

La gestione del paziente con rinosinusite cronica e poliposi nasale in Italia: expert opinion sul percorso diagnostico-terapeutico

Francesco Menzella¹, Diego Bagnasco², Maria Beatrice Bilò^{3,4}, Marco Caminati⁵, Carlo Cavaliere⁶, Marco Contoli⁷, Alessio De Massimi⁸, Stefania Gallo^{9,10}, Andrea Matucci¹¹, Giancarlo Ottaviano¹², Oliviero Rossi¹¹, Veronica Seccia¹³, Martino Emmi¹⁴, Frank Rikki Mauritz Canevari^{15,16}

¹UOC Pneumologia Distretto di Asolo – AULSS2 Marca Trevigiana, Treviso - Italy; ²Centro Asma Grave, IRCCS Policlinico San Martino, Genova - Italy; ³Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Ancona - Italy; ⁴Allergologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche, Ancona - Italy; ⁵Allergologia Asma e Immunologia Clinica – Dipartimento di Medicina Università di Verona, Verona - Italy; ⁶Dipartimento di Organi di Senso, Sapienza Università di Roma, Roma - Italy; ⁷Malattie Apparato Respiratorio – Dipartimento di Medicina Traslazionale Università di Ferrara, Ferrara - Italy; ⁸UOS di Otorinolaringoiatria, Servizio di Rinologia e Chirurgia endoscopica naso-sinusale – Azienda Sanitaria Friuli Occidentale, Ospedale San Vito al Tagliamento, San Vito al Tagliamento, Pordenone - Italy; ⁹Clinica Otorinolaringoiatrica, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, ASST Sette Laghi, Varese - Italy; ¹⁰UPLoad Research Center, Università degli Studi dell'Insubria, Varese - Italy; ¹¹Allergologia – Ospedale Careggi di Firenze, Firenze - Italy; ¹²Otorinolaringoiatria – Ospedale Università di Padova, Padova - Italy; ¹³UO Otorinolaringoiatria Audiologia Foniatria Universitaria – Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa - Italy; ¹⁴Novartis Farma S.p.A., Milano - Italy; ¹⁵IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova - Italy; ¹⁶Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Diagnostiche Integrate (DISC), Università di Genova, Genova - Italy

Management of patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in Italy: expert opinion on the diagnostic-therapeutic approach

Chronic rhinosinusitis (CRS) is an inflammatory disease that affects the nasal mucosa and the paranasal sinuses; it can be characterized by nasal polyposis (CRSwNP) in up to 30% of cases. CRSwNP is frequently associated with bronchial asthma and patients affected show a greater severity of clinical disease with a significantly worse quality of life.

CRSwNP shows predominantly an underlying activation of type 2 inflammatory pathways with the increase of eosinophils, IgE, interleukin (IL)-4, IL-5 and IL-13. Biological drugs that target inflammatory molecules are currently a therapeutic option recognized by guidelines for the treatment of uncontrolled form of the disease.

The correct definition of the target patient, the type of biological drug to be used and the timing of intervention are crucial to guarantee a personalized therapy and optimize the cost/effectiveness of the treatment.

A panel of Italian pneumologists, allergologists, immunologists and ear, nose and throat specialists discussed in a series of virtual expert meetings the main criteria for patient characterization and therapeutic decision, highlighting multidisciplinary, the constant dialogue between doctor and patient, the organization in networks and the use of registries as strategies to implement the management of CRSwNP patients, to reach the personalization of the treatment and the best use of the biological drug(s).

Keywords: Biological drugs, Chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP, Nasal polyposis, QoL, Quality of life, Systemic steroids

Introduzione

La rinosinusite cronica (CRS) è una malattia di natura infiammatoria, che interessa la mucosa nasale e i seni paranasali, con una prevalenza che varia a seconda delle aree

geografiche: in Europa si stima che circa l'11% della popolazione adulta ne soffra (1). I segni e i sintomi prevalenti che definiscono la CRS sono ostruzione e congestione nasale, rinorrea anteriore/posteriore, dolore/pressione facciale (frontale, mascellare, al vertice), ipo/anosmia e disturbi del sonno. La CRS può presentarsi senza (rinosinusite cronica senza poliposi nasale, CRSsNP) o con poliposi nasale (rinosinusite cronica con poliposi nasale, CRSwNP). I polipi sono lesioni semitrasparenti, di colore grigio chiaro, simili all'uva, derivanti dall'infiammazione e dal rimodellamento della mucosa dei seni nasali o della cavità nasale (2). Fino al 30% dei pazienti con CRS può presentare la forma fenotipica con poliposi nasale (3). Dal punto di vista del paziente, la CRSwNP ha un impatto significativo sulla qualità della vita (QoL). Rispetto ai pazienti senza poliposi nasale, i pazienti con CRSwNP sperimentano

Received: December 16, 2022

Accepted: February 20, 2023

Published online: March 13, 2023

Indirizzo per la corrispondenza:

Martino Emmi
Novartis Farma S.p.A.
Viale Luigi Sturzo 43,
20154 Milano (MI) - Italy
martino.emmi@novartis.com



punteggi dei sintomi più elevati e una maggiore gravità della malattia clinica. La presenza di CRSwNP non è associata solo a un maggior carico di malattia all'esordio, ma anche a una peggiore gravità della malattia nonostante la chirurgia del seno nasale (4). I pazienti con CRSwNP presentano con maggior frequenza sintomi come la rinorrea e la riduzione del senso dell'olfatto e del gusto rispetto ai pazienti con CRSsNP (5). Da un punto di vista fisiopatologico, la CRSwNP è caratterizzata dall'attivazione di specifici pathway infiammatori che ne definiscono l'endotipo e ne influenzano la gravità, il decorso e la risposta ai trattamenti (1). Nella maggioranza dei casi, la CRSwNP è associata all'attivazione dei pathway infiammatori di tipo 2, con un incremento della concentrazione di eosinofili (sistemica e/o locale), IgE (sistemica o anche solo locale) e interleuchina (IL)-4, IL-5 e IL-13 (6).

I pazienti con CRSwNP presentano frequentemente comorbidità quali asma bronchiale, anche a esordio tardivo e spesso grave, anch'essa caratterizzata da un'impronta infiammatoria di tipo 2, suggerendo l'esistenza di meccanismi immunologici comuni tra le due patologie (1).

La cronicità della malattia e le comorbidità implicano frequenti trattamenti per il controllo dei sintomi ricorrenti, in modo da poter raggiungere una buona QoL. I trattamenti comprendono terapie mediche (corticosteroidi intranasali, steroidi orali) e chirurgiche (1,2). L'elevata frequenza dell'uso di corticosteroidi sistemici è tuttavia associata a complicanze e a eventi avversi che aggravano le comorbidità dei pazienti con CRSwNP più severe (allergie, malattia respiratoria esacerbata da farmaci anti-infiammatori non steroidei -N-ERD) e che rendono complessa la gestione di questi pazienti. Una percentuale che arriva fino al 40% dei pazienti con CRSwNP può mostrare sintomi non controllati al follow-up, nonostante i trattamenti farmacologici e la chirurgia endoscopica sinusale (3), peggiorando notevolmente la QoL e aumentando il burden economico e sociale (elevati costi di gestione ospedaliera e ridotta produttività dei pazienti) (2). Le comorbidità richiedono inoltre che i pazienti vengano seguiti da diversi specialisti, con una crescente necessità di coordinare gli interventi, per ottimizzarne le tempistiche e l'efficacia.

L'introduzione dei farmaci biologici (anticorpi monoclonali diretti contro molecole coinvolte nei meccanismi infiammatori quali IgE, IL-5, IL-4 e IL-13) come opzione terapeutica per il trattamento della CRSwNP ha contribuito a migliorare significativamente gli outcome nei pazienti con malattia non controllata, migliorando la QoL (7) e fornendo la base per il raggiungimento di un trattamento personalizzato, mirato alle caratteristiche peculiari fenotipiche ed endotipiche di ciascun paziente (3) (Tab. I). Tuttavia, l'introduzione delle nuove terapie pone nuovi quesiti nella pratica clinica, quali la corretta definizione della tipologia di paziente target, il momento dell'intervento e la definizione del migliore farmaco biologico per lo specifico feno/endotipo del paziente, per garantire una terapia personalizzata e ottimizzare al contempo il rapporto cost/effectiveness del trattamento nella valutazione degli oneri associati alla gestione della patologia.

Le Linee Guida attuali definiscono la possibilità del trattamento biologico per i pazienti adulti con CRSwNP grave nei quali la patologia non è controllata da un'appropriata terapia medica (p. es., corticosteroidi intranasali) associata a

TABELLA I - Farmaci biologici approvati per il trattamento della CRSwNP

Anticorpo monoclonale	Target	Indicazione terapeutica relativa alla CRSwNP
Omalizumab (9)	IgE	Terapia aggiuntiva ai corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti (≥ 18 anni) con CRSwNP grave per i quali la terapia con i corticosteroidi intranasali non fornisce un controllo adeguato della malattia
Mepolizumab (21)	IL-5	Terapia aggiuntiva ai corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti (≥ 18 anni) con CRSwNP severa per i quali la terapia con corticosteroidi sistemici e/o la chirurgia non forniscono un controllo adeguato della malattia
Dupilumab (8)	IL-4R α , IL-13R α	Terapia aggiuntiva ai corticosteroidi intranasali per il trattamento di adulti (≥ 18 anni) con CRSwNP severa per i quali la terapia con corticosteroidi sistemici e/o la chirurgia non forniscono un controllo adeguato della malattia

IgE: immunoglobuline E.

IL-5: interleuchina 5.

IL-4R α /IL-13R α : catena α comune ai recettori di interleuchina 4 e di interleuchina 13.

corticosteroidi sistemici e/o alla chirurgia (8,9). Pur considerando queste indicazioni, è necessario un approfondimento rispetto ai fattori da considerare per la scelta del trattamento, dal punto di vista sia del medico che del paziente, anche in relazione alle diverse realtà territoriali.

Al fine di identificare i punti critici e le strategie da prendere in considerazione per la scelta del trattamento biologico, un panel di esperti nella gestione della CRSwNP, appartenenti a diverse discipline, si è confrontato durante una serie di meeting virtuali. I risultati emersi dal confronto costituiscono una expert opinion sull'attuale situazione della presa in carico e della gestione del paziente con CRSwNP nella realtà italiana.

Metodi

Sono stati organizzati quattro incontri macroregionali virtuali per le aree Nord-Ovest, Triveneto, Centro-Nord (Emilia-Romagna, Toscana, Marche) e Centro Sud/Isole (Lazio, Abruzzo, Sardegna) nel luglio 2022. Ha partecipato ai meeting uno study group composto da 34 esperti specialisti di allergologia-immunologia, pneumologia, otorinolaringoiatria e farmacia ospedaliera e 5 appartenenti al Medical Affairs di Novartis. La discussione ha riguardato i seguenti punti:

- 1) gestione del paziente con CRSwNP nella pratica clinica e fattori da considerare per la decisione terapeutica;
- 2) criteri per la caratterizzazione del paziente da sottoporre a trattamento biologico;
- 3) ruolo della multidisciplinarietà per una gestione personalizzata del paziente.

Partendo da evidenze di letteratura e dalle indicazioni di trattamento riportate nelle Linee Guida, la discussione degli esperti si è focalizzata sulla pratica clinica in relazione alle diverse realtà regionali. Le opinioni sono state raccolte e presentate come expert opinion.

Risultati e Discussione

Gestione del paziente con CRSwNP nella pratica clinica e fattori da considerare per la decisione terapeutica

Dal confronto tra gli specialisti emergono alcuni punti critici comuni tra le diverse realtà territoriali rispetto al percorso diagnostico, a partire dall'intercettazione del paziente. Molti pazienti, infatti, non sono correttamente identificati nell'ambito della medicina generale o vengono inquadrati in ritardo, quando la patologia è già in fase avanzata. L'intervento dello specialista viene posticipato e spesso può mancare la necessaria sequenzialità delle visite e della richiesta degli esami.

In alcuni casi anche l'inizio della terapia avviene in ritardo a causa dell'impossibilità da parte dello specialista di disporre di un quadro completo delle caratteristiche del paziente (fenotipizzazione ed endotipizzazione, presenza di comorbidità, terapie concomitanti e valutazione della QoL).

Expert Opinion

Per definire la migliore strategia terapeutica è necessario identificare precocemente e caratterizzare il paziente da trattare. La caratterizzazione del soggetto con CRSwNP dovrebbe basarsi su un'accurata anamnesi clinica, sulla valutazione dei sintomi generali e a livello nasale, sulla ricerca di eventuali allergie (prick test e/o RAST), sulla valutazione dei sintomi correlati alle comorbidità, sull'uso di farmaci e su eventuali precedenti interventi chirurgici nasosinusal. La gravità della patologia è legata non soltanto alle caratteristiche della CRSwNP in sé e per sé, ma anche alle condizioni mediche (per esempio, l'allergia) e alle comorbidità (per esempio, l'asma).

Fondamentale è anche la definizione della gravità della patologia attraverso la somministrazione di questionari standardizzati, come la scala analogica visuale (VAS) e lo SNOT (Sino-Nasal Outcome Test) 22: i questionari permettono una classificazione della patologia sulla base della sintomatologia nasale, della QoL e del coinvolgimento della sfera psicologica (imbarazzo, tristezza, senso di frustrazione, irritabilità) e della produttività. In fase anamnestica, è inoltre necessario chiedere al paziente quali terapie abbia assunto nelle due settimane precedenti la compilazione del questionario.

In seguito all'anamnesi e all'analisi della QoL, dovrebbero essere svolti test strumentali per la caratterizzazione dell'estensione della patologia: endoscopia nasale per verificare la presenza di polipi e misurazione del loro volume attraverso il Nasal Polyp Score (NPS), valutazione della presenza di edema, secrezioni, crostosità o cicatrizzazioni ipertrofiche nei pazienti già sottoposti a chirurgia ed eventuali analisi di imaging. La TAC è sempre necessaria nel caso in cui si intenda procedere con un intervento chirurgico.

La raccolta di tutte le informazioni coinvolge necessariamente più specialisti, che collaborano e condividono i dati e, in quest'ottica, l'organizzazione di una rete tra gli specialisti è identificata come una strategia da realizzare in tutte le realtà

territoriali. Una scheda condivisa di raccolta dati compilata in modo sistematico dai diversi specialisti è uno strumento potenzialmente utile per la fenotipizzazione del paziente.

L'intercettazione del paziente target dovrebbe essere implementata attraverso una maggiore sensibilizzazione ed educazione sulla patologia rivolta alla medicina territoriale e un coinvolgimento della stessa in reti con gli specialisti, affinché i dati siano facilmente condivisi e disponibili ai centri di riferimento, per un rapido referral, onde evitare un'eccessiva esposizione del paziente al trattamento con steroidi.

Un contatto migliore tra medicina territoriale e specialistica renderebbe anche più efficiente e rapido il percorso del paziente, ottimizzando il numero di visite specialistiche e di esami necessari per la diagnosi. Al fine di una migliore caratterizzazione, gli esperti sottolineano l'importanza dell'ascolto delle esperienze, delle esigenze e delle necessità del paziente durante le visite o attraverso altre modalità di comunicazione identificate di volta in volta dallo specialista (come per esempio l'erogazione dei questionari sulla qualità della vita che il paziente può compilare in autonomia e/o la comunicazione tra medico e paziente attraverso strumenti digitali).

L'identificazione di un percorso terapeutico comune a tutti i pazienti con CRSwNP non è suggerita in virtù delle differenti caratteristiche individuali e della personalizzazione del trattamento; tuttavia, si riconosce che dopo la diagnosi il paziente debba essere sottoposto alla terapia medica antinfiammatoria standard (steroidi locale). Nei pazienti non controllati adeguatamente dalla terapia standard si può prendere in considerazione l'uso dello steroide sistemico. Vanno però considerate le condizioni generali del paziente e la presenza di altre eventuali patologie (p. es., diabete, ipertensione arteriosa, osteoporosi, ecc.). L'uso del corticosteroide sistemico, al fine di controllare le fasi acute della sintomatologia, è inoltre da considerare solo per brevi cicli (uno o due cicli all'anno, in aggiunta all'uso di corticosteroide nasale), valutando attentamente il rapporto rischio/beneficio e i possibili effetti collaterali. L'intervento chirurgico va preso in considerazione nei pazienti "fitting" per questa opzione terapeutica. Tale approccio di pratica clinica è in accordo con le indicazioni delle Linee Guida EPOS (2) ed EUFOREA (10), secondo le quali la chirurgia è indicata per i pazienti con poliposi nasale che non rispondano adeguatamente alla terapia medica massimale (steroidi continuativa a livello nasale + eventuale corticosteroide orale solo dopo un'opportuna valutazione del rapporto rischio/beneficio e solo per brevi e pochi cicli all'anno). La terapia biologica in questo contesto può essere utilizzata in caso di controllo inadeguato con la terapia steroidea locale, prima o dopo l'intervento chirurgico e/o steroide orale, in base alle caratteristiche fenotipiche del paziente, alle diverse indicazioni specifiche dei trattamenti disponibili e alle possibilità prescrittive locali. È importante considerare che la chirurgia, soprattutto nei casi di patologia avanzata, non è un intervento risolutivo, ma deve essere vista alla pari degli altri interventi farmacologici, per la gestione della cronicità.

In futuro la terapia biologica e la chirurgia dovrebbero poter coesistere, e il trattamento più appropriato dovrà essere scelto accuratamente sulla base delle caratteristiche del paziente: la terapia biologica potrebbe essere preferita in

pazienti con CRSwNP e comorbidità asmatica in virtù dei minori effetti collaterali e per ottimizzare l'intervento sulla componente infiammatoria che sottende le due patologie; inoltre, potrebbe essere utilizzata prima dell'intervento chirurgico e in sinergia con esso, in modo da agire preventivamente sulla componente infiammatoria e da facilitare la riuscita dell'intervento stesso. La chirurgia continuerebbe ad avere un ruolo centrale nella gestione della patologia e potrebbe essere dedicata alla distruzione delle vie aeree, importante per garantire una migliore efficacia della terapia steroidea topica che il paziente dovrà comunque assumere anche durante il trattamento con farmaco biologico. Il punto cruciale è la comprensione di come e quando integrare le modalità di intervento, cosa che rende indispensabile una valutazione multidisciplinare del paziente per quanto riguarda la funzione nasale, bronco-polmonare, e immunologica.

Uno dei maggiori ostacoli all'accesso al biologico come prima linea viene identificato negli elevati costi di gestione. È quindi necessario identificare le caratteristiche che definiscono il paziente target per l'ottimizzazione del risultato terapeutico e dei costi.

Criteria per la caratterizzazione del paziente da sottoporre a trattamento biologico

Le indicazioni sulla scelta del biologico per il trattamento della CRSwNP sono attualmente definite dalle Linee Guida EPOS (soggetti che presentano una poliposi nasale diffusa bilaterale sottoposti a chirurgia o pazienti non sottoposti a chirurgia, nel caso non siano "fit" per la chirurgia) che soddisfano almeno 3 criteri: infiammazione di tipo 2, due cicli di terapia con steroidi sistemici/anno o controindicazione alla terapia steroidea, bassa QoL definita da SNOT-22 > 40, anosmia, preferibilmente valutata tramite un test olfattivo validato, e presenza di asma (2). Data la specifica azione dei farmaci biologici su specifici bersagli coinvolti nei pathway infiammatori, il razionale per il loro utilizzo si basa sull'identificazione della presenza di biomarker a livello sistemico e tissutale; tuttavia, attualmente manca una specifica indicazione dei biomarker da considerare per l'individuazione del paziente ideale che possa beneficiare maggiormente della terapia biologica, anche a causa della carenza di dati real-world.

Expert Opinion

Come avviene per la decisione terapeutica nei pazienti con asma grave, l'identificazione dello specifico endotipo infiammatorio (endotipizzazione) del paziente potrebbe indirizzare la scelta del trattamento (11,12). La disponibilità del farmaco biologico non deve essere intesa come possibilità di trattare tutti i pazienti, ma proprio a causa della specificità del target è fondamentale identificare quei pazienti che presentano le caratteristiche endotipiche più adatte per essere sottoposti alla terapia, allo scopo di evitare l'inappropriatezza terapeutica. Non tutti i pazienti con CRSwNP presentano manifestazioni che comportano un innesco dell'immunoflogosi. In particolare, il tessuto polipoide risulta meno reattivo alla terapia medica in pazienti che sono già andati incontro a diversi interventi chirurgici e che hanno poi ricidivato: in questi casi, i tessuti della mucosa tendono a diventare sempre più fibrotici, e questo potrebbe determinare una minore

efficacia dei corticosteroidi e dei farmaci biologici: questi casi dovrebbero pertanto essere inquadrati e trattati a livello otorinolaringoiatrico.

La valutazione del paziente dovrebbe includere la citologia nasale (13) associata a un esame bioptico del tessuto polipoide per l'analisi dell'immunoflogosi tissutale attraverso biomarker quali livelli di eosinofilia, di IgE specifiche e di interleuchine, mast cellule, peristina e ulteriori marker tissutali (14,15) (Fig. 1). La raccolta dei dati immunologici permetterebbe l'endotipizzazione e il rapido riconoscimento del tipo di pathway coinvolti, evidenziando i possibili interventi efficaci per controllare l'infiammazione, evitando la fase di rimodellamento più avanzata determinata da una maggiore estensione del fenomeno di sostituzione del tessuto epiteliale funzionale della mucosa nasale con tessuto fibrotico, che a sua volta può determinare una minore responsività alla terapia medica, risultando così in una forma della patologia più difficile da trattare.

Il ruolo dei biomarker a livello nasale nella pratica clinica è tuttavia ancora in fase di studio e si evidenzia la mancanza di un biomarker che possa predire la risposta al trattamento. Inoltre, è necessario verificare attraverso dati di real-world se i livelli di IgE possano suggerire l'efficacia della risposta alla terapia biologica, perché pazienti con bassi livelli di IgE potrebbero comunque beneficiare del trattamento con omalizumab: tale biologico infatti è risultato efficace nel trattamento di pazienti con CRSwNP sia allergici che non allergici per quanto riguarda i sintomi nasali e la QoL (16) e un suo utilizzo limitato ai soli pazienti con elevate IgE potrebbe escludere potenziali beneficiari dal trattamento. In effetti, la letteratura ha sottolineato anche l'importanza del ruolo dell'enterotossina dello *Staphylococcus Aureus* nell'eziopatogenesi della CRSwNP. Questa tossina viene definita un "superantigene", in grado cioè di determinare la produzione di IgE policlonali specifiche nella mucosa nasale, che a loro volta possono innescare l'infiammazione (17), indipendentemente dalla presenza di atopia. Questo pathway infiammatorio è abbastanza comune nei pazienti affetti da CRSwNP e asma e non sempre c'è una correlazione con i livelli di IgE rilevati nel siero.

Nella ricerca di ulteriori marker, invasivi e non, che possano essere predittivi di una migliore risposta al trattamento con omalizumab dei pazienti affetti da CRSwNP sono ancora necessarie conferme derivanti dalla pratica clinica. Nelle analisi di sottogruppo degli studi registrativi POLYP 1 e POLYP 2, omalizumab si è dimostrato efficace indipendentemente dai livelli di concentrazione ematica degli eosinofili al basale, dalla precedente chirurgia, dalla comorbidità asmatica e dalla sensibilità all'aspirina (18). Un recente studio prospettico di real-life svolto su 22 pazienti in Cina ha indicato che punteggi peggiori del Lund-Mackay score (LMS) (indicativi di una maggiore ostruzione dei seni nasali) sono biomarker moderatamente predittivi di un miglioramento dei sintomi soggettivi e della QoL dopo 24 settimane di trattamento con omalizumab. Inoltre, la comorbidità asmatica caratterizzata da riacutizzazioni lievi può essere un biomarker moderatamente predittivo di un miglioramento del senso dell'olfatto in seguito al trattamento con omalizumab per 24 settimane (19). Di conseguenza, ulteriori studi, anche nella popolazione caucasica,

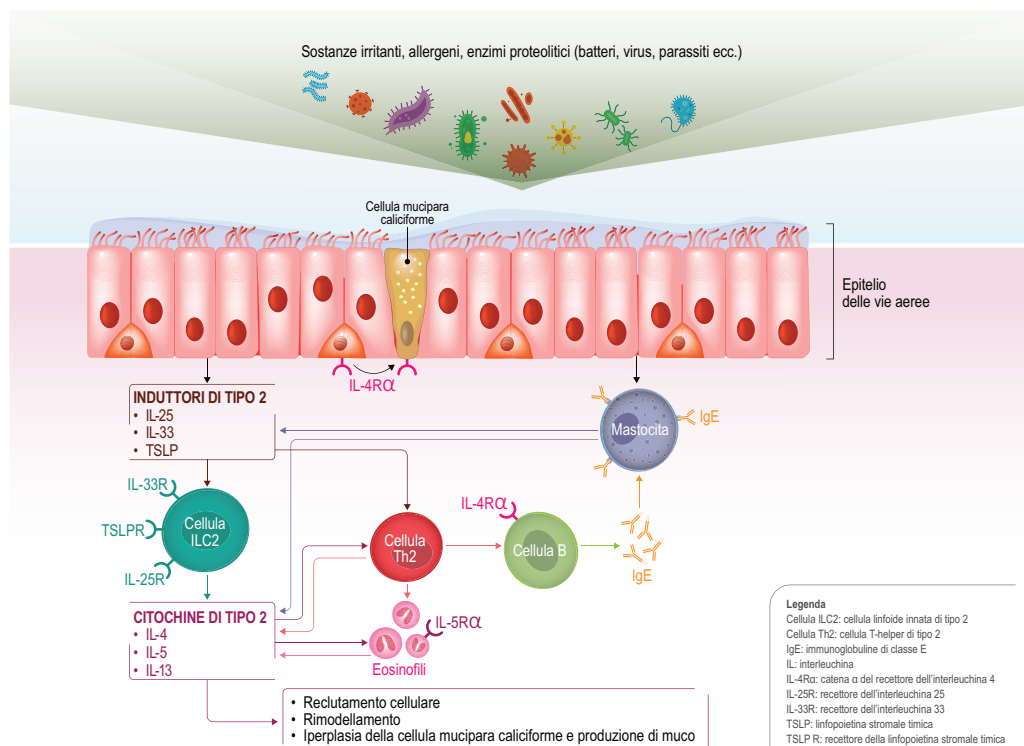


Fig. 1 - Schema dei principali player coinvolti nell'infiammazione di tipo 2.

saranno necessari per determinare il ruolo di questi biomarker per definire quali pazienti possono avere una migliore risposta a omalizumab.

Tutto ciò arricchisce ulteriormente il quadro dei biomarker da tenere in considerazione nella scelta del miglior trattamento terapeutico per il paziente.

In quest'ottica, la raccolta di dati real-world e l'implementazione dei registri quali il Rhinosinusitis Italian Network (RINET) permetteranno in futuro di avere informazioni sulle caratteristiche dei pazienti e sui corrispondenti outcome associati al trattamento, con un monitoraggio nel tempo dei biomarker e la possibile identificazione di quelli maggiormente utili per la scelta della terapia e per la definizione della sua efficacia. La valutazione dei dati potrebbe idealmente facilitare la scelta tra biologico, trattamento farmacologico e/o chirurgia e fornire indicazioni anche sulla scelta tra i diversi biologici disponibili.

La valutazione delle esigenze del paziente, attraverso colloqui con lo specialista o con i "patient reported outcome" è di fondamentale importanza per l'empowerment del paziente, che viene coinvolto nella decisione terapeutica: quest'ultima deve essere calibrata in relazione alle problematiche del paziente e alle sue aspettative. Viene sottolineato dagli specialisti come sia centrale il dialogo con il paziente, affinché egli comprenda le potenzialità ma anche i potenziali limiti del farmaco biologico.

La multidisciplinarietà come strumento per il miglioramento della gestione del paziente con CRSwNP

Alla luce di quanto evidenziato sul percorso diagnostico e terapeutico emerge chiaramente l'importanza della multidisciplinarietà come lo strumento più adatto per la gestione

del paziente complesso con CRSwNP. In particolare, per l'uso dei farmaci biologici, si configura la necessità di competenze specialistiche adeguate che tengano conto delle diverse componenti della patologia (coinvolgimento delle vie aeree superiori e inferiori, allergie, ipersensibilità ai farmaci, infezioni ricorrenti, valutazione delle strutture nasali e della QoL del paziente) e di un centro di riferimento di area dove il paziente possa essere assistito. Nell'esperienza clinica real-life sono comuni le situazioni complesse, con pazienti con una storia di patologia di lunga durata, sottoposti a trattamenti diversi anche per le comorbidità presenti, per i quali la decisione terapeutica risulta complicata e non chiaramente definita dalle Linee Guida. Per questi pazienti l'intervento multidisciplinare è determinante; l'introduzione di approcci innovativi come l'utilizzo dell'intelligenza artificiale può rappresentare un supporto nell'identificazione di migliori strategie terapeutiche, in relazione all'elevato numero di possibili comorbidità (20).

Expert Opinion

La multidisciplinarietà deve diventare la realtà per la gestione della CRSwNP in tutte le aree del territorio nazionale. In alcune zone essa è già messa in pratica con l'istituzione di ambulatori condivisi tra pneumologo, allergologo e otorinolaringoiatra, a cui si affiancano di volta in volta in casi specifici altre figure specialistiche necessarie per la valutazione delle comorbidità. Gli ambulatori sono istituiti con cadenza regolare o al bisogno, secondo le disponibilità della struttura e degli specialisti. Anche in assenza di un ambulatorio condiviso, l'assistenza multidisciplinare al paziente con CRSwNP deve essere assicurata attraverso la registrazione degli esami in una cartella condivisa per via telematica. In

questo modo, in caso di necessità, lo specialista di riferimento può rapidamente confrontarsi con le altre figure specialistiche che hanno già a disposizione tutti i dati necessari alla valutazione del caso.

L'organizzazione degli esperti in reti come quella del RINET assicura uno scambio costante di informazioni tra specialisti della stessa area, ma anche tra aree lontane, permettendo la condivisione di conoscenze, la discussione di casi clinici e l'accesso al database per i dati di real-life. La condivisione delle conoscenze e la collaborazione trasversale, con il superamento delle barriere tra le specialità, riducono potenzialmente le probabilità di intraprendere trattamenti inefficaci.

Affinché i percorsi del paziente a livello ospedaliero e territoriale siano adeguatamente strutturati, sono richiesti interventi in sede regionale e aziendale, a partire dalla condivisione con le istituzioni delle informazioni sulle necessità terapeutiche per le opportune considerazioni economiche. Va inoltre portata all'attenzione delle istituzioni la necessità di realizzazione di un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) dove mancante.

Conclusioni

Il percorso del paziente con CRSwNP è reso complesso dai numerosi sintomi e comorbidità che concorrono alla definizione della gravità della malattia. L'avvento dei farmaci biologici rappresenta un potenziale miglioramento del trattamento e della QoL dei pazienti. L'approccio al farmaco biologico deve essere ottimizzato nella pratica clinica attraverso la discussione e il confronto tra gli specialisti, in modo che possa essere indirizzato a quei pazienti che ne possono maggiormente beneficiare, per ridurre l'inappropriatezza terapeutica e il burden economico.

L'approccio multidisciplinare, l'organizzazione in reti e l'utilizzo dei registri sono individuati come le strategie fondamentali per la definizione di un linguaggio comune tra gli specialisti e il paziente, per implementare il collegamento tra centri specialistici e territorio, la diagnosi e la gestione del paziente, con l'obiettivo della personalizzazione della cura.

Acknowledgements

We would like to thank Caterina Lucchini, independent medical writer, and Health Publishing & Services Srl for their editorial support. We would like to thank the study group of experts who participated to the macroregional meetings for their contribution to this paper: Elona Begvarfaj, Francesco Berni Canani, Luisa Brussino, Francesco Bussu, Mauro Cancian, Paolo Giocondo Castelnuovo, Andrea Ciofalo, Caterina Colangelo, Fabiano Di Marco, Chiara Frignani, Massimiliano Garzaro, Alessia Gatta, Enrico Heffler, Fabio Lena, Daniela Lucidi, Simona Marconi, Gian Luigi Marseglia, Simonetta Masieri, Yaser Musallam, Giorgio Piacentini, Pietro Pirina, Fabio Luigi Massimo Ricciardolo, Francesca Spinelli, Andrea Vianello, Danilo Raffaele Villalta.

Disclosures

Conflict of interest: **ME** is an employee of Novartis Farma. **FM** received financial support as principal investigator from

AstraZeneca, Chiesi Farmaceutici, GlaxoSmithKline, Novartis e Sanofi and received speaker fees from Angelini Pharma, AstraZeneca, Chiesi Farmaceutici, GlaxoSmithKline, Neopharmed Gentili, Novartis e Sanofi. **MBB** received speaker fees from AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Novartis e Sanofi. **MC** received research support from AstraZeneca e GlaxoSmithKline and received speaker fees from AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Novartis e Sanofi.

Financial support: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors. Editorial support was funded by Novartis Farma (Milan, Italy) in adherence to Good Publication Practice Guidelines

Bibliografia

- Bachert C, Marple B, Schlosser RJ, et al. Adult chronic rhinosinusitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):86. [CrossRef PubMed](#)
- Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(suppl S29):1-464. [CrossRef PubMed](#)
- De Corso E, Bilò MB, Matucci A, et al. Personalized Management of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in Clinical Practice: A Multidisciplinary Consensus Statement. *J Pers Med*. 2022;12(5):846. [CrossRef PubMed](#)
- Bachert C, Bhattacharyya N, Desrosiers M, Khan AH. Burden of Disease in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Asthma Allergy*. 2021;14:127-134. [CrossRef PubMed](#)
- Dietz de Loos DA, Hopkins C, Fokkens WJ. Symptoms in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Laryngoscope*. 2013;123(1):57-63. [CrossRef PubMed](#)
- Bachert C, Gevaert P, Hellings P. Biotherapeutics in Chronic Rhinosinusitis with and without Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(6):1512-1516. [CrossRef PubMed](#)
- Mullol J, Azar A, Buchheit KM, Hopkins C, Bernstein JA. Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: Quality of Life in the Biologics Era. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(6):1434-1453.e9. [CrossRef PubMed](#)
- European Medicines Agency. Dupixent (Dupilumab). Summary of Product Characteristic 2021 [Online](#)
- European Medicines Agency. Xolair (Omalizumab). Summary of Product Characteristic 2020 [Online](#)
- Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019;74(12):2312-2319. [CrossRef PubMed](#)
- Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(2):219-233. [CrossRef PubMed](#)
- Pavlidis S, Takahashi K, Ng Kee Kwong F, et al; on behalf of the U-BIOPRED Study Group. "T2-high" in severe asthma related to blood eosinophil, exhaled nitric oxide and serum periostin. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1800938. [CrossRef PubMed](#)
- Paoletti G, Malvezzi L, Riccio AM, et al. Nasal cytology as a reliable non-invasive procedure to phenotype patients with type 2 chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *World Allergy Organ J*. 2022;15(11):100700. [CrossRef PubMed](#)
- Workman AD, Kohanski MA, Cohen NA. Biomarkers in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(4):679-692. [CrossRef PubMed](#)
- Danielides G, Lygeros S, Kanakis M, Naxakis S. Periostin as a biomarker in chronic rhinosinusitis: A contemporary systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2022;12(12):1535-1550. [CrossRef PubMed](#)
- Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1):110-6.e1. [CrossRef PubMed](#)



17. Calabrese C, Seccia V, Pelaia C, et al. S. aureus and IgE-mediated diseases: pilot or copilot? A narrative review. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022;18(6):639-647. [CrossRef PubMed](#)
18. Damask C, Chen M, Holweg CTJ, Yoo B, Millette LA, Franzese C. Defining the Efficacy of Omalizumab in Nasal Polyposis: A POLYP 1 and POLYP 2 Subgroup Analysis. *Am J Rhinol Allergy.* 2022;36(1):135-141. [CrossRef PubMed](#)
19. Zheng M, Sima Y, Liu C, et al. Clinical effectiveness and potential predictability of omalizumab in patients with difficult-to-treat chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma based on the noninvasive markers – A real-life prospective study. *World Allergy Organ J.* 2022;15(10):100702. [CrossRef PubMed](#)
20. Morandini P, Laino ME, Paoletti G, et al. Artificial intelligence processing electronic health records to identify commonalities and comorbidities cluster at Immuno Center Humanitas. *Clin Transl Allergy.* 2022;12(6):e12144. [CrossRef PubMed](#)
21. European Medicines Agency. Nucala (Mepolizumab). Summary of Product Characteristic 2022 [Online](#)

