

**Aktualisierung des Kapitels  
„Therapie der chronischen  
Rhinosinusitis mit Polyposis  
nasi (CRScNP) mit mono-  
klonalen Antikörpern  
(Biologika)“  
der S2k-Leitlinie  
„Rhinosinusitis“  
017-049 (HNO) und  
053-012 (DEGAM)**

Deutsche Gesellschaft für  
Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde,  
Kopf- und Hals-Chirurgie e.V.



Deutsche Gesellschaft  
für Allgemeinmedizin  
und Familienmedizin e.V.



### **Herausgeber**

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde,  
Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. und  
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familien-  
medizin

### **Stand 06/2022**

### **Revision**

Eine Überprüfung und evtl. Aktualisierung dieses Kapitels erfolgt im Rahmen der Aktualisierung der Gesamt-Leitlinie „Rhin sinusitis“; verantwortlich für die Überarbeitung sind die beiden Koordinatoren Boris A. Stuck (DGHNO-KHC) und Uwe Popert (DEGAM)

### **Federführende Autoren**

Oliver Pfaar, Achim Georg Beule, Martin Laudien, Boris A. Stuck

### **Weitere Autoren und Delegierte**

Christoph Aletsee, Ludger Klimek, Katrin Milger-Kneidinger, Uwe Popert, Markus Rose, Martin Wagenmann

### **Korrespondierender Autoren**

Prof. Dr. med. Oliver Pfaar  
Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg,  
Standort Marburg  
E-Mail: oliver@pfaar.org

### **Beteiligte Fachgesellschaften und Delegierte**

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde,  
Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC)

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familien-  
medizin (DEGAM)

Deutscher Berufsverband der Hals-Nasen-Ohrenärzte e.V.  
(BVHNO)

Ärzteverband Deutscher Allergologen (ÄDA)

Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische  
Immunologie (DGAKI)

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin  
(DGKJ)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungs-  
medizin (DGP)

### Abkürzungsverzeichnis

<b>AWMF</b>	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
<b>CRScNP</b>	chronische Rhinosinusitis mit (cum) Nasenpo- lypen, deutscher Terminus
<b>CRSwNP</b>	chronic rhinosinusitis with nasal polyps, englischer Terminus
<b>CT</b>	Computer-Tomographie
<b>DGHNO-KHC</b>	Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren- Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie
<b>DEGAM</b>	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
<b>EPOS</b>	European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps
<b>EUFOREA</b>	European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases
<b>GRADE</b>	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
<b>HrQoL</b>	Health-related Quality of Life/gesundheitsbe- zogene Lebensqualität
<b>IQWiG</b>	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IL</b>	Interleukin
<b>IgE</b>	Immunglobulin E
<b>INS</b>	intranasale Steroide
<b>LL</b>	Leitlinie
<b>LMK</b>	Lund-Mackay
<b>NCS</b>	Nasal Congestion Score/Nasaler Obstruktions Score
<b>NPS</b>	Nasal Polyp Score/Nasaler Polypen Score
<b>oGKS</b>	orale Glukokortikosteroide
<b>PNIF</b>	Peak Nasal Inspiratory Flow
<b>SNOT</b>	Sino-nasal Outcome Test
<b>s.c.</b>	subkutan
<b>VAS</b>	Visuelle Analogskala
<b>UPSIT</b>	University of Pennsylvania Smell Identification Test
<b>zLMK</b>	nach Zinreich modifizierter LMK

## 1 Zusammenfassung

Monoklonale Antikörper (sog. Biologika) können bei der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRScNP, im englischen Sprachgebrauch CRSwNP) im Rahmen Ihrer Zulassung verordnet und angewendet werden. Allerdings ist die Verordnung auf die schwere CRScNP ohne Krankheitskontrolle begrenzt, wobei bestimmte Voraussetzungen zu beachten sind. Derzeit sind Dupilumab, Omalizumab und Mepolizumab zugelassen und es findet sich in der Literatur entsprechende Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Biologika. Es ist davon auszugehen, dass zukünftig weitere Biologika in dieser Indikation zugelassen werden. Die Schwere der Erkrankung sollte vor Therapieeinleitung sowie die Wirksamkeit dieser Therapie nach einem angemessenen Zeitraum objektiv und subjektiv überprüft werden, wobei verschiedene Aspekte Berücksichtigung finden können. Hierfür kann der in dieser Leitlinie vorgeschlagene Dokumentationsbogen zur Anwendung kommen. Bei Vorliegen von relativen Kontraindikationen sollte nur nach differenzierter Abwägung durch erfahrene Ärzt\*innen und als Einzelfallentscheidung ein probatorischer Therapieversuch mit Biologika durchgeführt werden.

Zusammenfassend hat die vorliegende Leitlinie zum Ziel, angesichts der zunehmenden Evidenz zur Therapie mit diesen Substanzen bzw. der zunehmenden Zahl an Zulassungen unterschiedlicher Biologika zu einer qualitativ hochwertigen Versorgung von erwachsenen Patient\*innen mit dieser Therapieform beizutragen.

## 2 Ziele, Zielgruppen und Geltungsbereich der Leitlinie

### 2.1 Ziele und Zielgruppe

Monoklonale Antikörper (sog. Biologika) können bei der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRScNP, im englischen Sprachgebrauch CRSwNP) im Rahmen der Zulassung dieser Substanzen verordnet und angewendet werden.

Die vorliegende Leitlinie (LL) hat zum Ziel, angesichts der zunehmenden Evidenz zur Therapie mit diesen Substanzen bzw. der zunehmenden Zahl an Zulassungen unterschiedlicher Biologika zu einer qualitativ hochwertigen Versorgung von erwachsenen Patient\*innen mit dieser Therapieform beizutragen. Sie soll über die indikationsgerechte Diagnostik und Kriterien für den Einsatz von Biologika bei CRScNP informieren mit dem Ziel, die krankheitsbedingte Morbidität zu mindern. Darüber hinaus hat die Leitlinie zum Ziel, vor dem Hintergrund der derzeit erheblichen Therapiekosten unter sozioökonomischen Gesichtspunkten einen optimalen Einsatz dieser Biologika zu gewährleisten.

### 2.2 Geltungsbereich

Das folgende Kapitel ist für die Versorgung von Patient\*innen mit CRScNP im primär- und sekundär-ärztlichen Bereich vorgesehen. Primärärzt\*innen verantworten die Erstbehandlung der Patient\*innen, wobei diese Funktion in erster Linie unabhängig ist vom ärztlichen Fachgebiet bzw. der ärztlichen Spezialisierung. Sekundärärzt\*innen sind in die Weiterbehandlung der Patient\*innen eingebunden und behandeln die Patient\*innen nach Überweisung durch den/die Primärarzt\*in.

### 3 Nationale und internationale Leitlinien

Leitlinien sind systematisch entwickelte Empfehlungen, die Grundlagen für die gemeinsame Entscheidung von Ärzt\*innen und deren Patient\*innen zu einer im Einzelfall sinnvollen gesundheitlichen Versorgung darstellen.

Für das vorliegende Kapitel erfolgte eine systematische Aufbereitung der Evidenz (Recherche, Auswahl und kritische Bewertung), so dass der erste Schritt zur Weiterentwicklung auf eine S3-Leitlinie erfolgt ist. Für die anstehende Aktualisierung der Gesamtleitlinie ist eine Weiterentwicklung auf S3-Niveau für die gesamte Leitlinie geplant. Da die Leitlinie formal von Seiten der AWMF auf die Kriterien einer S2k-Leitlinie geprüft wurde, wurde auf die Vergabe von Evidenz- und Empfehlungsgraden verzichtet. Weiterführende Details zur LL-Erstellung finden sich im LL-Report.

Die LL basiert auf der im Jahre 2017 publizierten gemeinsamen LL der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) [1].

Für die nun vorliegende gemeinsame Teil-Aktualisierung zur Therapie mit Biologika wurden bis 09/2020 aktuelle von den LL-Autoren gefundene nationale und internationale LL und Positionspapiere zur CRS berücksichtigt. Hierbei wurde auf eine kürzlich publizierte systematische Analyse der vorhandenen Leitlinien zurückgegriffen<sup>2</sup>. Von ausreichender methodischer Qualität und Aktualität waren hierbei die folgenden Publikationen:

- die S2k-Leitlinie „Rhinosinusitis“ der DGHNO-KHC und DEGAM von 2017 [1]
- das „European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps“ (EPOS) in der Aktualisierung aus 2020 [3]
- das Experten-Konsensuspapier „EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP)“ [4]
- das Positionspapier „Anwendung von Biologika bei chronischer Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRSwNP) im deutschen Gesundheitssystem – Empfehlungen des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (AeDA) und der AGs Klinische Immunologie, Allergologie und Umweltmedizin und Rhinologie und Rhinochirurgie der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNOKHC)“ [5]

Zusätzlich zu den genannten LL und Positionspapieren wurde eine systematische Literaturrecherche zur Therapie der CRScNP des Erwachsenen mit Biologika durchgeführt. Details zur Literaturrecherche können dem LL-Protokoll entnommen werden.

## 4 Monoklonale Antikörper/Biologika in klinischer Entwicklung und/oder Zulassung: Übersicht über die Evidenz

### 4.1 Dupilumab

Dupilumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper. Er hemmt den IL4-/IL-13 Signalweg durch Bindung an die Alpha-Untereinheit des IL-4-Rezeptors [6,7]. Dupilumab ist seit November 2019 zur Behandlung der schweren CRScNP bei fortgesetzter Therapie mit intranasalen Steroiden (INS) und ausbleibender Kontrolle der Erkrankung trotz Behandlung mit oralen Glukokortikosteroiden (oGKS) und/oder chirurgischen Eingriffen zugelassen [8]. Zudem liegt für dieses Präparat eine umfangreiche Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vor [9].

Fünf RCT-Studien konnten zur Beurteilung der Effekte einer Therapie mit Dupilumab detektiert werden (Evidenztabelle im Anhang) [6,10,11,12,13]. Die Dosierungen lagen bei 300 mg wöchentlich bis zweiwöchentlich subkutan (s.c.) mit/ohne erhöhte Startdosis von 600 mg [8]. Die Effekte wurden nach 16 bis 52 Wochen Therapie analysiert. Die eingeschlossenen Patient\*innen waren im Mittel 50 Jahre alt und zeigten Symptome trotz Standardtherapie (INS, oGKS oder Operationen der Nasennebenhöhlen). In den mit Dupilumab behandelten Gruppen lag bei 16 % bis 63 % der Patient\*innen ein komorbides Asthma vor. Primäre und sekundäre Endpunkte der Studien waren: Nasal Polyp Score (NPS), Nasal Congestion Score (NCS), Lund-Mackay-Score (LMK), nach Zinreich modifizierter LMK (zLMK), Sinunasal Outcome Test-22 (SNOT-22), University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT), Visuelle Analog-Skalen der Schwere der Symptome der Erkrankung (VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related Quality of Life (HRQoL)). Für alle untersuchten Parameter ergaben sich, meist schon nach kurzer Therapiedauer, im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Gruppen signifikante Verbesserungen unter Therapie. Allein die VAS zeigte in einer der Studien einen Trend zu positiver Wirkung, ohne Signifikanzniveau zu erreichen [12]. Subgruppen der CRScNP hinsichtlich der Effekte lassen sich in den vorliegenden Arbeiten nicht detektieren bzw. sind in den vorliegenden Publikationen nicht ausgewiesen.

### 4.2 Omalizumab

Omalizumab ist ein rekombinanter, humanisierter monoklonaler Antikörper. Omalizumab bindet an Immunglobulin E (IgE) und verhindert damit die Bindung von IgE an den FcεRI (IgE Rezeptor auf Mastzellen und Basophilen) [6,7]. Omalizumab ist seit August 2020 als Zusatztherapie zu INS zur Behandlung der schweren CRScNP zugelassen [14].

Vier RCT-Studien [15,16,17] und drei Fall-Kontroll-Studien [18,19,20] konnten zur Beurteilung der Effekte einer Therapie mit Omalizumab detektiert werden (Evidenztabelle im Anhang). Die Dosierungen lagen bei 75 mg bis 600 mg (nach Körpergewicht und IgE-Basiswert) zwei- oder vier-wöchentlich s.c. Die Effekte wurden nach 16 bis 52 Wochen Therapie analysiert. Die ein-

geschlossenen Patient\*innen waren im Mittel zwischen 28 und 52 Jahre alt und zeigten Symptome trotz Standardtherapie (INS, oGKS oder Operationen der Nasennebenhöhlen). In den mit Omalizumab behandelten Gruppen lag in fünf der sieben Studien [15,16,19,20] bei allen Patient\*innen eine CRScNP vor, in den weiteren zwei Studien fand sich in nur 86 % bzw. 32 % der eingeschlossenen Patient\*innen eine Polyposis nasi [17,18]. Der Anteil an Patient\*innen mit komorbidem (allergischem) Asthma und Sensibilisierung auf inhalative Allergene variierte in den Studien.

Primäre und sekundäre Endpunkte der Studien waren: NPS, Änderung der (Co-) Medikation, SNOT-22, LMK, subjektive Einschätzung der Symptomenschwere, HRQoL, der peak inspiratory nasal flow (PNIF), UPSIT und Zelluntersuchung in der nasalen Lavage. Für die überwiegende Zahl der untersuchten Parameter ergaben sich im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Gruppen signifikante Verbesserungen unter Therapie meist schon nach kurzer Therapiedauer. Subgruppen der CRScNP hinsichtlich der Effekte lassen sich in den vorliegenden Arbeiten nicht detektieren bzw. sind in den vorliegenden Publikationen nicht ausgewiesen.

### 4.3 Mepolizumab

Mepolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG1, Kappa), der an humanes Interleukin-5 (IL-5) bindet [6,7]. Mepolizumab ist seit November 2021 als Zusatztherapie zu intranasaler Kortikoidmedikation zur Behandlung der CRScNP zugelassen (Fach- und Gebrauchsinformation 21).

Drei RCT-Studien [22,23,24] und eine Fall-Kontroll-Studie 25 konnten zur Beurteilung der Effekte einer Therapie detektiert werden (Evidenztabelle im Anhang). Die Dosierungen und Verabreichungswege unterschieden sich in den Studien erheblich mit Dosierungen zwischen 100 und 750 mg alle 4 Wochen i.v. oder s.c.. Die Effekte wurden nach 8 bis 52 Wochen Therapie analysiert. Die eingeschlossenen Patient\*innen waren etwa 50 Jahre alt und zeigten Symptome trotz Standardtherapie (INS, oGKS oder Operationen der Nasennebenhöhlen). Bis zu 100 % der eingeschlossenen Patient\*innen hatten ein komorbides Asthma, eine vorausgegangene Operation der Nasennebenhöhlen und/oder eine Analgetikaintoleranz. Primäre und sekundäre Endpunkte der Studien waren: NPS, NCS, Änderung der Basismedikation, Änderung der OP-Indikation, VAS, SNOT-22, HrQoL, PNIF, Sniffin 'Sticks, Blut- und Serummarker, Biomarker im nasalen Sekret, Veränderungen in der Computer-Tomographie (CT), Notwendigkeit einer Operation oder der Gabe von oGKS. Für die meisten untersuchten Parameter ergaben sich im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Gruppen signifikante Verbesserungen unter Therapie, meist schon nach kurzer Therapiedauer. Kriterien zur Differenzierung von Respondern/Nonrespondern waren nicht zu detektieren [23].



## 4.4 Reslizumab

Reslizumab ist ein monoklonaler anti-Interleukin (IL-)5 Antikörper [6,7]. Reslizumab ist für die Indikation CRScNP nicht zugelassen (Stand November 2022). Eine RCT-Studie konnte zur Beurteilung der Effekte einer Behandlung der CRScNP detektiert werden [26] (Evidenztabelle im Anhang). Die Patient\*innen wurden mit einer einmaligen Gabe von Reslizumab 1 mg oder 3 mg/kg KG i.v. behandelt. Die Effekte wurden bis zu 36 Wochen nach Injektion analysiert. Die eingeschlossenen Patient\*innen waren zwischen 43 und 48 Jahre alt und zeigten Symptome trotz Standardtherapie (INS, oGKS oder Operationen der Nasennebenhöhlen). Neben CR-ScNP lag bei 18 von 24 Patient\*innen ein Asthma und bei 2 Patient\*innen eine Analgetikaintoleranz vor. Das Studiendesign war zur Klärung der Sicherheit und Pharmakokinetik ausgelegt. Daneben wurden folgende Messwerte erhoben: NPS, Nasal Symptom Score, NPIF, periphere Blutmarker sowie Biomarker im nasalen Sekret. Bei einem hohen Anteil der Probanden ließ sich eine Reduktion der Polypengröße bis 4 Wochen nach einmaliger Injektion detektieren. Die Responder konnten anhand der nasalen IL-5 Konzentration vorhergesagt werden. Derzeit besteht keine weitere Studienaktivität zur Zulassung dieses Antikörpers in dieser Indikation.

## 5 Einsatz der Biologika in der Routineversorgung

### Empfehlung 1

In dieser Indikation zugelassene Biologika sollen bei erwachsenen Patienten mit schwerer CRSNP bei fehlender Krankheitskontrolle\* als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden erwogen werden, wobei Präparate-spezifische Zulassungskriterien zu beachten sind.

\* Mögliche Instrumente für eine Erfassung der Krankheitskontrolle sind in Tabelle 4 und dem Dokumentationsbogen genannt. An diesen Minimal Kriterien kann sich die Anwendung von Biologika orientieren, allerdings sollte in allen Fällen die individuelle Krankheitslast des/der Patient\*in berücksichtigt werden.

Ergebnis  
Konsensverfahren

Konsens

88 %

Zustimmung

Alle drei zur Zeit der Entwicklung dieser LL in Deutschland zugelassene Biologika sind nur als Zusatztherapie bei gleichzeitiger Anwendung von INS zugelassen (Evidenztabelle im Anhang, Tabelle 1). Aufgrund des Wirtschaftlichkeitsgebotes für Verordnungen im deutschen GKV-System muss die Verordnung von Biologika ausreichend, zweckmäßig, und notwendig erscheinen.

Die Fachinformation gibt für die bislang zugelassenen Präparate eine unterschiedliche Indikation für den Einsatz an – speziell im Hinblick auf eine nötige oder mögliche operative Vorbehandlung bzw. frühere Therapieversuche mit oGKS.

**Tabelle 1: Zugelassene Indikationen für den Einsatz von Dupilumab, Omalizumab und Mepolizumab (Stand: November 2022)**

Präparat	zugelassene Indikation
Dupilumab	Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNPes, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann. [8]
Omalizumab	Zugelassen zusätzlich zu intranasalen Kortikosteroiden (INCS) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), bei denen durch eine Therapie mit INCS keine ausreichende Krankheitskontrolle erzielt wird. [14]
Mepolizumab	Angezeigt als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann. [21]

Dies bedeutet, dass zunächst über eine ausreichende Dauer die Standardtherapie durchzuführen ist und der jeweiligen Indikation Grenzen gesetzt sind.

Das Versagen der Standardtherapie (auch eine unzureichende Krankheitskontrolle (bzw. „schwere CRS“) genannt) wurde im Rahmen verschiedener europäischer LL und Positionspapiere [3,4,27] mit dem objektiven Nachweis von Polypen sowie einem starken subjektiven Leidensdruck gleichgesetzt. Zudem wurden in diesen Konsensuspapieren weitere Faktoren formuliert, um die Wahrscheinlichkeit eines Therapieansprechens zu steigern. Ein europäisches Expertenforum (European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases (EUFOREA)) hält in diesem Zusammenhang eine Behandlung mit Biologika angezeigt, wenn 4 von den 6 in Tabelle 2 aufgeführten Kriterien vorliegen [4]:

**Tabelle 2: Kriterien modifiziert nach EUFOREA für den Therapiebeginn mit Biologika bei CRSwNP [4]**

- Rezidiv-Polypen nach NNH-OP
- Vorliegen eines Asthma bronchiale
- Nachweis einer Typ-2 Inflammation
- frustrane Vorbehandlung mit systemischen Steroiden (2 x im letzten Jahr)
- Beeinträchtigung des Riechsinn
- Beeinträchtigung der Lebensqualität

Dieses Vorgehen entspricht den Empfehlungen im European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) [3].

Bei der Beachtung dieser Vorgaben und der Anwendung in der klinischen Routine ergeben sich einige Unschärfen und Unterschiede. So ist beispielsweise eine vorherige Operation oder eine vorherige Behandlung mit oGKS für den Einsatz von Omalizumab nicht erforderlich, bei Dupilumab und Mepolizumab ist dies eine Voraussetzung. Auch sind die geforderten Schwellenwerte z. B. im SNOT-22 oder in den empfohlenen visuellen Analogskalen (VAS) nicht validiert, und der Einsatz kann im Einzelfall eingeschränkt sein (kognitive Einschränkungen, fremdsprachliche Patient\*innen, Lizenzfragen der angewendeten Fragebögen). Dies zeigt, dass die Kriterien weiterhin Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion sind und die zugrundeliegende Evidenz bislang begrenzt ist. Die sorgfältige Dokumentation des Schweregrades der CRSwNP zur Indikationsstellung und Einleitung der Biologika-Therapie ist daher von wesentlicher Bedeutung. Diese dient einerseits einer wirtschaftlichen Verordnung und andererseits der Beurteilung eines Therapieansprechens (Empfehlung 2). Hierbei kann der unten vorgeschlagene „Dokumentationsbogen“ (siehe [Kapitel 8](#)) hilfreich sein.

**Empfehlung 2**

Der Schweregrad der Erkrankung sollte durch die Erhebung objektiver und subjektiver Kriterien vor Therapieeinleitung mit Biologika dokumentiert werden.

Ergebnis  
Konsensverfahren  
**starker Konsens**  
**100 %**  
**Zustimmung**

**Überprüfung des Therapieerfolges**

Es ist sinnvoll, eine Wirksamkeit bzw. die Fortführung des Einsatzes der Biologika nach einem angemessenen Zeitraum (z. B. spätestens nach einer Therapiedauer von einem halben Jahr nach Therapiebeginn (je nach Biologikum)) und im weiteren Verlauf regelmäßig zu überprüfen, um eine unnötige Dauerbehandlung bei Non-Respondern zu vermeiden (Empfehlung 3). Die klinisch relevante Wirksamkeit wird dabei subjektiv wie objektiv mit dem Befund vor Therapieeinleitung verglichen. Hierbei kommen verschiedene Instrumente zur Beurteilung der Krankheitskontrolle zum Einsatz (Tabelle 3). Bei ausbleibendem Ansprechen ist ggf. ein Wechsel auf ein anderes Biologikum möglich.

**Tabelle 3: Mögliche Aspekte zur Überprüfung der Wirksamkeit von Biologika: Besserung im Vergleich zum Status vor Therapieeinleitung**

- Lebensqualität
- Riechvermögen
- Verringerung der nasalen Polypengröße
- Verbesserung der Komorbiditäten
- Reduktion der oralen Steroidgabe
- Ergebnis eines Riechtests
- rhinologische Funktionsdiagnostik
- Lungenfunktionstest

**Empfehlung 3**

Die Wirksamkeit einer Therapie mit Biologika bei CRScNP sollte nach einem angemessenen Zeitraum überprüft werden. Hierfür können die in Tabelle 3 ausgeführten Aspekte hilfreich sein.

Ergebnis  
Konsensverfahren  
**Konsens**  
**88 %**  
**Zustimmung**

## 6 Kontraindikationen für den Einsatz von Biologika

Gegen den Einsatz von Biologika bei CRScNP sprechen diverse (relative) Kontraindikationen, wobei die Fach- und Gebrauchsinformation der entsprechenden Präparate zu berücksichtigen sind (Empfehlung 4):

### Empfehlung 4

Bei Vorliegen von relativen Kontraindikationen sollte nur nach differenzierter Abwägung durch erfahrene Ärzt\*Innen und als Einzelfallentscheidung ein Therapieversuch mit Biologika eingeleitet werden.

Ergebnis  
Konsensverfahren

**Konsens**

**88 %**

**Zustimmung**

## 7 Off-Label Einsatz

Auch wenn im Einzelfall (beispielsweise bei speziellem Risikoprofil für einen operativen Eingriff wie eine fehlende Narkosefähigkeit, ein schlechter Allgemeinzustand, minderjährige Patienten o .ä.) die Indikation nicht gemäß dem Zulassungstext gestellt werden kann, kann ein Therapieversuch mit den o. g. Biologika sinnvoll sein (Empfehlung 5). In diesem Zusammenhang ist auch die mittel- und langfristige Einsparung von Kosten in die Entscheidung für die off-label Verordnung mit einzubeziehen. Diese erfordert allerdings eine umfängliche Dokumentation und Begründung vor Therapiebeginn gegenüber dem Kostenträger.

### Empfehlung 5

Auch wenn im Einzelfall die Indikation nicht gemäß dem Zulassungstext gestellt werden kann, kann ein individueller Therapieversuch mit den o. g. Biologika sinnvoll sein.

Ergebnis  
Konsensverfahren

**Konsens**

**88 %**

**Zustimmung**

## 8 Dokumentationsbogen zur Therapie mit Biologika bei CRScNP

Wie oben ausgeführt, gibt es Kritikpunkte zu den von EUFOREA geforderten Minimalkriterien für den Einsatz von Biologika bei CRScNP. Vor diesem Hintergrund können ergänzend zu den o. g. allgemeinen, indikationsbedingten Voraussetzungen (Empfehlung 2) zur Demonstration der Schwere der Erkrankung bzw. zu fehlenden Alternativen in der Therapie diverse Faktoren herangezogen werden, um die Verordnung zu rechtfertigen. Um diese entsprechend zu erfassen, kann der in dieser LL vorgeschlagene Dokumentationsbogen zur Anwendung kommen, welcher eine Weiterentwicklung eines bereits bestehenden Dokumentationsbogens eines deutschsprachigen Positionspapiers darstellt [5].

### Empfehlung 6

Zur standardisierten Dokumentation von verschiedenen Aspekten zur Indikationsstellung und zur Verlaufskontrolle des Einsatzes von Biologika bei CRScNP sollte ein Dokumentationsbogen verwendet werden.

Ergebnis  
Konsensverfahren

Konsens

88 %

Zustimmung

## Dokumentationsbogen: Indikationsstellung zur Therapie der schweren, unkontrollierten Form der CRScNP mit Biologika#

<b>A. Voraussetzungen für In-Label Anwendung von Biologika bei CRScNP (alle sind zu erfüllen)</b>	
Schwere CRScNP	<input type="checkbox"/>
Alter $\geq$ 18 Jahre	<input type="checkbox"/>
Dauertherapie mit intranasalen Kortikosteroiden	<input type="checkbox"/>
Keine ausreichende Kontrolle mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff (Dupilumab/Mepolizumab), keine ausreichende Kontrolle durch intranasale Kortikosteroide (Omalizumab)	<input type="checkbox"/>
<b>B. Indikationskriterien modifiziert/ in Anlehnung an Einschlusskriterien der Zulassungsstudien (optional)</b>	
Intranasale Steroide über 8 Wochen in der empfohlenen Dosierung	<input type="checkbox"/>
NPS* $\geq$ 2 je Seite ** und in der Summe $\geq$ 5 (Grad rechts:___ Grad links:_____)	<input type="checkbox"/>
Rezidiv-Polyposis nach Eingriff (NNH-OP) in den letzten 10 Jahren	<input type="checkbox"/>
Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden i. d. letzten 2 Jahren (od. Kontraindikation)	<input type="checkbox"/>
Fortbestehende Symptome (mind. 2, seit mind. 3 Monaten): Nasenatmungsbehinderung, anteriore Rhinorrhoe/post nasal drip, Gesichtsdruck/-schmerz, Riechminderung	<input type="checkbox"/>
Gesamt-Beschwerden „Nasale Symptome“ (VAS) $>$ 5 [Max. 10] (Wert:_____)	<input type="checkbox"/>
SNOT-22*** Score $\geq$ 20 (Wert: _____)	<input type="checkbox"/>
Bei Omalizumab: Gesamt-IgE 30-1500 IU/ml und dosierbar (nach Gewicht) (Wert/IU:___)	<input type="checkbox"/>
<b>C. Unterstützende Dokumentation</b>	
<b>Komorbiditäten:</b>	
Erhebliches OP-Risiko (z. B. NYHA 3/4, nicht-pausierbare antikoagulative Therapie, Z. n. Schädelbasisrekonstruktion etc.)	<input type="checkbox"/>
Erhöhtes Risiko für Anwendung systemischer Kortikosteroide (z. B. Diabetes mellitus, Ulcus duodeni, Thromboseneigung) [Diagnos(n):_____]	<input type="checkbox"/>
Zeichen der Typ-2-Inflammation [ <input type="checkbox"/> Asthma bronchiale (besonders <input type="checkbox"/> allergisch / <input type="checkbox"/> eosinophil), <input type="checkbox"/> eosinophile Ösophagitis, <input type="checkbox"/> Allergie (Art: _____), <input type="checkbox"/> atopische Dermatitis]	<input type="checkbox"/>
Vorliegen eines Analgetika-Intoleranz-Syndroms (NERD, ASS-Intoleranz)	<input type="checkbox"/>
<b>Weiterführende Informationen zu Vorbehandlungen:</b>	
Systemische Kortikosteroide über mindestens 5 Tage in einer Dosierung von mind. 0,5 mg/kg/KG – mindestens 2 x in den letzten 48 Monaten (Anzahl: _____)	<input type="checkbox"/>
Auftreten einer Rezidiv-Polyposis weniger als 2 Jahre nach NNH-Operation: (____ Monate)	<input type="checkbox"/>
Erfolglose adaptive Aspirin-Desaktivierung (z. B. aufgrund Nebenwirkungen oder fehlendem therapeutischen Effekt)	<input type="checkbox"/>
<b>Weitere optionale Untersuchungsergebnisse:</b>	
Eosinophilie: <input type="checkbox"/> im Blut (Wert:____(µl) / <input type="checkbox"/> im histolog. Präparat (laut Pathologiebefund)	<input type="checkbox"/>



# Weiterentwicklung des Dokumentationsbogens aus dem Positionspapier des AeDA und der DGHNO, doi: 10.1055/a-1197-0136

\* NPS: 0: kein Polyp, 1: kleiner Polyp im mittleren Nasengang, der den unteren Rand der mittleren Muschel nicht erreicht, 2: Polyp erreicht den unteren Rand der mittleren Muschel, 3: großer Polyp, der den unteren Rand der unteren Muschel erreicht oder Polyp medial der mittleren Muschel, 4: großer Polyp mit vollständiger Verlegung der Nasenhauptöhle, Erreichung des Nasenbodens

\*\* abweichend von den Zulassungskriterien halten die Autoren eine beidseitige Polyposis für eine Voraussetzung zur Anwendung.

\*\*\* Summenscore aus 22 Symptomkomplexen (Drang zum Schnäuzen, Verstopfte Nase, Niesen, Laufende Nase, Husten, Sekretfluss in den Rachen, dickes schleimiges Nasensekret, Druck auf dem Ohr, Schwindelgefühl, Ohrenschmerzen, Schmerzen oder Druckgefühl im Gesichtsbereich, verminderter Geruchs-/Geschmackssinn, Probleme beim Einschlafen, nächtliches Aufwachen, kein erholsamer Schlaf, Müdigkeit beim Aufwachen, Erschöpfung, Verminderte Produktivität, Verminderte Konzentrationsfähigkeit, Frustration/Unruhe/Reizbarkeit, Traurigkeit, Verlegenheit) mit Einzelscores von 0 bis 5 (keine, minimale, leichte oder schwache, mittelstarke, starke, schlimmstmögliche Beschwerden), nach doi: 10.1007/s00405-021-07019-6)

### Abkürzungen

ASS=Acetylsalicylsäure; CRScNP=Chronische Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis; KG=Körpergewicht; NERD=Nonsteroidal antiinflammatory drug Exacerbated Respiratory Disease; NNH=Nasennebenhöhlen; NPS=Nasaler Polypenscore; NYHA=New York Heart Association; SNOT=Sino-Nasal Outcome Test; VAS=Visuelle Analogskala.

## 9 Literatur

1. Stuck BA, Beule A, Jobst D, et al. [Guideline for „rhinosinusitis“-long version : S2k guideline of the German College of General Practitioners and Family Physicians and the German Society for Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery]. HNO. Jan 2018;66(1):38-74. Leitlinie „Rhinosinusitis“ - Langfassung : S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. doi:10.1007/s00106-017-0401-5
2. Kaper NM, van der Heijden G, Cuijpers SH, Stokroos RJ, Aarts MCJ. A comparison of international clinical practice guidelines on adult chronic rhinosinusitis shows considerable variability of recommendations for diagnosis and treatment. Eur Arch Otorhinolaryngol. Mar 2020;277(3):659-668. doi:10.1007/s00405-019-05752-7
3. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. Feb 20 2020;58(Suppl S29):1-464. doi:10.4193/Rhin20.600
4. Bachert C, Han JK, Wagenmann M, et al. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: Definitions and management. J Allergy Clin Immunol. Jan 2021;147(1):29-36. doi:10.1016/j.jaci.2020.11.013
5. Klimek L, Forster-Ruhrmann U, Becker S, et al. Laryngorhinootologie. Aug 2020;99(8):511-527. Positionspapier: Anwendung von Biologika bei chronischer Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRSwNP) im deutschen Gesundheitssystem - Empfehlungen des Arztverbandes Deutscher Allergologen (AeDA) und der AGs Klinische Immunologie, Allergologie und Umweltmedizin und Rhinologie und Rhinochirurgie der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNOKHC). doi:10.1055/a-1197-0136
6. Bachert C, Zhang N, Cavaliere C, Weiping W, Gevaert E, Krysko O. Biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol. Mar 2020;145(3):725-739. doi:10.1016/j.jaci.2020.01.020
7. Agache I, Song Y, Alonso-Coello P, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A systematic review for the EAACI guidelines. Allergy. Aug 2021;76(8):2337-2353. doi:10.1111/all.14809
8. Fach- und Gebrauchsinformation (SmPC) Dupixent. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf) (Accessed per 03 Sept. 2021).
9. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/507/#nutzenbewertung>. Accessed per 17 Feb 2022.
10. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. JAMA. Feb 2 2016;315(5):469-79. doi:10.1001/jama.2015.19330
11. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. Lancet. Nov 2 2019;394(10209):1638-1650. doi:10.1016/S0140-6736(19)31881-1
12. Bachert C, Hellings PW, Mullol J, et al. Dupilumab improves health-related quality of life in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Allergy. Jan 2020;75(1):148-157. doi:10.1111/all.13984
13. Bachert C, Zinreich SJ, Hellings PW, et al. Dupilumab reduces opacification across all sinuses and related symptoms in patients with CRSwNP. Rhinology. Oct 31 2019;doi:10.4193/Rhin18.282
14. Fach- und Gebrauchsinformation (SmPC) Xolair. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_de.pdf). Accessed 03 Sept. 2021).
15. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. J Allergy Clin Immunol. Sep 2020;146(3):595-605. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.032

16. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. Jan 2013;131(1):110-6 e1. doi:10.1016/j.jaci.2012.07.047
17. Pinto JM, Mehta N, DiTineo M, Wang J, Baroody FM, Naclerio RM. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. Sep 2010;48(3):318-24. doi:10.4193/Rhin09.144
18. Chandra RK, Clavenna M, Samuelson M, Tanner SB, Turner JH. Impact of omalizumab therapy on medication requirements for chronic rhinosinusitis. *International forum of allergy & rhinology*. 05 2016;6(5):472-7. doi:https://dx.doi.org/10.1002/alr.21685
19. Penn R, Mikula S. The role of anti-IgE immunoglobulin therapy in nasal polyposis: a pilot study. *Research Support, Non-U.S. Gov't. American Journal of Rhinology*. Jul-Aug 2007;21(4):428-32.
20. Bidder T, Sahota J, Rennie C, Lund VJ, Robinson DS, Kariyawasam HH. Omalizumab treats chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma together-a real life study. *Rhinology*. Mar 01 2018;56(1):42-45. doi:https://dx.doi.org/10.4193/Rhin17.139
21. Fach-und Gebrauchsinformation (SmPC) Nucala. [www.gsk-arzneimittel.de](http://www.gsk-arzneimittel.de).
22. Han JK, Bachert C, Fokkens W, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYN-APSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory medicine*. Apr 16 2021;doi:10.1016/S2213-2600(21)00097-7
23. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. Nov 2011;128(5):989-95 e1-8. doi:10.1016/j.jaci.2011.07.056
24. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *Randomized Controlled Trial. Journal of Allergy & Clinical Immunology*. Oct 2017;140(4):1024-1031.e14. doi:https://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.044
25. Kurosawa M, Ogawa E, Sutoh E. Favorable clinical efficacy of mepolizumab on the upper and lower airways in severe eosinophilic asthma: a 48-week pilot study. *European Annals of Allergy & Clinical Immunology*. 09 16 2019;51(5):213-221. doi:https://dx.doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.94
26. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. Nov 2006;118(5):1133-41. doi:10.1016/j.jaci.2006.05.031
27. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. Dec 2019;74(12):2312-2319. doi:10.1111/all.13875

## 10 Anhang

### Evidenztabelle

Autor, Jahr, Studien-Code	Studien-Design (Anzahl Patienten)	Alter (Jahre) (Intervention vs. Vergleichsgruppe)	Population und Vorerkrankungen	Intervention	Komparator	Follow up	Effektstärke (=primäre und sekundäre Endpunkte)	Evidenzgrad (Oxford-Kriterien 2009*)
<b>Dupilumab</b>								
Bachert et al. Lancet. 2019; 394(10209): 1638-1650 LIBERTY-SINUS 24	Multizentrische RCT (N=276, 2-armig)	Mittelwert 50 (41-60) (Placebo) vs. 52 (39-61)	bilaterale CRSwNP und Symptome trotz INC und oraler GKS-Gabe in den letzten 2 Jahren oder FEES, 57% Asthmapatienten in der Verumgruppe	Dupilumab subkutan 300 mg (alle 2 Wo.), 24 Wochen	Placebo	24 Wochen	LS Mittelwertunterschiede zwischen den beiden Gruppen NPS: -2,06; p<0,0001 NCS: -0,89; p<0,0001 LMK -7,44; p<0,0001 TSS -2,61; p<0,0001 UPSIT: 10,56; p<0,0001 LOS: -1,12; p<0,0001 SNOT-22: -21,12; p<0,0001	1b

Bachert et al. Lancet. 2019; 394(10209): 1638-1650 LIBERTY-SINUS 52	Multizentrische RCT (N=448, 3-armig)	Mittelwert 53 (44-61) (Placebo) vs. 53 (42-63) (Gruppe 2) vs. 51 (42-61) (Gruppe 3)	bilaterale CRSwNP und Symptome trotz INC und oraler GKS-Gabe in den letzten 2 Jahren oder endonasaler NNH-Operation (FEES), 60 % Asthmapatienten in der Verumgruppe	Gruppe 2: Dupilumab subkutan 300 mg (alle 2 Wo.), 52 Wochen Gruppe 3: Dupilumab 300 mg (alle 2 Wo.), 24 Wo., dann 300 mg (alle 4 Wo.) über 42 Wochen	Placebo (Gruppe 1)	52 Wochen	LS Mittelwertunterschiede zwischen Gruppe 2 und Placebo in Woche 24  NPS: -1,80; p < 0,0001  NCS: -0,87; p < 0,0001  LMK -5,13; p < 0,0001  TSS -2,44; p < 0,0001  UPSIT: 10,52; p < 0,0001  LOS: -0,98; p < 0,0001  SNOT-22: -17,36; p < 0,0001  LS Mittelwertunterschiede zwischen Gruppe 2 und Placebo in Woche 52  NPS: -2,40; p < 0,0001  NCS: -0,98; p < 0,0001  SNOT-22: -20,96; p < 0,0001	1b
Bachert et al.: Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315(5):469-479. doi:10.1001/jama.2015.19330	Multizentrische RCT (N=276, 2-armig)	Mittelwert (SD) 49.3 (9,1) (Placebo) vs. 47,4 (9,8)	18 jährige (bis 65jährige) Patienten mit bilateraler CRSwNP und chronischen Symptomen trotz intranasalem Steroid (INC) für mindestens 2 Monate, 53% Asthmapatienten in der Verumgruppe	Dupilumab subkutan 600 mg als Startdosis, dann 300 mg (wöchentlich Wo.), insgesamt 16 Wochen	Placebo	16 Wochen	LS Mittelwertunterschiede zwischen den beiden Gruppen  NPS: -1,6; p < 0,001  LM-CT Score: -8.8; p < 0,001  SNOT-22: -18.1; p < 0,001  UPSIT: 14.8; p < 0,001	1b

Bachert et al. Allergy. 2020;75: 148–157	Multizentrische RCT (N=60, 2-armig)  VAS und Lebensqualität (Sekundäre Endpunkte)	Mittelwert (SD) 49.3 (9,1) (Placebo) vs. 47,4 (9,8)	18 jährige (bis 65jährige) Patienten mit bilateraler CRSwNP und chronischen Symptomen trotz intrana- salem Steroid (INC) für mindestens 2 Monate, 53% Asthmapatienten in der Ver- umgruppe	Dupilumab subkutan 600 mg als Startdosis, dann 300 mg (wöchentlich Wo.), insgesamt 16 Wochen	Placebo	16 Wochen	Sekundäre Endpunkte aus Bachert et al. Allergy. 2020;75:148–157  VAS > 3-10 Verum: 82.2% (Baseline) zu 21.4% Placebo: 88.0% (Placebo) zu 84.2%  SF-36 in 7 Domänen Verbesserung zu Baseline; Placebogruppe in 3 Domänen  Weniger Krankheitstags (0,09) als in Placebogruppe (4.18; p=0,015)	1b
Bachert et al. Rhinology 2020; 58: 1, 1 -17	Multizentrische RCT (N=60, 2-armig)  CT-Scores	Mittelwert (SD) 49.3 (9,1) (Placebo) vs. 47,4 (9,8)	18 jährige (bis 65jährige) Patienten mit bilateraler CRSwNP und chronischen Symptomen trotz intrana- salem Steroid (INC) für mindestens 2 Monate, 53% Asthmapatienten in der Ver- umgruppe	Dupilumab subkutan 600 mg als Startdosis, dann 300 mg (wöchent- lich Wo.), insge- samt 16 Wochen	Placebo	16 Wochen	Sekundäre Endpunkte aus Bachert et al. Allergy. 2020;75:148–157  LS Mittelwertunterschiede zwischen den beiden Gruppen für den Stan- dard LMK -8.8; p<0,0001 zLMK-score -15.4; p<0,0001	1b

Omalizumab								
Gevaert et al. J Allergy Clin Immunol 2020;146:595-605. NCT03280550 POLYP 1	Multizentrische RCT (N=138, 2-armig)	Mittelwert (SD) 52.2 (11.6) (Placebo) vs. 50.0 (14.5)	18 jährige (bis 75 jährige) Patienten mit bilateraler CRSwNP und Symptomen trotz INC und einem Körpergewicht (KG) und IgE-Spiegel, der den Einsatz von Omalizumab (Fach-und Gebrauchsinformation (FG)) erlaubt.	Omalizumab 75 mg bis 600 mg, subkutan alle 2 oder 4 Wochen (nach KG und IgE).	Placebo	24 Wochen	Mittelwertunterschiede zwischen den beiden Gruppen im Vergleich zum Basiswert:  NPS: -1.14; p<0,001  NCS: -0,55; p=0,0004  SNOT-22: -16,12; p<0,0001  UPSIT: 3,81; p=0,0024  TNSS: -1,91; p=0,0001  LOS: -0,33; p=0,161  Postnasal Drip Score: -0,56; p=0,0001  Runny Nose Score: -0,43; p=0,0023	1b

Gevaert et al. J Allergy Clin Immunol 2020; 146:595-605. NCT03280550 POLYP 2	Multizentrische RCT (N=127, 2-armig)	Mittelwert (SD) 51.0 (12) (Placebo) vs. 49 (11,9)	18 jährige (bis 75 jährige) Patienten mit bilateraler CRSwNP und Symptomen trotz INC und einem Körpergewicht (KG) und IgE-Spiegel, der den Einsatz von Omalizumab (Fach-und Gebrauchsinformation (FG)) erlaubt.	Omalizumab 75 mg bis 600 mg, subkutan alle 2 oder 4 Wochen (nach KG und IgE).	Placebo	24 Wochen	Mittelwertunterschiede zwischen den beiden Gruppen im Vergleich zum Basiswert: NPS: -0,59; p=0,014 NCS: -0,50; p=0,0017 SNOT-22: -15,04; p <0,0001 UPSIT: 3,86; p=0,0011 TNSS: -2,09; p<0,0001 LOS: -0,45; p=0,0024 Postnasal Drip Score: -0,54; p=0,0001 Runny Nose Score: -0,63; p<0,0001	1b
Chandra et al.: Int Forum Allergy Rhinol. 2016;6:472–477	retrospektive Auswertung (N=25)	Mittelwert (SD) 47,2 (16,4)	25 Asthmatiker, hiervon 8 Patienten mit Polyposis	Omalizumab 75 mg bis 600 mg, subkutan alle 2 oder 4 Wochen (nach KG und IgE).	kein	4-12 Wochen	Antibiotika-Verordnung pro Monat um 37 % ggü. Vortherapie reduziert (p=0,013) Gabe von systemischen GKS pro Monat in 8 von 19 Patienten reduziert	4/5 (retrospektive Auswertung von Patientenakten)



<p>Bidder et al. Omalizumab treats chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma together-a real life study Rhinology. 2018 Mar 1;56(1):42-45. doi: 10.4193/Rhin17.139</p>	<p>Prospektiv, deskriptiv (N=37)</p>	<p>Mittelwert 46 (Omalizumab) vs. 48 (FEES)</p>	<p>CRSwNP (definiert als SNOT-22&gt;50) und schweres allergisches Asthma</p>	<p>Gruppe 1: 13 Patienten: Omalizumab 75 mg bis 600 mg, subkutan alle 2 oder 4 Wochen (nach KG und IgE).  Gruppe 2: 24 Patienten: FEES</p>	<p>Placebo</p>	<p>16 Wochen</p>	<p>Gegenüber Baseline in Woche 16: TPS: -2.67 Omalizumab (p=0,001), -0,12 Placebo (nicht signifikant)  LMK -4 Omalizumab (p=0,02), +0,5 Placebo (nicht signifikant)  nasale Symptome und Dyspnoe signifikant besser in Omalizumab (P≤0,02)  SF-36 signifikant besser in Omalizumab (p=0,02)  RSOM-31 Schlaf und generelle Symptome signifikant besser in Omalizumab (p=0,01), keine Abhängigkeit der Ergebnisse von Analgetikaintoleranz</p>	<p>1b</p>
--	--------------------------------------	---	--	--	----------------	------------------	--	-----------

Gevaert et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. J Allergy Clin Immunol. 2013 Jan;131(1):110-6.e1	Bizentrisch RCT (N=24, 2-armig)	Median 45 (42-54) (Placebo) vs. 50 (44-56)	18 jährige (und ältere) Patienten mit CRSwNP und Asthma, 12/24 Patienten mit Analgetika Intoleranz Syndrom	Omalizumab 75 mg bis 375 mg, subkutan alle 2 oder 4 Wochen (nach KG und IgE).	Placebo	16 Wochen	Gegenüber Baseline in Woche 16: TPS: -2.67 Omalizumab (p=0,001), -0,12 Placebo (nicht signifikant)  LMK -4 Omalizumab (p=0,02), +0,5 Placebo (nicht signifikant)  nasale Symptome und Dyspnoe signifikant besser in Omalizumab (P≤0,02)  SF-36 signifikant besser in Omalizumab (p=0,02)  RSOM-31 Schlaf und generelle Symptome signifikant besser in Omalizumab (p=0,01), keine Abhängigkeit der Ergebnisse von Analgetikaintoleranz	1b
Pinto et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. Rhinology . 2010 Sep;48(3):318-24	Monozentrisch randomisiert kontrolliert (RCT) (N=14, 2-armig)	Mittelwert (SD) 49 (9) (Placebo) vs. 43 (10)	18 jährige (bis 65jährige) Patienten mit CRS	Omalizumab 150 mg bis 375 mg, subkutan alle 2 oder 4 Wochen (nach KG und IgE)	Placebo	6 Monate	Gegenüber Baseline: Verbesserung in NNH-CT: Verschattungen der Sinus (p>0,043) in Omalizumab, Placebo n.s.	1b
Penn et al. The role of anti-IgE immunoglobulin therapy in nasal polyposis: a pilot study. Am J Rhinol . Jul-Aug 2007;21(4):428-32	Monozentrisch retrospektiv, (N=8, 2-armig)	Median 28 (Placebo) vs. 40 )	18 jährige (und ältere) Patienten mit NP und atopischem Asthma und allergischer Rhinosinusitis	Omalizumab 150 mg bis 375 mg, subkutan alle 2 oder 4 Wochen (nach KG und IgE)	Post-OP SOC	9 Monate (Omalizumab) bzw. 10,5 Monate (SOC)	Gegenüber Baseline: NPS Besserung auf 0,25 (von 2,00) signifikant (p=0,03), SOC n.s	4

Mepolizumab								
Han et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2021 Oct;9(10):1141-1153. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00097-7 (SYNAPSE)	multizentrisch RCT (N=407, 2-armig)	Mittelwert (SD) 49 (13) (Placebo) vs. 49 (14)	18 jährige (und ältere) Patienten mit rezidivierender therapieresistenter, symptomatische, schwerer beidseitige CRSwNP; Asthmapatienten Placebo 149 (74 %), Verum 140 (68 %) Ass-Intoleranz: Placebo 63 (31%), Verum 45 (22 %)	Mepolizumab 100 mg s.c. alle 4 Wochen als Zusatztherapie zur Standardtherapie	Placebo	49-52 Wochen	<p>LS Mittelwertunterschiede zwischen den beiden Gruppen in Woche 49-52</p> <p>NPS: -0,73; p&lt;0,0001</p> <p>VAS Nasale Obstruktion: -3,41; p&lt;0,0001</p> <p>Notwendigkeit einer FEES: Mepolizumab 9 %, Placebo 23 %; p&lt; 0,0032</p> <p>VAS Symptomscore: -3,18; p&lt; 0,0032</p> <p>SNOT-22: -16,49; p=0,0032</p> <p>Anteil an Patienten mit oraler GKS: Mepolizumab 25 %, Placebo 37 %; p=0,020</p> <p>Kombinierter VAS: -2,68; p=0,02</p> <p>VAS LOS: -0,37; p=0,02</p>	1b

Kurosawa et al. Favorable clinical efficacy of mepolizumab on the upper and lower airways in severe eosinophilic asthma: a 48-week pilot study. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2019 Sep 16;51(5):213-221	Monozentrische, open-label Fallserie (n=11)	Jahre (Median): Männer: 55 (29-69), Frauen 50 (44-56)	schweres eosinophiles Asthma und CRS, Analgetika-intoleranz bei 6 Patienten	Mepolizumab 100 mg, subkutan alle 4 Wochen	n/v	48 Wochen	Gegenüber Baseline: SNOT-22: -18; p<0,01  SNOT-Item Anosmie: -2,5; p<0,05  SNOT-item: Nasale Verstopfung: -1,9; p<0,01  LMK: -3.0; p>0,01  FEV1: +4,3% (Wo.24) und +4.9% (Wo.48)	4
Bachert et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. J Allergy Clin Immunol. 2017 Oct;140(4):1024-1031	multizentrisch RCT (N=109, 2-armig)	Median 50 (Placebo) vs. 51	18 jährige (bis 70 jährige) Patienten mit bilateraler schwerer eosinophiler NP trotz INC und Indikation zur FEES, Asthma 81 % (Verum) vs. 75 % (Placebo)	Mepolizumab 750 mg, intravenös alle 4 Wochen	Placebo	25 Wochen	In Woche 25 keine Indikation zur FEES: Mepo n=16 (30 %) vs Placebo n=5 (10 %); p=0,006; signifikant ab Woche 9  Mittelwertunterschiede zwischen den Gruppen in Woche 25  VAS-Rhinorrhoe: -2,3; p<0,001  VAS-Mucus: -2,1; p<0,001  VAS-Nasale Obstruktion: -1,8; p=0,002  VAS LOS: -1,9; p<0,001  SNOT-22: -13.2; p= 0,005	1b

Gevaert et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol. 2011 Nov;128(5):989-95	Monozentrisch RCT (N=30, 2-armig)	Mittelwert (SD) 46 (11) (Placebo) vs. 50 (9)	18 jährige (und älter) Patienten mit schwerer, therapierefraktär NP, kein SOC-Behandlung, Asthma 50 % in Verum-, 30 % in Placebogruppe	Mepolizumab 750 mg, intravenös 2 mal im Abstand von 4 Wochen	Placebo	8 Wochen	Mittelwertunterschiede in Woche 8 NPS -1,30; p=0,028  NNH-CT: Verbesserung mehr als 50% in Mepo vs. 20% Placebo; p=0,049	1b
<b>Reslizumab</b>								
Gevaert et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol. 2006 Nov;118(5):1133-41	Bizentrisch RCT (N=24, 3-armig)	Median 48 (21-59) (Placebo) vs. 44 (22-63) (Gruppe 1) vs. 49 (18-57) (Gruppe 3)	18 jährige (und älter) Patienten mit schwerer, therapierefraktär NP Asthmapatienten 75 %, kein SOC-Behandlung,	Gruppe 1: Einmalige Gabe Reslizumab (1mg/kgKG) intravnös oder Gruppe 2: Einmalige Gabe Reslizumab (3mg/kgKG) intravenös	Placebo	36 Wochen	Klinische Parameter: Keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen	1b

\* nach Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes (November 1998). Aktualisiert von Jeremy Howick im März 2009

Abkürzungen: CRS, chronische Rhinosinusitis; CRScNP, chronische Rhinosinusitis mit Polypen (chronische Rhinosinusitis with Polyyps); CT, Computertomographie; FEES: funktionelle endoskopische Nasennebenhöhlen-Operation (functional endoscopic sinus surgery); FEV-1, Funktionelle Einsekundenkapazität; GKS, Glukokortikosteroid; HQoL, Krankheitsbezogenen Lebensqualität (Health Related Quality of Life); INC: intranasales Kortikosteroid (intranasal Corticosteroid); IU, Internationale Einheiten (International Units); KG: Körpergewicht; LMS: Lund-Mackay-Score; NCS: Nasaler Obstruktions Score (Nasal Congestion Score); LOS, Riechminderung (Loss of Smell); NPIF, Nasale Inspiratorischer Spitzenfluss (Nasal Peak Inspiratory Flow); NP; Nasale Polyposis (Nasal Polyyps); RCT: randomisierte, kontrollierte Studien (randomized controlled trials); RSOM-31: Rhinosinusitis Outcome Measuring Instrument-31; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SF-63, Short Form 36; SNOT-20: Sino-Nasal Outcome Test-20; SOC, Standardbehandlung (Standard of Care); TSS, Total Symptom Score; TNSS, Total Nasal Symptom Score; TPS, Total (Nasal Endoscopic) Polyp Score; zLMK: Zinreich-Mackay score; UPSIT, University of Pennsylvania Smell Identification Test