

# Positionspapier: Anwendung von Biologika bei chronischer Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRSwNP) im deutschen Gesundheitssystem

Empfehlungen des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (AeDA) und der AGs Klinische Immunologie, Allergologie und Umweltmedizin und Rhinologie und Rhinochirurgie der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNOKHC)

## Autoren

L. Klimek<sup>1</sup>, U. Förster-Ruhrmann<sup>2</sup>, S. Becker<sup>3</sup>, A. Chaker<sup>4</sup>, S. Strieth<sup>5</sup>, T. K. Hoffmann<sup>6</sup>, S. Dazert<sup>7</sup>, T. Deitmer<sup>8</sup>, H. Olze<sup>2</sup>, A. Glien<sup>9</sup>, S. Plontke<sup>9</sup>, H. Wrede<sup>10</sup>, W. Schlenter<sup>11</sup>, H. J. Welkoborsky<sup>12</sup>, B. Wollenberg<sup>4</sup>, A. G. Beule<sup>13</sup>, C. Rudack<sup>13</sup>, M. Wagenmann<sup>14</sup>, T. Stöver<sup>15</sup>, T. Huppertz<sup>16</sup>, J. Hagemann<sup>16</sup>, C. Bachert<sup>17</sup>

## Institute

- 1 Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden
- 2 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Charité, Berlin
- 3 Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik, Universitätsklinik Tübingen
- 4 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
- 5 Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Universitätsklinikum Bonn
- 6 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Ulm
- 7 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Bochum
- 8 Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Bonn
- 9 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Halle
- 10 Hals-, Nasen- und Ohrenarzt, Herford
- 11 Ärzteverband Deutscher Allergologen, Dreieich
- 12 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Klinikum Hannover
- 13 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Münster
- 14 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Düsseldorf
- 15 Klinik für Hals, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Frankfurt am Main
- 16 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsmedizin Mainz
- 17 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Gent, Belgien

## Schlüsselwörter

chronische Rhinosinusitis, Endotyp-Klassifizierung, nasale Polypen, CRSwNP, Biologika, Benralizumab, Dupilumab, Mepolizumab, Omalizumab, Reslizumab

## Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1197-0136>  
 Online-Publikation: 23.6.2020  
 Laryngo-Rhino-Otol 2020; 99: 511–527  
 © Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York  
 ISSN 0935-8943

## Korrespondenzadresse

Professor Dr. med. L. Klimek  
 Zentrum für Rhinologie und Allergologie Wiesbaden,  
 An den Quellen 10, 65183 Wiesbaden  
 Tel.: ++ 49/6 11/3 08 60 80  
[Ludger.Klimek@Allergiezentrum.org](mailto:Ludger.Klimek@Allergiezentrum.org)

## ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund** Die chronische Rhinosinusitis (CRS) betrifft weltweit ca. 5–12 % der Allgemeinbevölkerung und wird traditionell eingeteilt in einen Phänotyp ohne (CRSsNP) und einen mit Ausbildung von Nasenpolypen (CRSwNP). Wurden Nasenpolypen bis vor kurzem eher als mechanisches Hindernis mit der Notwendigkeit einer operativen Beseitigung betrachtet, wird die CRSwNP heute als eine multifaktorielle entzündliche Erkrankung der nasalen und paranasalen Schleimhäute angesehen, der als Endotyp häufig eine T2-Inflammation zugrunde liegt. Biologika, die mit diesen Entzündungsmechanismen interferieren, stellen interessante neue Therapiemöglichkeiten dar.

**Methoden** Das aktuelle Wissen zur Immunologie der CRSwNP und Wirkung von Biologika wurde mittels einer Literaturanalyse durch Recherchen in Medline, PubMed sowie den nationalen und internationalen Studien- und Leitlinienregistern und der Cochrane Library zusammengestellt.

**Ergebnisse** Basierend auf der internationalen Literatur und bisherigen Erfahrungen werden von einem Expertengremium Empfehlungen für die Anwendung von Biologika bei CRSwNP im deutschen Gesundheitssystem auf der Grundlage eines Dokumentationsbogens gegeben.

**Schlussfolgerung** Das Verständnis über die immunologischen Grundlagen der CRSwNP eröffnet neue nichtoperative Therapieansätze mit Biologika für Patienten mit schweren Verlaufsformen.

## Einleitung

Als chronische Rhinosinusitis (CRS) wird eine andauernde Mukositis der Schleimhäute von Nase und Nasennebenhöhlen bezeichnet [1–4]. Nach epidemiologischen Studien sind weltweit ca. 5–12% der Allgemeinbevölkerung von CRS betroffen, wodurch erhebliche Kosten für die Gesundheitssysteme und Volkswirtschaften verursacht werden [1–5].

In der für Deutschland gültigen AWMF-S2k-Leitlinie Rhinosinusitis (AWMF-Register-Nr.017/049 und 053–12) [6] und dem aktuellen europäischen Positionspapier EPOS [7] wird die CRS bei Krankheitsdauer > 12 Wochen definiert, wenn klinische Parameter in Kombination mit endoskopischer Diagnostik und/oder Bildgebung gegeben sind. Hierzu werden typische Symptome erfasst wie Nasenatmungsbehinderung, Riechstörung, Gesichtsschmerz, anteriore und/oder posteriore Sekretion und fakultative Symptome wie Fieber, Kopfschmerz u. a. Zusätzlich sollte endoskopisch und/oder radiologisch entzündlich veränderte sinunasale Schleimhaut nachweisbar sein [5, 6, 8].

Die CRS wird traditionell eingeteilt in einen Phänotyp mit und einen ohne Ausbildung von Nasenpolypen (CRSwNP und CRSsNP). Bei endoskopischem und/oder radiologischem Nachweis von polypös-hyperplastischem Gewebe in Nasenhaupthöhle und/oder Nasennebenhöhlen (NNH) wird die Erkrankung somit als Polyposis nasi (NP) oder CRSwNP bezeichnet. Nasenpolypen wurden bis in die Gegenwart hinein vor allem als mechanisches Hindernis betrachtet, dessen (operative) Beseitigung der Problemlösung dient. Immer mehr setzt sich die Betrachtung der NP als eine immunologische und chronisch-inflammatorische Erkrankung durch, die durch spezifische, am Endotyp-orientierte antiinflammatorische Therapien zu behandeln ist [9, 10]. Hilfreich für eine individualisierte und personalisierte Behandlung von CRSwNP-Patienten könnten verlässliche und einfach zu bestimmende Biomarker sein [11].

## Komorbiditäten der CRSwNP

Die Gruppe der CRSwNP-Patienten ist heterogen und kann durch Komorbiditäten wie Asthma bronchiale, Allergien, Intoleranzkrankungen wie das AIS (Analgetika-Intoleranz-Syndrom) bzw. N-ERD (NSAID-exacerbated respiratory disease), Autoimmunerkrankungen wie EGPA (eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis), aber auch durch Faktoren wie das Alter bei Auftreten der Erkrankung und den subjektiven oder objektiven Schweregrad der Erkrankung weiter unterteilt werden [7, 12–14]. Von einem Asthma bronchiale sind 30–70% der CRSwNP-Patienten zeitgleich betroffen [10, 13, 15, 16]. Umgekehrt ist der Schweregrad des Asthmas mit dem Vorhandensein von CRSwNP assoziiert [17, 18]. Bei leichtem Asthma weisen nur 10–30% eine CRSwNP auf, während diese bei schwerem Asthma bei 70–90% der Patienten nachweisbar ist [17, 18]. Beide Erkrankungen weisen ähnliche pathophysiologische Mechanismen (Endotypen) auf, eine Typ-2-Inflammation ist für beide der am häufigsten auftretende Endotyp [10, 19–21]. Eine Typ-2-Inflammation ist charakterisiert durch eine eosinophile Entzündung verbunden mit dem Nachweis von

Typ-2-typischen Zytokinen wie Interleukin (IL) -4, IL-5 und/oder IL-13 und zirkulierendem und/oder lokalem IgE [10, 22].

Die Grundlage einer Behandlung von sowohl CRSwNP als auch Asthma besteht in einer antiinflammatorischen Therapie mit lokalen Glukokortikosteroiden (GKS) [5, 23, 24]. Sollte diese nicht ausreichen, sind bei CRSwNP kurzzeitige Anwendungen oraler GKS (im Regelfall über maximal 2–3 Wochen) therapeutischer Standard [25, 26]. Alternativ besteht die Möglichkeit zur Behandlung mit immunmodulierenden Langzeitantibiotika [7] und/oder zusätzlich kann eine adaptive ASS-Desaktivierungsbehandlung erfolgen [25–29].

Operative Sanierungen bei CRSwNP gelten somit heute als Therapieoption für diejenigen Patienten, bei denen eine medikamentöse Therapie nicht zur Krankungskontrolle geführt hat [30–32].

In letzter Zeit wurden diverse Biologika entwickelt, die an unterschiedlichen Stellen in die Immunmechanismen eingreifen, welche der chronischen Schleimhautentzündung auch bei CRSwNP zugrunde liegen. Eine erste Zulassung für diese Indikation erfolgte in Europa für den IL-4/IL-13-Antikörper Dupilumab (Dupixent®). Dupilumab bindet an die Alpha-Untereinheit des Interleukin-4-Rezeptors, wodurch die IL-4/IL-13-Signalwege und damit die TH-2-Entzündung gehemmt werden [33, 34].

## Die Polyposis nasi als immunologische Erkrankung der Atemwegsmukosa

Histologisch ist die NP charakterisiert durch eine subepitheliale und perivaskuläre Infiltration von Entzündungszellen bei ödematösem Stroma. Aktivierte T-Lymphozyten spielen eine wesentliche Rolle in der Steuerung dieser Immunantwort [5]. Die T-Zell-Subpopulationen bei chronischer Sinusitis und NP werden unterteilt in CD8-positive (CD8+) T-Suppressorzellen und CD4+-T-Helferzellen, die sich in T-Helfer (Th) 1, Th2, Th9, Th17, Th22 und folliculäre T-Helferzellen differenzieren [35, 36]. Die Balance zwischen diesen T-Helferzell-Subtypen ist bei den persistierenden Entzündungsprozessen bei der NP verändert, häufig findet sich eine eosinophile, Th2-dominierte Zellinfiltration [5].

Eine Barrierestörung macht die Mukosa durchlässig für verschiedene Antigene, z. B. Allergene, bakterielle oder mykotische Superantigene oder Nanopartikel. Durch Produktion von *Thymic stromal lymphopoietin* (TSLP) sind Epithelzellen in der Lage, dendritische Zellen (DC) in der Umgebung zu aktivieren. Durch die Interaktion zwischen dem OX40-Rezeptor (= CD134) auf naiven T-Zellen und dem OX40-Liganden auf DCs wird in CD4+-T-Helferzellen die Ausdifferenzierung zu Th2-Zellen induziert [37, 38]. Am Entzündungsprozess sind weiterhin die Interleukin (IL) -4- und IL-5-Produktion dieser Th2-Zellen beteiligt sowie eosinophiles kationisches Protein (ECP) und Eotaxin-1/-2/-3 [39, 40]. Jedes dieser Zyto- und Chemokine hat spezifische Funktionen. IL-4 ist ein Mediator und Modulator der Immun- und Entzündungsantwort und wird hauptsächlich von Th2-Zellen produziert. Zusätzlich ist IL-4 in der Lage, die Differenzierung von CD4+-T-Zellen in Th2-Zellen zu fördern und zudem die IFN- $\gamma$ -Produktion und Th1-Antwort zu inhibieren [41, 42]. In nasalen Polypen kommt es zu einer Hochre-

gulation von IL-4, während sich keine Unterschiede zwischen nasalen Polypen und gesundem Nasengewebe für IFN- $\gamma$  fanden [40, 43, 44]. Auch IL-5 als das wichtigste Eosinophilen-aktivierende und das Überleben von reifen Eosinophilen im Gewebe fördernde Zytokin [45, 46] ist in nasalen Polypen hochreguliert [47]. ECP und Eotaxin sind ebenfalls in NP-Gewebe erhöht nachweisbar und begünstigen die Anlockung und Aktivierung von Eosinophilen [39, 40, 48]. IL-6 inhibiert als proinflammatorisches Zytokin die Neutrophilen-Rekrutierung [49–51] und findet sich erhöht bei NP [10, 52]. Gleichartig verändert ist IL-32 [53, 54], das regulatorische Eigenschaften für z. B. Monozyten und Makrophagen besitzt [55–60].

IL-25 und IL-33 sind Zytokine, die in sinusalen Epithelzellen gebildet werden und die Th2-dominierte Entzündung bei NP aufrechterhalten [61–63].

IL-33 ist ein lokales Alarmin für verschiedene Immunzellen und ein Chemoattractant für Th2-Zellen, das die Produktion von Th2-Zytokinen wie IL-4, IL-5 und IL-13 fördert und von Epithelzellen produziert wird, während dessen Rezeptor u. a. durch Eosinophile und Th2-Lymphozyten exprimiert wird [64]. Unbehandelte Patienten mit NP weisen eine erhöhte Grundexpression von IL-33 in Epithelzellen auf im Vergleich zu Patienten nach Behandlung mit Methylprednisolon [65, 66]. IL-33 spielt eine bedeutende Rolle in der Aufrechterhaltung der Th2-vermittelten eosinophilen Entzündung [67], und Polymorphismen innerhalb des IL-33-Rezeptorgens, dem Interleukin-1-Receptor-like-1 (IL1RL1) -Gen, korrelieren mit dem Schweregrad der NP [68]. IL-25 und IL-33 könnten an der Kommunikation zwischen Epithelzellen und Th2-Lymphozyten wesentlich beteiligt sein [61].

Die Zytokine IL-25, IL-33 und TSLP haben auch Effekte auf Typ 2 *innate lymphoid cells* (ILC2) [69]. Bei ILCs handelt es sich um Lymphozyten-ähnliche Zellen, die keine Antigen-spezifischen T-Zell-Rezeptoren exprimieren. ILC2-Zellen werden als Gegenstück von Th2-Zellen betrachtet, da beide Zytokine wie IL-5 und IL-13 produzieren [70]. Somit können durch IL-33- und IL-25-aktivierte ILC2s eine eosinophile Atemwegsentzündung induzieren [71, 72]. ILC2s sind in nasalen Polypen reichlich vorhanden und stehen in Verbindung mit einer erhöhten Anzahl von Eosinophilen im Blut und Gewebe von Patienten mit NP und einer schwerwiegenden klinischen Symptomatik [73, 74].

Neben den Chemokinen CCL11/CCL24/CCL26 (Eotaxin-1/-2/-3) wurden verschiedene weitere Chemokine wie CCL5 (RANTES), CXCL8 (IL-8), CCL23, CCL18, CXCL12 (SDF-1 $\alpha$ ) und CXCL13 (BCA-1) mit der selektiven Rekrutierung von Entzündungszellen in das Schleimhautgewebe bei NP verknüpft. RANTES ist ein Mitglied der CC-Chemokin-Familie und ein starkes Chemoattractant für Eosinophile und T-Lymphozyten, jedoch nicht für Neutrophile, und wird primär von nasalen Epithelzellen sezerniert [75–77]; es wurde schon früh in NP in erhöhter Konzentration nachgewiesen [76, 78].

Sowohl B-Zellen als auch die von ihnen produzierten Antikörper vom Typ IgA und IgE wurden in Nasenpolypen vermehrt nachgewiesen [79, 80]. Diese B-Zellen werden durch Chemokine wie CXCL12 (SDF-1 $\alpha$ ) und CXCL13 (BCA-1) angelockt und durch SDF-1 $\alpha$  (CXCR4 und CXCR7) und BCA-1 (CXCR5) rekrutiert und im Gewebe erhalten [81].

## Therapeutische Möglichkeiten bei CRSwNP

### Bisherige (Standard-) Therapien

Dekongestiva sollten bei der Indikation NP aufgrund ihres Nebenwirkungspotenzials an der Nasenschleimhaut und des nicht ursächlich ausgerichteten Therapieansatzes einer Blockade von Alpharezeptoren keine therapeutische Rolle spielen, mit Ausnahme der Behandlung akuter Komplikationen [6, 82]. Dennoch wenden fast die Hälfte der betroffenen Patienten regelmäßig rezeptfrei verfügbare Dekongestiva dauerhaft an [82].

Die Studienlage für die Anwendung von Sekretolytika/Mukolytika bei NP ist uneinheitlich und wird als Therapieoption nur für Exazerbationen und bestimmte Subgruppen von Patienten empfohlen [5, 6].

Die Datenlage zur Anwendung von Antihistaminika bei NP ist begrenzt und erscheint nur bei Vorliegen einer allergischen Komorbidität sinnvoll [5, 6].

Die Anwendung von Leukotrienantagonisten wurde bei NP allein und in Kombination mit topischen und systemischen Glukokortikoiden untersucht [83–85] und erscheint eine Option in der postoperativen Phase zur Verhinderung einer Rezidiv-Polypose, vor allem bei Patienten mit AIS/NERD [29].

Die Anwendung von topisch-nasalen Glukokortikosteroiden (nGKS) gilt als therapeutischer Standard bei NP [5, 6, 86, 87].

In einem Cochrane Review wurde eine konsistente Verbesserung der subjektiven Symptomatik, speziell von Nasenatmung, Rhinorrhoe, Riechstörungen und Kopf- und Gesichtsschmerzen, nachgewiesen [54], aber auch eine Verringerung der Größe von nasalen Polypen sowie eine Senkung der Rezidivhäufigkeit von Polypen nach Nasennebenhöhlenoperationen [83].

Die topische Gabe von Glukokortikoiden zur Nasenspülung, als Inhalation/Aerosol oder mit anderen Applikationsmodi wird derzeit wissenschaftlich evaluiert [5, 6].

Die systemische Anwendung von GKS (sGKS) kann allein oder additiv zur topischen nGKS-Therapie erfolgen und weist bei kombinierter Applikation eine größere Effektstärke auf [88, 89]. Bei längerfristiger Anwendung sind unerwünschte Wirkungen von sGKS jedoch relativ häufig und können Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse verursachen, aber auch Hyperglykämie und Diabetes mellitus, gastrointestinale Nebenwirkungen wie gastrale Blutungen, peptische Ulzerationen, avaskuläre Nekrosen, okuläre Nebenwirkungen, kardiovaskuläre Nebenwirkungen, eine erhöhte Infektanfälligkeit, verzögerte Wundheilung und neuropsychiatrische Effekte [90]. Eine längerfristige sGKS-Gabe bei CRSwNP sollte daher nur unter strenger Indikationsstellung und mit intensivem Monitoring erfolgen [90].

Bei der adaptiven ASS-Desaktivierungsbehandlung (ADB) soll durch die wiederholte Applikation von ASS eine Toleranz gegenüber Analgetika, insbesondere COX-1-Inhibitoren, bei Patienten mit AIS/N-ERD induziert werden [29].

Nach einer Einleitungsphase mit Überschreiten einer individuellen Schwellendosis und der damit verbundenen Toleranzinduktion werden die AIS/N-ERD-Patienten auf eine orale ASS-Erhaltungsdosis eingestellt, die über einen längeren Zeitraum eingenommen werden sollte [28, 91–93]. Verschiedene Applika-

tionsformen (oral, intravenös, nasal, bronchial) der ADB sind beschrieben worden [28, 91–93]. In publizierten Studien variieren sowohl die in der Einleitungsphase erreichte Dosis und das Aufdosierungsprotokoll als auch die in der Erhaltungsphase applizierte Dosis [28, 91]. Letztere liegt in zahlreichen Studien jedoch zwischen 100 mg und 300 mg ASS [94–96].

Es liegen keine Studien vor, die eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung bei der ADB aufzeigen.

Klinisch kann bei CRSwNP eine signifikante Verbesserung der Sinusitis-Symptome, des Riechvermögens, eine Verringerung des Auftretens von Rezidiv-Polypen bei gleichzeitig geringerer Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie mit topischen und systemischen Glukokortikoiden und eine verringerte Rate an Revisionsoperationen erreicht werden, und auch die Häufigkeit von Asthma-Exazerbationen wird reduziert [28, 91–99]. Allerdings werden diese positiven Wirkungen nur bei circa 1/3 der Patienten über einen längeren Zeitraum als 3–5 Jahre erzielt [28, 91, 92]. Entsprechend ist die Compliance dieser Langzeittherapie häufig eingeschränkt und die Abbruchrate relativ hoch mit bis zu 55 % [100]. Eine bessere Compliance wird erreicht, wenn innerhalb von ca. 6 Wochen nach einer NNH-Operation mit der ABD begonnen wird, was die Kombination aus Operation und ADB zu einem bislang häufig angewendeten Vorgehen macht [100].

Insbesondere im Hinblick auf verfügbare Biologika sollte die Therapieoption ADB bei der schweren CRSwNP in kontrollierten und prospektiven Studien genauer evaluiert werden.

## Therapie mit Biologika

Für CRSwNP-Patienten, die unter einer Behandlung mit o. g. Medikamenten (auch mit einer Kombinationstherapie) und/oder chirurgischen Sanierung bislang weiterhin unter wiederholten Rezidiven litten, keine dauerhafte Verbesserung des Geruchssinns und/oder der Nasenatmung erreichten und damit per definitionem an einer therapierefraktären, unkontrollierten CRSwNP litten, existierten bislang keinerlei therapeutische Alternativen. Auch eine weitere Gruppe von CRSwNP-Patienten war bislang unversorgt. Bei diesen Patienten kann zwar eine Verbesserung der Kontrolle ihrer CRSwNP unter einer Dauertherapie mit sGKS erreicht werden, dies aber nur unter Duldung erheblicher unerwünschter Wirkungen der sGKS.

In den letzten Jahren haben sich in Indikationsgebieten mit ähnlichen Entzündungsabläufen, wie z. B. Asthma bronchiale, Urtikaria oder atopische Dermatitis, diverse immunmodulierende Antikörper erfolgreich in Zulassungsprogrammen bewährt. Diese greifen entweder in IgE-vermittelte Immunreaktionen (Omalizumab), Interleukin (IL) -5 (Mepolizumab, Benralizumab) oder IL-4/IL-13 (Dupilumab) -vermittelte Immunreaktionen bei der CRSwNP ein.

Aktuell gibt es einen für die Primärtherapie der CRSwNP zugelassenen Antikörper (Dupilumab), während sich weitere Biologika im Zulassungsprozess für die Indikation CRSwNP befinden.

Ziel dieses Positionspapiers ist es, das derzeitige Wissen über die Studienlage und Ergebnisse von Biologika-Studien bei CRSwNP aufzuzeigen und Indikationen für Biologika in diesem Krankheitsbild für das deutsche Gesundheitssystem zu definieren.

## Wirtschaftlichkeitsgebot für Verordnungen im deutschen GKV-System: ausreichend, zweckmäßig, notwendig – Bedeutung für die Therapie mit Biologika

Die chronische Rhinosinusitis gehört in Deutschland zu den häufigsten entzündlich-chronischen Krankheiten überhaupt. Neben dieser quantitativen Betrachtung resultiert ihre hohe sozioökonomische Bedeutung jedoch auch aus der individuellen Krankheitslast („disease burden“) sowie den hiermit verbundenen direkten, indirekten und intangiblen Kosten.

Die Wirtschaftlichkeit von Interventionen ergibt sich aus dem Nutzen der Maßnahmen in Relation zu den dafür eingesetzten Aufwendungen, insbesondere den Kosten. Wesentliche Themenbereiche der Kosten-Nutzen-Bewertung sind die Krankheitskosten sowie die Kosteneffektivität der therapeutischen Maßnahmen und das Vorhandensein therapeutischer Alternativen.

Die Begriffsdefinition des Wirtschaftlichkeitsgebots im SGB V § 12 lautet:

*„Die Leistungen müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Leistungen, die nicht notwendig sind, können Versicherte nicht beanspruchen, dürfen Leistungserbringer nicht bewirken und die Krankenkassen nicht bewilligen.“*

Wirtschaftlichkeit wird hierbei als gegeben angenommen, wenn der Vertragsarzt (Leistungserbringer) die (notwendigen, ausreichenden und zweckmäßigen) Leistungen mit einem möglichst geringen Aufwand an Kosten (im Sinne von Ausgaben der Krankenkassen) erbringt. Die Begriffe „zweckmäßig“, „ausreichend“ und „notwendig“ sind nach Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) wie folgt zu interpretieren:

- Zweckmäßig ist eine ärztliche Maßnahme, die objektiv geeignet ist, auf den angestrebten Zweck, den Heilerfolg hinzuwirken.
- Ausreichend sind Leistungen, wenn sie dem Einzelfall angepasst sind, dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen und den medizinischen Fortschritt berücksichtigen. Die Leistung muss gerade dazu genügen, den angestrebten Heilerfolg zu erzielen. Der Leistungserbringer bzw. Leistungsveranlasser ist zu mengenmäßigen Betrachtungen seiner Handlungen verpflichtet.
- Notwendig ist eine Behandlung, die nicht über den Umfang dessen hinausgeht, was im Einzelfall zur Erhaltung oder Wiederherstellung der Gesundheit unentbehrlich ist. Notwendig ist alles, worauf der Arzt bei der Behandlung eines Patienten nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht verzichten darf, andernfalls ist die Behandlung nicht ausreichend.

Zielen die Kriterien zweckmäßig und ausreichend darauf ab, dass nicht weniger geschieht, als zur Erzielung des Heilerfolgs geschehen muss, soll mit dem Kriterium notwendig sichergestellt werden, dass nicht mehr geschieht, als diesem Ziel entspricht.

Übertragen auf die Therapie der CRSwNP mit Biologika bedeutet dies, dass immer dann, wenn die o. g. Standardtherapien einen ausreichenden und zweckmäßigen Heilerfolg erzielen, diese auch anzuwenden sind und eine (mit höheren Kosten verbundene) Therapie mit Biologika unwirtschaftlich wäre.

Umgekehrt ist immer dann eine Therapie mit Biologika ausreichend, zweckmäßig und notwendig, wenn sie im Einzelfall zur Wiederherstellung der Gesundheit unentbehrlich ist, wovon bei einer nicht ausreichenden CRSwNP-Kontrolle trotz durchgeführter „Standardtherapien“ und/oder bei Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen der „Standardtherapien“ oder trotz operativer Sanierung und/oder unverträglichem hohem Operationsrisiko auszugehen ist. In diesen Fällen kann ein Arzt bei der Behandlung eines Patienten nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht auf Biologika verzichten, andernfalls ist die Behandlung nicht ausreichend.

Um nun diese Überlegungen in praxisnahe Empfehlungen umsetzen zu können, wird zunächst der Stand der medizinischen Erkenntnisse zu Biologika bei CRSwNP aufgearbeitet.

Hierzu werden:

- a) geeignete Patienten-Selektionskriterien dargestellt. Die Ein-/Ausschlusskriterien aktueller Phase-III-Studien erscheinen am besten geeignet, um eine Patientenauswahl zu treffen. Für Medikamente mit bereits erfolgter Zulassung entspricht diese Patientenselektion auch den zulassungsrelevanten Parametern.
- b) der „Stand der medizinischen Erkenntnisse“ zu Biologika bei CRSwNP dargestellt, welcher auf den Ergebnissen aktueller

DBPC-Studien beruht. Auf Grundlage dieser Ergebnisse wird der Stand der medizinischen Erkenntnisse definiert.

- c) praktische Empfehlungen für die Anwendung von Biologika bei CRSwNP auf der Grundlage von a) und b) entwickelt.

### Ad a) Patienten-Selektionskriterien aus aktuellen Phase-III-Studien zu Benralizumab, Dupilumab, Mepolizumab, Omalizumab, Reslizumab

Nachfolgend werden die Gemeinsamkeiten und Unterschiede zu Ein- und Ausschlusskriterien aus verschiedenen Biologika-Studien bei CRSwNP dargestellt.

#### Gemeinsame Einschlusskriterien für alle Biologika-Phase-III-Studien:

- NP-Score-Summe beider Nasenseiten Minimum 5 bis Maximum 8, davon NP-Score mindestens 2 für eine Nasenseite
  - Score 1: NP im mittleren Nasengang
  - Score 2: NP über den mittleren Nasengang reichend
  - Score 3: NP an die Unterkante der unteren Nasenmuschel reichend oder NP medial der mittleren Nasenmuschel
  - Score 4: NP die Nasenhaupthöhle komplett verlegend

Einschlusskriterien bei Studien mit Dupilumab [101, 102]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ allgemein: Patientenalter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>▪ bilaterale NP mit Erfordernis einer bereits erfolgten Therapie mit oralen Glukokortikosteroiden (oGKS) in den letzten 2 Jahren vor Screening und/oder medizinische Kontraindikation zu oGKS und/oder eine vorab erfolgte NNH-Operation</li> <li>▪ NP-Score min. 5 bis max. 8</li> <li>▪ CRS-Symptome über mindestens 8 Wochen; Nasenatmungsbehinderungsscore (NAB-Score) moderat bis schwer (2–3), tägliche Registrierung ab Screening, bei Randomisierung MW &gt; 1 erforderlich sowie weitere CRS-Symptome wie Hyposmie, Rhinorrhoea anterior/posterior ohne erforderliche Mindest-Scores</li> <li>▪ nGKS nicht erforderlich vor der Screening-Untersuchung</li> <li>▪ oGKS zeitlich direkt bis vor dem Screening möglich</li> </ul>
Einschlusskriterien bei Studien mit Mepolizumab [103]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ allgemein: Patientenalter <math>\geq 18</math> Jahre; Gewicht <math>\geq 40</math> kg</li> <li>▪ NNH-OP innerhalb der letzten 10 Jahre (FESS/Polypektomie)</li> <li>▪ Nasenatmungsbehinderung (NAB) oder Rhinorrhoe anterior/posterior mindestens 12 Wochen und mindestens ein folgendes weiteres Symptom: Rhinorrhoe, Gesichtsschmerzen/-druck oder Hyposmie</li> <li>▪ NAB VAS-Score &gt; 5 zum Zeitpunkt des Screenings</li> <li>▪ Schweregrad der CRS-Beschwerden entspricht Erfordernis zu NNH-OP:           <ul style="list-style-type: none"> <li>– MW CRS-Beschwerden VAS-Score &gt; 7</li> <li>– NP-Score min. 5 bis max. 8</li> </ul> </li> <li>▪ NCS inklusive Kortisonotropfen min. 8 Wochen vor Screening ohne Dosisangabe, keine Präparatänderung innerhalb der letzten 4 Wochen vor Screening möglich</li> <li>▪ erfolgte OCS-Therapie ist nicht obligat als Einschlusskriterium, letzte OCS-Gabe bis 4 Wochen vor Screening möglich</li> </ul>
Einschlusskriterien bei Studien mit Omalizumab [105, 106]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ allgemein: Patientenalter 18–75 Jahre</li> <li>▪ NP-Score min. 5 bis max. 8</li> <li>▪ SNOT &gt; 20 bei Screening und bei Randomisierung</li> <li>▪ NAB <math>\geq 2</math> bei Screening und im MW &gt; 1 pro Woche vor Randomisierung mit mindestens 1 der folgenden CRS-Symptome: Rhinorrhoe (anterior/posterior) und/oder Hyposmie ohne Mindestanforderungsscore</li> <li>▪ Mometasonfuroat Mindestdosis 200 <math>\mu</math>g/Tag oder ein anderes nGKS in vergleichbarer Dosierung 4 Wochen vor Screening</li> <li>▪ Serum gesamt IgE <math>\geq 30</math> und <math>\leq 1500</math> kU/l und <math>\geq 30</math> kg und <math>\leq 150</math> kg entsprechend Herstellervorgaben</li> <li>▪ erfolgte oGKS-Einnahme ist nicht obligat als Einschlusskriterium, letzte OCS-Einnahme 2 Monate vor Screening möglich; wenn oGKS-Gabe wegen NP erfolgt, dann zeitlich direkt bis vor Screening möglich</li> <li>▪ Besonderheit Screening-Phase: zentrale Kontrolle NP-Score 1 Woche vor Randomisierung</li> </ul>

Einschlusskriterien bei Studien mit Benralizumab [107, 108]	<ul style="list-style-type: none"> <li>allgemein: 18–75 Jahre; Gewicht <math>\geq 40</math> kg</li> <li>bilaterale NP trotz stabiler Dosis mit nGKS in 4 Wochen vor Screening mit Anamnese von oGKS oder frühere NNH-OP (NNH-OP ohne erforderliches Zeitintervall); weiterhin Erfordernis zu NNH-OP</li> <li>NP-Score min. 5 bis max. 8</li> <li>persistierende Symptome von min. 12 Wochen: Nasal-blockage-Score (NBS) 2 oder 3 2 Wochen vor Screening</li> <li>SNOT-22 <math>\geq 30</math> beim Screening</li> <li>erforderlicher Nasal-blockage-Score (NBS) bei Randomisierung <math>\geq 1,5</math> innerhalb 2 registrierter Wochen</li> <li>Besonderheit Screening-Phase: zentrale Kontrolle NP-Score 1 Woche vor Randomisierung</li> </ul>
Einschlusskriterien bei Studien mit Reslizumab [126]	<ul style="list-style-type: none"> <li>allgemein: 18–75 Jahre</li> <li>Diagnose der chronischen Rhinosinusitis (minimaler nasaler Polyposis-Score nicht bekannt)</li> <li>erhöhte Blut-Eosinophile</li> <li>signifikante Erkenntnisse zum Computertomografie-Scan</li> </ul>

### Ausschlusskriterien in Biologika-Studien zu CRSwNP:

	Dupilumab	Mepolizumab	Omalizumab	Benralizumab	Reslizumab
<b>rhinologische/respiratorische Faktoren:</b>					
Zeitpunkt letzte NNH-Operation vor Screening	< 6 Mo	< 6 Mo	< 6 Mo	< 3 Mo	nicht bekannt
Nasenseptumdeviation eine Nasenseite verlegend	x	x	x	x	nicht bekannt
antrochoanale Polypen	x	x	x	x	nicht bekannt
Churg-Strauss-Syndrom	x	x	x	x	nicht bekannt
Morbus Wegener	x			x	nicht bekannt
zystische Fibrose	x	x	x	x	nicht bekannt
primäre Zilienfunktionsstörung	x	x	x	x	nicht bekannt
Rhinitis medicamentosa	x	x	x	x	nicht bekannt
Pilzsinusitis	x		x	x	nicht bekannt
unkontrollierte Epistaxis			2 Mo vor Screening		nicht bekannt
akuter oberer Atemwegsinfekt	x	2 Wo vor Screening	während Run in	2 Wo vor Screening	nicht bekannt
Asthma-Exazerbation		Hospitalisierung 4 Wo vor Screening		Hospitalisierung 4 Wo vor Screening	nicht bekannt
<b>Medikation Karenzzeiten:</b>					
Leukotrienrezeptor-Antagonisten 4 Wochen vor Screening	x	x	x	x	nicht bekannt
allergiespezifische Immuntherapie Initiierung/Therapieänderungen	3 Mo vor Screening	3 Mo vor Screening			nicht bekannt
Omalizumab oder andere Th2-Biologika	6 Mo vor Screening	130 Tage vor Screening	6 Mo vor Screening	6 Mo vor Screening	nicht bekannt
Biologika gegen z. B. rheumatoide Arthritis	5 HWZ bzw. 2 Mo vor Screening	5 HWZ	5 HWZ bzw. 2 Mo vor Screening		nicht bekannt
ASS-Desaktivierung Initiierung/Dosisänderung			4 Mo vor Screening	während Run-in period	nicht bekannt
Immunglobuline/Blutprodukte				30 Tage vor Screening	nicht bekannt
attenuierter Lebendimpfstoff	4 Wo vor Screening			30 Tage vor Randomisierung	nicht bekannt

	Dupilumab	Mepolizumab	Omalizumab	Benralizumab	Reslizumab
<b>Infektionen:</b>					
Infektion	systemische AB 4 Wo vor Screening		Hospitalisierung 4 Wo vor Screening; orale AB 2 Wo vor Screening	systemische AB 14 Tage vor Screening	nicht bekannt
parasitäre Infektionen	x	6 Mo vor Screening	6 Mo vor Screening	6 Mo vor Screening	nicht bekannt
aktive Tuberkulose	x		Therapie 12 Mo vor Screening		nicht bekannt
HIV	x	x	x	x	nicht bekannt
Immundefekt					x
<b>Weitere Erkrankungen:</b>					
aktive Autoimmunerkrankungen, z. B. Hashimoto-Thyreoiditis	x	x		x	nicht bekannt
hepatische Erkrankungen aktive Hepatitis B/C	x	x	x	x	nicht bekannt
kardiovaskuläre Erkrankungen	x	x	x	x	
neurologische Erkrankungen	x	x	x	Guillain-Barré- Syndrom	nicht bekannt
weitere Erkrankungen, z. B. renal, metabolisch	x	x	x	x	nicht bekannt
<b>Tumoren:</b>					
maligne Tumoren	<5 Jahre vor Screening*	<5 Jahre vor Screening*	<5 Jahre vor Screening*	<5 Jahre vor Screening*	nicht bekannt
<b>Alkohol/Drogen/Nikotin:</b>					
Alkohol/Drogenabusus	x	2 Jahre vor Screening	6 Mo vor Screening	12 Mo vor Screening	12 Mo vor Screening
Nikotin	kein Ausschluss- kriterium	6 Mo vor Screening	kein Ausschluss- kriterium	kein Ausschluss- kriterium	x
<b>Gravidität:</b>					
keine effektive Kontrazeption	x	x	x	x	x
<b>Allergie gegen Biologika:</b>					
bekannte Allergie gegen Biologika	x	x	x	x	x
<b>Diagnostik/Laborparameter:</b>					
Spirometrie:	FEV1 ≤ 50 %				nicht bekannt
Gesamt-IgE			<30 und > 1500k/l		nicht bekannt
AB = Antibiotika; HWZ = Halbwertszeiten; iv = intravenös; im = intramuskulär; Mo = Monate; NCS = nasale Kortikosteroide; OCS = orale Kortikosteroide; Wo = Wochen. * Ausnahmen: therapiertes In-situ-Zervixkarzinom und squamöses oder Basalzellkarzinom der Haut (nicht metastasiert).					

## Ad b) Stand der medizinischen Erkenntnisse zu Biologika bei CRSwNP: Ergebnisse aktueller Phase-II- und -III-Studien zu Dupilumab, Mepolizumab, Omalizumab, Reslizumab und Benralizumab

### Anti-IgE

Omalizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der durch rekombinante DNA-Technologie in einer Säugetier-Zelllinie aus dem Ovar des chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary, CHO) hergestellt wird. Er bindet an zirkulierendes IgE und verhindert damit die Bindung an den IgE-Rezeptor [109]. Zudem

wird die IgE-Rezeptordichte auf Mastzellen, Basophilen und dendritischen Zellen herunterreguliert [110].

Omalizumab ist seit 2005 in der EU zugelassen zur Therapie des Asthmas bronchiale mit nachgewiesenem perennialem Allergen und seit 2014 zur Therapie der chronisch spontanen Urtikaria ohne erforderlichen Nachweis eines Allergens [111–113]. In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit 24 Patienten mit einer CRSwNP und einem komorbiden Asthma wurde der endoskopische Polypen-Score (Total nasal endoscopic polyp score, TPS) nach 16 Wochen evaluiert. Hier zeigte sich eine signifikante Reduktion des Scores, die sich auch im CT-Score nach

Lund-Mackay, einem sekundären Endpunkt, bestätigte. Nachgewiesen wurde eine signifikante Reduktion der nasalen Polyposis sowohl bei Patienten mit als auch bei Patienten ohne Allergien. Weitere sekundäre Endpunkte waren Nasenatmungsbehinderung, Geruchsstörungen und anteriore Rhinorrhoe, die eine signifikante Besserung unter Therapie zeigten [114]. Ein Patient entwickelte 1 Jahr nach Beendigung der Studie ein lymphoblastisches Lymphom. In der EXELS-Studie wurde bei schweren Asthmapatienten keine Häufung maligner Prozesse bei > 5000 Patienten mit Omalizumab-Therapie versus einer Kontrolle von fast 3000 Asthmatikern ohne eine Omalizumab-Therapie über einen Zeitraum von 5 Jahren festgestellt [115].

Zwei randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-CRSwNP-Studien mit 127 bzw. 138 Patienten sind abgeschlossen. Die Ergebnisse sind bisher noch nicht publiziert [105, 106]. In einer retrospektiven Studie an 16 Patienten zeigte sich bei AIS/N-ERD-Patienten eine signifikante Reduktion der nasalen Polyposis und eine signifikante Verbesserung der pulmonalen Parameter nach 3 Monaten Therapie mit Omalizumab. Interessanterweise ergab die Kontrollgruppe von ebenfalls 16 Patienten mit einer AIS/N-ERD, die eine ASS-Desaktivierungstherapie mit einer Erhaltungsdosis von 300 mg ASS erhielten, keine signifikante Reduktion der nasalen Polyposis [116].

#### Anti-IL-4/IL-13

Als einziges Biologikum wurde Dupilumab für die Indikation der schweren CRSwNP im November 2019 von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassen. Das Label der Zulassung wurde erteilt zur Add-on-Therapie zu nGKS bei CRSwNP zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden können. Dupilumab ist in der EU ebenfalls zugelassen zur Therapie des schweren eosinophilen Asthmas bronchiale seit 2019 und zur Therapie der schweren atopischen Dermatitis seit 2017. Dupilumab ist ein rekombinanter, humaner, monoklonaler IgG4-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) produziert wird und die Signalwege von Interleukin-4 und Interleukin-13 hemmt. Den IL-4-Signalweg hemmt Dupilumab über den Typ-I-Rezeptor (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ c) und sowohl den IL-4 als auch den IL-13-Signalweg über den Typ-II-Rezeptor (IL-4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ ) [33]. IL-4 und IL-13 sind wichtige Zytokine, die eine Typ-2-Inflammation fördern, und eine Hemmung des IL-4-/IL-13-Signalwegs reduziert viele Mediatoren der Typ-2-Inflammation. Die empfohlene Dosierung bei erwachsenen Patienten ist 14-tägig 300 mg als Dauerbehandlung. Bei Patienten, die nach 24 Wochen nicht auf die Behandlung ansprechen, sollte ein Abbruch der Behandlung erwogen werden [34].

In die beiden zur Zulassung führenden multinationalen, multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien (LIBERTY NP SINUS-24 und LIBERTY NP SINUS-52) wurden Patienten über 18 Jahre mit einer beidseitigen CRSwNP eingeschlossen, die unter topischen Kortikosteroiden symptomatisch waren und in den vorausgegangenen 2 Jahren mit systemischen Kortikosteroiden behandelt worden waren oder vorab ohne zeitliche Einschränkung eine Nasennebenhöhlenoperation erhalten

hatten. Von den eingeschlossenen Patienten waren 63 % mindestens 1-mal an den Nasennebenhöhlen operiert worden und 15 % mehr als 3-mal. 59 % der Patienten hatten ein komorbides Asthma und 28 % ein AIS/N-ERD. Bei Einschluss betrug der durchschnittliche Polypen-Score 5,97 von maximal 8 erreichbaren Punkten, und der zur Evaluation verwendete SinoNasal-Outcome-Test (SNOT-22) lag prätherapeutisch bei 50,9 von 110 erreichbaren Punkten. Nach 24 Wochen Therapie fiel der Polypen-Score auf 3,75 (LIBERTY NP SINUS-24) bzw. 4,46 (LIBERTY NP SINUS-52) Punkte und der SNOT-22 lag bei 18,6 (LIBERTY NP SINUS-24) bzw. 23,9 (LIBERTY NP SINUS-52) Punkten. Bei 12,5 % der Patienten unter Dupilumab-Therapie wurde bis Woche 52 eine „Rescue“-Therapie im Sinne einer systemischen Kortisontherapie oder einer Nasennebenhöhlenoperation notwendig. Bei Patienten in der Placebogruppe wurde diese Therapie bei 41,8 % der Patienten notwendig. Das oft komorbid vorkommende Asthma besserte sich ebenfalls unter der Therapie [117].

In einer weiteren randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie erfolgte 2016 bei 60 Patienten mit einer therapie-refraktären CRSwNP eine Therapie mit Dupilumab 300 mg alle 14 Tage. Auch hier erfolgte dies zusätzlich zu einem dauerhaft angewendeten topischen Mometason-Nasenspray. Es zeigten sich eine signifikante Verbesserung des Polypen-Scores und des CT-Scores nach 16 Wochen sowie signifikante Verbesserungen im SinoNasal-Outcome-Test (SNOT-22) und im Riechvermögen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Nasopharyngitis, Reaktionen an der Einstichstelle und Kopfschmerzen [118].

#### Anti-IL-5

Mepolizumab bindet als monoklonaler Antikörper an IL-5 und verhindert damit die Bindung an die  $\alpha$ -Untereinheit des IL-5-Rezeptors auf Eosinophilen. Es ist in der EU seit 2015 für die Zusatztherapie des schweren refraktären eosinophilen Asthmas zugelassen [119].

Zur Wirksamkeit bei der CRSwNP erfolgte eine randomisierte Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie bei 105 Patienten, die unter einem nGKS ein CRSwNP-Rezidiv entwickelt hatten und zur erneuten Nasennebenhöhlenoperation vorgesehen waren. Primärer Endpunkt war die Anzahl der Patienten, die in Woche 25 keine Nasennebenhöhlenoperation mehr benötigten. Die Notwendigkeit zur Operation wurde dabei anhand eines zusammengesetzten Scores aus endoskopischem Polypen-Score und einer vom Patienten ausgefüllten visuellen Analogskala (VAS) zum Ausmaß der Beschwerden durch die CRSwNP festgelegt. In der Verum-Gruppe mit 750 mg Mepolizumab alle 4 Wochen benötigten 30 % der Patienten keine Nasennebenhöhlenoperation mehr im Vergleich zu 10 % in der Placebogruppe. An den sekundären Endpunkten zeigte sich eine signifikante Verbesserung in den VAS für Rhinorrhoe, Nasenatmungsbehinderung und Geruchsvermögen. Der SNOT-22 verbesserte sich in der Verum-Gruppe von 51,5 auf 28,8 Punkte und in der Placebogruppe von 49,5 auf 38,2 Punkte [120].

Eine randomisierte, doppelt verblindete Phase-III-Studie mit Mepolizumab 100 mg s. c. alle 4 Wochen für 52 Wochen bei 413 Patienten mit schwerer CRSwNP ist bereits aktiv. (Clinical

Trials.gov Identifier: NCT03 085 797). Auch bei dieser Studie erfolgte eine Basistherapie mit Mometason-Nasenspray [104].

Auch Benralizumab richtet sich gegen IL-5, bindet allerdings direkt an die  $\alpha$ -Untereinheit des IL-5-Rezeptors und verhindert damit die Eosinophilenaktivierung. Es ist in der EU seit 2018 zugelassen für die Add-on-Erhaltungstherapie des schweren eosinophilen Asthmas bei erwachsenen Patienten. Es ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper und wird ebenfalls mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters produziert [121].

Zu seiner Wirksamkeit bei der CRSwNP sind bisher keine Studien publiziert. Es gibt allerdings 4 Studien, die aktuell bereits Patienten mit der Indikation CRSwNP rekrutieren bzw. demnächst mit der Rekrutierung beginnen.

- ClinicalTrials.gov Identifier NCT03 450 083: Benralizumab Effect on Severe Chronic Rhinosinusitis With Eosinophilic Polyposis: A Phase II Randomized Placebo Controlled Trial.
- In diese Studien sollen 32 Patienten eingeschlossen werden. Primärer Endpunkt ist die Polypengröße nach 24 Wochen [122].
- ClinicalTrials.gov Identifier NCT04 157 335: A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase 3 Efficacy and Safety Study of Benralizumab in Patients With Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (ORCHID).
- In diese Studien sollen 148 Patienten eingeschlossen werden. Primäre Endpunkte sind der endoskopische Polypen-Score in Woche 56 und der Nasenatmungsbehinderungsscore in Woche 56 [108].
- ClinicalTrials.gov Identifier NCT04 185 012: Nasal Polyps: Inflammatory & Molecular Phenotyping of Responders to Benralizumab.
- In diese Studien sollen 20 Patienten eingeschlossen werden. Primärer Endpunkt ist ebenfalls eine Reduktion im endoskopischen Polypen-Score [123].
- ClinicalTrials.gov Identifier NCT03 401 229: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase 3 Efficacy and Safety Study of Benralizumab in Patients with Severe Nasal Polyposis (Ostro-Studie).
- In diese Studien sollen 413 Patienten eingeschlossen werden, die insgesamt 8 Dosen Benralizumab erhalten sollen bei einer Basistherapie mit Mometason-Nasenspray. Primäre Endpunkte sind hier ebenfalls Änderungen im endoskopischen Polypen-Score und im Nasenatmungsbehinderungsscore [107].

Ein IL-5-bindender humanisierter monoklonaler Antikörper ist Reslizumab, der im Rahmen einer Phase-I-Studie bereits 2006 von Gevaert et al. untersucht wurde. Hier wurden im Rahmen einer randomisierten Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie insgesamt 24 Patienten mit bilateraler CRSwNP nach einer einmaligen Injektion von Reslizumab nachbeobachtet. Hier zeigte sich im Polypen-Score eine Reduktion bei der Hälfte der Patienten nach 4 Wochen. Das Ansprechen war dabei von den IL-5-Spiegeln im Nasensekret abhängig. Da es vor allem um die Sicherheit und Pharmakokinetik ging, erfolgte nur eine 1-malige Injektion [124].

Bisher wurde Reslizumab 2016 zugelassen in der Zusatztherapie des schweren eosinophilen Asthmas bei erwachsenen Patienten [125].

Aktuell wird für Reslizumab eine Phase-III-Studie durchgeführt, die Patienten mit chronischer Sinusitis rekrutiert (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02 799 446). Hier wird alle 4 Wochen Reslizumab in einer Dosierung von 3 mg/kg KG gegeben. Primärer Endpunkt ist eine Veränderung im CT-Score [126] (► **Tab. 1**).

#### Weitere Angriffspunkte für die Therapie mit Biologika bei CRSwNP (► **Tab. 2**)

Durch die Untersuchung der Expression von Entzündungsmediatoren und zellulären Markern in nasalem Polypengewebe werden laufend neue potenzielle Angriffspunkte für die zielgerichtete Therapie mit Biologika identifiziert, oftmals erneut aufbauend auf Erfahrungen aus der Asthma-Therapie, deren Übertragbarkeit für die NP überprüft wird. So konnten erhöhte Konzentrationen von *Thymic stromal lymphopoietin* (TSLP) im Polypengewebe von Patienten nachgewiesen werden [128–130] mit vermehrter Expression des TSLP-Rezeptors und des OX40-Liganden (OX40 L) dendritischer Zellen (DC) im Gewebe [128]. Anti-TSLP- und Anti-OX40L-Antikörper wurden bereits bei Asthma bronchiale in klinischen Studien untersucht und konnten eine Reduktion der Eosinophilen im Sputum, Anti-TSLP-Antikörper auch der Eosinophilen im Blut bewirken [131, 132]. Die Ergebnisse weiterer Studien mit Anti-TSLP-Antikörpern stehen aktuell noch aus. Aktuell sind keine Zulassungsstudien zur Untersuchung einer TSLP- oder OX40L-Blockade bei NP bekannt.

Ähnliches gilt für AMG282, einen monoklonalen Antikörper, der die Bindung von IL-33 (dessen Schlüsselrolle bereits oben beschrieben wurde) an seinen Rezeptor IL1RL1 verhindert und in Phase-I-Studien bei Patienten mit NP bzw. Asthma bronchiale geprüft wurde.

Des Weiteren wird in einer Phase-II-Studie mit AK001 die Wirksamkeit eines SIGLEC8-Liganden bei NP geprüft [133]. SIGLEC8 wird auf Eosinophilen, Mastzellen und Basophilen exprimiert, und die Bindung eines SIGLEC8-Liganden induziert Apoptose bei Eosinophilen [134].

#### Ad c) Praktische Empfehlungen für die Anwendung von in Deutschland zugelassenen Biologika für CRSwNP

Dupilumab ist bislang das einzige in Deutschland zugelassene Biologikum für die Indikation der schweren CRSwNP und im Label angezeigt als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden können.

Gemäß Fachinformation sollte die Behandlung von einem Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen erfahren ist, bei denen Dupilumab angewendet wird. Die Substanz wird als Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze oder Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen angeboten. Fertigspritze und Fertigpen zur 1-maligen Anwendung enthalten je 300 mg Dupilumab in 2 ml Lösung (150 mg/ml).

► **Tab. 1** Aktuelle Zulassungsstudien zur Therapie der CRSwNP mit Biologika.

Antikörper	Ziel	Patienten	Dosierung	Ergebnis	Autoren	geplante/ausstehende Studien
Dupilumab	IL-4	724 bzw. 60	300 mg alle 14 Tage	Verbesserung Polypen-Score, CT-Score, Nasenatmungsbehinderung, Riechvermögen	[117, 118, 127]	
Mepolizumab	IL-5	105	750 mg i. v. alle 4 Wochen	30% der Patienten benötigten keine Nasennebenhöhlenoperation mehr im Vergleich zu 10% in der Placebogruppe, signifikante Verbesserung in den VAS für Rhinorrhoe, Nasenatmungsbehinderung und Riechvermögen	[120]	[104]
Benralizumab	IL-5		30 mg s. c.			[107, 108, 122, 123]
Reslizumab	IL-5	24	3 mg/kg KG	1-malige Injektion, Reduktion des Polypen-Scores um die Hälfte	[124]	[126]
Omalizumab	IgE		Gewicht und Serum-IgE adaptiert	Verbesserung Polypen-Score, CT-Score, Nasenatmungsbehinderung, Riechvermögen, anteriore Rhinorrhoe	[114]	[105, 106]

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab bei erwachsenen Patienten ist eine Anfangsdosis von 300 mg s. c., gefolgt von 300 mg s. c. alle 2 Wochen.

Dupilumab ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Bei Patienten, die nach 24 Wochen nicht auf die Behandlung der CRSwNP ansprechen, ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen. Einige Patienten mit einem anfänglich partiellen Ansprechen können von einer über 24 Wochen hinaus fortgeführten Behandlung profitieren. Falls eine Dosis versäumt wird, ist diese so schnell wie möglich nachzuholen. Danach ist die Dosierung zum regulären planmäßigen Zeitpunkt wiederaufzunehmen.

Bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) wird keine Dosisanpassung empfohlen, ebenso bei Patienten mit einer leichten oder mäßigen Nierenfunktionsstörung. Für Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung und für Patienten mit einer Leberfunktionsstörung liegen nur sehr begrenzte Daten vor.

Für Erwachsene mit CRSwNP wird keine körperlsgewichtsbezogene Dosisanpassung empfohlen. Bei Patienten von 12 bis 17 Jahren mit atopischer Dermatitis beträgt die empfohlene Dosis alle 2 Wochen 200 mg ( $< 60$  kg) bzw. 300 mg ( $\geq 60$  kg).

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 18 Jahren mit CRSwNP sind nicht erwiesen, da hierfür keine Daten vorliegen.

Dupilumab sollte subkutan in den Oberschenkel oder das Abdomen injiziert werden, außer in einem Umkreis von 5 cm um den Bauchnabel herum. Falls die Injektion durch eine andere Person erfolgt, kann auch der Oberarm als Injektionsstelle gewählt werden.

Es wird empfohlen, bei jeder Injektion eine andere Injektionsstelle zu wählen. Dupilumab darf weder in empfindliche, verletzte oder vernarbte Hautstellen noch in Hautstellen mit Hämatomen injiziert werden.

Sofern der behandelnde Arzt dies als angemessen erachtet, kann Dupilumab durch den Patienten selbst oder durch eine Pflegeperson injiziert werden. In diesem Fall sind die Patienten und/

oder Pflegepersonen vor der Anwendung gemäß den in der Packungsbeilage enthaltenen Hinweisen zur Anwendung zu unterweisen, wie Dupilumab vorzubereiten und zu verabreichen ist.

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten der Name und die Chargenbezeichnung des verabreichten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Auf folgende unerwünschte Wirkungen sollte besonders geachtet werden: Im Entwicklungsprogramm zu atopischer Dermatitis wurde nach der Anwendung von Dupilumab in sehr seltenen Fällen von Serumkrankheit/Serumkrankheit-ähnlichen Reaktionen berichtet. Eine nach Anwendung von Dupilumab auftretende anaphylaktische Reaktion wurde sehr selten im Rahmen des Asthma-Entwicklungsprogramms gemeldet. Falls eine systemische Überempfindlichkeitsreaktion (unmittelbar oder verzögert) auftritt, muss die Anwendung von Dupilumab sofort beendet und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Bei erwachsenen Patienten, die im Rahmen des Entwicklungsprogramms für Asthma und CRSwNP mit Dupilumab behandelt wurden, wurden Fälle berichtet von eosinophiler Pneumonie sowie einer Vaskulitis, ähnlich einer eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA). Bei Patienten mit Eosinophilie sollte daher besonders auf das Auftreten von vaskulitischem Hautausschlag, einer Verschlechterung der Lungensymptomatik, Herzkomplikationen und/oder einer Neuropathie geachtet werden.

Dupilumab kann durch Hemmung der IL-4-/IL-13-Signalwege theoretisch die Immunantwort auf eine Helminthose beeinflussen. Patienten mit einer bestehenden Helminthose sind zu behandeln, bevor die Dupilumab-Therapie eingeleitet wird. Wenn der Patient sich während der Dupilumab-Therapie infiziert und nicht auf eine Behandlung gegen Helminthose anspricht, muss die Behandlung mit Dupilumab ausgesetzt werden, bis die Infektion abgeklungen ist. Die bisherigen Erfahrungen sind jedoch beschränkt, da Patienten mit einer bekannten Helminthose von den klinischen Studien ausgeschlossen wurden.

► **Tab. 2** Studien zum Einsatz von Biologika bei Polyposis nasi (modifiziert nach Klimek 2019).

Gruppe	Antikörper	Wirkweise	Details	Phase	Indikation
IgE-Blockade	Omalizumab	bindet an die C3-Domäne von freiem IgE	Omalizumab s. c. vs. Placebo	zugelassen in den USA und Europa*	CRSwNP bei komorbidem Asthma
			Omalizumab s. c. vs. Placebo	Phase II Xolair CRS	CRSwNP
			Omalizumab s. c. vs. Placebo	Phase III Polyp I & II	CRSwNP
IL-5-Blockade	Mepolizumab	bindet freies IL-5	Mepolizumab i. v. vs. Placebo	Phase II	CRSwNP
	Reslizumab		Mepolizumab + Mometasone NS vs. Placebo + Mometasone NS	Phase II	CRSwNP
		Benralizumab	blockiert den IL-5-Rezeptor	Benralizumab s. c. + Mometasone NS vs. Placebo + Mometasone NS	Phase III OSTRO
IL-4-/IL-13-Blockade	Dupilumab	blockiert die gemeinsame UE IL-4-R $\alpha$ des IL-4-R und IL-13-R	Dupilumab s. c. + Mometasone NS vs. Placebo	Phase II	CRSwNP
			Dupilumab s. c. + Mometasone NS vs. Placebo + Mometasone NS	Phase III SINUS-24 (24 Wochen)	CRSwNP
			Dupilumab s. c. + Mometasone NS vs. Placebo + Mometasone NS	Phase III SINUS-52 (52 Wochen)	CRSwNP
IL1RL1-Blockade	AMG282	blockiert den IL1RL1 vor Bindung von IL-33 am Rezeptor	AMG282i. v./s. c. vs. Placebo	Phase I	CRSwNP/Asthma
SIGLEC8-Bindung/Blockade	AK001	bindet an SIGLEC8, u. a. auf Eosinophilen	AK001 low/high dose vs. Placebo	Phase II	CRSwNP

IL1RL1 = IL-1-receptor-like 1; IL2R $\alpha$  = IL-2-receptor-alpha.  
\* für mittelschweres bis schweres therapierefraktäres Asthma.

Patienten, die unter der Dupilumab-Behandlung eine Konjunktivitis entwickeln, die nach der Standardbehandlung nicht abklingt, sollten sich zeitnah einer ophthalmologischen Untersuchung unterziehen; bislang wurden Komplikationen im Augenbereich lediglich bei Patienten mit einer atopischen Dermatitis beschrieben, die eine Dupilumab-Therapie erhielten [135, 136].

Patienten mit atopischer Dermatitis oder CRSwNP, die mit Dupilumab behandelt werden und ein komorbides Asthma haben, sollten ihre Asthma-Behandlung ohne vorherige Absprache mit ihren behandelnden Pneumologen weder anpassen noch absetzen und regelmäßige pneumologische Kontrollen sollten nach pneumologischem Standard erfolgen. Lebendimpfstoffe und attenuierte Lebendimpfstoffe sollten nicht zeitgleich mit Dupilumab angewendet werden, da die klinische Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen wurde. Es wird daher empfohlen, vor der Behandlung mit Dupilumab den Impfstatus von Patienten hinsichtlich Impfungen mit Lebendimpfstoffen und attenuierten Lebendimpfstoffen entsprechend den aktuellen Impfpfehlungen auf den neuesten Stand zu bringen.

Empfehlenswert ist die Ausstellung eines Medikamentenausweises.

## Dokumentationsbogen für die Indikationsstellung und Therapiekontrolle

Um die Indikationsstellung zu erleichtern, wurde ein Dokumentationsbogen entwickelt, der als Grundlage für eine sachgerechte Indikationsstellung genutzt werden kann (► **Abb. 1**).

## Diskussion

Die NP ist eine bislang phänotypisch klassifizierte chronisch-entzündliche Erkrankung der Schleimhäute von Nase und Nasennebenhöhlen (Mukositis). Immunologisch stellt sie eine heterogene Gruppe von Mukosa-Erkrankungen unterschiedlicher Pathophysiologie dar.

Diese unterschiedlichen Endotypen weisen differierende Signalwege vom Prozess der Entzündungsauslösung, -aufrechterhaltung, -chronifizierung, bis zur Gewebsdestruktion auf [9, 137]. Die Endotyp-basierten Behandlungsansätze zielen häufig auf die T2-basierte und Eosinophilen-dominierte Entzündung bzw. die weiteren Endotypen, die unterschiedliche therapeutische Ansätze nahelegen [10, 138]. Hierdurch ist der Einsatz von Biologika wie Dupilumab (Anti-IL-4/-13), Mepolizumab (Anti-IL-5), Benralizu-



## Indikationsstellung zur Therapie der chronischen RhinoSinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP; Polyposis nasi) mit Biologika<sup>1</sup>

Nach: Klimek L. et al.: Positionspapier Anwendung von Biologika bei chronischer RhinoSinusitis mit Polyposis nasi (CRSwNP) im deutschen Gesundheitssystem von AeDA und DGHNOKHC, Laryngo-Rhino-Otol 2020; 99: 1–17

### Allgemeine Daten:

Name: ..... Vorname: ..... Geburtsdatum: .....

Indikation (ICD-10): ...  J33.1...  J33.8  J33.9... CRSwNP besteht seit: .....  
(Mehrfachnennung möglich)

### Eignungskriterien:

Gemäß des Positionspapiers **Anwendung von Biologika bei chronischer RhinoSinusitis mit Polyposis nasi (CRSwNP) im deutschen Gesundheitssystem** besteht die Indikation zur Behandlung mit Biologika für Patienten, bei denen nachfolgende Kriterien erfüllt sind:

Alter:   $\geq 18$  Jahre  Nein  Ja  
 Diagnose:  schwere CRSwNP  Nein  Ja  
 Aktuelle Behandlung mit nasalen GKS:  Nein  Ja  
 Einschränkung der Lebensqualität (QoL):  Nein  Ja, ggfls. SNOT-22 Score: .....  
 Vorbehandlung mit systemischen GKS und/oder vorausgehende NNH-OP:  Nein  Ja

(Indikationsstellung nur, wenn 5mal „Ja“ angekreuzt wurde)

### Spezifizierung der Eignungskriterien:

Vorbehandlung mit systemischen GKS:  Nein  Ja  
 ca. .... mal in den letzten 5 Jahren, zuletzt: ..... Wirkstoff: ....., Dosis mg: ..... über ..... Tage  
 NNH-Operationen:  Nein  Ja, insgesamt: ... mal, davon in den letzten 10 Jahren: .... mal, zuletzt: .....

### Zusätzliche Klinische Eignungskriterien:

Nachweis/Hinweis auf eine zugrundeliegende Typ-2-Infammation:  Nein  Ja  
 Nasaler Polypen-Score  $\geq 4$  von 8 (NPS: .....):  Nein  Ja  
 Kontraindikationen für NNH-Operation trotz gegebener OP-Indikation:  Nein  Ja  
 Kontraindikationen für systemische GKS trotz gegebener Indikation:  Nein  Ja  
 beidseitige Polyposis nasi:  Nein  Ja  
 Nachweis signifikante Riechstörung:  Nein  Ja  
     Sniffin' Sticks Score: .....  
     UPSIT Score: .....  
     anderer Riechtest: ..... (welcher? .....)  
 bekanntes Asthma bronchiale:  Nein  Ja  
 bekannte Neurodermitis:  Nein  Ja  
 bekanntes ASS-Intoleranz-Syndrom (N-ERD, M. Samter):  Nein  Ja  
 „Early onset“ CRSwNP:  Nein  Ja  
 Ausschluß andere Ursache:  Nein  Ja  
 (wie z.B. Mukozelen; Mukoviszidose etc.)

Sonstiges (z.B. relevante Begleiterkrankungen etc.) .....  
 .....

Indikation ist gegeben:  Nein  Ja

Therapieeinleitung mit: .....

Datum: ..... Unterschrift: .....

CRSwNP: Chronische RhinoSinusitis mit Nasenpolypen // GKS: Glukokortikosteroide // UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test // N-ERD: Non-steroidal anti-inflammatory Drugs // QoL: Quality of Life

© L. Klimek, Wiesbaden

► **Abb. 1** Dokumentationsbogen für die Indikationsstellung einer Therapie mit Biologika bei Polyposis nasi (CRSwNP).

mab (IL-5, IL-3, GM-CSF) oder Omalizumab (Anti-IgE) [9, 137, 139, 140] möglich und Erfolg versprechend, die auf einen spezifischen pathophysiologischen Signalweg zielen und somit auf einer sorgfältigen Selektion der Patientenpopulation basieren.

Mit der europäischen Zulassung von Dupilumab als Add-on-Therapie mit intranasalen GKS zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen GKS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden können, steht erstmals ein Biologikum zur Primärtherapie der CRSwNP zur Verfügung, das in Deutschland verordnungs- und erstattungsfähig ist.

Darüber hinaus bestehen Erfahrungen mit CRSwNP-Patienten, die außerhalb von klinischen Studien aufgrund von Komorbiditäten mit anderen Erkrankungen wie Asthma bronchiale, Urtikaria oder atopische Dermatitis behandelt wurden, die die in Deutschland zugelassenen Indikationen darstellen [137].

Da es sich bei Biologika um kostenintensive Präparate handelt, die prinzipiell eine lebenslange Therapiedauer bedeuten, ist die Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebots aus SGB V § 12 für die Anwendung insbesondere im deutschen GKV-System von besonderer Bedeutung. Der Vertragsarzt hat die notwendigen, ausreichenden und zweckmäßigen Leistungen mit einem möglichst geringen Aufwand an Kosten für die Krankenkassen zu erbringen. Dies wird immer dann der Fall sein, wenn therapeutische Alternativen bereits erfolglos angewandt wurden oder aufgrund von Nebenwirkungen oder insbesondere bei Operationen aufgrund inakzeptabler Belastungen oder Risiken nicht zur Verfügung stehen. Für exaktere Wirtschaftlichkeitsanalysen gilt es zukünftig jedoch, systematischere Studiendaten zu generieren und ökonomische Modellierungen zu initiieren.

Die Definition einer „schweren“ CRSwNP hat die EUFOREA in einem Kriterienkatalog erfasst, dessen Kriterien Fragen der Lebensqualität ebenso wie vorangegangene konservative und operative Therapieverfahren umfassen [141]. Hierzu gehören vorausgegangene Operationen, Nachweis einer Typ-2-Inflammation, Gebrauch systemischer Glukosteroide in den letzten 2 Jahren, signifikant geminderte Lebensqualität, signifikante Riechstörung und Asthma bronchiale als Komorbidität.

Zum rationalen Einsatz der Biologika ausschließlich für Patienten mit endonasal nachweisbaren Polypen bzw. zum Ausschluss einer Rezidiv-Symptomatik anderer Ursache, wie z. B. lateralisierter mittleren Nasenmuscheln oder einer Mukozele, erscheint die Durchführung einer Nasenendoskopie vor Einleitung sowie unter Therapie bei klinischer Verschlechterung als Mindeststandard.

Aktuell laufende Zulassungsstudien werden helfen, weitere Indikationen für Biologika bei NP zu bestimmen (als Alternative zur aktuellen Standardtherapie oder nur für besonders schwere, therapierefraktäre Fälle, nur für bereits operierte Patienten mit Polypenrezidiv oder bereits zur Primärtherapie bislang nicht operierter Patienten). Aufgrund der primär inflammatorisch bedingten Pathophysiologie der NP und wegen der ungleich höheren Kosten der Biologika ist davon auszugehen, dass auch zukünftig topisch nasale Glukokortikosteroide die Basistherapeutika darstellen und auch operative Therapien unverzichtbar bleiben werden.

In Ergänzung dieser Basis-Therapieoptionen könnten Biologika jedoch zukünftig helfen, das Prinzip der „personalisierten Medizin“ auch für die NP zu realisieren. Zur Etablierung in der klinischen Routine werden leicht bestimmbare Biomarker [41, 142]

und klinische Dokumentationsparameter [143] benötigt, deren Entwicklung derzeit vorangetrieben wird.

## Interessenkonflikt

Positionspapier: Anwendung von Biologika bei chronischer Rhinosinuitis mit Polyposis nasi (CRSwNP) im deutschen Gesundheitssystem.

M. Wagenmann hat innerhalb der vergangenen 3 Jahre Honorare für Beratung, Vorträge oder Forschungsunterstützung von folgenden Firmen erhalten: ALK-Abelló, Allergopharma, AstraZeneca, Bencard Allergie, Genzyme, HAL Allergie, Infectopharm, LETI Pharma, MEDA Pharma, Novartis, Sanofi Aventis, Stallergenes, Teva – außerhalb der vorliegenden Arbeit.

B. Wollenberg hat Honorare und/oder Forschungsgelder von MSD, Sanofi, Astra Zeneca, Novartis, BMS Adboard außerhalb der vorliegenden Arbeit erhalten.

J. Hagemann gibt an, Zuwendungen der Fa. Novartis Pharma GmbH für Vorträge erhalten zu haben.

C. Bachert erhielt Honorare und/oder Forschungsgelder von Sanofi, Novartis, GSL, Astra-Zeneca außerhalb der vorliegenden Arbeit.

A. Chaker führt über die Technische Universität München Beratungsleistungen (z. B. Advisory Boards, DSMBs), Vorträge oder weitere Aktivitäten für Allergopharma, ALK-Abello, Astra Zeneca, GSK, HAL Allergy, Mundipharma, Nexter, Immunotek, Lofarma, Sanofi/Genzyme und Regeneron durch; hat klinische Studien oder Forschungsgelder über die Technische Universität München erhalten von ALK, Allergopharma, Astra Zeneca, Bencard/Allergen Therapeutics, ASIT Biotech, GSK, Novartis, Roche, und Zeller AG, ferner Forschungsmittel erhalten vom Umweltbundesamt der Bundesrepublik Deutschland, EIT Health und DZL (BMBF). AMC hat ferner Honorare und Reisekostenerstattungen erhalten vom Bayerischen Ärzteblatt, der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) und der European Academy of Allergy and Clinical Immunology.

H. Olze erhielt Honorare und/oder Forschungsgelder von F. Hoffmann-La Roche Ltd, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, AstraZeneca GmbH, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG.

L. Klimek berichtet über Zuschüsse und/oder Honorare von Allergopharma, Novartis, MEDA/Mylan, HAL Allergie, ALK Abelló, LETI Pharma, Stallergenes, Quintiles, Sanofi, ASIT Biotech, Lofarma, Allergy Therapeut., AstraZeneca, GSK, Immunotek, außerhalb der eingereichten Arbeit; und Mitgliedschaft bei folgenden Organisationen: AeDA, DGHNO, Deutsche Akademie für Allergologie und klinische Immunologie, HNO-BV GPA, EAACI.

U. Förster-Ruhrmann, W. Schlenter, S. Becker, A. G. Beule, S. Plontke, T. Deitmer, H. J. Welkoborsky, S. Dazert, C. Rudack, T. Huppertz, T. K. Hoffmann, A. Glien, S. Strieth, H. Wrede und T. Stöver haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit.

## Literatur

- [1] Hastan D et al. Chronic rhinosinusitis in Europe – an underestimated disease. A GA<sup>2</sup>LEN study. *Allergy* 2011; 66 (9): 1216–1223
- [2] Hirsch AG et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy* 2017; 72 (2): 274–281
- [3] Ostovar A et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis in Bushehr, southwestern region of Iran: a GA<sup>2</sup>LEN study. *Rhinology* 2019; 57 (1): 43–48
- [4] Shi JB et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities. *Allergy* 2015; 70 (5): 533–539
- [5] Fokkens WJ et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012; 23: 3p preceding table of contents, 1–298
- [6] Stuck BA et al. Guideline for "rhinosinusitis"-long version: S2k guideline of the German College of General Practitioners and Family Physicians and

- the German Society for Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery. *HNO* 2018; 66 (1): 38–74
- [7] Fokkens WJ et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012; 50 (1): 1–12
- [8] Rosenfeld RM. Clinical practice guideline on adult sinusitis. *Otolaryngology – head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2007; 137 (3): 365–377
- [9] Koennecke M et al. Subtyping of polyposis nasi: phenotypes, endotypes and comorbidities. *Allergo journal international* 2018; 27 (2): 56–56
- [10] Tomassen P et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2016; 137 (5): 1449–1456.e4
- [11] Calus L et al. Local inflammation in chronic upper airway disease. *Current pharmaceutical design* 2012; 18 (16): 2336–2346
- [12] Liao B et al. Multidimensional endotypes of chronic rhinosinusitis and their association with treatment outcomes. *Allergy* 2018; 73 (7): 1459–1469
- [13] Philpott CM et al. Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. *Respiratory research* 2018; 19 (1): 129
- [14] Wu D et al. Clinical Phenotypes of Nasal Polyps and Comorbid Asthma Based on Cluster Analysis of Disease History. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6 (4): 1297–1305.e1
- [15] Khan A et al. The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *Rhinology* 2018; 57 (1): 32–42
- [16] Langdon C, Mullol J. Nasal polyps in patients with asthma: prevalence, impact, and management challenges. *Journal of asthma and allergy* 2016; 9: 45–53
- [17] Lin DC et al. Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology & allergy* 2011; 25 (4): 205–208
- [18] Shaw DE et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *The European respiratory journal* 2015; 46 (5): 1308–1321
- [19] De Greve G et al. Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases. *Clinical and translational allergy* 2017; 7: 22
- [20] Seys SF et al. Cluster analysis of sputum cytokine-high profiles reveals diversity in T(h)2-high asthma patients. *Respiratory research* 2017; 18 (1): 39
- [21] Zhang Y et al. Th2 cytokines orchestrate the secretion of MUC5AC and MUC5B in IL-5-positive chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy* 2018; 74 (1): 131–140
- [22] Green RH et al. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002; 57 (10): 875–879
- [23] GINA, Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2019 update). 2019 [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
- [24] Orlandi RR et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *International forum of allergy & rhinology* 2016; 6 (Suppl. 1): S22–S209
- [25] Pundir V et al. Role of corticosteroids in Functional Endoscopic Sinus Surgery—a systematic review and meta-analysis. *Rhinology* 2016; 54 (1): 3–19
- [26] Voorham J et al. Healthcare resource utilization and costs associated with incremental systemic corticosteroid exposure in asthma. *Allergy* 2018; 74 (2): 273–283
- [27] Kirsche H, Klimek L. ASS-Intoleranz-Syndrom und persistierende Rhinosinusitis: Differentialdiagnostik und Therapie. *Hno* 2015; 63 (5): 357–363
- [28] Klimek L, Pfaar O. Aspirin intolerance: does desensitization alter the course of the disease? *Immunology and allergy clinics of North America* 2009; 29 (4): 669–675
- [29] Kowalski ML et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy* 2019; 74 (1): 28–39
- [30] Hopkins C et al. Prevention of chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2018; 56 (4): 307–315
- [31] Kilty SJ et al. Case-control study of endoscopic polypectomy in clinic (EPIC) versus endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with polyps. *Rhinology* 2018; 56 (2): 155–157
- [32] Rudmik L et al. Defining appropriateness criteria for endoscopic sinus surgery during management of uncomplicated adult chronic rhinosinusitis: a RAND/UCLA appropriateness study. *Rhinology* 2016; 54 (2): 117–128
- [33] Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert review of clinical immunology* 2017; 13 (5): 425–437
- [34] Sanofi-Aventis\_Deutschland\_GmbH, Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, R.L.S. GmbH – Fachinformation. Rote Liste Service GmbH Frankfurt. 2020; 21
- [35] Annunziato F, Romagnani S. Heterogeneity of human effector CD4+ T cells. *Arthritis research & therapy* 2009; 11 (6): 257
- [36] Zygmunt B, Veldhoen M. T helper cell differentiation more than just cytokines. *Advances in immunology* 2011; 109: 159–196
- [37] Kaur D, Brightling C. OX40 / OX40 ligand interactions in T-cell regulation and asthma. *Chest* 2012; 141 (2): 494–499
- [38] Lane P. Role of OX40 signals in coordinating CD4 T cell selection, migration, and cytokine differentiation in T helper (Th)1 and Th2 cells. *The Journal of experimental medicine* 2000; 191 (2): 201–206
- [39] Plager DA et al. Gene transcription changes in asthmatic chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comparison to those in atopic dermatitis. *PLoS One* 2010; 5 (7): e11450
- [40] Van Zele T et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy* 2006; 61 (11): 1280–1289
- [41] Kopf M et al. Disruption of the murine IL-4 gene blocks Th2 cytokine responses. *Nature* 1993; 362: 245–248
- [42] Ouyang W et al. Inhibition of Th1 development mediated by GATA-3 through an IL-4-independent mechanism. *Immunity* 1998; 9 (5): 745–755
- [43] Danielsen A et al. Interleukin 5, IL6, IL12, IFN-gamma, RANTES and Fractalkine in human nasal polyps, turbinate mucosa and serum. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery* 2006; 263 (3): 282–289
- [44] Derycke L et al. Mixed T helper cell signatures in chronic rhinosinusitis with and without polyps. *PLoS one* 2014; 9 (6): e97581
- [45] Li Z, Zhang Y, Sun B. Current understanding of Th2 cell differentiation and function. *Protein Cell* 2011; 2 (8): 604–611
- [46] Prussin C, Yin Y, Upadhyaya B. T(H)2 heterogeneity: Does function follow form? *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126 (6): 1094–1098
- [47] Bachert C et al. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99 (6): 837–842
- [48] Bachert C et al. Nasal polyposis: from cytokines to growth. *Am J Rhinol* 2000; 14 (5): 279–290
- [49] Hurst SM et al. Il-6 and its soluble receptor orchestrate a temporal switch in the pattern of leukocyte recruitment seen during acute inflammation. *Immunity* 2001; 14 (6): 705–714
- [50] Jones SA. Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6. *J Immunol* 2005; 175 (6): 3463–3468

- [51] Kaplanski G et al. IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation. *Trends Immunol* 2003; 24 (1): 25–29
- [52] Peters AT et al. Evidence for altered activity of the IL-6 pathway in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2010; 125 (2): 397–403.e10
- [53] Keswani A et al. Differential expression of interleukin-32 in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Allergy* 2012; 67 (1): 25–32
- [54] Chong LY et al. Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016; 4: CD011996
- [55] Bai X et al. IL-32 is a host protective cytokine against *Mycobacterium tuberculosis* in differentiated THP-1 human macrophages. *J Immunol* 2010; 184 (7): 3830–3840
- [56] Dinarello CA, Kim SH. IL-32, a novel cytokine with a possible role in disease. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl. 3): iii61–iii64
- [57] Kim SH et al. Interleukin-32: a cytokine and inducer of TNF $\alpha$ . *Immunity* 2005; 22 (1): 131–142
- [58] Li W et al. IL-32: a host proinflammatory factor against influenza viral replication is upregulated by aberrant epigenetic modifications during influenza A virus infection. *J Immunol* 2010; 185 (9): 5056–5065
- [59] Netea MG et al. *Mycobacterium tuberculosis* induces interleukin-32 production through a caspase-1/IL-18/interferon-gamma-dependent mechanism. *PLoS Med* 2006; 3 (8): e277
- [60] Nold MF et al. Endogenous IL-32 controls cytokine and HIV-1 production. *J Immunol* 2008; 181 (1): 557–565
- [61] Chin D, Harvey RJ. Nasal polyposis: an inflammatory condition requiring effective anti-inflammatory treatment. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery* 2013; 21 (1): 23–30
- [62] Kato A. Immunopathology of chronic rhinosinusitis. *Allergology international: official journal of the Japanese Society of Allergology* 2015; 64 (2): 121–130
- [63] Lam EPS et al. IL-25/IL-33-responsive TH2 cells characterize nasal polyps with a default TH17 signature in nasal mucosa. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2016; 137 (5): 1514–1524
- [64] Arend WP, Palmer G, Gabay C. IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines. *Immunol Rev* 2008; 223: 20–38
- [65] Reh DD et al. Treatment-recalcitrant chronic rhinosinusitis with polyps is associated with altered epithelial cell expression of interleukin-33. *Am J Rhinol Allergy* 2010; 24 (2): 105–109
- [66] Kim DK et al. The role of interleukin-33 in chronic rhinosinusitis. *Thorax* 2017; 72 (7): 635–645
- [67] Cherry WB et al. A novel IL-1 family cytokine, IL-33, potentially activates human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121 (6): 1484–1490
- [68] Castano R et al. Evidence of association of interleukin-1 receptor-like 1 gene polymorphisms with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2009; 23 (4): 377–384
- [69] Mjosberg JM et al. Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CRTH2 and CD161. *Nat Immunol* 2011; 12 (11): 1055–1062
- [70] Robinette ML, Colonna M. Immune modules shared by innate lymphoid cells and T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138 (5): 1243–1251
- [71] Kim HY et al. Innate lymphoid cells responding to IL-33 mediate airway hyperreactivity independently of adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129 (1): 216–227.e1–6
- [72] Morita H, Moro K, Koyasu S. Innate lymphoid cells in allergic and nonallergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138 (5): 1253–1264
- [73] Ho J et al. Cellular comparison of sinus mucosa vs polyp tissue from a single sinus cavity in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015; 5 (1): 14–27
- [74] Ho J et al. Group 2 innate lymphoid cells (ILC2s) are increased in chronic rhinosinusitis with nasal polyps or eosinophilia. *Clin Exp Allergy* 2015; 45 (2): 394–403
- [75] Allen JS et al. Characterization of the eosinophil chemokine RANTES in nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107 (5): 416–420
- [76] Beck LA et al. Detection of the chemokine RANTES and endothelial adhesion molecules in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98 (4): 766–780
- [77] Meyer JE et al. The role of RANTES in nasal polyposis. *Am J Rhinol* 2005; 19 (1): 15–20
- [78] Davidsson A et al. Positive identification in situ of mRNA expression of IL-6, and IL-12, and the chemotactic cytokine RANTES in patients with chronic sinusitis and polypoid disease. *Clinical relevance and relation to allergy. Acta Otolaryngol* 1996; 116 (4): 604–610
- [79] Kato A et al. Evidence of a role for B cell-activating factor of the TNF family in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121 (6): 1385–1392, 1392.e1–2
- [80] Polzehl D et al. Distinct features of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Allergy* 2006; 61 (11): 1275–1279
- [81] Patadia M et al. Evaluation of the presence of B-cell attractant chemokines in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2010; 24 (1): 11–16
- [82] Mehuys E et al. Self-medication in persistent rhinitis: overuse of decongestants in half of the patients. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice* 2014; 2 (3): 313–319
- [83] Rudmik L, Soler ZM. Medical Therapies for Adult Chronic Sinusitis: A Systematic Review. *Jama* 2015; 314 (9): 926–939
- [84] Smith TL, Sautter NB. Is montelukast indicated for treatment of chronic rhinosinusitis with polyposis? *The Laryngoscope* 2014; 124 (8): 1735–1736
- [85] Stewart RA et al. Montelukast as an adjunct to oral and inhaled steroid therapy in chronic nasal polyposis. *Otolaryngology – head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2008; 139 (5): 682–687
- [86] Rondón C et al. Clinical Management and Use of Health Care Resources in the Treatment of Nasal Polyposis in Spanish Allergy Centers: The POLAR Study. *Journal of investigational allergology & clinical immunology* 2015; 25 (4): 276–282
- [87] Wei CC, Adappa ND, Cohen NA. Use of topical nasal therapies in the management of chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope* 2013; 123 (10): 2347–2359
- [88] Head K et al. Short-course oral steroids alone for chronic rhinosinusitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016; 4: CD011991
- [89] Head K et al. Short-course oral steroids as an adjunct therapy for chronic rhinosinusitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016; 4: CD011992
- [90] Hox V et al. Benefits and harm of systemic steroids for short- and long-term use in rhinitis and rhinosinusitis: an EAACI position paper. *Clinical and translational allergy* 2020; 10: 1
- [91] Klimek L et al. Aspirin desensitization: useful treatment for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) in aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)? *Current allergy and asthma reports* 2014; 14 (6): 441
- [92] Umbreit C et al. Analgetikaintoleranz. Ein häufiges, interdisziplinäres Krankheitsbild. Aspirin-Intolerance-Syndrom. A common and interdisciplinary disease. *Der Internist* 2010; 51 (9): 1196
- [93] Weber R et al. ASS-Toleranzinduktion. Therapieoption bei Patienten mit analgetikainduzierter Erkrankung der Atemwege. Aspirin desensitization. Therapy options in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease/CME-FRagebogen. *Questionnaire. Hno* 2012; 60 (4): 369–383
- [94] Comert S et al. Aspirin 300 mg/day is effective for treating aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy* 2013; 68 (11): 1443–1451

- [95] Fruth K et al. Low-dose aspirin desensitization in individuals with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy* 2013; 68 (5): 659–665
- [96] Rozsasi A et al. Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily. *Allergy* 2008; 63 (9): 1228–1234
- [97] Havel M et al. Sinonasal outcome under aspirin desensitization following functional endoscopic sinus surgery in patients with aspirin triad. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery* 2013; 270 (2): 571–578
- [98] Lee JY, Simon RA, Stevenson DD. Selection of aspirin dosages for aspirin desensitization treatment in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2007; 119 (1): 157–164
- [99] Rizk H. Role of aspirin desensitization in the management of chronic rhinosinusitis. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery* 2011; 19 (3): 210–217
- [100] Renjiao L, Fengming L. The safety and efficacy of aspirin desensitization combined with long-term aspirin therapy in Aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019. doi:10.18176/jiaci.0433. Online ahead of print.
- [101] Sanofi. Controlled Clinical Study of Dupilumab in Patients With Bilateral Nasal Polyps (SINUS-24). Sanofi. 2019 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02912468>
- [102] Sanofi. Controlled Clinical Study of Dupilumab in Patients With Nasal Polyps (SINUS-52). Sanofi. 2019 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02898454>
- [103] GlaxoSmithKline. Mepolizumab in Nasal Polyposis. 2018 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01362244>
- [104] GlaxoSmithKline. Effect of Mepolizumab in Severe Bilateral Nasal Polyps – EudraCT 2016-004255-70. 2019 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03085797>
- [105] Roche HL. A Clinical Trial of Omalizumab in Participants With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (POLYP 2). 2019 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03280537>
- [106] Roche HL. A Clinical Trial of Omalizumab in Participants With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (POLYP 1). 2019 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03280550>
- [107] AstraZeneca. Efficacy and Safety Study of Benralizumab for Patients With Severe Nasal Polyposis (OSTRO). AstraZeneca. 2019 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03401229>
- [108] AstraZeneca. Efficacy and Safety Study of Benralizumab in Patient With Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (ORCHID). AstraZeneca. 2020 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04157335>
- [109] Presta LG et al. Humanization of an antibody directed against IgE. *Journal of immunology* (Baltimore, Md.: 1950) 1993; 151 (5): 2623–2632
- [110] MacGlashan DW et al. Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *Journal of immunology* (Baltimore, Md.: 1950) 1997; 158 (3): 1438–1445
- [111] Busse W et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2001; 108 (2): 184–190
- [112] Novartis\_Pharma\_GmbH, Xolair® 150 mg Injektionslösung, R.L.S. GmbH – Fachinformation. Rote Liste Service GmbH Frankfurt. 2019; 9
- [113] Saini SS et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *The Journal of investigative dermatology* 2015; 135 (1): 67–75
- [114] Gevaert P et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2013; 131 (1): 110–116.e1
- [115] Long A et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2014; 134 (3): 560–567.e4
- [116] Forster-Ruhrmann U et al. Omalizumab in patients with NSAIDs-exacerbated respiratory disease. *Rhinology* 2020; 58 (3): 226–232. doi:10.4193/Rhin19.318
- [117] Bachert C et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet* (London, England) 2019; 394: 1638–1650
- [118] Bachert C et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2016; 315 (5): 469–479
- [119] GlaxoSmithKline\_GmbH\_&\_Co.\_KG, Nucala 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, R.L.S. GmbH – Fachinformation. Rote Liste Service GmbH Frankfurt. 2019; 6
- [120] Bachert C et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2017; 140 (4): 1024–1031.e14
- [121] AstraZeneca\_GmbH, Fasenra® 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, R.L.S. GmbH- Fachinformation. Rote Liste Service GmbH Frankfurt. 2019; 7
- [122] University JH. Benralizumab Effect on Severe Chronic Rhinosinusitis With Eosinophilic Polyposis. 2019 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03450083>
- [123] Center HC.a.R. NAsal Polyps: Inflammatory & Molecular Phenotyping of Responders to Benralizumab (NAPPREB). 2019. [09.01.2020]
- [124] Gevaert P et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2006; 118 (5): 1133–1141
- [125] Teva\_BV, Cinqaero 10mg/ml, R.L.S. GmbH – Fachinformation. Rote Liste Service GmbH Frankfurt. 2018
- [126] Teva. Reslizumab in Nasal Polyposis. 2016 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02799446>
- [127] Bachert C et al. Dupilumab improves health-related quality of life in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Allergy* 2020; 75 (1): 148–157. doi: 10.1111/all.13984. Epub 2019 Oct 23.
- [128] Liu T et al. Role of thymic stromal lymphopoietin in the pathogenesis of nasal polyposis. *Am J Med Sci* 2011; 341 (1): 40–47
- [129] Kimura S et al. Increased expression and role of thymic stromal lymphopoietin in nasal polyposis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011; 3 (3): 186–193
- [130] Nagarkar DR et al. Thymic stromal lymphopoietin activity is increased in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132 (3): 593–600.e12
- [131] Gauvreau GM et al. OX40L blockade and allergen-induced airway responses in subjects with mild asthma. *Clin Exp Allergy* 2014; 44 (1): 29–37
- [132] Gauvreau GM et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med* 2014; 370 (22): 2102–2110
- [133] Kiwamoto T et al. Siglec-8 as a drugable target to treat eosinophil and mast cell-associated conditions. *Pharmacology & therapeutics* 2012; 135 (3): 327–336
- [134] Nutku E et al. Ligation of Siglec-8: a selective mechanism for induction of human eosinophil apoptosis. *Blood* 2003; 101 (12): 5014–5020
- [135] Akinlade B et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol* 2019; 181 (3): 459–473

- [136] Nahum Y et al. Dupilumab-induced ocular surface disease (DIOSD) in patients with atopic dermatitis: clinical presentation, risk factors for development and outcomes of treatment with tacrolimus ointment. *Br J Ophthalmol* 2020; 104 (6): 776–779. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315010. Epub 2019 Sep 25.
- [137] Klimek L et al. Immunology of chronic rhinosinusitis with nasal polyps as a basis for treatment with biologicals. *HNO* 2019; 67 (1): 15–26
- [138] De Greve G et al. Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases. *Clin Transl Allergy* 2017; 7: 22
- [139] Bachert C, Gevaert P, Hellings P. Biotherapeutics in Chronic Rhinosinusitis with and without Nasal Polyps. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice* 2017; 5 (6): 1512–1516
- [140] Kim DW, Cho SH. Emerging Endotypes of Chronic Rhinosinusitis and Its Application to Precision Medicine. *Allergy, asthma & immunology research* 2017; 9 (4): 299–306
- [141] Fokkens WJ et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy* 2019; 74 (12): 2312–2319
- [142] Kim SH et al. Interleukin-32: a cytokine and inducer of TNFalpha. *Immunity* 2005; 22 (1): 131–142
- [143] Klimek L et al. Visual analogue scales (VAS): Measuring instruments for the documentation of symptoms and therapy monitoring in cases of allergic rhinitis in everyday health care: Position Paper of the German Society of Allergology (AeDA) and the German Society of Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), ENT Section, in collaboration with the working group on Clinical Immunology, Allergology and Environmental Medicine of the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery (DGHNOKHC). *Allergo J Int* 2017; 26 (1): 16–24