

ASS-Intoleranz-Syndrom und persistierende Rhinosinusitis

Differentialdiagnostik und Therapie

Abkürzungen	
AIS	Analgetika-Intoleranz-Syndrom
ASS	Acetylsalicylsäure
CAST	Cellular allergen stimulation test
CRS	Chronische Rhinosinusitis
CRSwNP	Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis, Chronische Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis
FESS	Functional Endoscopic Sinus Surgery, funktionelle endoskopische Nasennebenhöhlenchirurgie
FET	Funktioneller Eikosanoidtest
GKS	Glukokortikosteroide
LRA	Leukotrien-Rezeptor-Antagonist
nGKS	Nasale Glukokortikosteroide
NNH	Nasennebenhöhle
NSAR	Nichtsteroidale Antiphlogistika

Die persistierende chronische Rhinosinusitis stellt aufgrund ihrer häufig hohen negativen Beeinflussung der Lebensqualität und ihrem langwierigen Krankheitsverlauf mit häufig frustrierten Therapiezyklen ein großes Problem sowohl für die Betroffenen als auch für die Behandelnden dar. Häufig tritt sie dabei nicht isoliert auf, sondern zeigt sich vergesellschaftet mit bronchialen Beschwerden mit teils schweren Asthmaanfällen nach Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika.

Einleitung

Die Unverträglichkeit von nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) bildet bei

gleichzeitigem Vorliegen einer chronischen, häufig polypösen Rhinosinusitis und eines Asthma bronchiale das Analgetika-Intoleranz-Syndrom (AIS), auch bekannt als Acetylsalicylsäure-Intoleranz-Syndrom (ASS-Intoleranz-Syndrom), Morbus Widal [1] oder Samter Syndrom bzw. Samter-Trias [2, 3].

Darüber hinaus existiert auch eine kutane Form des ASS-Intoleranz-Syndroms mit Urtikaria und Angioödem [4] sowie ein gastrointestinaler Symptomenkomplex. Die Prävalenz des ASS-Intoleranz-Syndroms wird mit 0,6–5,4 % in der Allgemeinbevölkerung, bei Asthmatikern sogar mit bis zu ca. 15 % [5–8] angegeben. Frauen sind häufiger (60–70 %) betroffen als Männer, die Erkrankung kommt familiär gehäuft vor [4]. Die Dunkelziffer des AIS bei Asthmatikern scheint mit bis zu 34 % relativ hoch zu sein [6].

Klinik

Die persistierende chronische Rhinosinusitis (CRS) zeigt häufig nasale Symptome wie Rhinorrhö, Obstruktion, eine rezidivierende Polyposis nasi et sinuum und eine konsekutive Hyposmie. Letzteres kann als Frühsymptom eines AIS gewertet werden [9]. Zum Diagnosezeitpunkt sind die meisten Patienten bereits über 30 Jahre alt [6] und meist sind schon mehrfache Operationen an den Nasennebenhöhlen (NNH) erfolgt, um insbesondere die häufig als besonders belastend empfundene Polypenbedingte nasale Obstruktion zu reduzieren. Eine Polyposis der Nase und der Nasenneben-

höhlen stellt nach EP3OS-Kriterien eine besondere hyperplastische Ausprägungsform der chronischen Rhinosinusitis dar („chronic rhinosinusitis with nasal polyposis“, CRSwNP) [10]. Die CRSwNP bei Patienten mit AIS ist gekennzeichnet durch eine hohe Rezidivneigung [11] und häufig wiederkehrende akute Episoden [12].

» Das Vollbild der AIS ist durch eine CRSwNP in Verbindung mit Asthma bronchiale gekennzeichnet

Zum Diagnosezeitpunkt bestehen bei vielen Patienten ebenfalls bronchiale bzw. asthmatische Beschwerden oder es wurde bereits ein Asthma bronchiale diagnostiziert. Kennzeichnend für ein „Analgetika“-Asthma ist wiederum häufig eine erschwerte Kontrollierbarkeit der Erkrankung bei schlechtem Ansprechen auf etablierte Therapieschemata. Das Vollbild der AIS ist in 36–96 % der Fälle gekennzeichnet durch eine CRSwNP in Verbindung mit einem Asthma bronchiale [13–20].

Eine klinisch auffällige Intoleranz gegenüber NSAR tritt häufig erst nach Beginn der nasalen und bronchialen Beschwerden auf und kann sich nach entsprechender NSAR-Einnahme durch Rhinorrhö, Niesreiz, Bronchospasmus, periorbitale Schwellung [21], Larynxödem [22] oder anaphylaktische Reaktionen äußern. Des Weiteren können gastrointestinale Entzündungsreaktio-

nen (3–37 %), Angioödeme (5–15 %) [23, 24] und eine Urtikaria auftreten. Letztere tritt nach ASS-Einnahme insgesamt eher selten auf (0,1–0,3 %) [25], ihre Inzidenz bei Patienten mit AIS und chronischer Urtikaria ist jedoch deutlich höher (5–20 %) und wird dann auch ASS-induzierte Urtikaria genannt.

Diagnostik

Etabliert in der Diagnostik des AIS sind Anamnese und Provokationstests [5–7, 26]. Die In-vitro-Diagnostik kann ergänzend eingesetzt werden.

Der Anamnese einer Unverträglichkeitsreaktion gegenüber NSAR ist besondere Bedeutung zuzumessen und kann häufig richtungsweisend sein. Hierbei sollte wiederum im Speziellen nach der Anzahl stattgefundener NNH-Operationen, dem Vorliegen eines Asthma bronchiale oder anderweitiger bronchialer Beschwerden und möglicherweise zunächst nicht als erwähnenswert erachteten auffälligen Reaktionen nach Einnahme von NSAR, insbesondere milden Beschwerden wie Rhinorrhö und Niesreiz, gefragt werden. Auch sollte die generelle Einnahmefrequenz von NSAR eruiert werden, da Patienten mit AIS auffällig häufig berichten, noch nie oder äußert selten ASS-haltige Medikamente bzw. NSAR eingenommen zu haben.

An In-vitro-Verfahren sind im Wesentlichen der „cellular allergen stimulation test“ (CAST, nach Bühlmann) (mittlere Sensitivität 53 %, Spezifität 89 % [27]) und der funktionelle Eicosanoidtest (FET, nach Baenkler und Schäfer) (Sensitivität bis zu 96 %, Spezifität 89 % [27, 28]) zu nennen. Weitere In-vitro-Tests sind der ASPItest (Sensitivität 82 %, Spezifität 83 %), Flow-CAST (Sensitivität 60–70 %, Spezifität 90 %) und CAST-Combi (Sensitivität 73 %, Spezifität 71 %) [27]. Bei den gegebenen unterschiedlichen Sensitivitäten und Spezifitäten der In-vitro-Untersuchungen können diese die Verdachtsdiagnose eines AIS stützen, sollten aber nicht als Einzelverfahren zum alleinigen Beweis eines AIS zur Anwendung kommen.

» Provokationstests sollten nur spezialisierte Zentren durchführen, da auch schwere anaphylaktische Reaktionen auftreten können

Die Provokationstestung erfolgt bei Rhinitis und Asthma bronchiale mittels nasaler, bronchialer oder oraler Provokation. Die Aspirin-sensitive Urtikaria kann allerdings nur mittels oraler Provokation [4] diagnostiziert werden. Da all diese Testungen neben stark ausgeprägten Allgemeinreaktionen auch anaphylaktische Reaktionen hervorrufen können, sollten sie nach Möglichkeit spezialisierten Zentren mit entsprechender Ausrüstung [29] vorbehalten bleiben.

Therapie

Es existieren zahlreiche therapeutische Optionen bei der chronischen Rhinosinuitis, wie sie im Rahmen eines AIS beobachtet werden kann. Diese sollten kombiniert und nach dem bestimmten klinischen Bild eingesetzt werden und sollen im Folgenden erläutert werden.

Operative Sanierung der Nasennebenhöhlen

Die stark ausgeprägte Schleimhautpolypenbildung der NNH wird überwiegend in der Technik der funktionellen endoskopischen Nasennebenhöhlenchirurgie („Functional Endoscopic Sinus Surgery“, FESS) reseziert [7, 30]. Hierdurch verbessern sich die Nasenatmung, die mukoziliäre Clearance und die Lebensqualität der Patienten [31, 32]. Allerdings ist speziell beim AIS die Rezidivrate nach operativem Vorgehen sehr hoch [33], was u. a. eine prospektive Studie an 227 Patienten zeigen konnte, die mit und ohne AIS zwischen 1993 und 2001 wegen CRSwNP operiert wurden [30]. Weiter wiesen McMains und Kountakis bei 10 Patienten mit lediglich erfolgreicher NNH-Operation nach 2 Jahren eine Rezidivquote von 80 % nach [34].

Glukokortikosteroide

Glukokortikosteroide (GKS) haben anti-inflammatorische Effekte und inhibieren die Chemokinexpression von Eotaxinen und MCP-1 [35]. Orale Glukokortikoide reduzieren den Schweregrad der nasalen Polyposis [36, 37] und können auch vor NNH-Operationen, peri- oder postoperativ zur Rezidivprophylaxe eingesetzt werden. Die Wirksamkeit topischer nasaler Glukokortikosteroide (nGKS) bei CRSwNP wurde u. a. für Beclomethason [38, 39], Flunisolid [40, 41], Budesonid [42] und Mometasonfuroat [43] nachgewiesen. Insbesondere nGKS wie Fluticasonfuroat und Mometasonfuroat sind aufgrund der geringen Bioverfügbarkeit (< 1 %) additiv als Langzeittherapie zu empfehlen [44]. Auf zellulärer Ebene reduzieren sie die Funktion und die Rekrutierung der infiltrativen Entzündungszellen in die nasale Mukosa und erreichen einen anti-inflammatorischen Effekt bezüglich nasal konstitutiver Zellen, wie Epithelzellen, Fibroblasten, Endothelzellen und Drüsenzellen [45]. Ob Rezidive nach FESS tatsächlich dauerhaft reduziert werden können [46] ist Gegenstand aktueller Studien. Zumindest temporär scheinen positive Effekte bei topischer Anwendung in Gelform in Kombination mit topischen Antibiotika aufzutreten [47]. Zum Einsatz kommen GKS auch bei der Behandlung des Asthma bronchiale. Ihr Einsatz orientiert sich an den allgemein gültigen Asthmaleitlinien für den Einsatz von inhalativen und oralen GKS [5, 6].

Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten

Ein weiterer medikamentöser Ansatz zur Behandlung eines AIS besteht in der Gabe von Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten (LRA) [48–50]. Rational ist hierbei die besondere pathophysiologische Bedeutung der Leukotriene für das AIS. Montelukast ist zugelassen zur Behandlung des Asthma bronchiale, nicht jedoch zur Therapie einer isolierten CRSwNP. Die Indikation zur Montelukast-Therapie innerhalb der zugelassenen Indikation besteht daher bei AIS-Patienten mit gleichzeitigem Asthma bronchiale und

CRSwNP, für die in Kombination mit nGKS eine Verbesserung der Lebensqualität beschrieben wurde [51].

Adaptive ASS-Desaktivierungsbehandlung

Besonders hervorzuheben zur Behandlung des AIS ist die als einzige derzeit existierende kausale Therapiemöglichkeit geltende adaptive Desaktivierung [6, 52–55]. Daher sollte sie, wenn im Einzelfall möglich, als Therapieoption der ersten Wahl angestrebt werden.

Die adaptive ASS-Desaktivierung [6, 52–56] soll durch die wiederholte Applikation von ASS eine Toleranz gegenüber Analgetika, insbesondere COX-1 Inhibitoren, induzieren [53, 57]. Ihren Ursprung hat dieser Therapieansatz in der Entdeckung einer 72-stündigen Refraktärphase bei AIS-Patienten nach oraler Gabe von ASS durch Zeiss und Lockey [58]. Nach Überschreiten einer individuellen Schwellendosis und der damit verbundenen Toleranzinduktion werden die AIS-Patienten dann auf eine orale ASS-Erhaltungsdosis „eingestellt“. Dies führt in vielen Fällen nach adaptiver Desaktivierung zu einer besseren NSAR-Verträglichkeit.

» Aktuell kann die perorale Applikation von ASS zur adaptiven Desaktivierung als Standardverfahren bezeichnet werden

Verschiedene Applikationsformen der adaptiven Desaktivierung sind beschrieben worden [54, 55, 59]. Die bronchiale Applikation von ASS [54] hat sich nicht durchgesetzt. Die nasale Desaktivierung wurde als primär wirksam bei AIS-assoziiierter Polyposis nasi et sinuum beschrieben [60], es existieren bislang jedoch nur wenige prospektive Daten. Aktuell kann die perorale Applikation von ASS zur adaptiven Desaktivierung als Standardverfahren bezeichnet werden [52]. Die erste randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie von Stevenson et al. [55] mit einer oralen adaptiven Desaktivierung von 25 AIS-Patienten und

HNO DOI 10.1007/s00106-015-0008-7
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg

H. Kirsche · L. Klimek

ASS-Intoleranz-Syndrom und persistierende Rhinosinusitis. Differentialdiagnostik und Therapie

Zusammenfassung

Hintergrund. Der persistierenden chronischen Rhinosinusitis (CRS) kann, insbesondere wenn sie mit einer häufig rezidivierenden Polyposis nasi et sinuum, einem Asthma bronchiale und einer Überempfindlichkeitsreaktion auf Acetylsalicylsäure (ASS) und anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika gemeinsam einhergeht, das Analgetika-Intoleranz-Syndrom (AIS) zu Grunde liegen. Die Pathogenese dieses Syndroms wird auf eine Fehlleitung des Arachidonsäurestoffwechsels mit der Folge einer erhöhten Leukotrienproduktion zurückgeführt.

Methoden. Die Diagnosestellung ist bei häufig unvollständiger Symptomtrias im Anfangsstadium der Erkrankung erschwert. Ziel sollte dennoch eine frühzeitige Einleitung einer spezifischen Therapie sein.

Ergebnisse. Zur Behandlung der CRS haben sich eine chirurgische Sanierung der Nasennebenhöhlen, eine antiinflammatorisch-medikamentöse Therapie und die adaptive Desaktivierung als einzige kausale Behandlungsmöglichkeit bewährt.

Schlussfolgerung. Die adaptive Desaktivierung zeigt nach aktueller Studienlage positive Effekte auch bei zuvor langwierigen rhinosinuitischen Beschwerden. Zusammen mit weiteren symptomorientierten Maßnahmen kann so eine Reduktion der sinunasalen Symptome erreicht werden.

Schlüsselwörter

Acetylsalicylsäure · Polyposis nasi · Asthma bronchiale · Sinusitis · Rhinitis

ASA-intolerance syndrome and persistent rhinosinusitis. Differential diagnosis and treatment

Abstract

Background. A differential diagnosis of persistent chronic rhinosinusitis is ASA-intolerance syndrome (AIS), also known as Aspirin®-exacerbated respiratory disease (AERD), Samter-Trias (Samter's disease, Morbus Widal). Particularly in cases of frequent recurrence of nasal polyps in combination with bronchial asthma and hypersensitivity reactions to acetylsalicylic acid (ASA) and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAR) can often be referred to an underlying AIS. The pathogenesis of this syndrome is attributed to a misallocation of the arachidonic acid metabolism, resulting in an increased leukotriene production.

Methods. The diagnosis may be difficult in the early stages of the disease with incomplete triad of symptoms.

Results. Therapy may consist of paranasal sinuses surgery, drug therapy and adaptive deactivation as the only causal treatment option for patients with AIS.

Conclusion. For adaptive desactivation, positive effects were actually shown even in patients with long-term recurrent or persistent complaints of chronic rhinosinusitis.

Keywords

Acetylsalicylic acid · Nasal polyps · Bronchial asthma · Sinusitis · Rhinitis

täglichen ASS-Dosen zwischen 325 mg und 1300 mg, konnte eine Besserung der asthmatischen Beschwerden sowie eine partielle Rückbildung der endonasalen Polypenbildung zeigen. In einer prospektiven Studie an 65 AIS-Patienten zwischen 1988 und 1994 wurde nach oralen ASS-Provokationstests und stationärer Desaktivierung die Erhaltungsdosis von 1300 mg täglich eingeleitet [52]. Die Studie zeigte eine signifikante Besserung

sowohl der Asthma-Symptome als auch der Nasensymptome sowie ein geringeres Auftreten einer Rezidiv-Polyposis, so dass sich das Intervall zwischen den Revisionsoperationen von drei auf neun Jahre verlängerte. In einer prospektiven Studie von Gosepath et al. [61] an 30 Patienten wurde nach Erreichen einer Maximaldosis von 500 mg eine tägliche Erhaltungsdosis von 100 mg Aspirin gewählt, um mögliche gastritische und

andere Nebenwirkungen gering zu halten. Über einen Zeitraum von 3 Jahren fand sich ein klarer therapeutischer Effekt: Zu verzeichnen war eine verminderte Rezidivrate der Polyposis nasi, ein verminderter Schweregrad des intrinsischen Asthmas sowie eine Besserung des Riechvermögens bei einem Fehlen wesentlicher durch ASS verursachter Nebenwirkungen.

Die heute etablierten Schemata für die initiale Aufdosierungsphase orientieren sich an den Erfahrungen der Arbeitsgruppe um Stevenson [52], welche eine 5-tägige stationäre Behandlung durch eine 3fach tägliche orale Gabe von Lysin-ASS in ansteigenden Dosen (bis 1300 mg am letzten Tag) beinhalteten. Inwieweit sich schnellere Aufdosierungsschemata wie z. B. das „7-step rapid protocol“ [62] klinisch langfristig durchsetzen, wird sich zeigen.

Eine intravenöse Gabe von ASS zur Induktion einer Immuntoleranz ist ebenfalls beschrieben worden [63]. Durch das i. v.-Dosierungsschema wird in einer 5-tägigen Therapie eine Dosis von 900 mg i. v. am letzten Behandlungstag erreicht. Dieser schließt sich in dem empfohlenen Schema eine Erhaltungstherapie mit einer Dosis von 300 mg ASS pro Tag an [64]. Ein Vorteil besteht in der wohl besseren Steuerbarkeit der Desaktivierung.

Zu Art und Zeitpunkt der adaptiven Desaktivierung, deren Durchführung sowie zur Erhaltungsdosis und Therapiedauer bestehen anhaltend fach- und zentrumsspezifische Unterschiede [64, 65]. Eine Desaktivierung 6–12 Wochen nach einer NNH-Operation zur Sicherstellung einer vollständigen endonasalen Abheilung und Prävention von Epistaxis unter ASS-Einnahme erscheint praktikabler als die von Stevenson empfohlene adaptive Desaktivierung 4 Wochen nach erfolgter NNH-Operation [64]. White und Stevenson empfehlen eine medikamentöse Therapie mit dem Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten Montelukast vor Beginn einer adaptiven Desaktivierung, worunter die pulmonalen, nicht aber die nasalen Symptome während der adaptiven Desaktivierung nachweislich reduziert werden konnten [60]. Orale und topische GKS (auch zur Symptomreduktion)

sowie langwirksame Bronchodilatoren können und sollten während der Desaktivierung weiter eingenommen werden. Es gibt eine Empfehlung, Antihistaminika und Xylometazolin 48 Stunden vor einer ASS-Desaktivierung aufgrund der möglichen Maskierung ASS-assoziiierter unerwünschter Reaktionen abzusetzen [60].

» Derzeit gibt es keine eindeutigen Empfehlungen für die Höhe der Erhaltungsdosis

Es liegt derzeit keine Studie vor, die eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung von ASS bei der adaptiven Desaktivierung aufzeigen kann. Deshalb existieren keine eindeutigen (internationalen) Empfehlungen in Bezug auf die maximale tägliche Erhaltungsdosis [63, 66].

Stevenson et al. berichten über eine signifikante Abnahme von Sinusitiden, Hyposmie, der Notwendigkeit der Einnahme von Steroiden und von Revisions-NNH-Operationen bei einer täglichen ASS-Erhaltungsdosis von 1300 mg [52]. Lee et al. konnten ein weitgehend identisches Outcome bei einer 4-wöchigen ASS-Erhaltungsdosis von 1300 mg und folgender Reduktion auf täglich 650 mg ASS nachweisen [67]. Rozsasi et al. wiesen bei einer Erhaltungsdosis von 300 mg ASS nach 12 Monaten keine Rezidiv-Polyposis nach, wohingegen eine Rezidiv-Polyposis bei 7 von 7 Patienten mit einer ASS-Erhaltungsdosis von 100 mg pro Tag nachweisbar war [68]. Gosepath et al. konnte bei 30 Patienten auch mit einer Erhaltungsdosis von 100 mg ASS über 3 Jahre eine Abnahme der Rezidiv-Polyposis, des Asthmaschweregrads und ein verbessertes Riechvermögen nachweisen [61]. Havel et al. konnten aktuell bei 65 Patienten mit AIS nach FESS und adaptiver Desaktivierung mit einer Erhaltungsdosis von 500 mg ASS pro Tag im Vergleich zu 81 Patienten mit AIS unter alleiniger Therapie mit nGKS nach FESS bei einem minimalen Follow-up von 18 Monaten vor allem eine Verbesserung der sinunasalen Symptome wie nasale Obstruktion, Rhinorrhö, retronasaler Schleimfluss, Hyposmie und Gesichtsschmerz zeigen [69]. Comert et al.

zeigten ebenfalls eine Verbesserung der sinunasalen Beschwerden bei Abnahme der Episoden einer akuten Exazerbation der Sinusitis und niedriger Operationshäufigkeit nach Desaktivierung und einer Erhaltungsdosis von 300 mg ASS bei 40 Patienten und einem Nachbeobachtungszeitraum von 3 Jahren [70]. Bei einer Erhaltungsdosis von 100 mg ASS konnten über einen Zeitraum von 36 Monaten bei 31 Patienten bei fehlenden ASS-typischen Nebenwirkungen im Rahmen einer doppel-blinden, placebo-kontrollierten, prospektiven Studie von Fruth et al. ebenfalls eine Reduktion von Polypenscore und Rezidiv-Polyposis gezeigt werden [71].

» Eine zeitliche Begrenzung der ASS-Einnahmedauer sollte nicht empfohlen werden

Die aktuell gängige tägliche Erhaltungsdosis beträgt 300 mg ASS pro Tag. Sie kann in Einzelfällen auf 500 mg ASS pro Tag erhöht werden [72]. Eine Begrenzung der Einnahmedauer sollte derzeit nicht empfohlen werden, individuelle Auslassversuche können jedoch im Einzelfall sinnvoll sein. Hinsichtlich der ASS-Erhaltungsdosis [73] und Einnahmedauer sind weitere prospektive multizentrische Dosis-Vergleichsstudien anzustreben, welche auch die nicht selten zum Therapieabbruch führenden Nebenwirkungen bei langfristiger ASS-Einnahme [74] oder andere Einflussfaktoren, z. B. den Prostaglandin-D2-Spiegel [75], genauer untersuchen sollten.

Fazit für die Praxis

- Die chronisch persistierende Rhinosinusitis kann operativ und medikamentös therapiert werden.
- Stellt sie sich als besonders therapieresistent dar, sollte ein AIS als Differentialdiagnose abgeklärt werden.
- Bei Vorliegen eines AIS sollte die adaptive ASS-Desaktivierung als derzeit einziger kausaler Therapieansatz des AIS angestrebt werden. Mit ihr kann, neben flankierenden Symptomorientierten konservativen

und operativen Maßnahmen, eine deutliche Beschwerdereduktion sinu-nasaler Symptome erreicht werden, was aktuell in mehreren sehr gut angelegten Untersuchungen mit Erhaltungsdosen von 100, 300 und 500 mg ASS pro Tag gezeigt werden konnte.

Korrespondenzadresse

Dr. med. H. Kirsche

Universitätsklinikum Münster,
Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Kardinal-von-Galen-Ring 10, 48149 Münster,
Deutschland
hanspeter.kirsche@ukmuenster.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. Kirsche und L. Klimek geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Widal F, Abrami P, Lermoyez J (1993) Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Allergy Proc* 14(5):373–376 (discussion 371–372)
- Pfaar O, Spielhauer M, Klimek L (2005) Max Samter – ein Pionier und Wegbereiter der modernen Allergologie und Rhinologie. *Allergo J* 8:630–634
- Zeitl HJ (1988) Bronchial asthma, nasal polyps, and aspirin sensitivity: Samter's syndrome. *Clin Chest Med* 9(4):567–576
- Schapowal A (1998) Pseudoallergische Reaktionen auf nicht steroidale Antiphlogistika. In: Heppert W, Bachert C (Hrsg) *Praktische Allergologie – Schwerpunkt HNO-Heilkunde*. Thieme, Stuttgart, S 233–238
- Morwood K, Gillis D, Smith W, Kette F (2005) Aspirin-sensitive asthma. *Intern Med J* 35(4):240–246
- Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M (2000) Natural history of aspirin-induced asthma. *AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. Eur Respir J* 16(3):432–436
- Hosemann W, Kuhnel T, Pfeifer M (2000) Analgesic intolerance and nasal polyps. *Laryngorhinootologie* 79(1):53–65
- Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM (1999) Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol* 28(4):717–722
- Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD (2003) Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 111(1):180–186
- Fokkens W, Lund V, Mullol J (2007) European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl* 2007(20):1–136
- Gosepath J, Pogodsky T, Mann WJ (2008) Characteristics of recurrent chronic rhinosinusitis after previous surgical therapy. *Acta Otolaryngol* 128(7):778–784
- Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD (2002) The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 89(5):474–478
- Caplin I, Haynes JT, Spahn J (1971) Are nasal polyps an allergic phenomenon? *Ann Allergy* 29(12):631–634
- Larsen K (1996) The clinical relationship of nasal polyps to asthma. *Allergy Asthma Proc* 17(5):243–249
- Mascia K, Borish L, Patrie J, Hunt J, Phillips CD, Steinke JW (2005) Chronic hyperplastic eosinophilic sinusitis as a predictor of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 94(6):652–657
- Ogino S, Harada T, Okawachi I, Irfune M, Matsunaga T, Nagano T (1986) Aspirin-induced asthma and nasal polyps. *Acta Otolaryngol Suppl* 430:21–27
- Settipane GA (1997) Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment. *Oceanside Publications, Rhode Island*
- Settipane GA, Chafee FH, Klein DE (1974) Aspirin intolerance. II. A prospective study in an atopic and normal population. *J Allergy Clin Immunol* 53(4):200–204
- Stevenson DD (2009) Aspirin sensitivity and desensitization for asthma and sinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 9(2):155–163
- Szczeklik A, Stevenson DD (2003) Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 111(5):913–921 (quiz 922)
- Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Delgado J, Carrillo T (1996) Intolerance to nonsteroidal antiinflammatory drugs: results of controlled drug challenges in 98 patients. *J Allergy Clin Immunol* 98(3):678–685
- Hillerdal G, Lindholm H (1984) Laryngeal edema as the only symptom of hypersensitivity to salicylic acid and other substances. *J Laryngol Otol* 98(5):547–548
- Baenkler HW (2006) Intoleranz gegenüber Salicylaten/Analgetika. *Bayr Internist* 5:251–260
- Buss YA, Garrelfs UC, Sticherling M (2007) Chronic urticaria – which clinical parameters are pathogenetically relevant? A retrospective investigation of 339 patients. *J Dtsch Dermatol Ges* 5(1):22–29
- Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F (2002) NSAID-induced urticaria and angioedema: a reappraisal of its clinical management. *Am J Clin Dermatol* 3(9):599–607
- Babu KS, Salvi SS (2000) Aspirin and asthma. *Chest* 118(5):1470–1476
- Dollner R, Klimek L, Pfaar O, Stuck BA, Hörmann K (2007) In-vitro-Testverfahren bei Analgetikaintoleranz. *Allergologie* 30(7):240–248
- Baenkler HW (2008) Salicylate intolerance: pathophysiology, clinical spectrum, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 105(8):137–142
- Klimek L, Goebel U, Glowania A (2012) Management of anaphylaxis: part 2: treatment and emergency equipment. *HNO* 60(12):1103–1113
- Albu S, Tomescu E, Mexca Z, Nistor S, Necula S, Cozlean A (2004) Recurrence rates in endonasal surgery for polyposis. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 58(1):79–86
- Stuck BA, Bachert C, Federspil P, Hosemann W, Klimek L, Mosges R et al (2007) Rhinosinusitis guidelines of the German Society for Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery. *HNO* 55(10):758–777
- Gosepath J, Mann WJ (2005) Current concepts in therapy of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 67(3):125–136
- Mendelsohn D, Jeremic G, Wright ED, Rotenberg BW (2011) Revision rates after endoscopic sinus surgery: a recurrence analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 120(3):162–166
- McMains KC, Kountakis SE (2006) Medical and surgical considerations in patients with Samter's triad. *Am J Rhinol* 20(6):573–576
- Jahnsen FL, Haye R, Gran E, Brandtzaeg P, Johansen FE (1999) Glucocorticosteroids inhibit mRNA expression for eotaxin, eotaxin-2, and monocyte-chemotactic protein-4 in human airway inflammation with eosinophilia. *J Immunol* 163(3):1545–1551
- Hissaria P, Smith W, Wormald PJ, Taylor J, Vadas M, Gillis D et al (2006) Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. *J Allergy Clin Immunol* 118(1):128–133
- Benitez P, Alobid I, de Haro J, Berenguer J, Bernal-Sprekelsen M, Pujols L et al (2006) A short course of oral prednisone followed by intranasal budesonide is an effective treatment of severe nasal polyps. *Laryngoscope* 116(5):770–775
- Karlsson G, Rundcrantz H (1982) A randomized trial of intranasal beclomethasone dipropionate after polypectomy. *Rhinology* 20(3):144–148
- Virolainen E, Puhakka H (1980) The effect of intranasal beclomethasone dipropionate on the recurrence of nasal polyps after ethmoidectomy. *Rhinology* 18(1):9–18
- Dingsor G, Kramer J, Olsholt R, Soderstrom T (1985) Flunisolide nasal spray 0.025 % in the prophylactic treatment of nasal polyposis after polypectomy. A randomized, double blind, parallel, placebo controlled study. *Rhinology* 23(1):49–58
- Drettner B, Ebbesen A, Nilsson M (1982) Prophylactic treatment with flunisolide after polypectomy. *Rhinology* 20(3):149–158
- Hartwig S, Linden M, Laurent C, Vargo AK, Lindqvist N (1988) Budesonide nasal spray as prophylactic treatment after polypectomy (a double blind clinical trial). *J Laryngol Otol* 102(2):148–151
- Stjarne P, Olsson P, Alenius M (2009) Use of mometasone furoate to prevent polyp relapse after endoscopic sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135(3):296–302
- Sastre J, Mosges R (2012) Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. *J Invest Allergol Clin Immunol* 22(1):1–12
- Klimek L, Hogger P, Pfaar O (2012) Mechanism of action of nasal glucocorticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. Part 1: Pathophysiology, molecular basis. *HNO* 60(7):611–617
- Bachert C, Geveart P (1999) Effect of intranasal corticosteroids on release of cytokines and inflammatory mediators. *Allergy* 54(Suppl 57):116–123
- Shikani AH, Kourelis K, Rohayem Z, Basaraba RJ, Leid JG (2012) Topical gel therapy for sinonasal polyposis in Samter's triad: preliminary report. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 121(11):719–724
- Dahlen SE, Malmstrom K, Nizankowska E, Dahlen B, Kuna P, Kowalski M et al (2002) Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 165(1):9–14
- Lipworth BJ (1999) Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet* 353(9146):57–62

50. Pauli C, Fintelmann R, Klemens C, Hilgert E, Jund F, Rasp G et al (2007) Polyposis nasi – improvement in quality of life by the influence of leukotrien receptor antagonists. *Laryngorhinootologie* 86(4):282–286
51. Yazici ZM, Sayin I, Bozkurt E, Kayhan FT (2011) Effect of montelukast on quality of life in subjects with nasal polyposis accompanying bronchial asthma. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 21(4):210–214
52. Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, Christiansen SC, Simon RA (1996) Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 98(4):751–758
53. Sweet JM, Stevenson DD, Simon RA, Mathison DA (1990) Long-term effects of aspirin desensitization – treatment for aspirin-sensitive rhinosinusitis-asthma. *J Allergy Clin Immunol* 85(1 Pt 1):59–65
54. Schmitz-Schumann M, Schaub E, Virchow C (1982) Inhalation provocation test with lysine-acetylsalicylic acid in patients with analgetics-induced asthma (author's transl). *Prax Klin Pneumol* 36(1):17–21
55. Stevenson DD, Simon RA, Mathison DA (1980) Aspirin-sensitive asthma: tolerance to aspirin after positive oral aspirin challenges. *J Allergy Clin Immunol* 66(1):82–88
56. Forer B, Kivity S, Sade J, Landsberg R (2011) Aspirin desensitization for ASA triad patients – prospective study of the rhinologist's perspective. *Rhinology* 49(1):95–99
57. Szczeklik A, Sanak M, Nizankowska-Mogilnicka E, Kielbasa B (2004) Aspirin intolerance and the cyclooxygenase-leukotriene pathways. *Curr Opin Pulm Med* 10(1):51–56
58. Zeiss CR, Lockett RF (1976) Refractory period to aspirin in a patient with aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 57(5):440–448
59. Parikh AA, Scadding GK (2005) Intranasal lysine-aspirin in aspirin-sensitive nasal polyposis: a controlled trial. *Laryngoscope* 115(8):1385–1390
60. White A, Ludington E, Mehra P, Stevenson DD, Simon RA (2006) Effect of leukotriene modifier drugs on the safety of oral aspirin challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol* 97(5):688–693
61. Gosepath J, Schafer D, Mann WJ (2002) Aspirin sensitivity: long term follow-up after up to 3 years of adaptive desensitization using a maintenance dose of 100 mg of aspirin a day. *Laryngorhinootologie* 81(10):732–738
62. McMullan KL, Wedner HJ (2013) Safety of aspirin desensitization in patients with reported aspirin allergy and cardiovascular disease. *Clin Cardiol* 36(1):25–30
63. Pfaar O, Spielhauer M, Wrede H (2006) Aspirin desensitization on patients with aspirin intolerance and nasal polyps – a new therapeutic approach by the intravenous route. *Allergologie* 29(8):322–331
64. Klimek L, Pfaar O (2009) Aspirin intolerance: does desensitization alter the course of the disease? *Immunol Allergy Clin North Am* 29(4):669–675
65. Pfaar O, Klimek L (2006) Aspirin desensitization in aspirin intolerance: update on current standards and recent improvements. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 6(3):161–166
66. Umbreit C, Virchow JC, Thorn C, Hormann K, Klimek L, Pfaar O (2010) Aspirin-Intolerance-Syndrom: a common and interdisciplinary disease. *Internist (Berl)* 51(9):1196–1198 (1200–1191)
67. Lee JY, Simon RA, Stevenson DD (2007) Selection of aspirin dosages for aspirin desensitization treatment in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 119(1):157–164
68. Rozsasi A, Polzehl D, Deutschle T, Smith E, Wiesmiller K, Riechelmann H et al (2008) Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily. *Allergy* 63(9):1228–1234
69. Havel M, Ertl L, Braunschweig F, Markmann S, Leunig A, Gamarra F et al (2013) Sinonasal outcome under aspirin desensitization following functional endoscopic sinus surgery in patients with aspirin triad. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 270(2):571–578
70. Comert S, Celebioglu E, Yucel T, Erdogan T, Karakaya G, Onerci M et al (2013) Aspirin 300 mg/day is effective for treating aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy* 68(11):1443–1451
71. Fruth K, Pogorzelski B, Schmidtman I, Springer J, Fennan N, Fraessdorf N et al (2013) Low-dose aspirin desensitization in individuals with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy* 68(5):659–665
72. Weber R, Trautmann A, Randerath W, Heppt W, Hosemann W (2012) Aspirin desensitization: therapy options in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *HNO* 60(4):369–383
73. Rizk H (2011) Role of aspirin desensitization in the management of chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 19(3):210–217
74. Tournioj E, Peters RJ, Langenberg M, Kanhai KJ, Moll FL (2009) The prevalence of intolerance for low-dose acetylsalicylic acid in the secondary prevention of atherothrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 37(5):597–603
75. Cahill KN, Bensko JC, Boyce JA, Laidlaw TM (2015) Prostaglandin D2: A dominant mediator of aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 135(1):245–252