Behandling med biologiska läkemedel vid kronisk rinosinuit med näspolyper (CRSwNP) med typ 2 inflammation

Länkar till nedladdningsbara versioner av:

- Patientinformation
- Samtyckeblankett
- Intruktioner för läkare vid start av behandling med biologiska läkemedel
- Startbesök (ExceL+ PDF)
- Uppföljningsbesök (ExceL +PDF)
- Långtidsuppföljning (ExceL+PDF)
- Appendix

Näspolypos drabbar ca 3% av befolkningen i Sverige (1). Hur många av dessa som har en typ 2 inflammation är inte känt, men sannolikt majoriteten. Bilaterala näspolyper förekommer också vid typ 1 och typ 3 inflammation, vilket är vanligare i asiatiska länder. Det är angeläget att driva diagnostiken av vilken typ av inflammation (endotyp/ inflammationsuttryck) som är bakomliggande för den enskilda patienten, då det har stor betydelse för behandlingen. Inte minst gäller det patienter med mycket uttalade symtom och svår sjukdom.

Idag finns bara indirekta indikatorer i kliniken på typ 2 inflammation som eosinofili i blod eller polypvävnad och förhöjt total IgE i blod, men sannolikt kommer man att kunna mäta förekomsten av specifika interleukiner (IL) för typ 2 inflammation (till ex., IL-4, -5, -13, -33) nasalt eller specifika markörer i serum (till ex., periostin) i framtiden (2-4). Ytterligare stöd för diagnosen kan vara komorbiditet som hypo- eller anosmi, NSAID-intolerans, astma och behov av upprepade perorala kortisonkurer.

Behandlingen av näspolypos med typ 2 inflammation (fig. 1) bygger på koksaltsköljning och kortikosteroider (nasala och orala) i första hand, kompletterad med endoskopisk sinuskirurgi (ESS) vid behandlingssvikt. Ett komplement i behandlingsarsenalen är biologiska läkemedel som finns registrerade med indikation kronisk rinosinuit med näspolyper (CRSwNP): Xolair® (omalizumab - monoklonal antikropp mot fritt IgE), Dupixent® (dupilumab - monoklonal antikropp mot IL-4 och IL-13) och Nucala® (mepolizumab - monoklonal antikropp mot IL-5). En metaanalys av effekterna av omalizumab, dupilumab och mepolizumab har publicerats som ger en bild av de tre läkemedlens olika profiler (5-7). Tezspire® (tezepelumab - monoklonal antikropp mot thymic stromal lymphopoietin (TSLP)), som används vid svår (eosinofil) astma är sedan 2026 också godkänt för behandling av CRSwNP, liksom Exdensur®

(Depemokimab), en ultra-långverkande monoklonal antikropp mot IL-5. Flera andra biologiska läkemedel, inklusive antikroppar riktade mot IL-13 och IL-33 samt ytterligare ultra-långverkande monoklonala antikroppar, befinner sig i klinisk utveckling och kan framöver bli aktuella för samma indikation.

Basbehandlingen vid näspolypos, utöver koksaltsköljning, är lokala kortikosteroider antingen som nässpray eller -droppar. Det förekommer också behandling med lokal steroid som blandas i koksaltlösning som man sköljer näsan med. Några mindre studier har framför allt gett stöd för god effekt av detta postoperativt (8). Peroral kortisonbehandling är mycket effektivt men har ingen långtidseffekt och en hel del besvärande biverkningar, som till ex. agitation, sömnsvårigheter och diabetes. Däremot är risken sannolikt liten för skelettpåverkan, åtminstone vid två kortisonkurer per år (9).

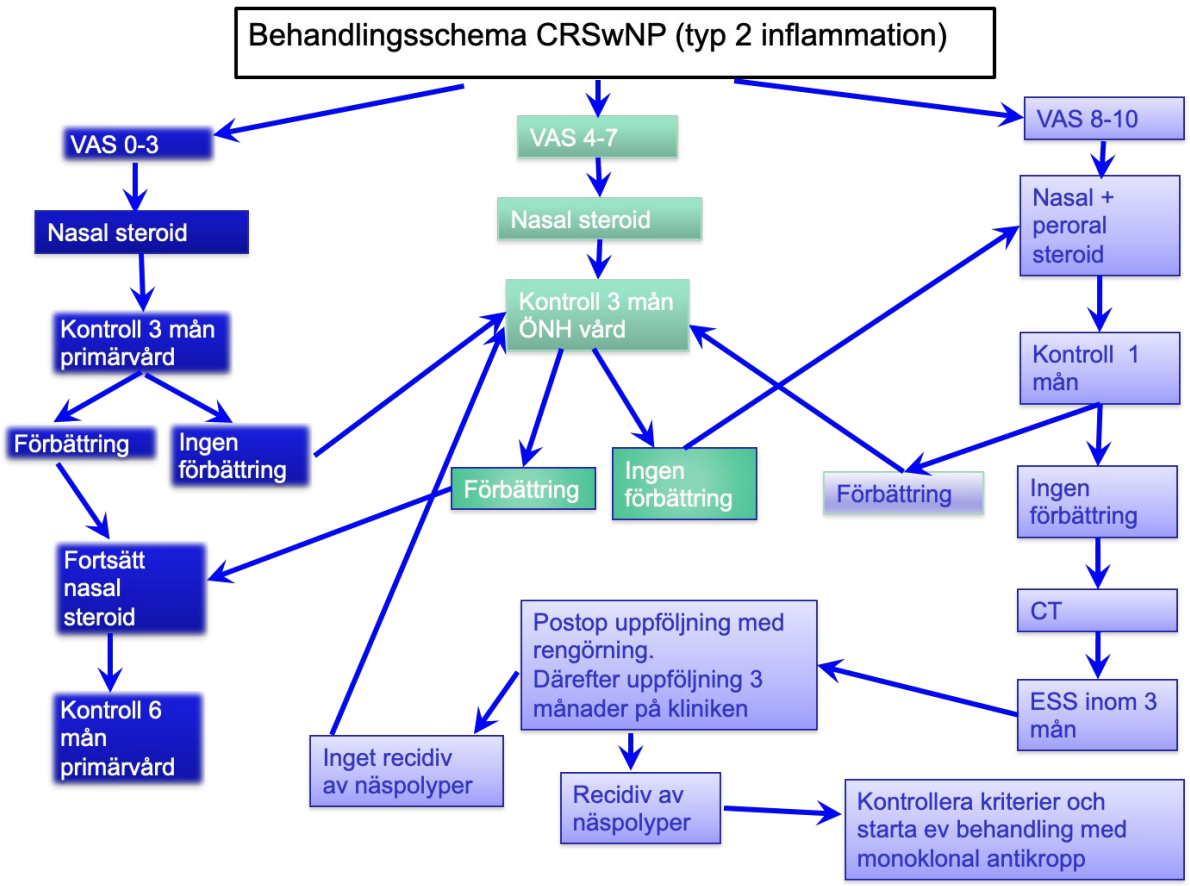
Annan medicinsk behandling som diskuterats är antibiotika mot stafylokocker, men som sannolikt har en begränsad plats i praktiken (10). Detsamma gäller för leukotrienantagonister (Singulair®) (11). Hos patienter med NSAID-intolerans finns även erfarenheter av desensitisering (12).

Det finns ingen konsensus för när det är lämpligt att erbjuda kirurgisk behandling och det finns heller ingen enighet om hur omfattande ingreppet bör vara. ESS kan dock anses vara en säker och effektiv operation även om långtidseffekterna varierar och flera patienter kommer att behöva flera operationer. Tidpunkten för operation/ reoperation styrs av patientens symtom vid optimal behandling och önskan om att begränsa antalet av perorala steroidkurer. Data tyder också på att man riskerar att patienten utvecklar astma om man väntar med operation
(13). Det finns inga vedertagna riktlinjer för omfattning av kirurgi vid näspolypos, men mycket talar för att omfattande/ extensiv kirurgi, s.k. Fullhouse ESS – där man öppnar till samtliga bihålor och Reboot ESS – där man också avlägsnar all slemhinna i sinussystemet, ger bättre resultat än mindre omfattande ingrepp (14-16). Dessa operationer (Fullhouse ESS eller Reboot ESS) är att betrakta som adekvat ESS vid typ 2 inflammation. För att avgöra omfattning av tidigare operation rekommenderas en DT sinus.

Vid svår typ 2 inflammation, dvs när ovanstående behandling inte leder till en adekvat symtomlindring eller vid uttalade snabba recidiv trots dessa finns biologiska läkemedel att tillgå (se ovan). Platsen för dessa läkemedel i behandlingsstrategin är inte helt klar, men European Position Paper on Rhinosinusitus and Nasal Polyps (EPOS 2020) rekommenderar att ett antal kriterier skall vara uppfyllda för att behandling skall vara aktuell (17). Det finns fortfarande begränsade möjligheter att laboratoriemässigt skilja mellan olika typer av typ 2 inflammation, vilket kan försvåra valet mellan tillgängliga biologiska läkemedel. För att

klargöra detta är det viktigt att så noga som möjligt karaktärisera och följa patienterna. Vissa biomarkörer kan dock ge vägledning vid behandlingsvalet. Vid uttalat förhöjda nivåer av serum eosinofiler (> 1,5 $\times 10^9$/L) bör dupilumab användas med försiktighet, och andra behandlingsalternativ, såsom Tezspire® (tezepelumab) eller Nucala® (mepolizumab), övervägas (18, 19). Detta är särskilt relevant med hänsyn till risken för behandlingsrelaterad eosinofili (20). Monoklonala antikroppar omfattas inte på näspolyposindikation av högkostnadsskyddet ännu, vilket innebär ett stort ekonomiskt engagemang för förskrivande enheter. Sammantaget är det därför lämpligt att behandling, åtminstone inledningsvis sker på enheter med erfarenhet av behandling och utvärdering av patienter med svår CRSwNP.

Svensk Rinologiskt Sällskap (SRS) har i samarbete med Svensk Rinologisk Forsknings Allians (SRFA), sammanställt ”Kriterier för behandling med monoklonala antikroppar vid CRSwNP” (fig 2) samt underlag som kan användas för dokumentation vid behandling (startbesök/dok 1 samt uppföljning/dok 2) och patientinformation (dok 3). En uppföljning med evaluering/utvärdering av behandlingsrespons bör göras efter 4-6 månader för att ta ställning till om fortsatt behandling är indicerad (i enlighet med svarskriterierna från EPOS/EUFOREA)
(21). Därefter kan längre intervall övervägas beroende på compliance, biverkningar och effekt. Svenskt rinologiskt sällskap uppmanar att alla patienter som sätts in på biologiskt läkemedel mot näspolypos tillfrågas om deltagande i studien och registret för monoklonal antikroppsbehandling (Behandling med biologiska läkemedel vid näspolypos, typ 2-inflammation,https://www.svenskonh.se/wp-content/uploads/2023/10/samtyckesblankett_231024.pdf).



Figur 1. Modifierad efter EPOS 2012 och 2020. Evidens-baserat handläggnings-/ flödesschema för vuxna med kronisk rinosinuit med näspolypos (Typ 2). Diagnostiken av typ 2 inflammation finns diskuterat tidigare i texten. VAS indelningen bygger på EPOS 2012, återfinns inte i EPOS 2020, men är en kliniskt enkel metod att sortera patienter. Man kan också använda SNOT-22 där score >20 är den nivå som anses vara lägsta gräns för kirurgi (22).

Kriterier för behandling med monoklonala antikroppar vid näspolypos (CRSwNP typ 2)

Bilaterala näspolyper trots optimal farmakologisk behandling och

- **adekvat/adekvata ESS operationer (DMB20 +DNB20 +DPB31) under de senaste åren med snabbt recidiv**

ELLER

- **speciella omständigheter med kontraindikationer för (re-)operation**

SAMT

- **minst 3 av nedan kriterier:**

1. Evidens för typ 2 inflammation
   - vävnads eos ≥10/hpf (x400) **ELLER**
   - blod eos ≥0,25 $\times 10^9$/L **ELLER**
   - total IgE ≥100
2. Signifikant nedsatt QoL
   - SNOT-22 ≥40
3. Komorbiditet av astma
   - regelbundet behov av inhalationssteroid
4. Signifikant förlust av lukt / anosmi i lukttest
   - TDI-test (tröskel/detektion, diskrimination, identifikation) <15 **OCH/ELLER**
   - patologisk ”Questionnaire of Olfactory Disorders - negative statement - 17” <38,5
5. Behov av systemisk steroidbehandling
   - ≥ 2 kurer per år **ELLER** långtidsbehandling (>3 mån) med låg dos
   - **ELLER** kontraindikation för systemisk steroidbehandling

Kontraindikation

Överkänslighet mot läkemedel.

Känd maskinfektion. Eventuell tidigare maskinfektion ska behandlas före insättande av biologiska läkemedel.

Figur 2. Kriterier för behandling med monoklonala antikroppar vid näspolypos med typ 2 inflammation modifierad efter EPOS 2020. Bakgrundsmaterial och definition av förkortningar finns i kompletterande appendix.

Referenser

1. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde population-based study. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2003;112(7):625-9.
2. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, Cardell LO, Arebro J, Olze H, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. J Allergy Clin Immunol. 2016;137(5):1449-56 e4.
3. Divekar R, Rank M, Squillace D, Kita H, Lal D. Unsupervised network mapping of commercially available immunoassay yields three distinct chronic rhinosinusitis endotypes. Int Forum Allergy Rhinol. 2017;7(4):373-9.
4. Ho J, Earls P, Harvey RJ. Systemic biomarkers of eosinophilic chronic rhinosinusitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2020;20(1):23-9.
5. Hellings PW, Verhoeven E, Fokkens WJ. State-of-the-art overview on biological treatment for CRSwNP. Rhinology. 2021;59(2):151-63.
6. Oykhman P, Paramo FA, Bousquet J, Kennedy DW, Brignardello-Petersen R, et al. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A systematic review and network meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 2022 Apr;149(4):1286-1295.
7. De Corso E, Canonica GW, Heffler E, Springer M, Grzegorzek T. Dupilumab versus omalizumab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and coexisting asthma (EVEREST): a multicentre, randomised, double-blind, head-to-head phase 4 trial. Lancet Respir Med. 2025 Dec;13(12):1067-1077.
8. Tan NCW, Psaltis AJ. Latest developments on topical therapies in chronic rhinosinusitis. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;28(1):25-30.
9. Sahlstrand-Johnson P, Holmstrom M, Ehnhage A. Does the oral steroid treatment of patients with nasal polyposis cause osteopenia or osteoporosis? Clin Otolaryngol. 2019;44(6):1011-6.
10. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Beule A, Wormald PJ, Mayr S, et al. Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(5):1069-76 e4.
11. Rudmik L, Soler ZM. Medical Therapies for Adult Chronic Sinusitis: A Systematic Review. JAMA. 2015;314(9):926-39.
12. Rizk H. Role of aspirin desensitization in the management of chronic rhinosinusitis. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2011;19(3):210-7.
13. Hopkins C, Rimmer J, Lund VJ. Does time to endoscopic sinus surgery impact outcomes in Chronic Rhinosinusitis? Prospective findings from the National Comparative Audit of Surgery for Nasal Polyposis and Chronic Rhinosinusitis. Rhinology. 2015;53(1):10-7.
14. Alsharif S, Jonstam K, van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Bachert C. Endoscopic Sinus Surgery for Type-2 CRS wNP: An Endotype-Based Retrospective Study. Laryngoscope. 2019;129(6):1286-92.
15. Jonstam K, Alsharif S, Bogaert S, Suchonos N, Holtappels G, Jae-Hyun Park J, et al. Extent of inflammation in severe nasal polyposis and effect of sinus surgery on inflammation. Allergy. 2021;76(3):933-6.
16. Virkkula P, Hammarén-Malmi S, Laulajainen-Hongisto A, Lilja M, Wikstén J, Hafrén L, et al. Efficacy of Full and Limited Endoscopic Sinus Surgery in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Randomised Controlled Trial. Allergy. 2026 Jul 30.

17. 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(Suppl S29):1-464.2016;54(2):117-28.
18. Habenbacher M, Moser U, Abaira A, Kiss P, Holzmeister C, Pock J, et al. Investigation of Blood Count-Based Inflammatory Biomarkers as Predictors of Response to Dupilumab Treatment in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. Pharmaceutics. 2024 Oct 25;16(11):1370.
19. Mortuaire G, Bequignon E, Daveau C, Papon JF, Lecanu JP, Favier V, et al. Responders to biologics in severe uncontrolled chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a multicentric observational real-life study. Rhinology. 2025 Feb 1;63(1):22-31.
20. Toppila-Salmi S, Reitsma S, Hox V, Gane S, Gevaert P, Maza-Solano J, et al. Comorbid Chronic Rhinosinusitis and Asthma: Shared Risk Factors and Treatment Implications-An EAACI Task Force Report. Allergy. 2026 Apr;81(4):1000-1023.
21. 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 Jun 1;61(3):194-202.
22 Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C, Schlosser RJ, Peters A, White AA, et al. Defining appropriateness criteria for endoscopic sinus surgery during management of uncomplicated adult chronic rhinosinusitis: a RAND/UCLA appropriateness study. Rhinology.