

Biologika: Neue Therapieoption bei schwerer chronisch polypöser Rhinosinusitis

Mandy Cuevas, Thomas Zahnert



Die chronische Rhinosinusitis (CRS) zählt mit einer Prävalenz von bis zu 12 % zu einer der häufigsten chronischen Erkrankungen. Die Betroffenen berichten über eine starke Einschränkung ihrer Lebensqualität und meist einen langen Leidensweg. Trotz der bisherigen Standardtherapie ist die Erkrankung oft nicht ausreichend kontrolliert. Der folgende Artikel beschreibt Indikationen und Durchführung einer neuen Therapieoption mit Biologika.

ABKÜRZUNGEN

AeDA	Ärzteverband Deutscher Allergologen e. V.
AIS	Analgetika-Intoleranz-Syndrom
ASS	Acetylsalicylsäure
CRS	chronische Rhinosinusitis
CRSwNP	chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
CRSsNP	chronische Rhinosinusitis ohne Nasenpolypen
ECP	eosinophiles kationisches Protein
EPOS	European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps
EUFOREA	European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases
IG	Immunglobulin
IL	Interleukin
ILC2	Innate Lymphoid Cells Type 2
NNH	Nasennebenhöhlen
SDI	Schwelle/Diskrimination/Identifikation
SNOT	Sinunasal Outcome Test
TSLP	Thymic Stromal Lymphopoietin
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
VAS	visuelle Analogskala

- Gesichtsdruck/-schmerz sowie
- Hyp-/Anosmie.

Dabei muss immer eine nasale Obstruktion und/oder eine nasale Sekretion vorliegen. Zusätzlich sollte sich ein entzündlich veränderter Schleimhautbefund bei der Nasenendoskopie und/oder im CT der Nasennebenhöhlen zeigen.

In der für Deutschland gültigen AWMF-S2k-Leitlinie Rhinosinusitis [1] und dem europäischen Positionspapier EPOS von 2012 [3] wird die CRS nach dem endoskopischen und/oder radiologischen Befund unterschieden in mit oder ohne Vorhandensein von Nasenpolypen:

- Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP) und
- Chronic Rhinosinusitis sine Nasal Polyps (CRSsNP).

In epidemiologischen Untersuchungen finden sich Prävalenzen zwischen 5 und 28 % [2, 4, 5]. In 19 europäischen Zentren wurde durchschnittlich eine Prävalenz von 10,9% angegeben [2]. Daher stellt die CRS einen der häufigsten Gründe der Konsultation des HNO-Facharztes dar. Zu erwähnen sind dabei auch die beträchtlichen sozioökonomischen Folgen.

Merke

Gerade bei der CRSwNP, vor allem bei zusätzlichen Komorbiditäten, zeigen sich trotz Therapie häufig Rezidive und eine unkontrollierte Symptomatik.

Einleitung

Definition

Die CRS ist klinisch definiert als eine Entzündung der Nasen- und Nasennebenhöhenschleimhäute, die länger als 12 Wochen anhält [1, 2]. Sie ist charakterisiert durch mindestens 2 der folgenden Symptome:

- nasale Obstruktion,
- nasale Sekretion,

Einen typischen Verlauf zeigt das im weiteren Text dargestellte Fallbeispiel. Aufgrund des gegenwärtig besseren Verständnisses der immunologischen und inflammatorischen Genese von Nasenpolypen ist es nunmehr möglich, diese nicht nur chirurgisch zu entfernen und über eine Drainage die Entzündung zur Ausheilung zu bringen (Therapie des Phänotyps), sondern direkt in den Entzün-

dungsprozess einzugreifen (Therapie des Endotyps). Darauf aufbauend wurde die Einteilung der CRS im EPOS 2020 [2] angepasst. Hierbei wird der dominierende Endotyp in den Fokus gestellt: Typ 2 versus Non-Typ 2 (s. u.). Für weiterführende Fragestellungen zur Rhinosinusitis wird auf das europäische Positionspapier EPOS 2020 [2] verwiesen, welches ein aktuelles und ausführliches Nachschlagewerk darstellt.

FALLBEISPIEL

Teil 1

Bei einer 65-jährigen Patientin erfolgte vor mehreren Jahren aufgrund einer chronischen Rhinosinusitis mit Polypen eine endonasale Nasennebenhöhlen (NNH)-Operation. Zum damaligen Zeitpunkt litt sie unter Anosmie, einem schweren Postnasal Drip und einer permanenten nasalen Obstruktion. Postoperativ war die Patientin für 2 Jahre nahezu beschwerdefrei. Nach 2 Jahren kam es jedoch zur Rezidivpolyposis mit folgender erneuter Zunahme der präoperativen Symptome. Zusätzlich entwickelte sich ein Asthma bronchiale. Klinisch zeigten sich endonasal erneut Polypen beidseits.

Pathogenese und Komorbiditäten der CRSwNP

Die Entstehung der CRSwNP ist multifaktoriell und komplex. Umweltfaktoren wie Allergene, Toxine und Pathogene sowie „Host“-Faktoren wie immunologische Dysfunktionen, anatomische Engstellen und komorbide Erkrankungen werden als ursächlich diskutiert. Auch das Mikrobiom scheint eine Rolle zu spielen. Bei der CRSwNP zeigt sich in ca. 80 % der Fälle eine Typ-2-Entzündung. Es kommt zu einer Störung der Balance zwischen den T-Helferzell-Subtypen. Dadurch findet sich in Nasenpolypen häufig eine eosinophile Zellinfiltration. Der Verlust der Barrierefunktion der nasalen Mukosa führt zum Eindringen von Allergenen und Pathogenen. Durch die Produktion von Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) durch die Epithelzellen kommt es zur Aktivierung von dendritischen Zellen. In den nachfolgenden Entzündungsprozess sind Interleukine wie IL-4, IL-13 und IL-5 involviert, die von TH₂-Zellen gebildet werden. IL-4 und IL-13 regen den Isotyp-Klassen-Switch von B-Zellen zur Produktion von IgE an und induzieren eine Becherzellhyperplasie, erhöhte Mukussekretion sowie eine epitheliale Barriestörung. Zusätzlich sind sie an der Rekrutierung von Eosinophilen ins Gewebe beteiligt. IL-4 kann seinerseits dazu beitragen, CD⁴⁺-T-Helferzellen in TH₂-Zellen zu differenzieren. IL-5 ist das hauptsächliche Zytokin, welches für die Rekrutierung und Aktivierung sowie das Differenzieren und Überleben von Eosinophilen im Gewebe verantwortlich ist [2, 6, 7].

Merke

Bei der CRSwNP handelt es sich um eine Entzündung und nicht um eine Infektion.

Eosinophiles kationisches Protein (ECP) und Eotaxin-1/-2/-3 sind ebenfalls am Entzündungsprozess beteiligt und in Nasenpolypen vermehrt nachweisbar. IL-25, IL-33 und TSLP, welche von Epithelzellen produziert werden, haben Effekte auf Typ-2-Innate-Lymphoid-Cells (ILC2), welche IL-5 und IL-13 produzieren und damit die eosinophile Entzündung aufrechterhalten. ILC-2 korrelieren mit der Anzahl der Eosinophilen im Blut sowie im polypösen Gewebe und mit der Schwere der Symptomatik [8, 9]. Diese Typ-2-Entzündung mit dem Nachweis einer eosinophilen Entzündung und typischen TH₂-Zytokinen wie IL-4, IL-5 und/oder IL-13 sowie IgE im Blut und/oder lokal gebunden findet sich auch häufig beim Asthma bronchiale. Tomassen et al. [10] fanden ein bis zu 70 %iges Auftreten von Asthma bronchiale bei Patienten mit CRSwNP. Asthma bronchiale gilt als typische Komorbidität der CRSwNP. Dies zeigt sich auch im Fallbeispiel (s. o.). Ebenfalls häufige Komorbiditäten sind die allergische Rhinitis [4] und das Analgetika-Intoleranz-Syndrom (AIS).

Bisherige Standardtherapien

Konservative Therapie

Die First-Line-Therapie besteht wegen der entzündlichen Genese und eines geringen Nebenwirkungsprofils aufgrund der geringen systemischen Bioverfügbarkeit in der Gabe von topischen Glukokortikosteroiden. Die Studienlage zeigt eine deutliche Verbesserung der nasalen Symptomatik (Nasatmung, Rhinorrhö), des Riechens sowie der Gesichts- und Kopfschmerzen [11]. Auch die Polypengröße kann durch Anwendung eines Kortison-Nasensprays deutlich verringert werden. Hierbei zeigt die vorübergehende Gabe der Höchstdosis oftmals zusätzlichen Nutzen hinsichtlich Polypengröße und Symptomreduktion. Ebenso zur Vermeidung von Rezidiven nach Nasennebenhöhlenoperation ist der postoperative Einsatz nasaler Glukokortikosteroide indiziert. Dabei sollte die Therapie über mindestens 3 Monate erfolgen. Sind die Symptome unter der Applikation mit topischem Glukokortikosteroid nicht ausreichend kontrolliert, kann man zusätzlich die systemische Gabe erwägen. Dies sollte als Stoß über einen kurzen Zeitraum (z. B. 14 Tage ab 40 mg in absteigender Dosierung) erfolgen. Eine längerfristige Gabe muss aufgrund der bekannten Nebenwirkungen der Steroide wie Gewichtszunahme, Akne, Störung der Immunabwehr, Magenulzera, Blutzuckererhöhung, Osteoporose, Glaukom, psychische Störungen bis Halluzination vermieden werden.

Neben der Anwendung von nasalen Glukokortikosteroiden wird die Spülung der Nase mit einer isotonen Koch-

salzlösung empfohlen. Durch die Verflüssigung des Nasensekrets wird die mukoziliäre Clearance verbessert und Borken werden eliminiert. Zusätzlich ist ein abschwellender Effekt der Nasenschleimhäute beschrieben. Auch postoperativ sollten Nasenspülungen zusammen mit einer topischen Glukokortikosteroid-Therapie zur Verbesserung der Wundheilung und Rezidivprophylaxe erfolgen. Eine Nasenspülung mit Zugabe von Glukokortikoiden ist möglich, wird derzeit jedoch noch weiter untersucht [1, 2]. Ebenso besteht bei CRSwNP die Möglichkeit zur Therapie mit einer Langzeitantibiose mit Doxycyclin. Eine antimykotische Therapie zeigte in Studien keinen Erfolg. Diese wird daher nicht empfohlen und ist nur bei Invasivität der Pilze durchzuführen. Bezüglich der Gabe von Antihistaminika findet sich nur eine begrenzte Datenlage, ist aber bei Vorliegen einer allergischen Komorbidität möglich. Leukotrien-Antagonisten scheinen einen positiven Effekt zu haben [12].

Merke

Die Anwendung von nasalen Glukokortikosteroiden gilt als therapeutischer Standard zur Therapie der CRS.

Bleibt die konservative Therapie erfolglos, besteht die Indikation zur Nasennebenhöhlenoperation. Bei Rezidiven sollte an ein Analgetika-Intoleranz-Syndrom gedacht werden. Liegt dieses vor, kann eine ASS-Desaktivierung empfohlen werden. Hierbei erfolgt nach einer stationären Aufdosierung mit Acetylsalicylsäure (ASS) mit Überschreiten der individuellen Schwellendosis eine Dauertherapie mit einer täglichen Einnahme der Erhaltungsdosis. Dabei hat sich die orale Gabe bewährt und gilt als Standardverfahren. In der Literatur variiert derzeit die empfohlene Erhaltungsdosis zwischen 100 und 1300 mg, in Deutschland liegt sie meist bei 300 mg täglich [13].

Merke

Bei der ASS-Desaktivierung handelt es sich um einen Off-Label-Use, worüber der Patient aufgeklärt werden muss.

Durch die ASS-Desaktivierung wird eine deutliche Verbesserung der Rhinosinusitis-Symptome erreicht und das Wiederauftreten von Polypen reduziert. Daher ist die Therapie prinzipiell zu empfehlen, jedoch sollte das Nebenwirkungsprofil wie gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen bei der Indikationsstellung kritisch mit einbezogen werden. Weiterhin ist zu bedenken, dass die ASS-Applikation täglich zu erfolgen hat. Wird die Einnahme durch den Patienten unterbrochen und dann unkontrolliert wieder aufgenommen, kann es zu schweren asthmatischen und anaphylaktischen Reaktionen kommen. Insgesamt ist die Abbruchrate der Therapie mit bis zu 55 % relativ hoch [14]. Auch die im Fall beschriebene Patientin musste die ASS-Desaktivierung aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen (s. u.). Hinsichtlich der nun

verfügbaren Biologika ist es fraglich, inwieweit sich die ASS-Desaktivierung bei der schweren CRSwNP weiter als Therapiealternative einordnen wird.

FALLBEISPIEL

Teil 2

Die Therapie mit nasalen Steroiden und mehrfachen Kortisonstößen brachte keine ausreichende Kontrolle der Erkrankung, sodass 3 Jahre nach der Erstoperation eine erneute endonasale NNH-Operation nötig war. Trotz konsequenter postoperativer Nachsorge mit Nasenspülungen und Anwendung von topischem Kortikoid kam es 1 Jahr später zum erneuten Rezidiv. Das Krankheitsbild ließ sich unter konservativen Maßnahmen nicht kontrollieren und eine 3. Operation musste erfolgen. Eine darauffolgende ASS-Testung war positiv und eine ASS-Desaktivierung wurde begonnen. Diese brach die Patientin aufgrund von gastrischen Beschwerden nach 6 Monaten ab.

Insgesamt kann ein Therapieerfolg nach dem Konzept der Krankheitskontrolle bestimmt werden, das im EPOS 2012 [3] eingeführt wurde. Hierbei erfolgt die Unterteilung in kontrolliert, teilweise kontrolliert und unkontrolliert durch 3 Indikatoren: Vorhandensein von 5 typischen Symptomen, pathologischer Endoskopiebefund und systemische Medikation (► **Tab. 1**).

Vor allem Patienten mit CRSwNP und zusätzlichem Asthma bronchiale und/oder ASS-Intoleranz zeigen trotz o. g. medikamentöser Therapie und/oder operativer Sanierung der Nasennebenhöhlen häufig ein Rezidiv [15]. Für diese Patienten bestand bisher nur die Möglichkeit der Therapie mit wiederholten systemischen Kortisongaben und/der NNH-Operationen mit all ihren Risiken und Nebenwirkungen. Die dargestellte Patientin litt trotz mehrfacher Kortisonstöße und Operationen an einer therapierefraktären, unkontrollierten CRSwNP:

FALLBEISPIEL

Teil 3

Drei weitere Jahre bestand bei der Patientin ein großer Leidensdruck unter der mit konservativer Therapie (Nasenspülung, topisches Kortikoid in Höchstdosis, rezidivierende Kortisonstöße, Langzeitantibiose mit Doxycyclin) nicht kontrollierbaren CRSwNP. Sie beklagte weiterhin Anosmie, schwere Nasenatmungsbehinderung und Postnasal Drip.

Die starke Einschränkung der Lebensqualität zeigte sich im SNOT 20 (Sinusnasal Outcome Test) mit einem Gesamtscore von > 70 und der Angabe in der visuellen Analogskala (VAS; „Wie beschwerlich sind Ihre

► **Tab. 1** Beurteilung der aktuellen klinischen Kontrolle der CRS [3].

Merkmal	kontrolliert	teilweise kontrolliert (mind. 1 positiv)	unkontrolliert
nasale Verstopfung	nicht vorhanden oder nicht störend	an den meisten Tagen der Woche	3 oder mehr Merkmale der teilweise kontrollierten CRS
Rhinorrhö/postnasale	keine oder nur mukoserös	mukopurulent an den meisten Tagen der Woche	
Gesichtsschmerzen	nicht vorhanden oder nicht störend	vorhanden	
Geruch	normal oder nur geringfügig beeinträchtigt	beeinträchtigt	
Schlafstörungen oder Müdigkeit	nicht vorhanden oder nicht störend	vorhanden	
Nasenendoskopie (falls vorhanden)	gesunde oder fast gesunde Schleimhaut	erkrankte Schleimhaut (Nasopolypen, mukopurulentes Sekret, entzündete Schleimhaut)	
systemische Medikation benötigt, um Krankheit zu kontrollieren	nicht erforderlich	Antibiotika oder systemische Kortikosteroide in den letzten 3 Monaten	Antibiotika oder systemische Kortikosteroide im letzten Monat

Symptome der Rhinosinusitis?": 0 = gar nicht belastend; 10 = sehr stark belastend) mit dem Wert von 9,2.

Klinisch bestand eine ausgeprägte Polyposis nasi beidseits mit einem Lildholdt-Score (► **Tab. 2**) von jeweils 3, insgesamt von 6 (► **Abb. 1**). In der olfaktorischen Testung wurde der SDI-Wert (Schwelle, Diskrimination, Identifikation) mittels Sniffin Sticks bestimmt, wobei bei einem Resultat von SDI = 13 die subjektive Anosmie bestätigt wurde. Eine erneute Operation lehnte die Patientin ab.

Operative Therapie

Indikation

Nach erfolgloser konservativer Therapie besteht die Indikation zur Nasennebenhöhlenoperation. In Ausnahmefällen wie nicht möglichem, nicht erfolgversprechendem oder nicht erwünschtem konservativem Therapieversuch kann auch ohne konservative Vorbehandlung direkt eine operative Therapie empfohlen werden.

Dringliche OP-Indikationen (Notfall-OP) sind bei Komplikationen indiziert, z. B. bei:

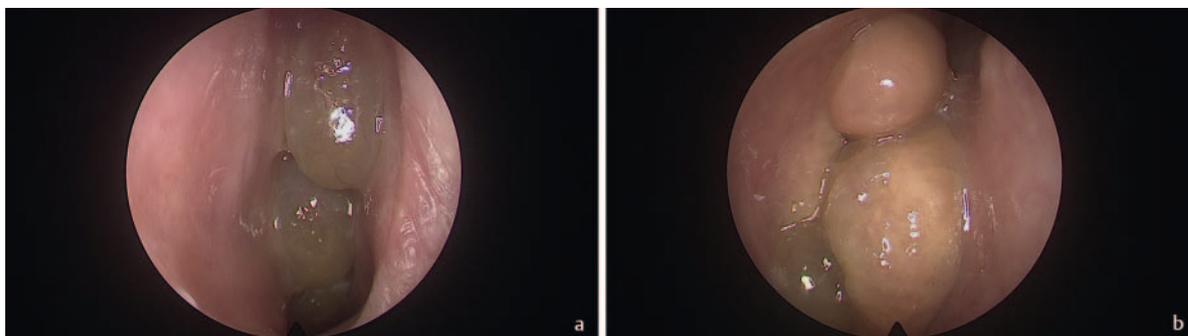
- orbitalen Komplikationen:
 - subperiostaler Abszess
 - Orbitaphlegmone
 - entzündliche Optikusneuropathie
- intrakraniellen Komplikationen:
 - Meningitis
 - epi- und subduraler sowie intrazerebraler Abszess
 - Sinus-cavernosus-Thrombose

► **Tab. 2** Lildholdt-Score (Polypenausdehnung).

Polypen-Score	Polypengröße
0	keine Polypen
1	kleine Polypen im mittleren Nasengang, die nicht über den Unterrand der mittleren Muschel hinausgehen
2	Polypen, die über den Unterrand der mittleren Muschel hinausgehen
3	große Polypen, die den Unterrand der unteren Muschel erreichen, oder große Polypen medial der mittleren Muschel
4	große Polypen, die den unteren Nasengang nahezu komplett verlegen

- Osteomyelitis
- Muko- und Pyozelen
- V. a. invasive Mykose

Anatomische Besonderheiten erfordern häufig ebenfalls eine chirurgische Intervention. Auch bei der dentogenen Sinusitis (wenn eine Antibiotikatherapie und dentalchirurgische Therapie keine Ausheilung bringen), dem Vorliegen eines Choanalpolypen oder einer isolierten nichtinvasiven Mykose sollte zeitnah eine operative Sanierung erfolgen.



► **Abb. 1** Nasale Endoskopie: Rezidivpolyposis vor der Therapie mit Biologika (Lildholdt-Score 3 beidseits). **a** Links. **b** Rechts.

Grundprinzip

Der chirurgische Eingriff wird heutzutage prinzipiell minimalinvasiv, d. h. endoskopisch und funktionell durchgeführt:

- Wiederherstellung der Ventilation und mukoziliären Drainage (u. a. durch Erweiterung der Nasennebenhöhlenostien, Abtragung von Siebbeinzellen, ggf. Behebung von Septumdeviationen und Abtragung einer Concha bullosa),
- Entfernung von pathologischen Strukturen (Polypen, Schleim, Sekretkongrementen, entzündlich veränderten Knochenbälkchen),
- Erhalt der gesunden Schleimhaut zur besseren postoperativen Wundheilung und
- wenn möglich Schonung der anatomischen Landmarken.

Nachsorge

Für gute Erfolgsaussichten der Operation ist die Nachsorge essenziell. Hierbei sollten eine regelmäßige Reinigung durch Nasenspülungen sowie endoskopische Entfernung von Borken und Sekret durch einen HNO-Facharzt erfolgen. Weiterhin wird die tägliche Applikation eines nasalen Glukokortikosteroids empfohlen.

Anwendung von Biologika bei CRSwNP

Die immunologischen Vorgänge bei der CRSwNP konnten in den letzten Jahren besser verstanden werden. Beim überwiegenden Teil der Betroffenen liegt eine Typ-2-Inflammation vor. Die Behandlung von Erkrankungen anderer Fachbereiche mit Antikörpern, die in diese Entzündungsprozesse eingreifen, zeigte ein sehr gutes Ansprechen. Zu nennen sei hier das schwere Asthma bronchiale, die Urtikaria und die atopische Dermatitis. Die Antikörper sind gerichtet gegen eine IL-5- (Mepolizumab, Benralizumab, Reslizumab), IL-4/IL-13- (Dupilumab) oder IgE- (Omalizumab) vermittelte Inflammation. Alle hier genannten Biologika sind humane monoklonale Antikörper, die durch rekombinante DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt werden.

Merke

Biologika sind gentechnisch hergestellte Arzneistoffe. Dabei handelt es sich um Eiweiße, die aus lebenden Zellkulturen gewonnen werden. Dies erfolgt mit großem technologischem Aufwand und aufwendigen Entwicklungsmethoden.

Auf Basis der Erfahrungen in der Asthmatherapie wurde die Übertragbarkeit für die CRSwNP für verschiedene Antikörper in Studien überprüft.

Mepolizumab, Benralizumab, Reslizumab: Anti-IL-5

Mepolizumab

Mepolizumab ist seit 2015 in der EU zugelassen für die Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bronchiale. Mepolizumab bindet mit hoher Affinität und Spezifität an IL-5 und verhindert dadurch die Bindung von IL-5 an die α -Kette des IL-5-Rezeptorkomplexes auf der Zelloberfläche von Eosinophilen. Somit wird die IL-5-Signaltransduktion gehemmt, und das Wachstum, die Differenzierung, die Rekrutierung, die Aktivierung sowie das Überleben von Eosinophilen werden vermindert [16].

In einer 2017 an 105 Patienten mit schwerer CRSwNP durchgeführten randomisierten Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie konnte eine Reduktion der Polypengröße und Reduktion der Indikation zur erneuten NNH-Operation unter Mepolizumab gesehen werden. Ebenfalls besserten sich die VAS für Nasenatmungsbehinderung, anteriore Rhinorrhö, Postnasal Drip und Riechvermögen signifikant [17]. Die randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie ist abgeschlossen, wobei die Ergebnisse bisher noch nicht publiziert sind. Es gibt jedoch eine Pressemitteilung, in der die signifikante Reduktion der Polypengröße und der subjektiv empfundenen Nasenatmungsbehinderung sowie eine signifikante Reduktion der Notwendigkeit einer erneuten NNH-Operation in der Mepolizumab-Gruppe berichtet werden [18].

Benralizumab

Benralizumab ist in der EU seit 2018 zugelassen für die Add-on-Erhaltungstherapie des schweren eosinophilen Asthmas bronchiale. Es bindet mit hoher Affinität und Spezifität an die α -Untereinheit des menschlichen Interleukin-5-Rezeptors (IL-5R α). Der IL-5-Rezeptor wird spezifisch auf der Oberfläche von Eosinophilen und Basophilen exprimiert. Hierdurch wird die Aktivierung von Eosinophilen verhindert [19].

Bisher sind keine Studien zur Wirksamkeit bei der schweren CRSwNP publiziert. Die randomisierte, doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie ist abgeschlossen, wobei die Ergebnisse bisher noch nicht publiziert wurden. Die Pressemitteilung vom 10.09.2020 beschreibt jedoch ein positives Ergebnis für die Anwendung von Benralizumab bei Patienten mit schwerer CRSwNP hinsichtlich Reduktion der Polypengröße und der subjektiv empfundenen Nasenatmungsbehinderung [20].

Reslizumab

Reslizumab wurde in der EU 2016 zugelassen in der Zusatztherapie des schweren eosinophilen Asthmas bronchiale. Es bindet wie Mepolizumab an IL-5 [21]. Reslizumab befindet sich für die Therapie der CRSwNP aktuell noch in Studien.

Merke

Die Antikörper, die in den IL-5-vermittelten Signalweg der Entzündung eingreifen, sind zur Therapie der CRSwNP in der EU aktuell noch nicht zugelassen. Die Phase-III-Studien für Mepolizumab und Benralizumab konnten mit positiven Ergebnissen abgeschlossen werden. Mit einer Zulassung ist mit hoher Wahrscheinlichkeit zeitnah zu rechnen.

Dupilumab: Anti-IL-4 und -IL-13

Dupilumab wurde 2017 in der EU für die Therapie der schweren atopischen Dermatitis zugelassen sowie 2019 zur Behandlung des schweren eosinophilen Asthmas bronchiale. Dupilumab bindet an die α -Untereinheit des IL-4-Rezeptors und hemmt dadurch den Signalweg von IL-4 und IL-13 sowie damit die Typ-II-Entzündung [22]. 2016 konnte der Erfolg bei der Therapie der schweren CRSwNP in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie an 60 Patienten gezeigt werden. Es fand sich eine signifikante Verbesserung des Polypen-Scores, des CT-Scores, des Riechvermögens und der Lebensqualität [23]. In den 2 zur Zulassung führenden randomisierten, doppelt verblindeten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien zeigte sich eine signifikante Reduktion der Polypengröße, Verbesserung der Nasenatmung, der Lebensqualität und des Riechvermögens. Ein

erneuter Kortisonstoß und/oder eine NNH-Operation war in der Dupilumab-Gruppe signifikant weniger nötig als in der Placebogruppe [24].

Omalizumab: Anti-IgE

Omalizumab wurde in der EU bereits 2005 für die Zusatztherapie des schweren allergischen Asthmas bronchiale mit Sensibilisierungsnachweis für ganzjährige Allergene zugelassen. 2014 folgte die Zulassung für die Zusatztherapie der nicht ausreichend auf Antihistaminika ansprechenden Urtikaria. Omalizumab bindet an frei zirkulierendem IgE und verhindert dadurch dessen Bindung an den hochaffinen IgE-Rezeptor auf Basophilen und Mastzellen. Die Menge an freiem IgE sinkt und es kommt zur Herabregulation der IgE-Rezeptor-Dichte [25]. Damit greift es in den Typ-2-Entzündungsprozess ein.

Bei 24 Patienten mit CRSwNP konnte bereits 2013 in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie eine signifikante Reduktion der Polyposis und Besserung des CT-Scores der Nasenatmung, der anterioren Rhinorrhö und des Riechens gezeigt werden [26]. Die 2 parallel für das Zulassungsverfahren erfolgten randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien bestätigten eine signifikante Reduktion der Polypengröße, Verbesserung der Nasenatmung, der Lebensqualität, des Riechvermögens sowie der anterioren und posterioren Rhinorrhö [27].

FALLBEISPIEL

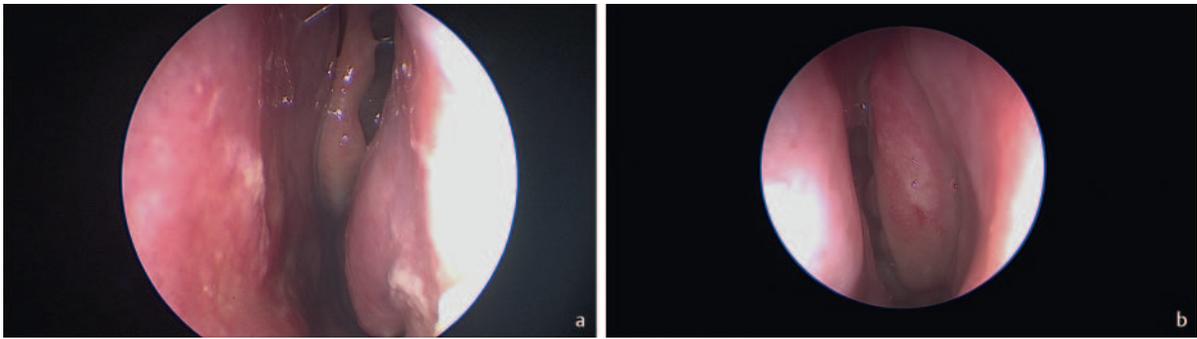
Teil 4

Aufgrund der Gesamtkonstellation wurde eine Biologika-Therapie indiziert. Nach bereits 2 Injektionen Dupilumab verbesserte sich der Lildholdt-Score (Polypen-Score) um jeweils 2 Punkte (► **Abb. 2**), die Patientin hatte erste Riecheindrücke, die Asthmasymptome besserten sich und sie beschrieb einen deutlichen Anstieg der Lebensqualität (SNOT 20 = 22; VAS = 5).

Die Untersuchungen weiterer Antikörper befinden sich gerade in Studien, z. B. Anti-TSLP und Antikörper gegen den Rezeptor IL1RL1, bei dem in den Signalweg von IL-33 eingegriffen werden kann.

Merke

Die Zulassung von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) erhielten im November 2019 Dupilumab und im August 2020 Omalizumab. Beide Medikamente sind daher in ihrem Indikationsfeld verordnungs- und erstattungsfähig.



► **Abb. 2** Nasale Endoskopie: nach 2 Injektionen mit Biologika (Lildholdt-Score 1 beidseits). **a** Links. **b** Rechts.

Anwendung der Biologika im klinischen Alltag

Dupilumab ist zugelassen für die schwere CRSwNP beim Erwachsenen (> 18 Jahre) als Add-on-Therapie zu topischen Kortikoiden, die mit systemischen Kortikoiden und/oder chirurgischer Sanierung der NNH nicht ausreichend kontrolliert werden können. Die Injektion erfolgt alle 2 Wochen 300 mg subkutan in den Oberarm, Oberschenkel oder Bauch (außer im Umkreis von 5 cm um den Bauchnabel). Die Substanz ist als *Dupixent* in einer Fertigspritze oder in einem Fertig-Pen erhältlich. Die ersten Injektionen sollten durch einen Arzt erfolgen, anschließend kann nach ausführlicher Unterweisung die Injektion auch durch den Patienten selbst oder durch eine Pflegeperson verabreicht werden [22]. Nach derzeitiger Studienlage sollte die Therapie als Dauerbehandlung erfolgen, da es nach Absetzen der Therapie zu einem Wiederanstieg der Beschwerden und der Polypengröße kam [24].

Omalizumab erhielt seine Zulassung ebenfalls als Zusatztherapie zu topischen Kortikoiden zur Behandlung der schweren CRSwNP bei Patienten über 18 Jahren, wenn durch die Therapie mit einem topischen Kortikoid keine ausreichende Krankheitskontrolle möglich ist. Die Injektion erfolgt subkutan. Die Dosis (75–600 mg) und die Häufigkeit der Injektionen (alle 2 oder 4 Wochen) errechnen sich nach dem vor Behandlungsbeginn gemessenen Gesamt-IgE im Serum und nach dem Körpergewicht des Patienten. Die Substanz ist als *Xolair* in einer Fertigspritze (75 mg bzw. 150 mg) erhältlich. Dosen von mehr als 150 mg sollten auf 2 oder mehr Injektionsstellen verteilt werden. Die ersten 3 Injektionen müssen durch einen Arzt erfolgen, anschließend kann nach ausführlicher Unterweisung die Injektion auch durch den Patienten selbst oder durch eine Pflegekraft verabreicht werden, falls in der Vorgeschichte keine Anaphylaxie aufgetreten ist [25].

Folgende Nebenwirkungen wurden für Dupilumab und Omalizumab beschrieben [22, 25]:

- häufig: lokale Reaktionen an der Einstichstelle (Schwellung, Erythem, Schmerzen, Pruritus)
- selten/sehr selten:
 - anaphylaktische Reaktion
 - Arthralgien
 - systemische Eosinophilie oder Vaskulitis (ähnlich einer eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis)
 - Serumkrankheit/Serumkrankheit-ähnliche Reaktionen
 - Konjunktivitis (häufiger bei Patienten mit atopischer Dermatitis)

Aufgrund einer Hemmung der Th₂-Antwort ist theoretisch die Immunantwort auf Helminthosen eingeschränkt. Daher sollten vor Gabe von Biologika zuerst bestehende parasitäre Infektionen behandelt werden. Treten diese während der Biologika-Therapie auf und der Patient spricht nicht auf die Therapie der Wurmerkrankung an, muss das Biologikum bis zur Ausheilung abgesetzt werden. Gehäufte Infektionen oder bösartige Tumorerkrankungen sind unter der Therapie mit Biologika eher nicht zu erwarten. Der längste Beobachtungszeitraum liegt für Omalizumab vor, da dies bereits 2005 zugelassen wurde. Hier zeigen die Daten keinen Anhaltspunkt für eine Häufung maligner Erkrankungen [28].

Merke

Insgesamt ist das Nebenwirkungsprofil von Biologika als gering einzustufen. Nach der Zulassung ist die Meldung des Verdachts auf eine Nebenwirkung von großer Bedeutung.

Indikationsstellung

Weil die Therapiekosten mit den bereits zugelassenen Biologika hoch sind, müssen Verordnungen ausreichend, zweckmäßig und notwendig sein. Daher sollten Biologika nicht verordnet werden, wenn die o. g. Standardtherapie zweckmäßig und ausreichend ist, um die Symptome der

CRSwNP zu kontrollieren. Ist dies jedoch nicht der Fall und die Erkrankung kann mit der bisherigen Standardtherapie nicht kontrolliert werden und/oder es bestehen Kontraindikationen für eine Operation oder bei Unverträglichkeit und/oder Auftreten von Nebenwirkungen der medikamentösen Therapien, ist die Biologika-Therapie als notwendig zu erachten. Eine Nichteinstellung des Patienten wäre nicht ausreichend [30].

HINTERGRUNDWISSEN

Der G-BA (Gemeinsame Bundesausschuss) hat bereits über die Nutzenbewertung von Dupilumab (Dupixent) in der Indikation „chronische Rhinosinuitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)“ entschieden und einen „Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen“ im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgesprochen.

Um die Diagnosestellung einer *schweren* CRSwNP zu sichern, hat die EUFOREA (European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases) Kriterien verfasst, die zur Indikationsstellung herangezogen werden können [29]. Dabei muss die Definition der CRSwNP (s. o.) erfüllt sein und es sollten beidseitig Nasenpolypen vorhanden sein.

Weitere Kriterien:

- Gebrauch von systemischen Glukokortikosteroiden (2 oder mehr im letzten Jahr),
- signifikanter Verlust des Riechvermögens,
- signifikante Einschränkung der Lebensqualität,
- Vorliegen eines Asthmas bronchiale sowie
- Nachweis einer Typ-2-Infammation.

Ist bereits eine NNH-Operation erfolgt, sollten 3 der Kriterien vorliegen. Ist bisher keine NNH-Operation durchgeführt worden, ist die Erfüllung von 4 Kriterien notwendig. Der Verlust des Riechvermögens sollte daher dokumentiert und besser noch mit Sniffin Sticks oder anhand des UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) gemessen werden. Die Lebensqualität lässt sich mit dem SNOT 20 bzw. 22 oder anhand einer VAS bestimmen (siehe Fallbeispiel Teil 3). Die Bestimmung der endonasalen Polypenausdehnung erfolgte in den dargestellten Studien anhand des Lildholdt-Scores (► **Tab. 2**). Daher ist auch in der klinischen Praxis die Dokumentation anhand dieses Scores zu empfehlen. Zur Erleichterung der Dokumentation wurde von der AeDA (Ärzteverband Deutscher Allergologen e. V.) ein Bogen entwickelt, der zur Indikationsstellung herangezogen werden sollte [30].

Merke

Um Patienten zu selektieren, für die eine Biologika-Therapie indiziert ist, sollte der Therapieerfolg durch eine NNH-Operation evaluiert werden, unter Beachtung der lebenslangen Therapie mit Biologika und deren Kosten.

ZUSATZINFO

Die Entscheidung für eines der beiden bisher zugelassenen Biologika ist einerseits abhängig vom Serum-IgE-Spiegel. Zudem wird die klinische Erfahrung einen großen Teil zur Wahl des geeigneten Biologikums beitragen. Einen Konsens hierzu gibt es bisher nicht.

Therapiekontrolle

Trotz der Erfolg versprechenden Daten der Biologika-Therapie gibt es Patienten, die nicht auf die Behandlung mit Antikörpern ansprechen. Die bisherige Datenlage lässt allerdings eine Einschätzung der Höhe der Therapieversager nicht zu. Daher ist es wichtig, den Grad der Symptomkontrolle in regelmäßigen Abständen zu evaluieren.

Die EUFOREA [29] schlägt folgende Bewertungskriterien vor:

- reduzierte Größe der Nasenpolypen,
- reduzierter Gebrauch von systemischen Kortikosteroiden,
- verbesserte Lebensqualität,
- Verbesserung des Riechens und
- verringerter Einfluss von Komorbiditäten.

Einen Abbruch der Therapie schlägt die EUFOREA vor, wenn bei keinem der Kriterien nach 16 Wochen eine Veränderung eintritt, laut Dupixent-Fachinfo [22] bei einem Nichtansprechen nach 24 Wochen. Ist ein teilweises Ansprechen zu verzeichnen, sollte nach einem Jahr erneut bewertet werden [29].

Nicht indiziert bzw. nicht angewendet werden sollten Biologika bei:

- CRSsNP bzw. Anhalt für Non-Typ-2-Infammation,
- zystischer Fibrose,
- einseitiger Polyposis nasi,
- Mukozelen,
- generellen Kontraindikationen für Biologika (z. B. Immundefiziten) sowie
- Incompliance des Patienten.

Schlussfolgerung

Biologika stellen eine neue Therapieoption für schwere Fälle der CRSwNP dar, deren Symptome unter der Standardtherapie nicht kontrolliert werden können. Die First-Line-Therapie stellen topische Glukokortikosteroide dar. Aufgrund der Kosten und der lebenslang notwendigen Gabe der Biologika, deren Langzeitergebnisse bisher nicht bekannt sind, wird auch die operative Therapie unverzichtbar bleiben. Gerade bei Patienten ohne Komorbiditäten führt die operative Sanierung der NNH in ca. 80 % zum Erfolg.

KERNAUSSAGEN

- Bei der CRSwNP handelt es sich überwiegend um eine Typ-2-Inflammation.
- Die Applikation eines nasalen Glukokortikosterooids ist die First-Line-Therapie zur Behandlung der CRS.
- Biologika stellen eine neue Therapieoption für die schwere CRSwNP dar, wenn unter der Standardtherapie (konservative Therapie, Operation) keine ausreichende Krankheitskontrolle erreicht werden kann.
- In den Biologika-Studien zeigten sich ein deutlicher Rückgang der Polypengröße sowie eine Verbesserung des Riechvermögens und der Lebensqualität.
- Dupilumab und Omalizumab erhielten für die Therapie der schweren CRSwNP bereits die EU-Zulassung.
- Die Phase-III-Studien für Mepolizumab und Benralizumab sind mit positivem Ergebnis abgeschlossen, sodass die EU-Zulassungen zeitnah zu erwarten sind.
- Aufgrund der lebenslangen Therapie und der hohen Behandlungskosten sollte die Indikation zur Biologika-Therapie streng gestellt werden und ist in der Regel der NNH-Operation nachgestellt.

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen für diesen Beitrag ist Herr Prof. Thomas Zahnert, Dresden.

Interessenkonflikt

Erklärung zu finanziellen Interessen

Frau Dr. Cuevas gibt Beratertätigkeiten für die Firmen Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und Novartis Pharma. Sie hat für beide Firmen sowie AstraZeneca GmbH Vorträge gehalten und Reisekosten erhalten.

Erklärung zu nichtfinanziellen Interessen

Frau Dr. Cuevas ist Mitglied des AeDA und Beirat dessen Vorstandes. Herr Prof. Zahnert gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Autorinnen/Autoren



Mandy Cuevas

Dr. med., seit 2009 Fachärztin an der Klinik für HNO-Heilkunde, Medizinische Fakultät der TU Dresden. 2003 Promotion. 1997–2004 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der TU Dresden. 2011 Zusatzbezeichnung Allergologie. Seit 2015 Leiterin der Abteilung Allergologie/Rhinologie und HNO-Studienabteilung. Seit 2018 Funktionsoberärztin an der Klinik für HNO-Heilkunde des Universitätsklinikums Dresden. Forschung im Bereich Riechen/Schmecken und Allergologie/Rhinologie.



Thomas Zahnert

Univ.-Prof. Dr. med. habil. Dr. h. c., 1984–1990 Medizinstudium an der Humboldt-Universität Berlin und der Medizinischen Akademie Dresden. 1990 Promotion, seit 1995 Facharzt für HNO-Heilkunde. 2003 Habilitation und Ernennung zum leitenden Oberarzt der Klinik für HNO-Heilkunde der Medizinischen Fakultät Dresden. 2007 Ruferteilung auf W3-Professuren HNO an den Universitäten Magdeburg und Dresden. Seit 2004 Direktor der HNO-Universitätsklinik Dresden.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Mandy Cuevas

Klinik und Poliklinik für HNO-Heilkunde
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
Deutschland
Mandy.Cuevas@uniklinikum-dresden.de

Literatur

- [1] Stuck BA, Beule A, Jobst D 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
- [2] Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C et al. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. Rhinology 2020; 58 (2): 82–111. doi:10.4193/Rhin20.601
- [3] Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology 2012; 50 (1): 1–12. doi:10.4193/Rhino50E2
- [4] Ostovar A, Fokkens WJ, Vahdat K et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis in Bushehr, southwestern region of Iran: a GA2LEN study. Rhinology 2019; 57 (1): 43–48. doi:10.4193/Rhin18.061. Ass

- [5] Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy* 2017; 72 (2): 274–281. doi:10.1111/all.13042. Epub 2016 Sep 19
- [6] Kato A. Immunopathology of chronic rhinosinusitis. *Allergol Int* 2015; 64 (2): 121–130. doi:10.1016/j.alit.2014.12.006. Epub 2015 Feb 9
- [7] Garcia G, Taillé C, Laveneziana P et al. Anti-interleukin-5 therapy in severe asthma. *Eur Respir Rev* 2013; 22 (129): 251–257. doi:10.1183/09059180.00004013
- [8] Mjosberg JM, Trifari S, Crellin NK 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
- [9] Ho J, Bailey M, Zaunders 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
- [10] Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137 (5): 1449–1456.e4
- [11] Chong LY, Head K, Hopkins C et al. Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD011996
- [12] Smith TL, Sautter NB. Is montelukast indicated for treatment of chronic rhinosinusitis with polyposis? *Laryngoscope* 2014; 124 (8): 1735–1736
- [13] Umbreit C, Virchow JC, Thorn C et al. Analgetikaintoleranz. *Internist* 2010; 51: 1196–1201
- [14] Li R, Luo F. Safety and Efficacy of Aspirin Desensitization Combined With Long-Term Aspirin Therapy in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020; 30 (5): 327–333. doi:10.18176/jiaci.0433. Epub 2019 Jul 8
- [15] Mendelsohn D, Jeremic G, Wright ED et al. Revision rates after endoscopic sinus surgery: a recurrence analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2011; 120 (3): 162–166. doi:10.1177/00034894112000304
- [16] GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Nucala 100mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, R.L.S. GmbH – Fachinformation. Frankfurt: Rote Liste Service GmbH. 2019; 6
- [17] Bachert C, Sousa AR, Lund VJ et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140 (4): 1024–1031.e14
- [18] GlaxoSmithKline plc. Nucala (mepolizumab) is the first anti-IL5 biologic to report positive phase 3 results in patients with nasal polyps (03.04.2020). Im Internet (Stand: 12.12.2020): www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/nucala-mepolizumab-is-the-first-anti-il5-biologic-to-report-positive-phase-3-results-in-patients-with-nasal-polyps/
- [19] AstraZeneca GmbH. Fasenra 30mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, R.L.S. GmbH. Fachinformation. Frankfurt: Rote Liste Service GmbH. 2019; 7
- [20] AstraZeneca. Fasenra met both co-primary endpoints of reduced nasal polyp size and blockage in the OSTRO Phase III trial for patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (10.09.2020). Im Internet (Stand: 12.12.2020): www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/fasenra-met-both-co-primary-endpoints-of-reduced-nasal-polyp-size-and-blockage-in-the-ostro-phase-iii-trial.html
- [21] Teva BV. Cinquaero 10mg/ml, R.L.S. GmbH. Fachinformation. Frankfurt: Rote Liste Service GmbH. 2018
- [22] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Dupixent 300mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, R.L.S. GmbH. Fachinformation. Frankfurt: Rote Liste Service GmbH. 2020; 21
- [23] Bachert C, Mannent L, Naclerio RM 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
- [24] Bachert C, Han JK, Desrosiers M 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* 2019; 394: 1638–1650
- [25] Novartis Pharma GmbH. Xolair 150mg Injektionslösung, R.L.S. GmbH. Fachinformation. Frankfurt: Rote Liste Service GmbH. 2019; 9
- [26] Gevaert P, Calus L, Van Zele T et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131 (1): 110–116.e1
- [27] Gevaert P, Omachi TA, Corren J et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146 (3): 595–605. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.032. Epub 2020 Jun 7
- [28] Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134 (3): 560–567.e4
- [29] Fokkens WJ, Lund V, Bachert C et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy* 2019; 74 (12): 2312–2319
- [30] Klimek L, Förster-Ruhrmann U, Becker S et al. Positionspapier: Anwendung von Biologika bei chronischer Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRSwNP) im deutschen Gesundheitssystem – Empfehlungen des Ärztverbandes 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). *Laryngo-Rhino-Otologie* 2020; 99 (8). doi:10.1055/a-1197-0136

Bibliografie

Laryngo-Rhino-Otol 2021; 100: 134–145

DOI 10.1055/a-1309-6631

ISSN 0935-8943

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Punkte sammeln auf CME.thieme.de



Diese Fortbildungseinheit ist in der Regel 12 Monate online für die Teilnahme verfügbar. Den genauen Einsendeschluss finden Sie unter <https://eref.thieme.de/CXG39B5>. Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, finden Sie unter <https://cme.thieme.de/hilfe> eine ausführliche Anleitung. Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!

Unter <https://eref.thieme.de/CXG39B5> oder über den QR-Code kommen Sie direkt zur Startseite des Wissenstests.

VNR 2760512021160211094



Frage 1

Welche Aussage zur CRS trifft *nicht* zu?

- A Dieses Krankheitsbild beschreibt eine Entzündung der Schleimhaut, der Nase und der Nasennebenhöhlen.
- B Für die Diagnose müssen die Leitsymptome nasale Obstruktion, nasale Sekretion, Gesichtsschmerz und Riechstörung insgesamt vorliegen.
- C Zur Diagnosestellung wird zusätzlich zu den Leitsymptomen ein pathologischer Befund in der Nasenendoskopie gefordert.
- D Von einer chronischen Form der Rhinosinusitis spricht man, wenn die Beschwerden länger als 12 Wochen andauern.
- E Die CRS gehört zu den häufigsten chronischen Erkrankungen des Menschen.

Frage 2

Die Prävalenz der CRS beträgt in Europa ca. ...

- A 50 %.
- B 20 %.
- C 15 %.
- D 10 %.
- E 5 %.

Frage 3

Welche Aussage zur Pathogenese der CRSwNP trifft *nicht* zu?

- A Die Pathogenese ist komplex und multifaktoriell.
- B Es zeigt sich überwiegend eine Typ-I-Inflammation.
- C In den Entzündungsprozess sind Zytokine wie IL-5, IL-13 und IL-4 involviert.
- D In Nasenpolypen findet sich häufig eine erhöhte Eosinophilenzahl.
- E Häufig zeigt sich ein erhöhter IgE-Spiegel im Blut.

Frage 4

Welche ist die häufigste Komorbidität der CRSwNP?

- A Asthma bronchiale
- B Analgetika-Intoleranz
- C Urtikaria
- D Neurodermitis
- E eosinophile Granulomatose mit Polyangitis

Frage 5

Welche Aussage zur Therapie der CRSwNP ist *nicht* korrekt?

- A Aufgrund der häufig vom Patienten beklagten nasalen Obstruktion sollte primär mit abschwellenden Nasensprays behandelt werden.
- B Systemische Steroide zeigen eine deutlich bessere Wirksamkeit als topische, sollten jedoch aufgrund der Nebenwirkungen nicht dauerhaft zur Therapie eingesetzt werden.
- C Glukokortikosteroid-haltige Nasensprays stellen die First-Line-Therapie dar.
- D Nach erfolgloser konservativer Therapie besteht prinzipiell die Indikation zur Nasennebenhöhlenoperation.
- E Bei unkontrollierter CRSwNP trotz konservativer und operativer Standardtherapie stellen Biologika eine neue Therapieoption dar.

Frage 6

Welche Aussage zu Biologika trifft *nicht* zu?

- A Sie sind in der Praxis noch nicht zugelassen.
- B Biologika sind Arzneistoffe, die mit Mitteln der Biotechnologie und gentechnisch veränderten Organismen hergestellt werden.
- C Biologika sind z. B. auch monoklonale Antikörper.
- D Dupilumab und Omalizumab zeigen ein geringes Nebenwirkungsprofil.
- E Eine Biologika-Therapie ist mit hohen Kosten verbunden.

Frage 7

Welche Aussage zu den bisher untersuchten Biologika zur Therapie der CRSwNP trifft *nicht* zu?

- A Dupilumab greift in den I-4-/IL-13-Entzündungsweg ein.
- B Mepolizumab und Reslizumab sind IL-5-Antikörper, Benralizumab ist ein IL-5-Rezeptor-Antikörper.
- C Omalizumab ist ein IgE-Antikörper.
- D In den Biologika-Studien zeigten sich ein Rückgang der Polypengröße sowie eine Verbesserung des Riechvermögens und der Lebensqualität.
- E Zugelassen sind aktuell die Antikörper, die in den IL-5-Signalweg der Entzündung eingreifen.

► Weitere Fragen auf der folgenden Seite...

Frage 8

Dupilumab und Omalizumab sind indiziert...

- A bei allergischer Rhinitis.
- B bei chronischer Rhinosinusitis ohne Polypen.
- C bei schwerer chronischer Rhinosinusitis mit beidseitiger Polypose.
- D bei einseitigem Choanalpolypen.
- E zur Therapie des anaphylaktischen Schocks.

Frage 9

Welche Aussage zur Therapie mit Biologika bei chronisch polypöser Rhinosinusitis ist korrekt?

- A Die Applikation erfolgt subkutan.
- B Die Injektion muss immer alle 2 Wochen erfolgen.
- C Die Initialdosis erfolgt immer mit 600 mg.
- D Die Dosis von Omalizumab erfolgt nach der Höhe der Eosinophilen im Blut.
- E Die Applikation muss immer in den Oberarm erfolgen.

Frage 10

Welche Aussage zur Verlaufskontrolle bei Biologika-Therapie trifft zu?

- A Eine Nasenendoskopie muss alle 2 Wochen durchgeführt werden.
- B Eine Kontrolle des Behandlungserfolgs sollte spätestens nach 16–24 Wochen erfolgen.
- C Bei gutem Ansprechen kann die zusätzliche Therapie mit topischen Steroiden abgesetzt werden.
- D Eine regelmäßige Laborkontrolle (IgE, Eosinophile) muss erfolgen.
- E Bei sichtbarer Besserung des klinischen Befunds und Beschwerdefreiheit des Patienten sollte die Biologika-Therapie beendet werden.