

Positionspapier: Hinweise zur Patienteninformation und -aufklärung vor Anwendung von Biologika bei chronischer Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRSwNP) *

Empfehlungen des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (AeDA) und der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNOKHC) – Teil 1: Dupilumab

Autoren

L. Klimek¹, A. G. Beule², U. Förster-Ruhrmann³, S. Becker⁴, A. Chaker⁵, T. Huppertz⁶, J. Hagemann⁶, T. K. Hoffmann⁷, S. Dazert⁸, T. Deitmer⁹, H. Wrede¹⁰, W. Schlenter¹¹, H. J. Welkoborsky¹², B. Wollenberg⁵, H. Olze³, C. Rudack², A. Sperl¹, I. Casper¹, A. Dietz¹³, M. Wagenmann¹⁴, T. Zuberbier¹⁵, K. C. Bergmann¹⁵, A. Bedbrook¹⁶, J. Bousquet^{16, 17, 18, 19}, C. Bachert²⁰

Institute

- 1 Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden
- 2 Kliniken für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätskliniken Münster und Greifswald
- 3 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Charité-Universitätsmedizin, Berlin
- 4 Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik, Universitätsklinik Tübingen
- 5 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
- 6 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsmedizin Mainz
- 7 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Ulm
- 8 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Bochum
- 9 Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Bonn
- 10 Hals-, Nasen- und Ohrenarzt, Herford
- 11 Ärzteverband Deutscher Allergologen, Dreieich
- 12 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Klinikum Hannover
- 13 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Leipzig
- 14 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Düsseldorf
- 15 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin
- 16 MACVIA-France, Fondation partenariale FMC VIA-LR, Montpellier, Frankreich
- 17 INSERM U 1168, VIMA: Ageing and Chronic Diseases Epidemiological and Public Health Approaches, Villejuif
- 18 Université Versailles St-Quentin-en-Yvelines, UMR-S 1168, Montigny le Bretonneux, Frankreich

- 19 Berlin Institute of Health, Comprehensive Allergy Center, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin
- 20 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Gent, Belgien

Schlüsselwörter


chronische Rhinosinusitis, Endotyp-Klassifizierung, nasale Polypen, CRSwNP, Biologika, Benralizumab, Dupilumab, Mepolizumab, Omalizumab

Bibliografie

Laryngo-Rhino-Otol 2020; 99: 761–769
 Online-Publikation: 28.8.2020
 DOI 10.1055/a-1240-9304
 ISSN 0935-8943
 © 2020. Thieme. All rights reserved.
 Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Professor Dr. med. L. Klimek
 Zentrum für Rhinologie und Allergologie Wiesbaden,
 An den Quellen 10, 65183 Wiesbaden, Deutschland
 Tel.: ++49/6 11/3 08 60 80
 Ludger.Klimek@Allergiezentrum.org

 Zusätzliches Material finden Sie unter
<https://doi.org/10.1055/a-1240-9304>

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Die chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) ist eine multifaktorielle entzündliche Erkrankung der nasalen und paranasalen Schleimhaut, der oftmals eine Typ-2-Entzündung zugrunde liegt. Durch die Entwicklung von Biologika, die in diese Entzündungsmechanismen eingreifen können, steht eine neuartige Therapiemöglichkeit zur Verfügung.
Methoden Auf Grundlage des aktuellen Wissensstandes zur Immunologie der CRSwNP und der Wirkung von Biologika

* Die Autoren beabsichtigen eine Überarbeitung und Aktualisierung dieses Positionspapiers bei Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse.

sowie deren mögliche unerwünschte Wirkungen werden Empfehlungen für die Patienteninformation entwickelt.

Ergebnisse Basierend auf der internationalen Literatur und bisherigen Erfahrungen hat ein Expertengremium Empfehlungen für die Patienteninformation und -aufklärung zur Anwendung von Biologika bei CRSwNP entwickelt und auf dieser Grundlage einen Aufklärungsbogen erstellt.

Schlussfolgerung Die Information und Einwilligung des Patienten ist vor der Verordnung bzw. Verabreichung von Biologika erforderlich. Das vorliegende Positionspapier enthält wichtige Informationen hierzu und einen Vorschlag für eine Patienteninformation.

Einleitung

Die chronische Rhinosinusitis (CRS) ist eine persistierende Entzündung der Schleimhaut von Nase und Nasennebenhöhlen [1–4]. Die hohe Prävalenz der CRS – weltweit leiden ca. 5–12 % der Allgemeinbevölkerung darunter – ist verbunden mit erheblichen sozioökonomischen Kosten für die Gesundheitssysteme und Volkswirtschaften [1–5].

Unterschieden werden eine CRS mit (**with/cum**) und ohne (**sine**) nasale Polyposis (CRSwNP/CRSsNP). Eine CRSwNP liegt bei endoskopischem Nachweis einer nasalen Polyposis, ggf. ergänzt durch eine radiologische Diagnostik, vor [5–8]. Die CRS ist eine immunologische Schleimhauterkrankung, die durch verschiedene inflammatorische Endotypen gekennzeichnet ist [9] und durch gezielte Interventionen in das Entzündungsgeschehen behandelt werden kann („Präzisionsmedizin“) [10, 11]. Die Typ-2-Inflammation bei der CRSwNP wird durch eine eosinophile Entzündung, verbunden mit dem Nachweis von TH2-Zytokinen wie Interleukin (IL) -4, IL-5 und IL-13, charakterisiert [11, 12]. Zur antiinflammatorischen Pharmakotherapie gehören topisch-nasale Glukokortikosteroide (nGKS) [5, 13, 14]. Im Bedarfsfall können über einen kurzen Zeitraum (i. d. R. nicht länger als 3 Wochen) auch orale GKS eingesetzt werden [15, 16], oder ergänzend auch Langzeitantibiotika [6] und/oder eine adaptive ASS-Desaktivierungsbehandlung [15–19]. Eine Nasennebenhöhlen (NNH) -Operation ist indiziert, wenn die Pharmakotherapie nicht zur Kontrolle der CRSwNP führt [20–22].

In den vergangenen Jahren wurden mehrere gegen die Typ-2-Inflammation gerichtete Biologika entwickelt, die an verschiedenen Stellen in immunologische Mechanismen, welche der chronischen Schleimhautentzündung auch bei CRSwNP zugrunde liegen, eingreifen. Eine erste Zulassung für diese Indikation erfolgte in Europa für den Anti-IL-4-/IL-13-Antikörper Dupilumab (Dupixent®). Dupilumab bindet an die α -Untereinheit des Interleukin-4-Rezeptors, wodurch die IL-4-/IL-13-Signalwege und damit die Typ-2-Entzündung gehemmt werden [23, 24].

Eine individualisierte und personalisierte Behandlung von CRSwNP-Patienten basiert auf einer sachkundigen Patientenaufklärung, die im Rahmen der Behandlung mit Biologika auch eine gut verständliche Patienteninformation in schriftlicher Form umfassen sollte. Ziel dieses Positionspapiers ist es, den Nutzen und die Risiken einer Behandlung mit Biologika aufzuzeigen und den behandelnden Ärzten die nötigen Informationen zur Aufklärung ihrer Patienten mit CRSwNP zur Verfügung zu stellen.

Therapie mit Biologika

Bei schweren unkontrollierten Verlaufsformen der CRSwNP führt die Standard-Pharmakotherapie oder/und ein chirurgischer Eingriff häufig nicht zu einer langfristigen Verbesserung der Nasenatmung bzw. des Geruchssinns bzw. es tritt nach operativer Therapie eine Rezidiv-Polyposis auf. Für diese „therapieresistenten“ Patienten war bis vor wenigen Monaten keine geeignete alternative Therapie verfügbar. Dupilumab wurde im Oktober 2019 als erster Antikörper neben anderen Indikationen auch für die Behandlung der CRSwNP zugelassen. Zulassungsstudien der Phase III im Bereich der CRSwNP sind für andere Biologika (Omalizumab, Mepolizumab und Benralizumab) abgeschlossen und überwiegend bereits publiziert bzw. in Auswertung (Übersicht in [25]). Anfang August 2020 wurde Omalizumab ebenfalls zur Therapie der schweren CRSwNP bei Patienten zugelassen, bei denen nasale Glukokortikoide keine ausreichende Therapiekontrolle ermöglichen.

Biologika, die in Typ-2-Entzündungsprozesse eingreifen oder IgE adressieren, werden auch bereits erfolgreich zur Behandlung von schwerem Asthma bronchiale, atopischer Dermatitis und chronischer Urtikaria eingesetzt.

Empfehlungen für die Anwendung von in Deutschland zugelassenen Biologika für CRSwNP

Praktische Hinweise

Eine Dupilumab-Gabe ist indiziert als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden können [25].

Die Behandlung mit Biologika sollte nur von Ärzten begonnen werden, die in der Diagnostik und Behandlung der angezeigten Erkrankung erfahren sind. Dupilumab wird bei Erwachsenen als Langzeittherapie zusätzlich zu topischen GKS eingesetzt, wenn die Erkrankung mit systemischen GKS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Als Hilfe bei der sachgerechten Indikationsstellung wurde ein Dokumentationsbogen entwickelt, der als Grundlage hierfür genutzt werden kann [25].

Die Dosierung liegt für Erwachsene bei 300 mg Dupilumab in 2-wöchigen Intervallen. Bei Nichtansprechen der Therapie nach 24 Wochen ist ein Abbruch der Behandlung zu erwägen. Patienten, die nur langsam auf die Therapie mit Dupilumab ansprechen, könnten von einer längeren Beobachtungszeit profitieren, und bei einem Teilansprechen kann auch nach 24 Wochen die Therapie fortgeführt werden.

Für Patienten unter 18 Jahren ist Dupilumab in der Indikation CRSwNP derzeit nicht zugelassen. Empfehlungen hinsichtlich Dosisanpassung nach Alter/Gewicht oder laborspezifischen Eosinophilen-assoziierten Parametern liegen für die CRSwNP nicht vor. Choanalpolypen stellen keine Indikation für eine Dupilumab-Gabe dar.

Die erste subkutane Injektion erfolgt nach Patientenaufklärung in der Praxis/Klinik. Nach erfolgter Erstgabe kann der behandelnde Arzt nach eigenem Ermessen entscheiden, die Fortführung der Therapie in die Hände des Patienten zu geben; hierbei findet eine häusliche Injektion mittels Fertigspritze bzw. Fertigen durch den Patienten selbst oder durch eine damit betraute Person statt. Dabei spielt die ärztliche Einschätzung des Risikos einer Unverträglichkeitsreaktion bzw. die Fähigkeit des Patienten, mit einer Nebenwirkung im häuslichen Umfeld umzugehen, eine entscheidende Rolle. Wir empfehlen daher, zumindest die ersten 3 Injektionen durch den behandelnden Arzt zu verabreichen. Die im Anschluss verabreichende nichtärztliche Person bzw. der Patient selbst sollte durch medizinisches Fachpersonal vorab geschult werden. Dupilumab kann subkutan in den Oberschenkel, den Oberarm oder das Abdomen injiziert werden. Bei Injektion ins Bauchfett sollte ein Radius von ca. 5 cm um den Bauchnabel ausgespart werden. Dupilumab darf nicht in empfindliche, verletzte und vernarbte Bereiche oder in Hautstellen mit Hämatomen injiziert werden. Eigeninjektionen durch die Patienten sollten nicht in den Arm erfolgen.

Dupilumab ist für die Behandlung der CRSwNP als Fertigspritze oder Fertigen mit Sicherheitssystem à 300 mg (2 ml à 150 mg/ml) verfügbar und ist bei Kühlschranktemperatur (2–8 °C) zu lagern. Das Produkt kann maximal 14 Tage bei Raumtemperatur bis 25 °C aufbewahrt werden und sollte zum Schutz vor Licht in seiner Originalverpackung bleiben; eine verfärbte oder ausgefällte Lösung darf nicht verwendet werden [24].

Für die Rückverfolgung biologischer Arzneimittel wird laut Fachinformation empfohlen, den Patientennamen und die Chargenbezeichnung des verabreichten Arzneimittels eindeutig zu dokumentieren, weshalb die Fertigspritze mit einer Chargennummer beschriftet ist. Zur Erleichterung dieser empfohlenen Rückverfolgung der Chargen mittels Chargendokumentation empfehlen die Autoren dem Hersteller, der Medikamentenumverpackung einen ablösbaren Aufkleber mit der Chargennummer beizufügen. Diese Dokumentation sollte auch bei häuslicher Applikation erfolgen und dient auch der Überwachung der Compliance des Patienten bei den regelmäßigen ärztlichen Kontrolluntersuchungen.

► **Tab. 1** Dokumentation der Injektion.

| | |
|---|--|
| Name, Vorname, Geburtsdatum: | |
| Datum der Injektion: | |
| Chargen-Nr.: | |
| Injektionsort: | |
| Anzeichen einer Unverträglichkeit? Folgende unerwünschte Reaktionen sind aufgetreten: | |

Was ist vor Beginn einer Behandlung mit Dupilumab zu beachten?

Gemäß Fachinformation kann Dupilumab durch Hemmung der IL-4-/IL-13-Signalwege die Immunantwort auf eine Helminthose beeinflussen. Patienten mit einer bestehenden Helminthose sind zu behandeln, bevor die Dupilumab-Therapie eingeleitet wird. Wenn der Patient sich während der Dupilumab-Therapie infiziert und nicht auf eine Behandlung gegen die Helminthose anspricht, muss die Behandlung mit Dupilumab ausgesetzt werden, bis die Infektion abgeklungen ist. Bei klinischen und/oder anamnestischen Hinweisen (Auslandsaufenthalte mit dem wahrscheinlichen Risiko einer parasitären Erkrankung) ist eine diesbezügliche Diagnostik empfehlenswert. Die Eosinophilie im Blut ist in dieser Patientengruppe kein spezifischer Parameter. Bei klinischem Verdacht wird meist in Stuhl oder Serum eine mikrobiologische Diagnostik angestrengt.

Impfungen mit (attenuierten) Lebendimpfstoffen sollen derzeit unter Dupilumab-Therapie nicht durchgeführt werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit bisher nicht ausreichend untersucht sind. Vor Beginn der Dupilumab-Behandlung sollte daher eine Überprüfung und ggf. Aktualisierung des Impfstatus gemäß geltenden Empfehlungen erfolgen, vor allem bei gebärfähigen Frauen mit Kinderwunsch und ggf. unvollständigem Impfstatus.

Unerwünschte Wirkungen

Unter der Therapie mit Dupilumab (zur Behandlung der atopischen Dermatitis) wurde in sehr seltenen Fällen von Serumkrankheit/Serumkrankheit-ähnlichen Reaktionen berichtet. Ebenfalls sehr selten wurde eine Anaphylaxie als Sofortreaktion oder allergische Reaktionen auch innerhalb von 7 Tagen nach Injektion beobachtet. Im Fall einer systemischen Überempfindlichkeitsreaktion (unmittelbar oder verzögert) muss die Anwendung von Dupilumab sofort beendet und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Es sind außerdem Fälle von Konjunktivitis unter Dupilumab-Therapie bislang überwiegend bei Patienten mit einer atopischen Dermatitis beschrieben. Wenn ein Patient auf die Standardbehandlung der Konjunktivitis nicht anspricht, sollte zeitnah eine ophthalmologische Abklärung erfolgen [28, 29].

In 2–5 % der behandelten Patienten wurden unter der Therapie neutralisierende Antikörper gefunden. Diese können auch im Verlauf der Behandlung die Wirkung von Dupilumab mindern bzw. aufheben [24]. Diese unerwünschten Wirkungen sind jedoch bislang nur bei anderen Indikationen, nicht jedoch für eine Dupilumab-Therapie bei CRSwNP beobachtet worden [24].

Bei mit Dupilumab behandelten Erwachsenen mit Asthma wurden bislang einzelne Fälle einer eosinophilen Pneumonie sowie einer Vaskulitis, ähnlich einer eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA), berichtet [31, 32].

Die EGPA ist eine wichtige Differenzialdiagnose bei schwerer CRSwNP und Asthma, die klinischen Erscheinungsbilder können fließend in eine EGPA übergehen. Bei Patienten mit einer systemischen Eosinophilie von mehr als 10 % sollte daher besonders auf das Auftreten eines vaskulitischen Hautausschlags, einer Verschlechterung der Lungensymptomatik, einer Neuropathie und von kardialen Komplikationen geachtet werden [24, 33].

Kontraindikationen

Für Patienten mit einer schweren Nieren- bzw. Leberfunktionsstörung ist die Datenlage für eine Anwendung mit Dupilumab bislang unzureichend [24, 26, 27]. Im Einzelfall sollte der Hersteller um weitere spezifische Informationen gebeten werden.

Bislang gibt es nur sehr begrenzte Erfahrungen zu Dupilumab in der Schwangerschaft und Stillzeit. Tierexperimentelle Studien zeigten jedoch keine Hinweise auf eine direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkung bezüglich der Reproduktionstoxizität [24]. Dennoch darf Dupilumab von schwangeren Frauen nur angewendet werden, wenn der Nutzen der Therapie das potenzielle Risiko für das Ungeborene rechtfertigt [24]. Hierbei sollte berücksichtigt werden, dass die Immuntoleranz in der Schwangerschaft an der maternal-plazentaren Schnittstelle elementar für die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft ist. Die Auswirkungen der meisten Biologika auf das sich entwickelnde Immunsystem im Fötus sind nur unzureichend untersucht [34].

Derzeit ist unklar, ob Dupilumab in die Muttermilch ausgeschieden oder nach der Einnahme systemisch resorbiert wird [24]. Möglicherweise kann es sinnvoll sein, das Stillen zu unterbrechen oder die Behandlung mit Dupilumab auszusetzen. Eine Entscheidung sollte nach individueller Nutzen-Risiko-Einschätzung getroffen werden. Tierexperimentelle Studien ergaben, dass Dupilumab die Fertilität nicht beeinträchtigt [24].

Dupilumab darf nicht bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff angewendet werden; in diesen Fällen sind eine Unterbrechung und ein Abbruch der Behandlung zu erwägen. Im Fall einer systemischen Überempfindlichkeitsreaktion (sowohl unmittelbar als auch verzögert) muss die Gabe von Dupilumab sofort beendet werden. Gleichzeitig ist unverzüglich eine geeignete Therapie einzuleiten [24].

Was ist im Verlauf der Behandlung mit Dupilumab zu beachten?

CRSwNP-Patienten mit komorbidem Asthma dürfen ihre Asthmadikation nur nach vorheriger Absprache mit ihrem behandelnden Pneumologen anpassen oder absetzen. Ein abruptes Absetzen der Medikation kann schwere Asthma-Exazerbationen zur Folge haben.

Patientenaufklärung

Die Patienten sind vor der Einleitung einer Therapie mit immunmodulierenden Biologika über die Durchführung, Art und Dauer der Behandlung, die zu erwartenden Wirkungen und Risiken sowie über mögliche Alternativen aufzuklären.

Andererseits sollten auch Patienten vor einer NNH-Operation aufgrund von CRSwNP über Möglichkeiten einer alternativen Biologika-Therapie aufgeklärt werden, wenn diese die Indikationsvoraussetzungen für eine mögliche Biologikagabe erfüllen [25]. Diese Risikoaufklärung wird auch als Selbstbestimmungsaufklärung bezeichnet und hat vor der Einwilligung in eine ärztliche

Maßnahme zu erfolgen. Nach § 630e BGB (Bürgerliches Gesetzbuch) Absatz 1 Sätze 1 und 2 ist der Behandelnde verpflichtet, „...den Patienten über sämtliche für die Einwilligung wesentlichen Umstände aufzuklären. Dazu gehören insbesondere Art, Umfang, Durchführung, zu erwartende Folgen und Risiken der Maßnahme sowie ihre Notwendigkeit, Dringlichkeit, Eignung und Erfolgsaussichten im Hinblick auf die Diagnose oder die Therapie.“

In Fällen, bei denen eine Behandlung mehrere wesentliche Risiken birgt, muss über alle diese Risiken aufgeklärt werden. Wichtig ist, dass diese Aufklärung immer mündlich erfolgen muss und ergänzend auf textliche Unterlagen Bezug genommen werden kann. Hierzu heißt es in § 630e BGB Absatz 2 Nummer 1, 2. Halbsatz: „...ergänzend kann auch auf Unterlagen Bezug genommen werden, die der Patient in Textform erhält.“ Die mündliche Aufklärung ist aber immer entscheidend. Falls ein ergänzender Text verwendet wird, muss der Patient diesen ausgehändigt bekommen (§ 630e BGB Absatz 2): „Dem Patienten sind Abschriften von Unterlagen, die er im Zusammenhang mit der Aufklärung oder Einwilligung unterzeichnet hat, auszuhändigen.“ Die Beweispflicht für die ordnungsgemäße Aufklärung und Einwilligung trägt nach § 630h BGB Absatz 2 Satz 1 der Arzt dahingehend, dass der Patient in die Behandlung eingewilligt hat und dass die hierfür erforderliche Aufklärung ordnungsgemäß erfolgt ist: „Der Behandelnde hat zu beweisen, dass er eine Einwilligung gemäß § 630d eingeholt und entsprechend den Anforderungen des § 630e aufgeklärt hat.“ Es ist zu empfehlen, die Aushändigung des Textes in der Patientenakte zu dokumentieren. Solche Informationen in Textform („Therapieinformationsblatt zur Behandlung der chronischen Rhinosinuitis mit Nasenpolypen mittels Biologika“) hat der Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA) gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNOKHC) erstellt (Supplemental Material S1). Das dieser Aufklärung zugrunde liegende mündliche Aufklärungsgespräch muss verständlich sein (§ 630e BGB Absatz 2 Nummer 2) und „...so rechtzeitig erfolgen, dass der Patient seine Entscheidung über die Einwilligung wohlüberlegt treffen kann.“

Eine Delegation der Aufklärung ist möglich, allerdings nur an einen Arzt oder eine Ärztin, der/die selbst über die erforderlichen Kenntnisse verfügt (ausreichende Erfahrungen mit dieser Art der Behandlung), nicht jedoch an nichtärztliches (Fach-) Personal. Bei der Aufklärung über Therapiealternativen erscheint klarstellungsbedürftig, dass der Patient durch die Aufklärung in die Lage versetzt werden soll, für sich eine Wahl zwischen mehreren Behandlungsalternativen zu treffen. Dies bedeutet jedoch nicht, dass der Arzt alle Behandlungsalternativen auch anbieten muss.

Eine ausreichende Dokumentation der mündlichen Beratung ist obligat, eine schriftliche Einwilligung des Patienten wünschenswert [30].

Interessenkonflikt

M. Wagenmann hat innerhalb der vergangenen 3 Jahre Honorare für Beratung, Vorträge oder Forschungsunterstützung von folgenden Firmen erhalten: ALK-Abelló, Allergopharma, AstraZeneca, Bencard Allergie, Genzyme, HAL Allergie, Infectopharm, LETI Pharma, MEDA Pharma, Novartis, Sanofi Aventis, Stallergenes, Teva – außerhalb der vorliegenden Arbeit.

B. Wollenberg hat Honorare und/oder Forschungsgelder von MSD, Sanofi, Astra Zeneca, Novartis, BMS Adboard außerhalb der vorliegenden Arbeit erhalten.

J. Hagemann gibt an Zuwendungen der Fa. Novartis Pharma GmbH für Vorträge erhalten zu haben.

C. Bachert erhielt Honorare und/oder Forschungsgelder von Sanofi, Novartis, GSL, Astra-Zeneca außerhalb der vorliegenden Arbeit.

A. Chaker führt über die Technische Universität München Beratungsleistungen (z. B. Advisory Boards, DSMBs), Vorträge oder weitere Aktivitäten für Allergopharma, ALK-Abello, Astra Zeneca, GSK, HAL Allergy, Mundipharma, Nexter, Immunotek, Lofarma, SanofiGenzyme und Regeneron durch; hat klinische Studien oder Forschungsgelder über die Technische Universität München erhalten von ALK, Allergopharma, Astra Zeneca, Bencard/Allergen Therapeutics, ASIT Biotech, GSK, Novartis, Roche, und Zeller AG, ferner Forschungsmittel erhalten vom Umweltbundesamt der Bundesrepublik Deutschland, EIT Health und DZL (BMBF). AMC hat ferner Honorare und Reisekostenerstattungen erhalten vom Bayerischen Ärzteblatt, der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) und der European Academy of Allergy and Clinical Immunology.

H. Olze erhielt Honorare und/oder Forschungsgelder von F. Hoffmann-La Roche Ltd, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, AstraZeneca GmbH, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG.

L. Klimek berichtet über Zuschüsse und/oder Honorare von Allergopharma, MEDA/Mylan, HAL Allergie, ALK Abelló, LETI Pharma, Stallergenes, Quintiles, Sanofi, ASIT Biotech, Lofarma, Allergy Therapeut., AstraZeneca, GSK, Immunotek, außerhalb der eingereichten Arbeit; und Mitgliedschaft bei folgenden Organisationen: AeDA, DGHNO, Deutsche Akademie für Allergologie und klinische Immunologie, HNO-BV GPA, EAACI

U. Förster-Ruhrmann erhielt Honorare für Vorträge von Novartis, AstraZeneca, Sanofi und GSK außerhalb der vorliegenden Arbeit.

C. Bousquet berichtet über Zuschüsse und/oder Honorare von Chiesi, Cipla, Hikma, Menarini, Mundipharma, Mylan, Novartis, Purina, Sanofi-Aventis, Takeda, Teva, Uriach, other from KYomed-Innov, außerhalb der vorliegenden Arbeit.

W. Schlenker, S. Becker, A. G. Beule, T. Deitmer, H. J. Welkoborsky, S. Dazert, C. Rudack, T. Huppertz, T.K. Hoffmann, H. Wrede, I. Casper, A. Sperl, A. Dietz, T. Zuberbier, K. C. Bergmann, A. Bedbrook, und haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit.

Literatur

- [1] Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C et al. Chronic rhinosinusitis in Europe – an underestimated disease. A GA²LEN study. *Allergy* 2011; 66 (9): 1216–1223
- [2] Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy* 2017; 72 (2): 274–281
- [3] Ostovar A, Fokkens WJ, Vahdat K et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis in Bushehr, southwestern region of Iran: a GA²LEN study. *Rhinology* 2019; 57 (1): 43–48
- [4] Shi JB, Fu QL, Zhang H et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities. *Allergy* 2015; 70 (5): 533–539
- [5] Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012; 23: 3, p preceding table of contents 1–298
- [6] Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012; 50 (1): 1–12
- [7] Rosenfeld RM. Clinical practice guideline on adult sinusitis. *Otolaryngology – head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2007; 137 (3): 365–377
- [8] Stuck BA, Beule A, Jobst D et al. [Guideline for “rhinosinusitis”-long version: S2k guideline of the German College of General Practitioners and Family Physicians and the German Society for Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery]. *HNO* 2018; 66 (1): 38–74
- [9] Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137 (5): 1449–1456.e4
- [10] Koennecke M, Klimek L, Mullol J et al. Subtyping of polyposis nasi: phenotypes, endotypes and comorbidities. *Allergo journal international* 2018; 27 (2): 56–65
- [11] Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2016; 137 (5): 1449–1456.e4
- [12] Green RH, Brightling CE, Woltmann G et al. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002; 57 (10): 875–879
- [13] GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2019 update). 2019 www.ginasthma.org
- [14] Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *International forum of allergy & rhinology* 2016; 6 (Suppl. 1): S22–S209
- [15] Pundir V, Pundir J, Lancaster G et al. Role of corticosteroids in Functional Endoscopic Sinus Surgery – a systematic review and meta-analysis. *Rhinology* 2016; 54 (1): 3–19
- [16] Voorham J, Xu X, Price DB et al. Healthcare resource utilization and costs associated with incremental systemic corticosteroid exposure in asthma. *Allergy* 2018; 74 (2): 273–283
- [17] Kirsche H, Klimek L. ASS-Intoleranz-Syndrom und persistierende Rhinosinusitis: Differentialdiagnostik und Therapie. *HNO* 2015; 63 (5): 357–363
- [18] Klimek L, Pfaar O. Aspirin intolerance: does desensitization alter the course of the disease? *Immunology and allergy clinics of North America* 2009; 29 (4): 669–675
- [19] Kowalski ML, Agache I, Bavbek S et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy* 2019; 74 (1): 28–39
- [20] Hopkins C, Surda P, Bast F et al. Prevention of chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2018; 56 (4): 307–315
- [21] Kilty SJ, Lasso A, Mfuna-Endam L et al. Case-control study of endoscopic polypectomy in clinic (EPIC) versus endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with polyps. *Rhinology* 2018; 56 (2): 155–157
- [22] Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C et al. Defining appropriateness criteria for endoscopic sinus surgery during management of uncomplicated adult chronic rhinosinusitis: a RAND/UCLA appropriateness study. *Rhinology* 2016; 54 (2): 117–128
- [23] Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert review of clinical immunology* 2017; 13 (5): 425–437
- [24] Sanofi-Aventis_Deutschland_GmbH. Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, R.L.S. GmbH – Fachinformation. Rote Liste Service GmbH Frankfurt 2020; 21
- [25] Klimek L, Förster-Ruhrmann U, Becker S et al. Positionspapier: Anwendung von Biologika bei chronischer Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRSwNP) im deutschen Gesundheitssystem – Empfehlungen des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (AeDA) und der AGs Klinische Immunologie, Allergologie und Umweltmedizin und Rhinologie und Rhinochirurgie der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNOKHC) Laryngo-rhino-otologie, 2020. *Laryngorhinootologie* 2020; 99 (8): 511–527. doi:10.1055/a-1197-0136. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32575138

- [26] Sanofi. A Controlled Clinical Study of Dupilumab in Patients With Bilateral Nasal Polyps (SINUS-24). Sanofi. 2019 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02912468>
- [27] Sanofi. Controlled Clinical Study of Dupilumab in Patients With Nasal Polyps (SINUS-52). Sanofi. 2019 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02898454>
- [28] Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol* 2019; 181 (3): 459–473
- [29] OnlinePub: Nahum Y, Mimouni M, Livny E, Bahar I, Hodak E, Leshem YA. Dupilumab-induced ocular surface disease (DIOSD) in patients with atopic dermatitis: clinical presentation, risk factors for development and outcomes of treatment with tacrolimus ointment. *Br J Ophthalmol* 2020; 104 (6): 776–779 doi:10.1136/bjophthalmol-2019-315010; last access date: 20.08.2020
- [30] Klimek L. AeDA empfiehlt Therapieinformativblätter – Aufklärung vor Beginn einer allergenspezifischen Immuntherapie. *Allergo Journal* 2019; 6/2019: 1
- [31] Menzella F, Montanari G, Patricelli G et al. A case of chronic eosinophilic pneumonia in a patient treated with dupilumab. *Ther Clin Risk Manag* 2019; 15: 869–875. doi:10.2147/TCRM.S207402. eCollection 2019
- [32] Castro M, Corren J, Pavord ID et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378 (26): 2486–2496. doi:10.1056/NEJMoa1804092. Epub 2018 May 21
- [33] Craven A, Robson J, Ponte C et al. ACR/EULAR-endorsed study to develop Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis (DCVAS). *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 619–621
- [34] Pfaller B, Yepes-Nuñez JJ, Agache I et al. Biologicals in atopic disease in pregnancy: an EAACI position paper. *Allergy* 2020. doi:10.1111/all.14282. PMID: 32189356