

**Diplomarbeit**

**Die Wirksamkeit des Wechsels zwischen Biologika in der  
Therapie der Chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen**

eingereicht von

**Oliver Markus Hadl**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde**

**Klinische Abteilung für Allgemeine HNO**

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Alexandros Andrianakis**

**Dipl.-Ing. Dr.med.univ. Michael Habenbacher**

Graz, 30.07.2025

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 30.07.2025

Oliver Markus Hadl eh.

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei all denjenigen bedanken, die mich während meiner Diplomarbeit unterstützt und begleitet haben.

Zunächst gilt mein Dank der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, ohne die diese Diplomarbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein aufrichtiger Dank gilt auch meinen Betreuern Priv.-Doz. DDr. Alexandros Andrianakis und Dipl.-Ing. Dr. Michael Habenbacher für ihre wertvolle Anleitung, konstruktives Feedback und Geduld.

Auch danke ich der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz, die mir mit ihrem umfangreichen Bestand und dem freundlichen Personal ein gutes Arbeitsumfeld bot. Hier entstand ein Großteil dieser Arbeit.

Ein herzliches Dankeschön an meine Eltern, die mir immer den Rücken gestärkt und mich in allen Lebenslagen unterstützt haben. Auch möchte ich meinen Geschwistern danken, die mir mit ihren Ermutigungen und ihrem Verständnis zur Seite standen.

Last but not least bedanke ich mich bei meinen Freunden und Freundinnen, die mich während dieser intensiven Zeit begleitet haben. Eure Unterstützung, ob durch aufmunternde Worte oder einfach nur durch eure Anwesenheit, hat mir sehr viel bedeutet.

Vielen Dank an alle, die zu diesem besonderen Kapitel meines Lebens beigetragen haben!

# **Zusammenfassung**

## **Einleitung**

In Fällen schwerer unkontrollierter chronischer Rhinosinusitis mit Polyposis Nasi (CRSwNP) hat sich eine Therapie mit Biologika als gut wirksam erwiesen. Trotzdem ist in einem kleinen Teil der Fälle eine Umstellung des Biologikums erforderlich. Derzeit ist die Datenlage zum Biologikawechsel bezüglich Indikation, Auswahl des Biologikums und Relevanz einer Auswaschphase noch gering. Diese Arbeit liefert hierzu Daten aus dem klinischen Versorgungsalltag.

## **Material und Methoden**

Mittels einer retrospektiven Datenerhebung wurden alle CRSwNP Patient\*innen analysiert, die im Zeitraum von April 2020 bis März 2024 an der Universitätsklinik für HNO Graz einen Wechsel des Biologikums durchgeführt haben. Zielgrößen waren Patient\*innenmerkmale, Auswaschphase, Ansprechen auf das Alternativbiologikum und das eventuelle Auftreten umstellungsbedingter Nebenwirkungen.

## **Ergebnisse**

Bei 4 von 125 Patient\*innen (3,2%) die eine Biologikatherapie erhalten haben, war ein Wechsel des Biologikums erforderlich. Grund dafür war in 3 Fällen eine insuffiziente Symptomenkontrolle und in einem Fall das Auftreten von Nebenwirkungen. In 3 Fällen wurde auf eine Auswaschphase verzichtet, ohne dass es zum Auftreten umstellungsbedingter Nebenwirkungen gekommen ist. Bei allen 4 Patientinnen konnte 6 Monate nach dem Wechsel ein gut-exzellentes Therapieansprechen festgestellt werden.

## **Schlussfolgerung**

Falls bei Patient\*innen mit schwerer unkontrollierter CRSwNP das initiale Biologikum eine unzureichende Symptomenkontrolle erzielt oder es zum Auftreten unerwünschter Effekte kommt, können die Patient\*innen von einer Umstellung auf ein anderes Biologikum profitieren. Dabei ist es von Vorteil, die Auswahl des Alternativbiologikums anhand von Komorbiditäten und potenzieller klinischer Parameter zu treffen, um ein individuell optimales Therapieergebnis zu erreichen. Um die Wirksamkeit und Sicherheit der Umstellung von Biologika bei CRSwNP detaillierter rechtfertigen zu können, sind prospektive multizentrische Kohortenstudien mit einem größeren Patient\*innenkollektiv erforderlich.

## **Abstract**

### **Introduction**

In cases of severe uncontrolled chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), therapy with biologics has proven to be effective. Nevertheless, in a small proportion of cases a change of biologic is necessary. At present, the data available on switching biologics with regard to indication, choice of biologic and relevance of a washout phase is still limited. This study provides real-world data.

### **Material and methods**

A retrospective data collection was used to analyse all patients who underwent a biologic switch at the ENT department Graz in the period from April 2020 to March 2024. The target variables were patient characteristics, washout phase, response to the alternative biologic and the possible occurrence of switch-related side effects.

### **Results**

In 4 out of 125 patients (3.2%) who received biologic therapy, a switch of biologic was necessary. The reason for this was in 3 cases insufficient symptom control and in one case the occurrence of side effects. In 3 cases, the switch was performed without a washout phase and no occurrence of switch-related side effects were noted. In all 4 patients, a good-excellent response to therapy was observed 6 months after the switch.

### **Conclusion**

In patients with severe uncontrolled CRSwNP, if the initial biologic does not achieve adequate symptom control or if adverse effects occur, patients may benefit from switching to a different biologic. It is advantageous to select the alternative biologic on the basis of comorbidities and potential clinical parameters in order to achieve an individually optimised therapeutic outcome. Prospective multicentre cohort studies with a larger patient population are required to justify the efficacy and safety of switching biologics in CRSwNP in more detail.

# Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung.....	II
Danksagungen.....	III
Zusammenfassung.....	IV
Inhaltsverzeichnis.....	VI
Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Tabellenverzeichnis.....	2
1. Einleitung.....	3
1.1 Relevanz des Themas.....	3
1.2 Anatomischer Aufbau der Nase und Nasennebenhöhlen.....	3
1.2.1 Cavitas nasi.....	3
1.2.2 Sinus Paranasales.....	4
1.3 Histologie.....	5
1.4 Pathophysiologie.....	6
1.5 Risikofaktoren.....	7
1.6 Diagnostik.....	7
1.6.1 Differentialdiagnosen.....	8
1.7 Therapie.....	8
1.7.1 Nicht-medikamentöse Therapie.....	9
1.7.2 Kortikosteroide.....	9
1.7.2.1 Topische Kortikosteroide.....	9
1.7.2.2 Orale Kortikosteroide.....	9
1.7.3 Funktionelle endoskopische Sinus Chirurgie (FESS).....	10
1.7.4 Biologika.....	11
1.7.4.1 Dupilumab.....	11
1.7.4.2 Omalizumab.....	13
1.7.4.3 Mepolizumab.....	14
1.7.4.4 Tezepelumab.....	16
1.8 Datenlage zum Wechsel des Biologikums bei CRSwNP.....	17
2. Material und Methoden.....	20
2.1 Studiendesign.....	20

2.2	Indikationskriterien zur Behandlung mit Biologika.....	21
2.3	Klinische Evaluation.....	21
2.4	Beurteilung des Therapieerfolgs.....	22
3.	Ergebnisse.....	24
3.1	Fall 1.....	25
3.2	Fall 2.....	26
3.3	Fall 3.....	27
3.4	Fall 4.....	27
4.	Diskussion.....	29
4.1	Limitationen.....	33
4.2	Schlussfolgerungen.....	34
	Literaturverzeichnis.....	35

## Abkürzungen und deren Erklärung

A.	Arterie
ACT	Asthma Control Test
BEC	Blood eosinophil count – Anzahl eosinophiler Granulozyten im Blut In $10^9$ Zellen/L
CRS	Chronische Rhinosinusitis
CRSsNP	Chronische Rhinosinusitis ohne Polyposis nasi
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi
CT	Computertomografie
DVT	Digitale Volumentomografie
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
FESS	Functional Sinus Surgery – Funktionelle Nasennebenhöhlen Chirurgie
HES	Hypereosinophiles Syndrom
IL	Interleukin
LMK	Lund-Mackay-Score
NCS	Nasal Congestion Score
NERD	NSAR Exacerbated Respiratory Disease
NPS	Nasenpolypen Score
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
RCT	Randomized Control Trial - Randomisierte kontrollierte Studie
SNOT-22	Sinonasal Outcome Test
SSIT-12	sniffing sticks identification test – 12

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Patient*innenmerkmale und relevante Patient*innengeschichte.....	24
Tabelle 2: klinische Parameter bei Indikationsstellung.....	24
Tabelle 3: klinische Parameter 6 Monate nach Umstellung.....	25



# **1. Einleitung**

## **1.1 Relevanz des Themas**

2-4% der Bevölkerung westlicher Länder leiden an einer chronischen Rhinosinusitis mit Polyposis Nasi (CRSwNP) (1). Diese Erkrankung ist gekennzeichnet durch die Symptome einer Nasenatmungsbehinderung, anteriore und/oder posteriore Rhinorrhoe, Gesichtsschmerz, Geruchsverlust und dem endoskopischen und/oder radiologischen Nachweis entzündlichen Gewebes, die zumindest 12 Wochen andauern. (1, 2) In bis zu 40% der Fälle mit CRSwNP kann trotz adäquater konventioneller Therapie keine Symptomkontrolle herbeigeführt werden und auch nach der operativen Entfernung kommt es zu Rezidiven (3). Dadurch ergibt sich einerseits ein starker individueller Leidensdruck mit gesenkter Lebensqualität, andererseits entstehen große volkswirtschaftliche Ausgaben durch die Prävalenz und hohen Therapiekosten (3).

## **1.2 Anatomischer Aufbau der Nase und Nasennebenhöhlen**

Zum besseren Verständnis der Thematik soll an dieser Stelle auf die anatomischen Grundlagen der Nase und Nasennebenhöhlen eingegangen werden. Als Bestandteil der oberen Atemwege dient die Nase nicht nur dem Transport der Luft, sondern auch deren grober Reinigung, Befeuchtung und Erwärmung. Zudem besitzt sie eine immunologische Funktion und die Regio Olfactoria ermöglicht die Wahrnehmung von Gerüchen. Man unterscheidet die knöcherne und knorpelige äußere Nase von der inneren Nase, der Cavitas nasi. (4)

### **1.2.1 Cavitas nasi**

Die Atemluft strömt durch die Nares, Vestibulum nasi, Apertura piriformis, Meatus nasi, Choanae in den Epipharynx. Das Septum nasi trennt die Nasenhöhle in zwei Hälften und besteht aus einem ventralen knorpeligen und einem dorsalen knöchernen Anteil. Weiter

4

unterteilt wird die Cavitas nasi durch die in der lateralen Nasenwand gelegenen Conchae nasalis inferior, media und superior. Diese lenken den Luftstrom in einen Meatus nasi inferior, medius und superior.

Cranial der Concha nasalis superior befindet sich der Recessus sphenothmoidalis, in den der Sinus sphenoidalis mündet. In den Meatus nasi superior münden die Cellulae ethmoidales posteriores. Die Sinus frontalis und maxillaris sowie die Cellulae ethmoidales anteriores und mediae münden in den Meatus nasi medius.

Der untere Nasengang hat über den Ductus nasolacimalis eine Verbindung zu den Tränenwegen. (4)

Die arterielle Versorgung der Nase erfolgt einerseits über Äste der A. ophtalmica, einem Ast der A. carotis interna und andererseits aus dem Stromgebiet der A. carotis externa über die A. maxillaris und deren Aufzweigungen A. sphenopalatina und A. palatina descendens. Im am knorpeligen Septum liegenden Locus Kieslbachi treffen sich die beiden Stromgebiete. (4)

Die sensible Innervation der Nasenhöhle erfolgt durch Aufzweigungen der Trigeminasäste V1 und V2. Die Eindrücke des Geruchssinnes gelangen über die Fila olfactoria zum Bulbus olfactorius, werden über den Tractus olfactorius weitergeleitet und projizieren an die primäre Riechrinde und Hippocampus. (4)

### **1.2.2 Sinus Paranasales**

Die Nasennebenhöhlen sind pneumatisierte, von Schleimhaut ausgekleidete Hohlräume in den Schädelknochen und entstehen durch Einstülpungen der Mukosa, die in den Knochen hineinwachsen (4,5). Erst mit abgeschlossenem Schädelwachstum erreichen sie ihre definitive Größe, dementsprechend variabel sind sie in Gestalt und Größe. Ihre Hauptfunktion ist die Anwärmung und Befeuchtung der Atemluft, weiters dienen sie als Knautschzone bei Traumata und als Leichtbauweise zur Gewichtsreduktion. (4,5,6)

Sinus frontalis, sphenoidalis und maxillaris sind paarig angelegt, wohingegen die Cellulae ethmoidales als eine Vielzahl von kleinen Zellen vorkommen. Eine Concha bullosa ist eine Cellula ethmoidalis die bis an die Concha nasalis media heranreicht. (4)

Der Begriff „Ostiomeataler Komplex“ beschreibt die komplizierte Anatomie im Bereich des Hiatus semilunaris und ist zugleich die Mündung der Sinus frontalis und maxillaris, sowie der Cellulae ethmoidales anteriores und mediae in den Meatus nasi medius (7, 8). Zu ihm gehören der Hiatus maxillae, das Infundibulum ethmoidale, die Bulla ethmoidalis, der Processus uncinatus und der Hiatus semilunaris. Die Anatomie des ostiomeatalen Komplex gestaltet sich interindividuell als variabel, wobei diese Varianten für sich genommen nicht pathologisch sind, sondern durch Behinderung der mukoziliären Clearance einen Risikofaktor für Erkrankungen darstellen (8). Die häufigsten Varianten sind eine Concha bullosa, ein Agger nasi, eine Haller-Zelle oder eine Deviation des Septum nasi oder Deviation des Processus uncinatus (9).

### **1.3 Histologie**

Histologisch kann man in der Cavitas nasi drei Bereiche unterscheiden:

Das von Epidermis bedeckte Vestibulum nasi oder auch Regio cutanea, die Riechschleimhaut der Regio olfactoria und die Regio respiratoria, die von respiratorischem Epithel ausgekleidet wird. Die Sinus paranasales werden ebenso von respiratorischem Epithel ausgekleidet (4).

Als Teil des luftleitenden Systems besteht die Regio respiratoria aus einem mehrreihigen Flimmerepithel, in das Becherzellen eingestreut sind. Diese stehen im Bereich der Conchae nasales auch in Gruppen als endoepitheliale mehrzellige Schleimdrüsen. Der von ihnen und den seromukösen Glandulae nasales produzierte antibakterielle Schleimteppich bindet Partikel aus der Atemluft. Durch die Schlagbewegung der Kinozilien wird der Mukus rachenwärts transportiert, von wo aus er geschluckt oder abgehustet wird. Dieser Vorgang wird als mukoziliäre Clearance bezeichnet (10).

In der Lamina propria mucosae befindet sich ein Venengeflecht über welches das Nasenlumen vegetativ bei Kälte verengt oder bei Wärme erweitert werden kann. Diese Schwellkörper können auch an den Ostien vorkommen und den Sekretabfluss aus den Sinus paranasales behindern (10, 11).

## 1.4 Pathophysiologie

Die sinusale Mukosa bildet beim Gesunden eine strukturelle und funktionelle Barriere gegen externe Faktoren, dazu zählen Pathogene (Viren, Bakterien oder Pilze) und Umweltfaktoren (Luftverschmutzung, Staub oder Allergene). Als erster Abwehrmechanismus greift die mechanische Barriere gemeinsam mit der mukoziliären Clearance. Bei Kontakt mit einem externen Faktor produziert das respiratorische Epithel Zytokine, die das angeborene Immunsystem aktivieren. Diese Immunantwort wird vermittelt durch neutrophile, basophile und eosinophile Granulozyten, Monozyten, NK-Zellen und dendritischen Zellen. Die Antigen-präsentierenden dendritischen Zellen aktivieren infolgedessen das adaptive Immunsystem (12).

Eine zentrale Rolle in der Entstehung der CRS spielt die gestörte Barrierefunktion der sinusalen Mukosa, was zu einer chronischen Entzündungsreaktion führt. Anhand der unterschiedlichen molekularen Signalwege können 3 Endotypen der CRS unterschieden werden: Typ 1, 2, 3. In Europa und Nordamerika ist die CRSwNP überwiegend eine Typ 2 Immunantwort, bei der es zu einer Migration eosinophiler Granulozyten und Mastzellen in die Mukosa kommt (13). Die kanonischen Zytokine sind IL-4, IL-5 und IL-13. (14)

Studien aus Asien haben gezeigt, dass dort die Typen 1 und 3 häufiger vorkommen, beide sind durch vermehrte neutrophile Granulozyten charakterisiert (15). Die entsprechenden kanonischen Zytokine sind für Typ 1: IFN- $\gamma$  und IL-12 und für Typ 3: IL-17A und IL-22. (14)

Die chronische Entzündung bewirkt einen Gewebeumbau in dem oder den betroffenen Sinus, der vor allem durch Dysfunktion der Kinozilien und Tight-Junctions, Fibrosierung,

Becherzellhyperplasie, Verdickung der Basalmembran, oder Bildung von Nasenpolypen gekennzeichnet ist (12). Dabei kommt es zu einem Teufelskreis aus Verlegung der Ostien, Sekretrückstau, chronischer Entzündung und Polypenwachstum. (16)

## **1.5 Risikofaktoren**

Die CRSwNP tritt gehäuft gemeinsam mit Asthma bronchiale oder der NSAR-exacerbated respiratory disease (NERD) auf (14). Als Samter-Trias bezeichnet man das gleichzeitige Auftreten dieser drei Krankheitsbilder. Bei Mukoviszidose kann es auch zur Ausbildung von Nasenpolypen kommen. Weiters gelten anatomische Varianten wie Septumdeviation, Concha bullosa, oder Hyperplasie der Nasenmuscheln aufgrund der Belüftungsstörung als Risiko (17). Ein Zusammenhang mit der CRS konnte auch bei Zigarettenrauch, Luftverschmutzung, Immundefekten und dem metabolischen Syndrom bzw. Übergewicht hergestellt werden. (14)

## **1.6 Diagnostik**

Die Diagnosefindung setzt sich aus strukturierter Anamnese, klinischer Untersuchung mit Endoskopie und einer Bildgebung zusammen. Bei der Anamnese wird gezielt die Symptomatik und deren zeitlicher Verlauf erfragt, sowie unter anderem nach bisherigen Therapieversuchen, relevanten Vorerkrankungen, regelmäßiger Medikamenteneinnahme und zahnärztlichen Eingriffen. Im Rahmen der klinischen Untersuchung sollte ein erster optischer Eindruck über das Vorliegen einer Polyposis nasi gewonnen werden. Hierzu ist die Nasenendoskopie der Rhinokopie überlegen, das zusätzliche Abschwellen der Nasenschleimhäute verbessert die Sensitivität um den Faktor 5. (18) Dabei kann das Ausmaß der Erkrankung mittels dem Nasen-Polypen-Score (NPS) beurteilt werden, wobei Größe und Verteilungsmuster der Polypen zu einem Wert von 0-8 addiert werden. (19)

Das bildgebende Verfahren der Wahl bei CRS ist die Computertomographie (CT), alternativ kommt die Digitale Volumetomographie (DVT) in Betracht (18). Die Evaluierung des Schnittbildverfahren erfolgt mithilfe des Lund-Mackay-Score (LMS), bei dem jeder Sinus paranasalis und der ostiomeatale Komplex auf das Vorliegen keiner, partieller oder kompletter Verschattung betrachtet wird. Dadurch ergibt sich ein Gesamtwert zwischen Null und 24. (19)

Laborchemische Test, Mikrobiologische Verfahren oder allergologische Test sollten nur bei einem spezifischen Verdacht und nicht routinemäßig durchgeführt werden. (18)

Zur Quantifizierung der Symptome wird häufig der Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) verwendet. Dies ist ein Fragebogen, der mithilfe von 22 Items die Auswirkungen der CRSwNP erhebt, wobei einerseits die Schwere der körperlichen Symptome und andererseits die Beeinträchtigung der Lebensqualität erfragt werden (19).

### **1.6.1 Differentialdiagnosen**

Von Nasenpolypen abzugrenzen sind benigne als auch maligne tumoröse Erkrankungen. Besonders hervorzuheben sind dabei die Meningoenzephalozele und das juvenile Nasenrachenfibrom. Dies sind Krankheitsbilder, die zu einem ähnlichen Symptomenkomplex wie die CRSwNP führen können und die es auszuschließen gilt. (11)

## **1.7 Therapie**

Die Erstlinientherapie der CRSwNP besteht aus Nasenspülungen und topischen Kortikosteroiden. Bei Bedarf kann eine kurzzeitige orale systemische Kortikosteroidtherapie zur Symptomlinderung beitragen. Die nächsthöhere Therapiestufe stellt die endoskopische Nasennebenhöhlenoperation dar und als letzter Punkt die Immuntherapie mittels Biologika (19).

## **1.7.1 Nicht-medikamentöse Therapie**

Die bedeutendste nicht-medikamentöse Therapieoption ist die Anwendung von hochvolumigen ( $\geq 150$  ml) iso- bis leicht hypertonen Salzlösungen als Nasentropfen, -spray oder Spülungen. Die Symptombesserung tritt ein infolge einer erhöhten mukoziliären Clearance und geringerer Schleimhautschwellung. Eine häufige Nebenwirkung ist dabei die mikrobielle Besiedelung des Spülgefäßes, in 50% mit Staph. Aureus. (18)

Die aktuelle Datenlage zu Phytopharmaka, Akupunktur und Homöopathie ermöglicht keine abschließende Beurteilung von deren Wirksamkeit. (18)

## **1.7.2 Kortikosteroide**

### **1.7.2.1 Topische Kortikosteroide**

Die intranasale Applikation von Glukokortikoiden zählt zur Erstlinientherapie aufgrund ihrer hohen Wirksamkeit bezüglich der Symptomreduktion, Verkleinerung der Polypen, Rezidivreduktion und Verbesserung der Lebensqualität. Zwischen den verschiedenen Wirkstoffen Fluticason, Mometason, oder Beclomethason existieren keine signifikanten Unterschiede in Betracht des Wirksamkeitsprofils oder der Nebenwirkungen. Die am häufigsten beobachtete unerwünschte Wirkung ist Epistaxis (18).

### **1.7.2.2 Orale Kortikosteroide**

Bei fehlender Symptomkontrolle durch oben genannte Mittel können orale Glukokortikoide als kurzfristige Add-On Therapie für bis zu zwei Wochen ein oder zweimal jährlich verwendet werden. Der therapeutische Effekt auf die Polypengröße ist dabei unter alleiniger oraler Therapie stärker als bei alleiniger topischer Therapie. Die höchste Symptomreduktion mit Besserung der Lebensqualität und verringerter Polypengröße wird durch die Kombination von topischer mit systemischer Kortikoidgabe erzielt. Aufgrund der

10

systemischen Nebenwirkungen sind orale Glukokortikoide nicht als Langzeittherapie anwendbar (18,19).

### **1.7.3 Funktionelle endoskopische Sinus Chirurgie (FESS)**

Die FESS ist der Goldstandard in der Therapie der CRS bei Versagen der maximalen konservativen Therapiemöglichkeiten (20). Sie ist indiziert bei ausbleibender Symptomreduktion trotz eines suffizienten medikamentösen Therapieversuchs, wobei die Symptome durch ein endoskopisches oder radiologisches Korrelat erklärt werden können. Eine direkte chirurgische Therapie kann bei unmöglicher, wenig erfolgversprechender oder unerwünschter medikamentöser Therapie in Erwägung gezogen werden (18).

Aufgrund der unter 1.2.2 erklärten Variabilität der anatomischen Strukturen ist ein bildgebendes Verfahren wie die CT oder alternativ eine DVT essenziell zur Planung des Eingriffs. Im Rahmen der FESS wird das polypöse Gewebe abgetragen, wodurch sich eine sofortige Besserung der Nasenatmungsbehinderung einstellt. Zudem werden die Öffnungen der Nasennebenhöhlen erweitert, sodass die Sinus besser ventiliert werden, sich die Mukoziliäre Clearance verbessert und topische Medikamente leichter ihren Wirkungsort erreichen. Infolge deren erhöhter Effektivität kommt es auch zur Minderung der Rhinorrhoe und Anosmie. (20, 21) Die Basistherapie bestehend aus Nasenspülungen, topischen Glukokortikoiden und bedarfsweise oralen Glukokortikoiden sollte auch nach der FESS weitergeführt werden (18).

Diese Symptomreduktion nimmt im Lauf der Zeit ab. Die erste RCT zur Wirksamkeit der FESS zeigte, dass der Vorteil der FESS gegenüber alleiniger medikamentöser Therapie im SNOT-22 nach 3 Monaten 15 Punkte betrug, wohingegen die Differenz nach 12 Monaten nur noch bei 4,9 Punkten lag. Dieses Ergebnis spiegelt sich auch in der hohen Rezidivrate von bis zu 30% wider (22).

Weitere Komplikationen der FESS können Epistaxis, Verletzungen der Orbita oder Verletzungen der Schädelbasis, eventuell mit Rhinoliquorrhoe sein (20).

## 1.7.4 Biologika

Für den in der westlichen Welt fast ausschließlich vorkommenden Endotyp 2 stellen die Biologika Dupilumab, Omalizumab und Mepolizumab eine effektive Behandlungsmöglichkeit der unkontrollierten CRSwNP dar. Die Typ 2 Inflammation wird dabei an wichtigen inflammatorischen Mediatoren blockiert, wie etwa an IL-4 und IL-13, IgE, IL-5. (23)

Nach den EPOS 2020 Guidelines kommen für eine Therapie mit Biologika die Patient\*innen in Frage, bei welchen auch nach stattgefundener FESS bilaterale Polypen nachgewiesen werden können, ausgenommen der Patient\*innen, die aus medizinischen Gründen nicht OP-tauglich sind. Es müssen zusätzlich zumindest 3 der folgenden 5 Kriterien erfüllt sein: Nachweis einer Typ 2 Inflammation (Gewebeeosinophilie  $\geq 10$ /hpf oder Blut-Eos  $\geq 250$ /l oder Gesamt IgE  $\geq 100$ IU/ml); Bedarf an systemischen Kortikosteroiden oder deren Kontraindikation ( $\geq 2$  Zyklen pro Jahr oder längerfristiger Bedarf über 3 Monate); Signifikant geminderte Lebensqualität (SNOT-22  $\geq 40$ ); Signifikanter Geruchsverlust (Anosmie bei Geruchstest); Komorbidität Asthma (Bedarf an inhalativen Kortikosteroiden).

In den EPOS 2020 Guidelines wird ein Ansprechen auf die Therapie gemessen anhand der 5 folgenden Kriterien: Reduzierter NPS; Reduzierter Bedarf an systemischen Kortikosteroiden; Besserung der Lebensqualität; Besserung des Geruchssinnes; Reduzierte Auswirkungen der Komorbiditäten. (14)

Die Biologika sind ein Add-On zur Therapie mit topischen Kortikosteroiden. (23)

### 1.7.4.1 Dupilumab

Dupilumab wurde 2019 als erster monoklonaler Antikörper zur Therapie der CRSwNP zugelassen und wird unter dem Handelsnamen Dupixent vertrieben. Es bindet an die Alpha-Untereinheit des IL-4-Rezeptors (IL-4-R $\alpha$ ) und inhibiert damit den gemeinsamen Signalweg

von IL-4 und IL-13. (23, 24) Dies führt zu geringerer IgE Produktion und verminderter Rekrutierung eosinophiler Granulozyten, erhöhter Schleimproduktion und airway remodelling (19, 14). IL-4 ist ein wichtiger Faktor der Typ 2 Inflammation, da es die Differenzierung von T-Helfer-Zellen zum TH2 Subtyp fördert. Zudem induziert es Zytokine und Chemokine wie IL-5, IL-9, IL-13, TARC und Fotaxin, welche mit einer Typ 2 Inflammation in Verbindung stehen. (14) Außerdem fördern IL-4 und IL-13 den Antikörperklassenwechsel von B-Zellen (14).

Die Verabreichung von Dupilumab für Erwachsene erfolgt meist wöchentlich in Form einer subkutanen Injektion mit der Dosierung von 300 mg. Es sind zurzeit keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen oder Impfungen bekannt. (24)

Die Bioverfügbarkeit nach subkutaner Injektion beträgt zwischen 61% und 64%, wobei die maximale Serumkonzentration 3-7 Tage nach der Injektion erreicht wird. Bei obigem Darreichungsschema stellt sich nach 16 Wochen eine Steady-state Konzentration von  $172 \pm 76.6$  mcg/ml bis  $195 \pm 71.7$  mcg/ml ein. Der Abbau von Dupilumab erfolgt bei höheren Konzentrationen vorwiegend über eine nicht sättigbare Proteolyse, bei niedrigeren Konzentrationen vor allem über eine sättigbare zielvermittelte IL-4-R $\alpha$  Elimination. Dadurch ergibt sich, dass es bei steigender Dosis zu einem überproportionalen Anstieg des Wirkspiegels kommt. Es dauert bei obigem Behandlungsschema (QW) 10-11 Wochen, bis die Serumkonzentration von Dupilumab unter die Nachweisgrenze fällt. (24)

Die Wirksamkeit von Dupilumab bei ansonst schwer zu kontrollierender CRSwNP ist gut belegt, vor allem hinsichtlich der Endpunkte NPS-Reduktion, Lund-Mackay-Score (LMK), SNOT-22 Reduktion und Besserung des Geruchssinnes. (23)

Nebenwirkungen von Dupilumab können eine Lokalreaktionen der Einstichstelle (Erythem, Ödem, Pruritus, Schmerz, Schwellung), Konjunktivits, Arthralgie, Herpes labialis und Eosinophilie sein. (24)

Die Hypereosinophilie ist dabei meist mit einer Anzahl eosinophiler Granulozyten (BEC) von größer  $1,5 \times 10^9$  Zellen/L definiert und tritt häufig als Nebenwirkung von Dupilumab auf, auch bei der Behandlung anderer Krankheitsbilder. Diese Hypereosinophilie ist an sich nicht gefährlich, aber es wurde in Fallberichten und Studien das Auftreten eines hypereosinophilen Syndrom (HES), einer eosinophilen Vaskulitis, und von eosinophilen-induzierten Endorganschäden beschrieben. (1)

Etwa 5% der Patient\*innen entwickeln Antikörper gegen Dupilumab, jedoch ohne die Sicherheit oder Effektivität der Behandlung zu beeinflussen. (24)

#### **1.7.4.2 Omalizumab**

Seit 2020 ist der unter dem Handelsnamen Xolair bekannte Wirkstoff Omalizumab zur Therapie der schweren therapieresistenten CRSwNP bei Erwachsenen zugelassen. Omalizumab ist ein rekombinanter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der an IgE bindet. Dadurch verringert sich im Serum das freie IgE um ca. 95% und es bindet weniger IgE an den IgE Rezeptor FcεRI, der auf Basophilen und Mastzellen exprimiert ist. Das führt zu einer geringeren Zahl Eosinophiler in Blut und Gewebe, sowie verringerten Entzündungsmediatoren wie IL-4, IL-5 und IL-13. Folglich ist Omalizumab effektiv in der Therapie von IgE-vermittelten Entzündungsreaktionen wie Allergischem Asthma und CRSwNP. (23, 25)

Die Wirksamkeit von Omalizumab bei CRSwNP ist in zwei RCTs belegt, vor allem hinsichtlich NPS-Reduktion, NCS-Reduktion und geringerem Bedarf an oralen Kortikosteroiden. (25)

Eine Besonderheit von Omalizumab ist, dass die Dosierung an das Körpergewicht sowie den IgE Ausgangswert angepasst wird. Die Dosis liegt dabei zwischen 75mg und 600mg in einem Abstand von 2 oder 4 Wochen. (25)

Was auf den ersten Blick paradox wirkt, ist, dass unter Omalizumab-Gabe das Gesamt IgE erhöht ist. Die Komplexe, die durch die Bindung von Omalizumab an IgE entstehen, werden langsamer abgebaut als freies IgE. (25)

Bei subkutaner Injektion beträgt die Bioverfügbarkeit von Omalizumab 62%, die höchste Konzentration im Serum wird nach 7-8 Tagen erreicht. Bei einer Dosierung von >0,5 mg/kg ist von einer linearen Pharmakokinetik auszugehen. Dabei wird der Abbau vom Retikuloendotheliales System bestimmt, die Serumhalbwertszeit beträgt durchschnittlich 26 Tage. Aufgrund des Abbaufades ist die Wahrscheinlichkeit von Arzneimittelinteraktionen sehr gering. (25)

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von Omalizumab bei CRSwNP sind Kopfschmerzen, Schwindel, Arthralgie, Oberbauchbeschwerden, sowie Lokalreaktionen der Einstichstelle wie Schmerz, Schwellung, Erythem und Pruritus. In einer kontrollierten Studie konnte eine leicht erhöhte Rate an Infektionen mit Parasiten wie Helminthen festgestellt werden. Omalizumab hat dabei weder den Verlauf, den Schweregrad oder das Ansprechen auf die Therapie der Infektion beeinflusst. (25)

### **1.7.4.3 Mepolizumab**

2021 wurde Mepolizumab, auch unter dem Handelsnamen Nucala bekannt, als Zusatztherapie bei CRSwNP zugelassen. (23) Mepolizumab ist ein monoklonaler Antikörper der an IL-5 an der Bindungsstelle der alpha-Kette des IL-5 Rezeptors bindet. Dieser kommt vor allem an der Oberfläche eosinophiler Granulozyten vor. (26) IL-5 ist das wichtigste Zytokin für das Wachstum, Differenzierung, Rekrutierung, Aktivierung und Überleben von Eosinophilen. (26) Durch die Inhibierung von IL-5 wird folglich auch die eosinophile Entzündungsreaktion gemindert. Mepolizumab ist indiziert bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, schwerer unkontrollierter CRSwNP, EGPA und HES. (27)

In 3 RCTs und einer Fall-Kontroll Studie konnte die Wirksamkeit von Mepolizumab bei CRSwNP bestätigt werden. Eine Besserung der NPS, NCS, Nasaler Obstruktion, SNOT-22 oder CT-Befunde ist bei bei den meisten Studienteilnehmer\*innen schon nach kurzer Therapie eingetreten. (23)

Bei CRSwNP wird Mepolizumab als 100mg subkutane Injektion alle 4 Wochen von der European Medicines Agency empfohlen. Bei diesem Schema konnte nach 52 Wochen eine durchschnittliche Reduktion der Blut-Eosinophilen von 390 Zellen/ $\mu$ L auf 60 Zellen/ $\mu$ L, also eine Reduktion von 83% erzielt werden. (26)

Der Anstieg der Wirkstoffkonzentration im Blut ist annähernd linear zur verabreichten Dosis in einem Bereich von 12,5mg bis 250mg und die höchste Wirkstoffkonzentration im Blut wird nach 4 bis 8 Tagen erreicht. Die Bioverfügbarkeit bei subkutaner Injektion beträgt zwischen 74% und 80%. (26)

Die Metabolisierung von Mepolizumab ist nicht an ein Organsystem gebunden, sondern findet mittels proteolytischer Enzyme im gesamten Körper statt. Die Halbwertszeit beträgt durchschnittlich zwischen 16 und 22 Tagen. Es wurden bis dato noch keine Studien durchgeführt, um die Interaktion mit anderen Arzneimitteln zu untersuchen. Jedoch wird das Interaktionspotential als gering eingestuft, weil im Abbau weder Cytochrome-P450-Enzyme, Effluxpumpen oder proteinbindende Mechanismen an der Clearance von Mepolizumab beteiligt sind. (26)

Als häufigste Nebenwirkungen der Therapie mit Mepolizumab sind Kopfschmerzen (18%) und Rückenschmerzen (7%) zu nennen. Weiters anzuführen sind Lokalreaktionen der Einstichstelle und systemische allergische Reaktionen. Infektionen mit Helminthen sollen vor Therapieeinleitung behandelt werden. Bei 3% der Studienteilnehmer konnten Antikörper gegen Mepolizumab nachgewiesen werden, jedoch ohne neutralisierende Eigenschaften. Dadurch wurden weder die Wirksamkeit oder die Anzahl der Eosinophilen im Blut beeinflusst. (26)

#### 1.7.4.4 Tezepelumab

Tezepelumab ist ein monoklonaler Antikörper der voraussichtlich 2025 für die Therapie der schweren unkontrollierten CRSwNP zugelassen wird. Tezepelumab wird unter dem Handelsnamen Tezspire vertrieben und ist bis dato zur Behandlung bei schwerem Asthma zugelassen. (28) Aufgrund der baldigen Zulassung wird dieser Wirkstoff im Rahmen dieser Arbeit ebenso thematisiert.

Der Wirkmechanismus von Tezepelumab ist noch nicht vollständig geklärt. Bekannt ist, dass Tezepelumab an TSLP (thymic stromal lymphopoietin) bindet und dessen Interaktion mit dem heterodimeren TSLP-Rezeptor verhindert. TSLP ist ein Zytokin, das in Haut- und Schleimhautepithelien gebildet wird und die antigenpräsentierenden Zellen aktiviert. Im Fall von Asthma wird die TSLP-Produktion durch allergische und nicht-allergische Noxen induziert, für CRSwNP ist von vergleichbarem auszugehen. Durch dessen Blockade wird die Entzündungsreaktion in einer frühen Phase unterbrochen, wodurch eine Vielzahl an Mediatoren supprimiert wird. Zum Beispiel die Anzahl Eosinophiler in Blut und Gewebe, IgE, FeNO, IL-5 und IL-13. (28, 29)

Nach subkutaner Injektion beträgt die Bioverfügbarkeit 77% und die maximale Wirkstoffkonzentration im Blut wird nach 3 bis 10 Tagen erreicht. Tezepelumab wird durch proteolytische Enzyme verstoffwechselt, die auf den gesamten Körper verteilt sind. Somit ist nicht von einem verminderten Abbau bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion auszugehen. Ähnlich wie bei den anderen hier beschriebenen Biologika ist die Halbwertszeit mit 26 Tagen relativ lange. (28)

Aufgrund der noch ausstehenden Zulassung existieren zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Arbeit noch keine Empfehlungen der EMA bezüglich Dosierung bei CRSwNP. Die bei der Indikation Asthma beobachteten unerwünschten Wirkungen sind Lokalreaktionen der Einstichstelle, Erythem, Arthralgie, Pharyngitis. In der NAVIGATOR Studie konnten bei 1,9% der Patient\*innen therapieinduzierte Antikörper auf Tezepelumab festgestellt werden,

bei 0,2% waren die Antikörper neutralisierend. Dabei trat keine Beeinträchtigung der Wirksamkeit oder Sicherheit der Therapie auf. (28)

Auch zu Tezepelumab wurden keine Studien zu Arzneimittelinteraktionen durchgeführt, jedoch ist aufgrund des Abbauweges nicht davon auszugehen. In einer RCT hat Tezepelumab die Wirksamkeit der saisonalen Grippeimpfung nicht beeinflusst. (28)

## **1.8 Datenlage zum Wechsel des Biologikums bei CRSwNP**

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Biologika bei schwerem unkontrollierter CRSwNP ist in mehreren Studien klar belegt worden. (30, 31, 32) Aber trotzdem ist noch nicht definitiv geklärt worden, welches Biologikum bei welchen Patient\*innen am besten geeignet ist. Die aktuelle Datenlage zur Entscheidungsfindung ist unter anderem aufgrund der niedrigen Fallzahlen noch limitiert. (33)

Im EPOS/ EUFOREA Update 2023 zur Indikation und Evaluation von Biologika wird festgehalten, dass noch keine evidenzbasierten Kriterien existieren, mit welchem Biologikum die Therapie begonnen werden soll oder wann ein Wechsel des Biologikums empfehlenswert ist. Weitere Daten sind notwendig, um eine Leitlinie zu beschließen. (34)

In der bestehenden Literatur zu Biologika wird eine washout period empfohlen, eine Auswaschphase, die vom 5-fachen bis zum 10-fachen der Halbwertszeit reicht oder ungefähr 3 Monate dauert. (35) Da Biologika bei CRSwNP eine durchschnittliche Halbwertszeit zwischen 16 und 26 Tagen aufweisen, würde dies zu einer langen Pause dieser Zusatztherapie führen. (25, 26, 28) Biologika werden erst bei schwerer unkontrollierter CRSwNP verordnet, sodass die meisten Patient\*innen einen hohen Leidensdruck haben und davon profitieren würden, diese Therapiepause möglichst kurz zu halten. (3, 35)

Eine multizentrische Studie von Otten et al aus 2023 widmete sich der klinischen Entscheidungsfindung zum Biologika-Wechsel bei 94 Patient\*innen mit CRSwNP und

schwerem Asthma. Der Wechsel erfolgte aufgrund unzureichender Symptomkontrolle des Asthmas, der CRSwNP, von beiden Erkrankungen, oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die Publizierenden Personen betonen, dass ein multidisziplinärer Zugang bei diesen Patient\*innen obligat ist, um die oberen als auch unteren Atemwege zu beurteilen und so die individuell am besten passende Medikation zu finden. Bemerkenswert an dieser Studie ist, dass bei unzureichender Symptomkontrolle teilweise auch der simultane Einsatz von zwei Biologika stattgefunden hat. Dies hat Erfolg gebracht und war mit keinen Nebenwirkungen verbunden. Beim Wechsel von einem anti-IL-5 Biologikum auf Dupilumab empfehlen die Publizierenden Personen, keine Auswaschperiode durchzuführen, um einer Hypereosinophilie vorzubeugen. Weiters halten die publizierenden Personen fest, dass ein Wechsel zu einem Biologikum mit demselben molekularen Angriffspunkt ineffektiv war. (36)

Zu einem ähnlichen Ergebnis ist eine multizentrische, retrospektive Studie aus Italien von Rosso C. et al gekommen. Es wurden 20 Patient\*innen mit schwerem Asthma und komorbider CRSwNP inkludiert, bei denen unter Biologikagabe die Symptomkontrolle des Asthmas zufriedenstellend war, jedoch nicht der CRSwNP. Nach Umstellung auf Dupilumab besserten sich bei allen Patient\*innen die sinonasalen Symptome, insbesondere der Geruchssinn. Es wurde eine periphere Eosinophilie beobachtet, die wie unter 1.7.4.1. beschrieben einen Peak bei 16 Wochen nach Therapiebeginn aufwies und somit im Einklang mit der vorhandenen Literatur steht. Drei Patient\*innen mussten nach der Umstellung die Therapie abbrechen, eine wegen unzureichender Kontrolle des Asthmas, einer entwickelte Psoriasis und ein anderer Thrombozytopenie. Es geht aus der Studie nicht hervor, ob eine Auswaschphase eingehalten wurde. (37)

In einer monozentrischen retrospektiven Studie von Brkic et al 2023 wurde bei 23 Patient\*innen das Biologikum umgestellt: bei 17 von Omalizumab auf Dupilumab, meist aufgrund insuffizienter Symptomkontrolle. Bei 9 dieser 17 Patient\*innen wurde auf eine Auswaschphase verzichtet, ohne dass negative Auswirkungen festgestellt wurden. Bei allen Patient\*innen trat eine signifikante Besserung der NPS, ACT und SNOT-22 auf. Wegen des kleinen Datensatzes sind weitere Studien mit größeren Kohorten erforderlich. (38)

Die neueste Studie zu diesem Thema ist eine multizentrische retrospektive Studie aus Kanada, Oktober 2024, von Dorling M. et al. Es wurden 225 Patient\*innen mit CRSwNP und Biologikatherapie registriert, bei 36 (16%) wurde das Biologikum umgestellt. Diese Zahl ist deutlich höher als bei den europäischen Studien (Otten et al 4,6%, Brkic et al 11,8%). Auch in dieser Studie war der häufigste Wechsel zu Dupilumab hin, aufgrund insuffizienter Kontrolle sinonasaler Symptome. Wohingegen unerwünschte Wirkungen den häufigsten Grund für einen Wechsel von Dupilumab weg darstellten. Dorling M et al nennen kein Zeitfenster zwischen den Biologikaumstellungen. (39)

Zusammenfassend sehen wir also eine unzureichende Datenlage zum Biologikawechsel bezüglich Indikation, Auswahl des Biologikums und Relevanz einer Auswaschphase. Ziel dieser Arbeit war es somit, Daten aus dem klinischen Versorgungsalltag zu liefern und auf die Symptomenkontrolle, Nebenwirkungen und Einhalten einer Auswaschphase zu analysieren.

## **2. Material und Methoden**

Im Zuge der vorliegenden Diplomarbeit wurde eine retrospektive Fallserie zur Biologikatherapie bei Patient\*innen mit schwerer unkontrollierter CRSwNP durchgeführt. Die Patient\*innendaten wurden aus den elektronischen Krankenakten, Ambulanzakten und OP-Berichten der Klinischen Abteilung für allgemeine HNO, Univ.-Klinik für Hals-, Nasen und Ohrenheilkunde, Medizinische Universität Graz generiert und pseudonymisiert (mit einer fortlaufenden Nummer codiert). Zu den Originaldaten hatten nur autorisierte Personen Zugriff.

Diese Arbeit wurde unter Einhaltung der Standards für gute wissenschaftliche Praxis angefertigt und entspricht den Richtlinien der Deklaration von Helsinki. Ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz war vor Beginn der Datenerhebung vorhanden (EK-Nummer: 1086/2024).

### **2.1 Studiendesign**

An der Universitätsklinik für Hals-, Nasen und Ohrenheilkunde, einem tertiären Zuweisungszentrum, wurden zwischen April 2020 und März 2024 125 CRSwNP-Patient\*innen mit Biologika behandelt. In diese retrospektiven Fallserie werden alle Patient\*innen eingeschlossen, bei denen ein Wechsel zu einem anderen Biologikum umgesetzt wurde. Die CRSwNP-Diagnose erfolgte mittels der Kriterien des European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS). (14) Ausschlusskriterien waren: Alter < 18 Jahre, andere primäre Erkrankung als CRSwNP, unvollständige Aufzeichnungen, Nichterscheinen zu Kontrollterminen bzw. Therapieabbruch früher als 6 Monate nach Biologikabeginn oder Wechsel.

## 2.2 Indikationskriterien zur Behandlung mit Biologika

Zur Indikationsstellung wurden die EPOS 2020 Kriterien angewandt. Diese erfordern den Nachweis von bilateralen Nasenpolypen und bereits erfolgter endoskopischer Nasennebenhöhlenchirurgie (FESS) oder deren medizinische Kontraindikation, sowie das Vorhandensein zumindest 3 der nachfolgenden 5 Kriterien: Nachweis einer Typ 2 Inflammation (Anzahl Eosinophiler im Blut [BEC]  $\geq 0,25 \times 10^9$  /L oder Gesamt Serum-IgE  $\geq 100$  kU /L); Bedarf an systemischen Kortikosteroiden oder deren Kontraindikation ( $\geq 2$  Zyklen pro Jahr oder längerfristiger Bedarf über 3 Monate); Signifikant geminderte Lebensqualität (SNOT-22  $\geq 40$ ); Signifikanter Geruchsverlust ( $\geq 1$  Punkt beim Unterpunkt „Geruch“ im SNOT-22 oder Hyposmie beim sniffing sticks identification test 12 [SSIT-12]); Komorbidität Asthma mit regelmäßigem Bedarf an inhalativen Kortikosteroiden oder eine bekannte NERD (NSAR exazerbierte respiratorische Erkrankung). (14) Die erste Gabe des Biologikums erfolgte in der HNO-Ambulanz unter medizinischer Aufsicht.

## 2.3 Klinische Evaluation

Im Rahmen der Erstvorstellung zur Indikationsstellung wurden Patient\*innenmerkmale (Alter, Geschlecht, BMI) und die Patient\*innengeschichte (Anzahl stattgefundener FESS und Komorbiditäten, wie vor allem Asthma und NERD) erhoben. Eine klinische Untersuchung erfolgte 7-14 Tage vor Therapiebeginn im Rahmen des Indikationstermins und darauffolgend alle 6 Monate. Diese umfasste eine Nasenendoskopie zur Beurteilung der Polypengröße, Durchführung und Evaluation des SNOT-22 Fragebogens, als auch Labordiagnostik der Parameter IgE und BEC. Als Hypereosinophilie wurde eine BEC  $\geq 1,5 \times 10^9$  /L definiert.

Die Polypengröße wurde mittels Meltzer Nasal Polyp Score (NPS) beurteilt. Dieser beurteilt das Vorkommen von Polypen seitengetrennt je Nasenhälfte mit 0-4 Punkten, diese werden addiert, sodass in Summe ein Wert von 0-8 Punkten möglich ist. 0 Punkte bedeutet kein Nachweis von Polypen; 1 Punkt bedeutet eine geringe polypoide Erkrankung, die auf den

Meatus nasi medius begrenzt ist; 2 Punkten bedeuten multiple Polypen im Meatus nasi medius; bei 3 Punkten reichen die Polypen über den Meatus nasi medius hinaus, in Richtung Recessus sphenoidalis, ohne diesen zu obstruieren; 4 Punkte bedeuten eine vollständige Obstruktion der Nasenhälfte. (41)

Der SNOT-22 wird im EPOS-Update 2023 als ein potenzieller Parameter zur Erfassung einer Remission vorgeschlagen. (34) Dieser Fragebogen soll erfassen, in welchem Ausmaß die CRS die Lebensqualität der Patient\*innen beeinträchtigt, und besteht aus 22 Fragen. Diese teilen sich auf 5 Bereiche auf: rhinologische Symptome, extranasale rhinologische Symptome, Symptome des Ohr- und Gesichtsbereiches, psychologische Symptome, und Schlaf. Bei jedem Symptom können zwischen 0 und 5 Punkten vergeben werden, sodass in Summe 0-110 Punkte möglich sind. Dabei spiegeln höhere Werte einen höheren Leidensdruck wider.

Bei komorbidem Asthma wurde die Kontrolle der Asthmasymptomatik dichotom (ja oder nein) durch die subjektive Einschätzung der Patient\*innen erfasst.

## **2.4 Beurteilung des Therapieerfolgs**

Der Therapieerfolg wurde 6 Monate nach Beginn des Biologikums im Rahmen eines Kontrolltermins beurteilt. Falls ein Wechsel des Biologikums davor, oder zwischen zwei Kontrollterminen stattgefunden hat, wurde die nächste Kontrolle 6 Monate nach Therapiebeginn mit dem neuen Biologikum durchgeführt. Zur Erfolgsbeurteilung wurden die modifizierten EUFOREA-Kriterien aus dem EPOS Update 2023 herangezogen. Diese beinhalten 5 Kriterien: reduzierte Polypengröße: ja – bei NPS-Reduktion; Verbesserung der Lebensqualität: ja – bei einer SNOT-22 Reduktion  $\geq 12$  Punkten; Verbesserung des Geruchssinnes: ja – bei einer Reduktion der SNOT-22-Frage „Verminderter Geruchs-/Geschmackssinn“ um  $\geq 1$  Punkt; Verminderter Einfluss von Komorbiditäten: ja – bei einer subjektiven Besserung oder falls ein ACT durchgeführt wurde und dieser sich um  $>3$  Punkte verbesserte; Verminderter Bedarf an OCS oder FESS: ja – falls nicht benötigt.

Je nach Anzahl der zutreffenden Kriterien kann der Therapieerfolg unterteilt werden in: 0 Kriterien zutreffend → kein Ansprechen; 1-3 Kriterien zutreffend → schlecht-moderates Ansprechen; 4-5 Kriterien zutreffend → gut-exzellentes Ansprechen. (34)

### 3. Ergebnisse

Von den 125 Patient\*innen, die ein Biologikum erhalten haben, hat der Großteil primär Dupilumab erhalten (n=116, 92,8%) und die anderen primär Omalizumab (n=7, 5,6%) oder Mepolizumab (n=2, 1,6%). Bei 4 Patient\*innen (3,2%) war eine Umstellung auf ein anderes Biologikum erforderlich, bei 3 aufgrund insuffizienter Symptomenkontrolle und in einem Fall wegen auftretender Nebenwirkungen. In Anbetracht der geringen Anzahl an Patient\*innen mit einer Umstellung des Biologikums werden diese Fälle deskriptiv analysiert. Deren Patient\*innenmerkmale und relevante Patient\*innengeschichte werden in Tabelle 1 miteinander verglichen. Tabelle 2 veranschaulicht klinische Parameter zu Therapiebeginn und Tabelle 3 zeigt Parameter zur Beurteilung des Therapieerfolges nach Umstellung des Biologikums.

*Tabelle 1: Patient\*innenmerkmale und relevante Patient\*innengeschichte*

	<u>Fall 1</u>	<u>Fall 2</u>	<u>Fall 3</u>	<u>Fall 4</u>
Umstellung	Oma -> Dupi	Dupi -> Mepo	Dupi -> Oma	Mepo -> Dupi
Grund der Umstellung	Insuff. Symptomkontrolle	Arthralgie	Insuff. Symptomkontrolle	Insuff. Symptomkontrolle
Alter [Jahre]	54	52	54	56
Geschlecht	weiblich	weiblich	weiblich	weiblich
Anzahl FESS	1	2	2	3
Allerg. Rhinitis	ja	nein	ja	ja
NERD	nein	nein	ja	ja
Asthma	nein	ja	ja	ja

*Tabelle 2: klinische Parameter bei Indikationsstellung*

	<u>Fall 1</u>	<u>Fall 2</u>	<u>Fall 3</u>	<u>Fall 4</u>
NPS	6	7	2	6
Indikationskriterien	4/5	4/5	3/5	4/5
BEC [ $10^9/L$ ]	0,4	0,4	0,5	0,4
Gesamt-IgE [kU/L]	307	39	127	280
Bedarf an OCS	ja	nein	nein	nein
SNOT-22	84	57	46	43
Geruchssinn im SNOT-22	5	4	0	4
Asthma	nein	ja	ja	ja

*Tabelle 3: klinische Parameter 6 Monate nach Umstellung*

	<u>Fall 1</u>	<u>Fall 2</u>	<u>Fall 3</u>	<u>Fall 4</u>
Therapieerfolgskriterien	4/5	5/5	4/5	5/5
NPS	0	2	0	0
SNOT-22	3	23	16	30
Geruchssinn im SNOT-22	0	3	0	3
Reduktion von Komorbiditäten	-	ja	ja	ja
Bedarf an OCS / FESS	nein	nein	nein	nein

### **3.1 Fall 1**

Die erste Patientin (54 Jahre, weiblich) erfüllte 4 der 5 Indikationskriterien. Bei ihr wurde einmalig eine FESS durchgeführt, die Patientin benötigte OCS. Die Patientin wies beide Zeichen einer Typ 2 Entzündungsreaktion auf: eine BEC von  $0,4 \times 10^9 /L$  und ein Gesamt-IgE von 307 kU/L. Zusätzlich ist bei ihr eine allergische Rhinitis bekannt, jedoch kein Asthma oder NERD. Aufgrund des erhöhten Ausgangswert des Gesamt-IgE (307 kU/L) wurde als primäres Biologikum Omalizumab gewählt. Nach den ersten 6 Monaten zeigte sich ein gutes Ansprechen auf Omalizumab, der NPS ging von initial 6 auf 2 zurück und der SNOT-22 von 80 auf 3.

Nach 18-monatiger Therapie mit Omalizumab wurde die Patientin mit einer Verschlechterung der Symptome an der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und

Ohrenheilkunde Graz vorstellig. Sie schilderte als belastendste Symptome eine verstopfte Nase, frontalen Kopfschmerz und posteriore Rhinorrhoe. Der NPS betrug 3, der SNOT-22 wurde nicht erhoben. Die Behandlung wurde sofort, ohne Auswaschphase, zu Dupilumab umgestellt. Dadurch haben sich keine Komplikationen ergeben.

Bei der ersten Kontrolle 6 Monate nach der Umstellung zeigte sich die Patientin mit einem gut-exzellenten Ansprechen, 4 der 5 modifizierten EUFOREA Kriterien waren erfüllt. Der NPS betrug 0, der SNOT-22 3 Punkte und sie hatte keinen Bedarf an OCS. Ihr Geruchssinn hat sich von einer initialen Anosmie zu beschwerdefrei zurückentwickelt. Da die Patientin nicht an einem komorbiden Asthma litt, konnte sich dieses auch nicht verbessern. Derzeit ist die Patientin seit 20 Monaten auf Dupilumab eingestellt.

### **3.2 Fall 2**

Bei der zweiten Patientin (52 Jahre, weiblich) wurde Dupilumab als Ersttherapie gewählt. Es zeigte sich ein NPS von 7, sie wurde schon zweimal mittels FESS operiert und es waren 4 der 5 Indikationskriterien erfüllt. Sie hatte Zeichen einer Typ 2 Entzündung (initialer BEC von  $0,4 \times 10^9/L$ ), einen SNOT-22 von 57, Geruchsverlust, komorbides Asthma, aber keinen Bedarf an OCS.

4 Monate nach dem Start von Dupilumab musste sie die Therapie wegen Gelenkschmerzen beenden. Zu diesem Zeitpunkt wurden weder NPS noch SNOT-22 erhoben. Nach einer 3-monatigen Auswaschphase hat sie komplikationsfrei zu Mepolizumab gewechselt. Die Entscheidung fiel auf Mepolizumab wegen der erhöhten BEC von  $0,4 \times 10^9/L$  und dem im Normbereich liegenden Gesamt-IgE von 39 kU/L.

6 Monate nach der Umstellung zeigte sich bei ihr ein gut-exzellentes Ansprechen auf Mepolizumab, alle Kriterien eines Therapieerfolgs wurden erfüllt. Der NPS ging von initial 7 auf 2 zurück, der SNOT-22 von 57 auf 23, der Geruchssinn verbesserte sich um einen Punkt im SNOT-22. Zudem zeigte sie eine verbesserte Asthmasymptomatik und keinen Bedarf an OCS. Momentan appliziert die Patientin seit 16 Monaten Dupilumab.

### 3.3 Fall 3

Den dritten Fall bildet eine 54-jährige weibliche Patientin bei der initial Dupilumab begonnen wurde. Auch nach zweimaliger FESS zeigte die Patientin bilaterale Polypen und erfüllte 3 der 5 Indikationskriterien. Mit einer BEC von  $0,5 \times 10^9 /L$  und einem Gesamt-IgE von 127 kU/L zeigte sie beide Merkmale einer Typ 2 Entzündungsreaktion. Ihre Lebensqualität war beeinträchtigt (SNOT-22: 46 Punkte). Als relevante Komorbiditäten sind bei der Patientin Asthma, NERD und allergische Rhinitis zu nennen. Trotzdem hatte sie keinen Bedarf an OCS und auch keine Anosmie.

Nach den ersten 6 Monaten nach dem Start von Dupilumab berichtete die Patientin von einer ungenügenden Kontrolle der sinonasalen Symptome und sogar einer Verschlechterung des Asthmas. Der initiale NPS von 2 blieb unverändert und der SNOT-22 ging von 46 auf 34 Punkte zurück. Aufgrund der komorbiden polyvalenten allergischen Rhinitis und der damit einhergehenden Erhöhung des Gesamt-IgE wurde eine sofortige Umstellung des Biologikums auf Omalizumab beschlossen.

Beim Kontrolltermin 6 Monate nach dem Start von Omalizumab zeigte die Patientin ein gut-exzellentes Ansprechen mit 4 von 5 erfüllten EUFOREA Kriterien. Der NPS ist von ursprünglich 2 auf 0 zurückgegangen und der SNOT-22 von 46 auf 16. Sie hatte keinen Bedarf an OCS und schilderte eine subjektive Besserung der Asthmasymptomatik. Nachdem sie initial keine Beeinträchtigung des Geruchssinnes hatte, konnte sich dieser auch nicht bessern.

Nun wird die Patientin seit 12 Monaten erfolgreich mit Omalizumab behandelt.

### 3.4 Fall 4

Die vierte Patientin (56 Jahre, weiblich) hat als primäres Biologikum Mepolizumab erhalten. Dies geschah auf Nachfrage aufgrund einer erhöhten BEC von  $0,4 \times 10^9 /L$ . Trotz 3-fach

stattgehabter FESS litt die Patientin an bilateralen Nasenpolypen. Sie erfüllte bei der Erstuntersuchung 4 der 5 Indikationskriterien. Darunter beide Parameter einer Typ 2 Entzündungsreaktion: BEC von  $0.4 \times 10^9 /L$  und Gesamt-IgE von 280 kU/L. Sie gab einen Geruchsverlust an und eine geminderte Lebensqualität mit einem SNOT-22 von 43. Auch diese Patientin ist mit den Komorbiditäten Astham, NERD und allergischer Rhinitis belastet, benötigte aber keine OCS.

Beim ersten Kontrolltermin nach 6 Monaten berichtete die Patientin davon, keine Verbesserung zu bemerken. Im Rahmen der Untersuchung stellte sich heraus, dass sich ihr Zustand leicht verschlechtert hatte. Der NPS war von 6 auf 8 gestiegen und die Punktezahl des SNOT-22 Fragebogens ist von 43 auf 60 Punkte gestiegen. Aufgrund der offensichtlich insuffizienten Symptomkontrolle mittels Mepolizumab ist die Patientin ohne Auswaschphase auf Dupilumab umgestellt worden. Der sofortige Wechsel des Biologikums ist von keinen unerwünschten Wirkungen begleitet worden.

6 Monate nach der Umstellung zeigte die Patientin ein exzellentes Ansprechen auf die Behandlung mit Dupilumab, sie erfüllte 5 von 5 Therapieerfolgskriterien. In der Nasenendoskopie konnte in beiden Nasenhälften keine Polyposis nasi festgestellt werden. Ebenso trat eine Besserung der Lebensqualität ein, mit einer SNOT-22-Reduktion von zwischenzeitlich 60 auf nun 30. Der Geruchssinn besserte sich um einen Punkt im SNOT-22 Unterpunkt „Verminderter Geruchs-/ Geschmackssinn“. Auch gab die Patientin eine subjektive Reduktion der Asthmabeschwerden an und keinen Bedarf an OCS.

## 4. Diskussion

Wie schon im Unterpunkt 1.8. beschrieben wurde, ist die Wirksamkeit von Biologika bei schwerer unkontrollierter CRSwNP gut belegt. (30, 31, 32) Allerdings existieren noch keine konkreten evidenzbasierten Empfehlungen der internationalen Fachgesellschaften zur Frage der Auswahl des primären Biologikums je nach Individuum im Sinne der personalisierten Medizin. Dazu seien noch weitere Studien und Datenerhebungen notwendig. (34)

Ein direkter Vergleich der unterschiedlichen Biologika die bei CRSwNP zugelassen sind, ist noch ausständig. Jedoch kann aus richtungsweisenden Netzwerkmetaanalysen und systematischen Reviews (in denen Dupilumab, Omalizumab und Mepolizumab indirekt verglichen wurden) abgeleitet werden, dass Dupilumab am geeignetsten zur Therapie der CRSwNP sei. (33, 42) In den Studien von Otten et al 2023 und Dorling et al 2024 wird angeführt, dass anhand gewisser Patient\*innenmerkmale eine bessere individuelle Auswahl des Biologikums getroffen werden kann. Dazu zählen Merkmale, die aus der Patient\*innengeschichte hervorgehen, wie ein komorbides Asthma, oder Blutparametern wie die BEC oder das Gesamt-IgE. Im Vergleich zeigte Dupilumab die beste Wirksamkeit bei Patient\*innen mit CRSwNP und komorbidem Asthma, da es effizient die nasalen Beschwerden als auch die Symptome der unteren Atemwege linderte. (36, 39) Bei erhöhtem Gesamt-IgE oder komorbider allergischer Erkrankung konnte von Maza-Solano et al 2023 und Atayik et al 2024 ein Vorteil von Omalizumab nachgewiesen werden. (43, 44) In der SYNAPSE Studie von Bachert et al 2022 konnte für Mepolizumab eine gute Wirksamkeit bei Patient\*innen mit hoher BEC bestätigt werden. (45) Dies steht im Einklang mit den Beobachtungen von Carpagnano et al 2020. Hier wurden Patient\*innen mit schwerem eosinophilem Asthma von Omalizumab auf Mepolizumab gewechselt und zeigten signifikante Verbesserungen der Symptomkontrolle, Lungenfunktion und eine reduzierte Anzahl von Exazerbationen. (46)

Die Reihenfolge, in der die Biologika auf den Markt kamen, spielt in der Auswahl der Primärtherapie auch eine wichtige Rolle. Eine frühere Zulassung bedeutet einerseits mehr Erfahrung des ärztlichen Personals mit dem Medikament und ermöglicht damit auch eine

umfassendere Datenlage. In der Europäischen Union wurde Dupilumab 2019 als erster monoklonaler Antikörper zur Therapie der schweren unkontrollierten CRSwNP zugelassen. 2020 folgte Omalizumab und 2021 Mepolizumab. Der Großteil unserer Patient\*innen wurde mit Dupilumab behandelt. Grund hierfür ist die in mehreren Studien belegte hohe Wirksamkeit (30, 31, 32), die Vertrautheit durch die frühe Zulassung, sowie die im Vergleich mit den anderen Biologika einfachere Kostenübernahme durch die Krankenkassen.

Wie schon eingangs unter 1.1 erwähnt, verursacht die Therapie der CRS hohe volkswirtschaftliche Ausgaben. (3) Das beeinflusst in der Praxis auch die Biologikaauswahl. Die Verkaufspreise ohne Umsatzsteuer belaufen sich in Österreich pro Patient\*in und Jahr auf 13 824€ bei Dupilumab, 11 619€ bei Mepolizumab, und 8 166€ bei Omalizumab. (47) Das Omalizumab derzeit die kosteneffizienteste Therapie der schweren unkontrollierten CRSwNP darstellt, ging auch aus einer kanadischen Kosten-Effizienz-Analyse von Yong et al hervor. Die Publizierenden Personen betonen, dass zukünftige Preisreduktionen, angepasste Dosierungsschemata, verbesserte Patient\*innenselektion und Weiterentwicklungen in der FESS eine ständige Reevaluation der kosteneffizientesten Therapie erforderlich machen. (48)

Eine weitere Stärke von Omalizumab ist sein gut erforschtes Nebenwirkungsprofil, was auf seiner langjährigen Zulassung in den USA (2003) zur Behandlung von Asthma beruht. Mepolizumab kam 2015 erstmals auf den Markt und Dupilumab 2017. (49) Zudem weist Omalizumab ein breites Spektrum an Indikationen auf. Neben CRSwNP und Asthma ist es bei chronischer idiopathischer Urtikaria angezeigt (50) und kürzlich auch bei einigen Lebensmittelallergien. (51)

Bei Einhaltung der Indikationskriterien führt das primär verabreichte Biologikum bei einem Großteil der Patient\*innen zu einer signifikanten Besserung der Symptome. Ein geringer Anteil der Patient\*innen (4,6% - 16%) bedarf eines Wechsels des Biologikums, entweder aufgrund von unzureichendem Ansprechen oder wegen dem Auftreten intolerabler Nebenwirkungen. (36, 39) Bedingt durch die geringe Fallzahl von Umstellungen ist auch die Datenlage aus dem medizinischen Versorgungsalltag limitiert. Die aktuell umfassendste

Studie zur Umstellung des Biologikums bei CRSwNP stammt von Otten et al aus 2023 und analysierte 94 Patient\*innen mit CRSwNP und komorbidem Asthma. Die Publizierenden Personen hatten die Intention, einen Algorithmus zu schaffen, der bei der klinischen Entscheidungsfindung des individuell optimalen Biologikums bei initialem Therapieversagen hilfreich sein soll. Leider beschreiben die Publizierenden Personen hauptsächlich Erklärungsmodelle für das unterschiedlich Ansprechen von Patient\*innen und legen nicht ihre Gründe bezüglich der Auswahl des Alternativbiologikums dar. (36) Die bereits unter 1.8 beschriebene retrospektive, multizentrische, italienische Studie von Rosso et al aus 2024 liefert ebenso keine Erklärung, warum sie alle 20 Patient\*innen mit insuffizienter Symptomkontrolle auf Dupilumab umgestellt haben. Auch machen sie keine Angaben bezüglich der Rate von Nicht-Ansprechen auf Dupilumab als Primärtherapie. (37)

Im Rahmen der vorliegenden Fallserie wurde versucht, anhand potenzieller Parameter wie Komorbiditäten, BEC, oder Gesamt-IgE eine geeignete individuelle Auswahl des Alternativbiologikums zu treffen. In allen 4 Fällen wurde eine unterschiedliche Kombination aus Primär- zu Alternativbiologikum gewählt und führte in allen Fällen zu einer zufriedenstellender Symptomkontrolle und einem Ausbleiben von Nebenwirkungen.

Fall 2 wurde 4 Monate nach dem Start von Dupilumab wegen Arthralgie komplikationsfrei nach einer 3-monatigen Auswaschphase zu Mepolizumab gewechselt. Diese Entscheidung wurde getroffen wegen der erhöhten BEC, dem im Normbereich befindlichen Gesamt-IgE, sowie keiner Vorgeschichte allergischer Erkrankungen. Bei Fall 3 wurde beim ersten Kontrolltermin 6 Monate nach Beginn von Dupilumab eine leichte Verschlechterung festgestellt, die Patientin wurde ohne Auswaschphase auf Omalizumab gewechselt. Die Überlegung dahinter war, eine rasche Symptomenkontrolle herbeizuführen und die von Maza-Solano et al 2023 und Atayik et al 2024 belegte Wirksamkeit von Omalizumab bei erhöhtem Gesamt-IgE und verbundener allergischer Rhinitis. (43, 44) Bei den Fällen 1 und 4 geschah leider keine Dokumentation der Entscheidungsfindung. Die oben beschriebene Verbreitung von Dupilumab bei CRSwNP in Österreich aufgrund der Studienlage, klinischer Erfahrung und leichterer Kostenübernahme durch die Versicherungsträger hat vermutlich

die Entscheidung von Dupilumab als Alternativbiologikum bei den anderen beiden Fällen begründet.

Von den 125 Patient\*innen, die im Zuge dieser Studie mit Biologika behandelt wurden, war nur bei einer Patientin eine Umstellung des Biologikums aufgrund von Nebenwirkungen erforderlich. Sie entwickelte nach 4-monatiger Therapie mit Dupilumab Gelenkschmerzen. Brkic et al berichteten von einer ähnlichen Konstellation: nur eine\*r der 195 Patient\*innen musste aufgrund einer Arthralgie auf ein anderes Biologikum umgestellt werden. Laut der EPAR- Produktinformation zu Dupixent ist die Arthralgie eine häufige Nebenwirkung mit einem Auftreten von  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$  Patient\*innen. (24)

Die bestehende Literatur zur Umstellung von Biologika empfiehlt ein zurückhaltendes Vorgehen beim Wechsel. Es sollte eine Auswaschphase eingehalten werden, die vom 5-fachen bis zum 10-fachen der Halbwertszeit reicht oder zirka 3 Monate dauert. (35) Da Biologika bei CRSwNP eine durchschnittliche Halbwertszeit zwischen 16 und 26 Tagen aufweisen, würde dies zu einer langen Therapiepause führen. (25, 26, 28) Währenddessen kann es zu einer Verschlechterung der Symptome mit folgender Beeinträchtigung der Lebensqualität kommen. Daraus abgeleitet werden kann, dass die betroffenen Patient\*innen davon profitieren würden, diese Therapiepause möglichst kurz zu halten. (3, 35) In einem Review von Papaioannou et al wurde festgestellt, dass der Wechsel zwischen zwei Biologika bei schwerem Typ 2 Asthma auch ohne Auswaschphase sicher ist. (52) Das gleiche positive Ergebnis zeigte sich in einer multizentrischen retrospektiven Studie von Higo et al: Sie untersuchten die Umstellung der Biologikatherapie auf Dupilumab bei Patient\*innen mit schwerem Typ 2 Asthma mit oder ohne CRSwNP. Die Publizierenden Personen konnten zeigen, dass der Wechsel auch ohne Auswaschphase sicher und effizient ist, was sich in verbesserter Symptomenkontrolle und zufriedenstellenden Therapieergebnissen widerspiegelte. (53) Im Rahmen der Studie von Brkic et al wurde bei 9 von 17 Patient\*innen (52,9%) keine Auswaschphase eingehalten, sondern ein direkter Wechsel von Omalizumab auf Dupilumab durchgeführt. Dabei konnten keine negativen Auswirkungen festgestellt werden und bei allen Patient\*innen trat eine signifikante Besserung ein. Ursprünglich war es

geplant gewesen, alle Patient\*innen ohne Auswaschphase umzustellen, jedoch konnte dies wegen der COVID-19 Pandemie nicht zur Gänze umgesetzt werden. (38) Im Zuge unserer Fallserie kamen wir zu vergleichbaren Ergebnissen, es wurde bei 3 der 4 Patientinnen ein sofortiger Wechsel durchgeführt, ohne dass unerwünschte Wirkungen auftraten. Bei der vierten Patientin war die Umstellung aufgrund einer Arthralgie indiziert, sodass eine 3-monatige Auswaschphase eingehalten wurde, um der Möglichkeit zusätzlicher Nebenwirkungen vorzubeugen.

Im Vergleich zu anderen Studien ist hervorzuheben, dass alle 4 Patientinnen in unserer Studie weiblichen Geschlechts sind. Bezüglich des Therapieansprechens auf Biologika von CRSwNP-Patient\*innen sind keine signifikanten geschlechtsbezogenen Unterschiede bekannt. (30, 31, 32) Allerdings wurde in mehreren Studien beobachtet, dass bei Frauen häufig eine höhere Krankheitslast (Burden of Disease) vorliegt. (54, 55, 56) Auch leiden Frauen mit CRSwNP häufiger an Komorbiditäten wie Asthma und NERD. (54, 57)

Alle 4 Patientinnen unserer Fallserie, die einer Umstellung des Biologikums bedurften, befanden sich in ihrer sechsten Lebensdekade, mit einem Durchschnitt von 54 Jahren. Dies steht im Einklang mit den epidemiologischen Daten der vorhandenen Literatur zur Biologikatherapie bei CRSwNP. (30 – 33) In einer Studie aus 2003 und einer aus 2024 wird die höchste Prävalenz der CRSwNP im Alter von 50-60 Jahren angegeben. (58, 59) Aufgrund einer Kumulation der Krankheitslast bei jahrelanger chronischer Entzündung und einer Anhäufung von Komorbiditäten dürfte der Bedarf einer aggressiveren Therapieform wie Biologika mit dem Alter zunehmen. Unsere Erkenntnisse stehen damit im Einklang mit der vorherrschenden Altersverteilung bei CRSwNP.

## **4.1 Limitationen**

Bei der vorliegenden Fallserie müssen einige Einschränkungen beachtet werden. Die Generalisierbarkeit auf eine breitere Population wird durch das kleine Patient\*innenkollektiv gekoppelt mit einem monozentrischen Design limitiert. Außerdem

besteht durch die retrospektive und beobachtende Studiengestaltung ein höheres Risiko einer Stichprobenverzerrung oder der Anwesenheit unbestimmter Störfaktoren. Eine weitere Limitation ist das Fehlen einer einheitlichen Testung des Geruchssinns durch ein standardisiertes Testverfahren wie dem SSIT-12. Bei unserer Studie musste auf die subjektive Einschätzung der Patient\*innen zurückgegriffen werden, um die Indikation als auch das Therapieansprechen zu evaluieren. Dies kann auch zu einer weiteren Verzerrung der Ergebnisse beigetragen haben. Nichtsdestotrotz liefert die vorliegende Fallserie einen wertvollen Beitrag an einem umfassenderen Wissensprofil zur Umstellung der Biologikatherapie bei Patient\*innen mit schwerer unkontrollierter CRSwNP.

## **4.2 Schlussfolgerungen**

In drei der vier Fälle war ein Wechsel des Biologikums aufgrund insuffizienter Symptomenkontrolle durch das primär verordnete Biologikum erforderlich, wohingegen im anderen Fall die Umstellung aufgrund aufgetretener intolerabler Nebenwirkungen notwendig war. In den drei Fällen insuffizienter Symptomenkontrolle wurde auf eine Auswaschphase verzichtet. Alle Patientinnen haben den Wechsel gut vertragen, es kam in allen Fällen zu einem gut-exzellenten Therapieansprechen, ohne dass Nebenwirkungen festgestellt werden konnten. Falls bei Patient\*innen mit schwerer unkontrollierter CRSwNP das initiale Biologikum eine unzureichende Symptomenkontrolle erzielt oder es zum Auftreten unerwünschter Effekte kommt, können die Patient\*innen von einer Umstellung auf ein anderes Biologikum profitieren. Dabei ist es von Vorteil, die Auswahl des Alternativbiologikums anhand von Komorbiditäten und potenzieller klinischer Parameter zu treffen, um ein individuell optimales Therapieergebnis und folglich gesteigerter Lebensqualität zu erreichen.

Um die Wirksamkeit und Sicherheit der Umstellung von Biologika bei CRSwNP detaillierter rechtfertigen zu können, sind prospektive multizentrische Kohortenstudien mit einem größeren Patient\*innenkollektiv erforderlich.

## Literaturverzeichnis

1. Kemp P, van der Lans RJL, Otten JJ, Adriaensen GFJPM, Benoist LBL, Cornet ME, Hoven DR, Rinia B, Verkest V, Fokkens WJ, Reitsma S. Hypereosinophilia during dupilumab treatment in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology*. 2024 Apr 1;62(2):202-207. doi: 10.4193/Rhin23.357. PMID: 37999634.
2. Klimek, Ludger; Stuck, Boris A.; Wollenberg, Barbara: Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen: Biologika auf dem Prüfstand. *Dtsch Arztebl* 7/2020
3. Fokkens, W.J.; Lund, V.J.; Hopkins, C.; Hellings, P.W.; Kern, R.; Reitsma, S.; Toppila-Salmi, S.; Bernal-Sprekelsen, M.; Mullol, J.; Alobid, I.; et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology* 2020, 58 (Suppl. S29), 1–464.
4. Aumüller G., Aust G., Conrad A., Engele J., Kirsch J., Maio G. et al.: *Duale Reihe Anatomie*, Georg Thieme Verlag, 5. korrigierte Auflage, Stuttgart, 2020.
5. Gille U.; Brunosimonsara: Nasennebenhöhle, in: Wikipedia [online] Available from: <https://de.wikipedia.org/wiki/Nasennebenhöhle> [02.10.2024]
6. Kellman, R.M. and Schmidt, C. (2009), The paranasal sinuses as a protective crumple zone for the orbit. *The Laryngoscope*, 119: 1682-1690. <https://doi.org/10.1002/lary.20583>
7. Paulsen F., Waschke J.: *Sobotta - Atlas der Anatomie des Menschen Teil 3: Kopf, Hals und Neuroanatomie*, Urban & Fischer, Elsevier Verlag, 25. Auflage, München, 2022
8. Knipe H, Walizai T, Campos A, et al. Ostiomeatal complex. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 03 Oct 2024) <https://doi.org/10.53347/rID-27335>
9. Di Muzio B, Hacking C, Jones J, et al. Ostiomeatal complex narrowing due to anatomical variations. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 03 Oct 2024) <https://doi.org/10.53347/rID-17415>
10. Hartmann M., Pabst M., Dohr G.: *Zytologie, Histologie und Mikroskopische Anatomie*, Facultas Verlags- und Buchhandels AG, 5. Überarb. Auflage, Graz, 2011
11. Lenarz T., Boenninghaus H.: *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*. Springer, 14. Auflage, Hannover, 2012

12. Czerwaty, K.; Piszczatowska, K.; Brzost, J.; Ludwig, N.; Szczepanski, M.J.; Dzaman, K.: Immunological Aspects of Chronic Rhinosinusitis. *Diagnostics* 2022, 12, 2361. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12102361>
13. Ahern S., Cervin A.: Inflammation and Endotyping in Chronic Rhinosinusitis — A Paradigm Shift. *Medicina* 2019, 55(4), 95; <https://doi.org/10.3390/medicina55040095>
14. Fokkens, W.J.; Lund, V.J.; Hopkins, C.; Hellings, P.W.; Kern, R.; Reitsma, S.; Toppila-Salmi, S.; Bernal-Sprekelsen, M.; Mullol, J.; Alobid, I.; et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology* 2020, 58 (Suppl. S29), 1–464.
15. Yao, Y.; Zeng, M.; Liu, Z. Revisiting Asian chronic rhinosinusitis in the era of type 2 biologics. *Clin. Exp. Allergy* 2022, 52, 231–243
16. Unknown: Nasenpolypen - mögliche Komplikationen, in: *HNO-Ärzte im Netz* [online] Available from: <https://www.hno-aerzte-im-netz.de/krankheiten/nasenpolypen/moegliche-komplikationen.html> [04.10.2024]
17. Uecker F., Giercke K.: *Last Minute HNO*. Urban & Fischer, 1. Auflage, Berlin 2013
18. Beule A., Jobst D., Klimek L., et al: *Rhinosinusits S2k-Leitlinie*. DGHNO-KHC/DEGAM, Berlin 2017
19. Marglani O, Al Abri R, Al Ahmad M et al: Management of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP) in the Pan Arab Region: Consensus Recommendations from a Multidisciplinary Expert Working Group. *J Asthma Allergy*. 2023;16:1055-1063 <https://doi.org/10.2147/JAA.S413610>
20. Homsy MT, Gaffey MM. Sinus Endoscopic Surgery. [Updated 2022 Sep 12]. In: *StatPearls* [online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563202/> [17.10.2024]
21. Hopkins C. Surgery and uncontrolled chronic rhinosinusitis, *The Lancet Respiratory Medicine*, Volume 10, Issue 4, 2022, Pages 315-317, ISSN 2213-2600, [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00490-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00490-2).
22. Lourijen ES et al. Endoscopic sinus surgery with medical therapy versus medical therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A multicentre, randomised,

- controlled trial. *Lancet Respir Med* 2022 Apr; 10:337.  
([https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00457-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00457-4))
23. Pfaar, O., Beule, A.G., Laudien, M. et al. Therapie der chronischen Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRScNP) mit monoklonalen Antikörpern (Biologika): S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM). *HNO* 71, 256–263 (2023).  
<https://doi.org/10.1007/s00106-023-01273-2>
  24. Unknown: Dupixent : EPAR - Product Information, in: European Medicines Agency [online] Available from:  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent> [25.10.2024]
  25. Unknown: Xolair : EPAR - Product Information, in: European Medicines Agency [online] Available from:  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xolair> [18.11.2024]
  26. Unknown: Nucala : EPAR - Product Information, in: European Medicines Agency [online] Available from:  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nucala> [18.11.2024]
  27. Maucher I: Mepolizumab, in: Gelbe Liste [online] Available from:  
[https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Mepolizumab\\_53733](https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Mepolizumab_53733) [18.11.2024]
  28. Unknown: Tezspire : EPAR - Product Information, in: European Medicines Agency [online] Available from:  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tezspire> [19.11.2024]
  29. Maucher I: Tezepelumab, in: Gelbe Liste [online] Available from:  
[https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Tezepelumab\\_56764](https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Tezepelumab_56764) [19.11.2024]
  30. De Corso, E.; Settimi, S.; Montuori, C.; et al. Effectiveness of dupilumab in the treatment of patients with severe uncontrolled CRSwNP: A “Real-life” observational study in the first year of treatment. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 2684.
  31. Van der Lans, R.J.L.; Fokkens, W.J.; Adriaensen, et al. Real-life observational cohort verifies high efficacy of dupilumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy* 2022, 77, 670–674.

32. 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* 2021, 76, 2337–2353.
33. Oykman, P.; Paramo, F.A.; Bousquet, J.; et al. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A systematic review and network meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022, 149, 1286–1295.
34. Fokkens, W. J., Viskens, A. S., Backer, V., et al: EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023\*. *Rhinology* 61: 3, 194 - 202, 2023. <https://doi.org/10.4193/Rhin22.489>
35. Grabowski T, Marczak M, Okoniewska K. Pharmacokinetics definitions in regulatory documents: transfer from small molecules into biologics. *Future science*. doi.org/10.4155/ipk-2016-0012.
36. Otten, J., van der Lans, R., de Corso, E., et al. Evaluation of switching or simultaneous use of biologic treatment in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps and severe asthma. Considerations in clinical decision making. *Expert Review of Clinical Immunology*, 19(8), 1041–1049. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2023.2218617>
37. Rosso C, De Corso E, Conti V, et al. Switching of biological therapy to dupilumab in comorbid patients with severe asthma and CRSwNP. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2024;281(6):3017-3023. doi:10.1007/s00405-024-08461-y
38. Brkic FF, Liu DT, Klimbacher R, et al. Efficacy and safety of switching between biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyps or N-ERD. *Rhinology.* 2023;61(4):320-327. doi:10.4193/Rhin22.408
39. Dorling M, Sarafan M, Voizard B, et al. Switching biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A multicenter Canadian experience. *Int Forum Allergy Rhinol.* Published online October 18, 2024. doi:10.1002/alr.23466
40. Unknown: Fallserie, in: uni-heidelberg.de [Online] Available from: <https://moodle.umm.uni-heidelberg.de/medien/biom/lexikon/data/f010.html> [20.11.2024]

41. Meltzer E. O., Hamilos D. L., Hadley J. A., et al. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Volume 118, Issue 5, Supplement, November 2006, Pages S17-S61  
doi:10.1016/j.jaci.2006.09.005.
42. Wu Q, Zhang Y, Kong W, et al. Which Is the Best Biologic for Nasal Polyps: Dupilumab, Omalizumab, or Mepolizumab? A Network Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2022;183(3):279-288. doi:10.1159/000519228
43. Maza-Solano, J., Callejon-Leblic, A., Martin-Jimenez, D. et al. Omalizumab Treatment in Uncontrolled Asthma and CRSwNP Patients, with Previous Endoscopic Sinus Surgery, to Improve Quality of Life and Endoscopic Outcomes: a Two-Year Real-Life Study. *Curr Allergy Asthma Rep* 23, 555–566 (2023).  
<https://doi.org/10.1007/s11882-023-01106-w>
44. Atayik, E.; Aytekin, G.; Aydin, I.; et al. The Efficacy of Omalizumab in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Comorbid Severe Allergic Asthma. *Iran J. Allergy Asthma Immunol*. 2024, 23, 245–256.  
<https://doi.org/10.18502/ijaai.v23i3.15635>
45. Bachert C, Sousa AR, Han JK, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Treatment efficacy by comorbidity and blood eosinophil count. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(5):1711-1721.e6. doi:10.1016/j.jaci.2021.10.040
46. Carpagnano GE, Pelaia C, D'Amato M, et al. Switching from omalizumab to mepolizumab: real-life experience from Southern Italy. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1753466620929231. doi:10.1177/1753466620929231
47. [Unknown]. Infotool zum Erstattungskodex. Österreichische Sozialversicherung [Online] <https://www.sozialversicherung.at/oeko/views/index.xhtml> [10.09.2024]
48. Yong M, Kirubalingam K, Desrosiers MY, et al. Cost-effectiveness analysis of biologics for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Canada. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2023;19(1):90. Published 2023 Oct 14.  
doi:10.1186/s13223-023-00823-1
49. [Unknown]: Biological Approvals by Year, in: U. S. Food & Drug Administration. [Online] <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/development-approval-process-cber/biological-approvals-year> [21.11.2024]

50. Agache I, Rocha C, Pereira A, et al. Efficacy and safety of treatment with omalizumab for chronic spontaneous urticaria: A systematic review for the EAACI Biologicals Guidelines. *Allergy*. 2021;76(1):59-70. doi:10.1111/all.14547
51. Wood RA, Togias A, Sicherer SH, et al. Omalizumab for the Treatment of Multiple Food Allergies. *N Engl J Med*. 2024;390(10):889-899. doi:10.1056/NEJMoa2312382
52. Papaioannou AI, Fouka E, Papakosta D, et al. Switching between biologics in severe asthma patients. When the first choice is not proven to be the best. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(2):221-227. doi:10.1111/cea.13809
53. Higo H, Ichikawa H, Arakawa Y, et al. Switching to Dupilumab from Other Biologics without a Treatment Interval in Patients with Severe Asthma: A Multi-Center Retrospective Study. *J Clin Med*. 2023;12(16):5174. Published 2023 Aug 9. doi:10.3390/jcm12165174
54. Lal D, Rounds AB, Divekar R. Gender-specific differences in chronic rhinosinusitis patients electing endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(3):278-286. doi:10.1002/alr.21667
55. Ramos L, Massey CJ, Asokan A, et al. Examination of Sex Differences in a Chronic Rhinosinusitis Surgical Cohort. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;167(3):583-589. doi:10.1177/01945998221076468
56. Stevens WW, Peters AT, Suh L, et al. A retrospective, cross-sectional study reveals that women with CRSwNP have more severe disease than men. *Immun Inflamm Dis*. 2015;3(1):14-22. doi:10.1002/iid3.46
57. Bartosik TJ, Liu DT, Champion NJ, et al. Differences in men and women suffering from CRSwNP and AERD in quality of life. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021;278(5):1419-1427. doi:10.1007/s00405-020-06418-5
58. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, et al. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skövde population-based study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003;112(7):625-629. doi:10.1177/000348940311200709
59. Mullol J, Sastre J, Dominguez-Ortega J, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis without/with nasal polyps according to severity in Spain. *Rhinology*. 2024;62(4):421-431. doi:10.4193/Rhin23.341