

# CHRONISCHE RHINOSINUSITIS MIT NASENPOLYPEN: IMMUNOLOGISCHE PROZESSE UND PERSONALISIERTE THERAPEUTISCHE ANSÄTZE

---

**Prof. Dr. Dr. med. Claus Bachert**  
University Hospital Ghent, Belgium

**PD Dr. med. Achim G. Beule**  
HNO-Klinik des Universitätsklinikums Münster

## 1 EINLEITUNG

Die Nasenatmung ist erschwert oder blockiert, die Nase läuft, der Geruchssinn schwindet, womöglich schmerzt das Gesicht – all diese Beschwerden sind typisch für eine Entzündung der Schleimhäute der Nasen- und Nasennebenhöhlen. Bestehen mindestens zwei dieser Symptome länger als zwölf Wochen fort, wird von einer chronischen Rhinosinusitis (CRS) gesprochen [Lanza und Kennedy 1997]. Diese Kardinalsymptome können begleitet werden von Fatigue, Husten und Heiserkeit. Neben ödematösen Schwellungen der Nasenschleimhäute sowie Schleim- und Eiterbildung sind als Zeichen des entzündlichen Geschehens an den Wänden der Nasen(-neben-)höhlen gutartige Schleimhautausstülpungen möglich. Anhand derer kann eine phänotypische Unterscheidung des Krankheitsbildes in CRS ohne Nasenpolypen (CRSsNP) und CRS mit Nasenpolypen (CRSwNP) erfolgen, wobei abhängig von der Entität unterschiedliche Aspekte des Beschwerdespektrums vorherrschen [Bachert

et al. 2020b]. Aufgrund der Beschwerden fühlen sich Betroffene in ihrer Lebensqualität oft deutlich beeinträchtigt [Kim et al. 2016]. Der hohe Leidensdruck wird häufig noch verstärkt durch ein komorbides Asthma, dem oftmals ähnliche Entzündungsprozesse wie der CRSwNP zugrunde liegen [Bachert et al. 2015]. Gemäß dem dominierenden Entzündungsmuster lassen sich verschiedene Endotypen der CRS voneinander abgrenzen [Fokkens et al. 2020], die beim therapeutischen Management berücksichtigt werden sollten. Für Patienten mit einer durch eine Typ-2-Inflammation bedingten schweren, unkontrollierten CRSwNP eröffnen Biologika neue, maßgeschneiderte Behandlungswege [Bachert und Zhang 2020].

Diese CME liefert einen Überblick über die Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der CRS mit Fokus auf die Therapiemöglichkeiten der auf einer Typ-2-Inflammation basierenden CRSwNP.

## 2 EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE

Die Einschätzung der Prävalenz von CRS ist abhängig von der diagnostischen Methodik: Wird die CRS einzig anhand des Vorhandenseins typischer Symptome diagnostiziert, beläuft sich die Prävalenz auf 5,5 – 28 % [Hastan et al. 2011, Hirsch et al. 2017, Pilan et al. 2012, Shi et al. 2015]. Durch die Hinzunahme computertomographischer oder endoskopischer Diagnosemethoden reduziert sich der Anteil der Betroffenen an der Gesamtbevölkerung letztlich auf 3 – 6 % [Dietz de Loos et al. 2019, Hirsch et al. 2020, Tomassen et al. 2011].

### Risikofaktoren

Ob und in welchem Ausmaß endogene Faktoren wie eine genetische Prädisposition oder anatomische Gegebenheiten die Entstehung der CRS beeinflussen, ist bislang oft noch unklar. Zwar liefern zahlreiche genetische und epidemiologische Studien zu Kandidatengenomen, die z. B. für Elemente des Leukozytenantigensystems, der angeborenen Immunantwort, der Typ-2-Inflammation und verschiedener proinflammatorischer Signalwege kodieren, Hinweise auf eine genetische Komponente, allerdings stehen belastbare Belege in den meisten Fällen noch aus [Hsu et al. 2013]. Als gesichert scheint lediglich, dass das Geschlecht mit der phänotypischen Ausprägung assoziiert ist: Während Männer überwiegend unter CRSwNP leiden, kommt bei Frauen öfter eine CRS ohne Nasenpolypen vor [Tan et al. 2013]. Eine *Concha bullosa* oder eine Septumdeviation spielen als endogene Risikofaktoren der CRS, wenn überhaupt, eine eher untergeordnete Rolle bzw. sind eher nur für eine lokalisierte oder wiederkehrende akute Rhinosinusitis verantwortlich. Laut Daten verschiedener retrospektiver und Fallkontroll-Studien sind diese anatomischen Variationen sowohl bei Betroffenen als auch bei Gesunden vergleichbar häufig [Beule 2015, Tint et al. 2016].

Unter den exogenen Faktoren gilt vor allem Tabakrauchen als wichtiger Auslöser einer CRS. Raucher – auch ehemalige – haben ein nachweislich erhöhtes Risiko eine CRS zu entwickeln, das sowohl mit der Anzahl der täglichen Zigaretten als auch den Packungsjahren stetig zunimmt [Hastan et al. 2011, Lee et al. 2015, Reh et al. 2012]. Darüber hinaus stellt Passivrauchen eine nicht zu unterschätzende Gefahr dar [Hur et al. 2014].

Aber auch die alltägliche oder berufliche Exposition gegenüber sonstigem Rauch, u. a. jenem, der beim Kochen auf offenen Feuerstellen oder beim Grillen entsteht, Staub, Haarspray und Reinigungsmitteln sowie der Kontakt mit bestimmten chemischen Gasen in Industrie und Handwerk steht nachweislich in engem Zusammenhang mit der Entwicklung einer CRS [Thilsing et al. 2012].

Inwieweit Allergien ursächlich für eine CRS sind, konnte noch nicht abschließend geklärt werden. Systematische Übersichtsarbeiten identifizierten zahlreiche Studien, die einen Zusammenhang zwischen Allergien und CRSwNP fanden, etwa die gleiche Anzahl an Studien kam allerdings auch zu gegenteiligen Ergebnissen [Marcus et al. 2018]. Eine Populations-basierte sowie eine Kohorten-Studie liefern jedoch Hinweise auf einen Zusammenhang von CRS und einer vorbestehenden allergischen Rhinitis [Tan et al. 2013]. Insbesondere im asiatischen Raum – speziell in Korea – gilt eine allergische Rhinitis als der wichtigste Risikofaktor für die CRS [Beule 2015, Kim et al. 2011].

Eine eosinophile Ösophagitis erhöht das Risiko an einer CRS zu erkranken um das Dreifache [Padia et al. 2016]. Des Weiteren entwickeln Asthma-Patienten mit höherer Wahrscheinlichkeit eine CRS als Menschen ohne Asthma [Khan et al. 2019, Tan et al. 2013]. In einer Studie mit 410 CRS-Patienten lag die Asthma-Prävalenz bei 16,5 %, wenn keine Nasenpolypen vorhanden waren, und bei 48,3 %, wenn Betroffene Nasenpolypen aufwiesen [Promsopa et al. 2016]. Auch die Zahlen einer großen europäischen Erhebung des *Global Allergy and Asthma Network of Excellence (GA<sup>2</sup>LEN)* belegen einen Zusammenhang zwischen Asthma und Allergien mit CRSwNP. Nachgewiesen ist dieser außerdem für CRSwNP, komorbides Asthma und die *NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)* [Stevens et al. 2017]. Letztere ist – wie auch ein Großteil der Asthma-Erkrankungen bei Erwachsenen – in der frühen Krankheitsphase gekennzeichnet durch ein Typ-2-Entzündungsprofil, das auch der Mehrzahl der in der westlichen Welt vorkommenden CRSwNP-Erkrankungen zugrunde liegt [Bachert et al. 2020b].

## 3 PATHOPHYSIOLOGIE DER CRSwNP UND ENDOTYPEN

Die Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen werden im Inneren von der Nasenschleimhaut bedeckt, die nicht nur die Atemluft erwärmt und befeuchtet, sondern auch als physische und immunologische Barriere wirkt. Dabei vermittelt und reguliert das der Basalmembran und der darunter liegenden *Lamina propria* aufsitzende mehrschichtige Flimmerepithel, das beinahe die gesamten Nasen(-neben-)höhlen auskleidet, im Zusammenspiel mit den im Nasensekret befindlichen Abwehrstoffen den Abtransport, die Erkennung sowie die Bekämpfung von Fremdkörpern und Pathogenen [Schleimer et al. 2007]. Störungen der epithelialen Barrierefunktion sind mit verschiedenen allergischen Erkrankungen assoziiert und auch in der Pathogenese der CRS ein wichtiger Faktor [Zhang et al. 2016]. Zudem spielen das angeborene als auch das adaptive Immunsystem für die Pathogenese eine entscheidende Rolle.

### 3.1 STÖRUNG DER EPITHELIALEN BARRIEREFUNKTION UND DER EPITHELIAL-MESENCHYMALEN TRANSITION

Bei Patienten mit CRS findet sich als Zeichen der beeinträchtigten epithelialen Integrität der Verlust klarer epithelialer Strukturen durch Akanthose (epitheliale Hyperplasie) und Akantholyse (epitheliale Ablösung) [Schleimer 2017]. Sowohl endogene Faktoren als auch Verletzungen der Epithelzellen können den Verlust der Barrierefunktion und die Akanthose der Epithelzellen begünstigen. Im Falle der CRSwNP zeigt sich eine quantitative Abnahme von Zelladhäsions- und *Tight-Junction*-Proteinen wie E-Cadherin, Occludin und ZO-1, was die Integrität und somit die Schutzwirkung des Epithels gegen äußere Einflüsse wesentlich beeinträchtigen kann [Meng et al. 2013, Schleimer und Berdnikovs 2017]. Das Eindringen von Allergenen, Schadstoffen wie z. B. Tabakrauch und Pathogenen wie z. B. *Staphylococcus aureus* über die beeinträchtigte epitheliale Barriere begünstigt Entzündungen, die ihrerseits zu weiteren Barriere-Störungen führen können. Im Zuge der darauffolgenden Reparatur- und Entzündungsprozesse kommt es zur sogenannten epithelial-mesenchymalen Transition (EMT), bei der

sich Epithelzellen aus ihrem anatomischen Verbund lösen und mesenchymale und migratorische Eigenschaften annehmen können. Anders als bei Gesunden, bei denen diese Zellen proliferieren sowie sich wieder in den epithelialen Zellverband integrieren können und neue *Tight Junctions* ausbilden, bleibt die Migration und Wiederherstellung einer intakten Epithelbarriere bei CRS-Patienten weitgehend aus. Zwar wird infolge sekundärer Reparaturmechanismen die geschädigte Schleimhaut ersetzt, die Epithelzellen sind in ihrer Fähigkeit zur Differenzierung, Reparatur usw. aber deutlich eingeschränkt [Schleimer 2017]. Neben Viren, Bakterien, Schadstoffen oder Allergenen konnten z. B. auch Interleukin-(IL-)4 und -13 als Auslöser einer EMT identifiziert werden [Schleimer 2017]. Im Lichte der Erkenntnis, dass Biologika, welche die Wirkung der entsprechenden Signalwege blockieren, bei Patienten mit CRS vorhandene Nasenpolypen schrumpfen lassen können [Bachert et al. 2016, Gevaert et al. 2013a, Gevaert et al. 2011], kann der Typ-2-Entzündung eine zentrale, womöglich sogar eine ursächliche Rolle in der Pathogenese der CRSwNP zugeschrieben werden.

### 3.2 IMMUNOLOGISCHE PROZESSE BEI CRSwNP

Bei europäischen und US-amerikanischen CRS-Patienten finden sich in mehr als 80 % der Nasenpolypen subepithelial oder im gesamten Polypengewebe verteilte Eosinophile als Merkmal einer T-Helfer-Zellen-Typ-2-(Th2-)dominierten Zellinfiltration [Simon et al. 1997]. Diese hängt maßgeblich ab von der Wirkung von IL-5, das vermehrt in biopsiertem oder reseziertem Polypengewebe von Patienten mit CRS nachgewiesen werden konnte – genauso wie die Typ-2-Zytokine IL-13 und IL-4 [Zhang et al. 2019]. Bei Patienten mit Nasenpolypen wurden zudem erhöhte Immunglobulin-E-(IgE-)Spiegel in Mukosa und teils im Serum beobachtet [Verbruggen et al. 2009]. Daneben wurde in CRS-Patienten eine erhöhte Anzahl IgE-tragender Mastzellen im Vergleich zu gesunden Kontrollen nachgewiesen [Baba et al. 2017].

Infiltrate von Zellen des angeborenen Immunsystems und die lokale IgE-Sekretion sind zentrale Faktoren

in der Induktion und Erhaltung der Typ-2-Immunantwort bei CRSwNP-Patienten [Bachert et al. 2000, Persson et al. 2019, Van Zele et al. 2006], die als Reaktion auf einen Kontakt z. B. mit Allergenen, Bakterien oder Schadstoffen angestoßen wird. Nasale Epithelzellen sezernieren dann verschiedene Zytokine wie IL-25 und IL-33, um Mastzellen, *Innate Lymphoid Cells* (ILC2) und mittels dendritischer Zellen Th2 zu rekrutieren und zu aktivieren [Miljkovic et al. 2014, Poposki et al. 2017]. ILC2 und Th2-Zellen setzen ihrerseits wiederum charakteristische Th2-Zytokine frei: IL-5 aktiviert inflammatorische Zellen wie Eosinophile und Basophile, IL-13 und IL-4 induzieren die Bildung von Chemokinen, Mucinen und Stickstoffmonoxid-Synthasen (iNOS) in Epithelzellen

sowie die lokale Aktivierung von B-Zellen, welche mit der Sezernierung von IgE reagieren [Calus et al. 2017, Gevaert et al. 2013b]. IgE-besetzte Mastzellen und Basophile schütten eine Reihe von vasoaktiven und Entzündungsmediatoren aus, welche weitere ILC und Th2-Zellen rekrutieren, die Gefäßpermeabilität erhöhen und die Degranulation von Eosinophilen sowie die Bildung von *Eosinophil Extracellular Traps* (EET) fördern. Letztendlich führt dies über verschiedene nachgeschaltete Prozesse (Bildung von Charcot-Leyden-Kristallen, Fibrin-Quervernetzung, Ablagerung extrazellulärer DNA, veränderte Mukusproduktion durch Becherzellen) zu einer Viskositätserhöhung des Nasensekrets und einer Schädigung des Nasenepithels (Abbildung 1).

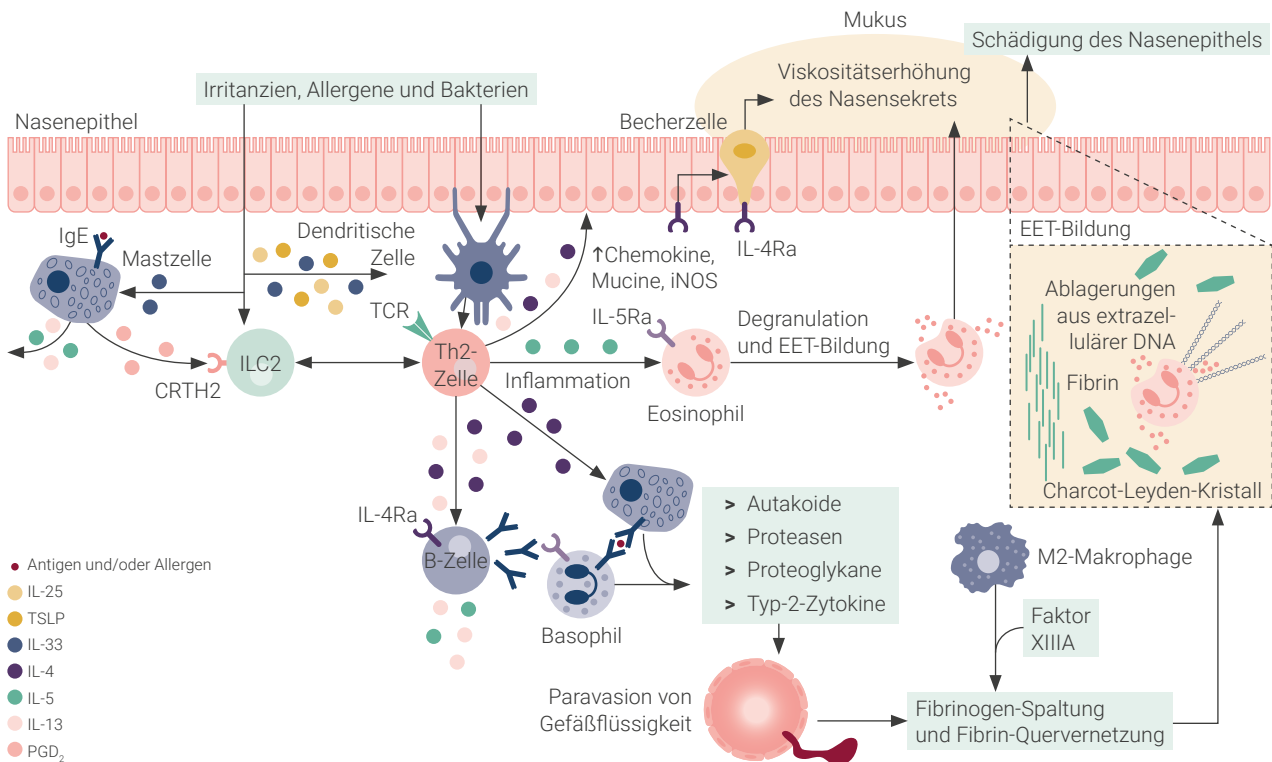


Abbildung 1: Typ-2-Immunantwort und chronische Rhinosinusitis (CRS); modifiziert nach [Bachert et al. 2020b].

**CRTH2:** Chemoattractant Receptor-Homologous Molecule Expressed on Th2 Cells; **EET:** Eosinophil Extracellular Traps; **Ig:** Immunglobulin; **IL:** Interleukin; **ILC:** Innate Lymphoid Cell; **iNOS:** induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase; **PGD<sub>2</sub>:** Prostaglandin D<sub>2</sub>; **R:** Rezeptor; **TCR:** T-Zell-Rezeptor; **Th2:** T-Helfer-Zelle Typ 2; **TSLP:** thymisches stromales Lymphopoietin

Tatsächlich sind in Nasenpolypen von CRS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen übermäßige Fibrin-Ablagerungen nachweisbar, was vermutlich auf die IL-13-vermittelte Herunterregulierung der Expression des für die Fibrinolyse verantwortlichen gewebe-spezifischen Plasminogenaktivators zurückgeführt werden kann [Takabayashi et al. 2013a, Takabayashi et al. 2013b].

Darüber hinaus liefern detaillierte Analysen inflammatorischer Marker bei CRS-Patienten Hinweise darauf, dass auch die Th1- oder Th17-vermittelte Immunität [Tomassen et al. 2016] sowie quantitative und qualitative Defizienzen regulatorischer T-Zellen an der Pathogenese der CRS beteiligt sind [Lan et al. 2013].

### 3.3 ENTSTEHUNG DER NASENPOLYPEN

Das Auswachsen von Nasenpolypen bei CRS scheint auf einem Teufelskreis aus epithelialer Dysfunktion, Typ-2-Inflammation und Fibrin-Ablagerungen zu beruhen: Die mikrobielle Besiedelung der ohnehin geschwächten Nasenschleimhaut resultiert in weiteren Gewebsverletzungen, die wiederum die Empfindlichkeit gegenüber exogenen Noxen erhöhen. Dadurch rekrutierte Immunzellen verursachen Gewebeswellungen und unterhalten die durch eine erhöhte lokale Produktion von polyklonalem IgE in der Nasenmukosa gekennzeichnete chronische Inflammation. Letztlich führt diese im Zusammenspiel mit der Ablagerung von quervernetztem Fibrin zu einem Umbau des Nasenschleimhautgewebes mit einem Verlust submuköser Drüsen sowie einer ausgeprägten Expansion inflammatorischer Zellen [Stevens et al. 2016].

### 3.4 KRANKHEITSEINTEILUNG NACH ENDOTYPEN

Die phänotypische Einteilung der CRS allein anhand des Fehlens oder Vorhandenseins von Nasenpolypen wird der Heterogenität der Erkrankung nicht gerecht. Die zunehmende Kenntnis der pathophysiologischen Prozesse erlaubt eine Abgrenzung verschiedener Endotypen (Typ 1, Typ 2 und Typ 3), die jeweils durch die Dominanz spezifischer Zellen und Zytokine gekennzeichnet sind (Tabelle 1).

Während in Europa und den USA mit ca. 80 % der Endotyp 2 bei CRS-Patienten vorherrscht, liegt der Anteil im asiatischen Raum mit 20 – 60 % deutlich niedriger, wengleich der Anteil der Patienten mit Typ-2-Entzündungsmuster in Teilen Asiens seit etwa zwei Dekaden kontinuierlich zunimmt. Dieser Anstieg geht einher mit dem zunehmenden Nachweis einer mikrobiellen Besiedelung der Nasenschleimhaut mit *Staphylococcus aureus*. Dessen als T-Zell-Superantigen agierende Enterotoxine sind unmittelbar in der Lage, eine Typ-2-Immunantwort auszulösen via Quervernetzung von *Major-Histocompatibility-Complex-II*-Molekülen auf antigenpräsentierenden Zellen mit T-Zellrezeptoren der Th2-Zellen [Abdurrahman et al. 2020].

Typisch für den Endotyp 2 ist ein durch IL-4, IL-5 und IL-13 in Gewebe und peripheren Blutzellen gesteuertes inflammatorisches Geschehen sowie eine Eosinophilie und erhöhte IgE-Level sowohl in Gewebe als auch im Serum. Bei bis zu 70 % der CRSwNP-Patienten mit Endotyp 2 besteht gleichzeitig eine Asthma-Erkrankung. Charakteristisch ist außerdem ein häufiges Rezidivieren der CRS nach operativer Therapie bei Betroffenen sowohl mit als auch ohne komorbides Asthma [Van Zele et al. 2014, Vlaminck et al. 2014].

**Tabelle 1:** Entzündungstypen bei chronischer Rhinosinusitis (CRS); modifiziert nach [Bachert et al. 2020b].

	Beteiligte Th-Zellen und ILC	Typische Zytokine	Typische beteiligte Zellen
<b>Typ 1</b>	Th1 und ILC1	IFN- $\gamma$ und TNF	Neutrophile, NK-Zellen
<b>Typ 2</b>	Th2 und ILC2	IL-4, IL-5 und IL-13	IgE-produzierende B-Zellen, Mastzellen und Eosinophile
<b>Typ 3</b>	Th17 und ILC3	IL-17 und IL-22	Neutrophile

**IFN:** Interferon; **Ig:** Immunglobulin; **IL:** Interleukin; **ILC:** *Innate Lymphoid Cell*; **NK-Zellen:** natürliche Killerzellen; **Th:** T-Helfer-Zellen; **TNF:** Tumornekrosefaktor

## 4 SYMPTOME DER NASENPOLYPEN UND KRANKHEITSLAST

Bei CRSwNP imponieren vor allem Hypo-/Anosmie, eine ganzjährige Blockade der Nasenatmung, Rhinorrhoe und Abfluss des Nasensekrets über den Rachenraum (Post-Nasal-Drip-Syndrom [PNDS]). Ursächlich für die Beschwerden sind die infolge der chronischen Schleimhautentzündung entstandenen Nasenpolypen, die sich als fast durchscheinende, blass-graue, gutartige, traubenartige Läsionen an den Wänden von Nasen- oder Nasennebenhöhlen präsentieren (Abbildung 2).

Die Lebensqualität von CRS-Patienten mit Nasenpolypen ist häufig signifikant beeinträchtigt. Dies spiegelt sich wider in deutlich reduzierten SF-36-Werten, wobei die mentale Gesundheit der Betroffenen in der Regel stärker beeinträchtigt ist als die körperliche Gesundheit

[Alobid et al. 2005]. Rund 75 % der Patienten klagen außerdem über eine schlechte Schlafqualität, die gemessen mittels *Rhinosinusitis Disability Index und Sino-Nasal Outcome Test-22* (SNOT-22) ebenfalls zu deutlichen Lebensqualitätsbeeinträchtigungen führt [Alt et al. 2013]. Eine klinisch relevante Depression und Ängstlichkeit sind bei etwa einem Fünftel der CRS-Patienten feststellbar [Tomoum et al. 2015]. Dabei können unter anderem Schlafprobleme und Depression mitverantwortlich für kognitive Dysfunktion und Fatigue bei CRS-Patienten sein [Soler et al. 2015]. Insgesamt führen die typischen CRS-Symptome und davon herrührende Beeinträchtigungen zu deutlichen sozioökonomischen Belastungen mit Fehltagen in Schul- und Arbeitsleben [Campbell et al. 2017].

## 5 DIAGNOSTIK DER CRS

Wenn mindestens zwei der charakteristischen Symptome wenigstens zwölf Wochen lang bestehen und mindestens eines der Symptome nasale Kongestion oder Ausfluss ist [Fokkens et al. 2020], besteht der Verdacht auf eine CRS. Eine einseitige Ausprägung der Beschwerden kann auch auf einen benignen Tumor hindeuten. Zusätzliches beständiges Nasenbluten, die Vereinnahmung der Augenhöhle oder eine Veränderung der Gesichtskontur sind Alarmzeichen, die auf eine maligne Tumorerkrankung hindeuten können [Bachert et al. 2020b].

Neben der Anamnese und der gründlichen körperlichen Inspektion von Nacken und Kopf mit Fokus auf nasale Beschwerden helfen verschiedene Symptom-spezifische Tests und bildgebende Untersuchungen die Diagnose einer CRS zu sichern.

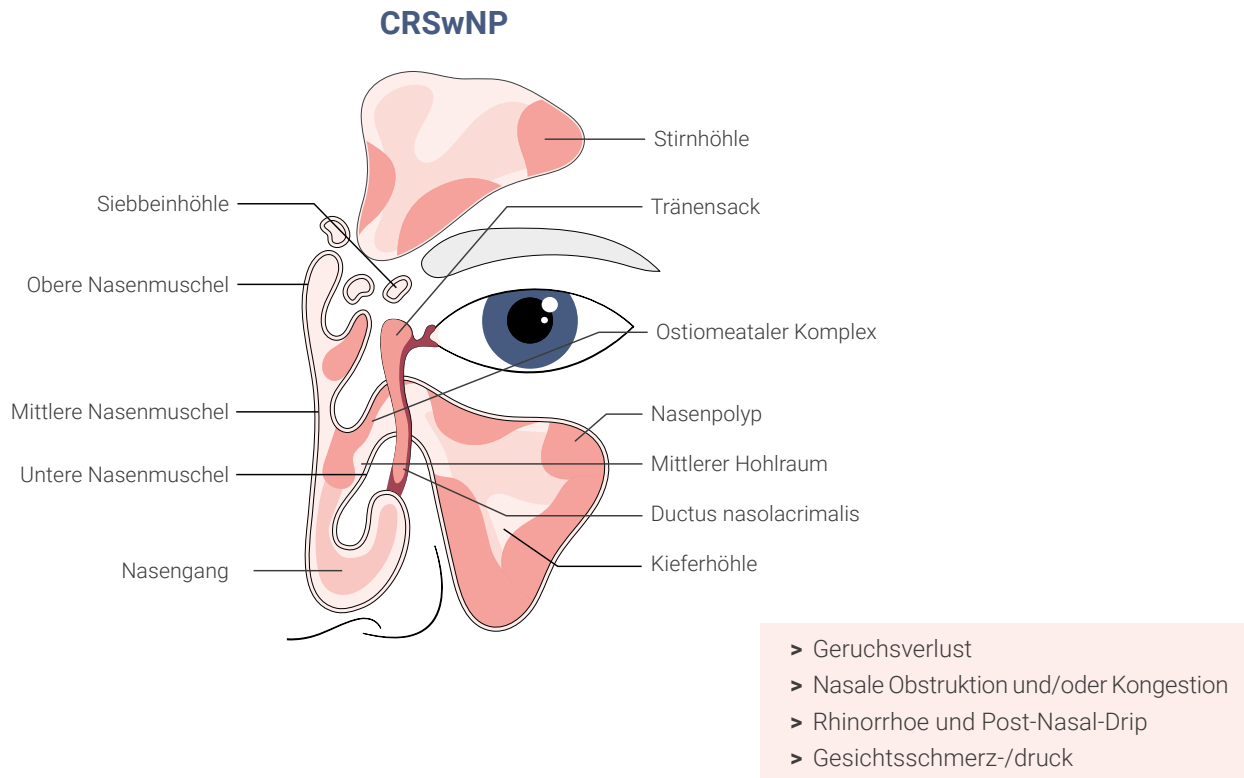
### 5.1 ENDOSKOPIE

Zwar zählt die Rhinoskopie zu den HNO-ärztlichen Routineuntersuchungen, allerdings ermöglicht sie nur eine Beurteilung der Nasenhaupthöhle. Genauerer

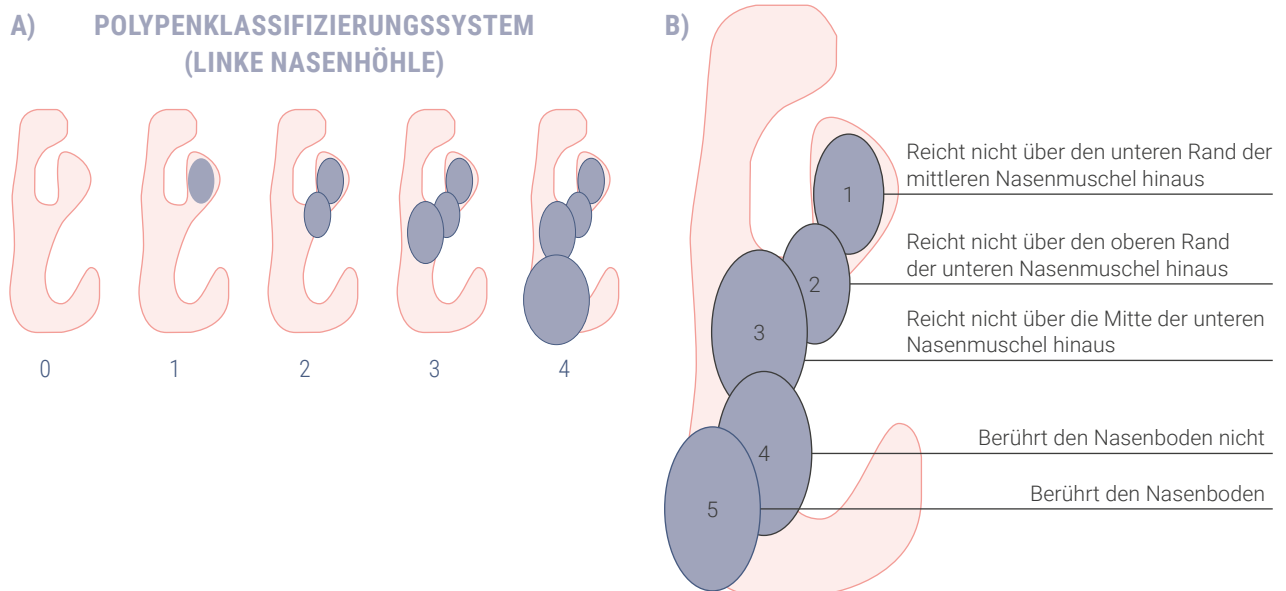
Aufschluss über pathologische Vorgänge im mittleren Nasengang samt ostiomeatalen Komplex gibt die endoskopische Untersuchung. Solch eine Nasenendoskopie ist der anterioren oder posterioren Rhinoskopie vorzuziehen, da sie sowohl die Untersuchung von mittlerem und unterem Nasengang sowie des Nasopharynx und der mukoziliären Abflüsse erlaubt. Ebenso ist sie geeignet für die Darstellung von Schleimhautausstülpungen und somit zur phänotypischen Abgrenzung der CRS. Gleichzeitig kann der Schweregrad eventuell vorhandener Nasenpolypen semi-quantitativ unter Zuhilfenahme des Nasenpolypen-Scores (NPS) [Meltzer et al. 2006] sowie eines modifizierten fünfstufigen Einstufungssystems bestimmt werden (Abbildung 3) [Önerci und Ferguson 2010].

### 5.2 BILDGEBUNG

Konventionelle Röntgenaufnahmen der Nasennebenhöhlen sind in der Regel nur begrenzt aussagekräftig und daher nicht indiziert. Stattdessen stellen computertomographische (CT) Aufnahmen den Goldstandard zur radiologischen Beurteilung des Nasennebenhöh-



**Abbildung 2:** Anatomie der Nasennebenhöhlen und des Nasengangs mit anatomischen Veränderungen bei chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP); modifiziert nach [Bachert et al. 2020b].



**Abbildung 3:** Kategorisierung von Nasenpolypen; modifiziert nach [Önerci und Ferguson 2010].

**A) Vierstufiges Polypen-Grading-System:** 0 = keine Nasenpolypen (NP) sichtbar; 1 = geringe Menge an NP, die den mittleren Meatus besetzen; 2 = mehrere NP, die den mittleren Meatus besetzen; 3 = NP, die sich über den mittleren Nasengang hinaus erstrecken; 4 = NP, die die gesamte Nasenhöhle blockieren; modifiziert nach [Meltzer et al. 2006].

**B) Fünfstufiges System zur Einstufung von NP:** 0 = kein sichtbarer NP; 1 = NP proximal zur mittleren Nasenmuschel; 2 = NP distal zur mittleren Nasenmuschel, aber nicht in die untere Nasenmuschel hineinreichend; 3 = NP zwischen mittlerer Nasenmuschel und Mitte der unteren Nasenmuschel; 4 = NP in der Mitte der unteren Nasenmuschel, aber nicht vollständig blockierend; 5 = NP berührt den Nasenboden

lensystems dar [Younis et al. 2002]. Dennoch wird eine CT nicht als erster Diagnoseschritt empfohlen, sondern kommt mit Blick auf die Kosten und die mögliche Strahlenexposition meist nur bei Komplikationen oder therapierefraktären Patienten zum Einsatz. Bei einseitigen Symptomaten und ungünstigen Anzeichen kann die CT zum Ausschluss maligner Neoplasien beitragen. Die Bewertung entzündlicher Veränderungen der Nasen(-neben-)höhlen erfolgt üblicherweise mithilfe des *Lund-Mackay-Scoring-Systems* (LMS), bei dem jedem Sinus ein Wert von 0 (keine Abnormalität), 1 (teilweise Trübung) oder 2 (vollständige Trübung) bzw. dem ostiomeatalen Komplex ein Wert von 0 (keine Obstruktion) oder 2 (Obstruktion) zugeordnet wird. Der Maximalwert liegt bei 24 (je 12 Punkte pro separat beurteilter Seite) [Lund und Mackay 1993]. Werte unter 2 sprechen gegen eine CRS, ein LMS von mindestens 5 hat hingegen einen positiven Vorhersagewert [Fokkens et al. 2020].

### 5.3 EVALUATION VON CRS-SYMP- TOMEN UND LEBENSQUALITÄT

Um die durch die CRS-Symptome verursachten Einschränkungen zu bemessen, empfiehlt sich eine symptom-basierte Erfassung der Beschwerden mittels geeigneter Tests, wie z. B. der Kongestion mittels

nasalem Kongestionsscore (NCS) und von Riechstörungen mittels *Sniffin´-Stick*-Test oder *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT). Zur subjektiven Beurteilung des Schweregrades der Rhinosinusitis sind außerdem visuelle Analogskalen (VAS, z. B. bei fremdsprachlichen Patienten) geeignet. Zur Evaluation der Lebensqualität unter medikamentöser Therapie dient der SNOT-22, bei dem CRS-Patienten 22 verschiedene Aspekte des Symptompektrums, u. a. die Nase, Ohren, Schmerzen, Schlaf und Produktivität betreffend, jeweils auf einer Skala von 0 bis 5 bewerten [Hopkins et al. 2009].

### 5.4 ENDOTYPISIERUNG

Im Sinne der späteren Therapieplanung gewinnt der Endotyp der CRSwNP zunehmend an Bedeutung. Nasenpolypen können *per se* als Zeichen einer eosinophilen Typ-2-Inflammation gewertet werden. Neben Polypen als Surrogat-Marker [Gurrola und Borish 2017] gelten ein Wiederauftreten der nasalen Polypen nach chirurgischer Behandlung, ein *Late-Onset*-Asthma, Eosinophilie in reseziertem Gewebe, Eosinophile > 300/µl im peripheren Blut, Gesamt-IgE > 150 kU/l im Serum und *Staphylococcus-aureus*-Enterotoxin-spezifisches IgE als Indikatoren für ein eosinophiles Typ-2-Entzündungsmuster [Bachert et al. 2020a].

## 6 THERAPIE DER CRSwNP

Ziel der Behandlung ist es, die Polypengröße zu reduzieren, die Symptome zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern sowie Rezidiven vorzubeugen.

### 6.1 ERSTLINIENTHERAPIE MIT SALZ- LÖSUNGEN UND INTRANASALEN KORTIKOSTEROIDEN

Bei milder Symptomatik haben sich **Nasenspülungen mit Kochsalzlösungen** sowie intranasale Kortikosteroide (INCS) bewährt. Salzlösungen erleichtern das Abfließen des Nasensekrets, bewirken ein Abschwellen der Schleimhäute und können so die Symptome der

CRS lindern. Sowohl Nasenspülungen mit isotonischen als auch mit hypertonen Kochsalzlösungen sind dazu gleichsam geeignet [Wei et al. 2013]. Vorhandene Polypen werden durch Nasenspülungen aber nicht verkleinert [Peters et al. 2014].

Einen signifikanten Effekt auf die Polypengröße haben hingegen **INCS** wie Fluticason, Mometason oder Beclo-metason, die zugleich die Nasenatmung verbessern sowie Rhinorrhoe und Riechstörungen positiv beeinflussen können [Chong et al. 2016, Fokkens et al. 2012]. Die Behandlung mit INCS ist in der Regel gut verträglich und die Inzidenz unerwünschter Ereignisse wie Schleimhautreizungen oder Nasenbluten gering.



Das Risiko systemischer Nebenwirkungen ist ebenfalls niedrig und insbesondere im Vergleich mit den Effekten einer systemischen Kortikosteroid-Gabe vernachlässigbar [Dessouky und Hopkins 2015]. Dank der geringen Bioverfügbarkeit der modernen INCS-Formulierungen sind diese auch für die Langzeitanwendung geeignet [Sastre und Mosges 2012].

## 6.2 MEDIKAMENTÖSE ZWEITLINIENTHERAPIE

Für Patienten mit moderater bis schwerer CRSwNP oder fehlendem Ansprechen auf die Erstlinientherapie können begleitend zu einer topischen Behandlung **systemische Kortikosteroide (SCS)** als Stoßtherapie (bis zu viermal im Jahr) in Erwägung gezogen werden. Die Ergebnisse verschiedener randomisierter Studien belegen einen zumindest kurzfristigen Nutzen der SCS *in puncto* Reduktion der Polypengröße und Besserung weiterer nasaler Symptome. Dies gilt sowohl bei alleiniger Anwendung [Head et al. 2016] als auch in Kombination mit INCS [Vaidyanathan et al. 2011], wobei allerdings auf ein vermehrtes Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen sowie Hals- oder Kopfschmerzen hinzuweisen ist [Kirtsreesakul et al. 2012]. Von einer Langzeitanwendung der SCS ist mit Blick auf die negative Nutzen-Schaden-Bilanz abzuraten, wobei u. a. auf ein gesteigertes Risiko für Osteoporose, Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen sowie cushingoide Symptome verwiesen sei [Hox et al. 2020].

Die Anwendung von **Leukotrienantagonisten** bei CRS-Patienten mit Nasenpolypen wurde in verschiedenen randomisierten, kontrollierten Studien und einigen Fallserien untersucht. Bei Betroffenen, die neben Nasenpolypen unter einem komorbiden Asthma litten, führte die tägliche Gabe von Montelukast über sechs Wochen verglichen mit Placebo zu einer stärkeren Abnahme des nasalen Symptom-Scores und der Behinderung der Nasenatmung sowie zur Reduktion eosinophiler, inflammatorischer Marker im Nasensekret [Schäper et al. 2011]. Im direkten Vergleich von INCS und Montelukast zeigten sich hingegen keine Wirksamkeitsunterschiede. Die Gabe von Montelukast zusätzlich zu einer topischen Kortikosteroidtherapie scheint zwar einen messbaren, jedoch begrenzten

Nutzen zu haben [Wentzel et al. 2013]. Angesichts dessen ist eine Behandlung mit intranasalen Kortikosteroiden vorzuziehen.

Von der generellen Anwendung weiterer medikamentöser Optionen ist aufgrund der derzeit vorhandenen Datenlage abzusehen. Dies gilt für topische und orale Antimykotika [Sacks et al. 2011] ebenso wie für abschwellende Nasensprays [Fokkens et al. 2020]. Auch die Datenlage zu topischen und oralen Antibiotika bei CRSwNP ist laut EPOS 2020 nicht ausreichend, um eine klare Empfehlung auszusprechen [Fokkens et al. 2020].

## 6.3 CHIRURGISCHE BEHANDLUNG

Patienten, die auf eine medikamentöse Behandlung mit INCS und SCS nicht wie gewünscht ansprechen, kann eine chirurgische Entfernung der Nasenpolypen empfohlen werden. Im Zuge einer **einfachen Polyektomie** können in die Nasenhöhlen hineinragende Polypen, die in der Regel der Siebbeinhöhle entstammen, entfernt werden. Obwohl routinemäßig durchgeführt, steht die einfache Polyektomie mit einer Rezidivrate von bis zu 75 % in Verbindung [Larsen und Tos 1997]. Um die Belüftung und Drainage der Nebenhöhlen wieder herzustellen, gilt die **funktionelle endoskopische Sinus-Chirurgie (FESS)** als Goldstandard. Hierbei werden im Rahmen eines minimalinvasiven Eingriffs Polypen und entzündete Geweberegionen, die den ostiomeatalen Komplex blockieren, entfernt und so die Sinuskanäle erweitert. Bei bis zu einem Fünftel der Patienten treten geringfügige Komplikationen wie Emphyseme, Einblutungen in die Augenlider oder leichte Blutungen auf. Die Rate schwerwiegender Komplikationen wird mit rund 1,5 % beziffert und reicht von transfusionspflichtigen Blutungen bis hin zu Verletzungen der Schädelbasis oder Orbitabestandteilen [Dalziel et al. 2003]. Auch bei dieser Methode kommt es häufig schon im ersten Jahr nach dem Eingriff zu einem Rezidivieren der Erkrankung. Vor allem CRS-Patienten mit komorbidem Asthma haben ein erhöhtes Risiko, welches bei zusätzlicher Aspirin-Unverträglichkeit noch einmal deutlich höher ausfällt [Mendelsohn et al. 2011]. Durch sogenannte **Reboot-Verfahren** lässt sich das Rezidivrisiko allerdings reduzieren. Dabei wird z. B. im Rahmen einer

klassischen FESS nicht nur das entzündete Gewebe, sondern die gesamte Sinusschleimhaut entfernt, um die Voraussetzungen für eine Reepithelialisierung der Nasennebenhöhlenwände mit gesundem Gewebe zu schaffen. Eine retrospektive Fall-Kontrollstudie von Patienten mit Typ-2-Inflammation belegt den Vorteil

dieser Methode hinsichtlich der Rückfallrate im Vergleich zum klassischen Vorgehen. In der Gruppe mit klassischer FESS erlitten 45 % ein Rezidiv, wohingegen nur 8 % der Patienten mit maximaler Schleimhautentfernung innerhalb der folgenden zweieinhalb Jahre erneut Polypen ausbildeten [Alsharif et al. 2019].

## 7 ENDOTYP-BASIERTES THERAPIEMANAGEMENT DER CRSwNP

Für eine individuell maßgeschneiderte und somit möglichst wirksame Behandlung kann die Berücksichtigung des CRS-Endotyps hilfreich sein. Tatsächlich wirken INCS bei Typ-2-Erkrankungen besser als bei nicht eosinophilen Formen. Bei Letzteren führt die klassische FESS oft zu guten Behandlungserfolgen, während bei Endotyp 2 größere Teile oder mitunter die gesamten Nasenschleimhäute entfernt werden müssen, um dauerhafte Ergebnisse zu erzielen. Die den meisten schweren CRSwNP-Erkrankungen zugrunde liegende unkontrollierte Typ-2-Inflammation ist außerdem ein lohnender Angriffspunkt für zielgerichtete Therapien mit Biologika. Zum Arsenal gehören hier monoklonale Antikörper, die mit typischen Typ-2-Zytokinen wie IL-4, IL-5, IL-13 oder IgE interferieren [Bachert et al. 2018]. Für die Behandlung der schweren CRSwNP sind in Deutschland bislang der monoklonale Anti-IL-4-Antikörper Dupilumab, der monoklonale Anti-IgE-Antikörper Omalizumab und der monoklonale Anti-IL-5-Antikörper Mepolizumab zugelassen.

Die Therapie mit **Dupilumab** führt zur Abnahme der Th2-Differenzierung und der Eosinophilen-Rekrutierung durch Inhibition der IL-4- und IL-13-Rezeptoren [Gandhi et al. 2017]. In den zwei zulassungsrelevanten Phase-III-Studien LIBERTY NP SINUS-24 und -52 reduzierte Dupilumab als Zusatztherapie zu INCS nach 24 Wochen sowohl die Größe der Nasenpolypen als auch den Score für nasale Obstruktion im Vergleich zu Placebo signifikant stärker, wobei die Differenz beim NPS 2,06 bzw. 1,80 und beim NCS 0,89 bzw. 0,87 betrug (jeweils  $p < 0,0001$ ). Zudem sank unter Dupilumab der Bedarf an SCS und einer operativen Sanierung der Nasennebenhöhlen [Bachert et al. 2019].

**Omalizumab** bewirkt eine Abnahme von freiem IgE, eine Herunterregulierung der Expression hochaffiner Rezeptoren und eine verminderte Freisetzung von Mastzellmediatoren bei Patienten mit Nasenpolypen. Als Zusatztherapie zu INCS konnte der Anti-IgE-Antikörper in den Phase-III-Studien POLYP 1 und POLYP 2 seine Wirksamkeit belegen. In beiden Studien reduzierte sich unter Omalizumab bis Woche 24 sowohl der NPS signifikant um -1,08 bzw. -0,90 Punkte (vs. Placebo 0,6;  $p < 0,0001$  bzw. -0,31;  $p = 0,0140$ ) als auch der NCS um -0,89 bzw. -0,70 Punkte (vs. Placebo -0,35;  $p = 0,0004$  bzw. 0,20;  $p = 0,0017$ ). Der SNOT-22-Score besserte sich unter Omalizumab durchschnittlich um mehr als 21 Punkte [Gevaert et al. 2020a]. Die Verbesserung der beeinträchtigenden Krankheitssymptome setzte sich unter Omalizumab-Therapie im Rahmen einer offenen Verlängerungsstudie mit Teilnehmern der POLYP-1- und -2-Studie insgesamt bis Woche 52 fort [Gevaert et al. 2020b].

Im November 2021 wurde der monoklonale Antikörper **Mepolizumab** zugelassen, der auf den IL-5-Signalweg abzielt. Die zulassungsrelevante Phase-III-Studie SYNAPSE untersuchte Wirksamkeit und Sicherheit von Mepolizumab ergänzend zur Standardbehandlung mit INCS, Nasenspülungen, SCS oder Antibiotika bei Patienten mit rezidivierender, schwerer CRSwNP, die für eine chirurgische Sanierung infrage kamen. Im Vergleich mit Placebo verbesserten sich der NPS und VAS unter Mepolizumab mit einer medianen Differenz von 0,73 bzw. 3,14 Punkten (je  $p < 0,0001$ ) zwischen beiden Behandlungsgruppen und der Bedarf an einer operativen Sanierung der Nasennebenhöhlen sank [Han et al. 2021].

In der klinischen Prüfung befindet sich zudem ein humanisierter IL-5-Rezeptorblocker [Bachert et al. 2021a].

### **Indikation der Biologika bei schwerer CRSwNP**

Die verfügbaren Biologika Dupilumab, Omalizumab und Mepolizumab sind als Zusatztherapie zu INCS zur Behandlung von Erwachsenen mit schweren Formen der CRSwNP indiziert. Per Definition liegt die Indikation vor bei beidseitig persistierenden Beschwerden trotz maximaler konservativer Therapie [Bachert et al. 2021b]. Die Biologikatherapie ist dann zweckmäßig und notwendig, wenn die CRSwNP trotz durchgeführter „Standardtherapien“ (Langzeitbehandlung mit INCS, mindestens eine Stoßtherapie mit SCS) nicht ausreichend kontrolliert ist und/oder inakzeptable Nebenwirkungen auftreten, eine operative Sanierung nicht erfolgreich war oder das Operationsrisiko nicht vertretbar scheint [Bachert et al. 2021b, Klimek et al. 2020b].

Sinnvolle Schritte bei der Prüfung der Indikationsstellung sind die sorgfältige Dokumentation der subjektiven und objektiven Befunde vor Therapieeinleitung (siehe Diagnostik, u. a. Grading der Polypen und Messung der subjektiven Lebensqualität, Hinweise auf das Vorliegen einer Typ-2-Inflammation) und die Beurteilung des Kausalzusammenhanges, dass tat-

sächlich Nasenpolypen und eine Typ-2-Inflammation für die Beschwerden ursächlich sind. Zudem müssen mögliche Kontraindikationen – z. B. eine einseitige Erkrankung oder ein Alter < 18 Jahre – beachtet werden. Nach eingehender Beratung des Patienten zu allen Behandlungsoptionen samt deren Risiken und nach gemeinsamer Entscheidungsfindung sollte die Auswahl des verwendeten Biologikums auf Basis der aktuell existierenden Zulassungen und früherer Biologika-Anwendungen des Patienten sowie ggf. individuellen Faktoren erfolgen [Bachert et al. 2021b]. In diesem Zusammenhang sei auch auf den Dokumentationsbogen des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen e. V. (AeDA) verwiesen [Klimek et al. 2020b] sowie auf die vom AeDA in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie herausgegebenen Hinweise zur Patienteninformation und -aufklärung vor Anwendung von Biologika [Förster-Ruhmann et al. 2021, Klimek et al. 2020a, Klimek et al. 2021].

Die Wirksamkeit der Biologikatherapie sowie die Akzeptanz durch den Patienten sollte spätestens nach sechs und nach zwölf Monaten überprüft werden, um die Notwendigkeit zur Fortsetzung der Therapie zu beurteilen [Bachert et al. 2021b]. Die Kriterien für die Einleitung sowie Fortsetzung der Biologikatherapie sind in Abbildung 4 (Seite 12) zusammengefasst.

## Auswahl eines Biologikums und Monitoring zur Beurteilung der Wirksamkeit

Eine Wirksamkeitsvorhersage für den individuellen Patienten ist derzeit noch nicht möglich

### VORAUSSETZUNGEN

- ✓ Diagnose einer unkontrollierten schweren CRSwNP absichern
- ✓ Auf Komorbidität (z. B. Asthma, N-ERD) untersuchen
- ✓ Typ-2-Inflammation ist sehr wahrscheinlich
- ✓ Patienten über Behandlungsoptionen, Erfolgsaussichten und Risiken informieren
- ✓ Entscheidung für Operation oder Biologikum mit einem informierten Patienten treffen
- ✓ Biologikum auswählen (spezifische Einschränkungen beachten)

### CRSwNP UND ASTHMA:

Zusammenarbeit mit einem Asthma-Spezialisten ist empfehlenswert für Indikation und Auswahl des Biologikums

### Nach 6 Monaten

#### VERBESSERUNG VON MINDESTENS EINEM SYMPTOM/SCORE:

- ✓ **Geruchssinn:** Verbesserung von Anosmie zu Hyposmie/ Normosmie, Geruchs-Score-Zunahme um  $\geq 0,5$
- ✓ **NCS:** Abnahme um  $\geq 0,5$  oder objektive Testung
- ✓ **NPS:** Abnahme um  $\geq 1$  bei Nasenendoskopie
- ✓ **SNOT-22:** Reduktion um  $\geq 8,9$  (kleinster klinisch bedeutsamer Unterschied)
- ✓ **VAS der Gesamtsymptomatik:** Reduktion um  $\geq 2$  cm

JA

Verbesserung für Patienten nicht ausreichend

Verbesserung für Patienten ausreichend

Stopp – Chirurgischer Eingriff oder Wechsel auf anderes Biologikum

NEIN

Salvage-Chirurgie unter Biologikaschutz

Zusätzliche kurzzeitige Gabe von SCS

Fortsetzen der Biologikatherapie

### Nach 12 Monaten

#### ADÄQUATES THERAPIEANSPRECHEN (ALLE KRITERIEN ERFÜLLT):

- ✓ NPS  $< 4$  (Gesamtergebnis für beide Seiten)
- ✓ NCS  $< 2$
- ✓ VAS für Gesamtsymptomatik  $< 5$
- ✓ SNOT-22-Score  $\leq 40$
- ✓ Kein aktueller SCS-Bedarf und keine Notwendigkeit für chirurgischen Eingriff

NEIN

Wechsel auf anderes Biologikum

Chirurgischer Eingriff

JA

Fortsetzen der Biologikatherapie

Abbildung 4: Auswahl und Monitoring von Patienten unter Biologikatherapie; modifiziert nach [Bachert et al. 2021b].

CRSwNP: chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; NCS: nasaler Kongestionsscore; N-ERD: NSAID-Exacerbated Respiratory Disease; NPS: Nasenpolypen-Score; NSAID: Non-Steroidal Antiinflammatory Drug; SCS: systemisches Kortikosteroid; SNOT-22: Sino-Nasal Outcome Test-22; VAS: visuelle Analogskala

## 8 FAZIT

Die Symptome der CRSwNP können Betroffene in ihrem Alltag erheblich einschränken. Ausgelöst werden sie durch eine anhaltende Entzündung, die bei einem Großteil der Patienten auf einer Typ-2-Inflammation basiert. Gekennzeichnet ist diese durch eine erhöhte Präsenz von IL-4, IL-5 und IL-13 sowie IgE-produzierenden Mastzellen und Eosinophilen. Anhand der zugrunde liegenden Entzündungsmechanismen ist eine Abgrenzung verschiedener Endotypen möglich. Unter Berücksichtigung des Schweregrads und des Endotyps stehen heutzutage verschiedene Therapieoptionen zur

Verfügung. Basis ist stets die Anwendung von salzhaltigen Nasenspülungen und INCS. Für refraktäre Patienten kommen zusätzlich SCS und operative Sanierungen der Nasennebenhöhlen in Frage. Ein Rezidivieren nach anfänglichem Therapieansprechen ist leider nicht selten. Für schwere, unkontrollierte Erkrankungen des Endotyps 2 stehen als Zusatztherapie zu INCS Biologika zur Verfügung, die an zentralen Entzündungsmediatoren der Typ-2-Inflammation wie IgE, IL-4, IL-13 und IL-5 ansetzen. Weitere zielgerichtete Therapeutika befinden sich derzeit in der klinischen Entwicklung.

## 9 LITERATUR

- Abdurrahman** G, Schmiedeke F, Bachert C, et al. Allergy - a new role for T cell superantigens of staphylococcus aureus? *Toxins* 2020;12(3):176
- Albidid** I, Benitez P, Bernal-Sprekelsen M, et al. The impact of asthma and aspirin sensitivity on quality of life of patients with nasal polyposis. *Quality of Life Research* 2005;14(3):789 – 93
- Alsharif** S, Jonstam K, van Zele T, et al. Endoscopic sinus surgery for type-2 CRSwNP: an endotype-based retrospective study. *Laryngoscope* 2019;129(6):1286 – 92
- Alt** JA, Smith TL, Mace JC, et al. Sleep quality and disease severity in patients with chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope* 2013;123(10):2364 – 70
- Baba** S, Kondo K, Suzukawa M, et al. Distribution, subtype population, and IgE positivity of mast cells in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119(2):120 – 8
- Bachert** C, Gevaert P, Holtappels G, et al. Nasal polyposis: from cytokines to growth. *Am J Rhinol.* 2000;14(5):279 – 90
- 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* 2019;394(10209):1638 – 50
- Bachert** C, Han JK, Desrosiers MY, et al. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2021a; 10.1016/j.jaci.2021.08.030
- 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* 2021b;147(1):29 – 36
- 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* 2016;315(5):469 – 79
- Bachert** C, Marple B, Hosemann W, et al. Endotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: pathology and possible therapeutic implications. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020a;8(5):1514 – 9
- Bachert** C, Marple B, Schlosser RJ, et al. Adult chronic rhinosinusitis. *Nat Rev Dis Primers* 2020b;6(1):86
- Bachert** C, Zhang L, Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: focus on nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(6):1431 – 40
- Bachert** C, Zhang N. Medical algorithm: diagnosis and treatment of chronic rhinosinusitis. *Allergy* 2020;75(1):240 – 2
- Bachert** C, Zhang N, Hellings PW, et al. Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(5):1543 – 51
- Beule** A. Epidemiology of chronic rhinosinusitis, selected risk factors, comorbidities, and economic burden. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2015;14:Doc11
- Calus** L, Derycke L, Dullaers M, et al. IL-21 is increased in nasal polyposis and after stimulation with staphylococcus aureus enterotoxin B. *Int Arch Allergy Immunol* 2017;174(3 – 4):161 – 9
- Campbell** A, Phillips K, Hoehle L, et al. Depression symptoms and lost productivity in chronic rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:286 – 9
- Chong** LY, Head K, Hopkins C, et al. Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD011996
- Dalziel** K, Stein K, Round A, et al. Systematic review of endoscopic sinus surgery for nasal polyps. *Health Technol Assess* 2003;7(17):iii, 1 – 159
- Dessouky** O, Hopkins C. Surgical versus medical interventions in CRS and nasal polyps: comparative evidence between medical and surgical efficacy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15(11):66
- Dietz de Loos** D, Lourijsen ES, Wildeman MAM, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(3):1207 – 14
- Fokkens** WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology* 2020;58(Suppl S29):1 – 464
- Fokkens** WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012;50(1):1 – 12

- Förster-Ruhrmann U, Beule AG, Becker S, et al.** Positionspapier: Hinweise zur Patienteninformation und -aufklärung vor Anwendung von Biologika bei chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) – Teil 2: Omalizumab – Empfehlungen des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (AeDA) und der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNOKHC). *Laryngorhinootologie* 2021;doi: 10.1055/a-1592 – 0316
- Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH.** Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13(5):425 – 37
- 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* 2013a;131(1):110 – 6 e1
- Gevaert P, Nouri-Aria KT, Wu H, et al.** Local receptor revision and class switching to IgE in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy* 2013b;68(1):55 – 63
- Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al.** Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020a;146(3):595 – 605
- Gevaert P, Saenz R, Corren J, et al.** Continued safety/efficacy of omalizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: an open-label extension study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020b;125(5):S15
- 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* 2011;128(5):989 – 95.e1 – 8
- Gurrola J, 2nd, Borish L.** Chronic rhinosinusitis: endotypes, biomarkers, and treatment response. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(6):1499 – 508
- Han JK, Bachert C, Fokkens W, et al.** Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021;9(10):1141 – 53
- Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, et al.** Chronic rhinosinusitis in Europe – an underestimated disease. A GA(2)LEN study. *Allergy* 2011;66(9):1216 – 23
- Head K, Chong LY, Hopkins C, et al.** Short-course oral steroids alone for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10.1002/14651858.CD011991.pub2(4)
- Hirsch AG, Nordberg C, Bandeen-Roche K, et al.** Radiologic sinus inflammation and symptoms of chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy* 2020;75(4):911 – 20
- Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, et al.** Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy* 2017;72(2):274 – 81
- Hopkins C, Gillett S, Slack R, et al.** Psychometric validity of the 22-item Sino-nasal Outcome Test. *Clin Otolaryngol* 2009;34(5):447 – 54
- Hox V, Lourijzen E, Jordens A, et al.** Benefits and harm of systemic steroids for short- and long-term use in rhinitis and rhinosinusitis: an EAACI position paper. *Clinical and Translational Allergy* 2020;10(1):1
- Hsu J, Avila PC, Kern RC, et al.** Genetics of chronic rhinosinusitis: state of the field and directions forward. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(4):977 – 93.993.e1 – 5
- Hur K, Liang J, Lin SY.** The role of secondhand smoke in sinusitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4(1):22 – 8
- Khan A, Vandeplass G, Huynh TMT, et al.** The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN) rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *Rhinology* 2019;57(1):32 – 42
- Kim DH, Han K, Kim SW.** Effect of chronic rhinosinusitis with or without nasal polyp on quality of life in South Korea: 5th Korea National Health and Nutrition Examination Survey Korean. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2016;9(2):150 – 6
- Kim YS, Kim NH, Seong SY, et al.** Prevalence and risk factors of chronic rhinosinusitis in Korea. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25(3):e117 – e21
- Kirtsreesakul V, Wongsritrang K, Ruttanaphol S.** Does oral prednisolone increase the efficacy of subsequent nasal steroids in treating nasal polyposis? *Am J Rhinol Allergy* 2012;26(6):455 – 62
- Klimek L, Beule AG, Förster-Ruhrmann U, et al.** Positionspapier: Hinweise zur Patienteninformation und -aufklärung vor Anwendung von Biologika bei chronischer Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRSwNP) – Empfehlungen des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (AeDA) und der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNOKHC) – Teil 1: Dupilumab. *Laryngorhinootologie* 2020a;99(11):761 – 6
- Klimek L, Förster-Ruhrmann U, Becker S, et al.** Positionspapier: Anwendung von Biologika bei chronischer Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRSwNP) im deutschen Gesundheitssystem. *Laryngorhinootologie* 2020b;99(8):511 – 27
- Klimek L, Förster-Ruhrmann U, Beule AG, et al.** Positionspapier: Empfehlungen zur Anwendung von Omalizumab bei chronischer Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRSwNP) im deutschen Gesundheitssystem – Empfehlungen des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (AeDA) und der AGs Klinische Immunologie, Allergologie und Umweltmedizin und Rhinologie und Rhinochirurgie der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNOKHC). *Laryngorhinootologie* 2021;100(12):952 – 963
- Lan F, Zhang N, Zhang J, et al.** Forkhead box protein 3 in human nasal polyp regulatory T cells is regulated by the protein suppressor of cytokine signaling 3. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(6):1314 – 21
- Lanza DC, Kennedy DW.** Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117(3 Pt 2):S1 – 7
- Larsen K, Tos M.** A long-term follow-up study of nasal polyp patients after simple polypectomies. *Eur Arch Oto-Rhino-L* 1997;254(1):S85 – S8
- Lee WH, Hong SN, Kim HJ, et al.** Effects of cigarette smoking on rhinologic diseases: Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008 – 2011. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5(10):937 – 43
- Lund VJ, Mackay IS.** Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 1993;31(4):183 – 4
- Marcus S, Roland LT, DelGaudio JM, et al.** The relationship between allergy and chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2018;4(1):13 – 7
- Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al.** Rhinosinusitis: developing guidance for clinical trials. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135(5 Suppl):S31 – 80
- Mendelsohn D, Jeremic G, Wright ED, et al.** Revision rates after endoscopic sinus surgery: a recurrence analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2011;120(3):162 – 6
- Meng J, Zhou P, Liu Y, et al.** The development of nasal polyp disease involves early nasal mucosal inflammation and remodelling. *PLoS One* 2013;8(12):e82373
- Miljkovic D, Bassiouni A, Cooksley C, et al.** Association between group 2 innate lymphoid cells enrichment, nasal polyps and allergy in chronic rhinosinusitis. *Allergy* 2014;69(9):1154 – 61
- Önerci TM, Ferguson BJ (Hrsg.).** Nasal Polyposis. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg, 2010
- Padia R, Curtin K, Peterson K, et al.** Eosinophilic esophagitis strongly linked to chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2016;126(6):1279 – 83
- Persson EK, Verstraete K, Heyndrickx I, et al.** Protein crystallization promotes type 2 immunity and is reversible by antibody treatment. *Science* 2019;364(6442):eaaw4295
- Peters AT, Spector S, Hsu J, et al.** Diagnosis and management of rhinosinusitis: a practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113(4):347 – 85
- Pilan RR, Pinna FR, Bezerra TF, et al.** Prevalence of chronic rhinosinusitis in Sao Paulo. *Rhinology* 2012;50(2):129 – 38
- Poposki JA, Klingler AI, Tan BK, et al.** Group 2 innate lymphoid cells are elevated and activated in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Immun Inflamm Dis* 2017;5(3):233 – 43

- Promsopa C**, Kansara S, Citardi MJ, et al. Prevalence of confirmed asthma varies in chronic rhinosinusitis subtypes. *International forum of allergy & rhinology* 2016;6(4):373 – 7
- Reh DD**, Higgins TS, Smith TL. Impact of tobacco smoke on chronic rhinosinusitis: a review of the literature. *Int Forum Allergy Rhinol* 2012;2(5):362 – 9
- Sacks PL**, Harvey RJ, Rimmer J, et al. Topical and systemic antifungal therapy for the symptomatic treatment of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 10.1002/14651858.CD008263.pub2(8)
- Sastre J**, Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22(1):1 – 12
- Schäper C**, Noga O, Koch B, et al. Anti-inflammatory properties of montelukast, a leukotriene receptor antagonist in patients with asthma and nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21(1):51 – 8
- Schleimer RP**. Immunopathogenesis of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Annu Rev Pathol* 2017;12:331 – 57
- Schleimer RP**, Berdnikovs S. Etiology of epithelial barrier dysfunction in patients with type 2 inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(6):1752 – 61
- Schleimer RP**, Kato A, Kern R, et al. Epithelium: at the interface of innate and adaptive immune responses. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(6):1279 – 84
- Shi JB**, Fu QL, Zhang H, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities. *Allergy* 2015;70(5):533 – 9
- Simon HU**, Yousefi S, Schranz C, et al. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *J Immunol* 1997;158(8):3902 – 8
- Soler ZM**, Eckert MA, Storck K, et al. Cognitive function in chronic rhinosinusitis: a controlled clinical study. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5(11):1010 – 7
- Stevens WW**, Peters AT, Hirsch AG, et al. Clinical characteristics of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, asthma, and aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(4):1061 – 70.e3
- Stevens WW**, Schleimer RP, Kern RC. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4(4):565 – 72
- Takabayashi T**, Kato A, Peters AT, et al. Excessive fibrin deposition in nasal polyps caused by fibrinolytic impairment through reduction of tissue plasminogen activator expression. *Am J Respir Crit Care Med* 2013a;187(1):49 – 57
- Takabayashi T**, Kato A, Peters AT, et al. Increased expression of factor XIII-A in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2013b;132(3):584 – 92.e4
- Tan BK**, Chandra RK, Pollak J, et al. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(5):1350 – 60
- Thilings T**, Rasmussen J, Lange B, et al. Chronic rhinosinusitis and occupational risk factors among 20- to 75-year-old Danes-A GA(2) LEN-based study. *Am J Ind Med* 2012;55(11):1037 – 43
- Tint D**, Kubala S, Toskala E. Risk factors and comorbidities in chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16(2):16
- Tomassen P**, Newson RB, Hoffmans R, et al. Reliability of EP30S symptom criteria and nasal endoscopy in the assessment of chronic rhinosinusitis – a GA(2) LEN study. *Allergy* 2011;66(4):556 – 61
- Tomassen P**, Vandeplas G, Van Zele T, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(5):1449 – 56.e4
- Tomoum MO**, Klattcromwell C, DelSignore A, et al. Depression and anxiety in chronic rhinosinusitis. *International Forum of Allergy & Rhinology* 2015;5(8):674 – 81
- Vaidyanathan S**, Barnes M, Williamson P, et al. Combined oral and intranasal corticosteroid therapy for nasal polyps. *Ann Intern Med* 2011;155(4):277 – 8
- Van Zele T**, Claeys S, Gevaert P, et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy* 2006;61(11):1280-9
- Van Zele T**, Holtappels G, Gevaert P, et al. Differences in initial immunoprofiles between recurrent and nonrecurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28(3):192 – 8
- Verbruggen K**, Van Cauwenberge P, Bachert C. Anti-IgE for the treatment of allergic rhinitis – and eventually nasal polyps? *Int Arch Allergy Immunol* 2009;148(2):87 – 98
- Vlaminck S**, Vauterin T, Hellings PW, et al. The importance of local eosinophilia in the surgical outcome of chronic rhinosinusitis: a 3-year prospective observational study. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28(3):260 – 4
- Wei CC**, Adappa ND, Cohen NA. Use of topical nasal therapies in the management of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2013;123(10):2347 – 59
- Wentzel JL**, Soler ZM, DeYoung K, et al. Leukotriene antagonists in nasal polyposis: a meta-analysis and systematic review. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27(6):482 – 9
- Younis RT**, Anand VK, Davidson B. The role of computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with sinusitis with complications. *Laryngoscope* 2002;112(2):224 – 9
- Zhang N**, Van Crombruggen K, Gevaert E, et al. Barrier function of the nasal mucosa in health and type-2 biased airway diseases. *Allergy* 2016;71(3):295 – 307
- Zhang Y**, Derycke L, Holtappels G, et al. Th2 cytokines orchestrate the secretion of MUC5AC and MUC5B in IL-5-positive chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy* 2019;74(1):131 – 40

## IMPRESSUM

AUTOR

**Prof. Dr. Dr. med. Claus Bachert**

University Hospital Ghent, Belgium

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Honorare: AstraZeneca, GSK, Novartis, Sanofi-Aventis

**PD Dr. med. Achim G. Beule**

HNO-Klinik des Universitätsklinikums Münster

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten/bezahlte Autorenschaften: AstraZeneca, Pohl-Boskamp, Essex Pharma, GlaxoSmithKline, Happersberger Otopront, Novartis, Medtronic, Olympus, Sanofi-Aventis, Xion medical

Studienteilnahme/Forschungsprojekte: Allakos, AstraZeneca, BMS, GlaxoSmithKline, Sanofi, Pharmalog

REDAKTION & LAYOUT

Martina Reitz & Stefanie Blindert

KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von MedLearning AG, München ([cme.medlearning.de](http://cme.medlearning.de)) organisiert.

Diese Fortbildung wird Ihnen auf [cme.medlearning.de](http://cme.medlearning.de) mit freundlicher Unterstützung der Novartis Pharma GmbH (KW MEDIPOINT: 15.706 €, MedLearning: 8.350 €) angeboten.

Die Inhalte der Fortbildung werden durch den Sponsor nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.