



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

SCUOLA DI MEDICINA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA TRASLAZIONALE

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

**Aderenza all'uso di corticosteroidi intranasali in corso di terapia biologica
per rinosinusite cronica con poliposi nasale severa non controllata: impatto
sulla risposta alla terapia**

Relatore:

Chiar.mo Prof. Massimiliano GARZARO

Correlatrice:

Dott.ssa Valeria DELL'ERA

Candidato:

Simone CAMPANELLA

Matricola 20026185

Anno Accademico 2023/2024

Indice

1. Introduzione	3
1.1 Cenni di anatomia del naso e dei seni paranasali.....	3
1.1.1 Anatomia del naso.....	3
1.1.2 Anatomia dei seni paranasali.....	5
1.1.3 Vascolarizzazione e innervazione	6
1.2 Funzione del naso e dei seni paranasali	8
1.2.1 Funzione respiratoria.....	8
1.2.2 Funzione Olfattiva.....	9
1.2.3 Funzione di risonanza.....	9
1.3 Rinosinusite	10
1.3.1 Rinosinusite cronica con poliposi	10
1.3.1.1 Epidemiologia e fattori di rischio	11
1.3.1.2 Eziologia e patogenesi	12
1.3.1.3 Quadro clinico	16
1.3.1.4 Diagnosi e prognosi	17
1.3.1.5 Trattamento medico.....	20
1.3.1.6 Trattamento chirurgico	22
1.4 Terapia biologica della rinosinusite.....	24
1.4.1 Dupilumab.....	24
1.4.1.1 Indicazioni e controindicazioni	25
1.4.1.2 Efficacia ed effetti collaterali	28
1.4.2 Altri farmaci biologici.....	29
2. Obiettivo dello studio.....	30
3. Materiali e metodi	31
3.1 Selezione dei pazienti	31
3.2 Popolazione studiata	32

3.3 Strumenti di valutazione	33
3.4 Analisi statistica.....	36
4. Risultati	38
4.1 Caratteristiche della popolazione in studio	38
4.2 Valutazione della variazione dei punteggi delle scale VAS, SNOT-22, NPS ed eosinofilia.....	41
4.2.1 Scale VAS	41
4.2.2 Questionario SNOT-22	43
4.2.3 Nasal Polyp Score (NPS)	44
4.2.4 Eosinofilia	45
4.3 Confronto degli strumenti di valutazione (scale VAS, SNOT-22, NPS, eosinofilia) tra i pazienti aderenti e i pazienti non aderenti	46
4.3.1 Scala VAS ostruzione.....	46
4.3.2 Scala VAS rinorrea.....	48
4.3.3 Scala VAS olfatto.....	49
4.3.4 Scala VAS sonno.....	51
4.3.5 Questionario SNOT-22	52
4.3.6 Nasal Polyp Score (NPS)	53
4.3.7 Eosinofilia	54
5. Discussione.....	56
6. Conclusione.....	60
7. Bibliografia.....	61
8. Ringraziamenti	71

1. Introduzione

1.1 Cenni di anatomia del naso e dei seni paranasali

Il compartimento nasosinusale è composto dal naso esterno, dalle cavità nasali e dai seni paranasali (1)

1.1.1 Anatomia del naso

Il naso è una struttura osteocartilaginea di forma piramidale situata al centro del viso tra la fronte, il labbro superiore e le guance (2). Si distinguono una faccia posteriore di forma triangolare, corrispondente all'apertura piriforme, due pareti laterali costituite da una parte cartilaginea (ali del naso) e una parte ossea (ossa nasali), un apice (lobulo nasale), due margini laterali e un margine anteriore (dorso del naso), la cui porzione superiore, la radice del naso, si continua con l'osso frontale (3).

Dal punto di vista strutturale il naso presenta un rivestimento cutaneo, un sottile strato sottocutaneo, un piano muscolare e uno scheletro, costituito da una componente cartilaginea e da una ossea. La prima è rappresentata dalle ossa nasali, dal processo frontale e dal margine anteriore del processo palatino delle ossa mascellari. La parte cartilaginea è formata dalla cartilagine quadrangolare, dalle cartilagini laterali e dalle cartilagini alari (2).

Le cavità nasali sono due fosse separate tra loro dal setto nasale e comunicano con l'esterno tramite le narici, mentre sono in continuità posteriormente con il rinofaringe tramite le coane. Ognuna delle due cavità si divide in una parte anteriore, il vestibolo nasale, ricoperto da cute e da una parte posteriore, la cavità nasale propriamente detta, ricoperta da mucosa respiratoria (1,2).

In entrambe le cavità si descrivono una volta, un pavimento, una parete mediale e una parete laterale (3).

La volta è formata dalla spina nasale dell'osso frontale, dalle ossa nasali, dalla lamina cribrosa dell'osso etmoide e dalla faccia anteriore del corpo dello sfenoide.

Il pavimento è costituito dall'unione dei processi palatini delle ossa mascellari e dalle lamine orizzontali delle ossa palatine.

La parete mediale, rappresentata dal setto nasale, è composta dalla cartilagine quadrangolare, dal vomere e dalla lamina perpendicolare dell'etmoide (2).

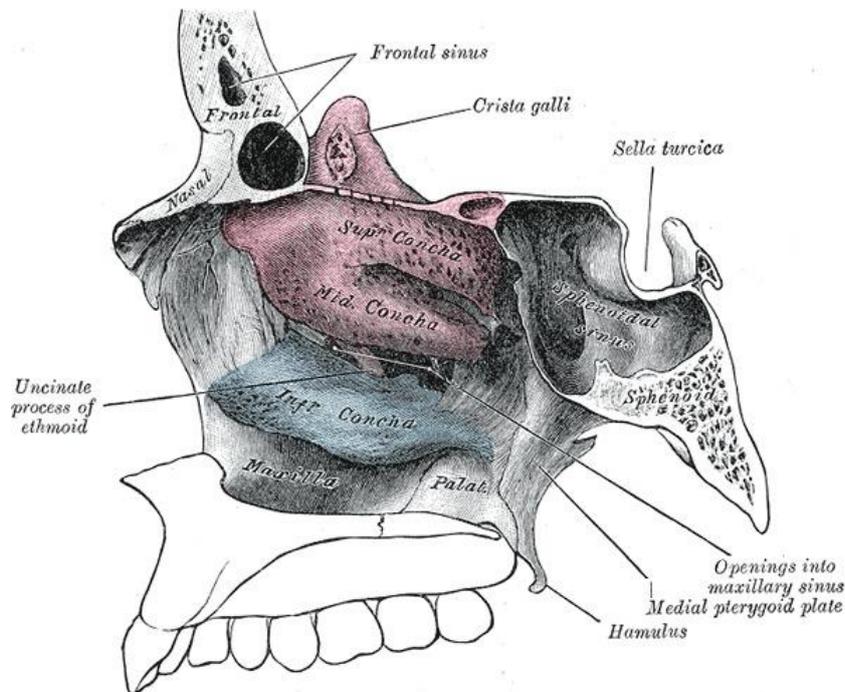


Figura 1: parete laterale della cavità nasale destra (4)

La parete laterale (figura 1) è la parte funzionalmente più attiva (1). È formata dall'osso mascellare, dalla lamina perpendicolare dell'osso palatino, dalla lamina papiracea dell'osso etmoide, dall'osso lacrimale e dall'osso etmoide (2). La superficie è irregolare per la presenza di tre rilievi, chiamati conche o turbinati superiore, medio e inferiore, ciascuno dei quali delimita inferiormente la presenza di un rispettivo meato, attraverso cui comunicano i seni paranasali con le cavità nasali. I tre turbinati sono strutture ossee (cornetti nasali): il cornetto medio e quello superiore sono estroflessioni dell'osso etmoide, mentre il cornetto inferiore è costituito da un osso a sé stante (3).

Istologicamente la parete delle cavità nasali è rivestita per gran parte della superficie da mucosa respiratoria, mentre a livello della volta è presente la mucosa olfattiva (1).

La mucosa respiratoria è costituita da epitelio di rivestimento colonnare pseudostratificato ciliato, formato da cellule ciliate, responsabili della clearance muco-ciliare, da cellule mucipare caliciformi, deputate alla produzione di muco, da cellule basali e da cellule appartenenti

al sistema neuroendocrino. Ogni cellula ciliata presenta un numero variabile di ciglia, mediamente dalle 50 alle 200 (5), che si muovono in modo coordinato determinando lo spostamento di muco dalle vie aeree verso il rinofaringe e orofaringe (e da qui deglutito). La frequenza di movimento delle ciglia varia in base a diverse condizioni, tra cui fattori chimici, termici, meccanici ed ormonali (6).

Al di sotto dello strato epiteliale si trova la lamina propria, connettivo lasso riccamente vascolarizzato, e tessuto connettivale, in cui si trovano numerose ghiandole tubulo acinose ramificate. Il secreto siero-mucoso di queste ghiandole garantisce l'idratazione della mucosa delle cavità nasali e presenta azione battericida per via del suo contenuto di lisozima e IgA (3,6).

La mucosa olfattiva è un epitelio specializzato localizzato a livello della volta del naso e della conca superiore. Si riconoscono tre tipi cellulari: neuroni olfattivi, mediamente circa 30.000/mm², le cui estremità dendritiche presentano recettori olfattivi specifici per ogni determinato tipo di molecola odorosa, cellule di supporto e cellule basali (6,7).

1.1.2 Anatomia dei seni paranasali

I seni paranasali (*figura 2*) sono cavità pneumatizzate del massiccio facciale che comunicano con le cavità nasali propriamente dette. Sono quattro per lato e denominati in base all'osso in cui sono posti: seni frontali, seni etmoidali, seni mascellari e seni sfenoidali.

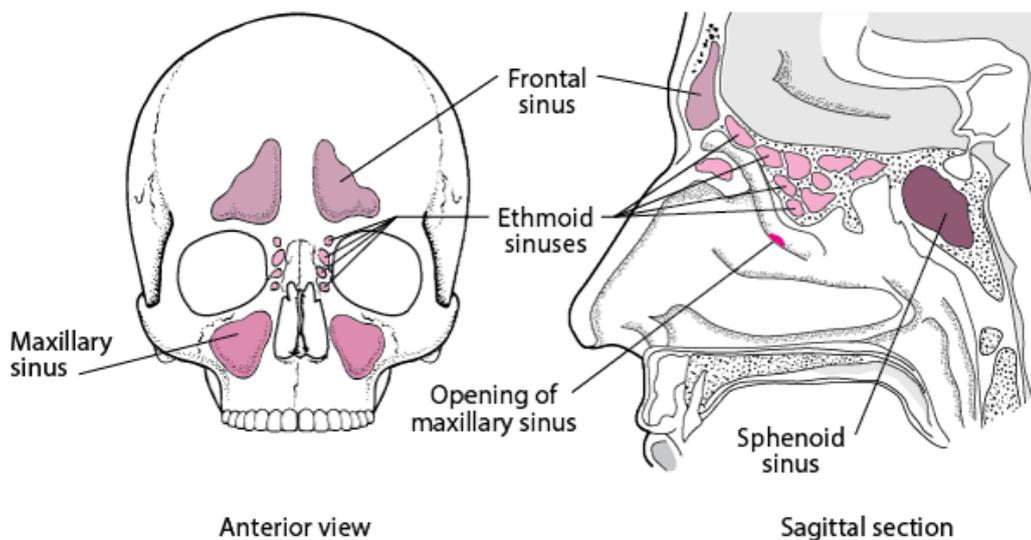


Figura 2: i seni paranasali e la loro localizzazione sul piano frontale e sagittale

I seni frontali sono situati nell'osso frontale e comunicano con le cavità nasali a livello del meato medio tramite l'infundibolo. Hanno la forma piramidale triangolare con apice superiore e una base inferiore. La parete laterale è costituita dalla lamina papiracea, la parete mediale dal setto che divide i due seni tra loro, la parete posteriore dalla base cranica e dal recesso soprabullare e la parete anteriore dall'osso frontale (2,3).

I seni sfenoidali presentano forma irregolare e si trovano nel corpo dello sfenoide, divisi tra loro da un setto intersinusale. Sono in rapporto superiormente con il chiasma ottico e l'ipofisi, ai lati con la carotide interna e il seno cavernoso (3).

I seni etmoidali, divisi in compartimento anteriore e posteriore, sono costituiti da molteplici piccole celle di numero variabile situate all'interno dell'etmoide. L'osso etmoide è mediale all'orbita, da cui è separato tramite la lamina papiracea. La porzione anteriore drena a livello del meato medio, mentre il comparto posteriore drena nel meato superiore (3).

Il seno mascellare è il più grande tra i seni paranasali e si trova nel corpo dell'osso mascellare, in comunicazione con le cavità nasali tramite il meato medio. Presenta forma piramidale con base mediale ed apice laterale. Si possono descrivere un pavimento, formato dal processo alveolare e dal processo palatino del mascellare, un tetto costituito dal pavimento della cavità orbitaria, una parete posteriore formata dalla superficie infratemporale dell'osso mascellare e una parete anteriore (2,3).

1.1.3 Vascolarizzazione e innervazione

La vascolarizzazione arteriosa del naso esternamente è garantita da rami dell'arteria oftalmica, collaterale della carotide interna, e da rami delle arterie facciale e mascellare, collaterali della carotide esterna. Il deflusso venoso avviene tramite le vene facciali e oftalmica. Il drenaggio linfatico fa capo ai linfonodi sottomandibolari e, per quanto riguarda la radice del naso, ai linfonodi parotidei superficiali (3).

L'innervazione è data dai nervi nasociliare, ramo della branca oftalmica del nervo trigemino, e dal nervo infraorbitario, ramo della branca mascellare del trigemino (3).

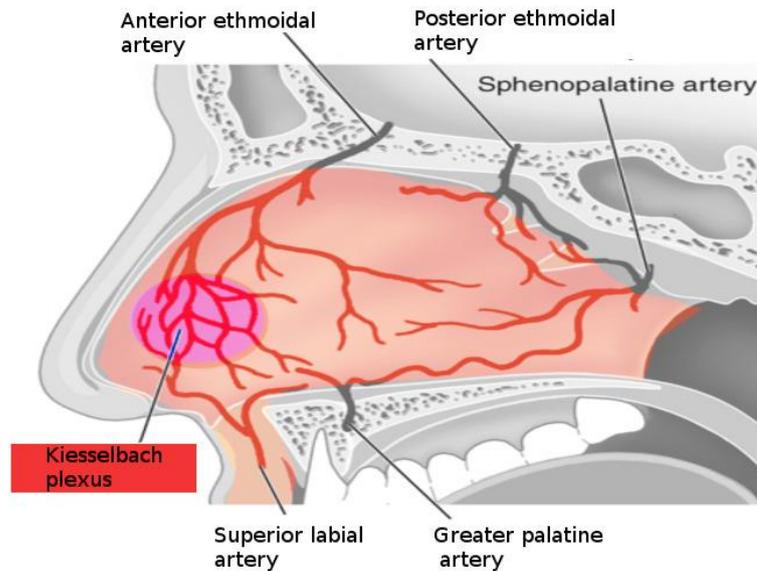


Figura 3: rami arteriosi responsabili della vascolarizzazione delle cavità nasali e, evidenziato, del plesso di Kiesselbach(8)

La vascolarizzazione arteriosa (figura 3) delle cavità nasali è rappresentata da plessi anastomotici formati dalle arterie etmoidali anteriori e posteriori (rami dell'arteria oftalmica, che proviene dalla carotide interna) e dalle arterie sfenopalatina e palatina discendente, che invece sono rami dell'arteria mascellare interna (che proviene dalla carotide esterna) e dall'arteria labiale superiore, ramo dell'arteria facciale (2).

L'arteria sfenopalatina vascolarizza la mucosa dei turbinati nasali e la porzione posteroinferiore del setto nasale, mentre i rami etmoidali sono responsabili dell'irrorazione dei seni frontali, dei seni etmoidali e della volta della cavità nasale (3). L'anastomosi di questi vasi a livello della porzione anteriore del setto nasale forma un ricco plesso capillare, noto come *plesso di Kiesselbach*, responsabile della maggior parte delle epistassi anteriori (9).

A livello della porzione posteriore vi è il *plesso di Woodruff*, plesso anastomotico formato dall'arteria sfenopalatina e dall'arteria faringea ascendente (10).

Le vene sono tributarie della vena oftalmica, della vena facciale e dei plessi venosi cavernoso, pterigoideo e faringeo (1).

Il drenaggio linfatico della porzione anteriore delle cavità nasali avviene ai linfonodi sottomandibolari, mentre la porzione posteriore e i seni paranasali sono tributari dei linfonodi cervicali profondi (1).

L'innervazione delle cavità nasali presenta una componente sensitiva somatica, responsabile della percezione tattile, termica e dolorifica, una componente autonoma di controllo dell'attività vasomotoria e secretoria ghiandolare e una componente olfattiva. La sensibilità somatica è trasmessa dalle branche oftalmica e mascellare del nervo trigemino, mentre l'innervazione autonoma è mediata dal nervo grande petroso (fibre pre-gangliari parasimpatiche) e dal nervo petroso profondo (fibre post-gangliari simpatiche) che, dopo essersi uniti formando il nervo vidiano e dopo aver tratto sinapsi con il ganglio pterigopalatino, distribuiscono le loro fibre a livello della mucosa nasale (3).

1.2 Funzione del naso e dei seni paranasali

1.2.1 Funzione respiratoria

Il naso rappresenta la via principale attraverso cui avviene il primo passaggio dell'aria inspirata dall'esterno (2). Grazie all'azione dei turbinati, il moto dell'aria viene incanalato in un flusso laminare che garantisce una respirazione efficace, il riscaldamento, l'umidificazione e purificazione dell'aria. Il riscaldamento e l'umidificazione sono garantiti dalla presenza di corpi cavernosi all'interno dei turbinati nasali, mentre la funzione di purificazione è permessa dalle vibrisse, peli presenti a livello del vestibolo, e dal muco prodotto dalle cellule mucipare caliciformi della mucosa respiratoria (7). Da rilevare anche una funzione di difesa, garantita dalla presenza di lisozima e IgA presenti nel muco (10).

1.2.2 Funzione Olfattiva

La funzione olfattiva è garantita dalla presenza dell'epitelio olfattivo: l'aria inspirata trasporta con sé una componente corpuscolata di molecole in grado di generare una percezione odorosa. Queste particelle restano intrappolate nel muco presente nelle cavità nasali e si legano a specifici recettori olfattivi localizzati a livello delle estremità dendritiche dei neuroni olfattivi. Il legame determina la formazione di un segnale che viene trasportato dagli assoni dei neuroni, i quali si uniscono a formare dei fasci di nervi (filuzzi olfattivi), che, dopo aver attraversato la lamina cribrosa dell'etmoide, si uniscono a formare il nervo olfattivo. Attraverso quest'ultimo il segnale viene trasportato alle aree encefaliche deputate alla sensibilità olfattiva (2,10).

1.2.3 Funzione di risonanza

Durante la fonazione le onde sonore prodotte dalla collaborazione di diverse strutture anatomiche (polmoni, basse vie aeree, laringe, faringe) raggiungono le cavità dei seni paranasali (1); qui esse vengono amplificate secondo un fenomeno fisico chiamato risonanza, secondo il quale quando un'onda sonora attraversa una struttura che vibra alla sua stessa frequenza ne viene da esso incrementata. La grande variabilità di forma e volume dei seni paranasali fa sì che ogni individuo abbia un timbro e qualità della voce unico e caratteristico (11). L'importanza della risonanza nella fonazione è resa evidente anche dal fatto che la voce viene alterata in tutti quegli stati patologici che colpiscono i seni paranasali, particolarmente le rinosinusiti croniche con poliposi (12).

1.3 Rinosinusite

La rinosinusite è definita come l'infiammazione della mucosa delle cavità nasali e di uno o più seni paranasali (5).

Può essere classificata sulla base del criterio temporale in: (13)

- Acuta (< 4 settimane).
- Subacuta (4-12 settimane).
- Cronica (> 12 settimane).

La rinosinusite acuta ha una incidenza annuale stimata tra il 5 e il 16 % della popolazione (13).

La forma più comune di ARS (*acute rhinosinusitis*) è la rinosinusite virale, conseguenza di un processo infettivo a carico delle vie aeree superiori. Una quota minoritaria presenta genesi allergica mentre le forme batteriche sono generalmente la conseguenza di una sovrainfezione batterica di una forma virale e vedono coinvolti i patogeni facenti parte del cosiddetto “trio infernale” (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*) (1,5).

1.3.1 Rinosinusite cronica con poliposi

Secondo la definizione EPOS (*European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps*), la rinosinusite è cronica (*CRS: chronic rhinosinusitis*) se sono presenti due o più sintomi specifici della malattia, di cui uno deve essere ostruzione nasale o rinorrea, l'altro può essere algie facciali e/o ipo-anosmia, per un periodo di tempo superiore o uguale a 12 settimane (13).

La CRS viene tradizionalmente distinta in (13):

- Rinosinusite cronica senza poliposi nasale (CRSsNP).
- Rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP). I polipi sono neoformazioni benigne peduncolate, aggettanti nella cavità nasale, generalmente bilaterali, causate

dall' iperproliferazione di cellule epiteliali e stromali in conseguenza a uno stato di infiammazione cronica (1).

Nella maggior parte dei casi la CRSwNP presenta un impatto sulla qualità di vita più rilevante rispetto alla controparte senza poliposi: i pazienti affetti presentano sintomi di ostruzione nasale e rinorrea più intensi all'esordio e persistenza della sintomatologia nonostante il trattamento medico e chirurgico (14).

Al fine di poter gestire al meglio il quadro clinico e poter avviare un corretto piano terapeutico è fondamentale la distinzione tra forma severa e forma non severa e di definire correttamente le forme controllate o meno dalla terapia (13).

- La definizione di *forma severa* di CRSwNP si basa sulla presenza dei seguenti requisiti: bilateralità, persistenza dei sintomi, NPS (*Nasal Polyp Score*) ≥ 5 , SNOT-22 (*Sinonasal Outcome Test 22*) > 50 , necessità di ulteriore terapia nonostante lo steroide intranasale (steroidi sistemici, chirurgia endoscopica nasale).
- La dicitura *non controllata* si riferisce invece a forme persistenti e/o ricorrenti nonostante la terapia con steroidi per via nasale e l'uso di steroidi sistemici almeno 1 volta negli ultimi 2 anni e/o chirurgia endoscopica. (ESS)

1.3.1.1 Epidemiologia e fattori di rischio

La rinosinusite cronica ha una prevalenza stimata tra il 5 e il 12% della popolazione (13), Tra i due fenotipi, la CRSwNP rappresenta circa il 30% di tutti i casi di CRS, con una prevalenza nella popolazione generale intorno al 2,1 e il 4,4% in Europa (14).

L'età media di insorgenza della CRSwNP è di 42 anni; la presenza di poliposi in pazienti giovani (< 20 anni) pone il sospetto di una forma secondaria conseguente a una patologia genetica come la fibrosi cistica, mentre in un anziano (> 80 anni) orienta verso una natura neoplastica (15).

Una stretta correlazione è presente con l'asma; infatti, la prevalenza della CRSwNP in soggetti asmatici si attesta intorno al 25% a differenza del 5% nella popolazione generale (13). Questa associazione è importante, in quanto le forme associate ad asma tendono ad essere più aggressive e presentare maggiori tassi di recidiva (16). Tra malattie allergiche e

CRSwNP è presente un'associazione, nonostante non si conosca ancora chiaramente la relazione causale tra le due (17).

Una condizione particolare è la AERD (*aspirin-exacerbated respiratory disease*, nota anche come *triade di Samter*), caratterizzata dalla compresenza di rinosinusite cronica con poliposi, asma allergico e ipersensibilità all'aspirina. I pazienti affetti da questa sindrome, in conseguenza dell'assunzione di aspirina o altri FANS, sviluppano delle crisi acute a carico delle vie aeree superiori, con sintomi che includono rinorrea, broncospasmo e laringospasmo. (18).

Da rilevare anche l'associazione tra rinosinusite cronica e immunodeficienza, in particolare con forme di CRS resistenti alle terapie e con la tendenza a recidivare (13,19).

Fattori predisponenti importanti sono anche le anomalie strutturali dell'anatomia delle fosse nasali. Condizioni come la deviazione del setto nasale, *la concha bullosa* e l'ipertrofia dei turbinati favoriscono fenomeni di ostruzione a livello dei complessi osteomeatali, contribuendo allo sviluppo della patologia (13).

Il fumo di sigaretta è un importante fattore di rischio (13), dose dipendente e correlato al numero di *Pack-Years* (20). Il fumo di tabacco esercita un ruolo irritativo e pro-infiammatorio a livello della mucosa sinunasale, favorendo l'insorgenza di rinosinusite e determinandone un peggioramento (21).

1.3.1.2 Eziologia e patogenesi

La rinosinusite cronica con poliposi è una patologia infiammatoria cronica che vede l'integrazione di diversi fattori (infiammatori, infettivi, immunitari, anatomici) che concorrono tra loro nella patogenesi, progressione e sostentamento della patologia (1).

L'elemento alla base dell'eziopatogenesi è l'alterazione del fisiologico drenaggio delle secrezioni paranasali nelle cavità nasali. L'infiammazione della mucosa nasale nel contesto di una rinite (di varia natura, da infettiva ad allergica) comporta un ispessimento della stessa, a causa della produzione di muco, dell'aumento della permeabilità capillare e dell'infiltrazione di cellule infiammatorie. Tutto ciò determina l'ostruzione degli osti sinusali comportando il ristagno delle secrezioni mucose all'interno degli stessi, con diverse conseguenze, tra cui la diminuzione della pressione parziale di ossigeno, la riduzione del pH, e la riduzione della

clearance muco-ciliare. In tal modo si forma un microambiente favorevole alla crescita di patogeni, che a sua volta comporta l'instaurarsi di una risposta infiammatoria, la quale peggiora ulteriormente il quadro, in un circolo vizioso. I patogeni più frequentemente coinvolti nelle forme croniche sono lo *Staphylococcus aureus* e lo *Pseudomonas aureginosa* (1).

Un aspetto fondamentale della rinosinusite cronica è la presenza di uno stato infiammatorio cronico (15), alla base dell'infiammazione mucosale e del rimodellamento tissutale che caratterizzano questa patologia. I meccanismi in questione sono diversi e diverse sono le manifestazioni cliniche e i fenotipi a cui possono associarsi.

Sulla base del tipo di infiammazione presente e di *biomarker* specifici le più recenti linee guida internazionali classificano la rinosinusite cronica con poliposi in due endotipi differenti: (13)

- CRSwNP di tipo 2 (chiamata anche eCRSwNP, ovvero rinosinusite cronica eosinofila con poliposi)
- CRSwNP non-tipo 2 (non eosinofila).

La forma di tipo 2 è caratterizzata dall'attivazione della via di infiammazione di tipo 2 (*Th-2 type*, mediata dai linfociti *T helper 2*), che prevede l'attivazione e l'incremento dei livelli di IgE e delle interleuchine (in particolare IL-5 e IL-13), infiltrazione di eosinofili e mastociti e l'attivazione dei ILC2 (*innate lymphoid cells*) (figura 4) (14,22).

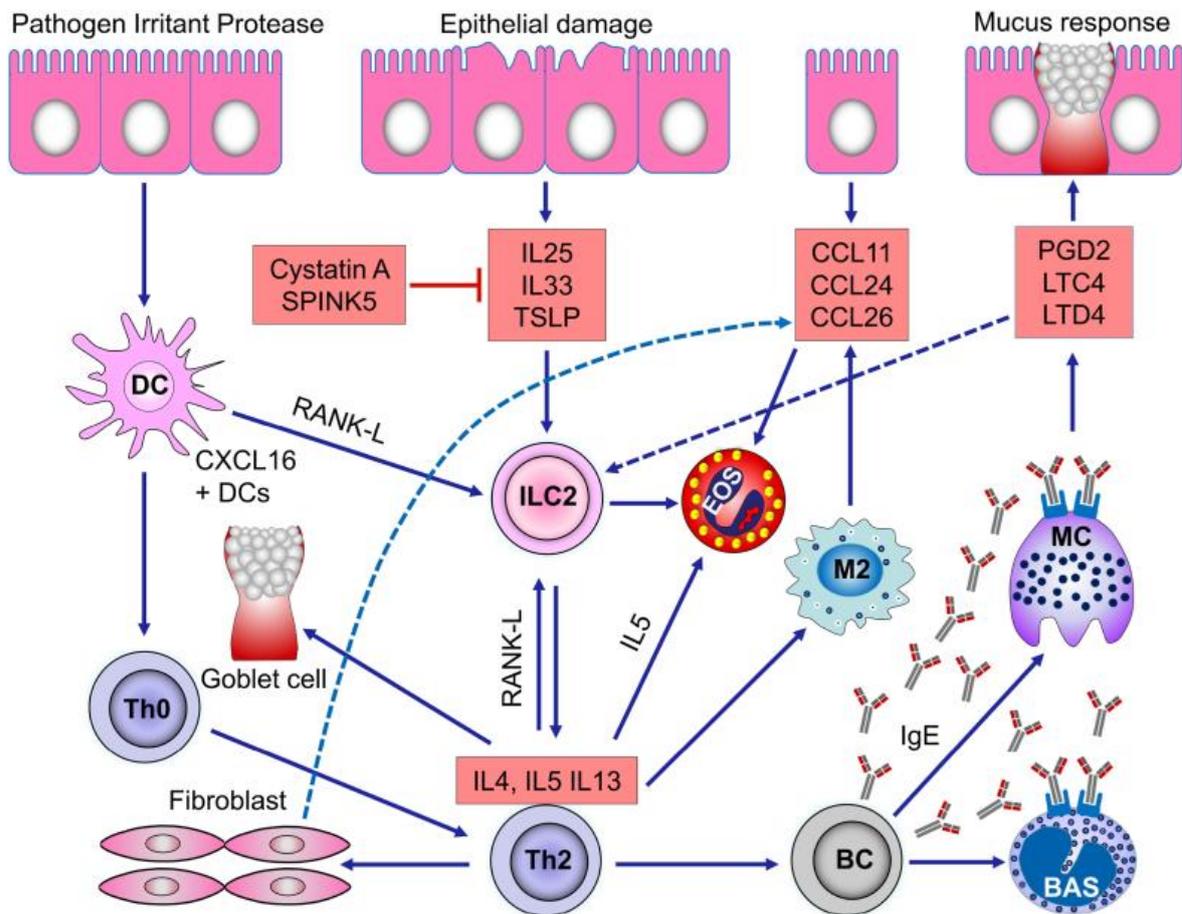


Figura 4: rappresentazione schematica della via di infiammazione di tipo 2(22)

Questa attivazione infiammatoria è comune anche ad altre patologie infiammatorie croniche quali asma, AERD, rinite allergica, dermatite atopica, GERD, esofagite eosinofila, spesso presenti come comorbidità nei pazienti affetti da CRSwNP (13,23). Questo dimostra come lo stesso substrato infiammatorio possa manifestarsi in patologie differenti, in base agli stimoli ambientali e la predisposizione genetica del paziente effetto (24).

La forma non-tipo 2 è caratterizzata, invece, dalla presenza di un'infiltrazione neutrofila della mucosa e l'attivazione di due diversi tipi di vie infiammatorie: tipo 1 e tipo 3 (22).

- L'infiammazione di tipo 1 è mediata dai linfociti *T helper 1* (Th1) e dalla presenza di mediatori infiammatori quali l'interferone gamma (IFN- γ) e interleuchine (IL-2 e IL-12).
- L'infiammazione di tipo 3 è data dall'attivazione dei linfociti *T helper 17* (Th17), ed è caratterizzata dalla presenza di *Transforming Growth Factor β* (TGF- β), IL-6, IL-17 e IL-22.

Questa distinzione presenta notevoli risvolti clinici, in quanto l'endotipo di tipo 2 è un fattore prognostico negativo, essendo associato ad un quadro clinico più severo, maggiore resistenza alla terapia e maggior tendenza alla recidiva. D'altra parte, però, è un fattore predittivo positivo, poiché le CRSwNP di tipo 2 sono forme che possono essere efficacemente trattate con i farmaci biologici (13).

Oltre alla componente infiammatoria vi sono altri fattori presi come oggetto di studio in un potenziale ruolo nella genesi della patologia:

- Colonizzazione batterica e alterazione del microbiota sinusale.

È stato dimostrato che i pazienti con CRS presentano differenze sostanziali nella composizione batterica del microbioma dei seni paranasali rispetto a pazienti sani (5,25). La specie *Staphylococcus aureus*, spesso osservata nella flora batterica di pazienti con rinosinusite cronica, è in grado di produrre esotossine (superantigene come *Toxic Shock Syndrome Toxin-1* (TSST-1), *Staphylococcus aureus enterotoxin A and B* (SEA and SEB)), che si ritiene possano essere alla base dell'infiammazione cronica in questi pazienti. I superantigeni possono contribuire al viraggio della risposta immunitaria verso il tipo Th-2 e all'infiltrazione di eosinofili, mentre le enterotossine promuovono la produzione di IgE mediante l'attivazione e stimolazione dei linfociti B e T. In generale, comunque, è stato osservato come la presenza di patogeni (come lo *S. aureus* ma anche altri batteri, virus, funghi e parassiti) determini un effetto lesivo sulla mucosa nasale, portando ad una perdita della barriera epiteliale e conseguentemente la produzione di citochine, quali IL-25, IL-33, TSLP, le quali comportano un'attivazione della risposta infiammatoria principalmente di tipo Th-2 (26).

- Alterazioni della barriera epiteliale.

La perdita della normale integrità dell'epitelio della mucosa sinusale, causato da una riduzione o delocalizzazione delle giunzioni intercellulari, comporta un aumento della permeabilità della stessa al passaggio di molecole, con conseguente attivazione e stimolazione della risposta infiammatoria (5,27).

- Alterazione della clearance mucociliare (in sindromi come la fibrosi cistica e la sindrome di Kartagener).

La clearance mucociliare è uno dei meccanismi alla base del continuo processo di drenaggio dei seni paranasali; dunque, una sua alterazione predispone all'insorgenza di fenomeni ostruttivi e di stasi delle secrezioni (13).

- Disregolazione dell'attività infiammatoria e l'attivazione dei linfociti B.

L'attivazione e l'incremento della presenza di anticorpi IgA, IgD, IgE, IgG, IgM, la presenza di autoanticorpi, lo switch di classe fenotipica e l'attivazione della via del complemento potrebbero spiegare la natura autoreattiva e cronica della patologia (26,28).

1.3.1.3 Quadro clinico

Le manifestazioni cliniche più comuni (*figura 5*) sono la presenza di congestione e ostruzione nasale, associata rinorrea mucopurulenta anteriore e/o posteriore, cefalea, algie facciali, disturbi dell'olfatto. In particolare, è possibile distinguere in sintomi maggiori (algie facciali, ostruzione nasale, rinorrea, ipo/anosmia, febbre) e sintomi minori (cefalea, alitosi, astenia, tosse, otalgia). (1,13)

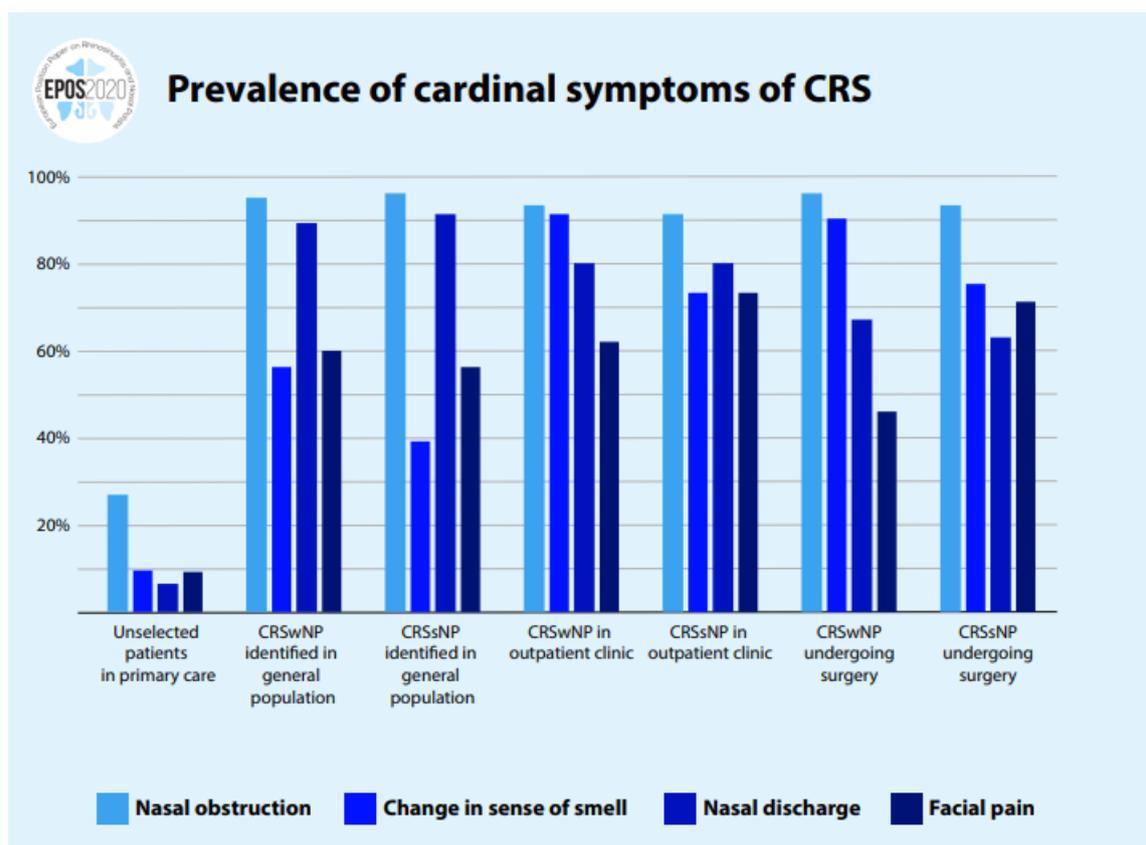


Figura 5: prevalenza dei sintomi principali della rinosinusite cronica e differenza tra CRSwNP e CRSsNP(13)

I disturbi dell'olfatto sono una conseguenza sia dell'infiammazione (che porta ad un'alterazione della funzionalità della mucosa olfattiva) sia di un'ostruzione meccanica della por-

zione superiore delle cavità nasali (29,30). In base alla gravità del disturbo possiamo distinguere in iposmia, in cui gli odori sono percepiti solo se intensi e/o concentrati (è la forma più comune nelle forme non severe), e anosmia, ovvero la completa assenza di percezione odorosa (più comune nelle forme severe) (13).

Le algie facciali si differenziano a seconda dei seni coinvolti: nel caso del seno mascellare il dolore viene riferito alla regione della fossa canina e all'arcata alveolare superiore, per il seno frontale alla regione sovra-orbitaria, per lo sfenoide alla regione retrorbitaria e al vertice della testa (1).

Le complicanze sono rare e sono principalmente dovute all'estensione del processo flogistico alle aree adiacenti: il coinvolgimento oculare, più tipico se la sinusite coinvolge le cellule etmoidali, può portare allo sviluppo di cellulite orbitaria, ascesso orbitario e nei casi più gravi ad amaurosi. La sinusite sfenoidale può portare ad oftalmoplegia per coinvolgimento del III, IV e VI nervo cranico. Il processo flogistico può anche estendersi a livello encefalico, portando allo sviluppo di ascessi epi-subdurali, cerebrali, meningite e tromboflebite del seno cavernoso (5).

1.3.1.4 Diagnosi e prognosi

La diagnosi prevede, dopo un'accurata anamnesi ed esame obiettivo volti a porre il sospetto di rinusinusite, l'esecuzione dell'endoscopia nasale per osservare la cavità nasale e il rino-faringe. Le alterazioni comunemente osservate (*figura 6*) sono la presenza di polipi con segni di mucosa edematosa ed iperemica e segni di secrezioni mucose e/o purulente (1) In particolare, l'attenzione è rivolta alle aree COM (complesso osteomeatale) e RSE (recesso sfenoetmoidale). La parte terminale del turbinato medio è il repere per valutare la sede della patologia flogistica: secrezioni mediali indicano il coinvolgimento del compartimento sinusale posteriore, secrezioni inferiori invece prevedono il coinvolgimento del compartimento anteriore (5).

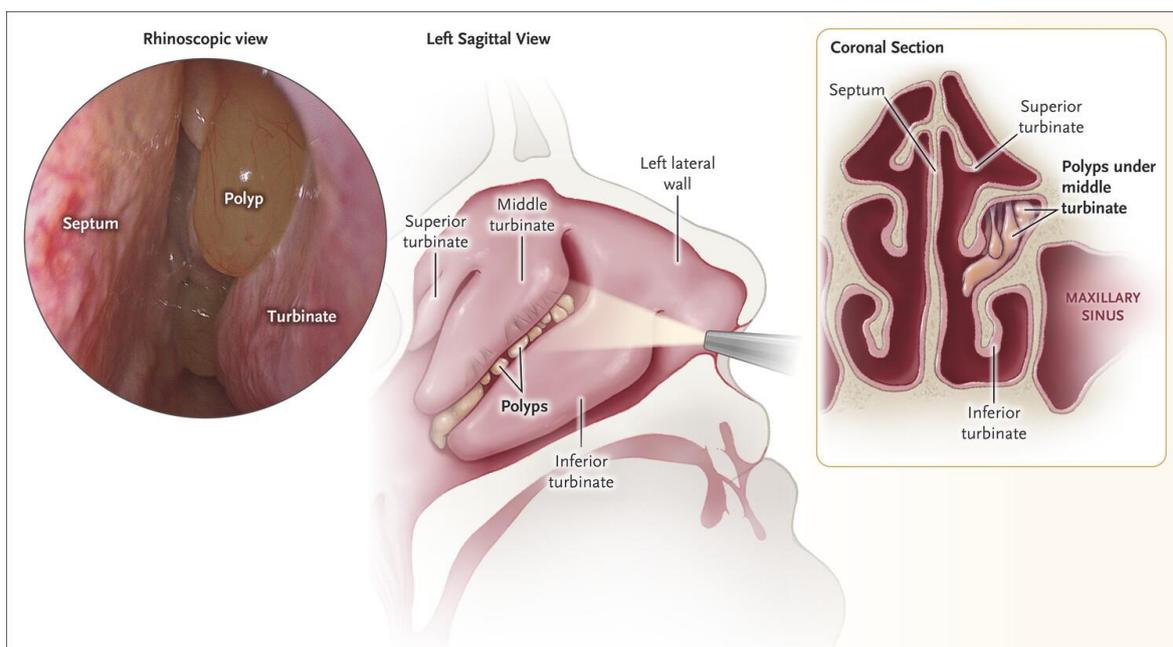


Figura 6: esempio di polipo nasale visualizzato durante l'endoscopia nasale. (31)

L'esame TC è un esame di secondo livello, e rappresenta il *gold standard* per la diagnosi. In genere viene prescritto dallo specialista nei casi di forme acute non responsive a terapia medica, in presenza di complicanze o in previsione di un intervento chirurgico (1,5).

Nella definizione della diagnosi si utilizzano diversi parametri, sia oggettivi sia soggettivi. Tra quelli oggettivi rientrano:

- NPS (*Nasal Polyp Score*).

Sistema di valutazione che assegna un punteggio da 1 a 4 ad ogni cavità nasale sulla base della dimensione dei polipi nasali osservati durante l'endoscopia nasale (32).

- *Sniffing sticks test*, che misura la capacità olfattiva.

Consiste in tre diversi sotto-test (33):

- Soglia olfattiva: valuta la concentrazione minima di un odore che il paziente è in grado di percepire. Si effettua tramite esposizione della sostanza odorosa in concentrazioni differenti.
- Discriminazione olfattiva: capacità di discriminare un odore tra gli altri presenti nello stesso ambiente. Si valuta tramite la presentazione di tre bastoncini contenenti sostanze odorose, di cui due uguali. Il paziente deve riconoscere quale odore è presente in coppia.

- Identificazione dell'odore: sono somministrati 16 diversi odori e il paziente deve riconoscerli.

Ognuno di questi test ha un punteggio massimo di 16, che sommati portano a un totale di 48.

- *Lund Mackay*, classificazione radiologica.

Valuta ciascuno dei seni di entrambi i lati (seni frontali, seni mascellari, seni sfenoidali, celle etmoidali anteriori, celle etmoidali posteriori) e assegna a ciascuno di essi un punteggio da 0 a 2 in base al grado di opacizzazione osservato alla TC (34):

- 0: assenza di opacizzazione
- 1: opacizzazione parziale
- 2: opacizzazione completa

In aggiunta ai seni valuta anche il complesso osteo-meatale in base al grado di occlusione:

- 0: non occluso
- 1: occluso

La somma del punteggio di ogni seno e del complesso osteo-meatale permette di ottenere un punteggio massimo di 24.

- Citologia nasale, su cui si determinano le principali popolazioni cellulari coinvolte nella mucosa nasale (32).

- Conta degli eosinofili ematici.

Gli eosinofili sono uno dei tipi cellulari presenti nell'infiammazione di tipo 2 e la conta degli eosinofili ematici è un *biomarker* fondamentale per distinguere la CRSwNP di tipo 2, per poter impostare un trattamento con farmaci biologici e per poter stratificare la severità della patologia (13,35).

I parametri soggettivi invece sono:

- SNOT-22 (*Sinus Nasal Outcome 22*).

Questionario di autovalutazione somministrato a tutti i pazienti che comprende 22 domande riguardante sintomi specifici della malattia (congestione, rinorrea, perdita dell'olfatto, dolore) e sintomi secondari alla patologia (disturbi del sonno, disturbi psicologici derivanti da questi ultimi). Ogni domanda viene valutata su una scala da 0 (nessun problema) a 5 (problema grave), con un punteggio totale che varia da 0 a

110 (36). Un punteggio più alto indica un impatto maggiore sulla qualità della vita (37).

- VAS (*Visual Analogue Scale*).

Strumento di misurazione soggettivo dell'intensità dei sintomi percepiti, esistono forme di questa scala per ognuno dei sintomi principali della patologia: disturbi dell'olfatto, ostruzione nasale, rinorrea, disturbi del sonno. Consiste in un punteggio che va da 0 a 10, in cui 0 rappresenta l'assenza del sintomo e 10 la presenza di sintomi severi, mentre nel caso dell'olfatto 0 indica la presenza di anosmia e 10 di olfatto ottimale. (13).

- NCS (*Nasal Congestion Score*).

Valutazione soggettiva dell'entità della congestione nasale percepita dal paziente negli ultimi sette giorni tramite una scala da 0 a 4, dove 0 rappresenta l'assenza di ostruzione e 4 la presenza di un'ostruzione molto severa (38).

- I-NOSE (*Nasal Obstruction Score*).

Versione italiana del questionario SNOT-22. Come la versione inglese il questionario indaga 12 elementi che riguardano vari aspetti della vita del paziente impattati dalla patologia. A ogni quesito viene attribuito un punteggio che va da 0 (nessun problema) a 5 (problema molto grave); il punteggio complessivo varia da 0 a 110 (36,39). Un punteggio \geq di 50 definisce la malattia severa.

1.3.1.5 Trattamento medico

L'approccio iniziale nel trattamento delle rinosinusiti croniche con poliposi è la terapia medica. Essa si basa su irrigazioni saline, steroidi nasali, antibiotici e corticosteroidi sistemici al bisogno. (13)

Il primo *step* terapeutico consiste nell'impiego di irrigazioni saline con soluzioni isotoniche o ipertoniche, le quali aiutano nel favorire la clearance mucociliare, prevengono la formazione di croste e non si associano a effetti collaterali significativi (5). Studi recenti indicano che le soluzioni ipertoniche sono più efficaci delle soluzioni isotoniche nel migliorare il riassorbimento dell'edema mucosale e nel promuovere la clearance mucociliare; tuttavia, la loro somministrazione si accompagna a maggior bruciore e fastidio. Una recente metanalisi ha evidenziato che, sebbene la soluzione ipertonica sia effettivamente più efficace, non si

riscontra un miglioramento della qualità di vita evidenziabile da parametri come lo SNOT-22, e sono associate a maggiori effetti collaterali. Dunque, non è suggerita una loro preferenza rispetto alle soluzioni isotoniche (40).

Gli steroidi topici intranasali (INCS) sono il farmaco di prima scelta e il loro utilizzo deve essere continuato nonostante il ricorso ad altri trattamenti (chirurgici o farmaci biologici) (5,13). Esistono diversi farmaci utilizzabili, classificati in prima e seconda generazione, ugualmente efficaci tra loro: i principali sono il *mometasone furoato*, il *fluticasone furoato* e il *fluticasone propionato*. (41)

Diverse sono le modalità di somministrazione: via inalatoria tramite spray, sistemi basati su esalazione (*EDS: exhalation delivery system*), irrigazioni, gocce, infiltrazioni locali (42). Sebbene esistano studi che ipotizzano una maggiore efficacia della via di somministrazione tramite irrigazione rispetto allo spray, soprattutto nel post-operatorio (43), al momento lo spray è il mezzo più utilizzato (13). Il farmaco viene somministrato in entrambe le narici e raggiunge facilmente le cavità nasali anteriori. Una delle principali problematiche, e che pone l'attenzione sulla necessità di una corretta somministrazione, riguarda la difficoltà del farmaco a raggiungere le cavità nasali posteriori e da qui i seni paranasali: utilizzare volumi maggiori o modificare la posizione del capo potrebbero eludere queste problematiche e massimizzare l'efficacia della terapia (44).

Gli steroidi agiscono riducendo lo stato infiammatorio abbassando i livelli di citochine, l'infiltrazione di eosinofili, mastociti, linfociti e bloccando l'esposizione di molecole di legame e fattori di trascrizione pro-infiammatori (45). Questo clinicamente si traduce in una riduzione dell'ipertrofia dei polipi nasali e un miglioramento del quadro sintomatologico (ostruzione, rinorrea, iposmia) a fronte di effetti collaterali minimi (irritazione nasale, epistassi, secchezza mucosale e formazione di croste) (13).

L'utilizzo dei corticosteroidi sistemici è riservato alle forme di riacutizzazione o nel peri-operatorio, per un periodo di tempo limitato considerati gli effetti collaterali associati al loro utilizzo a lungo termine, quali osteoporosi, sindrome di Cushing, ipertensione e diabete (46). Essi si sono dimostrati efficaci nel ridurre i sintomi, l'entità dell'infiammazione mucosale e la dimensione dei polipi (47). Le linee guida più recenti (13) suggeriscono il ricorso a cicli brevi di 7-21 giorni di corticosteroidi sistemici assunti per via orale per massimo 1-2 cicli annuali.

In caso di riacutizzazione con segni di infezione batterica (febbre, secrezioni mucopurulente) è indicato il ricorso agli antibiotici per via sistemica. I farmaci più utilizzati sono le penicilline (*amoxicillina*) e i fluorochinolonici (*levofloxacina*) (13).

1.3.1.6 Trattamento chirurgico

Il trattamento chirurgico è in genere riservato alle forme croniche non responsive alla terapia medica, si stima che tra il 46% e il 79% dei pazienti con CRSwNP venga sottoposto a chirurgia almeno 1 volta nel corso della loro vita (48). L'obiettivo della terapia è quello di ripristinare la pervietà degli osti sinusali, permettendo la ventilazione e il drenaggio dei seni, la cui alterazione è il meccanismo alla base della genesi della patologia (1,49,50).

Attualmente l'approccio chirurgico più utilizzato è la chirurgia endoscopica dei seni paranasali (ESS, *endoscopic sinus surgery*). Essa viene distinta in tre modalità: *full-ESS*, *extended-ESS*, *radical-ESS* (13). La *full-ESS* prevede l'apertura dei seni interessati dall'infiammazione, e questo avviene mediante *etmoidectomia anteriore e posteriore*, *antrostomia del meato medio*, *sferoidectomia e senotomia frontale*. La *extended-ESS* si estende al di fuori dei seni e delle cavità nasali, coinvolgendo anche il basicranio, l'orbita, la fossa pterigopalatina e la fossa infratemporale. Ed infine la *radical-ESS* include anche l'asportazione della mucosa alterata.

Prima dell'operazione viene effettuato un trattamento medico a base di steroidi sistemici assunti per via orale e terapia antibiotica ad ampio spettro. L'obiettivo è di ridurre l'entità dell'infiammazione (e conseguentemente la dimensione dei polipi), ridurre il rischio di sanguinamenti peri e post-operatori e prevenire le sovrainfezioni batteriche. Inoltre, è fondamentale una completa visualizzazione delle cavità nasali e degli osti sinusali tramite endoscopia nasale e imaging radiologico mediante TC (13,51,52).

Esistono due tecniche principali della ESS: anteroposteriore secondo *Messerklinger* e posteroanteriore secondo *Wigand*. Il primo approccio è il più utilizzato e consiste in (50–55):

- *Uncinectomia*. Il processo uncinato è una sporgenza ossea posta lateralmente al turbinato medio e anteriormente all'ostio del seno mascellare. Infatti, l'obiettivo di questo primo step è quello di metterlo in evidenza.

- *Antrostomia* del meato medio. Dopo aver esposto l'ostio del mascellare, si procede alla sua apertura e allargamento, in modo tale da ripristinare il drenaggio e la ventilazione a questo livello.
- *Etmoidectomia*. Tale passaggio prevede l'asportazione parziale delle celle etmoidali, danneggiate dal processo infiammatorio cronico. Si procede in senso antero-posteriore: la prima cella su cui si agisce è la *bulla etmoidale*, successivamente si aprono le celle etmoidali anteriori. Repere anatomico è la lamina basale, che suddivide le cellule etmoidali anteriori da quelle posteriori. Successivamente le cellette verranno rimosse una dopo l'altra seguendo il tetto dell'etmoide.
- Apertura del recesso fronto-etmoidale, permette di eseguire *la sinusotomia frontale*. Eseguita solo in caso di coinvolgimento del seno frontale.
- *Sfenoidotomia*, che può essere eseguita per via trans settale o transetmoidale.

Spesso nei pazienti sottoposti a ESS è presente la deviazione del setto nasale, che si può considerare come una concausa della rinosinusite in quanto contribuisce all'ostruzione delle cavità nasali e favorisce l'ipertrofia dei turbinati del lato non coinvolto dall'ostruzione (ipertrofia paradossa). In virtù di questo aspetto, l'intervento di settoplastica è spesso eseguito nel contesto della chirurgia endoscopica nasale (56).

Circa 100.000 pazienti vengono sottoposti ogni anno a terapia chirurgica ESS in Europa (57). I dati relativi alla frequenza delle complicanze sono molto variabili: si stima che nel 5% dei casi si osservi la comparsa di eventi avversi minori, tra cui sanguinamenti minori peri-operatori, perforazione della lamina papiracea, sinechie, instabilità del turbinato medio con lateralizzazione, iposmia, rinite atrofica, lesioni ai nervi infraorbitale e alveolare inferiore. Mentre nello 0.5-1% dei casi si possono verificare complicanze maggiori, ovvero sanguinamenti maggiori peri-operatori, ematoma orbitale, amaurosi, riduzione campo visivo, diplopia, enoftalmo, rinoliquorrea, lesioni del dotto lacrimale, meningiti, ascesso cerebrale, emorragia intracranica e sindrome dello shock tossico) (58).

La terapia chirurgica, indipendentemente dalla tecnica utilizzata, risulta essere efficace nella riduzione dei sintomi, nel miglioramento della qualità di vita e nel potenziamento della terapia medica nel controllo della patologia nel post-operatorio (59–61), tuttavia non sempre è risolutiva, si stima infatti che il 40% dei pazienti sviluppi una recidiva entro 18 mesi (62), cifra che sale al 66% a 10 anni (63).

Un più alto rischio di recidiva si osserva nei pazienti con CRSwNP caratterizzata dall'infiammazione di tipo 2, frequentemente associata a comorbidità quali asma, AERD, allergia. In particolare, la ricorrenza è maggiore in presenza di una conta di eosinofili periferici alta (>10%) (64).

1.4 Terapia biologica della rinosinusite

Le linee guida più recenti suggeriscono la somministrazione di farmaci biologici in pazienti con CRSwNP severa non controllata da terapia medica e da chirurgia (14,65,66). Tali farmaci hanno come target il blocco della via infiammatoria di tipo 2, che sta alla base della genesi e del mantenimento della patologia; dunque, rappresentano una completa svolta nell'approccio terapeutico, in quanto i trattamenti convenzionali agiscono sui sintomi e sull'infiammazione, non agendo sui meccanismi fisiopatologici sottostanti (13).

L'introduzione di questa nuova classe di farmaci come opzione terapeutica ha permesso di incrementare notevolmente la qualità di vita in pazienti con malattia non responsiva alle terapie tradizionali, permettendo di giungere ad un trattamento personalizzato e mirato alle caratteristiche fenotipiche ed endotipiche di ciascun paziente (67). Contemporaneamente hanno anche permesso di migliorare le comorbidità, in particolar modo l'asma allergico e la dermatite atopica, in quanto si tratta di patologie che condividono gli stessi processi patogenetici della CRSwNP (68).

1.4.1 Dupilumab

Il primo farmaco approvato nella CRSwNP è il Dupilumab, anticorpo monoclonale IgG4 che agisce inibendo l'azione di IL-4 e IL-13 mediante il legame e il blocco della subunità alpha del recettore dell'IL-4 (*figura 7*). Oltre a questa azione si ha anche una riduzione della produzione di 15-lipossigenasi, codificata dal gene ALOX15, la cui espressione è legata all'azione di IL-4 e IL-13: mutazioni di questo gene si associano ad un effetto protettivo sulla formazione di polipi nasali (69).

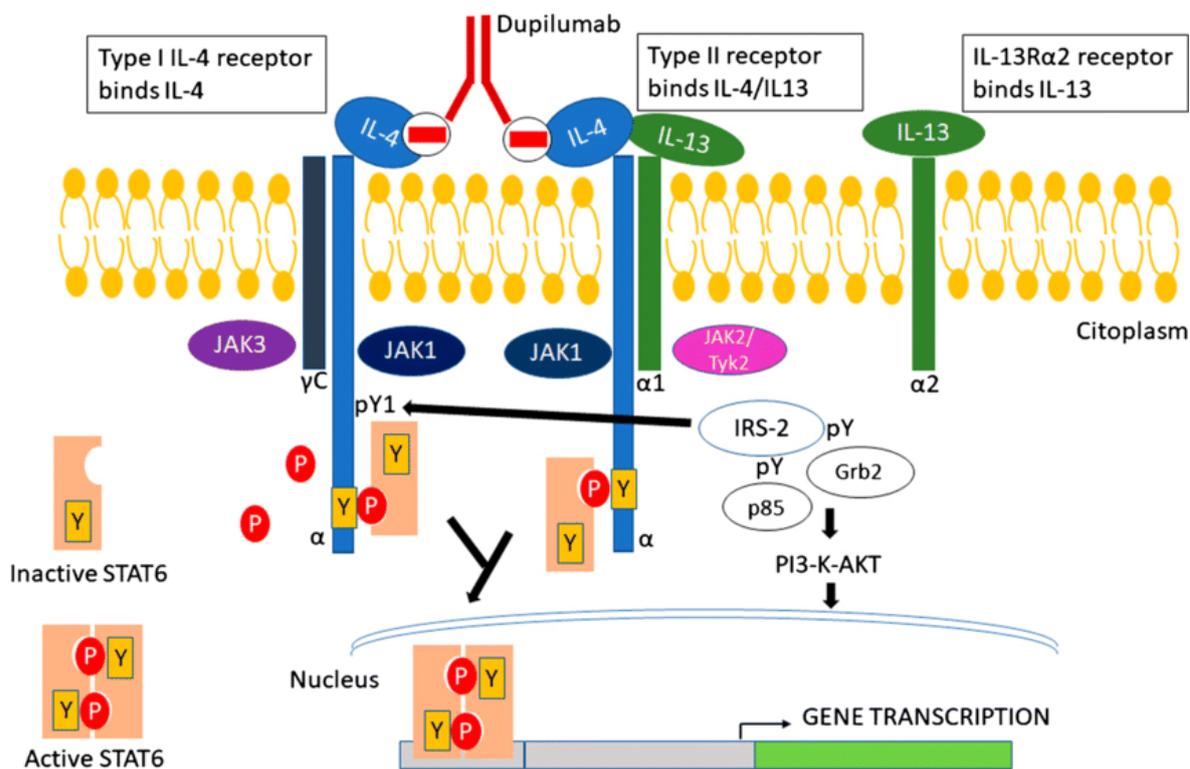


Figura 7: meccanismo d'azione del Dupilumab(70)

1.4.1.1 Indicazioni e controindicazioni

Secondo le linee guida EPOS la somministrazione del Dupilumab è indicata come terapia aggiuntiva agli steroidi intranasali (INCS) in pazienti con CRSwNP bilaterale già sottoposti a chirurgia funzionale endoscopica in presenza di almeno tre tra i seguenti criteri (71):

- Evidenza di infiammazione di tipo 2 (conta degli eosinofili tissutali ≥ 10 /HPF o eosinofilia ≥ 150 u/l o IgE totali ≥ 100 IU/ml);
- Necessità di utilizzo di corticosteroidi sistemici (≥ 2 cicli annuali o > 3 mesi) o controindicazioni alla somministrazione di steroidi per via sistemica;
- Significativo impatto sulla qualità della vita (definito da SNOT-22 ≥ 40);
- Significativa perdita dell'olfatto valutata tramite *smell test*;
- Diagnosi di asma necessitante di somministrazione regolare di corticosteroidi per via inalatoria.

Dupilumab è controindicato nei soggetti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, mentre mancano dati certi sulla somministrazione del farmaco in caso

di malattie sistemiche attive gravi, compromissione epatica severa, gravidanza e allattamento.

La posologia del farmaco è di 300mg iniettati per via sottocutanea ogni due settimane, in contemporanea all'assunzione quotidiana di corticosteroidi per via intranasale (13).

Dopo i primi sei mesi, è indicata una valutazione dell'avvenuta risposta alla terapia, infatti, oltre tale limite di tempo solo una minoranza di pazienti osserva un miglioramento del quadro clinico. Il paziente si considera responsivo alla terapia valutando i seguenti parametri: (figura 8): (72)

- Riduzione del NPS di almeno 1 punto;
- Ridotta necessità di ricorso alla terapia steroidea sistemica o alla chirurgia;
- Miglioramento della qualità di vita (SNOT-22 < 40);
- Miglioramento della funzione olfattiva, definibile come passaggio da anosmia a iposmia o da iposmia a normosmia o miglioramento di 0.5 punti agli *smell-test*;(71)
- Miglioramento del quadro clinico delle comorbidità.

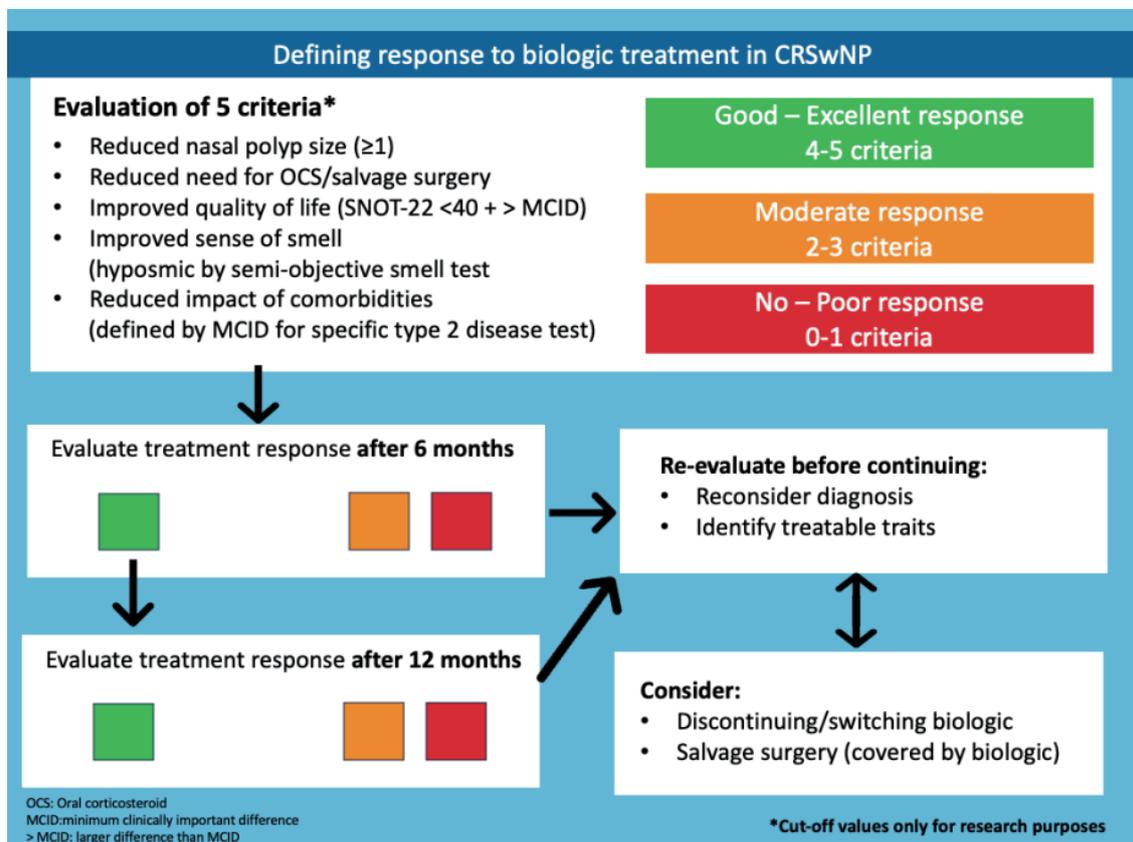


Figura 8: algoritmo decisionale nel monitoraggio della risposta terapeutica al Dupilumab

Se si osserva il miglioramento di quattro o cinque criteri il paziente presenta una buona/eccezionale risposta ed è indicato continuare con la somministrazione del farmaco ed effettuare un nuovo *follow up* dopo 12 mesi. Se c'è un miglioramento di soli due o tre criteri il paziente è considerato moderatamente responsivo, se solo un criterio è migliorato la risposta è scarsa mentre se nessun criterio migliora il paziente è non responsivo. In questi casi è indicata una rivalutazione del quadro clinico, considerando possibili diagnosi alternative, la sospensione del Dupilumab, il passaggio ad altri farmaci biologici o procedere con un approccio chirurgico.

1.4.1.2 Efficacia ed effetti collaterali

Recenti metanalisi (73,74) hanno dimostrato l'efficacia dell'utilizzo di Dupilumab nel trattamento della CRSwNP, determinando significativi miglioramenti sia in parametri oggettivi (NPS) sia parametri soggettivi (SNOT-22, VAS), oltre che una riduzione della necessità di ricorso a terapia steroidea sistemica e/o ESS (32,48,75–77). I primi miglioramenti significativi si possono osservare già dopo le prime somministrazioni, raggiungendo in media l'effetto maggiore dopo sei mesi di terapia (32).

L'efficacia del trattamento risulta essere presente indipendentemente dall'ultima data della chirurgia (77), sebbene tra pazienti che hanno avuto l'ultimo intervento > 10 anni e < 10 anni esista una differenza significativa nel miglioramento degli *outcome* a favore degli interventi eseguiti più precocemente (48). Attualmente le linee guida consigliano l'inizio della terapia nei pazienti che presentano i criteri dopo almeno sei mesi dall'ultima chirurgia (13).

Si tratta di un farmaco sicuro, anche se sono stati osservati alcuni effetti collaterali: i più frequenti sono reazioni cutanee locali nel sito di iniezione, rinofaringite, epistassi, cefalea, problematiche oculari (congiuntiviti, cheratiti), così come anche una recrudescenza della patologia di base (poliposi, asma) (78). Inoltre, è un reperto comune osservare un aumento della conta eosinofila nelle prime settimane di terapia, che tuttavia non correla con una ridotta efficacia del farmaco o con un peggioramento del quadro clinico (79).

1.4.2 Altri farmaci biologici

Sono stati approvati anche altri farmaci che condividono lo stesso meccanismo di azione, ovvero il blocco del pathway di attivazione infiammatoria di tipo 2. (14,48)

- Mepolizumab, anticorpo monoclonale anti-IL5.

IL-5 è una interleuchina coinvolta nell'infiammazione di tipo 2, in grado di promuovere la proliferazione midollare degli eosinofili, di aumentarne la sopravvivenza a livello mucosale e di favorirne la degranolazione (80). Lo studio *SYNAPSE* ha dimostrato l'efficacia del Mepolizumab nel trattamento della CRSwNP severa ricorrente, portando ad un miglioramento della sintomatologia, una riduzione dei polipi nasali e della necessità di corticosteroidi sistemici e chirurgia (81). Le linee guida attuali indicano il Mepolizumab come terapia aggiuntiva ai corticosteroidi intranasali nei pazienti con rinosinusite cronica con polipi senza adeguato controllo con terapia medica e/o chirurgica (13). Il farmaco viene somministrato per via sottocutanea attraverso una penna pre-riempita di 100mg una volta ogni quattro settimane.

- Omalizumab, anticorpo monoclonale anti-IgE.

Le immunoglobuline di tipo IgE hanno un ruolo fondamentale nell'infiammazione di tipo 2 presente nella CRSwNP, in quanto si legano agli *FC receptor* (FcR) presenti sulla superficie degli eosinofili e mastociti determinandone una loro attivazione e il rilascio di istamina, leucotrieni e altre citochine pro-infiammatorie (82). Gli studi *POLYP 1 e POLYP 2* hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia del farmaco nel ridurre i sintomi e la dimensione dei polipi nasali (83). Attualmente l'Omalizumab è indicato come terapia aggiuntiva agli INCS in adulti affetti da CRSwNP severa non controllata dalla terapia medica e chirurgica. La somministrazione avviene per via sottocutanea ogni quattro settimane e la posologia varia in base al peso del paziente e ai valori di IgE libere circolanti (13).

2. Obiettivo dello studio

Obiettivo primario dello studio è la valutazione dell'efficacia del Dupilumab nei pazienti affetti da rinosinusite cronica con poliposi nasale severa non controllata (CRSwNP).

Obiettivo secondario è la valutazione dell'impatto dell'aderenza al trattamento con steroidi intranasali (INCS) sulla risposta alla terapia con Dupilumab, dividendo la popolazione in studio in due gruppi (assunzione costante di INCS vs assunzione discontinua o non assunzione).

3. Materiali e metodi

È stato eseguito uno studio osservazionale retrospettivo coinvolgendo 53 pazienti affetti da CRSwNP severa non controllata, in corso di trattamento presso la clinica Otorinolaringoiatrica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "Maggiore della Carità" di Novara. Tutti i pazienti arruolati hanno sottoscritto il consenso informato in conformità con gli standard etici della Dichiarazione di Helsinki del 1975 e i suoi successivi emendamenti.

3.1 Selezione dei pazienti

La selezione dei pazienti da arruolare allo studio è avvenuta in conformità con i criteri esposti dalle linee guida AIFA:

- Età ≥ 18 anni;
- Diagnosi di rinosinusite cronica con poliposi nasale grave;
- Malattia grave definita da un punteggio NPS ≥ 5 e/o da un punteggio SNOT-22 ≥ 50 ;
- Fallimento del trattamento precedente, ovvero terapia corticosteroidica sistemica sospesa per intolleranza al farmaco, per effetti avversi o per mancanza di efficacia, oppure intervento chirurgico con inadeguata risposta o con comparsa di complicanze post-operatorie.

Nello studio sono stati inclusi anche pazienti che non sono stati sottoposti all'intervento chirurgico a causa di comorbidità che ne controindicavano l'effettuazione.

I criteri di esclusione invece sono stati:

- Età inferiore a 18 anni.
- Neoplasie naso-sinusali.
- Infezione da Elminti in corso.

3.2 Popolazione studiata

Sono stati arruolati e trattati 53 pazienti che sono risultati elegibili in base ai criteri elencati precedentemente, nel periodo di tempo compreso tra maggio 2021 e maggio 2024.

A ogni paziente è stata somministrata una dose di 300 mg del farmaco Dupilumab per via sottocutanea tramite penna pre-riempita ogni due settimane. La prima dose è stata somministrata dal personale sanitario in ambiente protetto presso l'ambulatorio di rinologia, in modo da poter valutare l'insorgenza di eventuali effetti collaterali a breve termine; anche la seconda somministrazione è avvenuta in ambulatorio, ma auto-somministrata dal paziente stesso, in modo da poterlo istruire circa la corretta modalità di utilizzo.

Le successive assunzioni invece sono avvenute a domicilio in maniera autonoma.

La somministrazione del farmaco biologico viene erogata in associazione alla prescrizione di steroidi intranasali (INCS) sottoforma di *mometasone furoato*. La modalità di assunzione degli INCS prevede l'assunzione di due dosi (2 *puff*) per 1 o 2 volte al giorno per almeno 20 giorni al mese.

Al fine di essere candidati al trattamento con Dupilumab, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una accurata anamnesi, volta a raccogliere le generalità, i fattori di rischio, eventuali comorbidità e i trattamenti a cui sono stati sottoposti. Nel dettaglio sono stati indagati:

- Sesso;
- Età;
- Peso;
- Altezza;
- Professione;
- Abitudine al fumo, sia attuale sia pregressa;
- Precedenti terapie biologiche. (Se sono stati sottoposti ad altre terapie biologiche sono state ricercate le ragioni dell'interruzione del trattamento);
- Utilizzo di corticosteroidi topici intranasali (INCS);
- Utilizzo di corticosteroidi sistemici per via orale (OCS) nell'ultimo anno ed eventualmente per quanti cicli e per quanti giorni sono stati svolti;

- Pregressa chirurgia di ESS ed eventualmente i mesi trascorsi dalla chirurgia e il numero di interventi totali eseguiti nella vita del paziente;
- Comorbidità, in particolare l'asma;
- Allergie e gli allergeni in particolare;
- Intolleranza ai FANS;

Dopo l'anamnesi sono stati somministrati il questionario SNOT-22 e le scale VAS, tramite cui vengono valutate in maniera soggettiva l'entità dell'ostruzione, della rinorrea, dei disturbi del sonno e dell'olfatto. È stato richiesto un emocromo per valutare l'eosinofilia, utile sia per il monitoraggio sia per rafforzare il sospetto dell'infiammazione di tipo 2 alla base della malattia, uno dei criteri EPOS per la somministrazione del farmaco. In seguito tramite endoscopia nasale è stato definito lo score NPS.

Il *follow up* successivo è stato eseguito a 1 mese, a 3 mesi, a 6 mesi, a 12 mesi, e dopo tale data ogni 6 mesi. Sono stati analizzati i dati relativi a T0 (somministrazione della prima dose del farmaco), T1 (controllo a 6 mesi), T2 (12 mesi) e T3 (18 mesi) di pazienti che sono stati sottoposti ad un periodo di *follow up* minimo di 18 mesi.

3.3 Strumenti di valutazione

Gli strumenti di valutazione utilizzati nello studio sono stati lo SNOT-22, le scale VAS, il NPS e la conta degli eosinofili ematici.

- VAS (*Visual Analogue Scale*) (figura 9) (13).

Strumento di valutazione soggettivo utilizzato per indagare i principali sintomi associati alla rinosinusite, quali disturbi dell'olfatto, ostruzione e congestione nasale, rinorrea e disturbi del sonno. La scala VAS consiste in un punteggio che va da 0, che rappresenta l'assenza del sintomo, a 10, che indica la presenza di sintomi gravi e insopportabili. Per quanto riguarda i disturbi dell'olfatto invece i significati degli estremi sono opposti: 0 corrisponde alla presenza di sintomi molto severi, 10 all'assenza di sintomi. Il paziente attribuisce un punteggio corrispondente alla sua percezione della gravità.

Per ognuno dei sintomi esiste una scala specifica:

- VAS olfatto, che valuta la capacità olfattiva, in una scala che va da anosmia (0) a olfatto ottimale (10).
- VAS ostruzione, che valuta la severità della congestione nasale, da assenza (0) a completa ostruzione con incapacità di respirare dal naso (10).
- VAS rinorrea, che valuta l'entità della fuoriuscita di secrezioni nasali, da assenza (0) a eccessiva secrezione di muco con interferenza delle normali attività quotidiane (10).
- VAS sonno, che valuta la gravità dei disturbi del sonno, da sonno ottimale (0) a incapacità di avere un sonno ristoratore (10).

Si definisce significativa la variazione del punteggio della VAS ≥ 2 in due misurazioni successive.

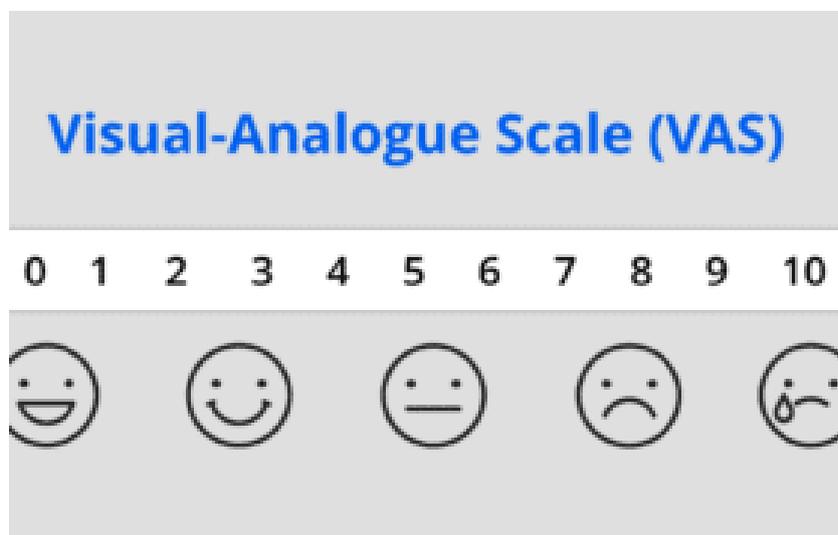


Figura 9: esempio di una scala VAS.

- SNOT-22 (*Sinus Nasal Outcome Test 22*) (figura 10).

Si tratta di un questionario di 22 domande utilizzato sia per valutare problematiche strettamente inerenti al quadro clinico della CRSwNP (rinorrea, ostruzione nasale, algie facciali, perdita dell'olfatto), sia problemi di salute generale conseguenti alla patologia (disturbi sonno e le diverse conseguenze psicologiche). Il paziente viene invitato a compilare il questionario assegnando ad ogni *item* un valore da 1 a 5. Il punteggio totale derivato dalla somma di tutti gli elementi è di 110 e in base al valore ottenuto si può stratificare la patologia in (32,37,84):

- ≤ 20 forma lieve;
- 20-50 forma moderata;

- ≥ 50 forma severa.

Si definisce significativa una variazione del punteggio dello SNOT-22 $\geq 8,9$ in due misurazioni successive.

	mai	Molto lievi	Lievi	Modera	Gravi	Gravissimi	5 più importanti
1 Necessità di soffiarsi il naso	0	1	2	3	4	5	
2 Starnuti	0	1	2	3	4	5	
3 Secreto nasale conto	0	1	2	3	4	5	
4 Ostruzione nasale	0	1	2	3	4	5	
5 Perdita dell'olfatto o del gusto	0	1	2	3	4	5	
6 Tosse	0	1	2	3	4	5	
7 Scolo retronasale	0	1	2	3	4	5	
8 Scarico di muco nasale denso	0	1	2	3	4	5	
9 Orecchio pieno	0	1	2	3	4	5	
10 Vertigini	0	1	2	3	4	5	
11 Dolore all'orecchio	0	1	2	3	4	5	
12 Dolore Facciale/Pressione	0	1	2	3	4	5	
13 Difficoltà ad addormentarsi	0	1	2	3	4	5	
14 Passeggiare la notte	0	1	2	3	4	5	
15 Sonno notturno non riposante	0	1	2	3	4	5	
16 Mi sveglio stanco	0	1	2	3	4	5	
17 Affaticamento	0	1	2	3	4	5	
18 Ridotta produttività	0	1	2	3	4	5	
19 Ridotta concentrazione	0	1	2	3	4	5	
20 Sentirsi frustrato, stanco irritabile	0	1	2	3	4	5	
21 Sentirsi triste	0	1	2	3	4	5	
22 Sentirsi imbarazzato, mortificato	0	1	2	3	4	5	
TOTALE (ogni colonna)							
PUNTEGGIO TOTALE							

Figura 10: SNOT-22 utilizzato nella pratica clinica.

- NPS (*Nasal Polyp Score*) (figura 11).

Il NPS è una classificazione endoscopica utilizzata per avere un parametro oggettivo di riferimento per stratificare la severità della patologia e il monitoraggio. Si ottiene valutando le cavità nasali tramite endoscopia e assegnando a ciascun lato un numero da 1 a 4 in base alla dimensione dei polipi:

- 0: assenza di polipi visibili;
- 1: polipi presenti nel turbinato medio;
- 2: polipi a livello del turbinato medio che si estendono raggiungendo il limite inferiore del turbinato stesso;
- 3: polipi mediali al turbinato medio o che si estendono sino al bordo inferiore del turbinato inferiore;
- 4: polipi che causano l'ostruzione completa della cavità nasale.

La somma dei due punteggi determina il NPS (punteggio totale tra 0 e 8). La variazione dello score NPS in due misurazioni successive è significativa quando è ≥ 1 (32).

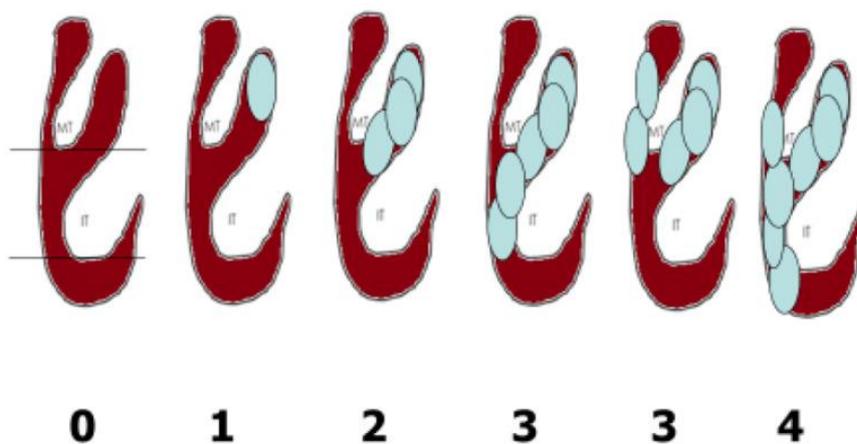


Figura 11: rappresentazione grafica dei diversi livelli del NPS(85)

- Conta degli eosinofili ematici.

La concentrazione degli eosinofili nel circolo ematico è stata rilevata tramite l'esecuzione di un emocromo completo con formula. Il valore di eosinofili è utile sia da un punto di vista diagnostico per distinguere la CRSwNP di tipo 2 dalle altre forme, sia da un punto di vista prognostico, in quanto maggiori livelli di eosinofili correlano con una maggiore gravità della patologia e rischio di recidiva (13,24).

3.4 Analisi statistica

La raccolta dei dati è avvenuta in un database utilizzando un foglio di calcolo del programma *Excel*.

L'analisi statistica è stata svolta tramite il software *STATA*. In una prima parte è stata compiuta un'analisi descrittiva delle caratteristiche epidemiologiche e cliniche della popolazione in studio, esprimendo i valori osservati in frequenze e percentuali. Successivamente è stata svolta un'analisi di tipo matematico tramite media aritmetica e deviazione standard (DS).

È stata eseguita un'analisi statistica degli strumenti di valutazione utilizzati (scale VAS, SNOT-22, NPS, eosinofilia) nella popolazione studiata al fine di confermare l'efficacia del

trattamento con Dupilumab. Successivamente sono stati confrontati i gruppi di pazienti aderenti e non aderenti alla terapia topica con INCS al fine di valutare se esista una differenza significativa.

Per ognuno degli strumenti di valutazione utilizzati ne sono stati riportati il numero di osservazioni, la media e la deviazione standard, mentre per valutare la differenza di punteggi è stato utilizzato il test di *Wilcoxon-Mann-Whitney* (86) (test non parametrico usato per comparare due gruppi indipendenti che non presentano una distribuzione normale gaussiana).

Nelle diverse analisi statistiche è stato considerato statisticamente significativo un p-value inferiore a 0.05 (0.5%).

I grafici sono stati realizzati con il *software GraphPad*.

4. Risultati

4.1 Caratteristiche della popolazione in studio

La *tabella 1* riassume i dati relativi alla popolazione in esame.

Sul totale dei 53 pazienti facenti parte della popolazione in studio, 36 sono di sesso maschile (67,9%) e 17 di sesso femminile (32,1%), con un'età media all'inizio del trattamento di 54 anni (DS \pm 12,3).

Per quanto riguarda i dati antropometrici, il peso medio all'inizio del trattamento è di 72,4 kg (DS \pm 13,9) e l'altezza media di 1,65 m (DS \pm 0,32).

I soggetti fumatori sono 6, pari al 11,3 % del totale.

Quarantuno pazienti (77,4%) presentano l'asma come comorbidità, 16 pazienti (30,2%) sono affetti da AERD e 33 (62,3%) soffrono di allergia. Tra questi il 48,5% hanno riferito allergia all'acido acetilsalicilico, il 9,1% ad altri FANS, il 21,2% alle graminacee, il 15,2% agli acari, il restante numero ad allergeni di varia natura, tra i quali penicilline, nocciole, betulla, olivo.

Ventuno pazienti (39,6%) sono andati incontro a cicli di terapia corticosteroidica sistemica per via orale (OCS) e 3 pazienti (5,7%) sono stati sottoposti precedentemente ad altre terapie biologiche. Di questi un soggetto è stato trattato con Omalizumab poi interrotto per miglioramento dei sintomi, un paziente con Mepolizumab interrotto per inefficacia, mentre il terzo paziente è stato sottoposto a trattamento con Benralizumab, poi interrotto per motivi non meglio specificati. Tutti i soggetti in questione sono stati quindi sottoposti a terapia con Dupilumab dopo un periodo di *wash-out* di circa un mese.

Cinquantuno pazienti (96,2%) sono stati sottoposti precedentemente a chirurgia ESS (con una media di 2 interventi, DS \pm 2,2) e hanno iniziato il protocollo terapeutico con Dupilumab mediamente dopo 33 mesi (DS \pm 42,6) dall'ultima chirurgia (mediana 13,5 mesi).

Tabella 1: Caratteristiche cliniche ed epidemiologiche della popolazione in studio

Popolazione generale	Valore assoluto	Percentuale
Maschi	36	67,9%
Femmine	17	32,1%
Età media	54 (SD ± 12,3)	
Non fumatori	47	88,7%
Fumatori	6	11,3%
Affetti da asma	41	77,4%
Non affetti da asma	12	22,6%
Affetti da allergia	33	62,3%
Non affetti da allergia	20	37,7%
Affetti da AERD	16	30,2%
Non affetti da AERD	37	69,8%
Sottoposti a OCS	21	39,6%
Non sottoposti a OCS	32	60,4%
Non sottoposti precedente terapia biologica	3	94,2%
Sottoposti a precedente terapia biologica	49	5,8%
No pregressa chirurgia	3	5,7%
Pregressa ESS	49	94,3%

I pazienti sono stati suddivisi in base all'aderenza nell'uso dei corticosteroidi nasali (INCS) in (tabella 2):

- pazienti aderenti (18, 34%); include i soggetti che hanno assunto INCS in modo costante per tutto il periodo preso in esame (T0, T1: follow up a 6 mesi, T2: follow up a 12 mesi, T3: follow up a 18 mesi).
- pazienti non utilizzatori (4, 7,5%); include i soggetti che non hanno mai utilizzato INCS o che lo assumevano al T0 ma lo hanno interrotto entro sei mesi (interruzione \leq T1) e hanno continuato a non assumerlo.
- pazienti discontinui (31, 58,5%); che include tutti gli altri soggetti che hanno assunto incostantemente INCS nel periodo preso in esame.

Tabella 2

Aderenza alla terapia INCS	Valore assoluto (n=53)	Percentuale (%)
Uso costante di INCS	18	34%
Uso incostante di INCS	31	58.5%
Non utilizzo di INCS	4	7.5%

Considerato l'esiguo campione di non utilizzatori (solo quattro pazienti), per effettuare l'analisi statistica essi sono stati accorpati ai pazienti discontinui, ottenendo così un nuovo gruppo, che è stato denominato *non aderenti* (tabella 3).

Tabella 3

Aderenza alla terapia INCS	Valore assoluto (n=53)	Percentuale (%)
Pazienti aderenti	18	34%
Pazienti non aderenti: pazienti non utilizzatori + pazienti discontinui	35	66%

4.2 Valutazione della variazione dei punteggi delle scale VAS, SNOT-22, NPS ed eosinofilia

4.2.1 Scale VAS

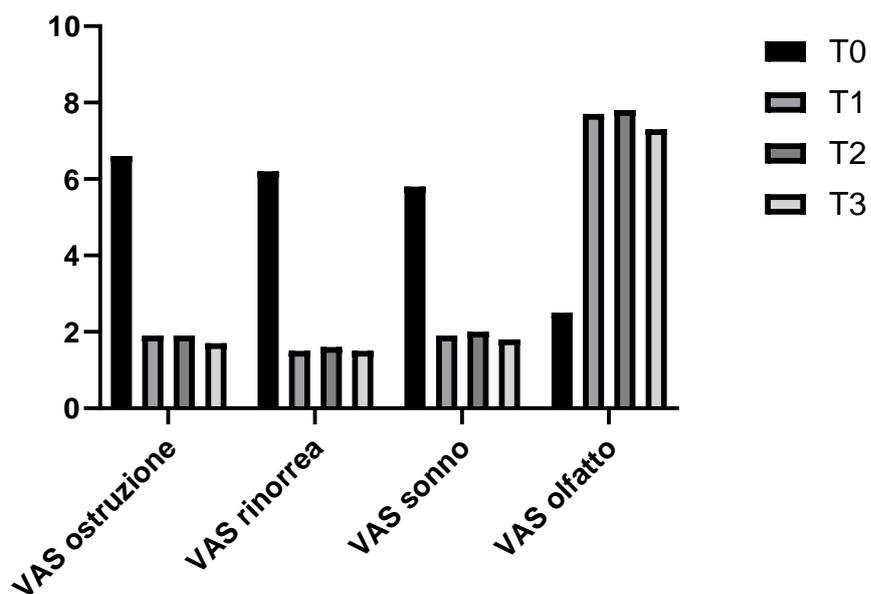
Per le scale VAS ostruzione, rinorrea e sonno si è registrata una diminuzione del punteggio medio tra T0 e T3, rispettivamente di 4,9 4,7 e 4 punti. La VAS olfatto, a sua volta, ha subito una variazione di 4,8 punti tra T0 e T3. (tabella 4).

Tabella 4: valori medi delle scale VAS al tempo T0, T1, T2, T3.

Scala VAS	T0	T1	T2	T3	p-value
Ostruzione	6,6 (DS ± 2,2)	1,9 (DS ± 1,7)	1,9 (DS ± 1,4)	1,7 (DS ± 1,4)	< 0,0001
Rinorrea	6,2 (DS ± 2,2)	1,5 (DS ± 1,0)	1,6 (DS ± 1,4)	1,5 (DS ± 1,2)	< 0,0001
Olfatto	2,5 (DS ± 2,7)	7,7 (DS ± 2,0)	7,8 (DS ± 2,6)	7,3 (DS ± 2,8)	< 0,0001
Sonno	5,8 (DS ± 2,2)	1,9 (DS ± 1,4)	2,0 (DS ± 1,7)	1,8 (DS ± 1,4)	< 0,0001

Come si osserva dal *grafico 1*, i punteggi medi delle scale VAS ostruzione, rinorrea e sonno hanno registrato una riduzione significativa ($p\text{-value} < 0,0001$), rispettivamente del 74,2%, 75,8% e 69,0%. Il punteggio medio della scala VAS olfatto ha, invece, osservato un incremento significativo ($p\text{-value} < 0,0001$) pari al 65,8%.

Grafico 1: rappresentazione grafica dei punteggi medi delle scale VAS al tempo T0, T1, T2, T3.



4.2.2 Questionario SNOT-22

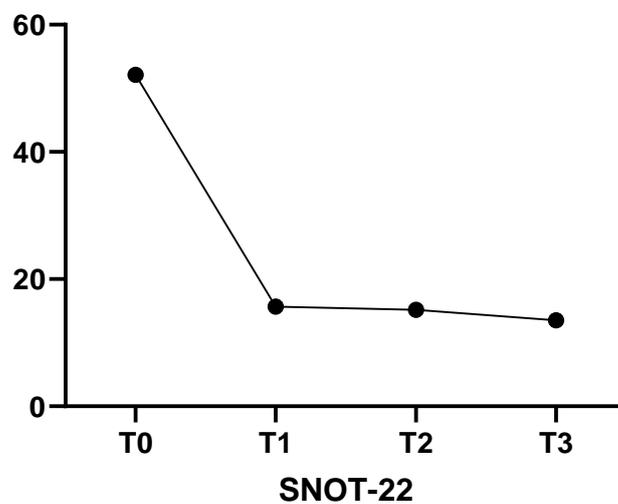
Il punteggio medio dello SNOT-22 è passato da 52,1 (DS \pm 18,1) al T0 a 13,5 (DS \pm 9,4) al T3. (tabella 5)

Tabella 5: valori medi dello SNOT-22 ai tempi T0, T1, T2, T3.

	T0	T1	T2	T3	p-value
SNOT-22	52,1 (DS \pm 18,1)	15,7 (DS \pm 11,4)	15,2 (DS \pm 10,8)	13,5 (DS \pm 9,4)	< 0,0001

Il punteggio medio dello SNOT-22 ha subito un decremento significativo di 38,6 punti (pari al 74,1%) da T0 a T3 (p-value < 0,0001), come mostrato nel grafico 2.

Grafico 2: andamento nel tempo dei punteggi medi dello SNOT-22 al T0, T1, T2, T3.



4.2.3 Nasal Polyp Score (NPS)

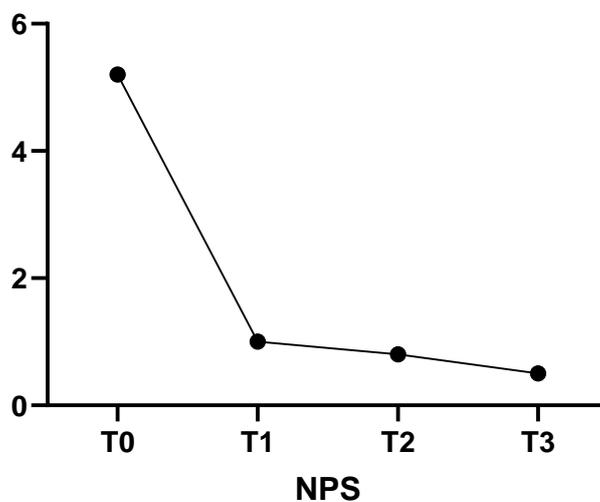
Il punteggio medio del NPS è passato da 5,2 (DS \pm 1,8) al T0 a 0,5 (DS \pm 1,0) al T3. (tabella 6)

Tabella 6: valori medi del NPS ai tempi T0, T1, T2, T3.

	T0	T1	T2	T3	p-value
NPS	5,2 (DS \pm 1,8)	1,0 (DS \pm 1,1)	0,8 (DS \pm 1,2)	0,5 (DS \pm 1,0)	< 0,0001

Il punteggio medio del NPS si è ridotto di 4,7 punti (90,4%) da T0 a T3 (p-value < 0,0001), come mostrato nel grafico 3.

Grafico 3: andamento nel tempo dei punteggi medi del NPS al T0, T1, T2, T3.



4.2.4 Eosinofilia

L'analisi della valutazione dell'eosinofilia ha coinvolto un minor numero di pazienti rispetto alle analisi degli altri strumenti di valutazione, a causa della mancanza di dati completi. Nel dettaglio, sono stati studiati 52 pazienti al T0, 52 pazienti al T1, 42 pazienti al T2 e 44 pazienti al T3.

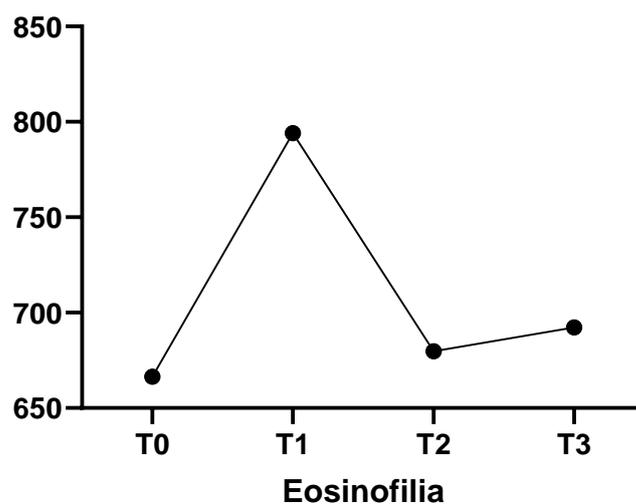
Il punteggio medio dell'eosinofilia (valore assoluto) è passato da 666,4 (DS \pm 438,4) a T0 a 692,2 (DS \pm 476,0) a T3 (tabella 7)

Tabella 7: valori medi dell'eosinofilia ai tempi T0, T1, T2, T3.

	T0 (n=52)	T1 (n=52)	T2 (n=42)	T3 (n=44)	p-value
Eosinofilia	666,4 (DS \pm 438,4)	794,0 (DS \pm 761,1)	679,8 (DS \pm 561,6)	692,2 (DS \pm 476,0)	> 0,05 n.s

Come si può osservare dal *grafico 4*, il valore medio dell'eosinofilia non si è modificato significativamente da T0 a T3 (p-value > 0,05).

Grafico 4: andamento nel tempo del valore medio dell'eosinofilia al T0, T1, T2, T3



4.3 Confronto degli strumenti di valutazione (scale VAS, SNOT-22, NPS, eosinofilia) tra i pazienti aderenti e i pazienti non aderenti

4.3.1 Scala VAS ostruzione

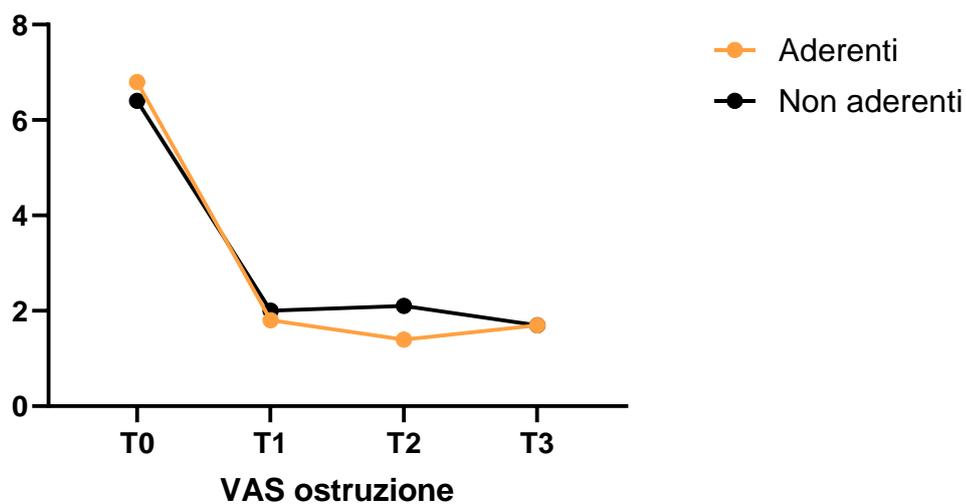
Nei pazienti aderenti all'assunzione di corticosteroidi intranasali si è osservata una riduzione del punteggio medio della scala VAS ostruzione di 5,1 punti tra T0 e T3. Nei pazienti non aderenti la diminuzione è stata di 4,7 punti (Tabella 8)

Tabella 8: confronto della media dei valori della VAS ostruzione tra i due gruppi.

Tempo	Media aderenti (n=18)	Media non aderenti (n=35)
T0	6,8 (DS \pm 2,2)	6,4 (DS \pm 2,3)
T1	1,8 (DS \pm 1,5)	2,0 (DS \pm 1,8)
T2	1,4 (DS \pm 0,9)	2,1 (DS \pm 1,6)
T3	1,7 (DS \pm 1,3)	1,7 (DS \pm 1,5)

Come si può osservare dal *grafico 5*, in entrambi i gruppi di pazienti la riduzione è significativa ($p\text{-value} < 0,0001$): nei pazienti aderenti è pari al 75%, mentre tra i non aderenti è pari al 73,4%. Tuttavia, non risulta esserci una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ($p\text{-value} > 0,05$).

Grafico 5: rappresentazione grafica dell'andamento dei valori medi della VAS ostruzione nei due gruppi di pazienti al T0, T1, T2, T3.



4.3.2 Scala VAS rinorrea

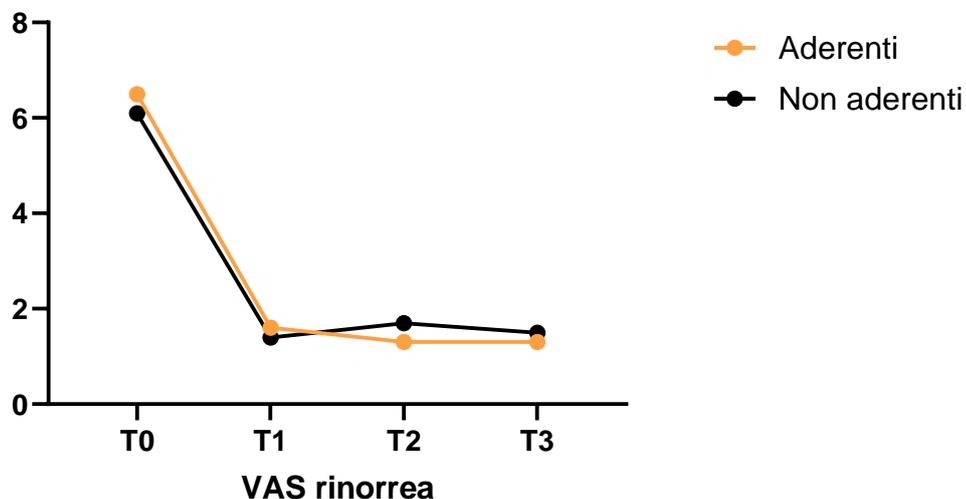
Nel gruppo degli aderenti si è osservata una riduzione del punteggio medio della scala VAS rinorrea tra T0 e T3 di 5,2 punti e di 4,9 punti nel gruppo dei non aderenti. (Tabella 9)

Tabella 9: confronto della media dei valori della VAS rinorrea tra i due gruppi.

Tempo	Media aderenti (n=18)	Media non aderenti (n=35)
T0	6,5 (DS ± 2,0)	6,1 (DS ± 2,4)
T1	1,6 (DS ± 1,3)	1,4 (DS ± 0,9)
T2	1,3 (DS ± 0,5)	1,7 (DS ± 1,7)
T3	1,3 (DS ± 0,6)	1,5 (DS ± 1,4)

Come si può osservare dal *grafico 6*, in entrambi i gruppi di pazienti la riduzione è significativa ($p\text{-value} < 0,0001$): nei pazienti aderenti è pari al 80%, mentre tra i non aderenti è pari al 75,4%. Tuttavia, non risulta esserci una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ($p\text{-value} > 0,05$).

Grafico 6: rappresentazione grafica dell'andamento dei valori medi della VAS rinorrea nei due gruppi di pazienti al T0, T1, T2, T3



4.3.3 Scala VAS olfatto

Si ricorda che VAS olfatto = 0 equivale ad anosmia, mentre VAS olfatto = 10 corrisponde a normosmia.

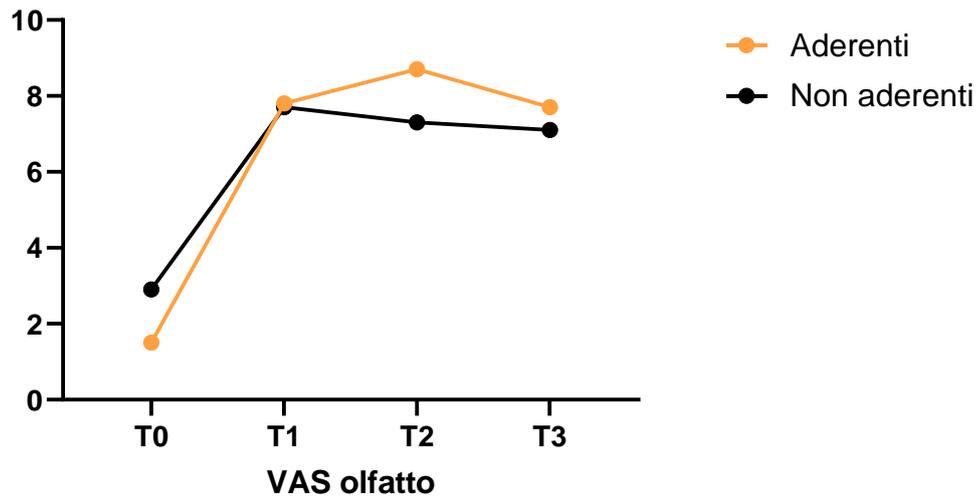
Nel gruppo degli aderenti si è osservato un aumento del punteggio medio della scala VAS olfatto tra T0 e T3 di 5,2 punti e di 4,2 punti nel gruppo dei non aderenti. (Tabella 10)

Tabella 10: confronto della media dei valori della VAS olfatto tra i due gruppi.

Tempo	Media aderenti (n=18)	Media non aderenti (n=35)
T0	1,5 (DS \pm 2,1)	2,9 (DS \pm 2,9)
T1	7,8 (DS \pm 2,4)	7,7 (DS \pm 1,8)
T2	8,7 (DS \pm 1,5)	7,3 (DS \pm 2,9)
T3	7,7 (DS \pm 2,8)	7,1 (DS \pm 2,8)

Come si può osservare dal *grafico 7*, in entrambi i gruppi di pazienti la riduzione è significativa ($p\text{-value} < 0,0001$): nei pazienti aderenti è pari al 80,5%, mentre tra i non aderenti è pari al 59,2%. Tuttavia, non risulta esserci una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ($p\text{-value} > 0,05$).

Grafico 7: rappresentazione grafica dell'andamento dei valori medi della VAS olfatto nei due gruppi di pazienti al T0, T1, T2, T3



4.3.4 Scala VAS sonno

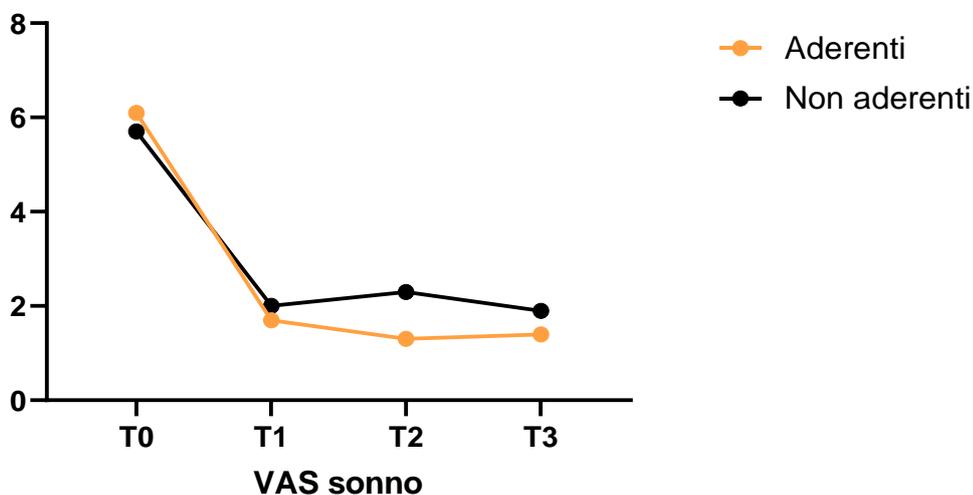
Nel gruppo degli aderenti si è osservata una riduzione del punteggio medio della scala VAS sonno tra T0 e T3 di 4,7 punti e di 3,8 punti nel gruppo dei non aderenti. (Tabella 11)

Tabella 11: confronto della media dei valori della VAS sonno tra i due gruppi.

Tempo	Media aderenti (n=18)	Media non aderenti (n=35)
T0	6,1 (DS \pm 2,6)	5,7 (DS \pm 2,0)
T1	1,7 (DS \pm 1,2)	2,0 (DS \pm 1,5)
T2	1,3 (DS \pm 0,8)	2,3 (DS \pm 2,0)
T3	1,4 (DS \pm 1,0)	1,9 (DS \pm 1,6)

Come si può osservare dal *grafico 8*, in entrambi i gruppi di pazienti la riduzione è significativa (p -value $<$ 0,0001): nei pazienti aderenti è pari al 77,0%, mentre tra i non aderenti è pari al 66,7%. Tuttavia, non risulta esserci una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi (p -value $>$ 0,05).

Grafico 8: rappresentazione grafica dell'andamento dei valori della VAS sonno nei due gruppi di pazienti al T0, T1, T2, T3



4.3.5 Questionario SNOT-22

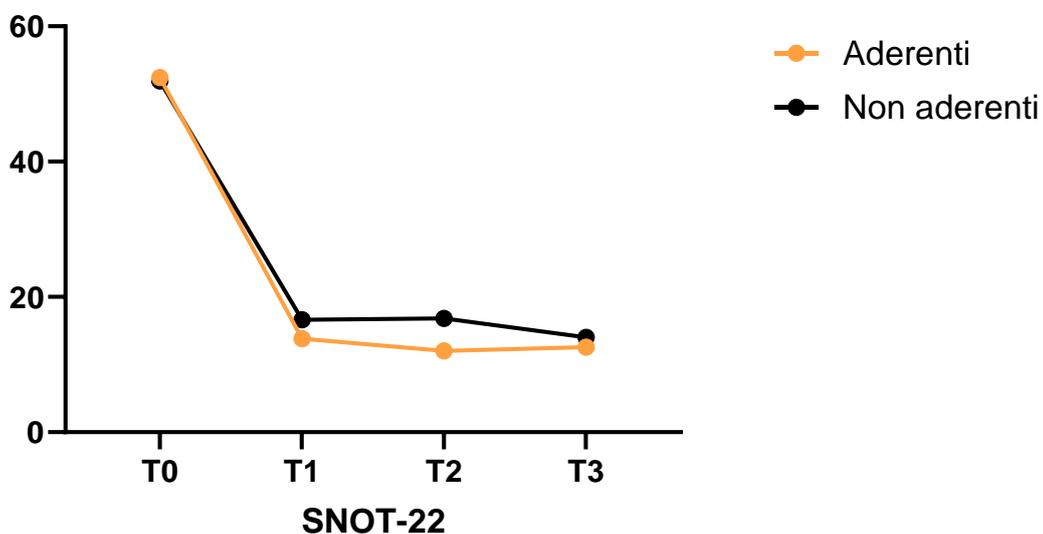
Nel gruppo degli aderenti si è osservata una riduzione del punteggio medio del questionario SNOT-22 tra T0 e T3 di 39,8 punti e di 37,9 punti nel gruppo dei non aderenti. (Tabella 12)

Tabella 12: confronto della media dei punteggi dello SNOT-22 tra i due gruppi.

Tempo	Media aderenti (n=18)	Media non aderenti (n=35)
T0	52,4 (DS ± 22,3)	51,9 (DS ± 16,2)
T1	13,8 (DS ± 10,0)	16,6 (DS ± 12,1)
T2	12,0 (DS ± 5,2)	16,8 (DS ± 12,5)
T3	12,6 (DS ± 9,0)	14,0 (DS ± 9,7)

Come si può osservare dal *grafico 9*, in entrambi i gruppi di pazienti la riduzione è significativa ($p\text{-value} < 0,0001$): nei pazienti aderenti è pari al 76,0%, mentre tra i non aderenti è pari al 73,0%. Tuttavia, non risulta esserci una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ($p\text{-value} > 0,05$).

Grafico 9: rappresentazione grafica dei punteggi medi dello SNOT-22 nei due gruppi di pazienti al T0, T1, T2, T3



4.3.6 Nasal Polyp Score (NPS)

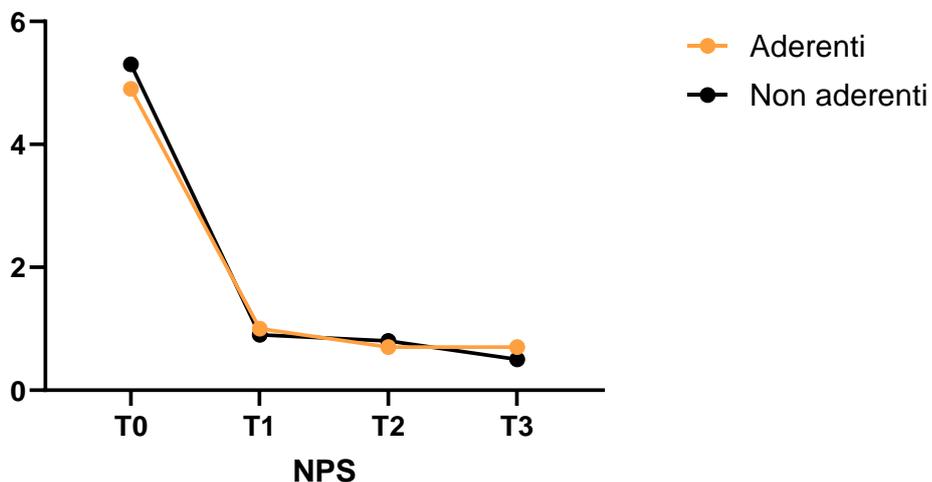
Nel gruppo degli aderenti si è osservata una riduzione del punteggio medio del NPS tra T0 e T3 di 4,2 punti e di 4,8 punti nel gruppo dei non aderenti. (Tabella 13)

Tabella 13: confronto della media dei punteggi del NPS tra i due gruppi.

Tempo	Media aderenti (n=18)	Media non aderenti (n=35)
T0	4,9 (DS \pm 1,6)	5,3 (DS \pm 1,9)
T1	1,0 (DS \pm 1,2)	0,9 (DS \pm 1,1)
T2	0,7 (DS \pm 1,3)	0,8 (DS \pm 1,2)
T3	0,7 (DS \pm 1,3)	0,5 (DS \pm 0,7)

Come si può osservare dal *grafico 10*, in entrambi i gruppi di pazienti la riduzione è significativa (p -value $<$ 0,0001): nei pazienti aderenti è pari al 86,0%, mentre tra i non aderenti è pari al 90,5%. Tuttavia, non risulta esserci una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi (p -value $>$ 0,05).

Grafico 10: rappresentazione grafica dei punteggi del NPS nei due gruppi di pazienti al T0, T1, T2, T3



4.3.7 Eosinofilia

L'analisi della valutazione dell'eosinofilia ha coinvolto un minor numero di pazienti rispetto alle analisi degli altri strumenti di valutazione, a causa della mancanza di dati. Nel dettaglio, sono stati studiati 52 pazienti al T0, 52 pazienti al T1, 42 pazienti al T2 e 44 pazienti al T3,

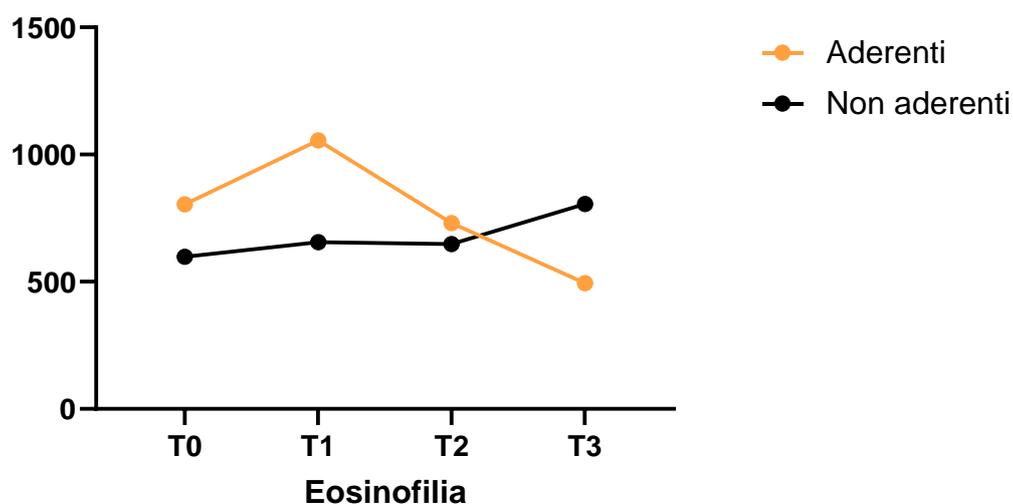
Il valore medio dell'eosinofilia (valore assoluto) nei pazienti aderenti è passato da 803,9 (DS \pm 670,0) al T0 a 494,6 (DS \pm 355,4) al T3. Il valore medio dell'eosinofilia nei pazienti non aderenti invece è cambiato da 597,7 (DS \pm 254,7) al T0 a 805,1 (DS \pm 504,2) al T3. (Tabella 14)

Tabella 14: confronto della media dei valori di eosinofilia tra i due gruppi.

Tempo	Media aderenti (n=18)	Media non aderenti (n=35)	p value
T0 (n/52)	803,9 (DS \pm 670,0)	597,7 (DS \pm 254,7)	n.s
T1 (n/52)	1056,1 (DS \pm 1193,6)	655,2 (DS \pm 321,9)	n.s
T2 (n/42)	730,6 (DS \pm 750,4)	648,5 (DS \pm 420,4)	n.s
T3 (n/44)	494,6 (DS \pm 494,6)	805,1 (DS \pm 504,2)	p = 0,02

Come si può osservare dal *grafico 11*, sia per i pazienti aderenti sia per i non aderenti, non si osserva una riduzione statisticamente significativa dei valori medi dell'eosinofilia tra T0 e T3 (p-value > 0.05). Risulta esserci però una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi di pazienti (p-value: 0,02) al tempo T3, mentre non è statisticamente significativa al T0 T1 e T2 (p-value > 0,05).

Grafico 11: rappresentazione grafica dell'andamento dei valori di eosinofilia nei due gruppi di pazienti al T0, T1, T2, T3



5. Discussione

La rinosinusite cronica è una patologia comune, si stima infatti che tra il 5 e il 12% della popolazione mondiale ne sia affetta (13). Presenta un impatto notevole sulla qualità di vita dei pazienti: in particolare la forma con poliposi nasale (CRSwNP) è associata a una maggiore gravità dei sintomi e a persistenza degli stessi nonostante la terapia (14).

La gestione del paziente con CRSwNP prevede un iniziale approccio medico basato su irrigazioni nasali con soluzioni iso/ipertoniche, corticosteroidi per via inalatoria (INCS) e brevi cicli di corticosteroidi sistemici in caso di riacutizzazioni. Nei casi in cui tale trattamento risulti inefficace, si procede con l'intervento chirurgico di ESS (chirurgia nasosinusale endoscopica) (13,67). Non sempre il trattamento chirurgico è risolutivo e quindi i pazienti vengono sottoposti a plurimi interventi di revisione nel corso della loro vita. Il tasso di recidiva dopo l'intervento è pari al 30% dopo 5 anni e al 66% dopo 10 anni (mediana del tempo di ricorrenza pari a 106 mesi), con un rischio più elevato nei pazienti che presentano comorbidità associate al fenotipo infiammatorio di tipo 2, quali asma, AERD e dermatite atopica (63).

In questo scenario l'avvento dei farmaci biologici ha portato ad un grande cambiamento nelle possibilità di trattamento delle rinosinusiti croniche con poliposi, in particolare in quei pazienti con patologia severa e ricorrente che presentano un endotipo infiammatorio di tipo 2 (13). Il primo farmaco approvato, nel 2019, è stato il Dupilumab, anticorpo monoclonale che lega la subunità *alpha* del recettore della IL-4 inibendolo, esercitando dunque un blocco delle vie di segnalazione dell'IL-4 e IL-13, che sono tra le interleuchine principali dell'infiammazione di tipo 2 (26). L'efficacia del Dupilumab come terapia aggiuntiva agli INCS è stata dimostrata in due grandi studi multicentrici di fase 3 condotti da *Bachert C. et. al (LIBERTY NP SINUS-24 e LIBERTY NP SINUS-52)* (74), e successivamente osservata e monitorata in diversi studi *real-life* (32,87–89). Tra questi è di particolare rilevanza lo studio multicentrico *DUPIREAL* (77), che dimostra l'utilità del Dupilumab nella pratica clinica.

Il nostro studio conferma l'efficacia del Dupilumab come terapia aggiuntiva agli steroidi intranasali nel trattamento della CRSwNP severa non controllata, con un miglioramento significativo dei sintomi, della qualità di vita e della dimensione dei polipi nasali. Gli effetti più rilevanti del farmaco si registrano dopo i primi 6 mesi, mentre nei controlli successivi a 12 e 18 mesi non si osservano ulteriori differenze significative. In linea con quanto riportato

in letteratura (90–92) il valore degli eosinofili non si è modificato significativamente: è stato osservato un picco in aumento dopo 6 mesi e una successiva riduzione dopo 12 mesi. Si tratta di un dato atteso poiché il Dupilumab inibisce l'attività degli eosinofili e la loro migrazione nel sito dell'infiammazione, comportando così un loro accumulo nel circolo ematico.

Tutti i pazienti sono stati esortati a continuare ad assumere quotidianamente gli INCS, come raccomandato dalle linee guida EPOS (13). Gli steroidi intranasali rappresentano il *gold standard* nel trattamento della CRSwNP e i farmaci biologici andrebbero riservati come terapia aggiuntiva nelle forme non responsive agli INCS e alla terapia steroidea sistemica e/o chirurgica; nonostante ciò, l'aderenza nell'assunzione di INCS non risulta essere sempre ottimale (93). Le motivazioni più frequenti di sospensione o di uso discontinuo degli INCS sono la percezione da parte dei pazienti di controllo dei sintomi nonostante l'interruzione e/o l'eventuale insorgenza di effetti indesiderati minimi (quali epistassi e secchezza nasale) (94). Altro dato riportato dai pazienti ed emerso in letteratura è il carico economico dell'INCS (costo coperto interamente dal paziente) (95).

Nel nostro studio solo il 34% dei pazienti ha assunto il farmaco costantemente, mentre il 58,5% lo ha assunto in modo discontinuo e il 4% non l'ha mai assunto per tutto il periodo di *follow up*.

Il ruolo degli steroidi intranasali nei pazienti trattati con Dupilumab rappresenta una questione spesso trascurata nel mondo scientifico, sia in trial clinici randomizzati sia in studi *real-life*, e nella pratica clinica, nonostante sia uno dei cardini del trattamento della CRSwNP (96). Mancano linee guida di riferimento su quali molecole utilizzare, quale debba essere la loro posologia, quali strumenti di valutazione dell'aderenza nella loro assunzione utilizzare e quali siano i *cut-off* per poter definire un paziente aderente o meno. Esistono diversi farmaci steroidei il cui uso è raccomandato dalle linee guida EPOS, in virtù dei loro scarsi effetti sistemici, tra i quali si ricordano il *mometasone furoato*, il *fluticasone propionato*, il *fluticasone furoato* e la *budesonide* (13). La molecola più utilizzata negli studi che valutano l'efficacia del Dupilumab è il *mometasone furoato* somministrato in ogni narice; tuttavia, vi è variabilità nella frequenza di somministrazione (due volte al giorno vs una volta al giorno), nella dose totale giornaliera (100 o 200 *mcg*) e nella molecola utilizzata (96). Nello studio DUPIREAL, ad esempio, l'83,7% dei pazienti ha assunto il *mometasone*, il 9,4% *budenoside* e il 6,9% altri tipi di steroidi non specificati (77). Importanti differenze esistono anche nei

criteri utilizzati per valutare l'aderenza agli INCS: nello studio di *Pecorari et al* (93) viene stabilita come l'utilizzo degli INCS in almeno il 50% dei giorni, mentre nello studio *DUPI-REAL* è stata considerata l'assunzione per almeno 5 giorni a settimana (77); in entrambi i casi i dati sono stati ricavati da questionari somministrati ai pazienti. Nel nostro studio abbiamo definito come pazienti aderenti solo i soggetti che hanno affermato di assumere gli INCS al momento dell'anamnesi in ognuno dei *follow up* (6, 12 e 18 mesi dopo la prima somministrazione del Dupilumab).

Considerata la carenza di dati in letteratura sul ruolo dell'aderenza degli INCS nel trattamento della CRSwNP severa non controllata in pazienti trattati con Dupilumab, abbiamo voluto approfondire questo argomento, confrontando l'efficacia del Dupilumab tra i pazienti che assumono costantemente gli INCS (aderenti) e chi non li assume o li assume in modo discontinuo (non aderenti), valutando il risultato medio degli strumenti di valutazione (scale VAS, SNOT-22, NPS, eosinofilia) al T0 (data di prima somministrazione del Dupilumab) e al T3 (controllo dopo 18 mesi). Il farmaco si è dimostrato efficace nel ridurre i sintomi e la dimensione dei polipi nasali e nel migliorare la qualità di vita sia tra i pazienti aderenti sia tra i pazienti non aderenti, con una significativa riduzione del valore medio di tutti i parametri di valutazione presi in esame dal T0 al T3. Confrontando tra loro i due gruppi, però, i risultati dell'analisi statistica non mostrano una differenza statisticamente significativa. Questo è un dato confermato anche in recenti studi che hanno indagato la questione (77,93,97), suggerendo quindi come l'efficacia del Dupilumab non sia influenzata dalla contemporanea assunzione di INCS. Tuttavia, esistano alcuni dati che potrebbero suggerire alcune differenze. Nello studio *DUPIREAL*, ad esempio, si osserva un decremento più rapido del valore del NPS nel gruppo dei pazienti aderenti, un decremento più rapido del valore dello SNOT-22 tra i non aderenti, e un miglioramento significativo della scala VAS olfatto solo tra i pazienti aderenti (nello *Sniffing stick test* invece il miglioramento della funzione olfattiva è presente in entrambi i gruppi) (77). Un altro studio che ha affrontato la questione è quello di *Pecorari et al.*(93), in cui si osserva un aumento maggiore del punteggio medio della scala VAS olfatto tra i pazienti aderenti, mentre il NPS e lo SNOT-22 si sono ridotti di più tra i non aderenti. In entrambi i casi i risultati non sono statisticamente significativi e quindi tali differenze potrebbero essere spiegate dalla variabilità statistica e dall'eterogeneità della risposta clinica nei pazienti.

Nel nostro studio abbiamo osservato che, sebbene anche in questo caso i risultati non siano statisticamente significativi, è presente un miglioramento % assoluto maggiore tra i pazienti

aderenti in tutti i parametri di valutazione dei sintomi: scala VAS ostruzione, VAS rinorrea, VAS sonno, VAS olfatto e questionario SNOT-22. L'effetto più notevole è stato l'aumento della scala VAS olfatto, pari all'80% tra gli aderenti e il 59,2% tra i non aderenti. Nel caso del NPS, invece, è presente una diminuzione assoluta maggiore tra i non aderenti rispetto agli aderenti. Questi dati potrebbero portare a supporre come l'azione degli INCS, tramite il loro effetto antinfiammatorio, favorisca l'attività del farmaco biologico a livello della mucosa naso sinusale, portando ad un lieve miglioramento dei sintomi (in particolare della funzione olfattiva), sebbene non clinicamente evidenti, mentre non ha un ruolo nel ridurre la dimensione dei polipi nasali.

Un limite importante del nostro studio è la ridotta numerosità campionaria (53 pazienti), con conseguente aumento della variabilità e di errori statistici. Ulteriore *bias* può essere che il confronto è stato effettuato considerando tra i pazienti non aderenti sia coloro che non hanno mai assunto il farmaco, sia chi lo abbia assunto in modo discontinuo, in quanto non è stato possibile considerare i soli non utilizzatori per la scarsità del campione (4 pazienti). Potrebbero esistere delle differenze significative tra i vari sottogruppi e l'uso discontinuo potrebbe comunque rilevarsi benefico.

I risultati ottenuti da questo studio e quelli presenti in letteratura non sono significativi e in parte discordanti tra loro; dunque, non si possono trarre conclusioni definitive, ma la raccomandazione di proseguire l'assunzione di INCS per tutta la durata del trattamento con il Dupilumab resta valida. Sono necessari studi in futuro che analizzino in modo più dettagliato la questione, prendendo in considerazione campioni di pazienti maggiori e ponendo come obiettivo principale l'aderenza agli steroidi nasali. Indagini successive potranno determinare se è consigliabile o meno discontinuare gli steroidi nasali durante il trattamento con Dupilumab o, qualora sia dimostrato che migliorino l'efficacia del farmaco biologico, fornire indicazioni precise su quale farmaco utilizzare e sulla loro posologia; questo potrà essere effettuato confrontando tra loro i diversi INCS comunemente utilizzati e le diverse modalità di prescrizione diffuse nella pratica clinica. Risulta essere fondamentale stratificare correttamente i pazienti in aderenti e non aderenti, tramite linee guida che stabiliscano come valutare l'aderenza in modo sistematico e standardizzato. Questo si potrà ottenere mediante l'identificazione di strumenti di valutazione che siano validati e applicati regolarmente nella pratica clinica, unendo informazioni ottenute sia dal singolo paziente, sia da dati oggettivi.

6. Conclusione

In conclusione, Dupilumab si conferma efficace nel ridurre i sintomi del paziente e la dimensione dei polipi nasali, e nel migliorare la qualità di vita nei pazienti affetti da rinosinusi cronica con poliposi nasale severa non controllata.

Non sono emerse differenze statisticamente significative nel trattamento con Dupilumab tra soggetti aderenti e non aderenti all'assunzione quotidiana di steroidi intranasali, sebbene il miglioramento dei sintomi, in particolare l'iposmia, sia lievemente maggiore nel gruppo dei pazienti aderenti, supportando alcune evidenze già presenti in letteratura.

7. Bibliografia

1. Dionigi R, Cabitza P, et al. *Chirurgia - Chirurgia Specialistica*. 6th ed. edra, editor. Vol. 2. 2017.
2. Anastasi G. et al. *Trattato di anatomia umana*. 4th ed. Edi.ermes, editor. Vol. 2. 2010.
3. Susan Standring. *Anatomia del Gray - Le basi anatomiche per la pratica clinica*. 41st ed. Edra, editor. Vol. 1. 2017.
4. Henson B DTEMA. *Anatomy, Head and Neck, Nose Sinuses*. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. [Figure, The Lateral wall of nasal...] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513272/figure/article-35896.image.f3/>.
5. Carlton DA, David Beahm ; D, Suh JD, Chiu AG. Carlton DA, Beahm D, Suh JD, Chiu AG. *Acute and Chronic Sinusitis*. In: Lalwani AK. eds. *Current Diagnosis & Treatment Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 4e. McGraw-Hill Education; 2020.
6. Anthony L. Mescher. *The Respiratory System*. In: Mescher AL. eds. *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas*, 16e. McGraw Hill; 2021. Accessed June 16, 2024. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3047§ionid=255122131>.
7. R.G. Patel. *Nasal Anatomy and Function*. *Facial Plastic Surgery*. 2017 Feb 1;33(1):3–8.
8. Tabassom A DJJ. *Epistaxis*. [Updated 2022 Sep 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK435997/>.
9. MacArthur FJD, McGarry GW. *The arterial supply of the nasal cavity*. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2017 Feb 1;274(2):809–15.
10. Sobiesk JL MS. *Anatomy, Head and Neck, Nasal Cavity*. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.

11. Iturralde-Garrote A, Sanz JL, Forner L, Melo M, Puig-Herreros C. Volumetric Changes of the Paranasal Sinuses with Age: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2023 May 9;12(10):3355.
12. Wu AW, Walgama ES, Borrelli M, Mirocha J, Barbu AM, Vardanyan N, et al. Voice-Related Quality of Life in Patients with Chronic Rhinosinusitis. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 2020 Oct 26;129(10):983–7.
13. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Vol. 103, Dieudonné Nyembue Tshipukane.
14. De Corso E, Bilò MB, Matucci A, Seccia V, Braidò F, Gelardi M, et al. Personalized Management of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in Clinical Practice: A Multidisciplinary Consensus Statement. *J Pers Med*. 2022 May 23;12(5):846.
15. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Jul;4(4):565–72.
16. Seybt MW, McMains KC, Kountakis SE. The Prevalence and Effect of Asthma on Adults with Chronic Rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J*. 2007 Jul 1;86(7):409–11.
17. Wilson KF, McMains KC, Orlandi RR. The association between allergy and chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014 Feb 2;4(2):93–103.
18. Taniguchi M, Mitsui C, Hayashi H, Ono E, Kajiwara K, Mita H, et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD): Current understanding of AERD. Vol. 68, *Allergology International*. Japanese Society of Allergology; 2019. p. 289–95.
19. Schwitzguébel AJP, Jandus P, Lacroix JS, Seebach JD, Harr T. Immunoglobulin deficiency in patients with chronic rhinosinusitis: Systematic review of the literature and meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015 Dec;136(6):1523–31.
20. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislímovska J, Bockelbrink A, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe - an underestimated disease. A GA2LEN study. *Allergy*. 2011 Sep;66(9):1216–23.

21. Kode A, Yang SR, Rahman I. Differential effects of cigarette smoke on oxidative stress and proinflammatory cytokine release in primary human airway epithelial cells and in a variety of transformed alveolar epithelial cells. *Respir Res.* 2006 Oct 24;7.
22. Shah SA, Kobayashi M. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyp and a prominent T2 endotype. *Heliyon.* 2023 Sep;9(9):e19249.
23. Min JY, Tan BK. Risk factors for chronic rhinosinusitis. Vol. 15, *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 1–13.
24. Khan AH, Gouia I, Kamat S, Johnson R, Small M, Siddall J. Prevalence and Severity Distribution of Type 2 Inflammation-Related Comorbidities Among Patients with Asthma, Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, and Atopic Dermatitis. *Lung.* 2023 Feb 20;201(1):57–63.
25. Liang Y, Xie R, Xiong X, Hu Z, Mao X, Wang X, et al. Alterations of nasal microbiome in eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2023 May 1;151(5):1286-1295.e2.
26. Shah SA, Kobayashi M. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyp and a prominent T2 endotype. Vol. 9, *Heliyon.* Elsevier Ltd; 2023.
27. Hulse KE, Stevens WW, Tan BK, Schleimer RP. Pathogenesis of nasal polyposis. *Clinical & Experimental Allergy.* 2015 Feb 27;45(2):328–46.
28. Mulligan JK, Patel K, Williamson T, Reaves N, Carroll W, Stephenson SE, et al. C3a receptor antagonism as a novel therapeutic target for chronic rhinosinusitis. *Mucosal Immunol.* 2018 Sep 1;11(5):1375–85.
29. Besser G, Liu DT, Renner B, Hummel T, Mueller CA. Reversible obstruction of the olfactory cleft: impact on olfactory perception and nasal patency. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020 Jun 26;10(6):713–8.
30. Lane AP, Turner J, May L, Reed R. A Genetic Model of Chronic Rhinosinusitis-Associated Olfactory Inflammation Reveals Reversible Functional Impairment and Dramatic Neuroepithelial Reorganization. *The Journal of Neuroscience.* 2010 Feb 10;30(6):2324–9.
31. Hopkins C. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *New England Journal of Medicine.* 2019 Jul 4;381(1):55–63.

32. De Corso E, Settimi S, Montuori C, Corbò M, Passali GC, Porru DP, et al. Effectiveness of Dupilumab in the Treatment of Patients with Severe Uncontrolled CRSwNP: A “Real-Life” Observational Study in the First Year of Treatment. *J Clin Med*. 2022 May 10;11(10):2684.
33. Rumeau C, Nguyen DT, Jankowski R. How to assess olfactory performance with the Sniffin’ Sticks test®. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2016 Jun 1;133(3):203–6.
34. Jiann-Jy Chen et al. The Lund-Mackay Score for Adult Head and Neck Computed Tomography. 2010.
35. De Corso E, Baroni S, Settimi S, Onori ME, Mastrapasqua RF, Troiani E, et al. Sinonasal Biomarkers Defining Type 2-High and Type 2-Low Inflammation in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Pers Med*. 2022 Jul 29;12(8):1251.
36. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clinical Otolaryngology*. 2009 Oct 24;34(5):447–54.
37. Gallo S, Russo F, Mozzanica F, Preti A, Bandi F, Costantino C, et al. Prognostic value of the Sinonasal Outcome Test 22 (SNOT-22) in chronic rhinosinusitis. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 2020 Apr;40(2):113–21.
38. Braid J, Islam L, Gugiu C, Omachi TA, Doll H. Meaningful changes for efficacy outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *World Allergy Organization Journal*. 2023 May;16(5):100776.
39. Mozzanica F, Preti A, Gera R, Gallo S, Bulgheroni C, Bandi F, et al. Cross-cultural adaptation and validation of the SNOT-22 into Italian. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2017 Feb 1;274(2):887–95.
40. Kanjanawasee D, Seresirikachorn K, Chitsuthipakorn W, Snidvongs K. Hypertonic Saline Versus Isotonic Saline Nasal Irrigation: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2018 Jul 18;32(4):269–79.
41. Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Burton MJ, Schilder AG. Different types of intranasal steroids for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 Apr 26;2016(4).

42. Bognanni A, Chu DK, Rank MA, Bernstein J, Ellis AK, Golden D, et al. Topical corticosteroids for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: GRADE systematic review and network meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022 Dec 1;150(6):1447–59.
43. Harvey RJ, Snidvongs K, Kalish LH, Oakley GM, Sacks R. Corticosteroid nasal irrigations are more effective than simple sprays in a randomized double-blinded placebo-controlled trial for chronic rhinosinusitis after sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018 Apr 2;8(4):461–70.
44. Patel GB, Kern RC, Bernstein JA, Hae-Sim P, Peters AT. Current and Future Treatments of Rhinitis and Sinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020 May 1;8(5):1522–31.
45. Calvo-Henriquez C, Viera-Artiles J, Rodriguez-Iglesias M, Rodriguez-Rivas P, Maniaci A, Yáñez MM, et al. The Role of Corticosteroid Nasal Irrigations in the Management of Chronic Rhinosinusitis: A State-of-the-Art Systematic Review. *J Clin Med*. 2023 May 22;12(10):3605.
46. Salomone S, Clementi G, Amico-Roxas M. Principi generali di farmacologia.
47. Howard BE, Lal D. Oral Steroid Therapy in Chronic Rhinosinusitis with and without Nasal Polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013 Apr 6;13(2):236–43.
48. Hopkins C, Wagenmann M, Bachert C, Desrosiers M, Han JK, Hellings PW, et al. Efficacy of dupilumab in patients with a history of prior sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021 Jul 21;11(7):1087–101.
49. Homsí MT GMM. Sinus Endoscopic Surgery. [Updated 2022 Sep 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
50. Lubbe D, Monteiro P. Open access atlas of otolaryngology, head & neck operative surgery.
51. Georgy MS, Peters AT. Chapter 7: Nasal polyps. *Allergy Asthma Proc* [Internet]. 2012 May 1;33(3):22–3. Available from: <http://www.ingentaconnect.com/content/10.2500/aap.2012.33.3537>

52. Jankowski R, Rumeau C, Gallet P, Nguyen DT. Nasal polyposis (or chronic olfactory rhinitis). *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2018 Jun;135(3):191–6.
53. Brand Y, Prepageran N. Open access atlas of otolaryngology, head & neck operative surgery basic functional endoscopic sinus surgery (fess): a step-by-step guide with surgical videos and illustration of anatomical landmarks in cadaveric dissection.
54. Presutti L. *La chirurgia endoscopica dei seni paranasali e della base cranica a cura di*. 2007.
55. Puranik V, El-Sheikha A. Uncinectomy: Stammberger or swing-door technique? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2007 Oct;264(10):1151–5.
56. Rudmik L, Mace J, Ferguson BJ, Smith TL. Concurrent septoplasty during endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: Does it confound outcomes assessment? *Laryngoscope*. 2011 Dec;121(12):2679–83.
57. Bachert C, Han JK, Wagenmann M, Hosemann W, Lee SE, Backer V, et al. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: Definitions and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021 Jan 1;147(1):29–36.
58. Hosemann W, Draf C. Danger points, complications and medico-legal aspects in endoscopic sinus surgery. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Dec 13;12:Doc06.
59. Hopkins C, Slack R, Lund V, Brown P, Copley L, Browne J. Long-term outcomes from the English national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2009 Dec 24;119(12):2459–65.
60. Calus L, Van Bruaene N, Bosteels C, Dejonckheere S, Van Zele T, Holtappels G, et al. Twelve-year follow-up study after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Clin Transl Allergy*. 2019 Dec 14;9(1):30.
61. Rimmer J, Fokkens W, Chong LY, Hopkins C. Surgical versus medical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014 Dec 1;

62. Fageeh YA, Basurrah MA, Hakami KT, Almalki ZA, Alnemari FS, Altalhi WA. Risk factors for recurrence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps after endoscopic sinus surgery. *Saudi Med J*. 2023 Dec 28;44(12):1254–9.
63. Riva G, Tavassoli M, Cravero E, Moresco M, Albera A, Canale A, et al. Long-term evaluation of nasal polyposis recurrence: A focus on multiple relapses and nasal cytology. *Am J Otolaryngol*. 2022 Mar;43(2):103325.
64. Calvanese L, Fabbris C, Brescia G, Di Pasquale Fiasca VM, Deretti A, Finozzi F, et al. Polyps' Extension and Recurrence in Different Endotypes of Chronic Rhinosinusitis: A Series of 449 Consecutive Patients. *J Clin Med*. 2024 Feb 16;13(4):1125.
65. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-chronic-rhinosinusitis-nasal-polyps#:~:text=The%20U.S.%20Food%20and%20Drug,the%20sinuses%20and%20nasal%20cavity>.
66. EMA authorisation for Dupixent [Internet]. Available from: www.ema.europa.eu/contact
67. Menzella F, Bagnasco D, Bilò MB, Caminati M, Cavaliere C, Contoli M, et al. La gestione del paziente con rinosinusite cronica e poliposi nasale in Italia: expert opinion sul percorso diagnostico-terapeutico. *AboutOpen*. 2023 Mar 13;10:43–9.
68. Matucci A, Bormioli S, Nencini F, Chiccoli F, Vivarelli E, Maggi E, et al. Asthma and Chronic Rhinosinusitis: How Similar Are They in Pathogenesis and Treatment Responses? *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 24;22(7):3340.
69. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. *Clinical & Experimental Allergy*. 2020 Jan 30;50(1):5–14.
70. Dupilumab in Atopic Dermatitis - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Mechanism-of-action-of-dupilumab-Dupilumab-is-a-monoclonal-antibody-against-IL-4Ra-that_fig1_334374910 [accessed 30 May, 2024].
71. 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.

72. Fokkens WJ, De Corso E, Backer V, Bernal-Sprekelsen M, Bjermer L, von Buchwald C, et al. EPOS2020/EUFOREA expert opinion on defining disease states and therapeutic goals in CRSwNP. *Rhinology Journal*. 2024 Jan 1;0(0):0–0.
73. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis. *JAMA*. 2016 Feb 2;315(5):469.
74. 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. *The Lancet*. 2019 Nov 2;394(10209):1638–50.
75. Nettis E, Brussino L, Patella V, Bonzano L, Detoraki A, Di Leo E, et al. Effectiveness and safety of dupilumab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and associated comorbidities: a multicentric prospective study in real life. *Clinical and Molecular Allergy*. 2022 Dec 1;20(1).
76. Nettis E, Brussino L, Patella V, Bonzano L, Detoraki A, Di Leo E, et al. Effectiveness and safety of dupilumab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and associated comorbidities: a multicentric prospective study in real life. *Clinical and Molecular Allergy*. 2022 Dec 1;20(1).
77. 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 Oct 26;78(10):2669–83.
78. Nitro L, Bulfamante AM, Rosso C, Saibene AM, Arnone F, Felisati G, et al. Adverse effects of dupilumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Case report and narrative review. Vol. 42, *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. Pacini Editore S.p.A./AU-CNS; 2022. p. 199–204.
79. Wechsler ME, Klion AD, Paggiaro P, Nair P, Staumont-Salle D, Radwan A, et al. Effect of Dupilumab on Blood Eosinophil Counts in Patients With Asthma, Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps, Atopic Dermatitis, or Eosinophilic Esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Oct;10(10):2695–709.

80. Pelaia C, Vatrella A, Busceti MT, Gallelli L, Terracciano R, Savino R, et al. Severe eosinophilic asthma: from the pathogenic role of interleukin-5 to the therapeutic action of mepolizumab. *Drug Des Devel Ther.* 2017 Oct;Volume 11:3137–44.
81. Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Oct;9(10):1141–53.
82. Kariyawasam HH, James LK. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Targeting IgE with Anti-IgE Omalizumab Therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2020 Dec;Volume 14:5483–94.
83. 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020 Sep;146(3):595–605.
84. Plath M, Sand M, Cavaliere C, Plinkert PK, Baumann I, Zaoui K. Normative data for interpreting the SNOT-22. *Acta Otorhinolaryngologica Italica.* 2023 Dec 1;43(6):390–9.
85. Mepolizumab (Nucala): CADTH Reimbursement Review: Therapeutic area: Severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2023 Feb. Figure 3, Diagrammatic Representation of Nasal Polyp Score. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK601785/figure/tr8269861151140735_ch01_fig03/.
86. Qu Y, Zhao YD, Rahardja D. Wilcoxon–Mann–Whitney Test: Stratify or Not? *J Biopharm Stat.* 2008 Nov 7;18(6):1103–11.
87. Gal A, Gravier-Dumonceau R, Penicaud M, Ebode D, Radulesco T, Michel J. Efficacy of dupilumab in real-life settings: a STROBE study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2024 Mar 18;
88. Mocellin D, Ioppi A, Gaglio G, Pennacchi A, Bertolini M, Tirrito A, et al. Severe chronic rhinosinusitis treated with dupilumab, a real-life analysis of early effectiveness. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023 Aug;27(15):7324–36.

89. 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 journal*. 2022 Aug 10;0(0):0–0.
90. Ryser FS, Yalamanoglu A, Valaperti A, Brühlmann C, Mauthe T, Traidl S, et al. Dupilumab-induced eosinophilia in patients with diffuse type 2 chronic rhinosinusitis. *Allergy*. 2023 Oct 7;78(10):2712–23.
91. Wechsler ME, Klion AD, Paggiaro P, Nair P, Staumont-Salle D, Radwan A, et al. Effect of Dupilumab on Blood Eosinophil Counts in Patients With Asthma, Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps, Atopic Dermatitis, or Eosinophilic Esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Oct;10(10):2695–709.
92. Caminati M, Olivieri B, Dama A, Micheletto C, Paggiaro P, Pinter P, et al. Dupilumab-induced hypereosinophilia: review of the literature and algorithm proposal for clinical management. *Expert Rev Respir Med*. 2022 Jul 3;16(7):713–21.
93. Pecorari G, Piazza F, Borgione M, Prizio C, Galli della Mantica G, Garetto M, et al. The role of intranasal corticosteroids in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis treated with dupilumab. *Am J Otolaryngol*. 2023 Sep;44(5):103927.
94. De Corso E, Pipolo C, Cantone E, Ottaviano G, Gallo S, Canevari FRM, et al. Survey on Use of Local and Systemic Corticosteroids in the Management of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Identification of Unmet Clinical Needs. *J Pers Med*. 2022 May 29;12(6):897.
95. Vasudev M, Torabi SJ, Michelle L, Meller LLT, Birkenbeuel JL, Roman KM, et al. The rising cost of rhinologic medications. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2023 Sep;131(3):327–32.
96. Norelli F, Schiappoli M, Senna G, Pinter P, Olivieri B, Ottaviano G, et al. Adherence to Intranasal Steroids in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis Prior to and during Biologic Therapy: A Neglected Matter. *J Clin Med*. 2024 Feb 13;13(4):1066.
97. Champion NJ, Brugger J, Tu A, Stanek V, Brkic FF, Bartosik TJ, et al. The “real life” efficacy of dupilumab is independent of initial polyp size and concomitant steroids in CRSwNP. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2023 Jan 1;52(1).

8. Ringraziamenti

Desidero ringraziare il Professor Massimiliano Garzaro per avermi dato l'opportunità di prendere parte a questo progetto e per la sua guida, il sostegno e la pazienza dimostrata per tutta la durata di questo percorso.

Ringrazio sinceramente la Dott.ssa Valeria Dell'Era, per il suo aiuto nell'elaborazione del progetto di studio e nella successiva stesura della tesi.

Un sentito ringraziamento alla Professoressa Daniela Ferrante per il suo fondamentale apporto nell'elaborazione statistica dei risultati dello studio, aspetto cruciale per la corretta riuscita del lavoro.

Ringrazio infine il mio tutor, la Dott.ssa Ottavia Barozza, per il suo tempo dedicato, per i preziosi consigli e il per costante supporto durante tutta la fase di sviluppo della tesi.