

*Chronische Rhinosinusitis mit Polypen***Update: Wann sind Biologika indiziert?**

Intranasale Kortikoidsprays sowie die chirurgische Entfernung der Nasenpolypen bringen bei chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen oft nicht die erhoffte Besserung von Nasenblockade und Riechvermögen. Hilfe können moderne Biologika bringen. Bei wem diese eingesetzt werden können, stellte Prof. Dr. Martin Wagenmann beim Allergo-Update vor.

**E**ntwickeln Patienten mit chronischer Rhinosinusitis (CRS) zusätzlich intranasale Polypen (NP; CRS with NP = CRSwNP), verschärft sich die Situation noch, die Nasenblockade nimmt zu und das Riechvermögen weiter ab. Entsprechend sinkt auch die Lebensqualität dieser Patienten weiter. Die Prävalenz wird laut European Rhinologic Society (ERS) auf 1–2% der europäischen Bevölkerung geschätzt. Therapeutisch wurden bisher hauptsächlich Kortikoide (intranasal und systemisch) eingesetzt. Ultima Ratio war oft die endoskopische Entfernung der Polypen. Doch häufig wachsen die Polypen nach, sodass auch eine wiederholte OP langfristig keine Heilung bringt.

**CRSwNP: eine Typ-2-Entzündung**

Die CRSwNP wird heutzutage als immunologische Erkrankung gesehen, an der eine Vielzahl von Mediatoren und Zelltypen beteiligt ist. Diese Entzündungsform wird dem Typ 2 zugeordnet. Daher finden sich bei CRSwNP-Patienten häufig weitere Typ-2-getriebene Erkrankungen:

- bei der Hälfte Asthma,
- bei 75% eine allergische Rhinitis,
- bei etwa 10–20% besteht als Komorbidität ein Analgetika-intoleranzsyndrom (AIS), das auch als NSAR-ausgelöste Atemwegserkrankung (NERD) bezeichnet wird.

Die Forschungen im letzten Jahrzehnt haben aber Optionen eröffnet, wie man diese Entzündungsprozesse beeinflussen kann. Das gilt auch für die CRSwNP, besonders wenn die ope-

rativ Entfernung der Polypen nicht den gewünschten Erfolg erzielt. Mit Biologika, meist monoklonalen Antikörpern, die bereits bei anderen Indikationen eingesetzt werden, lassen sich die Entzündungsprozesse hemmen.

**Indikation für Biologika**

Da liegt es nahe, die bei diesen Erkrankungen erfolgreichen Immuntherapeutika auch bei CRSwNP-Patienten einzusetzen. Mittlerweile sind 3 dieser Biologika bei Patienten mit schwerer CRSwNP zugelassen und haben Eingang in die deutschen Behandlungsleitlinien gefunden (1). Im Positionspapier EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) der ERS in Zusammenarbeit mit dem European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases (EUFOREA) von 2023 und 2024 wurden die Erkenntnisse zum Einsatz von Biologika bei Patienten mit CRSwNP nochmals aktualisiert (2, 3). Wie Prof. Wagenmann von der Universität Düsseldorf (D) am Allergo-Update erläuterte, sind derzeit Dupilumab, Mepolizumab und Omalizumab für die Behandlung zugelassen.

Bei allen dreien bezieht sich die Zulassung auf erwachsene Patienten mit schwerer CRSwNP, bei denen mit Operationen und/oder systemischen oder intranasalen Kortikoiden keine Krankheitskontrolle erzielt werden konnte.

In EPOS wurden die Kriterien in einer Tabelle noch spezifiziert (2). Danach ist die Indikation für einen Biologikaeinsatz bei CRSwNP gegeben, wenn 3 von 5 Kriterien erfüllt sind.

Auch wenn die monoklonalen Antikörper einen erheblichen Behandlungsfortschritt bedeuten, sprechen nicht alle Patienten darauf an. Daher muss wie bei jeder anderen Behandlung eine Therapiekontrolle erfolgen. Dafür wurden in EPOS ebenfalls Kriterien zusammengestellt: Ein Ansprechen ist dann gegeben, wenn:

- sich die Grösse der Polypen reduziert,
- weniger operative Eingriffe nötig sind,
- die Lebensqualität steigt,
- sich der Riechsinn verbessert,
- die Belastung durch Komorbiditäten wie Asthma sinkt.

**Therapie nach 6 und 12 Monaten kontrollieren**

Spätestens nach 6 Monaten sollte der Erfolg der Behandlung kontrolliert werden. Treffen 4 oder 5 der Kriterien zu, kann von einem guten Ansprechen die Rede sein, bei 1 bis 3 der Krite-

**KURZ UND BÜNDIG**

- Der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) liegt eine Typ-2-Entzündung zugrunde.
- Die Behandlung mit Immuntherapeutika ist derzeit Patienten mit schwerer CRSwNP vorbehalten, bei denen Kortikoide oder die chirurgische Entfernung der Polypen keine wesentliche Besserung gebracht haben.
- In der Schweiz sind zurzeit Dupilumab, Mepolizumab und Omalizumab zur Behandlung bei schwerer CRSwNP zugelassen.
- Begleitmassnahmen wie das Vermeiden von Triggern oder Reizstoffen nicht ausser Acht lassen.

**Kriterien Grenzwerte**

Nachweis einer Typ-2-Entzündung	Eosinophilie $\geq 150$ Zellen/ $\mu$ l oder Gesamt-IgE $\geq 100$ kU/l
Bedarf an systemischen Steroiden oder Kontraindikation für systemische Steroide	$\geq 2$ Zyklen/Jahr oder Langzeit (> 3 Monate) niedrig dosiert
Erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität	Score-Wert im Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) $\geq 40$
Erheblicher Riechverlust	Anosmie im Riechtest (Wert abhängig vom Testverfahren)
Diagnose eines komorbiden Asthmas	Regelmässiger Bedarf an inhalativen Kortikosteroiden

**Ansätze zur Behandlung bei chronischer Sinusitis mit nasalen Polypen**

Trigger	Allergene, Viren und Mikrobiom-Imbalance, (intranasale) Medikamente
Reizstoffe	Rauchen, Vapen, berufliche Schadstoffexposition, (intranasaler) Drogenabusus, Missbrauch abschwellender Nasentropfen, Umweltverschmutzung
Komorbiditäten	Allergische Rhinitis, Asthma, NERD, Otitis, obstruktive Schlafapnoe
Symptomatische anatomische Fehlbildungen korrigieren	Septumdeviation, Nasenklappenanomalien
Fähigkeiten zum Selbstmanagement	Korrekte Anwendung von Nasenspülungen, Nasentropfen, Nasensprays, Adhärenz
Mentale und psychologische Faktoren	Aufklärung über Krankheitsmanagement

rien besteht ein schlechtes bis mässiges Ansprechen. Ist Letzteres der Fall, muss ein Um- oder Absetzen der Therapie erwogen werden. Auf jeden Fall sollte nach 1 Jahr eine erneute Therapiekontrolle erfolgen. Ob bei schlechtem Ansprechen eventuell ein Wechsel des Biologikums angezeigt ist, wird derzeit noch diskutiert.

Derzeit sind 3 Immuntherapeutika für die Behandlung bei schwerer CRSwNP zugelassen:

- *Dupilumab* (*Dupixent*®) ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Immunglobulin-G4(IgG4)-Antikörper, der sich gegen die Alpha-Untereinheit der Rezeptoren von Interleukin(IL)-4 und IL-13 richtet. Dadurch werden die Signalwege der beiden Zytokine gehemmt. Dupilumab ist auch zum Einsatz bei atopischer Dermatitis, Asthma, eosinophiler Ösophagitis und Prurigo nodularis zugelassen.
- *Omalizumab* (*Xolair*®) ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper gegen IgE (Anti-IgE) und wird bisher vor allem bei schwerem allergischen Asthma und bei chronisch spontaner Urtikaria zur Behandlung eingesetzt.
- Der humanisierte monoklonale Antikörper *Mepolizumab* (*Nucala*®), der auch zur Therapie des refraktären eosinophilen Asthmas zugelassen ist, richtet sich gegen IL-5.

Die 3 Biologika unterscheiden sich etwas in Bezug auf die Ansprechraten, die bei Dupilumab zwischen 59 und 69% liegen, bei Omalizumab etwa 56% und bei Mepolizumab 67% betragen, wie Wagenmann berichtete.

In einer Metanalyse mit 10 randomisierten, kontrollierten Studien wurde die Wirksamkeit dieser Immuntherapeutika verglichen. Ergebnis: Beim Nasenpolypen-Score und beim Riechvermögen waren unter Dupilumab signifikant höhere Effekte zu verzeichnen. In Bezug auf die Lebensqualität habe sich kein Unterschied zwischen den Substanzen ergeben, so Wagenmann (4).

**Wie lange sollte therapiert werden?**

Derzeit gehen die Mediziner der Frage nach, wie lange behandelt werden sollte. Aus Real-Life-Daten ist bekannt, dass sich die Nasenblockade und die Lebensqualität im Verlauf eines Behandlungsjahres immer weiter verbessern. Kann also irgendwann die Therapie abgesetzt werden? Laut Wagenmann gibt es dafür zumindest Hinweise: Mit Dupilumab ist es bei mindestens mässigem Ansprechen möglich, die Dosisintervalle zu verlängern. Nach 2 Jahren sei bei drei Vierteln der Patienten nur noch alle 6 bis 8 Wochen eine Dupilumabinjektion erforderlich gewesen, berichtete Wagenmann (5). Und auch für Mepolizumab gibt es Hinweise, dass die Wirkung über die Behandlungsdauer hinaus anhält. So zeigten die Studienteilnehmer, die über 52 Wochen erfolgreich mit Mepolizumab behandelt worden waren, auch noch 24 Wochen nach dem Absetzen keine Verschlechterung im Nasenpolypen-Score, obwohl die Zahl der Eosinophilen wieder anstieg (6).

Bei allen Erfolgen mit Immuntherapeutika sollte jedoch nicht aus den Augen verloren werden, dass es noch eine Reihe weiterer Massnahmen gibt, die zur Kontrolle der Erkrankung und somit zu einer besseren Lebensqualität beitragen (siehe *Tabelle*). So können Trigger und Reizstoffe vermieden, Komorbiditäten behandelt und anatomische Fehlbildungen meist operativ behoben werden. Es hilft auch, wenn die Patienten Schulungen zum Erkrankungsbild und zu einem verbesserten Selbstmanagement erhalten (3). □

**Angelika Ramm-Fischer**

Quelle: Allergo-Update, Berlin, 1. März 2024, Vortrag von Prof. Dr. Martin Wagenmann (Düsseldorf) zu chronischer Rhinosinusitis

## Referenzen:

1. Pfaar O et al.: Therapie der chronischen Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRScNP) mit monoklonalen Antikörpern (Biologika): S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). HNO 2023; 71:256–263. <https://doi.org/10.1007/s00106-023-01273-2>
2. Fokkens WJ et al.: EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023. Rhinology. 2023;61(3):194-202. doi: 10.4193/Rhin22.489.
3. Fokkens WJ et al.: EPOS2020/EUFOREA expert opinion on defining disease states and therapeutic goals in CRSwNP. Rhinology. 2024 doi: 10.4193/Rhin23.415.
4. Kariyawasam HH et al.: Biologic treatment for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review and meta-analysis. Rhinology. 2023;61(2):98-107. doi: 10.4193/Rhin22.412.
5. van der Lans RJL et al.: Two-year results of tapered dupilumab for CRSwNP demonstrates enduring efficacy established in the first 6 months. Allergy. 2023;78(10):2684-2697. doi: 10.1111/all.15796.
6. Desrosiers M et al.: SYNAPSE study investigators. Sustained efficacy of mepolizumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: SYNAPSE 24-week treatment-free follow-up. Int Forum Allergy Rhinol. 2024;14(1):18-31. doi: 10.1002/alr.23219.