Artikel online veröffentlicht: 23.09.2022

Empfehlungen zur Überprüfung der Wirksamkeit und Verlaufsdokumentation von Dupilumab bei chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) im deutschen Gesundheitssystem

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

Autoren

L. Klimek[1], U. Förster-Ruhrmann[2], H. Olze[2], A. G. Beule[3, 4], A. M. Chaker[5, 6], J. Hagemann[7], T. Huppertz[7], T. K. Hoffmann[8], S. Dazert[9], T. Deitmer[10], S. Strieth[11], H. Wrede[12], W. Schlenter[13], H. J. Welkoborsky[14], B. Wollenberg[5], S. Becker[15], F. Klimek[1], A. Sperl[1], I. Casper[1], J. Zuberbier[2], C. Rudack[3], M. Cuevas[16], C. A. Hintschich[17], O. Guntinas-Lichius[18], T. Stöver[19], C. Bergmann[20], O. Pfaar[21], J. Gosepath[22], M. Gröger[23], C. Beutner[24], M. Laudien[25], R. K. Weber[26], T. Hildenbrand[27], A. S. Hoffmann[28], C. Bachert[29]

Institute

1 Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden
2 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Charité-Universitätsmedizin Berlin
3 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Münster
4 Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Universitätsmedizin Greifswald
5 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, TUM School of Medicine, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
6 Zentrum für Allergie und Umwelt (ZAUM), TUM School of Medicine, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
7 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsmedizin Mainz
8 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Ulm
9 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Ruhr-Universität Bochum, St. Elisabeth-Hospital
10 Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Bonn
11 Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohren-Heilkunde, Universitätsklinikum Bonn
12 Hals-, Nasen- und Ohrenarzt, Herford
13 Ärzteverband Deutscher Allergologen, Wiesbaden
14 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Klinikum Hannover
15 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinik Tübingen
16 Klinik und Poliklinik für HNO-Heilkunde, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden
17 Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Universitätsklinikum Regensburg
18 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Jena
19 Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik Frankfurt am Main
20 Praxis für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Klinik RKM 740, Düsseldorf
21 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Marburg
22 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, HSK Wiesbaden
23 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum LMU München
24 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Göttingen
25 Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel
26 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Städtisches Klinikum Karlsruhe
27 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg
28 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
29 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Gent, Belgien

Schlüsselwörter

CRS; CRSwNP; Eosinophilie; Sinusitis; Typ-2-Inflammation; Dupilumab

Bibliografie

Laryngo-Rhino-Otol 2022; 101: 855–865
DOI 10.1055/a-1908-3074
ISSN 0935-8943
© 2022. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

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

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Die chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) ist eine multifaktorielle entzündliche Erkrankung der Schleimhäute von Nase und Nasennebenhöhlen. Eine Typ-2-Inflammation als immunologischer Mechanismus wird als häufigster Endotyp beschrieben. Der Anti-IL-4-/-IL-13-Antikörper Dupilumab ist seit Oktober 2019 als Zusatztherapie zu intranasalen Glukokortikosteroiden für die Behandlung Erwachsener mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen zugelassen, wenn systemische Glukokortikosteroide oder eine Operation keine ausreichende Krankheitskontrolle bewirken. Während nationale und internationale Empfehlungen für den Einsatz von Dupilumab bei CRSwNP existieren, ist bislang nicht hinreichend festgelegt worden, wie diese Therapie überwacht und wann sie ggf. beendet werden sollte.

Methoden In einer Literatursuche wurden die bisherigen Daten zur Behandlung der CRSwNP mit Dupilumab analysiert und die vorhandene Evidenz durch Recherchen in MEDLINE, PubMed sowie den nationalen und internationalen Studien- und Leitlinienregistern und der Cochrane Library ermittelt. Es wurden Humanstudien berücksichtigt, die im Zeitraum bis einschließlich 05/2022 publiziert wurden.

Ergebnis Basierend auf der internationalen Literatur und bisherigen Erfahrungen werden von einem Expertengremium Empfehlungen für die Verlaufskontrolle, das Einhalten von Therapieintervallen und eventuelle Therapiepausen sowie eine Beendigung der Therapie bei Anwendung von Dupilumab für die Indikation CRSwNP im deutschen Gesundheitssystem auf der Grundlage eines Dokumentationsbogens gegeben.

Schlussfolgerungen Das Verständnis über die immunologischen Grundlagen der CRSwNP eröffnet neue nichtoperative Therapieansätze mit Biologika für Patienten mit schweren, unkontrollierten Verlaufsformen. Wir geben hier Empfehlungen für die Verlaufskontrolle, das Einhalten von Therapieintervallen, eventuelle Therapiepausen oder eine Beendigung der Therapie bei einer Dupilumab-Behandlung als Zusatztherapie mit intranasalen Glukokortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Glukokortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden können.

ABSTRACT

Background Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) is a multifactorial inflammatory disease of the nasal and paranasal mucosa. A Type-2 inflammation is described as the most common endotype. Since October 2019 the anti-IL-4/-IL-13 antibody dupilumab has been approved in Germany as an add-on therapy to intranasal corticosteroids for the treatment of adults with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps, when systemic corticosteroids alone or surgery do not provide adequate disease control. While recommendations for the use of dupilumab in CRSwNP exist at both national and international levels, until now it has not been adequately established, how therapy should be monitored and when it should be discontinued in the German Health Care System.

Methods A literature search was performed analyzing previous data on the treatment of CRSwNP with dupilumab and to determine the available evidence by searching Medline, Pubmed, the national and international trial and guideline registries and the Cochrane Library. Human studies published in the period up to 05/2022 were included.

Results Based on international literature and previous experience, recommendations are given by an expert panel for follow-up and possible therapy breaks, therapy intervals or termination of therapy when using dupilumab for the indication CRSwNP in the German health care system based on a documentation form.

Conclusions Understanding the immunological basis of CRSwNP opens new non-surgical therapy approaches with biologics for patients with severe courses. The authors give recommendations for follow-up, possible therapy breaks, therapy intervals and a termination for dupilumab treatment as add-on therapy with intranasal corticosteroids for the treatment of adult patients with severe CRSwNP that cannot be adequately controlled with systemic corticosteroids and/or surgical intervention.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

CRS	chronische Rhinosinusitis
CRSwNP	chronic Rhinosinusitis with nasal Polyps
CRSsNP	chronic Rhinosinusitis sine nasal Polyps
GKS	Glukokortikosteroide
NPS	Nasal Polyp Score
NCS	Nasal Congestion Score
NNH	Nasennebenhöhlen
SNOT-22	Sino-nasal-outcome-test-22-Fragebogen
TNSS	Total nasal symptom Score
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test

Einleitung

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

Die CRSwNP ist gekennzeichnet u. a. durch nasale Obstruktion, ein Druckgefühl im Bereich der Nasennebenhöhlen (NNH), Riechverlust sowie eine anteriore und/oder posteriore Rhinorrhoe.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Alle bisher verfügbaren medikamentösen und chirurgischen Behandlungen ermöglichen in einigen Fällen keine ausreichende Krankheitskontrolle und Rezidivvermeidung [1]. Eine orale Glukokortikosteroid (GKS)-Therapie wird häufig zur Kontrolle von Exazerbationen eingesetzt, wobei in der Vergangenheit steroidbedingte Nebenwirkungen in Kauf genommen werden mussten. Es besteht somit ein unerfüllter Bedarf an neuen Behandlungen, um die Krankheit besser kontrollieren zu können. Fortschritte im Verständnis der immunologischen Abläufe bei der Typ-2-Inflammation, die in etwa 80 % der Fälle einer CRSwNP in Europa und den USA zugrunde liegt [2], haben zu neuen Möglichkeiten der Krankheitskontrolle geführt. Monoklonale Antikörper, die auf die Typ-2-Entzündung abzielen, sind in Europa seit Oktober 2019 mit der Zulassung von Dupilumab auch für die Behandlung der CRSwNP verfügbar.

Für die Indikationsstellung und In-Label-Therapie der CRSwNP mit Biologika existieren internationale Empfehlungen [1, 3–5] und auch speziell auf das deutsche Gesundheitssystem abgestimmte Konsensusempfehlungen und Leitlinien [6] für die Anwendung von Dupilumab [7, 8], Omalizumab [9, 10] und Mepolizumab [11] – auch während der COVID-19-Pandemie [12].

In diesem Positionspapier geben wir vergleichbare Empfehlungen nun auch für die Verlaufskontrolle und fortlaufende Überprüfung der Wirksamkeit der Therapie sowie für die Therapiedauer und eine eventuelle Beendigung der Therapie. Grundlage sind auch hierfür die Phase-III-Studien, die zur Zulassung von Dupilumab führten, aber auch das fortschreitende Wissen über die Anwendung von Dupilumab in der Routineanwendung als eine inzwischen bewährte Behandlungsoption. Hierbei werden auch das Sicherheitsprofil, die Abwägung zur Therapieentscheidung im Rahmen der unterschiedlichen Behandlungsparadigmen und pharmakoökonomische Aspekte unter Beachtung der hohen Kosten von Biologika als Kosten-Wirksamkeits-Analyse betrachtet. Die Empfehlungen werden zunächst für Dupilumab gegeben, da hier die umfangreichsten Erfahrungen in dieser Indikation vorliegen.

Prävalenz von Nasenpolypen, Pathophysiologie, aktuelle Behandlung

Die chronische Rhinosinusitis (CRS) ist die zweithäufigste chronische Erkrankung in Europa und den USA [13]. Die CRSwNP als schwerste Unterform der CRS verursacht mit einer Prävalenz von ca. 4 % den Großteil der Gesundheitskosten der CRS [13]. Bei der CRSwNP kommt es nach medikamentöser und chirurgischer Behandlung häufig zu Rezidiven [14]. Die medikamentöse Behandlung der CRSwNP zielt auf die zugrunde liegende Entzündung mit nachfolgender Symptomatik, wie z. B. Schleimproduktion, Obstruktion und vermindertes Riechvermögen, ab. Die Behandlung umfasst u. a. intranasale GKS, Nasenspülungen mit Solelösungen, Antibiotika zur Behandlung akuter bakterieller Exazerbationen und/oder kurzzeitige orale GKS. Eine Operation der Nasennebenhöhlen ist eine Option für Patienten, deren Symptome trotz angemessener medikamentöser Behandlung fortbestehen [4]. In Ergänzung zur Operation der Nasennebenhöhlen erfolgt jedoch immer auch eine medikamentöse Behandlung, die in erster Linie in Form von intranasalen GKS erfolgt. Die Rezidivhäufigkeit während eines Nachbeobachtungszeitraums von 3 Jahren nach einer Operation kann bei CRSwNP-Patienten bis zu 50 % betragen, selbst wenn multimodale Behandlungsmethoden angewendet werden [15].

Wirkmechanismus von Dupilumab

Fortschritte im Verständnis der Pathogenese und den immunologischen Grundlagen der CRSwNP ermöglichten die Entwicklung von monoklonalen Antikörpern als Medikamente (Biologika) für diese Erkrankung. Die CRSwNP ist durch eine gestörte Barrierefunktion des Epithels und häufig durch ein Typ-2-Entzündungsmuster gekennzeichnet, das in ähnlicher Form auch beim Asthma bronchiale zu beobachten ist [16]. Die Aktivierung von T-Lymphozyten und Epithelzellen führt zur Ausschüttung von epithelialen Zytokinen wie Interleukin (IL)-25, IL-33 und thymisches stromales Lymphopoietin (TSLP) [17]. Diese Zytokine aktivieren im Gewebe innate lymphoid cells (ILCs) des Typs 2 (ILC2), adaptive T-Helferzellen, dendritische Zellen und Mastzellen und fördern eine Entzündung des Typs 2. Die anschließenden Typ-2-Immunreaktionen sind gekennzeichnet durch die Produktion von IL-4, IL-5, IL-13 durch ILC2, Tc2 (CD8+-T-Zellen, die den Prostaglandin-DP2-Rezeptor CRTH2 exprimieren) und Th2-Zellen. IL-13 trägt maßgeblich und direkt zur Hyperplasie von Becherzellen im respiratorischen Epithel und klinisch häufig zu Dyskrinie und Hypersekretion bei. IL-4 und IL-13 mediieren einen Class-Switch zur IgE-Produktion von B-Zellen, sodass bei gesteigerter Aktivität dieser Zytokine im erkrankten Gewebe bei Asthma und CRSwNP IgE-Antikörper nicht Ausdruck einer Allergie, sondern auch einer generischen Typ-2-Aktivierung sind. IL-5 rekrutiert Eosinophile ins Gewebe. Der Anstieg der T-Zellen, B-Zellen und Plasmazellen im Gewebe mit hohen IgE-Konzentrationen in der Schleimhaut kennzeichnet diese Entzündungsreaktion, die durch die Aktivierung von Mastzellen und Eosinophilen noch verstärkt wird. Erhöhte Werte von IL-4 und IL-13, die proximal in der Entzündungskaskade beobachtet werden, sowie IL-5 und Eosinophile, die distal beobachtet werden, werden als Kennzeichen der inflammatorischen Reaktion des Typs 2 im Polypengewebe angesehen [18–21]. Daher sind diese Schlüsselzytokine zu Angriffspunkten für verschiedene monoklonale Antikörper als Therapeutika (Biologika) geworden.

Die Wirksamkeit von Dupilumab bei Typ-2-Erkrankungen wurde zunächst bei mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis und später bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma nachgewiesen [18–21]. Die Zulassungsstudien für diese beiden Indikationen lieferten vielfältige Sicherheitsdaten für Dupilumab mit äußerst geringen unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Dupilumab ist ein humaner monoklonaler IgG4-Antikörper, der die Interleukin-4 (IL-4)- und Interleukin-13 (IL-13)-Signalübertragung hemmt, indem er spezifisch an die IL-4Rα-Untereinheit bindet, die von den IL-4- und IL-13-Rezeptorkomplexen gemeinsam genutzt wird – den Typ-1-Rezeptorkomplex für IL-4 und Typ-II-Rezeptorkomplex für IL-13 und IL-4 [22]. Die Blockade des Rezeptorkomplexes führt zu einer Hemmung der nachgeschalteten STAT6-Signalkette. Dies wiederum führt zu einer Hemmung von Zytokin-induzierten Reaktionen, Chemokinen und der IgE-Produktion. Die

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

maximale Serumkonzentration von Dupilumab wird 1 Woche nach Beginn der subkutanen Applikation erreicht. Die mittlere Zeitspanne bis zu einem nicht mehr nachweisbaren Serumspiegel von Dupilumab nach Ende der Therapie liegt bei 10–13 Wochen [22].

Nach der ersten Verabreichung von Dupilumab wird oftmals ein paradoxer vorübergehender Anstieg der Serumzytokine IL-4 und IL-13 beobachtet, dessen Mechanismus unklar ist. Darüber hinaus wird in allen klinischen Studien durchgängig ein paralleler, vorübergehender Anstieg der Eosinophilen im Serum beobachtet [23], für den ursächlich eine Hemmung von Eotaxin-3 durch Dupilumab ins Spiel gebracht wurde, was zu einer fehlenden Rekrutierung von Eosinophilen aus dem peripheren Blut in das Polypengewebe führen könnte [21]. Aufgrund möglicher Komplikationen einer Hypereosinophilie wird die Bestimmung eines Differenzialblutbildes in den ersten 4–6 Wochen empfohlen [24, 25].

Dupilumab bei chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

Die Wirksamkeit von Dupilumab als Zusatztherapie zu intranasalen GKS bei erwachsenen Patienten mit CRSwNP wurde erstmals in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-II-Studie von Bachert et al. untersucht [26]. Nach einer 16-wöchigen Behandlung mit Mometason-Nasenspray und einer wöchentlichen subkutanen Dosis von 300 mg (mit einer 600mg-Startdosis) führte die zusätzliche Gabe von Dupilumab im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit Mometason zu einer signifikanten Verringerung der endoskopisch ermittelten Scores für Nasenpolypen und für die nasale Obstruktion. Sekundäre Endpunkte wie der Lund-Mackay-Score, die Bewertung der Lebensqualität (im SNOT-22-Fragebogen, der nun auch in validierter Form in deutscher Sprache vorliegt [27]) und die Riechfunktion (bewertet durch den UPSIT-Score) verbesserten sich signifikant. Bei der Untergruppe der CRSwNP-Patienten mit Asthma (57 %) verbesserte Dupilumab plus Mometasonfuroat-Nasenspray die Asthmakontrolle und die Lungenfunktion, die anhand der FEV1 bewertet wurde [26].

Die Entzündungsreaktion wurde anhand der Typ-2-Biomarker Gesamt-Serum-IgE, Serum-TARC (Thymus- und Serum-aktivierte Zytokine) und Plasma-Eotaxin-3 untersucht [26]. Das Serum-IgE nahm während des 16-wöchigen Behandlungszeitraums fortlaufend ab. Sowohl Eotaxin-3 als auch TARC fielen 2 Wochen nach Beginn der Dupilumab-Behandlung sprunghaft ab und blieben während des gesamten 16-wöchigen Behandlungszeitraums niedrig. Die Eosinophilenspiegel stiegen nach 4 Wochen vorübergehend an, erholten sich jedoch bald wieder auf die Werte vor der Behandlung, ohne dass ein Zusammenhang mit dem Ausmaß der Eosinophilie im Ausgangszustand bestand. Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass die vorübergehende Eosinophilie auf eine Verringerung von Eotaxin-3 zurückzuführen ist, was dazu führt, dass die Eosinophilen nicht mehr aus dem Serum in das Gewebe wandern können.

In einer Follow-up-Analyse derselben Studienkohorte wurden die Auswirkungen der zusätzlichen Dupilumab-Behandlung auf die klinischen Ergebnisse analysiert [28]. Die Autoren berichteten über eine verbesserte Lebensqualität im SNOT-22 und in anderen Fragebogen wie dem 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) und dem 5-dimensionalen EuroQoL (ED-5 D) und auch in der visuellen Analogskala (VAS) zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zudem wurden weniger Fehltage bei der Arbeit und eine Verbesserung des Riech- und Schmeckvermögens beschrieben [28].

Phase-III-Studien mit Dupilumab als Zusatztherapie bei CRSwNP

Auf die positiven Ergebnisse der Phase II folgten klinische Studien der Phase III mit 2 multizentrischen, multinationalen, randomisierten, doppelt verblindeten und Placebo-kontrollierten Studien mit Dupilumab als Zusatztherapie zu intranasalen GKS für CRSwNP (Sinus 24 und Sinus 52) [29, 30]. Beide Studien hatten eine 4-wöchige Vorlaufzeit mit alleiniger intranasaler Mometason-Therapie. Bei der Sinus-24-Studie handelte es sich um eine 2-armige Studie (1:1, n = 133:143), in der die Dupilumab- mit der Placebo-Gruppe verglichen wurde, die 24 Wochen lang neben der Basistherapie mit Mometason-Nasenspray mit Dupilumab bzw. Placebo behandelt wurden. Daran schlossen sich 28 weitere Wochen nur mit Mometason-Nasenspray an. Die Ergebnisse wurden in Woche 24 während der Behandlung mit Dupilumab und nach 52 Wochen nach Absetzen von Dupilumab von Woche 25–52 bewertet. Bei der Sinus-52-Studie handelte es sich um eine 3-armige Studie (1:1:1, n = 153:145:150), die mit einer Mometason-Basistherapie durchgeführt wurde und in der ein Placebo mit Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen über 52 Wochen und Dupilumab 300 mg alle 2 Wochen über 24 Wochen verglichen wurde, bevor im dritten Studienarm die Dosis von Woche 25–52 auf 300 mg alle 4 Wochen reduziert wurde. Koprimäre Endpunkte waren jeweils der endoskopische Nasenpolypen-Score und der Nasenobstruktions-Score. Die Ergebnisse zeigen, dass eine zusätzliche Dupilumab-Behandlung sowohl in der Sinus-24- als auch in der Sinus-52-Studie beide koprimären Endpunkte signifikant reduzierte [29]. In der Sinus-52-Studie zeigten beide Behandlungsarme von Dupilumab (300 mg/2 Wochen über 52 Wochen und 300 mg/2 Wochen über 24 Wochen, gefolgt von 300 mg/4 Wochen über 28 Wochen) ähnliche Ergebnisse.

Wenn Dupilumab in der Sinus-24-Studie nach 24 Wochen abgesetzt wurde, verschlechterten sich bis Woche 52 sowohl die Werte für Nasenpolypen als auch die Symptome der nasalen Obstruktion [29].

Sowohl in der Sinus-24- als auch in der Sinus-52-Studie verbesserten sich die sekundären Endpunkte nach der Behandlung mit Dupilumab nach 24 Wochen: Sinus-CT-Scores, SNOT-22-Scores, UPSIT, Schweregrad der Rhinosinusitis bewertet anhand einer visuellen Analogskala, nasaler inspiratorischer Peak-Flow und täglicher Symptom-Score für Rhinorrhoe. Bei Patienten mit komorbidem Asthma, einem N-ERD-Syndrom oder einer vorausgegangenen Operation wurden ähnliche Verbesserungen festgestellt. Bei der Analyse von CRSwNP-Patienten mit komorbidem Asthma in Woche 24 verbesserte Dupilumab im Vergleich zu Placebo die Lungenfunktion (bewertet mit FEV_1) und die Asthmakontrolle (bewertet mit ACQ-6) signifikant. Die Verbesserung dieser Ergebnisse trat unabhängig von der Stratifizierung der Patienten anhand der Eosinophilenzahl im Serum auf.

Die Analyse von Biomarkern des Typs 2 wurde nur in der SINUS-52-Studie durchgeführt. Die Behandlung mit Dupilumab führte

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

hier zu einem Rückgang der Konzentrationen von Gesamt-Serum-IgE, Periostin, TARC und Plasma-Eotaxin-3 in den Wochen 24 und 52 sowie in den Konzentrationen von ECP, Gesamt-IgE, Eotaxin-3 und IL-5 im Nasensekret in Woche 24 [29].

In beiden Studien und in Übereinstimmung mit früheren Dupilumab-Studien wurde ein vorübergehender Anstieg der Eosinophilenzahl im Blut der mit Dupilumab behandelten Patienten berichtet, der sich bis zum Ende des 52-wöchigen Behandlungszeitraums auf die Ausgangswerte zurückbildete. Darüber hinaus war in der Placebo-Gruppe während der gesamten Studiendauer häufiger eine Behandlung mit systemischen GKS und eine Nasennebenhöhlenoperation erforderlich [29].

Unerwünschte Wirkungen und Sicherheit von Dupilumab

Die Sicherheit von Dupilumab ist aufgrund der kollektiven Erfassung von Sicherheitsdaten in mehreren klinischen Phase-III-Studien nicht nur für CRSwNP, sondern auch für Asthma und atopische Dermatitis sowie in der Überwachung nach der Markteinführung gut belegt [30].

Im Allgemeinen wurde Dupilumab in den dargestellten Studien gut vertragen, und es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen auf [22]. Vitalparameter, körperliche Untersuchungen, Labortests und Elektrokardiogramme wurden in allen Studien ohne Hinweise auf unerwünschte Wirkungen von Dupilumab und Placebo überwacht. In den CRSwNP-Studien waren die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Ereignisse Nasopharyngitis, Erythem an der Injektionsstelle, Konjunktivitis und Keratitis, Husten, Bronchitis und Arthralgie [29]. Nach Markteinführung von Dupilumab wurden Arthralgien in die Liste der Nebenwirkungen aufgenommen, deren Häufigkeit noch nicht bekannt ist. Die Zunahme an Nasenpolypen, Kopfschmerzen oder asthmatischen Beschwerden sowie die Notwendigkeit einer Nasennebenhöhlenoperation und/oder systemischer GKS traten unter Placebo häufiger auf als unter Dupilumab [29].

Überempfindlichkeitsreaktionen, generalisierte Urtikaria, Serumkrankheit und serumkrankheitsähnliche Reaktionen wurden bei weniger als 1 % der Probanden berichtet, die Dupilumab in klinischen Studien zur atopischen Dermatitis erhielten [22]. Bei 2 Probanden traten Serumkrankheit oder serumkrankheitsähnliche Reaktionen auf, die mit hohen Titern von Autoantikörpern gegen Dupilumab assoziiert waren. Von den Probanden, die in den klinischen Studien Antikörper gegen Dupilumab entwickelten (7 %), entwickelten etwa 30 % (2 % aller Probanden, die Dupilumab erhielten) neutralisierende Antikörper.

Für Patienten, die gleichzeitig Cytochrom-P-450-adressierende Substanzen erhalten, wird eine Warnung vor Arzneimittelwechselwirkungen gegeben. Es ist bekannt, dass Entzündungszytokine (z. B. IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, TNFα und IFN) CYP450-Enzyme verändern können. Daher wird bei Beginn oder Absetzen von Dupilumab bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die CYP450-Substrate sind, wie z. B. Warfarin, eine Überwachung der Arzneimittelkonzentration empfohlen [22].

Dosierung von Dupilumab bei chronischer Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis

Dupilumab wird subkutan appliziert und kann daher dem Patienten alle 2 Wochen in einer Dosis von 300 mg vom behandelnden Arzt – aber auch vom Patienten selbst – verabreicht werden.

Steady-State-Konzentrationen treten nach 16 Wochen auf [22]. Bei der üblichen subkutanen Verabreichung wird eine Bioverfügbarkeit von 64 % erreicht [22]. Die derzeitigen Dosierungsempfehlungen besagen, dass eine Dosis, die weniger als 7 Tage lang versäumt wurde, nachgeholt werden kann. Wird jedoch eine Dosis länger als 1 Woche versäumt, sollte die Dosis bis zum nächsten geplanten Dosierungsintervall ausgelassen werden [22].

Zur Frage der Therapietreue der Patienten (Adhärenz) bei Routineanwendungen existieren derzeit keine ausreichenden Daten, dies wird im Laufe der Zeit untersucht werden müssen. Die Sinus-52-Daten zur Dosierung deuten darauf hin, dass eine Verlängerung des Intervalls auf 1-mal alle 4 Wochen die Wirksamkeit bei den meisten Patienten für die wesentlichen Wirkparameter aufrechterhält [29].

Bewertung des initialen klinischen Ansprechens auf Dupilumab bei CRSwNP

Wenn eine Therapie mit einem Biologikum zur Behandlung einer unkontrollierten, schweren CRSwNP begonnen wurde, ist es wichtig, das Ansprechen des Patienten auf das Arzneimittel zu überwachen. Je nach verwendetem Outcome-Parameter ist in ca. 25 % der Fälle bei CRSwNP [31] mit Non-Respondern zu rechnen [3].

Für die Bewertung des initialen Ansprechens auf die Therapie und die nachfolgende Verlaufsbeobachtung sind von einem internationalen Expertengremium Empfehlungen ausgesprochen worden [3], an denen sich die hier für das deutsche Gesundheitssystem abgegebenen Hinweise orientieren. Hierbei folgen wir den Grundsätzen medizinischer Behandlungen im deutschen Sozialversicherungssystem (wirtschaftlich, angemessen, zweckmäßig) zur Erreichung einer zielgerichteten und effektiven Therapie. Dies soll insbesondere auch eine unangemessene Behandlung und die damit verbundenen unnötigen Kosten vermeiden.

Hierzu geben wir nachfolgende Empfehlungen für die unterschiedlichen Behandlungsphasen einer Therapie mit Dupilumab bei CRSwNP, die im Dokumentationsbogen zur Verlaufskontrolle der Therapie dokumentiert werden können (▶ **Abb. 1**).

Ein Ansprechen auf die Behandlung mit Dupilumab bei CRSwNP ist innerhalb von 4–6 Monaten zu erwarten

Wie bereits dargelegt, werden Steady-State-Konzentrationen für Dupilumab bei den empfohlenen Dosierungen und Injektionsintervallen nach ca. 16 Wochen Behandlung erreicht [22]. Wir empfehlen daher, nach 6 Monaten eine Evaluierung des Therapieerfolgs durchzuführen, da zu erwarten ist, dass bis zu diesem Zeitpunkt erste Anzeichen eines Therapieerfolges nachweisbar sind. Hierzu konnte in den Phase-III-Studien mit Dupilumab [29] gezeigt werden, dass die Mehrzahl der Patienten in einer 24-wöchigen Studie die maximale Wirksamkeit (> 75 % der Verbesserung von NPS, Symptomatik und Riechvermögen) innerhalb der ersten 8–12 Wochen erreicht [29].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

AeDA Ärzteverband Deutscher Allergologen e.V.

Dokumentationshilfe für die Therapie der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) mit Dupilumab (DUPIXENT®)[1]

[1]Klimek L, Förster-Ruhrmann U, Olze H, Beule AG, Chaker AM, Hagemann J et al. Positionspapier: Empfehlungen zur Überprüfung der Wirksamkeit und Verlaufsdokumentation von Dupilumab bei chronischer RhinoSinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) im deutschen Gesundheitssystem. Empfehlungen des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (AeDA) und der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNOKHC). LRO 2022:101; 855–865

Folgedokumentation/Verlaufsdokumentation

Dieser Bogen soll Sie bei der Dokumentation des Therapieverlaufs unter der Biologikatherapie mit Dupilumab (DUPIXENT®) unterstützen. Dupilumab ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Bei Patientinnen/Patienten, die nach 24 Wochen nicht auf die Behandlung der CRSwNP ansprechen, ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen. Einige Patientinnen/Patienten mit einem anfänglich partiellen Ansprechen können von einer über 24 Wochen hinaus fortgeführten Behandlung profitieren.[#]

Dokumentation erfolgt _____ Wochen nach Therapiebeginn (empfohlen 24 und 48 Wochen nach Therapiebeginn)

Allgemeine Daten:

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

Geschlecht: ○ weiblich ○ männlich

Datum Erstgabe Dupilumab (Dupixent®):……

Initialdiagnose:

□ schwere CRSwNP*, 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 mit CRSwNP sind 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

Dokumentation der klinischen Parameter:

Objektivierbare Parameter für ein Ansprechen der Dupilumab (Dupixent®)-Therapie		Ausgangswert	Verbesserung	
Symptome der CRSwNP:	VAS: _____ Verringerung der VAS-Gesamtsymptome (0-10 Scorepunkte) um > 2	_____	○ Nein	○ Ja
Nasale Obstruktion:	NCS: _____ Verbesserung des NCS (0-3) um > 0,5 oder Verbesserung objektiver Tests (z. B. Anstieg des nasalen inspiratorischen Spitzenflusses oder des nasalen Volumenflusses in der aktiven anterioren Rhinomanometrie um > 20 L/min, Senkung der Resistance, Erweiterung des hydraulischen Durchmessers)	_____	○ Nein	○ Ja
Größe der Nasenpolypen:	NPS: links_____ rechts _____ Gesamt: _____ Verringerung des endoskopisch bestimmten NPS (0-8) um > 1 Scorepunkt im Vergleich zum Ausgangswert	_____	○ Nein	○ Ja
Lebensqualität:	SNOT-22: _____ Verringerung des SNOT-22-Scores (0-110) um > 8,9 (minimaler klinisch relevanter Unterschied)	_____	○ Nein	○ Ja
Riechvermögen: z.B. Verbesserung im 16er Sniffin´ Sticks Identifikationstest um > 3 Punkte (minimaler klinisch relevanter Unterschied)	Sniffin´Sticks Score*: _____ UPSIT Score: _____ Anderer Riechtest: _____, welcher? _____	_____ _____ _____	○ Nein	○ Ja

Wurden seit Beginn der Dupilumab-Therapie wegen CRSwNP sGKS eingenommen? ○ Nein ○ Ja, _____ (Zeitpunkt/Dauer/Dosierung) Grund: _____

War seit Beginn der Dupilumab-Therapie eine NNH-OP notwendig? ○ Nein ○ Ja, _____ (Zeitpunkt) Grund: _____

Gesamtbewertung der Therapie durch den Patienten	Sehr schlecht (0)	Schlecht (1)	Mittelmäßig (2)	Gut (3)	Sehr gut (4)
Gesamtbewertung der Therapie durch den Arzt	Sehr schlecht (0)	Schlecht (1)	Mittelmäßig (2)	Gut (3)	Sehr gut (4)

Weitere Bemerkungen: _____

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 // VAS: visuelle Analogskala // NCS: nasal congestion score // NPS: Nasaler Polypen Score // SNOT-22: Sinunasal Outcome Test-22 // UPSIT: University of PennsylvaniaSmell Identification Test // sGKS: systemische Glukokortikosteroide // NNH: Nasennebenhöhlen

[#]Die Kriterien zur Einschätzung des Ansprechens und zur Bewertung des Therapieverlaufs wurden ausgewählt in Übereinstimmung mit folgenden Empfehlungen: Bachert C et al. J Allergy Clin Immunol 2021; 147(1):29–36 / Fokkens WJ et al. Rhinology 2020; 58(Suppl S29): 1-464 / *DUPIXENT® Fachinformation, Stand April 2022

© L. Klimek, Wiesbaden

▶ **Abb. 1**

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 1** Objektivierbare Parameter für ein Ansprechen der Dupilumab-Therapie nach 6 Monaten (mindestens 1 Parameter sollte erfüllt sein).

- **Nasenobstruktion:** Verbesserung des Nasal Congestion Scores (NCS) (0–3) um ≥ 0,5 oder Verbesserung objektiver Tests (z. B. Anstieg des nasalen inspiratorischen Spitzenflusses oder des nasalen Volumenflusses in der aktiven anterioren Rhinomanometrie um ≥ 20 l/min, Senkung der Resistance, Erweiterung des hydraulischen Durchmessers)
- **Nasenpolypen-Score (NPS):** Verringerung des endoskopisch bestimmten NPS (0–8) um ≥ 1 Scorepunkt im Vergleich zum Ausgangswert
- **SNOT-22/Lebensqualität:** Verringerung des SNOT-22-Scores (0–110) um ≥ 8,9 (minimaler klinisch relevanter Unterschied)
- **Symptomatik in visuellen Analogscores (VAS):** Verringerung der VAS-Gesamtsymptome (0–10 Scorepunkte) um > 2
- **Riechvermögen:** Verbesserung im 16er-Sniffin'-Sticks-Identifikationstest um ≥ 3 Punkte (minimaler klinisch relevanter Unterschied)

▶ **Tab. 2** Objektivierbare Parameter für eine Bewertung einer langfristigen Dupilumab-Therapie (> 12 Monate).

- alle Symptome sind nur mäßig ausgeprägt oder zumindest gebessert zum Status vor Therapiebeginn
- **Gesamt-Nasenpolypen-Score** (NPS) < 4 (addiert auf beiden Seiten)
- **Nasal Congestion Score (NCS)** < 2 (die Nasenpassage ermöglicht eine nahezu normale Atmung im Ruhezustand)
- **VAS-Gesamtsymptome** < 5
- **SNOT-22**-Wert < 30
- aktuell sollte keine Gabe von systemischen GKS aufgrund der CRSwNP erforderlich sein und keine Operation für die CRSwNP notwendig sein (außer Operationen zur Beseitigung mechanischer Hindernisse, Mukozelen etc.)

Bei einem teilweisen Ansprechen hinsichtlich einzelner oder aller Parameter, welches jedoch noch nicht die Kriterien aus ▶ **Tab. 1** erfüllt, sollte die Therapie noch weitergeführt werden und nach weiteren 6 Monaten eine erneute Evaluierung erfolgen. Auch in der Fachinformation wird eine Bewertung des Therapieansprechens nach 24 Wochen empfohlen. Diese Empfehlung zur Therapieevaluierung 6 Monate nach Therapiebeginn wurde international auch von einer europäischen Expertengruppe gegeben [3].

Die Chance, dass bei ausbleibender Wirkung unter einer adäquat durchgeführten Dupilumab-Behandlung nach diesem Zeitpunkt noch ein Ansprechen auf die Behandlung (Reduktion der Krankheitslast) eintreten wird, ist gering [3].

Innerhalb der ersten 6 Monate sollten außer topischen GKS möglichst keine anderen Begleitmedikamente (z. B. orale GKS) oder Operationen mit Dupilumab kombiniert werden, um ein Ansprechen von einem Nichtansprechen unterscheiden zu können, ausgenommen Notfallbehandlungen und Exazerbationen.

Als Therapiewirkung werden hierbei die in ▶ **Tab. 1** dargestellten Veränderungen bei NPS, Riechvermögen und Symptomatik anhand objektivierbarer symptom- und Endoskopie-basierter Kriterien definiert. Für den individuellen Patienten wird anhand dieser Kriterien die Entscheidung für die Fortsetzung oder den Abbruch der Behandlung anhand der benannten Kriterien getroffen (▶ **Tab. 1**).

Insofern kein ausreichendes Ansprechen auf die Behandlung eintritt, sollte die Behandlungsstrategie unter Beachtung der Patientenwünsche entsprechend angepasst werden (Durchführung eines chirurgischen Eingriffs oder Wechsel auf ein anderes Biologikum oder sonstige Therapie, wie z. B. kurzzeitige Gabe systemischer GKS) und ggf. die Überweisung des Patienten an ein rhinologisches Schwerpunktzentrum erfolgen. Derzeit liegen keine Erfahrungen vor, die eine Empfehlung für den Wechsel auf ein bestimmtes Biologikum nach frustraner Anwendung eines primären Biologikums hinreichend absichern würden. Daher sollten bei der Auswahl hier die identischen Kriterien wie bei einer primären Initialtherapie angewendet werden [8, 10, 11]. Allerdings erscheint es logisch, zwischen den Behandlungsprinzipien Anti-IL-5, Anti-IgE und Anti-IL-4 R zu wechseln.

Auch existieren bislang keine ausreichenden Daten, ob eine Fortführung einer Biologika-Therapie in Ergänzung zur Nasennebenhöhlenoperation die Rezidivrate einer unkontrollierten CRSwNP verbessert, nachdem es primär nur zu einem teilweisen Ansprechen unter Biologika-Gabe gekommen war. In Zukunft sollte systematisch erfasst werden, ob bei diesen Patienten die fortgesetzte Behandlung mit Dupilumab das Polypenrezidiv nach Operation auch langfristig vermeiden kann und somit erlaubt, nach initial chirurgisch erlangter Krankheitskontrolle diese langfristig zu erhalten. Weitere Kontrollen der verschiedenen Parameter auch im Verlauf zu erfassen werden empfohlen.

Nach einer 12-monatigen Behandlung sollte ein kontrollierter Zustand der CRSwNP mit geringer Symptomlast erreicht werden, sodass die Behandlung in den folgenden Jahren beibehalten werden kann. Kriterien eines angemessenen Ansprechens nach 12-monatiger Behandlung mit Dupilumab sind in ▶ **Tab. 2** dargelegt.

Sollte nach einer 12-monatigen Behandlung kein ausreichendes Ansprechen auf die Biologika-Therapie zu verzeichnen sein (siehe Definition in ▶ **Tab. 2**), empfehlen wir eine Beendigung der Biologika-Gabe. Gegebenenfalls kann nach kritischer Reevaluierung der klinischen Indikationskriterien wie auch des Charakters der zugrunde liegenden Entzündung (Endotyp) ein Wechsel auf ein anderes Biologikum erwogen werden.

Sobald aber mindestens eines dieser Kriterien erfüllt ist und keine aktuelle Notwendigkeit für eine Operation oder eine systemische GKS-Therapie besteht, der Patient ausreichend zufrieden ist und keine relevanten Nebenwirkungen aufgetreten sind, kann die Behandlung mit dem Biologikum fortgesetzt werden.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Besondere Hinweise für die Messung des Riechvermögens im deutschen Gesundheitssystem

In den Zulassungsstudien für Dupilumab wurde zur Objektivierung des Riechvermögens der UPSIT-Test verwendet [29] (auch brief smell identification test, B-SIT). Dieser Test findet in Deutschland in der Routineversorgung aber kaum Anwendung. Weit verbreitet hingegen ist der Sniffin'-Sticks-Riechtest [32, 33], ein subjektives, orthonasales olfaktorisches Testverfahren. Als Testinstrument werden mit Geruchsstoffen befüllte Filzstifte genutzt [32]. Für eine präzise Abschätzung des gesamten Riechvermögens wird die Summe aus der Riechschwellentestung, der Geruchsdiskriminationstestung und der Geruchsidentifikationstestung, der sogenannte SDI, gebildet. Die Untersuchung des SDI ist sehr aufwendig und wird meist nur in spezialisierten Zentren durchgeführt. Dennoch sollte das Riechvermögen gemessen und nicht nur erfragt werden. Für die Abschätzung des Riechvermögens in der klinischen Routine ist der Identifikationstest mit 16 Stiften zu empfehlen. Dabei liegt eine Normosmie bei 12–16, eine Hyposmie bei 8–11 und eine Anosmie bei < 8 von 16 richtig erkannten Gerüchen vor [34]. Von einer Verbesserung des Riechvermögens ist bei Testung mit dem 16er-Identifikationstest auszugehen bei einem Anstieg um 3 Punkte (minimaler klinisch relevanter Unterschied) [35]. Zur genaueren Untersuchung des Riechens (z. B. in rhinologischen Zentren oder in Studien) sollten zusätzlich der Schwellenwert und das Diskriminationsvermögen bestimmt werden, wobei der Schwellenwert der wichtigere der beiden Parameter ist.

Kombination einer Behandlung mit Dupilumab mit anderen Biologika bei CRSwNP

Typ-2-inflammatorische Komorbiditäten können unter Umständen sehr unterschiedlich auf ein Biologikum ansprechen, daher kann in seltenen Fällen eine Kombination mehrerer Typ-2-Biologika erforderlich sein. Sollte sich in enger, interdisziplinärer Zusammenarbeit kein Biologikum ermitteln lassen, das zu einer Kontrolle mehrerer koexistierender Typ-2-Erkrankungen führt, sollten die Komorbiditäten unabhängig voneinander jeweils leitliniengerecht behandelt werden. So zeigen Patienten beispielsweise gelegentlich ein sehr gutes Ansprechen der CRSwNP auf Dupilumab, während eine Kontrolle ihres Asthmas hiermit nicht zu erreichen ist und vice versa.

In einem solchen Fall kann es notwendig sein, für jede Erkrankung separat entsprechend der jeweiligen Zulassungen die Indikation für ein bestimmtes Biologikum zu stellen, sodass letztendlich eine Kombinationstherapie aus mehreren Typ-2-Biologika entsteht [36]. Wichtig ist, dass in einem solchen Fall jede Fachgruppe sowohl für die CRSwNP als auch für das Asthma die Indikation gemäß Zulassung in-label stellt. Hierbei handelt es sich um sehr individuelle Therapieentscheidungen. Allgemeine Empfehlungen zur Kombination unterschiedlicher Biologika gibt es bisher nicht. Ebenso wenig gibt es Grund zu Sicherheitsbedenken [36], allerdings wurden solche Mehrfachbehandlungen bisher auch nicht ausreichend systematisch erfasst, um valide Aussagen treffen zu können. Daten aus Biologika-Registern werden hier hoffentlich in einigen Jahren erste wissenschaftliche Erkenntnisse liefern.

Diskussion

Mit der europäischen Zulassung von Dupilumab als Add-on-Therapie mit intranasalen GKS zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen GKS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, steht seit 2019 erstmals ein Biologikum zur Therapie der CRSwNP zur Verfügung, das in Deutschland verordnungs- und erstattungsfähig ist [2, 8]. Dupilumab stellt einen wichtigen Fortschritt bei der Behandlung der CRSwNP dar und wurde für Patienten mit dieser Krankheit dringend benötigt, da es die unerwünschten Wirkungen des früher erforderlichen Einsatzes systemischer GKS vermeidet. Mit weiteren Zulassungen für Omalizumab und Mepolizumab eröffnen Biologika in Zukunft ggf. die Möglichkeit, das Prinzip der „personalisierten Medizin" auch für die CRSwNP zu realisieren [37].

Da es sich bei Biologika um kostenintensive Präparate handelt, die prinzipiell eine lebenslange Therapiedauer erforderlich machen, ist die Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebotes aus SGB V § 12 für die Anwendung insbesondere im deutschen GKV-System von besonderer Bedeutung. Der Vertragsarzt hat die notwendigen, ausreichenden und zweckmäßigen Leistungen mit einem möglichst geringen Aufwand an Kosten für die Krankenkassen zu erbringen [2, 8]. Dies wird immer dann der Fall sein, wenn therapeutische Alternativen bereits erfolglos angewandt wurden oder aufgrund von Nebenwirkungen oder insbesondere bei Operationen aufgrund inakzeptabler Belastungen oder Risiken nicht zur Verfügung stehen [2, 8]. Inzwischen existieren auch vergleichende Arbeiten zur Kosteneffektivität einer NNH-Operation versus Dupilumab-Therapie bei CRSwNP [38, 39]. Wir haben hierzu für die verschiedenen Biologika mit Zulassung im Indikationsgebiet der CRSwNP ausführlich Stellung genommen und Dokumentationsbögen entwickelt, die dem anwendenden Arzt eine sichere Verordnung ermöglichen [8, 10, 11].

Diese wurden kürzlich aktualisiert und auf die derzeitige Situation adaptiert [40]. Inzwischen liegen mehrjährige Erfahrungen aus der Behandlung einer Vielzahl von Patienten vor, die es notwendig erscheinen lassen, auch für die Folgedokumentation im Therapieverlauf entsprechende Empfehlungen zu geben, die in dem hier vorliegenden Positionspapier zusammengefasst sind. Gewöhnlich ist ein Ansprechen der CRSwNP auf die Behandlung mit Dupilumab innerhalb von 4–6 Monaten zu erwarten. In diesem Fall – eine gute Verträglichkeit vorausgesetzt – sollte die Therapie unverändert fortgeführt werden. Im Falle eines nur partiellen Ansprechens kann die Behandlung ebenfalls fortgesetzt werden, eine erneute Beurteilung ist dann allerdings spätestens nach 12 Therapiemonaten erforderlich. Eine Kombination der Biologika-Behandlung mit einer Kurzzeittherapie mit systemischen GKS oder einer Operation ist möglich. Die Fortführung der intranasalen GKS-Anwendung zusammen mit dem Biologikum wird ausdrücklich immer empfohlen, auch bei deutlichem Therapieerfolg, da die Zulassung für Dupilumab als Add-on-Therapie zu intranasalen GKS erfolgte. Bei auch nach 12 Monaten weiterhin unzureichendem Therapieerfolg ist die Behandlung zu beenden, es kann aber ein Wechsel auf ein anderes Biologikum erwogen werden. Bei sehr gutem Therapieansprechen mit entsprechender Kontrolle der CRSwNP kann nach einigen Jahren ein Pausieren

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

der Behandlung unter fortgesetzter Basistherapie mit intranasalen GKS erwogen werden [41]. Da nach aktuellem Wissensstand jedoch eher davon ausgegangen werden muss, dass die Krankheitskontrolle in diesem Fall wieder sukzessive verloren geht, ist eine engmaschige Kontrolle des Patienten und eine Wiederaufnahme der zuvor erfolgreichen Behandlung bei klinisch relevanter Verschlechterung der Symptomatik erforderlich. Eine Verlängerung der Therapieintervalle erscheint den Autoren medizinisch möglich, entspricht jedoch aktuell nicht den zugelassenen Applikationsintervallen, wodurch ein Off-Label-Use resultiert, der für Dupilumab auch die nationale Praxisbesonderheit aushebelt.

Aufgrund der primär inflammatorisch bedingten Pathophysiologie der CRSwNP und wegen der ungleich höheren Kosten der Biologika im Vergleich zu anderen Therapieoptionen ist davon auszugehen, dass auch zukünftig nasale GKS die Basistherapeutika darstellen und auch operative Therapien unverzichtbar bleiben werden. Die Autoren weisen darauf hin, dass es sich bei den hier gegebenen Hinweisen um Konsensusempfehlungen unserer Autorengruppe handelt – eine ausreichende wissenschaftliche Datengrundlage für alle ausgesprochenen Empfehlungen gibt es bislang nicht, diese wird aber für die kommenden Jahren v. a. aus Registerstudien erwartet. Wir werden diese Empfehlungen daher fortlaufend dem Stand der Wissenschaft anpassen.

Interessenkonflikt

B. Wollenberg hat Honorare und/oder Forschungsgelder von MSD, Sanofi, Astra Zeneca, Novartis, BMS Adboard außerhalb der vorliegenden Arbeit erhalten.
A. Sperl hat für Berater- und Vortragstätigkeit Honorare von Sanofi erhalten.
J. Hagemann gibt an, Zuwendungen der Fa. Novartis Pharma GmbH für Vorträge und Honorare für advisory-borads von den Firmen Sanofi Aventis, Novartis und GlaxoSmithKline 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). AMC hat ferner Honorare und Reisekostenerstattungen erhalten vom Bayerischen Ärzteblatt, der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) und der European Academy of Allergy and Clinical Immunology.
H. Olze erhielt Honorare und/oder Forschungsgelder von F. Hoffmann-La Roche Ltd, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, AstraZeneca GmbH, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG und Novartis Pharma GmbH.
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, Inmunotk, außerhalb der eingereichten Arbeit; und Mitgliedschaft bei folgenden Organisationen: AeDA, DGHNO, Deutsche Akademie für Allergologie und klinische Immunologie, HNO-BV GPA, EAACI
U. Förster-Ruhrmann erhielt Honorare für Vorträge von Novartis, AstraZeneca, Sanofi und GSK außerhalb der vorliegenden Arbeit.
S. Strieth berichtet über Stipendien der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), Bonn, Stipendien der Stiftung Tumorforschung Kopf-Hals, Wiesbaden, Stipendien und nichtfinanzielle Förderungen der MED-EL AG, Innsbruck, Personalhonorar von Auris Medical, Basel, Personalhonorar von Merck Serono, Darmstadt, Personalhonorar Otonomy, Inc., San Diego (USA), Personalhonorar Nordmark Arzneimittel, Uetersen, Zuschuss Andreas Fahl Medizintechnik-Vertrieb, Köln, Zuschuss Atos Medical, Troisdorf, Zuschuss Tracoe Medical, Nieder-Olm, Stipendien von Heimomed Heinze, Kerpen, Stipendien von Bromepithetik, Heidelberg, Stipendien von Fresenius Kabi, Bad Hersfeld, Personalhonorar von Sonofi Genzyme, Berlin, Personalhonorar von ALK-Abelló Arzneimittel, Hamburg, außerhalb der eingereichten Arbeit;
M. Cuevas erhielt Honorare von AstraZeneca, GSK, Sanofi und Novartis, außerhalb dieser Arbeit;
A. G. Beule hat Honorare für Vorträge, Berater- oder Forschungstätigkeiten von Allakos, Astra Zeneca, BMS, GSK, Medtronic, MSD, Novartis, Olympus, Pharmalog, Pohl Boskamp und Sanofi Aventis außerhalb der vorliegenden Arbeit erhalten.
O. Guntinas-Lichius erhielt Honorare von MED-EL, Merck, Novartis, MEDICE und Merz, außerhalb dieser Arbeit; und er ist Mitglied bei den folgenden Organisationen: DGHNO, BVHNO.
T. K. Hoffmann nimmt an honorierten Advisory-boards der Firmen Merck, MSD und BMS teil, thematisch jedoch außerhalb der vorliegenden Arbeit.
C. Bachert erhielt Honorare/Forschungsgelder von den Firmen Sanofi, GSK, Novartis, Astra- Zeneca und ALK außerhalb der vorliegenden Arbeit.
H. Wrede berichtet über Vortragshonorare von Allergopharma, MEDA/Mylan, HAL Allergie, LETI Pharma, Stallergenes, Sanofi, Lofarma, Allergy Therapeut., GSK, außerhalb der eingereichten Arbeit; und Mitgliedschaft bei folgenden Organisationen: AeDA, HNO-BV.
T. Stöver erhielt Forschungs- und Studiengelder sowie Honorare für Vortrags- und/ oder Beratertätigkeiten von MED-EL Elektromedizinische Geräte Deutschland GmbH und Cochlear Deutschland GmbH & Co. KG, außerhalb der eingereichten Arbeit. Es bestehen Mitgliedschaften bei der DGHNO-KHC, im Expertengremium über Medizinprodukte und in-vitro-Diagnostika im Auftrag der EU, im Beirat des Hörzentrum Oldenburg GmbH, in der Task Force ‚Living Practice Guidelines', im Beirat des Niedersächsischen Zentrums für Biomathematik, als Vorsitzender des Stiftungsbeirats der Stiftung zur Hör- und Sprachförderung Friedberg sowie als Mit-Herausgeber der Zeitschrift Laryngo-Rhino-Otologie.
C. Beutner berichtet über Honorare von GSK, Sanofi und Novartis, ALK Abello außerhalb dieser Arbeit;
M. Laudien unterstützte und erhielt in den letzten 5 Jahren Unterstützung, Vortrags- und Beraterhonorare von: Olympus Deutschland GmbH, Olympus Europa SE & CO. KG, Novartis Pharma GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Brainlab Sales GmbH, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG und der John Grube Foundation außerhalb der vorliegenden Arbeit.
M. Gröger berichtet über Zuschüsse und Vortragshonorare von Sanofi, Novartis, AstraZeneca und GSK, außerhalb der eingereichten Arbeit.
O. Pfaar berichtet über Zuschüsse und/oder Honorare von ALK-Abelló, Allergopharma, Stallergenes Greer, GlaxoSmithKline (GSK), HAL Allergy Holding BV/HAL Allergie GmbH, Bencard Allergie GmbH/Allergy Therapeutics, Lofarma, ASIT Biotech Tools SA, Laboratorios LETI/LETI Pharma, Anergis SA, SANOFI-AVENTIS, AstraZeneca, Zuschüsse von Biomay, Nuvo, Circassia, Inmunotek, und Honorare von MEDA Pharma/MYLAN, Mobile Chamber Experts (a GA2LEN Partner), Indoor Biotechnologies, Astellas Pharma Global, EUFOREA, Novartis, ROXALL, Procter&Gamble, IQVIA Commercial, Wort&Bild-Verlag, Verlag ME, WILEY&Sons, streamed-up! GmbH, RG Aerztefortbildung, Deutsche Fortbildungsgesellschaft für Hals-Nasen- und Ohrenärzte. Er ist Vorstandsmitglied/ExCom der Europäischen Akadamie für Allergologie und Klinische Immunologie (EAACI) und Mitglied des erweiterten Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) und er ist/war eingebunden als Koordinator und/oder Mitglied/Autor verschiedener Leitlinien und Positionspapiere.
A. S. Hoffmann erhielt Honorare von GSK, Sanofi und Novartis für Vorträge und Advisory Boards außerhalb dieser Arbeit.
T. Hildenbrand berichtet über Vortragshonorare von AstraZeneca und Novartis außerhalb dieser Arbeit.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

R. Weber hat Honorare für Vortrags- und Beratungstätigkeit der Firmen GSK, Infectopharm, KARL STORZ SE & Co KG, NMP, Sanofi, Sidroga-Pharma und Stryker erhalten.
W. Schlenter, S. Becker, T. Deitmer, H. J. Welkoborsky, S. Dazert, T. Huppertz, C. Bergmann, C.A. Hintschich, J. Zuberbier, C. Rudack, J. Gosepath, F. Klimek und I. Casper haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit.

Literatur

[1] Agache I et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A systematic review for the EAACI guidelines. Allergy 2021; 76 (8): 2337–2353

[2] Koennecke M et al. Subtyping of polyposis nasi: phenotypes, endotypes and comorbidities. Allergo journal international 2018; 27 (2): 56–65

[3] Bachert C et al. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: Definitions and management. The Journal of allergy and clinical immunology 2020; 147 (1): 29–36

[4] Fokkens WJ et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology 2020; 58 (Suppl. 29): 1–464

[5] Hellings PW et al. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis – A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement. Allergy 2017; 72 (9): 1297–1305

[6] Stuck BA et al. [Guideline for "rhinosinusitis"-long version: S2k guideline of the German College of General Practitioners and Family Physicians and the German Society for Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery]. HNO 2018; 66 (1): 38–74

[7] Klimek L et al. Positionspapier: Hinweise zur Patienteninformation und -aufklärung vor Anwendung von Biologika bei chronischer Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRSwNP) – Empfehlungen des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (AeDA) und der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNOKHC) – Teil 1: Dupilumab. Laryngo-Rhino-Otol 2020; 99 (11): 761–766

[8] Klimek L 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). Laryngo-Rhino-Otol 2020; 99 (8): 511–527

[9] Förster-Ruhrmann U et al. Positionspapier: Hinweise zur Patienteninformation und -aufklärung vor Anwendung von Biologika bei chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) – Teil 2: Omalizumab – Empfehlungen des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (AeDA) und der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNOKHC). Laryngo-Rhino-Otol 2021; 100 (11): 864–872

[10] Klimek L 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-Otol 2021; 100 (12): 952–963

[11] Klimek L 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). Laryngo-Rhino-Otol 2022; 101 (4): 284–294

[12] Klimek L et al. Positionspapier: Empfehlungen zur Behandlung der chronischen Rhinosinusitis während der COVID-19-Pandemie im deutschen Gesundheitssystem – Empfehlungen des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (AeDA) und der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNO-KHC) – Diese Empfehlungen basieren auf dem EAACI Positionspapier "Treatment of chronic RhinoSinusitis with nasal polyps (CRSwNP) in the COVID-19 pandemics – An EAACI Position Paper", Allergy, 2020 und wurden auf die Situation im deutschen Gesundheitswesen angepasst. Laryngo-Rhino-Otol 2020; 99 (6): 356–364

[13] Chaaban MR, Walsh EM, Woodworth BA. Epidemiology and differential diagnosis of nasal polyps. American journal of rhinology & allergy 2013; 27 (6): 473–478

[14] Wynn R, Har-El G. Recurrence rates after endoscopic sinus surgery for massive sinus polyposis. The Laryngoscope 2004; 114 (5): 811–813

[15] Vlaminck S et al. The importance of local eosinophilia in the surgical outcome of chronic rhinosinusitis: a 3-year prospective observational study. American journal of rhinology & allergy 2014; 28 (3): 260–264

[16] Schleimer RP. Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. Annual review of pathology 2016; 12: 331–357

[17] Hulse KE. Immune Mechanisms of Chronic Rhinosinusitis. Current allergy and asthma reports 2016; 16 (1): 1

[18] Blauvelt A et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet (London, England) 2017; 389: 10086 2287–2303

[19] Busse WW et al. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma. Adv Ther 2018; 35 (5): 737–748

[20] Castro M et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. The New England journal of medicine 2018; 378 (26): 2486–2496

[21] Rabe KF et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. The New England journal of medicine 2018; 378 (26): 2475–2485

[22] FDA. DUPIXENT® (dupilumab) injection, for subcutaneous use Initial U.S. Approval: 2017. 2017 21.04.2022]; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761055lbl.pdf

[23] Klimek L et al. Eosinophilie unter Dupilumab bei chronischer Rhinosinusitis mit Polyposis nasi und Asthma bronchiale. Laryngo-Rhino-Otol 2020; Online ahead of print doi:10.1055/a-1200-1830

[24] Kimura A et al. Serum IgE reduction and paradoxical eosinophilia associated with allergic conjunctivitis after dupilumab therapy. Journal of ophthalmic inflammation and infection 2021; 11 (1): 3

[25] Wechsler ME et al. Effect of Dupilumab on Blood Eosinophil Counts in Patients With Asthma, Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps, Atopic Dermatitis, or Eosinophilic Esophagitis. J Allergy Clin Immunol Pract 2022. doi:10.1016/j.jaip.2022.05.019

[26] Bachert C et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. Jama 2016; 315 (5): 469–479

[27] Albrecht T et al. Cross-cultural adaptation and validation of the 22-item sinonasal outcome test (SNOT-22) in German-speaking patients: a prospective, multicenter cohort study. European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery 2021; 279 (5): 2433–2439

[28] Bachert C et al. Dupilumab improves health-related quality of life in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Allergy 2019. doi:10.1111/all.13984

[29] Bachert C et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind,

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. Lancet (London, England) 2019; 394: 10209 1638–1650

[30] Klimek L et al. Dupilumab besitzt einen Zusatznutzen für die Behandlung der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen. Hno 2021; 69 (11): 868–877

[31] Kilty SJ, Lasso A. Canadian real-world study of access and clinical results using dupilumab for chronic rhinosinusitis with polyps. Journal of otolaryngology – head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale 2022; 51 (1): 17

[32] Hummel T et al. "Sniffin' sticks": olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. Chemical senses 1997; 22 (1): 39–52

[33] Oleszkiewicz A et al. Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery 2018; 276 (3): 719–728

[34] Hummel T et al. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3000 subjects. European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology – Head and Neck Surgery 2007; 264 (3): 237–243

[35] Gudziol V et al. Clinical significance of results from olfactory testing. The Laryngoscope 2006; 116 (10): 1858–1863

[36] Lommatzsch M et al. Safety of combining biologics in severe asthma: Asthma-related and unrelated combinations. Allergy 2022. doi:10.1111/all.15379

[37] Gevaert P et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. The Journal of allergy and clinical immunology 2020; 146 (3): 595–605

[38] Parasher AK et al. Economic Evaluation of Dupilumab Versus Endoscopic Sinus Surgery for the Treatment of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. International forum of allergy & rhinology 2022; 12 (6): 813–820

[39] Scangas GA et al. Cost Utility Analysis of Dupilumab Versus Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. The Laryngoscope 2020; 131 (1): E26–E33

[40] Klimek L et al. 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: 149–160. doi:10.1007/s40629-022-00220-x

[41] van der Lans RJL et al. Real-life observational cohort verifies high efficacy of dupilumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Allergy 2021; 77 (2): 670–674

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.