

Pneumopillole / *Pneumo pills*

Terapia personalizzata in rinosinusite cronica polipoide e asma grave: l'importanza della gestione multidisciplinare

Target therapy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and severe asthma: the importance of the multidisciplinary management

Sara Munari, Walter Cestaro, Francesco Gialdini

UOC Otorinolaringoiatria, Ospedale San Valentino, AULSS 2 Marca Trevigiana, Montebelluna (TV)

Riassunto

La rinosinusite cronica polipoide mediata da infiammazione di tipo 2 è una patologia invalidante spesso associata a comorbidità come l'asma. Negli ultimi anni le forme non responsive a trattamento medico e/o chirurgico possono essere trattate con anticorpi monoclonali con *outcome* noti da tempo sull'asma e recentemente riconosciuti anche per la rinosinusite cronica polipoide. L'approccio multidisciplinare è fondamentale per selezionare correttamente i pazienti candidabili al trattamento tenendo conto anche delle comorbidità e monitorando la risposta alla terapia. Il focus della ricerca è sui predittori clinici di risposta al trattamento per garantire ai pazienti una terapia personalizzata riducendo i costi e migliorando la qualità di vita.

Parole chiave: rinosinusite cronica, farmaci biologici, asma, terapia personalizzata, multidisciplinare

Summary

Type 2 chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) is a severe condition often associated with comorbidities including asthma. In recent years biologics are an emerging treatment option for patients with severe uncontrolled forms, with well-known outcomes in asthma and recently recognized for CRSwNP as well. The multidisciplinary management is essential to select the patients eligible for treatment while also taking into account comorbidities and response to therapy. Currently the main area for future research should involve defining clinical predictors of disease response to treatment, to ensure patients receive personalized therapy while reducing financial burden and improving quality of life.

Key words: chronic rhinosinusitis, biologics, asthma, target therapy, multidisciplinary

Inquadramento

La rinosinusite cronica polipoide (CRSwNP) è una patologia invalidante che colpisce il 30% circa dei pazienti con rinosinusite cronica¹, con una prevalenza che in Europa oscilla tra il 2,1 e il 4,3% della popolazione generale². Si tratta di un disordine infiammatorio eterogeneo nella sua presentazione, poiché entrano in gioco tre tipi diversi di infiammazione (endotipo 1, 2 e 3) con produzione di citochine diverse³. L'endotipizzazione in infiammazione di tipo 2 è fondamentale per definire quali pazienti avranno una malattia più aggressiva, spesso associata a comorbidità e con maggior tendenza alla recidiva dopo chirurgia, e di conseguenza per valutare il tipo di trattamento più corretto. L'infiammazione di tipo 2 si

Ricevuto/Received: 19/04/2023
Accettato/Accepted: 08/05/2023

Corrispondenza

Sara Munari
UOC Otorinolaringoiatria, Ospedale San Valentino, AULSS 2 Marca Trevigiana, via Palmiro Togliatti 1, 31044 Montebelluna (TV)
sara.munari@aulss2.veneto.it

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Munari S, Cestaro W, Gialdini F. Terapia personalizzata in rinosinusite cronica polipoide e asma grave: l'importanza della gestione multidisciplinare. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2023;38:64-67. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-N684>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

riscontra in circa l'80% dei casi di CRSwNP in Europa e nel 95% dei casi di CRSwNP moderata e grave ^{4,5} ed è caratterizzata da livelli elevati di IgE e di eosinofili sierici, questi ultimi predittivi di recidiva di malattia.

Contenuto

Un *workup* diagnostico multidisciplinare è fondamentale, in particolar modo per le CRSwNP tipo 2 non controllate (pazienti trattati con dose massimale di corticosteroide sistemico (OCS) e inalatorio e/o pazienti recidivati dopo chirurgia), per consentire interventi farmacologici precoci e mirati, come raccomandato dalle attuali linee guida, prevenendo così un possibile peggioramento della malattia. Il team multidisciplinare dovrebbe includere oltre all'otorinolaringoiatra, uno pneumologo e un allergologo, data l'alta prevalenza di asma concomitante (~50%), atopia (~30%), e N-ERD (10-30%) ⁶. Nell'endotipo T2 con prevalente infiammazione eosinofila l'asma si manifesta a volte più tardivamente, in forma più severa e con un maggior grado di ostruzione delle vie aeree; nel caso di inadeguata risposta a terapia medica, i pazienti devono essere studiati approfonditamente per definire le possibili cause ed escludere comorbidità come per esempio l'EGPA. Circa il 40% delle CRSwNP non sono ben controllate, con una conseguente riduzione della qualità di vita, necessità di cicli frequenti di corticosteroide sistemico e interventi di revisione chirurgica con tassi di recidiva che arrivano fino al 40% dopo 18 mesi dal trattamento ⁷.

Il meccanismo fisiopatologico condiviso da rinosinusite cronica polipoide e asma è alla base dell'utilizzo degli anticorpi monoclonali i quali consentono un trattamento mirato, con effetto target a diversi livelli della cascata infiammatoria e con *outcomes* già noti da tempo sull'asma e riconosciuti negli ultimi anni anche per la rinosinusite cronica polipoide. In Italia i farmaci biologici approvati per asma grave sono attualmente 4 (omalizumab, mepolizumab, benralizumab e dupilumab) e a breve sarà disponibile tezepelumab. Per quanto riguarda invece la CRSwNP associata ad infiammazione tipo 2, i biologici sono attualmente 3. L'EPOS 2020 ha stabilito quali sono i criteri di eleggibilità al trattamento con tali molecole ed i relativi criteri di risposta alla terapia (Figg. 1, 2), revisionati da EUFOREA 2021 ^{8,9}.

Il primo farmaco utilizzato in Italia per la poliposi nasale è stato dupilumab, un anticorpo monoclonale anti recettore dell'IL-4/IL-13, approvato nel 2019 e prescrivibile per poliposi grave [punteggio *Nasal Polyp Score* (NPS) ≥ 5 o *Sinonasal Outcome Test* (SNOT-22) ≥ 50] e non controllata (pazienti che non hanno raggiunto il controllo della malattia con corticosteroidi orali (OCS) e/o chirurgia). Successivamente sono stati introdotti anche omalizumab, un anticorpo anti IgE già ampiamente utilizzato per asma, e mepolizumab, un anticorpo monoclonale anti IL-5.

Queste tre molecole sono state approvate con degli studi in cui l'effetto del biologico è stato confrontato con il placebo, in aggiunta a un trattamento continuativo

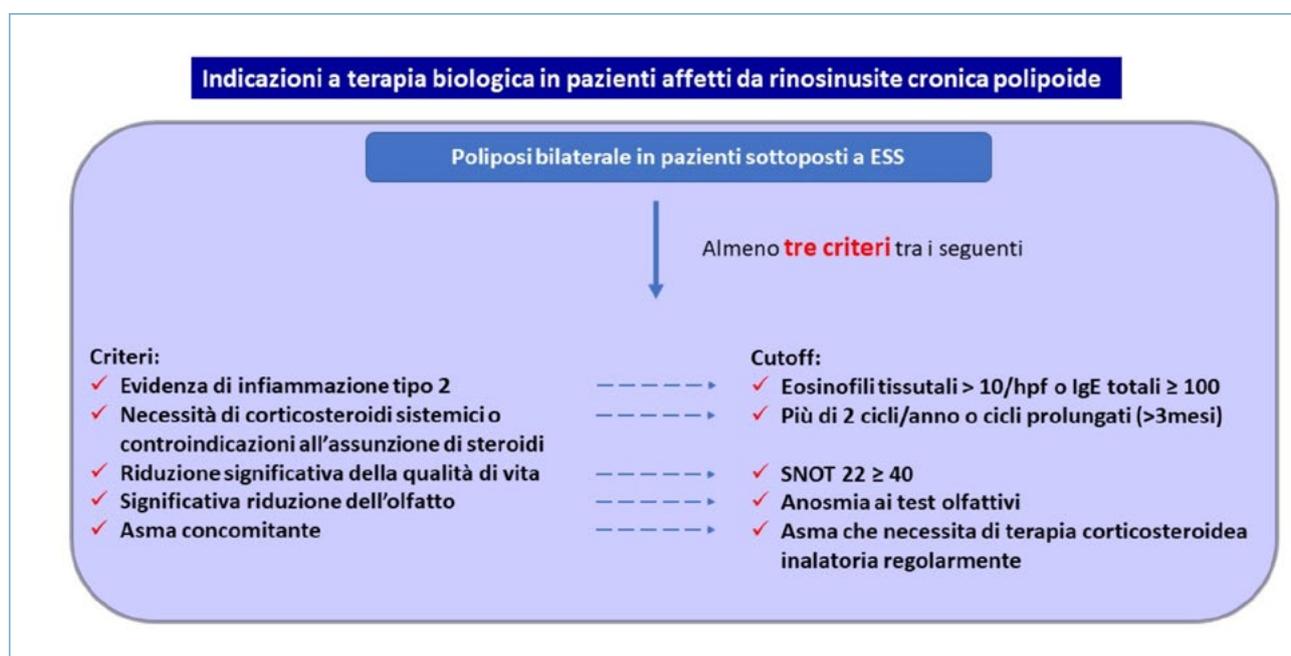


Figura 1. Criteri di eleggibilità a terapia biologica in CRSwNP. CRSwNP: chronic rhinosinusitis with nasal polyps; SNOT 22: Sinonasal Outcome Test 22.

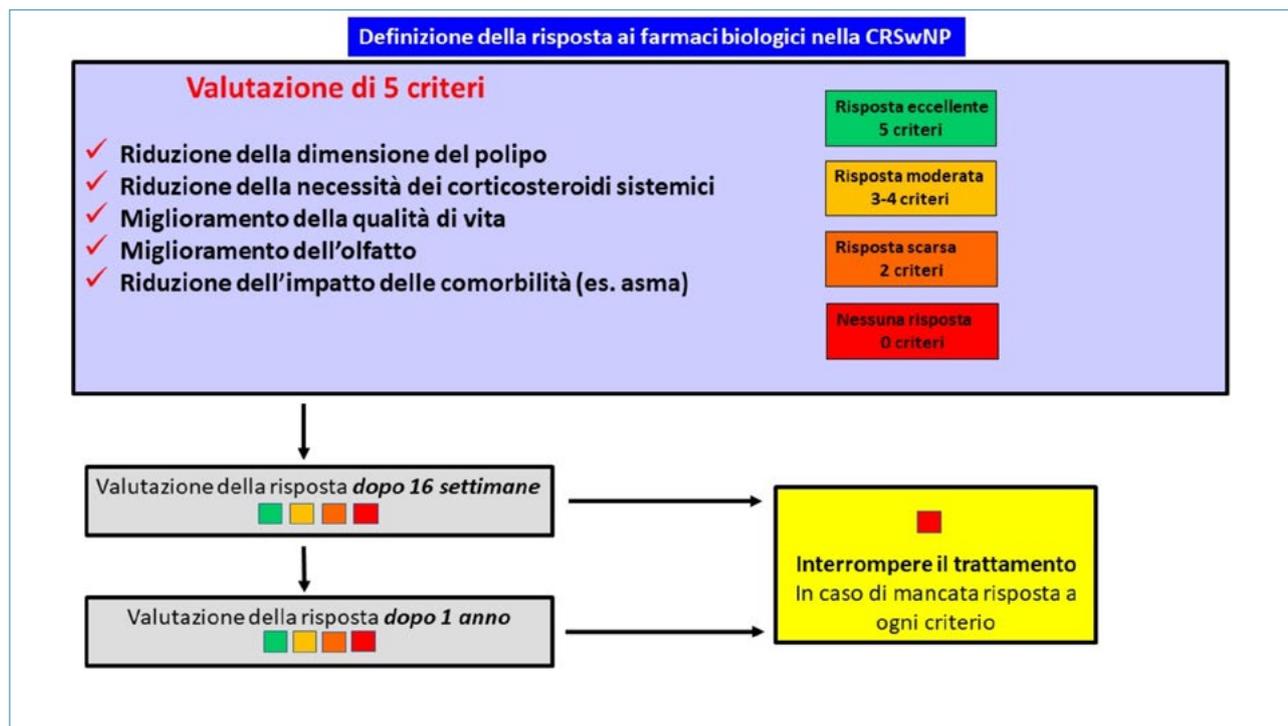


Figura 2. Criteri di risposta a terapia biologica.

con corticosteroidi intranasali. In tutti gli studi di fase 3 gli *endpoint* primari sono stati rispettati, con una riduzione dell'NPS e del *Nasal Congestion Score* (NCS), un incremento della qualità di vita misurato mediante il questionario SNOT-22 ed un miglioramento dell'olfatto, in particolare con dupilumab che ha dimostrato un'efficacia maggiore e duratura nel tempo. Da questi *trial* è emersa anche una riduzione fino al 74% di necessità di OCS e dell'83% di interventi chirurgici, dati confermati anche in *real life* ¹⁰.

Implicazioni applicative

Il compito degli specialisti del board multidisciplinare è quello di selezionare correttamente i pazienti studiandone l'endotipo e le eventuali comorbidità, per dare un'indicazione terapeutica personalizzata. La presenza di comorbidità (asma e poliposi, NSAID) agisce negativamente sul controllo delle patologie delle alte e basse vie aeree, e in questi casi la valutazione multidisciplinare diventa indispensabile per garantire la scelta terapeutica migliore, sia in termini di farmaco biologico, sia in termini di sinergia delle patologie per migliorare il controllo l'una dell'altra. La risposta al farmaco viene valutata dopo 6 mesi dall'inizio del trattamento ma poiché un 38% dei pazienti è "late responder", è indicato proseguire il trattamento fino a 12 mesi. In caso di inadeguata risposta si prenderà in considerazione l'opzione chirurgica o in alternativa

uno *switch* ad un altro biologico tenendo conto delle comorbidità e dei sintomi più invalidanti per il paziente. Attualmente gli anticorpi monoclonali rappresentano una valida opzione terapeutica per migliorare la qualità di vita di pazienti con malattia infiammatoria di tipo 2 scarsamente controllata, tuttavia non ci sono parametri validati che aiutino a predire la risposta individuale a questi farmaci. La conoscenza della fisiopatologia e dei biomarcatori implicati, con un particolare focus alla citologia nasale, rappresentano le principali aree di ricerca per l'identificazione dei predittori clinici di risposta alla terapia, indirizzandoci sempre più verso una medicina di precisione.

Key messages

- L'endotipizzazione, e quindi la differenziazione tra infiammazione di tipo 2 e infiammazione non di tipo 2, è alla base della determinazione dell'eleggibilità al trattamento con terapie biologiche mirate in CRSwNP e asma.
- L'approccio multidisciplinare è fondamentale, in particolare per le forme di malattia scarsamente controllata con terapia medica e/o chirurgica, per garantire la miglior strategia di trattamento.
- La conoscenza approfondita della fisiopatologia e la ricerca di biomarcatori predittivi di risposta alla terapia (inclusa la citologia nasale) permetteranno di gestire i pazienti con trattamenti personalizzati.

Bibliografia

- 1 Chen S, Zhou A, Emmanuel B, et al. Systematic literature review of the epidemiology and clinical burden of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Curr Med Res Opin* 2020;36:1897-1911. <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1815682>
- 2 Khan A, Vandeplas G, Huynh TMT, et al. The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN) rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *Rhinology* 2019;57:32-42. <https://doi.org/10.4193/Rhin17.255>
- 3 Ahern S, Cervin A. Inflammation and endotyping in chronic rhinosinusitis-a paradigm shift. *Medicina (Kaunas)* 2019;55:95. <https://doi.org/10.3390/medicina55040095>
- 4 Bachert C, Marple B, Hosemann W, et al. Endotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: pathology and possible therapeutic implications. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:1514-1519. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.007>
- 5 Gill AS, Pulsipher A, Sumsion JS, et al. Transcriptional changes in chronic rhinosinusitis with asthma favor a type 2 molecular endotype independent of polyp status. *J Asthma Allergy* 2021;14:405-413. <https://doi.org/10.2147/JAA.S301825>
- 6 Novelli F, Bacci E, Latorre M, et al. Comorbidities are associated with different features of severe asthma. *Clin Mol Allergy* 2018;16:25. <https://doi.org/10.1186/s12948-018-0103-x>
- 7 van der Veen J, Seys SF, Timmermans M, et al. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. *Allergy* 2017;72:282-290. <https://doi.org/10.1111/all.12983>
- 8 Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. *Rhinology* 2020;58:82-111. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.601>
- 9 Bachert C, Han JK, Wagenmann M, et al. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: definitions and management. *Allergy Clin Immunol* 2021;147:29-36. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.11.013>
- 10 Ottaviano G, Saccardo T, Rocuzzo G, et al. Effectiveness of dupilumab in the treatment of patients with uncontrolled severe CRSwNP: a “real-life” observational study in naïve and post-surgical patients. *J Pers Med* 2022;12:1526. <https://doi.org/10.3390/jpm12091526>