

Aus der
Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Boris A. Stuck
des Fachbereiches Medizin der Phillips-Universität Marburg

**Biologikatherapie bei Patienten mit Chronischer Rhinosinusitis mit
Nasenpolypen**
– gezielte Therapie bei Typ-II-Entzündung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin
der Phillips-Universität Marburg

vorgelegt von
Christina Hermes
aus Hameln

Marburg an der Lahn, 2023

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Phillips-Universität Marburg

am: 29.08.2023

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekanin: Frau Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner

Referent: Herr Prof. Dr. O. Pfaar

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. A. Koczulla

Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der
Philipps-Universität Marburg
<http://archiv.ub.uni-marburg.de>



Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer
Creative Commons
Namensnennung
Weitergabe unter gleichen Bedingungen
4.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:
<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/legalcode.de>

Für Elena.

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis.....	I
2	Abkürzungsverzeichnis.....	IV
3	Abbildungsverzeichnis.....	VI
4	Tabellenverzeichnis.....	VII
5	Einleitung.....	1
5.1	Definition Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen.....	1
5.2	Epidemiologie.....	2
5.3	Lebensqualität.....	2
5.4	Risikofaktoren/Komorbiditäten.....	3
5.5	Diagnostik.....	3
5.6	Pathophysiologie.....	5
5.6.1	Genetische Faktoren.....	6
5.6.2	Lokale chronische Entzündung.....	6
5.6.3	Atopie/Allergie.....	7
5.6.4	Anatomische/Aerodynamische Faktoren.....	7
5.7	Typ-II-Entzündung.....	8
5.7.1	Beteiligte Zellpopulationen.....	9
5.7.2	Entzündungsmediatoren.....	10
5.8	Therapie.....	12
5.8.1	Lokale Therapie.....	12
5.8.2	Systemische Therapie.....	13
5.8.3	Operation.....	13
5.8.4	Biologika.....	14
5.9	Fragestellung.....	16
6	Material und Methoden.....	18
6.1	Allgemeines zur Datenerhebung.....	18
6.2	Allgemeiner Behandlungsvorgang.....	18
6.3	Nasenpolypen Score (NPS).....	19
6.4	Sinonasal Outcome Test SNOT-22.....	19
6.5	Sniffin' Sticks Test.....	19
6.6	Weitere Diagnostik.....	20
6.7	Behandlungsablauf.....	20
6.8	Statistische Auswertung.....	22

7	Ergebnisse	24
7.1	Demographische Charakteristik vor Therapie mit Biologika	24
7.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	26
7.1.2	Voroperationen	26
7.1.3	Nebendiagnosen (Asthma/AERD)	26
7.1.4	NPS Ausgangswerte	26
7.1.5	SNOT-22 Ausgangswerte	27
7.1.6	SDI Ausgangswerte	28
7.2	Monitoring unter laufender Therapie.....	29
7.2.1	Nebenwirkungen und Verträglichkeit.....	29
7.2.2	NPS	30
7.2.3	SNOT-22.....	32
7.2.4	SDI	35
7.2.5	Vergleich zwischen Dupilumab und Omalizumab	37
7.2.6	Korrelationen/Einflussfaktoren	41
7.2.7	Non-Responder.....	43
8	Diskussion.....	45
8.1	Diskussion der Methodik	45
8.1.1	Intention und Vorteile der retrospektiven Erfassung	45
8.1.2	Limitationen der retrospektiven Erfassung.....	45
8.1.3	NPS	47
8.1.4	SNOT-22.....	47
8.1.5	SDI	47
8.2	Diskussion der Ergebnisse	48
8.2.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	48
8.2.2	Voroperationen	49
8.2.3	Komorbiditäten (Asthma/AERD).....	50
8.2.4	Nebenwirkungen und Verträglichkeit.....	51
8.2.5	NPS	51
8.2.6	SNOT-22.....	53
8.2.7	SDI	54
8.2.8	Vergleich zwischen Dupilumab und Omalizumab	55
8.2.9	Korrelation von Ausgangslaborwerten	56
8.2.10	Non-Responder.....	58
8.2.11	Vergleich zu Real-world-effectiveness Studien	58
9	Fazit und Ausblick.....	60

10	Zusammenfassung.....	62
11	Summary	64
12	Literaturverzeichnis.....	VIII
13	Anhang	XV
14	Verzeichnis der akademischen Lehrer	XVI
15	Danksagung	XVII

2 Abkürzungsverzeichnis

ACT	Asthmakontrolltest
AERD	Analgetika-Intoleranz-Syndrom (Aspirin exacerbated respiratory disease)
AIT	Allergen-Immuntherapie
AR	Allergische Rhinitis
ASS	Acetylsalicylsäure
bFGF	basic fibroblast growth factor
BLC	B lymphocyte chemoattractant
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CRS	Chronische Rhinosinusitis
CRScNP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
CRSsNP	Chronische Rhinosinusitis ohne Nasenpolypen
CT	Computertomographie
CTB	Veränderung zum Ausgangswert (Change to baseline)
DVT	digitale Volumetomographie
ECP	eosinophil cationic protein
EPO	eosinophile Peroxidase
EPOS	European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps
et al.	et alii
EUFOREA	European Forum for Research and Education in Allergy and Airway diseases
IL	Interleukin
ILC	Innate lymphoid cells
IL-R α	IL-4-Rezeptor α
LTC4	cysteinyl leukotrienes
MCID	minimally clinically important difference
NPS	Nasenpolypen Score
PARC	Pulmonary and activation-related chemokine
sc	subkutan
SDF-1	stromal cell-derived factor 1
SDI	Schwellen, Diskrimination und Identifikation Score
SNOT	Sinonasal Outcome Test
SOP	Standard Operating Procedure
TDI	Threshold, discrimination and identification score
TGF- β	Transforming growth factor β
Th2-Zellen	T-Helferzellen vom Typ 2
TNF- α	tumor necrosis factor- α
TSLP	thymic stromal lymphopoietin

UPSID	„University of Pennsylvania <i>Smell Identification Test</i> “
VAS	Visuelle Analog Scala
VCAM	Vascular cell adhesion protein
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
V0	Zeitpunkt vor Therapiebeginn
V1	Zeitpunkt 2-8 Wochen nach Therapiebeginn
V2	Zeitpunkt 2-3 Monate nach Therapiebeginn
V3	Zeitpunkt 5-8 Monate nach Therapiebeginn
V4	Zeitpunkt 10-12 Monate nach Therapiebeginn
V5	Zeitpunkt 14-18 Monate nach Therapiebeginn
QoL	Lebensqualität (Quality of life)

3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnosekriterien CRS	1
Abbildung 2: Diagnostik- und Therapiealgorithmus CRScNP	4
Abbildung 3: Polyposis nasi des mittleren Nasengangs in der Videoendoskopie	5
Abbildung 4: Signalwege der Typ-II-Inflammation	8
Abbildung 5: Kriterien zur Indikationsstellung einer Biologikatherapie nach EPOS 2020.....	18
Abbildung 6: Nasenpolypen Score (NPS) am Beispiel der linken Nasenhaupthöhle.....	19
Abbildung 7: Dosierung von Xolair	22
Abbildung 8: Histogramm des NPS zum Zeitpunkt V0 vor Therapiebeginn	27
Abbildung 9: Histogramm des SNOT-22 zum Zeitpunkt V0 vor Therapiebeginn	28
Abbildung 10: Histogramm des SDI zum Zeitpunkt V0 vor Therapiebeginn	29
Abbildung 11: Veränderung des NPS im Therapieverlauf für Dupilumab, Omalizumab und Mepolizumab im Vergleich.....	32
Abbildung 12: Veränderung des SNOT-22 im Therapieverlauf für Dupilumab, Omalizumab und Mepolizumab im Vergleich.....	34
Abbildung 13: Veränderung des SDI im Therapieverlauf für Dupilumab, Omalizumab und Mepolizumab im Vergleich.....	37
Abbildung 14: Vergleich der Veränderung des NPS zum Ausgangswert im Therapieverlauf zwischen Dupilumab und Omalizumab	39
Abbildung 15: Vergleich der Veränderung des SNOT zum Ausgangswert im Therapieverlauf zwischen Dupilumab und Omalizumab	40
Abbildung 16: Vergleich der Veränderung des SDI zum Ausgangswert im Therapieverlauf zwischen Dupilumab und Omalizumab	41

4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht Biologika	15
Tabelle 2: Übersicht der demographischen Charakteristika der Patienten	25
Tabelle 3: Übersicht über die Ergebnisse	30
Tabelle 4: Vergleich zwischen Dupilumab und Omalizumab	38
Tabelle 5: Korrelation der Ausgangswerte, sowie der Veränderung zum Ausgangswert mit möglichen Einflussfaktoren für Dupilumab.	42
Tabelle 6: Korrelation der Ausgangswerte, sowie der Veränderung zum Ausgangswert mit möglichen Einflussfaktoren für Omalizumab.	43
Tabelle 7: Übersicht über die Therapieversager.....	44

5 Einleitung

5.1 Definition Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen

Die Chronische Rhinosinusitis (CRS) wird definiert als eine entzündliche Veränderung der Nasenschleimhaut (Rhinitis) und der Schleimhaut der Nasennebenhöhlen (Sinusitis), bei der die Beschwerden länger als 12 Wochen anhalten. Hierbei besteht nahezu immer eine Erkrankung von Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlenschleimhaut, sodass sich der Begriff der Rhinosinusitis etabliert hat. Es wird unterschieden in chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (cum, CRS_{cNP}) und Chronische Rhinosinusitis ohne Nasenpolypen (sine, CRS_{sNP}) (Stuck, Beule et al. 2018, Fokkens, Lund et al. 2020).

Klinische Kriterien für die CRS sind eine Entzündung der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen mit mindestens zwei der folgenden Symptome, wobei eins den ersten beiden Symptomen entsprechen muss: Nasale Obstruktion/Nasenatmungsbehinderung/Sekretstau; nasale Sekretion (anterior/posterior); zudem Gesichtsschmerz/-druck; Reduktion oder Verlust des Geruchssinns (Hyp-/Anosmie). Zusätzlich zu den klinischen Symptomen sollten entweder Pathologien in der Endoskopie oder in der Computertomographie (CT) bestehen. Endoskopische Zeichen wären: Nasale Polypen, Austritt eitrigem Sekret aus dem mittleren Nasengang oder eine ödematöse Schleimhautveränderung des mittleren Nasengangs. In der CT der Nasennebenhöhlen sollten sich Schleimhautveränderungen im ostiomeatalen Komplex oder

Klinische Diagnosekriterien der CRS

Entzündung der Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlen mit mindestens zwei der folgenden Symptome (wobei eins den ersten beiden Symptomen entsprechen muss)

- Nasale Obstruktion/Nasenatmungsbehinderung/Sekretstau
- nasale Sekretion (anterior/posterior)
- Gesichtsschmerz/-druck
- Hyp- oder /Anosmie

+ Pathologien in der Endoskopie

- Nasale Polypen
- Austritt eitrigem Sekret aus dem mittleren Nasengang
- ödematöse Schleimhautveränderung des mittleren Nasengangs

Und/oder Pathologie im CT

- Schleimhautveränderungen im ostiomeatalen Komplex oder den Nasennebenhöhlen

Abbildung 1: Diagnosekriterien CRS - modifiziert nach Fokkens, Lund et al. (2020)

den Nasennebenhöhlen finden. Bei der CRScNP sollten sich Polypen in der Endoskopie zeigen, bei der CRSsNP sollten keine Polypen sichtbar sein (Fokkens, Lund et al. 2019).

5.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der CRS ist auf Grund für lange Zeit uneinheitlicher Diagnosestellung und der starken regionalen Unterschiede schwer genau zu bestimmen. Für Europa wird die Prävalenz auf Basis von Symptomfragebögen mit 10,9% angegeben (Hastan, Fokkens et al. 2011), wird dies kombiniert mit CT-Untersuchungen, ergibt sich ein Wert von 3-6,4% (Dietz de Loos, Lourijssen et al. 2019). Detaillierte Daten für Deutschland fehlen bisher, es wird jedoch eine weltweite relevante Prävalenz belegt. Eindeutige Geschlechtsunterschiede ließen sich nicht zeigen (Beule 2015).

Die Daten bezüglich der Prävalenz der CRScNP sind begrenzt, in der Literatur werden 2,1-2,7% angegeben, wobei diese mit zunehmendem Alter zunimmt und hier auch das männliche Geschlecht häufiger betroffen ist (Johansson, Akerlund et al. 2003, Klossek, Neukirch et al. 2005, Won, Kim et al. 2018). In einer retrospektiven Analyse auf Basis der ICD-10 Verschlüsselung in Deutschland zeigte sich ebenfalls eine höhere Prävalenz bei Männern (Starry, Hardtstock et al. 2022). Jedoch wird beschrieben, dass Frauen häufiger unter schweren Verläufen leiden (Stevens, Peters et al. 2015).

CRScNP ist eine Erkrankung, die vor allem Patienten mittleren Alters betrifft (Johansson, Akerlund et al. 2003), bei einer Polyposis im Alter von unter 20 Jahren sollten weitere Differentialdiagnosen, vor allem die Cystische Fibrose in Betracht gezogen werden. Bei Patienten über 80 Jahre sollte bei Neuauftreten einer Polyposis eine Neoplasie ausgeschlossen werden (Fokkens, Lund et al. 2020).

Die Kosten für das Gesundheitswesen durch die CRS sind enorm, sowohl durch die direkten Therapiekosten als auch durch die indirekten Kosten in Form von verlorener Arbeitskraft. Dies sollte ein weiterer Anreiz für eine optimierte Gesundheitsversorgung von Patienten mit CRS darstellen (Smith, Orlandi et al. 2015).

Die indirekten Kosten hängen maßgeblich mit der Einschränkung der Lebensqualität zusammen (Rudmik 2017).

5.3 Lebensqualität

Lebensqualität (Quality of life; QoL), ist ein Begriff, der körperliche, psychische, soziale, ökonomische und emotionale Aspekte des Lebens umfasst und einbindet. Hierbei sollte der

Fokus der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf den funktionellen Einschränkungen liegen, die der Patient selbst als relevant betrachtet (Schipper 1990, Juniper 1997). Patienten mit einer CRScNP leiden chronisch unter diversen Symptomen, die sie im Alltag belasten. Die daraus resultierenden Einschränkungen sollten bei der Diagnosestellung mittels spezifischer Fragebögen erfasst und im Verlauf der Therapie kontrolliert werden. Komorbiditäten wie Asthma können hier einen kumulativ negativen Effekt auf die QoL zeigen (Alobid, Bernal-Sprekelsen et al. 2008). Patienten mit einer ausgeprägten Einschränkung des Geruchssinns geben in Fragebögen bezüglich sinuasier Symptome (z.B. Sinonasal Outcome Test SNOT) einen deutlichen negativen Effekt auf die Lebensqualität an, zudem wurde eine erhöhte Anfälligkeit für psychologische Erkrankungen wie Depressionen, Angststörungen und Phobien beschrieben (Chung, Lee et al. 2015).

5.4 Risikofaktoren/Komorbiditäten

Ein relevanter Risikofaktor für die CRS ist das Rauchen (Hastan, Fokkens et al. 2011, Beule 2015). In allen Altersgruppen besteht ein starker Zusammenhang zwischen Asthma und CRS. Liegt zeitgleich ebenfalls eine allergische Rhinitis (AR) vor, steigert dies das Risiko für eine CRS. Eine CRS ohne eine AR ist assoziiert mit Asthma im Erwachsenenalter (Jarvis, Newson et al. 2012). Dies wurde von Won et al. ebenfalls für die CRScNP beschrieben (Won, Kim et al. 2018).

Der Einfluss von Allergien bleibt weiterhin umstritten, eine Allergiediagnostik mit ggf. anschließender Therapie wird aber weiterhin als Option gesehen (Fokkens, Lund et al. 2020).

Das Analgetika-Intoleranz-Syndrom (Aspirin exacerbated respiratory disease; AERD) ist ebenfalls eine häufige Komorbidität der CRScNP, 16% der Patienten leiden unter dieser Kombination von Asthma mit einer Analgetika-Intoleranz, auch Samter-Trias genannt (Stevens, Peters et al. 2017).

5.5 Diagnostik

In der S2k-Leitlinie Rhinosinusitis von 2017 finden sich Empfehlungen bezüglich der Diagnostik der CRS, unterstützend kann die EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) von 2020 herangezogen werden.

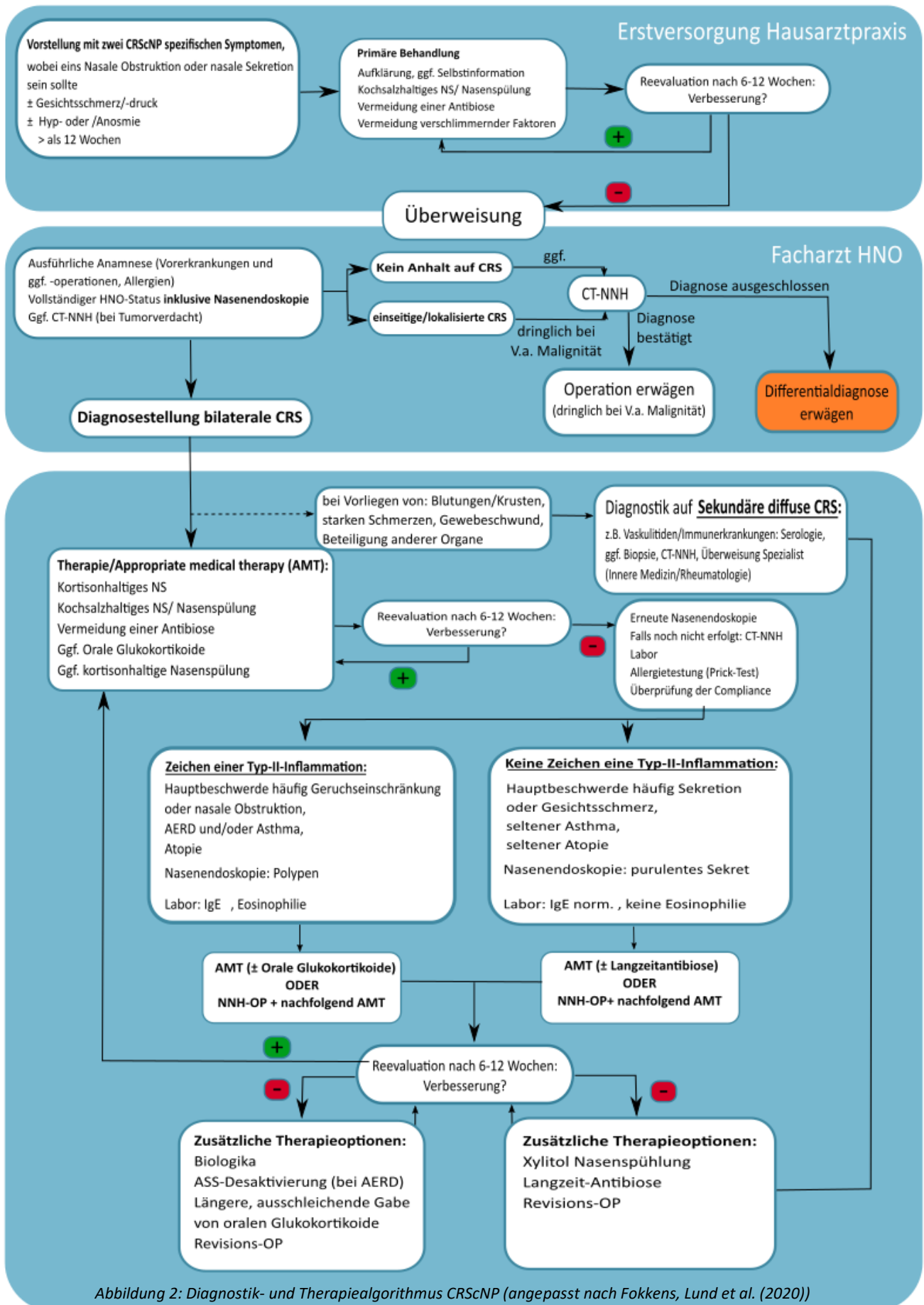


Abbildung 2: Diagnostik- und Therapiealgorithmus CRScNP (angepasst nach Fokkens, Lund et al. (2020))

In der Anamnese sollten die allgemeinen und spezifischen Symptome, v.a. die für die Diagnosestellung wichtige Nasenatmungsbehinderung, anteriore oder posteriore nasale Sekretion, Gesichtsschmerz und Riechstörung, sowie ihre zeitliche Dauer, erfasst werden. Hierbei können spezifische Fragebögen helfen, um die Symptomschwere einzuschätzen (Hopkins 2019). Relevante Nebenerkrankungen (z.B. Asthma) sowie Allergien sollten erfragt werden. Die bisherige Therapie, v.a. Medikation und Voroperationen im Bereich der Nase sollten

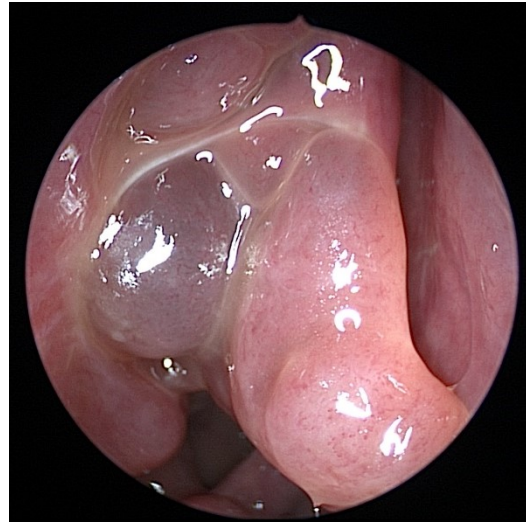


Abbildung 3: Polyposis nasi des mittleren Nasengangs in der Videoendoskopie

erfasst werden. In der klinischen Untersuchung sollte die anteriore Rhinoskopie sowie eine Endoskopie der vorderen und hinteren Nasenabschnitte erfolgen. Als bildgebendes Verfahren wird die Durchführung einer low-dose CT mit Dünnschichtdaten in allen drei Ebenen (axial, coronar und sagittal) empfohlen. Alternativ kann eine digitale Volumetomographie (DVT) erfolgen. Die Nasenendoskopie sowie die Bildgebung mittels CT/DVT sind beide hinsichtlich der Differenzierung einer CRS mit oder ohne Nasenpolypen ausschlaggebend. Eine routinemäßige laborchemische Untersuchung ist nicht empfohlen. Bei Hinweisen auf eine systemische Grunderkrankung sollte in Abstimmung mit anderen beteiligten Fachdisziplinen eine gezielte Diagnostik erfolgen (z.B. bei Verdacht auf Cystische Fibrose, Granulomatose mit Polyangiitis etc.). Bei Verdacht auf ein AERD gilt die orale Provokationstestung im stationären Setting als Goldstandard (Pfaar and Klimek 2006, Kowalski, Makowska et al. 2011). Die allergologische Testung auf ganzjährig vorkommende Inhalationsallergene ist einmalig im Krankheitsfall indiziert, saisonal vorkommende Inhalationsallergene können zusätzlich untersucht werden, sollten sich die chronischen Beschwerden saisonal ändern (Stuck, Beule et al. 2018).

Da die olfaktorische Dysfunktion bei Patienten mit CRS, v.a. bei Patienten mit Nasenpolypen sehr häufig ist, sollte zudem bei allen Patienten eine objektivierbare Riechtestung, z.B. mittels Sniffin' sticks, erfolgen. Vielen Patienten ist das Ausmaß ihrer Beeinträchtigung nicht bewusst. Zudem dient es als Ausgangswert im Verlauf der Therapie (Kohli, Naik et al. 2017).

5.6 Pathophysiologie

Die Pathogenese der CRS_{NP} ist viel untersucht aber weiterhin nicht abschließend geklärt. Ein Großteil der Erkrankungsfälle wird als idiopathisch gewertet, jedoch kann die nasale Polyposis

auch als Teil einer genetischen, vaskulären oder immunologischen Grunderkrankung auftreten (z.B. bei Cystischer Fibrose, Vasculitiden oder einer allergischen fungalen Sinusitis) (Hopkins 2019). Die sinunasale Schleimhaut ist der erste Kontakt zwischen dem Wirt und eingeatmeten Allergenen, Reizstoffen und Pathogenen. Die epitheliale Zellschicht fungiert als mechanische Barriere zu diesen Umwelteinflüssen, unterstützt durch den von Becherzellen gebildeten Schleim, in dem gelöst die Fremdmaterialien über das Flimmerepithel in den Rachen transportiert werden. Eine Störung dieser sogenannte mukoziliäre Clearance scheint die Entstehung der CRS zu unterstützen (Chen, Antunes et al. 2007, Bachert, Pawankar et al. 2014). In der Nasenschleimhaut bei Patienten mit CRS und in den Polypen zeigen sich in der Regel gutartige Veränderungen des Epithels mit Abnahme der Becherzellen und submukösen Drüsen, Schädigung der Fibroblasten mit einer Zunahme an Kollagenfasern und einem Gewebeödem, einer Verdickung der Basalmembran und einer erhöhten Anzahl von eingewanderten Entzündungszellen. Maligne Entartungen sind sehr selten. Die meisten eingewanderten Zellen sind Eosinophile Granulozyten, zudem zeigen sich geringere Zahlen von Mastzellen, Neutrophilen, Lymphozyten und Makrophagen (Pawliczak, Lewandowska-Polak et al. 2005). Im Folgenden werden weitere Faktoren beleuchtet, die als relevant für die Pathogenese der Polyposis angesehen werden: Genetische Faktoren, die chronische lokale Entzündung, Allergien/Atopie und anatomische Faktoren.

5.6.1 Genetische Faktoren

Es wurde beschrieben, dass bei ca. 14% der Patienten eine positive Familienanamnese besteht, jedoch ist die Datenlage weiterhin sehr beschränkt (Greisner and Settupane 1996). Abgesehen von der CFTR- Gen-Mutation (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) bei der Cystischen Fibrose gibt es wenige eindeutige genetische Mutationen die wiederholt mit CRS_{NP} assoziiert sind (Hsu, Avila et al. 2013). Bei komplexen chronischen Erkrankungen wie der CRS geht man davon aus, dass multiple Gene eine Rolle spielen, wobei jedoch die Auswirkungen der einzelnen Mutationen jeweils nur schwach sind und kleine Effekte bzw. Dysfunktionen im System bewirken, welche erst in Kombination mit weiteren Defekten zum Vollbild der Erkrankung führen (Fokkens, Lund et al. 2020).

Es lässt sich vermuten, dass eine Kombination aus genetischen Prädispositionen und Umwelteinflüssen eine Rolle in der Pathogenese spielt (Stevens, Schleimer et al. 2016).

5.6.2 Lokale chronische Entzündung

Die Rolle einer lokalen bakteriellen, viralen oder fungalen Entzündung in der Entstehung der CRS_{NP} wird schon lange diskutiert und erforscht. Es hat sich gezeigt, dass die bakterielle Vielfalt der Normalflora bei Patienten mit CRS reduziert ist, gleichzeitig ist die Bakterienzahl insgesamt

erhöht. Es bleibt aber unklar, ob diese Veränderungen die Ursachen oder die Folgen der Erkrankung sind. Die Daten bezüglich einer viralen Komponente sind sehr knapp und erfordern weitere Studien. Alternative Ansätze vermuten eine Sensibilisierung der T-Helferzellen gegen Pilze der Normalflora mit der Folge einer allergischen Typ-II-Inflammation bei Patienten mit CRScNP (Mahdavinia, Keshavarzian et al. 2016).

Einer der am besten untersuchten Keime ist *Staphylokokkus aureus*. Patienten mit einer Polyposis zeigen eine hohe Prävalenz für eine Kolonisation mit *S. aureus*, aber sie kann nicht bei allen Patienten nachgewiesen werden. Als dominante Pathogenitätsfaktoren werden das sogenannte Staphylokokken-Superantigen und die Biofilm Bildung angesehen. Die Rolle von *S. aureus* in der Pathogenese wird in der Unterstützung der Typ-II-Inflammation, der Schädigung der Barrierefunktion der Mucosa und der mukoziliären Clearance in den Nebenhöhlen gesehen. Hierdurch soll die Polypenbildung vorangetrieben werden. Jedoch kann dies nur ein weiterer Baustein des komplexen Vorgangs sein, hat sich doch auch gezeigt, dass eine gezielte Therapie gegen Staphylokokken keinen ausschlaggebenden Effekt in der Therapie der CRScNP ergeben hat (Vickery, Ramakrishnan et al. 2019). Neben *S. aureus* ist eine Schädigung des Epithels auch für *Pseudomonas aeruginosa* beschrieben (Nomura, Obata et al. 2014).

5.6.3 Atopie/Allergie

Viele Studien haben versucht, den Einfluss von Allergien oder einer Atopie auf die CRScNP zu untersuchen, jedoch zeigen sich unterschiedliche Ergebnisse. Wilson et al. zeigte in einem Review von 2014, dass zehn Arbeiten eine Assoziation zwischen Allergie und CRScNP zeigten, eine Arbeit nur einen möglichen Zusammenhang zeigte, wohingegen sieben Arbeiten keine Assoziation nachweisen konnten. Auch hier werden weitere Daten zur Einschätzung einer Anti-Allergischen Therapie mit ihrem Effekt auf die CRScNP benötigt. Es wird trotzdem, in Hinblick auf die moderaten Kosten und Nebenwirkungen, eine Allergietestung und ggf. Therapie im Rahmen der Diagnostik empfohlen (Wilson, McMains et al. 2014).

5.6.4 Anatomische/Aerodynamische Faktoren

Eine zentrale Rolle in der Belüftung der Nasennebenhöhlen spielt der ostiomeatale Komplex. In diesem Bereich des mittleren Nasengangs treffen sich die Ausführungsgänge von Sinus maxillaris, ethmoidalis und frontalis. Kommt es in dieser Region zu einer Behinderung des Sekret-Abflusses und der Luftzirkulation, hat dies eine Störung des Pathogen-Abflusses in allen diesen Gebieten zur Folge, welche eine chronische Entzündung begünstigen kann. Ursachen hierfür können eine Hyperplasie der Nasenmuscheln, eine Septumdeviation oder ein Schleimhautödem sein (Pawliczak, Lewandowska-Polak et al. 2005).

5.7 Typ-II-Inflammation

In der Pathogenese der CRSsNP wird bei vielen Patienten die Entzündungsreaktion durch ein spezielles Muster an Mediatoren, Cytokinen und Entzündungszellen geprägt, welche als Typ-II-Inflammation bezeichnet wird, da sie maßgeblich über die TH2-Zellen initiiert wird. Es werden auch Typ-I und Typ-III Endotypen beschrieben, für die CRSsNP steht jedoch aktuell die Typ-II-Inflammation im Vordergrund (Kato, Peters et al. 2022).

Die treibenden Entzündungsmediatoren sind IgE und IL-4, IL-5 und IL-13 welche von TH2-Zellen und Innate lymphoid cells (ILC) gebildet werden, sowie die Alarmine IL-25, IL-33 und thymic stromal lymphopoietin (TSLP) (Robinson, Humbert et al. 2017).

Bei bis zu 80% der europäischen Patienten mit CRSsNP steht die Typ-II-Inflammation im Vordergrund, während es bei den Patienten mit CRSsNP nur ca. 50% sind (Delemarre, Holtappels et al. 2020, Bachert, Desrosiers et al. 2021).

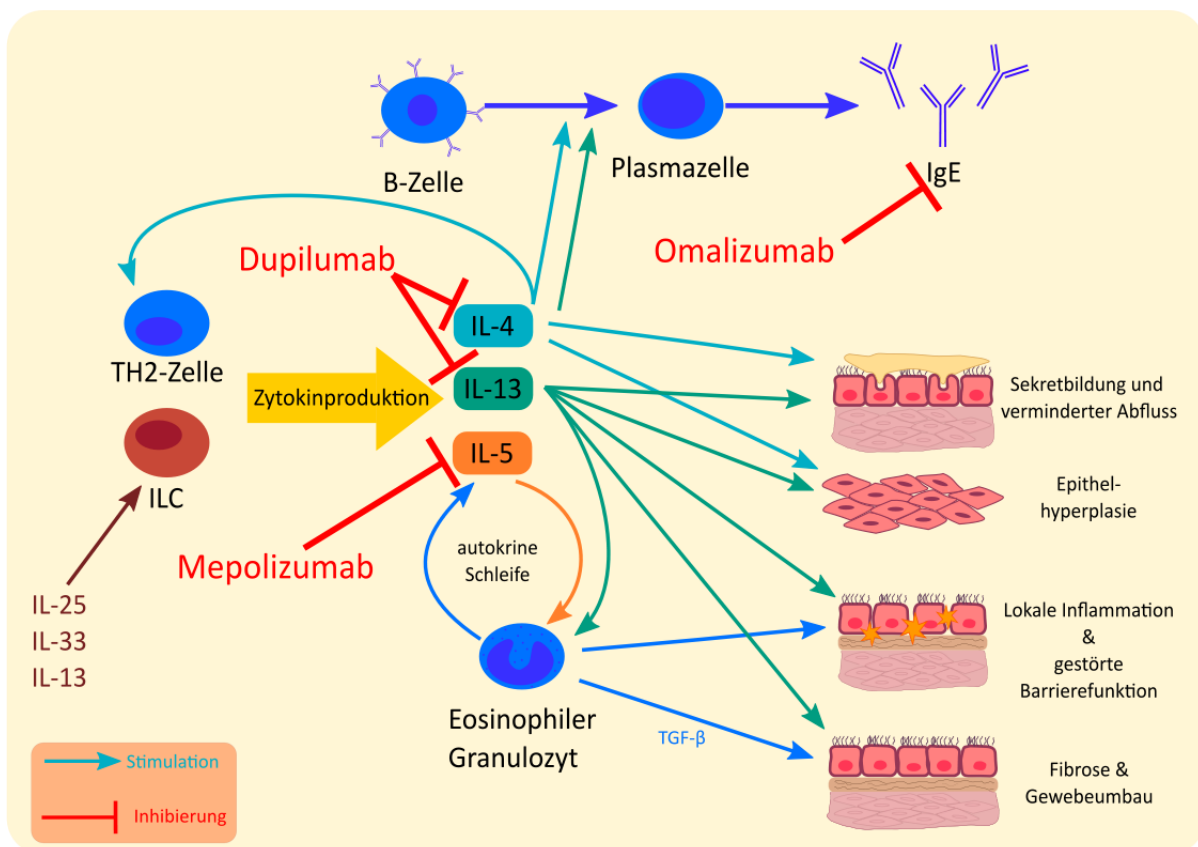


Abbildung 4: Signalwege der Typ-II-Inflammation: Typ-II-Zytokine stimulieren die IgE-Sekretion, die Aktivierung der Eosinophilen und diverser lokaler Gewebeveränderungen, Angriffspunkte der Biologika ILC: Innate lymphoid cells; IL: Interleukin; TGF-β: Transforming growth factor (angepasst nach Robinson, Humbert et al. (2017), Kato, Peters et al. (2022))

5.7.1 Beteiligte Zellpopulationen

Die chronische Entzündung im Gewebe wird unterstützt durch Entzündungsmediatoren, die durch ortsständige und eingewanderte Zellen freigesetzt werden.

5.7.1.1 Epithelzellen

Die Epithelzellen der Nasenschleimhaut spielen eine wichtige Funktion als physische Barriere gegen eindringende Stoffe und deren Abtransport in Form der mukoziliären Clearance. Bei Patienten mit CRScNP ist diese Barriere geschädigt, was zu einer erhöhten Gewebeporosität und verringertem epithelalem Widerstand führt (Stevens, Schleimer et al. 2016). Die Epithelzellen bilden viele unterschiedliche Cytokine und Wachstumsfaktoren, welche wiederum Eosinophile und Lymphozyten rekrutieren und aktivieren und damit die lokale Entzündung begünstigen (Pawliczak, Lewandowska-Polak et al. 2005). Diese wird weiter gefördert durch die gestörte Barrierefunktion des geschädigten Epithels, welches mit weiteren eingeatmeten Pathogenen in Kontakt kommt (Stevens, Schleimer et al. 2016).

5.7.1.2 T-Lymphozyten

Die Immunantwort bei CRScNP ist zu einem großen Teil T-Zell-vermittelt. Bei Patienten mit CRS zeigten sich insgesamt erhöhte Werte für T-Lymphozyten, wobei bei Patienten mit Nasenpolypen die Anzahl aktivierter T-Zellen (CD25) signifikant höher waren. Zudem zeigte sich, dass maßgeblich T-Helferzellen vom Typ 2 (Th2-Zellen) durch eine verstärkte Produktion von Cytokinen an der Pathogenese der CRScNP beteiligt sind (Van Zele, Claeys et al. 2006, Fokkens, Van Der Lans et al. 2021).

5.7.1.3 Eosinophile Granulozyten

Die CRScNP wird charakterisiert durch eine Typ-II-Inflammation mit Remodeling der anatomischen Strukturen in Form von Pseudozystenbildung mit Albuminanreicherung, Ödembildung mit reduziertem Kollagen in der extrazellulären Matrix und einer massiven Einwanderung von Entzündungszellen, welche in der kaukasischen Bevölkerung vor allem aus Eosinophilen bestehen (Bachert, Pawankar et al. 2014).

Eosinophile spielen eine wichtige Rolle als Ursprung für viele Entzündungsmediatoren wie Interleukin 5 (IL-5), Eotaxin, eosinophile Peroxidase (EPO), cysteinyl leukotrienes (LTC4) und eosinophil cationic protein (ECP), welche in Nasenpolypen im Vergleich zu normaler Nasenschleimhaut vermehrt produziert werden. Über 50% der Eosinophilen exprimieren mRNA für IL-5. IL-5 aktiviert wiederum Eosinophile und bildet damit eine mögliche autokrine Schleife der Aktivierung und des Überlebens der Eosinophilen (Bachert, Wagenmann et al. 1997).

Bachert et al. zeigte eine signifikante Korrelation der Anzahl der Eosinophilen in Nasepolypen mit dem totalen IgE, sowie von IL-5, ECP, LTC₄/D₄/E₄ und sCD23, einem löslichen IgE Rezeptor (Bachert, Gevaert et al. 2001).

5.7.1.4 Mastzellen

Mastzellen können durch IgE aktiviert werden und daraufhin die IgE Produktion in B-Zellen steigern, wodurch die Inflammation gefördert wird (Pawankar, Okuda et al. 1997). Zudem sind Mastzellen die Produzenten des basic fibroblast growth factors (bFGF), welcher durch Fibroblastenproliferation und Vermehrung der Gefäßeinsprossung zu der Polypbildung beitragen kann (Norlander, Westermarck et al. 2001).

5.7.1.5 Innate lymphoid cells (ILC)

Es hat sich gezeigt, dass ILC eine wichtige regulierende Funktion in der angeborenen Immunantwort spielen, u.a. über Interleukinsynthese, und zudem Einfluss auf den Gewebeumbau nehmen können. CRTH2 (chemoattractant receptor– homologous molecule expressed on TH2 lymphocytes) ILC sind deutlich vermehrt in Nasenpolypen im Vergleich zu gesunder Nasenschleimhaut. Nach Stimulation durch IL-25 und IL-33 produzieren sie IL-13 und IL-5 und sind damit maßgeblich an der Typ-II-Inflammation beteiligt (Mjosberg, Trifari et al. 2011).

5.7.2 Entzündungsmediatoren

An der Pathogenese der CRScNP sind zahlreiche Entzündungsmediatoren wie Wachstumsfaktoren, Zytokine und Chemokine beteiligt, wobei hier kurz auf einzelne dieser besonders relevanten Mediatoren eingegangen wird.

5.7.2.1 Chemokine

Chemokine spielen eine Rolle in der Initiierung der Chemotaxis (Anlockung) von Immunzellen wie Eosinophilen, Neutrophilen, Makrophagen und T- und B-Zellen ins Gewebe. Hierbei spielen unter anderem Eotaxin 1-3 für die Chemotaxis der Eosinophilen eine relevante Rolle. In Nasenpolypen konnte eine erhöhte Expression von Eotaxin mRNA gefunden werden (Bartels, Maune et al. 1997). Ebenso konnte eine erhöhte Expression von Pulmonary and activation-related chemokine (PARC) gezeigt werden, welches mit der Typ-II-Inflammation in Verbindung gebracht wird und naive T-Zellen, B-Zellen sowie unreife dendritische Zellen rekrutiert und Fibroblasten aktiviert (Peterson, Poposki et al. 2012). Die Rekrutierung von Lymphozyten, vor allem B-Zellen, wird durch den stromal cell-derived factor 1 (SDF-1) und das B lymphocyte chemoattractant (BLC) initiiert, welche sich ebenfalls erhöht in Nasenpolypen gezeigt haben (Patadia, Dixon et al. 2010).

Es zeigen sich also viele Chemokine, deren Expression bei CRScNP deutlich erhöht ist und damit eine relevante Rolle in der Inflammation spielen können.

5.7.2.2 Cytokine

Hauptsächlich für die Typ-II-Inflammation verantwortliche Cytokine sind die sogenannten TH2-Zellen Cytokine IL-4, IL-5 und IL-13. IL-4 und IL-13 spielen in der Pathogenese allergischer Erkrankungen eine Rolle, sie sind beide abhängig vom IL-4-Rezeptor α (IL-R α) und werden häufig simultan von TH2-Zellen produziert, sodass eine Differenzierung der Unterschiede lange schwierig war (Corry 1999, Izuhara, Arima et al. 2002, Fokkens, Van Der Lans et al. 2021). Sie induzieren die IgE-Synthese in B-Zellen und die Differenzierung von TH2-Zellen, in der Folge nehmen sie Einfluss auf die Mukus-Sekretion und die Dicke der Basalmembran (Izuhara and Shirakawa 1999). IL-4 kann die VCAM-1 (Vascular cell adhesion protein 1) Expression induzieren und damit die Migration von Eosinophilen ins Gewebe erhöhen (Schleimer, Sterbinsky et al. 1992).

IL-13 kann auch von Eosinophilen und Mastzellen gebildet werden, es ist bei Patienten mit CRScNP ebenfalls deutlich erhöht (Van Bruaene, Perez-Novo et al. 2008).

IL-5 ist ein Schlüsselprotein für die Gewebeeosinophilie, es wird von Eosinophilen gebildet und führt über eine autokrine Stimulation zu Aktivierung und verlängertem Überleben der Eosinophilen (Bachert, Wagenmann et al. 1997).

Neuere Studien beschäftigen sich mit den sogenannten Alarminen IL-25, IL-33 und TSLP. Diese werden von Epithelzellen gebildet und aktivieren dendritische Zellen und Natürliche Killerzellen und induzieren hierüber die Entzündungskaskade der Typ-II-Inflammation. Zusätzlich werden ILC2 aktiviert, welche wiederum IL-5 und IL 13 bilden (Mjosberg, Trifari et al. 2011, Robinson, Humbert et al. 2017).

5.7.2.3 Immunglobulin E

Im Vergleich zur CRScNP zeigten sich bei Patienten mit Nasenpolypen die Level des totalen IgE erhöht, ebenfalls erhöht war die Anzahl der Plasmazellen, was für eine lokale Bildung des IgE in der Nasenschleimhaut spricht (Van Zele, Claeys et al. 2006). Auch wenn das totale IgE nicht erhöht ist, kann das lokale IgE in der Nasenschleimhaut deutlich erhöht sein. Die Produktion von IgE wird durch die Typ-II-Inflammation gefördert, das Th2-Cytokin IL-4 unterstützt den Klassenwechsel von IgM, IgA oder IgG zu IgE (De Schryver, Devuyt et al. 2015). ILC können über die Stimulation durch IL-25 und IL-33 wiederum IL-4, IL-5 und IL-13 bilden, und so ohne direkte Th2-Beteiligung die Bildung von lokalem IgE unterstützen (Neill, Wong et al. 2010).

5.7.2.4 Wachstumsfaktoren (Growth factors)

In entzündlich verändertem Gewebe wurde eine vermehrte Bildung von Transforming growth factor β (TGF- β) durch Eosinophile beobachtet, im Vergleich zu normaler Mukosa. TGF- β wird für strukturelle Veränderungen wie Fibrose und Verdickung der Basalmembran verantwortlich gemacht und kann so zu der Pathogenese der CRS beitragen, ist jedoch vor allem bei Patienten ohne Nasenpolypen erhöht (Ohno, Lea et al. 1992, Van Bruaene, Perez-Novo et al. 2008).

5.8 Therapie

Die Therapie der CRS_{cNP} sollte als Stufentherapie nach Goldstandard erfolgen. Hierbei sollte zunächst die konservative Therapie mit intranasalen Glukokortikoiden für sechs bis zwölf Wochen erfolgen. Bei ausbleibender Besserung kann eine orale Glukokortikoid-Stoßtherapie erwogen werden (Stuck, Beule et al. 2018). Sollte auch dies, in Kombination mit der intranasalen Therapie, keine anhaltende Besserung erzielen, können die operativen Therapieoptionen evaluiert werden. Bei Patienten mit Rezidiven nach operativer Therapie mit starkem Leidensdruck und fehlender Besserung unter o.g. Standardtherapie kann die Gabe von Biologika erwogen werden.

Nachfolgend wird auf die einzelnen Therapiestufen näher eingegangen.

5.8.1 Lokale Therapie

In der S2-Leitlinie CRS wird als konservative Therapie die Anwendung von Nasenspülungen mit iso- bis leicht hypertoner Salzlösung empfohlen, es gibt jedoch nur wenig Evidenz zu der genauen Anwendung (Applikationsform, Häufigkeit, Dauer oder Frequenz). Von einer lokalen Therapie mit Dekongestiva (abschwellendem Nasenspray) zur kurzzeitigen Verbesserung der Nasenatmung wird auf Grund der Gefahr einer Abhängigkeit und folgenden Rhinitis medicamentosa abgeraten. Es besteht ein starker Konsens bezüglich der Verwendung von intranasalen Glukokortikoiden, diese gilt für alle Versorgungsebenen als Erstlinientherapie (Stuck, Beule et al. 2018). Die Therapie führt zu einer Größenabnahme der Nasenpolypen, Reduktion der subjektiven Beschwerden und Abnahme der Rezidivhäufigkeit postoperativ (Rudmik and Soler 2015). Als lokale Nebenwirkung ist die Epistaxis zu nennen, wobei jedoch die Schwere der Blutung häufig nicht beschrieben ist (Chong, Head et al. 2016). Ein Unterschied bezüglich der verschiedenen Präparate konnte nicht gefunden werden. Eine Verbesserung der Symptome durch eine höhere Dosierung konnte nicht sicher nachgewiesen werden, jedoch nahm das Risiko für eine Epistaxis zu (Chong, Head et al. 2016).

Bei längeren Verläufen kann auch eine Nasenspülung zusätzlich mit Xylitol, einem Zuckeralkohol, der antibakteriell wirken soll, Natriumhyaluronsäure oder Xyloglucan erwogen werden (Fokkens, Lund et al. 2020).

5.8.2 Systemische Therapie

5.8.2.1 Orale Glukokortikoide

Die Gabe von systemischen Glukokortikoiden kann bei Patienten mit Symptomexazerbation nach Ausreizen der o.g. konservativen Maßnahmen kurzzeitig erwogen werden. Dabei wird über zwei bis drei Wochen, am besten zusätzlich zu der lokalen Therapie, ein orales Glukokortikoid eingenommen. Eine zusätzliche Besserung der nasalen Beschwerden sowie der lokalen Entzündung wird beschrieben, jedoch ist zu beachten, dass diese Wirkung nicht langanhaltend nachgewiesen werden konnte und es zudem im Vergleich zur lokalen Gabe ein höheres Risiko für systemische Nebenwirkungen wie gastrointestinale Beschwerden und Schlafstörungen gibt. Es sollte also als ein zusätzlicher Baustein der Therapie angesehen werden, nicht als alleinstehendes Mittel (Alobid, Benitez et al. 2014, Rudmik and Soler 2015, Stuck, Beule et al. 2018).

5.8.2.2 Antibiose

Eine orale Antibiose bei CRScNP ist nicht generell empfohlen. Bei akuter Exazerbation und dem Verdacht einer Superinfektion kann eine Breitspektrum-Antibiose empfohlen werden. Idealerweise sollte dann eine gezielte Antibiose nach Erregerbestimmung und Resistenzlage erfolgen. Bei Patienten mit Rezidiv-Polyposis kann eine Langzeit-Antibiose mit Doxycyclin oral erwogen werden. Hierbei hat sich eine deutliche Reduktion der Polypengröße gezeigt, ähnlich zu den Effekten einer oralen Glukokortikoidtherapie, jedoch mit länger andauernder Wirkung nach Absetzen der Therapie (Van Zele, Gevaert et al. 2010, Rudmik and Soler 2015, Stuck, Beule et al. 2018).

5.8.2.3 ASS-Desaktivierung

Bei Patienten mit CRScNP im Rahmen einer gesicherten AERD sollte zusätzlich zu der konservativen Therapie im Fall einer Rezidiv-Polyposis eine adaptive Desaktivierung mit Acetylsalicylsäure (ASS) erwogen werden. Es zeigte sich bei diesen Patienten eine Verbesserung der Symptomatik, die Therapie muss jedoch in der Regel lebenslang fortgesetzt werden. Zudem muss nach einer Pausierung der Einnahme eine erneute Desaktivierung in kontrolliertem Setting erfolgen, da es sonst zu lebensgefährlichen anaphylaktischen Reaktionen kommen kann. Nebenwirkungen wie gastrointestinale Beschwerden können zu einer verschlechterten Compliance, sowie zum Therapieabbruch führen (Ibrahim, Singh et al. 2014, Stuck, Beule et al. 2018).

5.8.3 Operation

Bei Patienten mit persistierenden Beschwerden nach einem adäquaten Behandlungsversuch mit Nasenspülung und intranasalen Glukokortikoiden über mehrere Wochen sollte, nach der

entsprechenden Bildgebung, eine operative Sanierung in Form einer endoskopischen endonasalen Chirurgie erwogen werden. Diese dient der Verbesserung der Drainage und Ventilation der Nasennebenhöhlen (Stuck, Beule et al. 2018). Die chirurgische Therapie ist eine wirksame und wichtige Therapie der CRScNP, jedoch zeigen sich auch nach der Operation nicht alle Patienten dauerhaft beschwerdefrei. Es zeigte sich eine Rezidivrate von bis zu 40% für Nasenpolypen bis zu 18 Monate nach der Operation (DeConde, Mace et al. 2017).

5.8.4 Biologika

In der aktualisierten Leitlinie CRS von 2022 sind erstmalig Biologika mit nachgewiesener Wirksamkeit und mit Zulassung auf dem deutschen Markt erwähnt und können als Therapieoption bei Therapieversagen eingesetzt werden (Pfaar, Beule et al. 2022). Eine Übersicht wird in Tabelle 1 dargestellt. Im Oktober 2019 wurde für die schwere therapieresistente CRScNP das Biologikum Dupilumab, ein Anti-IL-4/-13-Antikörper, zugelassen. Seit August 2020 wurde Omalizumab, ein Anti-IgE-Antikörper, und seit November 2021 auch Mepolizumab, ein Anti-IL-5-Antikörper, in der gleichen Indikation zugelassen. Noch in der Zulassungsstudie befindet sich Benralizumab und Depemokimab, jeweils Anti-IL-5-Antikörper, sowie Tezepelumab, ein IgG λ -Antikörper.

Dabei ist die Add-on-Therapie in Kombination mit intranasalen Kortikosteroiden gemeint, die Indikation nach Zulassung ist jedoch unterschiedlich, abhängig von den Präparaten. Bei Patienten, deren Erkrankung mit systemischen Kortikosteroiden und/oder einer Operation nicht ausreichen kontrolliert ist, sind Dupilumab und Mepolizumab zugelassen. Für Omalizumab liegt die Zulassung bereits vor, wenn mit intranasalen Kortikosteroiden keine ausreichende Krankheitskontrolle erzielt wurde (Pfaar, Beule et al. 2022). Diese Medikamente sind in Ihrer Anwendung und Sicherheit bereits erprobt für andere immunologische Krankheitsbilder wie dem Asthma bronchiale, der Urtikaria oder der atopischen Dermatitis. Die hohen Kosten der Therapie sowie die voraussichtlich lebenslange Therapiedauer führen dazu, dass die Indikationsstellung sehr genau geprüft werden sollte, um sicherzustellen, dass die Therapie notwendig, zweckmäßig und ausreichend ist, um auch den wirtschaftlichen Aspekt nicht aus den Augen zu verlieren (Klimek, Forster-Ruhrmann et al. 2020).

Tabelle 1: Übersicht Biologika; *laufende Studie; n.a.: nicht verfügbar

Ziel	Wirkstoff	Firma	Applikationsform	Applikationsintervall	Dosis	Zulassung Deutschland	Publikation
IL-4Ra /IL-13	Dupilumab	SANOFI-Aventis	subkutan (sc)	2 Wochen	300 mg	10/2019	Bachert et al. LANCET 2019 „SINUS 24/52“IgE
IgE	Omalizumab	Novartis	sc	2/4 Wochen	75-600 mg	08/2020	Gevaert et al. JACI 2020 „POLYP 1 und 2“
IL-5	Mepolizumab	GSK	sc	4 Wochen	100 mg	11/2021	Han et al. LANCET 2021 „SYNAPSE“
IL-5Ra	Benralizumab	AstraZeneca	sc	4/8 Wochen	30mg	ausstehend	Bachert et al. JACI 09&2021 „OSTRO“
IgG λ	Tezepelumab	AstraZeneca	sc	n.a.	n.a.	ausstehend	NCT04851964 „WAYPOINT“*
IL-5	Depemokimab	GSK	sc	n.a.	100 mg	ausstehend	NCT05274750 „ANCHOR-1“*

5.8.4.1 Dupilumab

Dupilumab ist ein humaner Monoklonaler Antikörper, der die Signalübertragung von IL-4 und IL-13 hemmt, indem er die α -Kette des IL-4Rezeptors (IL-4R α) blockiert, auf den beide Cytokine angewiesen sind (Gandhi, Pirozzi et al. 2017). Damit wird gezielt in die Signalkaskade der Typ-II-Inflammation eingegriffen. Dupilumab war schon früher für andere Erkrankungen, die mit einer Typ-II-Inflammation assoziiert sind, zugelassen, wie der Atopischen Dermatitis und dem Asthma bronchiale. In Europa wurde 2019 nach Durchführung von zwei multizentrischen Phase III Studien (LIBERTY NP SINUS-24 und LIBERTY NP SINUS-52) die Wirksamkeit und Sicherheit für Patienten mit schwerer, unkontrollierter CRS_{NP} nachgewiesen und das Medikament in dieser Indikation zugelassen. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Reduktion der Polypengröße, eine Verbesserung der nasalen Obstruktion, der An- oder Hyposmie, sowie der Rhinorrhoe. Die Notwendigkeit einer systemischen Glukokortikoid Therapie, sowie der erneuten Sinus-Operation konnte deutlich gesenkt werden im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Bei Patienten mit Asthma als Komorbidität konnte eine Verbesserung der Lungenfunktion und der Anfallkontrolle erzielt werden. Es zeigte sich jedoch auch ein deutliches Nachlassen des

Behandlungseffektes nach Absetzen der Therapie, sodass eine kontinuierliche Gabe über einen langen Zeitraum, potenziell lebenslang, notwendig ist (Bachert, Han et al. 2019).

5.8.4.2 Omalizumab

Omalizumab ist ein humanisierter monoklonaler Anti-IgE-Antikörper, der bereit in der Asthma- und Urtikaria-Therapie etabliert ist. Er bindet die konstante Region (cε3) des IgE-Moleküls und verhindert somit die Bindung an den FcεRI Rezeptor auf Mastzellen und Basophilen (Holgate, Casale et al. 2005). Die Therapie mit Omalizumab führt zu einer Reduktion des Serum-IgE sowie des IgE in der Atemwegsschleimhaut. Zudem konnte eine Reduktion der Expression des FcεRI Rezeptors, der Gewebeseosinophilie und von IL-4 beobachtet werden. Damit zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Eingriff in die Typ-II-Inflammation (Djukanovic, Wilson et al. 2004). Die Zulassung für die CRScNP erfolgte in Europa 2020 nach der Veröffentlichung der Phase III Studien POLYP 1 und POLYP 2. Es zeigte sich auch bei diesem Biologikum eine signifikante Verbesserung der Polypengröße sowie der Lebensqualität bezogen auf die sinunasalen Symptome der nasalen Obstruktion, des Geruchssinns und der Rhinorrhoe. Wie auch bei Dupilumab zeigte sich zeitgleich eine Verbesserung der Asthmabeschwerden (Gevaert, Omachi et al. 2020).

5.8.4.3 Mepolizumab

Mepolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der IL-5 bindet und inaktiviert. Dies führt zu einer selektiven Reduktion der Eosinophilen in den Atemwegen (Flood-Page, Menzies-Gow et al. 2003). Es wurde bereits in der Therapie des schweren eosinophilen Asthmas und der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis angewendet und wurde im September 2021 auch für die CRScNP in Deutschland zugelassen. Die Zulassungsstudie SYNAPSE von 2021 zeigte eine signifikante Verbesserung der Polypengröße, des Riechvermögens und der sinunasalen Symptome bei einer Behandlung mit Mepolizumab zusätzlich zu der Standardtherapie. Analog zu den anderen zugelassenen Biologika konnte die Notwendigkeit systemischer Kortisontherapien oder Rezidiv-Operationen reduziert werden (Han, Bachert et al. 2021).

5.9 Fragestellung

Die Therapiemöglichkeiten bei CRScNP haben sich durch die aktuelle Erforschung und Zulassung der Biologika deutlich gewandelt. Ziel dieser Arbeit ist es, die Einführung der Therapieoptionen mit Dupilumab, Omalizumab und Mepolizumab unter Real-life Bedingungen in der Ambulanz der Sektion Rhinologie und Allergologie des Universitätsklinikums Marburg auszuwerten. Durch die retrospektive und deskriptive Untersuchung der detailliert erfassten Daten zu Lebensqualität, Polypengröße und Riechvermögen vor Beginn und im Verlauf der Therapie ist eine sehr enge Betrachtung des Behandlungsverlaufes bei dieser neuen Therapie möglich.

Kernfragen der Arbeit sind:

Zeigt sich die aus Zulassungsstudien erwartete Änderung der Lebensqualität, Polypengröße und des Riechvermögens unter Real-life Bedingungen?

Finden sich relevante Unterschiede im Patientenprofil bezüglich der angewendeten Biologika? Zeigt sich ein Einfluss durch die Nebendiagnosen Asthma und AERD, oder durch die Laborwerte vor Therapiebeginn? Lassen sich aus den Patientenprofilen Empfehlungen für die Auswahl des Präparats ableiten?

Zeigen sich Unterschiede in den Ergebnissen bei der Therapie mit Dupilumab im Vergleich zu Omalizumab?

6 Material und Methoden

6.1 Allgemeines zur Datenerhebung

Für diese Studie wurden 52 Patienten eingeschlossen, welche im Zeitraum vom 01.05.2020 bis 25.04.2022 in der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg, in der Sektion Rhinologie und Allergologie behandelt wurden. Die Patienten wurden mit der Diagnose einer CRScNP zur Evaluation einer Biologikatherapie vorgestellt. Die Daten der tatsächlich mit einem Biologikum behandelten Patienten wurden retrospektiv anhand der digitalen Krankenakte ausgewertet.

Die Studie wurde im Vorfeld durch die Ethikkommission der Phillips-Universität Marburg mit positivem Votum geprüft.

6.2 Allgemeiner Behandlungsvorgang

Alle Patienten, die sich mit der Fragestellung nach einer CRScNP vorstellten, wurden nach unseren klinikinternen Standard-Verfahren erfasst und eine Therapie nach Stufenschema eingeleitet.

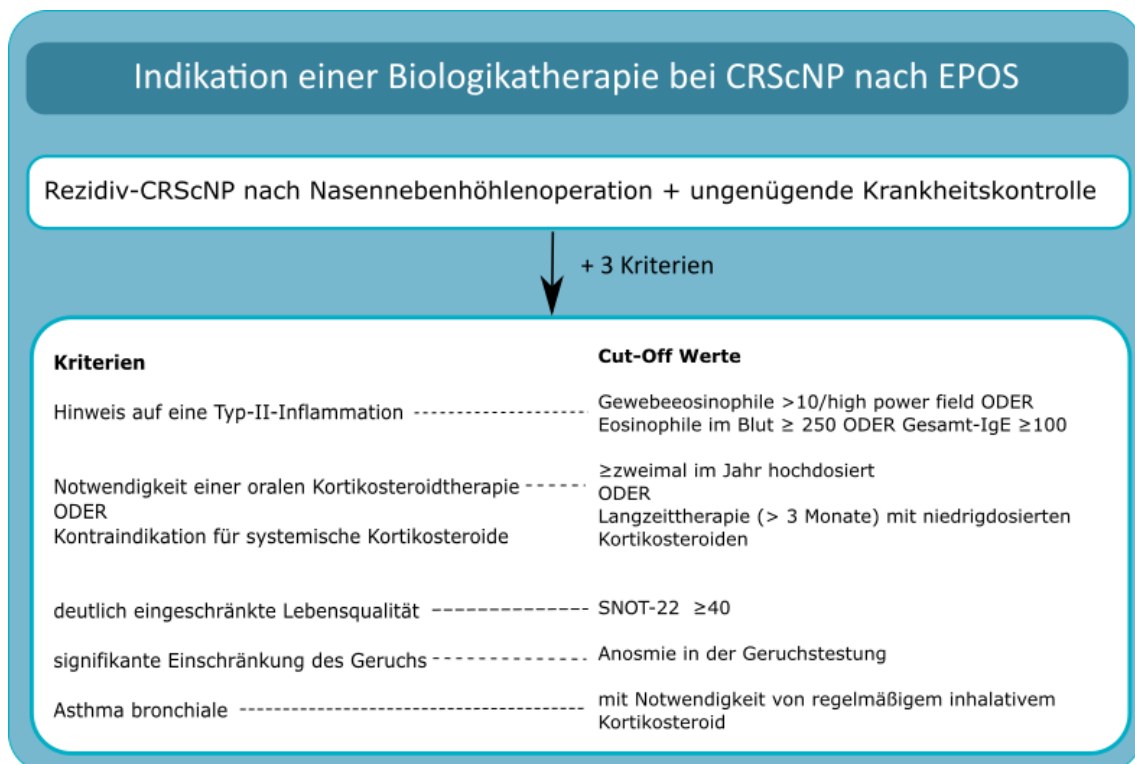


Abbildung 5: Kriterien zur Indikationsstellung einer Biologikatherapie nach EPOS 2020 modifiziert nach Fokkens, Lund et al. (2020)

Bei Patienten mit einem Rezidiv nach einer Nebenhöhlenoperation und einer ungenügenden Krankheitskontrolle wurde die Indikation einer Biologikatherapie anhand der EPOS-Kriterien überprüft (siehe Abb. 5) (Fokkens, Lund et al. 2020). Trafen mindestens 3 Kriterien zu, wurde eine Therapie mittels Biologikum zusätzlich zum intranasalen Glukokortikoid angeboten.

6.3 Nasenpolypen Score (NPS)

Bei allen Patienten wurde eine Videoendoskopie zur Erfassung und Beurteilung der Nasenpolypen mittels 0°-Optik (Firma STORZ), alternativ mittels 30°-Optik (Firma STORZ), durchgeführt. Wenn notwendig, wurde die Nase vorher mit Xylometazolin hydrochlorid abgeschwollen. Diese Videos wurden durch die Promovendin erneut gesichtet und einheitlich der NPS bestimmt. Dabei können Werte von 0-8 erfasst werden. Je Nasenseite werden die Werte von 0-4 erfasst und dann addiert. (Gevaert, Calus et al. 2013).

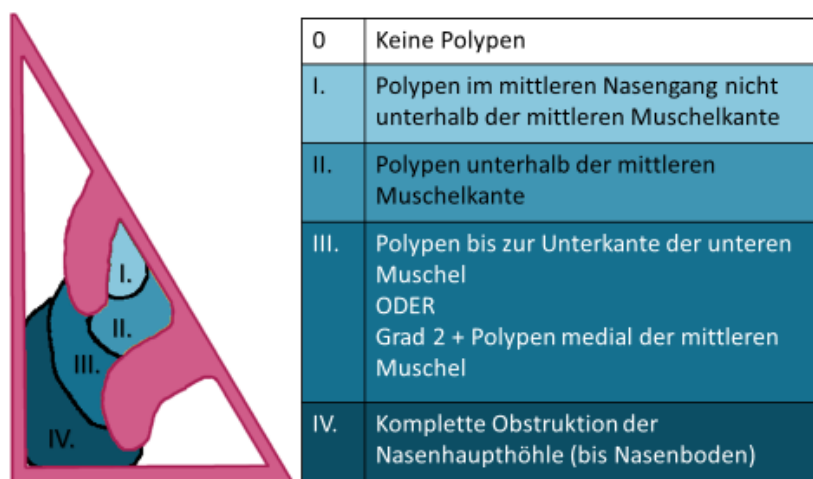


Abbildung 6: Nasenpolypen Score (NPS) am Beispiel der linken Nasenhaupthöhle - nach Gevaert, Calus et al. (2013)

6.4 Sinonasal Outcome Test SNOT-22

Bei allen Patienten erfolgte die Evaluation der krankheitsspezifischen Lebensqualität mittels SNOT-22. Der SNOT-22 ist ein Fragebogen mit 22 Items, welche durch den Patienten mit 0 (keine Beschwerden) bis 5 (extreme Beschwerden) Punkten eingeschätzt werden sollen (Likert-Skala). Hierbei werden spezifische Beschwerden wie die Obstruktion der Nase, Geruchs- und Geschmacks-minderung, Rhinorrhoe, Kopf-/Gesichtsschmerz aber auch Müdigkeit und Traurigkeit abgefragt (vollständiger Fragebogen siehe Anhang). Es kann somit ein Score von 0 bis 110 Punkten erreicht werden (Hopkins, Gillett et al. 2009).

6.5 Sniffin' Sticks Test

Die Testung des Geruchssinns erfolgte bei allen Patienten mit Hilfe des gut evaluierten Sniffin' Sticks Test (Sniffin' Sticks Extended Test - SDI-Test - Firma Burghard Messtechnik GmbH),

sowohl vor Beginn der Therapie als auch im Rahmen der Verlaufskontrollen. Der Sniffin' Sticks Test ist ein Test, der die chemosensorische Leistung der Nase mittels Riechstiften erfasst. Er besteht aus drei Teilen, einem Identifikationstest, einem Diskriminationstest und einem Schwellentest. Die Ergebnisse aus diesen drei Teiltests werden in dem Schwellen, Diskrimination und Identifikation (SDI) Score zusammengefasst (Kobal, Klimek et al. 2000).

Der Identifikationstest umfasst 16 Alltagsgerüche, die mithilfe einer Antwortkarte als „forced-choice“ ausgewählt werden müssen, nachdem der Geruch für ca. drei Sekunden vor der Nase präsentiert wurde. Hierbei kann eine Punktzahl von 0-16 erlangt werden.

Der Diskriminationstest besteht aus 16 Teilen mit je drei Stiften, von denen zwei den gleichen Geruch und einer einen unterschiedlichen Geruch enthalten. Der Patient muss auswählen, welcher Stift den unterschiedlichen Geruch enthält. Auch hierbei können 0-16 Punkte erreicht werden.

Der Schwellentest besteht aus 16 Teilen mit je drei Stiften, von denen zwei keinen Geruch enthalten und einer n-Butanol in absteigenden Verdünnungsstufen enthält. Der Patient muss identifizieren, welcher Stift den Geruch enthält. Auch hierbei können 0-16 Punkte erreicht werden.

Der SDI setzt sich zusammen aus den addierten Zwischenergebnissen aller drei Tests und kann eine Punktzahl von 0-48 erreichen. Dabei sind die cut-off-Werte für Anosmie bei 0-16,5; für Hyposmie 16,75-30,5 und für Normosmie für 30,75-48 festgelegt worden (Kobal, Klimek et al. 2000).

6.6 Weitere Diagnostik

Bei allen Patienten erfolgte im Rahmen der Diagnostik eine gezielte Anamnese bezogen auf Asthma und AERD. Bei allen Patienten mit einem Asthma in der Anamnese erfolgte die Evaluation der aktuellen Beschwerden und Therapie mittels des Asthmakontrolltest (ACT). Hierbei handelt es sich um einen Fragebogen, der einen Hinweis auf die aktuelle Asthmakontrolle geben kann, es kann eine Punktzahl von 0-25 Punkten erreicht werden, bei einem Wert über 20 wird von einem gut kontrollierten Asthma ausgegangen, bei einem Wert unter 20 sollte die Therapie optimiert werden (Nathan, Sorkness et al. 2004).

6.7 Behandlungsablauf

Alle Patienten, die sich für eine Therapie entschieden haben, wurden regelmäßig einbestellt. Die Erstgabe erfolgte unter ambulanter Überwachung. Nach ausreichender Anleitung wurde die Injektion dann selbstständig durch die Patienten oder eingewiesene Angehörige durchgeführt

und konnte dann (ca. nach der dritten Injektion) auch zu Hause erfolgen. Die Patienten stellten sich zu regelmäßigen Kontrollen vor, wobei möglichst bei jeder Vorstellung eine Videoendoskopie der Nase und der SNOT-22 erfasst wurden und ca. einmal im Tertial auch der Sniffin' Stick Test durchgeführt wurde.

Schema Dupilumab

Es wurde das Präparat Dupixent der Firma Sanofi verwendet. Es erfolgt die subkutane Injektion von 300 mg alle zwei Wochen (Sanofi-Aventis 2021).

Schema Omalizumab

Es wurde das Präparat Xolair der Firma Novartis verwendet. Die subkutane Injektion erfolgt alle 2 oder alle 4 Wochen. Die Dosierung und die Häufigkeit der Anwendung erfolgt abhängig von dem Ausgangswert des IgE-Basiswertes (I.E./ml) vor Behandlungsbeginn und des Körpergewichts in Kilogramm des Patienten (siehe Abb. 7) (Novartis 2021).

IgE-Basiswert (I.E./ml)	Körpergewicht (kg)									
	≥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	600
> 300–400	225	225	300	450	450	450	600	600	600	600
> 400–500	225	300	450	450	600	600	600	600	600	600
> 500–600	300	300	450	600	600	600	600	600	600	600
> 600–700	300	300	450	600	600	600	600	600	600	600
> 700–800										
> 800–900										
> 900–1000										
> 1000–1100										

VERABREICHUNG ALLE 2 WOCHEN
SIEHE TABELLE 3

* Körpergewichte unter 30 kg wurden in den Zulassungsstudien zu CRSwNP nicht untersucht.

IgE-Basiswert (I.E./ml)	Körpergewicht (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥ 30-100	VERABREICHUNG ALLE 4 WOCHEN SIEHE TABELLE 2									
> 100-200										
> 200-300										375
> 300-400								450		525
> 400-500						375	375	525		600
> 500-600					375	450	450	600		
> 600-700		225			375	450	450	525		
> 700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
> 800-900	225	225	300	375	450	525	600			
> 900-1000	225	300	375	450	525	600				
> 1000-1100	225	300	375	450	600					
> 1100-1200	300	300	450	525	600					Unzureichende Datenlage für Dosisempfehlung
> 1200-1300	300	375	450	525						
> 1300-1500	300	375	525	600						

* Körpergewichte unter 30 kg wurden in den Zulassungsstudien zu CRSwNP nicht untersucht.

Abbildung 7: Dosierung von Xolair (Milligramm pro Dosis) bei subkutaner Injektion alle 4 Wochen /2 Wochen. (Novartis 2021)

Schema Mepolizumab

Es wurde das Präparat Nucala der Firma GSK verwendet. Die subkutane Injektion erfolgt mit 100 mg alle 4 Wochen (GSK 2021).

6.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Software R und Microsoft Excel für Windows 10.

Als Signifikanzniveau wurde 0,05 ($\alpha = 5\%$) vorgegeben, damit liegt ein statistisch signifikantes Ergebnis dann vor, wenn der berechnete p-Wert $\leq 0,05$ ist. Mit zunehmender Stichprobengröße erhöht sich die Chance, ein signifikantes Ergebnis zu erreichen. Ist ein Ergebnis nicht signifikant, schließt das einen Zusammenhang bzw. Unterschied nicht aus.

Bei wiederholten Vorstellungen der Patienten innerhalb eines Auswertungszeitraumes wurden die erhobenen Daten gemittelt.

Die Ergebnisse werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

Es erfolgte die Testung auf Normalverteilung mittels graphischer Darstellung mit Histogrammen sowie dem Shapiro-Wilk Test, welcher bei geringer Stichprobengröße jedoch nicht sehr aussagekräftig ist.

Für den Vergleich innerhalb der Gruppen wurde bei normalverteilten Daten der einseitige T-Test für abhängige Stichproben verwendet. Für nicht normalverteilte Daten wurde der einseitige Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest verwendet.

Für den Vergleich zwischen den Gruppen wurde bei normalverteilten Daten der zweiseitige T-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Für nicht normalverteilte Daten wurde der exakte Wilcoxon-Mann-Whitney Test verwendet.

Für die Untersuchung von Korrelationen wurde abhängig von den Parametern ein zweiseitiger T-Test, der exakte Wilcoxon-Mann-Whitney Test oder die Spearman-Korrelation genutzt.

Die statistische Auswertung wurde betreut durch das Institut für Medizinische Bioinformatik und Biostatistik der Philipps-Universität Marburg.

7 Ergebnisse

Das folgende Kapitel umfasst die Darstellung der Untersuchungsergebnisse. Es konnten für diese Studie retrospektiv die Daten von 52 Patienten im Zeitraum vom Mai 2020 bis April 2022 eingeschlossen werden. Davon wurden 28 Patienten mit Dupilumab, 18 Patienten mit Omalizumab und 6 Patienten mit Mepolizumab behandelt.

7.1 Demographische Charakteristik vor Therapie mit Biologika

In Tabelle 2 findet sich eine Übersicht über die demographischen Informationen vor Therapiebeginn.

Tabelle 2: Übersicht der demographischen Charakteristika der Patienten;

Lfd. Nr.	Medikament	Geschlecht	Alter	Anzahl NNH OPs	Asthma	AERD
1	Dupilumab	m	61	1	ja	V.a.
2	Dupilumab	w	54	4	ja	nein
3	Dupilumab	m	64	4	ja	ja
4	Dupilumab	m	16	4	ja	ja
5	Dupilumab	w	36	2	ja	ja
6	Dupilumab	m	53	1	ja	nein
7	Dupilumab	w	58	1	ja	ja
8	Dupilumab	m	49	4	ja	ja
9	Dupilumab	m	71	1	ja	nein
10	Omalizumab	m	58	4	nein	nein
11	Dupilumab	m	48	4	ja	ja
12	Dupilumab	m	55	1	nein	nein
13	Omalizumab	m	47	5	ja	ja
14	Omalizumab	m	32	1	ja	nein
15	Dupilumab	w	54	5	ja	nein
16	Omalizumab	w	56	2	ja	ja
17	Omalizumab	w	36	0	nein	nein
18	Omalizumab	w	40	1	ja	ja
19	Dupilumab	w	66	7	ja	nein
20	Omalizumab	w	69	1	ja	V.a.
21	Dupilumab	m	55	3	ja	ja
22	Omalizumab	m	63	2	ja	nein
23	Omalizumab	m	49	0	nein	nein
24	Dupilumab	m	20	2	nein	ja
25	Omalizumab	m	41	2	nein	nein
26	Dupilumab	m	63	3	ja	nein
27	Omalizumab	w	24	2	ja	nein
28	Dupilumab	w	62	1	ja	nein
29	Dupilumab	m	65	1	ja	nein
30	Dupilumab	w	49	3	ja	ja
31	Omalizumab	m	78	0	nein	nein
32	Dupilumab	m	49	2	ja	nein
33	Dupilumab	m	60	2	ja	nein
34	Dupilumab	m	64	7	ja	ja
35	Dupilumab	m	59	6	ja	nein
36	Dupilumab	m	59	4	nein	nein
37	Dupilumab	m	55	2	ja	nein
38	Dupilumab	w	56	6	ja	ja
39	Omalizumab	m	56	3	ja	nein
40	Mepolizumab	m	40	3	nein	V.a.
41	Mepolizumab	w	46	1	nein	nein
42	Dupilumab	m	73	8	ja	ja
43	Mepolizumab	m	74	2	ja	nein
44	Omalizumab	m	38	2	ja	nein
45	Omalizumab	m	57	1	ja	V.a.
46	Omalizumab	m	37	4	ja	nein
47	Mepolizumab	w	61	1	nein	nein
48	Omalizumab	w	42	7	ja	ja
49	Mepolizumab	m	68	2	nein	nein
50	Dupilumab	w	27	1	nein	V.a.
51	Mepolizumab	w	33	1	ja	ja
52	Omalizumab	m	54	4	ja	ja

7.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns lag das durchschnittliche Alter der Patienten bei 51,9 Jahren. Das durchschnittliche Alter der Frauen zu Therapiebeginn lag bei 48,3 Jahren, bei den Männern bei 53,9 Jahren.

Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt des Therapiebeginns 16 Jahre alt, der älteste 78.

Unter den behandelten Patienten waren 18 Frauen und 34 Männer, damit stellten sich mehr Männer zur Therapie vor.

7.1.2 Voroperationen

Von den 52 Patienten sind 49 mindestens einmal an den Nasennebenhöhlen voroperiert worden. Nur 3 Patienten haben sich zu Beginn der Therapie noch keiner Operation unterzogen. Die Patienten wurden durchschnittlich 2,71-mal operiert, das Maximum an Voroperationen lag bei 8. 28,9% (15) der Patienten wurden nur einmal voroperiert, 65,4% (34) mehr als 2-mal.

7.1.3 Nebendiagnosen (Asthma/AERD)

Aufgrund der Pathophysiologie der CRS lag ein besonderes Augenmerk auf der Frage nach den Nebendiagnosen Asthma und AERD. Von den untersuchten Patienten hatten 75% (39) eine positive Asthmaanamnese. 44,2% (23) hatten eine positive Anamnese für AERD, bei 9,6% (5) bestand der Verdacht, ohne dass die Diagnose bereits bestätigt worden wäre. Bei 12 der positiven Patienten erfolgte anamnestisch eine Desensibilisierung, von diesen hatten mittlerweile 10 die Dauertherapie mit ASS abgesetzt.

7.1.4 NPS Ausgangswerte

Der NPS wurde bei allen der 52 Patienten vor Therapiebeginn vollständig erfasst und dokumentiert.

Der Ausgangswert für den NPS bei allen Patienten zum Zeitpunkt vor Therapiebeginn (V0) lag im Mittelwert bei $4,2 \pm 1,8$ die Werte rangierten von 0 bis 8 Punkte.

Für Dupilumab konnte der NPS für alle der 28 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei $3,6 \pm 2$.

Für Omalizumab konnte der NPS für alle der 18 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei $4,8 \pm 1,4$.

Für Mepolizumab konnte der NPS für alle der 6 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei $5,2 \pm 1$.

In der Prüfung auf Normalverteilung zeigte sich in der graphischen Darstellung mittels Histogramms eine Normalverteilung, dies ließ sich mit dem Shapiro-Wilk-Test bestätigen, auch wenn hier zu bemerken ist, dass dieser auf Grund der geringen Stichprobengröße nur bedingt aussagekräftig ist.

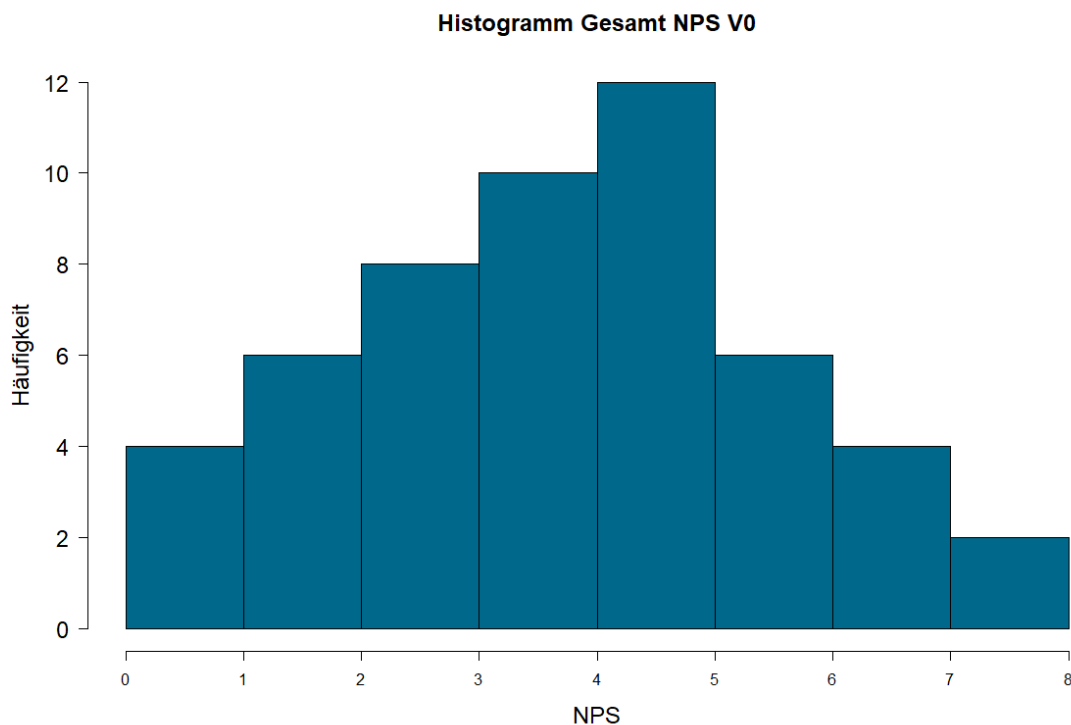


Abbildung 8: Histogramm des NPS zum Zeitpunkt V0 vor Therapiebeginn

7.1.5 SNOT-22 Ausgangswerte

Der SNOT-22 wurde bei allen Patienten vor Therapiebeginn vollständig erfasst und dokumentiert.

Der Ausgangswert für den SNOT-22 bei allen Patienten zum Zeitpunkt vor Therapiebeginn (V0) lag im Mittel bei $54,9 \pm 24,1$, die Werte rangierten von 11 bis 110 Punkte.

28 der 52 Patienten erhielten eine Therapie mit Dupilumab, davon wurden von allen der SNOT-22 zum Zeitpunkt V0 erfasst. Dieser lag im Mittel bei $53,3 \pm 25,6$.

18 Patienten erhielten eine Therapie mit Omalizumab, davon wurden von allen der SNOT-22 zum Zeitpunkt V0 erfasst. Dieser lag im Mittelwert bei $53,83 \pm 23,5$.

6 Patienten erhielten eine Therapie mit Mepolizumab, davon wurden von allen der SNOT-22 zum Zeitpunkt V0 erfasst. Dieser lag im Mittelwert bei $65,8 \pm 13,4$.

In der Prüfung auf Normalverteilung zeigte sich in der graphischen Darstellung mittels Histogramms eine Normalverteilung, dies ließ sich mit dem Shapiro-Wilk-Test bestätigen, auch wenn hier zu bemerken ist, dass dieser auf Grund der geringen Stichprobengröße nur bedingt aussagekräftig ist.

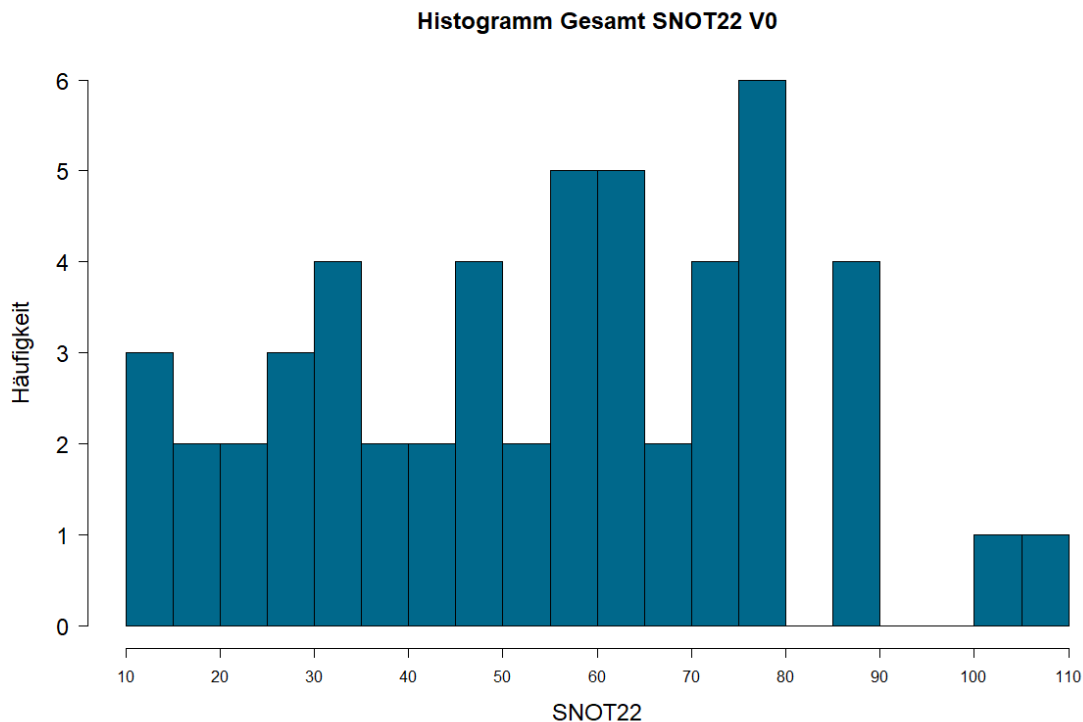


Abbildung 9: Histogramm des SNOT-22 zum Zeitpunkt V0 vor Therapiebeginn

7.1.6 SDI Ausgangswerte

Der SDI des Sniffin' Stick Test wurde bei 51 der 52 Patienten vor Therapiebeginn vollständig erfasst und dokumentiert.

Der Ausgangswert für den SDI bei allen Patienten zum Zeitpunkt vor Therapiebeginn (V0) lag im Mittelwert bei $13,2 \pm 5,2$. Die Werte rangierten von 7 bis 31,75 Punkte.

Für Dupilumab konnte der SDI für alle der 28 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei $12,6 \pm 3,9$.

Für Omalizumab konnte der SDI für 17 der 18 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei $11,8 \pm 4,7$.

Für Mepolizumab konnte der SDI für alle der 6 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei $19,5 \pm 7,1$.

In der Prüfung auf Normalverteilung zeigte sich in der graphischen Darstellung mittels Histogramms keine Normalverteilung, dies ließ sich mit dem Shapiro-Wilk-Test bestätigen, auch

wenn hier zu bemerken ist, dass dieser auf Grund der geringen Stichprobengröße nur bedingt aussagekräftig ist.

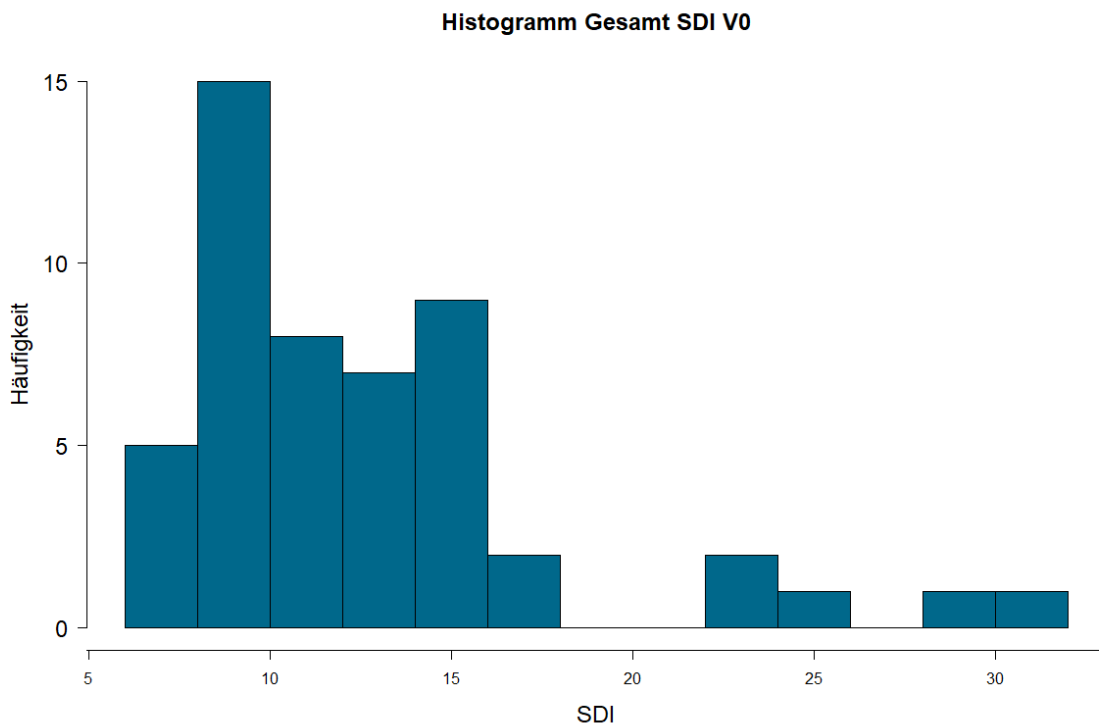


Abbildung 10: Histogramm des SDI zum Zeitpunkt V0 vor Therapiebeginn

7.2 Monitoring unter laufender Therapie

7.2.1 Nebenwirkungen und Verträglichkeit

In der Krankenakte wurde die allgemeine Verträglichkeit nicht systematisch erfasst, aus den dokumentierten Anamnesen geht jedoch hervor, dass die Therapie mit allen Biologika sehr gut vertragen wurde. Lediglich eine Patientin, die mit Dupilumab behandelt wurde, klagte über abdominelle Beschwerden zu Beginn der Therapie und im weiteren Verlauf zudem über eine Verschlechterung des Asthmas, welche in Kombination mit einer akuten Sinusitis zu einer Unterbrechung der Therapie führte. Nach 14 Monaten erfolgte der erneute Therapiestart auf Wunsch der Patientin, da die sinunasalen Beschwerden wieder deutlich zugenommen hatten. Ein Patient klagte seit Therapiebeginn über trockene Nasenschleimhaut als Nebenwirkung. Für die anderen 50 Patienten waren keine relevanten Beschwerden dokumentiert.

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse der drei Scores im Zeitverlauf mit Mittelwert \pm Standardabweichung zusammengefasst.

Tabelle 3: Übersicht über die Ergebnisse; Dargestellt sind die MW \pm SD; Zeitpunkt V0: vor Therapie, V1: 2-8 Wochen nach Therapiebeginn, V2: 3-4 Monate, V3: 5-8 Monate, V4: 10-12 Monate, V5: 14-18 Monate

Test	Medikament	V0	V1	V2	V3	V4	V5
SNOT-22	Dupilumab	53,3 \pm 25,6	23,7 \pm 16,9	17,5 \pm 15,0	19,3 \pm 15,1	21,9 \pm 25,8	23,8 \pm 24,4
	Omalizumab	53,83 \pm 23,5	27,9 \pm 18,7	25,4 \pm 18,5	22,2 \pm 15,2	23,0 \pm 15,5	26,0 \pm 10,7
	Mepolizumab	65,8 \pm 13,4	42,3 \pm 21	37 \pm 0			
NPS	Dupilumab	3,6 \pm 2,0	2,9 \pm 1,5	2,0 \pm 1,4	1,9 \pm 1,3	1,3 \pm 1,1	1,0 \pm 1,2
	Omalizumab	4,8 \pm 1,4	3,9 \pm 1,9	3,7 \pm 1,8	2,9 \pm 1,4	3,3 \pm 1,3	2,0 \pm 1,6
	Mepolizumab	5,2 \pm 1	3,7 \pm 0,5	3 \pm 0			
SDI	Dupilumab	12,6 \pm 3,9	20,0 \pm 8,1	19,2 \pm 7,7	18,6 \pm 7,7	19,2 \pm 7,8	21,4 \pm 7,9
	Omalizumab	11,8 \pm 4,7	18,8 \pm 8,0	18,6 \pm 10,6	21,8 \pm 8,2	23,1 \pm 7,9	26,9 \pm 6,8
	Mepolizumab	19,5 \pm 7,1	17,2 \pm 6,2	16,5 \pm 0			

7.2.2 NPS

Im Laufe der Nachsorge wurde nicht bei allen Folgeuntersuchungen der NPS vollständig erfasst, zudem unterscheidet sich der Nachsorgezeitraum der Patienten, da für einen Teil der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung die Nachsorge noch nicht abgeschlossen wurde. Hierdurch konnten zu späteren Therapiezeitpunkten weniger Patientendaten ausgewertet werden.

Die Prüfung auf statistische Signifikanz erfolgte mittels einseitigem T-Test für abhängige Stichproben.

V1 2-8 Wochen

Zum Zeitpunkt V1 2-8 Wochen nach Therapiebeginn konnte der NPS in der Dupilumab-Gruppe für 19 der 28 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei 2,9 \pm 1,5. Damit zeigt sich eine Verbesserung um 0,75 Punkte. Der p-Wert lag bei 0,0037 (Konfidenzintervall 0,25; $+\infty$).

Für Omalizumab konnte der NPS für 13 der 18 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei 3,9 \pm 1,9. Damit zeigt sich eine Verbesserung um 0,85 Punkte. Der p-Wert lag bei 0,0057 (Konfidenzintervall 0,37; $+\infty$).

Für Mepolizumab konnte der NPS für 3 der 6 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei 3,7 \pm 0,5. Damit zeigt sich eine Verbesserung um 1,5 Punkte. Eine statistische Auswertung ist bei der geringen Anzahl nicht aussagekräftig.

V2 3-4 Monate

Zum Zeitpunkt V2 3-4 Monate nach Therapiebeginn konnte der NPS in der Dupilumab-Gruppe für 21 der 28 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei 2 \pm 1,4. Damit zeigt sich eine Verbesserung um 1,7 Punkte. Der p-Wert lag bei 0,0000009 (Konfidenzintervall 1,23; $+\infty$).

Für Omalizumab konnte der NPS für 9 der 18 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei $3,7 \pm 1,8$. Damit zeigt sich eine Verbesserung um 1,11 Punkte. Der p-Wert lag bei 0,044 (Konfidenzintervall 0,03; $+\infty$).

Für Mepolizumab konnte der NPS für einen Patienten erfasst werden. Dieser lag bei 3 Punkten. Damit zeigt sich eine Verbesserung um 2 Punkte. Eine statistische Auswertung ist bei der geringen Anzahl nicht aussagekräftig.

V3 5-8 Monate

Zum Zeitpunkt V3 5-8 Monate nach Therapiebeginn konnte der NPS in der Dupilumab-Gruppe für 18 der 28 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei $1,9 \pm 1,3$. Damit zeigt sich eine Verbesserung um 1,8 Punkte. Der p-Wert lag bei 0,000009 (Konfidenzintervall 1,33; $+\infty$).

Für Omalizumab konnte der NPS für 9 der 18 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei $2,9 \pm 1,4$. Damit zeigt sich eine Verbesserung um 1,89 Punkte. Der p-Wert lag bei 0,002 (Konfidenzintervall 0,99; $+\infty$).

V4 10-12 Monate

Zum Zeitpunkt V4 10-12 Monate nach Therapiebeginn konnte der NPS in der Dupilumab-Gruppe für 15 der 28 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei $1,3 \pm 1$. Damit zeigt sich eine Verbesserung um 2,3 Punkte. Der p-Wert lag bei 0,0002 (Konfidenzintervall 1,32; $+\infty$).

Für Omalizumab konnte der NPS für 8 der 18 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei $3,3 \pm 1,3$. Damit zeigt sich eine Verbesserung um 1,53 Punkte. Der p-Wert lag bei 0,0056 (Konfidenzintervall 0,56; $+\infty$).

V5 14-18 Monate

Zum Zeitpunkt V5 14-18 Monate nach Therapiebeginn konnte der NPS in der Dupilumab-Gruppe für 11 der 28 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei $1 \pm 1,2$. Damit zeigt sich eine Verbesserung um 2,6 Punkte. Der p-Wert lag bei 0,002 (Konfidenzintervall 1,18; $+\infty$).

Für Omalizumab konnte der NPS für 4 der 18 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei $2 \pm 1,6$. Damit zeigt sich eine Verbesserung um 2,78 Punkte. Der p-Wert lag bei 0,005 (Konfidenzintervall 1,62; $+\infty$).

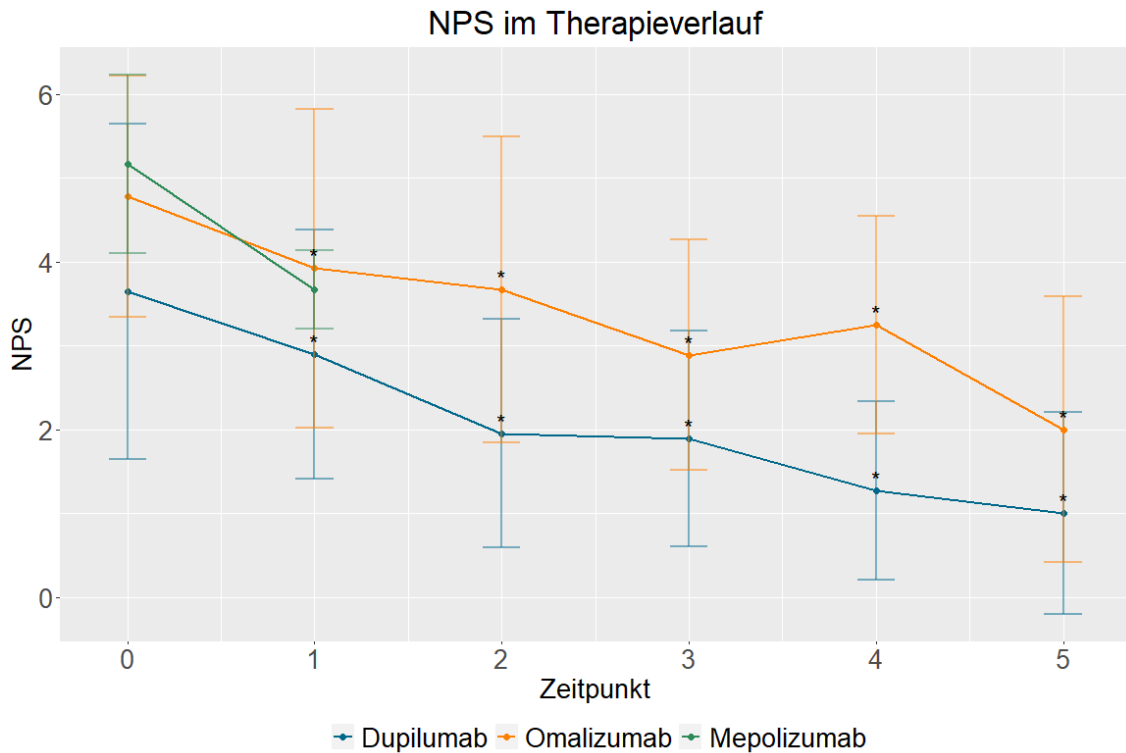


Abbildung 11: Veränderung des NPS im Therapieverlauf für Dupilumab, Omalizumab und Mepolizumab im Vergleich; angegeben als MW ± SD, Zeitpunkt 0: vor Therapie, 1: 2-8 Wochen nach Therapiebeginn, 2: 3-4 Monate, 3: 5-8 Monate, 4: 10-12 Monate, 5: 14-18 Monate, *: Signifikanz $p \leq 0,05$ gegenüber Zeitpunkt 0;

7.2.3 SNOT-22

Im Laufe der Nachsorge wurde nicht bei allen Folgeuntersuchungen der SNOT-22 vollständig erfasst, zudem unterscheidet sich der Nachsorgezeitraum der Patienten, da für einen Teil der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung die Nachsorge noch nicht abgeschlossen wurde. Hierdurch konnten zu späteren Therapiezeitpunkten weniger Patientendaten ausgewertet werden.

Die Prüfung auf statistische Signifikanz erfolgte mittels einseitigem T-Test für abhängige Stichproben.

V1 2-8 Wochen

Zum Zeitpunkt V1, 2-8 Wochen nach Therapiebeginn, konnte der SNOT-22 in der Dupilumab-Gruppe für 21 der 28 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei $23,7 \pm 16,9$. Damit zeigt sich eine Verbesserung um 31,2 Punkte. Der p-Wert lag bei 0,0000003 (Konfidenzintervall 23; $+\infty$).

Für Omalizumab konnte der SNOT-22 für 13 der 18 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei $27,9 \pm 18,7$. Damit zeigt sich eine Verbesserung um 25,9 Punkte. Der p-Wert lag bei 0,001 (Konfidenzintervall 15,1; $+\infty$).

Für Mepolizumab konnte der SNOT-22 für 3 der 6 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei $42,3 \pm 21$. Damit zeigt sich eine Verbesserung um 23,5 Punkte. Eine statistische Auswertung ist bei der geringen Anzahl nicht aussagekräftig.

V2 3-4 Monate

Zum Zeitpunkt V2 3-4 Monate nach Therapiebeginn konnte der SNOT-22 in der Dupilumab-Gruppe für 20 der 28 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei $17,5 \pm 15$. Damit zeigt sich eine Verbesserung um 35,8 Punkte. Der p-Wert lag bei 0,000001 (Konfidenzintervall 27,4; $+\infty$).

Für Omalizumab konnte der SNOT-22 für 9 der 18 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei $25 \pm 18,5$. Damit zeigt sich eine Verbesserung um 28,4 Punkte. Der p-Wert lag bei 0,02 (Konfidenzintervall 3,5; $+\infty$).

Für Mepolizumab konnte der SNOT-22 für 1 der 6 Patienten erfasst werden. Dieser lag bei 37 Punkten. Damit zeigt sich eine Verbesserung um 28,8 Punkte. Eine statistische Auswertung ist bei der geringen Anzahl nicht aussagekräftig.

V3 5-8 Monate

Zum Zeitpunkt V3 5-8 Monate nach Therapiebeginn konnte der SNOT-22 in der Dupilumab-Gruppe für 20 der 28 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei $19,3 \pm 15$. Damit zeigt sich eine Verbesserung um 34,1 Punkte. Der p-Wert lag bei 0,000003 (Konfidenzintervall 23,5; $+\infty$).

Für Omalizumab konnte der SNOT-22 für 11 der 18 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei $22,2 \pm 15,2$. Damit zeigt sich eine Verbesserung um 31,7 Punkte. Der p-Wert lag bei 0,0029 (Konfidenzintervall 14,0; $+\infty$).

V4 10-12 Monate

Zum Zeitpunkt V4 10-12 Monate nach Therapiebeginn konnte der SNOT-22 in der Dupilumab-Gruppe für 14 der 28 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei $21,9 \pm 25,8$. Damit zeigt sich eine Verbesserung um 31,5 Punkte. Der p-Wert lag bei 0,0008 (Konfidenzintervall 18,6; $+\infty$).

Für Omalizumab konnte der SNOT-22 für 8 der 18 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei $23 \pm 15,5$. Damit zeigt sich eine Verbesserung um 30,8 Punkte. Der p-Wert lag bei 0,0078 (Konfidenzintervall 12,9; $+\infty$).

V5 14-18 Monate

Zum Zeitpunkt V5 14-18 Monate nach Therapiebeginn konnte der SNOT-22 in der Dupilumab-Gruppe für 12 der 28 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei $23,8 \pm 24,4$. Damit zeigt sich eine Verbesserung um 29,5 Punkte. Der p-Wert lag bei 0,001 (Konfidenzintervall 17,7; $+\infty$).

Für Omalizumab konnte der SNOT-22 nur für 4 der 18 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei $26 \pm 10,7$. Damit zeigt sich eine Verbesserung um 27,8 Punkte. Der p-Wert lag bei 0,07 (Konfidenzintervall -5,8; $+\infty$).

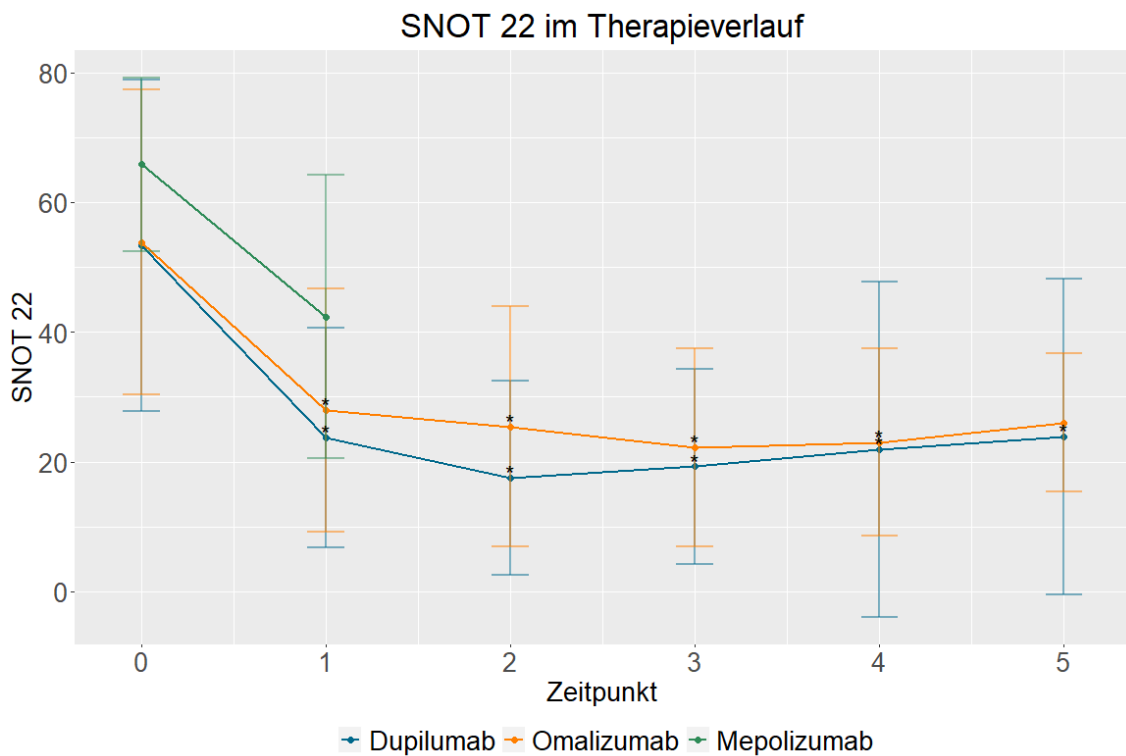


Abbildung 12: Veränderung des SNOT-22 im Therapieverlauf für Dupilumab, Omalizumab und Mepolizumab im Vergleich; angegeben als MW \pm SD, Zeitpunkt 0: vor Therapie, 1: 2-8 Wochen nach Therapiebeginn, 2: 3-4 Monate, 3: 5-8 Monate, 4: 10-12 Monate, 5: 14-18 Monate, *: Signifikanz $p \leq 0,05$ gegenüber Zeitpunkt 0;

7.2.4 SDI

Im Laufe der Nachsorge wurde nicht bei allen Folgeuntersuchungen der SDI vollständig erfasst, zudem unterscheidet sich der Nachsorgezeitraum der Patienten, da für einen Teil der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung die Nachsorge noch nicht abgeschlossen wurde. Hierdurch konnten zu späteren Therapiezeitpunkten weniger Patientendaten ausgewertet werden.

Die Prüfung auf statistische Signifikanz erfolgte mittels einseitigem Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest.

V1 2-8 Wochen

Zum Zeitpunkt V1 2-8 Wochen nach Therapiebeginn konnte der SDI in der Dupilumab-Gruppe für 16 der 28 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei 20 ± 8 . Damit zeigt sich eine Verbesserung um 7,5 Punkte. Der p-Wert lag bei 0,0019 (Konfidenzintervall $-\infty$; -3,5).

Für Omalizumab konnte der SDI für 14 der 18 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei $18,8 \pm 8$. Damit zeigt sich eine Verbesserung um 6,97 Punkte. Der p-Wert lag bei 0,0053 (Konfidenzintervall $-\infty$; -4).

Für Mepolizumab konnte der SDI für 3 der 6 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei $17,2 \pm 6,2$. Damit zeigt sich eine Verschlechterung um 2,3 Punkte. Eine statistische Auswertung ist bei der geringen Anzahl nicht aussagekräftig.

V2 3-4 Monate

Zum Zeitpunkt V2 3-4 Monate nach Therapiebeginn konnte der SDI in der Dupilumab-Gruppe für 19 der 28 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei $19,2 \pm 7,7$. Damit zeigt sich eine Verbesserung um 6,6 Punkte. Der p-Wert lag bei 0,0009 (Konfidenzintervall $-\infty$; -3).

Für Omalizumab konnte der SDI für 10 der 18 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei $18,6 \pm 10,6$. Damit zeigt sich eine Verbesserung um 6,8 Punkte. Der p-Wert lag bei 0,12 und ist damit nicht signifikant (Konfidenzintervall $-\infty$; 1,1).

Für Mepolizumab konnte der SDI für 1 der 6 Patienten erfasst werden. Er lag bei 16,5 Punkten. Damit zeigt sich eine Verschlechterung um 3 Punkte. Eine statistische Auswertung ist bei der geringen Anzahl nicht aussagekräftig.

V3 5-8 Monate

Zum Zeitpunkt V3 5-8 Monate nach Therapiebeginn konnte der SDI in der Dupilumab-Gruppe für 14 der 28 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei $18,6 \pm 7,7$. Damit zeigt sich eine Verbesserung um 6 Punkte. Der p-Wert lag bei 0,0046 (Konfidenzintervall $-\infty$; -1,5).

Für Omalizumab konnte der SDI für 11 der 18 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei $21,8 \pm 8,2$. Damit zeigt sich eine Verbesserung um 10 Punkte. Der p-Wert lag bei 0,0044 (Konfidenzintervall $-\infty$; -5,4).

V4 10-12 Monate

Zum Zeitpunkt V4 10-12 Monate nach Therapiebeginn konnte der SDI in der Dupilumab-Gruppe für 14 der 28 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei $19,2 \pm 7,8$. Damit zeigt sich eine Verbesserung um 6,7 Punkte. Der p-Wert lag bei 0,0067 (Konfidenzintervall $-\infty$; -2,8).

Für Omalizumab konnte der SDI für 8 der 18 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei $23,1 \pm 7,9$. Damit zeigt sich eine Verbesserung um 11,3 Punkte. Der p-Wert lag bei 0,010 (Konfidenzintervall $-\infty$; -3,1).

V5 14-18 Monate

Zum Zeitpunkt V5 14-18 Monate nach Therapiebeginn konnte der SDI in der Dupilumab-Gruppe für 12 der 28 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei $21,4 \pm 7,9$. Damit zeigt sich eine Verbesserung um 8,9 Punkte. Der p-Wert lag bei 0,0034 (Konfidenzintervall $-\infty$; -4,8).

Für Omalizumab konnte der SDI für 3 der 18 Patienten erfasst werden. Hier lag der Mittelwert bei $26,92 \pm 6,8$. Damit zeigt sich eine Verbesserung um 15,1 Punkte. Der p-Wert lag bei 0,18 (Konfidenzintervall $-\infty$; -18). Eine statistische Auswertung ist bei der geringen Anzahl nicht

aussagekräftig.

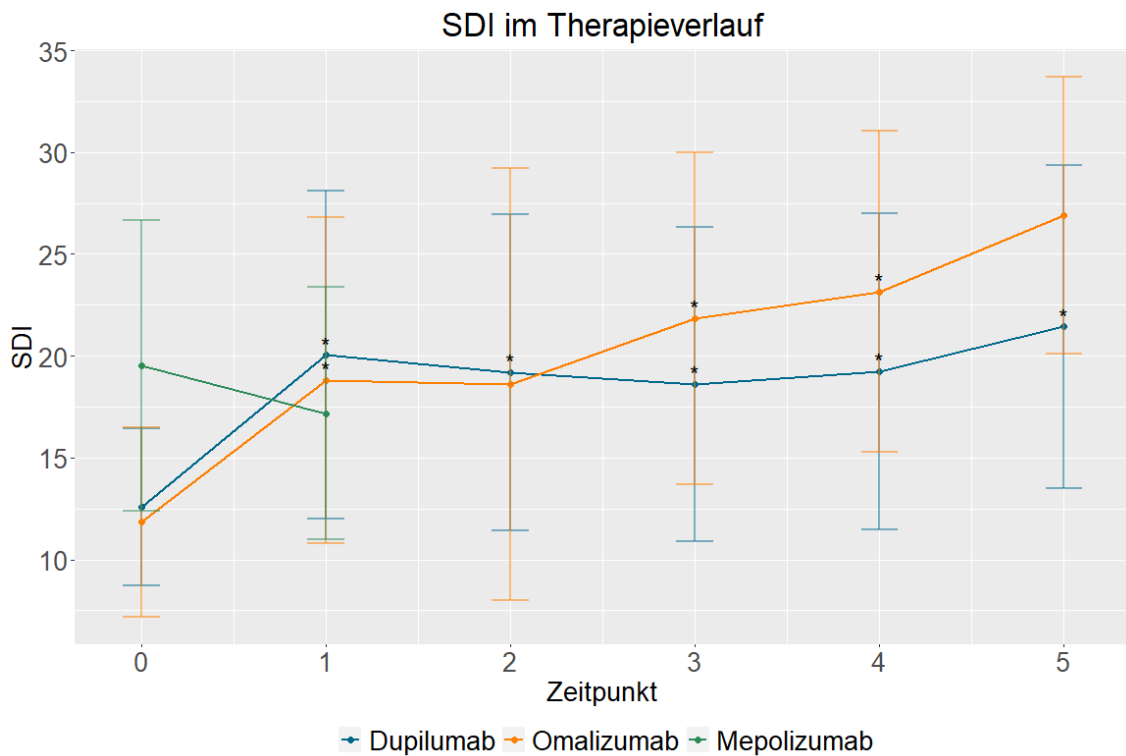


Abbildung 13: Veränderung des SDI im Therapieverlauf für Dupilumab, Omalizumab und Mepolizumab im Vergleich; angegeben als MW ± SD, Zeitpunkt 0: vor Therapie, 1: 2-8 Wochen nach Therapiebeginn, 2: 3-4 Monate, 3: 5-8 Monate, 4: 10-12 Monate, 5: 14-18 Monate, *: Signifikanz $p \leq 0,05$ gegenüber Zeitpunkt 0;

7.2.5 Vergleich zwischen Dupilumab und Omalizumab

Um einen Anhalt auf Unterschiede zwischen den Therapien mit verschiedenen Biologika zu erhalten, erfolgte der Vergleich zwischen der Gruppe der Dupilumab und Omalizumab Patienten. In der Mepolizumab-Gruppe befanden sich auch Grund der späteren Zulassung nur 6 Patienten, welche jeweils nur wenige Wochen nachbeobachtet werden konnten, sodass die Untersuchung auf Grund der wenigen Daten noch keinen aussagekräftigen Vergleich zulässt.

Tabelle 4: Vergleich zwischen Dupilumab und Omalizumab; Dargestellt ist der Ausgangswert bei V0 als MW \pm SD, sowie die Veränderung zum Ausgangswert (CTB) zu den gegebenen Zeitpunkten als MW \pm SD im Vergleich zwischen Dupilumab und Omalizumab; Zeitpunkt V0: vor Therapie, V1: 2-8 Wochen nach Therapiebeginn, V2: 3-4 Monate, V3: 5-8 Monate, V4: 10-12 Monate, V5: 14-18 Monate

Test	Medikament	V0	CTB V1	CTB V2	CTB V3	CTB V4	CTB V5
SNOT-22	Dupilumab	53,3 \pm 25,6	-31,2 \pm 19,8	-37,2 \pm 24,8	-32,9 \pm 23,5	-33,7 \pm 30,8	-34,0 \pm 30,0
	Omalizumab	53,83 \pm 23,5	-27,7 \pm 24,5	-20,8 \pm 26,3	-29,1 \pm 26,3	-32 \pm 26,7	-29,3 \pm 25,8
NPS	Dupilumab	3,6 \pm 2,0	-0,6 \pm 0,8	-1,7 \pm 1,1	-1,9 \pm 1,3	-2,1 \pm 1,7	-2,4 \pm 2,1
	Omalizumab	4,8 \pm 1,4	-0,9 \pm 1,1	-0,8 \pm 1,1	-1,9 \pm 1,4	-1,3 \pm 1,0	-2,8 \pm 0,8
SDI	Dupilumab	12,6 \pm 3,9	7,6 \pm 8,3	6,3 \pm 7,1	7,3 \pm 8,5	6,4 \pm 7,6	8,3 \pm 7,2
	Omalizumab	11,8 \pm 4,7	6,7 \pm 7,5	6,4 \pm 10,9	10,4 \pm 8,8	11,6 \pm 9,4	12,2 \pm 10,9

7.2.5.1 NPS

Die statistische Testung für den Vergleich des NPS zwischen der Dupilumab- und der Omalizumab Gruppe erfolgte mit dem zweiseitigen T-Test für diese unabhängigen Stichproben, da eine Normalverteilung vorlag. Dafür wurde zunächst die Homogenität mit dem Levene-Test bestätigt. Die Daten sind in Tabelle 4 dargestellt.

Zum Zeitpunkt V0 lag bei den Patienten, die mit Dupilumab behandelt wurden, der Mittelwert für den NPS bei 3,6 \pm 2 und bei den Patienten, die mit Omalizumab behandelt wurden, bei 4,8 \pm 1,4, damit zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Verteilung der Ausgangswerte ($p=0.0476$, Konfidenzintervall -2,25; -0,01) zwischen den beiden Gruppen.

Es zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied in der Abnahme des NPS zwischen den beiden Gruppen.

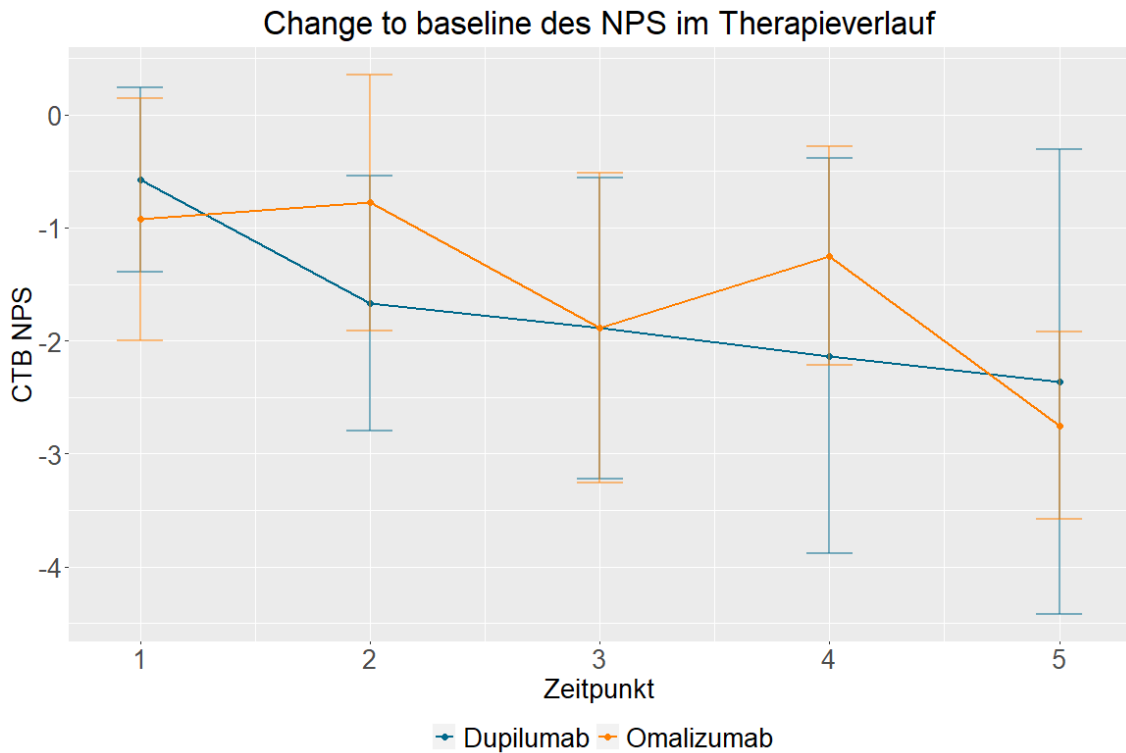


Abbildung 14: Vergleich der Veränderung des NPS zum Ausgangswert (change to baseline; CTB) im Therapieverlauf zwischen Dupilumab und Omalizumab; angegeben als MW des CTB ± SD, Zeitpunkt 1: 2-8 Wochen nach Therapiebeginn, 2: 3-4 Monate, 3: 5-8 Monate, 4: 10-12 Monate, 5: 14-18 Monate;

7.2.5.2 SNOT-22

Die statistische Testung für den Vergleich des SNOT-22 zwischen der Dupilumab- und der Omalizumab Gruppe erfolgte mit dem zweiseitigen T-Test für diese unabhängigen Stichproben, da eine Normalverteilung vorlag. Dafür wurde zunächst die Homogenität mit dem Levene-Test bestätigt. Es zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied. Die Daten sind in Tabelle 4 dargestellt.

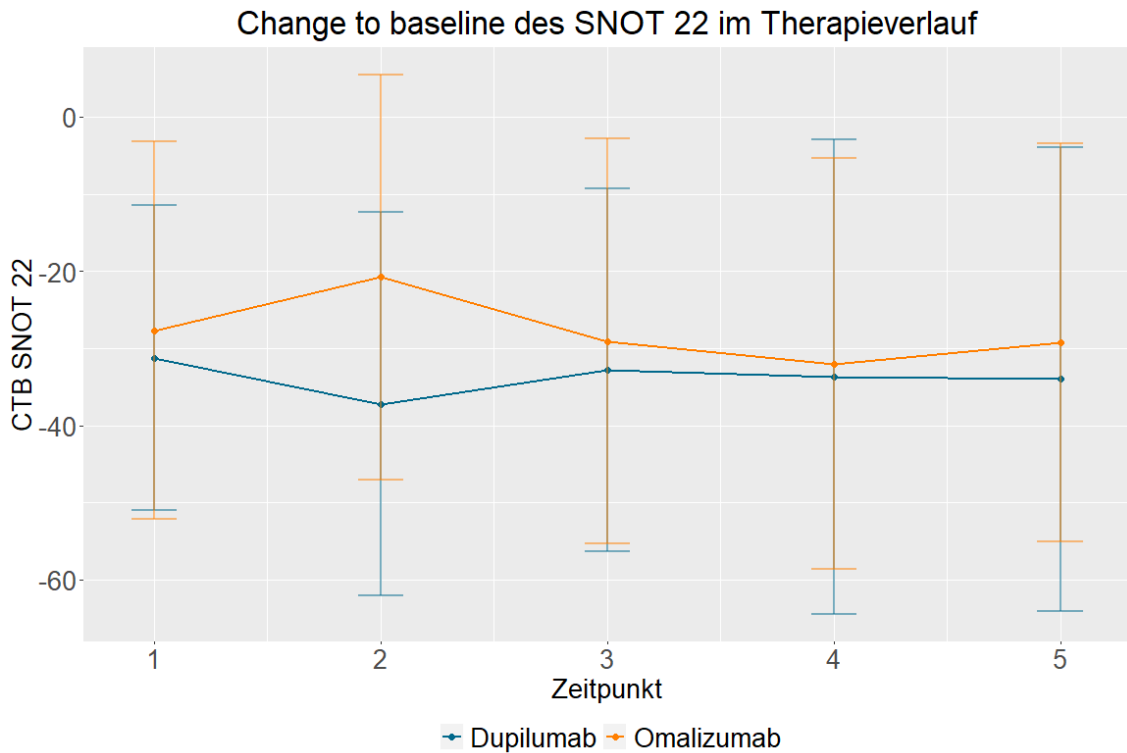


Abbildung 15: Vergleich der Veränderung des SNOT zum Ausgangswert (change to baseline; CTB) im Therapieverlauf zwischen Dupilumab und Omalizumab; angegeben als MW des CTB \pm SD, Zeitpunkt 1: 2-8 Wochen nach Therapiebeginn, 2: 3-4 Monate, 3: 5-8 Monate, 4: 10-12 Monate, 5: 14-18 Monate;

7.2.5.3 SDI

Die statistische Testung für den Vergleich des SDI zwischen der Dupilumab- und der Omalizumab Gruppe erfolgte mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney Test für diese unabhängigen Stichproben, da keine Normalverteilung vorlag. Es zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied. Die Daten sind in Tabelle 4 dargestellt.

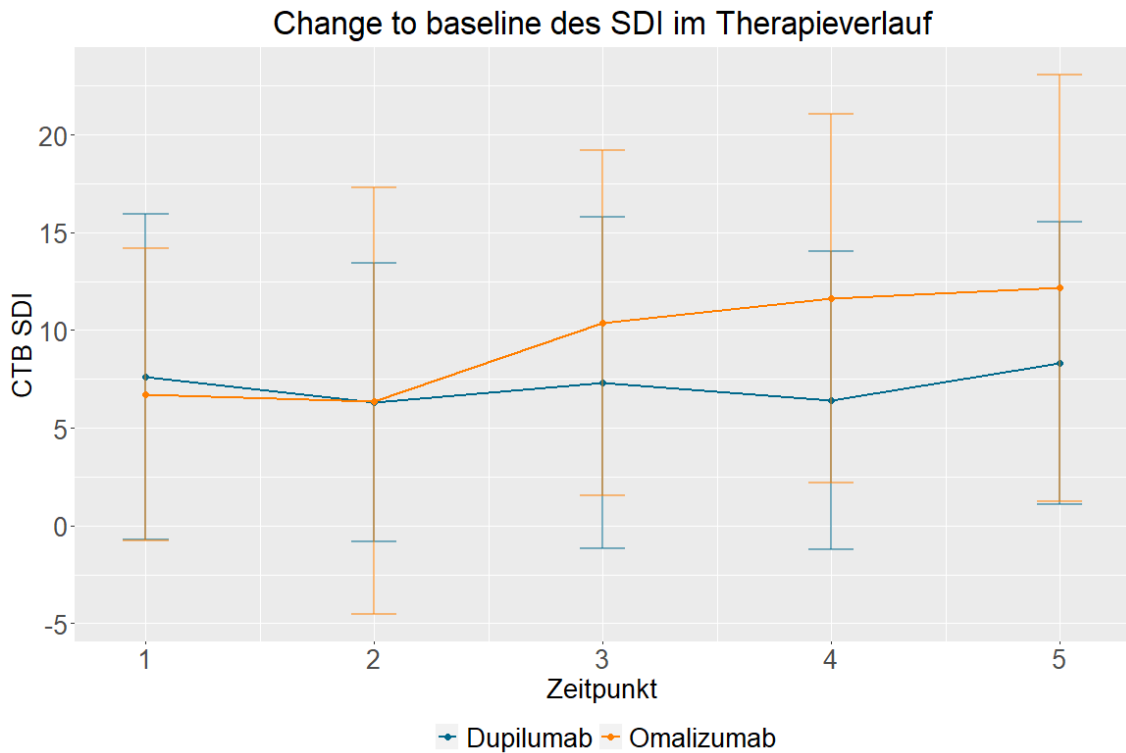


Abbildung 16: Vergleich der Veränderung des SDI zum Ausgangswert (change to baseline: CTB) im Therapieverlauf zwischen Dupilumab und Omalizumab; angegeben als MW des $CTB \pm SD$, Zeitpunkt 1: 2-8 Wochen nach Therapiebeginn, 2: 3-4 Monate, 3: 5-8 Monate, 4: 10-12 Monate, 5: 14-18 Monate;

7.2.6 Korrelationen/Einflussfaktoren

Es wurden zu Beginn der Therapie einige potenzielle Einflussfaktoren erfasst. Diese wurden hinsichtlich ihrer Korrelation mit den Ausgangswerten sowie den Verbesserungen der Scores im Verlauf (CTB) untersucht.

Für die binären Parameter (Geschlecht, Asthma, AERD) wurde für den NPS und den SNOT-22 ein zweiseitiger T-Test genutzt und für den SDI der exakte Wilcoxon-Mann-Whitney Test.

Für Alter, Vor-Operationen, IgE und Eosinophile wurde die Spearman-Korrelation genutzt.

Die Ergebnisse wurden in Tabelle 5 und 6 zusammengefasst. Es werden, der Übersicht halber, lediglich die p-Werte für die signifikanten Ergebnisse angegeben.

Für die Ausgangswerte vor Therapie zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen der Höhe des Ausgangs-IgE und den Ausgangswerten des NPS in der Omalizumab-Gruppe. Zudem zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen der Höhe des Ausgangs-IgE und den Ausgangswerten des SNOT-22 in der Dupilumab Gruppe.

Die folgenden Korrelationen beziehen sich immer auf die Verbesserung der Scores im Therapieverlauf. Es zeigte sich für das weibliche Geschlecht in der Dupilumab-Gruppe eine negative Korrelation mit dem NPS zum Zeitpunkt V3. Zu den Zeitpunkten V1, V2 und V3 zeigte

sich eine positive Korrelation mit dem SDI. Für das Vorliegen einer Asthma-Diagnose zeigt sich in der Omalizumab-Gruppe eine positive Korrelation mit dem SNOT-22 zu den Zeitpunkten V1 und V3. Für das Vorliegen eines AERD zeigte sich in der Dupilumab-Gruppe eine negative Korrelation mit dem NPS zu Zeitpunkt V1 und V3 und in der Omalizumab-Gruppe eine positive Korrelation mit dem SNOT-22 bei V2. Das Alter zeigte in der Dupilumab-Gruppe eine negative Korrelation mit dem SDI bei V5 und in der Omalizumab-Gruppe eine negative Korrelation mit dem NPS bei V3. Die Anzahl der Voroperationen zeigte in der Omalizumab-Gruppe eine positive Korrelation mit dem NPS bei V1. Das Ausgangs-IgE zeigte in der Dupilumab-Gruppe eine positive Korrelation mit dem SDI bei V3 und in der Omalizumab-Gruppe eine negative Korrelation mit dem NPS zum Zeitpunkt V2 sowie eine negative Korrelation mit dem SDI bei V1 und V3. Die Eosinophilen zeigen in der Dupilumab-Gruppe eine positive Korrelation mit dem NPS bei V4 und in der Omalizumab-Gruppe eine positive Korrelation mit dem SNOT-22 bei V1 und V3.

Tabelle 5: Korrelation der Ausgangswerte, sowie der Veränderung zum Ausgangswert (CTB) mit möglichen Einflussfaktoren für Dupilumab. Zeitpunkt V0: vor Therapie, V1: 2-8 Wochen nach Therapiebeginn, V2: 3-4 Monate, V3: 5-8 Monate, V4: 10-12 Monate, V5: 14-18 Monate; Es werden, der Übersicht halber, lediglich die p-Werte für die signifikanten Ergebnisse angegeben. Positive Korrelation: grün; Negative Korrelation: rot;

Dupilumab	Test	V0	CTB V1	CTB V2	CTB V3	CTB V4	CTB V5
Weibliches Geschlecht	NPS	-	-	-	p= 0.0396	-	-
	SNOT-22	-	-	-	-	-	-
	SDI	-	p = 0.007692	p= 0.03498	p= 0.02997	-	-
Asthma	NPS	-	-	-	-	-	-
	SNOT-22	-	-	-	-	-	-
	SDI	-	-	-	-	-	-
AERD	NPS	-	p = 0.0383	-	p= 0.01402	-	-
	SNOT-22	-	-	-	-	-	-
	SDI	-	-	-	-	-	-
Alter	NPS	-	-	-	-	-	-
	SNOT-22	-	-	-	-	-	-
	SDI	-	-	-	-	-	p= 0.02142
Voroperationen	NPS	-	-	-	-	-	-
	SNOT-22	-	-	-	-	-	-
	SDI	-	-	-	-	-	-
IgE	NPS	-	-	-	-	-	-
	SNOT-22	p= 0.02843	-	-	-	-	-
	SDI	-	-	-	p = 0.006068	-	-
Eosinophile %	NPS	-	-	-	-	p= 0.02251	-
	SNOT-22	-	-	-	-	-	-
	SDI	-	-	-	-	-	-

Tabelle 6: Korrelation der Ausgangswerte, sowie der Veränderung zum Ausgangswert (CTB) mit möglichen Einflussfaktoren für Omalizumab. Zeitpunkt V0: vor Therapie, V1: 2-8 Wochen nach Therapiebeginn, V2: 3-4 Monate, V3: 5-8 Monate, V4: 10-12 Monate, V5: 14-18 Monate; Es werden, der Übersicht halber, lediglich die p-Werte für die signifikanten Ergebnisse angegeben. Positive Korrelation: grün; Negative Korrelation: rot;

Omalizumab	Test	V0	CTB V1	CTB V2	CTB V3	CTB V4	CTB V5
Weibliches Geschlecht	NPS	-	-	-	-	-	-
	SNOT-22	-	-	-	-	-	-
	SDI	-	-	-	-	-	-
Asthma	NPS	-	-	-	-	-	-
	SNOT-22	-	p = 0.00713	-	p = 0.03885	-	-
	SDI	-	-	-	-	-	-
AERD	NPS	-	-	-	-	-	-
	SNOT-22	-	-	p = 0.03203	-	-	-
	SDI	-	-	-	-	-	-
Alter	NPS	-	-	-	p = 0.03307	-	-
	SNOT-22	-	-	-	-	-	-
	SDI	-	-	-	-	-	-
Voroperationen	NPS	-	p = 0.02786	-	-	-	-
	SNOT-22	-	-	-	-	-	-
	SDI	-	-	-	-	-	-
IgE	NPS	p = 0.03043	-	p = 0.01769	-	-	-
	SNOT-22	-	-	-	-	-	-
	SDI	-	p = 0.04129	-	p = 0.0004667	-	-
Eosinophile %	NPS	-	-	-	-	-	-
	SNOT-22	-	p = 0.007889	-	p = 0.02549	-	-
	SDI	-	-	-	-	-	-

7.2.7 Non-Responder

Bei den beobachteten Patienten kam es bei 10 von 52 Patienten zu einer Änderung der Therapiestrategie auf Grund eines ausbleibenden zufriedenstellenden Ergebnisses oder auf Grund eines Rezidivs nach anfänglichem Therapieerfolg.

Dabei wurde bei drei Patienten eine erneute Nasennebenhöhlen-Operation notwendig.

Bei einem Patienten wurde zusätzlich eine langfristige orale Kortisonbehandlung notwendig.

Bei fünf Patienten wurde die Therapie auf ein anderes Biologikum („Switch“) umgestellt, dabei erfolgte in drei Fällen der Switch von Omalizumab zu Dupilumab, in einem Fall der Switch von Dupilumab zu Omalizumab und in einem Fall war der Switch von Omalizumab zu Mepolizumab geplant.

In Tabelle 7 ist dargestellt, mit welchen Präparaten diese Patienten über welchen Zeitraum behandelt wurden, sowie das weitere Procedere.

Tabelle 7: Übersicht über die Therapieversager;

Lfd. Nr.	Medikament	Therapiebeginn	Therapiedauer in Monaten	Grund des Wechsels	Wechsel zu	Therapiestopp
3	Dupilumab	12.05.2020	13	Rezidiv	Kein Wechsel	ja
4	Dupilumab	12.05.2020	22	unzureichende Besserung	Re-OP	nein
11	Dupilumab	27.10.2020	8	Rezidiv	Omalizumab	ja
24	Dupilumab	18.05.2021	6	unzureichende Besserung	Re-OP	ja
10	Omalizumab	06.10.2020	13	unzureichende Besserung	Dupilumab	ja
13	Omalizumab	23.11.2020	8	Rezidiv	Cortison oral	nein
16	Omalizumab	12.01.2021	14	unzureichende Besserung	Dupilumab	ja
17	Omalizumab	19.01.2020	15	unzureichende Besserung	Dupilumab	ja
20	Omalizumab	22.02.2021	12	Rezidiv	Re-OP	nein
22	Omalizumab	23.03.2021	12	Rezidiv	Mepolizumab	ja

8 Diskussion

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass die Erwartungen an die Biologikatherapie bei CRScNP, die durch die bisherigen Zulassungsstudien geweckt wurden, auch im Real-life Setting einer deutschen Universitätsklinik erfüllt werden. Es zeigten sich sehr überzeugende Verbesserungen in den drei untersuchten Parametern NPS, SNOT-22 und SDI für alle drei Präparate. Dies wurde auch für die Subgruppen der Patienten mit den Nebendiagnosen Asthma und AERD bestätigt. Zudem war die Therapie gut verträglich und die Handhabung in der Praxis gut etabliert. Die Daten reichen jedoch noch nicht aus, um signifikante Unterschiede zwischen der Therapie mit Dupilumab oder Omalizumab aufzuweisen. Ferner sind die Daten aus der rhinologischen allergologischen Ambulanz der HNO-Klinik des Universitätsklinikums Marburg retrospektiv erhoben worden und die untersuchten Kohorten waren nicht sehr groß.

8.1 Diskussion der Methodik

8.1.1 Intention und Vorteile der retrospektiven Erfassung

Das Ziel war, Real-life Daten aus der Klinikroutine zu erfassen und auszuwerten, welche alle Patienten einschließt, die behandelt wurden. So wurde die Indikation in der Regel nach EPOS-Kriterien (Fokkens, Lund et al. 2020) gestellt, jedoch gab es im Vergleich zu den Zulassungsstudien keine harten Ausschlusskriterien. Es wurde ein Durchschnitt der Routinepatienten untersucht, deren Daten erhoben wurden ohne Bias auf Grund einer bereits geplanten Präsentation der Daten. Bisher wurden für die Biologikatherapie wenige Real-life Daten veröffentlicht (Hellings, Verhoeven et al. 2021, Haxel, Hummel et al. 2022, van der Lans, Fokkens et al. 2022, Forster-Ruhrmann, Stergioudi et al. 2023, Jansen, Becker et al. 2023). Es gibt auch noch keine Register in denen Biologikatherapien zentral erfasst werden. Ebenfalls fehlen nicht-interventionelle Datenerhebungen bis jetzt. Somit konnten neue Erkenntnisse aus dem Anwendungsalltag dieser noch recht neu zugelassenen Medikamente erfasst und untersucht werden.

8.1.2 Limitationen der retrospektiven Erfassung

Eine retrospektive Datenauswertung stellt die Untersucher immer vor einige Herausforderungen. So ist man in der Auswertung auf eine möglichst lückenlose Erfassung und vor allem Dokumentation der Daten durch andere angewiesen. Dies kann zu einem Fehlen von relevanten Daten führen, die im Nachhinein auch nicht erneut erhoben werden können und damit die statistische Auswertbarkeit einschränken können. So waren auch nicht bei allen Patienten zu jedem Vorstellungszeitpunkt alle Parameter untersucht/dokumentiert worden. Zudem ist dem Untersucher nicht bekannt, dass die Daten später ausgewertet werden, dies hat den Vorteil, dass die Datenerhebung unbeeinflusst erfolgen kann, kann jedoch die Sorgfalt der

Dokumentation negativ beeinflussen. Wenn nicht von vornherein ein klares Studienprotokoll feststeht, wie es bei einer prospektiven Studie der Fall wäre, besteht die Gefahr, dass mögliche Störgrößen nur unvollständig oder gar nicht erfasst wurden. So sind in unserem Kollektiv bei vielen Patienten diverse Komorbiditäten dokumentiert, wie vollständig diese sind, ist jedoch unklar. Zumindest für das Asthma und AERD wurde in der Regel eine gezielte Abfrage dokumentiert, sodass wir uns in unserer Auswertung auch auf diese beiden Komorbiditäten beschränkt haben.

Ein weiterer Kritikpunkt ist die unterschiedlich lange Nachbeobachtungszeit. Von den Patienten, deren Therapiebeginn erst kurz vor dem Studienbeginn lag, konnten Daten nur aus einem deutlich kürzeren Zeitraum ausgewertet werden. Da jedoch die Patientenzahl bei dieser neuen Therapie generell recht gering war, haben wir uns entschlossen, auch diese Patienten mit einzuschließen. Dies erschien uns gerechtfertigt auch im Hinblick auf die deutlichen Veränderungen bereits in den ersten Wochen nach Therapiebeginn.

Die geringe Patientenzahl in dieser Studie lässt sich durch verschiedene Faktoren erklären. Es handelt sich bei der Biologikatherapie um eine verhältnismäßig neue Therapie für die Diagnose der CRSsNP, gerade Mepolizumab wurde erst im November 2021 in Deutschland zugelassen und Empfehlungen zur Anwendung wurden erst 2022 als „living-guideline“-Unterkapitel in die Leitlinie S2k-Leitlinie Rhinosinusitis aufgenommen (Pfaar, Beule et al. 2022). Dies kann zu einem zunächst zurückhaltenden Verhalten der zuweisenden niedergelassenen Kollegen führen, ggf. auch auf Grund mangelnder Information und Erfahrung mit den Medikamenten. Des Weiteren ist die Indikationsstellung nach den EPOS-Kriterien sehr streng gestellt, sodass die Therapie noch nicht für eine breite Masse an Patienten empfohlen ist. Es ist zu erwarten, dass mit zunehmender Erfahrung und Verbreitung der Therapie die Überweisungen mit der gezielten Fragestellung nach einer Biologikatherapie zunehmen werden.

8.1.2.1 COVID-Pandemie

Es muss bei der Betrachtung der Patientenzahl berücksichtigt werden, dass der komplette Betrachtungszeitraum nach Zulassung der Medikamente im November 2019, Mai 2020 und November 2021 im Zeitrahmen der Corona-Pandemie lag, welche Deutschland im Januar 2020 erreichte und im März 2020 zum ersten Lock-down führte. Die erste Therapie wurde im Mai 2020 gestartet und alle weiteren Patienten bis April 2022 wurden eingeschlossen. In diesem Zeitraum fanden mehrere sogenannte Lock-downs statt, wodurch der Klinikalltag mehr oder weniger eingeschränkt wurde. Von März bis April 2020 war unsere Sprechstunde der Sektion Rhinologie und Allergologie durch viele Terminabsagen seitens der Patienten deutlich weniger besucht. Danach war nach angepasstem Hygienekonzept die Sprechstunde wieder regulär

geöffnet. Es ist jedoch schwer abschätzbar, wie viele Patienten auf Grund der bundesweiten Empfehlung, alle Kontakte zu beschränken, auf eine Vorstellung verzichtet haben bei einer Erkrankung, die vor allem chronisch über Jahre Beschwerden verursacht. Dies könnte auch einweisende Kollegen zu einem zunächst abwartenden Verhalten veranlasst haben. Bei einer anderen Erkrankung der oberen Atemwege, der allergischen Rhinokonjunktivitis, konnte für die Allergen-Immuntherapie (AIT) als krankheitsmodifizierende Therapieoption herausgearbeitet werden, dass das Ordnungsverhalten während der Pandemie weltweit abgenommen hatte (Pfaar, Agache et al. 2021).

8.1.3 NPS

Für die Beschreibung der Nasenpolypen wurde auch auf Grund der Vergleichbarkeit mit den Zulassungsstudien der NPS gewählt. Dies wurde jedoch nicht von den primären Untersuchern bei allen Patienten dokumentiert, da dieser Score erst zu einem späteren Zeitpunkt standardmäßig in unserer Klinik verwendet wurde. Jedoch wurde bei den Patienten in der Regel eine Videoendoskopie von beiden Nasenseiten durchgeführt, welche zur späteren Auswertung zur Verfügung stand. Jedoch ist die Dokumentation auch hier teilweise lückenhaft, da manche Videos nicht korrekt abgespeichert wurden oder die Videoeinheit zeitweise defekt oder anderweitig in Benutzung war. Die vorhandenen Videos wurden von der Promovendin gesichtet und der NPS bestimmt. Da alle Videos durch die gleiche Person ausgewertet wurden, konnte eine einheitliche Anwendung des Scores sichergestellt werden.

8.1.4 SNOT-22

Die Einschätzung der krankheitsbezogenen Lebensqualität mittels SNOT-22 stellte sich auch in dieser Studie als praktisches und zuverlässiges Messinstrument heraus, welches bei fast jeder Vorstellung der Patienten routinemäßig dokumentiert worden war.

8.1.5 SDI

Der Sniffin' Sticks Test wurde nicht bei jeder Vorstellung der Patienten durchgeführt, was am ehesten auf den hohen Zeitaufwand zurückzuführen ist. Jedoch wurde durchschnittlich einmal im Tertial der Test durchgeführt und damit auch eine regelmäßige Erfassung des SDI sichergestellt. Die genauere Auswertung der einzelnen Testabschnitte (Schwelle, Diskrimination, Identifikation) war nicht möglich, da bei vielen Patienten nur der SDI dokumentiert wurde.

8.2 Diskussion der Ergebnisse

8.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Die CRScNP ist als eine Erkrankung des mittleren Lebensalters beschrieben, deren Häufigkeit im Alter weiter zunimmt, mit einem mittleren Alter von 52 Jahren wird dies in unserem Kollektiv gut widerspiegelt. Zu beachten ist jedoch auch, dass unsere Patienten bereits jahrelang mit dieser Diagnose leben, bevor sie sich zu einer Biologikatherapie vorgestellt haben. Dies ist auch vergleichbar mit dem Alter der Patienten aus den drei Zulassungsstudien von Biologika zur Behandlung der CRScNP, welches im Mittel bei 52 / 50 / 48 Jahren lag (Bachert, Han et al. 2019, Gevaert, Omachi et al. 2020, Han, Bachert et al. 2021).

In dem Kollektiv unserer Studie wurden 34 (65,4%) Männer und nur 18 (34,6%) Frauen behandelt. Für die CRScNP finden sich in der Literatur Hinweise, dass das männliche Geschlecht in Europa häufiger betroffen ist, in einer schwedischen Studie zeigte sich eine deutliche Bevorzugung des männlichen Geschlechts von 2,2 zu 1 (Johansson, Akerlund et al. 2003) in einer retrospektiven Analyse in Deutschland zeigte sich ebenfalls eine höhere Prävalenz bei Männern (Starry, Hardtstock et al. 2022). In den Zulassungsstudien zeigte sich eine ähnliche Geschlechterverteilung von ca. 60/40%; 64,5/35,5%; 67/33% (Bachert, Han et al. 2019, Gevaert, Omachi et al. 2020, Han, Bachert et al. 2021). Dies spiegelt sich in unserem Kollektiv wider. Auf Grund der geringen Stichprobengröße lässt sich von unseren Daten jedoch keine allgemeine Aussage zur Geschlechterverteilung in Deutschland ableiten.

In der Dupilumab-Gruppe zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem weiblichen Geschlecht und der Verbesserung des SDI zu den Zeitpunkten V1, V2 und V3. Dies lässt vermuten, dass Dupilumab bei Frauen zu einer stärkeren Verbesserung des Riechvermögens führt als bei Männern. In der Literatur gibt es keine Vergleiche der Therapie bezogen auf das Geschlecht. In einem Paper von Tuttle et al. wurde die Frage nach Geschlechterunterschieden bezogen auf die Therapie der Atopischen Dermatitis u.a. mit Dupilumab gestellt. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass Therapien mit der Typ-II-Entzündung als Ziel bei Frauen effektiver sein könnten, da Östrogen und Progesteron einen positiven Einfluss auf Entzündungen ausüben, welche durch die TH2-Achse vermittelt werden (Tuttle, Forman et al. 2021). Für den SNOT-22 und den NPS in der Dupilumab-Gruppe, sowie alle drei Parameter in der Omalizumab-Gruppe zeigten sich keine relevanten Korrelationen bezogen auf das Geschlecht.

Für tatsächliche Rückschlüsse ist unsere Stichprobe zu gering, aber die Frage nach Geschlechtsunterschieden in der Therapie bleibt interessant für zukünftige Studien.

8.2.2 Voroperationen

Von den 52 Patienten sind 49 mindestens einmal an den Nasennebenhöhlen voroperiert worden. Nur 3 Patienten hatten sich zu Beginn der Therapie noch keiner Operation unterzogen. Die Patienten wurden durchschnittlich 2,8-mal operiert, das Maximum an Voroperationen lag bei 8. 28,8% der Patienten wurden nur einmal voroperiert, 40% mehr als 2-mal.

In den Zulassungsstudien für Dupilumab waren 63% der Patienten mindestens einmal voroperiert, 15% hatten drei oder mehr Voroperationen, wobei diese durchschnittlich 7,16 Jahre zurücklagen (Bachert, Han et al. 2019). In der Zulassungsstudie für Omalizumab waren 60% der Patienten voroperiert, davon 31,7% nur einmal, 27,9% zweimal oder häufiger, wobei bei 27,4% die letzte Operation innerhalb der letzten 5 Jahre vor der Studie erfolgte (Gevaert, Omachi et al. 2020). In der Zulassungsstudie für Mepolizumab waren 100% der Patienten mindestens einmal voroperiert, ca. 30% hatten drei oder mehr Voroperationen, welche durchschnittlich 3,3 Jahre zurücklagen (Han, Bachert et al. 2021). Damit zeigte unser Kollektiv eine höhere Rate an Patienten mit mehr als 2 Voroperationen im Vergleich zu den Zulassungsstudien.

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl der Voroperationen und den Ausgangswerten oder Veränderungen des SNOT-22, NPS oder SDI Scores in der Dupilumab-Gruppe. In der Omalizumab-Gruppe zeigte sich lediglich zum Zeitpunkt V1 eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der Voroperationen und der Reduktion des NPS. Dies zeigt sich jedoch nicht signifikant zu den späteren Zeitpunkten und wurde daher als nicht relevant gewertet, da eine stärkere Korrelation bei gleichem Patienten und fortlaufender Therapie über die Zeit zumindest annähernd gleichbleiben sollte, wenn sich ein kausaler Zusammenhang vermuten lassen sollte.

In der Literatur ist beschrieben, dass multiple Voroperationen an den Nasennebenhöhlen zu einer Reduktion des Geruchssinns führen können (Nguyen, Bey et al. 2015). Han, Bachert et al. (2021) berichten über eine stärkere Verbesserung des Geruchssinns nach Mepolizumab-Therapie bei Patienten die seltener voroperiert waren. Daher ist zu vermuten, dass Patienten mit Anosmie, die bereits mehrere Voroperationen hatten, eine geringere Chance auf eine deutliche Verbesserung des Geruchssinns haben. Dies zeigte sich in unserem Kollektiv nicht eindeutig, was sich vermutlich auf die geringen Stichprobengröße zurückführen lässt. Mit Hinblick auf die Frage, ab wann eine Biologikatherapie erwogen werden sollte, ist aber daher zu berücksichtigen, wie viele Operationen bereits erfolgt sind, und ob eine erneute Operation tatsächlich langfristig mehr Nutzen als Schaden anrichtet. Im EPOS-Positionspapier von 2020 wird, mit Blick auf diese Fragen, eine Reduktion der häufig wiederholten Nebenhöhlen-Operationen empfohlen (Fokkens, Lund et al. 2020).

8.2.3 Komorbiditäten (Asthma/AERD)

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich mit 75% ein hoher Anteil an Patienten mit der Nebendiagnose Asthma bronchiale, dies ist etwas höher als in den Kollektiven der Zulassungsstudien. Diese Häufigkeit erklärt sich einerseits durch die hohe Komorbidität dieser Erkrankungen, die beide auf die Typ-II-Inflammation zurückgeführt werden, und andererseits ein Asthma mit der Notwendigkeit regelmäßiger inhalativer Kortikosteroidtherapie ein Teil der EPOS-Kriterien ist, welche zur Indikationsstellung herangezogen werden. (Fokkens, Lund et al. 2020). In der Literatur finden sich keine konkreten Daten zu der Prävalenz des Asthmas bei CRScNP, sie wird jedoch im EPOS 2020 mit ca. zwei Dritteln der Patienten angegeben und spiegelt sich damit in unserem Kollektiv wider (Fokkens, Lund et al. 2020).

Die Abnahme des SNOT-22 korreliert in der Omalizumab-Gruppe zu zwei Zeitpunkten positiv mit dem Vorliegen einer Asthmdiagnose, da dies jedoch nicht konstant über die fortlaufenden Zeitpunkte gezeigt werden konnte, wurde dies nicht als relevant gewertet. In der Dupilumab-Gruppe lagen nicht genug Beobachtungen für eine statistische Auswertung der Korrelation vor.

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen Vorliegen einer Asthma-Diagnose und den Ausgangswerten oder Veränderungen des NPS oder SDI Scores.

Auch die Diagnose AERD wurde bei 44,2% unserer Patienten erfasst, in der Literatur ist eine Prävalenz von 16% beschrieben (Stevens, Peters et al. 2017). In den drei Zulassungsstudien litten deutlich mehr Patienten zusätzlich unter einem AERD, dies ist mit ca. 27% fast doppelt so häufig wie in der durchschnittlichen CRScNP-Population, jedoch seltener als in unserem Kollektiv. Dies lässt sich vermutlich mit der Tatsache erklären, dass das AERD mit einer schweren Erkrankung und einer höheren Rezidivneigung einhergeht, und diese Patienten sich damit eher für eine Biologikatherapie vorstellen. Zudem hat unsere Ambulanz einen Schwerpunkt auf die Versorgung von AERD-Patienten gelegt, so dass sich vergleichsweise viele Patienten mit dieser Diagnose bei uns vorstellen.

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen Vorliegen einer AERD-Diagnose und den Ausgangswerten des SNOT-22, NPS oder SDI Scores.

Die Abnahme des SNOT-22 korreliert in der Omalizumab-Gruppe zu zwei Zeitpunkten positiv mit dem Vorliegen einer AERD-Diagnose, und in der Dupilumab-Gruppe korrelierte die Abnahme des NPS zu zwei Zeitpunkten negativ mit dem Vorliegen einer AERD-Diagnose. Da dies jedoch nicht konstant über die fortlaufenden Zeitpunkte gezeigt werden konnte, wurde dies nicht als relevant gewertet.

In den Zulassungsstudien zeigte sich für die Verbesserungen der Scores kein Unterschied zwischen den Untergruppen, sodass wir davon ausgehen, dass die Patienten mit Asthma- oder AERD-Nebendiagnose genauso von der Therapie profitieren wie die Patienten ohne diese Nebendiagnosen. (Bachert, Han et al. 2019, Gevaert, Omachi et al. 2020, Han, Bachert et al. 2021) Dies wurde auch in weiteren Studien bestätigt (Bachert, Sousa et al. 2022, Bertlich, Freytag et al. 2022).

8.2.4 Nebenwirkungen und Verträglichkeit

In der Literatur ist die Biologikatherapie allgemein als gut verträglich und nebenwirkungsarm beschrieben. Dies zeigte sich auch in unserem Patientenkollektiv. Lediglich eine Patientin klagte über abdominelle Beschwerden unter der Therapie mit Dupilumab, welche zu einer Pausierung der Therapie führte. Allerdings ist limitierend anzumerken, dass die Nebenwirkungen nicht systematisch abgefragt worden sind und somit in der Dokumentation unterrepräsentiert worden sein könnten. In der Literatur sind vor allem lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Arthralgien, Schwindel und abdominelle Beschwerden beschrieben. Insgesamt sind das Sicherheitsprofil und die Verträglichkeit als sehr gut einzuschätzen (Bachert, Han et al. 2019, Gevaert, Omachi et al. 2020). Eine neuere retrospektive Studie zeigte als erste Gewichtszunahme als Nebenwirkung der Dupilumab-Therapie (Bertlich, Freytag et al. 2022). Da diese Studie Daten von nur 55 Patienten einschließen konnte, bleibt abzuwarten, ob sich diese Nebenwirkung in weiteren Untersuchungen bestätigen lässt.

8.2.5 NPS

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich in allen Gruppen eine Besserung des NPS. Dies spricht für eine deutliche Reduktion der Polypenlast im Verlauf der Therapie. In unserem Kollektiv zeigt sich, dass diese Besserung bereits nach sehr kurzer Therapiedauer zutage tritt, und sich im Verlauf noch deutlich weiter fortsetzt.

Der Ausgangswert des NPS lag bei $3,6 \pm 2$ für die Patienten, welche mit Dupilumab behandelt wurden. Die ist niedriger als der Ausgangswert in der Zulassungsstudie von Bachert et al von $5,97 \pm 1,3$. Dies lässt sich mit den sehr strengen Einschlusskriterien der Studie erklären, die nur Patienten mit einem NPS von ≥ 5 zugelassen hatten. (Bachert, Han et al. 2019)

Der NPS lag nach 14-18 Monaten bei $1 \pm 1,2$, die Veränderung zum Ausgangswert (Change to baseline CTB) bei $-2,4 \pm 2,1$, in der Zulassungsstudie lag der NPS nach 6 Monaten bei $3,8 \pm 2$ mit einem CTB von $-1,9 \pm 0,1$. Damit zeigte sich sogar eine stärkere Besserung des NPS in unserem Kollektiv als in der Zulassungsstudie, jedoch ist auch hier die Therapiedauer und die vergleichsweise niedrige Anzahl an Patienten zu berücksichtigen.

Der Ausgangswert des NPS lag bei $4,8 \pm 1,4$ für die Patienten, welche mit Omalizumab behandelt wurden. Dies ist niedriger als der Ausgangswert in der Zulassungsstudie von Gevaert, Omachi et al. (2020) von $6,2 \pm 1$ in POLYP 1 und $6,4 \pm 0,9$ in POLYP 2. Dies lässt sich mit den sehr strengen Einschlusskriterien der Studie erklären, die nur Patienten mit einem NPS von ≥ 5 zugelassen hatten.

In der Omalizumab-Gruppe konnten nach 14-18 Monaten nur 4 Patienten ausgewertet werden, daher vergleichen wir nachfolgend die Daten von Monat 10-12, zu diesem Zeitpunkt konnten Daten von zumindest 8 Patienten ausgewertet werden. Der NPS lag nach 10-12 Monaten bei $3,3 \pm 1,3$, der CTB bei $-1,3 \pm 1$, in der Zulassungsstudie wurde nur der CTB des NPS nach 6 Monaten angegeben, welcher in POLYP 1 bei $-1,08 \pm 0,2$ und in POLYP 2 bei $-0,9 \pm 0,2$ lag. Damit zeigte sich in kürzerer Zeit eine vergleichbare Besserung des NPS in unserem Kollektiv wie in der Zulassungsstudie, jedoch ist auch hier die große Standardabweichung bei niedriger Anzahl an Patienten zu berücksichtigen.

Der Ausgangswert des NPS lag bei $5,2 \pm 1$ für die Patienten, welche mit Mepolizumab behandelt wurden. Die ist vergleichbar zu dem Ausgangswert in der Zulassungsstudie von Han, Bachert et al. (2021) von $5,4 \pm 1,2$. Auch in dieser Studie wurden nur Patienten mit einem NPS von ≥ 5 eingeschlossen.

In unserem Kollektiv wurden auf Grund der späteren Zulassung erst wenige Patienten mit Mepolizumab behandelt und die Therapie war zu Ende des Beobachtungszeitraumes erst wenige Wochen gegeben worden. Daher ist die Aussagekraft der Daten noch sehr gering, sollte aber der Vollständigkeit halber mit erwähnt werden.

Der NPS lag nach 4-8 Wochen bei $3,7 \pm 0,5$, der CTB bei $-1,3 \pm 0,5$, in der Zulassungsstudie wurde nur der CTB des NPS nach 13 Monaten angegeben, welcher bei $-0,9 \pm 1,9$ lag. Diese Werte lassen sich auf Grund der geringen Anzahl und der kurzen Zeit nicht vergleichen, jedoch zeigt sich zumindest ein Trend in die gleiche Richtung.

Damit werden in unseren Patienten, unter Real-life Bedingungen, die durch die Zulassungsstudien geschürten Erwartungen an die Biologikatherapie erfüllt. Es zeigt sich eine deutliche Besserung des NPS unter laufender Therapie, auch ohne Operation. Für den NPS wurde noch kein „minimaler klinisch wichtiger Unterschied“ etabliert (minimally clinically important difference MCID), welche angibt, welche Veränderung der Patient auch als eine klinisch merkliche Änderung identifiziert. Jedoch sind die gezeigten Effekte höher als bei anderen konservativen Therapien (Small, Hernandez et al. 2005, Bachert, Mannent et al. 2016).

8.2.6 SNOT-22

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich in allen Gruppen eine Besserung des SNOT-22, welcher die Lebensqualität bezogen auf die Sinusitis-typischen Symptome erfragt. Dies spricht für eine deutliche Reduktion der subjektiven Krankheitslast im Verlauf der Therapie. In unserem Kollektiv wird deutlich, dass diese Besserung bereits nach sehr kurzer Therapiedauer zutage tritt und im Verlauf stabil bleibt.

Der Ausgangswert des SNOT-22 lag bei $53,3 \pm 25,6$ für die Patienten, welche mit Dupilumab behandelt wurden. Die ist vergleichbar mit dem Ausgangswert in der Zulassungsstudie von Bachert, Han et al. (2019) von $50,9 \pm 20,6$.

Der SNOT-22 lag nach 14-18 Monaten bei $23,8 \pm 24,4$ der CTB bei -34 ± 30 , in der Zulassungsstudie lag der SNOT-22 nach 6 Monaten bei $18,6 \pm 15$ mit einem CTB von $-30,4 \pm 1,6$. Damit zeigte sich eine vergleichbare Besserung des SNOT-22 in unserem Kollektiv wie in der Zulassungsstudie.

Der Ausgangswert des SNOT-22 lag bei $53,8 \pm 23,5$ für die Patienten, welche mit Omalizumab behandelt wurden. Die ist etwas niedriger als der Ausgangswert in der Zulassungsstudie von Gevaert, Omachi et al. (2020) von $59,8 \pm 19,7$ in POLYP 1 und $59,2 \pm 20,5$ in POLYP 2.

In der Omalizumab-Gruppe konnten nach 14-18 Monaten nur 4 Patienten ausgewertet werden, daher vergleichen wir nachfolgend die Daten von Monat 10-12, zu diesem Zeitpunkt konnten Daten von zumindest 8 Patienten ausgewertet werden. Der SNOT-22 lag nach 10-12 Monaten bei $23 \pm 15,5$ der CTB bei $-32 \pm 26,7$, in der Zulassungsstudie wurde nur der CTB des SNOT-22 nach 6 Monaten angegeben, welcher in POLYP 1 bei $-24,7 \pm 2$ und in POLYP 2 bei $-21,6 \pm 2,3$ lag (Gevaert, Omachi et al. 2020). Damit zeigte sich sogar eine stärkere Besserung des SNOT-22 in unserem Kollektiv als in der Zulassungsstudie, jedoch ist auch hier die große Standardabweichung bei niedriger Anzahl an Patienten zu berücksichtigen.

Der Ausgangswert des SNOT-22 lag bei $65,8 \pm 13,4$ für die Patienten, welche mit Mepolizumab behandelt wurden. Dies ist vergleichbar zu dem Ausgangswert in der Zulassungsstudie von Han, Bachert et al. (2021) von $63,7 \pm 17,6$.

Der SNOT-22 lag nach 4-8 Wochen bei $42,3 \pm 21$, der CTB bei $-29 \pm 21,6$, in der Zulassungsstudie wurde nur der CTB des SNOT-22 nach 13 Monaten angegeben, welcher bei $-29,4 \pm 24,6$ lag. Diese Werte lassen sich auf Grund der geringen Anzahl und der kurzen Zeit nicht vergleichen, jedoch zeigt sich zumindest ein Trend in die gleiche Richtung.

In der Literatur wird der MCID für den SNOT-22 für die operative Therapie mit 8,9 Punkten angegeben (Hopkins, Gillett et al. 2009). Eine neuere Studie betrachtete die konservative

Therapie und kam bei stärkerer Fokussierung auf die Besserung von sinusalen Symptomen auf einen MCID von 12 (Phillips, Hoehle et al. 2018). Dies ist in der Literatur jedoch noch nicht einheitlich umgesetzt, es gibt also noch keinen allgemein akzeptierten Standard. Unabhängig davon, welchen der beiden Cut-off-Werte man berücksichtigt, ist die Besserung in unserem Kollektiv, wie auch in den Zulassungsstudien, für alle Präparate deutlich über der minimalen klinisch relevanten Differenz, daher kann mit Recht von einer klinischen Symptombesserung geredet werden.

8.2.7 SDI

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich in allen Gruppen eine Besserung des SDI. Dies spricht für eine deutliche Besserung des Riechvermögens im Verlauf der Therapie. In unserem Kollektiv wird deutlich, dass diese Besserung bereits nach sehr kurzer Therapiedauer zutage tritt, und sich im Verlauf noch weiter fortsetzt.

Der Ausgangswert des SDI lag bei $12,6 \pm 3,9$ für die Patienten, welche mit Dupilumab behandelt wurden. In der Zulassungsstudie von Bachert, Han et al. (2019) wurde der „University of Pennsylvania *Smell Identification Test*“ (UPSIT) genutzt. Der UPSIT kann einen Wert von 0-40 Punkten erreichen, die Schwelle zur Anosmie liegt bei 18 Punkten. Der Ausgangswert lag bei $13,9 \pm 8,2$.

Der SDI lag nach 14-18 Monaten bei $21,4 \pm 7,9$ der CTB bei $8,3 \pm 7,2$, in der Zulassungsstudie lag der UPSIT nach 6 Monaten bei $25,4 \pm 9,5$ mit einem CTB von $11,3 \pm 0,7$. Damit zeigte sich in kürzerer Zeit eine etwas geringere Besserung des SDI in unserem Kollektiv als in der Zulassungsstudie.

Der Ausgangswert des SDI lag bei $11,8 \pm 4,7$ für die Patienten, welche mit Omalizumab behandelt wurden. Die ist vergleichbar mit dem Ausgangswert des UPSIT in der Zulassungsstudie von Gevaert, Omachi et al. (2020) von $12,8 \pm 7,9$ in POLYP 1 und $12,8 \pm 7,6$ in POLYP 2.

In der Omalizumab-Gruppe konnten nach 14-18 Monaten nur 4 Patienten ausgewertet werden, daher vergleichen wir nachfolgend die Daten von Monat 10-12, zu diesem Zeitpunkt konnten Daten von zumindest 8 Patienten ausgewertet werden. Der SDI lag nach 10-14 Monaten bei $23,1 \pm 7,9$ der CTB bei $11,6 \pm 9,4$, in der Zulassungsstudie wurde nur der CTB des UPSIT nach 6 Monaten angegeben, welcher in POLYP 1 bei $4,4 \pm 0,8$ und in POLYP 2 bei $4,3 \pm 0,8$ lag (Gevaert, Omachi et al. 2020). Damit zeigte sich in kürzerer Zeit sogar eine etwas stärkere Besserung des SDI in unserem Kollektiv als in der Zulassungsstudie, jedoch ist auch hier die große Standardabweichung bei niedriger Anzahl an Patienten zu berücksichtigen.

Der Ausgangswert des SDI lag bei $19,5 \pm 7,1$ für die Patienten, welche mit Mepolizumab behandelt wurden, dies entspricht einer Hyposmie. In der Zulassungsstudie von Han, Bachert et al. (2021) wurde der Geruchsverlust anhand einer Visuellen Analog Scala (VAS) von 0 bis 10 eingestuft. Hierbei lag der Ausgangswert bei $9,6 \pm 0,8$, dies entspricht einer Anosmie. Dies ist kein objektivierbares Testverfahren, weniger aussagekräftig als der Sniffin' Stick Test und diese Tests sind daher nur eingeschränkt vergleichbar.

Der SDI lag nach 4-8 Wochen bei $17,2 \pm 6,2$, der CTB bei $0,3 \pm 2,2$, in der Zulassungsstudie von Han, Bachert et al. (2021) wurde nur der CTB der VAS nach 52 Wochen angegeben, welcher bei $-2,8 \pm 3,6$ lag, dies spricht für eine Besserung. In der Zulassungsstudie wurde der UPSIT nur für eine kleine Untergruppe der Patienten erfasst und es zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied zwischen der Mepolizumab- und der Placebo-Gruppe. Dies führen die Autoren auf die kleine Stichprobengröße für diesen Endpunkt sowie die Vorgeschichte der Patienten mit multiplen Voroperationen zurück. Diese Werte lassen sich auf Grund der geringen Patientenzahl und der kurzen Zeit nicht vergleichen, jedoch zeigt sich in unserem Kollektiv nach der nur sehr kurzen Therapie sogar eine Verschlechterung des Geruchssinns.

Der MCID für den SDI wird in der Literatur mit 5,5 Punkten angegeben (Gudziol, Lotsch et al. 2006). Bei unseren Patienten mit einer Dupilumab oder Omalizumab Therapie wurde dieser Wert deutlich überschritten, was für eine klinisch relevante Besserung des Geruchssinns spricht. Für Mepolizumab müssen noch weitere Studien mit Fokus auf den Geruchssinn und objektiven Tests erfolgen.

8.2.8 Vergleich zwischen Dupilumab und Omalizumab

Seit mehr als ein Biologikum auf dem Markt für die Behandlung der CRScNP zugelassen ist, stellt sich die Frage nach dem Vergleich zwischen den verschiedenen Präparaten und welches Präparat für welchen Patienten die besten Ergebnisse erzielt. Der Vergleich der Therapie von Dupilumab mit Omalizumab in unserem Kollektiv zeigte Tendenzen, jedoch muss betont werden, dass sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen. In beiden Gruppen zeigt sich eine deutliche Besserung in den drei untersuchten Parametern. Beim NPS unterschieden sich bereits die Ausgangswerte, die Dupilumab-Gruppe hatte einen etwas geringeren Wert. Die Reduktion war zu Beginn der Therapie ähnlich in beiden Gruppen, nach 12 Monaten war sie etwas stärker in der Dupilumab-Gruppe. Beim SNOT-22 zeigte sich bei Therapie mit Dupilumab eine schnellere Reduktion, dieser Unterschied wurde jedoch nach 12 Monaten von der Omalizumab-Gruppe aufgeholt. Beim SDI zeigt sich nach 12 Monaten eine etwas stärkere Besserung in der Omalizumab-Gruppe. Dass keiner dieser Unterschiede statistisch signifikant ist, lässt sich vermutlich mit der geringen Anzahl an Patienten erklären. Für eine eindeutige

Diskriminierung kleiner Unterschiede zwischen den Therapien wären deutlich größere Patientengruppen notwendig. Dies ist eine der aktuellen großen Fragen an die Wissenschaft, da bisher noch keine klinischen Head-to-Head Vergleichsstudien vorliegen. Bisher liegen lediglich Metaanalysen der aktuellen Literatur vor. Aus diesen geht einstimmig hervor, dass Dupilumab eine signifikant stärkere Verbesserung im NPS und dem Riechtest UPSIT zeigt im Vergleich zu Omalizumab und Mepolizumab, dies trifft auch auf die Patienten mit Asthma und AERD als Nebendiagnose zu (Peters, Han et al. 2021, Cai, Xu et al. 2022). Im SNOT-22 ist die Verbesserung ebenfalls stärker, allerdings statistisch nicht signifikant (Cai, Xu et al. 2022). Jedoch zeigt sich im Vergleich zur Therapie mit Omalizumab, bei der nach 16 Wochen ein Plateau erreicht wird, eine kontinuierliche Verbesserung auch noch nach 52 Wochen ohne Plateaubildung (Oykhman, Paramo et al. 2021, Peters, Han et al. 2021, Cai, Xu et al. 2022). Es bleibt also abzuwarten, wie sich die Verbesserung bei langjähriger Therapie entwickelt. Es wird vermutet, dass die bessere Wirkung von Dupilumab, im Vergleich zu Omalizumab, auf das Eingreifen in höherer Ebene der Typ-II-Inflammation zurückzuführen ist. Dupilumab erreicht über die Blockade von IL-4 und IL-13 mehrere Achsen im Vergleich zu Omalizumab mit der IgE Blockade (Oykhman, Paramo et al. 2021, Peters, Han et al. 2021). Um eine eindeutige Empfehlung für eines der Präparate aussprechen zu können fehlen aber wie bereits erwähnt noch Head-to-Head Vergleichsstudien.

8.2.9 Korrelation von Ausgangslaborwerten

Die Betrachtung von Laborwerten und Patientenprofilen in Bezug zu der Schwere einer Erkrankung und des Erfolges einer bestimmten Therapie erfolgt mit der Hoffnung, Parameter zu selektieren im Sinne von Biomarkern, mit denen der Therapieerfolg vorhergesagt werden kann, bzw. Merkmale zu finden, mit deren Hilfe die Patienten für eine bestimmte Therapie ausgewählt werden können.

Es ist wichtig zu betonen, dass die Korrelationsanalyse einen rein mathematischen Zusammenhang zwischen den verschiedenen Parameter aufzeigt, Rückschlüsse auf die Kausalität können dadurch nicht gezogen werden.

Bei den Ausgangswerten zeigte sich eine signifikante positive Korrelation der IgE Ausgangswerte mit hohen Ausgangswerten für den NPS in der Omalizumab-Gruppe. Da die Rolle von IgE in der Typ-II-Inflammation und damit der Pathogenese der Polyposis zentral ist (Bachert, Maurer et al. 2021), ließe sich hier ein Zusammenhang durchaus vermuten. Dies war jedoch in der Gruppe der Dupilumab-Patienten nicht der Fall, was wiederum für das komplexe Zusammenspiel verschiedener Entzündungsmediatoren spricht. Zudem muss bedacht werden, dass in unserem Kollektiv nur das systemische IgE bestimmt wurde, und das spezifischere lokale IgE im Polypengewebe nicht untersucht wurde. Auch erfolgte bei einem hohen Gesamt-IgE Spiegel

erfahrungsgemäß eher der Einsatz von Anti-IgE (Omalizumab) als Anti-IL4/IL13 (Dupilumab) oder Anti-IL-5 (Mepolizumab), auch wenn dieser Wert, der Zulassung der Antikörper nach, keinen Einfluss auf die Auswahl des entsprechenden Präparates im Praxissetting hatte oder hat, dies kann die Auswertung also verzerren.

In der Dupilumab-Gruppe gab es eine signifikant negative Korrelation zwischen der Höhe des Ausgangs-IgE und der Ausgangswerte des SNOT-22. Dass ein hoher IgE Wert mit einer niedrigen Krankheitslast kausal zusammenhängt, erscheint unwahrscheinlich, da insgesamt eine CRScNP mit erhöhtem IgE einhergeht (Van Zele, Claeys et al. 2006) und die Reduktion/Blockade von IgE die Krankheitssymptome mindert (Bachert, Maurer et al. 2021). Zudem zeigte sich in der Omalizumab-Gruppe, die insgesamt höhere IgE Werte aufwies, keine Korrelation dieser Ausgangswerte. Daher gehen wir von einem zufälligen mathematischen Zusammenhang aus bzw. der subjektiven Auswahl eines Antikörpers durch den Verordner (siehe oben).

Wenn eine Korrelation nur an einzelnen Zeitpunkten der Therapie gezeigt werden konnte, wurde dies als nicht relevant gewertet, da eine stärkere Korrelation bei gleichem Patienten und fortlaufender Therapie über die Zeit zumindest annähernd gleichbleiben sollte, wenn sich ein kausaler Zusammenhang vermuten lassen sollte.

Somit zeigte sich für die Laborwerte IgE und Eosinophile keine signifikante Korrelation mit den Veränderungen des NPS, SNOT-22 oder SDI Scores.

Eine retrospektive Studie von Bertlich, Freytag et al. (2022) zeigte keine systematischen Unterschiede zwischen Patienten mit niedrigen oder hohen IgE oder Eosinophilen im Blut im Bezug auf das Ansprechen auf Dupilumab, alle Patienten schienen gleichermaßen von der Therapie profitiert zu haben (Bertlich, Freytag et al. 2022).

Dies zeigte sich auch in einer Untergruppen-Analyse der Zulassungsstudien für Omalizumab, sodass auch hier ein gutes Ansprechen für Patienten unabhängig von ihren Laborwerten gezeigt werden konnte (Damask, Chen et al. 2022).

Dies steht also in Einklang mit den Ergebnissen unserer Untersuchung.

In der Literatur findet sich jedoch die Vermutung, dass ein hoher Ausgangswert für Eosinophile mit einer höheren Wirksamkeit von Mepolizumab einhergeht, und diese damit auch als Biomarker für das Ansprechen geeignet sein könnten (Han, Bachert et al. 2021, Bachert, Sousa et al. 2022).

Die Identifizierung von Biomarkern zur Vorhersage eines Ansprechens als auch zur Therapiekontrolle ist eine große Aufgabe in der weiteren Erforschung der Biologika. Um diese teure Therapie gezielt einsetzen zu können, ist die weitere klinische Erforschung von Biomarkern mit prädiktivem Wert für die Wirksamkeit einer Antikörpertherapie bei CRScNP sehr hilfreich.

8.2.10 Non-Responder

Auch wenn die Wirksamkeit der Biologikatherapie in vielen Studien bestätigt wurde, ist der Ausmaß des therapeutischen Effektes doch unterschiedlich von Patient zu Patient.

In unserem Kollektiv wurde, bis zum Ende der Datenerhebung, bei 10 von 52 Patienten eine unzureichende Besserung der Beschwerden festgestellt. Bei diesen Patienten wurde die Therapie nach Rücksprache und Patientenwunsch entweder durch eine Operation oder orale Glukokortikoide ergänzt oder das Biologikum auf ein anderes Präparat gewechselt (Fokkens, Lund et al. 2019, Bachert, Han et al. 2021). Dieser Wechsel erfolgte nach durchschnittlich 12 Monaten. In einem der Fälle war die Operation bereits vor Therapiebeginn geplant gewesen und wurde dann, nach fehlendem Ansprechen, durchgeführt. Der Wechsel war bei 4 von 28 Dupilumab- und 6 von 16 Omalizumab-Patienten notwendig. In der Literatur wird von einer Nonresponder-Rate von 25-50% abhängig vom gewählten Präparat berichtet (Bachert, Han et al. 2021). Die Zulassungsstudien zeigen für Dupilumab und Omalizumab, dass die meisten Patienten innerhalb der ersten 6-12 Wochen der Therapie bereits eine deutliche Besserung des NPS und der Symptome zeigen (Bachert, Han et al. 2019, Gevaert, Omachi et al. 2020). Bachert, Han et al. (2021) empfehlen daher eine Evaluation schon nach 6 Monaten, da, wenn in dieser Zeit noch keine Besserung eingetreten ist, ein Ansprechen später unwahrscheinlich ist. In dem EUFOREA (European Forum for Research and Education in Allergy and Airway diseases) – Konsensus von 2019 wurden fünf Kriterien festgelegt, nach denen das Ansprechen nach einem Jahr bewertet werden soll. Dies sind eine Reduktion der Polypgröße, eine Reduktion der notwendigen systemischen Glukokortikoide, eine Verbesserung der Lebensqualität, eine Verbesserung des Geruchssinns sowie eine Reduktion der Auswirkung von Begleiterkrankungen. Es wurde zudem vorgeschlagen schon nach 16 Wochen zu evaluieren, ob der Patient auf die Therapie anspricht, um ggf. frühzeitig die Strategie zu wechseln und die teure Therapie nicht unnötig lange zu geben (sog. early stopping rule) (Fokkens, Lund et al. 2019).

8.2.11 Vergleich zu Real-world-effectiveness Studien

Die ersten Studien aus anderen deutschen Kliniken zeigen, wie unsere Daten, vielversprechende Ergebnisse der Biologikatherapie bei CRScNP unter Real-life Bedingungen. Eine Berliner Studie

von Forster-Ruhrmann, Stergioudi et al. (2023) zeigte bei 115 Patienten mit Asthma und CRS_{NP} eine deutliche Verbesserung in den Fragebögen zu rhinologischen Symptomen bei Patienten, die vier bis sechs Monate eine Therapie mit Mepolizumab, Benralizumab, Omalizumab oder Dupilumab erhalten hatten. Es zeigte sich im Vergleich zwischen den Präparaten eine signifikant höhere Besserung der Scores bei den Patienten, die Dupilumab erhalten hatten. Jedoch wurde hier kein NPS erfasst. Die Hamburger Studie von Jansen, Becker et al. (2023) zeigte bei 40 Patienten mit einer 13-monatigen Dupilumab Therapie vergleichbare Verbesserungen in NPS und SNOT-22, wie wir es auch bei unseren Patienten zeigen konnten. Ebenso wurde eine Verbesserung des Geruchs angegeben. Die Studie von Haxel, Hummel et al. (2022) mit Daten aus mehreren deutschen Kliniken, beschreibt ein deutliches Ansprechen von 70 Patienten auf die Therapie mit Dupilumab oder Omalizumab gemessen an NPS, Lebensqualität und Geruchssinn. Die Autoren konnten hier nach 6 Monaten, wie auch in unserem Kollektiv, keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Präparaten feststellen.

In allen Studien zeigte sich ebenfalls eine gute Verträglichkeit und geringe Raten an Non-Respondern. Damit lassen sich die Daten von unseren Patienten, auch wenn deren Anzahl gering ist, gut in den nationalen Vergleich der Real-world-effectiveness-Studien einfügen.

9 Fazit und Ausblick

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, passend zur aktuellen Forschungslage, die starke therapeutische Wirkung der Biologika in der Behandlung der CRScNP bei Patienten mit hoher Krankheitslast. Zentrale Ziele in der Therapie der CRScNP sind die langfristige und effektive Symptomkontrolle, Reduktion der Rezidiv-Polyposis und Kontrolle der Atemwegs-Komorbiditäten, sowie Reduktion der Nebenwirkungen durch systemische Glukokortikoide und wiederholte Nebenhöhlenoperationen (Bachert, Han et al. 2019). Diesen Zielen scheinen wir mit dem indikationsgerechten Einsatz von Biologika näher zu kommen.

Es werden aktuell weitere Biologika für die Indikation der CRScNP untersucht. Benralizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der die α -Kette des IL-5 Rezeptor als Ziel hat und bereits in der Therapie des eosinophilen Asthmas zugelassen ist. Es zeigte sich auch hier eine Besserung der sinusalen Symptome und der Polypgröße, die Zulassung in Deutschland steht jedoch noch aus (Bachert, Han et al. 2021). Da ebenfalls der IL-5 Pathway angegriffen wird, ist die Frage, ob die Wirkung vergleichbar mit der von Mepolizumab ist. Tezepelumab ist ein humaner monoklonaler IgG λ -Antikörper, der TSLP inhibiert. Für Asthma ist der Antikörper seit November 2022 in Deutschland zugelassen und ist aktuell in der Phase III Studie zur Zulassung bei der CRSwNP u.a. in Deutschland (Hoy 2022). Depemokimab ist ein humanisierter, monoklonaler Anti-IL-5-Antikörper, der eine stärkere Affinität zu IL5 haben soll und sich aktuell ebenfalls in einer internationalen Phase III Zulassungsstudie befindet (Singh, Fuhr et al. 2022). Wenn Zulassungen erfolgen, müssen auch diese Präparate im Vergleich zu den bereits zugelassenen Biologika untersucht werden.

Da die Biologikatherapie der CRScNP noch vergleichsweise neu ist, bleiben noch viele Fragen offen, die es in zukünftigen Studien zu beantworten gilt. Die Frage, welches Präparat für welchen Patienten das richtig ist, sollte durch einen prospektiven ‚Head-to-Head‘-Vergleich zwischen den Biologika untersucht werden. Dafür sollte auch nach Biomarkern gesucht werden, welche prädiktiv das Ansprechen der Therapie vorhersagen können, um die passenden Patienten in Zukunft besser für die entsprechende Therapieform auswählen zu können (Fokkens, Lund et al. 2019, Bachert, Desrosiers et al. 2021).

Zudem sollte die Indikationsstellung nach Auswertung der Real-life Daten kritisch hinterfragt werden. Gegebenenfalls könnte die Therapie auch für Patienten ohne Voroperation in Frage kommen, als first-line Therapie, um eine Operation zu vermeiden, oder auch als „Hybrid“-Ansatz vor Operation um die Polypenlast präoperativ zu reduzieren und die postoperative Rezidivrate zu senken. Jedoch muss in Hinblick auf die noch enormen Therapiekosten die

Ökonomie ebenfalls im Blick behalten werden. J. Miller et al. (2021) betonen in ihrem Review, dass Biologika zunächst nur für Patienten mit refraktärer Erkrankung nach Operation genutzt werden sollte, da die Kosten die Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Therapiemöglichkeiten nicht zu rechtfertigen scheinen. Eine Kostenreduktion könnte zu einem breiteren Einsatz führen. Eine Kostenanalyse von Scangas, Wu et al. (2021) stellt heraus, dass aus Gründen der Kosteneffizienz zumindest eine Operation versucht werden sollte, bevor die teureren Biologikatherapien eingeleitet werden sollten. Dem gegenüber stehen individuelle Patientenwünsche und Operationshindernisse. Diese Überlegungen stellen uns vor ethische Herausforderungen, die nur durch breite Information von Patienten und Ärzteschaft, interdisziplinäre Zusammenarbeit und unabhängige Beratung, ohne finanzielle Motivation, gemeistert werden können (Hopkins 2022). Die Grundsätze der ethischen Entscheidungsfindung sollte immer den Nutzen für den Patienten, die Vermeidung von Schaden, die Autonomie des Patienten sowie die gerechte Verteilung limitierter Gesundheitsressourcen sein (Varkey 2021). Unter dieser Prämisse besteht die Hoffnung, dass sich die Therapiemöglichkeiten der CRScNP in den nächsten Jahren weiter positiv für unsere Patienten entwickeln.

10 Zusammenfassung

Die Chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRScNP) ist ein häufiges Krankheitsbild mit Entzündungen der Schleimhaut der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen, die die Lebensqualität der betroffenen Patienten stark einschränken kann. In den letzten Jahren wurde der Fokus in Diagnostik und Therapie der CRScNP vermehrt auf die Typ-II-Inflammation gerichtet. Mit den Biologika Dupilumab, Omalizumab und Mepolizumab sind in Deutschland erstmals Therapieoptionen zugelassen, welche gezielt an der Typ-II-Inflammation ansetzen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Änderungen der Lebensqualität, der Polypengröße und des Riechvermögens der ersten Biologikapatienten der Abteilung Rhinologie und Allergologie des Universitätsklinikums Marburg unter Real-life Bedingungen zu untersuchen.

Dafür wurden Daten von 52 Patienten, die sich zwischen Mai 2020 und April 2022 mit der Diagnose einer CRScNP zur Biologikatherapie vorstellten, retrospektiv untersucht. Es wurden 28 Patienten mit Dupilumab, 18 Patienten mit Omalizumab und 6 Patienten mit Mepolizumab behandelt. Die Ergebnisse des NPS, der SNOT-22 Fragebögen und des Sniffin' Sticks Test wurden gesammelt und in Excel und mit dem Analysetool R statistisch ausgewertet. Diese Ergebnisse wurden dann zwischen den Präparaten und mit den Zulassungsstudien verglichen.

Die Auswertung ergab einen Altersdurchschnitt von 52 Jahren, dies passt zu der Beschreibung der CRScNP als Erkrankung des mittleren Lebensalters. Ebenso passte die Geschlechtsverteilung von Männern zu Frauen von 65,4% zu 34,6% in unserem Kollektiv zu der höheren Prävalenz der CRScNP bei Männern.

Die Patienten waren durchschnittlich 2,8-mal voroperiert, das Maximum an Voroperationen lag bei 8. 28,8% der Patienten waren nur einmal voroperiert, 40% mehr als 2-mal. Damit zeigte unser Kollektiv eine höhere Rate an Patienten mit mehr als 2 Voroperationen im Vergleich zu den Zulassungsstudien. In unserem Patientenkollektiv zeigten sich 75% der Patienten mit der Nebendiagnose Asthma bronchiale, und 44,2% mit AERD, dies ist höher als in den Kollektiven der Zulassungsstudien, was sich mit der Spezialisierung der Ambulanz auf Patienten mit dieser Erkrankung erklären lässt. Die Therapie wurde allgemein sehr gut vertragen, es wurde nur vereinzelt von leichten Nebenwirkungen berichtet, die nur in einem Fall zur Therapiepausierung führten.

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich in allen Gruppen eine signifikante Besserung des NPS, des SNOT-22 und des SDI. Dies spricht für eine deutliche Reduktion der Polypenlast, der subjektiven Krankheitslast und einer Verbesserung des Riechvermögens im Verlauf der

Therapie. In unserem Kollektiv wird deutlich, dass diese Besserung bereits nach sehr kurzer Therapiedauer zutage tritt und im Verlauf anhält oder sich sogar noch weiter fortsetzt.

Dies ist vergleichbar mit den Verbesserungen in den Zulassungsstudien. Damit werden in unseren Patienten, unter Real-life Bedingungen, die durch die Zulassungsstudien geschürten Erwartungen an die Biologikatherapie erfüllt. Es zeigt sich eine deutliche Besserung des NPS, des SNOT-22 und des SDI unter laufender Therapie, auch ohne Operation.

Die Patienten mit den Nebendiagnosen AERD und Asthma profitierten genauso gut von der Biologikatherapie wie die Patienten ohne diese Nebendiagnosen.

Der Vergleich der Therapie von Dupilumab mit Omalizumab in unserem Kollektiv zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Dupilumab-Gruppe zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem weiblichen Geschlecht und der Verbesserung des SDI. Dies lässt vermuten, dass Dupilumab bei Frauen zu einer stärkeren Verbesserung des Riechvermögens führt als bei Männern.

Es konnten keine relevanten Korrelationen zwischen Alter, Voroperationen, Nebendiagnosen oder Laborwerten bezogen auf die Ausgangswerte und Veränderungen des NPS, SNOT-22 oder SDI Scores gezeigt werden.

In unserem Kollektiv wurde, bis zum Ende der Datenerhebung, bei 10 von 52 Patienten eine unzureichende Besserung der Beschwerden festgestellt. Bei diesen Patienten wurde die Therapie nach Rücksprache und Patientenwunsch entweder durch eine Operation oder orale Glukokortikoide ergänzt oder das Biologikum auf ein anderes Präparat gewechselt. Dies ist geringer als die Non-Responder-Rate aus der Literatur, die, abhängig vom gewählten Präparat, bei 25-50% liegt.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen die starke therapeutische Wirkung der Biologika in der Behandlung der CRScNP bei Patienten mit hoher Krankheitslast. Zwar ist die Aussagekraft unserer Daten auf Grund der geringen Patientenzahl eingeschränkt, jedoch zeigen unsere Ergebnisse deutliche Übereinstimmungen mit den Daten aus anderen deutschen Real-world-effectiveness-Studien. In zukünftigen Studien sollte die Frage, welches Präparat für welchen Patienten das richtige ist, durch einen prospektiven „Head-to-Head“-Vergleich zwischen den Biologika untersucht werden. Dafür sollte auch nach Biomarkern gesucht werden, welche prädiktiv das Ansprechen der Therapie vorhersagen können, um die passenden Patienten in Zukunft besser für die entsprechende Therapieform auswählen zu können.

11 Summary

Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRScNP) is a common pathology with inflammation of the mucosa of the main nasal cavities and sinuses, which can severely limit the quality of life of affected patients. Recently the focus in diagnostics and therapy of CRScNP has been increasingly directed towards type II inflammation. With the biologics dupilumab, omalizumab and mepolizumab, first therapy options have been approved in Germany that specifically target type II inflammation.

The present study aimed to investigate the changes in quality of life, polyp size and olfactory performance of the first patients who received biologic therapy in the Department of Rhinology and Allergology of the University Hospital Marburg under real-life conditions.

For this purpose, data from 52 patients who presented for biologic therapy between May 2020 and April 2022 with a diagnosis of CRScNP were retrospectively examined. 28 patients were treated with dupilumab, 18 patients with omalizumab and 6 patients with mepolizumab. The results of the NPS, SNOT-22 questionnaires and Sniffin' Sticks test were collected and statistically analysed in Excel and with the R analysis tool. These results were then compared between the biologics and with the pivotal studies.

The evaluation showed an average age of 52 years, which fits the description of CRScNP as a disease of middle age. Likewise, the gender ratio of men to women of 65.4% to 34.6% in our collective was consistent with the higher prevalence of CRScNP in men.

On average patients had 2.8 previous surgeries, with a maximum of 8. 28.8% of patients underwent only one previous surgery, 40% more than 2. Thus, our collective showed a higher percentage of patients with more than 2 previous surgeries compared to the pivotal studies. With 75% and 44.2% of patients presenting with bronchial asthma and AERD respectively, the prevalence of these secondary diagnoses is higher than in the collectives of the pivotal studies, which can be explained by the outpatient clinic's specialisation in patients with this condition. The therapy was generally very well tolerated, with only occasional reports of mild side effects, which led to the suspension of therapy in only one case.

In our patient collective, all groups showed a significant improvement in the NPS, the SNOT-22 and the SDI. This indicates a significant reduction in polyp size, subjective burden of disease and an improvement in the sense of smell during therapy. In our collective improvement already becomes apparent after a very short duration of therapy and is sustained during the course or even ongoing.

This is comparable to the improvements in the pivotal studies. Thus, in our patients, under real-life conditions, the expectations of biologic therapy raised by the pivotal studies are met. There is a clear improvement in NPS, SNOT-22 and SDI under ongoing therapy, even without surgery.

The patients with the secondary diagnoses AERD and asthma benefited just as well from the biologic therapy as the patients without these secondary diagnoses.

There was no statistically significant difference between the effects of the therapy with dupilumab or omalizumab in our collective.

In the dupilumab group, there was a positive correlation between female gender and improvement in SDI. This suggests that dupilumab leads to a stronger improvement in olfaction in women than in men.

No relevant correlations could be shown between age, previous surgery, secondary diagnoses or laboratory findings related to baseline values and changes in NPS, SNOT-22 or SDI scores.

In our collective, by the end of data collection, insufficient improvement of symptoms was observed in 10 of 52 patients. In these patients, the therapy was either complemented by surgery or oral glucocorticoid therapy or the biologic was exchanged with another substance after consultation with the physician and at the patient's request. This is lower than the non-responder rate from literature, which is 25-50%, depending on the respective substance.

The results of this study show the strong therapeutic effect of biologics in the treatment of severe CRScNP. Although the significance of our data is limited due to the small number of patients, our results show clear agreement with the data from other German real-world-effectiveness studies. In future studies, the question of which substance to choose for which patient should be investigated by a prospective 'head-to-head' comparison between the biologics. For this purpose, biomarkers should also be identified that could predict the response to the therapy to better select suitable patients for the appropriate form of therapy in the future.

12 Literaturverzeichnis

- Alobid, I., P. Benitez, S. Cardelus, F. de Borja Callejas, E. Lehrer-Coriat, L. Pujols, C. Picado and J. Mullol (2014). "Oral plus nasal corticosteroids improve smell, nasal congestion, and inflammation in sino-nasal polyposis." *Laryngoscope* **124**(1): 50-56.
- Alobid, I., M. Bernal-Sprekelsen and J. Mullol (2008). "Chronic rhinosinusitis and nasal polyps: the role of generic and specific questionnaires on assessing its impact on patient's quality of life." *Allergy* **63**(10): 1267-1279.
- Bachert, C., M. Y. Desrosiers, P. W. Hellings and T. M. Laidlaw (2021). "The Role of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps." *J Allergy Clin Immunol Pract* **9**(3): 1099-1106.
- Bachert, C., P. Gevaert, G. Holtappels, S. G. Johansson and P. van Cauwenberge (2001). "Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation." *J Allergy Clin Immunol* **107**(4): 607-614.
- Bachert, C., J. K. Han, M. Desrosiers, P. W. Hellings, N. Amin, S. E. Lee, J. Mullol, L. S. Greos, J. V. Bosso, T. M. Laidlaw, A. U. Cervin, J. F. Maspero, C. Hopkins, H. Olze, G. W. Canonica, P. Paggiaro, S. H. Cho, W. J. Fokkens, S. Fujieda, M. Zhang, X. Lu, C. Fan, S. Draikiwicz, S. A. Kamat, A. Khan, G. Pirozzi, N. Patel, N. M. H. Graham, M. Ruddy, H. Staudinger, D. Weinreich, N. Stahl, G. D. Yancopoulos and L. P. Mannent (2019). "Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials." *Lancet* **394**(10209): 1638-1650.
- Bachert, C., J. K. Han, M. Y. Desrosiers, P. Gevaert, E. Heffler, C. Hopkins, J. R. Tversky, P. Barker, D. Cohen, C. Emson, U. J. Martin, V. H. Shih, S. Necander, J. L. Kreindler, M. Jison and V. Werkstrom (2021). "Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized, placebo-controlled trial." *J Allergy Clin Immunol*.
- Bachert, C., J. K. Han, M. Wagenmann, W. Hosemann, S. E. Lee, V. Backer, J. Mullol, P. Gevaert, L. Klimek, E. Prokopakis, A. Knill, C. Cavaliere, C. Hopkins and P. Hellings (2021). "EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: Definitions and management." *J Allergy Clin Immunol* **147**(1): 29-36.
- Bachert, C., L. Mannent, R. M. Naclerio, J. Mullol, B. J. Ferguson, P. Gevaert, P. Hellings, L. Jiao, L. Wang, R. R. Evans, G. Pirozzi, N. M. Graham, B. Swanson, J. D. Hamilton, A. Radin, N. A. Gandhi, N. Stahl, G. D. Yancopoulos and E. R. Sutherland (2016). "Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial." *JAMA* **315**(5): 469-479.
- Bachert, C., M. Maurer, O. Palomares and W. W. Busse (2021). "What is the contribution of IgE to nasal polyposis?" *J Allergy Clin Immunol* **147**(6): 1997-2008.
- Bachert, C., R. Pawankar, L. Zhang, C. Bunnag, W. J. Fokkens, D. L. Hamilos, O. Jirapongsananuruk, R. Kern, E. O. Meltzer, J. Mullol, R. Naclerio, R. Pilan, C. S. Rhee, H. Suzuki, R. Voegels and M. Blaiss (2014). "ICON: chronic rhinosinusitis." *World Allergy Organ J* **7**(1): 25.
- Bachert, C., A. R. Sousa, J. K. Han, R. J. Schlosser, L. J. Sowerby, C. Hopkins, J. F. Maspero, S. G. Smith, O. Kante, D. E. Karidi-Andrioti, B. Mayer, R. H. Chan, S. W. Yancey and A. M. Chaker (2022). "Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Treatment efficacy by comorbidity and blood eosinophil count." *J Allergy Clin Immunol* **149**(5): 1711-1721 e1716.
- Bachert, C., M. Wagenmann, U. Hauser and C. Rudack (1997). "IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue." *J Allergy Clin Immunol* **99**(6 Pt 1): 837-842.
- Bartels, J., S. Maune, J. E. Meyer, R. Kulke, C. Schluter, J. Rowert, E. Christophers and J. M. Schroder (1997). "Increased eotaxin-mRNA expression in non-atopic and atopic nasal polyps: comparison to RANTES and MCP-3 expression." *Rhinology* **35**(4): 171-174.
- Bertlich, M., S. Freytag, T. Dombrowski, P. Jurmeister, J. L. Spiegel, I. Bertlich, F. Ihler, B. G. Weiss, F. Haubner and M. Groger (2022). "Subgroups in the treatment of nasal polyposis with dupilumab: A retrospective study." *Medicine (Baltimore)* **101**(45): e31031.

Beule, A. G. (2015). "[Epidemiology of chronic rhinosinusitis, selected risk factors, comorbidities and economic burden]." Laryngorhinootologie **94** Suppl 1: S1-S23.

Cai, S., S. Xu, H. Lou and L. Zhang (2022). "Comparison of Different Biologics for Treating Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Network Analysis." J Allergy Clin Immunol Pract **10**(7): 1876-1886 e1877.

Chen, B., M. B. Antunes, S. E. Claire, J. N. Palmer, A. G. Chiu, D. W. Kennedy and N. A. Cohen (2007). "Reversal of chronic rhinosinusitis-associated sinonasal ciliary dysfunction." Am J Rhinol **21**(3): 346-353.

Chong, L. Y., K. Head, C. Hopkins, C. Philpott, M. J. Burton and A. G. Schilder (2016). "Different types of intranasal steroids for chronic rhinosinusitis." Cochrane Database Syst Rev **4**: CD011993.

Chong, L. Y., K. Head, C. Hopkins, C. Philpott, A. G. Schilder and M. J. Burton (2016). "Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis." Cochrane Database Syst Rev **4**: CD011996.

Chung, J. H., Y. J. Lee, T. W. Kang, K. R. Kim, D. P. Jang, I. Y. Kim and S. H. Cho (2015). "Altered Quality of Life and Psychological Health (SCL-90-R) in Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps." Ann Otol Rhinol Laryngol **124**(8): 663-670.

Corry, D. B. (1999). "IL-13 in allergy: home at last." Curr Opin Immunol **11**(6): 610-614.

Damask, C., M. Chen, C. T. J. Holweg, B. Yoo, L. A. Millette and C. Franzese (2022). "Defining the Efficacy of Omalizumab in Nasal Polyposis: A POLYP 1 and POLYP 2 Subgroup Analysis." Am J Rhinol Allergy **36**(1): 135-141.

De Schryver, E., L. Devuyt, L. Derycke, M. Dullaers, T. Van Zele, C. Bachert and P. Gevaert (2015). "Local immunoglobulin e in the nasal mucosa: clinical implications." Allergy Asthma Immunol Res **7**(4): 321-331.

DeConde, A. S., J. C. Mace, J. M. Levy, L. Rudmik, J. A. Alt and T. L. Smith (2017). "Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis." Laryngoscope **127**(3): 550-555.

Delemarre, T., G. Holtappels, N. De Ruyck, N. Zhang, H. Nauwynck, C. Bachert and E. Gevaert (2020). "Type 2 inflammation in chronic rhinosinusitis without nasal polyps: Another relevant endotype." J Allergy Clin Immunol **146**(2): 337-343 e336.

Dietz de Loos, D., E. S. Lourijzen, M. A. M. Wildeman, N. J. M. Freling, M. D. J. Wolvers, S. Reitsma and W. J. Fokkens (2019). "Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology." J Allergy Clin Immunol **143**(3): 1207-1214.

Djukanovic, R., S. J. Wilson, M. Kraft, N. N. Jarjour, M. Steel, K. F. Chung, W. Bao, A. Fowler-Taylor, J. Matthews, W. W. Busse, S. T. Holgate and J. V. Fahy (2004). "Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma." Am J Respir Crit Care Med **170**(6): 583-593.

Flood-Page, P., A. Menzies-Gow, S. Phipps, S. Ying, A. Wangoo, M. S. Ludwig, N. Barnes, D. Robinson and A. B. Kay (2003). "Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics." J Clin Invest **112**(7): 1029-1036.

Fokkens, W., R. Van Der Lans and S. Reitsma (2021). "Dupilumab for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis." Expert Opin Biol Ther **21**(5): 575-585.

Fokkens, W. J., V. Lund, C. Bachert, J. Mullol, L. Bjermer, J. Bousquet, G. W. Canonica, L. Deneyer, M. Desrosiers, Z. Diamant, J. Han, E. Heffler, C. Hopkins, R. Jankowski, G. Joos, A. Knill, J. Lee, S. E. Lee, G. Marien, B. Pugin, B. Senior, S. F. Seys and P. W. Hellings (2019). "EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma." Allergy **74**(12): 2312-2319.

Fokkens, W. J., V. J. Lund, C. Hopkins, P. W. Hellings, R. Kern, S. Reitsma, S. Toppila-Salmi, M. Bernal-Sprekelsen and J. Mullol (2020). "Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways." *Rhinology* **58**(2): 82-111.

Fokkens, W. J., V. J. Lund, C. Hopkins, P. W. Hellings, R. Kern, S. Reitsma, S. Toppila-Salmi, M. Bernal-Sprekelsen, J. Mullol, I. Alobid, W. Terezinha Anselmo-Lima, C. Bachert, F. Baroody, C. von Buchwald, A. Cervin, N. Cohen, J. Constantinidis, L. De Gabory, M. Desrosiers, Z. Diamant, R. G. Douglas, P. H. Gevaert, A. Hafner, R. J. Harvey, G. F. Joos, L. Kalogjera, A. Knill, J. H. Kocks, B. N. Landis, J. Limpens, S. Lebeer, O. Lourenco, C. Meco, P. M. Matricardi, L. O'Mahony, C. M. Philpott, D. Ryan, R. Schlosser, B. Senior, T. L. Smith, T. Teeling, P. V. Tomazic, D. Y. Wang, D. Wang, L. Zhang, A. M. Agius, C. Ahlstrom-Emanuelsson, R. Alabri, S. Albu, S. Alhabash, A. Aleksic, M. Aloulah, M. Al-Qudah, S. Alsaleh, M. A. Baban, T. Baudoin, T. Balvers, P. Battaglia, J. D. Bedoya, A. Beule, K. M. Bofares, I. Braverman, E. Brozek-Madry, B. Richard, C. Callejas, S. Carrie, L. Caulley, D. Chussi, E. de Corso, A. Coste, U. El Hadi, A. Elfarouk, P. H. Eloy, S. Farrokhi, G. Felisati, M. D. Ferrari, R. Fishchuk, W. Grayson, P. M. Goncalves, B. Grdinic, V. Grgic, A. W. Hamizan, J. V. Heinichen, S. Husain, T. I. Ping, J. Ivaska, F. Jakimovska, L. Jovancevic, E. Kakande, R. Kamel, S. Karpischenko, H. H. Kariyawasam, H. Kawauchi, A. Kjeldsen, L. Klimek, A. Krzeski, G. Kopacheva Barsova, S. W. Kim, D. Lal, J. J. Letort, A. Lopatin, A. Mahdjoubi, A. Mesbahi, J. Netkovski, D. Nyenbue Tshipukane, A. Obando-Valverde, M. Okano, M. Onerci, Y. K. Ong, R. Orlandi, N. Otori, K. Ouenoughy, M. Ozkan, A. Peric, J. Plzak, E. Prokopakis, N. Prepageran, A. Psaltis, B. Pugin, M. Raftopoulos, P. Rombaux, H. Riechelmann, S. Sahtout, C. C. Sarafoleanu, K. Searyoh, C. S. Rhee, J. Shi, M. Shkoukani, A. K. Shukuryan, M. Sicak, D. Smyth, K. Sindvongs, T. Soklic Kosak, P. Stjarne, B. Sutikno, S. Steinsvag, P. Tantilipikorn, S. Thanaviratananich, T. Tran, J. Urbancic, A. Valiulius, C. Vasquez de Aparicio, D. Vicheva, P. M. Virkkula, G. Vicente, R. Voegels, M. M. Wagenmann, R. S. Wardani, A. Welge-Lussen, I. Witterick, E. Wright, D. Zabolotniy, B. Zsolt and C. P. Zwetsloot (2020). "European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020." *Rhinology* **58**(Suppl S29): 1-464.

Forster-Ruhrmann, U., D. Stergioudi, A. J. Szczepek, J. W. Fluhr, T. Zuberbier, H. Olze and K. C. Bergmann (2023). "A real-life comparison of pulmonary and nasal outcomes in patients with severe asthma and nasal polyposis treated with T2-biologics." *World Allergy Organ J* **16**(2): 100746.

Gandhi, N. A., G. Pirozzi and N. M. H. Graham (2017). "Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases." *Expert Rev Clin Immunol* **13**(5): 425-437.

Gevaert, P., L. Calus, T. Van Zele, K. Blomme, N. De Ruyck, W. Bauters, P. Hellings, G. Brusselle, D. De Bacquer, P. van Cauwenberge and C. Bachert (2013). "Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma." *J Allergy Clin Immunol* **131**(1): 110-116 e111.

Gevaert, P., T. A. Omachi, J. Corren, J. Mullol, J. Han, S. E. Lee, D. Kaufman, M. Ligueros-Saylan, M. Howard, R. Zhu, R. Owen, K. Wong, L. Islam and C. Bachert (2020). "Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials." *J Allergy Clin Immunol* **146**(3): 595-605.

Greisner, W. A., 3rd and G. A. Settipane (1996). "Hereditary factor for nasal polyps." *Allergy Asthma Proc* **17**(5): 283-286.

GSK (2021). "NUCALA [Fachinformation]. Dublin: GSK; 2021."

Gudziol, V., J. Lotsch, A. Hahner, T. Zahnert and T. Hummel (2006). "Clinical significance of results from olfactory testing." *Laryngoscope* **116**(10): 1858-1863.

Han, J. K., C. Bachert, W. Fokkens, M. Desrosiers, M. Wagenmann, S. E. Lee, S. G. Smith, N. Martin, B. Mayer, S. W. Yancey, A. R. Sousa, R. Chan, C. Hopkins and S. s. investigators (2021). "Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial." *Lancet Respir Med* **9**(10): 1141-1153.

Hastan, D., W. J. Fokkens, C. Bachert, R. B. Newson, J. Bislimovska, A. Bockelbrink, P. J. Bousquet, G. Brozek, A. Bruno, S. E. Dahlen, B. Forsberg, M. Gunnbjornsdottir, L. Kasper, U.

Kramer, M. L. Kowalski, B. Lange, B. Lundback, E. Salagean, A. Todo-Bom, P. Tomassen, E. Toskala, C. M. van Drunen, J. Bousquet, T. Zuberbier, D. Jarvis and P. Burney (2011). "Chronic rhinosinusitis in Europe--an underestimated disease. A GA(2)LEN study." Allergy **66**(9): 1216-1223.

Haxel, B. R., T. Hummel, K. Fruth, K. Lorenz, N. Gunder, P. Nahrath and M. Cuevas (2022). "Real-world-effectiveness of biological treatment for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps." Rhinology **60**(6): 435-443.

Hellings, P. W., E. Verhoeven and W. J. Fokkens (2021). "State-of-the-art overview on biological treatment for CRSwNP." Rhinology **59**(2): 151-163.

Holgate, S., T. Casale, S. Wenzel, J. Bousquet, Y. Deniz and C. Reisner (2005). "The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation." J Allergy Clin Immunol **115**(3): 459-465.

Hopkins, C. (2019). "Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps." N Engl J Med **381**(1): 55-63.

Hopkins, C. (2022). "Ethical dilemmas associated with the introduction of biologic treatments in chronic rhinosinusitis with nasal polyps." Rhinology.

Hopkins, C., S. Gillett, R. Slack, V. J. Lund and J. P. Browne (2009). "Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test." Clin Otolaryngol **34**(5): 447-454.

Hoy, S. M. (2022). "Tezepelumab: First Approval." Drugs **82**(4): 461-468.

Hsu, J., P. C. Avila, R. C. Kern, M. G. Hayes, R. P. Schleimer and J. M. Pinto (2013). "Genetics of chronic rhinosinusitis: state of the field and directions forward." J Allergy Clin Immunol **131**(4): 977-993, 993 e971-975.

Ibrahim, C., K. Singh, G. Tsai, D. Huang, J. Mazza, B. Rotenberg, H. Kim and D. W. Moote (2014). "A retrospective study of the clinical benefit from acetylsalicylic acid desensitization in patients with nasal polyposis and asthma." Allergy Asthma Clin Immunol **10**(1): 64.

Izuhara, K., K. Arima and S. Yasunaga (2002). "IL-4 and IL-13: their pathological roles in allergic diseases and their potential in developing new therapies." Curr Drug Targets Inflamm Allergy **1**(3): 263-269.

Izuhara, K. and T. Shirakawa (1999). "Signal transduction via the interleukin-4 receptor and its correlation with atopy." Int J Mol Med **3**(1): 3-10.

J, C. M., C. Miller and B. Senior (2021). "Management of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis in the Era of Biologics." J Asthma Allergy **14**: 873-882.

Jansen, F., B. Becker, J. K. Eden, P. C. Breda, A. Hot, T. Oqueka, C. S. Betz and A. S. Hoffmann (2023). "Dupilumab (Dupixent((R))) tends to be an effective therapy for uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: real data of a single-centered, retrospective single-arm longitudinal study from a university hospital in Germany." Eur Arch Otorhinolaryngol **280**(4): 1741-1755.

Jarvis, D., R. Newson, J. Lotvall, D. Hastan, P. Tomassen, T. Keil, M. Gjomarkaj, B. Forsberg, M. Gunnbjornsdottir, J. Minov, G. Brozek, S. E. Dahlen, E. Toskala, M. L. Kowalski, H. Olze, P. Howarth, U. Kramer, J. Baelum, C. Loureiro, L. Kasper, P. J. Bousquet, J. Bousquet, C. Bachert, W. Fokkens and P. Burney (2012). "Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe." Allergy **67**(1): 91-98.

Johansson, L., A. Akerlund, K. Holmberg, I. Melen and M. Bende (2003). "Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde population-based study." Ann Otol Rhinol Laryngol **112**(7): 625-629.

Juniper, E. F. (1997). "Measuring health-related quality of life in rhinitis." J Allergy Clin Immunol **99**(2): S742-749.

Kato, A., A. T. Peters, W. W. Stevens, R. P. Schleimer, B. K. Tan and R. C. Kern (2022). "Endotypes of chronic rhinosinusitis: Relationships to disease phenotypes, pathogenesis, clinical findings, and treatment approaches." Allergy **77**(3): 812-826.

Klimek, L., U. Forster-Ruhrmann, S. Becker, A. Chaker, S. Strieth, T. K. Hoffmann, S. Dazert, T. Deitmer, H. Olze, A. Glien, S. Plontke, H. Wrede, W. Schlenter, H. J. Welkoborsky, B.

Wollenberg, A. G. Beule, C. Rudack, M. Wagenmann, T. Stover, T. Huppertz, J. Hagemann and C. Bachert (2020). Laryngorhinootologie **99**(8): 511-527.

Klossek, J. M., F. Neukirch, C. Pribil, R. Jankowski, E. Serrano, I. Chanal and A. El Hasnaoui (2005). "Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study." Allergy **60**(2): 233-237.

Kobal, G., L. Klimek, M. Wolfensberger, H. Gudziol, A. Temmel, C. M. Owen, H. Seeber, E. Pauli and T. Hummel (2000). "Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds." Eur Arch Otorhinolaryngol **257**(4): 205-211.

Kohli, P., A. N. Naik, E. E. Harruff, S. A. Nguyen, R. J. Schlosser and Z. M. Soler (2017). "The prevalence of olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis." Laryngoscope **127**(2): 309-320.

Kowalski, M. L., J. S. Makowska, M. Blanca, S. Bavbek, G. Bochenek, J. Bousquet, P. Bousquet, G. Celik, P. Demoly, E. R. Gomes, E. Nizankowska-Mogilnicka, A. Romano, M. Sanchez-Borges, M. Sanz, M. J. Torres, A. De Weck, A. Szczeklik and K. Brockow (2011). "Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA2LEN/HANNA*." Allergy **66**(7): 818-829.

Mahdavinia, M., A. Keshavarzian, M. C. Tobin, A. L. Landay and R. P. Schleimer (2016). "A comprehensive review of the nasal microbiome in chronic rhinosinusitis (CRS)." Clin Exp Allergy **46**(1): 21-41.

Mjosberg, J. M., S. Trifari, N. K. Crellin, C. P. Peters, C. M. van Drunen, B. Piet, W. J. Fokkens, T. Cupedo and H. Spits (2011). "Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CRTH2 and CD161." Nat Immunol **12**(11): 1055-1062.

Nathan, R. A., C. A. Sorkness, M. Kosinski, M. Schatz, J. T. Li, P. Marcus, J. J. Murray and T. B. Pendergraft (2004). "Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control." J Allergy Clin Immunol **113**(1): 59-65.

Neill, D. R., S. H. Wong, A. Bellosi, R. J. Flynn, M. Daly, T. K. Langford, C. Bucks, C. M. Kane, P. G. Fallon, R. Pannell, H. E. Jolin and A. N. McKenzie (2010). "Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity." Nature **464**(7293): 1367-1370.

Nguyen, D. T., A. Bey, F. Arous, P. L. Nguyen-Thi, M. Felix-Ravelo and R. Jankowski (2015). "Can surgeons predict the olfactory outcomes after endoscopic surgery for nasal polyposis?" Laryngoscope **125**(7): 1535-1540.

Nomura, K., K. Obata, T. Keira, R. Miyata, S. Hirakawa, K. Takano, T. Kohno, N. Sawada, T. Himi and T. Kojima (2014). "Pseudomonas aeruginosa elastase causes transient disruption of tight junctions and downregulation of PAR-2 in human nasal epithelial cells." Respir Res **15**: 21.

Norlander, T., A. Westermarck, G. van Setten, H. Valtonen, H. Ishizaki and I. Pyykko (2001). "Basic fibroblast growth factor in nasal polyps immunohistochemical and quantitative findings." Rhinology **39**(2): 88-92.

Novartis (2021). "Xolair® [Fachinformation]. Dublin: Novartis; 2021."

Ohno, I., R. G. Lea, K. C. Flanders, D. A. Clark, D. Banwatt, J. Dolovich, J. Denburg, C. B. Harley, J. Gauldie and M. Jordana (1992). "Eosinophils in chronically inflamed human upper airway tissues express transforming growth factor beta 1 gene (TGF beta 1)." J Clin Invest **89**(5): 1662-1668.

Oykhman, P., F. A. Paramo, J. Bousquet, D. W. Kennedy, R. Brignardello-Petersen and D. K. Chu (2021). "Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A systematic review and network meta-analysis." J Allergy Clin Immunol.

Patadia, M., J. Dixon, D. Conley, R. Chandra, A. Peters, L. A. Suh, A. Kato, R. Carter, K. Harris, L. Grammer, R. Kern and R. Schleimer (2010). "Evaluation of the presence of B-cell attractant chemokines in chronic rhinosinusitis." Am J Rhinol Allergy **24**(1): 11-16.

Pawankar, R., M. Okuda, H. Yssel, K. Okumura and C. Ra (1997). "Nasal mast cells in perennial allergic rhinitis exhibit increased expression of the Fc epsilonRI, CD40L, IL-4, and IL-13, and can induce IgE synthesis in B cells." J Clin Invest **99**(7): 1492-1499.

Pawliczak, R., A. Lewandowska-Polak and M. L. Kowalski (2005). "Pathogenesis of nasal polyps: an update." Curr Allergy Asthma Rep **5**(6): 463-471.

Peters, A. T., J. K. Han, P. Hellings, E. Heffler, P. Gevaert, C. Bachert, Y. Xu, C. C. Chuang, B. Neupane, J. Msihid, L. P. Mannent, P. Guyot and S. Kamat (2021). "Indirect Treatment Comparison of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps." J Allergy Clin Immunol Pract **9**(6): 2461-2471 e2465.

Peterson, S., J. A. Poposki, D. R. Nagarkar, R. T. Chustz, A. T. Peters, L. A. Suh, R. Carter, J. Norton, K. E. Harris, L. C. Grammer, B. K. Tan, R. K. Chandra, D. B. Conley, R. C. Kern, R. P. Schleimer and A. Kato (2012). "Increased expression of CC chemokine ligand 18 in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps." J Allergy Clin Immunol **129**(1): 119-127 e111-119.

Pfaar, O., I. Agache, M. Bonini, H. A. Brough, T. Chivato, S. R. Del Giacco, R. Gawlik, A. Gelincik, K. Hoffmann-Sommergruber, M. Jutel, L. Klimek, E. F. Knol, A. Lauerma, M. Ollert, L. O'Mahony, C. G. Mortz, O. Palomares, C. Riggioni, J. Schwarze, I. Skypala, M. J. Torres, E. Untersmayr, J. Walusiak-Skorupa, A. Chaker, M. Giovannini, E. Heffler, E. Jensen-Jarolim, C. Quecchia, M. Sandoval-Ruballos, U. Sahiner, V. Tomic Spiric and M. Alvaro-Lozano (2021). "COVID-19 pandemic and allergen immunotherapy-an EAACI survey." Allergy **76**(11): 3504-3516.

Pfaar, O., A. G. Beule, M. Laudien and B. A. Stuck. (2022, 21.11.2022). "Aktualisierung des Kapitels „Therapie der chronischen Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRScNP) mit monoklonalen Antikörpern (Biologika)“ der S2k-Leitlinie „Rhinosinusitis“ 017-049 (HNO) und 053-012 (DEGAM)." Retrieved 06.02.2023, from https://register.awmf.org/assets/guidelines/017_D_G_f_Hals-Nasen-Ohrenheilkunde_Kopf-und_Halschirurgie/017-049_und_053-012kap_S2k_Rhinosinusitis_2022-12.pdf.

Pfaar, O. and L. Klimek (2006). "Aspirin desensitization in aspirin intolerance: update on current standards and recent improvements." Curr Opin Allergy Clin Immunol **6**(3): 161-166.

Phillips, K. M., L. P. Hoehle, D. S. Caradonna, S. T. Gray and A. R. Sedaghat (2018). "Minimal clinically important difference for the 22-item Sinonasal Outcome Test in medically managed patients with chronic rhinosinusitis." Clin Otolaryngol **43**(5): 1328-1334.

Robinson, D., M. Humbert, R. Buhl, A. A. Cruz, H. Inoue, S. Korom, N. A. Hanania and P. Nair (2017). "Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications." Clin Exp Allergy **47**(2): 161-175.

Rudmik, L. (2017). "Economics of Chronic Rhinosinusitis." Curr Allergy Asthma Rep **17**(4): 20.

Rudmik, L. and Z. M. Soler (2015). "Medical Therapies for Adult Chronic Sinusitis: A Systematic Review." JAMA **314**(9): 926-939.

Sanofi-Aventis (2021). "Dupixent® [Fachinformation]. Paris: Sanofi-Aventis; 2021."

Scangas, G. A., A. W. Wu, J. Y. Ting, R. Metson, E. Walgama, M. G. Shrimme and T. S. Higgins (2021). "Cost Utility Analysis of Dupilumab Versus Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps." Laryngoscope **131**(1): E26-E33.

Schipper, H. (1990). "Guidelines and caveats for quality of life measurement in clinical practice and research." Oncology (Williston Park) **4**(5): 51-57; discussion 70.

Schleimer, R. P., S. A. Sterbinsky, J. Kaiser, C. A. Bickel, D. A. Klunk, K. Tomioka, W. Newman, F. W. Lusinkas, M. A. Gimbrone, Jr., B. W. McIntyre and et al. (1992). "IL-4 induces adherence of human eosinophils and basophils but not neutrophils to endothelium. Association with expression of VCAM-1." J Immunol **148**(4): 1086-1092.

Singh, D., R. Fuhr, N. P. Bird, S. Mole, K. Hards, Y. L. Man, A. Cahn, S. W. Yancey and I. J. Pouliquen (2022). "A Phase 1 study of the long-acting anti-IL-5 monoclonal antibody GSK3511294 in patients with asthma." Br J Clin Pharmacol **88**(2): 702-712.

Small, C. B., J. Hernandez, A. Reyes, E. Schenkel, A. Damiano, P. Stryszak, H. Staudinger and M. Danzig (2005). "Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis." J Allergy Clin Immunol **116**(6): 1275-1281.

Smith, K. A., R. R. Orlandi and L. Rudmik (2015). "Cost of adult chronic rhinosinusitis: A systematic review." Laryngoscope **125**(7): 1547-1556.

Starry, A., F. Hardtstock, T. Wilke, J. Wehling, B. Ultsch, M. Wernitz, M. Renninger, U. Maywald and O. Pfaar (2022). "Epidemiology and treatment of patients with Chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Germany-A claims data study." Allergy **77**(9): 2725-2736.

Stevens, W. W., A. T. Peters, A. G. Hirsch, C. M. Nordberg, B. S. Schwartz, D. G. Mercer, M. Mahdavinia, L. C. Grammer, K. E. Hulse, R. C. Kern, P. Avila and R. P. Schleimer (2017). "Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, Asthma, and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease." J Allergy Clin Immunol Pract **5**(4): 1061-1070 e1063.

Stevens, W. W., A. T. Peters, L. Suh, J. E. Norton, R. C. Kern, D. B. Conley, R. K. Chandra, B. K. Tan, L. C. Grammer, K. E. Harris, R. G. Carter, A. Kato, M. Urbanek, R. P. Schleimer and K. E. Hulse (2015). "A retrospective, cross-sectional study reveals that women with CRSwNP have more severe disease than men." Immun Inflamm Dis **3**(1): 14-22.

Stevens, W. W., R. P. Schleimer and R. C. Kern (2016). "Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps." J Allergy Clin Immunol Pract **4**(4): 565-572.

Stuck, B. A., A. Beule, D. Jobst, L. Klimek, M. Laudien, M. Lell, T. J. Vogl and U. Popert (2018). "[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 **66**(1): 38-74.

Tuttle, K. L., J. Forman and L. A. Beck (2021). "Novel systemic treatments in atopic dermatitis: Are there sex differences?" Int J Womens Dermatol **7**(5Part A): 606-614.

Van Bruaene, N., C. A. Perez-Novio, T. M. Basinski, T. Van Zele, G. Holtappels, N. De Ruyck, C. Schmidt-Weber, C. Akdis, P. Van Cauwenberge, C. Bachert and P. Gevaert (2008). "T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease." J Allergy Clin Immunol **121**(6): 1435-1441, 1441 e1431-1433.

van der Lans, R. J. L., W. J. Fokkens, G. Adriaensen, D. R. Hoven, J. J. Drubbel and S. Reitsma (2022). "Real-life observational cohort verifies high efficacy of dupilumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps." Allergy **77**(2): 670-674.

Van Zele, T., S. Claeys, P. Gevaert, G. Van Maele, G. Holtappels, P. Van Cauwenberge and C. Bachert (2006). "Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators." Allergy **61**(11): 1280-1289.

Van Zele, T., P. Gevaert, G. Holtappels, A. Beule, P. J. Wormald, S. Mayr, G. Hens, P. Hellings, F. A. Ebbens, W. Fokkens, P. Van Cauwenberge and C. Bachert (2010). "Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps." J Allergy Clin Immunol **125**(5): 1069-1076 e1064.

Varkey, B. (2021). "Principles of Clinical Ethics and Their Application to Practice." Med Princ Pract **30**(1): 17-28.

Vickery, T. W., V. R. Ramakrishnan and J. D. Suh (2019). "The Role of Staphylococcus aureus in Patients with Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis." Curr Allergy Asthma Rep **19**(4): 21.

Wilson, K. F., K. C. McMains and R. R. Orlandi (2014). "The association between allergy and chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations." Int Forum Allergy Rhinol **4**(2): 93-103.

Won, H. K., Y. C. Kim, M. G. Kang, H. K. Park, S. E. Lee, M. H. Kim, M. S. Yang, Y. S. Chang, S. H. Cho and W. J. Song (2018). "Age-related prevalence of chronic rhinosinusitis and nasal polyps and their relationships with asthma onset." Ann Allergy Asthma Immunol **120**(4): 389-394.

13 Anhang

1

Kreisen Sie ausgehend vom Schweregrad beim Auftreten und der Häufigkeit der jeweiligen Beschwerden für jedes der nachfolgenden Symptome bitte die Zahl ein, die angibt, wie „schlimm“ es Ihrem Empfinden nach ist. Verwenden Sie dabei die nebenstehende Skala →

	Keine Beschwerden	Minimale Beschwerden	Leichte oder schwache Beschwerden	Mittelstarke Beschwerden	Starke Beschwerden	Schlimmstmögliche Beschwerden	5 wichtigste Punkte
1. Drang zum Schnäuzen	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
2. Verstopfte Nase	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
3. Niesen	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
4. Laufende Nase	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
5. Husten	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
6. Sekretfluss in den Rachen	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
7. Dickes schleimiges Nasensekret	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
8. Druck auf dem Ohr	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
9. Schwindelgefühl	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
10. Ohrenschmerzen	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
11. Schmerzen oder Druckgefühl im Gesichtsbereich	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
12. Verminderter Geruchs-/ Geschmackssinn	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
13. Probleme beim Einschlafen	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
14. Nächtliches Aufwachen	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
15. Kein erholsamer Schlaf	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
16. Müdigkeit beim Aufwachen	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
17. Erschöpfung	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
18. Verminderte Produktivität	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
19. Verminderte Konzentrationsfähigkeit	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
20. Frustration/Unruhe/Reizbarkeit	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
21. Traurigkeit	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
22. Verlegenheit	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>

2

Bitte markieren Sie die Punkte, welche Ihre Gesundheit am stärksten beeinträchtigen (bis zu 5 Punkte) ↑

SNOT-20 & SNOT-22: Copyright © 1996 by Jay F. Piccirillo, M.D., Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri

14 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrenden waren:

In Bochum:

Brand-Saberi
Erdmann
Förster
Grizalsky
Hallner
Hasenbring
Kienitz
Leichert
Linke
Marcus
Meyer
Obermann
Platta
Rassow
Schlattmann
Schliebs
Schönebeck
Theiss
von Düring
Yusuf

In Jena:

Baier
Bär
Bauer
Bauer
Dawczynski
Doenst
Eckold
Figulla
Gensichen
Grimm
Groten
Gugel
Guntinas-Lichius
Henke
Hochhaus
Hofman
Kaiser
Katenkamp
Lenz
Lupp
Meißner
Meller
Meller
Oelzner
Pott
Redecker
Runnebaum
Schleußner
Schneider
Schulz
Schulze
Settmacher
Stallmach
Strauß
Stumm
Teichgräber
Tittelbach
Wedding
Wendt
Wolf
Wutzler

In Marburg:

Birk
Geisthoff
Hoch
Pfaar
Reimann
Stuck

15 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Oliver Pfaar für die Überlassung diese Themas und die Begleitung als Doktorvater sowie Prof. Dr. med Boris A. Stuck für die hartnäckige Unterstützung des Promotionsvorhabens.

Für die Unterstützung bei der Datenerhebung, sowie der Veröffentlichung gilt mein herzlicher Dank Francesca Gehrt.

Dr. Müller aus dem Institut für Medizinische Bioinformatik und Biostatistik danke ich für die Beratung.

Björn Walther gilt mein Dank für die hilfreiche statistische Anleitung. Meinem Bruder Michael danke ich für die Einführung in das Programm R. Meiner Schwester Cornelia danke ich für viele Tipps bezüglich der Verfassung einer wissenschaftlichen Arbeit, sowie für die tatkräftige moralische Unterstützung.

Meinen Eltern danke ich für den Rückhalt während des Studiums und der gesamten Ausbildungszeit, ihr habt dies alles erst ermöglicht.

Meiner Tochter Elena danke ich für die Zeit, die ihre Ankunft mir verschafft hat, ohne sie wäre diese Arbeit niemals fertig geworden.

Und zuletzt gilt mein Dank meinem Mann Markus, für die fortwährende Unterstützung in allen Lebens- und Gemütslagen. Dafür gibt es nicht genügend Worte.