

# Biologika auf dem Prüfstand

Polyposis nasi ist immunologisch eine heterogene Gruppe von Mukosaerkrankungen unterschiedlicher Pathophysiologie. Trotzdem wird sie bislang vorwiegend phänotypisch charakterisiert. Biologika könnten künftig personalisiertere Therapien ermöglichen.

**Ausgeprägte eosinophile Zellinfiltrationen** sind typisch für eine chronische Sinusitis vom Th2-dominierten Endotyp.

**D**ie Prävalenz der chronischen Rhinosinusitis (CRS) beträgt circa 10–15 % der Bevölkerung in entwickelten Ländern, wodurch erhebliche Kosten für die Gesundheitssysteme und Volkswirtschaften verursacht werden (1, 2). Die Diagnose der CRS beruht auf klinischen Parametern (3), wobei typische (Nasenatmungsbehinderung, anteriore und/oder posteriore Sekretion, Gesichtsschmerz, Riechstörung) und fakultative (Fieber, Kopfschmerz) unterschieden werden, zusätzlich zum endoskopischen und/oder radiologischen Nachweis entzündlichen Gewebes (1, 3, 4). Bei Nachweis von polypös-hyperplastischem Gewebe in Nasenhaupthöhle und/oder Nasennebenhöhlen (NNH) wird die Erkrankung als Polyposis nasi (PN) oder chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRSwNP) bezeichnet. Für Deutschland sind insbesondere die nationale S2k-Leitlinie Rhinosinusitis (AWMF-Register-Nr. 017/049 und 053-12 [3]) und ein europäisches Positionspapier (1) gültig und für weitergehende Informationen zu empfehlen.

## Diagnostik

Die Diagnostik der PN basiert auf einer endoskopischen Untersuchung der vorderen und hinteren Nasenabschnitte mittels starrer (seltener flexibler) Optiken (3). In der bildgebenden Diagnostik zur Darstellung des Nebenhöhlensystems haben sich die hochauflösende Computertomografie (CT) und die digitale Volumentomografie (DVT) (oder „cone beam computed tomography“, CB-CT) etabliert (3). DVT und CT sind hinsichtlich der räumlichen Auflösung im Hochkontrastbereich (Knochendarstellung) wie auch in der Strahlenexposition vergleichbar. Ein MRT ist bei Verdacht auf entzündliche intrakranielle oder orbitale Komplikationen oder in der Differenzialdiagnostik der Tumoren der Nasennebenhöhlen empfehlenswert, aufgrund der schlechteren Darstellung der knöchernen Strukturen jedoch nicht für die Planung chirurgischer Maßnahmen. Bei Patienten

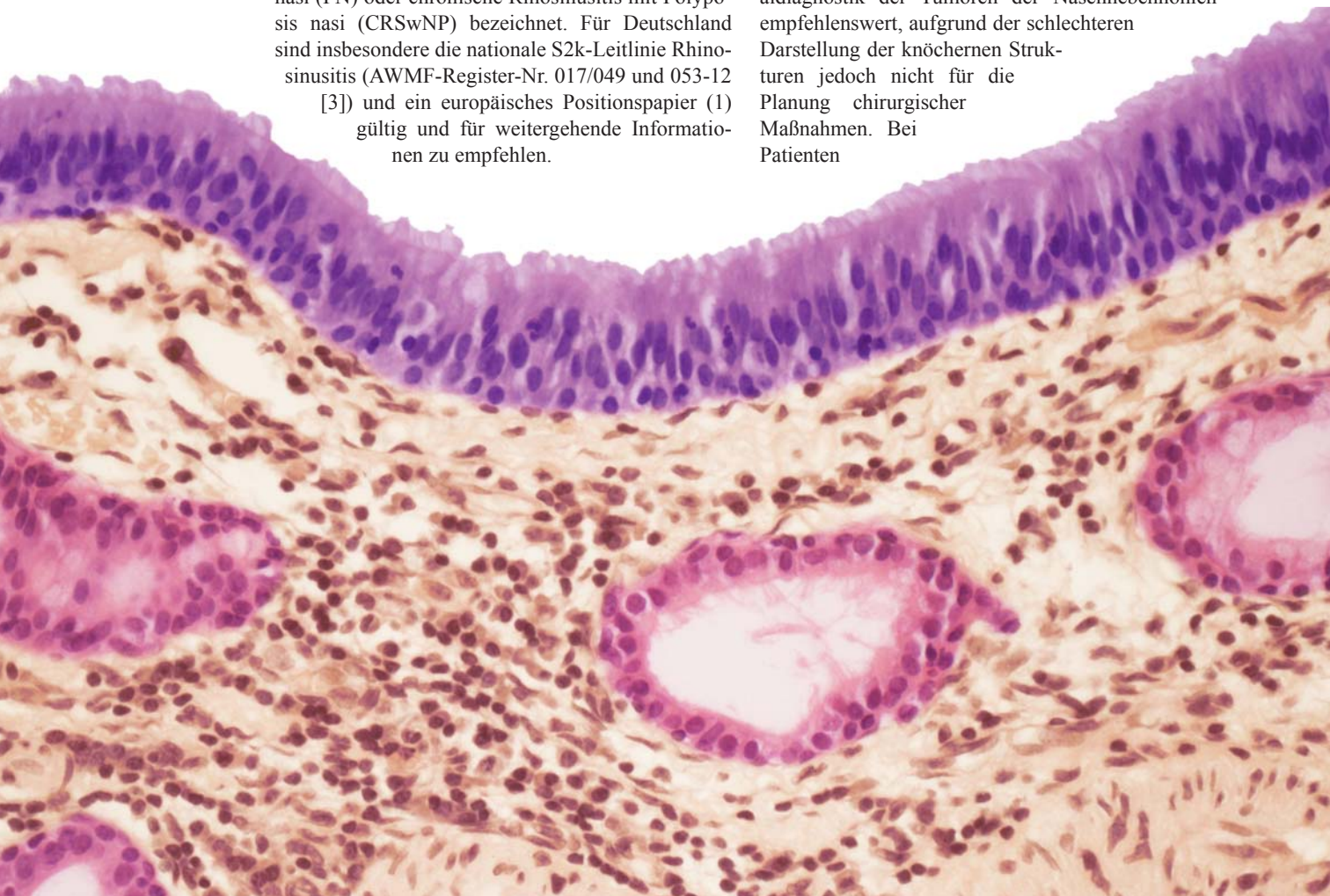


Foto: Science Photo Library/ Gschmeissner, Steve

mit erhöhter Strahlensensibilität (z. B. Kinder) kann sie zur Ausschlussdiagnostik eingesetzt werden (3).

Auf die Anwendung mikrobiologischer Testverfahren kann in der Routinebehandlung verzichtet werden (3). Bei infektiösen Komplikationen oder bei Patienten mit Immunschwäche können ein Abstrich mit kontrollierter Probenentnahme aus dem mittleren Nasengang, ein Antibiotogramm und gegebenenfalls weitere mikrobiologische Testverfahren Grundlage einer kalkulierten antimikrobiellen Therapie sein. Allergologische Testverfahren sind bei speziellen Fragestellungen sinnvoll.

Die Einteilung nach pathophysiologischen oder immunologischen Kriterien der zugrunde liegenden Schleimhautentzündung wird als Endotypenklassifizierung bezeichnet (5), und für bestimmte immunologische Endotypen existieren heute Biologika, die gezielt in die immunologischen Prozesse eingreifen.

### Standardtherapie

Die derzeitige Standardtherapie der PN beruht vornehmlich auf der Anwendung von Salzlösungen und nasalen Kortikosteroiden. Abschwellende Nasensprays (Dekongestiva) sollten in der Indikation PN aufgrund ihres Nebenwirkungspotenzials mit Ausnahme der Behandlung akuter Exazerbationen keine therapeutische Rolle spielen, werden jedoch erfahrungsgemäß häufig verwendet. Nasenspülungen mit iso- bis leicht hypertonen Salzlösungen werden für Patienten mit CRS hingegen empfohlen (1, 3). Aufgrund nicht ausreichender Evidenzlage werden derzeit keine Empfehlungen für oder gegen eine Therapie mit Phytotherapeutika ausgesprochen, dies gilt in ähnlicher Weise auch für Sekretolytika und Antihistaminika, die bei PN nur bei Vorliegen einer allergischen Komorbidität sinnvoll sind (1, 3). Leukotrienantagonisten werden sinnvoll eingesetzt bei Patienten mit einem Analgetika-Intoleranz-Syndrom (AIS), das auch als NSAID-ausgelöste Atemwegserkrankung (N-ERD) bezeichnet wird (1, 3, 4), weil hierbei eine Dysbalance im Arachidonsäuremetabolismus mit erhöhter Leukotrienproduktion und exzessivem Anstieg der Leukotriene LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> und LTE<sub>4</sub> in PN vorliegt (6, 7).

Nasale Glukokortikosteroide (nGKS) gelten als therapeutischer Standard bei PN und verbessern die subjektive Symptomatik, verringern die Größe von nasalen Polypen und senken die Rezidivhäufigkeit nach Nasennebenhöhlenoperationen (1, 3, 4).

Die Anwendung von systemischen Glukokortikosteroiden (sGKS) kann allein oder additiv zu nGKS erfolgen, verursacht aber bei längerfristiger Anwendung die bekannten unerwünschten Cortisonwirkungen (3).

Die chirurgische Sanierung der Nasennebenhöhlen ist weiterhin ein wesentlicher Pfeiler der therapeutischen Überlegungen bei PN (3), die Indikation zur Operation sollte aber in aller Regel erst bei Versagen der konservativen Therapie und in einer Zusammenschau der Krankengeschichte und aktuellen Symptomatik in Verbindung mit den endoskopischen

Befunden und einer adäquaten Bildgebung (CT oder DVT, ggf. MRT) gestellt werden (3). Auch drohende oder manifeste entzündliche Komplikationen wie Orbitaphlegmone, endokranielle Komplikationen (Meningitis, Epiduralabszess, subdurales Empyem, Hirnabszess, Sinus-cavernosus-Thrombose) sind eindeutige Operationsindikationen.

In allen anderen Fällen ist heute international Konsens, dass die alleinige operative Beseitigung des mechanischen Hindernisses PN in der Regel keine Heilung der Erkrankung bewirkt und somit pathophysiologisch und immunologisch orientierten Therapien der Vorzug zu geben ist.

### PN als immunologische Erkrankung

Histologisch ist die PN charakterisiert durch eine subepitheliale und perivaskuläre Infiltration von Entzündungszellen bei ödematösem Stroma. Aktivierte T-Lymphozyten spielen eine wesentliche Rolle in der Steuerung dieser Immunantwort (1). Die T-Zell-Subpopulationen bei chronischer Sinusitis und PN werden unterteilt in CD8-positive (CD8+) T-Suppressor-Zellen und CD4+-T-Helfer-Zellen, die sich in T-Helfer(Th)1, Th2, Th9, Th17, Th22 und folliculäre T-Helfer-(Tfh-)Effektorzellen differenzieren (8, 9). Die Balance zwischen diesen T-Helferzell-Subtypen ist durch die persistierenden Entzündungsprozesse bei der PN verändert: Am häufigsten finden sich ein Endotyp mit Th2-dominiertem und eosinophilem Zellmuster und der Produktion der Interleukine-(IL-)4 und -5 – gegebenenfalls begleitet vom Nachweis polyklonaler oder gegen *Staphylokokkus aureus* (*S. aureus*) gerichteter Antikörper vom Typ IgE –, aber seltener auch ein Endotyp mit Th1-dominiertem Zellmuster und Produktion von IFN- $\gamma$  (5, 10).

Zudem finden sich zahlreiche inflammatorische Endotypen mit Zwischen- und Mischformen (5, 10). Eine aus der persistierenden Entzündung resultierende Barrierestörung macht die Mukosa durchlässig für verschiedene Antigene, zum Beispiel Allergene, bakterielle oder mykotische Antigene oder Nanopartikel (1). Des Weiteren wurden sowohl B-Zellen als auch die von ihnen produzierten Antikörper vom Typ IgA, IgG und IgE in Nasenpolypen vermehrt nachgewiesen (11).

Die Klassifizierung je nach Inflammationsmuster in unterschiedliche Endotypen der PN ist klinisch sinnvoll, da sie eine endotypspezifische Therapie ermöglicht (5, 10, 11). Diese Therapie besteht im Wesentlichen aus der Anwendung verschiedener Biologika, die in die endotypspezifische Entzündung eingreifen und somit die Rückbildung bestehender Polypen bewirken beziehungsweise die Neubildung von Polypen nach erfolgter operativer Sanierung verhindern können (11).

### Therapie mit Biologika

Zu den personalisierten Therapieansätzen bei PN gehören unterschiedliche Biologika, die gezielt ausgewählt und patientenindividuell angewendet werden.

Monoklonale Antikörper haben in der Behandlung allergologischer und eosinophil-inflammatorischer

## TABELLE

### Studien zum Einsatz von Biologika bei Polyposis nasi (mod. nach [11])

Gruppe	Antikörper	Wirkweise	Details	Phase	Indikation
IgE-Blockade	Omalizumab	Bindet an die Cε3-Domäne von freiem IgE	Omalizumab s.c. vs. Olacebo	Zugelassen in USA und Europa*	NP bei komorbidem Asthma
			Omalizumab s.c. vs. Olacebo	Phase II <b>Xolair CRS</b>	NP
			Omalizumab s.c. vs. Olacebo	Phase III <b>Polyp I &amp; II</b>	NP
IL-5-Blockade	Mepolizumab	Bindet freies IL-5	Mepolizumab i.v. vs. Placebo	Phase II	NP
			Mepolizumab + Mometasone NS vs. Placebo + Mometasone NS	Phase II	NP
	Reslizumab	Blockiert den IL-5-Rezeptor	Reslizumab i.v. (einmalige Gabe)	Phase I	NP
			Benralizumab s.c. + Mometasone NS vs. Placebo + Mometasone NS	Phase III <b>OSTRO</b>	NP
IL-4/IL-13-Blockade	Dupilumab	Blockiert die gemeinsame UE IL4Rα des IL4R und IL13R	Dupilumab s.c. + Mometasone NS vs. Placebo	Phase II	NP
			Dupilumab s.c. + Mometasone NS vs. Placebo + Mometasone NS	Phase III <b>SINUS-24</b> (24 Wochen)	NP
			Dupilumab s.c. + Mometasone NS vs. Placebo + Mometasone NS	Phase III <b>SINUS-52</b> (52 Wochen)	NP
IL1RL1-Blockade	AMG282	Blockiert den IL1RL1 vor Bindung von IL33 am Rezeptor	AMG282 i.v./s.c. vs. Placebo	Phase I	NP/Asthma
SIGLEC8-Bindung/Blockade	AK001	Bindet an SIGLEC8 u. a. auf Eosinophilen	AK001 „low/high dose“ vs. Placebo	Phase II	NP

\* für mittelschweres bis schweres, therapierefraktäres Asthma  
IL1RL1: IL-1-receptor-like 1; IL2Rα: IL-2-receptor-alpha

Erkrankungen wie Asthma bronchiale, Urtikaria, atopischer Dermatitis und anderer teilweise eine gute Wirksamkeit gezeigt (11), weshalb die häufige Komorbidität der PN mit diesen Erkrankungen Hypothesen generierende Studien zur Wirksamkeit von Biologika bei PN induziert hat (1, 3, 4). Insbesondere hohe Spiegel von Gesamt-IgE, eosinophilem kationischem Protein (ECP) und IgE gegen *S. aureus* gehen mit einer der genannten Komorbiditäten sowie einer hohen Polyposisrezidivrate nach sinusalen Operationen einher (1, 3, 4).

Wie aus der Übersicht über klinische Studien zum Einsatz von Biologika bei PN hervorgeht (Tabelle), richtet sich Biologikatherapie bei PN in erster Linie gegen diese Targets.

### Gegen IgE gerichtete Therapie

Zur Reduktion von freiem, zirkulierendem IgE steht Omalizumab zur Verfügung und ist als mono-

klonaler Antikörper zur Therapie des schweren, therapierefraktären Asthma bronchiale und der Urtikaria zugelassen (12). Durch Bindung an die Cε3-Domäne des freien IgE reduziert er dessen Spiegel um 84–99 %. Da auch die FcεRI-Rezeptordichte auf verschiedenen Immunzellen sinkt, wird eine überschießende Degranulierung und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine verhindert. Bei der PN wurde Omalizumab in mehreren Studien eingesetzt (13–15). Es konnte eine signifikante Reduktion der nasalen Polypenlast sowohl bei klinischer als auch radiologischer Untersuchung und eine Reduktion der nasalen Symptome wie Obstruktion, Rhinorrhoe und Hyposmie gezeigt werden. In einer randomisierten, doppelblinden Studie verglichen Gevaert et al. (16) die subkutane Gabe von Omalizumab mit Placebo bei Patienten mit PN und komorbidem Asthma und zeigten einen positiven Effekt, vergleichbar mit dem einer 3-wöchigen

oralen Steroidbehandlung. Der Effekt war jedoch länger anhaltend.

Eine weitere klinische Studie (Phase II) untersuchte die Auswirkung subkutan verabreichten Omalizumabs auf den CT-morphologischen Polypen-Score (Xolair-CRS-Studie) (17). Die Rekrutierungsphase zweier doppelblinder, placebokontrollierter Phase-III-Studien zur Untersuchung von Omalizumab bei CRSwNP soll in diesem Jahr abgeschlossen werden (POLYP-I-&-II-Studien) und erfasst neben dem Hauptauswertungskriterien „nasal congestion score“ (NCS) und CT-Score weitere Endpunkte wie Rhinorrhö, Riechvermögen und Fragebögen zur Lebensqualität.

Die Evaluation weiterer IgE-gerichteter monoklonaler Antikörper wie Ligelizumab und Quilizumab für die Indikation PN steht bislang aus (18–21).

### **Blockade von IL-5**

Die Blockade der Interleukin-5 vermittelten Entzündungsreaktion stellt einen weiteren interessanten Ansatz zur Therapie der PN mit Biologika dar, da die häufigsten Endotypen der PN mit einer hohen Anzahl von aktivierten Eosinophilen im Polypengewebe einhergehen (10).

Hierfür wird entweder das zirkulierende IL-5 eliminiert oder der IL-5-Rezeptor (IL-5R) auf Eosinophilen und Basophilen blockiert (22–24). Erste Ergebnisse bei PN weisen darauf hin, dass die Konzentration von IL-5 im Nasensekret ein wertvoller Marker zur Patientenselektion sein könnte (25). Mepolizumab, ein Antikörper, der freies IL-5 bindet, wurde schon früh in klinischen Studien zur Behandlung der PN eingesetzt (26) und zeigte eine signifikante Verbesserung des Polypen-Scores im CT und in der Endoskopie sowie eine Verbesserung des Riechvermögens bei guter Verträglichkeit und Langzeitwirkung bis 36 Wochen nach Ende der Behandlung. Ergebnisse einer weiteren Studie mit Mepolizumab, die die Notwendigkeit einer chirurgischen Nasennebenhöhlenoperation unter Mepolizumab versus Placebo bei Patienten mit bilateraler PN untersucht, stehen aktuell noch aus. Eine Zulassungsstudie der Phase III für Mepolizumab wird aktuell mit randomisiertem Doppelblinddesign durchgeführt.

Reslizumab ist ein weiterer Antikörper, der gegen freies IL-5 gerichtet ist und in placebokontrollierten Studien an Asthmapatienten mit komorbider PN eingesetzt wurde (27, 28), aber auch mit PN als primärem Endpunkt (25). In einer aktuell laufenden Kohortenstudie werden sinonasale Beschwerden unter Reslizumab-Therapie bei Asthma bronchiale erhoben.

Zur gegen den IL-5-Rezeptor (IL-5R) gerichteten Therapie stehen mit Benralizumab und TPI-ASM8 2 Therapeutika zur Verfügung, wobei Benralizumab als humanisierter Antikörper die  $\alpha$ -Untereinheit des IL-5R bindet und blockiert und TPI-ASM als Oligonukleotid die gemeinsame  $\beta$ -Untereinheit des IL-5-, IL-3- und GM-CSF-Rezeptors (GM-CSF = „granulo-

cyte macrophage colony-stimulating factor“) blockiert (29, 30). Beide Substanzen verfügen neben der reinen kompetitiven Blockade des Rezeptors über zusätzliche Effekte: Benralizumab leitet auch eine antikörpervermittelte Apoptose von Basophilen und Eosinophilen ein. TPI-ASM8 inhibiert neben IL-5- auch die IL-3- und GM-CSF-vermittelte Entzündungsreaktion (31). Benralizumab könnte vor allem wegen der Reduktion von Basophilen im Polypengewebe einen interessanten Ansatz darstellen (32), was in einer randomisierten DBPC-Studie (OSTRO-Studie) geprüft wird.

### **IL-4/IL-13-Rezeptorblockade**

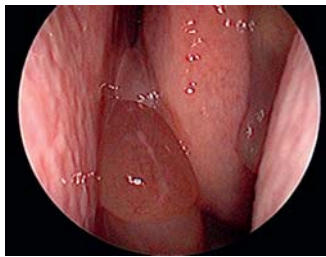
Eine Reduktion inflammatorischer Mediatoren der Th2-vermittelten Entzündungsreaktion könnte ebenfalls ein therapeutischer Ansatz für wichtige Endotypen der PN sein (10). Die Wirksamkeit einer alleinigen IL-13-Blockade scheint jedoch bei Asthma-Patienten von einer weiteren Endotypisierung in Th2/Th17-low-, Th2-high- und Th17-high-Untergruppen abzuhängen (33). Es wird vermutet, dass eine simultane Blockade beider Zytokinrezeptoren nötig ist, um die Th2-vermittelte Reaktion ausreichend zu hemmen (5, 11). Die Rezeptoren beider Zytokine teilen sich eine gemeinsame Untereinheit (IL-4R $\alpha$ ), weshalb eine Blockade dieser Untereinheit und somit beider Zytokine eine vielversprechende Option darstellt. Dies wurde zumindest bei Asthma bronchiale bereits für den Antikörper AMG317 gezeigt (34).

Pitrakinra ist ein weiteres Biologikum mit Anti-IL-4R $\alpha$ -Eigenschaft, das bislang bei Asthma bronchiale, aber nicht bei PN untersucht wurde (35–37).

Der monoklonale Anti-IL-4R $\alpha$ -Antikörper Dupilumab hingegen wurde bei PN zunächst im Zusammenhang mit schwerem eosinophilen Asthma untersucht (38), aber auch bereits in einer randomisierten DBPC-Studie der Phase II bei Patienten mit PN (39). Dupilumab oder ein Placebo wurde subkutan 1-mal wöchentlich über eine Dauer von 16 Wochen zusätzlich zu Mometason-Nasenspray verabreicht und zeigte eine signifikante Verbesserung für den primären Endpunkt „endoskopischer Polypen-Score“ sowie für die sekundären Endpunkte (Symptomscore, Riechvermögen, nasaler Volumenfluss) (39). In 2 klinischen DBPC-Studien der Phase III wurde Dupilumab für die Indikation PN (SINUS-24-Studie und SINUS-52-Studie) subkutan alle 2 Wochen für 6 Monate verabreicht, darauf aufbauend ab dem 7. bis zum 12. Monat Dupilumab nur 1-mal monatlich.

### **Immunologische Zielmoleküle**

Durch die Untersuchung der Expression von Entzündungsmediatoren und zellulären Markern in nasalem Polypengewebe werden fortlaufend neue potenzielle Angriffspunkte für die zielgerichtete Therapie mit Biologika identifiziert, oftmals erneut aufbauend auf Erfahrungen aus der Asthma-Therapie, deren Übertragbarkeit für die PN überprüft wird. So konnten erhöhte Konzentrationen von „thymic stromal lymphopoietin“ (TSLP) im Polypengewebe von



Fotos: Prof. Dr. med. Ludger Klimek

**Nasenpolypen** vor (oben links) und nach (oben rechts) operativer Entfernung. Rezidivpolypen nach mehrfachen endonasalen Operationen im endoskopischen Bild (unten links) und im koronaren CT der Nasennebenhöhlen (unten rechts). Die normale Anatomie der Sinus nasales und der lateralen Nasenwände ist weitgehend destruiert durch langdauernde inflammatorische Veränderungen und mehrfache Voroperationen.

Patienten nachgewiesen werden (11) mit vermehrter Expression des TSLP-Rezeptors und des OX40-Liganden (OX40L) dendritischer Zellen (DC) im Gewebe (11). Anti-TSLP- und Anti-OX40L-Antikörper wurden bereits bei Asthma bronchiale in klinischen Studien untersucht und konnten eine Reduktion der Eosinophilen im Sputum, der Anti-TSLP-Antikörper sowie der Eosinophilen im Blut bewirken (11). Die Ergebnisse weiterer Studien mit Anti-TSLP-Antikörpern stehen aktuell noch aus.

Ähnliches gilt für AMG282, einen monoklonalen Antikörper, der die Bindung von IL-33 an seinen Rezeptor IL1RL1 verhindert und in Phase-I-Studien bei Patienten mit PN beziehungsweise Asthma bronchiale geprüft wurde (11).

Des Weiteren wird in einer Phase-II-Studie die Wirkung eines monoklonalen Antikörpers gegen den SIGLEC8-(Sialic-acid-binding-Ig-like-lectin-8-)Liganden bei Nasenpolypen geprüft. (11). SIGLEC8 wird auf Eosinophilen, Mastzellen und Basophilen exprimiert, und die Bindung eines SIGLEC8-Liganden induziert Apoptose bei Eosinophilen (11).

## Fazit

- Die PN ist eine bislang vorwiegend phänotypisch klassifizierte chronisch-entzündliche Erkrankung der Schleimhäute von Nase und Nasennebenhöhlen. Immunologisch stellt sie eine heterogene Gruppe von Mukosaerkrankungen unterschiedlicher Pathophysiologie dar (5, 11).
- Diese unterschiedlichen Endotypen weisen differierende Signalwege vom Prozess der Entzündungsauslösung, -aufrechterhaltung, -chronifizierung bis zur Gewebsdestruktion auf (5, 11).

- Die endotypbasierten Behandlungsansätze zielen meist auf die häufigste Form der Th2-basierten und eosinophilendominierten Entzündung (40).
- Basierend auf einer sorgfältigen Selektion der Patientenpopulation erscheint laut aktueller Studien zukünftig ein Einsatz von Biologika wie Dupilumab (anti-IL-4/13), Mepolizumab (anti-IL-5), Benralizumab (IL-5, IL-3, GM-CSF) oder Omalizumab (anti-IgE) (11) möglich und erfolversprechend.
- Bislang existieren jedoch keine zugelassenen Präparate für die Routinetherapie mit alleiniger Indikation PN (11). Untersuchungen von Patienten außerhalb von klinischen Studien erfolgten daher meist bei Komorbidität mit anderen Erkrankungen wie Asthma bronchiale, Urtikaria oder atopische Dermatitis, die in Deutschland zugelassene Indikationen sind (11).
- Laufende Zulassungsstudien werden die genaue Indikation für Biologika bei PN bestimmen helfen, entweder als Alternative zur Standardtherapie oder nur für besonders schwere, therapieresistente Fälle, für bereits operierte Patienten mit Polypenrezidiv oder zur Primärtherapie nicht operierter Patienten.
- Aufgrund der hohen Kosten von Biologika ist davon auszugehen, dass nasale Glukokortikosteroide als Basistherapeutika sowie operative Therapien unverzichtbar bleiben werden.
- In Ergänzung Optionen könnten Biologika jedoch künftig das Prinzip der „personalisierten Medizin“ auch für die PN realisieren helfen.
- Zur Etablierung in der klinischen Routine werden leicht bestimmbare Biomarker und klinische Dokumentationsparameter benötigt, deren Entwicklung vorangetrieben wird (5, 11).
- Kombiniert werden diese Therapien schon heute mit der Behandlung weiterer immunologischer Erkrankungen wie Inhalationsallergien, humorale Immundefekte (Antikörpermangel-Syndrome) und Analgetika-Intoleranz-Syndrom (AIS, N-ERD, Morbus Samter, Morbus Widal) (5, 11). ■

DOI: 10.3238/PersPneumo.2020.02.14.05

**Prof. Dr. med. Ludger Klimek**

Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden

**Prof. Dr. med. Boris A. Stuck**

Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde,  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg,

Philipps-Universität Marburg

**Prof. Dr. med. Barbara Wollenberg**

Hals-, Nasen-, Ohrenklinik und Poliklinik, Universitätsklinik Lübeck

**Interessenkonflikt:** Prof. Klimek erhielt finanzielle Unterstützung für Studierendurchführung sowie Honorar für Berater- und/oder Gutachterstätigkeit, Vortrags- und/oder Schulungstätigkeiten und/oder Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat von ALK-Abelló, AstraZeneca, Allergopharma, Bencard, Bionorica, Biomey, Boehringer Ingelheim, Cytos, Circassia, HAL, GSK, Leti, Lofarma, MEDA/Mylan, Novartis, Stallergenes, Sanofi, Thermofisher und Roxall. Prof. Stuck erhielt finanzielle Unterstützung für Forschungsarbeiten sowie Berater- und Referentenhonorare von ALK Abello, Pohl-Boskamp und Cegla. Prof. Wollenberg erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Literatur im Internet:**  
[www.aerzteblatt.de/lit0720](http://www.aerzteblatt.de/lit0720)

# Was ist zu beachten?

Polyposis nasi ist immunologisch eine heterogene Gruppe von Mukosaerkrankungen unterschiedlicher Pathophysiologie. Trotzdem wird sie bislang vorwiegend phänotypisch charakterisiert. Obwohl vielversprechend, gibt es bislang keine zugelassenen Biologika zur Therapie.

## LITERATUR

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al.: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012; 23: 3–298.
2. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, et al.: Chronic rhinosinusitis in Europe – an underestimated disease. A GA<sup>2</sup>LEN study. *Allergy* 2011; 66 (9): 1216–23.
3. Stuck BA, Beule A, Jobst D, et al.: Leitlinie „Rhinosinusitis“ – Langfassung: S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. *HNO* 2018; 66 (1): 38–74.
4. Rosenfeld RM: Clinical practice guideline on adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137 (3): 365–77.
5. Koennecke M, Klimek L, Mullol J, Gevaert P, Wollenberg B: Subtyping of polyposis nasi: phenotypes, endotypes and comorbidities. *Allergo J Int* 2018; 27 (2): 56–65.
6. Klimek L, Dollner R, Pfaar O, Mullol J: Aspirin desensitization: useful treatment for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) in aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)? *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 14 (6): 441.
7. Klimek L, Pfaar O: Aspirin intolerance: does desensitization alter the course of the disease? *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29 (4): 669–75.
8. Zygmunt B, Veldhoen M: T helper cell differentiation more than just cytokines. *Adv Immunol* 2011; 109: 159–96.
9. Annunziato F, Romagnani S: Heterogeneity of human effector CD4+ T cells. *Arthritis Res Ther* 2009; 11 (6): 257.
10. Tomassen P, Vandeplass G, Van Zele T, et al.: Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137 (5): 1449–1456.e4.
11. Klimek L, Koennecke M, Hagemann J, Wollenberg B, Becker S: Immunologie der Polyposis nasi als Grundlage für eine Therapie mit Biologika. *HNO* 2019; 67 (1): 15–26.
12. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al.: Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (2): 184–90.
13. Pinto JM, Mehta N, DiTineo M, Wang J, Baroody FM, Naclerio RM: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2010; 48 (3): 318–24.
14. Grundmann SA, Hemfort PB, Luger TA, Brehler R: Anti-IgE (omalizumab): a new therapeutic approach for chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121 (1): 257–8.
15. Holgate ST, Djukanovi R, Casale T, Bousquet J: Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy* 2005; 35 (4): 408–16.
16. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al.: Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131 (1): 110–6.e1.
17. Félix-Redondo FJ, Fernández-Bergés D, Calderón A, Consuegra-Sánchez L, Lozano L, Barrios V: Prevalence of left-ventricular hypertrophy by multiple electrocardiographic criteria in general population: Hermex study. *J Hypertens* 2012; 30 (7): 1460–7.
18. Arm JP, Bottoli I, Skerjanec A, et al.: Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of QGE031 (ligelizumab), a novel high-affinity anti-IgE antibody, in atopic subjects. *Clin Exp Allergy* 2014; 44 (11): 1371–85.
19. Corrigan CJ, Kettner J, Doerner C, Cromwell O, Narkus A; Study Group: Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid. *Allergy* 2005; 60 (6): 801–7.
20. Gauvreau GM, Arm JP, Boulet LP, et al.: Efficacy and safety of multiple doses of QGE031 (ligelizumab) versus omalizumab and placebo in inhibiting allergen-induced early asthmatic responses. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138 (4): 1051–9.
21. Gauvreau GM, Harris JM, Boulet LP, et al.: Targeting membrane-expressed IgE B cell receptor with an antibody to the M1 prime epitope reduces IgE production. *Sci Transl Med* 2014; 6 (243): 243ra85.
22. Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS: Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167 (2): 199–204.
23. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al.: Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371 (13): 1189–97.
24. Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, et al.: A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176 (11): 1062–71.
25. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, et al.: Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118 (5): 1133–41.
26. 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.e958.
27. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al.: Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3 (5): 335–66.
28. Castro M, Mathur S, Hargreave F, et al.: Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184 (10): 1125–32.
29. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, et al.: MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (6): 1344–1353.e2.
30. Berair R, Pavord ID: Rationale and clinical results of inhibiting interleukin-5 for the treatment of severe asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13 (5): 469–76.
31. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, et al.: Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132 (5): 1086–1096.e5.
32. Mahdavinia M, Carter RG, Ocampo CJ, et al.: Basophils are elevated in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis without aspirin sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133 (6):

1759–63.

33. Choy DF, Hart KM, Borthwick LA, et al.: TH2 and TH17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma. *Sci Transl Med* 2015; 7 (301): 301ra129.
34. Corren J, Busse W, Meltzer EO, et al.: A randomized, controlled, phase 2 study of AMG 317, an IL-4R $\alpha$  antagonist, in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181 (8): 788–96.
35. Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, Getz EB, Longphre M: Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. *Lancet* 2007; 370 (9596): 1422–31.
36. Wechsler ME: Inhibiting interleukin-4 and interleukin-13 in difficult-to-control asthma. *N Engl J Med* 2013; 368 (26): 2511–3.
37. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al.: Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013; 368 (26): 2455–66.
38. Wenzel S, Castro M, Corren J, et al.: Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting  $\beta_2$  agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016; 388 (10039): 31–44.
39. 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.
40. De Greve G, Hellings PW, Fokkens WJ, Pugin B, Steelant B, Seys SF: Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases. *Clin Transl Allergy* 2017; 7: 22.