

# Dokumentation von Biologika-Therapien bei chronischer Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRSwNP): Dupilumab, Omalizumab und Mepolizumab

## Empfehlungen des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (AeDA) und der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNOKHC)

LUDGER KLIMEK<sup>1</sup>, ULRIKE FÖRSTER-RUHRMANN<sup>2</sup>, ACHIM G. BEULE<sup>3</sup>, ADAM M. CHAKER<sup>4,5</sup>, JAN HAGEMANN<sup>6</sup>, FELIX KLIMEK<sup>1</sup>, INGRID CASPER<sup>1</sup>, TILMAN HUPPERTZ<sup>6</sup>, THOMAS K. HOFFMANN<sup>7</sup>, STEFAN DAZERT<sup>8</sup>, THOMAS DEITMER<sup>9</sup>, HEIDI OLZE<sup>2</sup>, SEBASTIAN STRIETH<sup>10</sup>, HOLGER WREDE<sup>11</sup>, WOLFGANG SCHLENTER<sup>12</sup>, HANS-JÜRGEN WELKOBORSKY<sup>13</sup>, BARBARA WOLLENBERG<sup>4</sup>, CHRISTOPH BERGMANN<sup>14</sup>, MANDY CUEVAS<sup>15</sup>, CAROLINE BEUTNER<sup>16</sup>, MORITZ GRÖGER<sup>17</sup>, SVEN BECKER<sup>18</sup>

### Schlüsselwörter

chronische Rhinosinusitis, Endotyp-Klassifizierung, CRSwNP, Biologika, Dupilumab, Omalizumab, Mepolizumab, COVID-19

<sup>1</sup>Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden, Deutschland; <sup>2</sup>Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Charité, Berlin, Deutschland; <sup>3</sup>Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland; <sup>4</sup>Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, TUM School of Medicine, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Deutschland; <sup>5</sup>Zentrum für Allergie und Umwelt (ZAUM), TUM School of Medicine, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Deutschland; <sup>6</sup>Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland; <sup>7</sup>Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland; <sup>8</sup>Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, St. Elisabeth-Hospital, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland; <sup>9</sup>Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Bonn, Deutschland; <sup>10</sup>Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland; <sup>11</sup>Hals-, Nasen- und Ohrenarzt, Herford, Deutschland; <sup>12</sup>Ärzteverband Deutscher Allergologen, Wiesbaden, Deutschland; <sup>13</sup>Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Klinikum Nordstadt, Hannover, Deutschland; <sup>14</sup>Hals-, Nasen-, Ohrenarzt, RKM740 Facharztpraxis, Düsseldorf, Deutschland; <sup>15</sup>Klinik und Poliklinik für HNO-Heilkunde, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden, Dresden, Deutschland; <sup>16</sup>Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland; <sup>17</sup>Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, LMU Klinikum, Universität München, München, Deutschland; <sup>18</sup>Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Universitätsklinik Tübingen, Tübingen, Deutschland

### Eingang

9. Mai 2022

### Annahme

10. Mai 2022

### Englische Fassung

<https://link.springer.com/journal/40629>

### Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) ist eine multifaktorielle entzündliche Erkrankung der paranasalen Schleimhäute, der als Endotyp meistens eine Typ-2-Entzündung zugrunde liegt. Mittlerweile sind drei Antikörper (Dupilumab, Omalizumab und Mepolizumab) für die Therapie der schweren CRSwNP zu-

gelassen. Eine Dokumentation der Erkrankungsschwere im Behandlungsverlauf ist unverzichtbar.

**Methoden:** In einer Literaturrecherche in Medline, Pubmed sowie den nationalen und internationalen Studien- und Leitlinienregistern und der Cochrane Library wurde die Immunologie der CRSwNP analysiert und die Evidenz zur Wirkung von Dupilumab,

Omalizumab und Mepolizumab bei dieser Erkrankung ermittelt. Hieraus wurden drei Positionspapiere durch unsere Autorengruppe erstellt, die Grundlage dieser zusammenfassenden Übersichtsarbeit sind.

**Ergebnisse:** Basierend auf den Angaben aus der internationalen Literatur werden von einem Expertengremium Empfehlungen für die Anwendung von Dupilumab, Omalizumab und Mepolizumab bei CRSwNP im deutschen Gesundheitssystem gegeben.

**Schlussfolgerung:** Dupilumab, Omalizumab und Mepolizumab sind zugelassen für Patienten ab 18 Jahren mit schwerer CRSwNP als Zusatztherapie zu intranasalen Glukokortikosteroiden (INCS), wenn, bei Dupilumab und Mepolizumab, durch eine Therapie mit systemischen Glukokortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff keine ausreichende Krankheitskontrolle erzielt werden kann. Eine Therapie mit Omalizumab ist angezeigt, wenn eine Therapie mit INCS keine suffiziente Kontrolle der

Erkrankung ergibt. Es werden dezidierte Empfehlungen zur Dokumentation der Anwendung im Deutschen Gesundheitssystem gegeben, die auf den hierzu bereits publizierten Positionspapieren unserer Autorengruppe basieren.

**Zitierweise:** Klimek L, Förster-Ruhrmann U, Beule AG, Chaker AM, Hagemann J, Klimek F, Casper I, Huppertz T, Hoffmann TK, Dazert S, Deitmer T, Olze H, Strieth S, Wrede H, Schlenker W, Welkoborsky H-J, Wollenberg B, Bergmann C, Cuevas M, Beutner C, Gröger M, Becker S. Indicating biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP): Recommendations by German Allergy and ORL-societies AeDA and DGHNO for Dupilumab, Omalizumab and Mepolizumab. *Allergo J Int* 2022;31:149–60  
<https://doi.org/10.1007/s40629-022-00220-x>

## Einleitung

Die chronische Rhinosinusitis (CRS) ist eine entzündliche Erkrankung der Schleimhäute von Nase

und Nasennebenhöhlen [1, 2, 3, 4, 5]. Weltweit sind circa 5–12 % der Allgemeinbevölkerung von CRS betroffen und die Kosten für die Gesundheitssysteme und Volkswirtschaften sind erheblich [1, 2, 3, 4, 6]. Die CRS wird eingeteilt in einen Phänotyp mit (CRSwNP) und einen ohne Ausbildung von Nasenpolypen (CRSsNP) [5, 6, 7, 8]. Die CRSwNP wird auch als Polyposis nasi et sinuum bezeichnet und ist mit dem endoskopischen und/oder radiologischen Nachweis von polypös-hyperplastischem Gewebe in Nasenhaupthöhle und/oder Nasennebenhöhlen verbunden. Die CRSwNP ist eine immunologisch ausgelöste chronisch-inflammatorische Erkrankung von Schleimhaut und subepithelalem Gewebe, für die erst im letzten Jahrzehnt spezifische, am Endotyp orientierte immunologische Therapien entwickelt wurden [9, 10, 11, 12], während Immuntherapien [13, 14, 15, 16, 17] für exogen-allergische Nasenschleimhauterkrankungen seit langem therapeutischer Standard sind.

In verschiedenen Positionspapieren haben wir allgemeine Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der CRSwNP gegeben und Kriterien formuliert, nach denen die derzeit zugelassenen Biologika Dupilumab, Omalizumab und Mepolizumab im deutschen Gesundheitssystem verwendet werden sollten [11, 18, 19].

Diese Ergebnisse fassen wir in der nachfolgenden Publikation zusammen und geben konkrete und verlässliche und auf die spezifischen Bedingungen im deutschen Gesundheitssystem angepasste Empfehlungen zu Dokumentation der Anwendung.

### Abkürzungen

CCL11	Eotaxin
CRS	Chronische Rhinosinusitis
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit nasalen Polypen
CRSsNP	Chronische Rhinosinusitis ohne nasale Polypen
ECP	Eosinophiles kationisches Protein
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
GKS	Glukokortikosteroide
HES	Hypereosinophiles Syndrom
IL	Interleukin
ILC	Innate lymphoid cell
INCS	Intranasale Glukokortikosteroide
N-ERD	NSAID-exacerbated respiratory disease
NPS	Nasaler Polypen-Score
NCS	Nasaler Kongestions-Score
sGKS	systemische Glukokortikosteroide
SNOT-22	Sino-Nasal-Outcome-Test-22-Fragebogen
TNSS	Totaler nasaler Symptom-Score
TSLP	Thymisches Stromales Lymphopoietin
UPSIT	University of Pennsylvania Geruchsidentifikationstest

### Die Polyposis nasi als immunologische Erkrankung der Atemwegsmukosa

Zur Immunologie der CRSwNP sei auf verschiedene Übersichtsarbeiten verwiesen [12, 20, 21, 22, 23, 24]. Zyto- und Chemokine haben hierbei spezifische Funktionen. Interleukin(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<sup>+</sup>-T-Zellen in Th2-Zellen zu fördern und zudem die IFN- $\gamma$ -Produktion und Th1-Antwort zu inhibieren [25, 26]. In nasalen Polypen kommt es zu einer Hochregulation von IL-4, während sich keine Unterschiede zwischen nasalen Polypen und gesundem Nasengewebe für IFN- $\gamma$  fanden [23, 27, 28]. IL-5 ist das wichtigste eosinophilenaktivierende und das Überleben von reifen Eosinophilen im Gewebe fördernde Zytokin [29, 30] und ist in nasalen Polypen hochreguliert [31]. Eosinophiles kationisches Protein (ECP) und Eotaxin (CCL11) sind ebenfalls im Polypengewebe erhöht nachweisbar und begünstigen die Anlockung und Aktivierung von Eosinophilen [22, 23, 32]. IL-6 inhibiert als proinflammatorisches Zytokin die Neutrophilenrekrutierung [33, 34, 35], während IL-25 und IL-33 die Th2-dominierte Entzündung aufrechterhalten [36, 37, 38].

IL-33 ist ein lokales endogenes Gefahrensignal/Alarmin für verschiedene Immunzellen und ein Chemoattractant für Th2-Zellen und fördert die Produktion von Th2-Zytokinen wie IL-4, IL-5 und IL-13 und wird von Epithelzellen produziert, während dessen Rezeptor unter anderem durch Eosinophile und Th2-Lymphozyten exprimiert wird [39, 40, 41]. IL-33 spielt eine bedeutende Rolle in der Aufrechterhaltung der Th2-vermittelten eosinophilen Entzündung [42].

Die Zytokine IL-25, IL-33 und thymisches stromales Lymphopoietin (TSLP) haben auch Effekte auf Typ 2 „innate lymphoid cells“ (ILC2) [43]. Bei ILCs handelt es sich um lymphozytenähnliche Zellen, die keine antigenspezifischen T-Zell-Rezeptoren exprimieren. ILC2-Zellen werden als nicht antigenspezifische Th2-ähnliche Zellen betrachtet, da beide Zelltypen Th2-Zytokine wie IL-4, IL-5 und IL-13 produzieren [44]. ILC2s sind in nasalen Polypen reichlich vorhanden und stehen in Verbindung mit einer erhöhten Anzahl von Eosinophilen im Blut und Gewebe von Patienten mit CRSwNP und einer schwerwiegenden klinischen Symptomatik [45, 46].

### Komorbiditäten und Therapien der CRSwNP

Eine CRSwNP ist häufig von Komorbiditäten wie Asthma bronchiale, Allergien, N-ERD („NSAID-exacerbated respiratory disease“) begleitet, bekannt auch als Samter-Trias oder Widal'sche Trias

[7, 47, 48, 49]. Von einem Asthma sind 30–70 % der CRSwNP-Patienten zeitgleich betroffen [48, 50, 51, 52]. Der Schweregrad der Asthmaerkrankung ist mit dem Vorhandensein von CRSwNP assoziiert [53, 54]. Bei leichtem Asthma weisen nur 10–30 % eine CRSwNP auf, während bei schwerem Asthma 70–90 % der Patienten eine CRSwNP aufweisen [53, 54]. Eine Typ-2-Inflammation (Th2-Inflammation) ist für beide Erkrankungen der häufigste immunologische Endotyp [52, 55, 56, 57]. Diese ist charakterisiert durch eine eosinophile Entzündung verbunden mit dem Nachweis von Th2-typischen Zytokinen wie IL-4, IL-5, und/oder IL-13) und zirkulierendem und/oder lokalem IgE [52, 58, 59].

Die Grundlage einer Behandlung von sowohl CRSwNP als auch Asthma besteht in einer antiinflammatorischen Therapie mit lokalen Glukokortikosteroiden (GKS) [6, 60, 61]. Sollte diese nicht ausreichen, sind bei CRSwNP kurzzeitige Anwendungen oraler GKS (im Regelfall über maximal zwei bis drei Wochen) therapeutischer Standard [62, 63]. Auch eine adaptive Desaktivierungsbehandlung mit ASS kann erfolgen, die jedoch mit Nebenwirkungen assoziiert sein kann (z. B. gastrointestinale Beschwerden) [62, 63, 64, 65]. Operative Sanierungen bei CRSwNP gelten als Mittel der Wahl bei Versagen der Standardtherapie [66, 67, 68]. Seit November 2019 wurden bisher drei Biologika-Therapien zugelassen, die effektiv die Th2-Inflammation beeinflussen können und an unterschiedlichen Stellen in den Entzündungsprozess eingreifen. Dupilumab, welches an die gemeinsame  $\alpha$ -Untereinheit der IL-Rezeptoren 4 und 13 bindet, wodurch die IL-4/IL-13-Signalwege und damit die Th2-Entzündung gehemmt werden [69, 70]. Es folgten Omalizumab (Hemmung der IgE-vermittelten Immunreaktionen) und Mepolizumab (Hemmung der IL-5-Immunreaktion).

### Therapeutische Möglichkeiten bei CRSwNP – Therapie mit Biologika bei Erwachsenen

Für CRSwNP-Patienten, die unter einer medikamentösen Behandlung und/oder chirurgischen Sanierung bislang weiterhin unter wiederholten Rezidivpolypen litten, keine ausreichende Symptomkontrolle erreichten und damit an einer therapieresistenten, unkontrollierten CRSwNP litten, existierten bis zur Zulassung der Biologika keine therapeutischen Alternativen. Auch für eine weitere Gruppe von CRSwNP-Patienten, bei denen zwar eine Verbesserung der Kontrolle ihrer CRSwNP unter einer Dauertherapie mit systemischen Glukokortikosteroiden (sGKS) zu erreichen ist, dies aber nur unter Duldung hiermit verbundener unerwünschter Wirkungen, werden Biologika als Standardtherapie empfohlen [11].

## Kriterien des Wirtschaftlichkeitsgebotes

Die Begriffsdefinition des Wirtschaftlichkeitsgebotes 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 wie folgt zu interpretieren (KBV-Fortbildung Nr. 9):

- „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 beziehungsweise 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 Heilerfolges geschehen muss, soll mit dem Kriterium „notwendig“ sichergestellt werden, dass nicht mehr geschieht, als diesem Ziel entspricht.

In den letzten Jahren sind in Indikationsgebieten wie zum Beispiel Asthma bronchiale, Urtikaria oder atopischer Dermatitis diverse immunmodulierende Antikörper zur Therapie eingeführt worden. Diese greifen entweder in IgE-vermittelte Immunreaktionen (Omalizumab) oder in IL-5- (Mepolizumab, Benralizumab) oder IL-4/IL-13-vermittelte (Dupilumab) Immunreaktionen ein [71, 72, 73]. Dupilumab, Mepolizumab und Omalizumab sind für die Behandlung der CRSwNP zugelassen.

### **Wirtschaftlichkeitsgebot für Biologika-Verordnungen im deutschen GKV-System: ausreichend, zweckmäßig, notwendig**

Auf die Notwendigkeit einer wirtschaftlichen Verordnungsweise unter Einbeziehung der sozioökonomischen Bedeutung der hohen direkten, indirekten und intangiblen Kosten der CRSwNP hatten wir bereits in unseren Positionspapieren hingewiesen [11]. Die Wirtschaftlichkeit von Interventionen ergibt sich hierbei 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 (siehe auch Kasten oben).

Übertragen auf die Therapie der CRSwNP mit Biologika bedeutet dies, dass zunächst immer eine Standardtherapie unter anderem mit intranasalen Glukokortikosteroiden (INCS) durchzuführen ist, um einen ausreichenden und zweckmäßigen Heilerfolg zu erzielen. Ist dieser nicht zu erreichen, kann auch eine zusätzliche Therapie mit Biologika ausrei-

chend, zweckmäßig und notwendig und zur Wiederherstellung der Gesundheit unentbehrlich sein.

Analog zu unseren vorausgehenden Positionspapieren (unter anderem [11, 18, 19]) werden wir die nachfolgenden praxisnahen Empfehlungen zur Anwendung von Biologika bei CRSwNP auf der Basis der wissenschaftlichen Evidenz und dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse abgeben.

### **Praktische Empfehlungen für die Anwendung von Dupilumab bei CRSwNP [74]**

Dupilumab war das erste in Deutschland zugelassene Biologikum für die Indikation CRSwNP und im Label angezeigt als Add-on-Therapie mit INCS zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit sGKA und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

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 einmaligen Anwendung enthalten je 300 mg Dupilumab in 2 ml Lösung (150 mg/ml).

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab zur Behandlung der CRSwNP bei erwachsenen Patienten beträgt 300 mg alle zwei 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 mit Dupilumab in Betracht zu ziehen. Dies kann gegebenenfalls auch ein Therapievorschlag mit einem anderen Biologikum

**Tab. 1: Umrechnung der Dosierung von Omalizumab bei CRSwNP auf die Anzahl der Spritzen, die Anzahl der Injektionen und die Gesamtinjektionsmenge pro Verabreichung**

Dosis (mg)	Anzahl der Spritzen		Anzahl der Injektionen	Gesamtinjektionsmenge (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

sein. 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 wieder aufzunehmen. 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 begrenzt Daten vor.

Für Erwachsene mit CRSwNP wird keine körpergewichtsbezogene Dosisanpassung empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 18 Jahren mit CRSwNP sind nicht erwiesen, da hierfür keine Daten vorliegen.

Dupilumab sollte subkutan in den Oberarm oder den Oberschenkel oder in die Bauchdecke injiziert werden, mit Ausnahme eines Umkreises von 5 cm um den Bauchnabel herum.

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 Falle 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. Die Herstellerfirma stellt entsprechendes Schulungsmaterial zur Verfügung.

Dupilumab soll im Kühlschrank bei 2–8 °C gelagert und nicht eingefroren werden. Sowohl Fertig-

spritze als auch Fertigpen sollen in der Originalverpackung aufbewahrt werden, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Wenn erforderlich, können die Fertigspritzen oder Fertigpens maximal 14 Tage lang bei einer Raumtemperatur von bis zu 25 °C gelagert werden. Nicht über 25 °C lagern.

#### **Praktische Empfehlungen für die Anwendung von Omalizumab bei CRSwNP (nach [75])**

Omalizumab ist das zweite in Deutschland zugelassene Biologikum für die Indikation CRSwNP und im Label angezeigt als Add-on-Therapie zu INCS zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, bei denen durch eine Therapie mit INCS keine ausreichende Krankheitskontrolle erzielt werden kann. Im Gegensatz zur Indikation „allergisches Asthma“ ist in der Fachinformation kein Verweis auf die IgE-vermittelte Genese der CRSwNP als Voraussetzung aufgeführt. Die Dosierung von Omalizumab richtet sich aber nach dem IgE-Basiswert im Serum.

Gemäß Fachinformation sollte die Behandlung von einem Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung der CRSwNP erfahren ist. In der Fachinformation von Omalizumab sind die Umrechnung der Dosierung auf die Anzahl der Fertigspritzen, die Anzahl der Injektionen und die Gesamtinjektionsmenge pro Verabreichung sowie die Dosisbestimmung tabellarisch dargestellt (**Tab. 1**).

Die Wirksamkeit einer fortlaufenden Therapie sollte alle sechs bis zwölf Monate basierend auf dem Grad der Symptomkontrolle bewertet werden. Die Dosisfestsetzung nach Unterbrechungen der Behandlung um weniger als ein Jahr sollte anhand der IgE-Serumspiegel erfolgen, die bei der ursprünglichen Dosisfestsetzung ermittelt wurden, da sonst die IgE-Spiegel fälschlicherweise zu hoch gemessen

**Tab. 2: Dosierung von Omalizumab (mg pro Dosis) bei subkutaner Injektion alle 2 oder 4 Wochen**

IgE-Basiswert (I.E./ml)	Körpergewicht									
	≥ 20–25*	> 25–30*	> 30–40	> 40–50	> 50–60	> 60–70	> 70–80	> 80–90	> 90–125	> 125–150
≥ 30–100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
> 100–200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
> 200–300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	375
> 300–400	225	225	300	450	450	450	600	600	450	525
> 400–500	225	300	450	450	600	600	375	375	525	600
> 500–600	300	300	450	600	600	375	450	450	600	k. A.
> 600–700	300	225	450	600	375	450	450	525	k. A.	k. A.
> 700–800	225	225	300	375	450	450	525	600	k. A.	k. A.
> 800–900	225	225	300	375	450	525	600	k. A.	k. A.	k. A.
> 900–1.000	225	300	375	450	525	600	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
> 1.000–1.100	225	300	375	450	600	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
> 1.100–1.200	300	300	450	525	600	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
> 1.200–1.300	300	375	450	525	k. A.	k. A.				
> 1.300–1.500	300	375	525	600	k. A.	k. A.				

\*Personen mit einem Körpergewicht unter 30 kg wurden in den Zulassungsstudien zu CRSwNP nicht untersucht.

**fett:** Injektion alle 2 Wochen

*kursiv:* Injektion alle 4 Wochen

I.E., Internationale Einheit; k. A., keine Angabe

werden. Der Gesamt-IgE-Serumspiegel sollte für die Dosisfestsetzung erneut bestimmt werden, wenn die Behandlung für ein Jahr oder länger unterbrochen wurde.

Unter laufender Omalizumab-Therapie sollte bei erheblichen Veränderungen des Körpergewichts die Dosis angepasst werden (**Tab. 2**) unter Verwendung des initial bestimmten Gesamt-IgE-Wertes. Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Omalizumab bei Patienten über 65 Jahren vor; es wird angenommen, dass eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist.

Omalizumab muss im Kühlschrank bei 2–8 °C aufbewahrt und darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden. Dosen von mehr als 150 mg sollten auf zwei oder mehr Injektionsstellen verteilt werden. Es gibt nur begrenzt Erfahrungen mit der Selbstverabreichung von Omalizumab. Initial für die ersten drei Anwendungen ist die Verabreichung durch medizinisches Fachpersonal oder unter dessen Aufsicht vorgesehen. Patienten ohne bekannte Anaphylaxie in der Anamnese können sich Omalizumab ab der vierten Anwendung selbst applizieren oder von einer Betreuungsperson injizieren lassen (Zulassung zur Selbstinjektion seit 2018), wenn der Arzt dies für angemessen hält. Der Patient oder die Betreuungsperson sollten in der

Applikation und den möglichen frühen Anzeichen von Nebenwirkungen und allergischen Reaktionen geschult sein. Die Herstellerfirma stellt entsprechendes Schulungsmaterial zur Verfügung. Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollte nach Fachinformation die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung von Omalizumab eindeutig dokumentiert werden und im Fall von Nebenwirkungen angegeben werden. Hier empfehlen wir dem Hersteller, fertige Aufkleber mit der Chargennummern zur Verfügung zu stellen, um die Dokumentation zu vereinfachen.

### **Praktische Empfehlungen für die Anwendung von Mepolizumab bei CRSwNP (nach [76])**

Mepolizumab, als drittes für CRSwNP zugelassenes Biologikum, ist angezeigt als Zusatztherapie mit INCS zur Behandlung Erwachsener mit schwerer CRSwNP, die mit sGKS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Das Biologikum wird als 100 mg Injektionslösung im Fertipgen, als 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze oder als 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung angeboten. Fertigspritze und

Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthalten je 100 mg Mepolizumab in 1 ml Lösung (100 mg/ml).

Mepolizumab soll im Kühlschrank bei 2–8 °C gelagert und nicht eingefroren werden. Sowohl Fertigspritze als auch Fertigpen sollen in der Originalverpackung aufbewahrt werden, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Falls erforderlich, können der Fertigpen und die Fertigspritze aus dem Kühlschrank entnommen werden und in der ungeöffneten Originalverpackung für bis zu sieben Tage bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden.

Mepolizumab sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von schwerer CRSwNP verschrieben werden. Die empfohlene Dosis von Mepolizumab beträgt 100 mg, subkutan verabreicht einmal alle vier Wochen und ist für eine Langzeitbehandlung bestimmt. Bei Patienten, die nach 24 Wochen nicht auf die Behandlung der CRSwNP ansprechen, können alternative Behandlungen in Betracht gezogen werden. Einige Patienten mit einem anfänglich partiellen Ansprechen können von einer über 24 Wochen hinaus fortgeführten Behandlung profitieren.

Die Dosierung von Mepolizumab ist unabhängig vom Gewicht oder anderen Faktoren. Bei älteren Patienten und Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Der Fertigpen oder die Fertigspritze darf nur subkutan injiziert werden. Die Applikation kann durch den Patienten selbst oder durch eine den Patienten betreuende Person erfolgen, wenn das medizinische Fachpersonal entschieden hat, dass dies angemessen ist und der Patient oder die betreuende Person in Injektionstechniken geschult ist (Informationen in der Fachinformation beachten). Bei Verabreichung durch den Patienten selbst sind die empfohlenen Injektionsbereiche die Bauchdecke oder der Oberschenkel. Eine den Patienten betreuende Person kann Mepolizumab auch in den Oberarm injizieren. Ausführliche Hinweise zur subkutanen Gabe von Mepolizumab im Fertigpen oder in einer Fertigspritze werden in der Anleitung zur Anwendung in der Packungsbeilage gegeben.

Das Pulver muss vor der Anwendung rekonstituiert werden und sollte sofort verwendet werden. Die rekonstituierte Lösung mit Mepolizumab 100 mg/ml ist nur zur subkutanen Injektion bestimmt und darf nur von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden. Es kann in den Oberarm, den Oberschenkel oder die Bauchdecke injiziert werden. Bei Dosierungen, die mehr als eine Injektion erfordern, wird empfohlen, jede Injektion im Abstand von mindestens 5 cm zu verabreichen. Jede Durchstechflasche von Mepolizumab soll für einen einzelnen Patienten verwendet werden und jeglicher Rest in der Durchstechflasche ist zu verwerfen.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsverläufe) mit der Anwendung von Mepolizumab bei Schwangeren vor. Es gibt keine Daten, ob Mepolizumab beim Menschen in die Muttermilch übergeht oder ob es eine Wirkung auf die Fertilität beim Menschen hat.

### Dokumentationsbögen für die Indikationsstellung und Therapiekontrolle

Um die Indikationsstellung zu erleichtern, wurden Dokumentationsbögen für alle drei bislang zugelassenen Biologika entwickelt, die als Grundlage der Dokumentation dienen können (**Abb. 1**, **Abb. 2**, **Abb. 3**):

- **Abb. 1:** Dokumentationsbogen für die Anwendung von Dupilumab bei CRSwNP
- **Abb. 2:** Dokumentationsbogen für die Anwendung von Omalizumab bei CRSwNP
- **Abb. 2:** Dokumentationsbogen für die Anwendung von Mepolizumab bei CRSwNP

### Diskussion

Aktuell existieren in Deutschland und Europa für die Therapie der CRSwNP mit Dupilumab, Mepolizumab und Omalizumab drei zugelassene monoklonale Antikörper [11, 18, 19].

Ziel dieser Publikation ist es, die derzeitigen Empfehlungen für die Indikationsstellung und Dokumentation einer Therapie mit Biologika bei CRSwNP im deutschen Gesundheitssystem zusammenzufassen.

Die CRSwNP ist eine bislang phänotypisch klassifizierte, chronisch-entzündliche Erkrankung der Schleimhäute von Nase und Nasennebenhöhlen auf der Basis unterschiedlicher Immunprozesse. Je nach Art der zugrunde liegenden Immunologie werden unterschiedliche Endotypen charakterisiert, die differierende Signalwege vom Prozess der Entzündungsauslösung, -aufrechterhaltung, -chronifizierung bis zur Gewebedestruktion aufweisen [12, 21]. Biologika sind demnach endotypbasierte Behandlungsansätze, da sie in die pathologischen Immunprozesse regulierend eingreifen. Bislang zielen sie bei der CRSwNP auf die Th2-basierte, IgE- und/oder eosinophilendominierte Entzündung ab [55]. Hierzu gehören Dupilumab (anti-IL-4/13), Mepolizumab (anti-IL-5), Benralizumab (anti-IL-5Rα) und Omalizumab (anti-IgE) [12, 21, 77, 78].

Biologika sind kostenintensive Medikamente, weshalb die Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebotes aus SGB V § 12 für die Anwendung im deutschen GKV-System von besonderer Bedeutung ist. Vertragsärzte haben 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 angewendet wurden oder aufgrund von



## Indikationsstellung zur Therapie der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP; Polyposis nasi) mit Dupilumab<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klimek L, Förster-Ruhrmann U, Becker S, Chaker A, Strieth S, Hoffmann TK et al. 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) Laryngorhinootologie 2020; 99(8):511-27 // <sup>2</sup>Klimek L, Förster-Ruhrmann U, Beule AG, Chaker AM, Hagemann J et al. Empfehlungen zur Dokumentation von Biologika-Therapien bei CRSwNP. AllergoJournal 2022

### Allgemeine Daten:

Name:..... Vorname: ..... Geburtsdatum: .....  
Geschlecht:  weiblich  männlich

Datum der Basisuntersuchung:.....

#### Diagnose:

schwere CRSwNP<sup>1</sup>, seit: .....

\* Dupixent ist angezeigt als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS) zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Die Dosierung für Dupilumab bei erwachsenen Patienten ist 300 mg alle zwei Wochen.

#### Indikation (ICD-10: Mehrfachnennung möglich):

- J33.0: Polyposis nasi n. n. b.  
 J33.1: Polyposis nasi deformans  
 J33.8: Sonstige Polypen der Nasennebenhöhlen  
 J33.9: Nasenpolyp, nicht näher bezeichnet

### Eignungskriterien:

Gemäß der o. g. Positionspapiere der deutschen Fachgesellschaften zur Anwendung von Biologika bei CRSwNP im deutschen Gesundheitssystem besteht die Indikation zur Behandlung mit Dupilumab/Dupixent® für Patienten, bei denen nachfolgende Kriterien erfüllt sind:

- Alter ≥18 Jahre  Nein  Ja  
 Diagnose schwere CRSwNP (ICD-10 s. o.)  Nein  Ja  
 Aktuelle Behandlung mit INCS  Nein  Ja, Wirkstoff: .....  
 Dosierung: .....  
 Einschränkung der Lebensqualität (QoL; z. B. Schlafstörungen oder Arbeitsunfähigkeit etc.)  Nein  Ja, ggf. SNOT-22-Score (≥20): .....  
 Keine ausreichende Kontrolle durch systemische Kortikosteroide (sGKS) und/oder chirurgischen Eingriff  Nein  Ja

### Indikationsstellung, wenn ALLE 5 der oben genannten Punkte erfüllt sind

#### Weitere mögliche 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: \_\_\_\_\_  
 Hinweis auf eine zugrundeliegende Typ-2-Entzündung  Nein  Ja:  
 Bekanntes Asthma bronchiale  Nein  Ja, Schweregrad: \_\_\_\_\_ / ACT-Score: \_\_\_\_\_  
 Bekannte Neurodermitis  Nein  Ja  
 Bekanntes ASS-Intoleranz-Syndrom (N-ERD, M. Samter, NSAID-Intoleranz)  Nein  Ja  
 Nasaler Polypen-Score >4 von 8 (≥2/Seite)  Nein  Ja: \_\_\_\_\_  
 Beidseitige Polyposis nasi  Nein  Ja  
 Nachweis einer signifikanten Riechstörung  Nein  Ja, Sniffin' Sticks Score\*: \_\_\_\_\_  
 UPSIT-Score: \_\_\_\_\_  
 Anderer Riechtest: \_\_\_\_\_, welcher? \_\_\_\_\_  
 Kontraindikationen für NNH-Operation trotz gegebener OP-Indikation:  Nein  Ja, folgende \_\_\_\_\_  
 Kontraindikation für sGKS trotz gegebener Indikation (z. B. Diabetes mellitus, NW aus langjähriger sGKS-Therapie, Glaukom, gastrointestinale Ulzera etc.)  Nein  Ja, folgende \_\_\_\_\_  
 Antibiotikagabe in den letzten 12 Monaten wg. CRS  Nein  Ja, wie oft: \_\_\_\_\_  
 Vorliegen von Diagnosen, die gegen eine Verursachung der CRSwNP durch Typ-2-Entzündung sprechen (wie z. B. Mukozelen; Mukoviszidose; Hinweis auf Non-Typ-2-Entzündung etc.)  Nein  Ja, bitte angeben: \_\_\_\_\_  
 Sonstiges (z. B. relevante Begleiterkrankungen etc.) \_\_\_\_\_

Indikation ist gegeben:  Nein  Ja

Verordnetes Medikament: .....

Datum der ersten Applikation: .....  
 Chargen-Nr.: .....

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

\*TDI-Score für normales Riechvermögen in verschiedenen Altersgruppen: 11-20 J.: 29; 21-40 J.: 31; 41-50 J.: 29; 51-60 J.: 27; 61-70 J.: 25; 71-80 J.: 17; 81-90 J.: 13

CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen // INCS: Intranasal Corticosteroids // sGKS: systemische Glukokortikosteroide // UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test // NSAID: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs // N-ERD: NSAID-Exacerbated Respiratory Disease // QoL: Quality of Life // NW: Nebenwirkungen // NPS: Nasaler Polypen-Score // SNOT-22: Sinusnasal Outcome Test 22  
 © L. Klimek, Wiesbaden

Abb. 1: Dokumentationsbogen für die Anwendung von Dupilumab bei CRSwNP



**Indikationsstellung zur Therapie der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP; Polyposis nasi) mit Omalizumab<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Klimek L, Förster-Ruhrmann U, Beule AG, Chaker AM, Hagemann J, Huppertz T et al. Positionspapier: Empfehlungen zur Anwendung von Omalizumab 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). Laryngo-Rhino-Otologie 2021; 100:952-63 // <sup>2</sup>Klimek L, Förster-Ruhrmann U, Beule AG, Chaker AM, Hagemann J et al. Empfehlungen zur Dokumentation von Biologika-Therapien bei CRSwNP. AllergoJournal 2022

**Allgemeine Daten:**

Name:..... Vorname:..... Geburtsdatum: .....  
 Geschlecht:  weiblich  männlich

Datum der Basisuntersuchung:.....

**Diagnose:**

schwere CRSwNP<sup>1</sup>, seit: .....

\* Omalizumab ist angezeigt als Zusatztherapie zu intranasalen Kortikosteroiden (INCS) zur Behandlung von Erwachsenen (ab 18 Jahren) mit schwerer CRSwNP, bei denen durch eine Therapie mit INCS keine ausreichende Krankheitskontrolle erzielt werden kann. Dosierung und Häufigkeit der Anwendung wird anhand des vor Behandlungsbeginn gemessenen IgE-Basiswertes (I.E./ml) und des Körpergewichts (kg) bestimmt.

**Indikation (ICD-10: Mehrfachnennung möglich):**

- J33.0: Polyposis nasi n. n. b.
- J33.1: Polyposis nasi deformans
- J33.8: Sonstige Polypen der Nasennebenhöhlen
- J33.9: Nasenpolyp, nicht näher bezeichnet

**Eignungskriterien:**

Gemäß der o. g. Positionspapiere der deutschen Fachgesellschaften zur Anwendung von Biologika bei CRSwNP im deutschen Gesundheitssystem besteht die Indikation zur Behandlung mit Omalizumab/Xolair<sup>®</sup> für Patienten, bei denen nachfolgende Kriterien erfüllt sind:

- Alter ≥18 Jahre  Nein  Ja
- Diagnose schwere CRSwNP (ICD-10 s. o.)  Nein  Ja
- Aktuelle Behandlung mit INCS  Nein  Ja, Wirkstoff: .....
- Dosierung: .....
- Einschränkung der Lebensqualität (QoL; z. B. Schlafstörungen oder Arbeitsunfähigkeit etc.)  Nein  Ja, ggf. SNOT-22-Score (≥20): .....

**Indikationsstellung, wenn ALLE 4 der oben genannten Punkte erfüllt sind**

**Weitere mögliche 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: \_\_\_\_\_
- Nachweis/Hinweis auf eine zugrundeliegende IgE-vermittelte Inflammation (Gesamt-IgE, spez. IgE)  Nein  Ja:
- Bekanntes Asthma bronchiale  Nein  Ja, Schweregrad: \_\_\_\_\_ / ACT-Score: \_\_\_\_\_
- Bekanntes chronisch-spontane Urtikaria (CSU)  Nein  Ja
- Bekanntes ASS-Intoleranz-Syndrom (N-ERD, M. Samter, NSAID-Intoleranz)  Nein  Ja
- Nasaler Polypen-Score >4 von 8 (≥2/Seite)  Nein  Ja: \_\_\_\_\_
- Beidseitige Polyposis nasi  Nein  Ja
- Nachweis einer signifikanten Riechstörung  Nein  Ja, Sniffin´ Sticks Score\*: \_\_\_\_\_, UPSIT-Score: \_\_\_\_\_, Anderer Riechtest: \_\_\_\_\_, welcher? \_\_\_\_\_
- Kontraindikationen für NNH-Operation trotz gegebener OP-Indikation  Nein  Ja, folgende \_\_\_\_\_
- Kontraindikation für sGKS trotz gegebener Indikation (z. B. Diabetes mellitus, NW aus langjähriger sGKS-Therapie, Glaukom, gastrointestinale Ulcera etc.)  Nein  Ja, folgende \_\_\_\_\_
- Antibiotikagabe in den letzten 12 Monaten wg. CRS  Nein  Ja, wie oft: \_\_\_\_\_
- Vorliegen von Diagnosen, die gegen eine Verursachung der CRSwNP durch Typ-2-Entzündung sprechen (wie z. B. Mukozelen; Mukoviszidose; Hinweis auf Non-Typ-2-Entzündung etc.)  Nein  Ja, bitte angeben: \_\_\_\_\_
- Sonstiges (z. B. relevante Begleiterkrankungen etc.) \_\_\_\_\_

Indikation ist gegeben:  Nein  Ja  Alle 2 Wochen  Alle 4 Wochen Datum der ersten Applikation: .....

Serum-Gesamt-IgE (I.E./ml (30-1500 I.E/ml)); \_\_\_\_\_ Körpergewicht (kg); \_\_\_\_\_

Errechnete Xolair<sup>®</sup>-Dosis: \_\_\_\_\_ mg (vgl. Dosierungstabelle) Chargen-Nr.: .....

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

<sup>1</sup>TDI-Score für normales Riechvermögen in verschiedenen Altersgruppen: 11-20 J.: 29; 21-40 J.: 31; 41-50 J.: 29; 51-60 J.: 27; 61-70 J.: 25; 71-80 J.: 17; 81-90 J.: 13

CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen // INCS: Intranasal Corticosteroids // sGKS: systemische Glukokortikosteroide // UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test // NSAID: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs // N-ERD: NSAID-Exacerbated Respiratory Disease // QoL: Quality of Life // NW: Nebenwirkungen // NPS: Nasaler Polypen-Score // SNOT-22: Sinusnasal Outcome Test 22

© L. Klimek, Wiesbaden

Abb. 2: Dokumentationsbogen für die Anwendung von Omalizumab bei CRSwNP



**Indikationsstellung zur Therapie der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP; Polyposis nasi) mit Mepolizumab<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Klimek L, Förster-Ruhrmann U, Beule AG, Chaker AM, Hagemann J, Huppertz T et al. Positionspapier: Empfehlungen zur Anwendung von Mepolizumab bei chronischer Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRSwNP) im deutschen Gesundheitssystem - Empfehlungen des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (AeDA) und der AG's Klinische Immunologie, Allergologie und Umweltmedizin und Rhinologie und Rhinochirurgie der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNOKHC). Laryngorhinootologie 2022; Apr;101:284-94 // <sup>2</sup>Klimek L, Förster-Ruhrmann U, Beule AG, Chaker AM, Hagemann J et al. Empfehlungen zur Dokumentation von Biologika-Therapien bei CRSwNP. AllergoJournal 2022

**Allgemeine Daten:**

Name:..... Vorname: ..... Geburtsdatum: .....  
Geschlecht:  weiblich  männlich  
Datum der Basisuntersuchung:.....

**Diagnose:**

schwere CRSwNP<sup>\*</sup>, seit \_\_\_\_\_

\* Mepolizumab ist angezeigt als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, und wird 1x alle 4 Wochen in Form von 100 mg subkutan verabreicht.

**Indikation (ICD-10: Mehrfachnennung möglich):**

- J33.0: Polyposis nasi n. n. b.
- J33.1: Polyposis nasi deformans
- J33.8: Sonstige Polypen der Nasennebenhöhlen
- J33.9: Nasenpolyp, nicht näher bezeichnet

**Eignungskriterien:**

Gemäß der o.g. Positionspapier der deutschen Fachgesellschaften zur Anwendung von Biologika bei CRSwNP im deutschen Gesundheitssystem besteht die Indikation zur Behandlung mit Mepolizumab/Nucala<sup>®</sup> für Patienten, bei denen nachfolgende Kriterien erfüllt sind:

- Alter ≥18 Jahre  Nein  Ja
- Diagnose schwere CRSwNP (ICD-10 s. o.)  Nein  Ja
- Aktuelle Behandlung mit INCS  Nein  Ja, Wirkstoff: \_\_\_\_\_  
Dosierung: \_\_\_\_\_
- Einschränkung der Lebensqualität (QoL; z. B. Schlafstörungen oder Arbeitsunfähigkeit etc.)  Nein  Ja, ggf. SNOT-22-Score: \_\_\_\_\_
- Nicht ausreichende Kontrolle durch systemische Kortikosteroide und/oder chirurgischem Eingriff  Nein  Ja

**Indikationsstellung, wenn ALLE 5 der oben genannten Punkte erfüllt sind**

**Weitere mögliche 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: \_\_\_\_\_
- Hinweis auf eine eosinophile Entzündung (Blut-EOS, IgE)  Nein  Ja:  <150 EOS/µl Blut  150–300 EOS/µl Blut  >300 EOS/µl Blut
- Bekanntes Asthma bronchiale  Nein  Ja, Schweregrad: \_\_\_\_\_ / ACT-Score: \_\_\_\_\_
- Bekanntes ASS-Intoleranz-Syndrom (N-ERD, M. Samter, NSAID-Intoleranz)  Nein  Ja
- Nasaler Polypen-Score >4 von 8  Nein  Ja: \_\_\_\_\_
- Beidseitige Polyposis nasi  Nein  Ja
- Nachweis signifikante Riechstörung  Nein  Ja, Sniffin´ Sticks Score\*: \_\_\_\_\_  
UPSIT-Score: \_\_\_\_\_  
Anderer Riechtest: \_\_\_\_\_, welcher? \_\_\_\_\_
- Kontraindikationen für NNH-Operation trotzgegebener OP-Indikation  Nein  Ja
- Vorliegen von Diagnosen, die gegen eine Verursachung der CRSwNP durch Typ-2-Entzündung sprechen (wie z. B. Mukozelen; Mukoviszidose; Hinweis auf Non-Typ-2-Entzündung etc.)  Nein  Ja, bitte angeben: \_\_\_\_\_
- Antibiotikagabe in den letzten 12 Monaten wg. CRS  Nein  Ja, wie oft: \_\_\_\_\_
- Sonstiges (z. B. relevante Begleiterkrankungen etc.) \_\_\_\_\_

Indikation ist gegeben:  Nein  Ja

Verordnetes Medikament: \_\_\_\_\_

Datum der ersten Applikation: \_\_\_\_\_  
Chargen-Nr.: \_\_\_\_\_

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

\*TDI-Score für normales Riechvermögen in verschiedenen Altersgruppen: 11-20J.: 29; 21-40J.: 31; 41-50J.: 29; 51-60J.: 27; 61-70J.: 25; 71-80J.: 17; 81-90J.: 13

CRSwNP: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen // INCS: Intranasal Corticosteroids // sGKS: systemische Glukokortikosteroide // UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test // NSAID: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs // N-ERD: NSAID-Exacerbated Respiratory Disease // QoL: Quality of Life // NW: Nebenwirkungen // NPS: Nasaler Polypen-Score // SNOT-22: Sinusnasal Outcome Test 22

© L. Klimek, Wiesbaden

**Abb. 3: Dokumentationsbogen für die Anwendung von Mepolizumab bei CRSwNP**

inakzeptablen Nebenwirkungen nicht anwendbar sind. Bei Operationen kann auch ein hohes Operationsrisiko oder eine fehlende Narkosefähigkeit einen Grund darstellen, aber auch die Ablehnung einer Operation durch den Patienten. Hier ist insbesondere das im Februar 2013 in Kraft getretene „Patientenrechtegesetz“ („Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten“) bedeutsam. Es stellt Regelungen für die Normierung des Behandlungsvertrags und der damit verbundenen Pflichten der Behandelnden, wie insbesondere die konkrete Ausgestaltung der Informationsbeziehungsweise Aufklärungspflichten, Regelungen zur Dokumentation der Behandlung und zum Einsichtsrecht der Patientin beziehungsweise des Patienten in Krankenunterlagen sowie die Einführung von Beweislastregeln auf. Nach § 630e „Aufklärungspflichten“ gilt: (1) Der Behandelnde ist verpflichtet, den Patienten über sämtliche für die Einwilligung wesentlichen Umstände aufzuklären. Dazu gehören insbesondere Art, Umfang, Durchführung, zu erwartende Folgen und Risiken der Maßnahme sowie ihre Notwendigkeit, Dringlichkeit, Eignung und Erfolgsaussichten im Hinblick auf die Diagnose oder die Therapie. Bei der Aufklärung ist auch auf Alternativen zur Maßnahme hinzuweisen, wenn mehrere medizinisch gleichermaßen indizierte und übliche Methoden zu wesentlich unterschiedlichen Belastungen, Risiken oder Heilungschancen führen können.

Dies dürfte in der Abwägung der Therapiealternativen „Operation“ oder „Biologika-Gabe“ eindeutig erfüllt sein, weshalb wir empfehlen, in der Aufklärung vor operativen Eingriffen bei CRSwNP auf Biologika hinzuweisen.

Die Auswahl des geeigneten Biologikums unter den derzeit bei CRSwNP zugelassenen Dupilumab, Omalizumab und Mepolizumab obliegt der Therapiefreiheit des behandelnden Arztes. Hierbei sollten Kriterien wie die beteiligten pathophysiologischen Mechanismen, praktische Aspekte (Dosierung, Dosierungsintervall etc.), Begleiterkrankungen (Zulassung für schweres Asthma und atopisches Ekzem bei Dupilumab, für schweres Asthma und chronisch-spontane Urtikaria bei Omalizumab, für schweres eosinophiles Asthma, eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis [EGPA] und hypereosinophiles Syndrom [HES] bei Mepolizumab), aber auch differierende Nebenwirkungsprofile berücksichtigt werden.

In Deutschland sind zur Therapie der CRSwNP nur INCS mit den Wirkstoffen Budesonid und Mometasonfuroat zugelassen [79, 80]. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt für Mometasonfuroat einmal zwei Sprühstöße je 50 µg pro Nasenseite (also 100 µg pro Nasenseite einmal täglich). Nach fünf bis sechs Wochen ohne Symptomverbesserung

kann die Dosis auf zweimal zwei Sprühstöße je Nasenloch (also 100 µg pro Nasenseite zweimal täglich) erhöht werden. Die dauerhafte Dosierung für Mometasonfuroat sollte auf die geringste Menge eingestellt werden, bei welcher eine gute Symptomkontrolle erreicht werden kann. Für Budesonid wird eine Anfangsdosis von zweimal zwei Sprühstößen je 50 µg pro Nasenseite empfohlen (also 100 µg pro Nasenseite zweimal täglich). Sobald eine gute Symptomkontrolle erreicht wurde, kann die Dosierung versuchsweise auf zweimal ein Sprühstoß pro Nasenseite (also 50 µg pro Nasenseite zweimal täglich) reduziert werden [79, 80]. Wir halten eine konsequente ununterbrochene Anwendung von zumindest drei Monaten für notwendig, um beurteilen zu können, ob unter dieser Standardtherapie eine additive Therapie mit einem Biologikum notwendig ist

In Ergänzung aktueller Therapieoptionen können Biologika zukünftig das Prinzip der „personalisierten Medizin“ auch für die Polyposis nasi realisieren helfen.

---

**PD Dr. Sven Becker**

Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde,  
Kopf- und Halschirurgie  
Universitätsklinik Tübingen  
Geissweg 3  
72076 Tübingen, Deutschland  
sven.becker@med.uni-tuebingen.de

**Interessenkonflikt**

B. Wollenberg hat Honorare und/oder Forschungsgelder von MSD, Sanofi, Astra Zeneca, Novartis und BMS Adboard außerhalb der vorliegenden Arbeit erhalten. J. Hagemann gibt an Zuwendungen der Fa. Novartis Pharma GmbH für Vorträge erhalten zu haben. 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, SanofiGenzyme 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). A. Chaker 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 und GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. L. Klimek berichtet über Zuschüsse und/oder Honorare von Allergopharma, MEDA/Mylan, HAL Allergie, ALK Abelló, LETI Pharma, Stallergenes, Quintiles, Sanofi, ASIT Biotech, Lofarma, Allergy Therapeut., AstraZeneca, GSK und Immunotk, außerhalb der eingereichten Arbeit; und

Mitgliedschaft bei folgenden Organisationen: AeDA, DGHNO, Deutsche Akademie für Allergologie und klinische Immunologie, HNO-BV GPA und EAACI.

U. Förster-Ruhrmann erhielt Honorare für Vorträge von Novartis, AstraZeneca, Sanofi und GSK außerhalb der vorliegenden Arbeit.

S. Strieth berichtet über Stipendien der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), der Stiftung Tumorforschung Kopf-Hals; Stipendien und nicht finanzielle Förderungen der MED-EL AG, Personalhonorar von Auris Medical, Merck Serono, Otonomy, Sonofi Genzyme, ALK-Abelló Arzneimittel und Nordmark Arzneimittel; Zuschüsse von Andreas Fahl Medizintechnik-Vertrieb, Atos Medical und Tracoe Medical; Stipendien von Heimomed Heinze, Bromepithetik und Fresenius Kabi; außerhalb der eingereichten Arbeit.

M. Cuevas erhielt Honorare von AstraZeneca, GSK, Sanofi und Novartis, außerhalb der eingereichten Arbeit.

W. Schlenter, S. Becker, A. G. Beule, T. Deitmer, H. J. Welkoborsky, S. Dazert, T. Huppertz, T. K. Hoffmann, H. Wrede, C. Bergmann, F. Klimek und I. Casper haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit.

Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags durch zwei unabhängige Gutachten geprüft wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung. Der Verlag garantiert, dass die CME-Fortbildung sowie die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.

#### Zitierweise

Klimek L, Förster-Ruhrmann U, Beule AG, Chaker AM, Hagemann J, Klimek F, Casper I, Huppertz T, Hoffmann TK, Dazert S, Deitmer T, Olze H, Strieth S, Wrede H, Schlenter W, Welkoborsky H-J, Wollenberg B, Bergmann C, Cuevas M, Beutner C, Gröger M, Becker S. Indicating biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP): Recommendations by German Allergy and ORL-societies AeDA and DGHNO for Dupilumab, Omalizumab and Mepolizumab. *Allergo J Int* 2022;31:149-60  
<https://doi.org/10.1007/s40629-022-00220-x>

#### Referenzen

1. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A et al. Chronic rhinosinusitis in Europe – an underestimated disease. A GA<sup>2</sup>LEN study. *Allergy* 2011;66:1216-23
2. Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, Young AJ, Kennedy TL, Scott Greene J et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy* 2017;72:274-81
3. Ostovar A, Fokkens WJ, Vahdat K, Raeisi A, Mallahzadeh A, Farrokhi S. Epidemiology of chronic rhinosinusitis in Bushehr, southwestern region of Iran: a GA<sup>2</sup>LEN study. *Rhinology* 2019;57:43-8
4. Shi JB, Fu QL, Zhang H, Cheng L, Wang YJ, Zhu DD et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities. *Allergy* 2015;70:533-9
5. Stuck BA, Beule A, Jobst D, Klimek L, Laudien M, Lell M 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;66:38-74
6. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012;23:3 p preceding table of contents, 1-298
7. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012;50:1-12
8. Rosenfeld RM. Clinical practice guideline on adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137:365-77
9. Agarwal A, Spath D, Sherris DA, Kita H, Ponikau JU. Therapeutic Antibodies for Nasal Polyposis Treatment: Where Are We Headed? *Clin Rev Allergy Immunol* 2019; 59:141-9
10. Franzese CB. The Role of Biologics in the Treatment of Nasal Polyps. *Immunol Allergy Clin North Am* 2020; 40:295-302
11. Klimek L, Förster-Ruhrmann U, Becker S, Chaker A, Strieth S, Hoffmann TK et al. 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) *Laryngorhinootologie* 2020;99:511-27
12. Koennecke M, Klimek L, Mullol J, Gevaert P, Wollenberg B. Subtyping of polyposis nasi: phenotypes, endotypes and comorbidities. *Allergo J Int* 2018;27:56-65
13. Jutel M, Van de Veen W, Agache I, Azkur KA, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and novel ways for vaccine development. *Allergol Int* 2013;62:425-33
14. Klimek L, Bachert C, Pfaar O, Becker S, Bieber T, Brehler R et al. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system. *Allergol Select* 2019;3:22-50
15. Klimek L, Brehler R, Hamelmann E, Kopp M, Ring J, Treudler R et al. Development of subcutaneous allergen immunotherapy (part 2): preventive aspects and innovations. *Allergo J Int* 2019;28:107-19
16. Klimek L, Brehler R, Hamelmann E, Kopp M, Ring J, Treudler R et al. Evolution of subcutaneous allergen immunotherapy (part 1): from first developments to mechanism-driven therapy concepts. *Allergo J Int* 2019;28:78-95
17. Klimek L, Casper I, Bergmann KC, Biedermann T, Bousquet J, Hellings P et al. Therapy of allergic rhinitis in routine care: evidence-based benefit assessment of freely combined use of various active ingredients. A position paper of the Medical Association of German Allergists (AEDA) in cooperation with the ENT section of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the German ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) Group and the Working Group Clinical Immunology, Allergology and Environmental Medicine of the German Society for Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC). *Allergo J Int* 2020;29:129-38
18. Klimek L, Förster-Ruhrmann U, Beule AG, Chaker AM, Hagemann J, Huppertz T et al. Positionspapier: Empfehlungen zur Anwendung von Omalizumab 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). *Laryngorhinootologie* 2021; 100:952-63
19. Klimek L, Förster-Ruhrmann U, Beule AG, Chaker AM, Hagemann J, Huppertz T et al. Positionspapier: Empfehlungen zur Anwendung von Mepolizumab bei chronischer Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRSwNP)

- im deutschen Gesundheitssystem - Empfehlungen des Ärztverbandes Deutscher Allergologen (AeDA) und der AG's Klinische Immunologie, Allergologie und Umweltmedizin und Rhinologie und Rhinochirurgie der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNOKHC). *Laryngorhinootologie* 2022;101:284-94
20. Annunziato F, Romagnani S. Heterogeneity of human effector CD4+ T cells. *Arthritis Res Therapy* 2009;11:257
  21. Klimek L, Koennecke M, Hagemann J, Wollenberg B, Becker S. [Immunology of chronic rhinosinusitis with nasal polyps as a basis for treatment with biologicals]. *HNO* 2019;67:15-26
  22. Plager DA, Kahl JC, Asmarn YW, Nilson AE, Pallanch JF, Friedman O et al. Gene transcription changes in asthmatic chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comparison to those in atopic dermatitis. *PLoS one* 2010; 5:e11450
  23. Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, Van Maele G, Holtappels G, Van Cauwenberge P et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy* 2006;61:1280-9
  24. Zygmunt B, Veldhoen M. T helper cell differentiation more than just cytokines. *Adv Immunol* 2011;109:159-96
  25. Kopf M, Le Gros G, Bachmann M, Lamers MC, Bluethmann H, Köhler G. Disruption of the murine IL-4 gene blocks Th2 cytokine responses. *Nature* 1993; 362:245-8
  26. Ouyang W, Ranganath SH, Weindel K, Bhattacharya D, Murphy TL, Sha WC et al. Inhibition of Th1 development mediated by GATA-3 through an IL-4-independent mechanism. *Immunity* 1998;9:745-55
  27. Danielsen A, Tynning T, Brokstad KA, Olofsson J, Davidsson A. Interleukin 5, IL6, IL12, IFN-gamma, RANTES and Fractalkine in human nasal polyps, turbinate mucosa and serum. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006;263:282-9
  28. Derycke L, Eyerich S, Van Crombruggen K, Pérez-Novo C, Holtappels G, Deruyck N et al. Mixed T helper cell signatures in chronic rhinosinusitis with and without polyps. *PLoS one* 2014;9:e97581
  29. Li Z, Zhang Y, Sun B. Current understanding of Th2 cell differentiation and function. *Protein Cell* 2011;2:604-11
  30. Prussin C, Yin Y, Upadhyaya B. T(H)2 heterogeneity: Does function follow form? *J Allergy Clin Immunol* 2010;126: 1094-8
  31. Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack C. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:837-42
  32. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Cuvelier C, van Cauwenberge P. Nasal polyposis: from cytokines to growth. *Am J Rhinol* 2000;14:279-90
  33. Hurst SM, Wilkinson TS, McLoughlin RM, Jones S, Horiuchi S, Yamamoto N et al. IL-6 and its soluble receptor orchestrate a temporal switch in the pattern of leukocyte recruitment seen during acute inflammation. *Immunity* 2001;14:705-14
  34. Jones SA. Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6. *J Immunol* 2005; 175:3463-8
  35. Kaplanski G, Marin V, Montero-Julian F, Mantovani A, Farnarier C. IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation. *Trends Immunol* 2003;24:25-9
  36. Chin D, Harvey RJ. Nasal polyposis: an inflammatory condition requiring effective anti-inflammatory treatment. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;21:23-30
  37. Kato A. Immunopathology of chronic rhinosinusitis. *Allergol Int* 2015;64:121-30
  38. Lam EPS, Kariyawasam HH, Rana BMJ, Durham SR, McKenzie ANJ, Powell N et al. IL-25/IL-33-responsive TH2 cells characterize nasal polyps with a default TH17 signature in nasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1514-24
  39. Arend WP, Palmer G, Gabay C. IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines. *Immunol Rev* 2008; 223:20-38
  40. Kim D-K, Jin HR, Eun KM, Mo J-H, Cho SH, Oh S et al. The role of interleukin-33 in chronic rhinosinusitis. *Thorax* 2017;72:635-45
  41. Reh DD, Wang Y, Ramanathan M, Lane AP. Treatment-recalcitrant chronic rhinosinusitis with polyps is associated with altered epithelial cell expression of interleukin-33. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:105-9
  42. Cherry WB, Yoon J, Bartemes KR, Iijima K, Kita H. A novel IL-1 family cytokine, IL-33, potently activates human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1484-90
  43. Mjösberg JM, Trifari S, Crellin NK, Peters CP, van Drunen CM, Piet B et al. Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CRTH2 and CD161. *Nature Immunol* 2011;12:1055-62
  44. Robinette ML, Colonna M. Immune modules shared by innate lymphoid cells and T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1243-51
  45. Ho J, Bailey M, Zaunders J, Mrad N, Sacks R, Sewell W et al. Cellular comparison of sinus mucosa vs polyp tissue from a single sinus cavity in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:14-27
  46. Ho J, Bailey M, Zaunders J, Mrad N, Sacks R, Sewell W et al. Group 2 innate lymphoid cells (ILC2s) are increased in chronic rhinosinusitis with nasal polyps or eosinophilia. *Clin Exp Allergy* 2015;45:394-403
  47. Liao B, Liu JX, Li ZY, Zhen Z, Cao PP, Yao Y et al. Multidimensional endotypes of chronic rhinosinusitis and their association with treatment outcomes. *Allergy* 2018;73:1459-69
  48. Philpott CM, Erskine S, Hopkins C, Kumar N, Anari S, Kara N et al. Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. *Respir Res* 2018;19:129
  49. Wu D, Bleier BS, Li L, Zhan X, Zhang L, Lv Q et al. Clinical Phenotypes of Nasal Polyps and Comorbid Asthma Based on Cluster Analysis of Disease History. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1297-305 e1
  50. Khan A, Vandeplas G, Huynh TMT, Joish VN, Mannent L, Tomassen P 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;57:32-42
  51. Langdon C, Mullol J. Nasal polyps in patients with asthma: prevalence, impact, and management challenges. *J Asthma Allergy* 2016;9:45-53
  52. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, Cardell L-O, Arebro J, Olze H et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1449-56.e4
  53. Lin DC, Chandra RK, Tan BK, Zirkle W, Conley DB, Grammer LC et al. Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:205-8
  54. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J* 2015;46:1308-21
  55. De Greve G, Hellingens PW, Fokkens WJ, Pugin B, Steelant B, Seys SF. Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases. *Clin Transl Allergy* 2017;7:22
  56. Seys SF, Scheers H, Van den Brande P, Marijse G, Dilissen E, Van Den Bergh A et al. Cluster analysis of sputum cytokine-high profiles reveals diversity in T(h)2-high asthma patients. *Respir Res* 2017;18:39
  57. Zhang Y, Derycke L, Holtappels G, Wang XD, Zhang L, Bachert C et al. Th2 cytokines orchestrate the secretion

- of MUC5AC and MUC5B in IL-5-positive chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy* 2018; 74:131–40
58. Bidder T, Sahota J, Rennie C, Lund VJ, Robinson DS, Kariyawasam HH. Omalizumab treats chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma together – a real life study. *Rhinology* 2018;56:42-5
  59. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002;57:875-9
  60. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2019 update). [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org): 2019 Contract No.: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>; accessed: 5.8.2022
  61. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, Alt JA, Baroody FM et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016; 6 Suppl 1:S22-209
  62. Pundir V, Pundir J, Lancaster G, Baer S, Kirkland P, Cornet M et al. Role of corticosteroids in Functional Endoscopic Sinus Surgery--a systematic review and meta-analysis. *Rhinology* 2016;54:3-19
  63. Voorham J, Xu X, Price DB, Golam S, Davis J, Zhi Jie Ling J et al. Healthcare resource utilization and costs associated with incremental systemic corticosteroid exposure in asthma. *Allergy* 2018;74:273-83
  64. Kirsche H, Klimek L. ASS-Intoleranz-Syndrom und persistierende Rhinosinusitis : Differentialdiagnostik und Therapie. *HNO* 2015;63:357-63
  65. Klimek L, Pfaar O. Aspirin intolerance: does desensitization alter the course of the disease? *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:669-75
  66. Hopkins C, Surda P, Bast F, Hettige R, Walker A, Hellings PW. Prevention of chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2018; 56:307-15
  67. Kilty SJ, Lasso A, Mfuna-Endam L, Desrosiers MY. Case-control study of endoscopic polypectomy in clinic (EPIC) versus endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with polyps. *Rhinology* 2018;56:155-7
  68. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C, Schlosser RJ, Peters A, White AA et al. Defining appropriateness criteria for endoscopic sinus surgery during management of uncomplicated adult chronic rhinosinusitis: a RAND/UCLA appropriateness study. *Rhinology* 2016;54:117-28
  69. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert review of clinical immunology* 2017;13:425-37
  70. Sanofi-Aventis\_Deutschland\_GmbH. Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, R.L.S. GmbH – Fachinformation. Rote Liste Service GmbH Frankfurt 2020: p 21
  71. Forster-Ruhrmann U, Stergioudi D, Pierchalla G, Fluhr JW, Bergmann KC, Olze H. Omalizumab in patients with NSAIDs-exacerbated respiratory disease. *Rhinology* 2020; 58:226-32
  72. Ren L, Zhang N, Zhang L, Bachert C. Biologics for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps – state of the art. *The World Allergy Organ J* 2019; 12:100050
  73. Tsetos N, Goudakos JK, Daskalakis D, Konstantinidis I, Markou K. Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review. *Rhinology* 2018;56:11-21
  74. EMA. Dupixent: European Medicines Agency; 2021 [18.11.2021]. Available from: [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent); accessed 5.8.2022
  75. EMA. Xolair European Medicines Agency; 2021 [18.11.2021]. Available from: [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xolair](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xolair); accessed 5.8.2022
  76. EMA. Nucala: European Medicines Agency; 2021 [18.11.2021]. Available from: [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nucala](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nucala); accessed 5.8.2022
  77. Bachert C, Gevaert P, Hellings P. Biotherapeutics in Chronic Rhinosinusitis with and without Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1512-6
  78. Kim DW, Cho SH. Emerging Endotypes of Chronic Rhinosinusitis and Its Application to Precision Medicine. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:299-306
  79. HEXAL. Fachinformation – Budes® Nasenspray 50 Mikrogramm/Sprühstoß Nasenspray, Suspension: Hexal AG; 2017 [updated Juli 2017, 6.1.2022]. Available from: [https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media\\_all/80132.pdf](https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/80132.pdf); accessed 5.8.2022
  80. PHARMA A. Fachinformation – Mometasonfuroat AL 50 Mikrogramm/Sprühstoß Nasenspray: ALIUD PHARMA; 2018 [updated Oktober 2018, 6.1.2022]. Available from: <http://fachinformation.srz.de/pdf/aliudpharma/mometasonfuroat50mikrogrammspr%C3%BChsto%C3%9F.pdf>

## Empfehlungen zur Dokumentation von Biologika-Therapien bei chronischer Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRSwNP)

Teilnehmen und Punkte sammeln können Sie

- als e.Med-Abonnent\*in von SpringerMedizin.de
- als registrierte\*r Abonnent\*in dieser Fachzeitschrift
- als Mitglied des Ärzteverbands Deutscher Allergologen und der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie



Dieser CME-Kurs ist auf [SpringerMedizin.de/CME](http://SpringerMedizin.de/CME) zwölf Monate verfügbar. Sie finden ihn, wenn Sie den Titel in das Suchfeld eingeben. Alternativ können Sie auch mit der Option „Kurse nach Zeitschriften“ zum Ziel navigieren oder den QR-Code links scannen.

### ? Wie wird die chronische Rhinosinusitis (CRS) traditionell eingeteilt?

- in Krankheitsdauer länger als zwölf Wochen oder Krankheitsdauer kürzer als zwölf Wochen
- in einen Phänotyp mit Ausbildung von Nasenpolypen (CRSwNP) und einen ohne Ausbildung von Nasenpolypen (CRSsNP)
- in Typ A und Typ B
- nach Symptomen zum Beispiel mit Riechstörung oder Gesichtsschmerz
- nach Immunantwort: Gruppe 1 und 2

### ? Welcher Anteil von Patienten mit CRSwNP ist gleichzeitig von Asthma bronchiale betroffen?

- 30–70 %
- 10–20 %
- 90–95 %
- 20–50 %
- etwa 5 %

### ? Welche Kombination zeichnet das Samter-Trias aus?

- Neurodermits, Gastritis, Diabetes mellitus
- CRSwNP, Asthma bronchiale, N-ERD
- CRSwNP, Gastritis, N-ERD
- CRSwNP, Asthma bronchiale, Diabetes mellitus
- Neurodermits, Asthma bronchiale, Diabetes mellitus

### ? Welchen Inflammations-Endotyp beeinflussen die bisher für die CRSwNP zugelassenen Biologika direkt?

- Th1-Entzündung
- Autoimmunreaktionen
- Th2-Entzündung
- Akute-Phase-Reaktionen
- metastatische Entzündung

### ? Welche Begriffe beschreiben das Wirtschaftlichkeitsgebot?

- zweckmäßig, ausreichend, notwendig
- zweckmäßig, ausreichend, wünschenswert
- unzweckmäßig, ausreichend, notwendig
- zweckmäßig, auszeichnend, notwendig
- dienlich, ausreichend, wünschenswert

### ? Welches war das erste in Deutschland zugelassene Biologikum zur Therapie der CRSwNP?

- Dupilumab
- Mepolizumab
- Benralizumab
- Reslizumab
- Omalizumab

### ? Wie werden Dupilumab, Omalizumab und Mepolizumab appliziert?

- oral
- intravenös
- intramuskulär
- subkutan
- rektal

### ? Wann ist eine Behandlung der CRSwNP mit Biologika angezeigt?

- auf Wunsch des Patienten
- Wenn keine ausreichende Kontrolle durch systemische Glukokortikoide und/oder chirurgischen Eingriff erzielt werden kann.
- Wenn der Patient zusätzlich Asthma hat.
- Wenn eine ausreichende Kontrolle durch systemische Glukokortikoide erzielt werden kann.
- Wenn eine ausreichende Kontrolle durch einen chirurgischen Eingriff erzielt werden kann.

### ? Was gilt aktuell als therapeutischer Standard bei CRSwNP?

- Dekongestiva
- Sekretolytika/Mykolytika
- Antihistaminika
- Die Anwendung von nasalen Glukokortikosteroiden
- Nasenspülungen mit NaCl

### ? Welche Dosierung wird für Mepolizumab empfohlen?

- 100 mg alle vier Wochen unabhängig vom Gewicht oder anderen Faktoren
- 200 mg alle sechs Wochen unabhängig vom IgE-Wert
- 30 mg alle zwei Wochen abhängig vom Gewicht
- 70 mg alle vier Wochen ab einem IgE-Basiswert > 600-700 I.E./ml
- 600 mg alle sechs Monate

Dieser CME-Kurs wurde von der Bayerischen Landesärztekammer mit zwei Punkten in der Kategorie I (tutoriel unterstützt Online-Maßnahme) zur zertifizierten Fortbildung freigegeben und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden. Pro Frage ist jeweils nur eine Antwortmöglichkeit zutreffend. Bitte beachten Sie, dass Fragen wie auch Antwortoptionen online abweichend vom Heft in zufälliger Reihenfolge ausgespielt werden.

Bei inhaltlichen Fragen erhalten Sie beim Kurs auf SpringerMedizin.de/CME tutorielle Unterstützung. Bei technischen Problemen erreichen Sie unseren Kundenservice kostenfrei unter der Nummer 0800 7780777 oder per Mail unter [kundenservice@springermedizin.de](mailto:kundenservice@springermedizin.de).

Hier steht eine Anzeige.

