

Positionspapier: Empfehlungen zur Behandlung der chronischen Rhinosinusitis während der COVID-19-Pandemie im deutschen Gesundheitssystem

Empfehlungen des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (AeDA) und der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie (DGHNO-KHC) – Diese Empfehlungen basieren auf dem EAACI Positionspapier „Treatment of chronic Rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) in the COVID-19 pandemics – An EAACI Position Paper“, Allergy, 2020 und wurden auf die Situation im deutschen Gesundheitswesen angepasst

Autoren

L. Klimek¹, S. Becker², R. Buhl³, A. M. Chaker⁴, T. Huppertz⁵, T. K. Hoffmann⁶, S. Dazert⁷, T. Deitmer⁸, U. Förster-Ruhmann⁹, H. Olze⁹, J. Hagemann⁵, S. K. Plontke¹⁰, H. Wrede¹¹, W. Schlechter¹², H. J. Welkoborsky¹³, B. Wollenberg⁴, A. G. Beule¹⁴, C. Rudack¹⁴, S. Strieth¹⁵, R. Mösges¹⁶, C. Bachert¹⁷, T. Stöver¹⁸, C. Matthias⁵, A. Dietz¹⁹

Institute

- 1 Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden, Präsident des AeDA
- 2 Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik, Universitätsklinik Tübingen
- 3 III. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mainz
- 4 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, TU München
- 5 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsmedizin Mainz
- 6 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf-Hals-Chirurgie, Universitätsklinikum Ulm
- 7 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Ruhr-Universität Bochum, St.-Elisabeth-Hospital
- 8 Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Bonn
- 9 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin
- 10 Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Universitätsmedizin Halle
- 11 Hals-, Nasen- und Ohrenarzt, Herford
- 12 Ärzteverband Deutscher Allergologen, Dreieich
- 13 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Klinikum Hannover
- 14 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Münster
- 15 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Bonn
- 16 CRI-Clinical Research International Ltd., Hamburg
- 17 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Gent, Belgien
- 18 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Frankfurt/M.
- 19 Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Leipzig, Präsident der DGHNO, KHC

Schlüsselwörter

chronische Rhinosinusitis, COVID-19, SARS-CoV-2, nasale Polypen, CRSwNP, Biologika, intranasale Kortikosteroide, Dupilumab

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1164-9696>

Online-Publikation: 8.5.2020

Laryngo-Rhino-Otol 2020; 99: 356–364

© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York

ISSN 0935-8943

Korrespondenzadresse

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

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Von der chronischen Rhinosinusitis (CRS) sind weltweit etwa 5–12 % der Allgemeinbevölkerung betroffen. Die CRS gilt als chronische Atemwegserkrankung, die nach den Empfehlungen der WHO ein Risikofaktor für COVID-19-Patienten sein kann. Die entzündlichen Veränderungen der Nasenschleimhäute bei chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) sind in den meisten Fällen vom Entzündungsendotyp 2 (T2).

Methoden Der aktuelle Wissensstand sowohl zu COVID-19 als auch zu den Behandlungsmöglichkeiten von CRSwNP wurde durch eine Literaturrecherche in Medline, Pubmed, internationalen Leitlinien, der Cochrane Library und im Internet analysiert.

Ergebnisse Auf Grundlage der internationalen Literatur, der aktuellen Empfehlungen der WHO und anderer internationaler Organisationen sowie der bisherigen Erfahrungen gab ein Expertengremium von EAACI und ARIA Empfehlungen für die Behandlung von CRSwNP während der COVID-19-Pandemien.

Schlussfolgerung Intranasale Kortikosteroide stellen die Standardbehandlung für CRS bei Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion dar. Chirurgische Behandlungen sollten auf ein Minimum reduziert werden und nur bei Patienten mit lokalen Komplikationen und solchen, für die keine anderen Behandlungsmöglichkeiten bestehen, durchgeführt werden.

Systemische Kortikosteroide sollten bei COVID-19-Patienten vermieden werden. Die Behandlung mit Biologika kann bei nicht infizierten Patienten unter sorgfältiger Überwachung fortgesetzt werden und sollte während einer SARS-CoV-2-Infektion vorübergehend unterbrochen werden.

Einführung

COVID-19 wird durch den neuen Virusstamm SARS-CoV-2 aus der Familie der Coronaviren verursacht, der bisher noch nicht beim Menschen identifiziert wurde. Coronaviren sind zoonotisch, d. h. sie werden zwischen Tieren und Menschen übertragen. Häufige Anzeichen einer Infektion mit SARS-CoV-2 sind Fieber, Husten, Muskelschmerzen, Kurzatmigkeit und Atembeschwerden. Auch Anosmie wurde kürzlich als wichtiges Symptom gemeldet [1]. In Südkorea, wo umfangreiche Tests auf SARS-CoV-2 durchgeführt wurden, hatten 30 % der Patienten, die positiv getestet wurden, Anosmie als Hauptsymptom bei ansonsten leichten Beschwerden [2]. Weitere Anzeichen einer viralen Atemwegsinfektion können nasale Symptome und Halsschmerzen sein. In schwereren Fällen können im Rahmen der COVID-19-Erkrankung eine Lungenentzündung, ein akutes Atemnotsyndrom sowie Nieren- oder Herzmuskelversagen auftreten und bei ca. 1–8 % der betroffenen Patienten zum Tod führen [3, 4]. In Nase und Rachen findet sich eine hohe Viruslast, sodass die oberen Atemwege ein wichtiger Zielbereich zur Verhinderung einer Übertragung sind [5].

Am 11. März 2020 erklärte die Weltgesundheitsorganisation COVID-19 offiziell zur Pandemie [4]. Seit dem Ausbruch dieser Pandemie im Dezember 2019 hat die Zahl der Infizierten weiter zugenommen, und sie betrifft fast alle Regionen weltweit.

Die neuesten epidemiologischen Daten und Richtlinien zur Infektionskontrolle und zum Infektionsmanagement finden sich auf den Websites der WHO [4], des europäischen Center for Disease Control and Prevention (ECDC) (<https://www.ecdc.europa.eu/en>) [6] und des Robert-Koch-Instituts (RKI) (www.rki.de).

In der veröffentlichten wissenschaftlichen Literatur zu COVID-19 werden chronische Atemwegserkrankungen, Diabetes, arterielle Hypertonie, Adipositas, koronare Herzkrankheit und primäre oder sekundäre Immunschwäche als Risikofaktoren für schwere/kritische Erkrankungen, Krankenhausaufenthalte und tödliche Folgen aufgeführt [3, 7–9].

Interessanterweise wurden allergische Rhinitis (AR), atopische Dermatitis und Asthma bei keinem einzigen von 140 infizierten und symptomatischen Patienten in Wuhan als signifikante Komorbidität erfasst [8]. In derselben Studie wurde nicht einmal nach chronischer Rhinosinusitis (CRS) gefragt, wahrscheinlich aufgrund der Tatsache, dass es keine Spontanmeldungen von Patienten gab. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass allergische Erkrankungen und Erkrankungen der oberen Atemwege oder deren Behandlung einschließlich intranasaler Kortikosteroide (INCS) das Risiko für Infektionen nicht erhöhen [10].

Chronische Rhinosinusitis (CRS)

CRS ist eine chronische Atemwegserkrankung, die als anhaltende Entzündung der Nasenschleimhäute und Nasennebenhöhlen definiert ist und zu mindestens 2 der folgenden Symptome führt: nasale Obstruktion und/oder Rhinorrhoe mit entweder Gesichtsdruk- und/oder Geruchsproblemen [11–14].

Kürzlich wurde in einer Reihe von Berichten darauf hingewiesen, dass ein plötzlicher isolierter Ausbruch von Anosmie (ISOA) bei COVID-19-Patienten auftreten kann, die ansonsten asymptomatisch sind. Dies sollte insbesondere bei der Differenzialdiagnose von Geruchsverlust bei CRS und als Markersymptom beim Screening auf eine SARS-CoV-2-Infektion im Allgemeinen berücksichtigt werden [1, 15].

Weltweit sind ca. 5–12 % der Allgemeinbevölkerung von CRS betroffen, was erhebliche Kosten für Gesundheitssysteme und Volkswirtschaften verursacht [11–14, 16, 17]. Die Diagnose wird durch das Vorliegen der typischen Symptome mit zusätzlichem endoskopischem und/oder radiologischem Nachweis entzündlicher Veränderungen der Sinusschleimhaut gestellt [14, 17, 18]. CRS wird traditionell durch das Vorhandensein von Nasenpolypen (NP) in einen Phänotyp mit NP (CRSwNP) und einen ohne NP (CRSsNP) klassifiziert [19, 20]. Aus mechanistischer Sicht kann CRS in Typ-2 (T2)-Immunentzündungsreaktion und Nicht-T2 eingeteilt werden.

CRS ist typischerweise mit Epithelschäden und Gewebszerstörung [21] assoziiert, die Virusinfektionen fördern können [12]. Asthma koexistiert häufig mit CRS, und es ist bekannt, dass eine Verschlechterung der CRS-Kontrolle Asthma-Exazerbationen fördern kann [11].

Da es sich bei CRSwNP um eine chronisch-entzündliche Erkrankung handelt [22], kann sie je nach Schwere der Erkrankung mit INCS-Sprays, systemischen Glukokortikosteroiden (sGCS) oder spezifischen, gegen den T2-Endotyp gerichteten [22, 23] entzündungshemmenden Therapien [24, 25] behandelt werden.

Letztere Medikamente gelten als Eckpfeiler der präzisionsbasierten Medizin [26] und werden mehr und mehr als die bevorzugte Behandlungsoption angesehen, insbesondere für Patienten mit schwerer Erkrankung, bei denen klassische Behandlungsoptionen wie sGCS oder eine Operation nicht ausreichen oder zu viele Nebenwirkungen haben [26–28].

Komorbiditäten von CRSwNP

CRSwNP-Patienten bilden eine sehr heterogene Patientengruppe mit einer großen Variabilität der Krankheitsfaktoren wie Alter bei Krankheitsbeginn und Schwere der Erkrankung. Eine CRSwNP kann mit verschiedenen Komorbiditäten auftreten, wie z. B. Allergien, NSAID-exazerbierte Atemwegserkrankungen (N-ERD), aber

auch Autoimmunerkrankungen wie der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis [29–32]. Es hat sich gezeigt, dass 30–70 % der CRSwNP-Patienten an komorbidem Asthma leiden [23, 31, 33, 34] mit einer klaren Assoziation zwischen Schweregrad des Asthmas und dem Vorhandensein von CRSwNP [35, 36]. So sind nur 10–30 % der Patienten mit mildem Asthma an CRSwNP erkrankt, im Vergleich zu 70–90 % der Patienten mit schwerem, insbesondere spät einsetzendem Asthma [35, 36]. Beide Erkrankungen weisen ähnliche pathophysiologische und immunologische Mechanismen auf, wobei die T2-Entzündung der häufigste Endotyp ist [23, 37–39]. Dieser Entzündungstyp ist durch eine eosinophile Infiltration gekennzeichnet, die mit dem Nachweis typischer T2-Zytokine wie Interleukin (IL)-4, IL-5 und/oder IL-13 sowie sowohl zirkulierendem als auch lokalem IgE assoziiert ist [23, 40].

Behandlung von CRSwNP

Die Behandlung sowohl von CRSwNP als auch von Asthma basiert auf entzündungshemmenden Therapien unter Einschluss topischer GCS-Verabreichung. Für CRSwNP ist die tägliche Verabreichung von INCS der therapeutische Goldstandard [17, 41–45]. Ein Cochrane-Review zeigte eine konsistente, moderate Verbesserung der subjektiven Symptome, insbesondere der Nasenatmung, Rhinorrhoe, Geruchsstörungen, Kopf- und Gesichtsschmerzen [46], aber auch eine Verkleinerung der Nasenpolypen und eine Abnahme der Rezidivrate von Polypen nach Sinus-Operationen unter INCS-Behandlung [47, 48].

Wenn mit diesen Therapieoptionen keine Krankheitskontrolle erreicht wird, wird bei schweren Fällen von CRSwNP häufig eine kurzfristige orale GCS-Behandlung (in der Regel über maximal 2–3 Wochen) empfohlen [49, 50]. Systemische GCS können allein oder zusätzlich zur INCS-Therapie eingesetzt werden und in Kombination eine größere Wirkung erzielen [51, 52]. Bei Langzeitanwendung sind unerwünschte Wirkungen der systemischen GCS jedoch relativ häufig und können Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, Hyperglykämie und Diabetes mellitus, Gastritis und Magenblutungen, Magengeschwüre, Osteoporose, Gefäßnekrosen, okuläre Nebenwirkungen, kardiovaskuläre Nebenwirkungen, verzögerte Wundheilung, neuropsychiatrische Effekte und eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen, insbesondere Virusinfektionen, verursachen [28]. Einige dieser Nebenwirkungen können sogar bei Gesamtdosierungen von nur 1 g Prednisolon-Äquivalent auftreten [53].

Es gibt aktuell allerdings keine kontrollierten Studien oder klinischen Hinweise auf einen fördernden Effekt oder ein erhöhtes Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion mit konsekutiver COVID-19-Erkrankung durch eine sGCS-Therapie. Da die Kortikosteroidtherapie bei Patienten, die am Nahost-Respirationssyndrom (MERS), einer anderen SARS-ähnlichen Erkrankung, die durch Coronaviren induziert wird, leiden, eine verzögerte virale RNA-Clearance induzierte [54], schlagen aktuelle WHO-Richtlinien vor, dass sGCS nicht bei COVID-19-assoziierten Lungenaffektionen oder ARDS eingesetzt werden sollte [55].

Alternative Behandlungsoptionen sind Langzeitantibiotika und/oder eine adaptive Aspirin-Desensibilisierung/Deaktivierung [49, 50, 56–58].

In jüngster Zeit wurden verschiedene Biologika entwickelt, die spezifisch in die immunologische Pathophysiologie entzündlicher Erkrankungen eingreifen. Im Hinblick auf CRSwNP ist der monoklonale, gegen den Interleukin-4-Rezeptor gerichtete Antikörper Dupilumab (Dupixent®) die erste biologische Therapie, die in der EU und den USA zugelassen wurde. Dupilumab bindet an die Alpha-Untereinheit des IL-4-Rezeptors, der die IL-4/IL-13-Signalwege und damit Schlüsselmechanismen der Entzündung vom T2-Typ hemmt [59, 60]. Es ist in Europa als Zusatztherapie zum INCS für die Behandlung von Erwachsenen mit schwerem CRSwNP zugelassen, die mit sGCS und/oder chirurgischen Eingriffen nicht ausreichend kontrolliert werden können. Kürzlich veröffentlichte Konsensdokumente schlagen verschiedene Kriterien für den Einsatz von Dupilumab bei der Behandlung von CRSwNP-Patienten vor [19, 61], darunter

- frühere Nasennebenhöhlen-Operation,
- Nachweis einer Entzündung vom Typ 2 (Biomarker, eosinophile Granulozyten im Blut und/oder erhöhte Konzentrationen von Stickoxid im Atemexhalat),
- Anwendung von systemischen GCS in den letzten 2 Jahren (≥ 2 kurze Behandlungen/Jahr ODER eine Langzeitbehandlung für > 3 Monate mit niedrigdosiertem GCS),
- deutlich reduzierte Lebensqualität,
- signifikanter Geruchsverlust sowie
- komorbidem Asthma.

Wir stimmen diesen Empfehlungen zu und stellen fest, dass Dupilumab bei CRSwNP in Betracht gezogen werden sollte, wenn therapeutische Arzneimittelalternativen bereits erfolglos eingesetzt wurden oder aufgrund eines inakzeptablen Risikos für den Patienten nicht nutzbar sind.

Wenn diese Kriterien nicht erfüllt sind, ist eine Operation die Behandlung der Wahl, um eine Krankheitskontrolle bei CRSwNP zu erreichen [62–64]. Möglicherweise muss eine Operation in der aktuellen Pandemie jedoch verschoben werden, um medizinische Ressourcen zu schonen und das chirurgische Personal vor aerosolisierten Viruspartikeln zu schützen (Empfehlungen der ERS; <https://www.europeanrhinologicsociety.org>).

CRS-Behandlung und COVID-19

Laut WHO sollten Komorbiditäten bei Risikopatienten oder Patienten mit diagnostizierter COVID-19-Erkrankung weiterhin nach den aktuellen Richtlinien behandelt werden, wenn die Behandlung nicht mit COVID-19 interferiert oder umgekehrt [4]. CRS bildet keine Ausnahme von dieser allgemeinen Regel und INCS (intranasale Kortikosteroide) sind die Standardtherapie der Wahl [65]. Im Hinblick auf ein möglicherweise erhöhtes Infektionsrisiko ist die Kontrolle der Entzündung unter Vermeidung einer systemischen GCS von entscheidender Bedeutung zur Verhinderung einer Exazerbation in den Atemwegen.

Auch kann die Reduktion der Entzündungsreaktion der Nasenschleimhaut durch INCS die Dauer und Schwere der Symptome bei Virusinfektionen der oberen Atemwege verkürzen. Obwohl die aktuelle Evidenz die Anwendung von INCS zur symptomatischen Linderung von Erkältungskrankheiten nicht unterstützt [66], können INCS den Gesamtsymptom-Score bei Erwachsenen mit akuter postviraler Rhinosinusitis senken [20, 67, 68].

In Anbetracht der Krankheitsmechanismen kann davon ausgegangen werden, dass INCS die viral induzierte Entzündungsreaktion innerhalb der Nasenschleimhaut reduzieren und dass dies den Schweregrad der Symptome in den oberen Atemwegen verringern kann [69].

In der aktuellen COVID-19-Pandemie wurden einige Stellungnahmen veröffentlicht, die besagen, dass „Kortisonpräparate“ das Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion erhöhen oder einen schwereren Verlauf der COVID-19-Erkrankung verursachen können. Dies verunsicherte zahlreiche Patienten mit AR, CRS und Asthma [70]. In Übereinstimmung mit einer aktuellen Stellungnahme von ARIA und EAACI zur Behandlung von AR [65] fühlen wir uns verpflichtet, für die Behandlung von CRS Folgendes vorzubringen:

- INCS sind der Therapiestandard für CRS, und moderne INCS sind wirksam bei der Behandlung von Symptomen und entzündlichen Veränderungen, wodurch Schleimhautschäden vermieden werden.
- Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Anwendung von INCS in den zugelassenen Dosierungen und Indikationen (siehe Produktinformation und/oder Packungsbeilage) zu einem erhöhten Risiko einer SARS-CoV-2-Infektion führt oder einen schwereren Verlauf der COVID-19-Erkrankung auslöst.
- Erwachsene und Kinder mit CRS sollten ihre INCS-Therapie konsequent und regelmäßig in der individuell verschriebenen Dosis einnehmen und ohne Rücksprache mit ihrem Arzt nicht verändern oder gar absetzen.
- Es besteht das Risiko, dass sich die CRS durch das Absetzen des INCS verschlechtert. Eine solche Verschlechterung kann bei anderen Menschen eine Tröpfcheninfektion durch erhöhte Sekretion und Niesen bei COVID-19-Erkrankten begünstigen. Darüber hinaus kann eine Verschlechterung der CRS systemische GCS erforderlich machen, die sich negativ auf die Immunabwehr gegen COVID-19 auswirken können. Letztlich kann eine Verschlechterung der CRS eine Verschlimmerung von Asthma auslösen, das von der WHO auch als Risikofaktor für schwere Verläufe der COVID-19-Erkrankung angesehen wird.
- Wie oben erörtert, sollten systemische GCS bei CRS in der aktuellen COVID-19-Pandemie mit Vorsicht und nur bei Patienten mit schweren Symptomen und ohne therapeutische Alternative weiter eingesetzt werden. Eine solche Indikation könnte für schwere CRSwNP-Patienten vorliegen, wenn eine chirurgische Behandlung in der gegenwärtigen Pandemiesituation nicht möglich ist.

Behandlung von Asthma bei CRS-Patienten

Bis heute gibt es nur wenige Informationen über SARS-CoV-2-Infektionen bei Asthmapatienten. Eine Asthmaerkrankung per se geht nicht mit einem erhöhten Risiko einer Infektion mit dem SARS-CoV-2-Virus oder eines schweren Verlaufs einer COVID-19-Erkrankung einher [71]. Im Allgemeinen sind Atemwegsinfektionen und insbesondere eine Virusinfektion ein häufiger Auslöser von Asthmaexazerbationen [72]. Es gibt immer mehr Hinweise darauf, dass bestimmte virale Erreger, nämlich das humane Rhinovirus und das Respiratory Syncytial Virus, in dieser Hinsicht an erster Stelle zu nennen sind [73, 74]. Coronaviren sind dafür bekannt, dass sie

Asthmaanfälle oder Asthmaschübe [73, 74] während der Infektion verschlimmern [73, 74]. Auch bakterielle Infektionen und Kolonisation sind mit Exazerbationen und Atembeschwerden (z. B. Atembenngeräuschen) in Verbindung gebracht worden, ein Effekt, der unabhängig auftreten oder ein Kofaktor von Virusinfektionen sein kann [73, 74]. Möglicherweise liegt eine genetische Prädisposition für eine Verschlechterung der Asthmasymptomatik im Rahmen viraler und bakterieller Infektionen zugrunde [73, 74].

In Übereinstimmung mit Asthmaspezialisten weltweit empfehlen wir, dass Erwachsene und Kinder, die an CRS mit begleitendem Asthma leiden, eine adäquate und individuell angepasste antiasthmatische inhalative Therapie (insbesondere unter Einschluss inhalativer Kortikosteroide) während der aktuellen COVID-19-Pandemie weder verändern noch unterbrechen sollten (z. B. [75]). Das Risiko, dass sich ihr Asthma stark verschlechtert, was ansonsten unnötige Arztbesuche oder Krankenhausaufenthalte erforderlich macht (wodurch mögliche Kontakte mit COVID-19-Patienten zunehmen), ist für Asthmapatienten weitaus bedrohlicher als ein mögliches, bislang nicht dokumentiertes erhöhtes Infektionsrisiko mit SARS-CoV-2 [71], verursacht durch topische GCS. Darüber hinaus haben Krankenhäuser, die derzeit verpflichtet oder sogar dazu gezwungen sind, sich auf die Behandlung von COVID-19-Fällen zu konzentrieren, möglicherweise nicht genügend Kapazitäten für die Behandlung von Asthmaexazerbationen.

Eine erfolgreiche inhalative GCS-Therapie bei Asthmapatienten sollte daher insbesondere während der aktuellen Coronavirus-Pandemie fortgesetzt werden.

Auf Grundlage der derzeit verfügbaren Evidenz wird sogar empfohlen, dass Asthmapatienten, die zuvor ihre Basistherapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) nur unregelmäßig eingenommen haben (allein oder in einer festen Kombination mit einem langwirksamen Bronchodilatator, LABA), eine regelmäßige Anwendung ihrer ICS oder ICS/LABA-Kombination empfohlen werden sollte. Bei anhaltenden, unkontrollierten Asthmasymptomen sollten sie ihren Arzt kontaktieren, um die Therapie entsprechend anzupassen.

Bei schwerer COVID-19-Erkrankung ist besondere Vorsicht mit Biologika geboten, die die eosinophilen Granulozyten vermindern, da das Abheilen der Eosinopenie auf eine Genesung hindeutet [76].

Über Eosinopenie wurde in Verbindung mit schweren Fällen von COVID-19 berichtet, während eine erhöhte Eosinophilenzahl mit einer besseren Prognose assoziiert zu sein schien [3], aber bisher konnte kein kausaler oder funktioneller Zusammenhang nachgewiesen werden; dieser Befund könnte ein Epiphänomen sein [76, 77]. Niedrige Eosinophilenzahlen im Blut bei mit SARS-CoV-2 infizierten Patienten wurden daher initial als Zeichen eines erhöhten Risikos einer Infektion mit SARS-CoV-2 und eines schweren Verlaufs einer COVID-19-Erkrankung gedeutet und daraus eine Gefährdung solcher Patienten durch mit einer Erniedrigung der Eosinophilenzahl im Blut einhergehenden Therapie mit gegen IL-5 oder den IL-5-Rezeptor gerichteten Antikörpern abgeleitet [8, 71]. Hierzu ist festzuhalten, dass niedrige Eosinophilenzahlen im Blut die Schwere einer Infektion/Entzündung anzeigen, ein prognostischer Biomarker jedoch nicht zwingend auch pathogenetisch relevant ist. Als Beispiel sei auf den Biomarker FeNO verwiesen, der zwar den Schweregrad einer bronchialen Entzündung abbildet, sich gleichwohl als ungeeignetes Ziel einer antiasthmatischen Therapie erwies.

Im Gegenteil kann ein Absetzen einer bereits laufenden Behandlung mit Biologika bei CRSwNP mit und ohne assoziiertes Asthma zu einer Verschlechterung der Grunderkrankung führen, was wiederum einen negativen Einfluss auf den Verlauf von COVID-19 haben könnte. Virusbedingte Asthmaexazerbationen treten unter biologischer Therapie seltener auf oder sind weniger schwerwiegend [75]. Ohne biologische Therapie müssten besonders schwere Asthmapatienten auf eine Therapie mit sGCS umgestellt werden, die ihre Immunabwehr gegen SARS-CoV-2 beeinträchtigen kann [75].

Therapie mit Biologika bei CRSwNP

Monoklonale Antikörper (Biologika) werden erfolgreich zur Behandlung schwerer Formen verschiedener chronischer Krankheiten eingesetzt. Dazu gehören Asthma, atopische Dermatitis, CRSwNP und chronische spontane Urtikaria. Konkret sind Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab und Dupilumab für mindestens 1 dieser Indikationen zugelassen. Während die durch die genannten Biologika modifizierten immunologischen Prozesse wahrscheinlich keine zentrale Rolle bei der Abwehr von Viren spielen, muss die Verwendung dieser Medikamente eindeutig auf den Zulassungskriterien und Gebrauchshinweisen für jedes einzelne biologische Arzneimittel beruhen. Der behandelnde Arzt sollte die Behandlung für jeden Patienten auf der Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung festlegen.

Bei schwerer COVID-19-Erkrankung kann eine Sepsis auftreten. Die Eosinopenie ist als ein Merkmal der Sepsis bekannt [78, 79] und kann eine Folge, nicht die Ursache sein. Anti-IL-5-Strategien, wie z. B. Mepolizumab, reduzieren Eosinophile um ca. 50 %, beseitigen aber nicht die Gewebe- und Bluteosinophilen [80]. Benralizumab kann eine tiefgreifendere Wirkung haben [81], aber auch für dieses Medikament liegen keine Beobachtungen in Bezug auf COVID-19 vor. In Studien zu schwerem Asthma reduzieren Mepolizumab und Benralizumab Exazerbationen, die meist durch Viren hervorgerufen werden, um ca. 50 % [82, 83]. In diesen klinischen Prüfungen war eine Behandlung mit den genannten Biologika mit konsekutiver ausgeprägter Bluteosinophilie nicht mit einer erhöhten Inzidenz viraler (oder bakterieller) Infektionen assoziiert. Was Dupilumab betrifft, das einzige in Deutschland für die Behandlung von CRSwNP zugelassene Biologikum, haben während des klinischen Entwicklungsprogramms über 8000 Patienten dieses Medikament für verschiedene Indikationen (z. B. atopische Dermatitis, Asthma bronchiale, CRSwNP) erhalten [84]. Während der klinischen Studien wurden verschiedene respiratorische Infektionen, einschließlich viraler Rhinovirus-Infektionen der Atemwege, identifiziert; diese Ereignisse sind im Europäischen Bewertungsbericht EPAR und in der Zusammenfassung der Produktmerkmale (Summary of Product Characteristics, SPC) nicht als unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufgeführt [85].

Andererseits können durch Viren ausgelöste Exazerbationen reduziert werden, und dies ist mit einer wiederhergestellten Produktion von IFN- α , - β und - γ verbunden [86]. Das mögliche Risiko einer Infektion mit SARS-CoV-2 ist daher keine Kontraindikation, die Therapie mit Dupilumab für CRSwNP fortzusetzen oder zu beginnen. Eine adäquate Symptom- und Entzündungskontrolle ist unabhängig von der aktuellen Pandemiesituation.

Für den Einsatz von Biologika bei CRS unter den Bedingungen der aktuellen COVID-19-Pandemien empfehlen wir Folgendes:

- Therapie mit Biologika bei Patienten, die negativ auf SARS-CoV-2 getestet wurden oder positiv getestete Patienten ohne Anzeichen/Symptome von COVID-19 zeigen: Es gibt keine ausreichende Evidenz, um die Absetzung von Biologika zu empfehlen. HNO-Fachärzte sollten weiterhin von Fall zu Fall das Risiko gegenüber dem Nutzen der Verwendung biologischer Medikamente abwägen. Bezüglich der einzelnen Patienten sollte die Abwägung das Alter der Patienten (> 60 Jahre) und Ko- und Multimorbiditäten, einschließlich schwerer chronischer Erkrankungen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes, schwerer Bluthochdruck, Leber- und Nierenerkrankungen, Beeinträchtigung der Atemwege, Krebs oder Tabakkonsum, um nur einige zu nennen, berücksichtigt. Besondere Aufmerksamkeit sollte der Überwachung der Bluteosinophilen und der Lymphozytenfluktuation gelten.
- Therapie mit Biologika bei Patienten, die positiv auf COVID-19 getestet wurden (RT-PCR): Wir empfehlen, in diesen Fällen die Therapie mit Biologika zu unterbrechen oder zu verschieben, bis sich der Patient von COVID-19 erholt hat.
- Patienten, bei denen der Beginn einer Therapie mit Biologika in Betracht gezogen wird: Wir empfehlen, das Verhältnis von Risiko und Nutzen bei Patienten, die nicht zur Risikogruppe zählen, vor der Einleitung einer Therapie mit Biologika von Fall zu Fall zu beurteilen. Bei Hochrisikogruppen (z. B. Personen, die 60 Jahre und älter sind, oder Patienten mit bekannten Multimorbiditäten wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes, schwerer Hypertonie, Lebererkrankungen, Nierenerkrankungen, Beeinträchtigung der Atemwege, Krebs oder Tabakkonsum u. a.) empfehlen wir in der derzeitigen Pandemie, einen Aufschub der Einleitung einer Biologika-Therapie zu erwägen.

Wie können HNO-Ärzte während der Pandemie praktisch mit CRS/CRSwNP-Patienten umgehen?

In Übereinstimmung mit den ERS-Empfehlungen [87] sollten diagnostische Verfahren wie die Nasenendoskopie für Rhinologie-Patienten möglichst vermieden werden. Wenn eine Nasenendoskopie unvermeidlich ist, sollte ein geeigneter Schutz einschließlich FFPW/FFP2-Masken, Augenvollschutz und Ganzkörperschutzkleidung gewährleistet sein. Bei der Anwendung von Lokalanästhesie mit oder ohne Dekongestion sollten zerstäubte Formen mit Aerosolbildung vermieden und eher eingeweichte Tupfer verwendet werden. Generell wird empfohlen, erfolgreich laufende Therapien bei CRS, Asthma oder beidem fortzusetzen und die Patienten mit einem Medikamentenvorrat zu versehen, der bei Bedarf für eine 14-tägige Quarantäne ausreicht.

Eine elektive endoskopische Sinus-Operation sollte vermieden und nur bei Verdacht auf eine bösartige Erkrankung oder lokale Komplikationen durchgeführt werden. Wenn eine elektive Operation erforderlich ist, sollte präoperativ eine negative SARS-CoV-2-Testung (Abstrich-PCR) vorliegen, wo und wann immer dies möglich ist. Das Tragen eines MNS, oder besser einer FFP2-Maske und

Augenvollschutz zu der üblichen OP-Schutzkleidung wird auch bei negativem Test angeraten. Im Fall einer Notfalloperation oder bei Nichtverfügbarkeit der Tests sollte der Patient als SARS-CoV-2-positiv betrachtet werden.

Nach aktueller Empfehlung des RKI (Stand: 01.04.2020) sollten bei allen Tätigkeiten, die mit Aerosolproduktion einhergehen (z. B. Intubation oder Bronchoskopie, aber auch Nasennebenhöhlenchirurgie), bei unklarerer SARS-CoV-2-Infektionslage Atemschutzmasken (FFP2 oder darüberhinausgehender Atemschutz) getragen werden. Die spezifische Situation von operativen Eingriffen im oberen Respirationstrakt ist in den Empfehlungen des RKI nicht explizit genannt. Als aktuelle Empfehlung für die elektive Nasennebenhöhlenchirurgie sind somit mindestens MNS bei Abstrichnegativen Patienten, oder FFP2-Maske, ein steriler, flüssigkeitsdichter OP-Kittel, Schutzbrille und sterile Handschuhe einzufordern. Ein Visier, sofern verfügbar, ist einer Schutzbrille vorzuziehen. Ein Ganzkörperschutzanzug, sog. PAPR („Powered Air Purifying Respirator“ = Respirator-Anzug mit aktiver Belüftung) wird explizit nicht empfohlen [88].

In einer kürzlich durchgeführten Studie erzeugte die Anwendung von Standard-Kaltgeräten oder Mikrodebridern keine nachweisbaren Aerosole. Im Gegensatz dazu erzeugten Hochgeschwindigkeitsbohrer eine signifikante Aerosolkontamination [89]. Dieser Umstand ist bei Anwendung der Fräse endonasal oder im Rahmen einer Rhinoplastik zu berücksichtigen. Ein definitiver Atemschutz (FFP2) und ein Ganzgesichtsvisier könnte hier die Sicherheit erhöhen [87]; keine definitive Evidenz.

Es ist darauf hinzuweisen, dass auch asymptomatische SARS-CoV-2-Patienten diese Infektion übertragen können [90]. Die mittlere Inkubationszeit zwischen Infektion und ersten Krankheitssymptomen beträgt 4 Tage (Bereich zwischen 2–14).

Allgemeine Empfehlungen/Präventivmaßnahmen für CRS-Patienten

Die COVID-19-Pandemie macht erhebliche Einschränkungen im gesellschaftlichen Leben erforderlich, insbesondere zum Schutz besonders gefährdeter Patientengruppen und zur Aufrechterhaltung eines funktionierenden Gesundheitssystems.

Virale Atemwegsinfektionen wie COVID-19 werden am häufigsten durch direkten Kontakt mit gehusteten oder geniesten Tröpfchen (Aerosol) einer infizierten Person übertragen. Der Hand-zu-Hand-Kontakt, das Einatmen von Partikeln aus der Luft nach Aufenthalt einer infizierten Person oder das Berühren einer infizierten Oberfläche sind weniger häufige Übertragungsmechanismen. Zu den allgemeinen Empfehlungen für Patienten gehören das Händewaschen mit Seife und Wasser, die Vermeidung von Umgang mit Personen mit grippeähnlichen Symptomen und die Einhaltung der Therapie zur Kontrolle von Erkrankungen der oberen Atemwege und Asthma. CRS-Patienten (wie alle anderen Patienten) mit Verdacht auf oder bestätigter Diagnose von COVID-19, die ärztlichen Rat suchen, sollten eine Gesichtsmaske tragen und in einem einzigen Raum mit geschlossener Tür untersucht werden, idealerweise in einem Isolationsraum, der mit technischen Maßnahmen zum Schutz vor durch luftübertragenen Infektionserregern ausgestattet ist [91].

Die Übertragung von SARS-CoV-2 erfolgt in erster Linie durch Tröpfchenverbreitung, die Viruspartikel befinden sich bei infizierten Patienten meist in der Nase oder im Rachen [92]. Daher sind HNO-Ärzte und insbesondere Rhinologen einem hohen Reservoir an Viruslast ausgesetzt [93].

In Übereinstimmung mit dem Europäischen Zentrum für Prävention und Kontrolle von Krankheiten (ECDC) und der WHO empfehlen wir in der aktuellen Pandemiesituation präventive Maßnahmen, wie z. B.

- Einhaltung eines Abstands von 1,5–2 Metern zwischen den Menschen,
- Förderung der Einhaltung allgemeiner Hygienemaßnahmen wie regelmäßige Händedesinfektion/regelmäßiges Händewaschen für mindestens 30 Sekunden, Schleimhäute nicht mit den Händen berühren,
- Minimierung sozialer Kontakte,
- Beschränkung persönlicher Patientenkontakte auf das absolut notwendige Maß,
- Tragen persönlicher Schutzkleidung und
- regelmäßige Desinfektion von Oberflächen, insbesondere von Türgriffen.

Diskussion

Angesichts der laufenden und sich entwickelnden COVID-19-Pandemie sind die Sicherheit und das Wohlergehen unserer Patienten, unseres Personals und unserer Kollegen weltweit von größter Bedeutung. EAACI und ARIA beobachten die Situation genau und empfehlen, alle Diagnose- und Behandlungsmaßnahmen mit den Leitlinien des RKI, der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und dem European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) abzustimmen. Diese sollten in Übereinstimmung mit allen maßgeblichen Bestimmungen der nationalen, regionalen und lokalen Regierungs- und Gesundheitsbehörden durchgeführt werden.

Patienten mit CRSwNP leiden an einer chronischen Entzündung der Atemwege und können prinzipiell, obwohl derzeit keine gesicherten Daten vorliegen, als Patienten mit einem höheren Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion oder schwereren Krankheitsverlauf angesehen werden. Es wird daher empfohlen, dass CRS-Patienten mit oder ohne Polypen und/oder begleitendem Asthma ihre Ersttherapie fortsetzen. Dies wird höchstwahrscheinlich die Krankheitskontrolle sicherstellen, und eine konsequente Verminderung des Niesereizes könnte sogar die Ausbreitung von SARS-CoV-2 verringern. Eine systemische GCS-Gabe sollte bei CRS-Patienten vermieden werden. Bei Patienten mit begleitendem Asthma sollte nach einer Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eine Unterbrechung/Verminderung in Betracht gezogen werden.

Die Behandlung mit Biologika sollte bei Patienten, die nicht mit SARS-CoV-2 infiziert sind, unter sorgfältiger (Tele-) Überwachung fortgesetzt werden, es sei denn, es gibt Argumente gegen die Sicherheit und Wirksamkeit der genannten Biologika bei COVID-19-Patienten, wovon bisher nur in einzelnen Fällen berichtet wurde. Wir schließen uns den Empfehlungen des EAACI-Expertengremiums an, das einen vorübergehenden Abbruch der Behandlung mit Biologika bei COVID-19-Patienten bis zur viralen Clearance empfiehlt.

Zu beachten ist, dass bei CRS-Patienten und insbesondere bei Patienten mit komorbidem Asthma die Symptome (Husten, Kurzatmigkeit, nasale und pharyngeale Symptome) mit denen von COVID-19 verwechselt werden können, insbesondere in frühen Stadien. Eine Reduzierung der Arzt- und Krankenhausbesuche ist unerlässlich und kann durch eine angemessene Behandlung chronischer Atemwegsprobleme erreicht werden. Oberste Priorität sollte die Gewährleistung der Sicherheit und des kontinuierlichen Zugangs zu medizinischer Versorgung haben, was die Einhaltung der örtlichen Gesundheitsvorschriften und der eingeführten COVID-19-Richtlinien erfordert. Patienten mit Verdacht auf oder einer definitiven COVID-19-Infektion sollten die lokalen Behandlungs- und Quarantänereichlinien befolgen. Die Patienten sollten über mögliche Wechselwirkungen zwischen medizinischer Therapie und COVID-19-Erkrankung informiert werden. Patienten sind möglicherweise nicht in der Lage, eine Klinik zu besuchen, Untersuchungen durchzuführen und/oder Rezepte zu erhalten. Das Klinikpersonal sollte den Kontakt mit dem Patienten vorzugsweise über Telefonanrufe oder Videokonferenzen aufrechterhalten, um im Falle von Symptomverschlimmerungen über seinen Status informiert zu sein. Die Abgabe von Medikamenten und insbesondere von INCS für den gesamten vorgesehenen Zeitraum ist eine Möglichkeit, dem Patienten die Selbstbehandlung zu ermöglichen.

Ärzte, die mit CRS-Patienten zu tun haben, müssen bei der Untersuchung und Behandlung der Patienten wegen des erhöhten Virusübertragungsrisikos bei Exposition in den oberen Atemwegen besonders auf die PSA achten. Nasenendoskopie und Nasennebenhöhlenoperationen sowie andere invasive Verfahren sollten in allen SARS-CoV-2-positiven oder Verdachtsfällen bis zum Vorliegen eines negativen Testergebnisses oder bis zur Genesung des Patienten aufgeschoben werden.

AeDA, DGHNO-KHC und EAACI haben die vorrangige Aufgabe, die Sicherheit und das Wohlergehen unserer Patienten, Ärzte und Mitarbeiter zu schützen, und werden daher weiterhin gewissenhaft daran arbeiten, eine schnellstmögliche Reaktion auf neue Entwicklungen und nationale wie internationale Empfehlungen sicherzustellen.

Schlussfolgerung

In Anlehnung an die WHO-Empfehlungen kommen wir zu dem Schluss, dass CRS-Patienten mit vermuteter oder diagnostizierter SARS-CoV-2-Infektion weiterhin nach den aktuellen Richtlinien behandelt werden sollten. Eine Ausnahme sind Biologika, deren Nutzung bis zur viralen Clearance vorübergehend unterbrochen werden sollte. Gegenwärtig ist eine angemessene entzündungshemmende Kontrolle der oberen und unteren Atemwege mit topischen Steroiden bei Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen nach dem derzeitigen Stand des medizinischen Wissens ein Schutz vor Exazerbationen durch Viren. Patienten, die ihr Therapieschema unterbrechen und deren Erkrankung dadurch schlechter kontrolliert ist, sind vermutlich anfälliger für schwere Virusinfektionen. Nicht infizierte CRS-Patienten sollten ihre Basisbehandlung, einschließlich der Behandlung mit Biologika, unter sorgfältiger Überwachung fortsetzen, um die Kontrolle über die Krankheit beizubehalten.

Es ist darauf hinzuweisen, dass es derzeit keine zuverlässigen Daten über den Verlauf von COVID-19 bei Patienten mit CRS im Allgemeinen und insbesondere mit CRSwNP und komorbidem Asthma gibt. Deshalb sind wir als Angehörige der Heilberufe, als Wissenschaftler und als Akademiker verpflichtet, unsere Patienten zu beobachten, sie auf der Grundlage des aktuellen medizinischen Wissensstandes optimal zu beraten und zu behandeln und sie entsprechend zu informieren, wenn neue Erkenntnisse vorliegen und die Therapien angepasst werden müssen.

Interessenkonflikt

L. Klimek erhielt in den letzten drei Jahren Forschungsgelder und/oder ein Vortrags-/Beratungshonorar von Allergopharma, MEDA/Mylan, HAL Allergie, ALK Abelló, LETI Pharma, Stallergenes, Quintiles, Sanofi, ASIT biotech, Lofarma, Allergy Therapeut., AstraZeneca, GSK, Immunotk. L. Klimek ist Mitglied der folgenden Organisationen: AeDA (Vorstand), DGHNO, Deutsche Akademie für Allergologie und klinische Immunologie, HNO-BV GPA, EAACI.

A. G. Beule gibt an, Honorare für Vorträge/Symposien von folgenden Firmen erhalten zu haben: PohlBoskamp, Essex Pharma, GlaxoSmithKline, Happersberger Otopront; Drittmittel von Astra Zeneca, Glaxo Smith Kline, Allakos und Sanofi für Studien erhalten zu haben; außerdem gibt er an, Mandatsträger der DGHNO in der Leitlinie „Rhinosinusitis“; Mitglied der Dt. Ges. für HNO, der Dt. Akademie für HNO, der Europäischen Rhinologischen Ges., der Norddt. Ges. für ORL, der Vereinigung Westdeutscher HNO-Ärzte, Vertreter der DGHNO bei Tagungen der Gebietsärzte zur „Telemedizin“, Mitglied der AG „Telemedizin“ der BÄK zu sein;

C. Bachert gibt an, Honorare für Vorträge und AdvisoryBoards von folgenden Firmen erhalten zu haben: Sanofi, Novartis, GSK, Astra-Zeneca, Meda, ALK, Stallergenes;

R. Buhl hat Honorare für Vorträge und/oder Beratung von AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Cipla, Novartis, Roche, Sanofi und Teva sowie Forschungsunterstützung der Universitätsmedizin Mainz durch Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Novartis und Roche erhalten – außerhalb der vorliegenden Arbeit;

S. Becker gibt an, Honorare für Vorträge und/oder Beratung von ALK, Bencard Allergie, HAL Allergie, Sanofi-Genzyme, Novartis, Mylan, Ambu, Flaem Nuova erhalten zu haben;

T. Deitmer gibt an, die Firma Infectopharm wissenschaftlich zu beraten.

A. M. Chaker, S. Dazert, H. Wrede, B. Wollenberg, C. Rudack, C. Matthias, U. Förster-Ruhrmann, W. Schlenker, H. J. Welkoborsky, R. Mösges, S. K. Plontke, A. Dietz, J. Hagemann, T. Hoffmann, H. Olze, S. Strieth, T. Stöver, T. Huppertz haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Positionspapier.

Literatur

- [1] Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology* 2020; 58
- [2] Iacobucci G. Sixty seconds on... anosmia. *BMJ* 2020; 368: m1202
- [3] Huang C et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506
- [4] WHO. Coronavirus disease (COVID-19 pandemic). 2020 01.04.2020; Available from: <https://www.who.int/>
- [5] Luers JC, Klussmann JP, Guntinas-Lichius O. The Covid-19 pandemic and otolaryngology: What it comes down to? *Laryngo-Rhino-Otol* 2020. doi:10.1055/a-1095-2344
- [6] ECDC. Situation update worldwide. 2020 07.04.2020; Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>
- [7] Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020; 92 (4): 418–423

- [8] Zhang JJ et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020; 1–12. doi:<https://doi.org/10.1111/all.14238>
- [9] Zhou F et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–1062
- [10] Dreher M, Bickenbach KA, Balfanz P et al. The characteristics of 50 hospitalized COVID-19 patients with and without ARDS. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 271–278
- [11] Hastan D et al. Chronic rhinosinusitis in Europe – an underestimated disease. A GALEN study. *Allergy* 2011; 66 (9): 1216–1223
- [12] Hirsch AG et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy* 2017; 72 (2): 274–281
- [13] Ostovar A et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis in Bushehr, southwestern region of Iran: a GALEN study. *Rhinology* 2018; 57 (1): 43–48
- [14] Shi JB et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities. *Allergy* 2015; 70 (5): 533–539
- [15] Vaira LA et al. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope* 2020; 1 doi:<https://doi.org/10.1002/lary.28692>
- [16] Dietz de Loos D et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143 (3): 1207–1214
- [17] Fokkens WJ et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012; 23: 3; preceding table of contents 1–298
- [18] Rosenfeld RM. Clinical practice guideline adult sinusitis. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. Orlando, FL: Elsevier 2007; 137: (Suppl. 3): S1–S31 <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2007.06.726>
- [19] Fokkens WJ. EPOS2020: a major step forward. *Rhinology* 2020; 58 (1): 1
- [20] Fokkens WJ et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology* 2020; 58 (Suppl. 29): 1–464
- [21] Soyka MB et al. Defective epithelial barrier in chronic rhinosinusitis: the regulation of tight junctions by IFN-gamma and IL-4. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130 (5): 1087–1096.e10
- [22] Klimek L et al. Immunologie der Polyposis nasi als Grundlage für eine Therapie mit Biologicals. *Hno* 2018; 67 (1): 15–26
- [23] Tomassen P et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2016; 137 (5): 1449–1456.e4
- [24] Koennecke M et al. Subtyping of polyposis nasi: phenotypes, endotypes and comorbidities. *Allergo journal international* 2018; 27 (2): 56–65
- [25] Tsetos N et al. Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review. *Rhinology* 2018; 56 (1): 11–21
- [26] Hellings PW et al. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis – A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement. *Allergy* 2017; 72 (9): 1297–1305
- [27] Fokkens WJ. Evidence-based and precision medicine two of a kind. *Rhinology* 2017; 55 (1): 1–2
- [28] Hox V et al. Benefits and harm of systemic steroids for short- and long-term use in rhinitis and rhinosinusitis: an EAACI position paper. *Clinical and translational allergy* 2020; 10: 1
- [29] Fokkens WJ et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012; 50 (1): 1–12
- [30] Liao B et al. Multidimensional endotypes of chronic rhinosinusitis and their association with treatment outcomes. *Allergy* 2018; 73 (7): 1459–1469
- [31] Philpott CM et al. Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. *Respiratory research* 2018; 19 (1): 129
- [32] Wu D et al. Clinical Phenotypes of Nasal Polyps and Comorbid Asthma Based on Cluster Analysis of Disease History. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6 (4): 1297–1305.e1
- [33] Khan A et al. The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN rhinosinusitis cohort): a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *Rhinology* 2018; 57 (1): 32–42
- [34] Langdon C, Mullol J. Nasal polyps in patients with asthma: prevalence, impact, and management challenges. *Journal of asthma and allergy* 2016; 9: 45–53
- [35] Lin DC et al. Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology & allergy* 2011; 25 (4): 205–208
- [36] Shaw DE et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *The European respiratory journal* 2015; 46 (5): 1308–1321
- [37] De Greve G et al. Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases. *Clinical and translational allergy* 2017; 7: 22
- [38] Seys SF et al. Cluster analysis of sputum cytokine-high profiles reveals diversity in T(H)2-high asthma patients. *Respiratory research* 2017; 18 (1): 39
- [39] Zhang Y et al. Th2 cytokines orchestrate the secretion of MUC5AC and MUC5B in IL-5-positive chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy* 2018; 74 (1): 131–140
- [40] Green RH et al. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002; 57 (10): 875–879
- [41] GINA, Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2019 update). 2019 www.ginasthma.org
- [42] Orlandi RR et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *International forum of allergy & rhinology* 2016; 6 (Suppl. 1): S22–S209
- [43] Rondón C et al. Clinical Management and Use of Health Care Resources in the Treatment of Nasal Polyposis in Spanish Allergy Centers: The POLAR Study. *Journal of investigational allergology & clinical immunology* 2015; 25 (4): 276–282
- [44] Wei CC, Adappa ND, Cohen NA. Use of topical nasal therapies in the management of chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope* 2013; 123 (10): 2347–2359
- [45] Stuck BA 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
- [46] Chong LY et al. Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016; 4: CD011996
- [47] Klimek L, Bachert C. Current aspects of nasal glucocorticosteroid therapy. *HNO* 2000; 48 (7): 544–555
- [48] Rudmik L, Soler ZM. Medical Therapies for Adult Chronic Sinusitis: A Systematic Review. *Jama* 2015; 314 (9): 926–939
- [49] Pundir V et al. Role of corticosteroids in Functional Endoscopic Sinus Surgery—a systematic review and meta-analysis. *Rhinology* 2016; 54 (1): 3–19
- [50] Voorham J et al. Healthcare resource utilization and costs associated with incremental systemic corticosteroid exposure in asthma. *Allergy* 2018; 74 (2): 273–283
- [51] Head K et al. Short-course oral steroids alone for chronic rhinosinusitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016; 4: CD011991
- [52] Head K et al. Short-course oral steroids as an adjunct therapy for chronic rhinosinusitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016; 4: CD011992
- [53] Price DB et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy* 2018; 11: 193–204

- [54] Arabi YM et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197 (6): 757–767
- [55] WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. 2020 07.04.2020; Available from: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
- [56] Kirsche H, Klimek L. ASS-Intoleranz-Syndrom und persistierende Rhinosinuitis: Differentialdiagnostik und Therapie. *Hno* 2015; 63 (5): 357–363
- [57] Klimek L, Pfaar O. Aspirin intolerance: does desensitization alter the course of the disease? *Immunology and allergy clinics of North America* 2009; 29 (4): 669–675
- [58] Kowalski ML et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy* 2018; 74 (1): 28–39
- [59] Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert review of clinical immunology* 2017; 13 (5): 425–437
- [60] Sanofi-Aventis_Deutschland_GmbH, Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, R.L.S. GmbH – Fachinformation. Rote Liste Service GmbH Frankfurt 2020; 21
- [61] Fokkens WJ et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy* 2019; 74 (12): 2312–2319
- [62] Hopkins C et al. Prevention of chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2018; 56 (4): 307–315
- [63] Kilty SJ et al. Case-control study of endoscopic polypectomy in clinic (EPIC) versus endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with polyps. *Rhinology* 2018; 56 (2): 155–157
- [64] Rudmik L et al. Defining appropriateness criteria for endoscopic sinus surgery during management of uncomplicated adult chronic rhinosinusitis: a RAND/UCLA appropriateness study. *Rhinology* 2016; 54 (2): 117–128
- [65] Bousquet AC, Jutel M, Bachert C et al. Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in COVID-19 infected patients: An ARIA-EAACI statement. *Allergy* 2020. In press
- [66] Hayward G et al. Corticosteroids for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Oct; CD008116
- [67] Keith PK et al. Fluticasone furoate nasal spray reduces symptoms of uncomplicated acute rhinosinusitis: a randomised placebo-controlled study. *Prim Care Respir J* 2012; 21 (3): 267–275
- [68] Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116 (6): 1289–1295
- [69] Puhakka T et al. The common cold: effects of intranasal fluticasone propionate treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101 (6): 726–731
- [70] Klimek L et al. Stellungnahme zur Anwendung von Glukokortikosteroiden bei entzündlichen Erkrankungen der oberen Atemwege. *Laryngo-Rhino-Otol* 2020. doi:10.1055/a-1148-3553
- [71] Li X, Xu S, Yu M et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>
- [72] Papadopoulos NG et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations – a GA(2) LEN-DARE systematic review. *Allergy* 2011; 66 (4): 458–468
- [73] Darveaux JL, Lemanske RF. Infection-related asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2 (6): 658–663
- [74] Hewitt R et al. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Ther Adv Respir Dis* 2016; 10 (2): 158–174
- [75] DGP: Michael Pfeifer, M.L., Stephanie Korn, Christian Taube, Johann Christian Virchow, Roland Buhl; GPP: Matthias Kopp. STELLUNGNAHME – Asthma-Patienten und COVID-19: Lungenexperten raten: Therapie mit inhalierbaren Steroiden (ICS) unverändert fortführen. 2020 https://pneumologie.de/fileadmin/user_upload/Aktuelles/2020-03-16_Statement_Asthma_und_COVID-19_F.pdf last access date 28.04.2020
- [76] Liu F, Xu A, Zhang Y et al. Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. *International Journal of Infectious Diseases* 2020. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.013>
- [77] Gleich GJ et al. The consequences of not having eosinophils. *Allergy* 2013; 68 (7): 829–835
- [78] Abidi K et al. Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. *Critical care (London, England)* 2008; 12 (2): R59
- [79] Kulaylat AS et al. Development and Validation of a Prediction Model for Mortality and Adverse Outcomes Among Patients With Peripheral Eosinopenia on Admission for Clostridium difficile Infection. *JAMA surgery* 2018; 153 (12): 1127–1133
- [80] Pouliquen IJ et al. Characterization of the relationship between dose and blood eosinophil response following subcutaneous administration of mepolizumab. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 2015; 53 (12): 1015–1027
- [81] Ghazi A, Trikha A, Calhoun WJ. Benralizumab – a humanized mAb to IL-5R α with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity – a novel approach for the treatment of asthma. *Expert opinion on biological therapy* 2012; 12 (1): 113–118
- [82] Agache I, Beltran J, Akdis C et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. *Allergy* 2020: 1–20. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14221>
- [83] Howarth P et al. Severe eosinophilic asthma with nasal polyposis: A phenotype for improved sinonasal and asthma outcomes with mepolizumab therapy. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* 2020; Available from: <https://www.jacionline.org/action/showPdf?pii=S0091-6749%2820%2930194-9>
- [84] Dupilumab Core Company Data Sheet 2019.
- [85] CHMP, E.M.A.-. Assessment report – Dupixent 2017 01.04.2020.
- [86] Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol* 2015; 16 (1): 45–56
- [87] Van Gerven L, Cox PWHT, Fokkens W et al. Personal protection and delivery of rhinologic and endoscopic skull base procedures during the COVID-19 outbreak. *Rhinology – Open access* 2020; 58: doi:<https://doi.org/10.4193/Rhin20.119>
- [88] Lindemann J, Böhm F, Hoffmann T. Chirurgische Aspekte zur Tracheostomie bei Covid-19 positiven Patienten; Stellungnahme im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf und Halschirurgie (DGHNO-KHC) und der AG Laryngologie & Trachealerkrankungen. *Laryngo-Rhino-Otol* 2020. doi:10.1055/a-1151-7932
- [89] Workman AD et al. Endonasal instrumentation and aerosolization risk in the era of COVID-19: simulation, literature review, and proposed mitigation strategies. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020. doi:<https://doi.org/10.1002/alr.22577>
- [90] Rothe C et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *The New England journal of medicine* 2020; 382 (10): 970–971
- [91] CDC.gov. Center for Disease Control and Prevention. 2020 01.04.2020; Available from: <https://www.cdc.gov/>
- [92] Zou L et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* 2020; 382 (12): 1177–1179
- [93] Tran K et al. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One* 2012; 7 (4): e35797