

Le patologie dell'inflammation tipo2: gli effetti dei farmaci biologici nel trattamento della poliposi nasale

B. Cassiano

SIONG
SOCIETÀ ITALIANA
OTONEUROGERIATRIA

2° Congresso Nazionale POLIPOSIS NASALE
SIONG

21 - 22 - 23 GIUGNO 2023

Hotel Plaza Caserta
Caserta (CE)

BERNARDINO CASSIANO
Responsabile UO ORL
Ospedali Riuniti Area Vesuviana



La nascita della fisica moderna

La relatività del tempo e dello spazio



Bernardino Cassiano

Le patologie dell'inflammatione tipo2: gli effetti dei farmaci biologici nel trattamento della poliposi nasale

B. Cassiano

CRS PRESENTAZIONE CLINICA

Step 1
2 o più sintomi suggestivi di CRS per > 3 mesi

- Congestione nasale
- Secrezioni nasali
- Distorsione dell'olfatto
- Dolore facciale/orbitale

Step 2
Fallimento dei tentativi terapeutici precedenti (Step 1)

o
CRS severa

Step 3
Fallimento dei tentativi terapeutici precedenti (Step 2)

o
CRS severa non controllata

COMORSIDITÀ
asma/dermatite atopica/allergie

| ASSISTENZA DI PRIMO LIVELLO Assistenza primaria/Farmacia | ASSISTENZA DI SECONDO LIVELLO Specialista ORL /Allergologo | ASSISTENZA DI TERZO LIVELLO Rinologo/Pneumologo |
|--|---|--|
| Educare il paziente circa la cronicità della malattia, la necessità di una ottimale aderenza alla terapia, e le modalità per evitare fattori scatenanti di tipo infettivo, occupazionale e ambientale, p.e. Indossando una mascherina | | |
| Ad ogni stadio amministrare sempre una terapia base di mantenimento: lavaggi nasali e/o corticosteroidi topici | | |
| <p>Terapia base di mantenimento: lavaggi nasali e/o corticosteroidi topici intranasali in spray o gocce</p> | <p>3 mesi: VAS ≥ 5</p> <p>vedi antipista in caso di insorgenza di campanelli d'allarme*</p> | <p>Terapia di mantenimento di base (step 2)</p> <p>Corticosteroidi orali e/o antibiotici</p> <p>o nessun miglioramento</p> <p>ESS (Chirurgia endoscopica dei seni paranasali)</p> |
| <p>Ricorso a assistenza di secondo livello</p> <p>Diagnosi di CRS (incluso endoscopia nasale o TC)</p> <p>Screening per comorbidità (e trattamento se necessario)</p> | <p>3-6 mesi: - VAS ≥ 5 - SNOT ≥ 40</p> <p>vedi antipista in caso di insorgenza di campanelli d'allarme*</p> | <p>Terapia di mantenimento di base (step 3)</p> <p>Type 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ab a lungo termine - xilolo - impianto endonasale per il rilascio topico di steroidi - chirurgia di revisione <p>Type 2</p> <ul style="list-style-type: none"> - farmaci biologici - desensibilizzazione all'aspirina in caso di NSAID-ERD - chirurgia di revisione |
| <p>Ricorso a assistenza di terzo livello</p> <p>Endotipizzazione mediante endoscopia nasale, esami del sangue e/o istologia</p> <p>Diagnosi + terapia specifica della CRS secondaria (deficit della vascolite)</p> <p>Criteria per i farmaci biologici secondo EPOS/EUFOREA 2023</p> | <p>Treatmento delle comorbidità</p> | |
| <p>*Campanelli d'allarme: edema periorbitale, dislocazione bulbo oculare, diplopia, oftalmoplegia, ridotta acuità visiva, forte mal di testa, tumefazione frontale, segni di sepsi, segni di meningite, segni neurologici, sintomi unilaterali, sanguinamenti, formazione di croste, cacosmia.</p> | | |

CONVOLGIMENTO DEL PAZIENTE NEL PIANO DI TRATTAMENTO



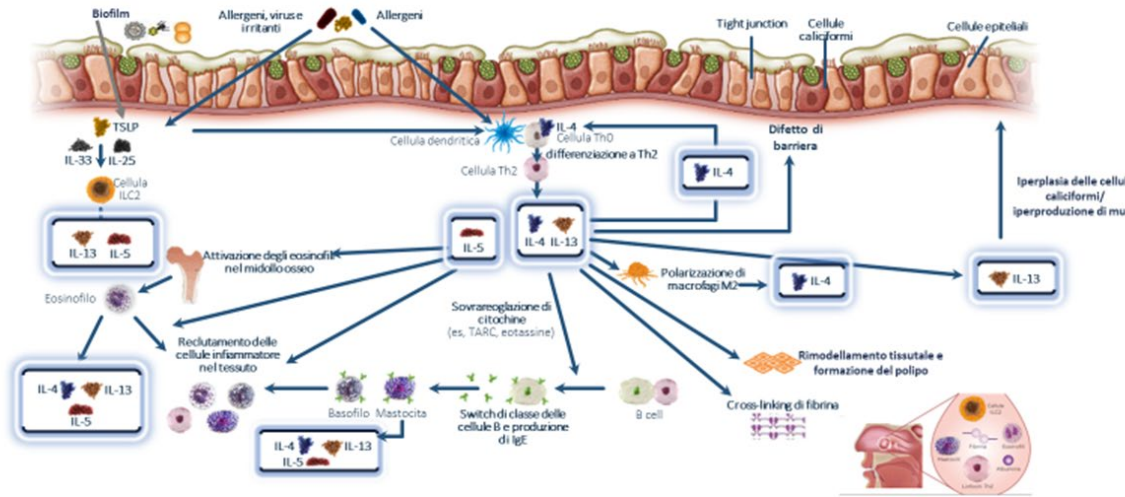
Bernardino Cassiano



Le patologie dell'inflammazione tipo2: gli effetti dei farmaci biologici nel trattamento della poliposi nasale

B. Cassiano

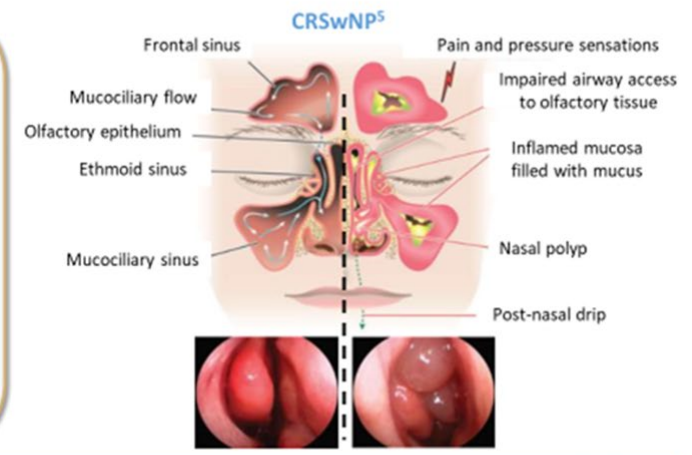
IL-4, IL-13, e IL-5 svolgono una funzione chiave e centrale nell'infiammazione di tipo 2 sottostante la fisiopatologia della CRSwNP



Th0, cellula T nativa T
1. Gandhi NA, et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15:35-50. 2. Kim DW, Cho SH. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9:299-305. 3. Lan F, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:452-460. 4. Foreman A, et al. *Allergy*. 2011;66:1449-1456. 5. Nonaka M, et al. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;152:327-341. 6. Yoshikawa K, et al. *Rhinology*. 2007;45:239-243. 7. Yamada T, et al. *Front Immunol*. 2019;10:74. 8. Wise SK, et al. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4:360-370. 9. Takabayashi T, et al. *Allergy Clin Immunol*. 2013;117:589-592. 10. Schreiner RP. *Ann Rev Pathol*. 2017;12:313-333. 11. Jiao J, et al. *Clin Exp Allergy*. 2016;46:409-416. 12. Doran E, et al. *Front Med*. 2017;4:139. 13. Srinivasa, et al. *J Immunol*. 2009;183:1602-1610.

Severe CRSwNP Is Characterized by Obstruction/Congestion of the Sinuses and Nasal Passages with Debilitating Symptoms

- CRSwNP¹⁻⁴**
- A chronic type 2 inflammatory airway disease, involving:
 - Intrinsic mucosal inflammation, local microbial community, and mucociliary dysfunction
 - Frequently associated with a **type 2 inflammatory signature** (IL-4, IL-13, IL-5)
 - Defined as CRS plus endoscopic evidence of nasal polyps, with symptoms of:
 - Nasal obstruction/congestion
 - Reduced or loss of sense of smell/taste
 - Nasal drainage/drip
 - Facial pain/pressure/pressure
 - Standard of care: INCS, followed by functional ESS
 - Recurrence post-surgery in >50% of patients



In ~80% of patients, * CRSwNP is driven by type 2 inflammation²⁻⁴

¹In Western countries.
1. Schläpfer RP. *Annu Rev Pathol*. 2017;12:331-357. 2. Kato A, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(suppl 2):AB286.
3. Kim DW, Cho SH. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9:299-306. 4. Bachert C, et al. *World Allergy Organ J*. 2014;7:25.

La **flogosi di tipo 2** (o infiammazione di tipo 2) è un meccanismo specifico del sistema immunitario che, secondo le linee guida [EUFOREA](#), rappresenta il motore principale della **Rinosinusite Cronica con Poliposi Nasale (CRSwNP)**

L'infiammazione di tipo 2 è definita dalla "cascata" di attivazione di specifiche cellule e molecole:

Citochine Chiave: Le interleuchine **IL-4, IL-5 e IL-13** sono i driver principali. Queste molecole istruiscono il corpo a produrre un'infiammazione persistente e a rimodellare i tessuti, portando alla formazione dei polipi.

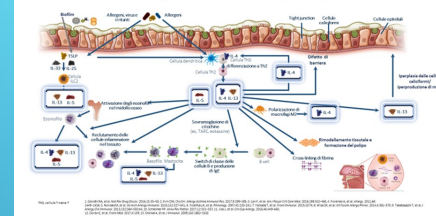
Eosinofili: si accumulano in grandi quantità nella mucosa nasale e nel sangue. Una conta elevata (es. ≥ 150 cell/ μ L nel sangue o ≥ 10 eosinofili per campo nel tessuto) è un marcatore tipico di questa flogosi.

IgE (Immunoglobuline E): Spesso i livelli di IgE totali risultano elevati, riflettendo una risposta immunitaria simile a quella allergica, anche in assenza di un'allergia specifica.

Bernardino Cassiano



IL-4, IL-13, e IL-5 svolgono una funzione chiave e centrale nell'infiammazione di tipo 2 sottostante la fisiopatologia della CRSwNP



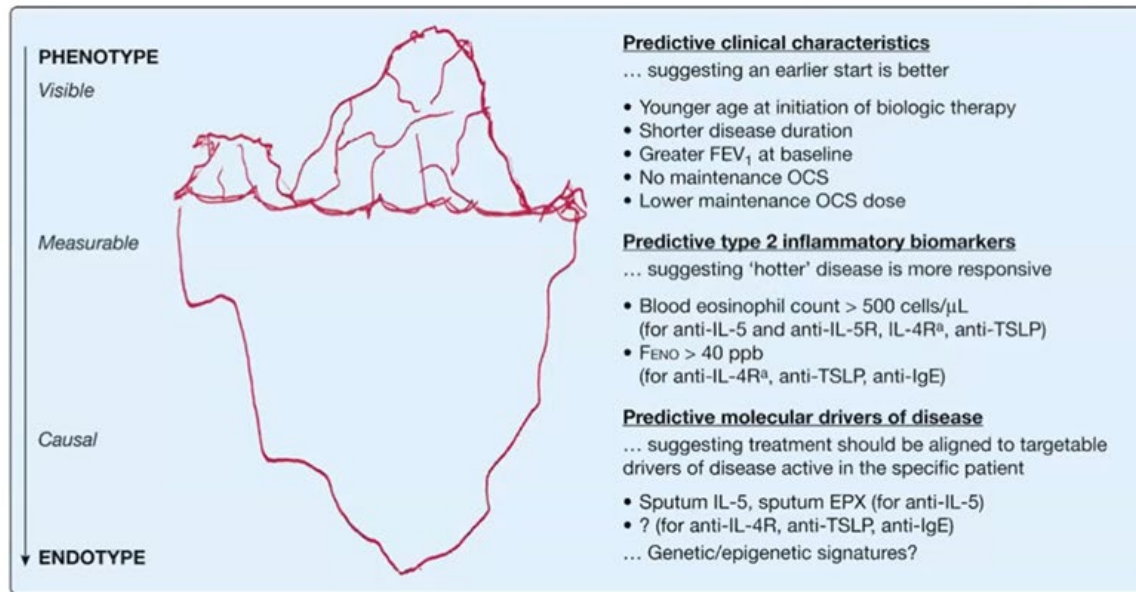
La flogosi di tipo 2 non colpisce solo il naso, è un meccanismo sistemico che lega tra loro diverse patologie. Chi soffre di poliposi nasale di tipo 2 spesso presenta anche:
Asma grave.
Dermatite atopica.
Esofagite eosinofila.
EGPA

Bernardino Cassiano

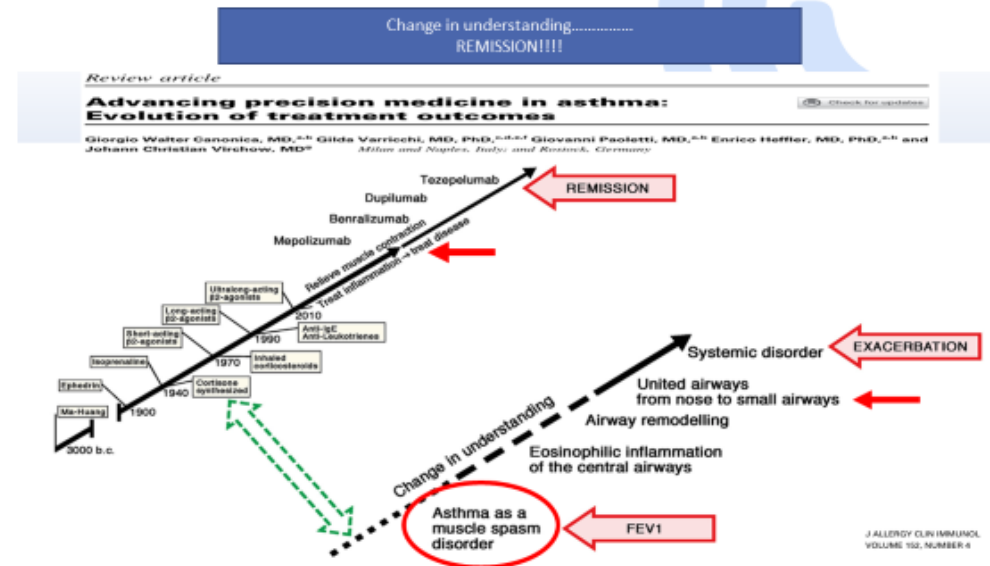


NON E' IL POLIPO IL NOSTRO OBIETTIVO

Predicting asthma remission



Couillard S, Côté A - Chest 2023





Royal College of Surgeons
ACADEMIC SURGICAL CASE

OTOLARYNGOLOGY
Ann R Coll Surg Engl 2019; 99: 35-39
doi:10.1308/rscob.2018.0149

Will we ever cure nasal polyps?

NH Ta
Norfolk and Norwich University Hospital, Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich, UK

ABSTRACT
BACKGROUND: Nasal polyps is a benign, inflammatory disease. There is a paucity of evidence on the prevalence and incidence of nasal polyps. Allergic rhinitis, if unresponsive, they can cause a spectrum of nasal problems including nasal obstruction, hyposmia, and postnasal drip, resulting in anosmia. Nasal polyps are mostly associated with chronic rhinosinusitis. The relationship between chronic rhinosinusitis with nasal polyps is controversial and is still unclear.

METHODS: A Medline search was conducted using the keywords 'rhinosinusitis', 'sinusitis', 'classification' and 'etiology'.
FINDINGS: The current treatment of nasal polyps in chronic rhinosinusitis with nasal polyps is still challenging. Emerging research through endotypes profiling aims to better understand the complexities of this heterogeneous disease to personalise treatment and provide a cure. Randomised controlled trials aim to provide robust evidence for current management options.

Bernardino Cassiano

Le patologie dell'inflammatione tipo2: gli effetti dei farmaci biologici nel trattamento della poliposi nasale

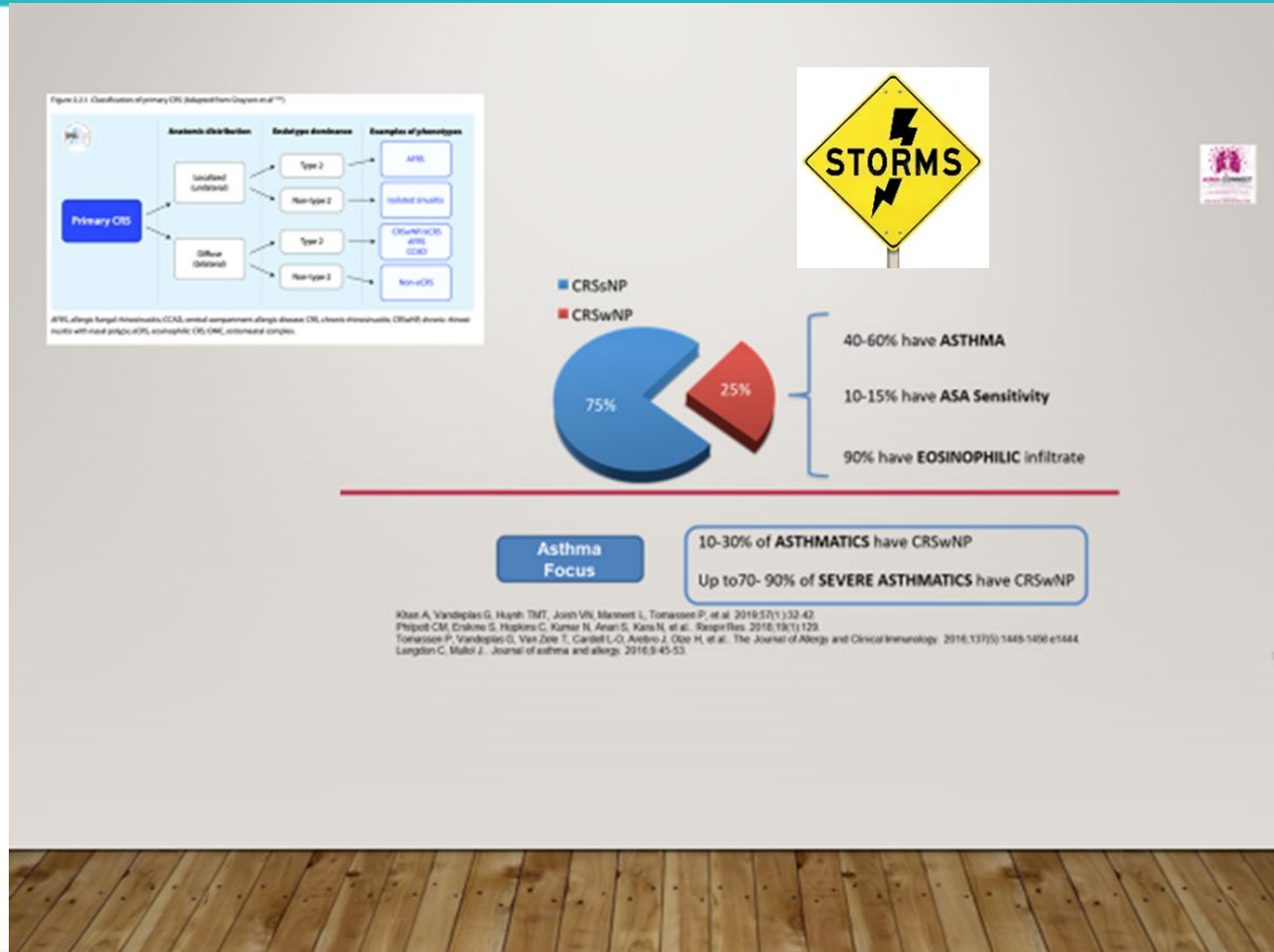


Figure 2.2.1 Classification of primary CRS (adapted from Dreyer et al.¹⁰)

| Location of Inflammation | Endotype dominance | Examples of phenotypes |
|--------------------------|--------------------|------------------------|
| Localized (nasal) | Type 2 | ARSI |
| | Non-type 2 | Isolated sinusitis |
| Diffuse (nasal) | Type 2 | CRSwNP, ARSI, CRS |
| | Non-type 2 | Non-eCRS |

ARSI, allergic rhinitis; CRS, chronic rhinosinusitis; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; eCRS, eosinophilic CRS; OR, sinonasal complex.

STORMS

■ CRSsNP (75%)
 ■ CRSwNP (25%)

- 40-60% have **ASTHMA**
- 10-15% have **ASA Sensitivity**
- 90% have **EOSINOPHILIC** infiltrate

Asthma Focus

- 10-30% of **ASTHMATICS** have CRSwNP
- Up to 70- 90% of **SEVERE ASTHMATICS** have CRSwNP

Khan A, Vandepieten G, Hayth TMT, Josh VN, Marmont L, Tomassen P, et al. 2016;57(1):33-42.
 Phipps CM, Enkone S, Hopkins C, Kwan N, Anari S, Kari N, et al. Respir Res. 2016; 13(1):123.
 Tomassen P, Vandepieten G, Van Zele T, Cardell LO, Axelsen J, Odeh M, et al. The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2016;137(5):1448-1456 e1444.
 Langdon C, Muller J. Journal of asthma and allergy. 2016;9:45-53.

Le patologie dell'inflammatione tipo2: gli effetti dei farmaci biologici nel trattamento della poliposi nasale

LA POLIPOSIS NASALE È TIPICAMENTE ASSOCIATA CON ASMA EOSINOFILICO SEVERO A INSORGENZA TARDIVA¹

Prevalenza relativa di comorbidità tra fenotipi di asma grave
(+, può essere presente; ++, associazione teorica; +++ riportata in letteratura)

| | Asma allergico ad insorgenza precoce | Asma eosinofilo ad insorgenza tardiva | Asma non eosinofilo ad insorgenza tardiva |
|-----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---|
| Rinosinusite (CRSsNP) | + | +++ | +++ |
| Polipi nasali (CRSwNP) | + | +++ | + |
| Rinocongiuntivite allergica | +++ | + | + |
| DB | + | + | +++ |
| VCD | + | + | ++ |
| Ansia | + | + | +++ |
| Depressione | +++ | + | + |
| Obesità | + | ++ | +++ |
| OSAS | + | + | ++ |
| Reflusso gastrointestinale | + | +++ | +++ |
| Bronchiectasia | + | ++ | ++ |
| ABPA | + | ++ | ++ |

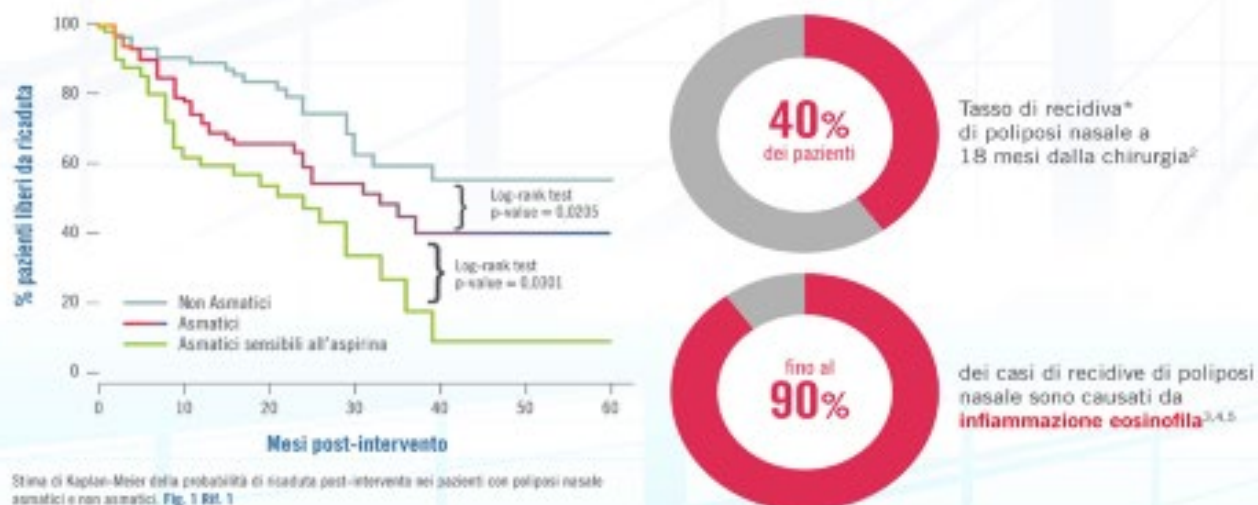
Tabella 1, Rif. 1

ABPA: aspergilliosi broncopulmonare allergica; CRS: rinosinusite cronica; CRSsNP: CRS senza polipi nasali; CRSwNP: CRS con polipi nasali; DB: respirazione disfunzionale; OSAS: sindrome da apnea ostruttiva del sonno; VCD: disfunzione delle corde vocali.

1. Porsbjerg C, Menzies-Gow A. *Respirology*. 2017 May;22(4):651-661.

Impatto dell'Asma sul rischio di recidiva

LA PRESENZA DI ASMA AUMENTA LA PROBABILITÀ DI RECIDIVA DI POLIPOSÌ NASALE POST-INTERVENTO¹



¹Riportata in endoscopia

1. Bassouni A, Wormald P. Laryngoscope. 2013;123:36-41; 2. Hopkins D et al. N Engl J Med 2019;381:55-63; 3. Liu H et al. American Journal of Rhinology & Allergy;2015;29:350-356; 4. Fujeda S et al. Allergy Int. 2019;68(3):405-412; 5. Toum P et al. Ann otol Rhinol Laryngol. 2010;119(7):495-499.



CRS PRESENTAZIONE CLINICA

Step 1
2 o più sintomi suggestivi di CRS per > 3 mesi

- Congestione nasale
- Secrezioni nasali
- Disfunzione dell'olfatto
- Dolore facciale/orofalea

ASSISTENZA DI PRIMO LIVELLO
Assistenza primaria/Farmacia

Educare il paziente circa la cronicità della malattia, la necessità di una ottimale aderenza alla terapia e le modalità per evitare fattori scatenanti di tipo infettivo, occupazionale e ambientale, p.e. indossando una mascherina.

Ad ogni stadio amministrare sempre una terapia base di mantenimento: lavaggi nasali e/o corticosteroidi topici

ASSISTENZA DI SECONDO LIVELLO
Specialista ORL /Allergologo

ASSISTENZA DI TERZO LIVELLO
Rinologo/Pneumologo

Step 2
Fallimento dei tentativi terapeutici precedenti (Step 1)
o
CRS severa

Step 3
Fallimento dei tentativi terapeutici precedenti (Step 2)
o
CRS severa non controllata

COMORBIDITÀ
asma/dermatite atopica/allergie

Terapia base di mantenimento:
lavaggi nasali
e/o
corticosteroidi topici intranasali in spray o gocce

3 mesi: VAS ≥ 5
visita anticipata in caso di insorgenza di campanelli d'allarme*

Ricorso a assistenza di secondo livello
Diagnosi di CRS (inclusa endoscopia nasale o TC)
Screening per comorbidity (e trattamento se necessario)

Terapia di mantenimento di base (step 1)
Corticosteroidi orali e/o antibiotici
se nessun miglioramento
ESS (Chirurgia endoscopica dei seni paranasali)

**3-6 mesi: -VAS ≥ 5
-SNOT ≥ 40**
visita anticipata in caso di insorgenza di campanelli d'allarme*

Ricorso a assistenza di terzo livello
Endotipizzazione mediante endoscopia nasale, esami del sangue e/o istologia

Terapia di mantenimento di base (step 1)

Type 1

- AB a lungo termine
- rifilato
- impianti endonassali per il rilascio topico di steroidi
- chirurgia di revisione

Type 2

- farmaci biologici
- desensibilizzazione all'aspirina in caso di NSAID-IRD
- chirurgia di revisione

Diagnosi + terapia specifica della CRS secondaria (deficit della vasculite)
Criteri per i farmaci biologici secondo EPOS/EUFOREA 2023

Treatmento delle comorbidity

*Campanelli d'allarme: edema periorbitale, dislocazione bulbo oculare, diplopia, oftalmoplegia, ridotta acuità visiva, forte mal di testa, tumefazione frontale, segni di sepsi, segni di meningite, segni neurologici, sintomi unilaterali, sanguinamenti, formazione di croste, cacosmia

CONVOGLIAMENTO DEL PAZIENTE NEL PIANO DI TRATTAMENTO

Bernardino Cassiano

Le patologie dell'inflammatione tipo2: gli effetti dei farmaci biologici nel trattamento della poliposi nasale

EFFETTI SU SNOT E SU RECIDIVA

Nasal corticosteroids have a positive impact on disease specific and general QOL in patients with CRS

Figure 6.1.5.1. Forest plot of the effect of nasal corticosteroids versus placebo on disease specific quality of life (SNOT-22) in patients with CRS.

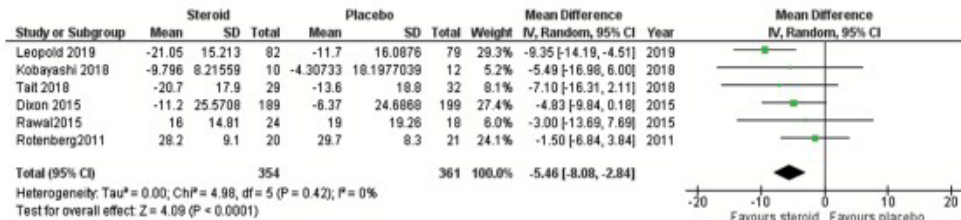


Figure 6.1.5.11. Forest plot of the effect of nasal corticosteroid versus placebo on nasal endoscopy score in patients with CRS.

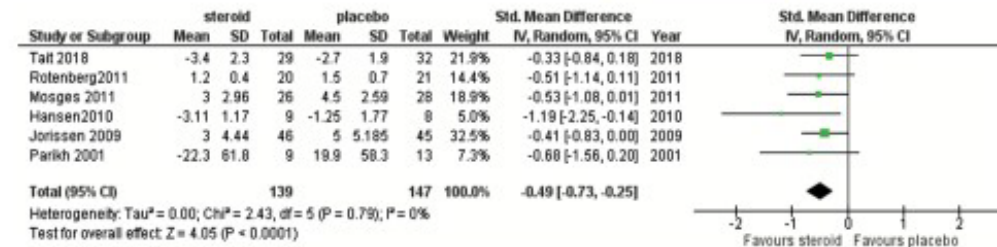
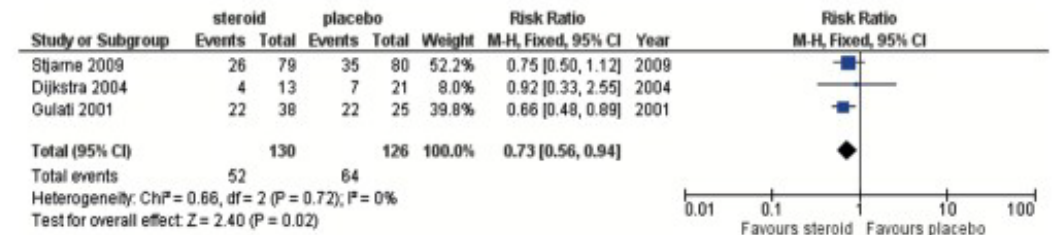


Figure 6.1.5.14. Forest plot of the effect of nasal corticosteroid versus placebo on the prevention of nasal polyp recurrence after sinus surgery in CRSwNP patients



DEVICE NASALI A CONFRONTO
(DAMM > 10 MICRON)



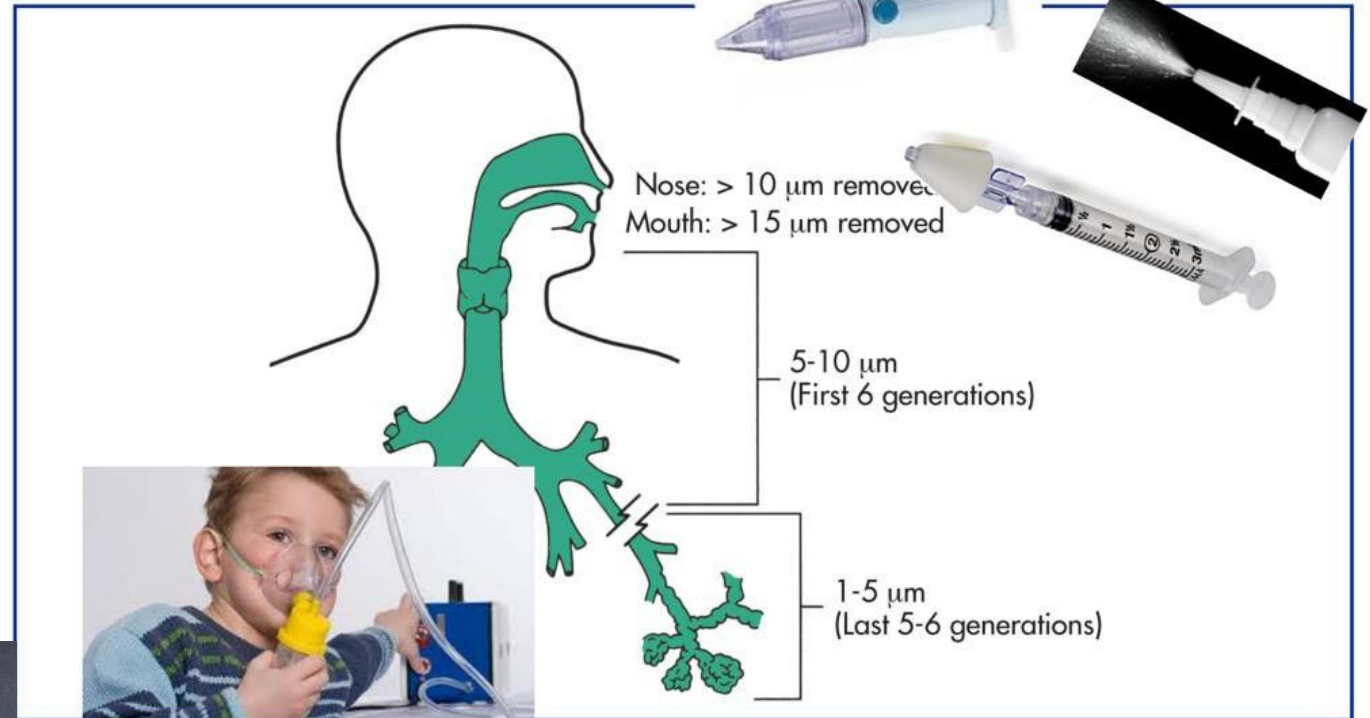
- maneggevole e rapido
- veicola un solo farmaco
- più spray per più farmaci



- più farmaci in un solo device
- durata di applicazione più lunga
- a volte scarsa compliance



- maneggevole e rapido
- più farmaci in un solo device
- ottima compliance



Biodisponibilità sistemica dei corticosteroidi topici nasali

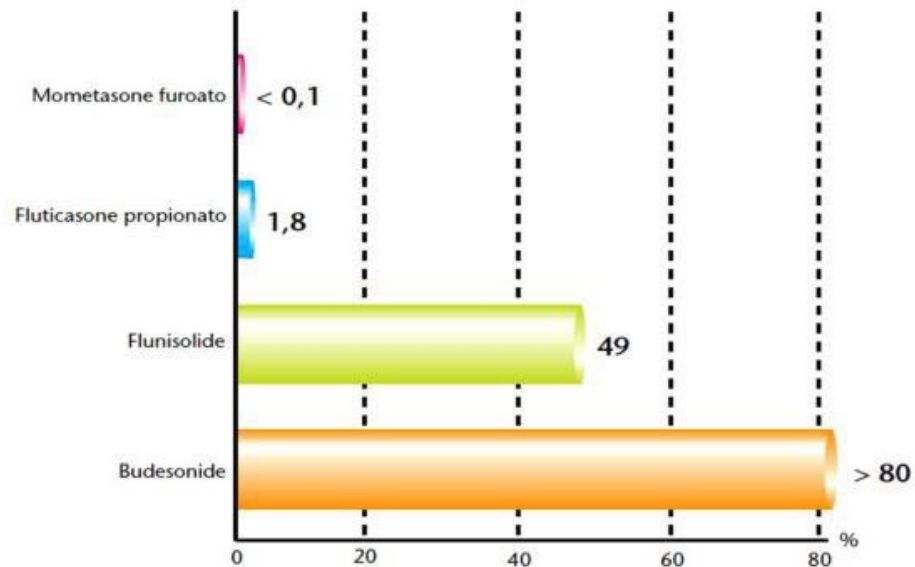


Tabella 3 Biodisponibilità degli steroidi inalatori. Modificata da Brannan, J Allergy Clin Immunol 1996; 97: 198.

$$\text{Biodisponibilità sistemica} = \text{farmaco assorbito per via nasale} + \text{farmaco assorbito a livello gastroenterico}$$

| | |
|--------|----------------------------|
| 20-49% | Flunisolide |
| 44% | Beclometasone dipropionato |
| 11-34% | Budesonide |
| <1% | Fluticasone propionato |
| <1% | Mometasone furoato |

Fluticasone propionate chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP): an artificial intelligence-driven consensus

B. Cassiano et al.

Front. Allergy, 29 May 2025

Sec. Rhinology

Volume 6 - 2025 | <https://doi.org/10.3389/falgy.2025.1594655>



ASSOCIAZIONI STEROIDE NASALE+ANTISTAMINICO

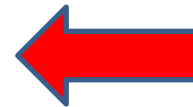


Table 3 Treatment comparisons of average A.M. and P.M. individual reflective and instantaneous nasal symptom scores with GSP301 vs placebo over 14 days of treatment (FAS)

| GSP301 vs Placebo | LSMD (95% CI) | <i>p</i> |
|----------------------|------------------------|----------|
| Reflective | | |
| Rhinorrhea | -0.16 (-0.27 to -0.06) | 0.002* |
| Nasal congestion | -0.16 (-0.25 to -0.08) | <0.001* |
| Nasal itching | -0.22 (-0.33 to -0.11) | <0.001* |
| Sneezing | -0.32 (-0.40 to -0.23) | <0.001* |
| Instantaneous | | |
| Rhinorrhea | -0.22 (-0.33 to -0.12) | <0.001* |
| Nasal congestion | -0.18 (-0.27 to -0.08) | <0.001* |
| Nasal itching | -0.26 (-0.36 to -0.16) | <0.001* |
| Sneezing | -0.29 (-0.39 to -0.18) | <0.001* |

FAS = Full analysis set; LSMD = least squares mean difference; CI = confidence interval; MMRM = mixed-effect model repeated measures.

Table 1 Severity of symptom scores scale

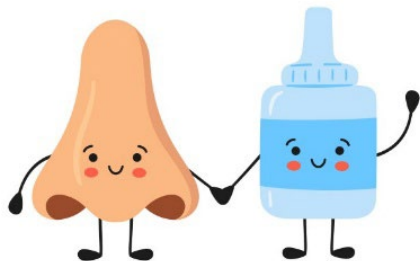
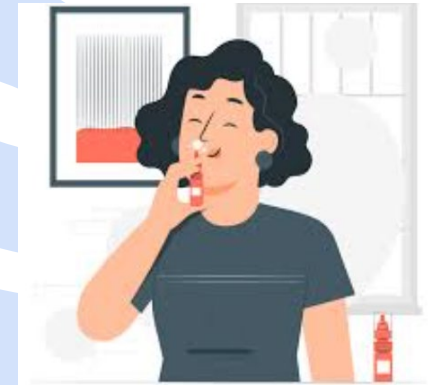
| Severity | TNSS |
|----------|------|
| Mild | <6 |
| Moderate | 6-9 |
| Severe | 9-12 |



RISULTATI

Miglioramenti statisticamente e clinicamente significativi del iTNSS (entro 10 minuti dalla somministrazione) sia dell'indice di soddisfazione TSI (Treatment Satisfaction Index 0-100)

Soprattutto in doppia somministrazione quotidiana.

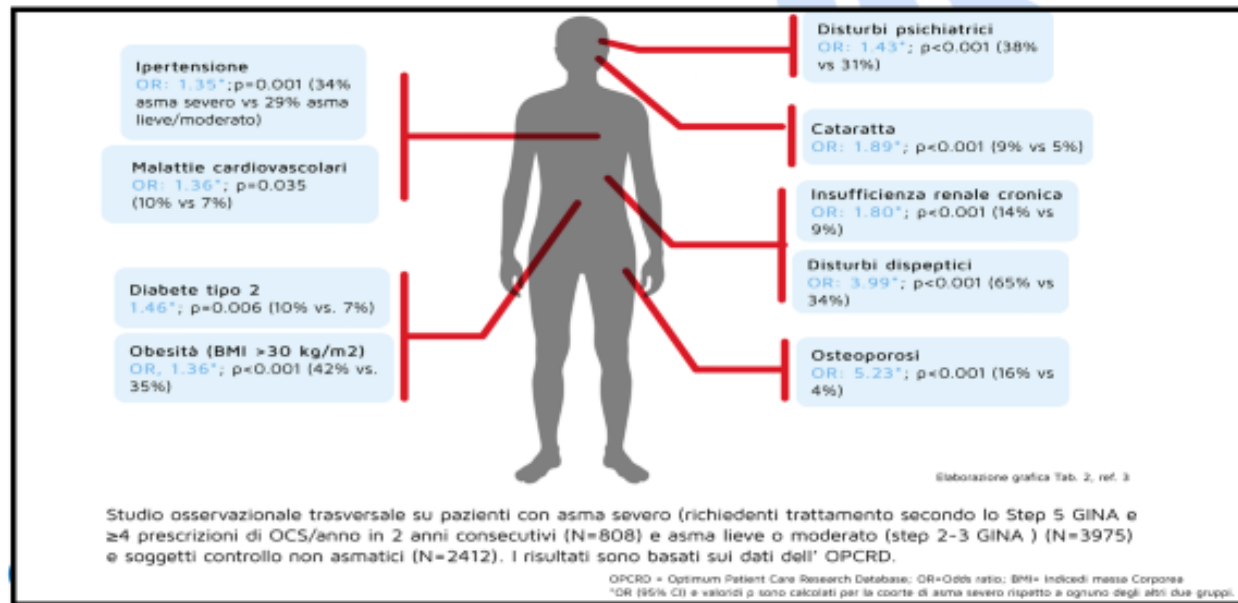


Management OCS

- Un breve ciclo di corticosteroidi sistemici, con o senza INC, porta ad una riduzione significativa del Total symptoms score e del NPS in pazienti con CRSwNP
- L'efficacia rimane costante fino a tre mesi dopo l'inizio del trattamento, ma non persiste l'effetto sui sintomi.

EPOS 2020 propone 1-2 cicli di OCS per anno in aggiunta ai INC per quei pazienti che hanno una patologia non controllata

EFFETTI AVVERSI SISTEMICI LEGATI ALL'USO DI OCS



IMPATTO DELLE COMORBIDITÀ CRSwNP E ASMA GRAVE SULLA QUALITÀ DI VITA

Tasso annualizzato di riacutizzazioni asmatiche e ricorso a OCS in 695 pazienti asmatici gravi con e senza comorbidity CRSwNP¹

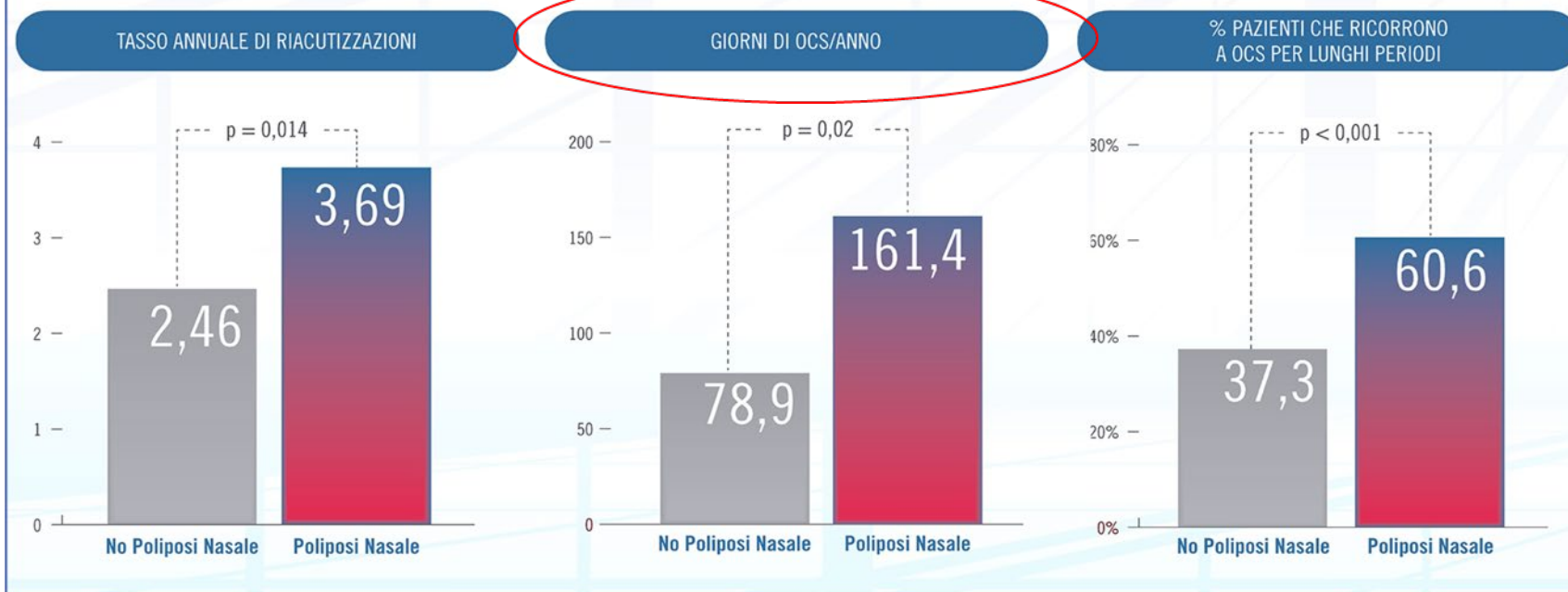
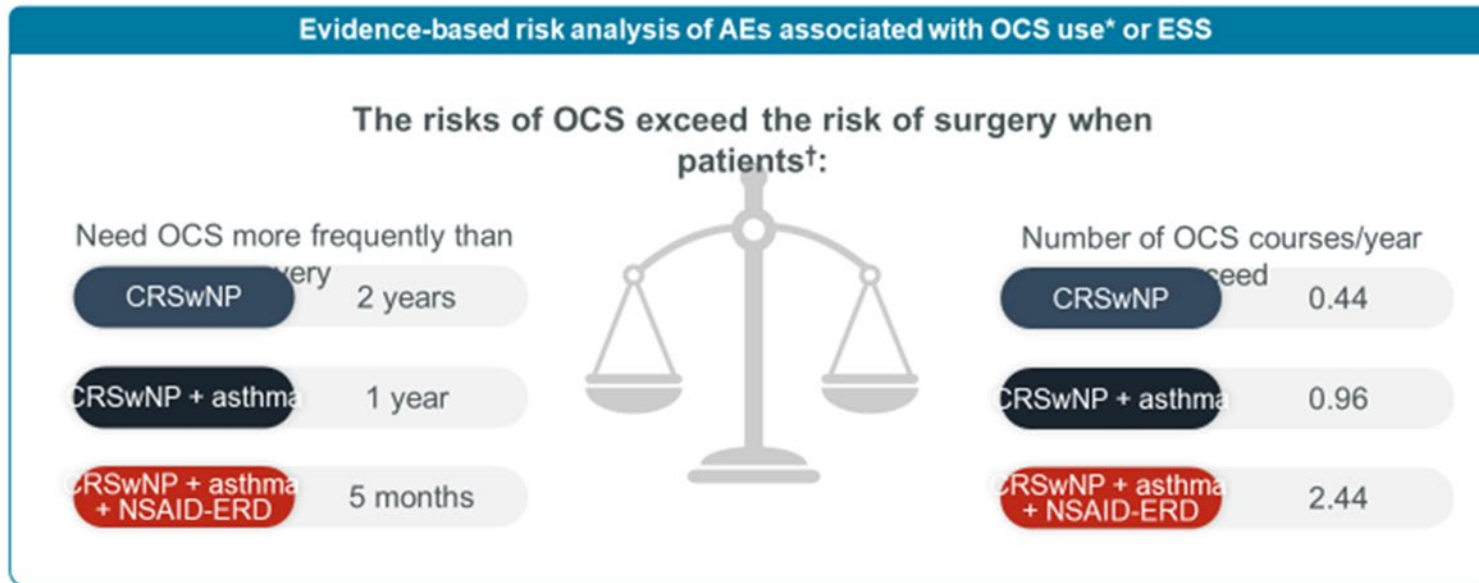


Figura 1, Rif.1

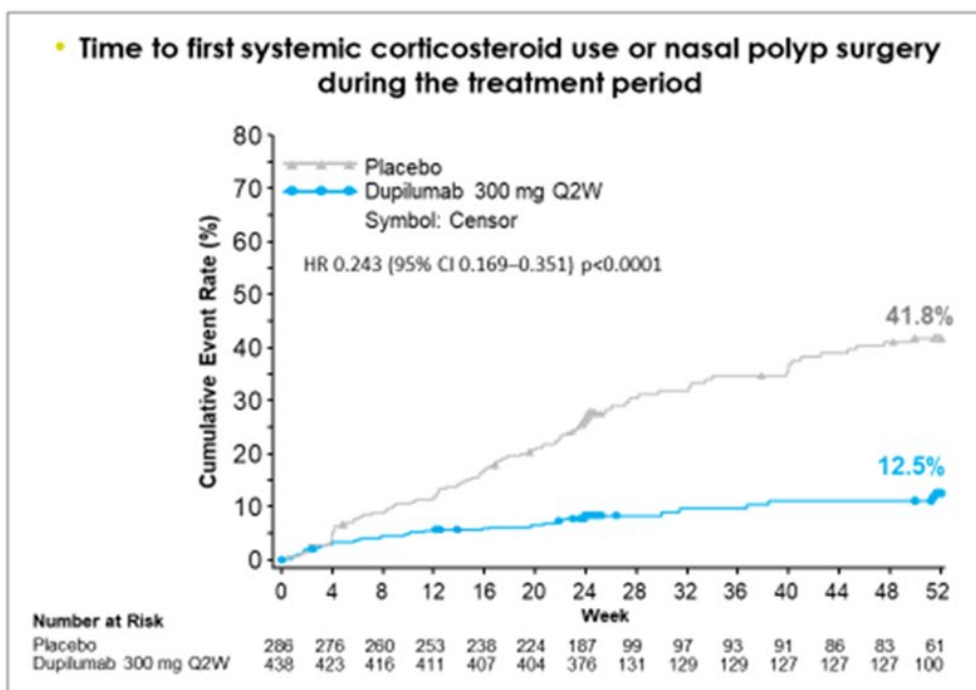
1. Canonica et al., Respir Med 2020 May;166:105947

The Risks of OCS-Related AEs Exceed the Risk of Surgery When OCS Is Used Frequently



- * Periodic bursts of OCS. †As demonstrated by a cost to society analysis, which identified the most economically responsible use of resources. ESS, endoscopic sinus surgery.
- 1. Leung RM, et al. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4:871-876.

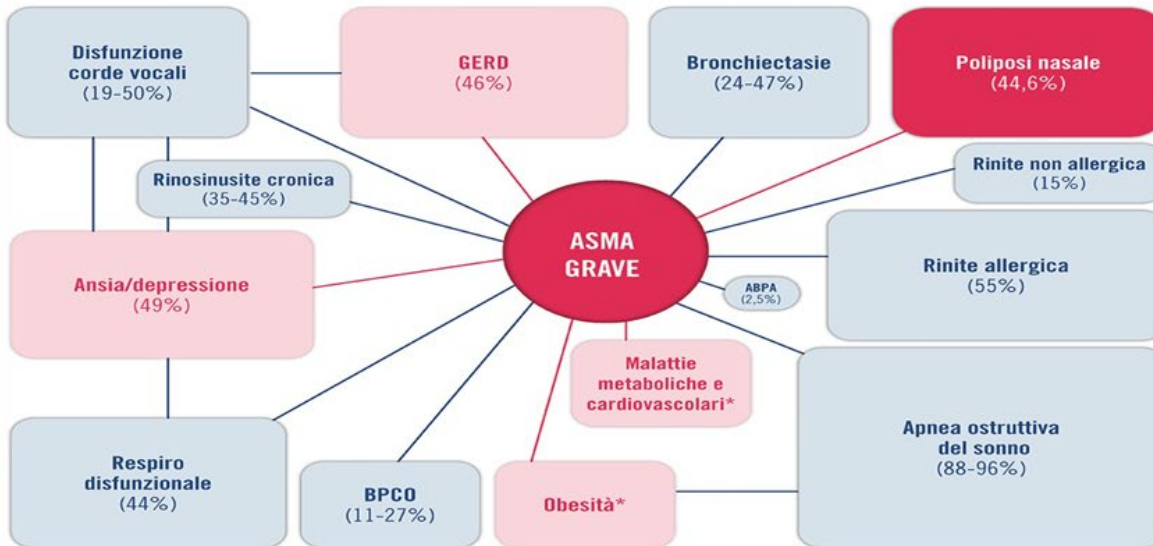
Dupilumab CRSwNP Phase 3: Pooled Analysis: Time to First SCS Use and/or NP Surgery During the Treatment Period



| | Dupilumab vs placebo |
|---|----------------------|
| % patients requiring rescue with systemic corticosteroid or nasal polyp surgery | ↓ 76% P<0.0001 |
| % patients requiring rescue with systemic corticosteroid | ↓ 74% |
| % patients requiring rescue with nasal polyp surgery | ↓ 82% |
| Individual annualized prescribed SCS total dose | |
| Placebo | Dupilumab |
| 209.53 mg | 60.49 mg |

SCS, systemic corticosteroid
• Bachert C et al., *Lancet* 2019 Nov 2;394(10209):1638-1650

IL COMPLESSO QUADRO CLINICO DEL PAZIENTE CON ASMA GRAVE¹



Queste comorbidità:

- Possono sovrapporsi ai sintomi dell'asma grave
- Contribuiscono al scarso controllo della patologia
- Peggiorano gli outcomes dell'asma

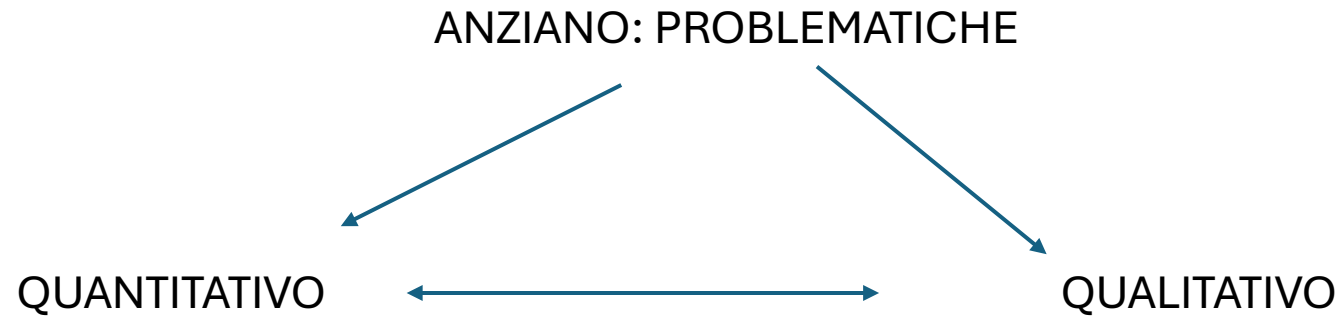
Fig. 1. Rif. 1 e Dati di prevalenza da Tabella 1, Rif. 1.

Network delle comorbidità presenti nell'asma grave. L'area dei box è proporzionale alla prevalenza (riportata come %). I box di colore azzurro fanno riferimento alle comorbidità polmonari; quelli di colore rosso alla comorbidità extrapolmonari.

*La stima di prevalenza varia tra gli studi presenti nella letteratura scientifica e dipende dalla presenza concomitante di altre comorbidità.

ABPA: aspergilloso broncopneumopatia cronica ostruttiva; BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva; GERD: malattia da reflusso gastro-esofageo

1. Rogliani P. et al. Curr Opin Pulm Med. 2020 Jan;26(1):47-55.



ISTAT

24,1%

Al 1° gennaio 2023, le persone con più di 65 anni sono 14 milioni 177 mila, il 24,1% (quasi un quarto) della popolazione totale.

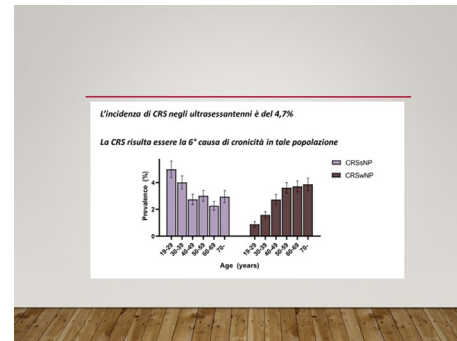
• Allergy Asma Proc 2018 Jan 1;39(1):9-13.

Chronic rhinosinusitis with nasal polyps in the elderly: Assessing current evidence

Gino Marconi, [Claudia Zanotti](#), [Giuseppe Brescia](#)

Abstract

Background: The recently reported prevalence of chronic rhinosinusitis (CRS) among **people >60 years old was 4.7%**, with CRS emerging **as the sixth most common chronic condition** in the elderly. There is still a dearth of studies that focused on older patients, however, regarding the characteristics of CRS with nasal polyps [CRSwNP].



Le patologie dell'infiammazione tipo2: gli effetti dei farmaci biologici nel trattamento della poliposi nasale

B. Cassiano

QUANTITATIVO

Si stima che negli Stati Uniti 31 milioni di persone siano affette da sinusite (11,5%, la malattia più comune!) con 16 milioni di visite ambulatoriali l'anno. L'incidenza in Europa si aggira intorno al 5%, e in Italia si stima che la patologia incida intorno al 3%.



31.018
PAZIENTI

Si estende su un territorio di 635 Km² e comprende 57 Comuni per un totale di 1.033.937 abitanti. Ha come scopo la promozione e la tutela della salute della popolazione residente e di tutti coloro che soggiornano a qualsiasi titolo nel proprio ambito territoriale, per consentire la migliore qualità di vita possibile e garantendo l'erogazione dei livelli essenziali di assistenza (L.E.A.).....

QUALITATIVO

La ESS nel paziente “post-adulto”

- Nei polipi nasali degli over 60 è stata evidenziata una bassa attività di Ki67
- La ridotta reattività riduce il rischio di sinechie e di restenosi degli osti
- Anche se la percentuale di eosinofilia e di basofilia su tessuto e su sangue periferico non mostrano differenze significative tra i giovani adulti e i pazienti anziani, in questi ultimi il rischio di recidiva è più basso

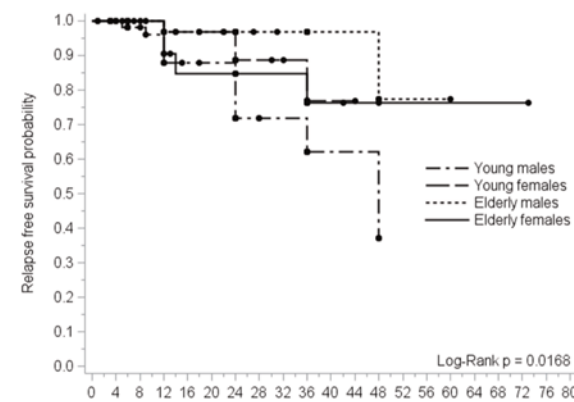


Fig. 3. Kaplan-Meier representation of CRSwNP relapse free survival by gender and age combination and results of Log-rank test expressed as *p*-value for overall comparison.

Presbynasalis o “Presbi-rinia”

- Riduzione della reattività degli Eosinofili alle citochine e della produzione IgE
- La riduzione della proteina P100 incide sulla funzione di barriera epiteliale e sul microbioma con prevalenza dello Stafilococco aureo che produce alcune esotossine che stimolano l’infiammazione locale e le esacerbazioni di asma

Table I Common Findings in Presbynasalis.¹⁷

| | |
|---------------------------|--|
| Nasal Volume | Increases |
| Nasal resistance | Though volume increases, resistance also increases likely due to decrease in tissue elasticity and loss of tip support |
| Nasal cycle | Diminished in elderly patients |
| Olfactory function | Worsening sense of smell |
| Immunosenescence | Decreased function of innate and adaptive immunity |
| Mucus production | Mucus thickens and ciliary beat frequency decreases leading to more bothersome rhinorrhea |

QUALITATIVO

ASMA
ALLERGIA
ASA

- ▶ Am J Rhinol Allergy
- ▶ . 2016 Sep;30(5):153-6
- ▶ Sinonasal polyposis in the elderly
- ▶ Giuseppe Brescia 1, Umberto Barion, Barbara Pedruzzi, Francesco Cinetto, Luciano Giacomelli, Alfonso Luca Pendolino, Filippo Marino, Enzo Manzato, Alessandro Martini, Gino Marioni
- ▶ 1Otolaryngology Section, Department of Neurosciences, Padova University, Padova, Italy.
- ▶ Abstract
- ▶ Background/objective: The main end point of this investigation was to review our experience gained from 2009 to 2015 of treating chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) in elderly patients (≥65 years old) with functional endoscopic sinus surgery. Secondary aims were to analyze the prognostic variables for CRSwNP in elderly patients and to compare the demographic, clinical, laboratory, histologic, and prognostic characteristics of CRSwNP in elderly versus young adult patients (20-40 years old).
- ▶ Methods: Forty-three consecutive elderly patients and 71 consecutive young adult patients with CRSwNP were enrolled.
- ▶ Results: Significant associations were found in the elderly group between CRSwNP recurrence and allergy ($p = 0.037$), CRSwNP recurrence and asthma ($p = 0.017$), and CRSwNP recurrence and acetyl salicylic acid (ASA) intolerance ($p = 0.032$) but not between recurrence and eosinophilic/noneosinophilic CRSwNP histology.
- ▶ Significant associations emerged in the young adult group between CRSwNP recurrence and asthma ($p = 0.009$), and ASA intolerance ($p = 0.016$), and serum eosinophil count ($p = 0.02$). The recurrence rate was also significantly higher for young adult patients with eosinophilic-type CRSwNP ($p = 0.001$). CRSwNP recurred less often in the elderly than in the young adult patients ($p = 0.05$).
- ▶ Conclusion: The present preliminary investigation found a lower recurrence rate after functional endoscopic sinus surgery for CRSwNP in elderly patients than in young adult patients. Further investigations on larger, prospective series are mandatory to support the hypothesis that, although eosinophilic-type CRSwNP is generally considered a variant at high risk of recurrence and that probably warrants stricter postoperative follow-up and adjuvant postoperative medical treatment, these considerations could not be applied to elderly patients.

Essere sottoposti ad anestesia e chirurgia dopo i 70 anni potrebbe portare a un cambiamento nelle funzioni cognitive e di memoria, con effetti a lungo termine sulle capacità mentali degli anziani.

Lo suggerisce un ampio studio epidemiologico con 30 anni di osservazione sui partecipanti, il Mayo Clinic Study of Aging: subire un'anestesia dopo i 70 risulta collegato a cambiamenti a lungo termine della funzione cerebrale, come se il cervello di questi anziani invecchiasse più rapidamente - a parità di anni - rispetto a quello di coetanei non sottoposti ad interventi che richiedono anestesia. Pubblicato sul British Journal of Anaesthesia, lo studio ha coinvolto 1819 individui di 70-89 anni le cui funzioni cognitive sono state periodicamente valutate per un periodo complessivo di 30 anni.

"E' necessario - afferma - avere la certezza che gli anziani che stanno valutando se sottoporsi o meno a un intervento chirurgico, come pure le loro famiglie, siano appropriatamente informati del rischio di disfunzioni cognitive cui potrebbero andare incontro". Gli esperti Usa hanno appunto individuato un nesso tra anestesia e chirurgia nell'anziano e comparsa di subdoli deficit cognitivi e di memoria, come se a seguito della chirurgia il cervello dell'anziano invecchiasse più rapidamente.

Anche se potrebbe trattarsi di cambiamenti di lieve entità, spiega Sprung, è importante considerare gli effetti di un'anestesia su anziani che già in partenza soffrono di un declino cognitivo, magari latente, e che potrebbero dunque risentire particolarmente di un ulteriore calo mentale legato all'anestesia. Sarebbe importante, conclude Sprung, valutare le capacità cognitive di un anziano prima di sottoporlo a un intervento che richieda anestesia.

RIPRODUZIONE RISERVATA © Copyright ANSA

Il ruolo del fattore di rischio in funzione dell'outcome anche in una realtà ottimale,
 Perioperative Optimization of Senior Health (POSH) program at Duke University (Zietlow
 K et al. J Am Geriatr Soc 2018; 66:584-589)

Table 2. Outcome Data

| Use and Complications | No Cognitive Impairment, n = 51 | Cognitive Impairment, n = 106 | P-Value |
|--|---------------------------------|-------------------------------|---------|
| Length of stay, days, median | 4.0 | 4.0 | .99 |
| 7-day readmissions, n (%) | 0 (0.0) | 3 (2.8) | .23 |
| 30-day readmissions, n (%) | 6 (11.8) | 11 (10.4) | .79 |
| Discharged to home, n (%) | 41 (80.4) | 69 (65.1) | .05 |
| Postoperative delirium, n (%) | 12 (24.0) | 33 (31.4) | .34 |
| Number of postoperative complications, mean ± standard deviation | 0.88 ± 0.55 | 0.98 ± 0.65 | .71 |

This is related to excessive hypotension, impaired oxygenation or inadequate arterial pressure monitoring. Lindop [20], surveying the evidence concerning the effects of hypotension on vital organs, stressed the importance of flow rather than pressure in the development of complications. This is particularly important, as normal oxygen extraction by most organs (with the exception of the heart) is only about 25%. In considering the effects of hypotension on the brain, autoregulation becomes important.

PERIOPERATIVE BLOOD LOSS AND ITS REDUCTION: THE ROLE OF THE ANAESTHETIST P. SIMPSON
 British Journal of Anaesthesia 2002; 69: 498-507

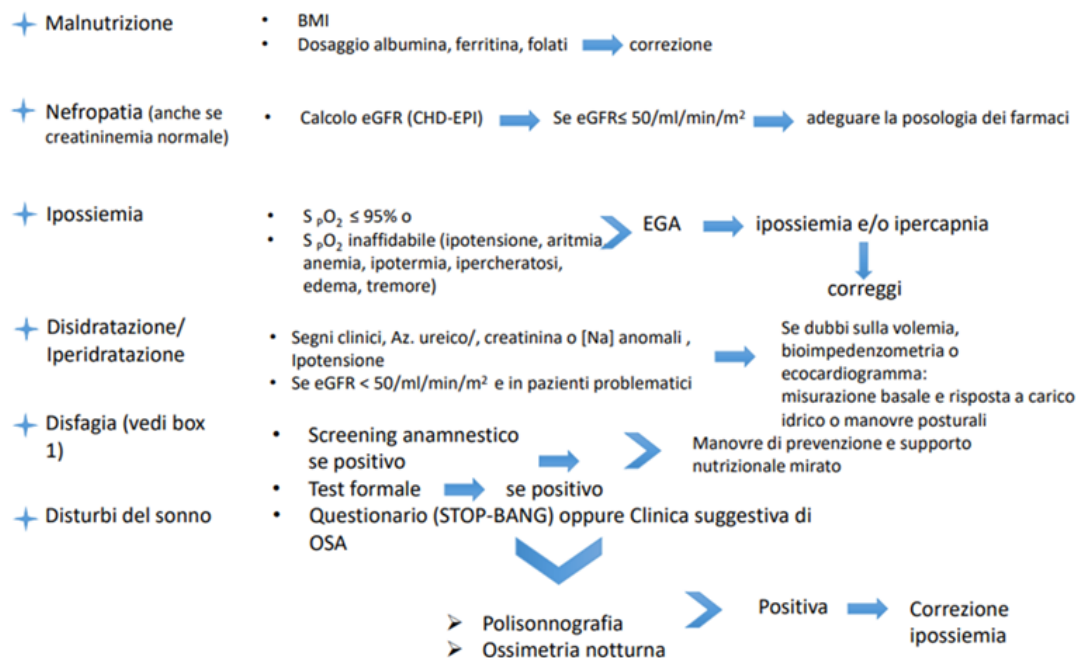
Le patologie dell'infiammazione tipo2: gli effetti dei farmaci biologici nel trattamento della poliposi nasale

B. Cassiano

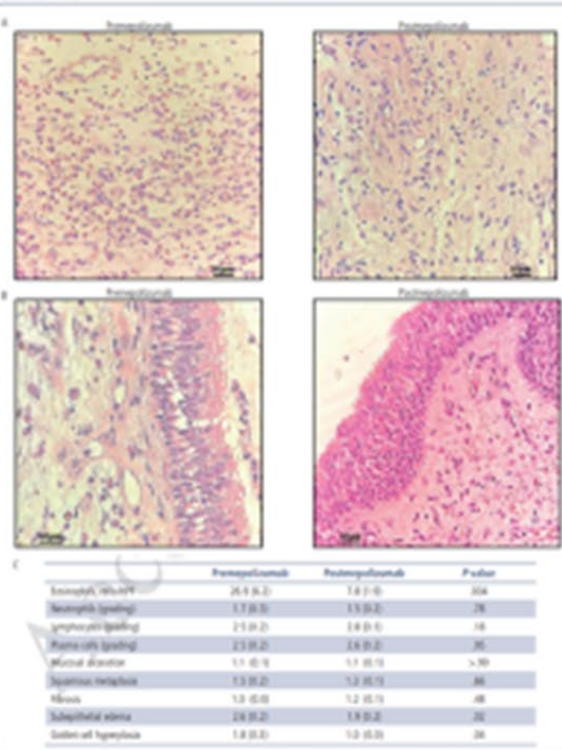
VALUTAZIONE CLINICA PREOPERATORIA DEL PAZIENTE GERIATRICO *

* AFFIANCA NON SOSTITUISCE LA VALUTAZIONE PREOPERATORIA TRADIZIONALE

SCREENING PER:



REMISSIONE- CURA???



ORIGINAL ARTICLE

Mepolizumab Reduces Inflammatory Eosinophils in Nasal Polyp Tissue and Restores Histological Alterations

Matucci A1*, Accinno M2*, Maggiore G3, Brugnoli B2, Vivarelli E2, Cosmi L2, Parronchi P2, Perlato M2, Milanese ME2, Licci G3, Rossi O2, Minzoni A3, Orlando P3, Gallo O3, Palomba A4, Ammatuna C4, Tatti T4, Vultaggio A2
 J Investig Allergol Clin Immunol 2026; Vol. 36(4)



Type 2 Inflammatory Cytokines Promote Airway Remodeling

Amplification of type 2 inflammation
Dendritic cell → Th2 cell → IL-4, IL-13

Epithelial barrier dysfunction, Basement membrane thickening

Goblet cell hyperplasia, Mucus overproduction

Inflammatory cell recruitment
IL-4, IL-13 → Eosinophil, Mast cell, Neutrophil

ASM proliferation and contraction
IL-4, IL-13 → Fibroblast → Fibrosis, ECM deposition

IgE production
IL-4 → B-cell

Eosinophil, mast cell, and basophil activation

ASM proliferation and contraction

1. Patel S, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(12):6181-6. 2. Singh SP, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(12):6181-6. 3. Kim Y, et al. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;36(4):1011-9. 4. Gao H, et al. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;36(4):1011-9. 5. Hasegawa K, et al. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;36(4):1011-9.

| | Preemphysematous | Postemphysematous | P-value |
|--------------------------|------------------|-------------------|---------|
| Eosinophil, %/HPF | 26.9 (8.2) | 7.0 (2.0) | <.001 |
| Mast cell, %/HPF | 17.8 (6.0) | 13.0 (2.1) | <.05 |
| Neutrophil, %/HPF | 13.0 (3.0) | 23.0 (5.0) | <.05 |
| Fibroblast, %/HPF | 13.0 (3.0) | 23.0 (5.0) | <.05 |
| Muscle, %/HPF | 11.0 (2.0) | 11.0 (2.0) | <.001 |
| Epithelial thickness, μm | 116.0 (3.0) | 116.0 (3.0) | <.001 |
| ECM | 13.0 (3.0) | 13.0 (3.0) | <.05 |
| Subepithelial edema | 14.0 (3.0) | 14.0 (3.0) | <.05 |
| Basal cell hyperplasia | 14.0 (3.0) | 14.0 (3.0) | <.05 |

Airway remodeling in health and disease

Healthy airway
Transient damage and repair response

Diseased Airway
Persistent inflammatory damage and repair response

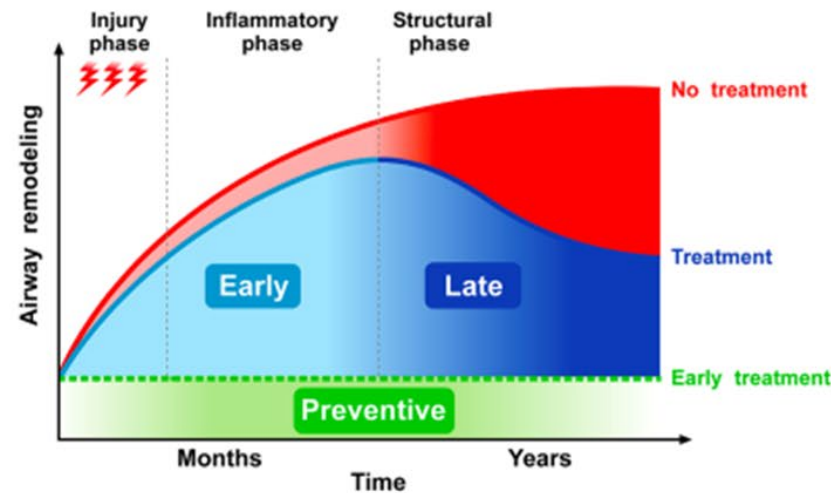
- Healthy airway: Shrinkage of columnar epithelial cells, Extracellular matrix deposition, Secretion of extracellular matrix proteins and adhesion by underlying fibroblasts, Eosinophil, Basal epithelial cell, Columnar epithelial cell, Goblet cell, Neutrophil, Fibroblast, Smooth muscle.
- Diseased Airway: Localization of eosinophils to other distal cells, Increased shedding of columnar epithelial cells, Increased basal epithelial layer response, Increased extracellular matrix deposition, Accumulation of fibroblasts/myofibroblasts, Sub-basement membrane collagen deposition, Epithelial-mesenchymal transition, Increased tight junctions, Goblet cell hyperplasia, Smooth muscle hypercontractility/proliferation, Increased angiogenesis.

Siddiqui S et al JACI 2003

Le patologie dell'inflammatione tipo2: gli effetti dei farmaci biologici nel trattamento della poliposi nasale

Effects of biologics on airway remodeling

| Early effects | Late effects | Preventive effects (To be demonstrated) |
|---|---|--|
| On inflammatory changes unresponsive to glucocorticoids | On anatomical / histological / functional changes | |
| FEV ₁ ^a | FEV ₁ ^h | Progression to chronic asthma ^a |
| Airway eosinophil infiltration ^b | Airway eosinophil infiltration ⁱ | Development of secondary structural changes ⁱ |
| Eosinophil cationic protein deposition ^c | Myofibroblast activation ^m | Progressive loss of pulmonary function ^a |
| Small airway obstruction ^d | RBM thickening ^h | Requirement for chronic long-term treatment ^f |
| Mucus plugging ^g | ASM hypertrophy / hyperplasia ^o | |
| T-cell infiltration ^f | ECM deposition ^p | |
| Neurotrophin release ^q | Tenascin expression ^q | |
| IL-13 / IL-4 dependent T-cell activation ^h | Neuronal remodeling ^r | |
| Cytokine release / action (IL-5, IL-4 / 13) ⁱ | | |
| IgE-mediated inhibition of IFN- γ release by pDCs ⁱ | | |



Varricchi G. et al, Allergy 2025

P.O. «Santa Maria della Pietà» Nola
P.O. «Maresca» Torre Del Greco
U.O.S.D. Otorinolaringoiatria

Responsabile: Dott. Bernardino Cassiano


Dirigenti Medici: Dott.ssa G. De Filippis
Dott. A. Monfregola - Dott. G. Tarallo - Dott.ssa S. Nappi - Dott.ssa C. Falanga - Dott.ssa G. Iovine - Dott. G. Oliviero - Dott. A. Giannini
Dott. Nunzio Accardo - Dott. F. Colapane - Dott. A. Santella

Numero: 0818223721 (Personale)
0818223300 (Giorno 1 PS) 0818223312 (Giorno 2)



LA NOSTRA ESPERIENZA

Le patologie dell'infiammazione tipo2: gli effetti dei farmaci biologici nel trattamento della poliposi nasale



CRITERIA FOR THE INDICATION OF BIOLOGICS IN CRSWNP (FIGURE 3, PAGE 2)

| EPOS 2020: Presence of bilateral polyps in a patient who had ESS ^{1,2} | EPOS/EUFORAEA 2023: Presence of bilateral polyps in a patient who had ESS ^{1,2} |
|--|---|
| ↓ 3 criteria are required | ↓ 3 criteria are required |
| <p>Criteria (cutoff points)</p> <ul style="list-style-type: none"> Evidence of T2i (tissue EOS ≥ 10 cells/hpf, OR blood EOS ≥ 250 cells/μL, OR total IgE ≥ 100 IU/mL²) Need SCS or contraindication to SCS (≥ 2 courses/year OR long-term [>3 months] low-dose steroids) Significantly impaired quality of life (SNOT-22 score ≥ 40) Significant loss of smell (anosmic on smell test [score depending on test]) Diagnosis of coexisting asthma (asthma needing regularly inhaled corticosteroids) | <p>Criteria (cutoff points)</p> <ul style="list-style-type: none"> Evidence of T2i (tissue EOS ≥ 10 cells/hpf, OR blood EOS ≥ 150 cells/μL, OR total IgE ≥ 100 IU/mL²) Need SCS or contraindication to SCS (≥ 2 courses/year OR long-term [>3 months] low-dose steroids) Significantly impaired quality of life (SNOT-22 score ≥ 40) Significant loss of smell (anosmic on smell test [score depending on test]) Diagnosis of coexisting asthma (asthma needing regularly inhaled corticosteroids) <p style="color: red; font-weight: bold; font-size: small;">Exceptional circumstances excluded (eg, not fit for surgery).</p> |

¹ CRSWNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; EOS, eosinophil; EPOS, European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps; ESS, endoscopic sinus surgery; EUFORAEA, European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases; Ig, immunoglobulin; SCS, systemic corticosteroids; SNOT-22, Sinusial Outcomes Test; T2i, type 2 inflammation.
² Fokkens VJ, et al. Rhinology. 2020;58(suppl 1):1-464. Fokkens VJ, et al. Rhinology. 2023 Mar 31. doi: 10.4193/Rhin22.489. Check ahead of print.

FOR INTERNAL USE ONLY. DO NOT USE EXTERNALLY WITHOUT APPROPRIATE INTERNAL REVIEW.





CRITERIA FOR THE INDICATION OF BIOLOGICS IN CRSVNP (FIGURE 3, PAGE 2)

EPOS 2020: Presence of bilateral polyps in a patient who had ESS^{1,2}

3 criteria are required

Criteria (cutoff points)

- Evidence of T2 (tissue EOS ≥ 10 cells/hpf, OR blood EOS ≥ 250 cells/ μ L, OR total IgE ≥ 100 IU/mL)
- Need SCS or contraindication to SCS (≥ 2 courses/year OR long-term [>3 months] low-dose steroids)
- Significantly impaired quality of life (SNOT-22 score ≥ 40)
- Significant loss of smell (anosmic on small test [score depending on test])
- Diagnosis of coexisting asthma (asthma needing regularly inhaled corticosteroids)

EPOS/EUFORIA 2022: Presence of bilateral polyps in a patient who had ESS^{1,2}

3 criteria are required

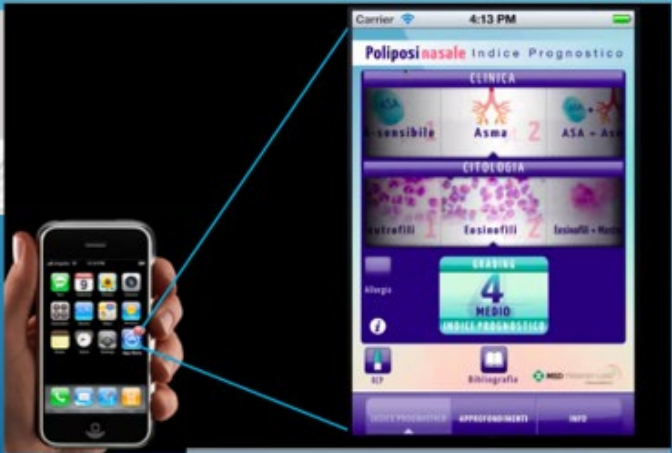
Criteria (cutoff points)

- Evidence of T2 (tissue EOS ≥ 10 cells/hpf, OR **blood EOS ≥ 150** cells/ μ L, OR total IgE ≥ 100 IU/mL)
- Need SCS or contraindication to SCS (≥ 2 courses/year OR long-term [>3 months] low-dose steroids)
- Significantly impaired quality of life (SNOT-22 score ≥ 40)
- Significant loss of smell (anosmic on small test [score depending on test])
- Diagnosis of coexisting asthma (asthma needing regularly inhaled corticosteroids)

Exceptional circumstances excluded (eg, not fit for surgery)

1. Ezzamel, et al. Allergology International. 2020; 69(1): 1-10. 2. Ezzamel, et al. Allergology International. 2020; 69(1): 1-10. 3. Ezzamel, et al. Allergology International. 2020; 69(1): 1-10. 4. Ezzamel, et al. Allergology International. 2020; 69(1): 1-10. 5. Ezzamel, et al. Allergology International. 2020; 69(1): 1-10. 6. Ezzamel, et al. Allergology International. 2020; 69(1): 1-10.

FOR INTERNAL USE ONLY. DO NOT USE EXTERNALLY WITHOUT APPROPRIATE INTERNAL REVIEW.

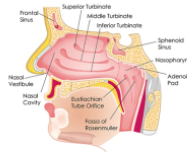


Bernardino Cassiano

Le patologie dell'infiammazione tipo2: gli effetti dei farmaci biologici nel trattamento della poliposi nasale

B. Cassiano

Il prelievo

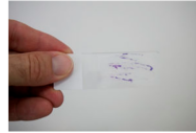


Il prelievo citologico consiste nella raccolta di cellule superficiali della mucosa nasale che viene effettuato per mezzo di una piccola curetta (scraping)

Si effettua in corrispondenza della porzione media del turbinato inferiore

Il prelievo è indolore

La colorazione



- Il campione cellulare viene disteso su un vetrino portaoggetti, fissato mediante asciugatura all'aria e successivamente colorato sec. May Grunwald-Giemsa (MGG)
- Tale metodo di colorazione è quello solitamente utilizzato, in quanto in grado di colorare tutte le componenti cellulari della mucosa nasale, le cellule dell'immuno-flogosi (neutrofili, eosinofili, linfociti e mastcellule), i batteri, le spore micotiche e le ife fungine.

Osservazione al microscopio



- Ingrandimento 1000X
- Lettura di almeno 50 campi

Tabella interpretativa del **citogramma**
I numeri indicati per ciascuna cellula si riferiscono ad un'osservazione di 50 campi microscopici a 1000x

| | rare | alcune | numerose | numerossime |
|------------------------------|-------|---------|----------|-------------|
| Cellule CLATE | 1-100 | 101-200 | 201-300 | >300 |
| Cellule CALICIFORMI mucipare | 1-100 | 101-200 | 201-300 | >300 |
| | rari | alcuni | numerosi | numerossimi |
| Neutrofili | 1-20 | 21-40 | 41-100 | >100 |
| Eosinofili | 1-5 | 6-10 | 11-30 | >30 |
| Mastociti | 1-5 | 6-10 | 11-30 | >30 |
| Linfociti | 1-5 | 6-10 | 11-30 | >30 |

Cellule dell'immuno-flogosi



NEUTROFILO



EOSINOFILO



LINFOCITA

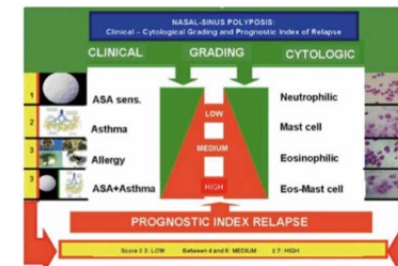


MASTCELLULA

La citologia nasale permette:

- 1) distinzione tra rinopatie infiammatorie e non infiammatorie
- 2) distinzione delle riniti in forme allergiche, non-allergiche ed infettive
- 3) valutare la morfologia delle cellule epiteliali e la condizione delle strutture ciliari
- 4) identificazione e conta, nelle forme allergiche, delle cellule epiteliali e delle varie cellule infiammatorie
- 5) valutazione nel tempo dell'andamento del processo flogistico
- 6) valutazione del grado di risposta al trattamento prescritto

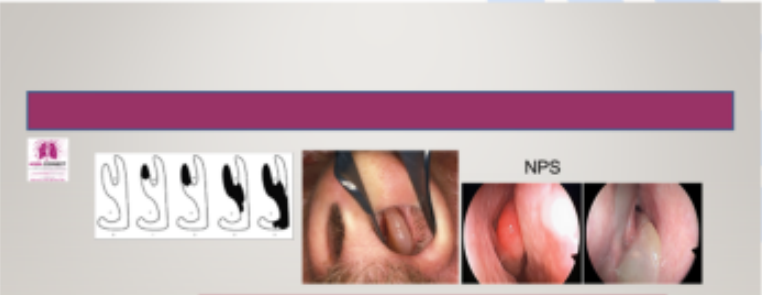
CLINICAL CYTOLOGICAL GRADING




| | mai | Molto lievi | Lievi | Modera- ti | Gravi | Gravis- simi | 5 più im- por- tanti |
|---|-----|-------------|-------|---------------|-------|-----------------|----------------------------|
| 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 | | | | | | | |

Le patologie dell'infiammazione tipo2: gli effetti dei farmaci biologici nel trattamento della poliposi nasale

NPS




| | |
|---|---|
| 0 | No polyps |
| 1 | Small polyps in the middle meatus not reaching below the inferior border of the middle turbinate |
| 2 | Polyps reaching below the lower border of the middle turbinate |
| 3 | Large polyps reaching the lower border of the inferior turbinate or polyps medial to the middle turbinate |
| 4 | Large polyps causing complete obstruction of the inferior nasal cavity |



Le patologie dell'infiammazione tipo2: gli effetti dei farmaci biologici nel trattamento della poliposi nasale

Several Tools Are Available to Assess Olfactory Function



Loss of Smell (LoS)¹

- Patient-assessed symptom severity score
- Can be assessed daily
- **Scale:** 0–3
 - 0: no symptoms
 - 1: mild
 - 2: moderate
 - 3: severe

Loss of Smell Visual Analog Scale (VAS)^{3–5}

- Patients quantify symptom severity along a 10-cm line
- VAS Total Nasal Symptom Score correlates with SNOT-22 total score
- **Scale:** 0–10 cm
 - 0–3: mild
 - >3 to 7: moderate
 - >7–10: severe

University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)^{1,2}

- Multiple choice booklet containing different odorants
- Excellent test-retest reliability
- Shows well-known age-related decline in function
- **Scale:** 0–40
 - 0–18: anosmia
 - 19–25: severe hyposmia
 - 26–30 (women)/26–29 (men): moderate hyposmia
 - 31–34 (women)/30–33 (men): mild hyposmia
 - >34 (women)/>33 (men): normosmia

Sniffin' Sticks^{6,7}

- Three tests of olfactory function: odor threshold, odor discrimination, and odor identification
- Validated, psychophysical, semiojective
- Shows well-known age-related decline in function
- Maximum of 16 odorants per test
- **Scale:** 1–48
 - ≤16.5: anosmia
 - >16.5 to ≤30.5: hyposmia
 - >30.5: normosmia

aslnaboli3sud STRUTTURA DIPARTIMENTALE OTORINO, OSPEDALI RIUNITI AREA NOCIANA-PO MARESCA TORRE DEL GRECO



IL TEST E' NELLA NORMA

Il soggetto riesce a percepire l'odorante ad una concentrazione molto bassa, pertanto ha una buona percezione degli odori.



IL TEST NON E' NELLA NORMA

Il soggetto riesce a percepire l'odorante ad una concentrazione media, pertanto sente solo gli odori molto intensi.



IL TEST NON E' NELLA NORMA

Il soggetto riesce a percepire l'odorante ad una concentrazione elevata, pertanto sente solo gli odori molto molto intensi.

Il paziente deve identificare l'odore utilizzando un modulo a scelta multipla forzata che offre quattro risposte per ogni penna di cui solo una è corretta. Valutazione approssimativa di iposmia o normosmia.

Tempo di esecuzione: 3-4 minuti
Scadenza: 1-1,5 anni

TEST DI SCREENING SNIFFIN' STICKS 12



OLFATTO

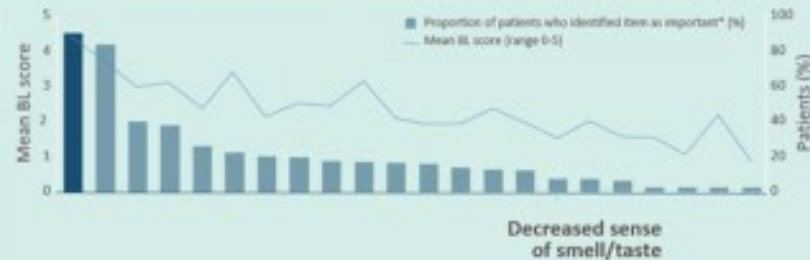
Percentuale di pazienti con CRSwNP che subiscono la perdita dell'olfatto*



87,4%
9/10

Loss of Smell Is the Most Important Symptom for Patients With CRSwNP

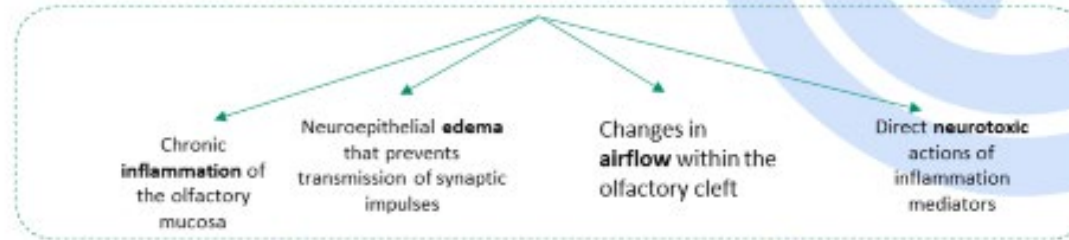
SNOT-22 items patients reported as "most affecting their health" (pooled analysis; n=712)



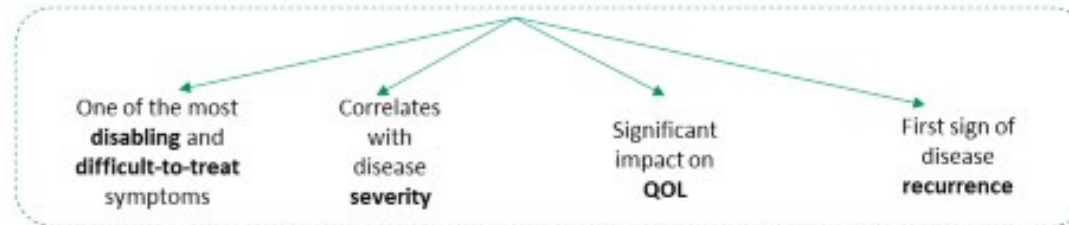
Reprinted from: The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice, Vol 10/No 4, 2022, Li et al. Olfactory Dysfunction With Dysplasia in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps, pp 1066-1070, © Copyright 2022 with permission from Elsevier. *Score range for each SNOT-22 item, with three problems and 5 problems as best as 0 can be. BL, baseline; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; SNOT-22, SNOT-22 Symptom Questionnaire. doi:10.1016/j.jaip.2022.100410

SMELL DYSFUNCTION AND ITS CAUSES

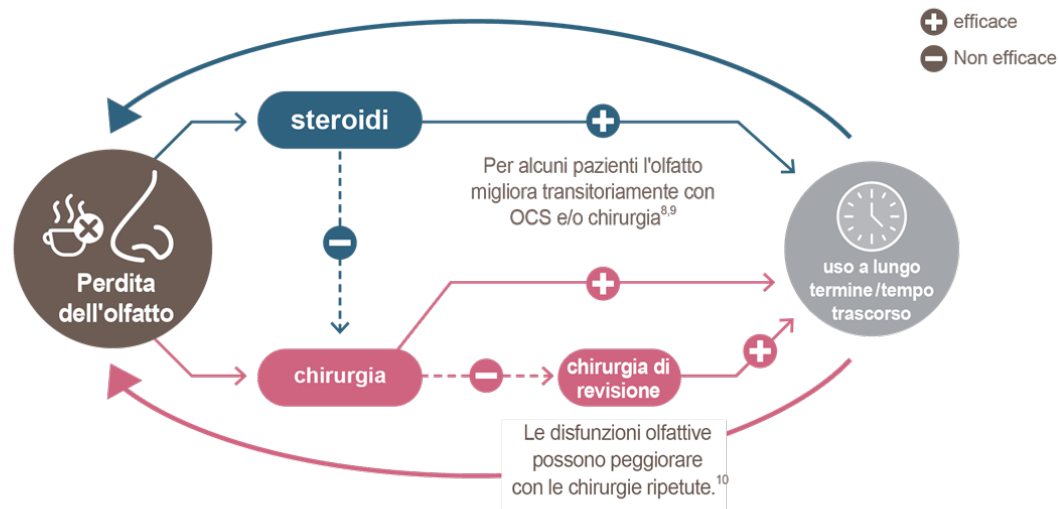
Loss of smell in patients with CRSwNP is a multifactorial mechanism that results from



Loss of smell in patients with CRSwNP



Come uso ripetuto di steroidi ed interventi chirurgici influisce sulla perdita dell'olfatto⁸⁻¹⁰



Olfactory Dysfunction in CRSwNP Is Multi-Factorial

Conductive Dysfunction

Blockage of odorant transmission



Mechanical obstruction from edema, discharge, and polyps

NPS!!!!

Olfactory Dysfunction



Sensorineural Dysfunction

Damaged olfactory neuroepithelium



Inflammatory cytokine-mediated olfactory receptor dysfunction



Remodeling of the olfactory epithelium

CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Hummel T, et al. Rhinol Suppl. 2017;54(26):3-10

Un'occhiata ai biologici

| Class | Name | Age* | Asthma indication* | Other indications* |
|-----------|--------------------------------------|------------------------|---|---|
| Anti-IgE | Omalizumab (SC) | ≥6 years | Severe allergic asthma | Nasal polyposis, chronic spontaneous urticaria |
| Anti-IL5 | Mepolizumab (SC) | ≥6 years | Severe eosinophilic/Type 2 asthma | Mepolizumab: EGPA, CRSwNP, hypereosinophilic syndrome |
| Anti-IL5R | Reslizumab (IV) Benralizumab (SC) | ≥18 years ≥12 years | | |
| Anti-IL4R | Dupilumab (SC) | ≥6 years | Severe eosinophilic/Type 2 asthma, or maintenance OCS | Moderate-severe atopic dermatitis, CRSwNP, esofagite eosinofila |
| Anti-TSLP | Tezepelumab (SC) | ≥12 years | Severe asthma | |

- ▶ Anti-IL4R* (dupilumab) for severe eosinophilic/Type 2 asthma
 - ▶ Not suggested if blood eosinophils (current or historic) >1500/ μ l
 - ▶ Dupilumab now also approved for children ≥6 years with severe eosinophilic/Type 2 asthma, not on maintenance OCS [Bacharier, NEJMed 2021]
- ▶ Anti-TSLP* (tezepelumab) now approved for severe asthma (age ≥12 years)
 - ▶ Greater clinical benefit with higher blood eosinophils and/or higher FeNO
 - ▶ Insufficient evidence in patients taking maintenance OCS

Ruoli delle diverse citochine e mediatori: IL-4, IL-5, IL-13 e IgE, Tslp

- L'**IL-4** promuove sia la differenziazione delle cellule Th2 e sia la biosintesi delle immunoglobuline E (IgE)*. Inoltre promuove l'adesione degli eosinofili alle pareti dei capillari potenziando l'espressione di molecole di adesione alla parete dei vasi VCAM-1**
- L' **IL-13** è principalmente responsabile dell'iperreattività bronchiale, produzione di muco e cambiamenti strutturali bronchiali. Inoltre contribuisce al reclutamento degli eosinofili nelle vie aeree aumentando la sintesi di **Eotassina** a livello dell'epitelio respiratorio**
- L' **IL-5** è il principale fattore di induzione, sopravvivenza, proliferazione e attivazione degli Eosinofili.
- Le **IgE** specifiche: sono il trigger della reazione allergica, ed innescano la degranolazione mastocitaria a seguito del contatto con l'allergene.
- **Tslp**: è una citochina epiteliale nelle vie aeree che interviene all'inizio dell' infiammazione delle vie aeree

Quali le conseguenze delle Terapie Biologiche?

Bersaglio duplumab

Bersaglio duplumab

- Bloccando **IL-4 e IL-13** (legame al recettore), → una riduzione dell'eosinofilia tissutale e un aumento dell'eosinofilia ematica del tipo **IEOS**

Bersaglio mepolizumab / Benralizumab

- Bloccando **IL-5 Mepolizumab** (legame diretto) → normalizzazione degli eosinofili (riduzione eosinofilo-poesi e mancata attivazione iEos)***. **Benralizumab** lega il recettore IL-5 e agisce sia su iEos sia sui rEos

Bersaglio omalizumab

- Bloccando le **IgE** specifiche (legame diretto): riduzione o azzeramento delle IgE*

Bersaglio Tezepelumab

- Le conseguenze del blocco del TSLP non sono del tutto note

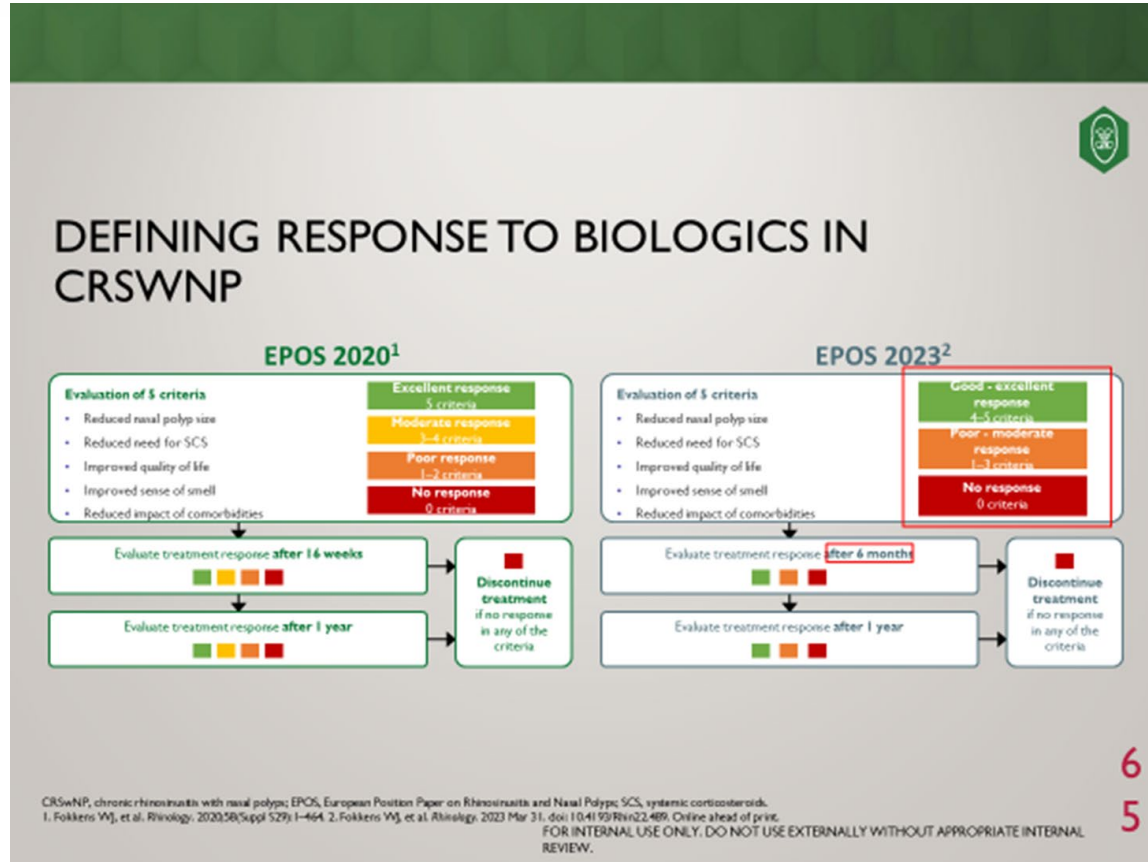
*Matsuoka, A., Bormioli, S., Nencini, F., Maggi, E., and Vulliampi, A. (2021). The Emerging Role of Type 2 Inflammation in Asthma. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 17, 63–71

**Rosenberg, H. F., Phipps, S., and Foster, P. S. (2007). Eosinophil Trafficking in Allergy and Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 119, 1303–2.

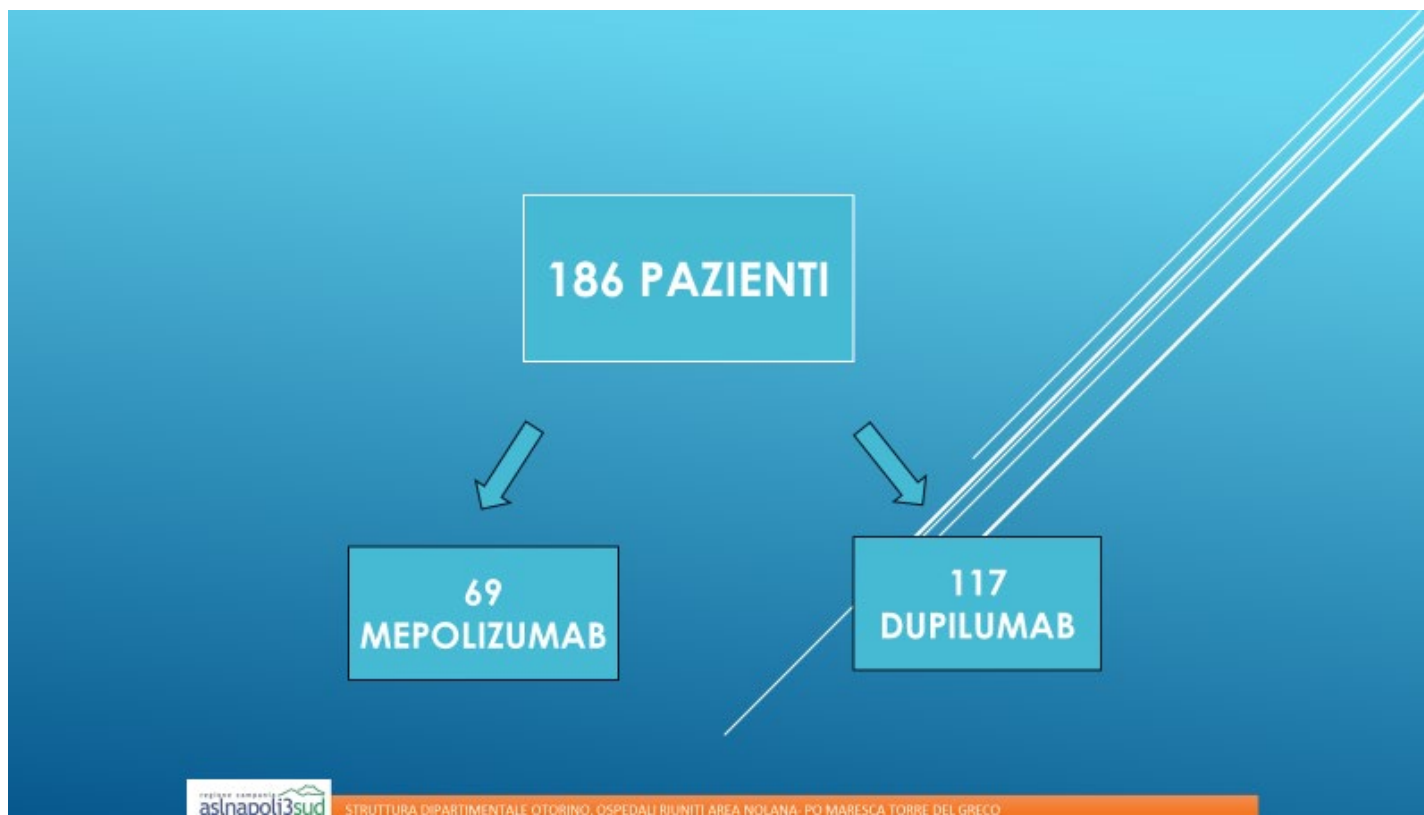
***Cao, C., Paoletti, G., Puggioni, F., Racca, F., Pelaia, G., Canonica, G. W., et al. (2019). Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma. *Front. Physiol.* 10, 1514.

****Cao, C., Paoletti, G., Puggioni, F., Racca, F., Pelaia, G., Canonica, G. W., et al. (2019). Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma. *Front. Physiol.* 10, 1514.

*****Allergy Asthma Immunol. 2022 January; Interleukin-5 Receptor alpha (CD125) Expression on Human Blood and Lung Neutrophils Monica G. Lawrence,



200
PAZIENTI
121 DUPI



MEPOLIZUMAB

N°pz 69

- Range 29 - 78 anni (23 > 65anni)
- 6 Shift da Dupixent / 4 SHIFT A DUPI
- **26 Asmatici**
- 2 sospendono (ANGIOMA BRACCIO; AZZERAMENTO EOS)
- 29 Non operati (12 > 65anni)
 - Patologie cardiovascolari severe
 - Abuso di cocaina
 - **Asma severo**
 - dichiarazione rifiuto
 - ASA syndrome
- 1 con 0% eosinofili
- NPS < /= : 4 dopo 180 gg
- SNOT22 <30 a 6mesi
- OCS 0% - NCS?

DUPIXENT

N°pz 117

- Range 21 -84 anni (58 > 65anni)
- **48 Asmatici**
- 49 Non operati (35 > 65anni)
 - Patologie cardiovascolari severe
 - OSAS
 - Diabetici
 - **Asma severo**
 - dichiarazione rifiuto
 - oncologici
 - in attesa di intervento
- NPS < 3 nel 98% a 6mesi
- Recupero gusto/olfatto 100% a 6mesi
- SNOT22 <30 a 6mesi
- OCS 0%- NCS?
- Interruzioni 11 /shift 6
 - 2 piastrinopenia
 - 1 leucopenia
 - 1 diverticolite emorragica

MEPOLIZUMAB

T0: giorno 1 di terapia

T1: dopo 6m di terapia

| | 40 PZ OPERATI | 29 PZ NON OPERATI |
|-----------|---------------|-------------------|
| SNOT22 T0 | 75 | 78 |
| SNOT22 T1 | 22 | 27 |
| NPS T0 | 5 | 5 |
| NPS T1 | 3 | 2 |

| | 11 PZ OPERATI >65 | 12 PZ NON OPERATI >65 |
|-----------|-------------------|-----------------------|
| SNOT22 T0 | 72 | 79 |
| SNOT22 T1 | 21 | 24 |
| NPS T0 | 5 | 6 |
| NPS T1 | 2 | 3 |

DUPIXENT

T0: giorno 1 di terapia

T1: dopo 6m di terapia

| | 68 PZ OPERATI | 49 PZ NON OPERATI |
|-----------|---------------|-------------------|
| SNOT22 T0 | 78 | 73 |
| SNOT22 T1 | 24 | 19 |
| NPS T0 | 5 | 6 |
| NPS T1 | 2 | 2 |

| | 23 PZ OPERATI >65 | 35 PZ NON OPERATI >65 |
|-----------|-------------------|-----------------------|
| SNOT22 T0 | 76 | 73 |
| SNOT22 T1 | 22 | 17 |
| NPS T0 | 6 | 6 |
| NPS T1 | 3 | 4 |

CONFRONTO DUPIXENT SNOT22 - OST TEST

| N. cartella | OST Test T0 | OST Test T1 | SNOT OLF T0 | SNOT OLF T1 |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 8 | | 09.2024 V | 8 | 0 |
| 10 | | 10.2024 O | 5 | 4 |
| 12 | | 09.2024 V | 2 | 0 |
| 25 | | 09.2024 V | 3 | 0 |
| 27 | | 10.2024 O | 5 | 1 |
| 32 | | 09.2024 V | 5 | 3 |
| 33 | | 09.2024 V | 5 | 1 |
| 36 | | 10.2024 R | 5 | 4 |
| 39 | | 09.2024 V | 8 | 8 |
| 42 | | 09.2024 V | 5 | 2 |
| 43 | | 09.2024 V | 5 | 2 |
| 46 | 10.2024 R | 11.2024 V | 5 | 0 |
| 47 | | 09.2024 V | 0 | |
| 48 | | 09.2024 V | 4 | 3 |
| 50 | | 10.2024 V | 4 | 1 |
| 53 | | 10.2024 V | 5 | 2 |
| 54 | | 10.2024 V | 4 | 2 |
| 55 | | 09.2024 V | 0 | 0 |
| 56 | | 09.2024 V | 5 | |
| 57 | | 11.2024 V | 3 | 3 |
| 58 | | 11.2024 V | | 0 |
| 60 | | 11.2024 V | 2 | 0 |
| 61 | | 11.2024 V | 5 | 1 |
| 62 | | 09.2024 V | 4 | |
| 66 | 09.2024 V | | 5 | |
| 67 | 09.2024 V | | 4 | |
| 68 | 09.2024 O | | 5 | |
| 69 | 10.2024 O | 02.2025 R | 5 | 3 |
| 70 | | 10.2024 V | | 4 |
| 71 | | 11.2024 A | | 4 |
| 72 | | 11.2024 V | 6 | 3 |

T0:
giorno 1
di terapia

T1:
dopo 6m
di terapia

CONFRONTO NUCALA SNOT22 - OST TEST

| N. cartello | OST Test T0 | OST Test T1 | SNOT OLF T0 | SNOT OLF T1 |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 2 | | 09.2024-O | 5 | 5 |
| 5 | | 09.2024-V | 4 | 2 |
| 6 | | 10.2024-V | 5 | 4 |
| 7 | | 11.2024-V | 3 | 2 |
| 9 | | 11.2024-V | 5 | 2 |
| 10 | | 10.2024-O | 5 | 4 |
| 13 | | 10.2024-A | 5 | 4 |
| 14 | | 11.2024-A | 4 | 4 |
| 16 | | 09.2024-V | 4 | 2 |
| 18 | 09.2024-R | 03.2025-V | 5 | 3 |
| 19 | | 10.2024-V | 4 | 1 |
| 20 | | 10.2024-V | 4 | 2 |
| 22 | | 11.2024-V | 5 | 2 |
| 23 | | 10.2024-O | 5 | 4 |
| 24 | | 9.2024-V | 3 | 2 |
| 25 | | 10.2024-V | 4 | 2 |
| 27 | | 10.2024-V | 5 | 3 |
| 32 | | 10.2024-O | 5 | 5 |
| 34 | | 10.2024-O | 4 | 4 |
| 35 | 09.2024-V | | 2 | |
| 36 | 09.2024-O | | 5 | |
| 37 | 10.2024-A | | 4 | |
| 38 | 11.2024-V | | 2 | |
| 39 | 11.2024-O | | 5 | |

T0:
giorno 1
di terapia

T1:
dopo 6m
di terapia

SOSPENSIONI E ALLUNGAMENTI DUPIXENT

17 PAZIENTI HANNO SOSPESO IL DUPIXENT

- 6 HANNO RIPRESO TRISETTIMANALE DOPO 6 MESI DI SOSPENSIONE
- 3 HANNO RIPRESO BISETTIMANALE DOPO 12 MESI
- 3 HANNO RIPRESO BISETTIMANALE DOPO 3 MESI
- 3 SONO ANCORA IN SOSPENSIONE DOPO 12 MESI
- 2 DONO ANCORA IN SOSPENSIONE DOPO 6 MESI

24M di
terapia Snot <
30
NPS < 3

NO
ASMATICI

**COMORBIDI
GRAVI
DUPILUMAB**

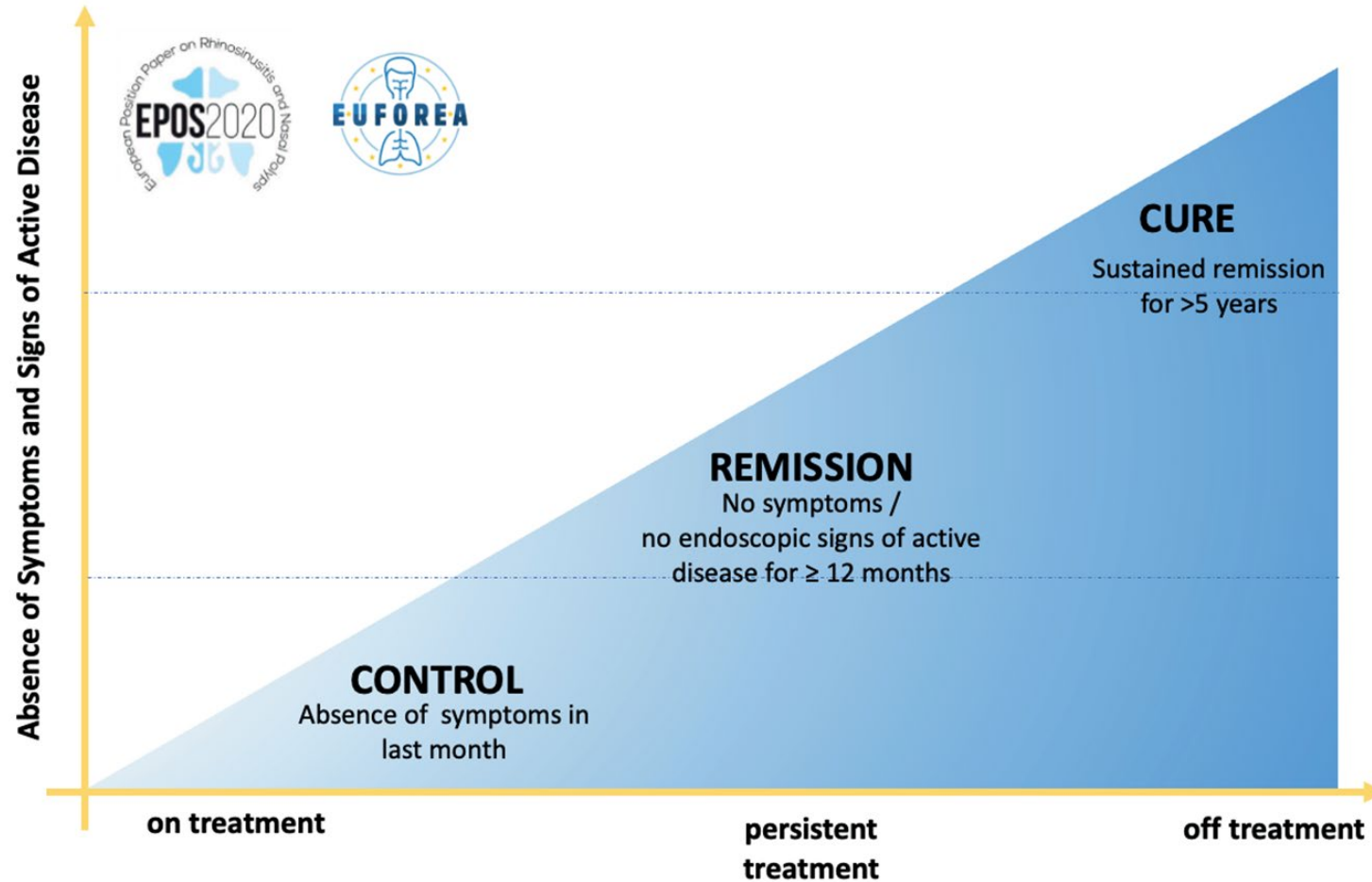


| N. cartella | Età | Sesso | SNOT-22 T0 | SNOT-22 T1 | NPS T0 | NPS T1 | Eos T0 | Eos T1 | Asma | Ocs / complic/ altre pat |
|-------------|-----|-------|------------|------------|--------|--------|-----------|------------|------|--|
| 11 | 63 | M | 74 | 28 | 7 | 3 | 4.7% 400 | 2,63% 160 | | IMA |
| 12 | 67 | M | 55 | 27 | 6 | 2 | 6,70% | 2,6% 190 | | IMA-PACEMAKER GLAUCOMA |
| 17 | 82 | M | 73 | 36 | 6 | 3 | 2,9% 270 | 2,6% 250 | | PSICOSI PACE MAKER IPERTESO |
| 18 | 77 | M | 67 | 34-11 | 8 | 2 | 10,80% | 5% 220 | SI | ENFISEMA K prostata RT |
| 21 | 58 | M | 74 | 94 | 6 | | 7,70% | 3,5% 200 | | K RENALE IN CT |
| 31 | 77 | F | 80 | 31 | 7 | 4 | 7,10% | 2,7% 180 | SI | Emorragia postop-aritmia-bronchite |
| 34 | 57 | M | 90 | 15 | 7 | | 0,60% | 5,3% 450 | | CA TIROIDE IN RADIOIODIO |
| 37 | 70 | M | 90 | 32 | 6 | 2 | 4,15% 230 | 2,20% 109 | SI | ANEURISMA ADORTA SOST.VALVOLARE |
| 43 | 70 | M | 94 | 10 | 8 | 2 | 3,5% 230 | 1,8% 110 | SI | CARDIOPATIA ISCHEMICA |
| 44 | 70 | M | 58 | 27 | 6 | 3 | 600 8,8% | 500 6,2% | SI | VALVULOPATIA -AORTICA- S WIDAL |
| 57 | 73 | M | 82 | 28 | 8 | 1 | 5,2% 310 | 2,1% 190 | | 2 ICTUS IPERTESO |
| 60 | 70 | M | 71 | 7 | 8 | 7 | 6% 424 | 2,9% 187 | NO | DEPRESSIONE- TAPAZOLE TREMORE |
| 61 | 83 | M | 96 | 24 | 8 | 5 | 3,8% 300 | 2,5% 210 | NO | PACE MAKER, K PROSTATA EPATITE HCV+ CHERATOPATIA IATROGENA |
| 62 | 48 | M | 90 | | 4 | 0+1 | 130 2,3% | 2% 130 | | Cellulite orbitaria POST INTERVENTO |
| 65 | 75 | F | 86 | 29 | 6 | 2+1 | 2,1% 110 | 0,9% 40 | | IPERTESA PREGRESSO TIA |
| 68 | 77 | F | 58 | | 4 | 0 | 5,8% 310 | | NO | K MERKEL BPCO IPERTENS IPB INSUFF AORTICA IPERTROFIA VENTRICOLOSX |
| 69 | 45 | F | 75 | 22 | 7 | 5 | 6,79% 470 | 11,8% 1003 | SI | ABLAZIONE CARDIACA OBESITA' |
| 70 | 55 | M | 80 | 19 | 4 | 6 | 9,6% 1110 | 0,8% 80 | | STENOSI CAROTIDEA 60% BPCO |
| 75 | 57 | M | 91 | 48 | 5 | 4 | 1,8% 160 | 0,5% 40 | no | Glaucoma pace maker |
| 76 | 68 | M | 63 | | 7 | | 0,9% 80 | | si | CARDIOPATIA ISCHEMICA |
| 77 | 41 | m | 102 | | 2+3 | | 4,60% | | no | basalioma labbra varicocele asma ipertensione microadenoma ipofisario microlitiasi colecisti |
| 79 | 61 | 23716 | F | | 4+3 | | 3,6% 220 | 1,1% 80 | si | |

Le patologie dell'inflammatione tipo2: gli effetti dei farmaci biologici nel trattamento della poliposi nasale

| N. cartella | Sesso | Età | SNOT-22 T0 | SNOT-22 T1 | Eos T0 | Eos T1 | EOS T2 | NPS T0 | NPS T1 | ASMA | OCS/PATOLOGIE |
|-------------|-------|-----|------------|------------|-----------|-----------|----------|--------|--------|------|---|
| 3 | M | 77 | 62 | 34 | 6% 410 | 0.7% 60 | | 5 | | SI | ANGIOPL- VASCULOP CEREBR- |
| 5 | M | 74 | 66 | 26 | 3,50% | 0,2% 0 | 0,6% 0 | 6 | 2 | | ISCHEMIA CEREBRALE AMNESIA |
| 6 | M | 55 | 80 | 19 | 9,6% 1110 | 2% 180 | 0,8% 80 | 4 | 6 | | STENOSI CAROTIDEA 60%- IPERTESO- BPCO |
| 7 | M | 72 | 62 | 20 | 11.3% 858 | 1.4% 100 | | 6 | 4 | | 2 STENT CORONARICI |
| 9 | M | 62 | 96 78 | 24 | 6,8% 382 | 2,50% 150 | | 5 | 2 1 | | OSAS- ANEURISMA CAROT INTERNA- BPCO (SCOMPENSATA IN O2 AL T1) ATTUALMENTE NON IN O2 |
| 10 | M | 69 | 76 | 44 | 7,6% 1100 | 1,5% 140 | | 7 | 3 | | |
| 13 | M | 72 | 91 | 32 | 8,3% 600 | 2,9% 200 | 1% 60 | 8 | 5 | NO | PACE MAKER K COLON |
| 15 | F | 68 | 82 | | 7,6% 520 | 1,5% 80 | 1,4% 70 | 5 | | SI | EOS- S. CHURG STRAUSS |
| 17 | F | 48 | 93 | | 1,9% 170 | 3% 220 | 1,7% 90 | 5 | | SI | ipereattiv bronc severo |
| 18 | F | 71 | 79 | | 7,8% 600 | 0,9% 100 | 0,4% 30 | 5 | 2 | SI | STENT CORONARI |
| 21 | M | 30 | 94 | | 6,7% 480 | 0,9% 110 | | 5 | | | COCA |
| 22 | M | 64 | 83 | 4 | 7% 410 | 2,7% 140 | | 5 | 2 | SI | FIBRILL ATRIALE - OSAS |
| 23 | M | 71 | 98 | 53 | 19,3% 149 | 1,7% 140 | | 6 | 6 | | Ipertensione diabete |
| 25 | M | 57 | 91 | 48 | 1,8% 160 | 0,5% 40 | 0,2% 20 | 5 | 7 | no | Glaucoma pace maker |
| 26 | F | 37 | 90 | 64 | 11,6% 730 | 1,7% 80 | | 6 | 6 | SI | PREGRESSI EPISODI ANGIOEDEMA NO RISPOSTA STEROIDI |
| 27 | M | 63 | 94 | 50 | 4,8% 400 | 1,6% 130 | | 5 | 2 | SI | ASMA- ASA SYNDROME |
| 29 | M | 59 | 80 | | 8,27% 629 | 2,54% 173 | 1,3% 120 | 6 | | SI | ASMA SEVERO NON CONTROLLATO |
| 31 | M | 37 | 92 | | 7,3% 558 | | | 5 | | | ESOFAGITE- TIROIDITE- OSAS- INVALIDITA' 46% - OBESO (111kg) |
| 33 | F | 48 | 89 | | 7,1% 470 | | | 4 | | | SPONDILOARTRITE |
| 34 | M | 66 | 91 | 27 | 450 6,5% | 70 1% | | 8 | 4 | | INIZIA PREOP. ASA SYNDROME |
| 35 | F | 36 | 78 | | 61000,00% | 1% 95 | 1% 103 | 6 | 3 | | ASMA OBESITA' TIROIDITE DI HASHIMOTO |
| 48 | m | 65 | 50 | | 6,6% 450 | | | 3 | | no | OSAS in cPap kcolonoperato |

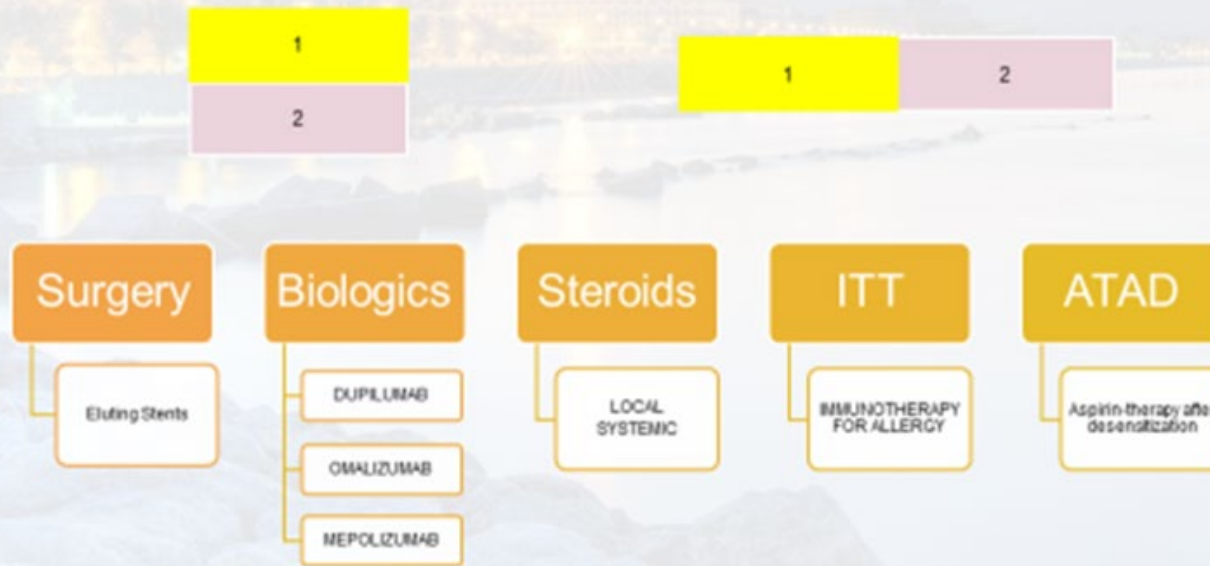
Le patologie dell'inflammatione tipo2: gli effetti dei farmaci biologici nel trattamento della poliposi nasale



Le patologie dell'infiammazione tipo2: gli effetti dei farmaci biologici nel trattamento della poliposi nasale

More interestingly we can combine treatments ...

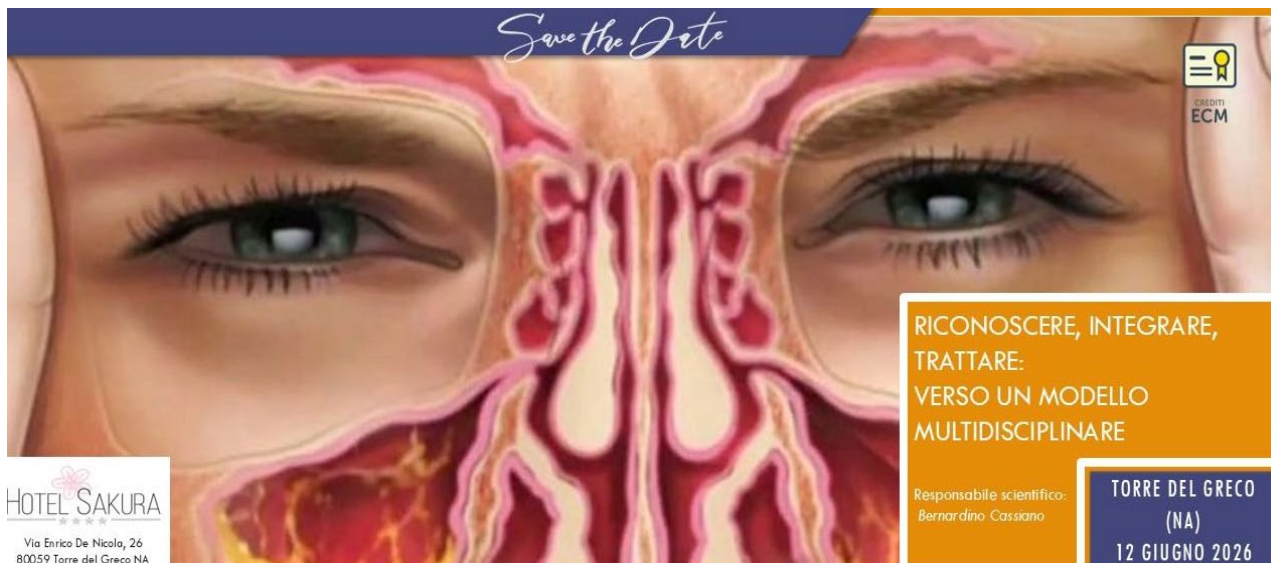
Simultaneously — Sequentially



Take home message:

- La chirurgia da sola non controlla la patologia
- Controllo delle comorbidity
- Nessuno escluso!

Save the Date



**RICONOSCERE, INTEGRARE,
TRATTARE:
VERSO UN MODELLO
MULTIDISCIPLINARE**

Responsabile scientifico:
Bernardino Cassiano

**TORRE DEL GRECO
(NA)
12 GIUGNO 2026**

HOTEL SAKURA
Via Enrico De Nicola, 26
80059 Torre del Greco NA

credit
ECM



Le patologie dell'infiammazione tipo2: gli effetti dei farmaci biologici nel trattamento della poliposi nasale

B. Cassiano



Grazie

Le patologie dell'infiammazione tipo2: gli effetti dei farmaci biologici nel trattamento della poliposi nasale

B. Cassiano