Aus der

Universitätsklinik für Hals-, Nasen-
und Ohrenheilkunde mit Poliklinik Tübingen

Retrospektive Studie: Einjährige Erfahrung mit Dupilumab zur Behandlung der Chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Capitani, Flavia

2026

Dekanin: Professorin Dr. S. Y. Brucker

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. S. Becker
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. A. ElAyouti

Tag der Disputation: 13.03.2026

Widmung

Herrn PD Dr. Sven Becker, für seine kontinuierliche wissenschaftliche Unterstützung, seine ansteckende Begeisterung für das Fach und die wertvolle Vermittlung fundierter Kenntnisse

Meiner Familie, meinem Partner und seiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und Akronyme 6

Tabellen 9

Abbildungen 9

1. Einleitung 11

1.1 Chronische Rhinosinusitis: ein Überblick 11

1.1.1 Definition, Diagnose und epidemiologische Daten der chronischen Rhinosinusitis 11

1.1.2. Klassifikation, Phänotypen und Endotypen der chronischen Rhinosinusitis 13

1.1.3. Pathophysiologie der chronischen Rhinosinusitis 16

1.1.4. Komorbiditäten der chronischen Rhinosinusitis mit nasalen Polypen 19

1.1.5. Charakteristika der chronischen Rhinosinusitis ohne nasalen Polypen 21

1.2. Krankheitsbelastung, Kontrolle und Schweregrad der Erkrankung 22

1.3. Therapie der chronischen Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP) 23

1.3.1. Zugelassene Antikörper Therapie für die chronische Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP) 24

1.3.1.1. Indikationen für die Antikörper Therapie für die chronische Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP) 26

1.4. Fragestellung 27

2. Material und Methoden 29

2.1. Material 29

2.1.1. Patientenkollektiv 29

2.1.2. Datenerhebung 30

2.1.2.1 Personenbezogene Daten 31
2.1.3. Statistische Auswertung 31
2.2. Methoden 31
2.2.1. Arbeitsprotokoll 31
2.2.2. Skalen, Scores, laborchemische Befunde und deren Bewertung 32
2.2.3. Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 41
2.2.4. Bewertung des klinischen Ansprechens auf ein Biologikum 41
2.2.5. Follow-up 43
2.2.6. Statistische Methoden 44
3. Ergebnisse 48
4. Diskussion 67
5. Zusammenfassung 86
6. Literaturverzeichnis 88
7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift 101
8. Veröffentlichungen 102
9. Anhang 103

Abkürzungen und Akronyme

AFRS	Allergic fungal Rhinosinusitis
ALQ	Allgemeine Lebensqualität
ARS	Akute Rhinosinusitis
ATAD	Aspirin treatment after desensitization
CCAD	Central Compartment Allergic Disease
COPD	Chronisch obstruktiver Lungenerkrankung
CRS	Chronische Rhinosinusitis
CRSsNP	Chronic rhinosinusitis without nasal polyps, Chronische Rhinosinusitis ohne Nasenpolypen
CRSwNP	Chronic rhinosinusitis with nasal polyps, Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
CSS	Chronic Sinusitis Survey
CT	Computer Tomographie
DKV	DKV Deutsche Krankenversicherung
eCRS	Eosinophile Chronische Rhinosinusitis
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EPOS	European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps
ESS	Endoscopic sinus surgery
EUFOREA	European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases
GAV	German adaptierte Version
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit
GINA	Global Initiative for Asthma
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
HES	Hypereosinophiles Syndrom

hpf	High power field
IgE	Immunoglobulin E
IL	Interleukin
IL-5Rα	Interleukin-5 Receptor Alpha
ILC	Innate lymphoid cell
INCS	Intranasale Kortikosteroide
IQR	Interquartile Range
IU/ml	International Units pro Milliliter
L	Liter
MCID	Minimal clinically important difference
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
NCS	Nasal Congestion Score
N-ERD	NSAID-exacerbated respiratory disease
NNH	Nasennebenhöhlen
NP	Nasenpolypen
NPS	Nasenpolypenscore
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
OSA	Obstructive sleep apnea
OSAS	Obstructive sleep apnea Syndrom
PND	Post nasal drip
PNS	Primäre nasale Symptome
QoL	Quality of Life
RQLQ	Rhinokonjunktivitis Qualitiy of Life Questionnaire
RSDI	Rhinosinusitis Disability Index
RSOM	Rhinosinusitis Outcome Measure
SABA	Kurz wirkende β2-Agonisten
SNOT	Sinonasal Outcomes Test
TNSS	Total Nasal symptom Score

TSLP	Thymic stromal lymphopoietin
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
VAS	Visuelle Analogskala

Tabellen

Tabelle 1**:** Definition von unkontrollierter und schwerer CRSwNP…….22

Tabelle 2. Indikation für die Biologika Therapie bei Patienten mit CRSwNP……27

Tabelle 3: Nasenpolypenscore (NPS) für die chronische Rhinosinusitis…….....38

Tabelle 4: Asthma Symptom Control: Punktevergabe ……..40

Tabelle 5. Kriterien für die Antwort auf die Biologika-Therapie bei Patienten mit CRSwNP…….…..43

Tabelle 6: Basischarakteristika der eingeschlossenen Patienten, sowie der Patienten die die Therapie abgebrochen oder umgestellt haben und die die Therapie bis zu mindestens einem Jahr fortgeführt haben …….……50

Abbildungen

Abbildung 1: Prävalenz der Kardinalsymptome der CRS…...……12

Abbildung 2: Klassifikation der primären CRS……..…..……15

Abbildung 3: Endotypen und Phänotypen der Rhinitis der primären CRS……...…...…15

Abbildung 4. Physiologische, gegen verschiedene Klasse von Pathogenen gerichtete, Immunantwort der Schleimhaut……..…..……17

Abbildung 5. Darstellung der Typ-2-Entzündung……..……...18

Abbildung 6: Arbeitsprotokoll……..……32

Abbildung 7: Sinonasal Outcomes Test-22 (SNOT-22)……...……..35

Abbildung 8. Visuelle Analogskala (VAS) für die chronische Rhinosinusitis……..…..…37
Abbildung 9: Nasenpolypenscore (NPS) für die chronische Rhinosinusitis……...……38

1. Einleitung

1.1 Chronische Rhinosinusitis: ein Überblick

1.1.1 Definition, Diagnose und epidemiologische Daten der chronischen Rhinosinusitis

Die Rhinosinusitis ist eine weltweit häufig auftretende Erkrankung, welche zu einer erheblichen Belastung der Gesellschaft in Bezug auf die Gesundheitsversorgung sowie zu Verbrauchs- und Produktivitätsverlusten führt (1) (2).

Die akute Rhinosinusitis (ARS) tritt plötzlich auf, meistens als Folge einer viralen Infektion, dauert weniger als 12 Wochen und betrifft jährlich 17-21 % der Bevölkerung (1) (2).

Demgegenüber wird die chronische Rhinosinusitis (CRS) bei Erwachsenen durch Symptome wie eine Behinderung der Nasenatmung oder Nasenausfluss über einen Zeitraum von mehr als 12 Wochen definiert. Zusätzlich müssen endoskopische oder radiologische Befunde für die Diagnose vorliegen (1).

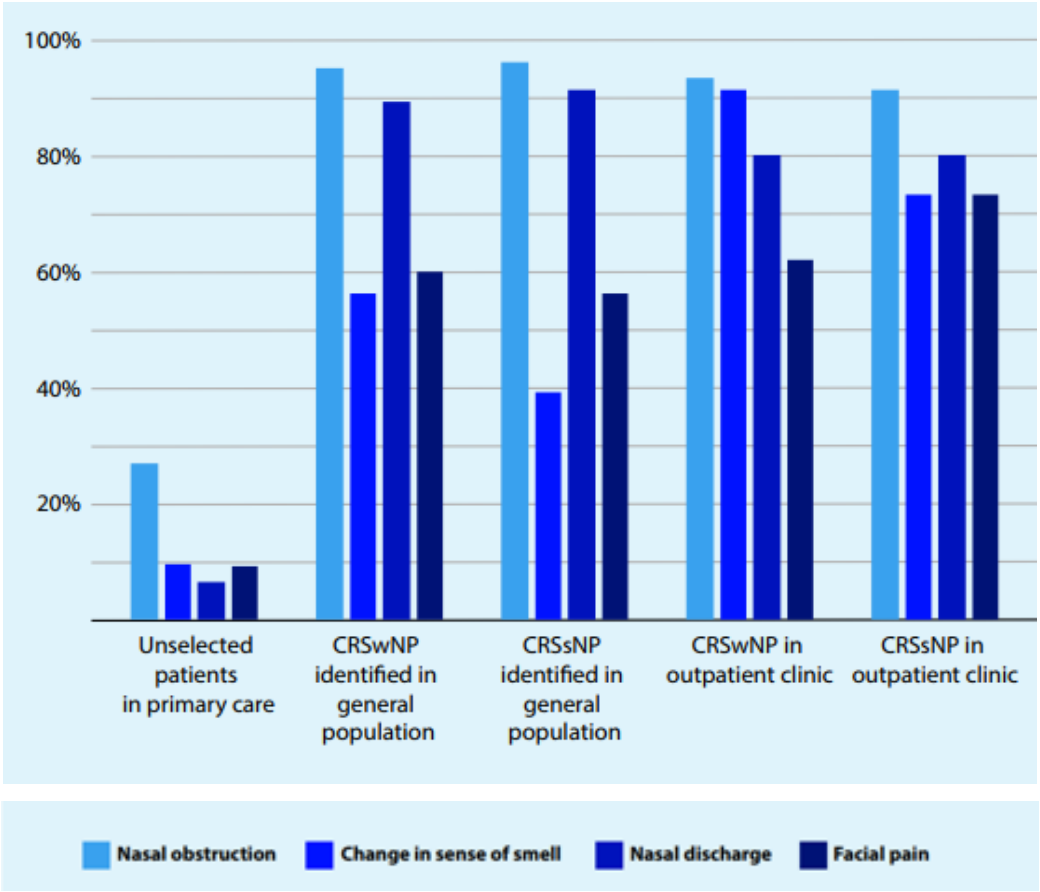


Abbildung 1: Prävalenz der Kardinalsymptome der CRS. [CRS = chronische Rhinosinusitis; CRSwNP = chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; CRSsNP = chronische Rhinosinusitis ohne Nasenpolypen] [(1)].

Die chronische Rhinosinusitis ist eine der häufigsten chronisch-entzündlichen Erkrankungen der Nase und ihrer Nebenhöhlen und hat einen hohen sozioökonomischen Einfluss (3) (4). Die chronische Rhinosinusitis weist eine Prävalenz von 5 bis 12 % in der globalen Bevölkerung auf. In Europa sind schätzungsweise 10,9 % der erwachsenen Bevölkerung betroffen, während in den Vereinigten Staaten eine Prävalenz von rund 11,2 % festgestellt wurde (2) (5) (6) (7). In der Literatur wird die Prävalenz der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps) in der allgemeinen Bevölkerung mit etwa 0,2-5,6 % angegeben (1) (8) (9) (10).

Bei der Klassifizierung nach Altersgruppen nimmt die Prävalenz von CRSwNP mit dem Alter bei Erwachsenen (≥18 Jahre) zu, insbesondere deutlich nach dem 40. Lebensjahr. Die chronische Rhinosinusitis ohne Nasenpolypen (chronic

rhinosinusitis without nasal polyps, CRSsNP) ist häufiger unter 40 Jahren. Diejenigen Patienten mit CRSwNP sind signifikant häufiger Zigarettenraucher, haben einen höheren BMI und häufig ein späteres Auftreten von Asthma (Auftreten nach dem 40. Lebensjahr) als die Patienten mit CRSsNP oder die Patienten ohne CRS (1) (11) (12). Es gibt keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Geschlechts (1).

Die CRS ist mit einer signifikanten Verringerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden und hat einen größeren Einfluss auf das soziale Funktionieren als die Angina pectoris oder die chronische Herzinsuffizienz (13; 14). Dies führt zu einer erheblichen Belastung der Gesellschaft in Bezug auf die Anforderungen an die Gesundheitsversorgung und den Produktivitätsverlust (15). Die Krankheitskosten, einschließlich Arztbesuchen und chirurgischer Eingriffe, belaufen sich in Europa auf etwa 1861 € pro Jahr für Patienten mit schwerer CRS (16), wobei die höchsten Kosten bei CRSwNP-Patienten anfallen (17). Die Gesundheitsausgaben für die Rhinosinusitis sind deutlich höher als bei anderen Krankheiten (1). Die indirekten Kosten (u. a. mit Produktivitätsverlust verbunden) machen den größten Teil des Gesamtbetrags aus (1) und werden in Europa auf 5659 € pro Patient pro Jahr geschätzt (18).

1.1.2. Klassifikation, Phänotypen und Endotypen der chronischen Rhinosinusitis

Die CRS wird zuallererst anhand ihrer Genese in primär und sekundär eingeteilt und basierend auf der anatomischen Verteilung wird jede Entität jeweils in eine lokalisierte und diffuse Erkrankung unterteilt (1).

Sowohl die primäre klinisch lokalisierte CRS als auch die primäre diffuse CRS werden jeweils in zwei Phänotypen unterteilt: die primäre lokalisierte CRS in die allergische Pilz-Rhinosinusitis (Allergic fungal Rhinosinusitis, AFRS) und die isolierte Sinusitis; durch die histologische Quantifizierung der Eosinophilenzahl (d.h. 10 Eosinophile/hpf (400x) oder höher laut den EPOS-Kriterien (1)) wird die primäre diffuse CRS in die eosinophile CRS (eCRS) und die Non-eCRS unterteilt.

Phänotypisch kann die CRS außerdem in CRS mit Nasenpolypen (CRSwNP) und in CRS ohne Nasenpolypen (CRSsNP) klassifiziert werden.

Das zunehmende Verständnis der Pathomechanismen von CRS in den letzten Jahren hat zu einer Einteilung der primären CRS in Endotypen geführt: ein Endotyp bei der CRS wird durch den zugrunde liegenden entzündlichen Pathomechanismus definiert, der durch spezifische Biomarker identifiziert werden kann (19) (20) (21). Viele weitere Klassifikationsschemata zur Definition von Endotypen sind möglich und können entwickelt werden. Für die derzeitige Biologika-Therapie, einschließlich anti-Interleukin (IL)-5, anti-IL-4, anti-IL-13 oder anti-IgE, ist die auf die Typ-2-Zytokine und ihre nachgeschalteten Mediatoren basierende Differenzierung am aussagekräftigsten und wird daher derzeit bevorzugt (21) (22). Eine Typ-2-Entzündung ist durch eine Erhöhung von Zytokinen wie IL-4, IL-5 und IL-13 sowie durch die Aktivierung und Rekrutierung von Eosinophilen und Mastzellen gekennzeichnet. Patienten mit einem Typ-2-Endotyp leiden in der Regel an schwereren Nasennebenhöhlenerkrankungen und Symptomen, an komorbidem Asthma, sind tendenziell viel resistenter gegen traditionelle Therapien und weisen eine hohe Rezidivrate im Vergleich zu reinen Typ-1- (durch IFN-γ und IL-12 gekennzeichnet) oder Typ-3-Endotypen auf (durch IL-17A und IL-22 gekennzeichnet) (1) (23) (24). Soweit heute bekannt, wird die Erkrankung in westlichen Industrienationen bei ca. 80% der Patienten mit CRSwNP durch eine Typ-2-Entzündung verursacht (4) (23). Um den natürlichen Krankheitsverlauf und das Ansprechen auf medizinische und chirurgische Interventionen abschätzen zu können, ist eine Unterscheidung des zugrunde liegenden Pathomechanismus in Typ-2 und nicht-Typ 2 daher sinnvoll (Abbildung 2 und 3) (25).

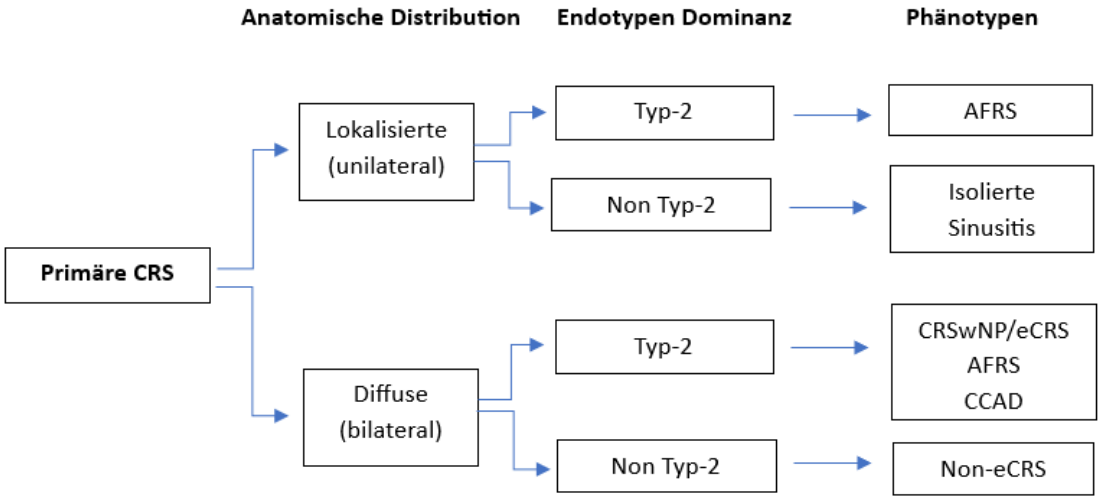


Abbildung 2. Klassifikation der primären CRS. Die primäre CRS kann anhand der anatomischen Distribution (unilateral oder diffus bilateral), der Dominanz der Endotypen (Typ-2 oder non-Typ-2) und der Phänotypen klassifiziert werden. [AFSR = allergic fungal Rhinosinusitis; CCAD = central compartment allergic disease; CRS = chronische Rhinosinusitis; CRSwNP = chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; eCRS = eosinophile chronische Rhinosinusitis] [Modifiziert nach: (1) (26)].

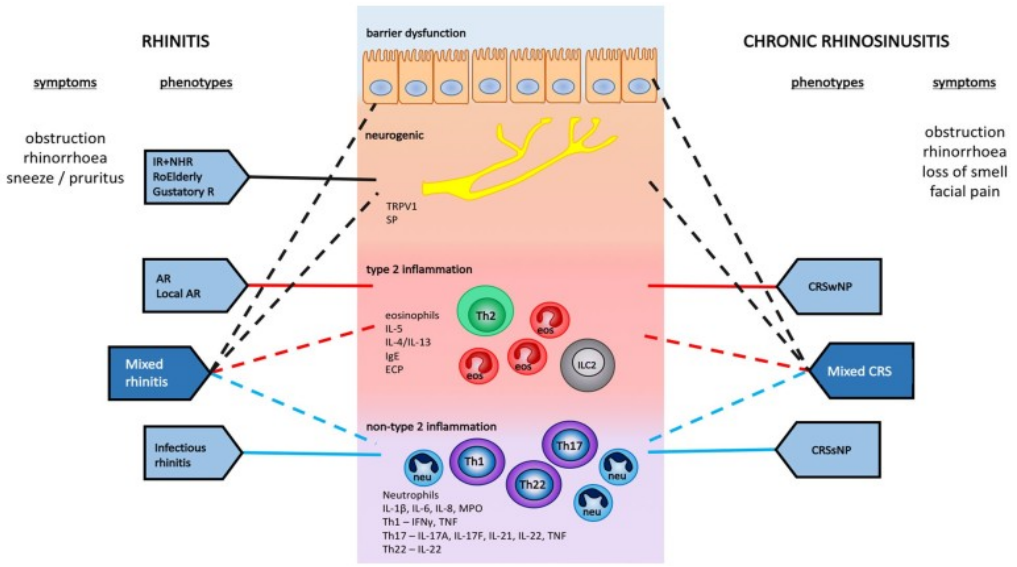


Abbildung 3. Endotypen und Phänotypen anderer Rhinitisformen und der primären CRS. Unterschiedliche Entzündungsformen der Nase bedienen sich ähnlicher Pathomechanismen wie die primäre bilaterale CRS. [durchgezogene Linien = Endotyp, der überwiegend dem Phänotyp zugrunde liegt; gestrichelte Linien = Endotypen, die möglicherweise zum Phänotyp beitragen; AR = allergische Rhinitis; CRSsNP = chronische Rhinosinusitis ohne Nasenpolypen; CRSwNP = chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen; IR = idiopatische Rhinitis; RoElderly = senile Rhinitis; Gustatory R = gustatorische Rhinitis] [(20)].

1.1.3. Pathophysiologie der chronischen Rhinosinusitis

In der Vergangenheit wurde die CRSsNP als Ergebnis einer unvollständig behandelten akuten bakteriellen Infektion betrachtet, die dann "chronisch" wurde (deshalb wurden häufig Antibiotika verordnet). Demgegenüber wurde bei der CRSwNP eine Beziehung zu lokalen oder systemischen "Allergien" postuliert (deshalb wurden häufig Kortikosteroide verordnet). Aktuell geht man davon aus, dass die CRS ein Syndrom multifaktorieller Ätiologie ist, welches aus einer dysfunktionalen Wechselwirkung zwischen verschiedenen Umweltfaktoren und dem Immunsystem des Wirts resultiert. Bei Patienten mit CRS ist die ansonsten intakte Schleimhaut, die eine Barriere zur Umwelt darstellt, nachhaltig geschädigt. Es resultiert eine chronische Entzündung, die zu Gewebeumbau und klinischen Symptomen führt. Außer bei der zystischen Fibrose wurden noch keine spezifischen genetischen oder epigenetischen Variationen entdeckt. Eine komplexe und variable Wirt-Umwelt-Interaktion wird vermutet (27).

Mit der Identifizierung molekularer Signalwege, welche sich am Epithel und im darunterliegenden Gewebe abspielen, ergaben sich daraus neue Therapieoptionen im Sinne einer personalisierten Medizin. Wenn die Barriere durchbrochen wird, wird eine selbstlimitierende immunabwehrende Reaktion erzeugt, die durch ein zelluläres und zytokinbasiertes Entzündungsmuster gekennzeichnet ist. Jedes Entzündungsmuster ist dabei auf eine von drei Klassen von Krankheitserregern gerichtet: Typ-1-Immunantworten zielen auf Viren ab; Typ-2-Antworten auf Parasiten und Typ-3-Antworten auf extrazelluläre Bakterien und Pilze (1) (25). Im Fall der chronischen Rhinosinusitis führt die Durchdringung der Barriere zu einer chronischen Entzündungsreaktion, die nicht beendet werden kann, aber typischerweise die Typ-1-, Typ-2- oder Typ-3-Wege allein oder in Kombination benutzt (Abbildung 4).

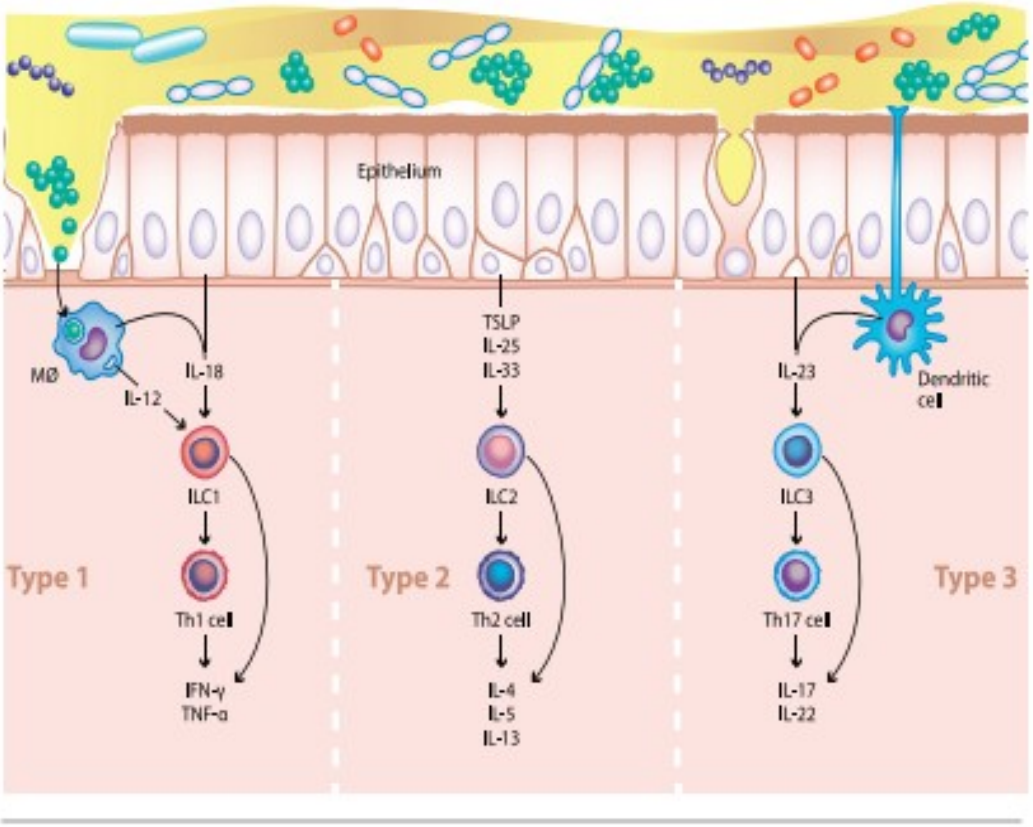


Abbildung 4. Physiologische, gegen verschiedene Klassen von Pathogenen gerichtete, Immunantworten der Schleimhaut. Die Typ-1-Antwort ist durch IFN-γ und IL-12 gekennzeichnet und gegen intrazelluläre Pathogene, meistens Viren, gerichtet. Die Typ-2-Antwort ist durch IL-4, IL-5 und IL-13 gekennzeichnet und ist gegen große extrazelluläre Parasiten gerichtet. Die Typ-3-Antwort ist durch IL-17A und IL-22 gekennzeichnet und ist gegen extrazelluläre Bakterien und Pilze gerichtet. Jede Antwort benutzt eine schnelle Antwort, durch eine angeborene Lymphozyten-Untergruppe (ILC1, 2 bzw. 3) vermittelt, die mit einer entsprechenden verzögerten T-Helfer-Untergruppe (Th1, Th2 bzw. Th17) verknüpft ist. Bei CRS sind diese Signalwege typischerweise mit der chronischen Aktivierung einer oder mehrerer dieser Reaktionen im Nasennebenhöhlengewebe verbunden [(1)].

Die Typ-2-Entzündung ist durch das Vorhandensein von Eosinophilen und Typ-2-Zytokinen wie IL-4, IL-5, IL-9 und IL-13 im peripheren Blut oder in der Nasenschleimhaut gekennzeichnet und von Th2-Zellen und Typ-2-angeborenen lymphatischen Zellen (ILC2) gesteuert (20) (21) (28). IL-25, IL-31, IL-33 und Thymusstromalymphopoietin (TSLP), die von Epithelzellen sezerniert werden, induzieren oder verstärken die Typ-2-getriebene Entzündung (29). Bei sensibilisierten Patienten werden Mastzellen durch den Kontakt mit Allergenen über Immunglobulin E (IgE) abhängige Mechanismen aktiviert (30) (Abbildung 5).

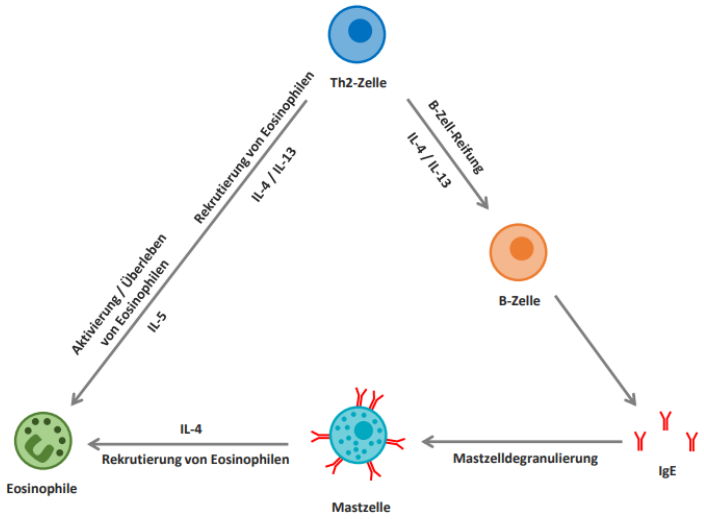


Abbildung 5. Darstellung der Typ-2-Entzündung. Die Abbildung illustriert die Rolle der Th2-Zellen in der Typ-2-Immunantwort: über die Sekretion der Zytokine IL-4, IL-5 und IL-13 fördern sie die Rekrutierung und das Überleben eosinophiler Granulozyten, die Differenzierung von B-Zellen sowie die IgE-Produktion, was wiederum zur Mastzelldegranulation führt [(31)].

Die CRS-Forschung hat gezeigt, dass Patienten mit einem reinen oder gemischten Typ-2-Endotyp tendenziell viel resistenter gegen die aktuellen Therapien sind und im Vergleich zu reinen Typ-1- oder Typ-3-Endotypen eine hohe Rezidivrate aufweisen (1) (23) (24). Ferner kann die Typ-2-Entzündung zwischen den Patienten in der Intensität deutlich variieren und es können Subtypen existieren, bei denen diskrete Aspekte des Signalwegs relativ verstärkt sind (z.B. Mastzellaktivierung, eosinophile Aktivierung und Aktivität der Plasmazellen). Der Umbau sinonasalen Gewebes bei CRS führt zu Polypenbildung, Becherzellhyperplasie und Anomalien der epithelialen Barriere, die für viele bzw. die meisten der CRS-Symptome verantwortlich sind. Durch den Gewebeumbau resultiert eine größere Durchlässigkeit der Barriere, welche die Persistenz oder das Wiederauftreten von CRS erleichtert. Diese Änderungen sind am deutlichsten bei der Typ-2-Entzündung und möglicherweise für die beobachtete größere Symptomatik und höhere Rate des Behandlungsversagens ursächlich.

1.1.4. Komorbiditäten der chronischen Rhinosinusitis mit nasalen Polypen

Die chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) tritt häufig in Verbindung mit anderen Typ-2-Erkrankungen auf. Dazu gehören unter anderem Asthma, nichtsteroidale Antirheumatika-exazerbierte Atemwegserkrankungen (NSAID-exacerbated respiratory disease, N-ERD), atopische Dermatitis/Ekzeme, allergische Rhinitis, Urtikaria, Nahrungsmittelallergien und eosinophile Ösophagitis (23).

Allergie

Studien zeigen keinen Unterschied in der Symptomschwere zwischen CRSwNP-Patienten mit oder ohne Atopie (32-36).

Immundefekte

Eine Meta-Analyse konnte zeigen, dass 23% der Patienten mit schwer zu behandelnder CRS und 13% der Patienten mit rezidivierender CRS einen Immunglobulinmangel aufwiesen (37).

Entzündung der unteren Atemwege

Mit der CRS koexistieren häufig Asthma, COPD oder Bronchiektasen (1) (38) (39). Sowohl die CRSwNP als auch das Asthma haben gemeinsame pathophysiologische Mechanismen (Endotyp), die die Krankheit antreiben, von denen die Typ-2-Entzündung am prominentesten ist (20). Die Prävalenz von Asthma liegt bei etwa 24% bei Patienten mit CRS im Vergleich zu 5% in der Allgemeinbevölkerung. Bei den Patienten mit Asthma gibt es ferner eine signifikant höhere Prävalenz von Nasenpolypen als bei Patienten ohne Asthma (47 vs. 22%) (40). Umgekehrt betrifft das Asthma 30%-70% der CRSwNP-Patienten (41). In einer Studie wurde die Prävalenz von Asthma mit 9,95% bei den Kontrollen, 21,2% bei Patienten mit CRSsNP und 44,9% mit CRSwNPs angegeben (42). Das Vorhandensein von Nasenpolypen korreliert mit der Schwere des Asthmas, unabhängig vom Raucherstatus, von 10%-30% bei leichtem Asthma bis 70%-90% bei schwerem Asthma (43) (44). Im Vergleich zu

Patienten ohne chronische Rhinosinusitis (CRS) oder mit chronischer Rhinosinusitis ohne Nasenpolypen (CRSsNP) tritt der Beginn von Asthma bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) typischerweise nach dem 40. Lebensjahr auf (45).

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID) – exazerbierte Atemwegserkrankung (N-ERD)

Die durch nichtsteroidale Antirheumatika (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAID) – exazerbierte Atemwegserkrankung (N-ERD) ist eine chronische eosinophile entzündliche Erkrankung der Atemwege, die bei Patienten mit Asthma und/oder CRSwNP auftreten kann und deren Symptome durch die Einnahme von NSAIDs, einschließlich Aspirin-, verschlimmert werden. Das Syndrom betrifft 1/10 der Patienten mit Asthma und Rhinosinusitis (46). In einer Studie (1470 Patienten, während der ambulanten Konsultation in der Sekundärversorgung rekrutiert, unabhängig von der vorherigen Behandlung in der Primär- oder Sekundärversorgung und unabhängig von einem vorherigen chirurgischen Eingriff) betrug die Prävalenz der selbstberichtetem Aspirin Sensitivität 2,3 in der Kontrollgruppe, 3,3 in CRSsNP-Patienten, 9,6 bei CRSwNP-Patienten und 40 % in der AFRS-Gruppe (42). Die Patienten mit CRSwNP und N-ERD leiden unter einer ausgeprägteren Symptomatik der oberen Atemwege, werden früher operiert, leiden häufiger an Rezidiven der Polypen nach der Operation und werden häufiger operiert als die Patienten mit CRSwNP ohne N-ERD (46).

Vaskulitis

Auch die ANCA-assoziierte Vaskulitis (Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA), und die mikroskopische Polyangiitis (MPA)) betreffen häufig die oberen Atemwege und insbesondere die Nase und deren Nebenhöhlen (1).

Mikroorganismen

Bei den Mikroorganismen hat der Biofilm von Staphylococcus aureus die größte Assoziation mit stark rezidivierenden und therapieresistenten Fällen von CRS,

möglicherweise wegen seines Potenzials, Antigene zu produzieren (47). Die Prävalenz der Biofilmbildung bei Patienten mit CRS liegt zwischen 29 und 72 % (1).

Andere assoziierte Erkrankungen

Weitere assoziierte Erkrankungen sind Sarkoidose, Mukoviszidose, Primäre Ziliendyskinesie, Pilz-Rhinosinusitis und vermutlich die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD). Risikofaktoren wie Rauchen, Luftverschmutzung und berufliche Exposition stehen in negativer Korrelation zu CRS-Symptomen (38) (48). Insbesondere bei Patienten mit CRSsNP zeigt die Konzentration an Luftschadstoffen eine direkte Beziehung zur Schwere der Symptome (49). Darüber hinaus wurde in einer retrospektiven Studie gezeigt, dass Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe ein höheres Risiko für die Entwicklung einer chronischen Rhinosinusitis im Vergleich zu Patienten ohne OSA haben (50). Allerdings korreliert die Schwere des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms (OSAS) nicht mit der Schwere der Rhinosinusitis (51) .

1.1.5. Charakteristika der chronischen Rhinosinusitis ohne nasalen Polypen

Die chronische Rhinosinusitis ohne Nasenpolypen (CRSsNP) ist häufiger als die mit Nasenpolypen (CRSwNP). Prädisponierende Faktoren sind allergische und nicht-allergische Erkrankungen der Atemwege, Epithelzellerkrankungen, Immundefizienzen, Autoimmunerkrankungen sowie bestimmte Infektionen. Umweltfaktoren wie Rauchen und Defekte des angeborenen Immunsystems tragen ebenfalls zur Pathogenese der CRSsNP bei (1). Histologisch zeigt die CRSsNP eine Verdickung der Basalmembran (Fibrose) und eine Hyperplasie der Becherzellen. Neutrophile und Chemokine wie TGF-β und CXCL-8 sind an der Gewebereparatur beteiligt (52).

1.2. Krankheitsbelastung, Kontrolle und Schweregrad der Erkrankung

Gesundheit ist ein multidimensionales Konzept, das den physischen, mentalen und sozialen Zustand umfasst (53) (54). Das Ziel der medizinischen Behandlung chronischer Krankheiten ist die klinische Kontrolle, definiert als ein Zustand, in dem der Patient asymptomatisch ist oder die Symptome die Lebensqualität nicht beeinträchtigen (1). Die CRS hat einen größeren Einfluss auf soziale Funktionen als die Angina pectoris oder die chronische Herzinsuffizienz (13).

Die „unkontrollierte“ CRSwNP ist definiert als persistierende oder wiederkehrende CRSwNP trotz langfristigem Einsatz intranasaler Kortikosteroide (INCS) und mindestens einer Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden in den letzten zwei Jahren (23). Nur wenige Real-World-Studien haben die Belastung durch einen unkontrollierten Krankheitszustand nach diesen Kriterien untersucht. Eine Studie hat gezeigt, dass mindestens 40% der CRS-Patienten trotz maximaler medizinischer und chirurgischer Behandlung eine unkontrollierte Erkrankung aufweisen (55). Der Schweregrad der CRSwNP wird anhand der Auswirkungen auf die Lebensqualität und eines Nasenpolypen-Scores (NPS) von ≥ 4 von 8 Punkten bewertet (23) (41) (Tabelle 1).

Tabelle 1: Definition von unkontrollierter und schwerer CRSwNP. [*ESS*, Endoscopic sinus surgery; *GCS*, glucocorticosteroid; *INCS*, inhaled corticosteroid; *NCS*, nasal congestion score; *NPS*, nasal polyp score; *SNOT-22*, 22-Item Sino-Nasal Outcome Test; *VAS*, Visuelle Analogskala]. [Modifiziert nach (23)]

Diagnose der unkontrollierten schweren CRSwNP	
Unkontrolliert: persistente oder wiederkehrende CRSwNP trotz langfristiger intranasaler Kortikosteroide (INCS) und mit Gebrauch von mindestens einer Anwendung systemischer Kortikosteroide* in den vorangegangenen 2 Jahren und/oder nach vorheriger sinonasaler Operation*	**Schwer**: bilaterale CRSwNP mit einem NPS ≥ 4 und persistenten Symptomen trotz langfristiger intranasaler Kortikosteroide (INCS) mit der Notwendigkeit einer Add-on-Behandlung.
- Langfristig niedrig dosierte systemische Kortikosteroide werden bei CRSwNP nicht empfohlen - Ein Zyklus systemischer Kortikosteroide bezieht sich auf ein Minimum von 5 Tagen mit einer Dosierung von 0.5-1 mg/Kg/Tag oder mehr - Vorherige sinonasale Operation bezieht sich auf jeden chirurgischen Eingriff (von Polypenresektionen bis konventionellen	- Bilaterale Polypen in der nasalen Endoskopie - NPS ≥ 4 von 8 - Vorhandensein persistenter Symptome, bewertet durch: Verlust im Riechscore ≥ 2 Punkte NCS (0-3) ≥ 2 Punkte SNOT-22 ≥ 40 Punkte Total VAS-Symptome ≥ 5 auf 10 cm

endoskopischen NNH-Operationen oder ausgedehnten Eingriffen	
* oder mit einer medizinischen Kontraindikation oder vom Patienten abgelehnt	

1.3. Therapie der chronischen Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP)

Aktuelle Standard-of-Care-Optionen für die CRSwNP haben oft Einschränkungen. Diese Optionen umfassen insbesondere die Nasendusche, die Anwendung topischer und systemischer Kortikosteroide sowie die chirurgische Behandlung. Auch die Gabe von Langzeit-Antibiotika, topischen Antibiotika oder die Implantation von kortikosteroid-freisetzenden Implantaten können in Frage kommen. Bei Patienten mit N-ERD ist die Aspirin-Dauertherapie nach Desaktivierung (Aspirin treatment after desensitization, ATAD) mit oral verabreichtem Aspirin eine weitere Option.

Die Nasenspülung mit isotonischer Kochsalzlösung oder Ringer-Laktat ist eine wirksame Behandlung bei CRS-Patienten, eventuell mit Zugabe von Xylitol, Natriumhyaluronat und Xyloglucan zur Spülungslösung.

Es konnte festgestellt werden, dass die Langzeitbehandlung mit nasalen Kortikosteroiden (INCS) bei Patienten mit CRS wirksam und sicher ist und dass diese kaum Nebenwirkungen verursacht (1) (56) (57). Wenn sich die Symptome verschlimmern, bieten systemische Kortikosteroide im Rahmen einer kurzfristigen Behandlung eine vorübergehende Wirksamkeit, die nachteilige Effekte gegenüber einer Langzeitanwendung verhindert, jedoch auch bei kurzzeitiger Gabe nicht ohne Nebenwirkungen durchgeführt werden kann (1) (58) (59). Die chirurgische Behandlung erfolgt typischerweise bei Versagen der konservativen Therapie.

Bezüglich der Gabe von Langzeit-Antibiotika besteht allerdings Bedarf an größeren qualitativ hochwertigen Studien.

Die Anwendung von topischen Antibiotika wird international nicht befürwortet.

Die postoperative Implantation von kortikosteroid-freisetzenden Implantaten hat einen nachweisbaren, aber geringen Einfluss auf die Nasenobstruktion, reduziert

allerdings deutlich die Notwendigkeit einer Operation sowie den Nasenpolypen-Score. Größere Studien sind derzeit noch notwendig.
Abschließend kann bei Patienten mit N-ERD die ATAD in Betracht gezogen werden. Diese ist wirksam bei der Verbesserung der Lebensqualität und der Gesamtpunktzahl der nasalen Symptome, ist jedoch mit erheblichen nachteiligen Wirkungen des längerfristig einzunehmenden Aspirins assoziiert (1) (46).

1.3.1. Zugelassene Antikörper Therapie für die chronische Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP)

Eine effektive Therapieoption für eine zugrunde liegende Typ-2-Entzündung der CRSwNP stellt die zielgerichtete Therapie mittels monoklonaler Antikörper dar. Diverse immunmodulierende Antikörper haben sich in den letzten Jahren in Indikationsgebieten mit ähnlichen Entzündungsabläufen, wie z.B. Asthma, Urtikaria oder atopischer Dermatitis, erfolgreich in Zulassungsprogrammen bewährt. Diese greifen entweder in IgE- (Omalizumab), IL-4/IL-13- (Dupilumab) oder IL-5- (Mepolizumab) vermittelte Immunreaktionen bei der CRSwNP ein (60) (61). Das EPOS 2020 Gremium sowie die multidisziplinäre Sitzung des EUFOREA-Expertenausschusses, der Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA) und die Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNOKHC) empfehlen, die Biologika-Therapie bei Patienten mit CRSwNP, die die Kriterien für die Behandlung mit monoklonalen Antikörpern erfüllen, einzuleiten (1) (41) (62).

Dupilumab (Dupixent®) war das erste in Deutschland zugelassene Biologikum für die Indikation CRSwNP. Dies ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper gegen eine Untereinheit des IL-4-Rezeptors und hemmt damit die Signalübertragung von IL-4 und IL-13 Zytokinen (die Schlüsselfaktoren für Typ-2-Entzündungen). Das Biologikum wird als subkutane Injektion verabreicht.
Dieser Antikörper wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) bereits 2017 für die Behandlung der atopischen Dermatitis und 2019 des schweren Asthmas zugelassen.

Seit Oktober 2019 wurde er von der EMA als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS) zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen zugelassen (63). Die Phase-III-Studien haben eindeutig die Vorteile der Zugabe von Dupilumab gezeigt (8). In den letzten Jahren wurde eine zunehmende Anzahl an Real-World-Daten bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab für die CRSwNP veröffentlicht.

Omalizumab (Xolair®) ist seit August 2020 zusätzlich zu intranasalen Kortikosteroiden (INCS) bei erwachsenen Patienten mit CRSwNP, bei denen keine ausreichende Krankheitskontrolle durch eine Therapie mit INCS erzielt wird, zugelassen. Der Antikörper ist seit 2005 zur Behandlung von allergischem, IgE-vermitteltem Asthma sowie seit 2013 als Zusatztherapie für die Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) mit unzureichendem Ansprechen auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika, zugelassen. Im Gegensatz zur Indikation "allergisches Asthma" ist in der Fachinformation kein Verweis auf die IgE-vermittelte Genese der CRSwNP als Voraussetzung aufgeführt.
Omalizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv das humane Immunglobulin (Ig)-E blockiert und damit dessen Bindung an den IgE-Rezeptor auf Basophilen und Mastzellen verhindert. Zudem reduziert Omalizumab die Aktivität und die Anzahl der IgE-Rezeptoren auf der Oberfläche der Basophilen, sodass weniger freie IgE-Moleküle gebunden werden können. Dadurch wird die Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Histamin und Leukotrienen aus den Mastzellen und die IgE-vermittelte Entzündung gehemmt (64).

Seit Juli 2021 ist Mepolizumab (Nucala®) der dritte für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP zugelassene Antikörper. Nucala ist ferner als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma, als Zusatzbehandlung bei schubförmiger remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) und bei Vorliegen eines Hypereosinophilen Syndroms (HES) zugelassen. Mepolizumab bindet als

monoklonaler Antikörper IL-5 und verhindert damit die Bindung an die α-Untereinheit des IL-5-Rezeptors auf Eosinophilen (65).

1.3.1.1. Indikationen für die Antikörper Therapie für die chronische Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP)

Biologika sind kostenintensive Medikamente, weshalb die Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebotes aus SGB V § 12 für die Anwendung im deutschen GKV-System von besonderer Bedeutung ist (62). Fünf wichtige Kriterien für die Entscheidung bezüglich der Indikation einer Therapie mit Biologika bei CRSwNP mit vorheriger Nasennebenhöhlenoperation wurden von der EUFOREA- sowie von der EPOS-Arbeitsgruppe und der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNOKHC) etabliert: 1) Nachweis einer Typ-2-Entzündung (biologischer Biomarker), 2) Bedarf an systemischen Kortikosteroiden in den vergangenen 2 Jahren (außer bei medizinischer Kontraindikation oder Ablehnung durch den Patienten), 3) Erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität, 4) Signifikanter Geruchsverlust und 5) Diagnose von komorbidem Asthma (1) (23) (41) (62) (Tabelle 2).

Es wurde der Schluss gezogen, dass Biologika bei Patienten mit beidseitigen Nasenpolypen indiziert sind, die sich in der Vergangenheit einer Nasennebenhöhlenoperation unterzogen haben und 3 der oben genannten Kriterien erfüllen. Eine ausführliche Diskussion wurde darüber geführt, ob Biologika bei Patienten ohne vorgegangene NNH-Operationen verschrieben werden können. Es wurde beschlossen, dass, wenn diese Patienten die Kriterien für schweres Asthma erfüllen, die Zulassungskriterien erfüllt werden und die Biologika Behandlung durch den Pulmologen verschrieben werden können. Bei Patienten mit schwerem CRSwNP und leichtem bis mittelschwerem Asthma und bei denen noch nie eine Nasennebenhöhlenchirurgie durchgeführt wurde, müssen mindestens 4 der oben genannten Kriterien erfüllt werden.

Als Kontraindikationen für die Einleitung einer Biologika-Therapie, wurden die folgenden Kriterien definiert: 1) CRSsNP und fehlende Anzeichen einer Typ-2-Entzündung, 2) Mukoviszidose, 3) Einseitige Nasenpolypen, 4) Mukozele, 5)

Allgemeine Kontraindikationen für Biologika Behandlungen wie Immundefekte, 6) Patientenbezogene Faktoren wie mangelnde Compliance (1) (23) (41).

Tabelle 2. Indikation für die Biologika Therapie bei Patienten mit CRSwNP. [eos = eosinophile; hpf = High powered field; NNH = Nasennebenhöhlen; SNOT = Sinonasal Outcomes Test]. [Modifiziert nach (1) (23) (41) (66)].

Indikationen für die Biologika Therapie für Behandlung der CRSwNP
Bilaterale Nasenpolypen bei Patienten, die sich bereits einer NNH-Operation unterzogen haben*
* Außergewöhnliche Umstände ausgeschlossen (z.B. Kontraindikation gegen Chirurgie)

Drei Kriterien erforderlich

*Vier Kriterien falls keine NNH-Chirurgie

Kriterien	Cut-off Punkte
Evidenz einer Typ 2 Entzündung	Gewebe eos ≥ 10/hpf, ODER Serum eos ≥ 150, oder gesamt-IgE ≥100
Bedarf an systemischen Kortikosteroiden oder Kontraindikation gegen systemische Kortikosteroiden im letzten 2 Jahren	2 ≥ Zyklus pro Jahr, ODER Langzeit (>3 Monate) niedrigdosierte Steroide
Erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität	SNOT-22 ≥ 40
Erheblicher Geruchsverlust	Anosmie im Riechtest (Punktzahl je nach Test)
Diagnose komorbides Asthma	Asthma, das regelmäßig inhalative Kortikosteroide benötigt

1.4. Fragestellung

Zum Zeitpunkt der Erfassung der Daten für die Doktorarbeit (2021-2022) existieren in der Literatur wenige Phase-IV-Studien bezüglich der Wirksamkeit bzw. Sicherheit der Behandlung von CRSwNP mittels Dupilumab (67-74). Im Jahr 2022 wurde die erste prospektive, beobachtende, globale Registerstudie eingeleitet, mit dem primären Ziel, die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten für die

Behandlung mit Dupilumab über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren zu erfassen (75).

Es lassen sich für die vorliegende Arbeit folgende zentrale Fragestellungen und Ziele ableiten:

1. Charakterisierung von Patienten in einem Real-World Setting.
2. Wirksamkeit von Dupilumab auf nasale Symptome und klinische Zeichen der CRSwNP.
3. In welchem Ausmaß verbessert Dupilumab das Riechvermögen bei Patienten mit CRSwNP und welche Faktoren korrelieren mit einer Verbesserung des Riechens während der Therapie.
4. Auswirkungen von Dupilumab auf Typ-2-Komorbiditäten, wie Asthma, die häufig bei Patienten mit CRSwNP auftreten.
5. Laborchemische Indikatoren für eine Typ-2-Entzündung und die Auswirkungen von Dupilumab
6. Sicherheitsprofil von Dupilumab in der Behandlung von CRSwNP
7. Charakterisierung von Patienten, die die Dupilumab-Therapie abgebrochen oder auf eine andere Behandlung umgestellt haben.

Da diese Frage bisher nicht ausreichend beantwortet werden konnte und es zu deutlichen Unterschieden in der Riechverbesserung nach der Therapie unter den Patienten kommt, sollen mit der hier vorliegenden Studie mögliche korrelierende Faktoren mit dem Riechvermögen während der Therapie mit Dupilumab untersucht werden. In der Studie von Bachert et al. konnte erstmalig eine Verbesserung des Riechvermögens durch Dupilumab bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis (CRS) gezeigt werden. Hier zeigten 74 % der Patienten eine Anosmie vor der Behandlung, wohingegen nur 30 % eine Anosmie danach aufwiesen (8). Somit scheint die chronische Entzündung entscheidend für die Entstehung bzw. Therapierbarkeit des Riechens bei CRS zu sein.

2. Material und Methoden

2.1. Material

2.1.1. Patientenkollektiv

Für diese Arbeit wurden Krankenakten von 152 Patienten, welche sich im Zeitraum von Januar 2020 bis Dezember 2022 in der Spezialsprechstunde für Nasen- und Nasennebenhöhlenbeschwerden der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Eberhard-Karls-Universität Tübingen vorstellten, retrospektiv ausgewertet. Eingeschlossen wurden Patienten mit schwerer unkontrollierter CRSwNP, welche die Kriterien für die Therapie mit Dupilumab erfüllten und über 18 Jahre alt waren. Die Entscheidung für die Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper erfolgte im Einklang mit den aktuellen Empfehlungen der EPOS-Arbeitsgruppe, EUFOREA Consensus Gruppe und der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNOKHC) (1) (41) (62).

Schwangerschaft und Stillzeit, wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen (z.B. schwerer Diabetes mellitus Typ II, M. Parkinson, Niereninsuffizienz), die mit Störungen der olfaktorischen Funktion einhergehen können, sowie akute Entzündungen der Nase und Nasennebenhöhlen galten als Ausschlusskriterien.

Diese Studie wurde von der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen genehmigt unter der Projektnummer 873/2018BO2. Die Studie befindet sich im Einklang mit der Deklaration von Helsinki (76) (77).

Alle Patienten gaben eine schriftliche Einverständniserklärung vor der Teilnahme an der Studie.

2.1.2. Datenerhebung

Als Material wurden anamnestische, klinische und laborchemische Daten erfasst. Die Daten wurden in Tabellenform und anonymisiert abgelegt.

Die Patienten wurden vor dem Beginn der Therapie, nach der 6. Dupilumab-Gabe (nach 3 Monaten), nach der 12. Dupilumab-Gabe (nach 6 Monaten), nach der 18. Dupilumab-Gabe (nach 9 Monaten) sowie nach der 24. Dupilumab-Gabe (nach 12 Monaten) untersucht.

Neben dem Datum der ersten Dupilumab Gabe sowie dem Alter der Patienten zu diesem Zeitpunkt wurden unter anderem folgende Patientencharakteristika dokumentiert: Geschlecht, Nebenerkrankungen, Zahl der vorherigen Nasennebenhöhlen Operationen und Jahr der letzten Operation, vorherige beziehungsweise aktuelle Akutbehandlung (orales Kortison), Monate seit der Einnahme der letzten systemischen Kortisontherapie, vorherige beziehungsweise aktuelle Aspirin-Dauertherapie nach Desaktivierung (ATAD), vorherige Einnahme eines anderen Biologikums und Laborparameter (Eosinophilenzahl und gesamte IgE-Zahl im Blut). Im Rahmen der Nebenerkrankungen wurden insbesondere die Typ-2-Erkrankungen erfasst. Des Weiteren dienten digitale Patientenakten (Arztbriefe sowie Befunde von durchgeführten Untersuchungen oder Behandlungen) zur Recherche, falls bestimmte Daten in Einzelfällen nicht dokumentiert waren. Die SNOT-22-Fragebögen, Visuelle Analoge Skala (VAS)-Bögen und GINA-Score-Bögen wurden den Patienten ausgehändigt, ausgefüllt und entsprechend berechnet. Klinisch wurden der endoskopische NPS sowie das Riechvermögen mittels Sniffin´ Sticks evaluiert. Laborchemisch wurden die Eosinophilenzahl sowie die gesamte IgE-Zahl durch eine Blutabnahme bestimmt.

Schließlich wurden die aufgetretenen Nebenwirkungen sowie der Zeitpunkt des eventuellen Therapieabbruchs beziehungsweise der Umstellung auf ein anderes Biologikum erfasst.

Auf sämtliche Daten wurde dann retrospektiv zugegriffen. Deren Dokumentation erfolgte zwischenzeitlich in Microsoft Excel-Tabellen, welche anschließend für die statistischen Auswertungen in einer SPSS-Datei zusammengefügt wurden.

2.1.2.1 Personenbezogene Daten

Die Daten wurden anonymisiert gespeichert, indem den Teilnehmern Nummerncodes zugewiesen wurden. Der Zuweisungsschlüssel und die personenbezogenen Daten (Name, Geburtsdatum, Post- und E-Mail-Adresse, Telefonnummer) waren und sind ausschließlich dem Prüfarzt zugänglich; sie werden 2 Jahre nach Veröffentlichung der Studie vernichtet. Die nur mit den Nummern gekennzeichneten Studiendokumente wurden in Papier- und digitaler Form im Arbeitsbereich Riechen & Schmecken der Universitäts-HNO Klinik Tübingen abgelegt und sind nur den Mitarbeitern des Studienteams zugänglich.

2.1.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics 28.0.1.0 für Microsoft. Die statistischen Methoden werden im Kapitel 2.2.4. erläutert.

2.2. Methoden

2.2.1. Arbeitsprotokoll

Im folgenden Flussdiagramm ist der chronologische Ablauf dieser Arbeit dargestellt (Abbildung 6).

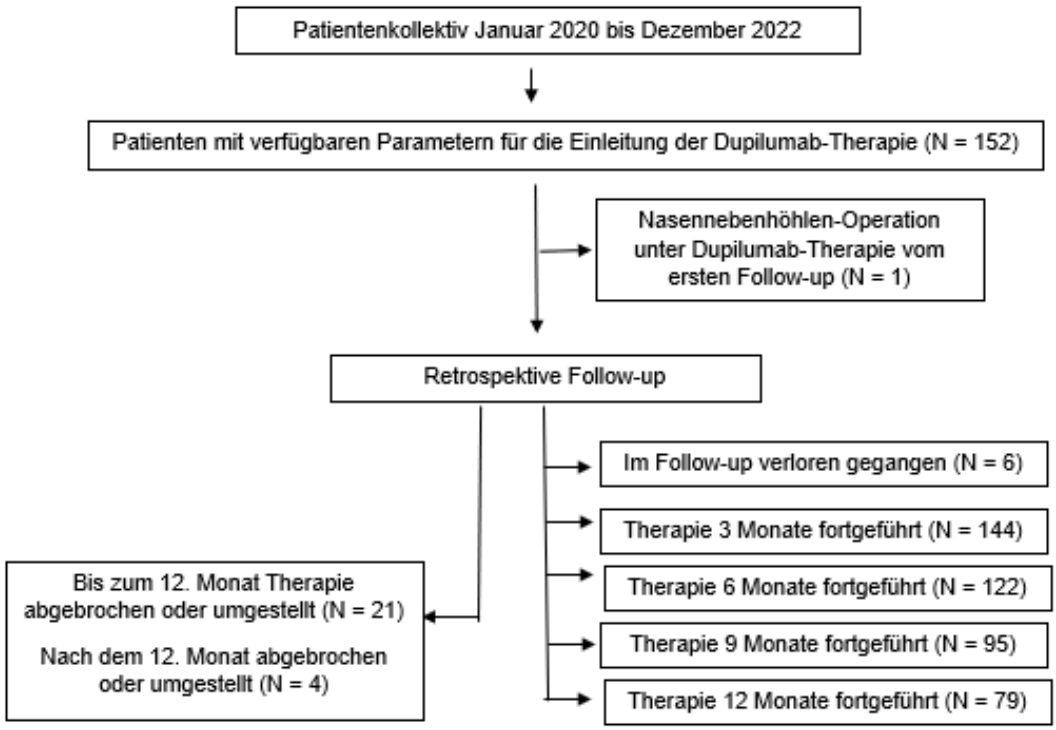


Abbildung 6: Arbeitsprotokoll. Flussdiagramm des Patientenkollektivs, bei dem zwischen Januar 2020 und Dezember 2022 die Dupilumab-Therapie eingeleitet wurde. Bei 152 Patienten lagen die notwendigen Parameter für die Einleitung der Therapie vor. Eine Patientin wurde aufgrund einer Nasennebenhöhlenoperation während der Dupilumab-Therapie bereits vor dem ersten Follow-up ausgeschlossen. Sechs Patienten gingen im Verlauf des Follow-ups verloren. Bei insgesamt 25 Patienten wurde die Therapie entweder abgebrochen oder auf ein anderes Biologikum umgestellt (davon bei 21 innerhalb der ersten 12 Monate, bei 4 nach dem 12. Monat). Zum Zeitpunkt der Datenerfassung hatten 144 Patienten die Therapie mindestens 3 Monate, 122 mindestens 6 Monate und 95 mindestens 9 Monate fortgeführt und befanden sich weiterhin im Follow-up. Insgesamt führten 79 Patienten die Therapie über 12 Monate fort.

Zunächst wurde die Therapie mittels Dupilumab der Leitlinien nach bei 152 Patienten eingeleitet. Im retrospektiven Follow-up wurden die Patienten auf die klinischen und laborchemischen Parameter verlaufskontrolliert.

2.2.2. Skalen, Scores, laborchemische Befunde und deren Bewertung

Skalen und Scores

Im medizinischen Alltag dienen Skalen und Scores u. a. zur Einschätzung und Klassifizierung von Krankheitsbildern oder Verletzungsmustern, der Erstellung

von Diagnosen und bieten die Möglichkeit, verschiedene Patientenzustände in einheitlicher Nomenklatur beschreiben zu können. Ein wichtiges Einsatzgebiet ist die statistische Erfassung. Aus manchen Scoring-Systemen lassen sich mittelbar auch Behandlungsstrategien und Prognosen ableiten. Um den Schweregrad und die Kontrolle der CRS sowie deren Komorbiditäten, insbesondere des Asthmas, beschreiben zu können, werden im fachärztlichen Alltag verschiedene Skalen und Scores angewendet. Im Folgenden werden die für diese Arbeit ausgewählten Scores erläutert.

Sinonasal Outcomes Test-22 (SNOT-22)

Das primäre Ziel medikamentöser Behandlungen bei chronischen Erkrankungen besteht darin, eine klinische Kontrolle zu erreichen und aufrechtzuerhalten, die als Krankheitszustand definiert werden kann, bei dem ein Patient asymptomatisch ist oder die Symptome die Lebensqualität nicht negativ beeinflussen (1). Es existieren zahlreiche validierte CRS-spezifische Quality of Life (QoL)-Scores, wie der Rhinosinusitis Disability Index (RSDI), der Chronic Sinusitis Survey (CSS), der Sinonasal Outcomes Test-20 (SNOT-20), der Sinonasal Outcomes Test-22 (SNOT-22) und der Rhinokonjunktivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ). Eine Methode, therapeutische Ergebnisse zu messen, ist die Festlegung des Schwellenwerts für eine bestimmte Ergebnismessung, die den kleinsten klinisch wichtigen Unterschied (MCID, minimal clinically important difference) zeigt. Dies ist die kleinste Änderung eines Behandlungsergebnisses, die ein einzelner Patient als wichtig identifizieren und die auf eine Änderung des Patientenmanagements hindeuten würde (78).

Der SNOT-Fragebogen ist ein validiertes Bewertungsinstrument (1) und einer der für die CRS am weitesten verbreiteten, krankheitsspezifischen, gesundheitsbezogenen angewendeten Fragebögen (79). Der SNOT-20 GAV ist die validierte deutsche Version des amerikanischen SNOT-20 (80), welcher wiederum auf einer Validierung des Rhinosinusitis Outcome Measure 31 (RSOM-31) beruht (81).
Der Gesamt-SNOT wird errechnet, indem die einzelnen Antwort-Scores addiert

werden. In der deutschen Version finden sich auch drei Subscores, um „primäre nasale Symptome“ (PNS), „sekundäre rhinogene Symptome“ (SRS) und die „allgemeine Lebensqualität“ (ALQ) genauer zu differenzieren. Die Berechnung dieser Untergruppen erfolgt durch Addieren der jeweiligen Antwortpunkte und Division des erhaltenen Wertes durch die maximal erreichbare Summe innerhalb des Subscores sowie anschließender Multiplikation mit 100 (80). Der SNOT-22 (Abbildung 7) wird in den letzten Jahren am häufigsten angewendet (z. B. in der Liberty Sinus Phase-III Studie von Bachert et. al., der Zulassungsstudie für Dupilumab bei CRSwNP (8)). Da der SNOT-22 Score erst im Jahr 2021 für die deutsche Sprache validiert wurde (79), wurde bei den bis zu diesem Datum untersuchten Patienten der SNOT-20-GAV Score erhoben. Um die sukzessiv erfassten SNOT-22-Daten damit vergleichen zu können, wurde eine Neuskalierung von SNOT-20 zu SNOT-22 durchgeführt (vgl. Paragraf 2.2.6).

Die statistisch validierte Definition für die Stratifizierung der CRS durch den SNOT-22 wurde von Toma et al. durchgeführt. Anhand des SNOT-22 wird die CRS bei einem Score von 8 bis einschließlich 20 als „mild“, „bei >20-50 als „moderat“ und bei einem Wert >50 als „schwer“ definiert (82). Für den SNOT-22 wurde die MCID als ≥ 8.9 bestimmt (83). Der SNOT-Fragebogen wurde zum Beginn der Therapie sowie bei jedem geplanten Follow-up Termin erfasst.

Bitte kreuzen Sie, gemäß Ihren **Symptomen** pro Frage eine Zahl an:

SNOT 22	Kein Problem	Sehr geringe Probleme	Kleines Problem	Mittelgradiges Problem	Hochgradiges Problem	Schlechter kann es nichtmehr werden		5 wichtigsten Symptome
1) Bedürfnis sich zu schnäuzen	0	1	2	3	4	5		◇
2) Verstopfte Nase	0	1	2	3	4	5		◇
3) Gehäuftes Niesen	0	1	2	3	4	5		◇
4) Laufende Nase	0	1	2	3	4	5		◇
5) Husten	0	1	2	3	4	5		◇
6) Sekretabfluss in den Rachen	0	1	2	3	4	5		◇
7) Dickes Nasensekret	0	1	2	3	4	5		◇
8) Druckgefühl auf den Ohren	0	1	2	3	4	5		◇
9) Schwindel	0	1	2	3	4	5		◇
10) Ohrschmerzen	0	1	2	3	4	5		◇
11) Schmerzen/Druck im Gesicht	0	1	2	3	4	5		◇
12) Geruchs-/Geschmacksverlust	0	1	2	3	4	5		◇
13) Einschlafprobleme	0	1	2	3	4	5		◇
14) Nächtliches Erwachen	0	1	2	3	4	5		◇
15) Schlechter Schlaf	0	1	2	3	4	5		◇
16) Müdigkeit nach Erwachen	0	1	2	3	4	5		◇
17) Tagesmüdigkeit	0	1	2	3	4	5		◇
18) Leistungsminderung	0	1	2	3	4	5		◇
19) Konzentrationsminderung	0	1	2	3	4	5		◇
20) Frustration/Unruhe/Reizbarkeit	0	1	2	3	4	5		◇
21) Traurigkeit	0	1	2	3	4	5		◇
22) Meine Erkrankung verursacht mir Schamgefühl und ist mir peinlich	0	1	2	3	4	5		◇

Bitte markieren Sie die Symptome, welche Sie am meisten beeinträchtigen (maximal 5 Stück)

Abbildung 7. Sinonasal Outcomes Test-22 (SNOT-22). [Modifiziert nach: (79)].

Visuelle Analogskala (VAS)

In Übereinstimmung mit den Empfehlungen des EPOS 2020 kann eine visuelle Analogskala (VAS) zur Selbsteinschätzung der nasalen Beschwerden angewendet werden (1). Es konnte gezeigt werden, dass die visuelle Analogskala bei sino-nasalen Symptomen mit dem Schweregrad des SNOT-22 korreliert (85). Die VAS ist eine 10-Punkte-Skala, die die Wahrnehmung der Patienten erfasst, wie störend ihre Symptome sind, von 0 (überhaupt nicht störend) bis 10 (äußerst störend). Ein Score von 0-3 (einschließlich) ist als „mild“ definiert, von > 3-7 (einschließlich) als „moderat“ und von > 7- 10 als „schwer“. Im Allgemeinen ist die QoL eher mit VAS-Werten von 5 oder mehr betroffen (86).

Als minimale klinisch relevante Verbesserung wurde eine Veränderung des gesamten VAS-Symptom-Scores von ≥ 2 Punkten vorgeschlagen (23). Die Teilnehmer wurden instruiert, wie sie die VAS vor der ersten Verwendung ausfüllen sollten. Es wurden die folgenden fünf Parameter erhoben: 1) Nasenatmungsbehinderung/nasale Obstruktion („bekommen Sie schlecht Luft durch die Nase?“), 2) Rhinorrhoe/postnasaler Drip („haben Sie Nasenlaufen oder läuft Ihnen Sekret den Rachen runter?“), 3) Gesichtsdruck/-schmerzen („spüren Sie ein Druckgefühl oder Schmerzen im Gesichtsbereich?“), 4) Hyposmie („wie schätzen Sie Ihren Geruchssinn ein?“), 5) Fatigue/Schlafstörungen („haben Sie Probleme durchzuschlafen, fühlen sich müde oder abgeschlagen?“) (Abbildung 8). Ein Punkt >5 wirkt sich auf die Lebensqualität der Patienten aus (nur bei CRS bei Erwachsenen validiert) (1) .

Eine sinonasale VAS für die totalen sino-nasalen Symptome (Total Nasal Symptom Score, TNSS) wurde ferner berechnet. Wie bei der Studie von Doulaptsi et al. (89) wurde die TNSS als Mittelwert der entsprechenden kategorisierten Symptome verwendet.

Die VAS wurde zum Beginn der Therapie sowie bei jedem Follow-up Termin erfasst.

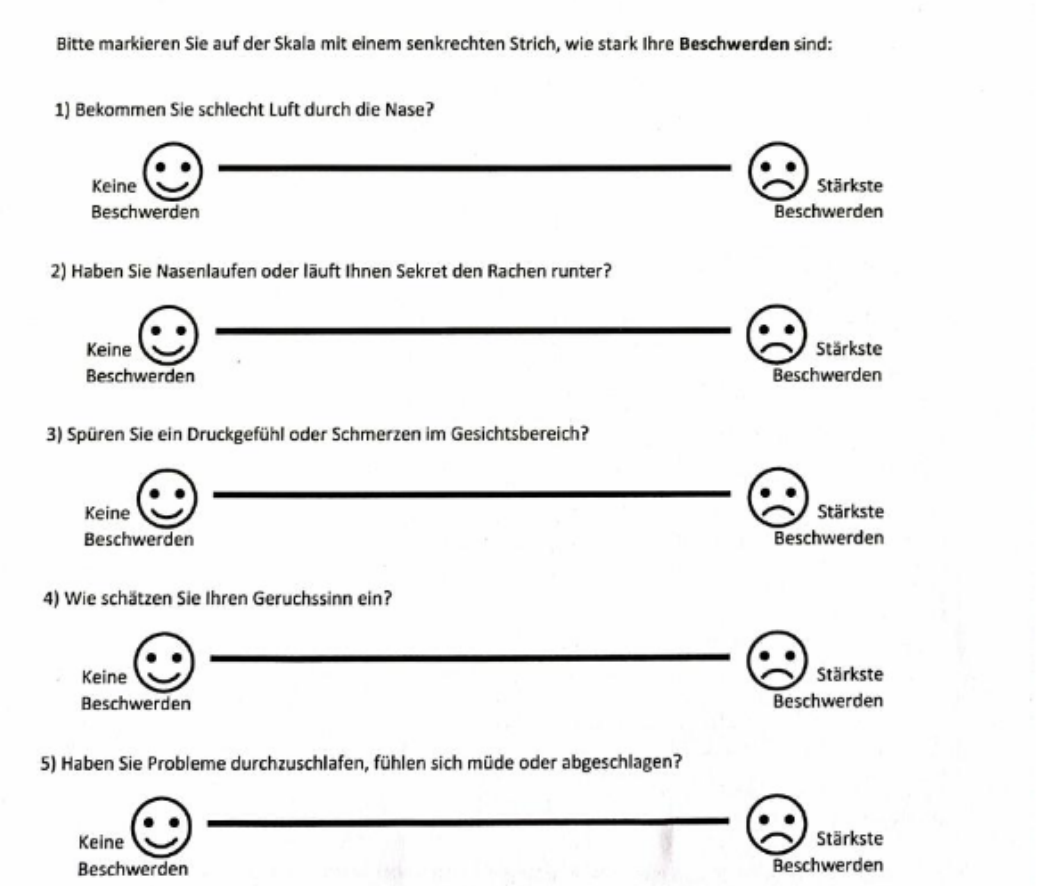


Abbildung 8. Visuelle Analogskala (VAS) für die chronische Rhinosinusitis. [Modifiziert nach (1)].

Nasenpolypenscore (NPS)

Um den Schweregrad der CRSwNP bestimmen zu können, sollte zudem eine Beurteilung des Ausmaßes der Nasenpolypen erfolgen. Gemäß dem EUFOREA Expert Board wird der endoskopische Nasenpolypen-Score (NPS) verwendet, um die Größe der Nasenpolypen zu beurteilen (23) (90). Für jedes Nasenloch wird die Größe der Polypen auf einer Skala von 0 (keine Polypen) bis 4 (vollständige Verlegung der Nasenhöhle) bewertet. Die Werte jedes Nasenlochs werden zum bilateralen NPS kombiniert, der entsprechend Werte von 0 bis 8 annehmen kann (Abbildung 9, Tabelle 3).

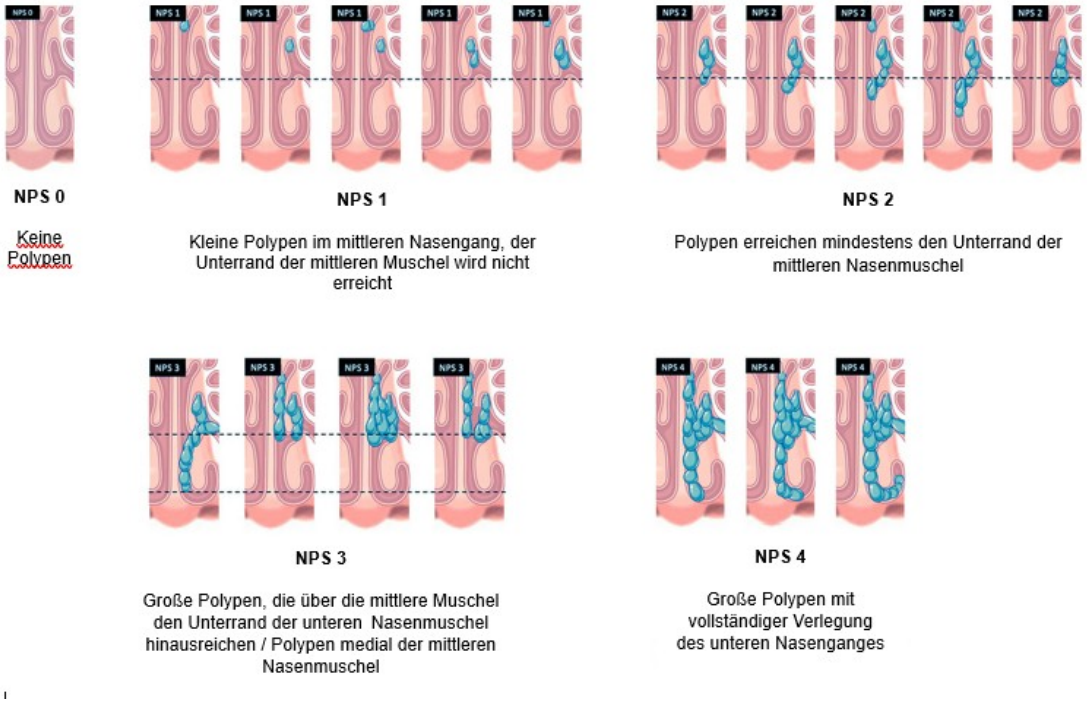


Abbildung 9.Nasenpolypenscore (NPS) für die chronische Rhinosinusitis. Der Nasenpolypenscore bewertet die Größe der Polypen in jedem Nasenloch mittels nasaler Endoskopie [(90)].

Tabelle 3. Nasenpolypenscore (NPS) für die chronische Rhinosinusitis. Der Nasenpolypenscore bewertet die Größe der Polypen in jedem Nasenloch mittels nasaler Endoskopie [Modifiziert nach (90)(91)(92)].

		Rechts	Links
0	Keine Polypen		
1	Kleine Polypen im mittleren Nasengang, der Unterrand der mittleren Muschel wird nicht erreicht		
2	Polypen erreichen mindestens den Unterrand der mittleren Nasenmuschel		
3	Große Polypen, die über die mittlere Muschel den Unterrand der unteren Nasenmuschel hinausreichen / Polypen medial der mittleren Nasenmuschel		
4	Große Polypen mit vollständiger Verlegung des unteren Nasenganges		
	Summe		

Für den gesamten endoskopischen NPS wurde kein klinisch wichtiger Unterschied (MCID) festgestellt. Im Einklang mit den anderen Studien über die Biologika Wirksamkeit definierten wir einen Responder als einen Teilnehmer, der in Abwesenheit einer Operation, zu einem bestimmten Zeitpunkt eine Verbesserung (Abnahme) des gesamten endoskopischen NP-Scores um ≥1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert erreicht (8) (23) (88) (93) (94).

Riechtest, Sniffin´ Sticks

Die am meisten verbreiteten Tests, um die Beeinträchtigung des Geruchssinnes zu erfassen, sind der nordamerikanische UPSIT (95), seine Kurzversion (SIT, B-SIT) und der europäische Sniffin' Sticks (1) (96) (97). Die Batterie "Sniffin' Sticks" (Identifikationstest) ist ein weit verbreitetes Instrument zur Beurteilung der olfaktorischen Leistung, das sowohl in der täglichen klinischen Praxis als auch in der wissenschaftlichen Forschung eingesetzt wird. Nach der ersten Veröffentlichung vor mehr als 20 Jahren wurden die Test-Retest-Zuverlässigkeit und die Validität nachgewiesen (96), woraufhin der Test erfolgreich kulturübergreifend adaptiert wurde.

Jeder Patient erhielt eine Riechtestung vor der ersten Dupilumab-Gabe sowie bei jedem Follow-up Termin. Beim Screening-Identifikationstest (4-5 Minuten Dauer) werden 12 Stifte (Sticks Test 12 Items, SST-12) mit verschiedenen überschwelligen Düften angeboten und ein Duft muss aus einer Liste von jeweils vier Antwortmöglichkeiten ausgewählt werden (98) (99). Individuelle Punktzahlen können auf Standardwerte für (a) Normosmie (normale olfaktorische Funktion), (b) Hyposmie (beeinträchtigte olfaktorische Funktion) oder (c) funktionelle Anosmie (restliche oder fehlende olfaktorische Funktion) bezogen sein (100) (101). Laut Hummel et al. liegt bei einem Score von 1 bis 6 der Verdacht auf Anosmie, bei 7-10 auf eine Hyposmie und für Werte von 11 und 12 eine Normosmie vor.

Global Initiative for Asthma (GINA) Score

Komorbides Asthma kann mit dem GINA (Global Initiative for Asthma) Score überwacht werden (102) (103), der mit einfachen Ja- oder Nein-Fragen die Symptomkontrolle anhand der asthmabedingten Symptomhäufigkeit, des nächtlichen Aufwachens und der Aktivitätseinschränkung, und bei Patienten, die kurz wirkende β2-Agonisten (SABA) verwenden, die Häufigkeit der SABA-Anwendungen, erfasst. Höhere Werte deuten auf einen schlechteren Status hin, demgegenüber je niedriger der Score, desto besser wird das Asthma kontrolliert. Symptomfrei wird das Asthma als „gut kontrolliert" definiert, mit 1-2 Symptomen als „teilweise kontrolliert" und mit 3-4 Symptomen als „unkontrolliert" (Tabelle 4).

Tabelle 4: Asthma Symptom Control: Punktevergabe. Durch Addition der zutreffenden Punktzahlen kann der Grad der Kontrolle der Asthmasymptome errechnet werden [Modifiziert nach: (102)]

Kontrolle der Asthmasymptome	**Grad der Kontrolle der Asthmasymptome**			
Hatten Sie in den letzten 4 Wochen folgende Symptome		**Gut kontrolliert**	**Teilweise kontrolliert**	**Unkontrolliert**
Häufiger als zweimal in der Woche tagsüber Symptome	☐ Ja ☐ Nein	Kein Symptom	1-2 Symptome	3-4 Symptome
Nächtliches Aufwachen durch Asthma	☐ Ja ☐ Nein			
Gebrauch von Bedarf Medikation für Symptome häufiger als zweimal in der Woche	☐ Ja ☐ Nein			
Aktivitätseinschränkung durch Asthma	☐ Ja ☐ Nein			

Laborchemische Hinweise auf eine Typ-2-Entzündung

Aktuell geht man davon aus, dass der CRSwNP in ca. 80% der Fälle eine Typ-2-Entzündung zugrunde liegt (4) (21). Diese ist durch eine Erhöhung von IgE, Zytokinen wie IL-4, IL-5 und IL-13 und eine Aktivierung und Rekrutierung von

Eosinophilen und Mastzellen gekennzeichnet. Die derzeit verwendeten wichtigsten Biomarker sind die Serum-Eosinophilen und der Serum-gesamt-IgE-Spiegel (1). Die Serum-Eosinophilen sind ein Biomarker, um eine eosinophile CRS (eCRS), mit oder ohne Nasenpolypen, feststellen zu können. Der Grenzwert für Serum-Eosinophilen wurde auf ≥150 Zellen/µl, für die Blut-gesamt-IgE auf ≥ 100 IU/ml festgelegt (66). Blut- und Schleimhautseosinophilenzahl korrelieren ferner signifikant mit dem Lund-Mackay CT und endoskopischen Scores bei Patienten mit Nasenpolypen (104). Außerdem besteht ein Zusammenhang zwischen erhöhtem Spiegel von Gesamt-IgE, spezifischem IgE und eosinophiler Entzündung in NPs, die für die Pathophysiologie der Nasenpolypen relevant sein können (105). Es wurde ferner gezeigt, dass eine höhere Blut- und Gewebeeosinophilenzahl mit einer unkontrollierten CRS korreliert (106).

2.2.3. Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Therapieassoziierte Nebenwirkungen wurden systematisch erfasst und anhand eines binären Antwortformats (Ja/Nein) dokumentiert.

2.2.4. Bewertung des klinischen Ansprechens auf ein Biologikum

Die Bewertung des klinischen Ansprechens erfolgte anhand der Empfehlungen des EPOS 2020 sowie der EUFOREA-Kriterien (41) (66).

Folgende Kriterien für das Ansprechen auf die Biologika-Therapie wurden definiert (Tabelle 5): reduzierte Nasenpolypengröße, reduzierter Bedarf an systemischen Kortikosteroiden, verbesserte Lebensqualität, verbesserter Geruchssinn, reduzierte Auswirkungen von Komorbiditäten. Je nach Verbesserung der einzelnen Kriterien wurde das Ansprechen wie folgt

klassifiziert: schlechtes (1-2 Kriterien), gutes (3-4 Kriterien) oder ausgezeichnetes Ansprechen (5 Kriterien).

Die Beurteilung des Ansprechens auf die Behandlung wird üblicherweise nach 6 Monaten durchgeführt.

Tabelle 5. Kriterien für die Antwort auf die Biologika-Therapie bei Patienten mit CRSwNP. [MCID = minimal clinically important difference; SNOT = Sinonasal Outcomes Test; VAS = Visuelle Analogskala] [Modifiziert nach (23) (41).]

Definition des Ansprechens auf die Biologika-Therapie			
Bewertung von 5 Kriterien			
• Reduzierte Nasenpolypengröße Reduzierung von ≥ 1 in der Nasenendoskopie • Reduzierter Bedarf an systemischen Kortikosteroiden • Verbesserte Lebensqualität Reduzierung von ≥ 8.9 (MCID) in dem SNOT-22 oder Reduzierung von ≥ 2 cm in der VAS für die gesamte Symptome • Verbesserter Geruchssinn Von Anosmie zu Hyposmie / Normosmie, Verbesserung von ≥ 0.5 • Reduzierte Auswirkungen von Komorbiditäten			
↓			
Beurteilung der Behandlung			
↓			
Keine Antwort 0 Kriterien	Schlechte Antwort 1-2 Kriterien	Moderate Antwort 3-4 Kriterien	Exzellente Antwort 5 Kriterien
Falls keine Kriterien: Abbruch der Behandlung			

2.2.5. Follow-up

Die Datenerhebung erfolgte mittels des geplanten klinischen Follow-ups alle drei oder sechs Monate in der Biologika-Sprechstunde der HNO-Abteilung der UKT.

Der primäre kombinierte Endpunkt bestand aus der Bewertung der MCID, der Änderung in der VAS, im NPS sowie im Riechtest. Ferner bestand er aus der Bewertung der Nebenwirkungen. Die aufgetretenen Nebenwirkungen wurden erfasst. Für die sekundären Endpunkte wurde die Änderung im GINA-Score definiert.

Die Dupilumab Therapie wurde bei 152 Patienten eingeleitet. Ein Patient wurde bereits nach der 1. Gabe operiert und wurde daher von der gesamten Auswertung ausgeschlossen. Von den verbliebenen 151 Patienten gingen 6 Patienten (4%) während des Follow-ups verloren und konnten nicht über 360 Tage verlaufskontrolliert werden.

Zum Zeitpunkt der Datenauswertung hatten 144 Patienten (95,4 %) die Dupilumab-Therapie über mindestens drei Monate erhalten, 122 Patienten (80,8 %) über sechs Monate, 95 Patienten (62,9 %) über neun Monate und befanden sich weiterhin im Follow-up. 79 Patienten (52,3 %) führten die Therapie über 12 Monate fort und konnten über 360 Tage verlaufskontrolliert werden. Die Therapie erfolgte dabei ohne begleitenden Bedarf an systemischen Kortikosteroiden oder NNH-Operationen. Zum Zeitpunkt der 12-Monats-Auswertung befanden sich 46 von 151 Patienten (30,5 %) noch im Follow-up.

Die Therapie wurde bei 25 Patienten (16,6%) abgebrochen oder umgestellt.

Es wurde kein Todesfall beobachtet.

2.2.6. Statistische Methoden

Nichtparametrische Verfahren

Die Basischarakteristika der Patienten sowie einige Endpunkte waren teilweise nominalskalierte Merkmale. Zur Analyse der Häufigkeitsverteilung von Merkmalen bei unabhängigen Stichproben wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet, um signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zu ermitteln (stochastische Unabhängigkeit). Für Daten, die weder nominalskaliert noch normalverteilt waren (wie der Riechtest-Score, die serum-Eosinophilen und die serum-IgE-Zahl), kam der Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen und der Wilcoxon rank-sum test bei abhängigen Stichproben zum Einsatz.

Für die entsprechende Korrelation wurde die Spearmann Korrelation angewendet.

Das festgelegte Signifikanzniveau lag bei 5 % (signifikant bei $p < 0,05$).

Parametrische Verfahren

Ein Teil der erfassten Daten war intervallskaliert und normalverteilt, wie z.B. das Patientenalter (Jahren), der SNOT-22 (Punktzahl) und der Nasenpolypenscore (Punktzahl).

Um zu ermitteln, ob sich die Mittelwerte einigen Daten der Patientengruppe (= abhängige oder unabhängige kategorische Variable) bezüglich dieser intervallskalierten Charakteristika signifikant unterscheiden, wurden T-Tests durchgeführt.

Für die Häufigkeitsverteilung dieser Merkmale wurde der T-Test durchgeführt. Für die entsprechende Korrelation wurde die Pearson Korrelation angewendet.

Missing Data Analyse

Da nicht bei allen Patienten die Vorstellung alle drei Monaten in unserer Klinik erfolgte, sondern manchmal alle sechs Monaten, wurde eine Missing Data Analyse (Analyse fehlender Werte) durchgeführt.

Die Analyse fehlender Werte trägt dazu bei, Informationsverluste zu erkennen und die durch unvollständige Daten verursachten Probleme zu minimieren. Wenn sich Fälle mit fehlenden Werten systematisch von Fällen ohne fehlende Werte unterscheiden, können die Ergebnisse irreführend sein. Außerdem können fehlende Daten die Genauigkeit der berechneten Statistiken beeinträchtigen, da weniger Informationen vorliegen als ursprünglich geplant. Ein weiteres Problem besteht darin, dass die Annahmen, die vielen statistischen Verfahren zugrunde liegen, auf vollständigen Fällen basieren und fehlende Werte die erforderliche Theorie erschweren können.

Als Methode für echte Einschätzung wurden außerdem Gemischte Modelle verwendet.

Regressionsanalyse mit gemischten Modellen

Um den Wert einer Variable basierend auf dem Wert einer anderen Variablen vorhersagen zu können, wird die lineare Regression verwendet. Die vorherzusagende Variable wird als abhängige Variable bezeichnet.

Die Regressionsanalyse mit gemischten Modellen (Mixed Model = MM), auch Mehrebenenmodell genannt, ist eine Erweiterung der linearen Regression. Aufgrund ihres Vorteils im Umgang mit fehlenden Werten werden Mixed-Effects-Modelle häufig traditionelleren Ansätzen wie der Varianzanalyse mit wiederholten Messungen vorgezogen. Es handelt sich um eine spezifische Methode zur Analyse von Längsschnittdaten, die die Varianz innerhalb und zwischen Subjekten ordnungsgemäß berücksichtigt. Der Begriff „gemischtes Modell“ bezieht sich auf die Kombination aus festen Effekten (Modellkomponenten, die systematische Zusammenhänge abbilden, wie zeitliche Veränderungen und/oder experimentell induzierte Gruppenunterschiede) und zufälligen Effekten, die die Variabilität zwischen den Subjekten um diese systematischen Effekte herum modellieren (108). Bei der klassischen linearen Regression kann man weder einen festen Effekt pro Gruppe noch einen Prädiktor auf Gruppenebene einschließen. Ein gemischtes Modell erlaubt hingegen sowohl die Modellierung eines Zufallseffekts für Gruppen als auch die Einbeziehung gruppenspezifischer Prädiktoren als feste Effekte.

Um zu ermitteln, ob sich die Mittelwerte bestimmter Patientenparameter mit der Fortführung der Therapie signifikant verändern, wurde die Mixed Model Regressionsanalyse durchgeführt. Zu den Mittelwerten wurden jeweils die entsprechenden Standardabweichungen angegeben. Das Modell wurde verwendet, um wiederholte Messungen zu analysieren (Messungen zum Therapiebeginn, der als Referenzzeitpunkt dient, sowie nach 3, 6, 9 und 12 Monaten). Die wiederholten Messungen (jeweils für SNOT-22, TNSS, NAB-VAS, Riechvermögen-VAS, Riechtest, NPS, Serum-Eosinophile und IgE-Werte) bildeten die abhängigen Variablen. Die unabhängigen Variablen setzten sich zusammen aus den nicht wiederholten Messungen und der Zeit. Es wurden das

unstrukturierte Modell mit random intercepts und die festen Effekte untersucht. Die Zeit wurde als Dummy-Variable modelliert.

SNOT-Neuskalierung

Bis Anfang 2021 wurde der SNOT-20 GAV-Fragebogen von den Patienten ausgefüllt. Nachdem der SNOT-22 für den deutschsprachigen Raum validiert wurde, füllten die Patienten ab Anfang 2021 diesen Fragebogen aus (SNOT-20 vor der ersten Gabe N= 52; SNOT-22 vor der ersten Gabe N= 100; SNOT-20 nach 3 Monaten N= 20; SNOT-22 nach 3 Monaten N= 125; SNOT-20 nach 6 Monaten N= 5; SNOT-22 nach 6 Monaten N= 84). Die Neuskalierung des SNOT-20 (Skala von 0 bis 100) auf den SNOT-22 (Skala von 0 bis 110) wurde wie folgt umgerechnet: Neuer Wert = ((max' − min') / (max − min)) × (Wert − min) + min', wobei max und min die Grenzen der ursprünglichen Skala (SNOT-20) und max' sowie min' die Grenzen der Zielskala (SNOT-22) darstellen.

3. Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Basis-Charakteristika des Patientenkollektivs, die Evaluation der klinischen Parameter vor und während der Therapie mit Dupilumab, die aufgetretenen Nebenwirkungen, das Verhältnis zwischen klinischen Parametern und Wirkung der Therapie, sowie die möglichen Risiko-Faktoren, die deren Wirkung beeinflussen können, als Ergebnisse dieser Arbeit präsentiert.
Das hierfür ausgewählte Patientenkollektiv umfasst 152 Patienten mit der Diagnose einer unkontrollierten CRSwNP, die zwischen Januar 2020 und Dezember 2022 an der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde Tübingen behandelt wurden. Diese wurden leitliniengetreu mit 300 mg Dupilumab subkutan alle zwei Wochen als Add-on-Therapie zu intranasalen Kortikosteroiden therapiert.

Da ein Patient vor dem 3. Monat unter Dupilumab operiert wurde, wurde dieser aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen.

Sechs Patienten (4 %) wurden während der Follow-ups verloren (5 Patienten im 6. Monat, 1 Patient im 9. Monat).

Zum Zeitpunkt der Datenanalyse befanden sich insgesamt 46 Patienten (30,5 %) im Follow-up. 144 (95,4 %) Patienten hatten die Therapie zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens drei Monate erhalten. Fünf Patienten hatten weniger als 6 Gaben erhalten, bei zwei (1,3 %) Patienten wurde die Therapie bereits abgebrochen oder umgestellt. 122 (80,8 %) Patienten hatten die Therapie mindestens sechs Monate erhalten (12 Patienten befanden sich noch im Follow-up), 95 (62,9 %) neun Monate. 79 Patienten (52,3 %) hatten die Therapie über mindestens zwölf Monate erhalten und konnten über 360 Tage verlaufskontrolliert werden.

Die Therapie wurde nach ca. 6 Monaten abgebrochen bzw. umgestellt (Mittelwert: nach 13,3 Gaben ± 7,74), bei 4 Patienten nach 12 Monaten.

Bis zum 12. Monat wurde die Therapie mit Dupilumab insgesamt bei 21 Patienten (13,9 %) abgebrochen, davon wurden 11 (7,3 %) auf ein anderes Biologikum umgestellt und 10 (6 %) pausierten komplett. Bei 4 Patienten wurde die Therapie nach dem 12. Monat abgebroche n bzw. umgestellt. Unter den 151 Patienten hatten daher 25 Patienten (16,6 %) die Therapie abgebrochen oder umgestellt. Bei 47 Patienten (31,1 %) traten Nebenwirkungen auf, bei 10 davon wurde die Therapie abgebrochen und bei 8 auf ein anderes Biologikum umgestellt. Bei drei Patienten (2 %) traten schwere Nebenwirkungen auf (Hypereosinophiles Syndrom, EGPA, Aufflammen einer Colitis Ulcerosa). Beim Rest der Patienten, die die Therapie bis zu mindestens 1 Jahr fortgeführt haben, waren die Nebenwirkungen gut erträglich (z.B.: Juckreiz, Rötung oder Quaddel im Bereich der Einstichstelle bei 3,8 %, 5,1 % und 3,8 % der gesamten Patienten) und viele davon verschwanden im Follow-Up.

Von den 151 Patienten wurden 14 (9,3 %) als „Poor Responder“ eingeschätzt, bei 2 davon wurde die Therapie komplett abgebrochen und bei 7 wurde die Therapie auf ein anderes Biologikum umgestellt. Fünf Patienten haben die Dupilumab-Therapie fortgeführt. Drei Patienten von den 14 „Poor Respondern“ wurden operiert.

Fünf Patienten (3,3 %) waren „Poor Responder“ und hatten auch Nebenwirkungen.

Die demografischen Merkmale und klinischen Ausgangswerte der gesamten Kohorte sowie die Merkmale der Untergruppen der Patienten, die das ganze Jahr mit Dupilumab behandelt wurden, und der Untergruppe, die die Therapie beendeten, sind in Tabelle 6 dargestellt. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Untergruppen in Bezug auf klinische und demografische Merkmale gefunden.

Zudem wurden initial bei einigen der 122 asthmatischen Patienten (80,8 %) nicht alle notwendigen Parameter zur Berechnung des entsprechenden GINA-Score dokumentiert (vgl. Kapitel „Berechnung der Risikoscores“). Es fehlt dementsprechend die initiale Bewertung des GINA-Scores bei 13 (8,6 %) Patienten.

Tabelle 6: **Basischarakteristika der eingeschlossenen Patienten, sowie der Patienten die Therapie abgebrochen oder umgestellt haben und die die Therapie bis zu mindestens einem Jahr fortgeführt haben.** 46 Patienten (30,5%) befanden sich zum Zeitpunkt der Datenerfassung noch im Follow-up, setzten jedoch die Therapie fort. Der p-Wert < 0.05 wurde zur Veranschaulichung der signifikanten Unterschiede zwischen der initialen gesamten Gruppe und der Gruppe „Therapie abgebrochen oder umgestellt“ und „Therapie bis zum 1 Jahr fortgeführt“. [MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; IQR = Interquartile Range (Interquartilabstand); NNH = Nasennebenhöhlen; NSAR = nicht steroidale Antirheumatika; GINA = Global Initiative for Asthma; SNOT= Sinonasal Outcomes Test; VAS = Visuelle Analogskala, TNSS = Total Nasal symptom Score.] Das festgelegte Signifikanzniveau lag bei 5 % (signifikant bei $p < 0,05$).

	Gesamt (N =151)	**Therapie abgebrochen oder umgestellt (N = 25 =16,6%)**	**p-Werte (Gesamt – Therapie abgebrochen oder umgestellt)**	**Therapie 1 Jahr (N=79=52,3%)**	**p-Werte (Gesamt - Therapie bis zum 1 Jahr fortgeführt)**
Alter – Jahren, Mittelwert (± SD)	53,56 (± 14,6)	54,32 (± 15,62)	0,103	53,56 (± 13,73)	0,847
Geschlecht, Weiblich, N (%)	70 (46,4%)	15 (60,0%)	0,186	36(45,6%)	0,486
NNH-Operationen					
Wie viele Jahren seit letzter NNH-Operation (Jahren), Median* (IQR)	4 (5,25)	4 (7,75)	0,512	4 (5,5)	0,161
Anzahl Nasen-Polyp Operationen, Median* (IQR)	2 (2)	2 (3)	0,774	2 (1)	0,100
Keine Operation N (%)	5 (3,3%)	1 (4,2%)	1,00	2 (2,5%)	0,456
≥ 1 vorgegangene Operation N (%)	146 (96,7%)	24 (96,0%)	1,00	77 (97,5%)	0,456
≥ 3 vorgegangenen Operationen N (%)	65 (43%)	12 (48,0%)	0,659	38 (48,1%)	0,125
≥ 5 vorgegangenen Operationen N (%)	19 (12,46%)	5 (20,0%)	0,327	9 (11,4%)	0,414
≥ 10 vorgegangenen Operationen N (%)	2 (1,3%)	1 (4,0%)	0,318	1 (1,3%)	0,728
Bisherige Therapie					
Systemische Behandlung mit Kortikosteroiden vor dem Beginn der Therapie mit Dupilumab (%)	96 (63,6%)	15 (60%)	0,591	51 (64,6%)	0,463
Wie vielen Monaten seit letzter systemischer Behandlung mit Kortikosteroiden, Median* (IQR)	4 (11)	3,25 (12)	0,439	5,50 (10,38)	0,423
Aspirin Desaktivierung in der Vergangenheit N (%)	16 (10,6%)	2 (8,0%)	0,447	11 (13,9%)	0,129
Einnahme von anderen Biologika vor Dupilumab N (%)	8 (5,3%)	2 (8,0%)	0,350	3 (3,8%)	0,309
Komorbiditäten					
Komorbidität, N (%)	145 (96%)	23 (92,0%)	0,279	78 (98,7%)	0,085
Keine Komorbidität, N (%)	6 (4%)	2 (8.0%)	0,279	1 (1,3%)	0,085
Asthma, N (%)	122 (80,8%)	16 (64,0%)	0,29	65 (82,3%)	0,390
Ty- 2 (einschließlich Asthma, NSAR-Unverträglichkeit, Samter Trias), N (%)	127 (84,1%)	18 (72,0%)	0,128	69 (87,3%)	0,180
Asthma (ohne Samter Trias), N (%)	61 (40,4%)	8 (32,0%)	0,381	33 (41,8%)	0,423

NSAR-Unverträglichkeit (ohne Samter Trias), N (%)	14 (9,3%)	4 (16,0%)	0,266	9 (11,4%)	0,256
Samter Trias N (%)	61 (40,4%)	8 (32,0%)	0,381	32 (40,5%)	0,555
Andere Typ-2-Entzündungen N (%)	78 (51,7%)	14 (56,0%)	0,826	38 (48,1%)	0,226
Andere Allergien (außer NSAR), N (%)	95 (62,9%)	18 (72,0%)	0,368	48 (60,8%)	0,343
Intermittente allergische Rhinitis, N (%)	57 (37,7%)	11 (44%)	0,570	23 (29,1%)	0,017
Persistente allergische Rhinitis, N (%)	36 (23,8%)	3 (12,0%)	0,196	20 (25,3%)	0,400
Andere Allergien (Nahrungsmittel), N (%)	10 (6,6%)	2 (8,0%)	0,685	4 (5,1%)	0,316
Andere Allergien (Medikamente), N (%)	26 (17,2%)	6 (24,0%)	0,384	12 (15,2%)	0,317
Klinische Evaluation					
GINA-Score initial (bei Patienten mit Asthma), Median* (IQR)	2 (2)	3 (2)	0,510	3 (2)	0,065
SNOT-22 Score initial, MW (± SD)	59,24 (±19,93)	63,21 ±15,19	0,142	56,76 (±19,06)	0,110
TNSS initial (Skala 0-10), MW (± SD)	6,84 (±1,95)	6,84 ±1,49	0,087	6,69 (± 1,96)	0,360
VAS-Nasenatmungsbehinderung initial (Skala 0-10), MW (± SD)	6,63 (±2.8)	6,42 ± 2,55	0,376	6,37 ±2,73	0,239
VAS-Riechen (Skala 0-10), Median* (IQR)	10 (0,7)	10 (1)	0,073	10 (0,82)	0,749
Riechtest Test Score (Sniffin´ Sticks screening Test, 0-12 Gerüche, bds. gemessen), Median* (IQR)	1 (3)	3 (3,8)	0,025	1,75 (3)	0,279
Polypen Score bilateral initial (Skala 0-8), N=Mittelwert (± SD)	5,4 (±1,75)	4,72 ±2,05	0,035	5,27 ± 1,85	0,342
Laborwerte					
Baseline Serum Eosinophile (n/µl), Median* (IQR)	380 (345)	285.00 (320)	0,011	400 (363)	0,426
Baseline Serum IgE (IU/ml), Median* (IQR)	138 (238,35)	124 (128,82)	0,168	144 (227,67)	0,783

Sinonasal Outcomes Test-22 (SNOT-22) – Score

In der Evaluation der Lebensqualität mittels SNOT-22 Score zeigte sich eine signifikante Besserung bereits 3 Monate nach Beginn der Therapie. Initial war der Mittelwert des SNOT-22 Scores 59,24 (±19,93), nach 3 Monaten 32,39 (±18,54), nach 6 Monaten 28,24 (±17,59), nach 9 Monaten 26,58 (±18,2) und nach 12 Monaten 21,03 (±14,12) (Diagramm 1).

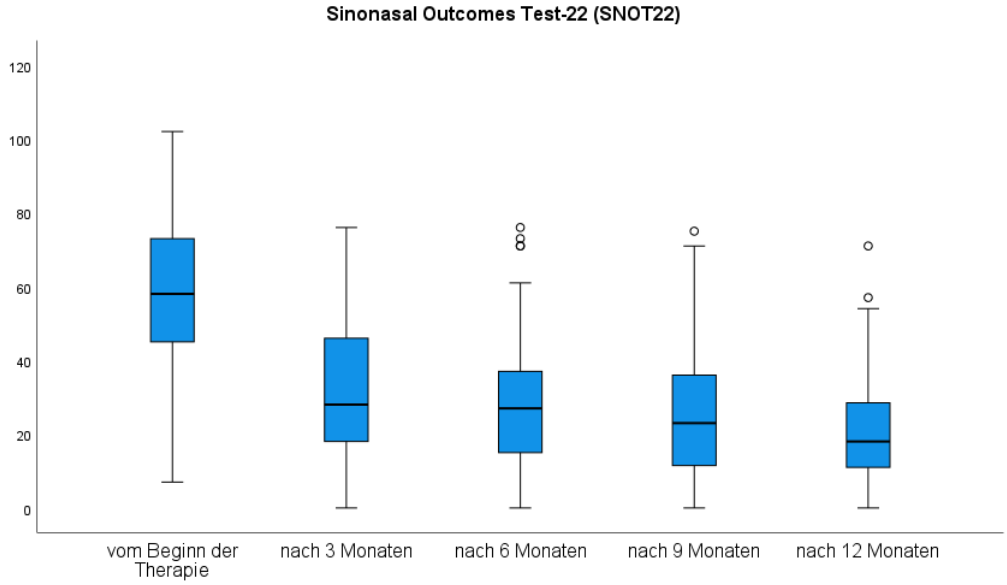


Diagramm 1: SNOT-22, Box Plot. Darstellung der Änderung des SNOT-22 Scores während der Fortführung der Therapie. [SNOT 22 = Sinonasal Outcomes Test-22; niedrigster Score = 0, höchster Score = 110].

Nach 3 Monaten war der SNOT-22 um 26,97 (± 21,46) reduziert, nach 12 Monaten um 35,74 (± 19,10). Von den 141 Patienten, die die Therapie bis zum 3. Monat fortgeführt haben, wurde der MCID bei 79,4 % (N=112) nach 3 Monaten erreicht.

Von den 79 Patienten, die die Therapie bis zum 12. Monat fortgeführt haben, wurde der MCID bei 92,4 % (N=73) nach 12 Monaten erreicht.

In der Regressionsanalyse mit gemischten Modellen zeigte sich eine progressive statistisch signifikante Besserung des Scores bereits ab dem 3. Monat (Tabelle 7).

In der Regressionsanalyse mit gemischten Modellen zeigten Frauen insgesamt einen statistisch signifikant höheren SNOT-22 Score im Vergleich zu Männern, dies änderte jedoch nicht das Ausmaß der Änderung des Scores mit der Fortführung der Therapie (Tabelle 8). Die Patienten, die keine Nebenwirkungen hatten, zeigten insgesamt einen statistisch signifikant niedrigeren SNOT-22 Score, welcher jedoch nicht wesentlich den allgemeinen Verlauf der SNOT-22-Reduktion im Zeitverlauf der Therapie beeinflusste (Tabelle 9). Sowohl das Alter

als auch das Vorhandensein einer Samter Trias oder einer rheumatischen Erkrankung zeigten keinen Einfluss auf den Score (Tabelle 10).
In der Pearson-Korrelation ergaben sich starke und signifikante Korrelationen zwischen dem Ausmaß des initialen SNOT-22 Scores und der Änderung des Scores nach 3 Monaten und nach 12 Monaten, sowie eine starke und signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der Änderung des SNOT-22 Scores nach 3 Monaten und der Änderung des Scores nach 12 Monaten (Tabelle 11).

Bei den Patienten, die die Therapie 1 Jahr fortgeführt haben, zeigten weder der SNOT-22 Score vor dem Beginn der Therapie, noch der Score nach 12 Monaten, oder dessen Änderung eine signifikante Korrelation mit der Anzahl der NNH-Operationen. Auch die Anzahl der Jahre seit der letzten NNH-Operation korrelierte nicht signifikant mit dem SNOT-22 Score vor dem Beginn der Therapie und mit der Änderung des SNOT-22 Scores. Allerdings wurde eine negative, schwache, aber signifikante Korrelation mit dem SNOT-22 Score nach 12 Monaten festgestellt (r_s =-0,284, p = 0,012) (Tabelle 12).

Total Nasal Symptom Score - Visuelle Analogskala (VAS)

Der Total Nasal Symptom Score (TNSS) verbesserte sich von einem initialen Wert (von 0 bis 10, wobei 10 den maximalen Beschwerden entspricht) von 6,84 (± 1,95) auf 2,02 (± 1,49) nach 12 Monaten. Bereits drei Monate nach Beginn der Therapie zeigte sich eine deutliche Besserung von 3,97 (± 2,53) Punkten, gefolgt von einer langsam fortschreitenden weiteren Verbesserung im weiteren Therapieverlauf. (TNSS: 2,95 ± 1,92 nach drei Monaten, 2,66 ±1,86 nach 6 Monaten, 2,41 ± 1,71 nach 9 Monaten) (Diagramm 2).

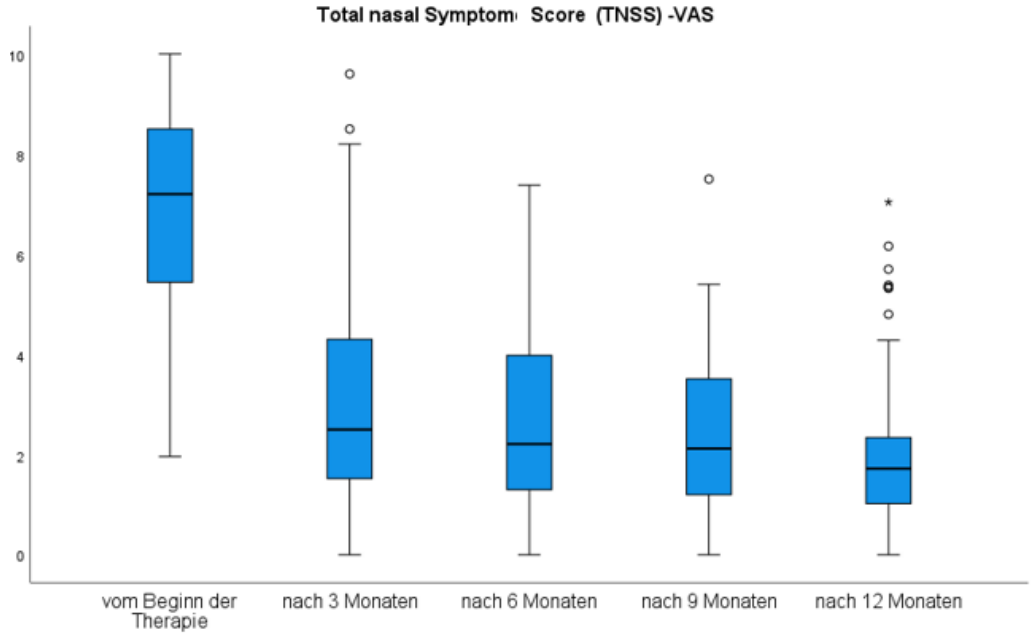


Diagramm 2: TNSS-VAS, Box Plot. Darstellung der Änderung des Total Nasal Symptom Scores während der Fortführung der Therapie. [TNSS = Total Nasal Symptom Score; niedrigster Score = 0, höchster Score = 10].

In der Pearson-Korrelation ergaben sich über die Zeit starke und signifikante Korrelationen zwischen dem SNOT-22 Score und dem TNSS. Dementsprechend korrelieren auch die Änderungen im SNOT-22 Score und im TNSS stark sowohl nach 3 Monaten als auch nach 12 Monaten. Es ergab sich ferner eine starke und signifikante Korrelation zwischen der Änderung der TNSS nach 3 und 12 Monaten (Tabelle 13).

Nasenatmungsbehinderung - Visuelle Analogskala (VAS)

Die Nasenatmungsbehinderung (NAB) verbesserte sich von einem Wert von 7,3 (±4,3) auf 1,00 (±1,6) (auf einer Skala von 0 bis 10, wobei 0 keine und 10 die maximal vorstellbare Beeinträchtigung bedeutet) nach 12 Monaten. Unter Fortführung der Therapie zeigte sich zunächst eine rasche und ausgeprägte Besserung, gefolgt von einer langsam fortschreitenden weiteren Verbesserung (NAB-VAS 1,55 nach drei Monaten, 1,55 nach 6 Monaten, 1,25 nach 9 Monaten). 12 Monate nach Beginn der Therapie wurde eine Verbesserung von 4,95 (± 2,93) Punkten festgestellt (Diagramm 3).

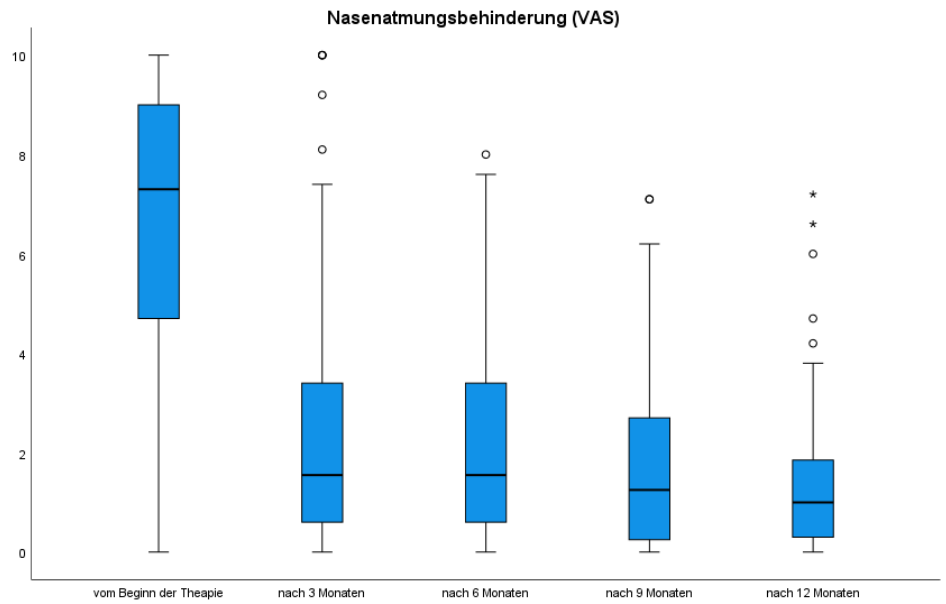


Diagramm 3: Nasenatmungsbehinderung-VAS, Box Plot. Darstellung der Änderung des NAB auf die VAS während der Fortführung der Therapie. [NAB = Nasenatmungsbehinderung; VAS = Visuelle Analogskala, niedrigster Score = 0, höchster Score = 10].

In der Regressionsanalyse mit gemischten Modellen zeigte sich eine progressive statistisch signifikante Besserung des Scores bereits ab dem 3. Monat, welcher sich jedoch über die Zeit nicht weiter eindeutig verbessert (Tabelle 14).

Riechvermögen - Visuelle Analogskala (VAS)

Das Riechvermögen verbesserte sich von einem initialen Wert (Median; von 0 bis 10, wobei 0 keine und 10 die maximal vorstellbare Beeinträchtigung bedeutet) von 10,00 (IQR 0.7) auf 3,85 (IQR 5,8) nach 3 Monaten und auf 2,50 (IQR 3,6) nach 12 Monaten. Drei Monate nach dem Beginn der Therapie wurde eine Verbesserung von 4,62 Punkten (± 3,53) festgestellt, nach 12 Monaten von 5,71 (± 3,53) Punkten (Diagramm 4). Auch bei diesem Parameter war bereits nach drei Monaten eine deutliche Besserung erkennbar, die sich im weiteren Verlauf langsam fortsetzte.

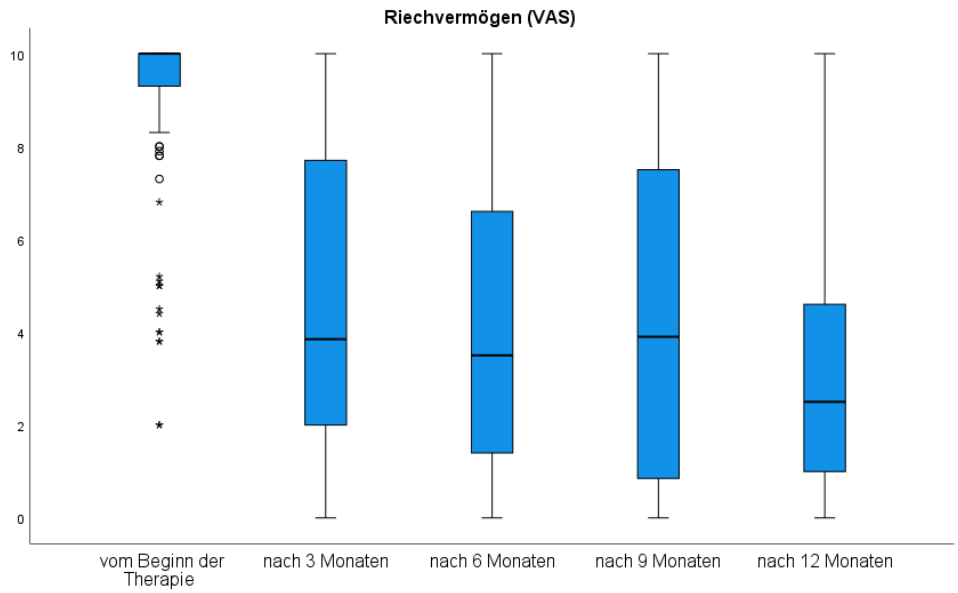


Diagramm 4: Riechvermögen-VAS, Box Plot. Darstellung der Änderung des Riechvermögens auf die VAS während der Fortführung der Therapie. Es zeigt sich eine eindeutige Reduktion des Scores im 3. Monat, der sich nur wenig weiter bis zum 12. Monat reduziert. [Riechen = Riechvermögen; VAS = Visuelle Analogskala, niedrigster Score = 0, höchster Score = 10].

In der Regressionsanalyse mit gemischten Modellen zeigte sich eine progressive statistisch signifikante Besserung des Scores bereits ab dem 3. Monat (Tabelle 15).
Es ergab sich eine signifikante und moderate Korrelation zwischen dem Ausmaß des initialen Scores und der Änderung dieses Scores nach 3 Monaten sowie nach 12 Monaten ($p < 0{,}001$). Die Besserung im 3. Monat korreliert stark und signifikant mit der Besserung im 12. Monat ($p < 0{,}001$). Demgegenüber zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen dem subjektiven Riechvermögen auf der VAS (sowohl vom Beginn der Therapie sowie deren Änderung nach 3 und nach 12 Monaten), der Anzahl der NNH-Operationen vor dem Beginn der Therapie oder der Anzahl der Jahre seit der letzten NNH-Operation ($p > 0{,}05$) (Tabelle 16).

Riechtest, Sniffin´ Sticks

Das im Sniffin´ Sticks getestete Riechvermögen (Erkennung von 12 Gerüchen) zeigte im Verlauf der 12-monatigen Therapie mit Dupilumab eine signifikante und

klinisch relevante Verbesserung. Der Medianwert stieg von 1,00 (IQR 3,0) zu Therapiebeginn auf 7,50 (IQR 5,5) nach 12 Monaten. Bereits nach 3 Monaten war eine deutliche Besserung auf 6,00 (IQR 6,0) erkennbar, mit einer weitgehenden Stabilisierung in den Folgemonaten (6,50 nach 9 Monaten, 7,50 nach 12 Monaten) (Diagramm 5).

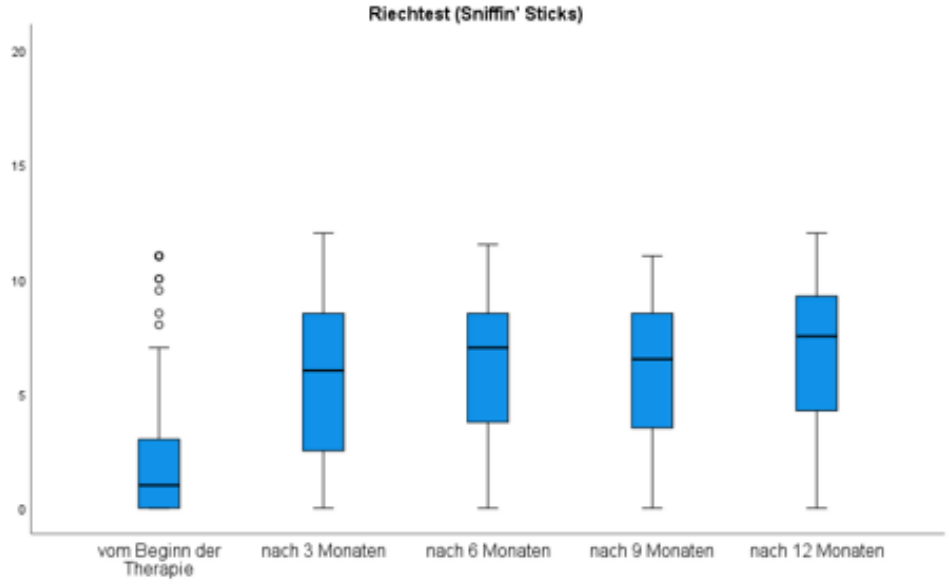


Diagramm 5: Riechtest (Sniffin´ Sticks), Box Plot. Darstellung der Änderung im Riechtest während der Fortführung der Therapie. Es zeigt sich ein eindeutiger Anstieg des Scores zum 3. Monat, welcher nur wenig bis zum 12. Monat weiter steigt. [niedrigster Score = 0 (nichts gerochen), höchster Score = 12 (alles gerochen)].

Bei Verwendung der Regressionsanalyse mit gemischten Modellen zeigte sich eine progressive statistisch signifikante Besserung des Scores bereits ab dem 3. Monat, mit einem Anstieg um 3,59 Punkte und um 4,37 Punkte nach 12 Monaten ($p < 0,001$) (Tabelle 17).

In der Spearman-Korrelation ergab sich eine signifikante, aber schwache Korrelation zwischen dem initialen subjektiven Riechvermögen (VAS) und dem initialen, mittels Sniffin´ Sticks gemessenen, Riechvermögen. Nach drei, sechs und noch mehr nach 12 Monaten nach Beginn der Therapie war demgegenüber diese Korrelation stark signifikant ($p < 0,001$). Starke und signifikante Korrelationen ergaben sich auch zwischen der Änderung des subjektiven (VAS) und der Änderung des Riechvermögens (Sniffin´ Sticks), sowohl zum 3. als auch zum 12. Monat ($p < 0,001$) (Tabelle 18).

Die Korrelation (Spearman Korrelation) zwischen dem initialen SNOT-22 Score und dem subjektiven Riechvermögen (VAS) ist signifikant, aber schwach ($p < 0,001$), demgegenüber ergab sich zwischen dem initialen SNOT-22 Score und dem initialen Riechtest keine signifikante Korrelation ($p= 0,732$). Nach 3 und 12 Monaten waren die Korrelationen zwischen dem SNOT-22 und dem subjektiven Riechvermögen mittelgradig signifikant ($p < 0,001$), wie zuvor keine Signifikanz zwischen dem SNOT-22 und dem Riechtest ($p =0,116$) nach 3 Monaten. Zum 12. Monat war jedoch diese Korrelation signifikant ($p < 0,001$). Signifikant waren alle Korrelationen bezüglich der Änderungen im SNOT-22, dem subjektiven und objektiven Riechvermögen (moderat zum 3. und 12. Monat zwischen SNOT-22 und subjektiven Riechvermögen; zwischen SNOT-22 und objektivem Riechvermögen schwach zum 3. und moderat zum 12. Monat) (Tabelle 19).

Wie beim subjektiven Riechvermögen waren die Korrelationen zwischen dem initialen Riechvermögen im Riechtest und der Anzahl der NNH-Operationen nicht signifikant, die Anzahl an Jahren seit der letzten Operation ($rs =-0,179$ und $p = 0,031$) korreliert signifikant negativ, aber schwach (Tabelle 20).

Es zeigte sich keine Korrelation zwischen dem Alter und dem Score im Riechtest ($p = 0,053$). Signifikante, wenn auch schwache positive Korrelationen zeigten sich hingegen zwischen dem Alter und der Änderung des Riechvermögens nach 3 Monaten ($rs = 0,254$; $p = 0,002$) sowie nach 12 Monaten ($rs = 0,226$; $p = 0,047$) (Tabelle 21).

Endoskopischer Nasenpolypenscore (NPS)

Der endoskopische Nasenpolypenscore verbesserte sich von einem initialen Wert von 5,40 (± 1,75) (auf einer Skala von 0 bis 8) auf 1,24 (± 1,37) nach 12 Monaten. Es zeigte sich eine langsame progrediente Verbesserung während der Fortführung der Therapie (2,75 ± 2,09 nach drei Monaten, 2,24 ± 2,08 nach 6 Monaten, 2,35 ± 2,11 nach 9 Monaten). Drei Monate nach dem Beginn der Therapie wurde eine Verbesserung um 2,64 ± 1,82 Punkte festgestellt, nach 12 Monaten um 4,04 ± 1,80 Punkte (Diagramm 6).

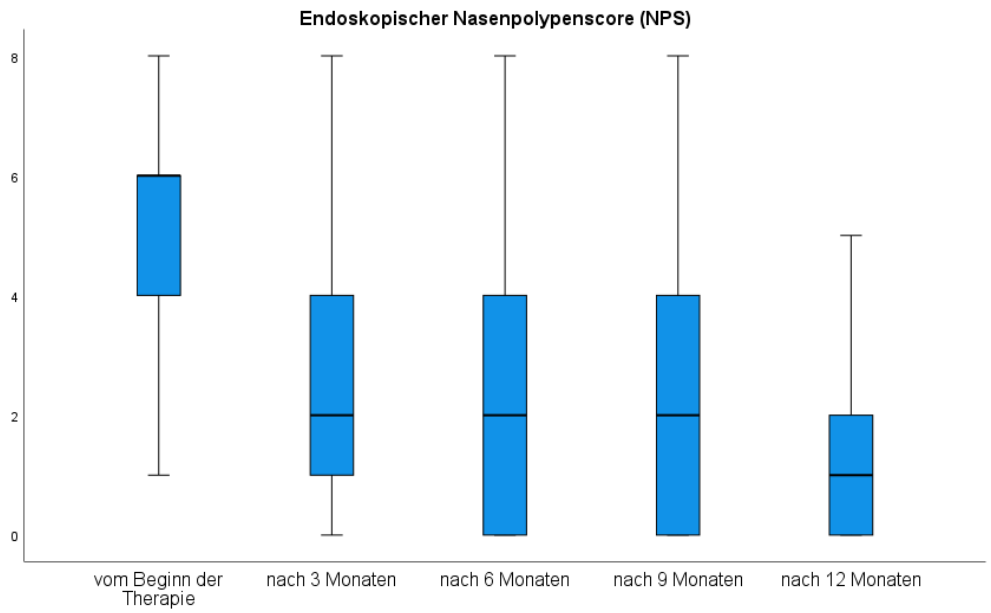


Diagramm 6: Endoskopischer Nasenpolypenscore (NPS), Box Plot. Darstellung der Änderung des NPS während der Fortführung der Therapie. Es zeigt sich eine eindeutige Reduktion des Scores zum 3. Monat, welcher sich nur wenig bis zum 12. Monat reduziert. [Niedrigster Score = 0 (keine Polypen), höchster Score = 8 (Polypen Grad 4 beidseits)].

Zum dritten Monat zeigten 87,2% der Patienten (N=123) eine Verbesserung von ≥1 im NPS, 75,2% (N =107) von ≥2.

Nach 12 Monaten zeigten 98,7% der Patienten (von 79 Patienten, die die Therapie bis zur 24. Gabe durchgeführt haben) eine Verbesserung von mindestens ≥1 im NPS, 87,3% (N=69) von mindestens ≥2.

In der Analyse für gemischte Modelle ergab sich eine signifikante Reduktion der Polypen im Vergleich zum Beginn der Therapie (Tabelle 22).

Vor dem Beginn der Therapie zeigten sich statistisch signifikante, aber schwache Korrelationen zwischen dem Nasenpolypenscore und dem Total Nasal Symptom Score, dem Riechvermögen in der VAS und im Riechtest und der Anzahl an Jahren seit der letzten NNH-Operation. Die Korrelation mit der Nasenatmungsbehinderung in der VAS war moderat. Die Korrelationen mit dem initialen SNOT-22 Score, der Anzahl der NNH-Operationen, mit der Eosinophilen-Zahl oder der gesamten IgE Zahl waren nicht signifikant (Tabelle 23).

Der Nasenpolypenscore nach 3 Monaten zeigte eine signifikante, aber schwache Korrelation mit der Nasenatmungsbehinderung, mit dem Riechvermögen in der VAS-Skala und mit dem Riechtest. Zu diesem Zeitpunkt ergab sich keine Korrelation zwischen dem NPS und dem SNOT-22 sowie dem totalen VAS-Score (p= 0,138 und p = 0,079) (Tabelle 24).

Der Polypen Score nach 12 Monaten zeigte eine schwache aber noch signifikante negative Korrelation ausschließlich mit dem finalen Riechtest (p = 0,047). Zu diesem Zeitpunkt ergab sich keine Korrelation zwischen dem NPS und dem SNOT-22 Score sowie dem totalen VAS-Score, dem Nasenatmungsbehinderungsscore und dem finalen Riechvermögen in der VAS (Tabelle 25).

Das Ausmaß der Änderung im Nasenpolypenscore nach drei Monaten korreliert signifikant, aber schwach, mit dem initialen NPS und mit dem Ausmaß der Änderung im Nasenatmungsbehinderungsscore, des SNOT-22 Scores, des TNSS, des Riechens in der VAS; korreliert signifikant und moderat mit dem Ausmaß der Änderung des Riechtests (negativ). Die Korrelationen mit dem Ausmaß der Änderung der Anzahl der Eosinophilen oder der gesamten IgE waren nicht signifikant.

Nach 12 Monaten korrelierten signifikant und stark das Ausmaß der Änderung im endoskopischen Nasenpolypenscore mit dem initialen NPS, moderat mit dem Ausmaß der Änderung des SNOT-22 Scores, des TNSS und des Riechtests und schwach mit dem Ausmaß der Änderung der Nasenatmungsbehinderung und des Riechens in der VAS. Es ergab sich eine moderate signifikante Korrelation mit dem Ausmaß der Änderung im NPS zum 3. Monat. Die Korrelationen mit dem Ausmaß der Änderung der Anzahl der Eosinophilen oder der gesamten IgE sowie mit der Anzahl der NNH-Operationen oder mit den Jahren seit letzter Operation waren nicht signifikant (Tabelle 26).

Serum Eosinophile- und Gesamt-IgE-Zahl

Vor der Behandlung betrug der Median des Eosinophilen-Werts 380 n/µl (IQR 345) und der Median des Gesamt-IgE-Werts 138 IU/ml (IQR 238,35).

Es zeigte sich eine signifikante Steigerung der Eosinophilenzahl zum 3. Monat (550 n/µl, IQR 637,5). Die Zahl verringerte sich danach wieder. Am Ende der Therapie ergab sich kein signifikanter Unterschied (350 n/µl, IQR 557,5) (Diagramm 7 und Tabelle 27).

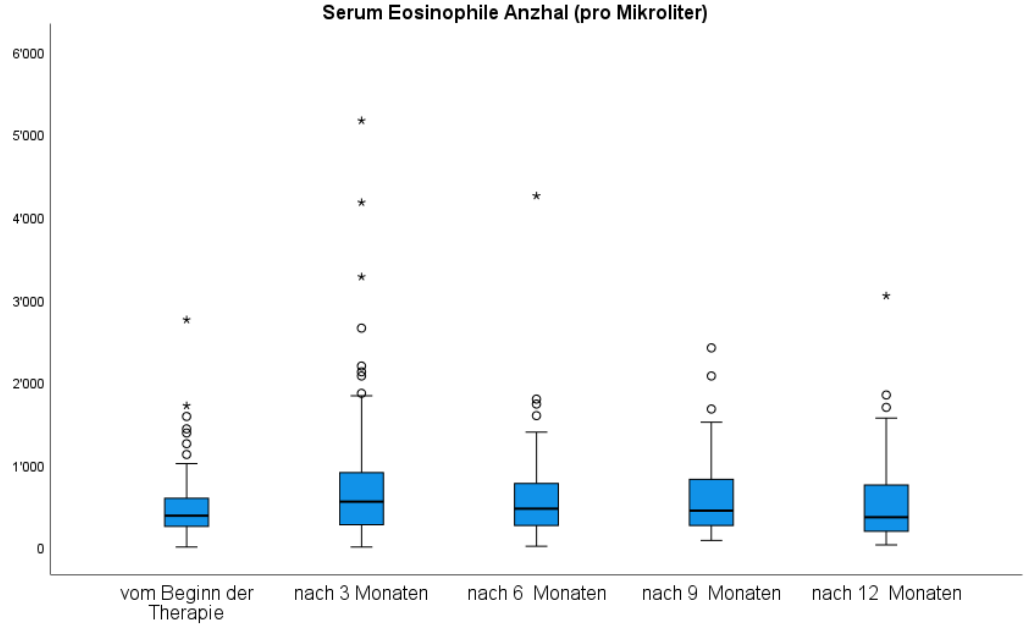


Diagramm 7: Serum-Eosinophile Anzahl, Box Plot. Darstellung der Änderung der Serum-Eosinophilenzahl während der Fortführung der Therapie. Es zeigt sich eine Steigerung der Eosinophilenzahl zum 3. Monat. Die Zahl verringerte sich danach wieder, sodass sich am Ende der Therapie kein signifikanter Unterschied ergab. [Serum Eosinophilen Anzahl pro Mikroliter].

Demgegenüber zeigte sich eine signifikante progressive Verringerung der Gesamt-IgE-Zahl bis zum 12. Monat (Diagramm 8 und Tabelle 28).

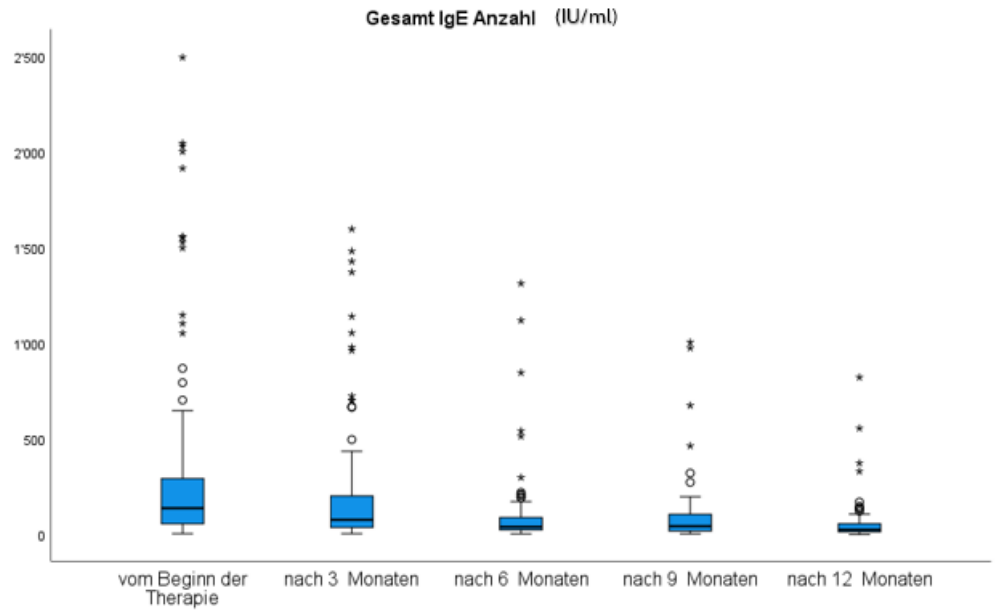


Diagramm 8: Gesamt-IgE-Zahl, Box Plot. Darstellung der Änderung der Serum-Gesamt-IgE-Zahl während der Fortführung der Therapie. Es zeigt sich eine progressive Verringerung der Gesamt-IgE-Zahl bis zum 12. Monat. [Gesamt-IgE-Anzahl IU/ml].

Die Gesamt-IgE-Zahl verringerte sich signifikant zwischen dem 3. Monat (77,15 IU/ml, IQR 166,50), dem 6. Monat (39,3 IU/ml, IQR 74,35) und dem 9. Monat (43,60 IU/ml, IQR 91,52), sowie nach 1 Jahr (25,10 IU/ml, IQR 41,87). Die Gesamt-IgE-Zahl verringerte sich somit signifikant um 108,2 IU/ml (IQR 192,68).

In der Korrelationsanalyse nach Spearman korreliert eine hohe initiale Eosinophilen-Zahl schwach negativ mit der Änderung des Riechtests nach drei Monaten aber nicht nach 12 Monaten und positiv (jedoch auch schwach) mit der Änderung im Nasenpolypenscore nach drei Monaten aber nicht nach 12 Monaten. Es ergab sich keine Korrelation zwischen der Änderung der Eosinophilenzahl nach drei oder nach zwölf Monaten und den anderen Scores. Je höher die initiale Gesamt-IgE-Zahl, desto größer deren Änderung nach 3 Monaten und nach 12 Monaten (starke Korrelationen). Die Änderung der IgE-Zahl nach 3 Monaten korreliert positiv, allerdings schwach, mit der Änderung der GINA -Score zum 3. Monat, nicht zum 12. Monat. Insgesamt zeigt das Ergebnis keine relevanten Korrelationen zwischen der Änderung der IgE-Zahl nach zwölf Monaten und den anderen Scores (Tabelle 29).

Asthma und Allergien

Von 151 Patienten hatten 84,1% (N=127) eine Typ-2-Entzündung, 40,4 % (N=61) eine Samter-Trias und 40,4% (N=61) nur Asthma. Insgesamt 80,8% (N=122) der Patienten litten an Asthma.

Es zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung des Asthmas während der Therapie (GINA-Score vom Beginn der Therapie 2,00 (IQR 2), nach drei Monaten 1,00 (IQR 2), nach 6 Monaten 1,00 (IQR 2), nach 9 Monaten 1,00 (IQR 2,00), nach 12 Monaten 1,00 (IQR 1,00). 12 Monate nach Beginn der Therapie wurde eine Verbesserung von 2,00 Punkten (IQR 2,00) festgestellt (nach 3 Monaten 1,00 (IQR 2,00)) (Diagramm 9, Tabelle 30).

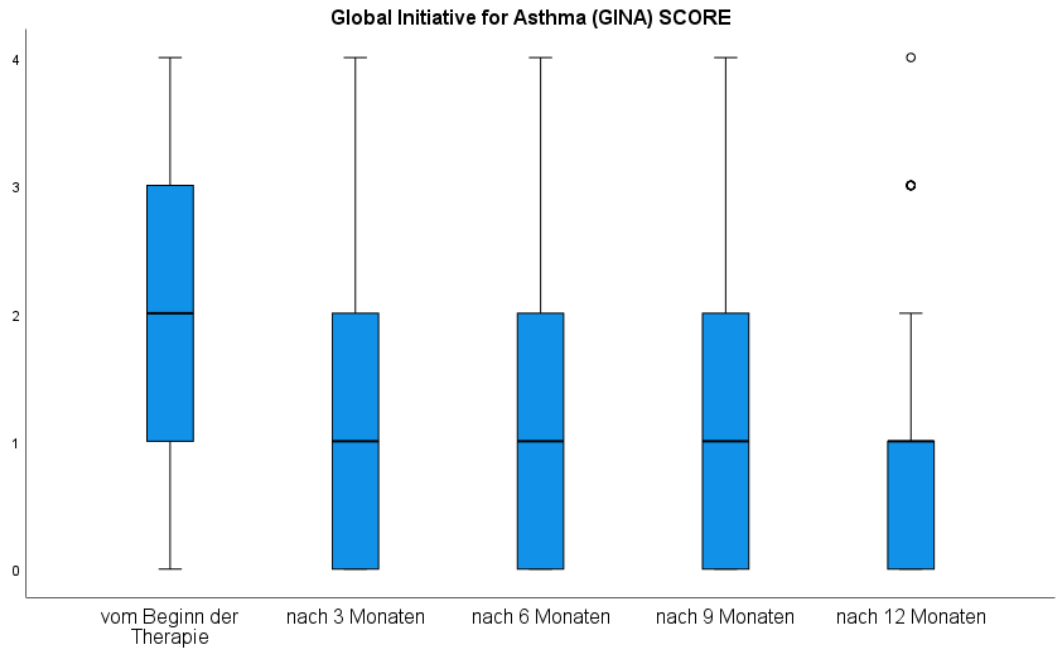


Diagramm 9: GINA-Score, Box Plot. Darstellung der Änderung des GINA-Scores während der Fortführung der Therapie. Das Ergebnis zeigte eine konstante Verbesserung der asthmatischen Symptome. [GINA = Global Initiative for Asthma; niedrigster Score = 0 (keine Beschwerden), höchster Score = 4 (unkontrolliertes Asthma)].

Der GINA-Score verbesserte sich von einem initialen Wert (Median; auf einer Skala von 0 bis 4) von 2,00 auf 1.00 nach 3 und 12 Monaten ($p < 0,001$).

Zu Beginn der Therapie hatten 48,1% (N=52) der Patienten ein unkontrolliertes Asthma (GINA-Score Grad 3 oder 4). Ein Jahr nach Beginn der Therapie hatten lediglich 12,5 % (N=8) der Patienten ein unkontrolliertes Asthma (Grad 3 oder 4).

Es ergab sich eine signifikante und starke Korrelation (Spearman Korrelation) zwischen dem initialen GINA-Score und dem Ausmaß dessen Reduktion zum 3. und zum 12. Monat. Ansonsten ergaben sich insgesamt keine starken signifikanten Korrelationen mit den anderen untersuchten Parametern. Sowohl nach 3 als auch nach 12 Monaten korreliert das Ausmaß der Reduktion des GINA-Scores weder mit dem Ausmaß der Änderung im SNOT-22 Score (r_s = -0,195, p = 0,170), noch mit dem Ausmaß der Änderung in dem TNSS (r_s = 0,187, p = 0,19). Die einzige signifikante Korrelation war zwischen dem Ausmaß der Reduktion des GINA-Scores zum 12. Monat und dem Ausmaß der Reduktion des NPS zum 12. Monat (negative Korrelation, jedoch schwach r_s = - 0,313, p = 0,026) (Tabelle 31).

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen traten bei insgesamt 31,1% der Patienten (N=47) auf.

Bei drei Patienten (2%) wurden die Nebenwirkungen als „schwer“ eingestuft (bei einem Patienten Auftreten eines hypereosinophilen Syndroms, bei einem einer EGPA und bei einem Aufflammen einer Colitis Ulcerosa, jedoch nicht zum Tode führend. Bei diesen Patienten wurde die Therapie abgebrochen (Tabelle 32).

Die Patientin mit der Diagnose EGPA berichtete über zunehmende Atembeschwerden, Bauchkrämpfe, Fieber und zunehmende Schmerzen in den Gelenken in den ersten Tagen nach der ersten Applikation von Dupilumab. Mit zunehmenden Symptomen, insbesondere einer Verschlechterung des komorbiden Asthmas, wurde die Patientin ins Krankenhaus eingeliefert. Die Patientin musste auf der Intensivstation behandelt werden. Systemisches Kortison wurde verabreicht und eine Therapie mit Mepolizumab begonnen.

38,3 % (N=18) der Patienten mit Nebenwirkungen haben die Therapie abgebrochen (N=10) bzw. umgestellt (N=8). Das Auftreten von Nebenwirkungen

war signifikant mit dem Absetzen bzw. Umstellung der Therapie ($p < 0,001$) assoziiert. Das Auftreten von Nebenwirkungen war signifikant mit dem Geschlecht korreliert, mit einer höheren Prävalenz bei Frauen (28/68 Frauen = 41%; 19/78 Männer = 24,4%; $p = 0,034$). Obwohl Nebenwirkungen häufiger bei Frauen auftraten, war die Rate an Therapieabbrüchen bzw. -umstellungen zwischen den Geschlechtern nicht signifikant unterschiedlich.

Gelenkschmerzen traten häufiger bei Frauen als bei Männern auf ($p < 0,005$) und waren signifikant mit dem Abbruch oder der Umstellung der Therapie verbunden ($p < 0,001$). Keine Assoziation wurde zwischen dem Auftreten von Nebenwirkungen und dem Alter (> 50 Jahre bei Beginn der Therapie) festgestellt. Bei den Patienten, die die Therapie trotz dem Auftreten von Nebenwirkungen fortführten, wurde, wie bei den anderen Patienten, der MCID-Wert in der SNOT-22 Score im 12. Monat erreicht.

4. Diskussion

Dupilumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der gezielt in die Typ-2-Entzündung eingreift, die pathophysiologisch bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) dominiert. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab wurden bereits in anderen randomisierten kontrollierten Studien und Metaanalysen bei anderen Typ-2-assoziierten Erkrankungen – wie der atopischen Dermatitis (109) und dem schweren bzw. unkontrolliertem Asthma (110) – umfassend belegt. Basierend auf den in Phase-III-Studien belegten signifikanten Verbesserungen der Symptomatik bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) wurde Dupilumab von der Europäischen Arzneimittelagentur sowie den zuständigen deutschen Behörden als Add-on-Therapie zu intranasalen Kortikosteroiden zugelassen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die streng definierten Einschlusskriterien kontrollierter Zulassungsstudien zahlreiche Patientengruppen ausschließen, die in der klinischen Praxis tatsächlich behandelt werden. Folglich sind die Studienpopulationen sowie die daraus abgeleiteten Ergebnisse nicht uneingeschränkt auf reale Versorgungssituationen übertragbar.

Die Motivation dieser retrospektiven Arbeit liegt in der Analyse der einjährigen Erfahrung mit Dupilumab (Dupixent®) zur Behandlung der chronischen Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP) in einem Real World Setting. Es wurden daher die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten, die Wirksamkeit und die Sicherheit der Therapie, sowie die Wirksamkeit der Therapie auf die Typ-2-Komorbiditäten, wie Asthma, analysiert. Von besonderem Interesse war darüber hinaus die Beurteilung des Riechvermögens während der Therapie. Außerdem wurden die möglichen Einflussfaktoren, die zur Umstellung bzw. Beendigung der Therapie geführt haben, analysiert.

Zum Zeitpunkt der Erfassung der Daten dieser Doktorarbeit existierten in der Literatur nur wenige Phase-IV-Studien bezüglich der Wirksamkeit bzw. Sicherheit der Behandlung der CRSwNP mittels Dupilumab (67-74). Zum damaligen

Zeitpunkt war die Untersuchung eine der ersten, bei der mehr als 100 Patienten rekrutiert wurden, die die Therapie mit Dupilumab erhielten (151 versus 49 (67), 66 (68), 98 (69), 27 (70), 43 (71), 53 (72), 47 (73), 21 (74) Patienten). Von den 151 Patienten erhielten 79 die Therapie mindestens 12 Monate. Zwischenzeitlich sind einige Arbeiten mit größeren Patientenzahlen und längeren Beobachtungszeiträumen aus unterschiedlichen Ländern publiziert worden (111) (112) (113).

Aus Gründen der Übersicht werden die einzelnen Risikoscores nacheinander separat diskutiert.

1. Charakterisierung von Patienten in einem Real World Setting

Die Zusammensetzung unseres Patientenkollektivs spiegelt die reale klinische Praxis in einem tertiären Versorgungszentrum wider, was einerseits die Relevanz der Daten für den Versorgungsalltag unterstreicht, andererseits aber auch zu einem Bias führen kann. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag, wie in den meisten anderen Studien, bei 52-54 Jahren (8) (68) (71), der Anteil weiblicher Patienten bei 46 % (32 %- 45 %) (8) (68) (71).

Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns hatten lediglich 3 % der eingeschlossenen Patienten noch nie eine NNH-Operation erhalten. Das Fehlen einer vorangegangenen Operation stellte kein Ausschlusskriterium für die Studienteilnahme dar. Im Durchschnitt hatten die Patienten bereits zwei NNH-Operationen hinter sich; etwa 97 % der Patienten hatten mehr als eine und rund 43 % mehr als drei chirurgische Eingriffe erhalten. Der Anteil der Patienten, die sich mindestens einer NNH-Operation untergezogen hatten, war ähnlich wie in den anderen Studien mit Real World Setting (93% (70), 90,5% (71)). Demgegenüber wurden in einer anderen Studie (68) nur 73% der eingeschlossenen Patienten bereits operativ behandelt, in der Liberty Studie (multizentrisch, randomisiert, doppelblind, placebokontrollierte Phase-III-Studie) nur 63%, 15% hatten drei oder mehr Operationen (8). Basierend auf der

vorherigen Notwendigkeit von Operationen bei allen Patienten, könnten wir davon ausgehen, dass unsere Population eine schwerere und eher therapierefraktäre Erkrankung aufweist als diejenige der Liberty Studie. Analog zu anderen Studien bestätigten wir eine Verbesserung bei Patienten mit schwerer CRSwNP während der Behandlung mit Dupilumab, unabhängig davon, ob sie zuvor operiert worden waren (8) (68).

Da die Gabe systemischer Kortikosteroide ein wichtiges Kriterium für die Entscheidung bezüglich der Indikation einer Therapie mit Biologika darstellt und diese zu einer kurzfristigen Besserung der Lebensqualität und des NPS führt (1) (58) (59), wurden die Patienten gezielt dazu befragt. Zwei Drittel der Patienten unseres Patientenkollektivs hatten eine solche Behandlung zuletzt 4 Monate zuvor erhalten. Im Vergleich dazu liegen die Daten aus der Liberty Studie in einem ähnlichen Bereich (8). Als weiterer Therapieansatz wurde bei etwa einem Zehntel der Patienten eine ATAD durchgeführt. Der vergleichsweise geringe Anteil lässt sich vermutlich durch die zurückhaltende Verordnung dieser Behandlung erklären, da die langfristige Einnahme von Aspirin mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden sein kann (1) (46). Da bis zum Jahr 2019 kein Biologikum für die Behandlung der CRSwNP zugelassen war, hatten nur wenige Patienten bereits Erfahrungen mit anderen Biologika, die zum Beispiel im Rahmen der Asthmatherapie eingesetzt werden, wie Omalizumab oder Benralizumab.

Typische immunologische Komorbiditäten einer Typ-2-Entzündung traten in unserem Kollektiv deutlich gehäuft auf. Besonders hervorzuheben ist der Anteil an Asthmaerkrankungen, der mit 81 % über dem in der Literatur beschriebenen Bereich von 30 bis 70 % liegt(8) (41) (42) (93). Auch der Anteil an Patienten mit Samter-Trias war in unserer Kohorte mit 40,5 % deutlich höher als die in der Literatur beschriebene Prävalenz von etwa 10 % bei Patienten mit Asthma und Rhinosinusitis (46). Vergleichbare Ergebnisse wurden bereits in einer anderen Real World Studie beschrieben (70) (111) . Dies könnte damit zusammenhängen, dass diese Patienten aufgrund des meist schwereren Verlaufs früher und häufiger behandelt werden. Die damit assoziierten stärkeren Beschwerden der oberen Atemwege sowie die erhöhte Rate an Rezidiven nach operativen

Eingriffen führen zu einer selektiven Zuweisung dieser Patientengruppe an spezialisierte Zentren (46), was sich in der Zusammensetzung unseres Kollektivs widerspiegeln könnte.

Neben Asthma und N-ERD wurden auch andere typischerweise mit einer Typ-2-Entzündung assoziierte Erkrankungen regelmäßig beobachtet. Dazu zählten atopische Dermatitis, allergische Rhinitis, Urtikaria, Nahrungsmittelallergien sowie eosinophile Ösophagitis, die insgesamt bei über der Hälfte der Patienten dokumentiert wurden. Diese Befunde unterstreichen, dass CRSwNP nur selten als isolierte Entität auftritt, sondern häufig Ausdruck eines systemischen inflammatorischen Geschehens ist, ein Aspekt, der bei Diagnostik und Therapieplanung berücksichtigt werden sollte. Das Vorhandensein einer Allergie wurde bei ca. 63 % der Patienten erfasst. Verschiedene Studien zeigen keinen Unterschied in der Symptomschwere zwischen Patienten mit oder ohne Atopie in CRSwNP (32-36).

Wie bereits in den Phase-III-Studie (8) sowie in nachfolgenden Real World Studien (68) (70) (71) (111) dokumentiert wurde, spiegelten auch in unserem Kollektiv subjektive Symptom-Scores wie der SNOT-22, der Total Nasal Symptom Score (TNSS) und visuelle Analogskalen (VAS) eine hohe Krankheitslast wider. Auch wiesen nahezu alle Patienten im Riechtest eine Anosmie auf. Der Nasenpolypen-Score (NPS) von 5,4 auf einer Skala von 8 deutet auf eine erhebliche Polypenbildung hin. Der GINA-Score von 2 von 4 zeigt ein teilweise kontrolliertes Asthma. Erhöhte Serum-Eosinophile (380 n/µl) und ein Baseline Serum IgE-Wert von 138 IU/ml deuten auf eine eosinophile Entzündung und atopische Sensibilisierung hin, die die Atemwegssymptome verstärken könnten. Hier ist zu beachten, dass in der verfügbaren Literatur die analysierten Parameter oft unterschiedlich waren oder es wurden andere Skalen, wie der UPSIT-Geruchstest oder der Geruchsverlustscore, verwendet, was genaue Vergleiche mit der vorliegenden Studie erschwert.

2. Wirksamkeit von Dupilumab auf nasale Symptome und klinische Zeichen der CRSwNP.

Die signifikante Verbesserung der krankheitsspezifischen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wie auch Bachert et al. in ihrem Patientenkollektiv zeigen konnten (8), konnte auch in unserer Kohorte nachvollzogen werden: nach 12 Monaten zeigte sich eine vergleichbare Reduktion des anfänglichen SNOT-22-Scores um 64,5 % (Reduktion um ca. 38 Punkte). Wir konnten ferner die schnelle Wirkung von Dupilumab nachweisen, mit einer signifikanten Reduktion des Scores um 45 % (Reduktion um ca. 27 Punkte), bereits innerhalb von drei Monaten nach der Einleitung der Behandlung. Der MCID (≥ 8,9 Punkte) wurde bei 79,4 % der Patienten bereits nach 3 Monaten erreicht, nach 12 Monaten bei 92,4 %. Unsere Ergebnisse zeigen außerdem, dass Patienten, die bereits nach 3 Monaten eine deutliche Verbesserung des SNOT-22-Scores aufwiesen, tendenziell auch im 12. Monat weiterhin eine stärkere Symptomreduktion erreichten. Eine stärkere Reduktion des SNOT-22-Scores nach 3 Monaten korrelierte außerdem signifikant mit einer weiterhin ausgeprägteren Reduktion nach 12 Monaten. Dies deutet darauf hin, dass ein frühes Therapieansprechen als möglicher Prädiktor für den längerfristigen Behandlungserfolg unter Dupilumab betrachtet werden kann.

In der Literatur wurden die Verbesserungen meistens nach 6 Monaten beurteilt (8) (68) (71). Die vorliegende Studie bestätigt, dass eine erste Beurteilung des Ansprechens auf die Behandlung bereits wenige Wochen nach Beginn der Therapie erfolgen kann. Dies ist für die Beratung von Patienten über ihr erwartetes Ansprechen auf die Therapie von großer Bedeutung. Die aktuellen Empfehlungen von EUFOREA und EPOS (66) empfehlen die Überprüfung des Ansprechens der Therapie nach 6 Monaten.

Die Reduktion des SNOT-22 Score war nicht statistisch signifikant durch das Geschlecht, das Vorhandensein einer Samter Trias, einer rheumatischen Erkrankung oder durch das Auftreten von Nebenwirkungen beeinflusst. In der post-hoc Analyse der LIBERTY-Studien von Mullol et al. verbesserten sich demgegenüber die objektiven und subjektiven Messwerte signifikant in größerem Maße bei Patienten mit komorbider Samter Trias als ohne Samter Trias (114). Weder der initiale Score noch dessen Änderung waren durch die Anzahl der NNH-OP beeinflusst, wie auch in der Studie von Desrosiers et al. (115). Wie in

der Studie von Dopulaptsi et al. (85) stellten wir vor und während der Therapie signifikante Korrelationen zwischen dem SNOT-22 und dem TNSS fest. Parallel zum SNOT-22 verbesserte sich der TNSS um ca. 5 Punkte (50 %), mit dem Erreichen eines optimalen Ansprechens auf die Therapie auch für diesen Parameter (23).

Der Nasenatmungsbehinderungsscore (VAS) verbesserte sich ebenfalls deutlich um 50 %, mit einer langsamen, fortschreitenden Verbesserung bereits ab dem 3. Monat. Eine weitere signifikante Verbesserung über die Zeit blieb aus. Eine ähnliche Verbesserung wurde in der Liberty-Studie mit 44,7% nach 24 Wochen beobachtet (8).

Vergleichbar mit anderen Phase-III- Studien (8) und Phase-IV- Studien (68) (69) (72), lag der endoskopische Nasenpolypenscore (NPS) initial bei 5,4 auf einer Skala von 8. Der NPS verbesserte sich progredient signifikant ebenfalls bereits drei Monate nach dem Beginn der Therapie (um 2,6 Punkte), wie auch in der Studie von Cantone et al. (72). Nach 12 Monaten betrug die Verbesserung 4,0 Punkte, auch hier mit dem Erreichen eines optimalen Ansprechens auf die Therapie (23) (88) (93) (94) und ähnlich den Ergebnissen von Galletti et al., die eine Reduktion um 3 Punkte nach 6 und 12 Monaten feststellten (68). Die Verringerung des NPS in unserer Kohorte war nach einem Jahr (74 %) noch deutlicher als die Verringerung nach einem Jahr in der Studie SINUS-52, in der eine Verringerung des NPS um 41,52 % berichtet wurde (8). Ottaviano et al. berichteten über einen Rückgang des NPS um 63,64 % nach einem Jahr in einer Kohorte von 47 Patienten (in deren Studie jedoch nur 19 Patienten das Follow-up nach 12 Monaten abschlossen), was zwischen unserer Beobachtung und den Ergebnissen der Phase-III-Studien liegt (73).

Die Analyse der Ergebnisse zeigt, dass ein höherer initialer Nasenpolypenscore mit einer signifikanten, wenn auch schwachen Korrelation zu einer progressiven Reduktion der Polypen einhergeht. Interessanterweise war der NPS umso höher, je mehr Jahre seit der letzten Operation vergangen waren, während die Anzahl der durchgeführten NNH-Operationen keinen signifikanten Einfluss darauf hatte, was mit den Ergebnissen einer anderen Studie übereinstimmt (68).

Die zu Studienbeginn beobachtete positive Korrelation zwischen dem NPS und der auf der VAS erhobenen Nasenatmungsbehinderung hatte keinen signifikanten Einfluss auf den initialen SNOT-22-Score. Im Therapieverlauf berichteten die Patienten über eine deutliche subjektive Symptomverbesserung, selbst bei persistierenden Polypen. Zwischen dem NPS und den subjektiven Symptomscores (VAS und SNOT-22) bestand zu den Zeitpunkten nach drei und zwölf Monaten lediglich eine schwache bis keine Korrelation. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die subjektive Wahrnehmung der Krankheitslast nicht zwangsläufig mit der objektiven Polypengröße übereinstimmt. Dies deutet darauf hin, dass die Therapie auch bei persistierenden Polypen eine signifikante Linderung der Symptome bewirkt und bestätigt die Hypothese, dass die nasalen Symptome bei diesen Patienten in erster Linie durch die Entzündung der Nasennebenhöhlen und nicht durch die Ausbreitung der Polypen beeinflusst werden. Trotz eines signifikanten Zusammenhangs zwischen verbessertem Riechvermögen im Sniffin'-Sticks-Test und einem verringerten NPS war die Korrelation zwischen der Polypenvolumenreduktion und dem subjektiv wahrgenommenen Geruchssinn nur gering ausgeprägt. Dies weist darauf hin, dass weitere Faktoren neben dem Polypenvolumen die olfaktorische Funktion beeinflussen. Weder die initiale Eosinophilenzahl noch die Ausgangswerte des Gesamt-IgE noch deren Veränderungen im Therapieverlauf, zeigten einen signifikanten Einfluss auf den NPS.

3. Ausmaß der Riechverbesserung durch Dupilumab bei Patienten mit CRSwNP und korrelierende Einflussfaktoren.

Von besonderem Interesse war die Beurteilung des Riechvermögens während der Fortführung der Therapie. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine erhebliche Verbesserung der olfaktorischen Fähigkeiten, sowohl bei dem Riechtest als auch bei der subjektiven Beeinträchtigung, die anhand der VAS und des Sniffin‘ Sticks bewertet wurden. Die Therapie zeigte einen raschen und nachhaltigen positiven Effekt auf das Riechvermögen. In Bezug auf den Riechtest wurde eine Verbesserung in der Erkennung um durchschnittlich 4,4 der

insgesamt 12 Gerüche erzielt, mit dem Erreichen eines optimalen Ansprechens auf die Therapie ebenfalls für diesen Parameter bereits ab dem dritten Monat (23). In der post-hoc Analyse von Mullol et al. (116) wurde eine Verbesserung des Geruchssinns bereits nach wenigen Tagen nach dem Beginn der Therapie beobachtet. Die frühzeitige Besserung stützt die Theorie, dass der Verlust des Geruchssinns nicht nur auf eine leitende Komponente durch Nasenpolypen zurückzuführen ist, sondern auch auf eine Entzündung der Schleimhaut in der Riechspalte (117). Außerdem deutet die moderate Korrelation zwischen dem initialen subjektiven Riechvermögen und der Verbesserung nach 3 und 12 Monaten darauf hin, dass Patienten mit einer initialen stärkeren Beeinträchtigung tendenziell eine größere Verbesserung erfahren. Diese Erkenntnisse sind klinisch relevant, da sie erkennen lassen, dass ein schlechterer Ausgangswert mit einem größeren Potenzial für therapeutische Verbesserungen einhergehen könnte.

Zu Beginn war die Übereinstimmung zwischen der gemessenen Riechleistung im Sniffin´ Sticks Test und subjektiven Einschätzung des Riechvermögens gering, verbesserte sich jedoch im Verlauf der Therapie. Das zeigt, dass die Geruchswahrnehmung von Patienten mit langanhaltender Hyposmie während der Therapie signifikant steigt. Die im Verlauf zunehmende und schließlich signifikante Korrelation zwischen der Verbesserung der Lebensqualität (SNOT-22) und dem Riechvermögen (VAS, Sniffin‘ Sticks) zeigte allerdings, dass dieser Zusammenhang erst im Therapieverlauf deutlich wird. Im Einklang mit der Studie von Hummel et al., jedoch entgegengesetzt zu anderen Studien (118-122), deuten die vorliegenden Ergebnisse darauf hin, dass weder das Alter, noch die Anzahl der präoperativen chirurgischen Eingriffe (123), oder eine höhere periphere Eosinophilie vor dem Beginn der Therapie, einen signifikanten Einfluss auf den initial getesteten Geruchssinn hatten. Ebenfalls zeigte die Anzahl der NNH-Operationen keinen Einfluss auf das subjektive Riechvermögen.

Wie bereits bekannt (120) und in der post-hoc Analyse der SINUS-24 und SINUS-52 Studien bestätigt (116), zeigt der Nasenpolypenscore keinen starken Einfluss auf den Riechtest.

Bezüglich der Änderung im Riechtest konnten nur wenige beeinflussende Faktoren identifiziert werden. Die Verbesserung des Geruchssinns durch Dupilumab scheint unabhängig vom NPS zu sein, im Einklang mit der Studie von Cantone et al. (72). Dies deutet darauf hin, dass die Riechstörung nicht vom Polypenvolumen abhängt, sondern hauptsächlich auf das Abklingen der Entzündung zurückzuführen ist. Chaker et al. beschreiben, dass IL-4 über die Modulation olfaktorischer Neuronen eine Rolle in der Geruchsfunktion spielt; daher könnte die therapeutische Wirkung von Dupilumab auf den Geruchssinn auf die direkte Modulation von IL-4 mit entzündungshemmender Wirkung zurückzuführen sein (124). Zukünftige Studien, die Biomarker einbeziehen, könnten hilfreich sein, um diesen Zusammenhang weiter zu untersuchen. Trotz eines tendenziell schlechteren Ausgangswerts zeigte sich bei älteren Patienten eine signifikante, wenn auch schwache, Korrelation zwischen dem Alter und dem Ausmaß der Veränderung im Riechtest im Therapieverlauf, was auf ein altersunabhängiges oder sogar altersbegünstigtes Ansprechen hindeutet.

Bemerkenswert ist ferner, dass die Auswirkungen von Dupilumab auf den Geruchssinn nicht durch eine vorangegangene Nasennebenhöhlenoperation, das Vorhandensein von komorbidem Asthma und/oder N-ERD beeinflusst wurden. Diese Ergebnisse decken sich mit Untersuchungsergebnissen der post-hoc Analyse von Mullol et al. (116). Die im Vergleich zur Phase-III-Studie deutlich höheren Anteile an Patienten mit vorangegangenen Operationen in unserer Kohorte (bei 96,7 % vs. 56 % mindestens eine und bei 43 % vs. 25 % mehr als drei) deuten auf ein fortgeschritteneres Krankheitsstadium und eine hohe Vorbehandlungsrate hin. Die dennoch beobachtete signifikante Verbesserung des Geruchssinns spricht dafür, dass Dupilumab auch bei stark vorbehandelten und therapierefraktären Patienten wirksam ist. Dies stärkt die Relevanz der Studiendaten für den klinischen Alltag. Soweit bekannt, wurden diese Korrelationen in Bezug auf die Behandlung mit Dupilumab nur in einer kleinen Phase-IV-Studie (53 Patienten) (72) und in der post-hoc Analyse von Mullol et al. untersucht (116).

4. Wirksamkeit auf die Typ-2-Komorbidität, wie Asthma

Da Dupilumab auch für die Behandlung von anderen Typ-2-entzündlichen Erkrankungen, wie atopischer Dermatitis und Asthma, zugelassen ist, ist es nicht überraschend, dass sich auch die Asthmasymptome bei Patienten mit komorbidem Asthma verbesserten. Dies konnte durch die signifikante Verringerung des GINA-Scores bereits nach 3 Monaten nachgewiesen werden. Der Anteil an Patienten mit unkontrolliertem Asthma (GINA-Score 3–4) sank innerhalb eines Jahres von 48,1 % auf 12,5 %. Diese Reduktion fand allerdings in unserer Studie keine klare Korrelation mit dem Ausmaß der Änderung im SNOT-22 Score oder in der VAS. Dieses Ergebnis sollte allerdings kritisch betrachtet werden, da der GINA-Score eine deutlich kleinere Skalierung als der SNOT-22 Score und die VAS aufweist (0-4 vs. 0-110 und 0-10).

Ein hoher Ausgangswert war mit einem stärkeren Rückgang der Werte zum 3. und 12. Monat assoziiert. Die anfängliche Verbesserung könnte als positiver prognostischer Faktor für eine weitere Verbesserung angenommen werden. Ansonsten ergaben sich insgesamt keine starken signifikanten Korrelationen mit den anderen untersuchten Parametern, wie z.B. mit der Eosinophilenzahl, wie bereits in der Phase-III-Studie beobachtet (8). Die unabhängig von der Eosinophilenzahl feststellbare Verbesserung des Asthmas weist darauf hin, dass die Blut-Eosinophilen keine weitere Spezifität bei der Identifizierung des Dupilumab-Ansprechens in dieser Population bieten. Dieser begleitende Nutzen bei Erkrankungen der unteren Atemwege unterstreicht jedoch den Wert einer Therapie, die gleichzeitig mehrere komorbide Manifestationen von entzündlichen Typ-2-Erkrankungen in den oberen und unteren Atemwegen behandeln kann.

5. Laborchemische Indikatoren für eine Typ-2-Entzündung und die Auswirkungen von Dupilumab

Wie in der Phase-III-Studie (8) wurden auch in unserer Kohorte die Serum-Eosinophilenzahl und das Serum-Gesamt-IgE zu allen Erhebungszeitpunkten bestimmt.

Vor der Behandlung ergab sich ein Serum-Eosinophilen-Wert von 380 n/µl (höher als die als Biomarker für die eCRS vorgeschlagene Serum-Eosinophilenzahl von 240 n/µl (125)) und ein Gesamt IgE-Mittelwert von 138 IU/ml. Diese Werte wichen nicht stark von den in der Phase-III-Studie ermittelten Werten ab (Eosinophilie im Serum 430 n/µl, Gesamt-IgE im Serum 229 IU/ml) (8).
Wir konnten eine signifikante Steigerung der Eosinophilenzahl zum 3. Monat nachweisen. Demgegenüber dokumentierte eine andere Studie diese Veränderungen erst im 6. und 12. Monat (68). Wie in der Phase-III-Studie beobachtet (8), nahm die Eosinophilenzahl nach einer initialen Steigerung (hier allerdings nicht signifikant) im Verlauf der Zeit ab, sodass am Ende des Beobachtungszeitraums kein signifikanter Unterschied mehr festgestellt werden konnte. Der vorübergehende Anstieg der Eosinophilenzahl ist auf den Wirkmechanismus von Dupilumab zurückzuführen. Durch die Hemmung der Produktion von Eotaxinen, die durch IL-4 und IL-13 vermittelt wird, blockiert Dupilumab die Migration von Eosinophilen in das Gewebe, jedoch nicht die Produktion von Eosinophilen oder deren Austritt aus dem Knochenmark, was vorübergehend die Eosinophilenkonzentration im Blut erhöht (126 -130). Wie in der Phase-III-Studie, wurde demgegenüber ein konstanter Rückgang der Konzentration des Serum-Gesamt-IgE über den Behandlungszeitraum festgestellt (8).

Unsere Analyse zeigte, dass Patienten mit höheren initialen Eosinophilenzahl tendenziell eine geringere Verbesserung der Riechfunktion nach drei Monaten zeigten. Dies lässt vermuten, dass eine ausgeprägtere eosinophile Entzündung zu Beginn der Therapie die frühe Erholung der Riechfunktion begrenzt. Gleichzeitig wurde ein leicht ausgeprägter Rückgang des Nasenpolypenscores im gleichen Zeitraum festgestellt. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die initiale Eosinophilie möglicherweise kurzfristig mit einzelnen Aspekten des Therapieansprechens assoziiert ist, jedoch keine verlässliche Aussage über den Langzeiteffekt zulässt.

Bei den Gesamt-IgE-Werten wurde eine deutliche Korrelation zwischen dem Ausgangswert und dem Ausmaß der IgE-Reduktion nach drei und zwölf Monaten festgestellt. Die Veränderung der IgE-Konzentration zeigte initial einen

Zusammenhang mit der initialen Verbesserung des GINA-Scores, nicht allerdings nach zwölf Monaten.

Insgesamt waren die beobachteten Zusammenhänge zwischen den laborchemischen Indikatoren für eine Typ-2-Entzündung und den klinischen Parametern zwar statistisch nachweisbar, ihre klinische Interpretation war jedoch begrenzt. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass weder die Ausgangswerte noch die Veränderungen bei den Eosinophilen oder dem Gesamt-IgE als zuverlässige prädiktive Marker für das klinische Ansprechen auf die Therapie verwendet werden sollten. Daher sollten sie nicht isoliert, sondern immer im Rahmen einer multidimensionalen klinischen Bewertung verwendet werden.

6. Sicherheitsprofil von Dupilumab in der Behandlung von CRSwNP

Dupilumab wurde von der Mehrheit der Patienten gut vertragen. Nebenwirkungen traten bei insgesamt 31,1 % der Patienten auf, wurden größtenteils gut toleriert und, ähnlich wie in CRSwNP-Studien, waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen selbstlimitierend (1) (8) (68) (132). Dennoch wurde die Therapie bei mehr als einem Drittel dieser Patienten abgebrochen oder umgestellt. Bei den Patienten, deren Therapie trotz des Auftretens von Nebenwirkungen fortgeführt wurde, wurde, wie bei den anderen Patienten, eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität im 12. Monat erreicht.

Am häufigsten traten lokale und selbstlimitierende Nebenwirkungen, wie Hautausschlag, Juckreiz oder Quaddeln an der Injektionsstelle auf (bei 16,3 % der behandelten Patienten), etwas häufiger als bei einer anderen Real-Life Studie (12,7%) (68) und deutlich häufiger als in der Phase-III-Studie (6%)(8). Anders als in den meisten Studien (Phase-III (8) oder Real-Life (68) (70) (74) (114)) traten sehr häufig Arthralgien auf (bei 11,9% der behandelten Patienten, 38,3 % der gesamten Nebenwirkungen). Das Auftreten von Nebenwirkungen war signifikant mit dem Geschlecht korreliert, mit einer höheren Prävalenz bei Frauen. Keine Assoziation wurde zwischen dem Auftreten von Nebenwirkungen und dem Alter (> 50 Jahre bei Beginn der Therapie), dem Vorhandensein einer

rheumatischen Erkrankung, der initialen Eosinophilen- oder IgE-Zahl oder deren Änderungen während der Therapie festgestellt.

Gelenkschmerzen traten häufiger bei Frauen als bei Männern auf und waren signifikant mit dem Abbruch oder der Umstellung der Therapie verbunden. Nur in der Studie von Dorling et al. wurde das Auftreten von Arthralgie als eine der häufigsten Nebenwirkungen festgestellt (16%) (132). Arthralgien wurden bereits in Studien zur Dupilumab-Therapie bei Patienten mit atopischer Dermatitis beschrieben, traten dort jedoch mit geringerer Häufigkeit auf (133-135). Der zugrundeliegende Mechanismus ist allerdings nur unzureichend verstanden. Es wird vermutet, dass die Blockade der IL-4- und IL-13-Signalwege zu einer kompensatorischen Verstärkung der Th17-Achse führt, welche über die Zytokine IL-17 und IL-23 wesentlich an der Pathogenese von Arthritiden beteiligt ist (133). Obwohl Frauen im Allgemeinen häufiger über Gelenkschmerzen berichten, gibt es bisher keine Studien, die eine statistisch signifikant höhere Inzidenz von Arthralgien unter Dupilumab bei Frauen belegen. Eine weitere Untersuchung der Patientengruppe, bei der unter Dupilumab Arthralgien auftreten, wäre hinsichtlich möglicher prädisponierender Faktoren von großem Interesse. Unseres Erachtens sollten Symptome wie Arthralgien in der täglichen Praxis durch strukturierte Patientenbefragungen systematisch und gezielt erfasst werden.

Das Auftreten von Nebenwirkungen war signifikant mit dem Absetzen bzw. Umstellung der Therapie assoziiert, dies allerdings ohne Unterschied bezüglich des Geschlechts. In der Phase-III-Studie von Bachert et al. lag die Abbruchrate in der Dupilumab-Gruppe trotz einer deutlich höheren Nebenwirkungsrate bei lediglich etwa 3 % (8). Diese Diskrepanz zwischen der niedrigen Abbruchrate in der kontrollierten Studienumgebung und der deutlich höheren Rate in der realen klinischen Praxis unterstreicht die Relevanz von Real World Daten zur Bewertung der langfristigen Verträglichkeit und Akzeptanz einer Therapie. Während klinische Studien streng selektierte Patientenkollektive und standardisierte Bedingungen umfassen, spiegeln reale Daten ein heterogeneres Patientenspektrum mit unterschiedlichen Komorbiditäten, Begleitmedikationen und Therapieerwartungen wider.

Bei 2 % der Patienten traten schwerwiegende Nebenwirkungen auf: bei einem Patienten kam es zu einem Schub einer Colitis ulcerosa, bei einem wurde ein hypereosinophiles Syndrom (HES) diagnostiziert, und bei einer Patientin eine eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA). Todesfälle traten nicht auf. In diesen Fällen wurde die Dupilumab-Therapie abgebrochen. Die Diagnosestellung und Behandlung der ersten zwei Patienten erfolgten in externen Kliniken, und es liegen uns keine weiteren Verlaufsdaten vor. Der Patient mit einem akuten Colitis-ulcerosa-Schub war 58 Jahre alt. Die initiale Eosinophilenzahl betrug 120 Zellen/µl. Es bestand keine Asthmaerkrankung, jedoch eine bekannte Unverträglichkeit gegenüber nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR). Der Patient, bei dem ein hypereosinophiles Syndrom diagnostiziert wurde, war 53 Jahre alt und wies als Nebendiagnose eine EGPA auf. Zu Beginn der Dupilumab-Therapie lag die Eosinophilenzahl bei 0 Zellen/µl (unten oraler Kortisontherapie). Die Diagnose eines HES wurde erst nach der zweiten Injektion gestellt. Die dritte Patientin entwickelte bereits 14 Tage nach der ersten Gabe von Dupilumab klinische Symptome. Die 25-jährige Patientin war anamnestisch gesund, es lagen keine bekannten Vorerkrankungen vor. Die initiale Eosinophilenzahl im peripheren Blut betrug 630 Zellen/µl. Weder anamnestisch noch klinisch ergaben sich Hinweise auf eine vorbestehende Hypereosinophilie oder andere Auffälligkeiten, die auf einen ausgeprägten Anstieg der Eosinophilen unter der Dupilumab-Therapie hätten hindeuten können. Zwei Wochen nach der ersten Injektion stellte sich die Patientin mit progredientem Husten, Kurzatmigkeit sowie ausgeprägten Myalgien und Arthralgien in unserer Universitätsklinik vor. Die Eosinophilenzahl war auf 7550 Zellen/µl angestiegen. Zusätzlich zeigten sich erhöhte Anti-MPO-ANCA-Titer sowie ein erhöhter Troponin-T-Wert. Die Patientin wurde auf die Intensivstation aufgenommen, wo die Diagnose einer EGPA gestellt wurde. Es erfolgte eine initiale Therapie mit Glukokortikoiden. Nach einem Monat konnte die Patientin entlassen werden und eine Langzeitbehandlung mit Methotrexat und Mepolizumab wurde eingeleitet.

Die Anwendung von Dupilumab ist gelegentlich mit dem Anstieg der Serum-Eosinophile assoziiert, der in der Regel asymptomatisch und vorübergehend

verläuft. Symptomatische Verläufe wurden allerdings beschrieben. In einigen Fallserien wurde über das Auftreten eines hypereosinophilen Syndroms unter Dupilumab-Therapie bei Patienten mit schwerem Asthma berichtet (136). Olaguibel et al. analysierten die elektronische Pharmakovigilanz-Datenbank der Europäischen Arzneimittelagentur und identifizierten bis März 2022 insgesamt 61 gemeldete Fälle von EGPA unter laufender Dupilumab-Therapie (137). In der LIBERTY Studie wurden zwei EGPA-Fälle dokumentiert: einer trat während der Behandlung mit Dupilumab auf, ein weiterer über 300 Tage nach einmaliger Verabreichung (8).

Das hypereosinophile Syndrom (HES) und die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) sind zwei Erkrankungen mit peripherer Eosinophilie, die sich jedoch in Ätiologie, Klinik und Therapie unterscheiden. Das idiopathische hypereosinophile Syndrom, ursprünglich von Chusid et al. im Jahr 1975 definiert, umfasst drei Hauptkriterien: persistierende Eosinophilie ≥ 1.500 / µl über mind. 6 Monate, Ausschluss sekundärer Ursachen und Nachweis von organspezifischer Schädigung durch Eosinophile (138). Inzwischen wird eine modernisierte Definition favorisiert, die auch Patienten mit kürzerer Eosinophilie, organisierter Organinfiltration und verschiedenen klinischen Subtypen berücksichtigt (139). Die EGPA wird anhand der aktuellen ACR/EULAR 2022 Klassifikationskriterien diagnostiziert, die eine Eosinophilie ≥ 1×10^9/L, nahezu obligates Asthma, Nasenpolypen sowie häufig eine periphere Neuropathie umfassen (140). Die Differenzialdiagnose ist entscheidend, da sich die therapeutischen Strategien unterscheiden. Ohne adäquate Behandlung können beide Erkrankungen zu schweren und teils irreversiblen Organschäden führen und sind mit erhöhter Mortalität assoziiert.

Trotz der bislang fehlenden Evidenz für eine direkte Kausalität zwischen Dupilumab und dem Auftreten einer EGPA (141–146), mehren sich Fallberichte über das erstmalige Auftreten oder die Exazerbation einer EGPA nach Therapiebeginn mit Dupilumab bei Patienten mit Asthma und/oder CRSwNP. Dieses Phänomen wird insbesondere bei Patienten mit vorbestehender peripherer Eosinophilie oder anamnestischen Risikofaktoren beobachtet, was eine sorgfältige prätherapeutische Evaluation notwendig macht.

Die pathophysiologischen Mechanismen bleiben unklar. Zwar hemmt Dupilumab die Migration von Eosinophilen in Gewebe, nicht jedoch deren Produktion, was zu einer transienten Blut-Eosinophilie führen kann. Dass jedoch EGPA-assoziierte Gewebeinfiltrationen auch unter Dupilumab nachgewiesen wurden (137), deutet auf zusätzliche pathogenetische Mechanismen hin. Einige Autoren gehen davon aus, dass die Therapie eine latente, bislang nicht diagnostizierte EGPA aufdecken oder den Krankheitsverlauf beschleunigen könnte (141-144). Umgekehrt existieren jedoch auch Fallberichte, in denen das Auftreten einer EGPA unmittelbar nach Beginn der Dupilumab-Therapie ohne erkennbare Vorerkrankung beobachtet wurde (145). Ein besonderer Aspekt ergibt sich aus der klinischen Überlappung zwischen milder EGPA, schwerem Asthma und CRSwNP, wodurch Patienten unter Umständen über Jahre hinweg fehldiagnostiziert werden. Es wird vermutet, dass einige Fälle von EGPA, die im Rahmen der SINUS-24- und SINUS-52-Studien identifiziert wurden, bereits vor Studienbeginn vorlagen und nicht korrekt klassifiziert wurden (146). Interessanterweise zeigen aktuelle Daten, dass Dupilumab auch bei HNO-bedingten Manifestationen einer EGPA symptomatisch wirksam sein kann. Dennoch kam es in der Studie von Molina et al. bei etwa einem Drittel der behandelten Patienten zu Krankheitsschüben, die in 88 % der Fälle von einer peripheren Eosinophilie vorangegangen wurden (147). Vor diesem Hintergrund lässt sich unser oben beschriebener Fall, der initial als hypereosinophiles Syndrom diagnostiziert wurde, möglicherweise rückblickend als eine Exazerbation einer zuvor nicht diagnostizierten EGPA interpretieren. Diese Beobachtung unterstreicht die Notwendigkeit einer engmaschigen und kontinuierlichen klinischen Überwachung während des gesamten Therapieverlaufs.

Zusammenfassend sollte bei Patienten mit schwerem Asthma oder CRSwNP, insbesondere bei erhöhter eosinophiler Zellzahl oder systemischen Symptomen, vor Beginn einer Dupilumab-Therapie eine differenzialdiagnostische Abklärung hinsichtlich einer latenten EGPA erfolgen. Während der Behandlung sind regelmäßige Laborkontrollen sowie eine enge klinische Beobachtung essenziell, um potenzielle Krankheitsschübe frühzeitig zu erkennen und adäquat zu

therapieren. In unserer Kohorte zeigte sich bei 13 Patienten nach der 6. Gabe von Dupilumab ein Anstieg der Eosinophilenzahl im peripheren Blut über 1.500/µl, ohne dass klinische Symptome oder schwerwiegende Komplikationen auftraten. Diese Patienten wurden engmaschig beobachtet und keine klinisch relevanten Krankheitsmanifestationen traten im Verlauf auf.

7. Charakterisierung von Patienten, die die Dupilumab-Therapie abgebrochen oder auf eine andere Behandlung umgestellt haben.

Bei 16,6 % der Patienten wurde die Therapie, im Durchschnitt nach sechs Monaten, aufgrund eines unzureichenden Ansprechens oder wegen Nebenwirkungen abgebrochen oder umgestellt. Von den 151 Patienten, die eine Therapie erhielten, wurden 9,3 % der Patienten nach einem Jahr Therapie gemäß den Kriterien des EUROFEA-Expertengremiums von 2021 als Poor Responder eingestuft (23). Bemerkenswert ist, dass keiner der Patienten als Non-Responder klassifiziert wurde.

Die Abbruchrate der Therapie in unserer Studie liegt deutlich über den in der Literatur berichteten Werten (3 % in Phase-III-Studien aufgrund von Nebenwirkungen (23) und 0 bis 7 % in Real-World-Studien aufgrund von Nebenwirkungen oder weil die Patienten Poor- oder Non-Responder waren (68) (70) (73) (74) (111). In diesem Kontext ist zu berücksichtigen, dass einigen Patienten ein Wechsel auf ein alternatives Biologikum angeboten wurde, um bestimmte Nebenwirkungen zu minimieren, auch wenn diese nicht als schwerwiegend („schwer“) klassifiziert wurden.

Bei den Basischarakteristika der eingeschlossenen Patienten zeigten sich nur einzelne signifikante Unterschiede zwischen der Untergruppe der Patienten, die die Therapie abgebrochen oder umgestellt haben, und der Untergruppe der Patienten, die die Therapie bis zum 12. Monat fortgeführt haben. Mehr Frauen als Männer (60 % versus 40 %) haben die Therapie abgebrochen oder pausiert. Dies könnte im Zusammenhang mit dem häufigeren Auftreten von Nebenwirkungen bei Frauen stehen, war jedoch nicht signifikant.

Es wurden keine Unterschiede bezüglich der vorherigen Therapie (systemischer Behandlung mit Kortikosteroiden, ATAD, Einnahme anderer Biologika, Anzahl der NNH-Operationen und Jahren seit letzter NNH-Operation) bei der Untergruppe festgestellt.

Die Prävalenz einer Typ-2-Erkrankung (inklusive Asthma, NSAR-Unverträglichkeit, Samter Trias), von persistierender allergischer Rhinitis und Allergie gegen Nahrungsmittel oder Antibiotika war bei den Patienten, die die Therapie frühzeitig beendet haben, niedriger (72% vs. 84,1%), dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Nur das Vorhandensein einer intermittierenden allergischen Rhinitis war in der Subgruppe der Patienten, die die Therapie fortgeführt haben, signifikant seltener (37,7 % vs. 44 %). Ob dieser Unterschied eine praktische Relevanz hat, bleibt unklar. In der Subgruppe der Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, waren interessanterweise die Ausprägung der Hyposmie, der Polypenscore sowie der initiale Serumeosinophilenwert statistisch signifikant niedriger. Dieses Ergebnis könnte dahingehend interpretiert werden, dass die Patienten mit schwererer CRSwNP mehr von Dupilumab profitiert haben.

Es erscheint sinnvoll, diese Daten in einem größeren Patientenkollektiv zu analysieren, um eine differenzierte Betrachtung der Gründe für den Therapieabbruch (insbesondere hinsichtlich einer reduzierten Ansprechrate auf die Behandlung oder das Auftreten unerwünschter Ereignisse) zu ermöglichen. Darüber hinaus ist es wichtig, den klinischen Verlauf von Patienten zu evaluieren, die im Verlauf der Therapie auf ein alternatives biologisches Arzneimittel umgestellt werden.

Limitationen:

Eine Limitation dieser Arbeit ist die Tatsache, dass es sich um eine monozentrische Studie handelt. Darüber hinaus erfolgten die Patientenauswahl sowie die Berechnungen der Risikoscores retrospektiv, weswegen fehlende Patientenparameter zum späteren Zeitpunkt nicht mehr ermittelt werden konnten.

Im Vergleich zur Phase-III-Studie war die Studienpopulation dieser Arbeit mit insgesamt 151 Patienten (von denen lediglich 79 bis zum Zeitpunkt unserer Datenerhebung die Therapie bis zum 12. Monat vollständig fortgeführt hatten, da viele andere Patienten die Behandlung erst vor kurzer Zeit begonnen hatten) verhältnismäßig gering.

Eine weitere mögliche Limitation ist die Tatsache, dass sechs Patienten (4 %) während des 360-Tage-Follow-ups verloren gingen.

Aufgrund der Größe der Studienpopulation sowie dem Vorhandensein fehlender Werte war eine eindeutige Aussage bezüglich eventueller prädiktiver Faktoren nicht möglich.

5. Zusammenfassung

Dupilumab ist angezeigt als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit erfolgte eine Analyse der einjährigen Erfahrung mit Dupilumab (Dupixent®) zur Behandlung der CRSwNP unter Real-World-Bedingungen bei den an der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Universität Tübingen behandelten Patienten.

In einem anschließenden 360-Tage-Follow-up konnten 79 Patienten mit Indikation für eine Therapie mit Dupilumab nach den aktuellen Empfehlungen des EPOS 2020 auf das Therapieansprechen verlaufskontrolliert werden. 30,5 % der 151 Patienten hatten die Therapie seit weniger als 12 Monaten begonnen, daher war bei diesen Patienten kein 360-Tage-Follow-up möglich.

Mittels Regressionsanalyse mit gemischten Modellen sowie multiplen Korrelationen konnte die Charakterisierung von Patienten, die Wirksamkeit von Dupilumab auf die Lebensqualität und auf die sinusitischen Symptome (insbesondere auf die Riechstörung) sowie auf die assoziierte Typ-2-Komorbiditäten wie Asthma, die Sicherheit der Therapie sowie schließlich die Charakterisierung von Patienten, die die Therapie umgestellt bzw. beendet haben, in unserem Patientenkollektiv dargestellt werden.

In unserer Studie zeigte sich die behandelte Population der in den Phase-III-Studien eingeschlossenen Patientengruppe sehr ähnlich und die Behandlungseffekte vergleichbar, tendenziell für einzelne Untersuchungen sogar besser.

Die Therapie mit Dupilumab zeigte unter Real-World-Bedingungen eine rasche und anhaltende Wirksamkeit bei der Behandlung von CRSwNP, mit einer kontinuierlichen und nachhaltigen Verbesserung im Zeitverlauf. Mit unserer

Studie konnten wir bestätigen, dass die erste Beurteilung des Ansprechens auf die Behandlung bereits wenige Wochen nach Beginn der Therapie erfolgen kann, was für die Beratung von Patienten über die zu erwartenden Therapieerfolge von großer Bedeutung ist. Allerdings kann es bei einem kleinen Teil der Patienten zu einem späteren Ansprechen kommen.

Unsere Studie unterstreicht ferner, dass Dupilumab ein gutes Sicherheitsprofil mit einer relativ geringen Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Wirkungen aufweist. Dies muss jedoch kontinuierlich überwacht und in der klinischen Praxis dokumentiert und untersucht werden.

Systemische Biomarker oder klinische Parameter zur Vorhersage eines Therapieansprechens fehlen bisher. Eine weitere Evaluierung neuer lokaler und systemischer Biomarker hierzu ist daher notwendig. Zusätzlich könnten größere Studien zur Assoziation von Komorbiditäten, gleichzeitiger Verschreibung anderer Medikamente und der Schwere der Erkrankung hilfreich sein, um das mögliche Auftreten von Nebenwirkungen oder eine verminderte Wirksamkeit der Therapie vorherzusagen.

6. Literaturverzeichnis

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(1):1-464.
2. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe–an underestimated disease. A GA2LEN study. *Allergy*. 2011;66(9):1216-1223.
3. Bachert C, Bhattacharyya N, Desrosiers M, Khan AH. Burden of Disease in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Asthma Allergy*. 2021;14:127-134.
4. Chaaban MR, Walsh EM, Woodworth BA. Epidemiology and differential diagnosis of nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(6):473-478.
5. Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, Young AJ, Kennedy TL, Greene JS, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy*. 2017;72(2):274-281.
6. Shi JB, Fu QL, Zhang H, Cheng L, Wang YJ, Zhu DD, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities. *Allergy*. 2015;70(5):533-539.
7. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Table A 2. Selected respiratory diseases among adults aged 18 and over, by selected characteristics: United States, 201. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics (US); 2019.
8. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;329(10209).
9. Alobid I, Antón E, Armengot M, Chao J, Colás C, del Cuvillo A, et al. SEAIC-SEORL. Consensus Document on Nasal Polyposis. POLINA Project. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21 Suppl 1:1-58.
10. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melén I, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde population-based study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003;112(7):625-629.

11. Tan BK, Chandra RK, Pollak J, Kato A, Conley DB, Peters AT, et al. Incidence and associated pre-morbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(5):1350-1360.

12. Won HK, Kim YC, Kang MG, Park HK, Lee SE, Kim MH, et al. Age-related prevalence of chronic rhinosinusitis and nasal polyps and their relationships with asthma onset. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(4):389-394.

13. Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;113(1):104-109.

14. Remenschneider AK, Scangas G, Meier JC, Gray ST, Holbrook EH, Gliklich RE, et al. EQ-5D-derived health utility values in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2015;125(5):1056-1061.

15. Rudmik L, Smith TL. Economic evaluation of a steroid-eluting sinus implant following endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;151(2):359-366.

16. van Agthoven M, Uyl-de Groot CA, Fokkens WJ, van de Merwe JP, Busschbach JJV. Cost analysis of regular and filgrastim treatment in patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2002;40(2):69-74.

17. Bhattacharyya N, Villeneuve S, Joish VN, Amand C, Mannent L, Amin N, et al. Cost burden and resource utilization in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Laryngoscope*. 2019;129(9):1969-1975.

18. Lourijsen ES, Fokkens WJ, Reitsma S. Direct and indirect costs of adult patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology*. 2020;58(3):213-217.

19. Bachert C, Zhang N, van Zele T, Gevaert P. Chronic rhinosinusitis: from one disease to different phenotypes. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23 Suppl 22:2-4.

20. 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.

21. Bachert C, Zhang N, Hellings PW, Bousquet J. Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(5):1543-1551.

22. Dennis SK, Lam K, Luong A. A review of classification schemes for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis endotypes. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2016;1(5):30-34.

23. Bachert C, Han J, Wagenmann M, Hosemann W, Lee S, Backer V, et al. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: definitions and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(1):29-36.

24. Stevens WW, Peters AT, Tan BK, Klingler AI, Poposki JA, Hulse KE, et al. Associations between inflammatory endotypes and clinical presentations in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(8):2812-2820.

25. Becker S. Diagnostik und medikamentöse Therapie der chronischen Rhinosinusitis. *HNO*. 2025;73(7):441-460.

26. Grayson JW, Hopkins C, Mori E, Senior B, Harvey RJ. Contemporary classification of chronic rhinosinusitis beyond polyps vs no polyps: a review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;146(9):831-838.

27. Losol P, Sokolowska M, Hwang YK, Ogulur I, Mitamura Y, Yazici D, et al. Epithelial barrier theory: the role of exposome, microbiome, and barrier function in allergic diseases. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2023;15(6):705-724.

28. Hammad H, Lambrecht BN. Barrier epithelial cells and the control of type 2 immunity. *Immunity*. 2015;43(1):29-40.

29. Divekar R, Kita H. Recent advances in epithelium-derived cytokines (IL-33, IL-25, and thymic stromal lymphopoietin) and allergic inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(1):98-103.

30. Tan HT, Sugita K, Akdis CA. Novel biologicals for the treatment of allergic diseases and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(10):70.

31. Agarwal A, Spath D, Sherris DA, Kita H, Ponikau JU. Therapeutic antibodies for nasal polyposis treatment: where are we headed? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;59(2):141-149.

32. Shen KC, Lin YT, Lin CF, Chang CH, Yeh TH. Allergy accelerates the disease progression of chronic rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol*. 2019;139(1):75-79.

33. Li QC, Cheng KJ, Wang F, Zhou SH. Role of atopy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: does an atopic condition affect the severity and recurrence of disease? *J Laryngol Otol*. 2016;130(7):640-644.

34. Robinson S, Douglas R, Wormald PJ. The relationship between atopy and chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2006;20(6):625-628.

35. Bonfils P, Avan P, Malinvaud D. Influence of allergy on the symptoms and treatment of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol*. 2006;126(8):839-844.

36. Erbek SS, Erbek S, Topal O, Cakmak O. The role of allergy in the severity of nasal polyposis. *Am J Rhinol*. 2007;21(6):686-690.

37. Picard C, Gaspar HB, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee report on inborn errors of immunity. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):96-128.

38. Miłkowska-Dymanowska J, Białas AJ, Zalewska-Janowska A, Górski P, Piotrowski WJ. Underrecognized comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1331-1341.

39. Guilemany JM, Angrill J, Alobid I, Centellas S, Pujols L, Bartra J, et al. United airways again: high prevalence of rhinosinusitis and nasal polyps in bronchiectasis. *Allergy*. 2009;64(5):790-797.

40. Seybt MW, McMains KC, Kountakis SE. The prevalence and effect of asthma on adults with chronic rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J*. 2007;86(7):409-411.

41. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, Mullol J, Bjermer L, Bousquet J, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019;74(12):2312-2319.

42. Philpott CM, Erskine S, Hopkins C, Kumar N, Anari S, Kara N, et al. Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. *Respir Res*. 2018;19(1):129.

43. Lin DC, Chandra RK, Tan BK, Zirkle W, Conley DB, Grammer LC, et al. Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25(4):205-208.

44. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J*. 2015;46(5):1308-1321.

45. Won HK, Kim YC, Kang MG, Park HK, Lee SE, Kim MH, et al. Age-related prevalence of chronic rhinosinusitis and nasal polyps and their relationships with asthma onset. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(4):389-394.

46. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, Bakirtas A, Blanca M, Bochenek G, et al. Diagnosis and management of NSAID-exacerbated respiratory disease (N-ERD)—a EAACI position paper. *Allergy*. 2019;74(1):28-39.

47. Maina IW, Patel NN, Cohen NA. Understanding the role of biofilms and superantigens in chronic rhinosinusitis. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2018;6(3):253-262.

48. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe—an underestimated disease. A GA(2)LEN study. *Allergy*. 2011;66(9):1216-1223.

49. Mady LJ, Schwarzbach HL, Moore JA, Boudreau RM, Tripathy S, Kinnee E, et al. Air pollutants may be environmental risk factors in chronic rhinosinusitis disease progression. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(3):377-384.

50. Kao LT, Hung SH, Lin HC, Liu CK, Huang HM, Wu CS. Obstructive sleep apnea and the subsequent risk of chronic rhinosinusitis: a population-based study. *Sci Rep*. 2016;6:20786.

51. Jiang RS, Liang KL, Hsin CH, Su MC. The impact of chronic rhinosinusitis on sleep-disordered breathing. *Rhinology*. 2016;54(1):75-79.

52. Cho SH, Kim DW, Gevaert P. Chronic rhinosinusitis without nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(4):575-582.

53. World Health Organization (WHO). Constitution of the World Health Organization. 1946.

54. The economics of health and disease. *WHO Chron*. 1971;25(1):20-24. PMID: 4993636.

55. van der Veen J, Seys SF, Timmermans M, Levie P, Jorissen M, Fokkens WJ, et al. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. *Allergy*. 2017;72(2):282-290.

56. Stuck BA, Beule A, Jobst D, Klimek L, Laudien M, Vogl TJ, 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.

57. Wei CC, Adappa ND, Cohen NA. Use of topical nasal therapies in the management of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2013;123(10):2347-2359.

58. Head K, Chong LY, Hopkins C, Philpott C, Burton MJ, Schilder AGM. Short-course oral steroids alone for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011991.

59. Hox V, Lourijsen E, Jordens A, Aasbjerg K, Agache I, Alobid I, et al. Benefits and harm of systemic steroids for short- and long-term use in rhinitis and rhinosinusitis: an EAACI position paper. *Clin Transl Allergy*. 2020;10(1):1.

60. Pfaar O, Beule AG, Laudien M, Stuck BA. 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*. 2023;71(4):256-263.

61. Klimek L, Förster-Ruhrmann U, Becker S, et al. Positionspapier: Anwendung von Biologika bei chronischer Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRSwNP) im deutschen Gesundheitssystem. *Laryngorhinootologie*. 2020;99(8):511-527.

62. Klimek L, Förster-Ruhrmann U, Beule AG, Chaker AM, Hagemann J, Klimek F, et al. Dokumentation von Biologika-Therapien bei chronischer Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRSwNP): Dupilumab, Omalizumab und Mepolizumab: Empfehlungen des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (AeDA) und der DGHNOKHC. *Allergo J*. 2022;31(6):24-39.

63. European Medicines Agency. Dupixent, INN-dupilumab. [Online]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf

64. European Medicines Agency. Xolair, INN-omalizumab. [Online]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_de.pdf

65. European Medicines Agency. Nucala, INN-mepolizumab. [Online]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_de.pdf

66. Fokkens WJ, Viskens AS, Backer V, Conti D, De Corso E, Gevaert P, et al. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyps 2023. *Rhinology*. 2023;61(3):194-202.

67. Haxel BR, Hummel T, Fruth K, Lorenz K, Gunder N, Nahrath P, et al. Real-world-effectiveness of biological treatment for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology*. 2022;60(6):435-443.

68. Galletti C, Barbieri MA, Ciodaro F, Freni F, Galletti F, Spina E, et al. Effectiveness and safety profile of dupilumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: real-life data in tertiary care. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(4).

69. van der Lans RJL, Wytske JF, Adriaensen GFJPM, Hoven DR, Drubbel JJ, Reitsma S. Real-life observational cohort verifies high efficacy of dupilumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy*. 2022;77(2):670-674.

70. Grose E, Alyssa YL, Lee JM. Clinical outcomes of dupilumab therapy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps in a Canadian tertiary care rhinology practice. Allergy Asthma Clin Immunol. 2023;19:26.

71. Kilty SJ, Lasso A. Canadian real-world study of access and clinical results using dupilumab for chronic rhinosinusitis with polyps. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2022;51:17.

72. Cantone E, De Corso E, Ricciardiello F, Di Nola C, Grimaldi G, Allocca V, et al. Olfaction recovery following Dupilumab is independent of nasal polyp reduction in CRSwNP. J Pers Med. 2022;12(8):1215.

73. Ottaviano G, Saccardo T, Roccuzzo G, Bernardi R, Di Chicco A, Pendolino AL, et al. Effectiveness of Dupilumab in the Treatment of Patients with Uncontrolled Severe CRSwNP: A "Real-Life" Observational Study in Naïve and Post-Surgical Patients. J Pers Med. 2022;12(9):1526.

74. Trimarchi M, Vinciguerra A, Rampi A, Tanzini U, Yacoub MR, Bussi M. A prospective study on the efficacy of dupilumab in chronic rhinosinusitis with type 2 inflammation. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2022;42(6):538-544.

75. Siddiqui S, Bachert C, Chaker AM, Han JK, Hellings PW, Peters AT, et al. AROMA: real-world global registry of dupilumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. ERJ Open Res. 2022;8(4):00085-2022.

76. Rickham PP. Human Experimentation. Code of ethics of the World Medical Association. Declaration of Helsinki. Br Med J. 1964;2:177.

77. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013;310(20):2191-2194.

78. Wikipedia. Minimal important difference. Updated July 24, 2024.

79. Albrecht T, Beule AG, Hildenbrand T, Gerstacker K, Praetorius M, Rudack C, et al. Cross cultural adaptation and validation of the 22 item sinonasal outcome test (SNOT-22) in German speaking patients: a prospective, multicenter cohort study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021;279(5):2433-2439.

80. Baumann I, Blumenstock G, DeMaddalena H, Piccirillo JF, Plinkert PK. Validierung des Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version (SNOT-20 GAV) zur Messung der Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Sinusitis. HNO. 2006;55(1):42-47.

81. Piccirillo JF, Edwards D, Haiduk A, Yonan C, Thawley SE. Psychometric and Clinimetric Validity of the 31-Item Rhinosinusitis Outcome Measure (RSOM-31). Am J Rhinol. 1995;9(6):297-306.

82. Toma S, Hopkins C. Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe and relationship with other subjective instruments. Rhinology. 2020;54(2):129-133.

83. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. Clin Otolaryngol. 2009;34(5):447-454.

84. Chowdhury NI, et al. Investigating the minimal clinically important difference for SNOT-22 symptom domains in surgically managed chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2017;7(12):1149-1155.

85. Doulaptsi M, Prokopakis E, Seys S, Pugin B, Steelant B, Hellings P. Visual analogue scale for sino-nasal symptoms severity correlates with sino-nasal outcome test 22: paving the way for a simple outcome tool of CRS burden. Clin Transl Allergy. 2018;8:32.

86. Lim M, Lew-Gor S, Darby Y, Brookes N, Scadding GK, Lund VJ. The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis. Rhinology. 2007;45(2):144-147.

87. Bousquet PJ, Combescure C, Klossek JM, Daurès JP, et al. Change in visual analog scale score in a pragmatic randomized cluster trial of allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2009;123(6):1349-1354.

88. Bachert C, Sousa AR, Han JK, Schlosser RJ, Sowerby LJ, Hopkins C, 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.

89. Doulaptsi M, Prokopakis E, Seys S, Pugin B, Steelant B, Hellings P. Visual analogue scale for sino-nasal symptoms severity correlates with sino-nasal outcome test 22: paving the way for a simple outcome tool for CRS burden. Clin Transl Allergy. 2018;8:32.

90. Gevaert P, De Craemer J, Bachert C, Blauwblomme M, Chaker A, Cingi C, Hellings PW, Hopkins C, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology position paper on endoscopic scoring of nasal polyposis. Allergy. 2023;78(4):912-922.

91. Lund VJ, Kennedy DW; Staging and Therapy Group. Quantification for staging sinusitis. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl. 1995;167:17-21.

92. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(1):110-116.e1.

93. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(3):595-605.

94. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: two randomized Phase III trials. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(3):595-605.

95. Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, Dann MS. University of Pennsylvania smell identification test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. Laryngoscope. 1984;94(2 Pt 1):176-178.

96. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 'Sniffin' Sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. Chem Senses. 1997;22(1):39-52.

97. Hummel T, Konnerth CG, Rosenheim K, Kobal G. Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2001;110(10):976-981.

98. Doty RL, Marcus A, William LW. Development of the 12-item cross-cultural smell identification test (CC-SIT). Laryngoscope. 1996;106(3 Pt 1):353-356.

99. Vandersteen C, Payne M, Dumas L-E, Plonka A, D'Andréa G, Chirio D, et al. What about using sniffin' sticks 12 items test to screen post-COVID-19 olfactory disorders? Eur Arch Otorhinolaryngol. 2022;279(7):3477-3484.

100. Oleszkiewicz A, Schriever VA, Croy I, Hähner A, Hummel T. Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2019;276(3):719-728.

101. Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, discrimination, and threshold. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2007;264(3):237-243.

102. Global Initiative for Asthma (GINA). Taschenratgeber zur Asthmabehandlung und -prävention 2022. Update 2022.

103. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. Eur Respir J. 2021;59(1):2102730.

104. Aslan F, Altun E, Paksoy S, Turan G. Could eosinophilia predict clinical severity in nasal polyps? Multidiscip Respir Med. 2017;12:21.

105. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2001;107(4):607-614.

106. Tao X, Chen F, Sun Y, Wu S, Hong H, Shi J, et al. Prediction models for postoperative uncontrolled chronic rhinosinusitis in daily practice. Laryngoscope. 2018;128(12):2673-2680.

107. Jonstam K, Westman M, Holtappels G, Holweg CTJ, Bachert C. Serum periostin, IgE, and SE-IgE can be used as biomarkers to identify moderate to severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(6):1705-1708.

108. Van Dongen HPA, Olofsen E, David FD, Maislin G. Mixed-model regression analysis and dealing with interindividual differences. Methods Enzymol. 2004;384:139-171.

109. Silverberg JI, Thyssen JP, Fahrbach K, Mickle K, Cappelleri JC, Romero W, et al. Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35(9):1797-1810.

110. Xiong XF, Zhu M, Wu HX, Fan LL, Cheng DY. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of uncontrolled asthma: a meta-analysis of randomized clinical trials. Respir Res. 2019;20(1):108.

111. De Corso E, Pasquini E, Trimarchi M, La Mantia I, Pagella F, Ottaviano G, et al. Dupilumab in the treatment of severe uncontrolled chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP): a multicentric observational Phase IV real-life study (DUPIREAL). Allergy. 2023;78(10):2669-2683.

112. Seys SF, Schneider S, de Kinderen J, Reitsma S, Cavaliere C, Tomazic P-V, et al. Real-world effectiveness of dupilumab in a European cohort of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CHRINOSOR). J Allergy Clin Immunol. 2025;155(2):451-460.

113. Huber P, Förster-Ruhrmann U, Olze H, Becker S, Bärhold F, Cuevas M, et al. Real-world data show sustained therapeutic effects of dupilumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) over 3 years. Allergy. 2024 Nov;79(11):3108-3117.

114. Mullol J, Laidlaw TM, Bachert C, Mannent LP, Canonica GW, Han JK, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps and a clinical diagnosis of NSAID-exacerbated respiratory disease: results from two randomized placebo-controlled phase 3 trials. Allergy. 2022;77(4):1231-1244.

115. Desrosiers M, Mannent LP, Amin N, Canonica GW, Hellings PW, Gevaert P, et al. Dupilumab reduces systemic corticosteroid use and sinonasal surgery rate in CRSwNP. J Allergy Clin Immunol. 2021;59(3):301-311.

116. Mullol J, Bachert C, Amin N, Desrosiers M, Hellings PW, Han JK, et al. Olfactory outcomes with dupilumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;10(4):1086-1095.e5.

117. Becker S, Pflugbeil C, Gröger M, Canis M, Ledderose GJ, Kramer MF. Olfactory dysfunction in seasonal and perennial allergic rhinitis. Acta Oto-Laryngol. 2012;132(7):763-768.

118. Lavin J, Min JY, Lidder AK, Huang JH, Kato A, Lam K, et al. Superior turbinate eosinophilia correlates with olfactory deficit in chronic rhinosinusitis patients. Laryngoscope. 2017;127(10):2210-2218.

119. Danielides V, Katotomichelakis M, Balatsouras D, Riga M, Simopoulou M, Kantas E, et al. Evaluation of prognostic factors for olfaction in nasal polyposis treated by endoscopic sinus surgery. Rhinology. 2009;47(2):172-180.

120. Litvack JR, Mace JC, Smith TL. Olfactory function and disease severity in chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy. 2009;23(2):139-144.

121. Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BEK, Klein R, Nondahl DM. Prevalence of olfactory impairment in older adults. JAMA. 2002;288(18):2307-2312.

122. Nguyen DT, Bey A, Arous F, Nguyen-Thi P-L, Felix-Ravelo M, Jankowski R. Can surgeons predict the olfactory outcomes after endoscopic surgery for nasal polyposis? Laryngoscope. 2015;125(7):1535-1540.

123. Minovi A, Hummel T, Ural A, Draf W, Bockmuhl U. Predictors of the outcome of nasal surgery in terms of olfactory function. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2008;265(1):57-61.

124. Chaker A, Hara I, Jha KM, Mattoo H, Nash S, Khan HA, et al. Interleukin-4 (IL-4) receptor alpha blockade protects from IL-4 driven loss of smell in mice. Laryngorhinootologie. 2023;102(Suppl 2):S336.

125. Ho J, Hamizan AW, Alvarado R, Rimmer J, Sewell WA, Harvey RJ. Systemic predictors of eosinophilic chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy. 2018;32(4):252-257.

126. Kariyawasam HH, James LK, Gane SB. Dupilumab: clinical efficacy of blocking IL-4/IL-13 signalling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Drug Des Devel Ther. 2020;14:1757–1769.

127. Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. Cell. 2021;184(6):1469-1485.

128. Li L, Xia Y, Nguyen A, Lai YH, Feng L, Mosmann TR, Lo D. Effects of Th2 cytokines on chemokine expression in the lung: IL-13 potently induces eotaxin expression by airway epithelial cells. J Immunol. 1999;162(5):2477-2487.

129. Ramanathan Jr M, Lee WK, Spannhake EW, Lane AP. Th2 cytokines associated with chronic rhinosinusitis with polyps down-regulate the antimicrobial immune function of human sinonasal epithelial cells. Am J Rhinol. 2008;22(2):115-121.

130. Albrecht T, Sailer MM, Capitani F, van Schaik C, Löwenheim H, Becker S, et al. Real-world evidence for the effectiveness and safety of dupilumab in patients with CRSwNP after 1 year of therapy. World Allergy Organ J. 2023;16(5):100780.

131. Aldajani A, Alroqi A, Alromaih S, Aloulah MO, Alsaleh S. Adverse events of biological therapy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A systematic review. Am J Otolaryngol. 2022;43:103165.

132. Dorling M, Hernaiz-Leonardo JC, Pascual A, Janjua A, Thamboo A, Javer A. Real-World Adverse Events After Type 2 Biologic Use in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. J Allergy Clin Immunol. 2025;134(7):3054-3059.

133. Chrétien B, Dolladille C, Alexandre J, et al. Dupilumab-associated arthralgia: An observational retrospective study in VigiBase®. Br J Dermatol. 2021;185(2):464–465.

134. de Wijs LEM, van der Waa JD, de Jong PHP, Hijnen DJ. Acute arthritis and arthralgia as an adverse drug reaction to dupilumab. Clin Exp Dermatol. 2020;45(2):262-263.

135. Arakawa N, Inoue T, Tanji T, Amano H. Development of arthralgia during treatment with dupilumab in a patient with atopic dermatitis. J Dermatol. 2021;48(8):e397-e398.

136. Lommatzsch M, Stoll P, Winkler J, Zeise-Wehry D, Tronnier M, Weber MA, et al. Eosinophilic pleural effusion and stroke with cutaneous vasculitis: Two cases of dupilumab-induced hypereosinophilia. Allergy. 2021;76(9):2920-2923.

137. Olaguibel JM, Sastre J, Rodríguez JM, Del Pozo V. Eosinophilia Induced by Blocking the IL-4/IL-13 Pathway: Potential Mechanisms and Clinical Outcomes. J Investig Allergol Clin Immunol. 2022;32(2):165-180.

138. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. Medicine (Baltimore). 1975;54(1):1-27.

139. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2022;97(1):129-148.

140. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of

Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. Ann Rheum Dis. 2022;81(3):309-314.

141. Suzaki I, Tanaka A, Yanai R, Maruyama Y, Kamimura S, Hirano K, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis developed after dupilumab administration in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis and asthma: a case report. BMC Pulm Med. 2023;23(1):130.

142. Tanaka S, Tsuji T, Shiotsu S, Yuba T, Hiraoka N. Exacerbation of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis After Administering Dupilumab for Severe Asthma and Eosinophilic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis. Cureus. 2022;14(5):e25218.

143. Eger K, Pet L, Weersink EJM, Bel EH. Complications of switching from anti-IL-5 or anti-IL-5R to dupilumab in corticosteroid-dependent severe asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(7):2913-2915.

144. Kai M, Vion PA, Boussouar S, Cacoub P, Saadoun D, Le Joncour A. Eosinophilic granulomatosis polyangiitis (EGPA) complicated with periaortitis, precipitating role of dupilumab? A case report and review of the literature. RMD Open. 2023;9(3):e003300.

145. Persaud P, Karmali R, Sankar P, Majid M. Dupilumab-Associated Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. Cureus. 2022;14(8):e27670.

146. Milne ME, Kimball J, Tarrant TK, Al-Rohil RN, Leverenz DL. The Role of T Helper Type 2 (Th2) Cytokines in the Pathogenesis of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (eGPA): an Illustrative Case and Discussion. Curr Allergy Asthma Rep. 2022;22(11):141-150.

147. Molina B, Padoan R, Urban ML, Novikov P, Caminati M, Taillé C, et al. Dupilumab for relapsing or refractory sinonasal and/or asthma manifestations in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a European retrospective study. Ann Rheum Dis. 2023;82(12):1587-1593.

7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Diese Arbeit wurde in der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen in der Spezialsprechstunde für Nasen- und Nasennebenhöhlenbeschwerden der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde unter Betreuung von Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Sven Becker, MHBA durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch meinen Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Sven Becker, MHBA.

Die Bestimmung und Erhebung der für die Studie benötigten Patientenparameter wurde weitgehend von mir (> 80 %) mit Unterstützung von Herrn Martin Sailer (Assistenzarzt, < 20 %) durchgeführt.

Die vierteljährlichen Nachuntersuchungen über einen Zeitraum von insgesamt 12 Monaten wurden überwiegend von mir durchgeführt. Die Daten wurden sowohl anhand von Krankenakten und Arztbriefen, die größtenteils im Vorfeld oder teilweise parallel von anderen Kollegen (insbesondere von Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Sven Becker, MHBA, ca. 25 %) erhoben wurden, als auch im Rahmen klinischer Besuche während der Sprechstunde (ca. 75 %) meistens direkt von mir erfasst. Letztere erfolgten mit Unterstützung von Herrn Martin Sailer.

Die statistischen Auswertungen erfolgten durch mich unter Anleitung von Frau Dr. You-Shan Feng.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 28.07.2025

Unterschrift

8. Veröffentlichungen

Teile der Dissertationsschrift waren Thema in einem bereits vorgestellten Artikel, der folgendermaßen veröffentlicht wurde:

Tobias Albrecht, Martin M Sailer, Flavia Capitani, Carolina van Schaik, Hubert Löwenheim, Sven Becker. Real-world evidence for the effectiveness and safety of dupilumab in patients with CRSwNP after 1 year of therapy. World Allergy Organ J. 2023 May 18;16(5):100780. doi: 10.1016/j.waojou.2023.100780

9. Anhang

Diagramm- und Tabelle Diagrammverzeichnis zum Ergebnisteil

Diagramm 1: SNOT-22, Box Plot ……..... 53
Diagramm 2: TNSS-VAS, Box Plot.……..…… 55
Diagramm 3: Nasenatmungsbehinderung-VAS, Box Blot ……..……. 56
Diagramm 4: Riechvermögen-VAS Score, Box Plot.……..…… 57
Diagramm 5: Riechtest (Sniffin´ Sticks), Box Plot.…… 58
Diagramm 6: Endoskopischer Nasenpolypenscore (NPS), Box Plot……..…... 60
Diagramm 7: Serum-Eosinophile Anzahl, Box Plot.……... 62
Diagramm 8: Gesamt-IgE-Zahl, Box Plot.……..…….. 63
Diagramm 9: GINA-Score, Box Plot.…… 64

Tabelle 7: Analyse von gemischten Modellen für die Änderung des SNOT-22 Scores während der Fortführung der Therapie……..... 106
Tabelle 8: Analyse von gemischten Modellen für die Änderung des SNOT-22 mit Geschlecht als Kovariate…….. 107
Tabelle 9: Analyse von gemischten Modellen für die Änderung des SNOT-22 mit Nebenwirkungen als Kovariate…….…… 108
Tabelle 10: Analyse von gemischten Modellen für die Änderung des SNOT-22 mit Alter, Samter Trias und Rheuma als Kovariate…… 109
Tabelle 11: Pearson-Korrelationen (parametrische Korrelation) zwischen dem SNOT-22 Score vom Beginn der Therapie, nach 3 und nach 12 Monat……. 110
Tabelle 12: Spearman-Korrelationen (nichtparametrische Korrelation) zwischen dem SNOT-22 Score vom Beginn der Therapie, nach 12 Monaten und dessen Änderung, mit der Anzahl der NNH-Operationen und den Jahren seit der letzten NNH-Operation……..… 111
Tabelle 13: Pearson-Korrelationen (parametrische Korrelation) zwischen der SNOT-22 Score und dem totalen VAS (TNSS)…… 112

Tabelle 14: Analyse von gemischten Modellen für die Änderung der Nasenatmungsbehinderung –(VAS) während der Fortführung der Therapie…… 113
Tabelle 15: Analyse von gemischten Modellen für die Änderung des subjektiven Riechvermögen (VAS) während der Fortführung der Therapie. ……..… 114
Tabelle 16: Spearman-Korrelationen (nichtparametrische Korrelation) zwischen dem subjektiven Riechvermögen (VAS) zum Beginn der Therapie, zum 3. Und zum 9. Monat sowie zwischen dem subjektiven Riechvermögen auf der VAS und der Anzahl der NNH-Operationen und den Jahren seit der letzten NNH-Operation…… 115
Tabelle 17: Analyse von gemischten Modellen für die Änderung des mittels Sniffin´ Sticks gemessenen Riechvermögens während der Fortführung der Therapie ……..…. 116
Tabelle 18: Spearman Korrelationen (nicht parametrische Korrelation) zwischen dem subjektiven und dem mittels Sniffin´ Sticks gemessenen Riechvermögen, sowie dessen Änderungen während der Fortführung der Therapie…… 117-118
Tabelle 19: Spearman Korrelationen (nicht parametrische Korrelation) zwischen dem SNOT-22 Score, dem subjektiven und dem mittels Sniffin´ Sticks gemessenen Riechvermögen, sowie dessen Änderungen während der Fortführung der Therapie …… 119-120
Tabelle 20: Spearman Korrelationen (nicht parametrische Korrelation) zwischen dem initialen Riechvermögen im Riechtest (Sniffin´ Sticks) und der Anzahl der NNH-Operationen und der Anzahl der Jahre seit der letzten Operation …… 121
Tabelle 21: Spearman Korrelationen (nicht parametrische Korrelation) zwischen dem initialen Riechvermögen im Riechtest (Sniffin´ Sticks), dessen Änderung und dem Alter……..……. 122
Tabelle 22: Analyse mit gemischten Modellen für die Änderung des endoskopischen Nasenpolypenscores (NPS) während der Fortführung der Therapie …… 123
Tabelle 23: Spearman Korrelationen (nicht parametrische Korrelation) des Nasenpolypenscores zu Beginn der Therapie …… ……. 124

Tabelle 24: Spearman Korrelationen (nicht parametrische Korrelation) des Nasenpolypenscores nach 3 Monaten. …… 125
Tabelle 25: Spearman Korrelationen (nicht parametrische Korrelation) des Nasenpolypenscores nach 12 Monaten. ……..… 126
Tabelle 26: Spearman Korrelationen (nicht parametrische Korrelation): Änderung im Nasenpolypenscore nach 3 und nach 12 Monaten……. 127-128
Tabelle 27: Analyse von gemischten Modellen für die Änderung der Eosinophilenzahl während der Fortführung der Therapie……..…… 129
Tabelle 28: Analyse von gemischten Modellen für die Änderung der gesamt-IgE während der Fortführung der Therapie …… 130
Tabelle 29: Spearman Korrelationen (nicht parametrische Korrelation) zwischen Eosinophilenzahl, Gesamt-IgE-Zahl, deren Änderungen und den anderen Scores. ……..…… 131-132
Tabelle 30: Analyse von gemischten Modellen für die Änderung des GINA-Score während der Fortführung der Therapie……..…. 133
Tabelle 31: Spearman Korrelationen (nicht parametrische Korrelation) zwischen GINA-Score zu Beginn der Therapie, dessen Änderung zum 3. Sowie zum 12. Monat und den anderen Scores……...…….. 134-135
Tabelle 32: Unerwünschtes Ereignis während einer einjährigen Behandlung mit Dupilumab……..… 136

Tabelle 7: Analyse von gemischten Modellen für die Änderung des SNOT-22 Scores während der Fortführung der Therapie. Das Ergebnis zeigt eine eindeutige, statistisch signifikante Reduktion des Scores um 26.9 nach drei Monaten und um 36.56 nach 12 Monaten. Es zeigt sich außerdem eine progressive, langsame Besserung zwischen dem 3. und dem 12. Monat von 9.66 Punkten. Das festgelegte Signifikanzniveau lag bei 5 % (signifikant bei $p < 0,05$).

Schätzungen fester Parameter[a]

						95% Konfidenzintervall	
Parameter	Schätzer	Std.-Fehler	df	T	Sig.	Unter-grenze	Ober-grenze
Konstanter Term	59.239	1.622	150.026	36.532	<.001	56.035	62.443
12. Monat	-36.557	1.755	125.569	-20.835	<.001	-40.029	-33.084
9. Monat	-32.519	2.022	100.255	-16.079	<.001	-36.531	-28.506
6. Monat	-32.350	2.019	142.597	-16.023	<.001	-36.341	-28.359
3. Monat	-26.891	1.786	144.790	-15.053	<.001	-30.422	-23.360
Beginn der Therapie	Referenz	0	.	.	.	.	.

a. Abhängige Variable: SNOT-22 .

b. Dieser Parameter wird auf null gesetzt, da er redundant ist.

Tabelle 8: Analyse von gemischten Modellen für die Änderung des SNOT-22 mit Geschlecht als Kovariate. Das Ergebnis zeigt, dass die Frauen insgesamt eine statistisch signifikant höheren SNOT-22 Score (um 4,74, p = 0,043) haben, dies änderte jedoch nicht das Ausmaß der Änderung des Scores mit der Fortführung der Therapie. Durch die Anwendung dieser Kovariaten erhält man eine fast identische Reduktion des Scores um 26,9 nach drei Monaten und bis zu 36,53 nach 12 Monaten. Es zeigt sich außerdem eine progressive langsame Besserung zwischen dem 3. und dem 12. Monat von 9,6 Punkten. Das festgelegte Signifikanzniveau lag bei 5 % (signifikant bei p < 0,05).

Schätzungen fester Parameter[a]

						95% Konfidenzintervall	
Parameter	Schätzer	Std.-Fehler	df	T	Sig.	Unter-grenze	Ober-grenze
Konstanter Term	57.041	1.935	185.985	29.475	<.001	53.224	60.859
12. Monat	-36.526	1.753	125.688	-20.836	<.001	-39.995	-33.056
9. Monat	-32.502	2.020	100.106	-16.093	<.001	-36.509	-28.495
6. Monat	-32.309	2.016	142.828	-16.022	<.001	-36.295	-28.323
3. Monat	-26.889	1.785	145.000	-15.061	<.001	-30.418	-23.361
Beginn der Therapie	Referenz	0	.	.	.	.	.
Weiblichen	4.740	2.324	136.415	2.040	.043	.145	9.335
Männlich	Referenz	0	.	.	.	.	.

a. Abhängige Variable: SNOT-22.

b. Dieser Parameter wird auf null gesetzt, da er redundant ist.

Tabelle 9: Analyse von gemischten Modellen für die Änderung des SNOT-22 mit Nebenwirkungen als Kovariate. Das Ergebnis zeigt, dass die Patienten, die keine Nebenwirkungen hatten, insgesamt einen statistisch signifikant niedrigeren SNOT-22 Score (-6,15 Punkten) hatten. Diese Kovariate ändert allerdings nicht massiv die eindeutige Reduktion des SNOT-22 Scores mit der Fortführung der Therapie. Es zeigte sich eine fast identische Punktreduktion des SNOT-22 bei der Fortführung der Therapie im Vergleich mit der Analyse von gemischten Modellen ohne Kovariate. Das festgelegte Signifikanzniveau lag bei 5 % (signifikant bei $p < 0,05$).

Schätzungen fester Parameter[a]

						95% Konfidenzintervall	
Parameter	Schätzer	Std.-Fehler	df	T	Sig.	Unter-grenze	Ober-grenze
Konstanter Term	63.596	2.365	189.587	26.886	<.001	58.930	68.261
12. Monat	-36.458	1.746	126.337	-20.876	<.001	-39.914	-33.002
9. Monat	-32.538	2.018	100.490	-16.127	<.001	-36.541	-28.536
6. Monat	-32.286	2.018	142.095	-16.002	<.001	-36.274	-28.298
3. Monat	-26.980	1.788	143.934	-15.091	<.001	-30.514	-23.446
Beginn der Therapie	Referenz	0	.	.	.	.	.
Keine Nebenwirkungen	-6.150	2.514	144.767	-2.447	.016	-11.119	-1.182
Auftreten von Nebenwirkungen	Referenz	0	.	.	.	.	.

a. Abhängige Variable: SNOT-22.

b. Dieser Parameter wird auf null gesetzt, da er redundant ist.

Tabelle 10: Analyse von gemischten Modellen für die Änderung des SNOT-22 mit Alter, Samter Trias und Rheuma als Kovariate. Das Ergebnis zeigt, dass das Alter, das Vorhandensein einer Samter Trias oder einer rheumatischen Erkrankung keinen Einfluss auf den SNOT-22 Score haben. Die Patienten ohne Rheuma hatten insgesamt einen niedrigeren SNOT-22 Score (-5,56). Das Vorhandensein einer rheumatischen Erkrankung hat allerdings keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Änderung des SNOT-22 Scores während der Fortführung der Therapie (p = 0,394). Das festgelegte Signifikanzniveau lag bei 5 % (signifikant bei p < 0,05).

Schätzungen fester Parameter[a]

						95% Konfidenzintervall	
Parameter	Schätzer	Std.-Fehler	df	T	Sig.	Unter-grenze	Ober-grenze
Konstanter Term	68.903	8.373	133.503	8.229	<.001	52.342	85.465
12. Monat	-36.558	1.759	124.985	-20.784	<.001	-40.039	-33.077
9. Monat	-32.499	2.024	100.185	-16.057	<.001	-36.514	-28.483
6. Monat	-32.377	2.019	142.546	-16.039	<.001	-36.367	-28.387
3. Monat	-26.873	1.786	144.872	-15.045	<.001	-30.403	-23.343
Beginn der Therapie	Referenz	0	.	.	.	.	.
Höheres Alter	-.080	.083	138.230	-.964	.337	-.243	.084
Kein Samter Trias	-.021	2.413	134.717	-.009	.993	-4.794	4.751
Vorhandensein von Samter Trias	Referenz	0	.	.	.	.	.
Kein Rheuma	-5.562	6.505	122.818	-.855	.394	-18.439	7.315
Vorhandensein von Rheuma	Referenz	0	.	.	.	.	.

a. Abhängige Variable: SNOT-22.

b. Dieser Parameter wird auf null gesetzt, da er redundant ist.

Tabelle 11: Pearson-Korrelationen (parametrische Korrelation) zwischen dem SNOT-22 Score vom Beginn der Therapie, nach 3 und nach 12 Monat.
Das
Ergebnis zeigt eine signifikante moderat-starke Korrelation zwischen dem Ausmaß des initialen SNOT-22 Scores und der Änderung des Scores nach 3 Monaten (r=0,598 und p < 0,001), eine starke und signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß des initialen SNOT-22 Scores und der Änderung des Scores nach 12 Monaten (r=0,726 und p < 0,001) und eine signifikante starke Korrelation zwischen dem Ausmaß der Änderung des SNOT-22 Scores nach 3 Monaten und der Änderung des Scores nach 12 Monaten (r=.622 und p < 0,001). Das festgelegte Signifikanzniveau lag bei 5 % (signifikant bei p < 0,05).

		SNOT-22 Änderung nach 3 Monaten	SNOT-22 Änderung nach 12 Monaten
SNOT-22 Initial	Pearson-Korrelation	.598**	.726**
	Sig. (2-seitig)	<.001	<.001
	N	141	79
SNOT-22 Änderung nach 3 Monaten	Pearson-Korrelation		.622**
	Sig. (2-seitig)		<.001
	N		76

Tabelle 12: Spearman-Korrelationen (nichtparametrische Korrelation) zwischen dem SNOT-22 Score vom Beginn der Therapie, nach 12 Monaten und dessen Änderung, mit der Anzahl der NNH-Operationen und den Jahren seit der letzten NNH-Operation.

Das Ergebnis zeigt keine signifikante Korrelation zwischen dem SNOT-22 Score vor dem Beginn der Therapie und der Anzahl der NNH-Operationen sowie den Jahren seit der letzten NNH-Operation (r_s =.0,96, p = 0,400; r_s = 0,013, p = 0,914) sowie keine signifikante Korrelation zwischen dem SNOT-22 Score nach 12 Monaten und der Anzahl der NNH-Operationen (r_s = - 0,033, p = 0,770). Es zeigt sich allerdings eine schwache positive signifikante Korrelation mit den Jahren seit der letzten NNH-Operation (r_s = 0,284, p = 0,012). Das Ergebnis zeigt außerdem keine signifikante Korrelation zwischen der Änderung der SNOT-22 Score nach 12 Monaten und der Anzahl der NNH-Operationen sowie den Jahren seit der letzten NNH-Operation (r_s = - 0,036, p = 0,755; r_s = -0,185, p = 0,107). Das festgelegte Signifikanzniveau lag bei 5 % (signifikant bei p < 0,05).

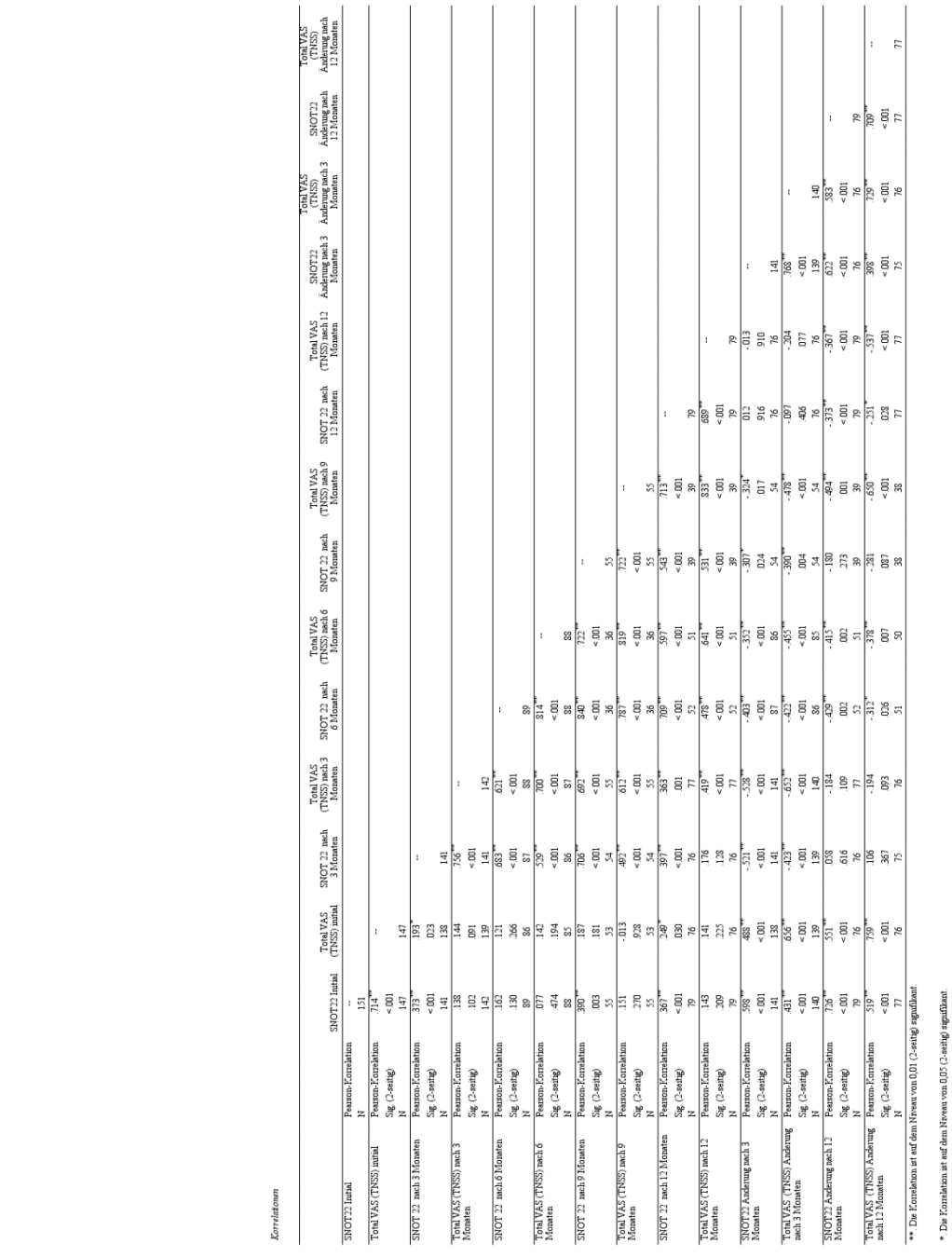
Korrelationen

			SNOT22 Initial	SNOT 22 nach 12 Monaten	SNOT22 Änderung nach 12 Monaten	Anzahl NNH OP vom Beginn der Antikörper Therapie	Jahren_Seit_Letzten_OP
Spearman-Rho	SNOT22 Initial	Korrelationskoeffizient	--				
		Sig. (2-seitig)	.				
		N	79				
	SNOT 22 nach 12 Monaten	Korrelationskoeffizient	.341**	--			
		Sig. (2-seitig)	.002	.			
		N	79	79			
	SNOT22 Änderung nach 12 Monaten	Korrelationskoeffizient	.728**	-.329**	--		
		Sig. (2-seitig)	<.001	.003	.		
		N	79	79	79		
	Anzahl NNH OP vom Beginn der Antikörper Therapie	Korrelationskoeffizient	.096	-.033	.036	--	
		Sig. (2-seitig)	.400	.770	.755	.	
		N	79	79	79	79	
	Jahren_Seit_Letzten_OP	Korrelationskoeffizient	.013	.284*	-.185	-.199	--
		Sig. (2-seitig)	.914	.012	.107	.082	.
		N	77	77	77	77	77

**. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 13: Pearson-Korrelationen (parametrische Korrelation) zwischen der SNOT-22 Score und dem totalen VAS (TNSS). In der Pearson-Korrelation ergaben sich starke und signifikante Korrelationen zwischen dem SNOT-22 Score und dem TNSS (Initial: r_s =0,714 und p < 0,001; nach 3 Monaten: r_s =0,756 und p < 0,001; nach 6 Monaten: r_s =0,814 und p < 0,001; nach 9 Monaten: r_s =0,722 und p < 0,001; nach 12 Monaten: r_s =0,689 und p < 0,001). Dementsprechend korrelieren auch die Änderungen im SNOT-22 Score und in der VAS stark sowohl nach 3 Monaten (r_s =0,768 und p < 0,001) als auch nach 12 Monaten (r_s =0,709 und p < 0,001). Es ergab sich ferner eine starke und signifikante Korrelation zwischen der Änderung des TNSS nach 3 und 12 Monaten (r_s =0,729 und p < 0,001). [SNOT 22 = Sinonasal Outcomes Test-22; TNSS = Total Nasal Symptom Score]. Das festgelegte Signifikanzniveau lag bei 5 % (signifikant bei p < 0,05).



Korrelationen

		SNOT22 Initial	Total VAS (TNSS) initial	SNOT 22 nach 3 Monaten	Total VAS (TNSS) nach 3 Monaten	SNOT 22 nach 6 Monaten	Total VAS (TNSS) nach 6 Monaten	SNOT 22 nach 9 Monaten	Total VAS (TNSS) nach 9 Monaten	SNOT 22 nach 12 Monaten	Total VAS (TNSS) nach 12 Monaten	SNOT22 Änderung nach 3 Monaten	Total VAS (TNSS) Änderung nach 3 Monaten	SNOT22 Änderung nach 12 Monaten	Total VAS (TNSS) Änderung nach 12 Monaten
SNOT22 Initial	Pearson-Korrelation	--													
	N	151													
Total VAS (TNSS) initial	Pearson-Korrelation	,714**	--												
	Sig. (2-seitig)	<,001													
	N	147	147												
SNOT 22 nach 3 Monaten	Pearson-Korrelation	,373**	,193*	--											
	Sig. (2-seitig)	<,001	,023												
	N	141	138	141											
Total VAS (TNSS) nach 3 Monaten	Pearson-Korrelation	,138	,144	,726**	--										
	Sig. (2-seitig)	,102	,091	<,001											
	N	142	139	141	142										
SNOT 22 nach 6 Monaten	Pearson-Korrelation	,162	,131	,683**	,621**	--									
	Sig. (2-seitig)	,130	,266	<,001	<,001										
	N	89	86	87	88	89									
Total VAS (TNSS) nach 6 Monaten	Pearson-Korrelation	,077	,142	,529**	,700**	,814**	--								
	Sig. (2-seitig)	,474	,194	<,001	<,001	<,001									
	N	88	85	86	87	88	88								
SNOT 22 nach 9 Monaten	Pearson-Korrelation	,390**	,187	,706**	,692**	,840**	,722**	--							
	Sig. (2-seitig)	,003	,181	<,001	<,001	<,001	<,001								
	N	55	53	54	55	36	36	55							
Total VAS (TNSS) nach 9 Monaten	Pearson-Korrelation	,151	-,013	,492**	,612**	,787**	,819**	,722**	--						
	Sig. (2-seitig)	,270	,928	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001							
	N	55	53	54	55	36	36	55	55						
SNOT 22 nach 12 Monaten	Pearson-Korrelation	,367**	,249*	,397**	,363**	,709**	,597**	,543**	,713**	--					
	Sig. (2-seitig)	<,001	,030	<,001	,001	<,001	<,001	<,001	<,001						
	N	79	76	76	77	52	51	39	39	79					
Total VAS (TNSS) nach 12 Monaten	Pearson-Korrelation	,143	,141	,176	,419**	,478**	,641**	,531**	,833**	,689**	--				
	Sig. (2-seitig)	,209	,225	,128	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001					
	N	79	76	76	77	52	51	39	39	79	79				
SNOT22 Änderung nach 3 Monaten	Pearson-Korrelation	,598**	,488**	-,521**	-,538**	-,403**	-,332**	-,307*	-,324**	,012	,013	--			
	Sig. (2-seitig)	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	,024	,017	,916	,910				
	N	141	138	141	141	87	86	54	54	76	76	141			
Total VAS (TNSS) Änderung nach 3 Monaten	Pearson-Korrelation	,431**	,656**	-,423**	-,652**	-,422**	-,455**	-,390**	-,478**	-,097	-,304	,768**	--		
	Sig. (2-seitig)	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	<,001	,004	<,001	,406	,077	<,001			
	N	140	139	139	140	86	85	54	54	76	76	139	140		
SNOT22 Änderung nach 12 Monaten	Pearson-Korrelation	,726**	,551**	-,038	-,184	-,429**	-,415**	-,180	-,464**	-,373**	-,367**	,622**	,583**	--	
	Sig. (2-seitig)	<,001	<,001	,616	,109	,002	,002	,273	,001	<,001	<,001	<,001	<,001		
	N	79	76	76	77	52	51	39	39	79	79	76	76	79	
Total VAS (TNSS) Änderung nach 12 Monaten	Pearson-Korrelation	,519**	,759**	-,194	-,312*	-,378**	-,378**	-,281	-,650**	-,251*	-,537**	,398**	,729**	,709**	--
	Sig. (2-seitig)	<,001	<,001	,367	,093	,026	,007	,007	<,001	,028	<,001	<,001	<,001	<,001	
	N	77	76	75	76	51	50	38	38	77	77	75	76	77	77

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Tabelle 14: Analyse von gemischten Modellen für die Änderung der Nasenatmungsbehinderung (VAS) während der Fortführung der Therapie.

Das Ergebnis zeigt eine eindeutige statistisch signifikante Reduktion des Scores um bis zu 4,97 Punkte nach 12 Monaten ($p < 0,001$). Das festgelegte Signifikanzniveau lag bei 5 % (signifikant bei $p < 0,05$).

Schätzungen fester Parameter[a]

						95% Konfidenzintervall	
Parameter	Schätzer	Std.-Fehler	df	T	Sig.	Unter-grenze	Ober-grenze
Konstanter Term	6.632	.229	149.181	29.008	<.001	6.180	7.084
12. Monat	-4.968	.266	129.866	-18.669	<.001	-5.494	-4.442
9. Monat	-5.090	.273	134.273	-18.642	<.001	-5.630	-4.550
6. Monat	-4.601	.278	135.205	-16.555	<.001	-5.151	-4.051
3. Monat	-4.345	.285	146.937	-15.254	<.001	-4.908	-3.782
Beginn der Therapie	Referenz	0	.	.	.	.	.

a. Abhängige Variable: NAB-VAS.

b. Dieser Parameter wird auf null gesetzt, da er redundant ist.

Tests auf feste Effekte, Typ III[a]

Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F	Sig.
Konstanter Term	1	131,336	439,487	<,001
TherapieZeit	4	74,078	93,938	<,001

a. Abhängige Variable: NAB-VAS .

Tabelle 15: Analyse von gemischten Modellen für die Änderung des subjektiven Riechvermögen (VAS) während der Fortführung der Therapie.
Das Ergebnis zeigt eine eindeutige, statistisch signifikante Reduktion des Scores um 4.633 am 3. Monat bis um 5.58 am 12. Monat. [Riechen = Riechvermögen; VAS = Visuelle Analogskala]. Das festgelegte Signifikanzniveau lag bei 5 % (signifikant bei p < 0,05).

Schätzungen fester Parameter[a]

						95% Konfidenzintervall	
Parameter	Schätzer	Std.-Fehler	df	T	Sig.	Unter-grenze	Ober-grenze
Konstanter Term	9.203	.139	148.024	66.420	<.001	8.930	9.477
12. Monat	-5.584	.328	122.082	-17.018	<.001	-6.233	-4.934
9. Monat	-5.749	.363	107.427	-15.835	<.001	-6.469	-5.029
6. Monat	-5.231	.323	122.439	-16.215	<.001	-5.870	-4.592
3. Monat	-4.633	.293	145.840	-15.827	<.001	-5.211	-4.054
Beginn der Therapie	Referenz	0	.	.	.	.	.

a. Abhängige Variable: Riechen-VAS.

b. Dieser Parameter wird auf null gesetzt, da er redundant ist.

Tabelle 16: Spearman-Korrelationen (nichtparametrische Korrelation) zwischen dem subjektiven Riechvermögen (VAS) zum Beginn der Therapie, zum 3. Und zum 12. Monat sowie zwischen dem subjektiven Riechvermögen auf der VAS und der Anzahl der NNH-Operationen und den Jahren seit der letzten NNH-Operation. In der Spearmann-Korrelation ergaben sich moderate signifikante Korrelationen zwischen dem Wert des initialen Scores auf der VAS und der Änderung des Scores nach 3 Monaten und (r_s = 0,404 und p < 0,001) sowie nach 12 Monaten (r_s =0,427 und p < 0,001). Die Besserung zum 3. Monat korreliert stark und signifikant mit der Besserung zum 12. Monat (r_s =0,679 und p < 0,001). Es zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen dem initialen subjektiven Riechvermögen auf die VAS und der Anzahl der NNH-Operationen vor dem Beginn der Therapie (r_s = 0,049 und p = 0,553). Auch zwischen der Änderung des subjektiven Riechvermögens auf die VAS nach 3 und nach 12 Monaten und der Anzahl der NNH-Operationen (r_s = -0,076 und p = 0,368; r_s = -0,090 und p = 0,432) sowie mit der Anzahl der Jahre seit der letzten NNH-Operation (r_s = -0,070 und p = 0,417; r_s = -0,101 und p = 0,384) bestand keine signifikante Korrelation. [Riechen = Riechvermögen; VAS = Visuelle Analogskala]. Das festgelegte Signifikanzniveau lag bei 5 % (signifikant bei p < 0,05).

Korrelationen

			Riechen-VAS vor der Behandlung mit Dupilumab	Riechen-VAS nach 3 Monaten	Riechen VAS Änderung nach 3 Monaten	Riechen-VAS nach 12 Monaten	Riechen VAS Änderung nach 12 Monaten	Anzahl NNH OP vom Begnn der Antikörper Therapie	Jahren seit letzten NNH-OP
Spearman-Rho	Riechen-VAS vor der Behandlung mit Dupilumab	Korrelationskoeffizient	--						
		Sig. (2-seitig)	.						
		N	150						
	Riechen-VAS nach 3 Monaten	Korrelationskoeffizient	-,024	--					
		Sig. (2-seitig)	,773	.					
		N	142	142					
	Riechen VAS Änderung nach 3 Monaten	Korrelationskoeffizient	,404**	-,871**	--				
		Sig. (2-seitig)	< ,001	< ,001	.				
		N	142	142	142				
	Riechen-VAS nach 12 Monaten	Korrelationskoeffizient	-,029	,573**	-,540**	--			
		Sig. (2-seitig)	,804	< ,001	< ,001	.			
		N	78	77	77	79			
	Riechen VAS Änderung nach 12 Monaten	Korrelationskoeffizient	,427**	-,444**	,679**	-,856**	--		
		Sig. (2-seitig)	< ,001	< ,001	< ,001	< ,001	.		
		N	78	77	77	78	78		
	Anzahl NNH OP vom Begnn der Antikörper Therapie	Korrelationskoeffizient	,049	,092	-,076	,140	-,090	--	
		Sig. (2-seitig)	,553	,278	,368	,218	,432	.	
		N	150	142	142	79	78	151	
	Jahren seit letzten NNH-OP	Korrelationskoeffizient	-,043	,099	-,070	,194	-,101	-,072	--
		Sig. (2-seitig)	,608	,246	,417	,090	,384	,386	.
		N	145	138	138	77	76	146	146

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 17: Analyse von gemischten Modellen für die Änderung des mittels Sniffin´ Sticks gemessenen Riechvermögens während der Fortführung der Therapie. Das Ergebnis zeigt einen eindeutigen statistisch signifikanten Anstieg des Scores um 3,6 zum 3. Monat bis 4,4 zum 12. Monat. Das festgelegte Signifikanzniveau lag bei 5 % (signifikant bei $p < 0,05$).

Schätzungen fester Parameter[a]

						95% Konfidenzintervall	
Parameter	Schätzer	Std.-Fehler	df	T	Sig.	Unter-grenze	Ober-grenze
Konstanter Term	2.082	.236	149.352	8.824	<.001	1.616	2.549
12. Monat	4.372	.357	121.040	12.232	<.001	3.664	5.079
9. Monat	4.554	.374	119.672	12.174	<.001	3.813	5.294
6. Monat	4.201	.313	127.617	13.403	<.001	3.580	4.821
3. Monat	3.592	.281	146.865	12.763	<.001	3.036	4.148
Beginn der Therapie	Referenz	0	.	.	.	.	.

a. Abhängige Variable: Riechtest bilateral (Durchschnitt rechts und links).

b. Dieser Parameter wird auf null gesetzt, da er redundant ist.

Tabelle 18: Spearman Korrelationen (nicht parametrische Korrelation) zwischen dem subjektiven und dem mittels Sniffin´ Sticks gemessenen Riechvermögen, sowie dessen Änderungen während der Fortführung der Therapie. Das Ergebnis zeigt eine signifikante, aber schwache Korrelation zwischen dem initialen subjektiven Riechvermögen (VAS) und dem initial Riechvermögen mittels Sniffin´ Sticks ($p < 0,001$ und $r_s = -0,260$). Nach drei, sechs und noch mehr nach 12 Monaten nach dem Beginn der Therapie war demgegenüber die Korrelation stark signifikant ($p < 0,001$; $r_s = -0,559$; $r_s = -0,577$; $r_s = -0,630$). Eine starke und signifikante Korrelation ergab sich auch zwischen der Änderung des subjektiven Riechvermögens (auf die VAS) und der Änderung des Riechvermögens (Sniffin´ Sticks), sowohl zum 3. als auch zum 12. Monat ($r_s = -0,501$; $r_s = -0,615$ und $p < 0,001$). Das festgelegte Signifikanzniveau lag bei 5 % (signifikant bei $p < 0,05$).

Korrelationen

			Riechen-VAS vor der Behandlung mit Dupilumab	Riechtest Durchschnitt vor der Behandlung mit Dupilumab	Riechen-VAS nach 3 Monaten	Riechtest bilateral nach 3 Monaten	Riechen VAS Änderung nach 3 Monaten	Riechtest Änderung nach 3 Monaten	Riechen-VAS nach 6 Monaten	Riechtest Durchschnitt bilateral nach 6 Monaten	Riechen-VAS nach 12 Monaten	Riechtest Durchschnitt bilateral nach 12 Monaten	Riechen VAS Änderung nach 12 Monaten	Riechtest Änderung nach 12 Monaten
Spearman-Rho	Riechen-VAS vor der Behandlung mit Dupilumab	Korrelationskoeffizient	--											
		Sig. (2-seitig)	.											
		N	150											
	Riechtest Durchschnitt vor der Behandlung mit Dupilumab	Korrelationskoeffizient	-.260**	--										
		Sig. (2-seitig)	.001	.										
		N	150	150										
	Riechen-VAS nach 3 Monaten	Korrelationskoeffizient	-.024	-.176*	--									
		Sig. (2-seitig)	.773	.036	.									
		N	142	142	142									
	Riechtest bilateral nach 3 Monaten	Korrelationskoeffizient	-.049	.440**	-.559**	--								
		Sig. (2-seitig)	.566	<.001	<.001	.								
		N	142	142	142	142								
	Riechen VAS Anderung nach 3 Monaten	Korrelationskoeffizient	.404**	-.007	-.871**	.436**	--							
		Sig. (2-seitig)	<.001	.938	<.001	<.001	.							
		N	142	142	142	142	142							
	Riechtest Anderung nach 3 Monaten	Korrelationskoeffizient	-.238**	.274**	.424**	-.635**	-.501**	--						
		Sig. (2-seitig)	.004	<.001	<.001	<.001	<.001	.						
		N	142	142	142	142	142	142						
	Riechen-VAS nach 6 Monaten	Korrelationskoeffizient	-.024	-.127	.674**	-.551**	-.608**	.469**	--					
		Sig. (2-seitig)	.825	.236	<.001	<.001	<.001	<.001	.					
		N	89	89	88	88	88	88	89					
	Riechtest Durchschnitt bilateral nach 6 Monaten	Korrelationskoeffizient	-.114	.461**	-.564**	.786**	.445**	-.425**	-.577**	--				
		Sig. (2-seitig)	.294	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	.				
		N	87	87	86	86	86	86	87	87				
	Riechen-VAS nach 12 Monaten	Korrelationskoeffizient	-.029	-.138	.573**	-.529**	-.540**	.392**	.630**	-.554**	--			
		Sig. (2-seitig)	.804	.227	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	.			
		N	78	78	77	77	77	77	52	50	79			
	Riechtest Durchschnitt bilateral nach 12 Monaten	Korrelationskoeffizient	.002	.381**	-.453**	.733**	.384**	-.416**	-.532**	.832**	-.630**	--		
		Sig. (2-seitig)	.984	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	.		
		N	78	78	77	77	77	77	52	50	79	79		
	Riechen VAS Anderung nach 12 Monaten	Korrelationskoeffizient	.427**	-.077	-.444**	.358**	.679**	-.490**	-.466**	.381**	-.856**	.517**	--	
		Sig. (2-seitig)	<.001	.501	<.001	.001	<.001	<.001	<.001	.006	<.001	<.001	.	
		N	78	78	77	77	77	77	52	50	78	78	78	
	Riechtest Anderung nach 12 Monaten	Korrelationskoeffizient	-.345**	.345**	.268*	-.303**	-.444**	.744**	.353*	-.369**	.486**	-.628**	-.615**	--
		Sig. (2-seitig)	.002	.002	.019	.007	<.001	<.001	.010	.008	<.001	<.001	<.001	.
		N	78	78	77	77	77	77	52	50	78	78	78	78

**. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 19: Spearman Korrelationen (nicht parametrische Korrelation) zwischen dem SNOT-22 Score, dem subjektiven und dem mittels Sniffin´ Sticks gemessenen Riechvermögen, sowie dessen Änderungen während der Fortführung der Therapie. Das Ergebnis zeigt die Korrelation zwischen dem initialen SNOT-22 Score und dem subjektiven Riechvermögen (VAS) war signifikant, aber schwach (r_s =0,274 und p < 0,001), demgegenüber ergab sich zwischen dem initialen SNOT-22 Score und dem initialen Riechtest keine signifikante Korrelation (p= 0,732). Nach 3 Monaten waren die Korrelation zwischen dem SNOT-22 und dem subjektiven Riechvermögen mittelgradig signifikant (r_s = 0,367 und p < 0,001), wie davor nicht signifikant zwischen dem SNOT-22 und dem Riechtest (r_s =- 0,133 und p = 0,116). Nach 12 Monaten waren die Korrelation zwischen dem SNOT-22 und dem subjektiven Riechvermögen mittelgradig signifikant (r_s =0,365 und p < 0,001), sowie auch zwischen dem SNOT-22 und dem Riechtest (r_s = -0,358 und p < 0,001). Nach 3 und 12 Monaten waren alle die Korrelation bezüglich der Änderungen sowohl zwischen SNOT-22 und subjektiven Riechvermögen als auch zwischen SNOT-22 und Riechtest signifikant (am 3. Monat: SNOT-22 und Riechvermögen: r_s = 0,460 und p < 0,001; SNOT-22 und Riechtest: r_s =-0,176 und p = 0,037; am 12. Monat: Änderung des SNOT-22 und Änderung im subjektivem Riechvermögen: r_s =0,469 und p < 0,001; SNOT-22 und Riechtest: r_s = -0,414 und p < 0,001). Das festgelegte Signifikanzniveau lag bei 5 % (signifikant bei p < 0,05).

Korrelationen

			SNOT22 Initial	Riechen-VAS vor der Behandlung mit Dupilumab	Riechtest Durchschnitt vor der Behandlung mit Dupilumab	SNOT 22 nach 3 Monaten	Riechen-VAS nach 3 Monaten	Riechtest bilateral nach 3 Monaten	SNOT 22 nach 12 Monaten	Riechen-VAS nach 12 Monaten	Riechtest Durchschnitt bilateral nach 12 Monaten	SNOT22 Änderung nach 3 Monaten	Riechen VAS Änderung nach 3 Monaten	Riechtest Änderung nach 3 Monaten	SNOT22 Änderung nach 12 Monaten	Riechen VAS Änderung nach 12 Monaten	Riechtest Änderung nach 12 Monaten
Spearman-Rho	SNOT22 Initial	Korrelationskoeffizient	.														
		Sig. (2-seitig)	.														
		N	151														
	Riechen-VAS vor der Behandlung mit Dupilumab	Korrelationskoeffizient	.274**	.													
		Sig. (2-seitig)	<.001	.													
		N	150	150													
	Riechtest Durchschnitt vor der Behandlung mit Dupilumab	Korrelationskoeffizient	-.026	-.260**	.												
		Sig. (2-seitig)	.754	.001	.												
		N	150	150	150												
	SNOT 22 nach 3 Monaten	Korrelationskoeffizient	.388**	.009	.009	.											
		Sig. (2-seitig)	<.001	.911	.911	.											
		N	141	141	141	141											
	Riechen-VAS nach 3 Monaten	Korrelationskoeffizient	-.057	-.024	-.176*	.367**	.										
		Sig. (2-seitig)	.501	.773	.036	<.001	.										
		N	142	142	142	141	142										
	Riechtest bilateral nach 3 Monaten	Korrelationskoeffizient	.014	-.049	.440**	-.133	-.559**	.									
		Sig. (2-seitig)	.868	.566	<.001	.116	<.001	.									
		N	142	142	142	141	142	142									
	SNOT 22 nach 12 Monaten	Korrelationskoeffizient	.341**	.140	-.078	.396**	.307**	-.319**	.								
		Sig. (2-seitig)	.002	.222	.497	<.001	.007	.005	.								
		N	79	78	78	76	77	77	79								
	Riechen-VAS nach 12 Monaten	Korrelationskoeffizient	-.127	-.029	-.138	-.065	.573**	-.529**	.365**	.							
		Sig. (2-seitig)	.266	.804	.227	.574	<.001	<.001	<.001	.							
		N	79	78	78	76	77	77	79	79							
	Riechtest Durchschnitt bilateral nach 12 Monaten	Korrelationskoeffizient	.141	.002	.381**	.057	-.453**	.733**	-.358**	-.630**	.						
		Sig. (2-seitig)	.216	.984	<.001	.627	<.001	<.001	.001	<.001	.						
		N	79	78	78	76	77	77	79	79	79						
	SNOT22 Änderung nach 3 Monaten	Korrelationskoeffizient	.553**	.255**	-.039	-.486**	-.413**	.113	.020	-.066	.072	.					
		Sig. (2-seitig)	<.001	.002	.650	<.001	<.001	.182	.865	.573	.537	.					
		N	141	141	141	141	141	141	76	76	76	141					
	Riechen VAS Änderung nach 3 Monaten	Korrelationskoeffizient	.175*	.404**	-.007	-.315**	-.871**	.436**	-.212	-.540**	.384**	.460**	.				
		Sig. (2-seitig)	.037	<.001	.938	<.001	<.001	<.001	.065	<.001	<.001	<.001	.				
		N	142	142	142	141	142	142	77	77	77	141	142				
	Riechtest Änderung nach 3 Monaten	Korrelationskoeffizient	-.077	-.238**	.274**	.130	.424**	-.635**	.252*	.392**	-.416**	-.176*	-.501**	.			
		Sig. (2-seitig)	.362	.004	<.001	.125	<.001	<.001	.027	<.001	<.001	.037	<.001	.			
		N	142	142	142	141	142	142	77	77	77	141	142	142			
	SNOT22 Änderung nach 12 Monaten	Korrelationskoeffizient	.728**	.162	.006	.063	-.313**	.284*	-.329**	-.422**	.384**	.596**	.387**	-.328**	.		
		Sig. (2-seitig)	<.001	.156	.955	.587	.006	.012	.003	<.001	<.001	<.001	<.001	.004	.		
		N	79	78	78	76	77	77	79	79	79	76	77	77	79		
	Riechen VAS Änderung nach 12 Monaten	Korrelationskoeffizient	.225*	.427**	-.077	.129	-.444**	.358**	-.276**	-.856**	.517**	.116	.679**	-.490**	.469**	.	
		Sig. (2-seitig)	.048	<.001	.501	.266	<.001	.001	.015	<.001	<.001	.318	<.001	<.001	<.001	.	
		N	78	78	78	76	77	77	78	78	78	76	77	77	78	78	
	Riechtest Änderung nach 12 Monaten	Korrelationskoeffizient	-.229*	-.345**	.345**	-.119	.268*	-.303**	.236*	.486**	-.628**	-.124	-.444**	.744**	-.414**	-.615**	.
		Sig. (2-seitig)	.044	.002	.002	.307	.019	.007	.038	<.001	<.001	.287	<.001	<.001	<.001	<.001	.
		N	78	78	78	76	77	77	78	78	78	76	77	77	78	78	78

**. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 20: Spearman Korrelationen (nicht parametrische Korrelation) zwischen dem initialen Riechvermögen im Riechtest (Sniffin´ Sticks) und der Anzahl der NNH-Operationen und der Anzahl der Jahre seit der letzten Operation. Die Korrelationen zwischen dem initialen Riechvermögen im Riechtest und der Anzahl der NNH-Operationen (r_s = 0,053 und p = 0,523) waren nicht signifikant. Der Anzahl an Jahren seit der letzten Operation (r_s =-0,179 und p = 0,031) korreliert signifikant negativ, aber schwach. Das festgelegte Signifikanzniveau lag bei 5 % (signifikant bei p < 0,05).

Korrelationen

			Riechtest Durchschnitt vor der Behandlung mit Dupilumab	Anzahl NNH OP vor Beginn der Antikörper Therapie	Jahre seit letzter NNH-OP
Spearman-Rho	Riechtest Durchschnitt vor der Behandlung mit Dupilumab	Korrelations-koeffizient	--		
		Sig. (2-seitig)	.		
		N	150		
	Anzahl NNH OP vor Beginn der Antikörper Therapie	Korrelations-koeffizient	.053	--	
		Sig. (2-seitig)	.523	.	
		N	150	151	
	Jahre seit letzter NNH-OP	Korrelations-koeffizient	-.179*	-.072	--
		Sig. (2-seitig)	.031	.386	.
		N	145	146	146

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 21: Spearman Korrelationen (nicht parametrische Korrelation) zwischen dem initialen Riechvermögen im Riechtest (Sniffin´ Sticks), dessen Änderung und dem Alter. Je älter ein Patient war, desto niedriger zeigte sich der Score im Riechtest (sehr schwache Korrelation r_s = -0,158). Dieser Befund war allerdings nicht signifikant (p = 0,053). Signifikant, jedoch schwach, war allerdings die Korrelation zwischen dem Alter und der Änderung des Scores zum 3. und zum 12. Monat: je älter der Patient war, desto größer zeigte sich die Änderung im Riechtest (r_s = 0,254, p = 0,002 und r_s =0,226, p = 0,047). Das festgelegte Signifikanzniveau lag bei 5 % (signifikant bei p < 0,05).

			Alter bei Therapiebeginn
Spearman-Rho	Riechtest Durchschnitt vor der Behandlung mit Dupilumab	Korrelations-koeffizient	-.158
		Sig. (2-seitig)	.053
		N	150
	Riechtest Änderung nach 3 Monaten	Korrelations-koeffizient	.254**
		Sig. (2-seitig)	.002
		N	142
	Riechtest Änderung nach 12 Monaten	Korrelations-koeffizient	.226*
		Sig. (2-seitig)	.047
		N	78

**. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 22: Analyse mit gemischten Modellen für die Änderung des endoskopischen Nasenpolypenscores (NPS) während der Fortführung der Therapie. Das Ergebnis zeigt eine eindeutige, statistisch signifikante Reduktion des Scores, vor allem zum 3. Monat (Reduktion um 2.64). Es zeigte sich eine weitere Reduktion zum 12. Monat (-4.0) [NPS = Nasenpolypenscore.] Das festgelegte Signifikanzniveau lag bei 5 % (signifikant bei $p < 0,05$).

Schätzungen fester Parameter[a]

						95% Konfidenzintervall	
Parameter	Schätzer	Std.-Fehler	df	T	Sig.	Unter-grenze	Ober-grenze
Konstanter Term	5.402	.143	149.562	37.861	<.001	5.120	5.684
12. Monat	-4.003	.166	119.211	-24.176	<.001	-4.331	-3.675
9. Monat	-3.369	.223	91.757	-15.092	<.001	-3.813	-2.926
6. Monat	-3.213	.181	117.700	-17.769	<.001	-3.571	-2.855
3. Monat	-2.642	.152	144.227	-17.395	<.001	-2.942	-2.342
Beginn der Therapie	Referenz	0	.	.	.	.	.

a. Abhängige Variable: Endoskopische Nasenpolypenscore.

b. Dieser Parameter wird auf null gesetzt, da er redundant ist.

Tabelle 23: Spearman Korrelationen (nicht parametrische Korrelation) des Nasenpolypenscores zu Beginn der Therapie. Vor dem Beginn der Therapie zeigten sich statistisch signifikante Korrelationen zwischen dem Polypen Score und mit der Total Nasal Symptom Score (TNSS) (schwache, r_s = 0,351 und p < 0,001), der Nasenatmungsbehinderung in der VAS (moderate, r_s = 0,498 und p < 0,001), dem Riechvermögen in der VAS (schwach, r_s = 0,186 und p = 0,023), dem Riechtest (negativ, schwache, r_s = -0,368 und p < 0,001), mit den Jahren seit der letzten NNH-Operation (schwache, r_s = 0,290 und p < 0,001). Die Korrelationen mit dem initialen SNOT-22 Score, der Anzahl der NNH-Operationen (p = 0,512), mit der Eosinophilen-Zahl oder der gesamten IgE Zahl waren nicht signifikant (p = 0,130; p = 0,214; p = 0,908). [SNOT-22 = Sinonasal Outcomes Test; VAS = Visuelle Analogskala; TNSS = Total Nasal Symptom Score; NNH = Nasennebenhöhlen]. Das festgelegte Signifikanzniveau lag bei 5 % (signifikant bei p < 0,05).

Korrelationen vor dem Beginn der Therapie

			Endoskopische Nasenpolypenscore	SNOT22	TNSS	Nasenatmungsbehinderung (VAS)	Riechvermögen (VAS)	Riechtest (Sniffin´ Sticks)	Anzahl NNH OP	Jahren seit letzten NNH-OP	Eosinophile Anzahl (pro Mikroliter)	Gesamt IgE Anzahl (kUA/Liter)
Spearman-Rho	Endoskopische Nasenpolypenscore	Korrelationskoeffizient	1,000									
		Sig. (2-seitig)	.									
		N	150									
	SNOT22	Korrelationskoeffizient	,124	1,000								
		Sig. (2-seitig)	,130	.								
		N	150	151								
	TNSS	Korrelationskoeffizient	,351**	,717**	1,000							
		Sig. (2-seitig)	<,001	<,001	.							
		N	147	147	147							
	Nasenatmungsbehinderung (VAS)	Korrelationskoeffizient	,498**	,368**	,686**	1,000						
		Sig. (2-seitig)	<,001	<,001	<,001	.						
		N	150	150	147	150						
	Riechvermögen (VAS)	Korrelationskoeffizient	,186*	,274**	,325**	,138	1,000					
		Sig. (2-seitig)	,023	<,001	<,001	,092	.					
		N	150	150	147	150	150					
	Riechtest (Sniffin´ Sticks)	Korrelationskoeffizient	-,368**	-,026	-,137	-,236**	-,260**	1,000				
		Sig. (2-seitig)	<,001	,754	,098	,004	,001	.				
		N	150	150	147	150	150	150				
	Anzahl NNH OP	Korrelationskoeffizient	-,054	,132	,082	-,031	,049	,053	1,000			
		Sig. (2-seitig)	,512	,107	,322	,703	,553	,523	.			
		N	150	151	147	150	150	150	151			
	Jahren seit letzten NNH-OP	Korrelationskoeffizient	,290**	-,028	,131	,300**	-,043	-,179*	-,072	1,000		
		Sig. (2-seitig)	<,001	,733	,121	<,001	,608	,031	,386	.		
		N	145	146	142	145	145	145	146	146		
	Eosinophile Anzhal (pro Mikroliter)	Korrelationskoeffizient	-,102	,034	,001	-,115	,061	,032	,095	-,285**	1,000	
		Sig. (2-seitig)	,214	,681	,992	,162	,461	,697	,247	<,001	.	
		N	150	150	147	150	150	150	150	145	150	
	Gesamt IgE Anzahl (kUA/Liter)	Korrelationskoeffizient	-,010	-,087	-,143	-,055	-,123	,025	-,013	,060	,200*	1,000
		Sig. (2-seitig)	,908	,291	,085	,502	,135	,766	,873	,479	,014	.
		N	149	149	146	149	149	149	149	144	149	149

**. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 24: Spearman Korrelationen (nicht parametrische Korrelation) des Nasenpolypenscores nach 3 Monaten. Die Korrelation zwischen dem Polypen Score nach 3 Monaten zeigte sich eine signifikante Korrelation mit der Nasenatmungsbehinderung (schwach, r_s = 0,215, p = 0,010) und mit dem Riechvermögen in der VAS (schwach, r_s = 0,214, p = 0,010), eine schwache aber noch signifikante negative Korrelation mit dem Riechtest (negativ, r_s = -0,344 , p < 0,001). Zu diesem Zeitpunkt ergab sich keine Korrelation zwischen dem NPS und dem SNOT-22 Score (r_s = 0,125, p = 0,138) sowie mit dem TNSS (r_s = 0,148, p = 0,079). [SNOT-22 = Sinonasal Outcomes Test; VAS = Visuelle Analogskala; TNSS = Total Nasal Symptom Score]. Das festgelegte Signifikanzniveau lag bei 5 % (signifikant bei p < 0,05).

Korrelationen nach 3 Monaten seit dem Beginn der Therapie

			Endoskopischer Nasenpolypenscore.	SNOT 22	TNSS	Nasenatmungsbehinderung (VAS)	Riechvermögen (VAS)	Riechtest (Sniffin´ Sticks)
Spearman-Rho	Endoskopischer Nasenpolypenscore	Korrelationskoeffizient	1.000	.125	.148	.215*	.214*	-.344**
		Sig. (2-seitig)	.	.138	.079	.010	.010	<.001
		N	142	141	142	142	142	142
	SNOT 22	Korrelationskoeffizient	.125	1.000	.747**	.562**	.367**	-.133
		Sig. (2-seitig)	.138	.	<.001	<.001	<.001	.116
		N	141	141	141	141	141	141
	TNSS	Korrelationskoeffizient	.148	.747**	1.000	.739**	.707**	-.282**
		Sig. (2-seitig)	.079	<.001	.	<.001	<.001	<.001
		N	142	141	142	142	142	142
	Nasenatmungsbehinderung (VAS)	Korrelationskoeffizient	.215*	.562**	.739**	1.000	.442**	-.032
		Sig. (2-seitig)	.010	<.001	<.001	.	<.001	.705
		N	142	141	142	142	142	142
	Riechvermögen (VAS)	Korrelationskoeffizient	.214*	.367**	.707**	.442**	1.000	-.559**
		Sig. (2-seitig)	.010	<.001	<.001	<.001	.	<.001
		N	142	141	142	142	142	142
	Riechtest (Sniffin´ Sticks)	Korrelationskoeffizient	-.344**	-.133	-.282**	-.032	-.559**	1.000
		Sig. (2-seitig)	<.001	.116	<.001	.705	<.001	.
		N	142	141	142	142	142	142

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

**. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 25: Spearman Korrelationen (nicht parametrische Korrelation) des Nasenpolypenscores nach 12 Monaten. Die Korrelation zwischen dem Polypen Score nach 12 Monaten zeigte nur eine schwache aber noch signifikante negative Korrelation mit dem finalen Riechtest (r_s = -0,224 , p = 0,047). Zu diesem Zeitpunkt ergab sich keine Korrelation zwischen dem NPS und dem SNOT-22 Score (r_s = 0,144, p = 0,206) sowie mit dem TNSS (r_s = 0,058, p = 0,609) und mit dem finalen Riechvermögen in der VAS (p = 0,125). [SNOT-22 = Sinonasal Outcomes Test; VAS = Visuelle Analogskala; TNSS = Total Nasal Symptom Score; NAB = Nasenatmungsbehinderung]. Das festgelegte Signifikanzniveau lag bei 5 % (signifikant bei p < 0,05).

Korrelationen nach 12 Monaten seit dem Beginn der Therapie

			Endoskopischer Nasenpolypenscore	SNOT 22	TNSS	Nasenatmungsbehinderung (VAS)	Riechvermögen (VAS)	Riechtest (Sniffin´ Sticks)
Spearman-Rho	Endoskopischer Nasenpolypenscore	Korrelationskoeffizient	1.000	.144	.058	.140	.174	-.224*
		Sig. (2-seitig)	.	.206	.609	.219	.125	.047
		N	79	79	79	79	79	79
	SNOT 22	Korrelationskoeffizient	.144	1.000	.666**	.436**	.365**	-.358**
		Sig. (2-seitig)	.206	.	<.001	<.001	<.001	.001
		N	79	79	79	79	79	79
	TNSS	Korrelationskoeffizient	.058	.666**	1.000	.592**	.655**	-.468**
		Sig. (2-seitig)	.609	<.001	.	<.001	<.001	<.001
		N	79	79	79	79	79	79
	Nasenatmungsbehinderung (VAS)	Korrelationskoeffizient	.140	.436**	.592**	1.000	.329**	-.140
		Sig. (2-seitig)	.219	<.001	<.001	.	.003	.217
		N	79	79	79	79	79	79
	Riechvermögen (VAS)	Korrelationskoeffizient	.174	.365**	.655**	.329**	1.000	-.630**
		Sig. (2-seitig)	.125	<.001	<.001	.003	.	<.001
		N	79	79	79	79	79	79
	Riechtest (Sniffin´ Sticks)	Korrelationskoeffizient	-.224*	-.358**	-.468**	-.140	-.630**	1.000
		Sig. (2-seitig)	.047	.001	<.001	.217	<.001	.
		N	79	79	79	79	79	79

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

**. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 26: Spearman Korrelationen (nicht parametrische Korrelation) der Änderung im Nasenpolypenscore nach 3 und nach 12 Monaten. Nach drei Monaten korrelierte signifikant das Ausmaß der Änderung im NPS mit dem initialen NPS (schwach, r_s = 0,257 und p = 0,002), dem Ausmaß der Änderung des SNOT-22 Scores (schwach, r_s = 0,318 und p < 0,001), des TNSS (schwach, r_s = 0,358 und p < 0,001), der Nasenatmungsbehinderung in der VAS (schwach, r_s = 0,269 und p < 0,001), des Riechens in der VAS (schwach, r_s = 0,312 und p < 0,001), des Riechtests (negativ, moderat, r_s = -0,407 und p < 0,001). Die Korrelationen mit dem Ausmaß der Änderung der Anzahle der Eosinophilen oder der gesamten IgE waren nicht signifikant (p = 0,662; p = 0,258). Nach 12 Monaten korrelierte signifikant das Ausmaß der Änderung im NPS mit dem initialen NPS (moderat-stark, r_s = 0,691 und p < 0,001), dem Ausmaß der Änderung des SNOT-22 Scores (moderat, r_s = 0,424 und p < 0,001), des TNSS (moderat, r_s = 0,484 und p < 0,001), der NAB in der VAS (schwach, r_s = 0,346 und p = 0,002), des Riechens in der VAS (schwach, r_s = 0,273 und p = 0,016), des Riechtests (negativ, moderat, r_s = -0,400 und p < 0,001). Es ergab eine signifikant Korrelation mit dem Ausmaß der Änderung im NPS zum 3. Monat (moderat, r_s = 0,493 und 001). Die Korrelationen mit dem Ausmaß der Änderung der Anzahl der Eosinophilen oder der gesamten IgE waren nicht signifikant (p = 0,442; p = 0,440). [SNOT-22 = Sinonasal Outcomes Test; VAS = Visuelle Analogskala; TNSS = Total Nasal Symptom Score; NAB = Nasenatmungsbehinderung]. Das festgelegte Signifikanzniveau lag bei 5 % (signifikant bei p < 0,05).

Korrelationen

			Endoskopische Nasenpolypenscore vor der Behandlung mit Dupilumab	Endoskopische Nasenpolypenscore Änderung nach 3 Monaten	SNOT22 Änderung nach 3 Monaten	Total VAS (TNSS) Änderung nach 3 Monaten	Nasenatmungsbehinderung (VAS) Änderung nach 3 Monaten	Riechvermögen (VAS) Änderung nach 3 Monaten	Riechtest (Sniffin' Sticks) Änderung nach 3 Monaten	Eosinophile-Zahl Änderung nach 3 Monaten	gesamt-IgE-Zahl Änderung nach 3 Monaten	Endoskopische Nasenpolypenscore Änderung nach 12 Monaten	SNOT22 Änderung nach 12 Monaten	Total VAS (TNSS) Änderung nach 12 Monaten	Nasenatmungsbehinderung (VAS) Änderung nach 12 Monaten	Riechvermögen (VAS) Änderung nach 12 Monaten	Riechtest (Sniffin' Sticks) Änderung nach 12 Monaten	Eosinophile-Zahl Änderung nach 12 Monaten	gesamt-IgE-Za Änderung nac 12 Monaten
Spearman-Rho	Endoskopische Nasenpolypenscore vor der Behandlung mit Dupilumab	Korrelationskoeffizient	.																
		Sig. (2-seitig)	.																
		N	150																
	Endoskopische Nasenpolypenscore Änderung nach 3 Monaten	Korrelationskoeffizient	,257**	.															
		Sig. (2-seitig)	,002	.															
		N	142	143															
	SNOT22 Änderung nach 3 Monaten	Korrelationskoeffizient	,088	,318**	.														
		Sig. (2-seitig)	,302	<,001	.														
		N	141	141	141														
	Total VAS (TNSS) Änderung nach 3 Monaten	Korrelationskoeffizient	,310**	,358**	,774**	.													
		Sig. (2-seitig)	<,001	<,001	<,001	.													
		N	140	140	139	140													
	Nasenatmungsbehinderung (VAS) Änderung nach 3 Monaten	Korrelationskoeffizient	,371**	,269**	,515**	,755**	.												
		Sig. (2-seitig)	<,001	,001	<,001	<,001	.												
		N	142	142	141	140	142												
	Riechvermögen (VAS) Änderung nach 3 Monaten	Korrelationskoeffizient	,138	,312**	,480**	,661**	,443**	.											
		Sig. (2-seitig)	,102	<,001	<,001	<,001	<,001	.											
		N	142	142	141	140	142	142											
	Riechtest (Sniffin' Sticks) Änderung nach 3 Monaten	Korrelationskoeffizient	-,180*	-,407**	-,176*	-,324**	-,178*	-,501**	.										
		Sig. (2-seitig)	,032	<,001	,037	<,001	,034	<,001	.										
		N	142	142	141	140	142	142	142										
	Eosinophile-Zahl Änderung nach 3 Monaten	Korrelationskoeffizient	-,047	-,037	-,077	-,034	-,014	-,051	-,060	.									
		Sig. (2-seitig)	,581	,662	,368	,690	,872	,551	,483	.									
		N	141	141	140	139	141	141	141	141									
	gesamt-IgE-Zahl Änderung nach 3 Monaten	Korrelationskoeffizient	-,095	-,097	-,006	-,008	,033	-,025	,025	-,043	.								
		Sig. (2-seitig)	,268	,258	,942	,930	,700	,771	,771	,619	.								
		N	139	139	138	137	139	139	139	139	139								
	Endoskopische Nasenpolypenscore Änderung nach 12 Monaten	Korrelationskoeffizient	,691**	,493**	,331**	,409**	,248*	,302**	-,294**	-,066	-,063	.							
		Sig. (2-seitig)	<,001	<,001	,004	<,001	,030	,008	,009	,569	,592	.							
		N	78	77	76	76	77	77	77	76	75	78							
	SNOT22 Änderung nach 12 Monaten	Korrelationskoeffizient	,282*	,367**	,596**	,553**	,270*	,387**	-,328**	-,114	-,235*	,424**	.						
		Sig. (2-seitig)	,012	,001	<,001	<,001	,018	<,001	,004	,327	,043	<,001	.						
		N	78	77	76	76	77	77	77	76	75	78	79						
	Total VAS (TNSS) Änderung nach 12 Monaten	Korrelationskoeffizient	,504**	,383**	,359**	,716**	,593**	,455**	-,336**	-,155	-,183	,484**	,696**	.					
		Sig. (2-seitig)	<,001	<,001	,002	<,001	<,001	<,001	,003	,185	,119	<,001	<,001	.					
		N	77	76	75	76	76	76	76	75	74	77	77	77					
	Nasenatmungsbehinderung (VAS) Änderung nach 12 Monaten	Korrelationskoeffizient	,503**	,264*	,208	,579**	,814**	,247*	-,163	-,073	-,178	,346**	,364**	,735**	.				
		Sig. (2-seitig)	<,001	,021	,071	<,001	<,001	,030	,157	,533	,126	,002	,001	<,001	.				
		N	78	77	76	76	77	77	77	76	75	78	78	77	78				
	Riechvermögen (VAS) Änderung nach 12 Monaten	Korrelationskoeffizient	,154	,207	,116	,319**	,211	,679**	-,490**	-,157	-,197	,273*	,469**	,594**	,361**	.			
		Sig. (2-seitig)	,178	,070	,318	,005	,065	<,001	<,001	,175	,090	,016	<,001	<,001	,001	.			
		N	78	77	76	76	77	77	77	76	75	78	78	77	78	78			
	Riechtest (Sniffin' Sticks) Änderung nach 12 Monaten	Korrelationskoeffizient	-,312**	-,211	-,124	-,238*	-,138	-,444**	,744**	-,003	,128	-,400**	-,414**	-,396**	-,272*	-,615**	.		
		Sig. (2-seitig)	,005	,065	,287	,038	,230	<,001	<,001	,983	,273	<,001	<,001	<,001	,016	<,001	.		
		N	78	77	76	76	77	77	77	76	75	78	78	77	78	78	78		
	Eosinophile-Zahl Änderung nach 12 Monaten	Korrelationskoeffizient	-,094	-,038	,091	,106	,107	,001	-,047	,515**	,012	,094	,005	,051	,082	-,017	-,153	.	
		Sig. (2-seitig)	,444	,756	,458	,387	,380	,995	,701	<,001	,922	,442	,967	,682	,501	,893	,209	.	
		N	69	69	68	68	69	69	69	69	68	69	69	68	69	69	69	69	
	gesamt-IgE-Zahl Änderung nach 12 Monaten	Korrelationskoeffizient	-,087	-,266*	-,010	,029	,113	-,147	,122	-,120	,905**	-,091	-,152	-,108	-,077	-,128	,073	,020	.
		Sig. (2-seitig)	,458	,022	,930	,810	,336	,212	,301	,310	<,001	,440	,192	,358	,512	,273	,535	,869	.
		N	75	74	73	73	74	74	74	74	73	75	75	74	75	75	75	68	75

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 27: Analyse von gemischten Modellen für die Änderung der Eosinophilenzahl während der Fortführung der Therapie. Das Ergebnis zeigt eine signifikante Steigerung des Eosinophilenzahl zum 3. Monat (+ 272.544, p < 0,001). Die Zahl verringerte sich danach wieder. Zum Ende der Therapie ergab sich kein signifikanter Unterschied (+86.7, p = 0,132). [Abhängige Variable: gesamt-IgE Anzahl pro Mikroliter]. Das festgelegte Signifikanzniveau lag bei 5 % (signifikant bei p < 0,05).

Schätzungen fester Parameter[a]

						95% Konfidenzintervall	
Parameter	Schätzer	Std.-Fehler	df	T	Sig.	Unter-grenze	Ober-grenze
Konstanter Term	463.173	29.609	149.198	15.643	<.001	404.667	521.680
12. Monat	86.699	57.157	111.274	1.517	.132	-26.559	199.957
9. Monat	105.483	62.427	62.717	1.690	.096	-19.279	230.245
6. Monat	115.098	51.418	119.495	2.238	.027	13.290	216.906
3. Monat	272.544	56.033	141.676	4.864	<.001	161.776	383.312
Beginn der Therapie	Referenz	0	.	.	.	.	.

a. Abhängige Variable: Eosinophilen Anzahl pro Mikroliter.

b. Dieser Parameter wird auf null gesetzt, da er redundant ist.

Tabelle 28: Analyse von gemischten Modellen für die Änderung der gesamt-IgE während der Fortführung der Therapie. Das Ergebnis zeigt eine signifikante progressive Verringerung der gesamt-IgE-Zahl bei der Fortführung der Therapie (p <0,001). [Abhängige Variable: gesamt-IgE-Zahl IU/ml]. Das festgelegte Signifikanzniveau lag bei 5 % (signifikant bei p < 0,05).

Schätzungen fester Parameter[a]

						95% Konfidenzintervall	
Parameter	Schätzer	Std.-Fehler	df	T	Sig.	Unter-grenze	Ober-grenze
Konstanter Term	313.438	38.936	144.995	8.050	<.001	236.484	390.393
12. Monat	-234.096	29.234	137.941	-8.008	<.001	-291.901	-176.291
9. Monat	-213.490	28.463	138.998	-7.501	<.001	-269.765	-157.214
6. Monat	-178.249	24.323	135.058	-7.328	<.001	-226.351	-130.146
3. Monat	-130.000	19.308	142.860	-6.733	<.001	-168.167	-91.833
Beginn der Therapie	Referenz	0	.	.	.	.	.

a. Abhängige Variable: gesamt IgE IU/ml.

b. Dieser Parameter wird auf null gesetzt, da er redundant ist.

Tabelle 29: Spearman Korrelationen (nicht parametrische Korrelation) zwischen Eosinophilenzahl, Gesamt-IgE-Zahl, deren Änderungen und den anderen Scores. Das Ergebnis zeigt eine signifikante, aber schwache Korrelation zwischen der initialen Eosinophilenzahl und der Änderung der Polypen-Score (r_s = 0,253, p = 0,002) und mit der Änderung des Riechtests (r_s = -0,96, p = 0,019) nur nach 3 Monaten. Es ergab keine Korrelation zwischen der Änderung der Eosinophilenzahl nach drei oder nach zwölf Monaten und den anderen Scores. Das Ergebnis zeigt eine signifikante und starke Korrelation zwischen der initialen Gesamt-IgE-Zahl und deren Änderung nach 3 Monaten (r_s = 0,843, p < 0,001) und nach 12 Monaten (r_s = 0,970, p <0,001). Die Änderung der IgE-Zahl nach 3 Monaten korreliert positiv, aber schwach mit der Änderung der GINA-Score zum 3. Monat (r_s = 0,225, p = 0,024) aber nicht zum 12. Monat. Insgesamt zeigt das Ergebnis keine relevanten Korrelationen zwischen der Änderung der IgE-Zahl nach zwölf Monaten und den anderen Scores. [SNOT-22 = Sinonasal Outcomes Test; GINA = Global Initiative for Asthma; VAS = Visuelle Analogskala]. Das festgelegte Signifikanzniveau lag bei 5 % (signifikant bei p < 0,05).

Korrelationen

			Eosinophile Anzahl (pro Mikroliter) vom Beginn der Therapie	gesamt IgE Anzahl (kU/A/Liter) vom Beginn der Therapie	Eosinophile Anzahl (pro Mikroliter) Änderung nach 3 Monaten	gesamt IgE Anzahl (kU/A/Liter) Änderung nach 3 Monaten	Eosinophile Anzahl (pro Mikroliter) Änderung nach 12 Monaten	gesamt IgE Anzahl (kU/A/Liter) Änderung nach 12 Monaten	SNOT22 vom Beginn der Therapie	SNOT22 Änderung nach 3 Monaten	SNOT22 Änderung nach 12 Monaten	GINA SCORE vom Beginn der Therapie	GINA Score Änderung nach 3 Monaten	GINA Score Änderung nach 12 Monaten	Rauchverneigen (VAS) vom Beginn der Therapie	Rauchverneigen (VAS) Änderung nach 3 Monaten	Rauchverneigen (VAS) Änderung nach 12 Monaten	Raucher/-innen (Saeffle/ Sticke) vom Beginn der Therapie	Raucher/-innen (Saeffle/ Sticke) Änderung nach 3 Monaten	Raucher/-innen (Saeffle/ Sticke) Änderung nach 12 Monaten	Endotypische Nasenpolypenzusammensetzung vom Beginn der Therapie	Endotypische Nasenpolypenzusammensetzung Änderung nach 3 Monaten	Endotypische Nasenpolypenzusammensetzung Änderung nach 12 Monaten
Spearmans-Rho	Eosinophile Anzahl (pro Mikroliter) vom Beginn der Therapie	Korrelationskoeffizient	1,000																				
		Sig. (2-seitig)	.																				
		N	150																				
	gesamt IgE Anzahl (kU/A/Liter) vom Beginn der Therapie	Korrelationskoeffizient	,200*	1,000																			
		Sig. (2-seitig)	,014	.																			
		N	149	149																			
	Eosinophile Anzahl (pro Mikroliter) Änderung nach 3 Monaten	Korrelationskoeffizient	,065	,001	1,000																		
		Sig. (2-seitig)	,442	,989	.																		
		N	141	140	141																		
	gesamt IgE Anzahl (kU/A/Liter)Änderung nach 3 Monaten	Korrelationskoeffizient	,338**	,843**	-,043	1,000																	
		Sig. (2-seitig)	,005	< ,001	,619	.																	
		N	139	139	139	139																	
	Eosinophile Anzahl (pro Mikroliter) Änderung nach 12 Monaten	Korrelationskoeffizient	,439**	,004	,512**	,012	1,000																
		Sig. (2-seitig)	< ,001	,977	< ,001	,922	.																
		N	69	69	69	68	69																
	gesamt IgE Anzahl (kU/A/Liter) Änderung nach 12 Monaten	Korrelationskoeffizient	,123	,930**	,120	,901**	,030	1,000															
		Sig. (2-seitig)	,294	< ,001	,310	< ,001	,809	.															
		N	75	75	74	73	68	75															
	SNOT22 vom Beginn der Therapie	Korrelationskoeffizient	,034	-,037	-,161	-,022	,093	-,005	1,000														
		Sig. (2-seitig)	,681	,661	,057	,799	,429	,965	.														
		N	150	149	141	139	69	75	151														
	SNOT22 Änderung nach 3 Monaten	Korrelationskoeffizient	,165	,054	,077	,005	,091	,010	,553**	1,000													
		Sig. (2-seitig)	,057	,532	,368	,942	,438	,930	< ,001	.													
		N	141	140	140	138	68	73	142	141													
	SNOT22 Änderung nach 12 Monaten	Korrelationskoeffizient	,160	-,166	-,114	-,235*	,005	-,152	,328**	,596**	1,000												
		Sig. (2-seitig)	,162	,146	,337	,048	,967	,193	< ,001	< ,001	.												
		N	78	78	76	75	69	75	79	76	79												
	GINA SCORE vom Beginn der Therapie	Korrelationskoeffizient	-,034	,105	,039	,218*	-,003	,398	,264**	,080	-,165	1,000											
		Sig. (2-seitig)	,724	,282	,666	,029	,818	,173	,006	,492	,246	.											
		N	108	107	108	101	45	49	108	102	51	108											
	GINA Score Änderung nach 3 Monaten	Korrelationskoeffizient	-,118	,178	,035	,225*	-,063	,299	,087	,078	-,191	,563**	1,000										
		Sig. (2-seitig)	,237	,083	,702	,034	,684	,117	,714	,495	,184	< ,001	.										
		N	102	101	102	100	44	48	102	101	50	102	102										
	GINA Score Änderung nach 12 Monaten	Korrelationskoeffizient	-,244	,180	,002	,204	-,306	,181	,091	-,108	-,195	,615**	,539**	1,000									
		Sig. (2-seitig)	,084	,207	,970	,155	,174	,212	,532	,457	,170	< ,001	< ,001	.									
		N	51	51	51	50	45	49	51	50	51	51	50	51									
	Rauchverneigen (VAS) vom Beginn der Therapie	Korrelationskoeffizient	,061	-,128	-,064	-,053	-,026	-,035	,274**	,255**	,162	-,053	-,034	,026	1,000								
		Sig. (2-seitig)	,461	,135	,451	,539	,812	,766	< ,001	,002	,156	,589	,737	,856	.								
		N	150	149	141	139	69	75	150	141	78	108	102	51	150								
	Rauchverneigen (VAS) Änderung nach 3 Monaten	Korrelationskoeffizient	,117	-,067	-,021	-,025	,001	-,147	,175*	,450**	,387**	-,087	-,026	-,320*	,404**	1,000							
		Sig. (2-seitig)	,165	,433	,551	,771	,995	,212	,037	< ,001	< ,001	,308	,852	,022	< ,001	.							
		N	140	141	141	139	69	74	142	141	77	103	102	51	142	142							
	Rauchverneigen (VAS) Änderung nach 12 Monaten	Korrelationskoeffizient	,091	,149	,157	,197	,013	,128	,215*	,316	,459**	,286*	,058	,184	,401**	,629**	1,000						
		Sig. (2-seitig)	,429	,193	,172	,090	,893	,273	,048	,038	< ,001	,042	,639	,197	< ,001	< ,001	.						
		N	78	78	76	75	69	75	78	76	78	52	50	51	78	77	78						
	Raucher/-innen (Saeffle/ Sticke) vom Beginn der Therapie	Korrelationskoeffizient	,032	,025	,018	,018	-,099	-,034	-,026	-,289	,026	-,058	-,010	,046	-,262**	-,007	-,073	1,000					
		Sig. (2-seitig)	,697	,766	,836	,830	,418	,773	,754	,650	,955	,554	,928	,746	,001	,938	,501	.					
		N	150	149	141	139	69	75	150	141	78	108	102	51	150	142	78	150					
	Raucher/-innen (Saeffle/ Sticke) Änderung nach 3 Monaten	Korrelationskoeffizient	-,196*	,014	-,060	,025	-,043	,122	-,077	-,195*	-,328**	-,046	-,029	,153	-,238**	-,301**	-,390**	,274**	1,000				
		Sig. (2-seitig)	,019	,873	,488	,771	,701	,301	,362	,037	,004	,636	,773	,285	,004	< ,001	< ,001	< ,001	.				
		N	142	141	141	139	69	74	142	141	77	103	102	51	142	142	77	142	142				
	Raucher/-innen (Saeffle/ Sticke) Änderung nach 12 Monaten	Korrelationskoeffizient	-,172	,038	-,023	,126	-,153	,073	-,219*	-,124	-,414**	-,013	,024	,242	-,345**	-,444**	-,615**	,345**	,744**	1,000			
		Sig. (2-seitig)	,131	,740	,838	,273	,209	,535	,044	,282	< ,001	,926	,979	,087	,003	< ,001	< ,001	,003	< ,001	.			
		N	78	78	76	75	69	75	78	76	78	51	50	51	78	77	78	78	77	78			
	Endotypische Nasenpolypenzusammensetzung vom Beginn der Therapie	Korrelationskoeffizient	-,102	-,010	-,047	-,093	-,094	-,080	,124	,088	,261*	-,092	-,018	-,122	,186*	,138	,134	-,368**	-,180*	-,312**	1,000		
		Sig. (2-seitig)	,214	,903	,581	,268	,444	,498	,130	,302	,022	,342	,857	,393	,023	,102	,178	< ,001	,082	,005	.		
		N	150	149	141	139	69	75	150	141	78	108	102	51	150	142	78	150	142	78	150		
	Endotypische Nasenpolypenzusammensetzung Änderung nach 3 Monaten	Korrelationskoeffizient	,253**	-,106	-,037	-,007	-,038	-,266*	,246**	,318**	,357**	-,084	-,054	-,045	,209**	,312**	,207	-,091	-,407**	-,211	,257**	1,000	
		Sig. (2-seitig)	,002	,212	,662	,938	,756	,022	,003	< ,001	,001	,397	,593	,753	,005	< ,001	,070	,279	< ,001	,065	,002	.	
		N	142	141	141	139	69	74	142	141	77	103	102	51	142	142	77	142	142	77	142	142	
	Endotypische Nasenpolypenzusammensetzung Änderung nach 12 Monaten	Korrelationskoeffizient	,141	-,113	-,005	-,062	,094	-,091	,337**	,331**	,424**	-,123	-,027	-,313*	,360**	,302**	,213*	-,302**	-,294**	-,430**	,691**	,493**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,220	,326	,969	,592	,442	,440	,008	,004	< ,001	,391	,851	,026	,001	,008	,066	,007	,009	< ,001	< ,001	< ,001	.
		N	78	78	76	75	69	75	78	76	78	51	50	51	78	77	78	78	77	78	78	77	78

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

**. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 30: Analyse von gemischten Modellen für die Änderung des GINA-Score während der Fortführung der Therapie. Das Ergebnis zeigt eine signifikante progressive Verringerung des GINA-Scores bei der Fortführung der Therapie (p<.001). [GINA = Global Initiative for Asthma; niedrigster Score = 0 (keine Beschwerden), höchster Score = 4 (unkontrolliertes Asthma)]. Das festgelegte Signifikanzniveau lag bei 5 % (signifikant bei p < 0,05).

Schätzungen fester Parameter[a]

						95% Konfidenzintervall	
Parameter	Schätzer	Std.-Fehler	df	T	Sig.	Unter-grenze	Ober-grenze
Konstanter Term	2.270	.126	112.600	18.029	<.001	2.021	2.520
12. Monat	-1.396	.155	88.254	-9.028	<.001	-1.703	-1.088
9. Monat	-1.067	.190	55.119	-5.622	<.001	-1.448	-.687
6. Monat	-1.281	.135	96.069	-9.490	<.001	-1.549	-1.013
3. Monat	-.903	.125	107.165	-7.209	<.001	-1.151	-.655
Beginn der Therapie	Referenz	0	.	.	.	.	.

a. Abhängige Variable: GINA-SCORE.

b. Dieser Parameter wird auf null gesetzt, da er redundant ist.

Tabelle 31: Spearman Korrelationen (nicht parametrische Korrelation) zwischen GINA-Score zu Beginn der Therapie, dessen Änderung zum 3. Sowie zum 12. Monat und den anderen Scores. Das Ergebnis zeigt eine starke und signifikante (p < 0,001) Korrelation zwischen dem initialen GINA-Score und dem Ausmaß dessen Reduktion zum 3. (r_s =0,563) und zum 12. Monat (r_s =0,615). Ansonsten ergaben sich insgesamt keine starken signifikanten Korrelationen mit den untersuchten Parametern. Sowohl nach 3 als auch nach 12 Monaten korreliert das Ausmaß der Reduktion des GINA-Scores weder mit dem Ausmaß der Änderung im SNOT-22 Score (zum dritten Monat: *p = 0,465*; zum zwölften Monat: p = 0,170), noch mit dem Ausmaß der Änderung in der VAS Skala (zum dritten Monat: *p = 0,767*; zum zwölften Monat: p = 0,190). Die einzige signifikante Korrelation besteht zwischen dem Ausmaß der Reduktion des GINA-Scores zum 12. Monat und dem Ausmaß der Reduktion im NPS zum 12. Monat (negative Korrelation, jedoch schwach (r_s = -0,313, p =0,026) [GINA = Global Initiative for Asthma; SNOT-22 = Sinonasal Outcomes Test; VAS = Visuelle Analogskala]. Das festgelegte Signifikanzniveau lag bei 5 % (signifikant bei p < 0,05).

Korrelationen

			GINA SCORE vor dem Behandlung mit Dupilumab	GINA Score Änderung nach 3 Monaten	GINA Score Änderung nach 12 Monaten	SNOT22 Initial	SNOT22 Änderung nach 3 Monaten	SNOT22 Änderung nach 12 Monaten	Total VAS (TNSS) initial	Total VAS (TNSS) Änderung nach 3 Monaten	Total VAS (TNSS) Änderung nach 12 Monaten	Polypen-Score n. Bachert gesamt vor der Behandlung mit Dupilumab	Polypen Änderung nach 3 Monaten	Polypen Änderung nach 12 Monaten	Riechtest Durchschnitt vor der Behandlung mit Dupilumab	Riechtest Änderung nach 3 Monaten	Riechtest Änderung nach 12 Monaten
Spearmen-Rho	GINA SCORE vor dem Behandlung mit Dupilumab	Korrelationskoeffizient	--														
		Sig. (2-seitig)	.														
		N	108														
	GINA Score Änderung nach 3 Monaten	Korrelationskoeffizient	.563**	--													
		Sig. (2-seitig)	< 001	.													
		N	102	102													
	GINA Score Änderung nach 12 Monaten	Korrelationskoeffizient	.615**	.539**	--												
		Sig. (2-seitig)	< 001	< 001	.												
		N	51	50	51												
	SNOT22 Initial	Korrelationskoeffizient	.264**	037	031	--											
		Sig. (2-seitig)	006	714	832	.											
		N	108	102	51	151											
	SNOT22 Änderung nach 3 Monaten	Korrelationskoeffizient	030	073	- 108	.553**	--										
		Sig. (2-seitig)	762	465	457	< 001	.										
		N	102	101	50	141	141										
	SNOT22 Änderung nach 12 Monaten	Korrelationskoeffizient	- 165	- 191	- 195	728**	596**	--									
		Sig. (2-seitig)	246	184	170	< 001	< 001	.									
		N	51	50	51	79	76	79									
	Total VAS (TNSS) initial	Korrelationskoeffizient	181	- 011	- 161	.717**	489**	525**	--								
		Sig. (2-seitig)	062	912	259	< 001	< 001	< 001	.								
		N	107	101	51	147	138	76	147								
	Total VAS (TNSS) Änderung nach 3 Monaten	Korrelationskoeffizient	- 003	030	- 282*	.413**	774**	553**	651**	--							
		Sig. (2-seitig)	972	767	045	< 001	< 001	< 001	< 001	.							
		N	102	101	51	140	139	76	139	140							
	Total VAS (TNSS) Änderung nach 12 Monaten	Korrelationskoeffizient	- 137	- 098	- 187	.533**	359**	696**	730**	.716**	--						
		Sig. (2-seitig)	339	499	190	< 001	002	< 001	< 001	< 001	.						
		N	51	50	51	77	75	77	76	76	77						
	Polypen-Score n. Bachert gesamt vor der Behandlung mit Dupilumab	Korrelationskoeffizient	- 092	- 013	- 122	124	088	282*	351**	310**	504**	--					
		Sig. (2-seitig)	342	897	393	130	302	012	< 001	< 001	< 001	.					
		N	108	102	51	150	141	78	147	140	77	150					
	Polypen Änderung nach 3 Monaten	Korrelationskoeffizient	- 084	- 054	- 045	.246**	318**	367**	199*	358**	383**	257**	--				
		Sig. (2-seitig)	397	593	753	003	< 001	001	019	< 001	< 001	002	.				
		N	103	102	51	142	141	77	139	140	76	142	142				
	Polypen Änderung nach 12 Monaten	Korrelationskoeffizient	- 123	- 027	- 313*	.337**	331**	424**	446**	409**	484**	691**	493**	--			
		Sig. (2-seitig)	391	851	026	003	004	< 001	< 001	< 001	< 001	< 001	< 001	.			
		N	51	50	51	78	76	78	76	76	77	78	77	78			
	Riechtest Durchschnitt vor der Behandlung mit Dupilumab	Korrelationskoeffizient	- 058	- 080	046	- 026	- 039	006	- 137	- 060	- 078	- 368**	- 091	- 302**	--		
		Sig. (2-seitig)	554	423	746	754	650	955	098	484	503	< 001	279	007	.		
		N	108	102	51	150	141	78	147	140	77	150	142	78	150		
	Riechtest Änderung nach 3 Monaten	Korrelationskoeffizient	- 096	- 029	153	- 077	- 176*	- 308**	- 121	- 324**	- 336**	- 180*	- 407**	- 294**	274**	--	
		Sig. (2-seitig)	336	773	285	362	037	004	158	< 001	003	032	< 001	009	< 001	.	
		N	103	102	51	142	141	77	139	140	76	142	142	77	142	142	
	Riechtest Änderung nach 12 Monaten	Korrelationskoeffizient	013	004	242	- 229*	- 124	- 414**	- 216	- 238*	- 396**	- 312**	- 211	- 400**	345**	744**	--
		Sig. (2-seitig)	926	979	087	044	287	< 001	061	038	< 001	005	065	< 001	002	< 001	.
		N	51	50	51	78	76	78	76	76	77	78	77	78	78	77	78

**. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 32: Unerwünschtes Ereignis während einer einjährigen Behandlung mit Dupilumab

	Nebenwirkungen % (N)	Nebenwirkungen, Relative %
	31.1 % (N=47)	
Schwere	2.1 % (N=3)	6.4 %
- Hypereosinophiles Syndrom / EGPA	1.4 % (N=2)	4.3 %
- Colitis Ulcerosa Aufflammung	0.68% (N=1)	2.13 %
Häufigste		
- Lokaler Hautausschlag	5.5 % (N=8)	17.0 %
- Juckreiz an der Injektionsstelle	6.0 % (N=9)	19.1 %
- Quaddel an der Injektionsstelle	4.8 % (N=7)	14.9 %
- Arthralgia	11.9 % (N=18)	38.3 %
Gewichtszunahme	2.1 % (N=3)	6.3 %
Herzrasen	1.4 % (N=2)	4.3 %
Andere (z.B. Abgeschlagenheit, Schlafstörungen, Haarausfall, Nasopharyngitis, Verschlechterung von Nasenpolypen und Asthma, Kopfschmerzen, Nasenbluten)	11.9 %(N=18)	38.3 %
Unerwünschte Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Behandlung oder zur Therapieumstellung führen	11.9 % (N=18)	38.3 %