leitlinien zur Asthmatherapie (135). Laut Schaper et al. bewirkt Montelukast durch seine Fähigkeit, inflammatorische Mediatoren zu reduzieren sowie Zellmigration in die respiratorischen Schleimhäute zu verringern eine signifikante Verbesserung von nasalen und pulmonalen Symptomen (95).

1.6.6 Biologika

Durch das zunehmende Verständnis der komplexen Pathophysiologie der AERD entwickeln sich neue wertvolle Therapiemodalitäten und gezieltere Behandlungsstrategien. Neue Erkenntnisse zum immunologischen Mechanismus und zur Pathophysiologie der AERD sind derzeit ein aktives Forschungsgebiet. Die Nasenpolypose ist durch ein T-Helfer2-Zellen (TH2)-dominiertes Milieu gekennzeichnet, das Interleukin (IL)-4 und (IL)-5 sowie ECP und Eotaxin produziert (136, 137). Die Therapie mit Biologika, die sich speziell mit diesen immunologischen Prozessen befasst, zeigt viel-

versprechende Ergebnisse (138-140). Daher könnten Biologika die Therapiestrategien für Patienten mit AERD zukünftig erheblich bereichern. Personalisierte Behandlungsoptionen sind jedoch eine kostenintensive Therapiestrategie und derzeit nur für ein sehr begrenztes Patientenkollektiv zugelassen.

1.7 Fragestellung und Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, den Stellenwert der medikamentösen Therapie mit Montelukast im Hinblick auf das postoperative funktionelle Outcome bei Patienten mit AERD/Analgetika-Intoleranz zu eruieren. Im Sinne einer retrospektiven Datenuntersuchung wurden Patientendaten ausgewertet, welche über einen Zeitraum von sechs Jahren im Rahmen einer spezialisierten Analgetika-Intoleranz-Sprechstunde an der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität in München erhoben wurden. Diese Analyse erfolgt anhand eines Vergleiches des postoperativen sinonasalen Outcome bei Analgetika-Intoleranten, welche ausschließlich mit dem topischen Steroid Mometasonfuroat (Kontrollgruppe) therapiert wurden beziehungsweise mit einem unter einer adaptiven Desaktivierung (Acetylsalicylsäure 500mg, 1 x täglich, per os) behandelten Kollektiv (adaptive Desaktivierungsgruppe/AD-Gruppe).

Anhand von subjektiven und objektiven Messinstrumenten wurden die drei Studiengruppen hinsichtlich ihres sinonasalen Beschwerdebildes wie auch im Hinblick auf das postoperative rezidivierende Polypenwachstum untersucht.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Daten wurden im Rahmen von ambulanten postoperativen Untersuchungen in einer spezialisierten Analgetika-Intoleranz-Sprechstunde des interdisziplinären Allergie-zentrums der LMU (http://www.klinikum.uni-muenchen.de/de/das_klinikum/zentren/allergiezentrum/index.html) erhoben, in der Patientenakte dokumentiert und standen somit einer retrospektiven Auswertung zur Verfügung. Die im Rahmen dieser spezialisierten Sprechstunde erhobenen Daten (demographische Angaben, standardisiert erhobene Endoskopie-Befunde, Lebensqualitäts-Fragebögen) wurden einer rhinologisch-allergologischen Datenbank zugeführt. Die Nutzung dieser Daten für wissenschaftliche Forschungszwecke ist von Datenschutzbeauftragten der Klinik sowie im Rahmen eines Ethikvotums bewilligt worden. Es wurden ausschließlich Daten von Patienten inkludiert, welche eine Einverständniserklärung unterschrieben haben.

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse von insgesamt 61 vollständigen Datensätzen analgetikaintoleranter Patienten mit rezidivierenden Nasenpolypen, die verschiedenen Therapieregimes zugeteilt wurden.

2.2 Studienpatienten

Die Studienpatienten wurden postoperativ (nach stattgehabter FESS) aufgrund ihrer Präferenzen („patient-preference“) und abhängig von ihrer individuellen Situation unterschiedlichen Therapieregimes zugeführt. Zur retrospektiven Analyse standen zum präoperativen Zeitpunkt 61 vollständige Datensätze zur Verfügung.

Insgesamt konnten 38 Patientendaten (Montelukastgruppe/MT-Gruppe: n=13, adaptive Desaktivierung-Gruppe/AD-Gruppe: n=19, Kontrollgruppe Mometason/KG: n=6) für die Ermittlung der mittelfristigen Effekte (6–9 Monate postoperativ) eingeschlossen werden. Zur Erfassung der Langzeiteffekte (>12 Monate postoperativ) standen 42 Daten (MT-Gruppe: n=11, AD-Gruppe: n=19, KG: n=12) zur Verfügung.

Die Langzeitperiode umfasst einen Zeitraum von mindestens 12, maximal 72 und im Mittel 35 Monaten.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Patienten wurden nach folgenden Kriterien in die Studie aufgenommen:

1. Der Patient erhielt die Diagnose „rezidivierende Polyposis nasi et sinuum“ mit mindestens einer Nasennebenhöhlenoperation in der Vorgeschichte. Zum Zeitpunkt der präoperativen Untersuchung konnte im endoskopischen Befund ein Polypenwachstum von mindestens Grad 2 nach Rasp (141) festgestellt werden.
2. Pathologische Schleimhautveränderungen wurden in der CT-Bildgebung, die das endoskopische Polypengrading unterstützen, bestätigt.
3. Der Patient leidet an einer Aspirin-Unverträglichkeit, die sich durch mildere bis stark ausgeprägte Atemwegsbeschwerden nach der Einnahme von Aspirin oder anderen NSAR manifestierte.
4. Der Patient leidet an Asthma, welches durch einen Pneumologen diagnostiziert wurde, die asthmatische Therapie erfolgt gemäß den GINA-Kriterien (142).
5. Eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 12 Monaten im Rahmen von postoperativen Kontrolluntersuchungen wurde von dem Patienten akzeptiert.

Patienten, die an anderweitigen Pathologien wie zystischer Fibrose, Kartagener-Syndrom oder allergischer Pilz-Sinusitis erkrankt waren sowie Immunsupprimierte wurden nicht zur Teilnahme an der Studie zugelassen.

Die Teilnehmer mit ausgeprägtem Asthma bronchiale erhielten ihre Asthma-Medikation, welche aus inhalativen Bronchodilatoren und inhalativen Steroiden bestand gemäß der Verordnung durch den Pneumologen. An keine der drei Gruppen wurden orale Kortikosteroide oder Theophylline verabreicht.

Die Indikation für eine chirurgische Intervention (FESS) wurde dann gestellt, wenn es nach intensiver medizinischer Behandlung mit topischen Steroiden, Nasenspülung, Langzeitantibiotika und/oder kurzzeitigen oralen Steroidgaben im Sinne einer

Stoßtherapie (für maximal zwei Wochen) zu keiner nachhaltigen Besserung der Symptomatik kam. Bei allen Teilnehmern wurde eine FESS in Vollnarkose durchgeführt. Dieser Eingriff umfasst die Polypektomie, die Entfernung des Processus uncinatus ossis ethmoidalis, die vordere Ethmoidektomie und die Eröffnung des hinteren Siebbeinzellen gemäß den Kriterien der Messerklinger Technik (143). Abhängig von dem Ausmaß der pathologisch veränderten Schleimhaut wurde die Operation nach posterior erweitert mit posteriorer Ethmoidektomie und (Fronto-) Sphenoidektomie, falls diese Sinus beteiligt waren.

Alle drei Gruppen wurden mit einem topischen Steroid (Mometason, 50µg/2 Hübe auf jeder Seite) und Nasenspülung (Emser® Nasenspülsalz) für die komplette Nachbeobachtungsperiode als Dauertherapie versorgt. Methylprednisolon (initial 32mg für Tag 1 und 2, 16mg an Tag 3 und 4, 8mg an Tag 5 und 6) wurde als Stoßtherapie prä- und postoperativ verabreicht.

2.4 Therapieregimes

2.4.1 Topische Applikation von Mometasonfuroat

Es standen vollständige Datensätze von 22 mit topischer Mometason-Therapie behandelten Patienten für die Auswertung zur Verfügung. Die Behandlung umfasste eine Applikation von Mometasonfuroat-haltigem Nasenspray (50µg/2 Hübe auf jeder Seite, 2 x täglich) in Kombination mit Nasenspülung mit Emsersalz. Überwiegend Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden (meist Gastritis, Ulzera, ösophagealer Reflux) und Teilnehmer mit systemischen Erkrankungen sowie junge Frauen mit Kinderwunsch, repräsentierten diese Gruppe. Im Gegensatz zu den beiden Therapiegruppen erhielt dieses Patientenkollektiv keine zusätzliche Medikation.

2.4.2 Adaptive Desaktivierung

In der zweiten Gruppe befanden sich Daten von 21 Analgetikaintoleranten, die sich postoperativ einer adaptiven Desaktivierung unterzogen hatten. Bei der adaptiven Desaktivierung haben die Patienten während der sog. Refraktärzeit schrittweise ste-

tig ansteigende Dosen von ASS eingenommen, beginnend bei einer Minimaldosis von 25mg ASS über 50, 100, 150, 200, 300, 400 bis zuletzt einer Maximaldosis von 500mg ASS (Erhaltungsdosis). Die Aufdosierung erfolgte unter ärztlicher Aufsicht auf der Intensivstation einer Lungenfachklinik, die eine engmaschige Kontrolle der klinischen Symptomatik möglich machte.

2.4.3 Therapie mit dem Leukotrien-Antagonisten Montelukast

Die dritte Gruppe schloss Daten von 18 analgetikaintoleranten Patienten ein, die sich postoperativ für eine Therapie mit dem Leukotrienrezeptor-Antagonisten Montelukast entschieden hatten. Einmal täglich erhielten die Patienten 10mg Montelukast als Dauermedikation.

2.5 Follow-up Methodik

Die Daten wurden als vollständig gewertet, wenn sie sowohl subjektive als auch objektive Parameter umfassten. Die qualitativen Angaben zu nasalen, asthmatischen und allgemeinen Symptomen durch die Patienten veranschaulichten die mögliche Einschränkung der Lebensqualität und spiegelten somit die subjektive Einschätzung der Patienten wider. Durch das standardisiert erhobene Polyposis-Schema nach Rasp wurde eine Evaluation des sinonasalen postoperativen Outcomes bei analgetikaintoleranten Patienten ermöglicht. Die semiquantitative Erfassung des endonasalen Polypenwachstums durch einen spezialisierten HNO-Arzt war Teil der objektiven Messung.

2.5.1 Objektive Messinstrumente

Die endoskopische Beurteilung des Polyposiswachstums erfolgte durch standardisierte, fachärztlich durchgeführte Endoskopie mittels eines starren Endoskops (0°/4mm, Karl Storz, Tuttlingen, Germany) anhand eines standardisierten Polyposisgradings nach Rasp (70). Dieses ist definiert als Grad 0=kein Polypenwachstum, Grad 1=Polypenwachstum bis in das Siebbein, Grad 2=Polypenwachstum bis in den

mittleren Nasengang, Grad 3= Polypenwachstum über den mittleren Nasengang hinaus, Grad 4=komplette Verlegung der Nasenhaupthöhle (Abbildung 3).

Die dargestellten Messparameter/Kriterien wurden bei allen drei Gruppen zunächst präoperativ erfasst. Um mittelfristige Effekte zu erheben, erfolgte eine erneute Befragung und endoskopische Untersuchung der Teilnehmer zwischen dem 6.-9. Monat postoperativ. Nach einem Zeitpunkt von mehr als 12 Monaten postoperativ wurden die Langzeiteffekte beurteilt.

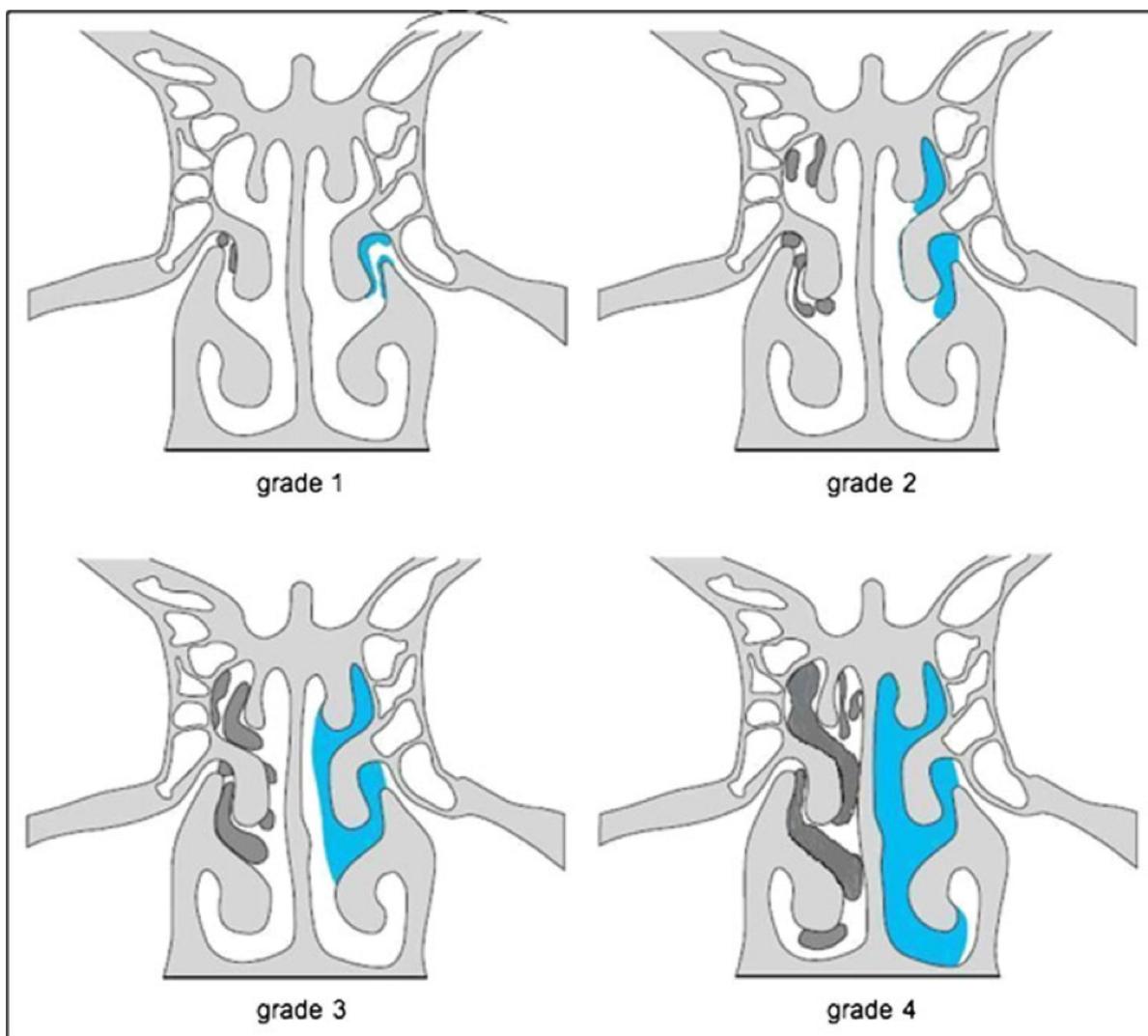


Abbildung 3: Polyposisgrading nach Rasp. Grad 0 (kein Polypenwachstum) nicht dargestellt. (mit freundlicher Genehmigung von G. Rasp, Salzburg. geänderte Illustration)

2.5.2 Subjektive Messinstrumente

Anhand eines validierten Lebensqualitätsfragebogens (Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version, SNOT-20 GAV (144)) wurden die Studienpatienten zu 20 verschiedenen Items mittels einer Likert-Skala (0=kein Problem, 1=sehr geringes Problem, 2=kleines Problem, 3=mittelgradiges Problem, 4=hochgradiges Problem, 5=schlechter kann es nicht mehr werden) befragt. Dieser Fragebogen beinhaltet primär nasale Beschwerden (erschwerter Nasenatmung, Niesreiz, Naselaufen, Sekretfluss in den Rachen, dickes schleimiges Nasensekret, Riechminderung), sekundär rhinogene Symptome (Räusperzwang, Husten, Ohrendruck und Ohrenschmerz) und zuletzt allgemeine Beschwerden wie Schwindelgefühl, Gesichtsschmerz, Einschlafstörungen, nächtliches Aufwachen, Tagesmüdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit, Konzentrationsschwäche, Frustrationen, Traurigkeit und Schamgefühl. Durch die Abbildung der individuellen Angaben konnten Gemeinsamkeiten wie auch mögliche Unterschiede in der Einschränkung des Lebensstandards zwischen den drei Gruppen eruiert werden.

2.6 Statistische Methoden

Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe des Programmes SPSS in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie und Epidemiologie der LMU.

Zur Erhebung von Häufigkeiten wurden deskriptive Verfahren genutzt, um Maximum, Minimum, Mittelwerte und Standardabweichung zu bestimmen. Durch die Auswertung der demographischen Daten mit Hilfe von Kreuztabellen und des Chi-Quadrat-Tests konnte die Vergleichbarkeit der drei Patientenkollektive bezüglich ihrer Charakteristika wie Alter, Geschlecht und Anzahl der Voroperationen zum präoperativen Zeitpunkt untersucht werden. Der Kruskal-Wallis-Test für nicht parametrische Tests wurde eingesetzt, um die drei Gruppen hinsichtlich ihres Beschwerdebildes mittels SNOT und bezüglich der klinischen Befunde zu vergleichen oder aber eventuell vorhandene signifikante Unterschiede im Hinblick auf das mittel- und langfristige postoperative sinonasale Outcome zwischen den drei Gruppen darzustellen. Korrelationen der endonasalen Untersuchungsergebnisse und angegebener Symptomatik wurden mithilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet.

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.05$ (zweiseitig) wurde als statistisch signifikant für alle durchgeführten Tests angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Präoperative Parameter

3.1.1 Demographische Daten

Die Alters- und Geschlechterverteilung war bei allen Studienteilnehmern gut vergleichbar. Das mittlere Alter betrug in der MT-Gruppe 56 ± 12 Jahre, in der AD-Gruppe 58 ± 14 Jahre und in der Kontrollgruppe 56 ± 9 Jahre. Von den 18 Patienten der MT-Gruppe waren fünf (28 %) männlich und 13 (72 %) weiblich. Die AD-Gruppe schloss sieben (33 %) Männer und 14 (67 %) Frauen ein und die Kontrollgruppe inkludierte sechs (27 %) Männer und 16 (73 %) Frauen. Im Gegensatz dazu zeigte sich bezüglich der Anzahl der Voroperationen zwischen der MT-Gruppe und der Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied (p -Wert=0.004). Alle Studienpatienten gaben zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mindestens eine stattgehabte Nasennebenhöhlenoperation an. Der Mittelwert (MW) der Anzahl der Voroperationen zum präoperativen Untersuchungszeitpunkt betrug in der MT-Gruppe 2.89 Operationen, der Median lag bei 2.50 Operationen (Minimum: 1, Maximum: 11 Eingriffe). In der AD-Gruppe ergab sich ein Mittelwert und ein Median von 2.00 Operationen (Minimum: 1, Maximum: 4 Eingriffe), in der Kontrollgruppe hingegen lag der Mittelwert bei 1.50 Operationen, der Median lag bei 1.00 Operationen (Minimum: 1, Maximum: 3 Eingriffe).

Die Patientencharakteristika der drei Gruppen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

	Kontrollgruppe (n=22)		AD-Gruppe (n=21)		MT-Gruppe (n=18)	
	n	%	n	%	n	%
Alter						
≤ 25	0	0	0	0	1	5,6
26 - 50	8	36,4	6	28,6	7	38,8
≥ 51	14	63,6	15	71,4	10	55,6
Geschlecht						
männlich	6	29,5	7	33,3	5	27,8
weiblich	16	70,5	14	66,7	13	72,2
Anzahl Voroperationen						
1 - 2	19	86,3	13	61,9	9	50
>2	3	13,7	8	38,1	9	50

Tabelle 1: Demographische Daten der 3 Gruppen (KG, AD, MT) zum präoperativen Zeitpunkt

3.1.2 Präoperative endoskopische Befunde

Die in der Patientenakte dokumentierten Befunde der standardisierten starren Nasenendoskopie standen bei allen inkludierten Patienten (100 %) zur Verfügung (n=61). Obwohl bei jedem Patienten im Rahmen der Operationsplanung präoperativ eine Feinschicht-CT-Bildgebung in drei Ebenen durchgeführt wurde, konnte retrospektiv nicht auf diese CT-Bilder zugegriffen werden, insbesondere auch deshalb, weil die Bildgebung meist nicht im Klinikum der LMU erfolgte, sondern im niedergelassenen Bereich stattfand. Um das Ausmaß des Polypenwachstums festzustellen, wurden alle Studienpatienten präoperativ endoskopisch untersucht. Ein stark ausgeprägtes Polypenwachstum manifestierte sich in der Eingangsuntersuchung insbesondere bei der mit Mometason behandelten Kontrollgruppe mit einem Mittelwert von 3.18 ± 0.80 gemäß des Polypengradings nach Rasp. Die übrigen Patientengruppen wiesen Mittelwerte von 2.89 ± 0.58 (MT-Gruppe) und 3.00 ± 0.70 (AD-Gruppe) auf. Gemäß der statistischen Auswertung waren die untersuchten Gruppen auch bezüglich der in der Eingangsuntersuchung dokumentierten endoskopischen Daten gut vergleichbar ($p = 0.397$).

3.1.3 Präoperative sinonasale Daten

Zum präoperativen Zeitpunkt waren die drei Patientengruppen bezüglich der mit SNOT-Fragebogen erfassten Symptomatik gut vergleichbar. Die primär nasalen Symptome (erschwerter Nasenatmung, Niesreiz, Naselaufen, Sekretfluss in den Rachen, dickes schleimiges Nasensekret, Riechminderung) waren bei allen drei Gruppen stärker ausgeprägt im Vergleich zu den sekundär rhinogenen (Räusperzwang, Husten, Ohrendruck und Ohrenscherz) und allgemeinen Symptomen (Schwindelgefühl, Gesichtsschmerz, Einschlafstörungen, nächtliches Aufwachen, Tagesmüdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit, Konzentrationsschwäche, Frustrationen, Traurigkeit und Schamgefühl).

Der Mittelwert der primär nasalen Symptome betrug bei der MT-Gruppe 3.54 ± 1.19 , bei der AD-Gruppe 3.04 ± 2.50 und bei der Kontrollgruppe 2.86 ± 1.25 . Im Hinblick auf die sekundär rhinogenen Symptome lag der Mittelwert bei der MT-Gruppe bei 2.19 ± 1.29 , bei der AD-Gruppe bei 2.29 ± 1.00 und bei der Kontrollgruppe bei $1.92 \pm$

1.07. Der Mittelwert der allgemeinen Symptome betrug bei der MT-Gruppe 2.13 ± 1.23 , bei der AD-Gruppe 2.29 ± 1.13 und bei der Kontrollgruppe 2.17 ± 1.17 .

Tabelle 3 (siehe 3.2.2) zeigt einen Einblick in die detaillierte Auflistung der einzelnen Items des SNOT-Fragebogens im Zeitverlauf.

3.2 Follow-up Parameter

Zur Evaluation der mittelfristigen Effekte (6-9 Monate postoperativ) konnten für die MT-Gruppe Daten von 13 Patienten, für die zweite Therapiegruppe (AD-Gruppe) Daten von 20 Patienten und für die Kontrollgruppe Daten von sechs Patienten gewonnen werden.

Zur Auswertung der Langzeiteffekte wurden Daten von 42 Studienpatienten (MT-Gruppe: n=11, AD-Gruppe: n=19, Kontrollgruppe: n=12) gezählt. Der Endpunkt spiegelt den Zustand der Patienten zum zuletzt dokumentierten Kontakt nach mindestens 12 Monaten wider. Dieser umfasste eine Periode von mindestens 12 bis maximal 72 Monate und betrug im Mittel für alle drei Gruppen 35 Monate.

Im Gegensatz zu den beiden Therapiegruppen (MT- und AD-Gruppe) kam es bei der Kontrollgruppe mit insgesamt 10 Patienten vermehrt zu Studienaussteigern (sog. „drop-outs“).

3.2.1 Postoperative endoskopische Daten

Mittelfristige Effekte

Nach 6-9 Monaten postoperativ erreichte die AD-Gruppe einen Mittelwert von 1.20 ± 0.90 (gemäß Polypengrading nach Rasp). Im Vergleich dazu zeigte die MT-Gruppe einen Mittelwert von 1.54 ± 0.89 und die Kontrollgruppe einen Mittelwert von 1.67 ± 1.03 auf. Es zeigte sich bei der AD-Gruppe im Vergleich zum präoperativen Zeitpunkt eine signifikante Verringerung des Polypenwachstums (siehe Tabelle 2). Zwischen den beiden Therapiegruppen und der Kontrollgruppe konnte nach 6-9 Monaten kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Polyposisgradings nach Rasp erkannt werden.

Endoskopische Daten	Kontrollgruppe	AD-Gruppe	MT-Gruppe
Präoperativ			
Mittelwert \pm SD	3,18 \pm 0,80	3,00 \pm 0,70	2,89 \pm 0,58
6-9 Monate post-OP			
Mittelwert \pm SD	1,67 \pm 1,03	1,20 \pm 0,90*	1,54 \pm 0,89
>12 Monate post-OP			
Mittelwert \pm SD	2,34 \pm 1,16	1,32 \pm 1,06*	1,18 \pm 0,87*

Tabelle 2: Endoskopische Befunde der 3 Gruppen gemäß des Polypengradings nach Rasp zu den Zeitpunkten: präoperativ, 6-9 Monate und >12 Monate postoperativ, signifikante Unterschiede (p-Wert <0.05) sind gekennzeichnet mit Asterisk ()*

Langzeiteffekte

Nach einem Follow-Up von mindestens 12 Monaten erreichte die MT-Gruppe einen Mittelwert von 1.18 ± 0.87 (gemäß Polypengrading nach Rasp), die AD-Gruppe einen Mittelwert von 1.32 ± 1.06 und die Kontrollgruppe erzielte einen Mittelwert von 2.34 ± 1.16 (siehe Tabelle 3). Bei der Analyse des Polypenwachstums im Zeitverlauf zeigte die MT-Gruppe (p-Wert=0.00) und die AD-Gruppe (p-Wert=0.00) ein signifikant geringeres Polypenwachstum zum Zeitpunkt von mehr als 12 Monaten verglichen mit dem präoperativen Zeitpunkt (siehe Abbildung 4, Abbildung 5).

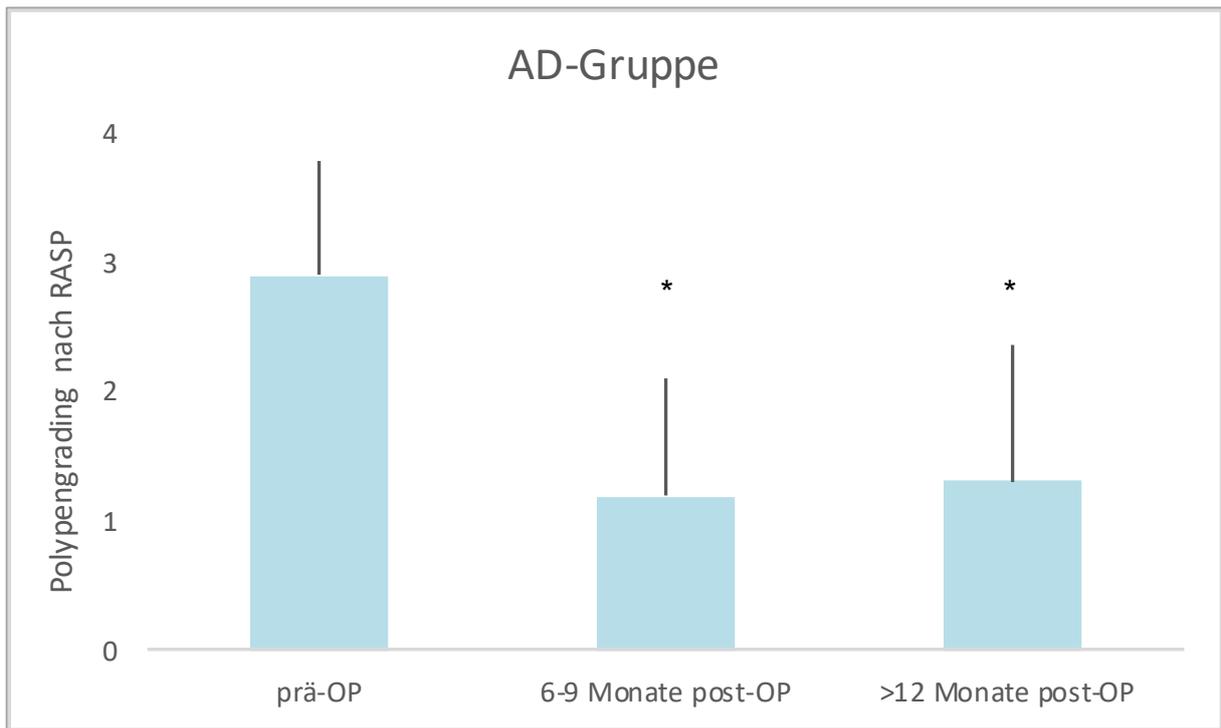


Abbildung 4: Endoskopische Daten der AD-Gruppe im Zeitverlauf gemäß Polypengrading nach RASP zum Zeitpunkt: präoperativ, 6-9 Monate post-OP und >12 Monate post-OP. Signifikante Unterschiede (p -Wert <0.05) sind gekennzeichnet mit Asterisk (*)

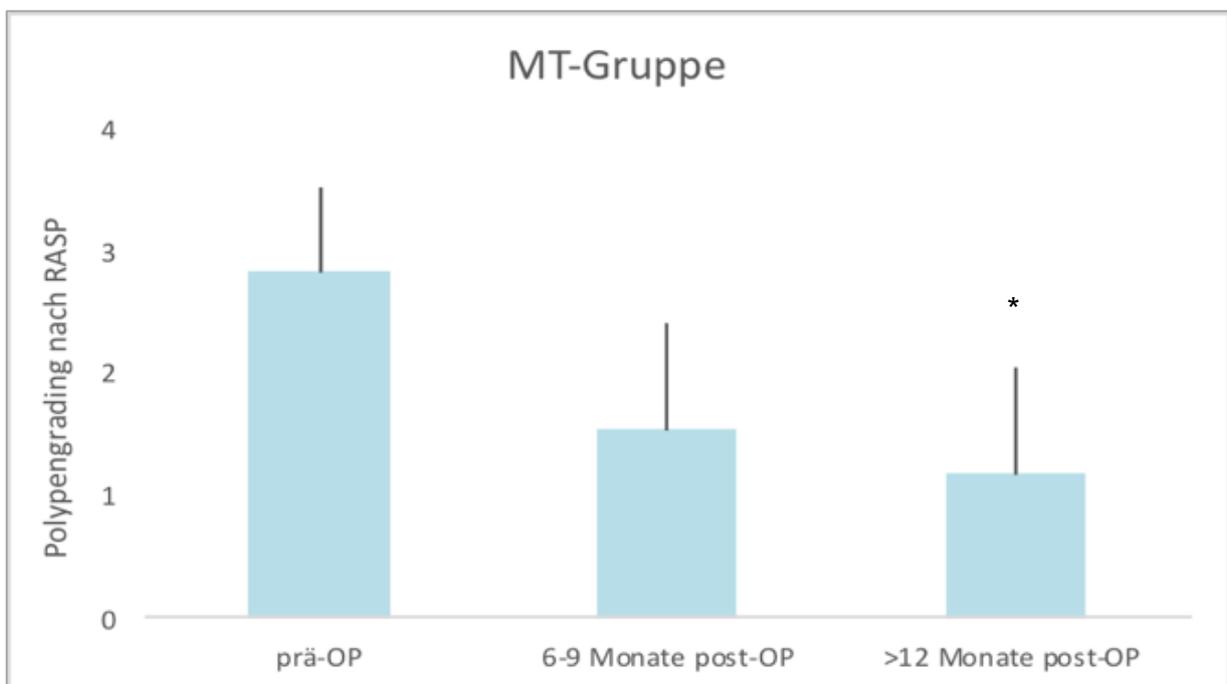


Abbildung 5: Endoskopische Daten der MT-Gruppe im Zeitverlauf gemäß Polypengrading nach RASP zum Zeitpunkt: präoperativ, 6-9 Monate post-OP und >12 Monate post-OP. Signifikante Unterschiede (p -Wert <0.05) sind gekennzeichnet mit Asterisk (*)

Zudem zeigte sich bei der Betrachtung der Langezeiteffekte ein signifikanter Unterschied sowohl zwischen der MT-Gruppe und der Kontrollgruppe (p-Wert=0.02), als auch bei der AD-Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe (p-Wert=0.02, siehe Abbildung 6).

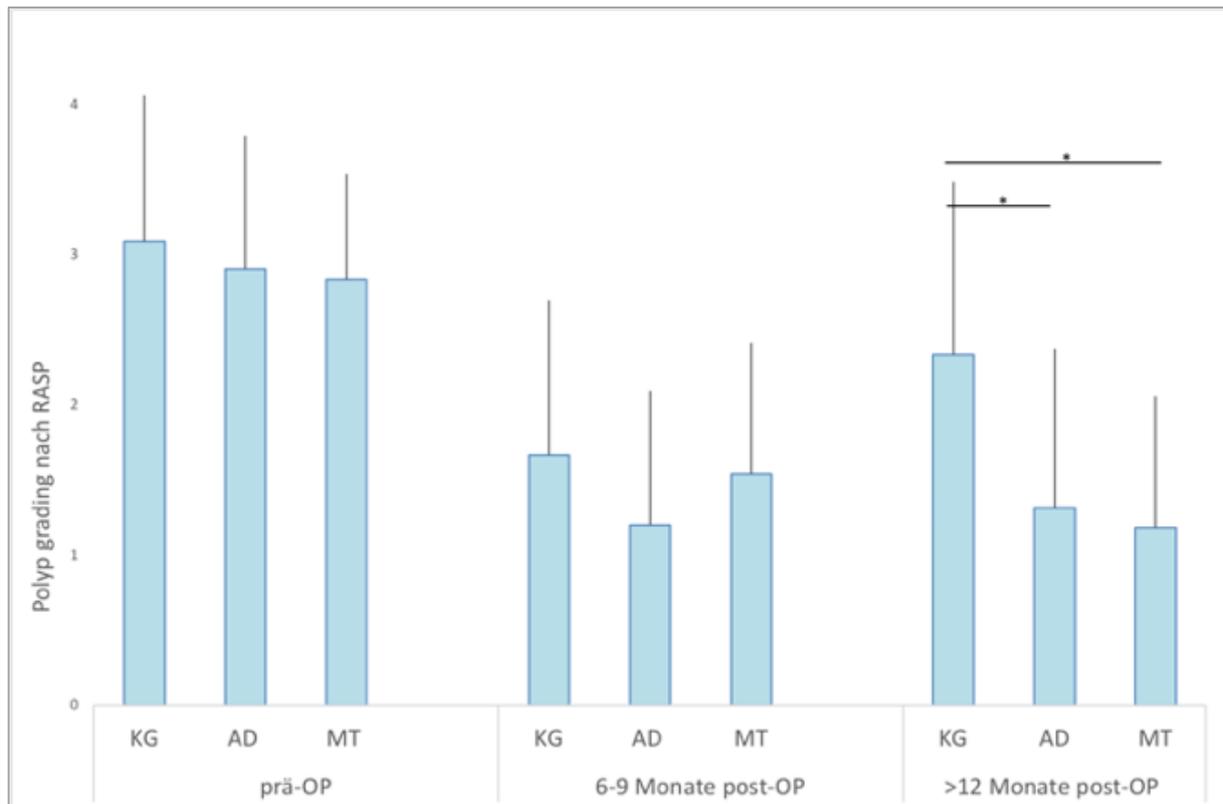


Abbildung 6: Endoskopische Daten der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Vergleich gemäß Polypengrading nach RASP zum Zeitpunkt: präoperativ, 6-9 Monate post-OP und >12 Monate post-OP. Signifikante Unterschiede (p-Wert <0.05) sind gekennzeichnet mit Asterisk (*)

3.2.2 Postoperative sinonasale Daten

Mittelfristige Effekte

Zum Zeitpunkt des Follow-up nach 6-9 Monaten postoperativ erlangte die MT-Gruppe im SNOT bezüglich der **primär nasalen** Symptomatik einen mittleren Wert von 1.80 ± 0.90 , die AD-Gruppe einen mittleren Wert von 2.07 ± 0.73 und die Kontrollgruppe einen mittleren Wert von 2.40 ± 0.94 . Insbesondere das Symptom der Riechminderung zeigte bei allen Studienteilnehmern hohe Werte: MT-Gruppe: $2.23 \pm$

1.30, AD-Gruppe: 3.15 ± 1.79 , Kontrollgruppe: 3.5 ± 1.64 . Ebenso auffallend hoch waren die Mittelwerte der drei Patientengruppen bezüglich der erschwerten Nasenatmung: MT-Gruppe: 1.62 ± 0.77 , AD-Gruppe: 1.79 ± 0.79 , Kontrollgruppe: 2.33 ± 0.52 . Bei allen drei Studiengruppen konnten die höchsten Mittelwerte bei den primär nasalen Symptomen (erschwerte Nasenatmung, Niesreiz, Naselaufen, Sekretfluss in den Rachen, dickes schleimiges Nasensekret, Riechminderung), gemessen werden. Im Zeitverlauf zeigte jede Gruppe (KG, AD und MT) eine signifikante Verbesserung der primär nasalen Symptome verglichen zum präoperativen Zeitpunkt (siehe Abbildung 7).

Bezüglich der **sekundär rhinogenen** Symptomatik (Räusperzwang, Husten, Ohrendruck und Ohrenscherz) ergab sich für die MT-Gruppe ein Mittelwert von 1.18 ± 0.68 , für die AD-Gruppe ein Mittelwert von 1.25 ± 0.97 und für die Kontrollgruppe ein Mittelwert von 1.44 ± 0.91 . Nach 6-9 Monaten postoperativ zeigte die MT-Gruppe im Vergleich zur AD-Gruppe signifikant weniger Ohrenscherzen (p -Wert=0.04). Abbildung 8 zeigt die sekundär rhinogene Symptomatik im Zeitverlauf.

Die geringsten Mittelwerte wurden bei der MT-Gruppe bei den **allgemeinen Symptomen** (Schwindelgefühl, Gesichtsschmerz, Einschlafstörungen, nächtliches Aufwachen, Tagesmüdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit, Konzentrationsschwäche, Frustrationen, Traurigkeit und Schamgefühl) sichtbar (Mittelwert der allgemeinen Symptome: MT-Gruppe: 0.88 ± 0.83). Verglichen mit der AD-Gruppe erbrachte die MT-Gruppe bezüglich der Symptome Leistungsfähigkeit (p -Wert=0.01) und Konzentration (p -Wert=0.01) ein signifikant besseres Ergebnis. Bei der AD-Gruppe wie auch bei der Kontrollgruppe hingegen fanden sich die niedrigsten Mittelwerte bei sekundär rhinogenen Symptomen wie Ohrendruck (Mittelwert: AD-Gruppe: 1.37 ± 1.12 , Kontrollgruppe: 0.83 ± 0.98) und Ohrenscherz (Mittelwert: AD-Gruppe: 1.37 ± 1.12 , Kontrollgruppe: 0.83 ± 0.98). Abbildung 9 zeigt die allgemeinen Symptome der drei Gruppen im Zeitverlauf.

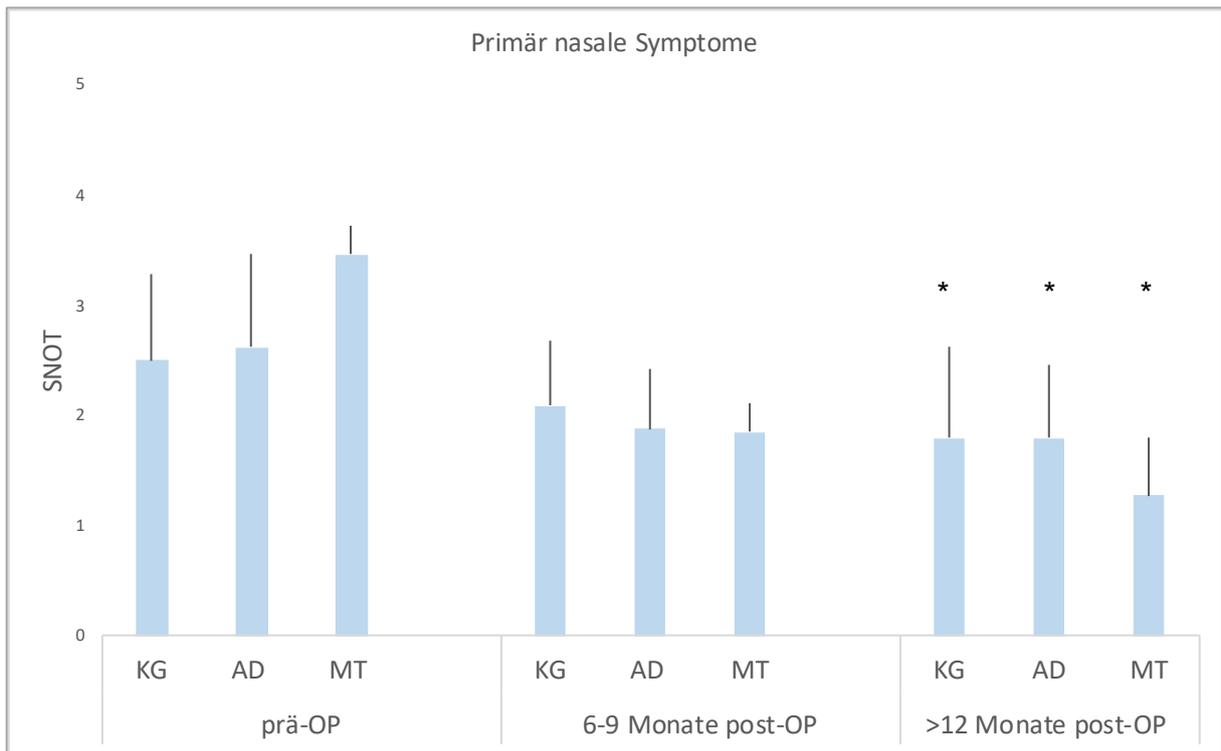


Abbildung 7: Primär nasale Symptome der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Zeitverlauf. Signifikante Unterschiede (p -Wert <0.05) im Vergleich zum prä-OP Zeitpunkt sind mit * gekennzeichnet

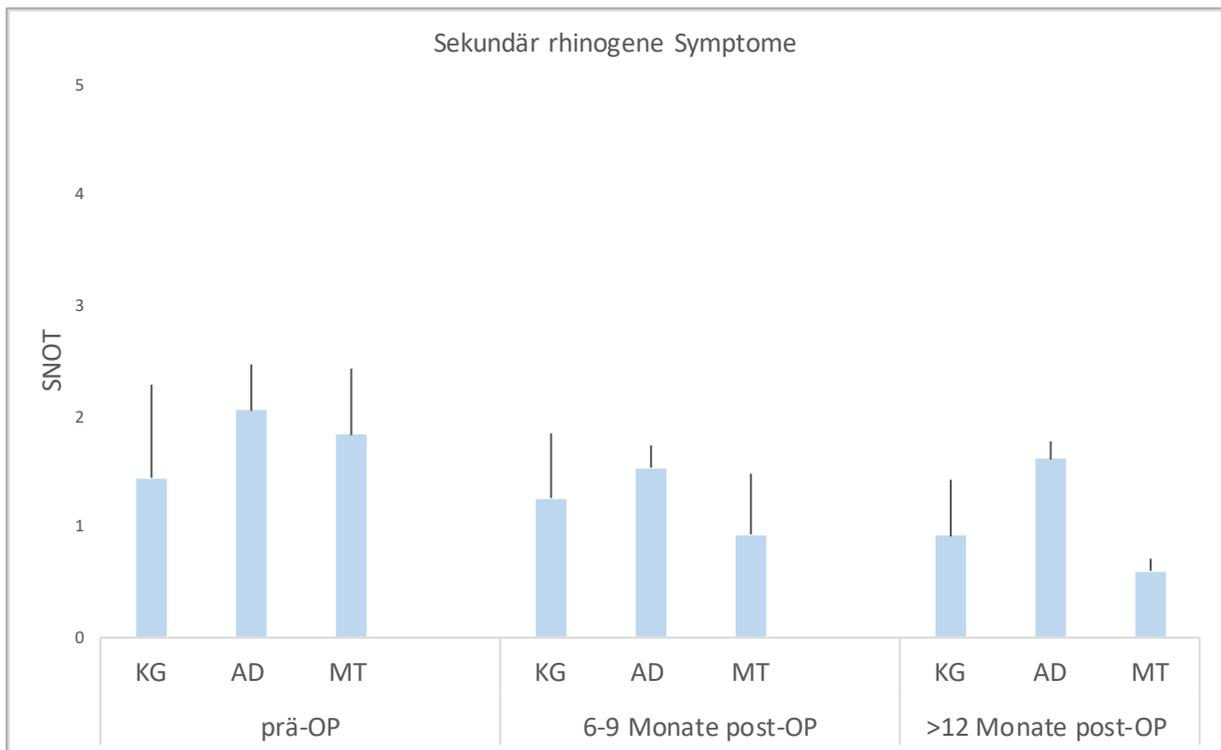


Abbildung 8: Sekundär rhinogene Symptome der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Zeitverlauf

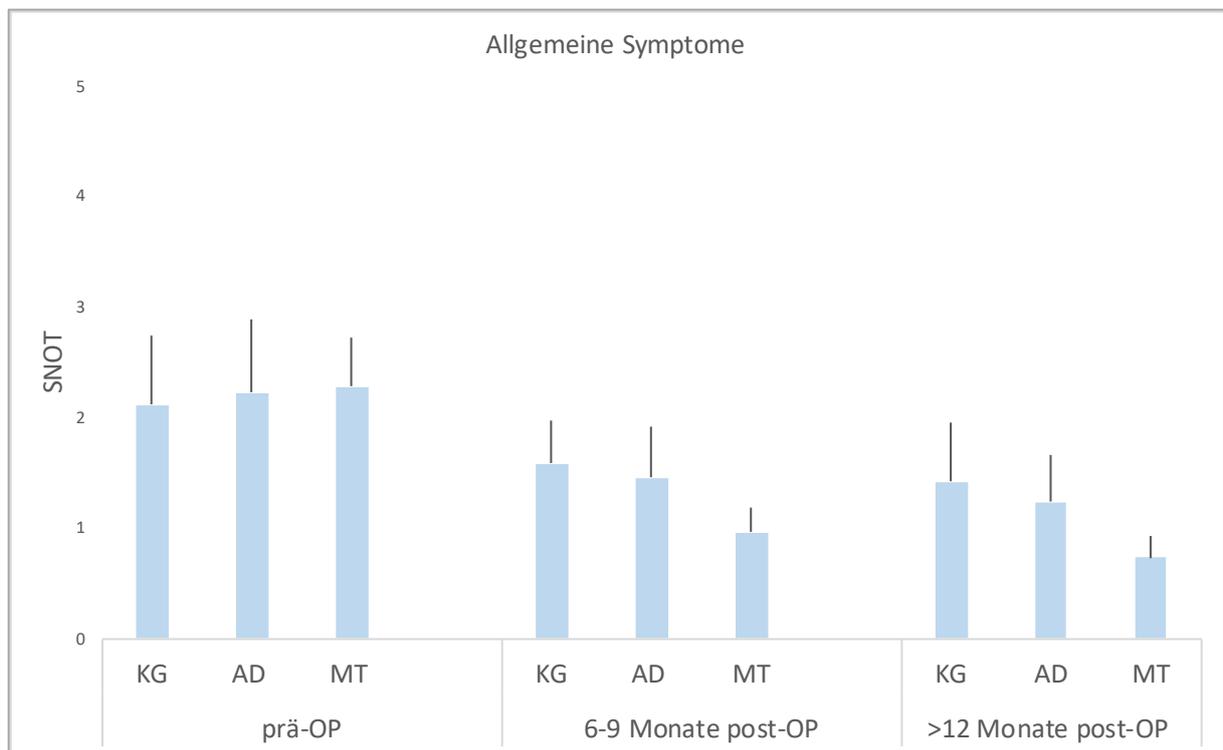


Abbildung 9: Allgemeine Symptome der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Zeitverlauf

Langzeiteffekte

Für die MT-Gruppe ergab sich nach dem Langzeit-Follow-Up von mindestens 12 Monaten bezüglich der **primär nasalen** Symptome ein Mittelwert von 1.53 ± 1.44 . Im Vergleich dazu zeigte sich bei der AD-Gruppe ein Mittelwert von 2.01 ± 0.98 und bei der Kontrollgruppe ein Mittelwert von 2.25 ± 0.88 . Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (p -Wert=0.145). Ähnlich wie zum Zeitpunkt nach 6-9 Monaten postoperativ zeigte sich bei der Analyse des SNOTs vor allem bei dem Symptom der Riechminderung ein hoher Mittelwert (MT-Gruppe: 2.55 ± 1.97 , AD-Gruppe: 3.32 ± 1.57 , Kontrollgruppe: 3.89 ± 1.59). Erhöhte Mittelwerte zeigten sich in allen drei Gruppen ebenso bei den Symptomen Niesreiz, Naselaufen, Sekretfluss Rachen und Nasensekret.

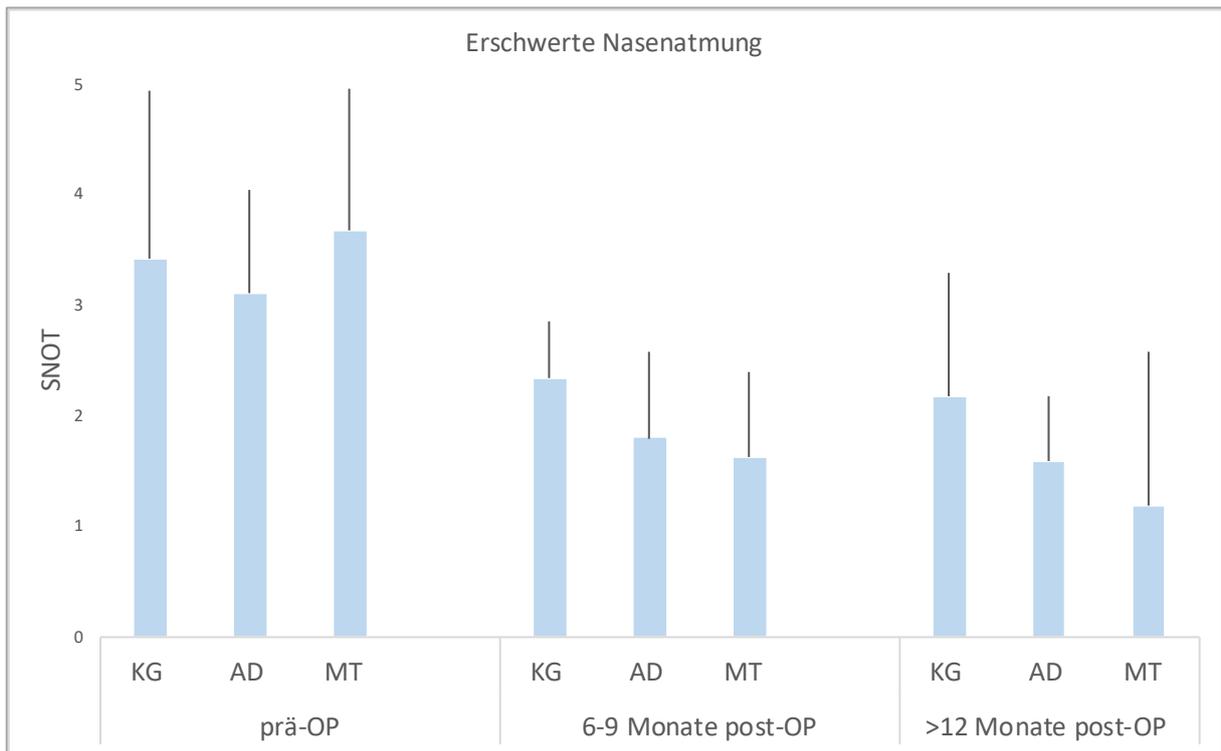


Abbildung 10: Das Symptom Erschwerte Nasenatmung der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Zeitverlauf

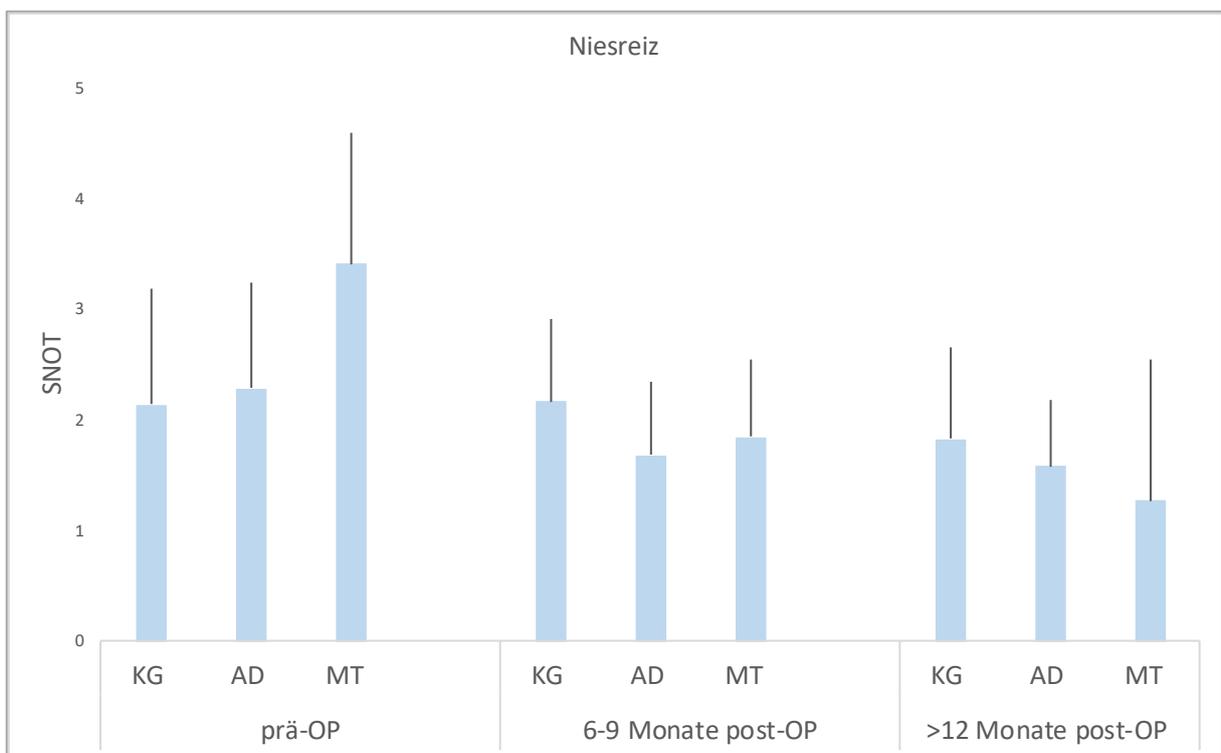


Abbildung 11: Das Symptom Niesreiz der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Zeitverlauf

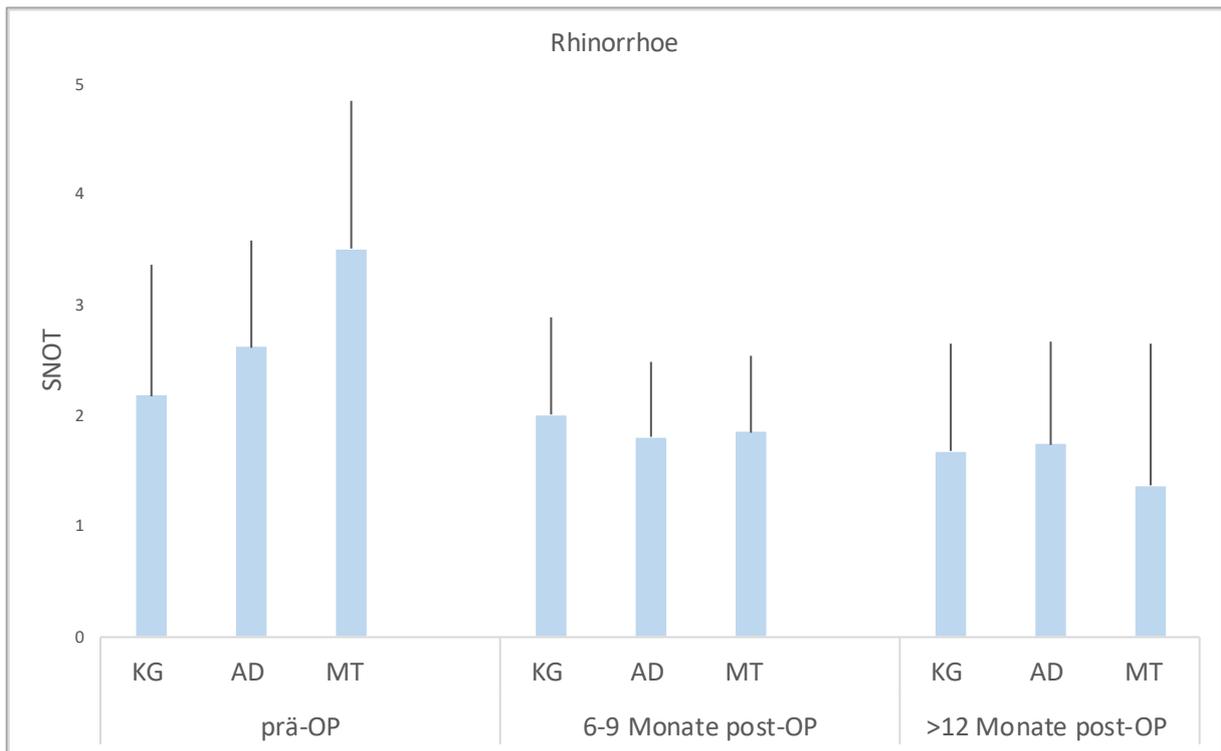


Abbildung 12: Das Symptom Rhinorrhoe der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Zeitverlauf

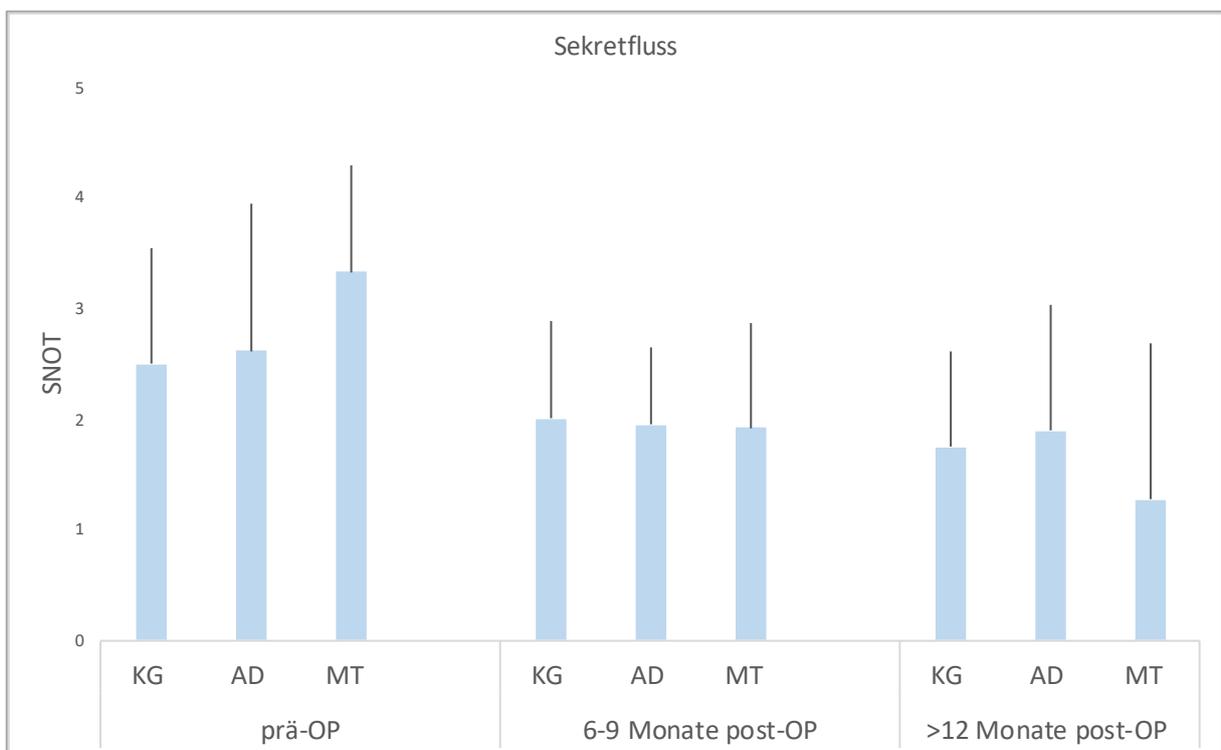


Abbildung 13: Das Symptom Sekretfluss der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Zeitverlauf

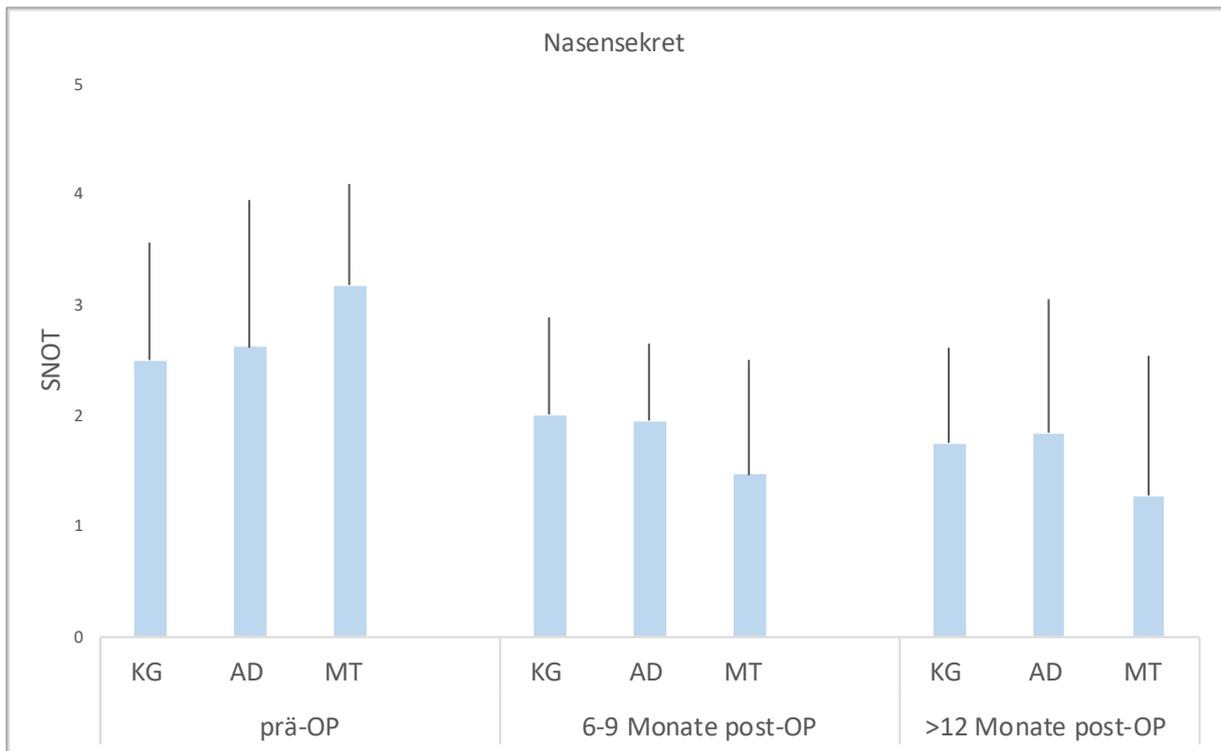


Abbildung 14: Das Symptom Nasensekret der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Zeitverlauf

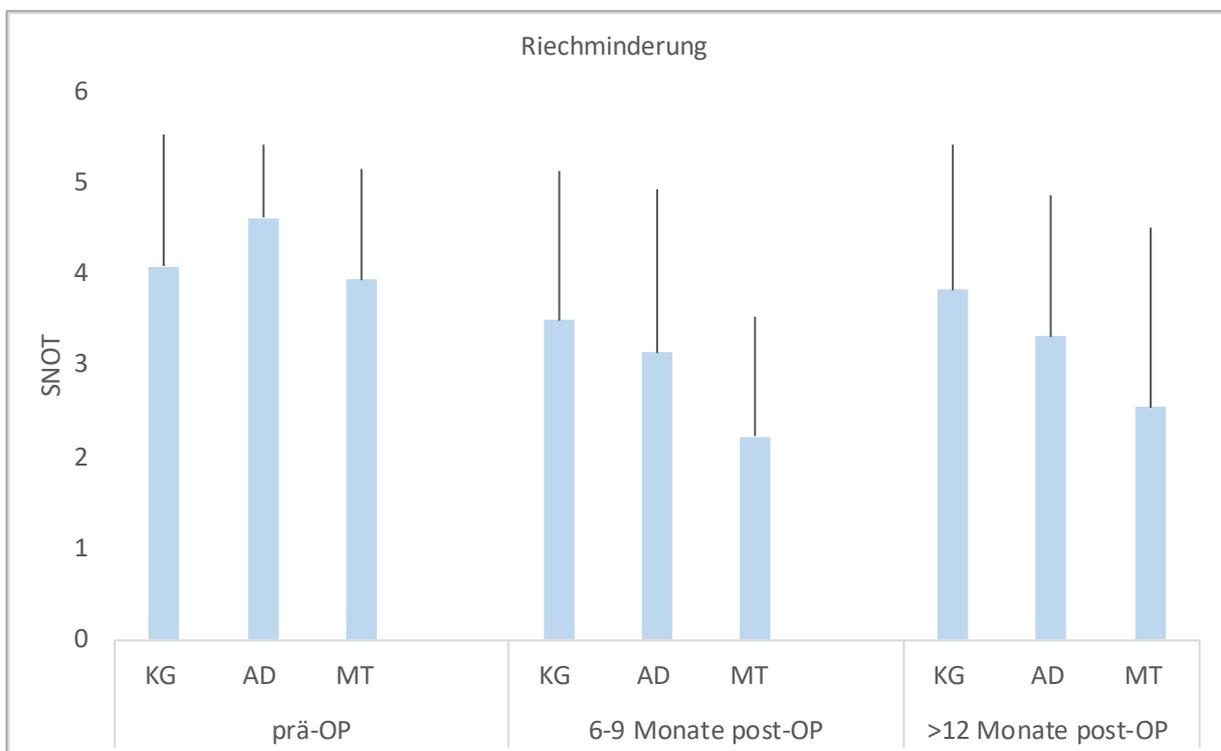


Abbildung 15: Das Symptom Riechminderung der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Zeitverlauf

Bezüglich der **sekundär rhinogenen** Symptomatik wurden folgende Mittelwerte gemessen: MT-Gruppe: 0.71 ± 1.12 , AD-Gruppe: 1.55 ± 0.98 , Kontrollgruppe: 1.22 ± 0.83 . Nach mehr als 12 Monaten zeigte sich bei der MT-Gruppe eine signifikante Verbesserung bezüglich des Symptoms Räsperzwang (p -Wert=0.04) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Zudem erbrachte die MT-Gruppe signifikant verbesserte Ergebnisse bei den Symptomen Husten (p -Wert=0.01), Ohrendruck (p -Wert=0.00) und Ohrenschmerz (0.00) verglichen mit der AD-Gruppe.

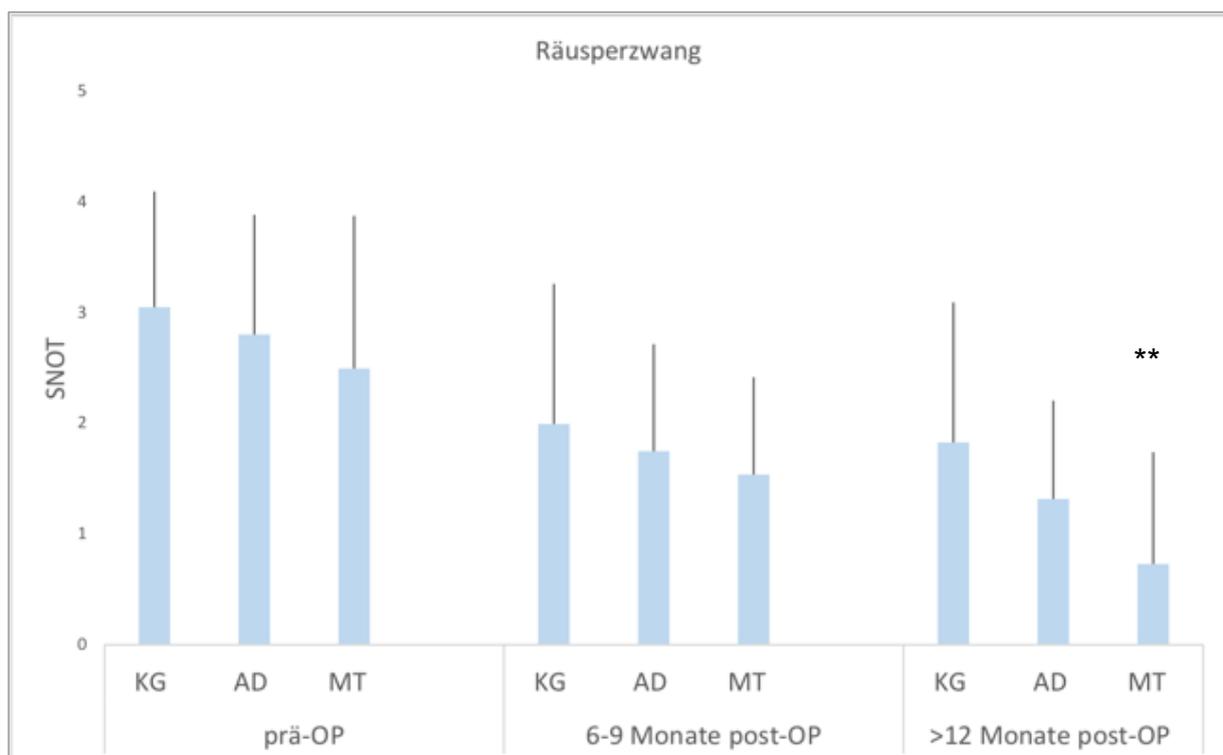


Abbildung 16: Das Symptom Räsperzwang der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Zeitverlauf. Signifikante Unterschiede (p -Wert <0.05) sind gekennzeichnet mit Asterisk (* im Vergleich zur AD, ** im Vergleich zur KG)

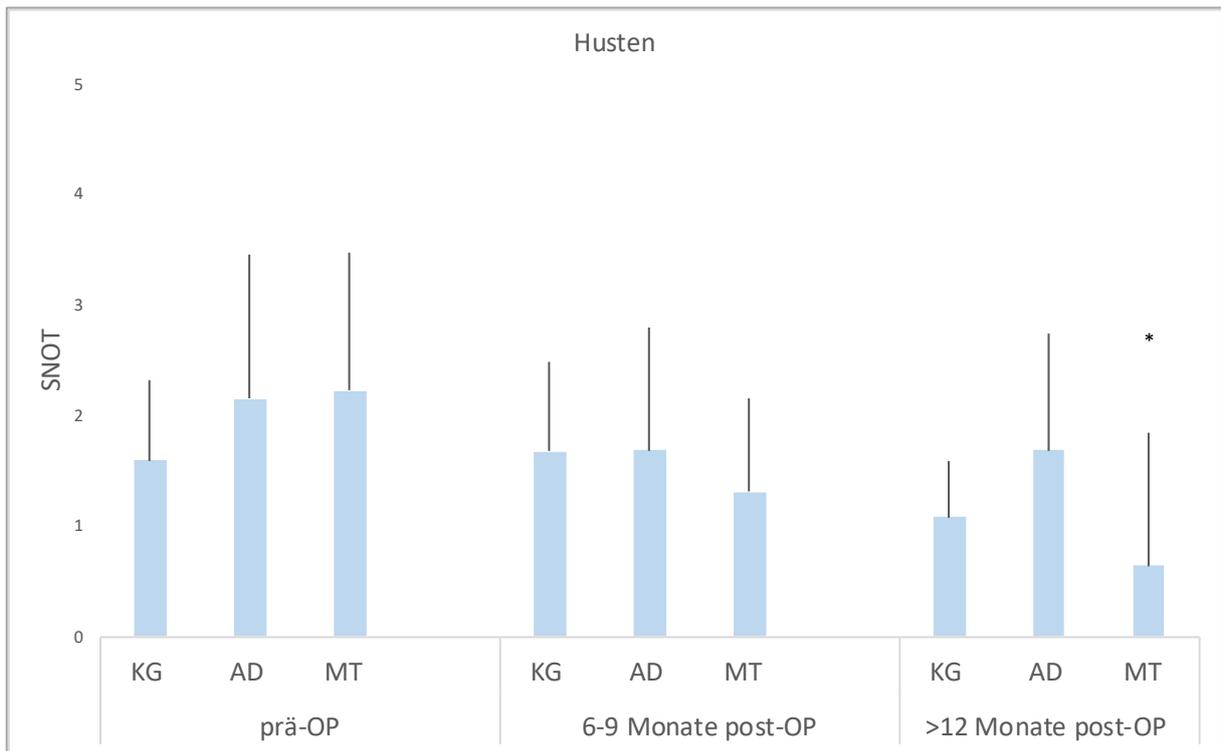


Abbildung 17: Das Symptom Husten der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Zeitverlauf. Signifikante Unterschiede (p -Wert <0.05) sind gekennzeichnet mit Asterisk (* im Vergleich zur AD, ** im Vergleich zur KG)

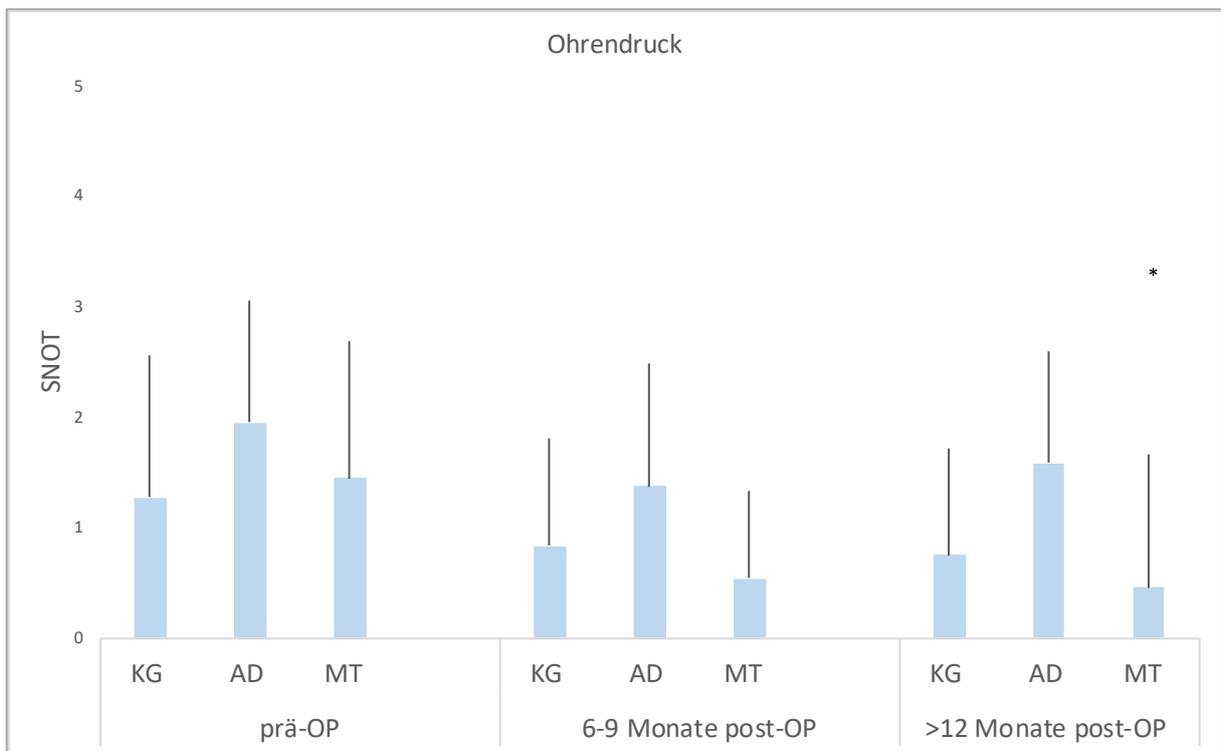


Abbildung 18: Das Symptom Ohrendruck der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Zeitverlauf. Signifikante Unterschiede (p -Wert <0.05) sind gekennzeichnet mit Asterisk (* im Vergleich zur AD, ** im Vergleich zur KG)

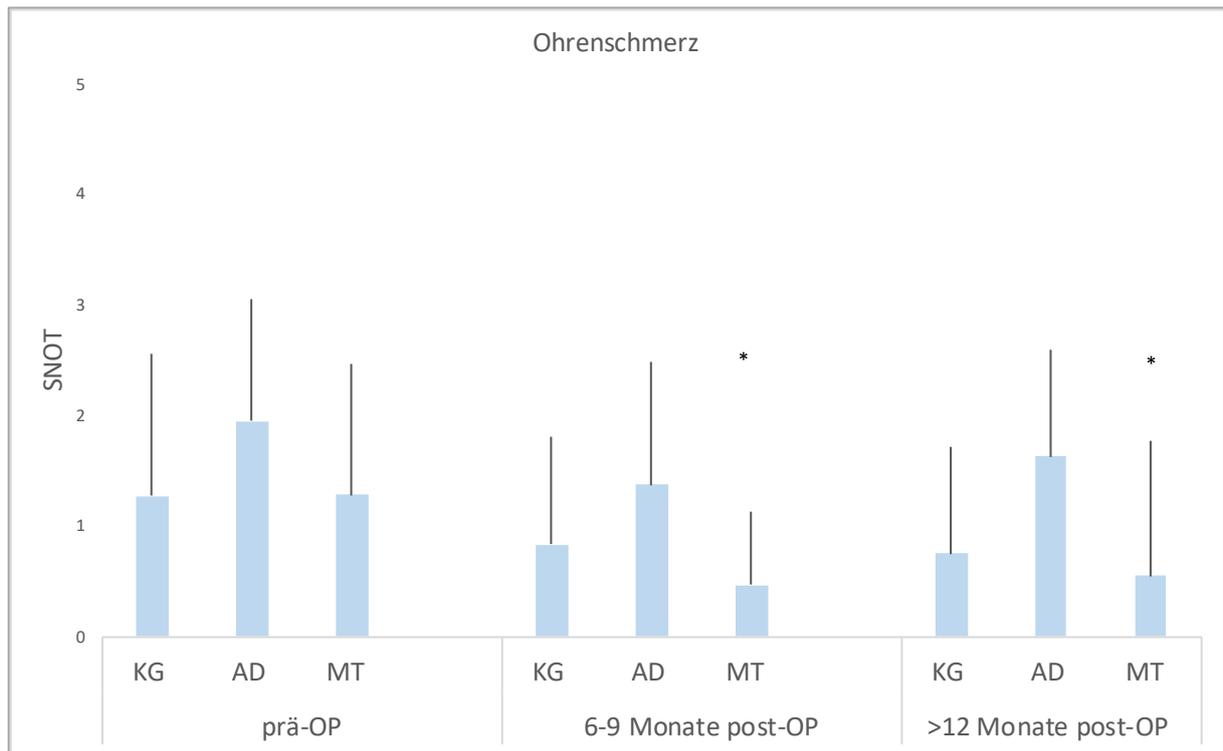


Abbildung 19: Das Symptom Ohrenschmerz der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Zeitverlauf. Signifikante Unterschiede (p-Wert <0.05) sind gekennzeichnet mit Asterisk (* im Vergleich zur AD, ** im Vergleich zur KG)

Bei der Betrachtung der **allgemeinen Symptome** zeigte sich ein Mittelwert von 0.75 ± 0.97 bei der MT-Gruppe. Auch bei der AD-Gruppe und bei der Kontrollgruppe zeigte sich eine geringe Beeinträchtigung bezüglich der Allgemeinsymptomatik (Mittelwert AD-Gruppe: 1.23 ± 0.72 , Kontrollgruppe: 1.38 ± 1.05). Nach mehr als 12 Monaten konnten bei der MT-Gruppe signifikante bessere Ergebnisse bei den Symptomen Einschlafen (p-Wert=0.02), Tagesmüdigkeit (p-Wert=0.01), Leistung (p-Wert=0.02) und Konzentration (p-Wert=0.02) verglichen mit der Kontrollgruppe erkannt werden. Ebenso im Vergleich zur AD-Gruppe zeigte die MT-Gruppe bezüglich der Symptome Leistung (p-Wert=0.01) und Konzentration (p-Wert=0.02) eine signifikante Verbesserung.

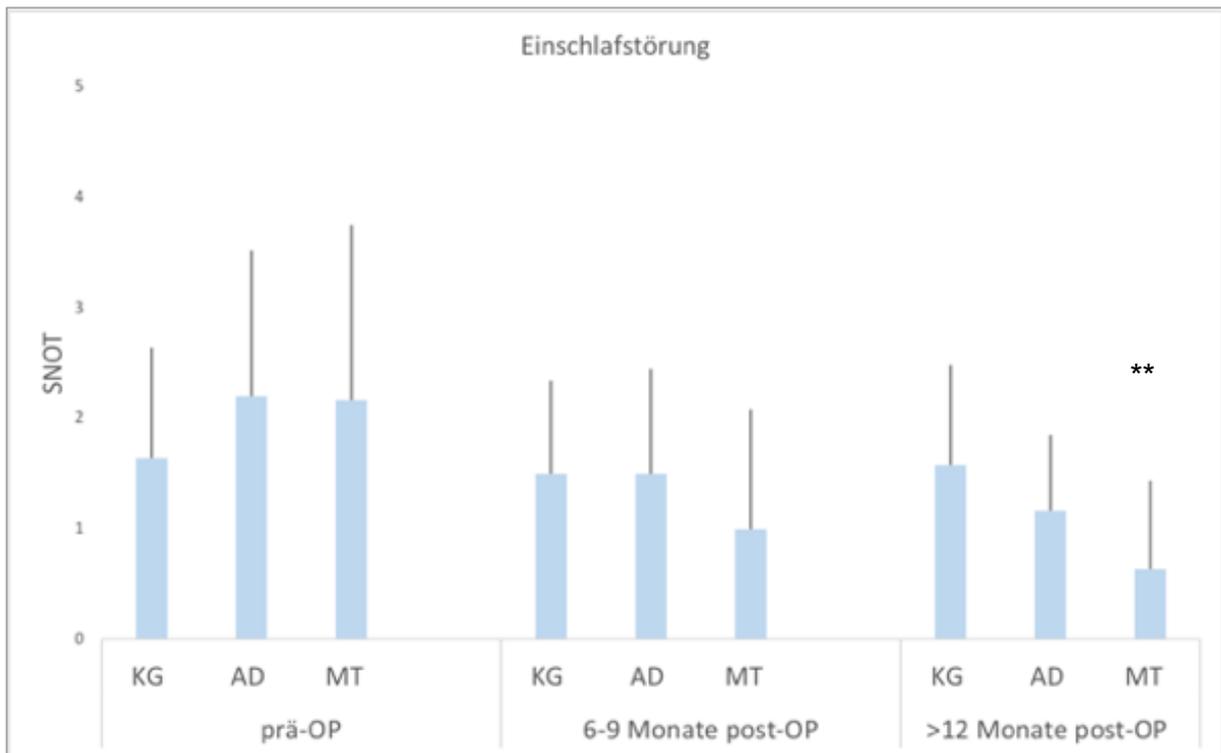


Abbildung 20: Das Symptom Einschlafstörung der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Zeitverlauf. Signifikante Unterschiede (p -Wert <0.05) sind gekennzeichnet mit Asterisk (* im Vergleich zur AD, ** im Vergleich zur KG)

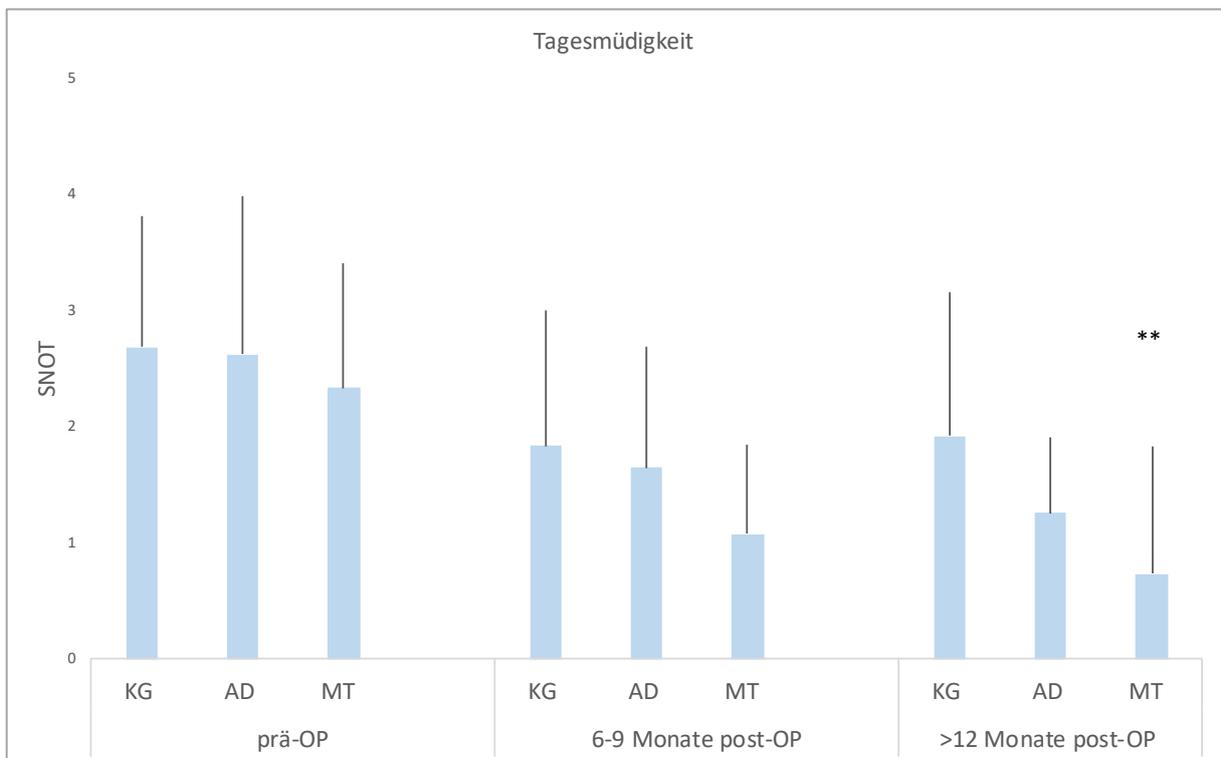


Abbildung 21: Das Symptom Tagesmüdigkeit der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Zeitverlauf. Signifikante Unterschiede (p -Wert <0.05) sind gekennzeichnet mit Asterisk (* im Vergleich zur AD, ** im Vergleich zur KG)

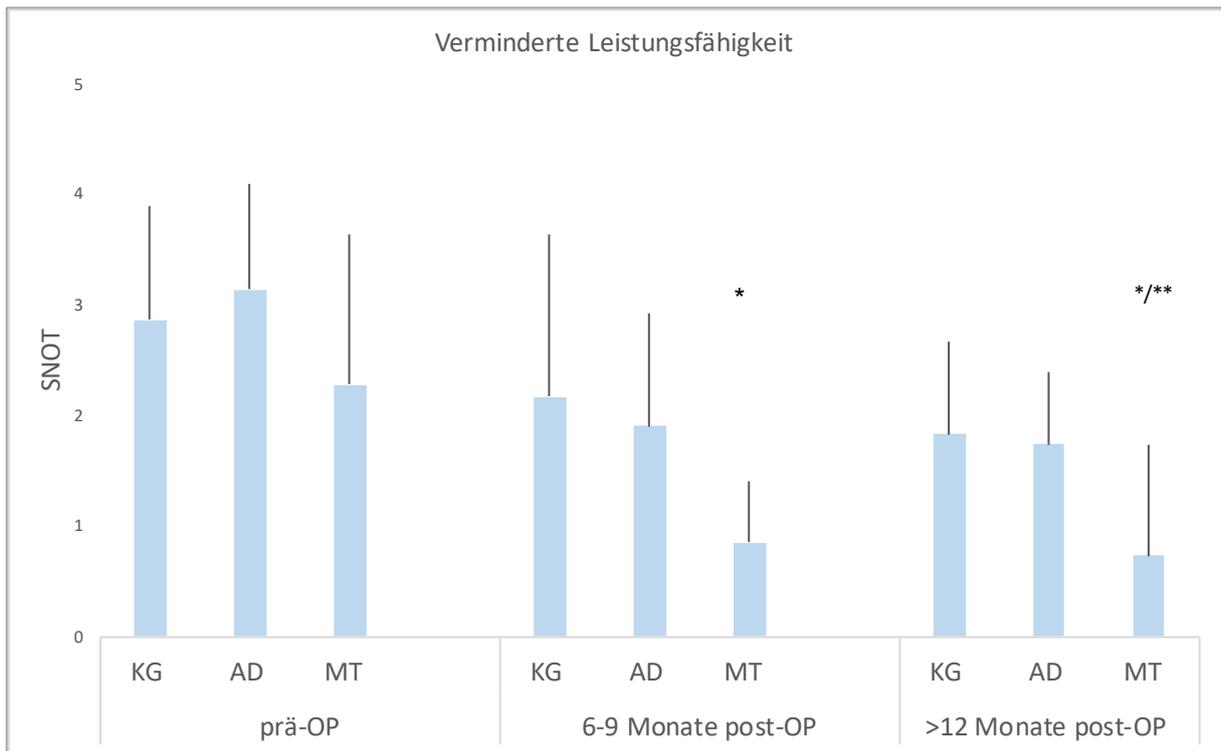


Abbildung 22: Das Symptom Verminderte Leistungsfähigkeit der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Zeitverlauf. Signifikante Unterschiede (p -Wert < 0.05) sind gekennzeichnet mit Asterisk (* im Vergleich zur AD, ** im Vergleich zur KG)

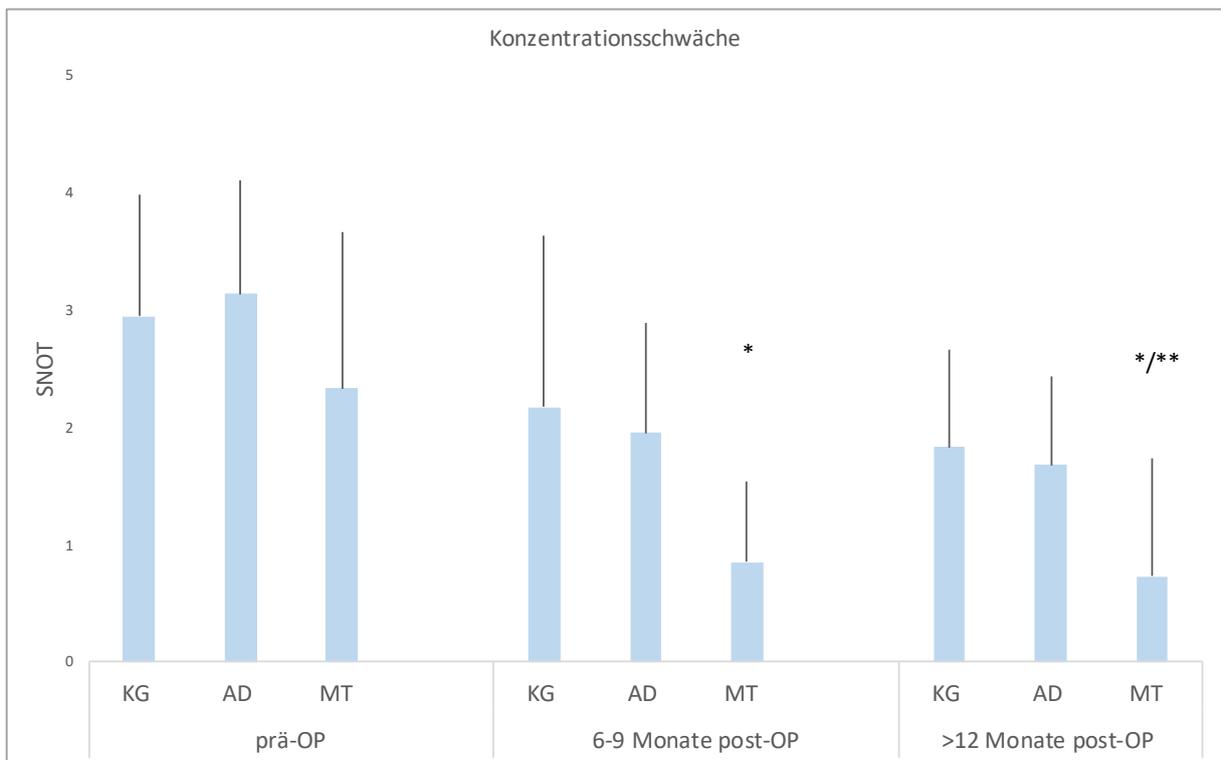


Abbildung 23: Das Symptom Konzentrationsschwäche der 3 Gruppen (KG, AD und MT) im Zeitverlauf. Signifikante Unterschiede (p -Wert < 0.05) sind gekennzeichnet mit Asterisk (* im Vergleich zur AD, ** im Vergleich zur KG)

Tabelle 3 bildet die genaue Aufschlüsselung der einzelnen Items ab.

SSS-20	präoperativ			6-9 Monate postoperativ			>12 Monate postoperativ		
	KG (n=22)	AD (n=21)	MT (n=18)	KG (n=6)	AD (n=20)	MT (n=13)	KG (n=12)	AD (n=19)	MT (n=11)
Erschwerte Nasenatmung	3,41	3,1	3,67	2,33	1,79	1,62	2,17	1,58	1,18
Niesreiz	2,14	2,29	3,41	2,17	1,68	1,85	1,83	1,58	1,27
Naselaufen	2,18	2,62	3,5	2	1,8	1,85	1,67	1,74	1,36
Sekretfluß Rachen	2,5	2,62	3,33	2	1,95	1,92	1,75	1,89	1,27
Nasensekret	2,5	2,62	3,17	2	1,95	1,46	1,75	1,84	1,27
Riechminderung	4,09	4,62	3,94	3,5	3,15	2,23	3,83	3,32	2,55
Räusperzwang	3,05	2,81	2,5	2	1,75	1,54	1,83	1,32	0,73**
Husten	1,59	2,15	2,22	1,67	1,68	1,31	1,08	1,68	0,64*
Ohrendruck	1,27	1,95	1,44	0,83	1,37	0,54	0,75	1,58	0,45*
Ohrenschmerz	1,27	1,95	1,28	0,83	1,37	0,46*	0,75	1,63	0,55*
Schwindel	1	1,05	0,94	1	0,4	0,62	0,25	0,21	0,36
Gesichtsschmerz	1,82	2,24	2,39	1,33	1,4	1,31	1,17	1,21	0,64
Einschlafstörung	1,64	2,2	2,17	1,5	1,5	1	1,58	1,16	0,64**
Nächtliches Aufwachen	2,68	2,76	2,56	1,83	1,65	1,08	1,83	1,53	0,91
Tagesmüdigkeit	2,68	2,62	2,33	1,83	1,65	1,08	1,92	1,26	0,73**
Verminderte Leistungsfähigkeit	2,86	3,14	2,28	2,17	1,9	0,85*	1,83	1,74	0,73*/**
Konzentrationschwäche	2,95	3,14	2,33	2,17	1,95	0,85*	1,83	1,68	0,73*/**
Frustration/Reizbarkeit	2,14	2,1	2,28	1,67	1,25	1	1,08	1,32	0,91
Traurigkeit	1,73	1,75	2,06	1,33	1,05	0,54	0,83	1,05	0,64
Schamgefühl	2,09	1,8	2,22	1,33	1,1	0,92	1,25	1,11	1,09

Tabelle 3: „Sinonasal Outcome Test – SNOT, SSS-20“ in der deutschen Version für alle 3 Gruppen (KG, AD, MT) zu den Zeitpunkten: prä-OP, 6-9 Monate und >12 Monate post-OP. Signifikante Unterschiede ($p < 0.05$) sind gekennzeichnet mit Asterisk (* im Vergleich zur AD, ** im Vergleich zur KG)

3.2.3 Gesamt-SNOT im Zeitverlauf

Bei der Betrachtung der Langzeiteffekte (Zeitpunkt >12 Monate) zeigte die MT-Gruppe signifikant bessere Gesamt-SNOT-Werte (alle Items gesammelt) im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen (KG: p-Wert=0.03, AD: p-Wert=0.01).

Zudem konnten bei der Analyse der Gesamt-SNOT-Werte im Zeitverlauf signifikante Verbesserungen sowohl bei der MT-Gruppe (p-Wert=0.00) als auch bei der AD-Gruppe (p-Wert=0.00) in Relation zu den präoperativen Werten ermittelt werden.

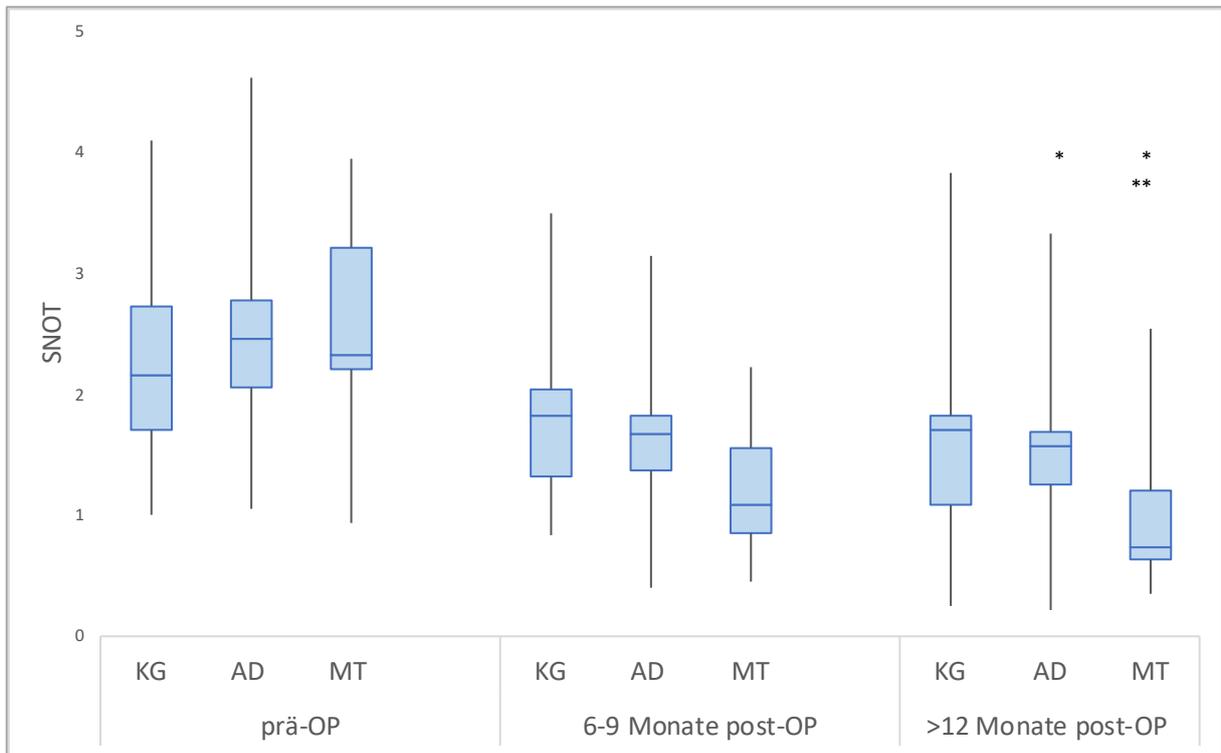


Abbildung 24: SNOT-Daten für alle 3 Gruppen (KG, AD, MT) im Zeitverlauf (prä-OP, 6-9 Monate post-OP, >12 Monate post-OP). Signifikante Unterschiede (p-Wert <0.05) im Vergleich zum prä-OP Zeitpunkt sind mit *, signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind mit ** gekennzeichnet

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, den Stellenwert der medikamentösen Therapie mit Montelukast hinsichtlich der postoperativen Rezidivneigung der Polyposis nasi bei Patienten mit Analgetika-Intoleranz/AERD zu evaluieren. Diese Untersuchung erfolgte retrospektiv anhand eines Datenvergleiches mit dem postoperativen sinusalen Outcome bei Analgetikaintoleranten, die sich einer adaptiven Desaktivierung unterzogen (adaptive Desaktivierungsgruppe/AD-Gruppe) und einem Kollektiv, welches ausschließlich mit einem topischen Steroid behandelt wurde (Kontrollgruppe). Zur retrospektiven Analyse standen zum präoperativen Zeitpunkt 61 vollständige Datensätze zur Verfügung.

Die dargestellten Daten unterstützen die Hypothese, dass eine Montelukast-Therapie bei der Behandlung von analgetikaintoleranten Patienten mit ausgeprägter rezidivierender Polyposis nasi eine wertvolle Behandlungsmodalität darstellen kann.

Die Aspirin-exazerbierte Atemwegserkrankung (AERD), auch bekannt als Samter-Trias oder Morbus Widal, beschreibt ein klinisches Syndrom, welches mit einer ausgeprägten Entzündungsreaktion der oberen und unteren Atemwege einhergeht (145). Es wird klassischerweise durch die Trias aus Asthma, rezidivierenden Nasenpolypen und Intoleranzreaktion gegenüber Acetylsalicylsäure definiert (146).

Die Behandlung der Polyposis nasi bei Patienten mit AERD gestaltet sich aufgrund der Rezidivneigung der Polypen oftmals als sehr schwierig, denn mithilfe der Standardmedikation wird häufig kein nachhaltig zufriedenstellendes Ergebnis erzielt (146). Trotz der durchaus potenten Wirkung von Steroiden, welche herangezogen werden, um das Polypenwachstum einzudämmen, resultieren insuffiziente und frustrierende Ergebnisse, sowohl für die Patienten als auch für die behandelten Ärzte (77). Obwohl sich viele Patienten einer umfangreichen medizinischen Behandlung und zahlreichen Operationen unterziehen, kommt es dennoch oftmals zu einem erneuten Polypenwachstum (77). Die daraus entstehenden hohen volkswirtschaftlichen Kosten, die dieses Patientenkollektiv verursachen, sind nicht zu unterschätzen.

Die Effekte einer Steroidbehandlung sind nur vorübergehend und nicht spezifisch (146), ebenso verspricht ein operativer Eingriff oftmals keinen kurativen Ansatz, denn

laut Mendelsohn et al. erleben nur 10 % der Patienten mit Samter-Trias nach FESS innerhalb von fünf Jahren kein Polypenrezidiv (82).

Ziele der Behandlung von Nasenpolypen sind zum einen die Eradikation der Polypen aus den nasalen und sinonasalen Höhlen, die Eliminierung und Reduzierung der Symptome und zuletzt die Prävention eines Rezidivwachstums. Die Behandlung von Nasenpolypen ist Thema von zahlreichen kontrovers geführten Debatten seit vielen Jahrzehnten (77). Eine operative Therapie (FESS) konnte eine deutliche Verbesserung des sinonasalen Outcomes hervorbringen, jedoch ist diese oftmals nicht von dauerhaftem Erfolg. Zudem waren die postoperativen positiven Effekte bei den analgetikaintoleranten Patienten nicht oder zumindest deutlich weniger ausgeprägt als bei aspirintoleranten Betroffenen (88, 147, 148). Analgetikaintolerante erleben einen weitaus größeren Leidensdruck im Vergleich zu analgetikatoleranten Patienten (88).

Da eine Nasennebenhöhlenoperation nicht direkt die zugrunde liegende entzündliche Komponente beeinflusst, ist eine postoperative Therapie unabdingbar.

Die adaptive Desaktivierung

Die adaptive Desaktivierung ist in der Therapie ASS-sensitiver Patienten von großer Bedeutung (6). Zeiss und Lockey (108) beobachteten, dass sich bei ASS-sensitiven Patienten bis zu 72 Stunden nach oraler ASS-Gabe eine Refraktärperiode einstellte und sich die initialen respiratorischen und systemischen Symptome nach erneuter Einnahme verminderten. Die Aspirin-Desaktivierung kann als hilfreiche therapeutische Option betrachtet werden, da die Lebensqualität der Betroffenen verbessert und deren Symptome verringert werden konnten (149). Dennoch wurden in der Literatur mittel- bis schwerwiegende Nebenwirkungen durch die Einnahme von Aspirin beschrieben, insbesondere muss die Gefahr gastrointestinaler Ulzera und Blutungen bedacht und das Nutzen-Risiko Verhältnis sorgfältig abgewogen werden (6, 119, 120). Auch für Schwangere oder Patientinnen mit Kinderwunsch ist die adaptive Desaktivierung keine Option, weshalb eine alternative Therapie gewinnbringend wäre (122).

Assoziation zu Asthma

Im Jahr 1922 veröffentlichten Widal et al. den ersten Artikel, welcher die Assoziation zwischen Aspirinintoleranz, Asthma und Nasenpolypen als Samter-Trias beschreibt

(2). Neben dem Begriff der Samter-Trias werden in der Literatur viele weitere Begriffe synonym genutzt: Morbus Widal, AIA (Aspirin-induced Asthma, Aspirin-induziertes Asthma) oder AERD (Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease, Aspirin-exazerbierte Atemwegserkrankung) (4). AERD tritt typischerweise im Erwachsenenalter auf und ist klinisch charakterisiert durch schwere Rhinosinusitis, Polyposis nasi et sinuum, persistierendes Asthma und einer Überempfindlichkeit gegenüber Aspirin und weiteren NSAIDs (3). Eine Exposition gegenüber diesen Agentien kann bei Betroffenen zu Rhinitis, Laryngospasmus und Asthma-Exazerbation führen. Daher ist die Diagnosestellung sehr wichtig, um die Patienten vor lebensbedrohlichen Komplikationen nach Kontakt mit Triggersubstanzen zu bewahren (3).

Die Gesamtprävalenz von Aspirin-induziertem Asthma ist nicht genau bekannt, allerdings deuten Schätzungen darauf hin, dass 10-20 % der Asthmatiker an Aspirin-induziertem Asthma leiden (88). Der Mechanismus dieser Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Aspirin könnte durch ein Ungleichgewicht des Arachidonsäuremetabolismus bedingt sein, infolge dessen vermehrt Leukotriene und weiteren inflammatorische Mediatoren freigesetzt werden, die zu einer Bronchokonstriktion und Vasodilatation führen (88).

Nasennebenhöhlenbeschwerden bei Asthmatikern führen häufig zum klinischen Bild einer Rhinosinusitis und therapierefraktären Nasenpolypen. Dieses ist in der Regel schwerer und anspruchsvoller zu therapieren als bei Patienten ohne Asthma (88).

Der Mechanismus, durch den die Nebenhöhlenerkrankung das Asthma verschlimmert, ist nicht eindeutig geklärt. Man kann jedoch davon ausgehen, dass eine wirksame Behandlung der oberen Atemwege auch zu einer Verbesserung der Ventilation der unteren Atemwege führt und somit die hervorgerufenen Symptome lindern kann (147). Obere und untere Atemwege gelten als eine einheitliche morphologische und funktionelle Einheit. Bereits vor 2000 Jahren erkannte Claudius Galenus die oberen Atemwege und Nasennebenhöhlen als integrativen Bestandteil des gesamten Respirationstraktes (150). Die Nasen- und Bronchialschleimhaut bilden ein Kontinuum. Daher macht es Sinn anzunehmen, dass der obere Atemweg aus anatomischen Gründen das erste Ziel für Allergene, physikalische und chemische Umweltreize ist und somit initial von einer entzündlichen Atemwegserkrankung wie beispielsweise einer Rhinosinusitis betroffen sein kann. Wenn die Intensität der Erkrankung zu-

nimmt, kommt es zu einer Ausbreitung der Entzündungsreaktion bis in die unteren Atemwege mit der zusätzlichen Ausbildung eines asthmatischen Beschwerdebildes (150). Leider wurde auf diesem Gebiet keine systemische Forschung betrieben, weshalb die Beweise, die diese Postulate stützen selten sind (151).

Montelukast als Leukotrienrezeptor-Antagonist

Leukotriene (LT) gehören zur Familie der Entzündungsmediatoren und inkludieren unterschiedliche Subgruppen wie LTA₄, LTB₄, LTC₄, LTD₄ und LTE₄ (152, 153). Durch ihre kompetitive Bindung an den Cysteinyl-LT₁-Rezeptor sind LT₁-Rezeptor-Antagonisten wie beispielsweise Montelukast in der Lage, eine Symptomminderung von chronischen Atemwegserkrankungen, insbesondere von Bronchialasthma und allergischer Rhinitis herbeizuführen (154). Cysteinyl-Leukotriene zeigen bedeutende proinflammatorische und profibrotische Effekte, die zu einer ausgeprägten Hyperplasie der endonasalen Schleimhaut und damit zum Polypenwachstum beitragen (154). Cysteinyl-Leukotriene verursachen darüber hinaus eine Konstriktion der glatten Bronchialmuskulatur, vermehrte Schleimproduktion, Ödeme und erhöhen die Gefäßpermeabilität (154).

In der Behandlung des Asthmas ist Montelukast seit 1998 weitgehend etabliert. Die Hauptindikation für den Leukotrienrezeptor-Antagonisten ist die Zusatzbehandlung von Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Asthma, bei denen die Standardtherapie nur unzureichend hilft (155). Laut aktuellen Leitlinien wird der Leukotrienrezeptor-Antagonist als alternative Behandlungsmodalität ab Stufe 2 eingesetzt. Insbesondere zur Prophylaxe von belastungsinduzierten Asthma-Symptomen kann Montelukast als Dauermedikation sinnvoll sein und ist bei dieser Indikation auch als Monotherapie bei Erwachsenen zugelassen. Speziell bei der Asthma-Therapie von Kindern und Jugendlichen kommt Montelukast aufgrund des geringeren Nebenwirkungsprofils im Vergleich zu Kortikosteroiden zum Einsatz. Zudem können Asthmatiker, welche eine Kortikoidbehandlung beispielsweise aufgrund ausgeprägter Nebenwirkungen ablehnen, von der Montelukast-Therapie profitieren (155).

Es existieren einige Studien, die gezeigt haben, dass Antileukotriene dazu beitragen können, den Bronchospasmus zu modifizieren, insbesondere bei Patienten, die aspirinsensitiv sind (123-129). Auch bei Patienten mit chronischem Asthma sind Leukotrienrezeptor-Antagonisten in der Lage, den Atemfluss zu verbessern, den Bedarf an

Notfallmedikation zu verringern, respiratorische Symptome zu mindern und letztlich auch Exazerbationen zu vermeiden (156). Wentzel et al. (157) betonten, dass Leukotrien-Antagonisten bei Patienten, die unter chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen leiden, zur Behandlung der allergischen Rhinitis und speziell bei Asthma angezeigt sein können. Viele Untersuchungen dokumentierten erhöhte Leukotrienspiegel bei Patienten mit Nasenpolypen wie auch bei Asthmatikern (158-161). Diese Daten sprechen dafür, dass Antileukotriene bei beiden Patientengruppen wirksam sein können. Laut Steven Parnes scheinen daher Leukotrienrezeptor-Inhibitoren neben ihrer bewährten Rolle in der Asthma-Therapie einen neuen und vielversprechenden Weg zu bieten, Patienten mit Sinusitis, Rhinitis und Nasenpolypen effektiv zu behandeln (156).

Weitere Autoren halten die Montelukast-Therapie für eine wirkungsvolle Option bei der Behandlung von AERD-Patienten mit Rezidivpolyposis. Cingi et al. legten dar, dass die Behandlung mit dem Leukotrienrezeptor-Antagonisten Montelukast zu einer subjektiven Symptomverbesserung (Verbesserung der Nasenatmungsobstruktion, Minderung der Rhinorrhoe) führen kann wie auch zu einem Rückgang der Polypenrezidivrate (154, 162). Ebenso konnten Grundmann und Topfner (130) in ihrer Studie eine signifikante Reduktion der Polypengröße nach Montelukast-Behandlung verzeichnen.

In dieser Arbeit erfolgte die Diagnostik der AERD anhand einer sorgfältigen anamnestischen Befragung einschließlich endoskopischer Untersuchung und entsprechender Dokumentation. Bei Vorhandensein der klinischen Trias erfolgte die Inklusion des Patienten in die retrospektive Auswertung. Auch wenn die AERD durch orale, inhalative, nasale oder intravenöse Plazebo-kontrollierte Tests mit steigenden ASS-Dosen bestätigt werden kann (163-166), bleibt sie dennoch im klinischen Alltag ein rein klinisch-anamnestisch diagnostiziertes Krankheitsbild. Die Unverträglichkeitsreaktion gegenüber NSAID stellt das Kernsymptom dar und ist laut Kowalski et al. ein signifikanter und zuverlässiger Indikator für AERD (167). Um das Stadium der Erkrankung bestimmen und therapeutische Effekte bewerten zu können,

konnten neben subjektiven Messungen mittels SNOT objektive Parameter durch eine endoskopische Beurteilung herangezogen werden.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung dargelegt und im Kontext der aktuellen Literatur diskutiert.

Präoperative endoskopische und sinonasale Daten

Zum präoperativen Zeitpunkt waren die drei Patientengruppen (MT-Gruppe, AD-Gruppe, Kontrollgruppe) bezüglich der dokumentierten Polypengröße gut vergleichbar. Im Hinblick auf die präoperativen sinonasalen Daten waren die untersuchten Studienteilnehmer in allen drei Gruppen insbesondere durch die primär nasalen Symptome (erschwerter Nasenatmung, Niesreiz, Naselaufen, Sekretfluss in den Rachen, dickes schleimiges Nasensekret, Riechminderung) im Vergleich zu den sekundär rhinogenen (Räusperzwang, Husten, Ohrendruck und Ohrenschmerz) und allgemeinen Symptomen (Schwindelgefühl, Gesichtsschmerz, Einschlafstörungen, nächtliches Aufwachen, Tagesmüdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit, Konzentrationsschwäche, Frustrationen, Traurigkeit und Schamgefühl) belastet. Offensichtlich litten die Patienten vor allem unter einer erschwerten Nasenatmung sowie unter einer stark ausgeprägten Riechminderung, da diese Symptome verglichen mit den anderen herausragten und sich auch zu den Follow-up Zeitpunkten bei den drei Patientengruppen als besonders prägnant erwiesen. In Studien wurde belegt, dass die ausgeprägten Symptome zu einem starken Leidensdruck der Patienten führen, welcher die Lebensqualität stark beeinträchtigen kann (168, 169).

Postoperative endoskopische Effekte

Mittelfristig gesehen zeigte sich bei der Patientengruppe, die sich einer adaptiven Desaktivierung unterzog, zunächst mit einem Mittelwert von 1.20 ± 0.90 (gemäß Polypengrading nach Rasp) im Vergleich zur MT-Gruppe wie auch zur Kontrollgruppe ein geringeres Polypenwachstum. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Ferguson et al. (170) führt die adaptive Desaktivierung zwar zu keinem „Wegschmelzen“ („melting-away“-Effekt) von bereits vorhandenen Polypen, nichtsdestotrotz zeigte sich aber insbesondere nach sechs Monaten ein besseres postoperatives sinonasales Outcome verglichen mit den anderen beiden Studiengruppen (MT-Gruppe und Kontrollgruppe mit Mometason). Im Jahr 1980 berichteten Stevenson et al. über den Erfolg von zwei Patienten mit Analgetika-Intoleranz, welche nach einer einfach ver-

blindeten, oralen Provokation mit Aspirin weitere Gaben von Acetylsalicylsäure symptomlos tolerierten. Zudem zeigte sich bei den Patienten eine verbesserte respiratorische Situation, eine geringere nasale Obstruktion und eine Verbesserung des Geruchsinns (5). Einer weiteren Studie zufolge konnten bei Patienten unter adaptiver Desaktivierung ein Rückgang infektiöser Sinusitiden und verbesserte Symptom-Scores aufgezeigt werden. Außerdem wurde das Riechvermögen verbessert und die Studienteilnehmer konnten den Gebrauch an systemischen und lokalen Steroiden reduzieren (118). Demnach ist davon auszugehen, dass die adaptive Desaktivierung den entzündlichen Prozess der Nebenhöhlen positiv beeinflusst.

Die Erhaltungsdosis von Aspirin bleibt ein kontroverses Thema. Eine große Spannbreite von untersuchten Dosen zwischen täglich 100mg und 1.300mg Aspirin, die sowohl per os als auch endonasal appliziert wurden, zeigte eine signifikante Verbesserung der sinonasalen Symptomatik (109, 110, 171, 172). In dieser Arbeit wurde eine tägliche Dosis von 500mg Aspirin verabreicht, da mit dieser Dosierung sehr gute Erfahrungen an der HNO-Klinik der LMU gemacht wurden und zudem nur eine sehr geringe Drop-out-Rate zu beobachten war.

Bei der Betrachtung der endoskopischen Langzeiteffekte fiel ein signifikanter Unterschied sowohl zwischen der MT-Gruppe und der Kontrollgruppe (p -Wert=0.02), als auch bei der AD-Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe (p -Wert=0.02) auf. Die Rezidivrate des Polypenwachstums war bei beiden Therapiegruppen (MT-Gruppe und AD-Gruppe) geringer im Vergleich zur Kontrollgruppe. Im Zeitverlauf zeigte die MT-Gruppe (p -Wert=0.00) und die AD-Gruppe (p -Wert=0.00) ein signifikant geringeres Polypenwachstum zum Zeitpunkt von mehr als 12 Monaten verglichen mit dem präoperativen Zeitpunkt (siehe Ergebnisse, 3.2.1 Postoperative endoskopische Daten, Abbildung 4). Langfristig gesehen konnte aufgezeigt werden, dass die MT-Gruppe mit einem Mittelwert von 1.18 ± 0.87 (gemäß Polypengrading nach Rasp) am stärksten von ihrer Therapie profitierte. Mit einem Mittelwert von 2.34 ± 1.16 war die Kontrollgruppe mit Mometason durch eine hohe Polypenrezidivrate belastet, verglichen mit den beiden Therapiegruppen. Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass sich das endoskopische Outcome sowohl bei der AD-Gruppe als auch bei der Kontrollgruppe zum Langzeit-Follow-up nach 12 Monaten wieder verschlechterte (im Vergleich zum Zeitpunkt nach 6-9 Monaten post-OP), bei der MT-Gruppe hingegen

zeigte sich im Verlauf ein konstantes Abfallen der Rezidivrate des Polypenwachstums und somit ein anhaltend positiver Effekt im Hinblick auf das endoskopische Ergebnis (siehe Ergebnisse, 3.2.1 Postoperative endoskopische Daten, Abbildung 5). Auch wenn Van Gerven et al. (173) keinen Effekt von Leukotrienrezeptor-Inhibitoren auf die Reduktion der Polyposis nasi bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis und Nasenpolypen nachweisen konnte, existiert eine Reihe von Studien, welche eine verbesserte endoskopische Situation verbunden mit einem Rezidivrückgang der Polyposis nasi infolge einer Therapie mit Leukotrienrezeptor-Antagonisten beschreiben (70, 156, 174, 175). In ihrer prospektiven Studie berichteten Grundmann et al. von einer signifikanten Reduktion der Nasenpolypen, nachdem die Studienteilnehmer mit Montelukast im Anschluss an eine Nasennebenhöhlenoperation behandelt wurden (130). Schaper et al. konnten ebenso eine signifikante Verbesserung der endoskopischen Ergebnisse mit Reduktion der Ödembildung, einer Abnahme der Hypersekretion und einer folglich erleichterten Nasenatmung nach einer Behandlung mit Montelukast verzeichnen (95). Weitere Fallstudien, welche LTAs als Monotherapie oder in Kombination mit intranasalen Kortikosteoiden eingesetzt haben, berichteten von einer generellen Verbesserung des radiologischen und endoskopischen Outcomes bei 50-66 % der Patienten (162, 174, 176, 177). Durch die Fähigkeit von Leukotrienrezeptor-Antagonisten, inflammatorische Mediatoren zu reduzieren und Zellmigration in die respiratorischen Schleimhäute zu verringern, gilt die Therapie mit Montelukast als wirksame Behandlungsmethode bei Patienten mit Polyposis nasi et sinuum (95).

Postoperative sinonasale Effekte

Nach einer Beobachtungszeit von 6-9 Monaten postoperativ profitierte vor allem die MT-Gruppe von ihrer Therapie und zeigte bei den drei Symptom-Subgruppen (primär nasale, sekundär rhinogene und allgemeine Symptome) des SNOTs die geringste Symptombelastung. Besonders belastet waren die Studienteilnehmer aus allen drei Gruppen durch die anhaltende Riechminderung. Mittelfristig gesehen zeigte sich die Kontrollgruppe besonders beeinträchtigt bezüglich der primär nasalen Symptomatik. Die MT-Gruppe konnte insbesondere bei den primär nasalen Symptomen einen deutlichen Rückgang der Symptomatik aufweisen (MW der primär nasalen Symptome präoperativ: 3.54 ± 1.19 , MW der primär nasalen Symptome zum Zeitpunkt nach 6-9 Monaten postoperativ: 1.80 ± 0.90). Den wirksamen Effekt von Montelukast auf

die Lebensqualität der Patienten konnten auch Schaper et al. in ihrer randomisierten, plazebokontrollierten Studie mittels Patientenbefragungen nachweisen. Während der Behandlung mit Montelukast zeigte sich bereits in den ersten sechs Wochen eine signifikante Reduktion der nasalen Symptome (erschwerter Nasenatmung, Rhinorrhoe, nasaler Juckreiz, $p < 0.05$) verglichen mit der Plazebophase (95). Nach einer Beobachtungszeit von ebenfalls nur sechs Wochen konnten auch Dahlen et al. (178) eine signifikante Verbesserung im Hinblick auf die Riechfunktion und die Rhinorrhoe erkennen. Di Rienzo et al. (179) betonten die positive Wirkung des Leukotrienrezeptor-Antagonisten Montelukast. Bereits nach einer Behandlungsphase von sechs Monaten (10mg Montelukast, 1x täglich) beschrieben die Patienten eine Verbesserung der nasalen Symptomatik, insbesondere eine gute Nasenatmung. Ebenso kam es in dieser Beobachtungsphase zu keinem erneuten Auftreten von Polypenrezidiven (179).

Im Hinblick auf die sinonasalen Langzeiteffekte (nach mindestens 12 Monaten bis maximal 72 Monaten) war festzustellen, dass die MT-Gruppe bei allen Subgruppen die geringste Symptombelastung aufwies (siehe Ergebnisse, 3.2.2 Postoperative sinonasale Daten, Abbildung 7, Abbildung 8, Abbildung 9). Andererseits zeigte sich wiederum die Kontrollgruppe insbesondere bei den primär nasalen Symptomen weiterhin stark beeinträchtigt. Bei der genauen Betrachtung der SNOT-Langzeitergebnisse fällt auf, dass alle Studienteilnehmer weiterhin durch die bleibende Einschränkung des Riechvermögens belastet waren. Die geringste Verbesserung in Bezug auf das Riechvermögen konnte man bei der Kontrollgruppe verzeichnen, welche mit einem Mittelwert von 3.83 ± 1.59 verglichen mit der MT-Gruppe (Mittelwert: $2,55 \pm 1,97$) und der AD-Gruppe (Mittelwert: $3,32 \pm 1,57$) eine stark ausgeprägte Symptomatik zeigte. Die AD-Gruppe wie auch die Kontrollgruppe schienen langfristig gesehen im Vergleich zur MT-Gruppe zusätzlich vermehrt durch allgemeine Symptome wie Tagesmüdigkeit, nächtliches Aufwachen, Leistungsminderung und Konzentrationsstörungen belastet (siehe Ergebnisse, 3.2.2 Postoperative sinonasale Daten, Tabelle 3).

Langfristig gesehen konnten bei der MT-Gruppe signifikant bessere Gesamt-SNOT-Werte (alle Items gesammelt) im Vergleich zur AD-Gruppe (p -Wert=0.01) und zur Kontrollgruppe (p -Wert=0.03) eruiert werden. Zudem zeigten sich bei der Analyse der

Gesamt-SNOT-Werte im Zeitverlauf sowohl bei der MT-Gruppe (p-Wert=0.00) als auch bei der AD-Gruppe (p-Wert=0.00) signifikante Verbesserungen verglichen mit den präoperativen Ausgangswerten (siehe Ergebnisse, 3.2.3 Gesamt-SNOT im Zeitverlauf, Abbildung 24).

In ihrer prospektiven Doppelblindstudie aus dem Jahr 2005 verglichen Mostafa et al. die Effekte von Montelukast (10mg, 1 x täglich) mit der Wirkung von topischen Beclomethason (400µg, 1 x täglich) hinsichtlich der postoperativen Behandlung von Patienten mit Nasenpolypen (180). Die Autoren berichteten von einer signifikanten Verbesserung der Symptomatik (insbesondere bei den Symptomen Nasejucken, postnasales Sekret und Kopfschmerzen) bei der mit Montelukast behandelten Patientengruppe. Ulualp et al. (174) untersuchten in ihrer Studie 18 Studienteilnehmer, von denen 16 Zafirkulast und zwei Zileuton postoperativ über eine Follow-up Periode von mehreren Monaten bis zu einem Jahr erhielten. Die Patienten wurden mittels Fragebogen nach der Schwere von verschiedenen Haupt- (Druckschmerz im Gesicht, erschwerte Nasenatmung, Naselaufen, beeinträchtigtetes Riechvermögen) und Nebensymptomen (Kopfschmerzen, Mundgeruch, Müdigkeit, Zahnschmerzen, Husten, Ohrenscherzen) befragt. Die Ergebnisse nach der Therapie mit Leukotrienrezeptor-Antagonisten bezüglich der Haupt- und Nebensymptome waren signifikant besser im Vergleich zu den Ergebnissen der prätherapeutischen Phase. Die Autoren folgerten aus ihrer Studie, dass eine medikamentöse Therapie mit Antileukotrienen durchaus angezeigt sein kann, insbesondere bei Patienten, welche nach stattgehabter Nasennebenhöhlenoperation weiterhin unter persistierenden Symptomen leiden (174).

Es existiert eine Reihe von Studien, welche die Wirkung von Leukotrienrezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Polyposis nasi et sinuum (ohne AERD) erforschen (70, 95, 156, 173, 175, 176, 180, 181), welche in der vorliegenden Arbeit bereits aufgeführt wurden. Jedoch lassen sich kaum Untersuchungen finden, die über den Stellenwert einer medikamentösen Therapie mit Antileukotrienen im Hinblick auf das postoperative sinonasale Outcome bei Patienten mit AERD berichten.

Die pathophysiologischen Vorgänge der Entstehung einer Polyposis nasi et sinuum und die Pathomechanismen einer AERD können durchaus Parallelen aufweisen, worauf im Folgenden genauer eingegangen wird.

Pathophysiologie der Aspirin-exazerbierten Atemwegserkrankung (AERD)

Als multifaktorielles Krankheitsbild ist die Polyposis nasi et sinuum in circa 30-50 % mit intrinsischem Asthma bronchiale und in 10-30 % mit einer Aspirin-Intoleranz vergesellschaftet (182-184). Die Aspirin-exazerbierte Atemwegserkrankung (AERD) ist charakterisiert durch eine chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), Asthma und Aspirin-Intoleranz (185). Die Mechanismen, die der AERD zugrunde liegen, sind bis heute nicht vollständig verstanden. Jedoch ist bekannt, dass bei den betroffenen Patienten ein veränderter Metabolismus im Arachidonsäurestoffwechsel mit einer Überproduktion von Cysteinyl-Leukotrienen und proinflammatorischen Prostaglandinen sowie einer verminderten Produktion von entzündungshemmenden Prostaglandin E-2 vorhanden ist (186). Per definitionem leiden alle Patienten mit AERD an chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), allerdings wird nicht bei allen Patienten mit CRSwNP eine Aspirin-exazerbierte Atemwegserkrankung (AERD) diagnostiziert. Es wird geschätzt, dass nur etwa 10 % der Patienten mit Nasenpolypen und 9 % der Patienten mit chronischer Rhinosinusitis eine AERD aufweisen (71). Bei der AERD und der CRSwNP handelt es sich um zwei rhinologische Krankheitsbilder, welche sich mit einer chronischen sinonasalen Entzündung und rezidivierenden Nasenpolypen präsentieren. Beide Erkrankungen sind assoziiert mit Asthma: AERD laut Definition und bei CRSwNP aufgrund gemeinsamer Komorbiditäten (50 %). Das prominenteste klinische Merkmal, welches die Patienten mit Analgetika-Intoleranz von den Patienten mit CRSwNP ohne Analgetika-Intoleranz unterscheidet, ist die Entwicklung einer oberen oder unteren Atemwegsreaktion nach Einnahme eines Cyclooxygenase (COX) -1-Inhibitors (71). Im Hinblick auf die einzelnen Symptome wie erschwerte Nasenatmung, Rhinorrhoe, Kopfschmerzen und Hyposmie zeigen die Patienten mit Analgetika-Intoleranz sich subjektiv stärker betroffen verglichen mit den Patienten mit CRSwNP (187). Darüber hinaus weisen Patienten mit Analgetika-Intoleranz einen signifikant stärker ausgeprägten endoskopischen Befund auf im Vergleich zu Patienten ohne Analgetika-Intoleranz (147, 187, 188). Außerdem sind Patienten mit Analgetika-Intoleranz einem höheren Risiko für

postoperative nasale Polypenrezidive ausgesetzt und müssen sich häufiger Revisionsoperationen unterziehen verglichen mit Patienten ohne Analgetika-Intoleranz (189-191). In vielen Studien wurde untersucht, inwiefern Unterschiede in den zugrunde liegenden zellulären und molekularen Mechanismen bestehen, die die beobachteten klinischen Variationen erklären. Neben der erhöhten Aktivität des 5-Lipoxygenase-Signalwegs und den verringerten Spiegeln des entzündungshemmenden Prostaglandin E2 (PGE2), gibt es Erkenntnisse darüber, dass das sinonasale Gewebe von Patienten mit Analgetika-Intoleranz im Vergleich zu Patienten ohne Analgetika-Intoleranz signifikant erhöhte Mengen an Eosinophil- und Mastzellendegenerationsprodukten aufweist. Jüngste Untersuchungen zeigen zudem, dass eine spontane Aktivierung von Eosinophilen, Basophilen und Mastzellen bei der AERD auftritt (71).

Einige Autoren haben versucht, die klinischen Merkmale dieser Krankheitsbilder zu beschreiben und die zugrunde liegenden Zusammenhänge zu untersuchen, die die überlappenden, aber dennoch unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen beeinflussen könnten. Es gibt jedoch nur wenige Studien, die den sinonasalen Entzündungsprozess und dessen Einflussfaktoren bei CRSwNP konkret mit dem zugrunde liegenden Pathomechanismus bei AERD vergleichen. Daher bleibt die Beziehung zwischen CRSwNP und AERD unvollständig definiert (71).

Studienlage bezüglich klinischer Effekte von Antileukotrien-Medikation bei AERD-Patienten

Mittels PubMed-Recherche konnten sich drei Studien (94, 174, 179) finden lassen, welche über die Auswirkungen einer postoperativen medikamentösen Therapie mit Antileukotrienen bei Patienten mit AERD/AI berichten. Im Folgenden sollen diese kurz zusammengefasst und anschließend im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit genauer betrachtet werden.

Ulualp et al., 1999

Im Jahr 1999 untersuchten Ulualp et al. in einer retrospektiven unkontrollierten Studie den Effekt einer Antileukotrien-Therapie von insgesamt 18 Patienten mit Analgetika-Intoleranz, welche sich zuvor einer operativen Nasennebenhöhlenoperation un-

terzogen haben. Bei den Studienteilnehmern handelte es sich um 12 Frauen und sechs Männern zwischen 30 und 70 Jahren (Mittelwert: 48 ± 3). Von den 18 Patienten erhielten 16 Patienten Zafirlukast (Leukotrienrezeptor-Antagonist, 20mg, 2 x täglich) und zwei Patienten wurden mit Zileuton (5-Lipoxygenase-Inhibitor, 600mg, 4 x täglich) behandelt. Anhand von Fragebögen und postoperativen endonasalen Endoskopien wurden die Studienteilnehmer evaluiert. Die medikamentöse Behandlungsdauer umfasste eine Zeitspanne von mindestens eins bis maximal 15 Monate. Zwei Patienten berichteten von Nebenwirkungen durch Zafirlukast, weshalb ein Patient die Therapie abbrach und der andere Patient zur Zileuton-Therapie wechselte. Ein Patient, welcher initial mit Zileuton therapiert wurde, wechselte aufgrund von Übelkeit und abdominellen Beschwerden zur Zafirlukast-Behandlung. 15 von 18 Studienteilnehmern füllten den Fragebogen, welcher neben sinonasalen Hauptsymptomen (Druckschmerz im Gesicht, erschwerte Nasenatmung, Naselaufen, beeinträchtigtetes Riechvermögen) weitere typische Nebensymptome (Kopfschmerzen, Mundgeruch, Müdigkeit, Zahnschmerzen, Husten, Ohrenscherzen) beinhaltete, sowohl zum prätherapeutischen Zeitpunkt als auch zum Zeitpunkt nach der medikamentösen Therapie mit Antileukotrienen aus.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse zeigte sich im Bezug auf die Haupt- und Nebensymptome eine signifikante Minderung (Hauptsymptome: $p = 0.008$, Nebensymptome: $p = 0.01$) der Beschwerden nach der Antileukotrien-Therapie. Zudem sollten die Patienten den allgemeinen Nutzen der Therapie für sich selbst anhand vier Antwortmöglichkeiten (keiner, gering, moderat, sehr gut) einschätzen. 12 der 15 Studienteilnehmer (80 %), welche den Fragebogen ausfüllten, berichteten von einem generell positiven Effekt der medikamentösen Therapie mit Antileukotrienen, sieben Patienten beschrieben den Effekt als mild, zwei als moderat, drei als sehr gut und weitere drei Patienten konnten für sich keinen Effekt erkennen. 11 der 15 Patienten haben sich am Ende der Therapie (Dauer der medikamentösen Behandlung zwischen 1-15 Monaten) einer endonasalen endoskopischen Kontrolluntersuchung unterzogen, welche folgende Ergebnisse aufwies: bei acht der Patienten (53 %) waren keine pathologischen Veränderungen der Nasenschleimhaut mehr festzustellen, bei zwei Patienten (13 %) konnten weiterhin nasale Verkrustungen gesehen werden und bei einem Patienten (7 %) zeigte sich fortwährend neben nasalen Verkrustungen lokale Erytheme.

Laut Ulualp et al. scheint eine Antileukotrien-Therapie eine effektive Behandlungsmethode für AERD-Patienten zu sein, insbesondere für die, die von einer Nasennebenhöhlenoperation nicht profitiert haben (174).

Ragab et al., 2001

Ragab et al. untersuchten im Jahr 2001 die Wirkung von Montelukast als Zusatztherapie zu topischen und inhalativen Steroiden bei Patienten mit Nasenpolypen und Aspirin-intolerantem Asthma (AIA) sowie Aspirin-tolerantem Asthma (ATA). Die Studie inkludierte 44 Studienteilnehmer, welche nach langer intranasaler Kortikoid-Therapie weiterhin unter refraktären Nasenpolypen litten. In der Gruppe waren 25 weibliche und 19 männliche Patienten mit einem mittleren Alter von 51 ± 2 Jahren, von denen 24 Patienten unter einer Aspirin-Intoleranz (AI) litten. Die Studienteilnehmer erhielten als Zusatztherapie zu intranasalen und inhalativen Steroiden für eine Dauer von drei Monaten täglich 10mg Montelukast. Mittels visueller Analogskala konnten die Patienten die Belastung durch die nasalen Symptome der Polyposis angeben. Anhand der endoskopischen Untersuchungen sowie durch die Messungen der nasalen Volumina mittels akustischer Rhinometrie wurde das nasale Polypenwachstum objektiv beurteilt. Das Asthma wurde anhand von Symptomscores und PeakFlow-Messungen kontrolliert.

Nach einer Beobachtungszeit von drei Monaten wurde der Zustand der Patienten anhand eines klinischen Punktesystems (+2: signifikante Verbesserung, +1: milde bis moderate Verbesserung, 0: keine signifikante Veränderung, -1: leichte Verschlechterung, -2: signifikante Verschlechterung) beurteilt. In die Bewertung flossen neben den Symptomangaben der Patienten die Ergebnisse der endoskopischen Untersuchungen, der PeakFlow-Raten und der akustischen Rhinometrie-Messung mit ein. Drei Patienten konnten Montelukast aufgrund von Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schlaflosigkeit und Verdauungsstörungen nicht tolerieren und wurden daher aus der finalen Analyse ausgeschlossen.

In der Gruppe der ATA zeigte sich bei 64 % eine subjektive Verbesserung ($p < 0.01$) der sinonasalen Polyposis und bei 87 % eine Minderung ($p < 0.05$) der asthmatischen Beschwerden. Bei den Studienteilnehmern mit Aspirin-intolerantem Asthma (AIA) berichteten 50 % von einer Verbesserung ($p > 0.05$) der sinonasalen Polyposis und 61 % von einer Minderung ($p < 0.05$) der asthmatischen Beschwerden. Anhand dieser

klinischen Angaben gab es eine Tendenz dafür, dass die ATA-Patienten verglichen mit den AIA-Patienten vermehrt von der Therapie profitiert haben, allerdings erbrachte die Differenz keine signifikante Relevanz. Im Hinblick auf die objektiven Messparameter traten nur bei der Messung des Peak Flows (vor und nach Montelukast) in der Gruppe der ATA Änderungen auf (signifikante Verbesserung, $p < 0.05$), während sich die Werte bei der nasalen inspiratorischen Peak Flow-Messung und bei der Stickstoffkonzentration bei keiner der Gruppen änderten.

Die Autoren schlussfolgerten, dass die klinische Wirkung von Montelukast in Bezug auf das Asthma eindrucksvoller zu sein schien als in Bezug auf die sinonasalen Polyposis-Beschwerden. Diese Erkenntnis könnte möglicherweise ein Hinweis darauf sein, dass Leukotrien-Antagonisten insbesondere im Bereich der unteren Atemwege von großem Nutzen seien. Ragab et al. empfahlen eine zusätzliche medikamentöse Behandlung mit Montelukast als Therapieversuch, insbesondere bei AERD-Patienten, welche erschwerte Grundvoraussetzungen für ein zufriedenstellendes Therapieergebnis mitbringen (94).

Di Rienzo et al., 2000

Im Jahr 2000 rekrutierten Di Rienzo et al. für ihre prospektive Studie 40 Patienten mit ASS-Intoleranz-Syndrom und Nasenpolypen. Alle Studienteilnehmer (Alter: 30 - 72 Jahre) wurden einheitlich mittels Computertomographie der Nase und der Nasennebenhöhlen nach Lund und Mackay klassifiziert und unterzogen sich vor Therapiestart einer endoskopischen Nasennebenhöhlenoperation. Postoperativ wurden die Patienten in der Interventionsgruppe mit einer Montelukast-Monotherapie (10mg, 1 x täglich) für sechs Monate behandelt, wobei das Medikament nach drei Monaten für einen Monat pausiert wurde. Der Kontrollgruppe wurde Momethasonfuroat-Nasenspray 100µg/Nasenloch und Loratadin (Tabletten, 10mg, 1 x täglich) für sechs Monate verabreicht. Das monatliche Follow-up umfasste neben der Rhinoendoskopie, Rhinomanometrie und einen Fragebogen zur Beurteilung der subjektiven Symptome. Am Ende der Nachbeobachtungszeit (nach sechs Monaten) zeigten sich keine Unterschiede in den Ergebnissen der beiden Gruppen. Bei keinem der Patienten konnten Zeichen von lokalen Polypenrezidiven oder signifikante Einschränkungen hinsichtlich der sinonasalen Symptome anhand des Fragebogens nachgewiesen werden. Nach dem siebten Monat wurde erneut eine Computertomographie (CT)

durchgeführt. Im Vergleich zu der präoperativen CT konnten auch hier keine Anzeichen eines erneuten Polypenwachstums gesehen werden. Die Patienten, welche mit Montelukast behandelt wurden, berichteten von einer signifikanten Reduktion des Steroidgebrauchs wie auch der inhalativen Bronchodilatoren verglichen mit der Kontrollgruppe. Diese Tatsache ist ein positiver Nebeneffekt, denn im Gegensatz zu Steroiden werden Leukotrienrezeptor-Antagonisten gut toleriert und haben weniger ausgeprägte Nebenwirkungen, insbesondere bei Langzeiteinnahme (77). Zudem konnte die Anzahl der Asthmaanfälle reduziert und zuletzt eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden. Basierend auf ihren Ergebnissen sprachen sich die Autoren für eine postoperative Behandlung der rezidivierenden Nasenpolypen bei Patienten mit AERD mit dem Leukotrienrezeptor-Antagonisten Montelukast aus (179).

Vergleich der drei Studien mit der vorliegenden Arbeit

Methodik im Vergleich

Studiendesign und Kohortengröße

Während Di Rienzo et al. insgesamt 40 Patienten in ihrer Untersuchung prospektiv untersuchten, haben Ragab et al. 44 Studienteilnehmer (davon 24 Patienten mit AI) in ihre offene Studie eingeschlossen. Ulualp et al. verwendeten ein retrospektives Design und evaluierten die Effekte von Antileukotrienen bei insgesamt 18 Patienten mit Samter-Trias. In der vorliegenden Arbeit konnten hingegen 61 Datensätze von AERD-Patienten retrospektiv ausgewertet werden, eine vergleichsweise große Patientengruppe.

Messinstrumente

In allen drei Studien sowie in der hier vorgestellten Arbeit wurde die Erfassung des Polypenausdehnung mittels endoskopischer Untersuchung genutzt. In der vorliegenden Untersuchung wurde als objektives Messinstrument das Polypengrading-System nach Rasp (0 = kein Polypenwachstum, 1 = Polypenwachstum bis in das Siebbein, 2 = Polypenwachstum bis in den mittleren Nasengang, 3 = Polypenwachstum über den mittleren Nasengang hinaus, 4 = komplette Verlegung der Nasenhöhle) verwendet. Dieses einfach verfügbare Instrument wurde im

Rahmen der Nasendoskopie mit starren Optiken standardmäßig in der speziellen AERD-Sprechstunde für präoperative und Nachsorgeuntersuchungen etabliert und ermöglichte so eine retrospektive Beurteilung der Polypenausdehnung.

Ulualp et al. erfassten das Polypenwachstum mittels Endoskopie vor und nach Antileukotrienterapie. Die Beurteilung erfolgte anhand folgender Symptome: Schleimhautödem oder -rötung, schleimiger oder eitrigter Rhinorrhoe, polypoide Läsionen, Verkrustung der Nase. Es erfolgte keine weitere Einteilung der Symptomschwere mittels Score. Ragab et al. nutzten ebenso die endoskopische Untersuchung zur Erfassung des Polypenwachstums, jedoch wird in ihrer Studie nicht berichtet, anhand welcher klinischen Merkmale die Beurteilung vorgenommen wurde. Di Rienzo et al. verwendeten neben Endoskopie zusätzlich computertomographische Kontrolluntersuchungen sowie Rhinomanometrie als dynamisches Verfahren, um die nasale Obstruktion zu messen (179). Jedoch ist die anteriore Rhinomanometrie als objektives Kriterium für Bewertung der nasalen Durchgängigkeit umstritten, da sie stark von der persönlichen Einschätzung des Untersuchers abhängt. Die subjektive Beurteilung der nasalen Obstruktion liefert wichtige Informationen darüber, wie der Patient selbst die Schwere der Symptome wahrnimmt. Der Mangel an Korrelation zwischen subjektiven Einschätzungsscores und objektiven Messinstrumenten könnte bedeuten, dass die objektive Messung mittels Rhinomanometrie von begrenztem klinischen Wert sei (192).

Eine genauere Darstellung der sinusnasalen Polypenmassen ist prinzipiell durch CT-Bildgebung der Nasennebenhöhlen möglich, von welcher neben Di Rienzo et al. beispielsweise auch Pauli et al., Nonaka et al. und Vuralkan et al. (70, 175, 176) Gebrauch machten. In der vorliegenden Arbeit wurde diese Untersuchung ausschliesslich für Fälle mit akuten Komplikationen oder für die Planung einer Revisionsoperation herangezogen, jedoch nicht für Follow-up-Zwecke. Eine unnötige Strahlenexposition des Patienten durch CT-Untersuchungen sollte vermieden werden, da diese mit einer potentiell karzinogenen Wirkung assoziiert sei (193). Interessanterweise konnte zudem laut Stewart et al. (194) zwischen dem Ausmaß des mittels CT-Bildgebung gezeigten Polypenrezidivs und der subjektiven Angaben zu sinonasalen Symptomen durch den Patienten kein Zusammenhang gefunden werden.

Als subjektives Messinstrument wurde in der vorliegenden Arbeit ein validierter Lebensqualitätsfragebogen („Sinonasal Outcome Test – SNOT“ in der deutschen Version) herangezogen, um die Lebensqualität der Patienten zu erfassen – ähnlich wie ihn beispielsweise auch Vuralkan et al. (175) in seiner Studie verwendete. Auch Ulualp et al., Ragab et al. und Di Rienzo et al. verwendeten Fragebögen, um die Studienteilnehmer hinsichtlich ihrer sinonasalen Einschränkungen und im Hinblick auf das postoperative rezidivierende Polypenwachstums systematisch zu erfassen.

Ulualp et al. (174) wählten in ihrer retrospektiven Studie als subjektives Messinstrument ebenfalls einen Patientenfragebogen mit verschiedenen Symptomabfragen, welche Hauptsymptome (Gesichtsschmerz, erschwerte Nasenatmung, Naselaufen, beeinträchtigtetes Riechvermögen) und Nebensymptome (Kopfschmerzen, Mundgeruch, Fatigue, Zahnschmerzen, Husten und Ohrenscherzen) beinhalteten. Da keine genaueren Angaben gemacht wurden, bleibt für den Leser unklar, inwiefern es sich hierbei um einen standardisierten, validierten Fragebogen handelte. Ragab et al. (94) berichteten in ihrer Arbeit von einem klinischen Punktesystem (+2: signifikante Verbesserung, +1: milde bis moderate Verbesserung, 0: keine signifikante Veränderung, -1: leichte Verschlechterung, -2: signifikante Verschlechterung), nach welchem die Patienten am Ende der dreimonatigen Beobachtungsphase beurteilt wurden. In dieses Punktesystem flossen neben der Auswertung der klinischen Symptome (u.a. nasale Symptome: Obstruktion, Anosmie, Niesen, Rhinorrhoe und Nasejucken; thorakale Symptome: Husten, Keuchen, Kurzatmigkeit, Sputum, nächtliches Erwachen) auch weitere Untersuchungsergebnisse ein (zum Beispiel Peak Flow und akustische Rhinometrie), weshalb hier letztlich nicht deutlich wird, welchen Stellenwert die subjektive Selbstbeurteilung durch die Patienten bezüglich deren Lebensqualität einnahm (94).

Laut Pauli et al. (70) beleuchtet ein modernes Therapiekonzept neben medizinisch relevanten Daten auch das subjektive Empfinden des betroffenen Patienten in Bezug auf die Lebensqualität. Auch in Anbetracht des wachsenden Kostendrucks in der Medizin gewann die subjektive Messmethode mittels Lebensqualitätsfragebögen einen neuen Stellenwert hinsichtlich der Bewertung neuer Behandlungsformen. Oftmals stellt sich nach der Auswertung von Lebensqualitätsfragebögen heraus, dass die konventionellen klinischen Marker, wie beispielsweise

computertomographische Befunde, nur schwach mit dem Krankheitsgefühl des betroffenen Patienten korrelieren (195). Daher gewinnt die systematische und standardisierte Befragung der Patienten als valider Parameter im Forschungsgebiet der Rhinologie zunehmend an Relevanz.

In der vorliegenden Untersuchung wurden Daten ausgewertet, welche mittels „SNOT GAV Sinonasal Outcome Test – German Adapted Version“ erhoben wurden. Es wurden gezielt nicht nur primär nasale Aspekte (wie zum Beispiel erschwerte Nasenatmung), sondern auch allgemein praktische oder emotionale Probleme (unter anderem: Schlafprobleme, Frustration, verminderte Leistungsfähigkeit) erfragt. Anhand der individuellen Beschwerdesymptomatik - gemessen mittels SNOT - konnte gezeigt werden, dass die Studienpatienten, die postoperativ eine Behandlung in Anspruch nahmen (MT-Gruppe und AD-Gruppe), in ihrer Lebensqualität weniger eingeschränkt waren im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Mometason. Diese Tatsache kann mehrere Ursachen haben. Zunächst ist zu bedenken, dass diese dreiarmlige Studie in jeder Gruppe verhältnismäßig kleine Stichproben (maximale Teilnehmerzahl n=22, Kontrollgruppe) aufweist. Die untersuchten Patienten spiegeln somit nur einen sehr geringen Teil der erkrankten Personen wider, weshalb es beispielsweise durch sogenannte „Ausreißer“ schnell zu Verzerrungen in der Auswertung kommen kann.

Außerdem ist zu berücksichtigen, dass sich die Patienten aufgrund persönlicher Präferenzen für eine der Therapieformen entschieden haben. Möglicherweise haben die Patienten aus der Kontrollgruppe aus Angst vor einer Therapieumstellung (eventuell verbunden mit dauerhafter Medikamenteneinnahme) oder einer erneuten Operation ihre Symptomatik als weniger beeinträchtigend angegeben. Dies könnte erklären, weshalb sich das postoperative sinonasale Outcome, welches mittels SNOT eruiert wurde, bei allen Gruppen ähnlich darstellt. Darüber hinaus ist zu bedenken, dass die Wahrnehmung der einzelnen Symptome sehr subjektiv ist und unter anderem auf einer persönlichen Belastungsschwelle beruht. Da die Patienten über eine individuell unterschiedlich stark ausgeprägte Wahrnehmung verfügen, resultiert daraus auch eine sehr persönliche Einschätzung der Belastungen.

Follow-Up

Im Hinblick auf die Nachbeobachtungszeit (Follow-up) ist zu betonen, dass unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage keine Langzeitergebnisse (über 15 Monate) hinsichtlich der Auswirkungen von Montelukast auf das sinonasale Outcome bei Patienten mit AERD existieren. Während Ragab et al. eine Nachbeobachtungszeit von nur drei Monaten präsentierten, konnte Di Rienzo et al. mit einer Follow-up Periode von insgesamt sechs Monaten mittelfristige Effekte der medikamentösen Therapie mit Montelukast aufzeigen (94, 179). Die Kontrolluntersuchungen fanden bei Ragab et al. zum Zeitpunkt des Therapieendes (nach drei Monaten) statt, Di Rienzo et al. hingegen führten monatliche Follow-up Untersuchungen durch. Bei Ulualp et al. erstreckte sich die medikamentöse Einnahmedauer über einen Zeitraum von einem bis hin zu 15 Monaten. Die Studienteilnehmer wurden vor Beginn der Antileukotrien-Therapie hinsichtlich der Beschwerdesymptomatik befragt und endoskopisch untersucht. Zum Zeitpunkt der endoskopischen Kontrolluntersuchung (nach Therapie) wurden die Patienten unterschiedlich lange (zwischen 1 - 12 Monate) medikamentös behandelt. An dieser Stelle stellt sich die Frage, warum die Studienteilnehmer so unterschiedlich lange therapiert wurden. Es bleibt unklar, aus welchen Gründen die Patienten zum Teil nur einen oder zwei Monate behandelt wurden. Möglicherweise war das sinonasale Ergebnis nach kürzester Zeit so gut, dass die Patienten ihre Behandlung selbstständig beendet haben. Die Autoren gingen auf diese Thematik nicht näher ein.

In weiteren Untersuchungen bezüglich der Therapie mit Montelukast bei Polyposis nasi et sinuum (ohne AERD) haben die Autoren eine vergleichsmässig kurze Follow-up Periode (vier Wochen bis maximal sieben Monate) gewählt und daher keine Aussagen zu langfristigen Effekten erbracht (70, 95, 156, 175).

In der vorliegenden Untersuchung gelang es, bis zu 19 Patienten (AD-Gruppe), 12 Patienten (KG) und 11 Patienten (MT-Gruppe) über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten und länger (bis zu 72 Monaten, im Durchschnitt 35 Monate) zu untersuchen. Die Messparameter wurden präoperativ, zum Zeitpunkt von 6-9 Monaten postoperativ (mittelfristige Effekte) wie auch zum Zeitpunkt von mehr als 12 Monaten postoperativ (Langzeiteffekte) erfasst. Infolgedessen war es möglich, neben den kurz- und mittelfristigen Effekten auch die Langzeitauswirkungen der

verschiedenen postoperativen medikamentösen Therapieformen zu beleuchten. Als essentieller Teilaspekt spielt der Lebensqualitätsfragebogen eine wichtige Rolle zur Beurteilung neuer Therapiemodalitäten. Die Studienteilnehmer konnten hier insgesamt über einen langen Zeitraum begleitet und beobachtet werden.

Drop-outs

In der Studie von Ragab et al. konnten insgesamt drei Aussteiger (drop-outs), welche aufgrund von Montelukast-Nebenwirkungen abbrachen, gezählt werden. 15 von 18 Studienteilnehmern füllten bei Ulualp et al. den Fragebogen aus und 11 von 15 Patienten nahmen an der endoskopischen Kontrolle teil. Die Gründe für die Drop-outs wurden von den Autoren nicht weiter erläutert. Bei Di Rienzo et al. scheint keiner der Studienteilnehmer die Therapie vorzeitig beendet zu haben.

Im Hinblick auf die Langzeiteffekte kam es in der vorliegenden Untersuchung maximal zu 10 Drop-outs, welche der Kontrollgruppe zuzuordnen sind. Ein Grund für das vermehrte „Ausscheiden“ in der KG könnte sein, dass die Patienten weniger Interesse an der Studie und den damit verbundenen Kontrolluntersuchungen aufbringen konnten. Es ist zu bedenken, dass sich die Studienteilnehmer auf eigenen Wunsch für eines der Therapieregimes entschieden hatten. Möglicherweise haben die Patienten aus der KG die Kontrolltermine nicht wahrgenommen, weil sie nicht mit einer möglichen Verschlechterung konfrontiert werden wollten. Dies hätte für die Betroffenen auf eine Therapieumstellung mit eventueller Medikamenteneinnahme oder auch auf eine erneute Operation hinauslaufen können. Ein anderer Grund könnte sein, dass KG-Patienten sich möglicherweise vom niedergelassenen HNO-Arzt mit Mometasonfuroat-Nasenspray versorgen ließen und daher aus praktisch-logistischen Gründen nicht mehr in die universitäre Sprechstunde kamen. Hervorzuheben sind die Patienten aus der AD-Gruppe, welche bis auf zwei Aussteiger aufgrund von gastrointestinalen Nebenwirkungen konsequent zu den Kontrollterminen erschienen sind. In der MT-Gruppe kam es insgesamt zu sieben Patienten, welche frühzeitig ausstiegen und nicht in der finalen Analyse berücksichtigt werden konnten.

Outcome im Vergleich

Die Ergebnisse der drei Studien decken sich weitgehend mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Im Hinblick auf die objektiv gemessenen Verlaufparameter lässt sich zusammenfassend sagen, dass ein Eindämmen des rezidivierenden Poly-

penwachstums nach einer medikamentösen Therapie mit Antileukotrienen in allen drei Untersuchungen zu beobachten war. Auch in der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei der mit Montelukast behandelten Gruppe langfristig gesehen eine signifikant geringere Polypenrezidivrate (siehe Ergebnisse, 3.2.1 Postoperative endoskopische Daten, Abbildung 5).

Eine signifikante Verbesserung der sinonasalen Beschwerden durch die Antileukotrien-Therapie konnte anhand von subjektiven Patientenangaben bei Ulualp et al. (signifikante Minderung der Haupt- und Nebensymptome) gezeigt werden. Ragab et al. berichteten über eine signifikante subjektive Verbesserung ($p < 0.01$) der sinonasalen Polyposis in der Gruppe der ATA (64 %), in der Gruppe der ASA konnten 50 % von einer Verbesserung ($p > 0.05$) der sinonasalen Polyposis durch die Montelukast-Therapie profitieren. Auch Di Rienzo et al. berichteten über eine Verbesserung der Lebensqualität, in der Nachuntersuchung zeigte keiner der Patienten ein Polypenrezidiv, zudem eine gute Nasenbelüftung und keine subjektiven Einschränkungen (Symptomscore Fragebogen). In der vorliegenden Arbeit zeigen die sinonasalen Daten ein signifikant verbessertes Outcome der Patienten in der MT-Gruppe ($p\text{-Wert}=0.00$) im Zeitverlauf. Im Vergleich zur AD-Gruppe ($p\text{-Wert}=0.01$) wie auch zur Kontrollgruppe ($p\text{-Wert}=0.03$) wies die MT-Gruppe im Langzeit-Follow-up die signifikant niedrigste funktionelle Beeinträchtigung der Lebensqualität auf (siehe Ergebnisse, 3.2.3 Gesamt-SNOT im Zeitverlauf, Abbildung 24).

Trotz der Limitationen (retrospektives Studiendesign, Drop-Outs, fehlende Limitationen) überzeugt die vorliegende Untersuchung durch ihre große Kohorte ($n=61$), standardisierte Messinstrumente und durch ihre lange Nachbeobachtungszeit (Follow-Up von 12 bis zu 72 Monaten). Das Vorhandensein von Drop-outs ist kein unbekanntes Phänomen, denn die Tatsache, dass Probanden zunächst für eine wissenschaftliche Untersuchung rekrutiert wurden, dann aber noch vor Beendigung der Studienphase aus den unterschiedlichsten Gründen (z. B. aufgrund von neu aufgetretenen Erkrankungen, nachträgliche Bedenken, Nebenwirkungen, Zeitmangel, Wohnortwechsel etc.) ausscheiden, ist keine Rarität. Auch wenn ein prospektives Studiendesign, wie beispielsweise bei Di Rienzo et al., einem retrospektiven Studiendesign überlegen ist, bleibt die Aussagekraft der Untersuchung bei einem Follow-up von lediglich sechs Monaten dennoch begrenzt. Da ein Polyposisrezidiv

bei AERD-Patienten in der Regel 3-6 Monate postoperativ zu erwarten ist, ist zur Beurteilung eines möglichen Therapie-Effektes ein längeres Follow-up erforderlich.

5 Zusammenfassung

Die Aspirin-exazerbierte Atemwegserkrankung („aspirin-exacerbated respiratory disease“, AERD) ist eine seltene entzündliche Erkrankung der Atemwege, welche sich klinisch durch die Trias aus chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRS-wNP), Asthma und Intoleranz gegenüber nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) definiert. Der Begriff der AERD wird überwiegend international eingesetzt, während im deutschsprachigen Raum meist von Analgetika-Intoleranz (AI), Samter-Trias oder Morbus Widal gesprochen wird (4). Bei den Betroffenen kommt es durch Ingestion von Aspirin (ASS) oder anderen NSAR zu Intoleranzreaktionen, die von einer leichten Rhinitis bis hin zum Vollbild eines anaphylaktischen Schocks reichen können (42, 43). Die Eradikation von Nasenpolypen bei AERD durch endoskopische Nasennebenhöhlenoperationen bietet eine vorübergehende Linderung der Symptome, greift jedoch nicht in die komplexe zugrunde liegende Pathophysiologie ein. Eine Vielzahl der Patienten entscheidet sich für den operativen Weg und unterzieht sich einer funktionellen endoskopischen endonasalen Sinusoperation (FESS) (77). Die sinonasalen Beschwerden sind aufgrund der ausgeprägten Rezidivpolyposis durch eine alleinige operative Therapie nicht suffizient behandelbar. Für ein langfristig zufriedenstellendes Ergebnis wie auch zur Steigerung der Lebensqualität ist eine postoperative medikamentöse Therapie unabdingbar (89).

Das Verständnis der immunologischen und molekularen Prozesse von chronischer Rhinosinusitis (CRS) mit seiner phänotypischen Vielfalt ist Voraussetzung für eine adäquate und optimale Therapie. Beim Aspirin-Intoleranz-Syndrom scheinen es Störungen im Arachidonsäure-Metabolismus zu sein, die sowohl den Cyclooxygenase- als auch den Lipoxygenase-Stoffwechsel betreffen (13, 16). Aufgrund dieser gravierenden Dysbalance des Arachidonsäuremetabolismus kommt es zu einem Ungleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Mediatoren bei AERD-Patienten. Durch die Minderung der antiinflammatorischen Prostaglandine und durch die übermäßige Zunahme der Leukotriene resultiert eine Broncho- und Vasokonstriktion mit typischer klinischer Intoleranzreaktion nach COX-1-Hemmung (24). Die Vermeidung entsprechender Triggersubstanzen wie Aspirin ist zwingend erforderlich.

Die medikamentöse Therapie der Polyposis nasi bei AERD-Patienten stützt sich auf drei Säulen: topische Kortikosteroide, adaptive Desaktivierung und Antileukotrien-

Therapie (51). Zur Eindämmung des rezidivierenden Polypenwachstums sind Kortikosteroide essentiell und wirksam, bringen jedoch nachhaltig oftmals bei AERD-Patienten kein zufriedenstellendes Ergebnis (77). Die Eradikation der Nasenpolypen durch eine FESS kann in vielen Fällen eine vorübergehende Verbesserung des sinonasalen Outcomes bewirken, jedoch ist diese meist nicht von dauerhaftem Erfolg (88). Ziel der adaptiven Desaktivierung ist es, durch eine wiederholte Einnahme von ASS, ein Toleranzniveau zu induzieren und somit die Lebensqualität bei ASS-sensitiven Patienten zu verbessern (149). In der Behandlung analgetikaintoleranter Patienten hat die adaptive Desaktivierung durch ihren modulierenden Effekt auf den Arachidonsäuremetabolismus einen hohen Stellenwert, jedoch geht diese auch mit verschiedenen Nebenwirkungen durch die dauerhafte Einnahme von ASS einher. Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden wie Gastritis, Ulzera oder Refluxbeschwerden sollten von einer solchen Therapie ausgeschlossen werden. Auch für Schwangere oder Patientinnen mit Kinderwunsch ist die adaptive Desaktivierung keine Option (122). Leukotrienrezeptor-Antagonisten wie Montelukast hemmen die entzündungsfördernde Wirkung von Leukotrienen und haben sich als wertvolles Medikament zur Linderung von Symptomen bei Asthmapatienten mit leichten bis mittelschweren Symptomen erwiesen (154, 196). Darüber hinaus wurde bestätigt, dass Leukotrien-Antagonisten Aspirin induzierte Bronchospasmus- und Exazerbationsraten senken (196). Da bei CRSwNP erhöhte Leukotriene-Spiegel beobachtet werden, sollte die Therapie mit Leukotrien-Rezeptor-Inhibitoren als vielversprechende Option angesehen werden (77, 156). Montelukast scheint durch die Reduktion von inflammatorischen Mediatoren zu einer signifikanten Verbesserung der sinonasalen Symptome bei AERD-Patienten beizutragen (197-199).

In dieser retrospektiven Arbeit wurde die Wirksamkeit der postoperativen Antileukotrien-Therapie hinsichtlich des Polyposisrezidivs bei Patienten mit AERD untersucht. Diese Analyse erfolgte anhand eines Datenvergleiches mit dem postoperativen sinonasalen Outcome bei Analgetikaintoleranten, die sich einer adaptiven Desaktivierung unterzogen (AD-Gruppe) und einem Kollektiv, welches ausschließlich mit einem topischen Steroid behandelt wurde (Kontrollgruppe). Zum präoperativen Zeitpunkt standen 61 vollständige Datensätze von analgetikaintoleranten Patienten zur Verfü-

gung, welche im Rahmen einer spezialisierten AERD-Sprechstunde der HNO-Klinik der LMU München erhoben wurden. Bei allen Studienteilnehmern war die Alters- und Geschlechterverteilung gut vergleichbar (siehe Ergebnisse, 3.1.1 Demographische Daten, Tabelle 1). Bezüglich der präoperativ dokumentierten endoskopischen Befunde und der sinonasalen Daten gab es zwischen den drei untersuchten Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Die präoperative endonasale endoskopische Untersuchung ergab bei allen Studienteilnehmern ein massives Polypenwachstum. Hinsichtlich der subjektiven Beschwerden, welche mittels SNOT systematisch erfasst wurden, zeigte sich ein vergleichsweise hohes Maß an Leidensdruck mit klarem Fokus auf die primär nasalen Symptome (erschwerter Nasenatmung, Niesreiz, Naselaufen, Sekretfluss in den Rachen, dickes schleimiges Nasensekret, Riechminderung) bei allen Gruppen.

Die Studienteilnehmer wurden postoperativ 6-72 Monate (im Mittel 35 Monate) nachbeobachtet, um die mittel- und langfristigen Effekte zu erfassen. Die Nachbeobachtungszeit (Follow-up) wurde in zwei Zeiträume unterteilt, um die zeitliche Dynamik der Polypenrezidive zu evaluieren: 6-9 Monate postoperativ (mittelfristige Effekte) und >12 Monate nach der Operation (FESS) (Langzeiteffekte).

Mittelfristig gesehen zeigten alle Patienten eine Reduktion des Polypenwachstums. Im Vergleich zum Ausgangswert war die Reduktion der Polypengröße in der AD-Gruppe signifikant (siehe Ergebnisse, 3.2.1 Postoperative endoskopische Daten, Tabelle 2). Langfristig gesehen konnten signifikant bessere endoskopische Ergebnisse sowohl in der MT-Gruppe als auch in der AD-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe erzielt werden (siehe Ergebnisse, 3.2.1 Postoperative endoskopische Daten, Abbildung 6). Bei der Analyse der Daten im Zeitverlauf zeigte sowohl die AD-Gruppe als auch die MT-Gruppe nach >12 Monaten ein signifikant geringeres Polypenwachstum im Vergleich zum präoperativen Zeitpunkt (siehe Ergebnisse, 3.2.1 Postoperative endoskopische Daten, Abbildung 4, Abbildung 5). Darüber hinaus konnte beobachtet werden, dass die Polypenrezidivrate sowohl bei der AD-Gruppe als auch bei der Kontrollgruppe zum Langzeit-Follow-up nach >12 Monaten wieder anstieg (im Vergleich zum Zeitpunkt nach 6-9 Monaten post-OP). Bei der MT-Gruppe hingegen zeigte sich im Zeitverlauf ein konstanter Rückgang der Rezidivrate und somit ein anhal-

tend positiver Effekt auf das endoskopische Ergebnis (siehe Ergebnisse, 3.2.1 Postoperative endoskopische Daten, Abbildung 5).

Bei der Evaluation der postoperativen sinonasalen Daten präsentierte sich die MT-Gruppe zu beiden Follow-up-Zeitpunkten (6-9 Monate und >12 Monate postoperativ) in allen drei Subgruppen (primär nasale, sekundär rhinogene und allgemeine Symptome) mit der geringsten Symptombelastung (siehe Ergebnisse, 3.2.2 Postoperative sinonasale Daten, Abbildung 7, Abbildung 8, Abbildung 9). Mittel- und langfristig gesehen zeigte sich die Kontrollgruppe hinsichtlich der primären nasalen Symptomatik am stärksten belastet. Alle Studienteilnehmer waren insbesondere durch die Riechminderung sowie durch die erschwerte Nasenatmung nachhaltig beeinträchtigt. Bei der Analyse der Gesamt-SNOT-Werte im Zeitverlauf (nach >12 Monaten) konnten signifikante Verbesserungen bezüglich der Lebensqualität sowohl bei der AD-Gruppe als auch bei der MT-Gruppe in Relation zu den präoperativen Ausgangswerten festgestellt werden (p-Wert= 0,00). Darüber hinaus zeigte die MT-Gruppe nach > 12 Monaten signifikant bessere SNOT-Ergebnisse im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen (KG: p-Wert= 0,03, AD-Gruppe: p-Wert= 0,01), siehe Ergebnisse, 3.2.3 Gesamt-SNOT im Zeitverlauf, Abbildung 24).

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen ein signifikant geringeres Wiederauftreten von Polypen sowohl in der AD-Gruppe als auch in der MT-Gruppe im Zeitverlauf. Die sinonasalen Daten bestätigen einen signifikant besseren subjektiven Zustand der Patienten, welche mit Montelukast therapiert wurden. Zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-up (nach >12 Monaten) präsentierte sich die MT-Gruppe mit der signifikant niedrigsten funktionellen Beeinträchtigung der Lebensqualität. Patienten, welche sich einer adaptiven Desaktivierung unterziehen, erzielen vergleichsweise gute objektive Ergebnisse, sind allerdings häufig durch die Nebenwirkungen einer laufenden Aspirintherapie belastet, was ihre Lebensqualität stärker beeinträchtigt als Antileukotriene. Insofern sollte die post-FESS Behandlung mit dem Leukotrienrezeptor-Antagonisten Montelukast wie auch die adaptive Desaktivierung als eine der Therapiesäulen bei analgetikaintoleranten Patienten etabliert werden. Die vorliegende Arbeit zeigt ein signifikant verbessertes sinonasales Outcome der beiden Therapiegruppen (MT-Gruppe, AD-Gruppe) verglichen mit der Kontrollgruppe im Zeitverlauf.

Zudem wird deutlich, dass die topische Behandlung mit Mometasonfuroat in der Kontrollgruppe keinen zufriedenstellenden Effekt erbringt. Aufgrund der geringen Nebenwirkungen überzeugt die Montelukast-Therapie im Hinblick auf die Lebensqualität der Betroffenen.

Im Kontext der aktuellen Literatur lässt sich zusammenfassend sagen, dass die vorliegende Arbeit durch das große Patientenkollektiv, standardisierte Messmethodik und eine ausgedehnte Follow-up-Zeit herausragt. Zudem werden in dieser Untersuchung drei aktuell zur Verfügung stehenden Therapieoptionen (topische Kortikosteroide, adaptive Desaktivierung und Antileukotrien-Therapie) bei AERD-Patienten verglichen. Die Effekte einer Steroidbehandlung sind oftmals nur vorübergehend und nicht suffizient. Die Aspirin-Desaktivierung spielt in der Therapie der AERD-Patienten eine wesentliche Rolle, geht jedoch häufig mit schwerwiegenden Nebenwirkungen einher und ist für gewisse Patientengruppen (z. B. Schwangere oder Patientinnen mit Kinderwunsch) keine Option. Im Hinblick auf den hohen Leidensdruck und die Einschränkung der Lebensqualität der betroffenen Patienten ist es von großer Bedeutung, eine auf lange Sicht gut verträgliche und nachhaltig zufriedenstellende Therapie anzubieten. Aktuelle Erkenntnisse zum immunologischen Mechanismus und zur Pathophysiologie der AERD sind derzeit ein aktives Forschungsgebiet. Die Therapie mit Biologika lässt vielversprechende Ergebnisse erhoffen (138-140, 200), ist jedoch eine sehr kostenintensive Therapiestrategie und derzeit nur auf ein limitiertes, meist lediglich im Rahmen von Studien therapiertes Patientenkollektiv beschränkt. Die Erkenntnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen in der MT-Gruppe sowohl ein signifikant geringeres Wiederauftreten von Polypen als auch die signifikant niedrigste funktionelle Beeinträchtigung der Lebensqualität. Durch die Evaluation des Stellenwerts der medikamentösen Therapie mit Montelukast im Hinblick auf das postoperative funktionelle Outcome bei Patienten mit AERD wird durch die vorliegende Untersuchung deutlich, dass die Antileukotrien-Therapie eine wirkungsvolle und gewinnbringende Therapiemodalität bei der Behandlung von AERD-Patienten mit Rezidivpolyposis darstellt.

6 Literaturverzeichnis

1. Pfaar O, Klimek L. Aspirin desensitization in aspirin intolerance: update on current standards and recent improvements. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6:161-6.
2. Widal F, Abrami P, Lermoyez J. First complete description of the aspirin idiosyncrasy-asthma-nasal polyposis syndrome (plus urticaria) - 1922 (with a note on aspirin desensitization) *J Asthma*. 1987;24(5):297-300.
3. Kennedy JL, Stoner AN, Borish L. Aspirin-exacerbated respiratory disease: Prevalence, diagnosis, treatment, and considerations for the future. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(6):407-13.
4. Samter M, Jr. BRF. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med*. 1968;68(5):975-83.
5. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:773-86.
6. Umbreit C, Virchow JC, Thorn C, Hörmann K, Klimek L, Pfaar O. Analgetikaintoleranz. *Internist*. 2010;51(9):1196-201.
7. Laidlaw T. Current Knowledge and Management of Hypersensitivity to Aspirin and NSAIDs. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;5(3):537-45.
8. Adappa N, Ranasinghe V, Trope M. et al. Outcomes after complete endoscopic sinus surgery and aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Forum Allergy Rhinol*. 2018;8:49-53.
9. Hitomi Y, Ebisawa M, Tomikawa M, Imai T, Komata T, Hirota T. et al. Associations of functional NLRP3 polymorphisms with susceptibility to food-induced anaphylaxis and aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:779-85.
10. Akahoshi M, Obara K, Matsuda A, Hasegawa K, Takahashi N. et al. Functional promotor polymorphism in the TBX21 gene associated with aspirin-induced asthma. *Hum Genet*. 2005;117:16-26.
11. Kowalski ML. et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and GA2LEN/HANNA*. *Allergy*. 2011;66(7):818-29.
12. Szczeklik A, Nizankowska E, Serafin A, Dyczek A, Duplaga M, Musial J. Autoimmune phenomena in bronchial asthma with special reference to aspirin intolerance. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1753-6.
13. Szczeklik A. Aspirin-induced asthma as a viral disease. *Clin Allergy*. 1988;18:15-20.
14. Pérez-Novo CA, Kowalski ML, Kuna P, Ptasinska A, Holtappels G, van Cauwenberge P. et al. Aspirin sensitivity and IgE antibodies to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyposis: studies on the relationship. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004;133:255-60.
15. Palikhe N, Kim S-H, Cho B-Y, Ye Y, Hur G, Park H. Association of three sets of high-affinity IgE receptor (FcεR1) polymorphisms with aspirin-intolerant asthma. *Respir Med*. 2008;102:1132-9.
16. Babu K, Salvi S. Aspirin and asthma. *Chest*. 2000;118(5):1470-6.
17. Simon RA, Dazy KM, Waldram JD. Update on Aspirin Desensitization for Chronic Rhinosinusitis with Polyps in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease (AERD). *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(3):508.
18. Szczeklik A, Stevenson D. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(5):913-21. quiz 22.
19. Stevenson DD. Aspirin sensitivity and desensitization for asthma and sinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009;9:155-63.
20. White A, Stevenson D. Aspirin-exacerbated respiratory disease: update on pathogenesis and desensitization. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33(6):588-94.

21. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(5):986-1000.
22. Klimek L, Dollner R, Pfaar O, Mullol J. Aspirin Desensitization: Useful Treatment for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP) in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease (AERD). *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(6):441.
23. Roca-Ferrer J. Low prostaglandin E2 and cyclooxygenase expression in nasal mucosa fibroblasts of aspirin-intolerant asthmatics. *Respirology.* 2013;18(4):711-7.
24. Klimek L, Pfaar O, Kirsche H. Die adaptive Desaktivierungsbehandlung bei Patienten mit ASS-Intoleranz-Syndrom: Übersicht über ein ursächlich-orientiertes Therapieprinzip. *Allergologie.* 2014:25-32.
25. Mita H. et al. Possible involvement of mast-cell activation in aspirin provocation of aspirin-induced asthma. *Allergy.* 2001;56(11):1061-7.
26. Narayanankutty A. et al. Biochemical pathogenesis of aspirin exacerbated respiratory disease (AERD). *Clin Biochem.* 2013;46(7-8):566-78.
27. Szczeklik A, Sanak M. The broken balance in aspirin hypersensitivity. *Eur J Pharmacol.* 2011;533(1-3):145-55.
28. Perez-Novo C, Watelet J, Claeys C. et al.: Prostaglandin, leukotriene, and lipoxin balance in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:1189-96.
29. Steinke J, Bradley D, Arango P. et al.: Cysteinyl leukotriene expression in chronic hyperplastic sinusitis -nasal polyposis: Importance to eosinophilia and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:342-9.
30. Christie PE, Tagari P, Ford-Hutchinson AW. et al.: Urinary leukotriene E4 concentrations increase after aspirin challenge in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143:1025-9.
31. Corrigan C, Mallett K, Ying S. et al.: Expression of the cysteinyl leukotriene receptors cysLT(1) and cysLT (2) in aspirin-sensitive and aspirin-tolerant chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:316-22.
32. Sousa AR, Parikh A, Scadding GK. et al.: Leukotriene-receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin-sensitive rhinosinusitis. *N Engl J Med.* 2002;347:1493-9.
33. Maekawa A, Kanaoka Y, Xing W, Austen KF. Functional recognition of a distinct receptor preferential for leukotriene E4 in mice lacking the cysteinyl leukotriene 1 and 2 receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:16695-700.
34. Nonaka Y, Hiramoto T, Fujita N. Identification of endogenous surrogate ligands for human P2Y12 receptors by in silico and in vitro methods. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;337:281-8.
35. Paruchuri S, Tashimo H, Feng C. Leukotriene E4-induced pulmonary inflammation is mediated by the P2Y12 receptor. *J Exp Med.* 2009;206:2543-55.
36. Laidlaw TM, Boyce JA. Aspirin-exacerbated respiratory disease-New prime suspects. *N Engl J Med.* 2016;374:484-8.
37. Laidlaw TM, Kidder MS, Bhattacharyya N. et al. Cysteinyl leukotriene overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease is driven by platelet-adherent leukocytes. *Blood.* 2012;119:3790-8.
38. Berges-Gimeno M, Simon R, Stevenson D. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89:474-8.
39. Lecomte J. et al.: The beta-adrenergic theory of atopy according to Szentivanyi. *Rev Med Liege.* 1969;24(24):872-9.

40. Randerath WJ, Galetke W. Differenzialdiagnose der rezidivierenden Polyposis nasi: Das Analgetika-Asthma-Syndrom. *Dtsch Arztebl.* 2007;104(46):3178-83.
41. Garcia Cruz ML, Jimenez-Chobillon MA, Teran LM. Rhinosinusitis and aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy (Cairo).* 2012;273752.
42. Taniguchi M, Mitsui C, Hayashi H, Ono E, Kajiwara K, Mita H, et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD): Current understanding of AERD. *Allergology International.* 2019;68:289-95.
43. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *Br Med J.* 1975;1(5949):67-9.
44. Cahill KN, Bensko JC, Boyce JA, Laidlaw TM. Prostaglandin D(2): A dominant mediator of aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:245-52.
45. Fukotomi Y, Taniguchi M, Tsuburai T, Okada C, Shimoda T, Onaka A. et al., and National Hospital Organization Research Network for Asthma. Survey of asthma control and anti-asthma medication use among Japanese adult patients. *Arerugi.* 2010;59:37-46 (in Japanese).
46. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA (#) and GA2LEN/HANNA. *Allergy.* 2011;66:818-29.
47. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: a meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:676-81.
48. Taniguchi M. Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD). *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* 2013;102:1426-773.
49. Serrano C, Valero A, Picado C. Rhinitis and asthma: one airway, one disease. *Arch Bronconeumol.* 2005;41(10):569-78.
50. Settignano GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1977;59(1):17-21.
51. Fokkens W, Lund V, Mullol J. EP3OS 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology.* 2007;45(2):97-101.
52. Palikhe NS, Kim JH, Park HS. Update on recent advances in the management of aspirin exacerbated respiratory disease. *Yonsei Med J.* 2009;50(6):744-50.
53. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J.* 2000;16:432-6.
54. Morwood K. et al. Aspirin-sensitive asthma. *Intern Med J.* 2005;35(4):240-6.
55. Thorn C, Klimek L, Hörmann K, Pfaar O. Diagnostik des ASS-Intoleranz-Syndroms: Variabilität der Reaktionen nach oraler Provokation. *Allergo J.* 2009;18:p. p.43.
56. Ostertag P, Kramer M. The sinobronchial syndrome. Assessment of the influence of the upper on the lower airway diseases. *Laryngorhinootologie.* 2003;82(6):p. 440-58; quiz 59-2.
57. Cardet J, White A, Barrett N. et al. Alcohol-induced respiratory symptoms are common in patients with aspirin exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2:208-13.

58. A S. Pseudoallergische Reaktionen auf nicht steroidale Antiphlogistika. In: Heppt W, Bachert, C: Praktische Allergologie - Schwerpunkt HNO-Heilkunde. Stuttgart: Thieme 1998:233-8.
59. Nizankowska E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczynska M, Picado C, Scadding G, et al. EAA-CI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy*. 2007;62:1111-8.
60. Brune K, Hinz B. The discovery and development of antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2391-9.
61. Gamboa P, Sanz M, Caballero M. et al. The flow-cytometric determination of basophil activation induced by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is useful for in vitro diagnosis of the NSAID hypersensitivity syndrome. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:1448-57.
62. Schafer D, Lindenthal U, Wagner M, Bolcskei P, Baenkler H. Effect of prostaglandin E2 on eicosanoid release by human bronchial biopsy specimens from normal and inflamed mucosa. *Thorax*. 1996;51:919-23.
63. de Weck A, Sanz M. Cellular allergen stimulation test (CAST). 2003. 2004; *J Investig Allergol Clin Immunol*(14).
64. Lee R, Stevenson D. Aspirin-exacerbated respiratory disease: Evaluation and management. *Allergy Asthma Immunol Res* 3. 2011;3:3-10.
65. Dahlen B, Kumlin M, Margolskee D. The leukotriene-receptor antagonist MK-0679 blocks airway obstruction induced by inhaled lysine-aspirin in aspirin-sensitive asthmatics. *Eur Respir J*. 1993;6:1018-26.
66. Pauls J, Simon R, Daffern P, Stevenson D. Lack of effect of the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton in blocking oral aspirin challenges in aspirin-sensitive asthmatics. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;85:40-5.
67. Fountain C, Mudd P, Ramakrishnan V, Sillau S, Kingdom T, Katial R. Characterization and treatment of patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111:337-41.
68. Ta V, White A. Survey-defined patient experiences with aspirin exacerbated respiratory disease (AERD). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:711-8.
69. Klimek L, Pfaar O. Aspirin intolerance: does desensitization alter the course of the disease? *Immunol Allergy Clin North* 2009;29:669-75.
70. Pauli C, Fintelman R, Klemens C, Hilgert E, Jund F, Rasp G, et al. Polyposis nasi - Besserung der Lebensqualität durch Leukotrien-Rezeptorantagonisten. *Laryngorhinootologie*. 2007;86:282-6.
71. Stevens WW, Schleimer RP. AERD as an Endotype of Chronic Rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;36(4):669-80.
72. Delaney J. The diagnosis of aspirin idiosyncrasy by analgesic challenge. *Clin Allergy*. 1976;6:177-81.
73. Dursun A, KA W, Simon R, Karasoy D, Stevenson D. Predicting outcomes of oral aspirin challenges in patients with asthma, nasal polyps, and chronic sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100:420-5.
74. Mascia K, Borish L, Patrie J. et al. Chronic hyperplastic eosinophilic sinusitis as a predictor of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94:652-7.
75. Kowalski M, Agache I, Bavbek S. et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)—a EAACI position paper. *Allergy*. 2019;74:28-39.

76. Lee Y. New phenotypes in hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2019;19(4):302-7.
77. Alobid I, Cardelus S, Picado C, Mullol J. Antileukotrienes in rhinosinusitis and nasal polyposis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2008;4(3):331-7.
78. Gosepath J, Mann W. Current concepts in therapy of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2005;67(3):125-36.
79. Stuck B. et al. Rhinosinusitis guidelines of the German Society for Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery. 2007;55(10):758-60, 62-4, 66-77.
80. Chester A, Antisdell J, Sindwani R. Symptom-specific outcomes of endoscopic sinus surgery: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;140(5):p. 633-9.
81. Stammberger H. Surgical treatment of nasal polyps: past, present, and future. *Allergy*. 1999;54 Suppl. 53:7-11.
82. Daniel M, Goran J, D. WE, Rotenberg BW. Revision Rates After Endoscopic Sinus Surgery: A Recurrence Analysis. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 2011;120(3):162-6.
83. Samter M, Beers RJ. Concerning the nature of intolerance to aspirin. *J Allergy* 1967;40:281-93.
84. Stevenson D, Hankammer M, Mathison D. Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: Long-term outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98:751-8.
85. Mendelsohn D, Jeremic G, Wright E, Rotenberg B. Revision rates after endoscopic sinus surgery: A recurrence analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2011;120:162-6.
86. Albu S. Recurrence rates in endonasal surgery for polyposis. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 2004;58(1):79-86.
87. Jantti-Alanko S, Holopainen E, Malmberg H. Recurrence of nasal polyps after surgical treatment. *Rhinol Suppl*. 1989;8:59-64.
88. Awad OG, Lee JH, Fasano MB, Graham SM. Sinonasal outcomes after endoscopic sinus surgery in asthmatic patients with nasal polyps: a difference between aspirin-tolerant and aspirin-induced asthma? *Laryngoscope*. 2008;118(7):1282-6.
89. Amar Y, Frenkiel S, Sobol S. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis in patients having Samter's triad. *J Otolaryngol*. 2000;29(1):p. 7-12.
90. Knowles S, Drucker A, Weber E, Shear N. Management options for patients with aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug sensitivity. *Ann Pharmacother*. 2007;41:1191-200.
91. Kowalski M, Makowska J. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with aspirin hypersensitivity: Safety of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Treat Respir Med*. 2006;5:399-406.
92. Woessner K, Simon R, Stevenson D. The safety of celecoxib in patients with aspirin-sensitive asthma. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2201-6.
93. Kieff D, Busaba N. Efficacy of montelukast in the treatment of nasal polyposis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114:941-5.
94. Ragab S, Parikh A, Darby YC, Scadding GK. An open audit of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in nasal polyposis associated with asthma. *Clinical and Experimental Allergy*. 2001;31:1385-91.
95. 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.
96. Paggiaro P, Bacci E. Montelukast in asthma: a review of its efficacy and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2011;2(1):p. 47-58.

97. Li K, Lee A, Abuzeid W. Aspirin Exacerbated Respiratory Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Med Sci (Basel)*. 2019;7(3):45.
98. Mastalerz L, Milewski M, Duplaga M. et al. Intranasal fluticasone propionate for chronic eosinophilic rhinitis in patients with aspirin-induced asthma. *Allergy*. 1997;52:895-900.
99. Hissaria P. et al. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:128-33.
100. Benitez P. et al. A short course of oral prednisone followed by intranasal budesonide is an effective treatment of severe nasal polyps. *Laryngoscope*. 2006;116(5):770-5.
101. Virolainen E, Puhakka H. The effect of intranasal beclomethasone dipropionate on the recurrence of nasal polyps after ethmoidectomy. *Rhinology*. 1980;18(1):9-18.
102. Karlsson G, Rundcrantz H. A randomized trial of intranasal beclomethasone dipropionate after polypectomy. *Rhinology*. 1982;20(3):144-8.
103. Dingsor G. Flunisolide nasal spray 0.025% in the prophylactic treatment of nasal polyposis after polypectomy. A randomized, double blind, parallel, placebo controlled study. *Rhinology*. 1985;23(1):49-58.
104. Drettner B, Ebbesen A, Nilsson M. Prophylactic treatment with flunisolide after polypectomy. *Rhinology*. 1982;20(3):149-58.
105. Hartwig S. et al. Budesonide nasal spray as prophylactic treatment after polypectomy (a double blind clinical trial). *J Laryngol Otol*. 1988;102(2):148-51.
106. Sastre J, Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(1):1-12.
107. Cave A, Arlett P, Lee E. Inhaled and nasal corticosteroids: factors affecting the risks of systemic adverse effects. *Pharmacol Ther*. 1999;83(3):p. 153-79.
108. Zeiss C, Lockey R. Refractory period to aspirin in a patient with aspirin-induced asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1976;57(5):440-8.
109. Gosepath J, Schaefer D, Amedee RG, Mann WJ. Individual monitoring of aspirin desensitization. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127(3):316-21.
110. Kowalski ML, Grzelewska-Rzymowska I, Szmidi M, Rozniecki J. Clinical efficacy of aspirin in "desensitised" aspirin-sensitive asthmatics. *Eur J Respir Dis*. 1986;69(4):219-25.
111. Berges-Gimeno M, Simon R, Stevenson D. Early effects of aspirin desensitization treatment in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90(3):338-41.
112. Schmitz-Schumann M, Schaub E, Vircho C. Inhalation provocation test with lysine-acetylsalicylic acid in patients with analgetics-induced asthma (author's transl). *Prax Klin Pneumol*. 1982;36(1):17-21.
113. Stevenson D, Pleskow W, Simon R. et al. Aspirin-sensitive rhinosinusitis asthma: a double-blind crossover study of treatment with aspirin. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;73(4):500-7.
114. Parikh A, Scadding G. Intranasal lysine-aspirin in aspirin-sensitive nasal polyposis: a controlled trial. *Laryngoscope*. 2005;115(8):1385-90.
115. 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.
116. Weber R. et al. Aspirin desensitization: therapy options in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *HNO* 2012;60(4):369-83.

117. Havel M, Ertl L, Braunschweig F, Markmann S, Leunig A, Gamarra F, et al. Sinonasal outcome under aspirin desensitization following functional endoscopic sinus surgery in patients with aspirin triad. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270:571-8.
118. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(1):180-6.
119. Forer B, Kivity S, Sade J, Landsberg R. Aspirin desensitization for ASA triad patients: Prospective study of the rhinologist's perspective. *Rhinology.* 2011;49(1):95-9.
120. Sweet JM, Stevenson DD, Simon RA, Mathison DA. Long-term effects of aspirin desensitization-treatment for aspirin-sensitive rhinosinusitis asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;85(1 Pt 1):59-65.
121. Klimek L. ASS-Intoleranz-Syndrom: Aktuelle Optionen der Therapie. *Dtsch Arztebl.* 2017;114(50):28.
122. Ta V, Simon R. State of the Art: Medical treatment of aspirin exacerbated respiratory disease (AERD). *Am J Rhinol Allergy.* 2015;29(1):41-3.
123. Barnes N, Dejong B, Miyamoto T. Worldwide clinical experience with the first marketed leukotrien receptor antagonist. *Chest.* 1997;111 (suppl 2):52-60.
124. Diamant Z, Bel E, Dekhuijzen P. Anti-leukotriene therapy in asthma. *Neth J Med.* 1998;53:176-89.
125. Drazen J. Clinical pharmacology of leukotriene receptor antagonists and 5-lipoxygenase inhibitors. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:233-7.
126. Knorr B, Matz J, Bernstein J. et al.: Montelukast for chronic asthma in 6- and 14-year old children: a randomized, double-blind trial. *JAMA.* 1998;279:1181-6.
127. Nathan R. Anti-leukotriene agents: a new direction in asthma therapy. *J Asthma.* 1996;33:353-66.
128. O'Byrne P, Israel E, Drazen JM. Antileukotrienes in the treatment of asthma. *Ann Intern Med.* 1997;127:472-80.
129. Tan R. The role of antileukotrienes in asthma management. *Curr Opin Pulm Med.* 1998;4:25-30.
130. Grundmann T, Topfner M. [Treatment of ASS-Associated Polyposis (ASSAP) with a cysteinyl leukotriene receptor antagonist - a prospective drug study on its antiinflammatory effects]. *Laryngorhinootologie.* 2001;80(10):576-82.
131. Tintinger GR, Feldman C, Theron AJ, Anderson R. Montelukast: more than a cysteinyl leukotriene receptor antagonist? *ScientificWorldJournal.* 2010;10:2403-13.
132. Peters-Golden M, Henderson WR, Jr. Leukotrienes. *N Engl J Med.* 2007;357(18):1841-54.
133. Lagente Ve. Role of matrix metalloproteinases in the inflammatory process of respiratory diseases. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* 48(3):440-4.
134. Gualano RC, Vlahos R, Anderson GP. What is the contribution of respiratory viruses and lung proteases to airway remodelling in asthma and chronic obstructive pulmonary disease? *Pulmonary pharmacology & therapeutics.* 2006;19(1):18-23.
135. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald JM, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J.* 2008;31(1):143-78.
136. Klimek L. et al. [Immunology of chronic sinus rhinosinusitis with nasal polyps as a basis for treatment with biologicals]. *HNO.* 2019;67(1):15-26.
137. San Nicolo M. et al. The time course of nasal cytokine secretion in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) undergoing aspirin desensitization: preliminary data. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019.

138. Bachert C, Geveart P, P. H. Biotherapeutics in Chronic Rhinosinusitis with and without Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(6):1512-6.
139. De Greve G. et al. Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:22.
140. Simon HU. et al. The Cellular Functions of Eosinophils: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(1):11-23.
141. Rasp G, al. e. A new system for the classification of ethmoid polyposis. Effect of combined local and systemic steroid therapy. *Laryngorhinootologie.* 2000;79(5):266-72.
142. Bousquet J, Clark TJ, Hurd S, Khaltaev N, Lenfant C, O'Byrne P, et al. GINA guidelines on asthma and beyond. *Allergy.* 2007;62(2):102-12.
143. Stammberger H, Posawetz W. Functional endoscopic sinus surgery: concept, indications and results of the Messerklinger technique. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1990;247(2):63-76.
144. Baumann G, Blumenstock H, De Maddalena PK, Plinkert JFP. Validierung des Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version (SNOT-20 GAV) zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Rhinosinosis (CRS).
145. Laidlaw T. The journal of allergy and clinical immunology In practice 2213-2198. 2017;5(3):537-45.
146. Xu JJ, Sowerby L, Rotenberg BW. Aspirin desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease (Samter's Triad): a systematic review of the literature. *International Forum of Allergy & Rhinology.* 2013;3(11):915-20.
147. Awad OG, Fasano MB, Lee JH, Graham SM. Asthma outcomes after endoscopic sinus surgery in aspirin-tolerant versus aspirin-induced asthmatic patients. *Am J Rhinol.* 2008;22(2):197-203.
148. Batra PS, Kern RC, Tripathi A, Conley DB, Ditto AM, Haines GK, 3rd, et al. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery in patients with nasal polyps and asthma. *Laryngoscope.* 2003;113(10):1703-6.
149. Fruth K, Pogorzelski B, Schmidtman I, Springer J, Fennan N, Fraessdorf N, et al. Low-dose aspirin desensitization in individuals with aspirin-exacerbated respiratory disease. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2013;68(5):659-65.
150. Giavina-Bianchi P, Aun M, Takejima P, Kalil J, Agondi R. United airway disease: current perspectives. *Journal of Asthma and Allergy.* 2016;9:93-100.
151. Togias A. Mechanisms of nose-lung interaction. *Allergy.* 1999;57(Suppl 57):94-105.
152. Cobanoglu B, Toskala E, Ural A, Cingi C. Role of leukotriene antagonists and antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(2):203-8.
153. Haberal I, Corey JP. The role of leukotrienes in nasal allergy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(3):274-9.
154. Cingi C, Muluk NB, Ipci K, Sahin E. Antileukotrienes in Upper Airway Inflammatory Diseases. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(11):64.
155. Klaus K. Leukotrien-Rezeptor-Antagonist: Eine neue Option für Asthma-Patienten. *Ärzteblatt.* 1998;95(22).
156. Parnes SM. The role of leukotriene inhibitors in patients with paranasal sinus disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;11(3):184-91.
157. Wentzel JL, Soler ZM, DeYoung K, Nguyen SA, Lohia S, Schlosser RJ. Leukotriene antagonists in nasal polyposis: A meta-analysis and systemic review. *American Journal of Rhinology & Allergy.* 2013;27(6):482-9.

158. Jung T, Juhn S, Hwang D. et al.: Prostaglandines, leukotrienes, and other arachidonic acid metabolites in nasal polyps and nasal mucosa. *Laryngoscope*. 1987;97:184-8.
159. Pinto S, Gallo O, Polli G. et al.: Cyclooxygenase and lipooxygenase metabolite generation in nasal polyps. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1997;57:533-7.
160. Schmid M, Gode U, Schafer D. Arachidonic acid metabolism in nasal tissue and peripheral blood cells in aspirin intolerant asthmatics *Acta Otolaryngo*. 1999;119:277-80.
161. Baenkler H, Schafer D, Hosemann W. Eicosanoids from biopsy of normal and polypous nasal mucosa. *Rhinology*. 1996;34:166-70.
162. Kutting B, Nieschalk M, Brehler R. A new concept for treatment of sinonasal polyposis. *Allergy*. 2000;55:1091-2.
163. 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.
164. Melillo G, Balzano G, Bianco S, Dahlen B, Godard P, Kowalsky ML, et al. Report of the INTERASMA Working Group on Standardization of Inhalation Provocation Tests in Aspirin-induced Asthma. Oral and inhalation provocation tests for the diagnosis of aspirin-induced asthma. *Allergy*. 2001;56(9):899-911.
165. Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(5):581-6.
166. Nizankowska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J*. 2000;15(5):863-9.
167. Kowalski ML. Management of aspirin-sensitive rhinosinusitis-asthma syndrome: what role for aspirin desensitization? *Allergy Proc*. 1992;13(4):175-84.
168. Chung JH. et al.: Altered Quality of Life and Psychological Health (SCL-90-R) in Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015;124(8):663-70.
169. Greguric T. et al.: Differences in the Sino-Nasal Outcome Test 22 and visual analog scale symptom scores in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2016;30(2).
170. Ferguson BJ, Otto BA, Pant H. When surgery, antibiotics, and steroids fail to resolve chronic rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29(4):719-32.
171. Chiu JT. Improvement in aspirin-sensitive asthmatic subjects after rapid aspirin desensitization and aspirin maintenance (ADAM) treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 1983;71(6):560-7.
172. Lee JY, Simon RA, Stevenson DD. Selection of aspirin dosages for aspirin desensitization treatment in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(1):157-64.
173. Van Gerven L, Langdon C, Cordero A, Cardelus S, Mullol J, Alobid I. Lack of long-term add-on effect by montelukast in postoperative chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps. *Laryngoscope*. 2018;128(8):1743-51.
174. Ulualp SO, Sterman BM, Toohill RJ. Antileukotriene therapy for the relief of sinus symptoms in aspirin triad disease. *Ear Nose Throat J*. 1999;78(8):604-6, 8, 13.
175. Vuralkan E, Saka C, Akin I, S. H, Uzmez UB, G. K, et al. Comparison of montelukast and mometasone furoate in the prevention of recurrent nasal polyps. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2012;6(1):5-10.

176. Nonaka M, Sakanushi A, Kusama K, Ogihara N, Yagi T. One-year evaluation of combined treatment with an intranasal corticosteroid and montelukast for chronic rhinosinusitis associated with asthma. *J Nippon Med Sch.* 2010;77(1):21-8.
177. Yazici Z, Sayin I, Bozkurt E. Effect of montelukast on quality of life in subjects with nasal polyposis accompanying bronchial asthma. *Turkish J Ear Nose Throat.* 2011;21:210-4.
178. Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, Zetterstrom O, Bochenek G, Kumlin M, et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(4 Pt 1):1187-94.
179. Di Rienzo L, Artuso A, Cerqua N. Antileukotrienes in the prevention of postoperative recurrence of nasal polyposis in ASA syndrome. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2000;20:336-42.
180. Mostafa B, Abdel Hay H, Mohammed H, Yamani M. Role of leukotriene inhibitors in the postoperative management of nasal polyps. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2005;67:148-53.
181. Jintao D, Luo B, Jiao Z, Lingyu Y, Ruowu L, Jie Z, et al. The role of cysteinyl leukotrienes and their receptors in refractory nasal polyps. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2017;126:39-48.
182. Schapowal A, Simon H, Schmitz-Schumann M. Phenomenology, pathogenesis, diagnosis and treatment of aspirin-sensitive rhinosinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 1995;49(235-250).
183. Settignano G. Epidemiology of nasal polyps. *Allergy Asthma Proc.* 1996;17:231-6.
184. Sonnevile A. Asthma and aspirin. *Allerg Immunolog Paris.* 1998;30:17-119.
185. 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. *Clinical Immunology.* 2015;160:349-57.
186. Buchheit KM, Laidlaw TM. Update on the Management of Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8(4):298-304.
187. Jang D, Comer B, Lachanas V, Kountakis S. Aspirin sensitivity does not compromise quality-of-life outcomes in patients with Samter's triad. *Laryngoscope.* 2014;124:34-7.
188. Robinson J, Griest S, James K, Smith T. Impact of aspirin intolerance on outcomes of sinus surgery. *Laryngoscope.* 2007;117:825-30.
189. Kim J, Kountakis S. The prevalence of Samter's triad in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J.* 2007;86:396-9.
190. Yip J, Yao C, Lee J. State of the art: a systematic review of the surgical management of aspirin exacerbated respiratory disease. *Am J Rhinol Allergy.* 2014;28:493-501.
191. Young J, Frenkiel S, Tewfik M, Mouadeb D. Long-term outcome analysis of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis. *AM J Rhinol.* 2007;21:743-7.
192. Yaniv E, Hadar T, Shvero J, Raveh E. Objective and subjective nasal airflow. *Am J Otolaryngol.* 1997;18(1):29-32.
193. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2277-84.
194. Stewart MG, Sicard MW, Piccirillo JF, Diaz-Marchan PJ. Severity staging in chronic sinusitis: are CT scan findings related to patient symptoms? *Am J Rhinol.* 1999;13(3):161-7.
195. Bhattacharyya T, Piccirillo J, Wippold F. Relationship between patient-based descriptions of sinusitis and paranasal sinus computed tomographic findings. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;123:1189-92.
196. Zhang H, Jia C, Lv Y, Gibson P, Wang G. Montelukast for prevention and treatment of asthma exacerbations in adults: systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(4):278-87.

197. Dahlén S, Malmström K, Nizankowska E, Dahlén B, Kuna P, Kowalski M, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(1):9-14.
198. Lee D, Haggart K, Robb F, Lipworth B. Montelukast protects against nasal lysine-aspirin challenge in patients with aspirin-induced asthma. *Eur Respir J.* 2004;24(2):226-30.
199. Sakalar E, Muluk N, Kar M, Cingi C. Aspirin-exacerbated respiratory disease and current treatment modalities. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(3):1291-300.
200. Kim DW, and Cho SH. Emerging Endotypes of Chronic Rhinosinusitis and Its Application to Precision Medicine. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017;9(4):299-306.

7 Publikation

Die vorliegende Dissertation wurde in folgendem *Journal* veröffentlicht:

San Nicolás M, Habermann N, Havel M. AERD Associated Nasal Polyposis: Efficacy of Postoperative Antileukotriene Therapy in Comparison with Aspirin Desensitization. A Retrospective Study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(10):790-798.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32777782/>

8 Anhang

8.1 Lebensqualitätsfragebogen (Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version, SNOT-20 GAV)

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

9 Danksagung

Ich möchte mich herzlichst bei den folgenden Personen bedanken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Zunächst bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Martin Canis, Direktor der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München, für die Ermöglichung dieser wissenschaftlichen Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Miriam Havel für die freundliche Vergabe des Dissertationsthemas und das stete Interesse sowie die rege Unterstützung bei sämtlichen Fragestellungen während der Dissertationsphase.

Weiterhin danke ich Frau Dr. med. Marion San Nicoló für die hervorragende Betreuung, große fachliche Kompetenz und ihre ständige Hilfsbereitschaft.

Des Weiteren danke ich Herrn Dr. med. Alexander Crispin, Mitarbeiter des Instituts für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der LMU München, für die Unterstützung in der statistischen Auswertung.

Ich bedanke mich auch bei meiner Patentante Frau Dr. Heidi Koch, die als „fachfremde“ Wissenschaftlerin, einen kritischen Blick auf meine Arbeit geworfen hat und bei meinem Vater Helmut Habermann, der die Formatierung finalisiert und letzte Tippfehler ausgemerzt hat.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Freunden und meiner Familie bedanken, die mich während der Arbeit an meiner Dissertation begleitet haben.



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

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.

Ort, Datum

Nicole Habermann

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand