

Leki biologiczne w leczeniu przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami nosa – stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Otorhinolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi oraz Polskiego Towarzystwa Alergologicznego

Biologicals in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps – position of the Polish Society of Otorhinolaryngologists – Head and Neck Surgeons and the Polish Society of Allergology experts

Dariusz Jurkiewicz^{1*}, Maciej Kupczyk^{2**}, Eliza Brożek-Mądry^{3***}, Piotr Rapiejko^{1****}

¹Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej z Klinicznym Oddziałem Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej, Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie; Kierownik: prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz

²Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; Kierownik: prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna

³Klinika Otolaryngologii, Państwowy Instytut Medyczny MSWiA w Warszawie; Kierownik: dr n. med. Eliza Brożek-Mądry

Article history: Received: 10.01.2023 Accepted: 10.03.2023 Published: 14.03.2023

STRESZCZENIE: Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN) wywiera duży wpływ na samopoczucie i funkcje społeczne chorego. Uogólniony proces zapalny przebiegający z powstawaniem polipów nosa i nadmiarem eozynofili w obrębie błony śluzowej zatok przynosowych to zapalenie typu 2., w którym pośredniczą limfocyty Th2 – komórki układu immunologicznego, odpowiadające za przewlekłe procesy zapalne. Dziś znamy też kluczowe mediatory prozapalne, przeciwko którym powstały nowe leki, tzw. leki biologiczne, wytwarzane w liniach komórkowych. W dokumencie przedstawiamy dostępne, w obecnej chwili, leczenie biologiczne zatwierdzone do leczenia pacjentów z T2 – zależnym przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych.

SŁOWA KLUCZOWE: choroby T2-zależne, leki biologiczne, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych

ABSTRACT: Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) has a significant impact on the well-being and social functions of the patient. The generalized inflammatory process with the formation of nasal polyps and excess eosinophils in the mucosa of the paranasal sinuses is called type 2 inflammation, which is mediated by Th2 lymphocytes – cells of the immune system responsible for chronic inflammatory processes. Today, we also know the key pro-inflammatory mediators against which new drugs have been developed, the so-called biological drugs, produced in cell lines. In this document, we present currently available biological treatments approved for the treatment of patients with T2-related chronic rhinosinusitis.

KEYWORDS: biological treatment, chronic rhinosinusitis, T2-diseases

(*) Prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz – Przewodniczący Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Otorhinolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi. Orcid: 0000-0003-3729-2679

(**) Prof. dr hab. n. med. Maciej Kupczyk – Prezydent Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. Orcid: 0000-0003-0800-7867

(***) dr n. med. Eliza Brożek-Mądry – Przewodnicząca Sekcji Rynologii i Chirurgii Plastycznej Twarzy PTORLChGiSz, Członek Rady Doradczej Europejskiego Towarzystwa Rynologicznego, Członek Zarządu Polskiego Towarzystwa Rynologicznego, Współautor dokumentu EPOS 2020. Orcid: 0000-0003-3113-3079

(****) dr n. med. Piotr Rapiejko – Przewodniczący Sekcji Laryngologicznej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Członek Zarządu Głównego PTA. Orcid: 0000-0003-3868-0294

WYKAZ SKRÓTÓW

AFRS – alergiczne grzybicze zapalenie zatok przynosowych
AZS – atopowe zapalenie skóry
CCAD – choroba atopowa środkowego piętra jam nosa
eCRS – eozynofilowe przewlekłe zapalenie zatok przynosowych
EMA – Europejska Agencja Leków
FDA – Agencja Żywności i Leków
FESS – funkcjonalna endoskopowa operacja zatok przynosowych
GKS – glikokortykosteroidy
IgE – immunoglobulina E
mAb – przeciwciała monoklonalne
N-ERD – nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne
NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne
PRR – receptory rozpoznające patogen
PZZP – przewlekłe zapalenie zatok przynosowych
PZZPzPN – przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa
SNOT-22 – kwestionariusz oceny nasilenia dolegliwości zapalenia zatok przynosowych
TSLP – ang. *thymic stromal lymphoprotein*

WSTĘP

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN) wywiera duży wpływ na samopoczucie oraz funkcje społeczne, a najczęściej występuje wśród młodych dorosłych i osób w średnim wieku [1]. Pomimo istnienia międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia opartego na dowodach (EPOS 2020), u znacznej grupy pacjentów choroba pozostaje niekontrolowana z nawracającą potrzebą przyjmowania doustnych glikokortykosteroidów (GKS) i/lub leczenia operacyjnego [2]. PZZPzPN stanowi powszechny problem zdrowotny w krajach zachodnich, a częstość jego występowania wynosi 3% [1]. Niedoszacowanie ciężaru choroby, w którym często zapomina się o znaczeniu aspektu psychospołecznego, w tym zdrowia psychicznego, jakości snu i funkcji społecznych wymaga podejścia multidyscyplinarnego, a leczenie powinno być prowadzone zgodnie z wytycznymi, określającymi najlepsze leczenie dla konkretnego pacjenta.

Choroby takie jak: atopowe zapalenie skóry, astma, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa oraz eozynofilowe zapalenie przelyku mają wspólny patomechanizm – tzw. zapalenie typu 2. W praktyce klinicznej ten wspólny patomechanizm zapalny pozwala zaobserwować współistnienie wymienionych schorzeń. Istnieje wyraźny związek pomiędzy współwystępowaniem PZZPzPN i astmą. Około 48–66% dorosłych pacjentów z PZZPzPN cierpi również na astmę. Pacjenci z nadwrażliwością na niesteroidowe leki przeciwzapalne (ang. *NSAID-exacerbated respiratory disease*; N-ERD) to około 10–21% PZZPzPN. Podobne zależności obserwuje się wśród chorych z atopowym zapaleniem skóry (AZS). Około 9% dorosłych chorych z umiarkowanym lub ciężkim PZZPzPN cierpi również na AZS, a u około 3% dorosłych z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS występuje również PZZPzPN. Współchorobowość dotyczy także alergicznego nieżytu nosa, który występuje u 46–76% pacjentów z PZZPzPN [2–8].

Współwystępowanie astmy u pacjentów z PZZPzPN stanowi istotny czynnik wpływający na gorszą odpowiedź na leczenie zarówno farmakologiczne, jak i operacyjne [1].

Procesy zapalne w tkankach zaczynają się od rozpoznania dowolnego antygeny przez komórki wrodzonego układu odpornościowego i wzmocnienia sygnałów rozpoznawania tego antygeny przez wyspecjalizowane receptory (ang. *pathogen recognition receptors*; PRR), np. toll. PRR ulegają ekspresji na makrofagach tkankowych i komórkach prezentujących antygen. W wyniku aktywacji komórek układu odpornościowego dochodzi do wytwarzania cytokin zapalnych, których obecność odpowiada za utrzymywanie się stanu zapalnego. W zapaleniu typu 2 pośredniczą limfocyty T typu 2 – komórki układu immunologicznego, które odpowiadają za przewlekłe procesy zapalne. Stan zapalny w PZZPzPN jest głównie napędzany przez odpowiedź immunologiczną typu 2 z charakterystycznymi cytokinami typu 2, takimi jak interleukina IL-4, IL-5 i IL-13, jako kluczowymi składowymi [9].

W dokumencie *European Position Paper On Rhinosinusitis and Nasal Polyps* – EPOS 2020 [1] wiele miejsca poświęcono podziałom PZZP i ich leczeniu, a w schemacie uwzględniono leczenie biologiczne wraz z wytycznymi odnośnie kwalifikacji chorych do takiego leczenia. Ponadto EUFOREA, czyli międzynarodowa organizacja non-profit, stanowiąca sojusz krajowych i międzynarodowych organizacji, instytucji i agencji pracujących na rzecz wspólnej wizji zapobiegania alergiom i chorobom dróg oddechowych (astma, nieżyt nosa i zapalenie błony śluzowej nosa) stale publikuje aktualizacje dotyczące leczenia biologicznego.

PRZEWLEKŁE ZAPALENIE ZATOK PRZYNOSOWYCH – PODZIAŁ

Zgodnie z EPOS 2020 [1] przewlekłe zapalenie zatok przynosowych dzielimy na pierwotne i wtórne. Zarówno pierwotne, jak i wtórne PZZP ze względu na lokalizacje możemy podzielić się na ograniczone, czyli jednostronne i uogólnione, jeśli zmiany występują obustronnie. W obu tych grupach, jak dotychczas, wyróżniamy endotypy: T2 i nie-T2-zależny lub typ 2 i nie-typ-2 (obecnie określane jako typ 1 lub 3) (Ryc. 1.).

Określenie endotypu ułatwia także określenie fenotypu, gdzie do chorób T2-zależnych zaliczamy: eozynofilowe PZZP (lub PZZP zPN), alergiczne grzybicze zapalenie zatok przynosowych, oraz chorobę atopową środkowego piętra jam nosa. Z kolei procesy nie-T2-zależne to izolowane zapalenie zatok przynosowych oraz nie-eozynofilowe PZZP.

Podziały uwzględniające endotypy są niezwykle ważne w przypadku wyboru terapii lekami biologicznymi.

MECHANIZMY ZAPALNE W PZZP

Błona śluzowa nosa i zatok przynosowych dostosowuje swoje fizjologiczne reakcje obronne w zależności od konkretnych czynników, które ją uszkadzają. Obecnie wyróżniamy 3 typy reakcji:



Ryc. 1. Podział zapaleń zatok przynosowych z uwagi na lokalizację anatomiczną, dominujący endotyp i fenotyp, wg EPOS 2020 [1]. AFRS – alergiczne grzybicze zapalenie zatok przynosowych; eCRS – przewlekłe eozynofilowe zapalenie zatok przynosowych; CCAD – choroba atopowa środkowego piętra jam nosa.

- Reakcje typu 1 – skierowane przeciwko wewnątrzkomórkowym patogenom wewnątrzkomórkowym, najczęściej wirusom, a także bakteriom i pasożytom;
- Reakcje typu 2 – skierowane przeciwko dużym, pozakomórkowym pasożytom a także alergenom;
- Reakcje typu 3 – odpowiedzi skierowane są przeciwko pozakomórkowym bakteriom i grzybom [1] (Ryc. 2.).

Mechanizmy zapalne PZZP to szlaki molekularne prowadzące do powstania zapalenia błony śluzowej i przebudowy tkanek. Każdy z 3 typów reakcji charakteryzuje się określonym zestawem wydzielanych cytokin określających dany typ, w którym są uruchamiane wrodzone komórki limfoidalne (ang. *innate lymphoid cells*; ILC) – ILC1, ILC2 oraz ILC3. Występują one szczególnie obficie w obrębie błony śluzowej i kierują procesami odporności poprzez wydzielanie cytokin i regulację zarówno wrodzonych, jak i nabytych komórek odpornościowych.

W odniesieniu do wydzielanych cytokin, w typie 1 główną rolę odgrywają IL-18 i IL-12 oraz IFN- γ i TNF- α .

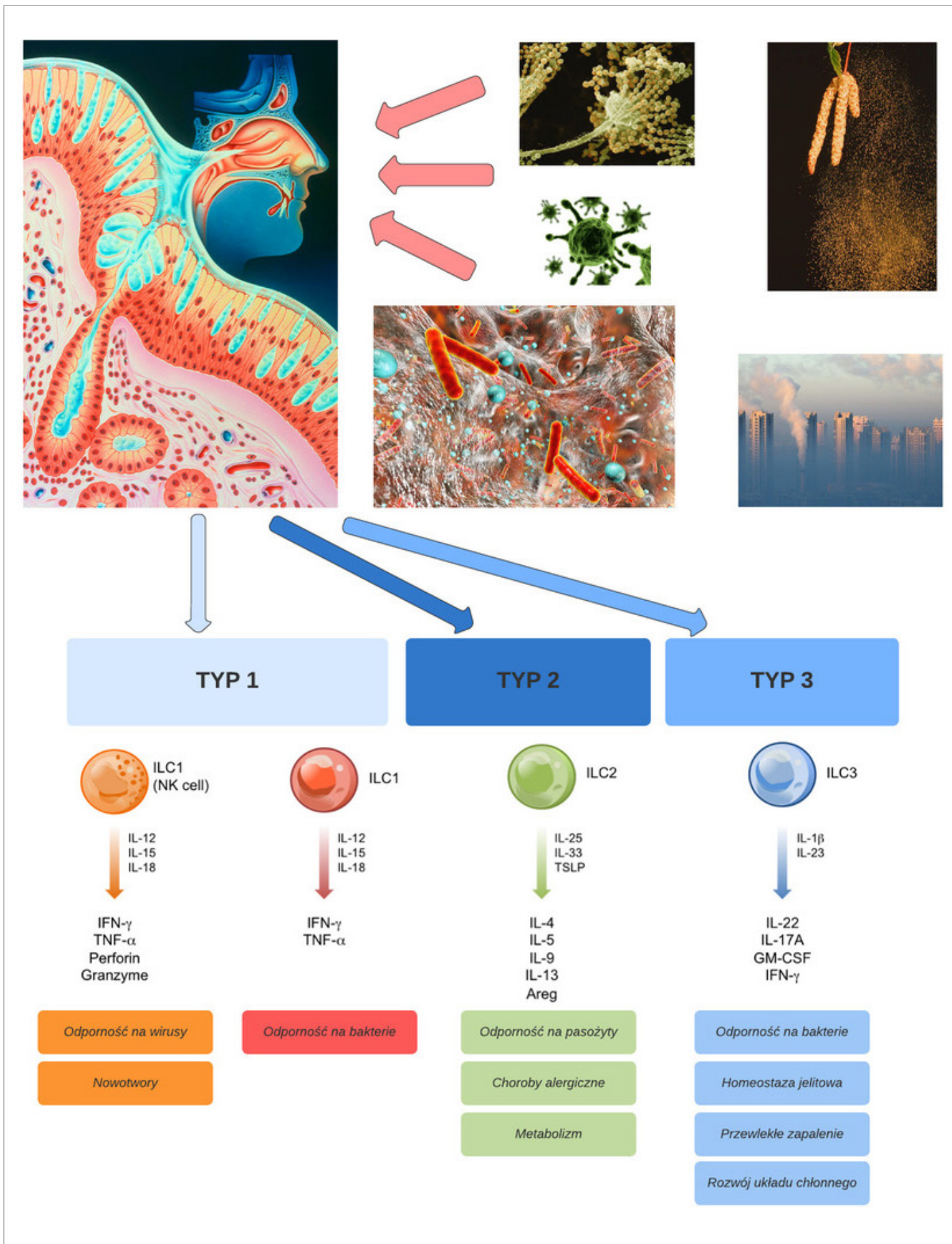
Procesy zapalne charakteryzujące typ 2 zapalenia wydają się najlepiej zbadane i w tym opracowaniu na nich się koncentrujemy. W tym mechanizmie zapalenia początkowo są uwalniane IL-25, IL-33 oraz TSLP, które aktywują komórki ILC2 i komórki dendrytyczne uruchamiając proces zapalenia. W dalszym etapie zapalenia główną rolę odgrywają IL-4, IL-5 oraz IL-13.

Konsekwencje zapalenia T2-zależnego, w którym głównymi mediatorami są IL-4 oraz IL-13 to przenikanie komórek zapalnych do tkanek, dysfunkcja bariery i remodeling tkankowy, dysfunkcja nerwów czuciowych (swędzenie, zaburzenia węchu, kaszel, dysfagia), zaburzenia dotyczące mikrobiomu, produkcja śluzu, produkcja IgE oraz aktywacja mastocytów. W T2-zależnym PZZP stopień przebudowy tkanek jest największy m.in. poprzez tworzenie siatek fibrynowych i uszkodzenie błony śluzowej. Zahamowanie t-PA (ang. *tissue plasminogen activator*) – tkankowego aktywatora plazminogenu, powoduje odkładanie się siatki fibrynowej, która tworzy matrycę tkankową polipów (Ryc. 3.) [1].

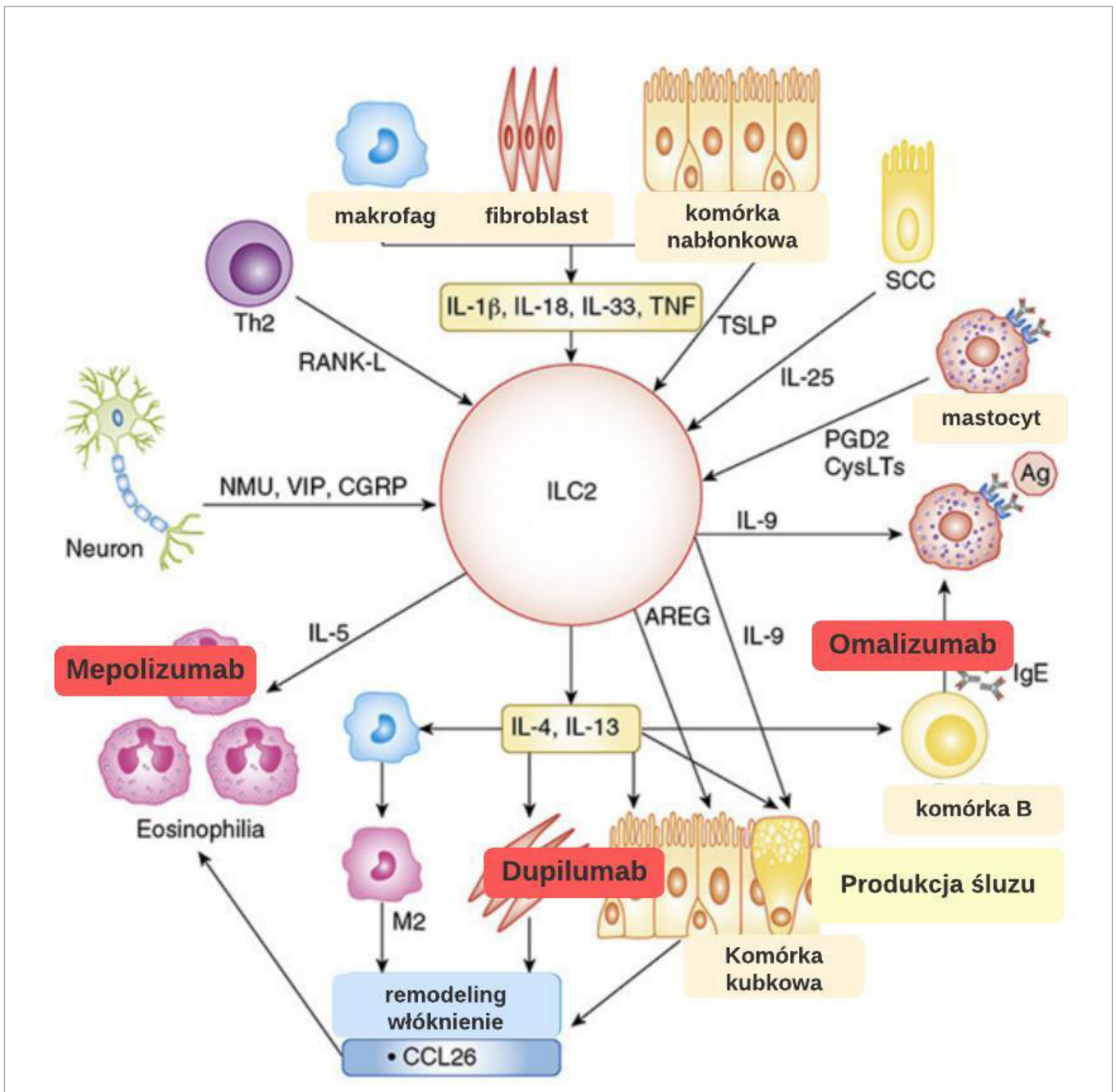
W typie 3 zapalenia profil cytokinowy obejmuje IL-23, a następnie IL-17 oraz IL-22.

Na Ryc. 3. przedstawiono leki biologiczne skierowane przeciwko wymienianym cytokinom.

Dotychczasowe leczenie chorych z PZZPzPN oparte było na leczeniu zachowawczym – przede wszystkim przewlekłym stosowaniu donosowych lub doustnych leków przeciwzapalnych (glikokortykosteroidów) i płukaniu jam nosa 0,9% roztworami NaCl oraz leczeniu operacyjnym. Pomimo dostępności coraz skuteczniejszych i bezpieczniejszych donosowych glikokortykosteroidów oraz stałym doskonaleniu technik operacyjnych, u części chorych nie uzyskujemy zadowalających efektów terapii. Leczenie biologiczne wchodzi do standardów postępowania i uzupełnia dotychczasową terapię chorych z PZZPzPN w przypadku słabej odpowiedzi na



Ryc. 2. Podział zapaleń zatok przynosowych z uwagi na dominujący endotyp.



Ryc. 3. Mechanizmy zapalenia typu 2 oraz miejsca działania leków biologicznych. RANK-L – Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand (ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika κ B); NMU – neuromedyna U; VIP – wazoaktywny polipeptyd jelitowy; CGRP – peptyd pochodny genu kalcytoniny; CCL26 – chemokina CCL26; PGD2 – prostaglandyna D₂; CysLTs – leukotrieny cysteinylowe; TNF – czynnik martwicy nowotworu.

zastosowane leczenie, braku skuteczności leczenia operacyjnego lub w przypadku występowania przeciwwskazań do leczenia chirurgicznego, czy stosowania GKS ogólnoustrojowo.

Leki biologiczne są wytwarzane z żywych komórek, a nie w drodze syntezy chemicznej. Zaliczają się do nich przeciwciała monoklonalne (mAb) lub rozpuszczalne pochodne receptorów powierzchniowych komórek. Znajomość zależności struktura-aktywność dla terapii opartych na przeciwciałach dała możliwość generowania wysoce dostosowanych środków terapeutycznych poprzez precyzyjne dostrojenie ich właściwości farmakologicznych.

Dzięki nowym terapiom biologicznym, poprzez blokowanie kluczowych ścieżek zapalenia typu 2 możemy leczyć kilka jednostek chorobowych o tym samym podłożu zapalnym występujących u chorego w tym samym czasie. Terapia biologiczna przeciwdziała też ciężkim postaciom chorób, blokując działanie odpowiedzialnych za zapalenie cząsteczek sygnalizacji immunologicznej.

Jednym z najnowszych i bardzo obiecujących jest dupilumab - przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko podjednostce alfa receptora dla interleukiny 4 (IL-4 α). Lek ten hamuje przekazywanie sygnałów za pośrednictwem IL-4/IL-13 i z bardzo dobrymi

efektami klinicznymi stosowany od kilku lat w Polsce w terapii atopowego zapalenia skóry, astmie z zapaleniem typu 2 i w wielu krajach w zapaleniu błony śluzowej nosa z polipami nosa. Lek został zatwierdzony zarówno przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA), jak i Europejską Agencję Leków (EMA).

LECZENIE BIOLOGICZNE

Leczenie biologiczne w T2-zależnym PZZP

Wprowadzenie w wielu dziedzinach medycyny, w tym w alergologii, dermatologii i gastroenterologii, programów lekowych, w których wykorzystywane są nowoczesne leki biologiczne przyniosło olbrzymi postęp w leczeniu atopowego zapalenia skóry, astmy, eozynofilowego zapalenia przełyku. Od wielu lat prowadzone były też badania skuteczności leków biologicznych u chorych z PZZPzPN. Obecnie zarówno w Unii Europejskiej, USA, jak i wielu innych krajach zarejestrowane są już bardzo skuteczne leki biologiczne do stosowania u chorych z PZZPzPN. W Polsce do tej pory rejestrację w leczeniu PZZPzPN uzyskały leki takie jak: dupilumab, mepolizumab oraz omalizumab.

Wskazania do leczenia biologicznego zgodnie z EPOS 2020 [1] u pacjenta z uogólnionym PZZP typu 2, który przeszedł operację zatok przynosowych lub ma przeciwwskazania do leczenia operacyjnego występują, jeżeli można stwierdzić trzy z następujących cech:

- dowody na PZZP typu 2 (eozynofilia tkankowa ≥ 10 /HPF) lub eozynofilia we krwi ≥ 250 (obecnie zgodnie z EUFOREA zmniejszono do ≥ 150), lub całkowite IgE ≥ 100);
- konieczność zastosowania co najmniej dwóch kursów GKS ogólnoustrojowo lub długotrwałe (>3 miesięcy) stosowanie małych dawek GSK ogólnoustrojowo lub przeciwwskazania do stosowania GKS ogólnoustrojowo;
- znacznie upośledzona jakość życia (SNOT-22 ≥ 40);
- anosmia potwierdzona badaniem węchu;
- rozpoznanie współistniejącej astmy wymagającej regularnego stosowania wziewnych GKS.

Należy pamiętać, że krajowe zalecenia dotyczące stosowania leków biologicznych u chorych z PZZP typu 2 w ramach programów lekowych finansowanych ze środków Ministerstwa Zdrowia mogą się różnić od zaleceń opublikowanych w EPOS 2020, które przedstawiono powyżej.

Głównym wyzwaniem jest znalezienie biomarkerów, które definiują T2-zależne i nie-T2-zależne zapalenie i pomogłyby przewidzieć reakcję na leki. Niestety ostatnie duże badania z przeciwciałami monoklonalnymi stosowanymi w zapaleniu T2-zależnym nie znalazły wiarygodnych biomarkerów pozwalających przewidzieć odpowiedź na leczenie [2, 3]. Wydaje się, że na chwilę obecną najlepszą metodą oceny endotypu PZZP w kwalifikacji do leczenia jest całościowa ocena obejmująca analizę fenotypu, odpowiedź na leczenie glikokortykosteroidami i ewentualnie markerów, takich jak eozynofile, periostyna i IgE we krwi lub w tkankach [1].

Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie biologiczne (ocena skuteczności terapii) zaprezentowane w dokumencie EPOS 2020 [1] pokrywają się z wytycznymi EUFOREA. Odpowiedź na leczenie biologiczne może być oceniane w 5 kategoriach:

- Zmniejszenie wielkości polipów;
- Zmniejszenie zapotrzebowania na leczenie doustnymi GKS;
- Poprawa jakości życia;
- Poprawa węchu;
- Zmniejszenie wpływu na choroby współtowarzyszące.

W przypadku braku odpowiedzi we wszystkich kategoriach, zalecane jest odstawienie leczenia. W krajach europejskich po włączeniu terapii biologicznej pierwsza ocena skuteczności takiego postępowania odbywa się po 24 tygodniach.

LEKI BIOLOGICZNE W PZZP TYPU 2

Anty-IgE

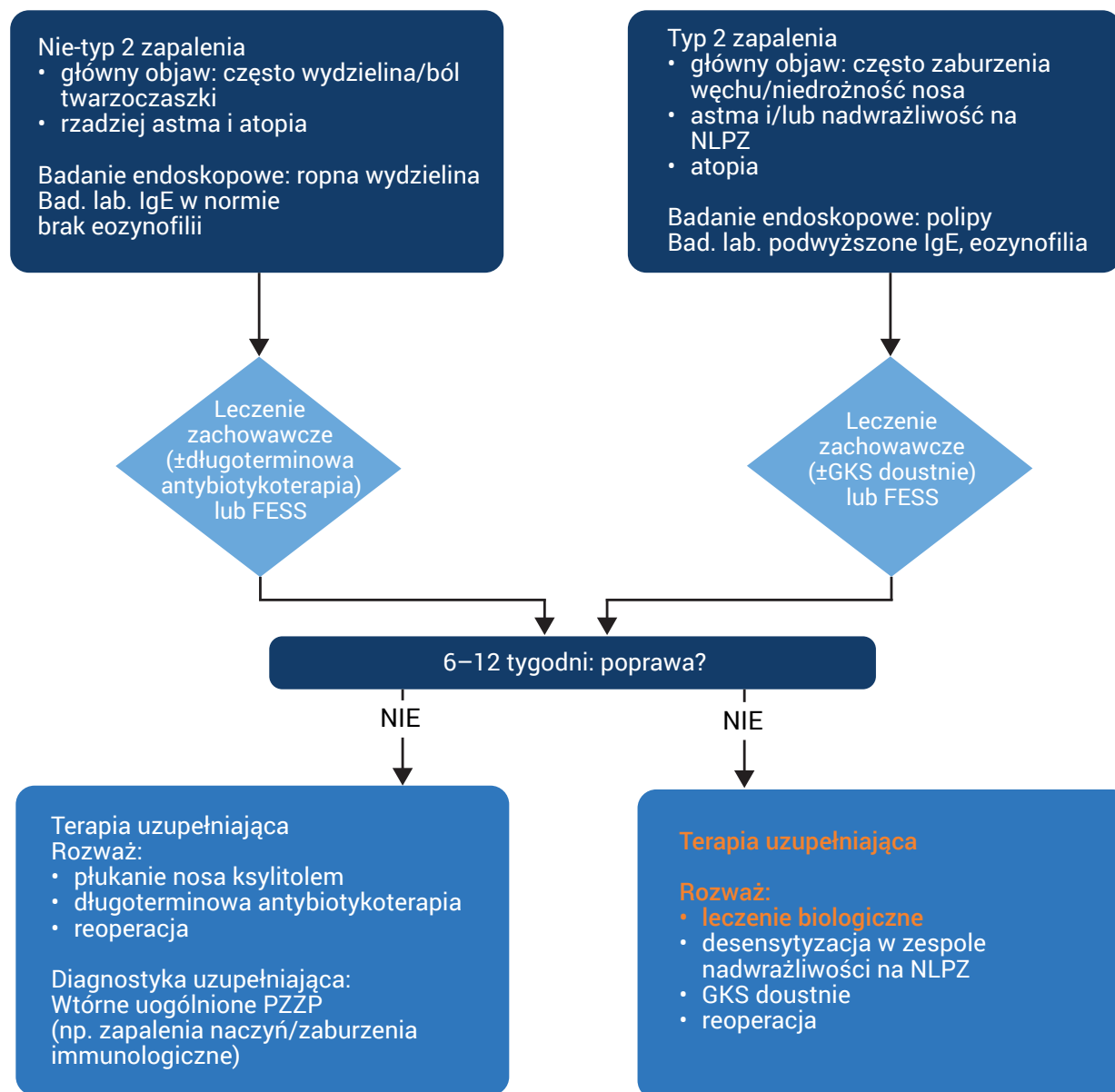
Omalizumab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko immunoglobulinie E (IgE). Hamuje ono wiązanie się IgE z receptorami o wysokim powinowactwie na bazofilach, eozynofilach i komórkach tucznych (Ryc. 3.). Zmniejsza również ekspresję receptorów IgE na komórkach efektorowych oraz interakcje IgE-CD23 na komórkach B, co dodatkowo zmniejsza produkcję IgE i różnicowanie komórek Th2. Omalizumab jest stosowany w astmie alergicznej i przewlekłej pokrzywce spontanicznej od prawie 2 dekad.

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami nosa cechuje nadprodukcja IgE oraz eozynofilowy charakter stanu zapalnego. U pacjentów z PZZPzPN, całkowite stężenie IgE w surowicy jest tylko częściowo skorelowane z miejscowymi poziomami IgE tkankowych i miejscowym zapaleniem eozynofilowym. Skuteczność omalizumabu wykazano dotychczas u pacjentów z PZZPzPN i współistniejącą astmą [8].

W dużym przeglądzie systematycznym i metaanalizie [10] wykazano, że omalizumab może być również skuteczny w alergicznym nieżycie nosa, chociaż standardowe leczenie, takie jak donosowe glikokortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe i immunoterapia alergenowa prawdopodobnie pozostają preferowanymi opcjami terapeutycznymi [10]. W badaniach klinicznych III fazy POLYP1/POLYP2, w których stosowano omalizumab u chorych z ciężkim PZZPzPN wykazano istotną poprawę wyników endoskopowych, klinicznych w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [11]. Dorosłych chorych z PZZPzPN oraz niedostateczną odpowiedzią na donosowe kortykosteroidy losowo (1:1) przydzielono do jednej z dwóch grup. W pierwszej grupie co 2 lub 4 tygodnie w ciągu 24 tygodni stosowano omalizumab; w drugiej podawano placebo. W obu grupach donosowo stosowano mometazon.

Pacjenci, którzy ukończyli te badania, byli następnie obserwowani w otwartym badaniu rozszerzonym, w którym pacjenci kontynuowali terapię omalizumabem lub przeszli z placebo na omalizumab przez 28 tygodni a następnie byli obserwowani przez kolejne

Leczenie przewlekłego zapalenia zatok przynosowych nie poddającego się leczeniu



Ryc. 4. Schemat leczenia przewlekłego zapalenia zatok przynosowych wg EPOS 2020 [1].

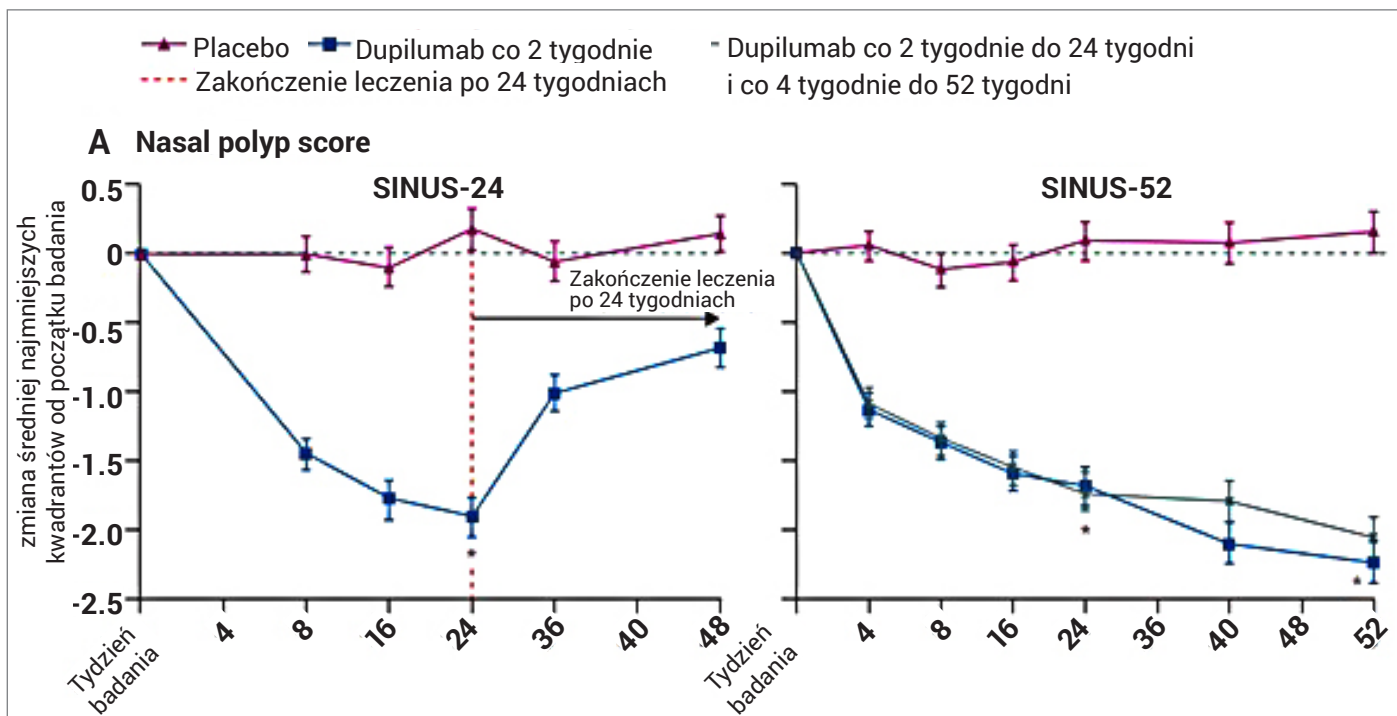
24 tygodnie po odstawieniu omalizumabu [12]. W badaniu tym stwierdzono dalszą niewielką poprawę w zakresie oceny wielkości polipów i obrzęku błony śluzowej nosa od tygodnia 24. do tygodnia 52., sugerując, że pełne korzyści z leczenia zostały osiągnięte dopiero po 6 miesiącach.

Omalizumab jest zarejestrowany w Unii Europejskiej do leczenia polipów nosa. Przeprowadzono szereg badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo omalizumabu u pacjentów z polipami nosa. Wyniki tych badań są obiecujące i sugerują, że omalizumab może być skutecznym w zmniejszaniu objawów i wiel-

kości polipów nosa u niektórych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa, szczególnie u tych związanych z atopową chorobą dróg oddechowych.

ANTY IL-4/IL-13 (IL-4 RECEPTOR)

Dupilumab jest przeciwciałem monoklonalnym działającym na podjednostkę alfa receptora dla IL-4 (IL-4R α). Podjednostka alfa stanowi wspólną część receptora dla IL-4 i IL-13, stąd dupilumab hamuje sygnalizację obu cytokin, które sprzyjają różnicowaniu



Ryc. 5. Wyniki leczenia dupilumabem w oparciu o NPS w porównaniu z grupą kontrolną – w badaniu SINUS-24 przedstawiono efekt po zakończeniu leczenia po 24 tygodniach, w badaniu SINUS-52 przedstawiono efekt leczenia po 24 tygodniach z podaniem leku co 4 tygodnie od 24. do 52. tygodnia leczenia.

komórek Th2 i przełączaniu klas IgE w limfocytach B. Dupilumab jest zatwierdzony do stosowania u chorych z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, ciężką astmą z zapaleniem typu 2, charakteryzującym się zwiększoną liczbą eozynofili w krwi, eozynofilowym zapaleniem przelyku oraz PZZPzPN.

Autorzy dokumentu EPOS [1] podkreślają, że akceptacja dupilumabu (anty IL-4R α) w leczeniu PZZPzPN przez FDA i EMA w 2019 r. znacząco zmieniło opcje leczenia w PZZP typu 2. Do 2019 r. przeciwciała monoklonalne mogły być przepisywane jedynie u chorych z ciężką astmą i współistniejącym PZZPzPN [1].

W badaniach III fazy LIBERTY NP SINUS-24 i SINUS-52 wykazano, że dupilumab istotnie zmniejsza polipy nosa i przekrwienie błony śluzowej nosa, oraz poprawia węch natomiast poprawę wyników w skali Lund-Mackay obserwujemy po 4–8 tygodniach leczenia [13]. Analiza *post hoc* SINUS-52 wykazała, że dupilumab powodował stałą poprawę objawów niezależnie od poziomu eozynofili we krwi, co sugeruje, że eozynofile we krwi mogą nie być odpowiednim biomarkerem do przewidywania skuteczności dupilumabu w PZZPzPN [14]. W badaniu oceniającym jakość życia i produktywność stwierdzono, że dupilumab dodany do standardowej terapii donosowym glikokortykosteroidem przez 16 tygodni poprawia jakość życia, skraca dni zwolnień z tytułu choroby i poprawia wydajność pracy [15].

W grupie chorych z nadwrażliwością na niesterydowe leki przeciwzapalne, analiza z badań SINUS-24/SINUS-52 wykazała, że dupilumab znacznie zmniejszył nasilenie PZZPzPN a także poprawił czynność płuc i kontrolę astmy u pacjentów z N-ERD w porównaniu z placebo. W tym samym badaniu zauważono również, że u pacjentów z N-ERD w grupie otrzymującej dupilumab stwier-

dzono większe zmniejszenie poziomu LTE4 w moczu w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu z pacjentami z PZZPzPN tolerującymi NLPZ. Hamowanie zarówno IL-4, jak i IL-13 może zmniejszać produkcję LTE4, co może wyjaśniać większą redukcję LTE4 w moczu od wartości wyjściowej w N-ERD w porównaniu z tymi z PZZPzPN tolerującym NLPZ [16].

Retrospektywne badanie 74 osób, które otrzymały leki biologiczne z powodu N-ERD, wykazało, że pacjenci otrzymujący dupilumab odnieśli korzyści w postaci znacznego zmniejszenia wyników SNOT-22, zmniejszenia leczenia kortykosteroidami czy antybiotykami, podczas gdy u pacjentów otrzymujących anty-IgE lub anty-IL-5/IL-5R α nie zaobserwowano żadnych statystycznie istotnych różnic w tych wynikach [17]. Ponadto zaobserwowano, że 98% pacjentów stosujących dupilumab kontynuowało leczenie, w porównaniu z zaledwie 26,9%–48,6% pacjentów przyjmujących inne leki biologiczne czy pozostałe leki.

Wyniki dotychczasowych badań wskazują na bardzo dobry profil bezpieczeństwa dupilumabu. W badaniach u pacjentów z AZS obserwowano zapalenie spojówek. W przeglądzie systematycznym i metaanalizie dotyczącej leczenia biologicznego ciężkiej postaci PZZPzPN potwierdzono skuteczność leczenia biologicznego i wykazano lepszy statystycznie efekt dupilumabu w porównaniu z innymi lekami w tej grupie [18].

ANTY-IL-5

Przeciwciała monoklonalne anty-IL-5 są skierowane przeciwko eozynofilom. Obecnie dostępne są 3 takie przeciwciała: mepolizumab, reslizumab i benralizumab. Mepolizumab i reslizumab wiążą się z IL-5, zmniejszając wytwarzanie i przeżywalność

eozyfilów. Benralizumab wiąże się z podjednostką alfa receptora dla interleukiny 5, blokując możliwość przyłączenia się tej interleukiny a ponadto indukuje zjawiska cytotoksyczności zależnej od przeciwciał prowadzące do apoptozy eozyfilów. Wszystkie 3 są obecnie zatwierdzone do leczenia astmy eozyfilowej. Reslizumab jest w trakcie badań klinicznych fazy III dotyczących PZZPzPN.

W przypadku mepolizumabu badanie kliniczne 3 fazy SYNAPSE wykazało znaczną poprawę w zakresie niedrożności nosa i polipów nosa, przy jednoczesnym zmniejszeniu potrzeby wykonania operacji zatok przynosowych, zmniejszeniu stosowanych kortykosteroidów i spadku liczby eozyfilów we krwi w 52. tygodniu leczenia w porównaniu z placebo [19]. Wykazano, że tylko połowa pacjentów w grupie mepolizumabu miała poprawę w ocenie polipów nosa o 1 punkt lub więcej. Analiza w podgrupach wykazała, że w porównaniu z placebo u większego odsetka pacjentów przyjmujących mepolizumab nastąpiło zmniejszenie przekrwienia błony śluzowej nosa i wyników w zakresie polipów nosa, niezależnie od współistniejącej astmy lub statusu N-ERD [20]. W odniesieniu do rzeczywistych dowodów, badanie 44 pacjentów z PZZPzPN i ciężką astmą eozyfilową leczonych mepolizumabem przez rok wykazało poprawę w zakresie objawów PZZPzPN i punktacji polipów, kontroli astmy i liczby eozyfilów we krwi, chociaż poprawa w odniesieniu do polipów nosa nie była znamienna [21]. W niewielkiej serii przypadków 6 pacjentów z PZZPzPN i współistniejącą ciężką astmą eozyfilową leczonych mepolizumabem przez około 9 miesięcy stwierdzono, że wyniki w odniesieniu do wielkości polipów nosa, zaostrzeń zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych wymagających stosowania doustnych kortykosteroidów oraz subiektywnego odczuwania wężu pozostał niezmienny, mimo że kontrola astmy znacznie się poprawiła, a liczba eozyfilów we krwi spadła o ponad 90% [22].

Badania kliniczne anty-IL-5 i badania rzeczywiste wydają się wskazywać stosunkowo słabą skuteczność w PZZPzPN, mimo że eozyfilia charakteryzuje zapalenie typu 2. Co ciekawe, w małym badaniu z udziałem 13 pacjentów z PZZPzPN, którzy otrzymywali deksametazon (lek zmniejszający liczbę eozyfilów w leczeniu stwardnienia zanikowego bocznego) wykazało, że pomimo 97% zmniejszenia liczby eozyfilów we krwi i polieozynofili, nie stwierdza się poprawy w zakresie objawów nosowych lub punktacji polipów [23]. W przeciwieństwie do badania LIBERTY NP z dupilumabem, gdzie wykazano znaczną poprawę wyników związanych z polipami, mimo że liczba eozyfilów we krwi nie zmieniła się znacząco. Odkrycia te mogą sugerować, że to inne komórki zapalne i cytokiny poza eozyfilami mogą odgrywać ważną rolę w patogenezie polipów nosa. Celowanie wyłącznie w eozyfile może być niewystarczające do osiągnięcia efektów klinicznych.

ANTY-IL-5R

Rekombinowane, humanizowane, defukozylowane przeciwciało monoklonalne (IgG1, kappa) przeciwko eozyfilom – benralizumab – wiąże się z dużym powinowactwem i swoistością z podjednostką α ludzkiego receptora dla interleukiny-5 (IL-5R α); receptor ten występuje na powierzchni eozyfilów i bazofilów. Brak fukozy w domenie Fc benralizumabu skutkuje dużym powinowactwem do

receptorów Fc γ RIIIa na immunologicznych komórkach efektorowych, np. komórkach NK. Prowadzi to do apoptozy eozyfilów i bazofilów w mechanizmie zwiększonej cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał – mechanizm ADCC (cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (antibody-dependent cell cytotoxicity)), co zmniejsza zapalenie eozyfilowe. W ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki benralizumabu dochodzi do niemal całkowitej deplecji eozyfilów we krwi, a stan taki utrzymuje się przez cały okres leczenia. Deplecji eozyfilów we krwi towarzyszy zmniejszenie ilości białek ziarnistości eozyfilów, neurotoksyny eozyfilowej oraz białka kationowego eozyfilów w surowicy, a także zmniejszenie liczby bazofilów we krwi.

Badanie fazy III OSTRO dotyczące benralizumabu wykazało, że benralizumab znacznie poprawił punktację polipów w 40. tygodniu w porównaniu z placebo, chociaż poprawa w zakresie objawów i czasu do pierwszej operacji zatok nie różniły się istotnie pomiędzy grupami leczenia [24].

W innym badaniu (ANDHI) dotyczącym benralizumabu u pacjentów z niekontrolowaną, ciężką astmą eozyfilową, analiza podgrup pacjentów u których współwystępowało PZZPzPN (wyłącznie na podstawie wywiadu), wykazała, że benralizumab jest lepszy od innych leków [25]. Wykazano, że w grupie leczonej benralizumabem nastąpiło wyraźnie zmniejszenie nasilenia objawów chorobowych ocenianych w punktacji SNOT-22 od początku leczenia w porównaniu z grupą placebo [25]. W ocenie *post hoc* chorych z astmą eozyfilową i PZZPzPN stwierdzono, że benralizumab znacząco poprawił wyniki SNOT-22 i wyniki leczenia astmy [26].

Podsumowując, benralizumab wykazuje potencjalną skuteczność w leczeniu chorych z PZZPzPN. Dalsze badania są potrzebne, aby porównać jego skuteczność w porównaniu do innych leków biologicznych i określić jego miejsce w leczeniu tej choroby (EPOS) [27–32].

PODSUMOWANIE

Biorąc pod uwagę dane z dostępnych badań oceniających skuteczność leczenia PZZPzPN należy rozważyć leczenie biologiczne w sytuacji, gdy pacjent z PZZPzPN nie odniósł korzyści z leczenia I rzutu (lekarz rodzinny/farmaceuta) i II rzutu (laryngolog) i został skierowany do leczenia w ryнологicznym lub alergologicznym ośrodku referencyjnym. Okres wstępnego leczenia powinien trwać 6–9 miesięcy. Utrzymywanie się po tym czasie dolegliwości powyżej 40 w skali SNOT-22 i/lub powyżej 5 w skali VAS wymaga ponownej oceny i określenia endotypu choroby. Stwierdzenie PZZPzPN typu 2 pozwala podjąć decyzję odnośnie włączenia do leczenia leków biologicznych. Wśród obecnie zatwierdzonych do leczenia PZZPzPN leków biologicznych znajdują się: dupilumab, mepolizumab oraz omalizumab. Najlepiej poznanym z nich i najdłużej stosowanym w odniesieniu do leczenia astmy jest omalizumab, podczas gdy najlepsze wyniki w odniesieniu do zmniejszenia objawów, jak dotychczas opisano dla dupilumabu.

Przed wdrożeniem leczenia biologicznego należy potwierdzić nie poddające się leczeniu PZZPzPN, sprawdzić współchorobowość (astma, N-ERD), ocenić wysokie prawdopodobieństwo choroby T2

zależnej, poinformować pacjenta o możliwościach terapeutycznych i ryzyku, przeanalizować możliwość operacji lub dobrać właściwy lek, szczególnie jeżeli mamy do czynienia z astmą.

Po 6 miesiącach leczenia ocenić poprawę w zakresie węchu (poprawa do hyposmii), NPS (spadek o 1 w badaniu endoskopowym), SNOT-22 (spadek o 8,9), VAS (redukcja o 2 cm). Przy braku poprawy wszystkich wymienionych cech należy przerwać leczenie danym lekiem i rozważyć leczenie operacyjne lub inny lek biologiczny.

Właściwy efekt terapeutyczny po 24 miesiącach leczenia oznacza: NPS<4, VAS<5, SNOT<30 i przy spełnieniu tych wartości leczenie biologiczne może być kontynuowane [33].

NAJWAŻNIEJSZE

Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Otolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi oraz Polskiego Towarzystwa Alergologicznego odnośnie stosowania leczenia biologicznego u pacjentów z PZZPzPN:

należy rozważyć leczenie biologiczne przy występowaniu co najmniej 3 z poniższych, zarówno u pacjentów po przebytej operacji, jak i przy przeciwwskazaniach do leczenia operacyjnego.

1. Endotyp – choroba T2-zależna; obecnie brak jednoznacznych markerów choroby pozwalających przewidzieć odpowiedź pacjenta (można pomocniczo brać pod uwagę eozynofilię tkankową lub we krwi oraz poziom IgE całkowitego); choroba charakteryzuje się brakiem węchu i wytwarzaniem polipów;
2. Choroba źle kontrolowana pomimo prawidłowo prowadzonego leczenia zachowawczego – przebyte 2x w ciągu roku leczenie GKS ogólnoustrojowo bez poprawy/brak możliwości przyjmowania GKS lub długotrwałe stosowanie GKS w małych dawkach;
3. Pogorszenie kontroli choroby, pomimo stosowanego leczenia, oceniane w skalach VAS ≥ 5 lub SNOT-22 ≥ 40 ;
4. Rozpoznanie współistniejących innych chorób T2-zależnych: astma, atopowe zapalenie skóry.

PIŚMIENNICTWO

1. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. et al.: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, *Rhinology*, 2020; 58 (Suppl S29): 1–464. DOI: 10.4193/Rhin20.600.
2. Khan A., Vandeplas G., Huynh T.M.T. et al.: The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *Rhinology*, 2019; 57(1): 32–42. DOI: 10.4193/Rhin17.255.
3. Rondón C., Dávila I., Navarro Pulido A.M. et al.: Rhinoconjunctivitis Committee; Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. Clinical Management and Use of Health Care Resources in the Treatment of Nasal Polyposis in Spanish Allergy Centers: The POLAR Study. *J Investig Allergol Clin Immunol.*, 2015; 25(4): 276–282..
4. Benjamin M.R., Stevens W.W., Li N. et al.: Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis without Nasal Polyps in an Academic Setting. *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2019; 7(3): 1010–1016. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.10.014.
5. Promsopa C., Kansara S., Citardi M.J. et al.: Prevalence of confirmed asthma varies in chronic rhinosinusitis subtypes. *Int Forum Allergy Rhinol.*, 2016; 6(4): 373–377. DOI: 10.1002/alf.21674.
6. Stevens W.W., Peters A.T., Hirsch A.G. et al.: Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, Asthma, and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2017; 5(4): 1061–1070.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.12.027.
7. Rajan J.P., Wineinger N.E., Stevenson D.D., White A.A.: Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol.*, 2015; 135(3): 676–681.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.020.
8. Xu X., Reitsma S., Wang Y., Fokkens W.J.: Updates in biologic therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyps and NSAID-exacerbated respiratory disease. *Allergy*, 2022; 77(12): 3593–3605. DOI: 10.1111/all.15507.
9. Gandhi N.A., Pirozzi G., Graham N.M.H.: Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017; 13: 425–43. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1298443.
10. Tsabouri S., Ntritsos G., Koskeridis F. et al.: Omalizumab for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Rhinology*, 2021; 59(6): 501–510. DOI: 10.4193/Rhin21.159.
11. Gevaert P., Omachi T.A., Corren J. et al.: Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol.*, 2020; 146(3): 595–605. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.032.
12. Gevaert P., Saenz R., Corren J. et al.: Long-term efficacy and safety of omalizumab for nasal polyposis in an open-label extension study. *J Allergy Clin Immunol.*, 2022; 149(3): 957–965.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.07.045.
13. Bachert C., Han J.K., Desrosiers M. et al.: Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.*, 2019; 394: 1638–1650. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1.
14. Fujieda S., Matsune S., Takeno S. et al.: Dupilumab efficacy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps from SINUS-52 is unaffected by eosinophilic status. *Allergy*, 2022; 77(1): 186–196. DOI: 10.1111/all.14906.
15. Bachert C., Hellings P.W., Mullol J. et al.: Dupilumab improves health-related quality of life in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Allergy*, 2020; 75(1): 148–157. DOI: 10.1111/all.13984.
16. Mullol J., Laidlaw T.M., Bachert C. et al.: Efficacy and safety of dupilumab in patients with uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps and a clinical diagnosis of NSAID-ERD: Results from two randomized placebo-controlled phase 3 trials. *Allergy*, 2022; 77(4): 1231–1244. DOI: 10.1111/all.15067.
17. Wangberg H., Spierling Bagsic S.R., Osuna L., White A.A.: Appraisal of the Real-World Effectiveness of Biologic Therapies in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2022; 10(2): 478–484.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.09.030.
18. Kariyawasam H.H., Chandrasekharan D.P., Jacques T. et al.: Biologic treatment for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review and meta-analysis. *Rhinology*, 2023; 61(2): 98–107. DOI: 10.4193/Rhin22.412.
19. Han J.K., Bachert C., Fokkens W. et al.: SYNAPSE study investigators. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.*, 2021; 9(10): 1141–1153. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00097-7.
20. Bachert C., Sousa A.R., Han J.K. et al.: Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Treatment efficacy by comorbidity and blood eosinophil count. *J Allergy Clin Immunol.*, 2022; 149(5): 1711–1721.e6. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.10.040.
21. Detoraki A., Tremante E., D'Amato M. et al.: Mepolizumab improves sino-nasal symptoms and asthma control in severe eosinophilic asthma patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps: a 12-month real-life study. *Ther Adv Respir Dis.* 2021;15:17534666211009398. DOI: 10.1177/17534666211009398.
22. Chan R., RuiWen Kuo C., Lipworth B.: Disconnect between effects of mepolizumab on severe eosinophilic asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2020; 8(5): 1714–1716. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.01.009.

23. Laidlaw T.M., Prussin C., Panettieri R.A. et al.: Dexpramipexole depletes blood and tissue eosinophils in nasal polyps with no change in polyp size. *Laryngoscope.*, 2019; 129(2): E61–E66. DOI: 10.1002/lary.27564.
24. Bachert C., Han J.K., Desrosiers M.Y. et al.: Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.*, 2022; 149(4): 1309–1317.e12. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.08.030.
25. Harrison T.W., Chanez P., Menzella F. et al.: ANDHI study investigators. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med.*, 2021; 9(3): 260–274. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30414-8.
26. Canonica G.W., Harrison T.W., Chanez P. et al.: Benralizumab improves symptoms of patients with severe, eosinophilic asthma with a diagnosis of nasal polyposis. *Allergy.*, 2022; 77(1): 150–161. DOI: 10.1111/all.14902.
27. Bachert C., Sousa A.R., Lund V.J. et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:1024–31.e14. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.05.044.
28. Rot P., Rapiejko P., Jurkiewicz D.: Intranasal steroid therapy – EPOS 2020; *Otolaryngol Pol.*, 2020; 74(3): 41–49. DOI: 10.5604/01.3001.0014.2449.
29. Zhang N., Holtappels G., Gevaert P. et al. Mucosal tissue polyclonal IgE is functional in response to allergen and SEB. *Allergy.*, 2011; 66: 141–148. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02448.x.
30. Gevaert P., Calus L., Van Zele T. et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *The J Allergy Clin Immunol.*, 2013; 131: 110–116.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.047.1
31. Pinto J.M., Mehta N., DiTineo M. et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology*, 2010; 48: 318–324. DOI: 10.4193/Rhino09.144.
32. Busse W.W., Viswanathan R.: What has been learned by cytokine targeting of asthma?. *J All Clin Immunol.*, 2022; 150: 235–249. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.06.010.
33. Rik J.L. van der Lans, Hopkins C. et al.: Biologicals and Endoscopic Sinus Surgery for Severe Uncontrolled Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: An Economic Perspective. *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2022; 10: 1454–1461.

Table of content: <https://otolaryngologypl.com/issue/14978> Tables: – Figures: 5 References: 33

Copyright: Some right reserved: Polish Society of Otorhinolaryngologists Head and Neck Surgeons. Published by Index Copernicus Sp. z o.o.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.



The content of the journal „Polish Society of Otorhinolaryngologists Head and Neck Surgeons” is circulated on the basis of the Open Access which means free and limitless access to scientific data.



This material is available under the Creative Commons – Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). The full terms of this license are available on: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Corresponding author: Eliza Brozek-Madry MD PhD; Department of Otorhinolaryngology, National Medical Institute; Woloska Street 137, 02-507 Warsaw, Poland; E-mail: eliza.madry@gmail.com

Cite this article as: Jurkiewicz D., Kupczyk M., Brozek-Madry E., Rapiejko P.: Biologicals in the treatment of chronic rhinosinusitis – position of the Polish Society of Otorhinolaryngologists – Head and Neck Surgeons and the Polish Society of Allergy experts; *Otolaryngol Pol.*, 2023; 77 (2): 1–11; DOI: 10.5604/01.3001.0053.5965