PHARMASTAR
il Giornale on-line sui Farmaci

# INFEZIONI POLMONARI DA MICOBATTERI NON TUBERCOLARI (NTM)

## Cosa sono, come riconoscerle e come contrastarle

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO

76 PAGINE
16 ARTICOLI
13 VIDEO

# Introduzione

Disegnare la problematica della malattia da NTM non solo dal punto di vista clinico ma anche operativo-istituzionale, creando un momento di confronto tra medici e pazienti, per valutare insieme cosa si può fare in Lombardia per gestire al meglio queste infezioni. Sono questi i propositi dell'evento "**NTM-DAY LOMBARDIA: NUOVI SCENARI**", che si è tenuto a Milano il 28-29 giugno 2018.

*Prof.* **Francesco Blasi**, *Ordinario di Malattie dell'apparato respiratorio, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Policlinico Milano.*

La malattia polmonare da Micobatteri Non Tubercolari (NTM) è una patologia rara che influisce molto sulla qualità di vita dei pazienti e che comporta una serie di problematiche di varia natura. Le questioni ancora aperte nella gestione della malattia sono purtroppo ancora molte e, per affrontarle, il primo passo è utilizzare un approccio multidisciplinare. Questi due giorni sono stati l'esempio di come questa multidisciplinarietà può essere messa in atto, perché sono stati riuniti microbiologi, infettivologi, pneumologi, farmacologi e gli stessi pazienti.

Le difficoltà nella gestione della malattia sono tante, sia a livello del percorso diagnostico, che sconta tra l'altro una scarsa accessibilità dei servizi, la disinformazione, alti costi economici e lunghe liste di attesa, che di trattamento, che è sicuramente complesso. Quali farmaci utilizzare, quanti e per quanto tempo sono questioni aperte e ancora non risolte del tutto.
Senza dimenticare un problema epidemiologico, data la mancanza di metodiche certe per fare una stima della portata della micobatteriosi in Italia. Non solo non conosciamo il numero dei casi, ma non sappiamo quanti sono gli isolamenti batterici.

*Prof.* **Stefano Aliberti**, *Professore Associato di Malattie dell'apparato respiratorio, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Policlinico Milano.*

Per facilitare l'operato dei medici è necessario che vengano aggiornate le linee guida, ormai risalenti al 2011, che vengano realizzati trial clinici su numeri rilevanti e che si rendano disponibili farmaci specifici per queste specie batteriche, che vengono trattate con le terapie antitubercolari, spesso di efficacia limitata.

La Lombardia in questo senso è molto attiva. È stato istituito IRENE, un registro nazionale per le malattie da NTM, alcuni ospedali hanno da tempo avviato una stretta e proficua collaborazione, come nel caso del Policlinico e di Villa Marelli, si lavora per creare un rapporto più stretto con il medico di medicina generale e si sta valutando un progetto educazionale che possa migliorare la conoscenza della patologia sul territorio, che coinvolga il medico di base, i pazienti e i loro familiari.

# La malattia polmonare da NTM: da dove partiamo?

*Relazione tratta dalla presentazione del Prof.* ***Andrea Gori*** *(Fondazione IRCCS Policlinico Milano, Università degli studi di Milano)*

Nella gestione delle malattie polmonari da micobatteri non tubercolari (NTM) ci sono molte questioni ancora aperte. In primo luogo la difficoltà di arrivare a una diagnosi e quando sospettare la presenza di questi patogeni, oltre a una serie di problematiche di accesso. Ci sono anche problemi di trattamento, che è sicuramente complesso. Quali farmaci utilizzare, quanti e per quanto tempo sono questioni aperte e ancora non risolte del tutto.

Ci sono difficoltà anche dal punto di vista epidemiologico, in quanto non vi sono ancora metodiche certe per stimare l'effettiva portata della micobatteriosi in Italia. Non solo non conosciamo il numero dei casi, ma non sappiamo quanti sono gli isolamenti batterici, cioè quanti pazienti hanno una colonizzazione e quanti invece un'infezione. Un dato importante, poiché sovente l'isolamento comporta una colonizzazione ma non la malattia.

A questo si aggiunge il fatto che i NTM siano numerosi e ogni anno se ne scoprano di nuovi, creando un problema di identifi-

| | No TB, Not an NTM Suspect or Case (*N* = *851*) | NTM Pulmonary Disease Suspect (*N* = *66*) | NTM Pulmonary Disease (*N* = *9*) | NTM Disseminated Disease (*N* = *10*) | TB (*N* = *124*) |
|---|---|---|---|---|---|
| Microbiology | | | | | |
| ⩾1 Positive sputum smear, n (%) | 8 (1) | 3 (5) | 0 | 2 (20) | 45 (36) |
| NTM species | | | | | |
| *Mycobacterium abscessus* | 21 | 8 | 1 | 1 | 0 |
| *Mycobacterium kansasii* | 26 | 17 | 6 | 0 | 0 |
| *Mycobacterium fortuitum* | 13 | 7 | 0 | 1 | 0 |
| *Mycobacterium avium* | 1 | 1 | 0 | 2 | 0 |
| *Mycobacterium intracellulare* | 7 | 5 | 0 | 1 | 0 |
| *Mycobacterium simiae* | 2 | 2 | 0 | 1 | 0 |
| *Mycobacterium fortuitum/ peregrinum* | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| *Mycobacterium chelonae/abscessus* | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| *Mycobacterium szulgai* | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| *Mycobacterium scrofulaceum* | 7 | 2 | 0 | 0 | 1 |
| *Mycobacterium lentiflavum* | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| *Mycobacterium gordonae* | 7 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| *Mycobacterium interjectum* | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| *Mycobacterium asiaticum* | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| *Mycobacterium haemophilum* | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mixed (2 NTM species) | 5 | 5 | 2 | 1 | 0 |
| Unidentified | 21 | 13 | 0 | 3 | 2 |

**Figura 1** – Isolamento di micobatteri NTM, per categoria, in pazienti con HIV (1)

cazione e di codifica. Inoltre non si comportano tutti nello stesso modo, dato che hanno patogenicità diverse. Le specie che riscontriamo più di frequente nelle NTM sono il *Mycobacterium avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii* e *M. abscessus* (**Figura 1**).

Alcuni ceppi sono più virulenti e danno più frequentemente malattia, mentre altri meno, e questi ultimi sono forse più complicati da gestire, perché è difficile comprendere il ruolo dell'isolamento rispetto alla colonizzazione e all'infezione.

## Le malattie da NTM sono in aumento

È un dato di fatto che le malattie da NTM stiano crescendo, le isoliamo più frequentemente, e uno dei motivi potrebbe essere legato al cambiamento dei pazienti. I soggetti immunocompromessi sono sempre di più, aumentano i pazienti che sviluppano sepsi e il numero di quelli che hanno accesso a farmaci immunomodulanti. A livello farmacologico abbiamo sempre maggiori opportunità terapeutiche che di fatto comportano una immunocompromissione, come i farmaci biologici e gli immunosoppressori ad ampio spettro.

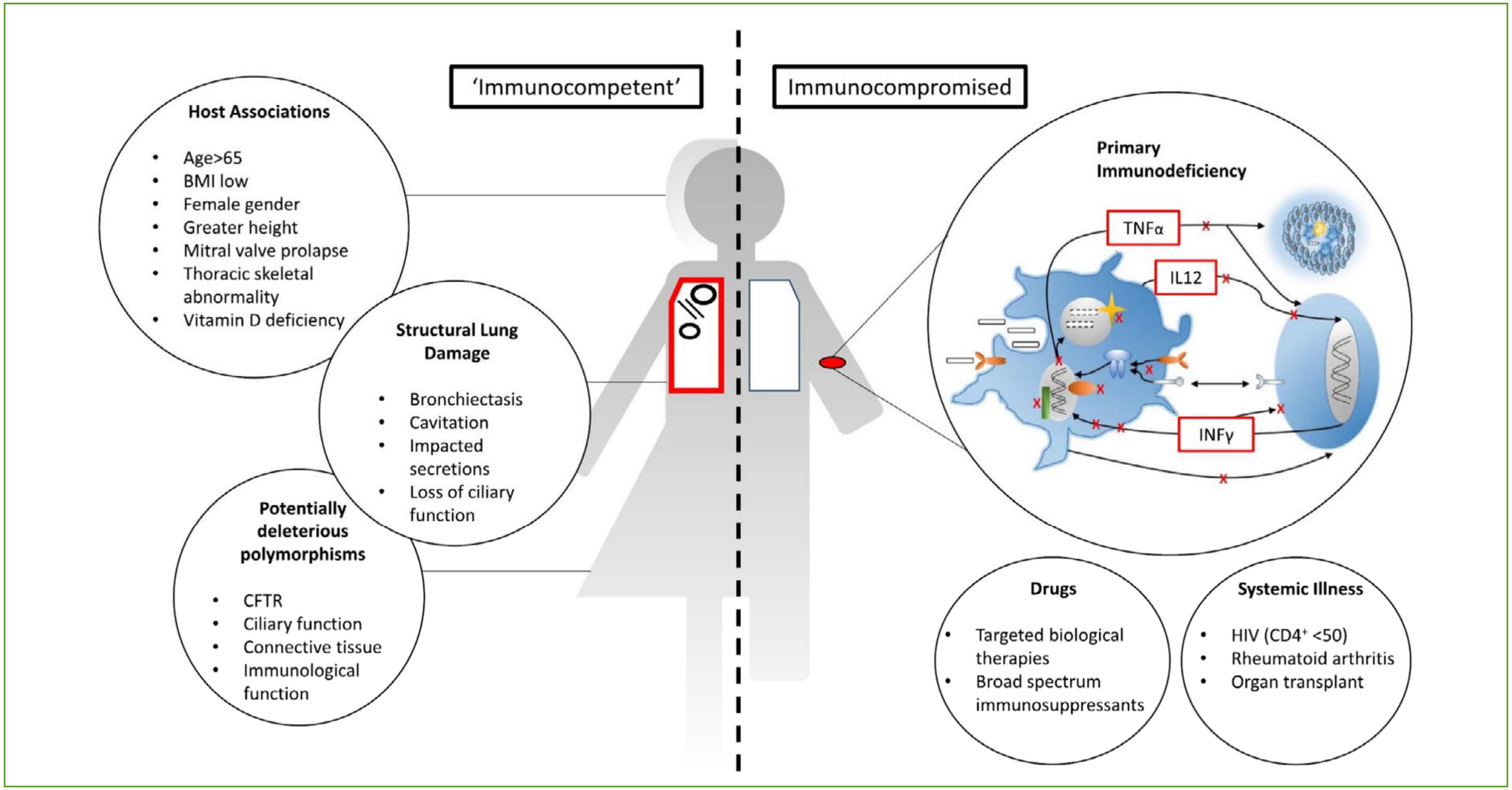



**Figura 2** – Malattie infettive e NTM

Siamo abituati a usare il "vecchio" cortisone, che funziona magnificamente bene, e che in realtà agisce in modo molto diverso dai nuovi immunomodulanti, che sono molto più selettivi ma di contro inducono una immunodepressione molto più profonda. Un esempio su tutti, il rituximab: se dopo una settimana contiamo quante cellule B ha il paziente, vediamo che sono completamente azzerate, e per i successivi sei mesi il paziente non produce un solo anticorpo.

I nuovi trattamenti si ripercuotono sui fattori di rischio della malattia. Alle classiche patologie come la BPCO, l'insufficienza respiratoria cronica e l'abitudine al fumo, tutte malattie polmonari non tubercolari, si aggiungono nuove malattie con localizzazione extra-polmonare nei soggetti che hanno una forte immunodepressione sistemica (**Figura 2**).

Oltre all'immunodepressione e altre patologie secondarie, ci sono altri elementi che determinano l'aumento delle diagnosi di NTM.
Sono migliorate le tecniche diagnostiche, che hanno facilitato l'isolamento dei batteri, i laboratori sono più attrezzati e hanno metodiche più sofisticate.

Anche dal punto di vista dell'imaging diagnostico, l'utilizzo più diffuso della TAC e la disponibilità di TAC ad alta definizione hanno sicuramente aumentato la capacità diagnostica.

Ci sono anche dei fattori comportamentali. I micobatteri si trovano nel suolo e nell'acqua e il maggior uso della doccia rispetto al bagno, la diffusione delle vasche idromassaggio e l'impiego di dispositivi che emettono droplet (goccioline di grandi dimensioni), sono di fatto delle condizioni che potenzialmente aumentano il rischio di sviluppare queste patologie.

## Uno studio per valutare la complessità della diagnosi

Diagnosticare la malattia non tubercolare non è facile, principalmente per ragioni cliniche. Tra gli elementi che la rendono di difficile diagnosi vanno ricordati l'inaccessibilità dei servizi, la disinformazione, i costi economici della diagnosi, le lunghe liste di attesa, la scarsa preparazione in materia, la mancanza di coordinamento, un inefficace coinvolgimento del settore privato e la scarsità delle risorse disponibili.

Per valutare quanto potesse essere difficile arrivare a una diagnosi di malattia da NTM abbiamo condotto uno studio multicentrico, osservazionale e prospettico, effettuato in centri specialistici per la cura della TBC selezionati sul territorio nazionale.

L'obiettivo era quantificare il ritardo di accesso alla terapia, che può dipendere da un ritardo diagnostico (tempo tra l'insorgenza dei sintomi e la diagnosi) o da un ritardo della terapia (tempo tra la diagnosi e l'avvio del trattamento specifico). Il ritardo diagnostico può essere dovuto al paziente che non si presenta o lo fa tardivamente, oppure al ritardo della struttura che non riesce a identificare rapidamente il problema del paziente.

Abbiamo arruolato quasi un centinaio di pazienti, molti dei quali erano immigrati, tenendo conto anche del grado di istruzione e del reddito. Tra le caratteristiche cliniche abbiamo valutato la sede della malattia, la modalità diagnostica e i fattori di rischio dei pazienti.

Abbiamo potuto osservare che le forme polmonari vengono diagnosticate con maggiore facilità rispetto alle non polmonari, ma richiedono comunque cinque settimane di tempo. Per le non polmonari le tempistiche si impennano raggiungendo le 19 settimane. Inoltre è apparso evidente che il ritardo, che pensavamo fosse influenzato dalle caratteristiche del paziente, in realtà è tutto a carico della struttura ospedaliera, un dato che di certo non è motivo di orgoglio.

## Tre possibili percorsi diagnostici

Andando più nel dettaglio, abbiamo cercato di capire cosa succede al paziente nel momento in cui si rivolge a una struttura e quindi cosa non funziona nel nostro percorso diagnostico.
Sono stati delineati tre scenari. Il paziente si rivolge alla guardia medica o al MMG, oppure va in Pronto Soccorso (PS), o va da uno specialista. Dal primo contatto si genera una cascata di eventi molto diversi a seconda dello scenario. Per esempio, nel caso di primo contatto con il MMG il percorso diagnostico è molto ramificato e passa attraverso diverse visite specialistiche, che negli altri due casi sono meno numerose. Di fatto, il diverso approccio a seconda del tipo di accesso condiziona decisamente il percorso. Quando il paziente si presenta al MMG, il sospetto di NTM è immediato solo nel 10% dei casi, che sale al 45% se il paziente va in PS e arriva al 60% se il paziente si rivolge al medico specialista (**Figura 3**).

Di conseguenza i diversi percorsi si traducono in tempistiche differenti. Prima di arrivare a una diagnosi, se il paziente si rivolge prima al MMG saranno necessarie in media 4,4 valutazioni specialistiche diverse, se al PS il numero delle altre visite cala al 2,7 mentre se si rivolge subito allo specialista seguiranno solo 2,5 valutazioni. Il tutto si riflette sui tempi di attesa legati ai tempi di esecuzione delle eventuali visite e degli esami che vengono richiesti.

## Ritardo di struttura e ritardo del paziente

**Fattori associati al ritardo di struttura** - In ogni caso il ritardo diagnostico è comunque elevato, dato che per arrivare a una diagnosi di malattia non tubercolare ci vogliono mediamente più di 10 settimane. La sede extrapolmonare è quella più difficile da diagnosticare. Dal punto di vista delle caratteristiche socio-economiche, il reddito più elevato è associato a un maggior ritardo. Il nullatenente forse è più preoccupato e si rivolge al medico più rapidamente.

I pazienti avranno un percorso molto diverso in base alla struttura a cui si rivolgono e questo suggerisce che c'è ancora molto da fare per uniformare i comportamenti e che la formazione deve probabilmente diventare una delle nostre priorità.

**Fattori associati al ritardo del paziente** – Il ritardo è stato associato alla mancanza di conoscenza dei meccanismi di trasmissione della malattia e, negli immigrati, alla convinzione di essersi ammalati per una condotta scorretta. Un dato da sotto-

lineare è la differenza di presentazione fra gli immigrati a seconda del tempo di permanenza in Italia, cioè quelli con una minor permanenza sono più restii a recarsi più rapidamente nei presidi ospedalieri.

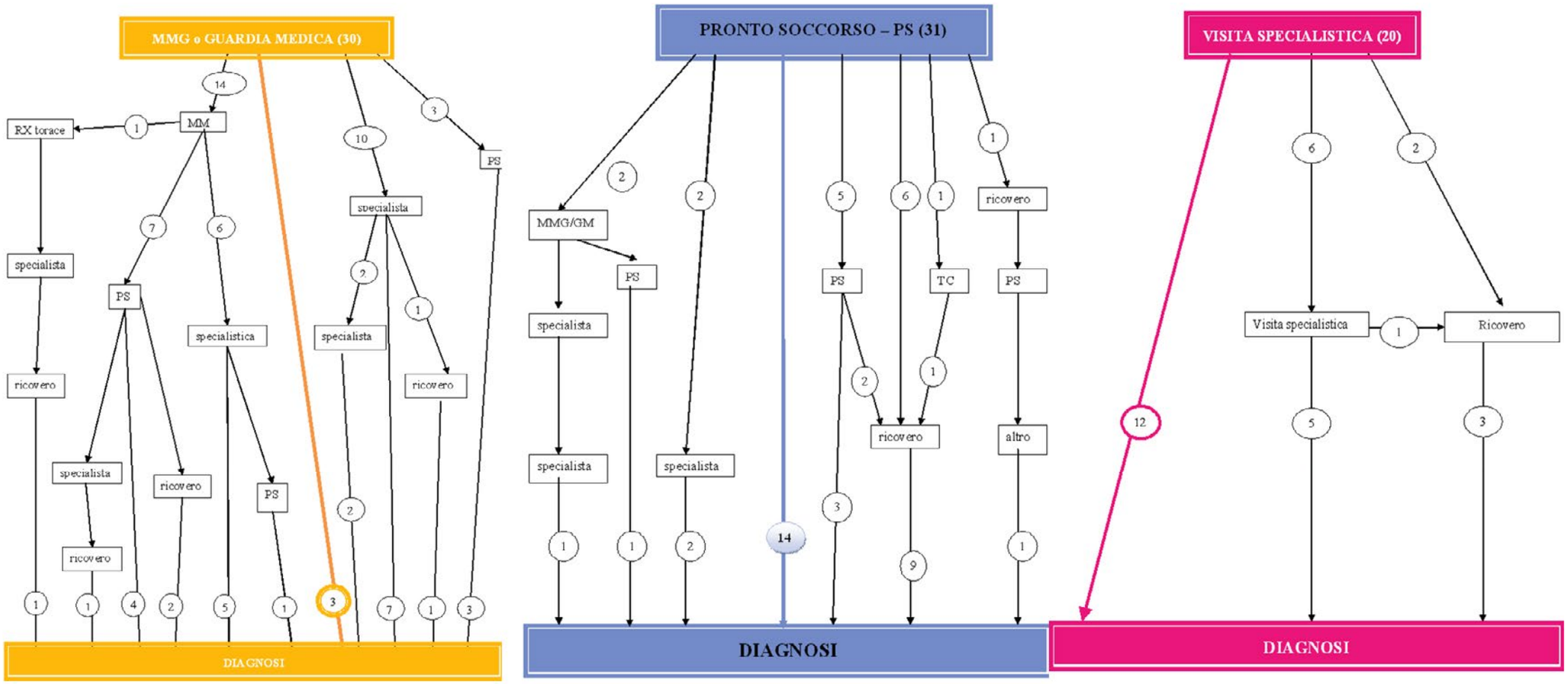
## L'importanza di un approccio multidisciplinare

Il fatto che il percorso sia così diverso a seconda di quale sia il primo interlocutore del paziente, è un chiaro indicatore della necessità di fare sistema rispetto a questa malattia. La sinergia tra le varie specialità è essenziale per individuare il paziente precocemente, per arrivare rapidamente a una diagnosi e per trattarlo in maniera corretta.

La gestione delle NTM necessita senza dubbio di un approccio multidisciplinare che deve coinvolgere il microbiologo, lo pneumologo, l'infettivologo, il farmacista e l'epidemiologo.

## Bibliografia


*1. McCarthy KD et al. Am J Respir Crit Care Med. 2012 May 1;185(9):981-8*


- 3/30 (10%) sospetto diagnostico immediato
- Nei restanti casi, mediamente 4,4 valutazioni prima della diagnosi.

- 14/31 (45%) sospetto diagnostico immediato
- Nei restanti casi, mediamente 2,7 valutazioni prima della diagnosi.

- 12/20 (60%) sospetto diagnostico immediato
- Nei restanti casi, mediamente 2,5 valutazioni prima della diagnosi.

**Figura 3** – Percorso diagnostico

KEY POINTS

- Le malattie da NTM sono in aumento a causa di:
  - aumento dei soggetti immunocompromessi (farmaci biologici e immunosoppressori ad ampio spettro)
  - miglioramento delle tecniche diagnostiche
  - fattori comportamentali (maggior uso della doccia rispetto al bagno, vasche idromassaggio, dispositivi che emettono droplet

- È importante ridurre il ritardo diagnostico, legato sia al paziente che alla struttura

- Individuazione del paziente, diagnosi e trattamento richiedono un approccio multidisciplinare

# Come si vive con una infezione da NTM?

*I micobatteri non tubercolari (NTM) sono costituiti da specie del genere Mycobacterium, ma con caratteristiche distinte da quelle delle specie del complesso Mycobacterium tuberculosis. Poiché NTM è diffuso in natura, si ritiene che la fonte di infezione nell'uomo sia l'ambiente. Le infezioni causate da NTM non sono considerate un problema di salute pubblica e, pertanto, segnalarle non è obbligatorio, anche se alcune specie sono altamente patogene e responsabili di causare malattie e morte. Tuttavia in tutto il mondo, i NTM sono sempre più identificati come agenti causali della malattia polmonare, con alti tassi di incidenza e prevalenza. Contrarre e gestire una malattia rara e poco conosciuta come questa può rappresentare una sfida ardua perfino per un medico. Ne parliamo con la dottoressa Giuliana Previdi (sorella di Antonella, Presidente dell'Associazione Nazionale pazienti malati di NTM): un medico che anni fa ha contratto l'infezione, da cui poi faticosamente è guarita.*

Giuliana Previdi

Malattia polmonare da NTM, l'esperienza diretta di un paziente che è anche un medico

GUARDA IL VIDEO

## Come è cominciato tutto?

Per anni ho sofferto di bronchiti e di polmoniti ingravescenti, trattate con terapie antibiotiche mai risolutive. Questo mi ha provocato una situazione di astenia profonda, di perdita di capelli, e, saltuariamente di febbriciattola la sera con un dimagrimento molto importante. Questa prostrazione psicofisica è stata portata avanti per anni e trattata con terapie antibiotiche per un periodo limitato, ma che, ovviamente, non riuscivano a risolvere la mia situazione polmonare.

## I medici che l'avevano in cura come affrontavano questa situazione?

Continuavano a sottopormi ad indagini radiografiche prescritte dal medico di base e/o da specialisti dei nostri piccoli ospedali dell'hinterland milanese ma nessuno di loro riusciva a capire la realtà del mio malessere. Alcuni attribuivano il problema alla mia età perimenopausale, o a una situazione di stress lavorativo e a una familiarità per bronchiti croniche e bronchiti asmatiche. Mi venivano prescritti antibiotici per una settimana/10 giorni. Non avevo alcun miglioramento e le infezioni polmonari con tosse persistente e difficoltà respiratorie si susseguivano con una cadenza sempre più fitta.

## Si trattava di qualche tempo fa, e le conoscenze erano inferiori alle attuali, giusto?

Nel 2009 l'infezione da NTM non era nota agli specialisti, se non a pochi ricercatori interessati ad approfondire il legame tra le bronchiettasie e le infezioni da micobatteri.

## Come è riuscita a raggiungere la tanto agognata diagnosi?

Io sono in una situazione privilegiata perché sono un medico e, preoccupata da questo stato di costante prostrazione psicofisi-

ca, unita al fatto di non star mai bene con bronchiti ricorrenti che mi impedivano di poter lavorare con la solita dedizione, ho pensato di auto-prescrivermi una TAC ad alta risoluzione polmonare. Questa, interpretata da specialisti molto esperti di centri di secondo livello, ha evidenziato un danno polmonare importante. Finalmente così è stata posta la diagnosi, proprio sulla base della TAC polmonare ad alta definizione, di malattia polmonare da micobatteri. In seguito mi hanno prescritto un'analisi dell'espettorato specifica per la ricerca degli NTM e da lì ho iniziato la terapia, che mi ha aiutato tantissimo.

## In che cosa consisteva la terapia che ha fatto?

La terapia consisteva nell'uso quotidiano associato di quattro diversi antibiotici (sei compresse al giorno in totale) che provocavano una situazione di debilitazione fisica su un fisico già molto provato da una malattia non diagnosticata precocemente. Ho assunto questa terapia per due anni e mezzo e mi ha provocato notevoli effetti collaterali (piastrinopenia, gastrite, colite....) ma fortunatamente sono uno dei pochi pazienti in trattamento pregresso che è riuscito a terminare la terapia con successo.

## Un paziente, un medico che parla ad altri medici e non si sente adeguatamente compreso, se non addirittura preso sul serio. Un'esperienza particolarmente dura. Cosa le ha insegnato, come medico e come paziente?

Ho imparato da questa esperienza che è bene partire con l'informazione del medico di base che è il primo medico a cui il paziente afferisce. È importante l'informazione anche degli pneumologi che lavorano nei centri non di secondo livello e che fanno ambulatori sul territorio, che ancora oggi molto spesso ignorano l'NTM.

Non bisogna sottovalutare la storia clinica del paziente che si rivolge al medico di base per chiedere un aiuto per questa sintomatologia ingravescente e molto debilitante. Purtroppo questo stato di generale prostrazione fisica profonda con la costante richiesta di attenzione portano il medico di base e lo specialista di primo livello a catalogare questa tipologia di paziente non come un malato grave, ma come uno psicopatico. Il paziente d'altro canto si trova spaesato perché comincia a fare una serie di visite e controlli anche molto onerosi e avvilenti da un punto di vista umorale per avere una diagnosi coerente con i sintomi.

# Al via AMANTUM: l'associazione pazienti con NTM

Nasce l'**Associazione Nazionale pazienti malati di NTM** (**AMANTUM**): una risposta concreta per chi soffre di una malattia ancora poco conosciuta, l'infezione provocata dai micobatteri non tubercolari.

Star male e non sapere perché: una serie di sintomi che paiono un puzzle mal assemblato davanti a ogni tentativo di inquadrarli in risposte soddisfacenti e congruenti. L'esperienza comune di questi pazienti è la frustrazione, che cresce visita dopo visita, il volto perplesso del medico che si riflette nei loro occhi, la dolorosa ricerca della comprensione e di riuscire a incanalarsi in quello che è il corretto iter di assistenza. Perché anche una volta raggiunta, con fatica, la diagnosi, il percorso che ci si trova davanti è in salita. Ecco, avere una malattia rara è tutto questo e tanto più, e il confronto con qualcuno che sappia cosa vivi diventa un bisogno assoluto.

«La nuova Associazione», spiega Antonella Previdi, Presidente «nasce per dare una risposta a queste persone, intercettarne i bisogni e creare un coordinamento tra figure diverse come l'infettivologo, il microbiologo, lo pneumologo per focalizzare gli sforzi e indirizzare la ricerca verso soluzioni ad hoc sempre più mirate a migliorare sia la qualità che l'aspettativa di vita dei malati di NTM».

Si tratta di obiettivi ambiziosi, per raggiungere i quali l'Associazione si impegna anche a iniziare un'attività di monitoraggio e prevenzione sul territorio nazionale, a supportare il progetto IRENE (The Italian REgistry of pulmonary Non-tuberculous mycobactEria, uno strumento tramite il quale si vogliono acquisire nuove conoscenze epidemiologiche, cliniche, di trattamento e di outcome sulla patologia), e a fare informazione a tutti

Antonella Previdi

Nasce AMANTUM, l'Associazione Nazionale Malati di NTM

GUARDA IL VIDEO

i livelli per far sì che dal medico di base allo specialista ci sia un'attenzione verso le esigenze del malato.

Per una migliore gestione della malattia sono indispensabili inoltre farmaci sempre più specie-specifici con ridotta tossicità, AMANTUM si vuole adoperare anche in quel senso, sollecitando le ditte farmaceutiche. Tra gli obiettivi, anche quello di creare un team a livello istituzionale per la creazione di un manifesto dei diritti del malato di NTM.

«L'associazione ha già uno statuto, un atto costitutivo e, per il momento, un comitato scientifico» continua Previdi, «sarà operativa entro novembre: i pazienti chiedono un lavoro costante e di attenzione alla loro malattia e vogliamo dare loro sostegno e risposta in tempi brevi. Sarà presto disponibile un sito web e chi volesse contattarci può farlo scrivendo a amantum2018@gmail.com».

## Malattia Polmonare NTM

La malattia polmonare da NTM, o malattia polmonare da micobatteri non tubercolari (NTM-PD) è un'infezione rara causata da micobatteri diversi da quelli che causano la tubercolosi, spesso presenti nel suolo e nell'acqua. Si trasmette per via ambientale, difficilmente da persona a persona. A seconda del tipo di patogeno variano la sintomatologia e la prognosi, e sfortunatamente non di rado tale infezione è refrattaria al trattamento.

Purtroppo non ci sono dati epidemiologici precisi, una stima americana ipotizza però che la prevalenza sia di circa 112 casi su 100mila e che abbia un incremento annuale dell'8,2%. Le donne paiono 1,4 volte più suscettibili degli uomini.

## Pochi ma non troppo

Sebbene attualmente l'NTM sia considerata una malattia orfana (dal punto di vista farmacologico) e rara, tale rarità potrebbe essere dovuta al fatto che non sono state ancora fatte indagini accurate che possano dare le percentuali esatte sul numero dei malati e sull'incidenza dell'NTM sul territorio nazionale e nel mondo. «Siamo, per il momento, ancora pochi ma molto motivati, con grande determinazione per dare l'input per cambiare la vita dei malati e impedire, grazie alla prevenzione, che l'NTM si diffonda indisturbata tra ampie fasce della popolazione» conclude Previdi. «Approfondire la conoscenza, fare informazione e trasmettere i risultati della ricerca sono, in sintesi, gli obiettivi di AMANTUM attraverso il coinvolgimento di tutte le figure professionali per ascoltare e supportare le richieste dei malati di NTM. Speriamo di avere successo e parlarne l'anno prossimo in piena attività».

## Bibliografia

*https://www.osservatoriomalattierare.it/malattia-polmonare-da-micobatteri-non-tubercolari*

*Jennifer Adjemian at al. Prevalence of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease in U.S. Medicare Am J Respir Crit Care Med. 2012 Apr 15; 185(8): 881–886*

# Microbiologia NTM: problematiche e approcci innovativi

*Relazione tratta dalla presentazione del Dr.* **Enrico Tortoli** *(IRCCS San Raffaele, Milano)*

I micobatteri non tubercolari (NTM) includono attualmente più di 180 specie che differiscono dal *Micobatterium tubercolosis complex* (l'agente eziologico della tubercolosi) per alcune caratteristiche.

**Habitat e patogenicità**: i NTM sono presenti nell'ambiente, nel suolo e soprattutto nelle acque, e sono patogeni opportunisti quindi danno patologie in presenza di vari fattori predisponenti. Il *M. tubercolosis* è invece un parassita obbligato, cioè ha un ciclo vitale che dipende totalmente dal suo ospite.

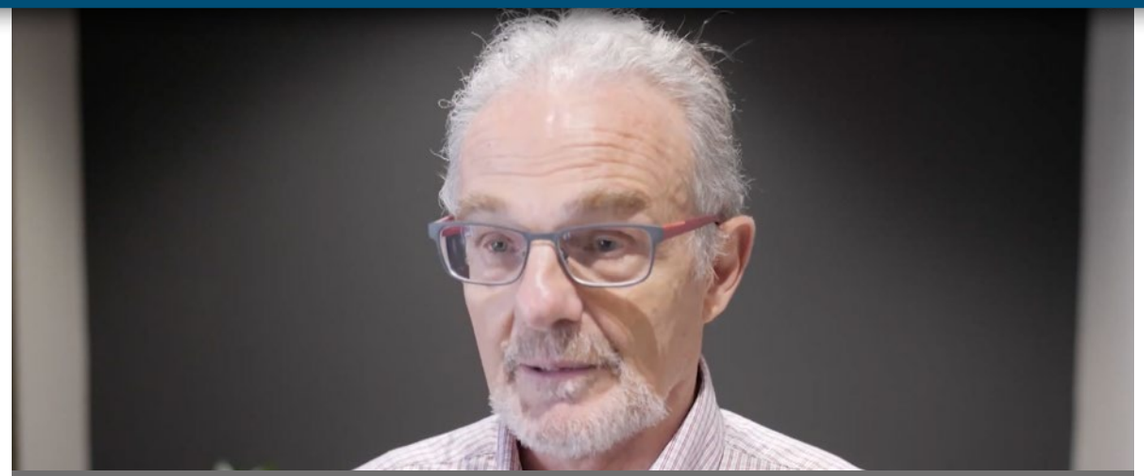
**Contagio**: la tubercolosi (TBC) si trasmette per contagio interumano e più raramente tra uomo e animali, mentre il contagio per i NTM avviene dall'ambiente.

**Sensibilità ai farmaci**: l'isoniazide, che è sempre attiva sui micobatteri tubercolari wild type, cioè non sottoposti in precedenza a trattamenti, non lo è praticamente mai sui NTM. La pirazinamide che è variamente attiva sul M. *tubercolosis complex*, non lo è mai sui NTM.

## Diagnosi

NTM e *M. tubercolosis* sono soggetti allo stesso protocollo diagnostico, è sufficiente richiedere la ricerca di micobatteri.

**Esame microscopico**: è dotato di scarsa sensibilità. Si stima che



Enrico Tortoli

Iter diagnostico per le infezioni sostenute da NTM: il primo passo è l'indagine microbiologica

GUARDA IL VIDEO

occorrano da 2.000 a 10.000 unità formanti colonia in ogni millilitro di espettorato (U.F.C./mL) perché i batteri possano essere messi in evidenza. Non distingue tra batteri tubercolari e non tubercolari, come anche tra micobatteri vivi e morti.

Tuttavia, quando è possibile escludere che i micobatteri rilevati all'esame microscopico siano tubercolari, di fatto l'esame orienta verso la micobatteriosi NTM, oltre al fatto che la stessa positività all'esame microscopico significa che la carica è elevata e di conseguenza si tratta di un reperto comunque significativo dal punto di vista clinico.

**Coltura**: ha una sensibilità circa 100 volte superiore all'esame microscopico, e la metodologia è comune a *M. tubercolosis* e NTM, cioè la coltura su terreno solido e su terreno liquido.

Per i micobatteri tubercolari si fa più affidamento sul terreno liquido, perché è molto più veloce, mentre i NTM spesso crescono meglio su terreno solido.

Il campione su cui eseguire l'esame è principalmente l'espettorato, ottenibile anche tramite espettorato indotto e lavaggio bronco-alveolare.

L'espettorato non è però un campione sterile. Dato che i micobatteri sono presenti nell'ambiente, possono sia contaminare il campione una volta raccolto, sia colonizzare il paziente. La colonizzazione può essere transitoria e, a differenza di quanto molto spesso succede, la coltura deve essere fatta su almeno 4 o 5 campioni a distanza di tempo, perché il ritrovamento della stessa specie in più campioni è determinante nell'indicare se il reperto possa essere o meno significativo.
Nella maggior parte dei casi i micobatteri isolati in coltura non hanno purtroppo alcun significato clinico, trattandosi di microrganismi contaminanti o colonizzanti, pertanto la loro presenza non rappresenta la causa della malattia.

**Identificazione**: è un esame molto importante perché le varie specie di micobatteri hanno un diverso potere patogeno. (**Figura 1**).

Ci sono specie che, quando presenti, hanno quasi sempre significato clinico. Il *M. kansasii* è il più conosciuto, anche il *M. abscessus* rientra in questo gruppo, il *M. malmoense*, che da noi è raro, è molto più patogeno di altre specie e si trova soprattutto nei paesi del Nord Europa. Alla base del grafico di potenziale patogenicità abbiamo il *M. gordonae*, una specie presente nell'ambiente che contamina facilmente i campioni ma molto raramente è coinvolto in una patologia.

**Identificazione con sequenziamento genico**: è la metodica gold standard. Il sequenziamento del DNA consiste nella determinazione dell'ordine dei diversi nucleotidi (quindi delle quattro basi azotate che li differenziano, cioè adenina, citosina, guanina e timina) che costituiscono l'acido nucleico. Ci sono dei kit commerciali che danno buoni risultati per la maggioranza delle specie di micobatteri. La presenza di cross-reattività per alcune di esse non permette tuttavia di ottenere una identificazione accurata.

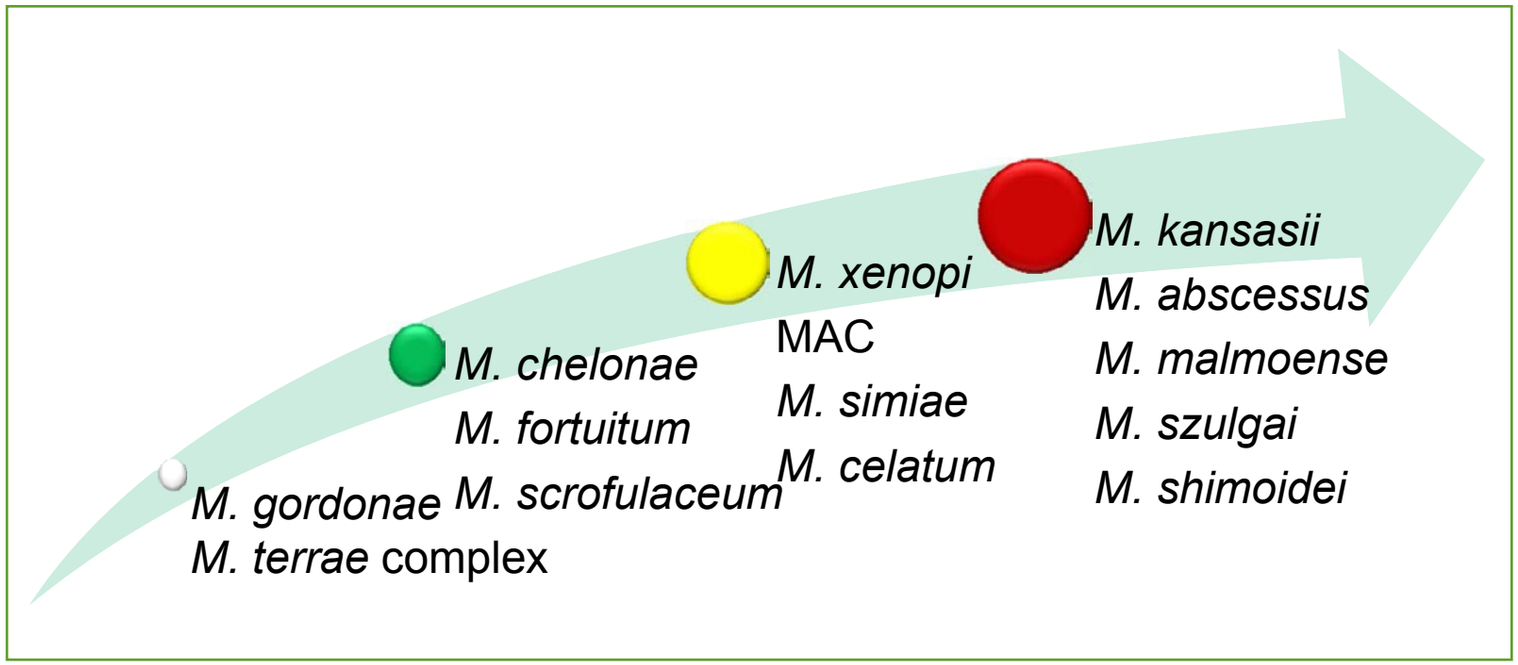



**Figura 1** – Potere patogeno crescente delle diverse specie di NTM

In alcuni casi è utile un'identificazione più approfondita, a livello di sottospecie, come nel caso del *M. abscessus* di cui esistono tre diverse sottospecie (*subsp. abscessus, subsp. bolletii e subsp. massiliense*) che differiscono tra loro anche per la sensibilità ai farmaci.

Per il *M. kansasii* esistono 5 forse 6 varianti diverse, la variante 1 che è praticamente sempre responsabile di patologia nell'uomo immunocompetente, la variante 2 che dà patologia nel paziente immunodepresso, mentre le varianti 3, 4, 5 e probabilmente anche 6, non hanno in genere un significato clinico.

**Amplificazione genica**: prevede la creazione di più copie di un gene al fine di renderlo facilmente rilevabile. Per i NTM non ha una grande applicazione nella diagnostica. È possibile eseguirla anche con sistemi commerciali ma si limita a identificare 2 o 3 specie e nella maggior parte dei casi il risultato è semplicemente "micobatterio non tubercolare", con scarsa specificità e scarsa sensibilità.
Paradossalmente è utile per il *M. tubercolosis* in presenza di un esame microscopico positivo: se risulta positiva allora siamo in presenza di tubercolosi, se risulta negativa il paziente ha quasi sicuramente una micobatteriosi. Si tratta quindi di una diagnosi in negativo, ma molto importante.

## Rilevamento delle resistenze a livello fenotipico, l'antibiogramma

È un esame *in vitro* che permette di valutare se un microrganismo è sensibile a un determinato antibiotico ed è un passaggio fondamentale nella diagnostica dei micobatteri.

Per la gran parte delle specie a crescita lenta non può essere eseguito per via della mancanza di correlazione tra sensibilità al farmaco *in vitro* ed efficacia *in vivo*.
Le poche eccezioni riguardano il *M. avium complex*, per il quale può essere eseguito l'antibiogramma per claritromicina e amikacina, i farmaci più importanti per il trattamento, e il *M. kansasii* per il quale può essere eseguito l'antibiogramma per la rifampicina, anche in questo caso il farmaco più importante.
Quindi il trattamento dei NTM è basato essenzialmente su protocolli che sono specifici per le varie specie.

Diverso il discorso per i micobatteri a crescita rapida. Per questi esiste una corrispondenza tra risultato in vitro e in vivo, e quindi l'antibiogramma è raccomandato, in particolare per il *M. abscessus*. Trattandosi di una specie multiresistente, è bene avere un'indicazione dell'attività dei farmaci prima di avviare la terapia.

La lettura della sensibilità al macrolide claritromicina, dato che per questa classe di antibiotici esistono due tipi di resistenze, deve essere fatta non a 3, 4, 5 giorni al massimo come per gli altri farmaci, ma dopo una incubazione di due settimane, in modo che si possa evidenziare l'eventuale resistenza inducibile al farmaco.

I farmaci che vengono testati sono essenzialmente i macrolidi, i chinoloni, le tetracicline, l'amikacina che forse è il più importante, la cefoxitina, l'imipenem, il linezolid e il cotrimossazolo.

## Rilevamento delle resistenze a livello genotipico, il sequenziamento genico

Oltre che con il sistema fenotipico, le resistenze possono essere rilevate anche a livello genotipico, attraverso la ricerca di mutazioni responsabili della resistenza a determinati farmaci. Questo approccio è molto usato per il *M. tubercolosis*, molto meno per i NTM.

Si possono utilizzare a questo scopo sia il sequenziamento genico, che evidenzia le mutazioni, sia le sonde molecolari con e senza mutazione.
Nei kit commerciali sono in genere utilizzate entrambe, in modo da avere una controprova e dare garanzie in caso di mutazioni sinonime, cioè che non comportano un cambiamento di aminoacido nella proteina.
Per i NTM l'approccio genotipico è disponibile per i due antibiotici più utilizzati per il trattamento, l'amikacina e i macrolidi.

Per l'amikacina c'è una mutazione che può interessare i nucleotidi 1408 e 1409 e in entrambi i casi una guanina viene sostituita da una citosina. La presenza di una sola di queste mutazioni comporta la resistenza al farmaco.

Per i macrolidi esistono due tipi di resistenze, quella costitutiva dovuta a una mutazione che riguarda il gene 23S rRna a livel-

lo del nucleotide 2058, in cui l'adenina può essere sostituita da una citosina o da una guanina, e la resistenza inducibile dovuta alla presenza di una transferasi ribosiomiale codificata dal gene erm(41).
Per fare un esempio con il *M. abscessus*, le mutazioni A2058C/G nel gene 23S comportano resistenza anche ad alte concentrazioni di farmaco.
Con una mutazione a carico del gene erm(41), si avrà resistenza inducibile se il gene è intatto, mentre sarà assente in presenza della mutazione T28C e se il gene è troncato (come nel *M. abscessus subsp. massiliense*).

## Criteri ATS/IDSA e diagnosi di micobatteriosi polmonare

Tra le micobatteriosi, quelle polmonari sono le più diffuse, ma non le sole. Ci sono quelle dei linfonodi del collo caratteristiche dell'età pediatrica, quelle osteoarticolari che colpiscono prevalentemente i pazienti che sono andati incontro a fratture esposte, quelle cutanee che colpiscono i pazienti sottoposti a interventi di chirurgia estetica o a manovre estetiche meno invasive come la mesoterapia (frequenti in Sud America, per via dei molti interventi di questo tipo).

In quelle polmonari il solo esame microbiologico non è però sufficiente per effettuare una diagnosi certa di micobatteriosi. Per questo scopo ci sono le linee guida dell'American Thoracic Society (ATS) e dell'Infectious Diseases Society of America (IDSA), che prevedono il soddisfacimento di criteri clinici e microbiologici per effettuare una diagnosi (**Figura 2**) (1).

Per quanto riguarda i criteri clinici, occorre in primo luogo che il paziente abbia una patologia polmonare compatibile con la micobatteriosi, a cui si deve accompagnare un quadro radiologico di TAC che preveda degli infiltrati nodulari o reticolari, delle bronchiectasie, delle cavità. Poi occorre escludere ogni altra possibile causa per la patologia.

Tra i criteri microbiologici, il primo è la ricerca dei batteri nell'espettorato; se vengono trovati in almeno due campioni ci sono buone probabilità che si tratti dei microrganismi responsabili della patologia. Se è stato eseguito un lavaggio bronco-alveolare ne basta uno soltanto.

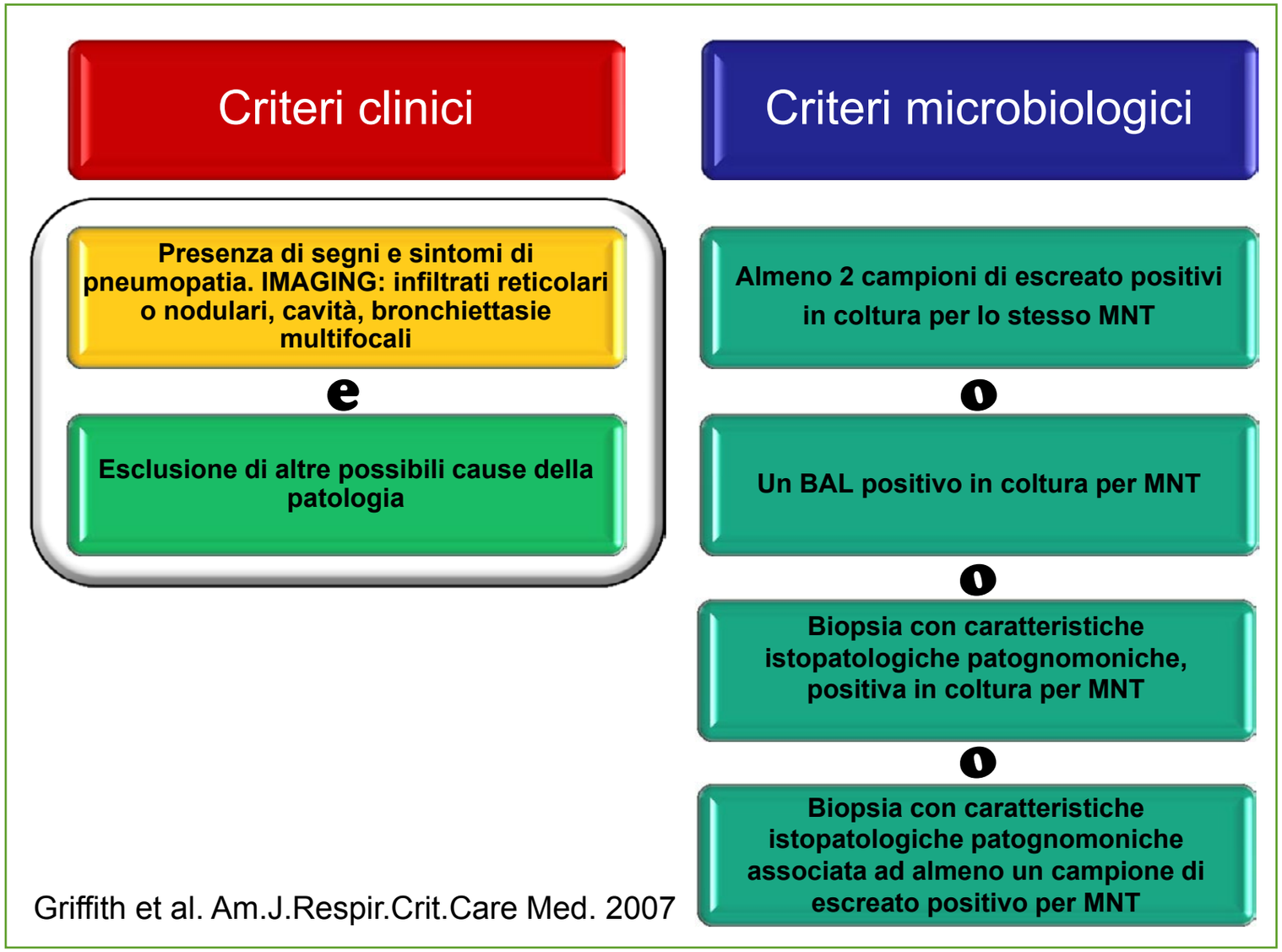



**Figura 2** – Criteri ATS/IDSA per la diagnosi di micobatteriosi

Se è disponibile una biopsia con i caratteri tipici delle micobatteriosi - meglio se il microrganismo è cresciuto direttamente dalla biopsia, ma anche se cresciuto da un solo espettorato - può essere considerato un criterio accettabile per fare una diagnosi. I criteri clinici sono tutti necessari, i microbiologici sono alternativi ed è sufficiente che solo uno sia soddisfatto.

Quando le linee guida ATS/IDSA consentono di effettuare una diagnosi di micobatteriosi, non significa che il paziente debba essere necessariamente trattato. Deve essere coinvolto nella decisione e nella valutazione dei rischi e benefici di una eventuale terapia.

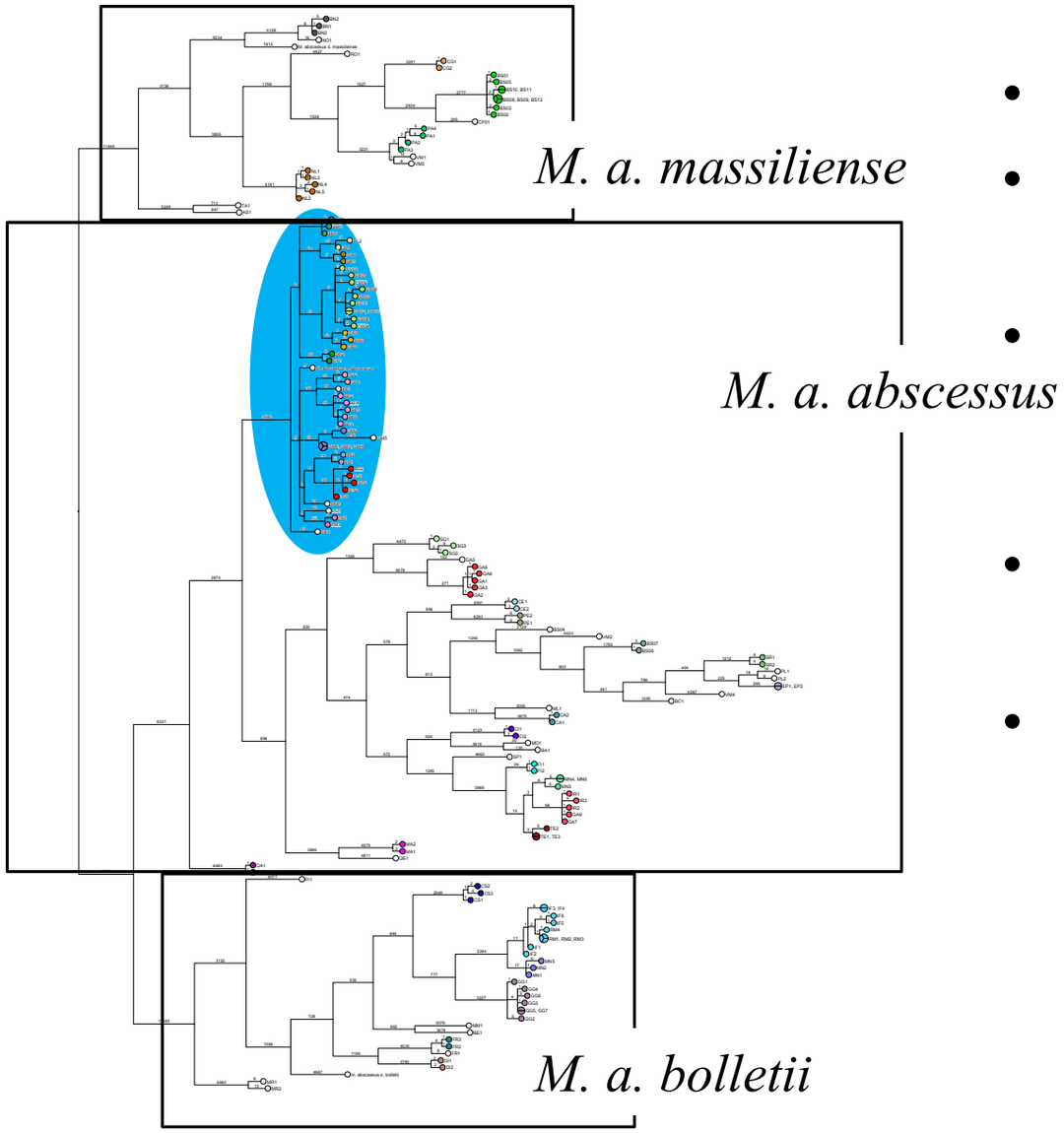
Nel caso opposto, il mancato soddisfacimento dei criteri ATS/IDSA non esclude in maniera assoluta la diagnosi poiché, seguendo il paziente nel tempo, i criteri potrebbero essere soddisfatti successivamente.

## Genotipizzazione dei NTM

Si tratta di una indagine più fine. Non ci accontentiamo più di dire che due ceppi sono della stessa specie, ma vogliamo appurare se si tratta di due isolamenti dello stesso ceppo. Per questo scopo possono essere utilizzate varie metodiche.

La più datata è l'elettroforesi pulsata che consiste nel frammentare il cromosoma del micobatterio per mezzo di enzimi di restrizione e, sulla base del pattern di restrizione che si ottiene, confrontare un isolato con l'altro. Se il pattern è uguale si tratta dello stesso ceppo isolato più volte, diversamente se il pattern è differente.

Un sistema più semplice è l'analisi delle sequenze di vari geni fondamentali per la vita del microrganismo, tramite la quale vengono rilevati i polimorfismi che si possono presentare in vari punti di questi geni. In presenza degli stessi polimorfismi i batteri appartengono allo stesso ceppo, viceversa se i polimorfismi sono diversi.




- 163 genomi di 62 pazienti
- Tutte e 3 le sottospecie rappresentate (13, 66 e 21%)
- Dei 32 pazienti con almeno 3 isolamenti, 28 persistentemente infettati dallo stesso ceppo
- Presenza di ceppi clonali della subsp. *abscessus* circolanti a livello globale
- Mancanza di evidenze di trasmissione nosocomiale

Tortoli E. et al. Eur.Respir.J. 2017

**Figura 3** – Infezione da M. abscessus nella fibrosi cistica

Una tecnica importata dal *M. tubercolosis* è la VNTR (Variable Number Tandem Repeats) che cerca in particolari loci del genoma il numero di elementi ripetuti, che possono variare continuamente. Due ceppi che hanno negli stessi loci lo stesso numero di sequenze ripetute appartengono allo stesso ceppo, se differiscono appartengono a ceppi diversi.

L'ultimo approccio è il sequenziamento dell'intero genoma (WGS, Whole Genome Sequencing).

## Confronto tra VNTR e WGS

Uno studio italiano di tipizzazione molecolare del 2017 (2) ha valutato un certo numero di ceppi del M. abscessus isolati in pazienti con fibrosi cistica e ha messo a confronto gli approcci VNTR e WGS.

Scegliendo 13 loci per l'esame VNTR, sono stati individuati 29 pattern diversi.

Con l'approccio WGS, dopo aver allineato la sequenza del genoma a quella di un ceppo abscessus di riferimento ATCC (American Type Culture Collection) e rilevato gli SNP (polimorfismi a

singolo nucleotide) presenti nel genoma, questi sono stati concatenati fra loro in una sequenza ed è stato costruito un albero filogenetico.
Con questo approccio sono stati identificati 34 pattern, 5 in più rispetto al VNTR. Come i ricercatori si aspettavano, l'approccio WGS si è dimostrato più specifico rispetto ad altri sistemi.

Uno studio italiano del 2017 (3) ha esaminato 163 genomi appartenenti a 62 pazienti con fibrosi cistica e infezione da M.abscessus. Nell'albero filogenetico si possono vedere le 3 sottospecie separate l'una dall'altra, massiliense, abscessus e bolletii. (**Figura 3**) (3).

Dei 32 pazienti che avevano almeno 3 isolamenti nel tempo, anche a distanza di anni, 28 erano persistentemente infettati dallo stesso ceppo, quindi non si trattava di reinfezioni ma della stessa infezione, che in qualche caso poteva non essere rilevata dall'esame colturale per poi ripresentarsi successivamente. Probabilmente alcuni di questi pazienti portano avanti l'infezione per tutta la vita, che in alcuni casi può anche non dare conseguenze, mentre in altri è accompagnata da un chiaro deperimento della funzionalità respiratoria.

## Nuova tassonomia dei micobatteri

Uno studio del 2018 (4) ha proposto che il genere Mycobacterium venga diviso in 5 generi diversi. L'ente che si occupa della tassonomia ha recepito molto rapidamente l'indicazione e attualmente si parla di famiglia Mycobacteriaceae, che comprende i generi:

- Mycobacterium, che include la maggior parte delle specie a crescita lenta: *M. tuberculosis* e, fra i NTM di maggiore interesse clinico, *M. kansasii*, *M. avium complex*, *M. xenopi*, *M. malmoense*.
- Mycolicibacter che include le specie del *M. terrae complex*
- Mycolicibacillus che include un paio di specie "minori" che si incontrano raramente
- Mycobacteroides che include le specie a crescita rapida facenti parte del *M. abscessus complex*
- Mycolicibacterium che comprende tutte le altre specie a crescita rapida, a esclusione del *M. abscessus*

## Bibliografia


*1. Griffith DE et al. Am J Respir Crit Care Med. 2007 Feb 15;175(4):367-416*
*2. Trovato A et al. Int J Mycobacteriol. 2017 Apr-Jun;6(2):138-141*
*3. Tortoli E. et al. Eur Respir J. 2017 Jul 13;50(1)*
*4. Gupta RS et al. Front.Microbiol. 2018, 9:67*

KEY POINTS

- I micobatteri NTM differiscono dal Micobatterium tubercolosis per habitat e patogenicità, modalità di trasmissione e sensibilità ai farmaci
- Per la diagnosi e il trattamenti gli esami più efficaci sono la coltura dell'espettorato, l'identificazione con sequenziamento genico, l'antibiogramma e la genotipizzazione
- Nel 2018 è stata modificata la tassonomia dei micobatteri: attualmente si parla di famiglia Mycobacteriaceae, che comprende 5 generi diversi

# Microbiologia NTM: l'esperienza di Niguarda

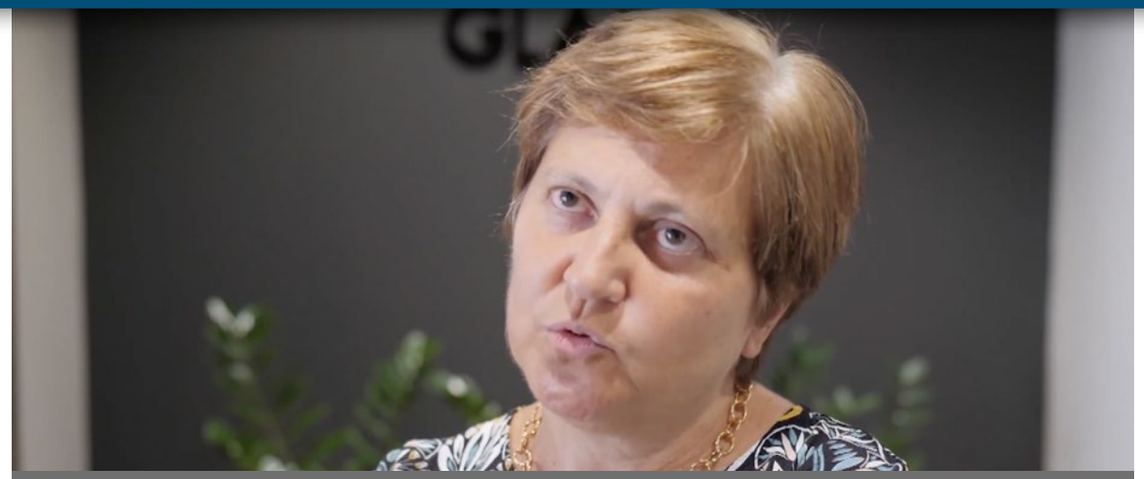
*Relazione tratta dalla presentazione del Dr.ssa* **Ester Mazzola** *(Analisi Chimico Cliniche e Microbiologia Ospedale Niguarda, Milano)*

In Lombardia i laboratori di micobatteriologia, che comprende tubercolosi (TBC) e NTM, sono suddivisi in tre livelli:

- Livello 1 - esegue solo la raccolta dei campioni e si convenziona con laboratori di secondo e terzo livello
- Livello 2 - esegue la microscopia, l'esame colturale e l'identificazione in biologia molecolare
- Livello 3 - ne esistono 9 e oltre a quanto fa quello di livello 2, sono anche deputati a fare l'antibiogramma per la TBC, che viene poi inviato al centro di riferimento.

Il laboratorio di Niguarda è di livello 3 ed è il riferimento regionale per tutte le indagini micobatteriologiche. In base al DRG della Regione Lombardia, il laboratorio di terzo livello di riferimento regionale deve anche "eseguire il test di sensibilità di ceppi non tubercolari ove richiesto", inteso se ci sono i criteri clinici ATS o se c'è una richiesta specifica del medico curante.

Quindi Niguarda può ricevere campioni biologici dallo stesso ospedale - in particolare arrivano dal centro di Villa Marelli - da laboratori di primo livello oppure dai centri convenzionati, come il centro della fibrosi cistica del Policlinico di Milano e l'Istituto Gaslini di Genova.
Oppure riceve ceppi isolati in laboratori di secondo e terzo livello, già identificati o ancora da identificare.
Sui campioni viene effettuata l'identificazione tramite un metodo di biologia molecolare, il test di sensibilità di tipo fenotipico in microdiluizione o il test di sensibilità in biologia molecolare se sono disponibili dei kit dedicati.



Ester Mazzola

Ruolo della microbiologia nella diagnosi delle infezioni da NTM: l'esperienza dell'Ospedale Niguarda di Milano

GUARDA IL VIDEO

**Identificazione**
Vengono usati due kit commerciali di biologia molecolare:

- Il GenoType Mycobacterium CM, che permette di identificare gran parte dei NTM. Per quelli non identificati è possibile eseguire il sequenziamento del DNA.
- Il GenoType Mycobacterium NTM-DR, che per il *M. avium complex* permette di identificare le resistenze e distinguere il *M. avium*, il *M. intracellulare* e il *M. chimaera*, e per il *M. abscessus complex* di distinguere le tre sottospecie.

## Antibiotico sensibilità e il problema delle linee guida

Per valutare la sensibilità agli antibiotici vengono utilizzati due kit di microdiluizione, uno dedicato ai micobatteri a crescita lenta e uno per quelli a crescita rapida. In entrambi possono essere testati numerosi antibiotici.
Una volta rilevate le MIC (Minima Concentrazione Inibente, intesa come la più bassa concentrazione del farmaco in grado di inibire la crescita in vitro di un microrganismo), l'interpretazione dei ri-

sultati da fornire al clinico risente però del fatto che linee guida del CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute) risalgono al 2011 (1), così come le indicazioni sulle MIC da utilizzare.

Anche il nuovo sistema di definizione del breakpoint (valori soglia per i diametri degli aloni di inibizione o per le MIC) per tutti i microrganismi, l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), che è il riferimento in tutti i laboratori italiani, non cita nemmeno i NTM.

Per i due patogeni più isolati, *M. avium complex* e *M. abscessus*, le linee guida CLSI dicono che per il primo gli unici farmaci in cui c'è una corrispondenza tra la MIC in laboratorio e la risposta clinica sono azitromicina e claritromicina. Aggiungono che c'è la possibilità di testare linezolid e moxifloxacina, fornendo breakpoint che sono definiti "tentativi di interpretazione". Mentre per etambutolo, rifampicina e rifabutina riportano che ci sono scarse correlazioni tra clinica e laboratorio, mentre per amikacina e streptomicina che non ci sono studi adeguati.

Per il *M. abscessus* le linee guida indicano di considerare la possibilità che ci sia una resistenza inducibile ai macrolidi, che può essere valutata dopo almeno 14 giorni.

## I trattamenti per *M. avium complex* e *M. abscessus* a Niguarda

Negli ultimi anni a Niguarda sono stati trattati 204 ceppi *Mycobacterium avium complex* isolati da 204 soggetti, con età media 67 anni, 139 donne e 65 uomini.

I ceppi provengono in 78 casi da broncoaspirati, in 73 da escreato (almeno due per ogni soggetto) e in 53 da broncolavaggio.

Sono stati identificati 110 ceppi *M. intracellulare*, 5 *M. chimaera* e 89 *M. avium*. La distribuzione a seconda della provenienza indica che negli escreati è stato rilevato più frequentemente il M. intracellulare.

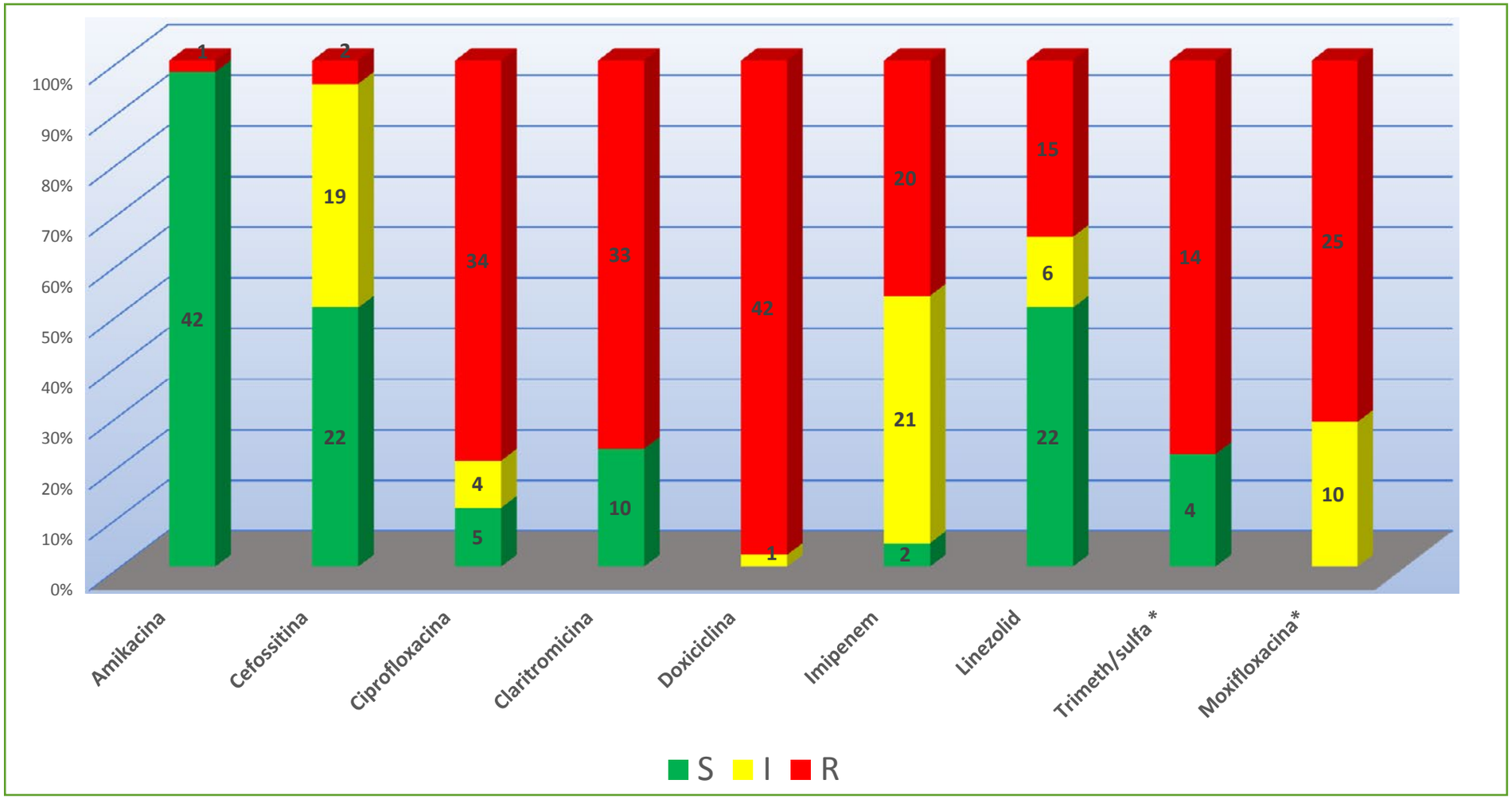



**Figura 1** – *M. abscessus*: sensibilità test microdiluizione

**Test di sensibilità con microdiluizione per M. abscessus**
Sono disponibili i dati relativi a 43 soggetti con età media 43,9 anni, non molti per via del fatto che solo negli ultimi anni è stato introdotto il sistema di identificazione con biologia molecolare che permette di rilevare le sottospecie (*abscessus, bolletii, massiliense*) e valutare le mutazioni eventualmente presenti per macrolidi e aminoglicosidi.

Sono stati identificati 26 pazienti con *sub abscessus*, 8 pazienti con sottospecie *bolletii*, 9 con *massiliense*. Pur non trattandosi di numerosità elevate, il confronto con la letteratura recente evidenzia che il maggior riscontro del *M. abscessus sub abscessus* è in linea con quello del resto del mondo. Nei paesi del Sud Est Asiatico, dopo la *sub abscessus* si trova più frequentemente la *sub massiliense*, mentre nei paesi europei c'è una lieve prevalenza della *sub bolletii*.

I pazienti con *sub abscessus* erano 26: per 3 di questi non è mai stata trovata una mutazione né a livello del gene *erm* né *rrl*, quindi nessuna resistenza ai macrolidi, né del gene *rrs*, quindi nessuna resistenza agli aminoglicosidi.
In 22 soggetti è stata trovata la mutazione T28 nel gene erm con resistenza ai macrolidi. 1 paziente è risultato resistente a entrambi gli antibiotici. Gli 8 pazienti con *sub bolletii* risultavano tutti resistenti ai macrolidi.

Dei 9 pazienti con *sub massiliense*, 7 presentavano solo una mutazione del gene *erm* T28 che, non essendo funzionale, non determina da sola resistenza ai macrolidi, mentre 2 pazienti avevano anche una mutazione *rrl*, con conseguente resistenza.

Dal punto di vista fenotipico 42 soggetti erano sensibili ad amikacina e 1 solo resistente, 19+22 erano resistenti a cefossitina, tutti tranne 1 erano resistenti a doxiciclina (**Figura 1**).

Confrontando il test in microdiluizione con la biologia molecolare per il *M. abscessus*, entrambi i test identificato 33 ceppi resistenti a claritromicina e l'unico ceppo resistente ad amikacina. (**Figura 2**).

Volendo confrontare questi dati su 43 soggetti con la letteratura, sorgono alcuni problemi. In alcuni studi, anche recenti, come un lavoro giapponese del 2017 (Hatakeyama et al. 2017), la lettura della claritromicina è ancora riportata a 5 giorni anziché 14.
I risultati di resistenza del 76.7% possono essere paragonati a quelli di uno studio in Germania del 2016 su 50 pazienti con percentuale di resistenza del 60% e uno studio in Inghilterra con il 50%. In Corea uno studio del 2015 riportava il 70%.

## Un nuovo test in biologia molecolare

Lo scorso gennaio è stato messo in commercio un nuovo test di identificazione molecolare, il GenoType CM-direct, che permette di effettuare una identificazione direttamente dal campione anche per numerosi NTM (*M. tuberculosis complex*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. chelonae*, *M. abscessus complex*, gruppo *M. fortuitum*, *M. gordonae*, *M. scrofulaceum*, *M. szulgai*, *M. interjectum*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. marinum*, *M. xenopi*).

Prima di esso, in caso di esame microscopico positivo, per capire se si trattava di TBC era necessario effettuare una PCR (polymerase chain reaction) un test di amplificazione degli acidi nucleici e, in caso di risultato negativo, passare alla coltura per valutare la presenza di NTM.

Con questo nuovo test è invece possibile testare direttamente il campione decontaminato e concentrato. Valutato su 9 campioni con esame microscopico positivo e PCR negativa, ha dato identificazione identica alla coltura, con anzi un'identificazione aggiuntiva di un *M. tubercolosis complex*. Quindi fornisce il grande vantaggio di identificare i NTM senza attendere il risultato colturale.

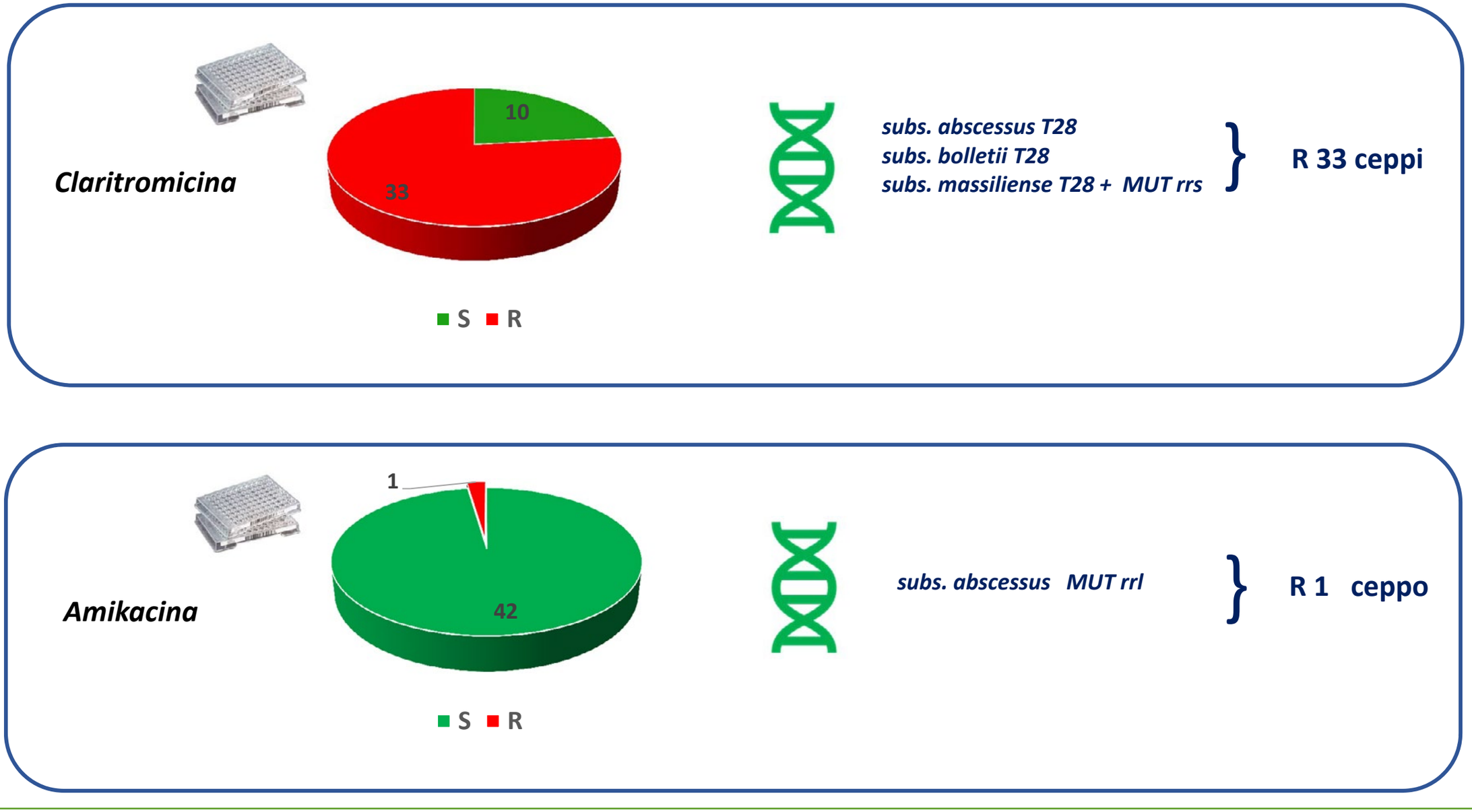



**Figura 2** – *M. abscessus*: sensibilità test microdiluizione vs biologia molecolare

## In conclusione

La biologia molecolare è ormai indispensabile per rilevare ed escludere la resistenza a macrolidi e aminoglicosidi. Le MIC fornite dal laboratorio sono ancora indispensabili per un approccio razionale nella terapia. Tutto questo dovrebbe però essere utilizzato per fare delle linee guida aggiornate e per nuovi trial clinici.

## Bibliografia

1. Woods GL et al. CLSI Document M24- A2 Vol.31 No.5 (March 2011)

KEY POINTS

- Le malattie da NTM sono in aumento a causa di:
  - aumento dei soggetti immunocompromessi (farmaci biologici e immunosoppressori ad ampio spettro)
  - miglioramento delle tecniche diagnostiche
  - fattori comportamentali (maggior uso della doccia rispetto al bagno, vasche idromassaggio, dispositivi che emettono droplet

- È importante ridurre il ritardo diagnostico, legato sia al paziente che alla struttura

- Individuazione del paziente, diagnosi e trattamento richiedono un approccio multidisciplinare

# Trattare o non trattare: evidenze vs. pratica clinica

*Relazione tratta dalla presentazione del Prof.* **Alberto Matteelli** *(Università degli Studi di Brescia)*

Il trattamento dei pazienti con malattia polmonare da NTM dipende da una valutazione che viene fatta individualmente sul rapporto tra benefici e "costi" della terapia.

Una volta accertata la condizione di malattia, la decisione se avviare o meno una terapia deve essere attentamente valutata per ogni singolo paziente. È un passaggio fondamentale, data la preponderanza dei costi rispetto ai benefici per via della relativa efficacia del trattamento, della sua lunga durata e dei molti effetti collaterali. In una malattia che spesso ha contorni indefiniti, una prognosi ancora poco conosciuta e che può comportare un danno non troppo significativo alla qualità della vita e alla sopravvivenza del paziente.

Il trattamento risulta spesso più un punto interrogativo che una necessità, anche come conseguenza delle differenze tra malattie da NTM e tubercolosi (TBC):

- Molteplici agenti causali anziché uno solo, con un significato clinico incerto per ogni paziente e con un potere patogeno non ben definito.
- Un diverso ruolo della trasmissione. Uno dei motivi alla base del trattamento della TBC è interrompere la catena di trasmissione, che nella malattia da NTM non è rilevante. Il beneficio della terapia è strettamente individuale e non si riflette sulla comunità.

Alberto Matteelli

Le difficoltà nel trattamento della malattia polmonare da NTM: la ricerca è la fondamentale

## GUARDA IL VIDEO

- I regimi di trattamento per la malattia da NTM non sono standardizzati, spesso presentano difficoltà nell'individuazione della terapia più idonea e nella maggior parte dei casi hanno un'efficacia limitata.

## Il ruolo del patogeno

L'avvio o meno di un trattamento è legato anche alla capacità di distinguere tra contaminazione, colonizzazione e infezione.
Dal momento che i NTM si trovano nell'ambiente, il loro isolamento in un individuo non significa necessariamente che vi sia infezione.
Il singolo ritrovamento nell'escreato viene definito contaminazione. Il ritrovamento frequente di un singolo isolato ha significato di colonizzazione, come definito dai criteri ATS. Anche

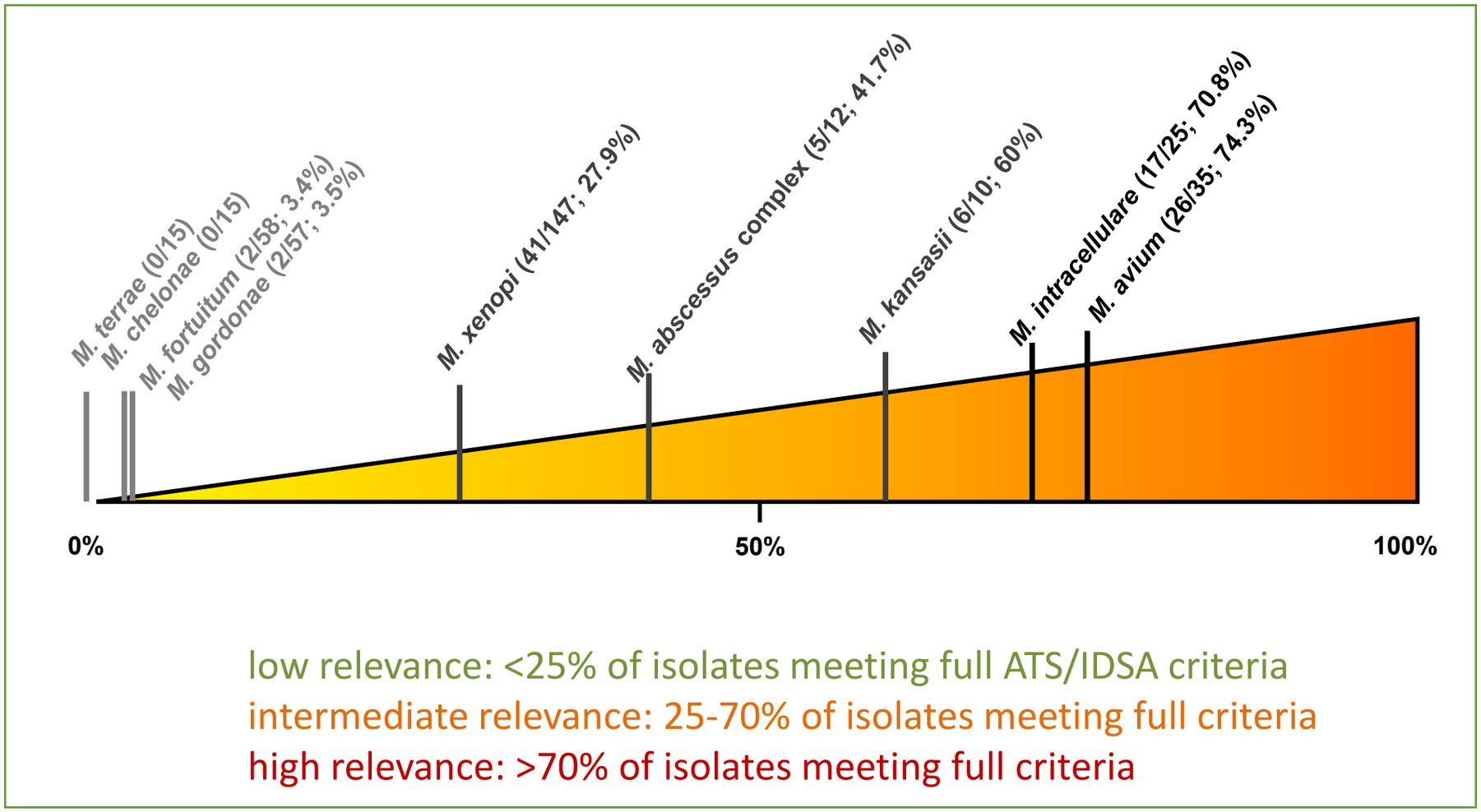



**Figura 1** – Rilevanza clinica dei NTM isolati da campioni respiratori in base alla percentuale di pazienti che rispondono pienamente ai criteri ATS - Croazia

quando gli isolati sono plurimi, lo stato di colonizzazione può essere distinto da quello di infezione, cioè di malattia invasiva, soltanto dalla valutazione clinica.

Un importante determinante del passaggio da colonizzazione a infezione è legato alla patogenicità intrinseca della specie NTM (1) (**Figura 1**)

## Il ruolo del paziente

Oltre alla patogenicità della specie, è molto importante la condizione dell'ospite.

Ai tempi dell'HIV la sepsi da *M. avium* era una patologia frequente e rilevante, aggravata da mortalità e morbidità importanti. In quel caso un agente abbastanza patogeno, in combinazione con la compromissione del sistema immunitario dell'ospite, indica il massimo della probabilità di invasività, tanto che la manifestazione clinica in questi pazienti poteva iniziare come polmonite o invasione gastrointestinale, ma poi terminava con una sepsi.

Nei pazienti immunocompromessi la malattia sta diminuendo, nei pazienti con specifici disordini immunologici, di solito legati alla catena della risposta immunologica a ospiti intracellulari come i deficit legati alla produzione di interleuchina-12 e interferon-γ, questa condizione è descritta ma è abbastanza rara.
Aumentano invece i casi in persone che non hanno chiari segni di immunocompromissione.
Un fattore di rischio è certamente rappresentato dalle patologie che compromettono specificamente il distretto respiratorio. Come la BPCO, la fibrosi cistica o le bronchiectasie, tutte anomalie che rappresentano un substrato locale a livello respiratorio per la patologia.
Tuttavia, anche in questi caso, sono in aumento le infezioni da NTM in soggetti che non hanno questo tipo di manifestazioni.

## Diagnosi, l'esperienza con il test Xpert MTB/Rif all'Università di Brescia

La necessità di fare una diagnosi specifica di questa condizione è determinata dal fatto che, mentre nelle malattie infettive si fa generalmente ricorso alla terapia empirica, per questo tipo di patologia non si può fare per due motivi. In primo luogo perché non c'è un'immediata necessità, non trattandosi di situazioni di emergenza, secondariamente perché non si saprebbe che terapia impostare. Quindi una diagnosi microbiologica, perlomeno dello stato di colonizzazione da uno specifico agente NTM, è essenziale.

Un'indagine diagnostica condotta all'Università di Brescia e coordinata dal Prof. Alberto Matteelli (2) ha valutato l'impatto clinico dell'utilizzo del test molecolare rapido Xpert MTB/Rif, un tool diagnostico precoce in caso di sospetta TBC, nella diagnosi di malattie da micobatteri.

Lo studio prospettico osservazionale della durata di 15 mesi ha preso in esame la diagnostica dei micobatteri nei reparti di malattie infettive, endoscopia respiratoria e pneumologia. Su 1.201 pazienti per i quali i reparti hanno richiesto un'indagine per NTM, sono stati identificati 102 casi di TBC e 34 di NTM (in questi reparti la tubercolosi è ancora prevalente).

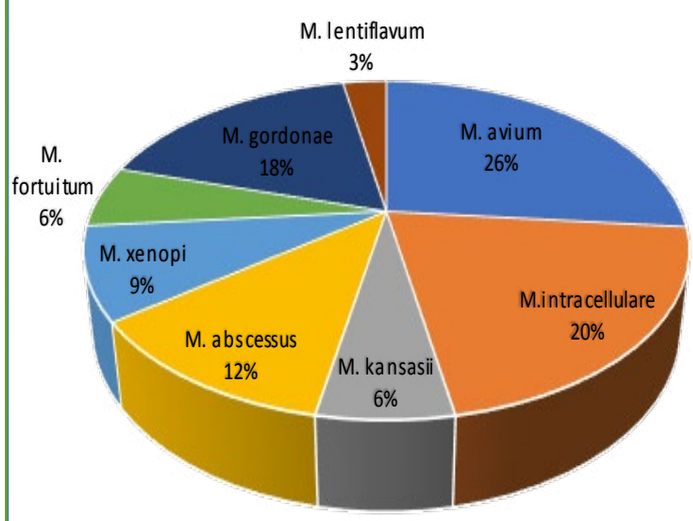
Mentre la prevalenza dei casi di TBC isolati proveniva dal reparto di malattie infettive, a testimonianza del fatto che questa patologia è in molti contesti appannaggio delle infettivologie, i 34 casi di batteriosi atipica venivano quasi tutti dai reparti di pneumologia e fisiopatologia.

La microscopia ottica ha identificato solo il 30% dei 34 casi di micobatteriosi NTM, quindi con una resa bassa. Otto dei positivi sono stati sottoposti a Xpert, che è risultato ovviamente negativo. Quindi la microscopia associata a Xpert, con esame microscopico positivo e Xpert negativo, permette di identificare precocemente i soggetti con una infezione da NTM.

Purtroppo l'esame microscopico è spesso negativo, Xpert non viene eseguito e quindi la diagnosi deve essere affidata all'esame colturale e ai tempi che questo richiede.

Tra gli isolati il *M. avium* intracellulare è risultato il più frequente. 14 dei 34 casi sono stati sottoposti a trattamento, a testimonianza del fatto che meno della metà dei casi viene in realtà giudicata idonea alla terapia farmacologica (**Figura 2**).

*Distribuzione delle diverse specie di MNT isolate nel periodo di studio a partire da qualsiasi tipo di campione **(n=34)***




*Proporzione di pazienti con isolamento MNT trattati distinti per specie **(n=14 – 41.2%)***

| *Micobatterio isolato* | *Totale* | *Trattati* | |
|---|---|---|---|
| | N | N | % |
| *M. avium* | 9 | 6 | 66,7 |
| *M. intracellulare* | 7 | 4 | 57,1 |
| *M. abscessus* | 4 | 1 | 25 |
| *M. xenopi* | 3 | 1 | 33,3 |
| *M. kansasii* | 2 | 2 | 100 |

**Figura 2** – Micobatteriosi da NTM nello studio

## Trattare o non trattare: cosa va considerato

**Trattamento e resa terapeutica**

Le terapie disponibili sono spesso poco soddisfacenti e hanno una resa molto differente da quella della TBC. Questo dipende dalle intrinseche capacità di risposta dei NTM e da un approccio sbagliato al trattamento.

Si è infatti partiti dal presupposto che ci fossero delle similitudini con il micobatterio della TBC, che invece non ci sono, dato che i target molecolari della risposta alla terapia sono differenti. Sul *M. tubercolosis* si stanno facendo dei passi avanti nella terapia da quando nel 1998 si conosce il sequenziamento completo del gene del batterio, mentre questa informazione per i NTM non è ancora disponibile. Per i farmaci antitubercolari ci sono modelli animali molto utilizzati, ma non per i NTM.

Ma soprattutto i trial clinici sono estremamente limitati. In genere sono studi in aperto, non comparativi, su un numero di soggetti che varia fra i 50 e i 100 casi, quindi totalmente insufficienti per dare una qualche forma di evidenza che possa essere particolarmente rilevante.

I trattamenti per la malattia da NTM vengono definiti a bassa resa terapeutica. Con questo si intende che, per esempio, nella malattia polmonare invasiva da *M. avium complex* (MAC), una di quelle che risponde meglio al trattamento, possiamo ottenere un 70% di risposta terapeutica a un anno, a patto che vengano utilizzati regimi che comprendano il macrolide.

Sull'altro versante troviamo il *M. xenopi* nel quale, sulla scorta dei risultati clinici della resa terapeutica in letteratura, l'uso combinato della claritromicina e di un chinolone aumentano lievemente la possibilità di successo terapeutico, che passa dal 20 al 30%. Questo è quanto il clinico sa di poter offrire al paziente.

### Drugs and side effects

- Macrolide (clari/azithro) (tinnitus, GI-intolerance, cardiotoxicity)
- Rifampicin (liver toxicity)
- Ethambutol (eye toxicity)
- IV Cefoxitin or Imipenem (Bone marrow suppression, liver toxicity)
- IV Amikacin (hearing loss, dizziness, kidney damage)
- [IV Tigecycline] (extreme nausea and vomiting, a.o.)
- Doxycycline/minocycline (phototoxicity, liver damage, pancreatitis)
- Ciprofloxacin/moxifloxacin (tendinopathy, cardiotoxicity, kidney damage)
- Clofazimine (skin colour, liver damage, abdominal pain)
- Linezolid (bone marrow suppression, neuropathy, cardiotoxicity)

DRUG-DRUG INTERACTIONS!

**Figura 3** – Effetti collaterali degli antibiotici impiegati nella malattie da NTM

Uno studio su *M. abscessus* (3) ha evidenziato che per curare 107 pazienti sono stati impiegati 16 diversi antibiotici combinati in 42 differenti regimi terapeutici, con una media di 4,6 farmaci per paziente per un tempo mediano di 6 mesi. Con questa specie qualsiasi trattamento, anche individualizzato utilizzando i dati dell'antibiogramma, ha la valenza di un mero tentativo lungo un percorso non tracciato.

**Effetti collaterali.**
Gli effetti collaterali di questi farmaci sono importanti e si aggiungono alle comorbidità dei pazienti, che sono di natura fragile, spesso in terapie polifarmacologiche e che devono ricevere questi farmaci per periodi che di norma sono molto prolungati (**Figura 3**).

Andrea Calcagno
L'approccio multidisciplinare nella gestione della malattia polmonare da NTM

GUARDA IL VIDEO

**Non c'è fretta di trattare**
Non trattandosi di situazioni di emergenza, il trattamento non deve essere avviato troppo rapidamente. È consigliabile esaminare il paziente in modo approfondito, fare una valutazione basale molto attenta e prevedere un periodo di osservazione che permetta di valutare come evolve la sua condizione, che può anche durare mesi.

E uno dei motivi che impongono cautela è la scarsa conoscenza della storia naturale di queste patologie. Su un paziente di 80 anni con una malattia poco evolutiva, c'è da chiedersi quanto tempo impiegherà la patologia non trattata a dargli dei problemi? Ha più probabilità di morire per questa patologia o per altre?

**Qualità della vita e sopravvivenza**
La valutazione basale del paziente prevede l'analisi dei segni clinici, l'imaging ad alta risoluzione, possibilmente l'uso di tecniche quantitative standardizzate a punteggio che consentano il monitoraggio nel tempo, una valutazione funzionale attraverso i test di funzionalità respiratoria, e il monitoraggio della qualità della vita, dato il rischio che la terapia di fatto la possa peggiorare in misura significativa.
In una casistica giapponese di 782 pazienti con malattia da MAC (4), una delle condizioni meglio conosciute e che rispondono meglio alla terapia, in un periodo di osservazione di alcuni anni il decesso è stato imputabile soltanto nel 2,4% dei pazienti. Mentre è stato osservato un peggioramento delle condizioni radiologiche nel 41% dei pazienti. In questo caso è stato possibile dimostrare l'evolutività della patologia, ma è da dimostrare quanto questo impatti sulla qualità della vita e sulla sopravvivenza.

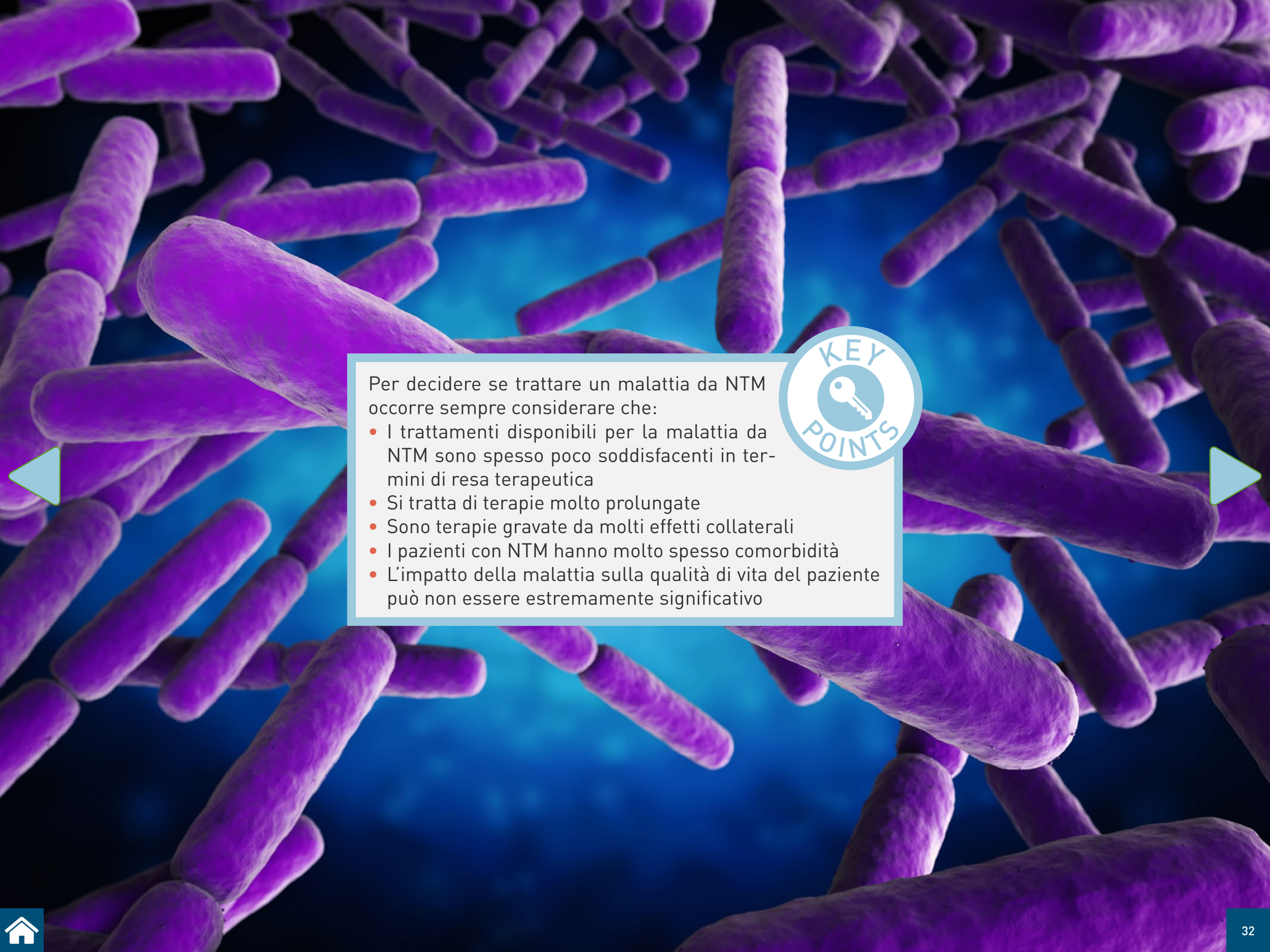
Segni e sintomi della malattia sono spesso molto aspecifici perché avvengono in ambito di patologie preesistenti di comorbidità, quindi diventa estremamente difficile discernere quale disturbo è responsabile dei sintomi. Al limite la modificazione dei segni e sintomi durante la terapia può consentire un'identificazione indiretta del ruolo effettivo della malattia da NTM.

Sta emergendo l'importanza della valutazione della funzione respiratoria. In uno studio di coorte su 358 pazienti, il peggioramento della funzione respiratoria è stato il marcatore più importante di fallimento terapeutico (5).

La qualità della vita è misurabile tramite un questionario da somministrare al paziente nel tempo, che consenta frequentemente di capire se la scelta intrapresa, terapeutica o meno che sia, è stata corretta.

## Bibliografia


*1. Jankovic M et al. Int J Tuberc Lung Dis. 2016 Jul;20(7):934-40*
*2. Sulis G et al. Eur Respir J. 2018 Mar 22;51(3)*
*3. Jarand J et al. Clin Infect Dis. 2011 Mar 1;52(5):565-71*
*4. Gochi M et al. BMJ Open 2015;5:e008058*
*5. Park HY et al. Chest. 2016 Dec;150(6):1222-1232*



KEY POINTS

Per decidere se trattare un malattia da NTM occorre sempre considerare che:

- I trattamenti disponibili per la malattia da NTM sono spesso poco soddisfacenti in termini di resa terapeutica
- Si tratta di terapie molto prolungate
- Sono terapie gravate da molti effetti collaterali
- I pazienti con NTM hanno molto spesso comorbidità
- L'impatto della malattia sulla qualità di vita del paziente può non essere estremamente significativo

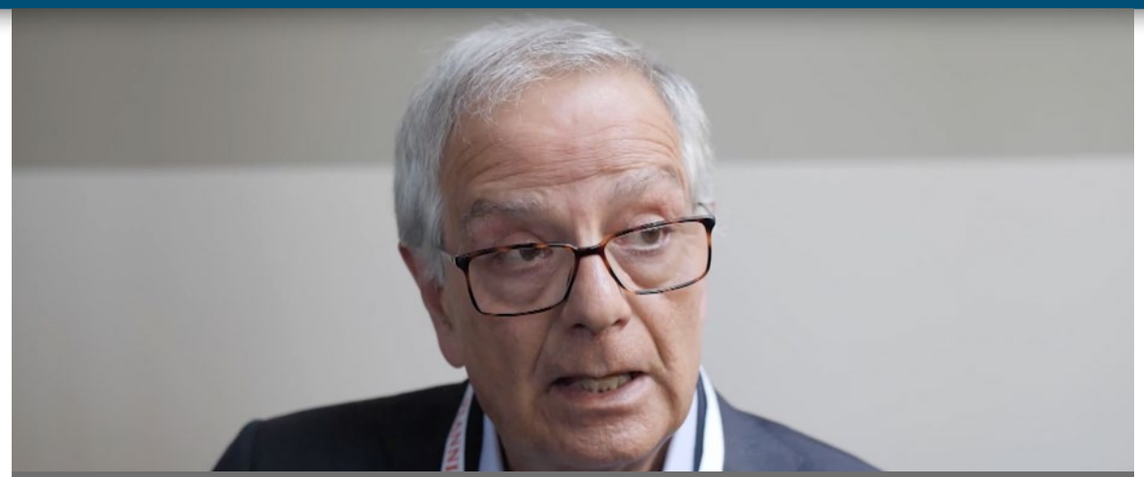
# Trattamento farmacologico: di cosa abbiamo bisogno oggi?

*Relazione tratta dalla presentazione del Dr.* **Saverio De Lorenzo** *(Ospedale di Sondalo, Sondrio)*

Modificare l'approccio alla malattia da NTM rappresenta una necessità.
I principi generali di terapia sono abbastanza chiari, cioè la divisione dei NTM in crescita lenta e crescita rapida. Nei primi il macrolide rappresenta il farmaco cardine, l'etambutolo il farmaco adiuvante che destabilizza la membrana batterica e permette alla claritromicina di agire e la rifampicina il terzo farmaco, mentre l'aminoglicoside è più utile nelle recidive e nelle forme più gravi.
Per i NTM a crescita rapida il regime dovrebbe essere adattato a seconda del tipo di micobatterio.

## Un problema di studi clinici

Quando si valuta la letteratura sulla malattia da NTM, sono molti i limiti che si riscontrano.
Come in uno studio metanalitico coreano del 2010 (1) sulla malattia polmonare da *M. avium complex* (MAC), composto da 16 studi che comprendevano 1.462 pazienti. Il suo limite è che nessuno degli studi considerati è intention-to-treat, quindi il successo terapeutico del 60% che è stato ottenuto è relativo ai soli pazienti che avevano completato la terapia, senza tenere conto del 16% circa di abbandono, 12% nei casi di terapia intermittente.
Se lo studio fosse stato ITT, più vicino alla vita reale, il numero di successi sarebbe stato inferiore (**Box 1**).



Saverio De Lorenzo
Come si cura la malattia polmonare da NTM e perchè servono nuove terapie?

GUARDA IL VIDEO

### Box 1

L'analisi intention-to-treat (ITT) è un'analisi dei partecipanti a uno studio clinico, basata sul gruppo a cui sono stati inizialmente assegnati, e non sul trattamento infine ricevuto. Non importa se si ritirano dallo studio, se aderiscono completamente al trattamento o persino se hanno cambiato trattamento.
Le analisi intention-to-treat sono utilizzate spesso per valutare l'efficacia di un nuovo trattamento poiché spesso hanno la funzione di riflettere la vita reale. Non tutti aderiscono al trattamento che ricevono e i medici spesso modificano i trattamenti a seconda dei cambiamenti del disturbo del loro paziente.

I dati sono ancora più limitanti nel caso del *M. abscessus*.
Moltissimi lavori, soprattutto quelli precedenti agli ultimi 4-5 anni, non distinguevano il *M. abscessus* dal *M. massiliensis*, con dati non omogenei e non confrontabili, variabili da regione a regione a seconda della prevalenza locale di una specie.
In un recentissimo studio cinese (2) su 100 pazienti con malattia polmonare da *M. abscessus* i soggetti claritromicina-sensibili avevano un outcome nettamente migliore, in termini di significatività statistica (p=0,006), rispetto ai soggetti resistenti al macrolide, eppure i successi terapeutici non andavano oltre il 36% dei casi trattati.

Il motivo spesso risiede in approccio non corretto. Non essendoci farmaci specificamente sviluppati per il trattamento dei NTM, il razionale per il loro impiego è stato spesso estrapolato dal trattamento della TBC.
Il risultato è che la terapia è puramente empirica. Vengono impiegate associazioni di farmaci antimicobatterici come se si stesse trattando la TBC e, in micobatteri a quasi esclusivo habitat intracellulare come i NTM, vengono utilizzati farmaci non antimicobatterici con dosaggi, tempi e modalità di somministrazione adatti a micobatteri come *Pseudomonas* o *E. coli* a quasi esclusivo habitat extracellulare.

## Cosa serve per supportare una terapia corretta

In primo luogo l'accurata identificazione delle specie, in alcuni casi delle subspecie, e la caratterizzazione fenotipica. A mutazioni fenotipiche, quindi non rilevabili con gli studi genotipici, possono corrispondere variazioni della patogenicità, come nel caso delle colonie rugose e lisce del *M. abscessus* che si comportano in modo diverso: l'invasione del SNC a 7 giorni di distanza avviene solo nella variante rugosa.

Nel MAC genotipi differenti si associano ad altrettanti outcome. All'interno delle stessa specie, la suscettibilità ai farmaci può variare fra le sottospecie *M. avium*, *M. intracellulare* e *M. chimaera* (3) (**Figura 1**).

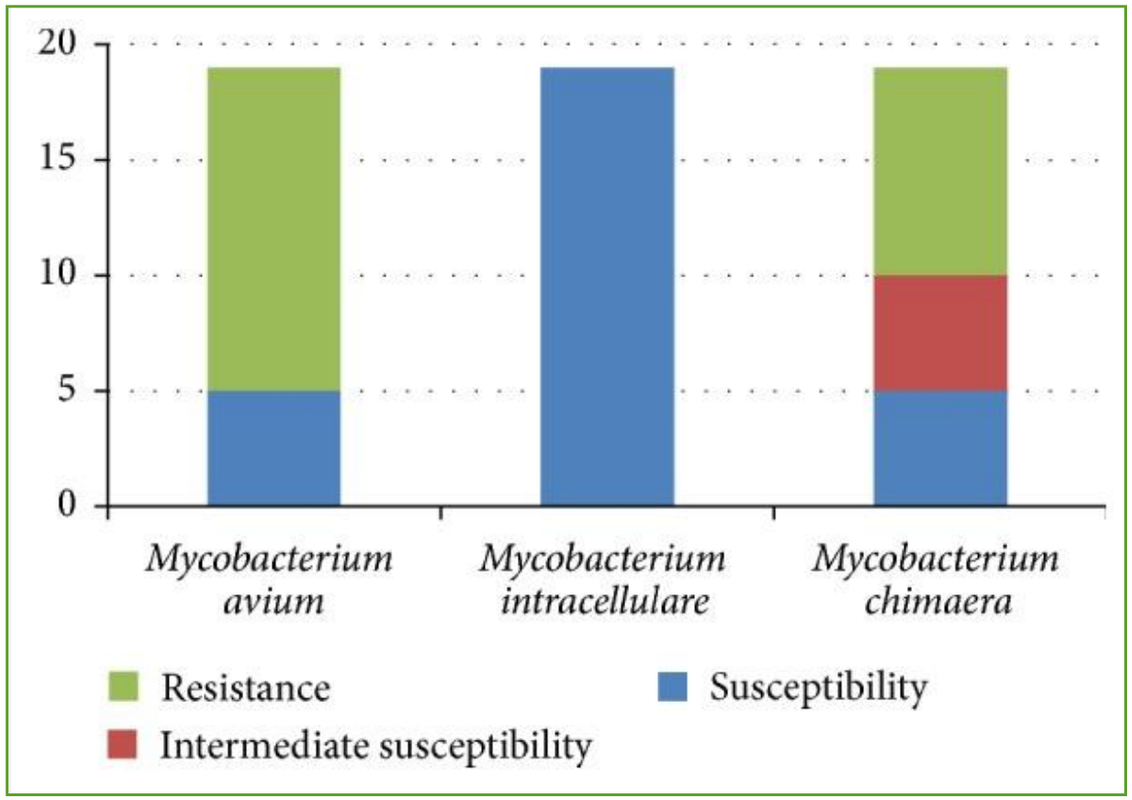



**Figura 1** – Sensibilità a 19 antibiotici del *M. avium complex*

Vi è una scarsa correlazione tra gli outcome clinici per l'infezione da MAC e l'esito del test di sensibilità, per farmaci diversi dai macrolidi.
Per molte specie non ci sono le MIC, non vi sono dati sufficienti per stabilire i punti di cut-off epidemiologici, presupposto essenziale per stabilire i breakpoint clinici.

Inoltre le resistenze intrinseche tra i NTM e il micobatterio della TBC sono molto differenti. I NTM vivono nel suolo e nelle acque, quindi sono abituati a sopravvivere a condizioni ostili, mentre il micobatterio della TBC è a trasmissione interumana.

C'è la necessità di rivedere profondamente i trattamenti e ripensare ad alcune associazioni consolidate.
Per esempio nella malattia da MAC vengono usate insieme claritromicina e rifampicina, pur sapendo che la seconda riduce in maniera importante la concentrazione ematica del macrolide.

Uno studio del 2012 (4) in pazienti con malattia polmonare da MAC conclude che, benchè si riduca la concentrazione del macrolide, non vi sono correlazioni tra i livelli plasmatici di macrolide e outcome.
Mentre in uno del 2016, sempre su MAC (5), emerge che l'outcome dei pazienti in terapia giornaliera, ma non quello dei pazienti in trattamento intermittente – in cui la cinetica viene molto meno influenzata rispetto alla terapia giornaliera -, correla strettamente con la Cmax del macrolide.
Quindi due studi che giungono a conclusioni opposte.

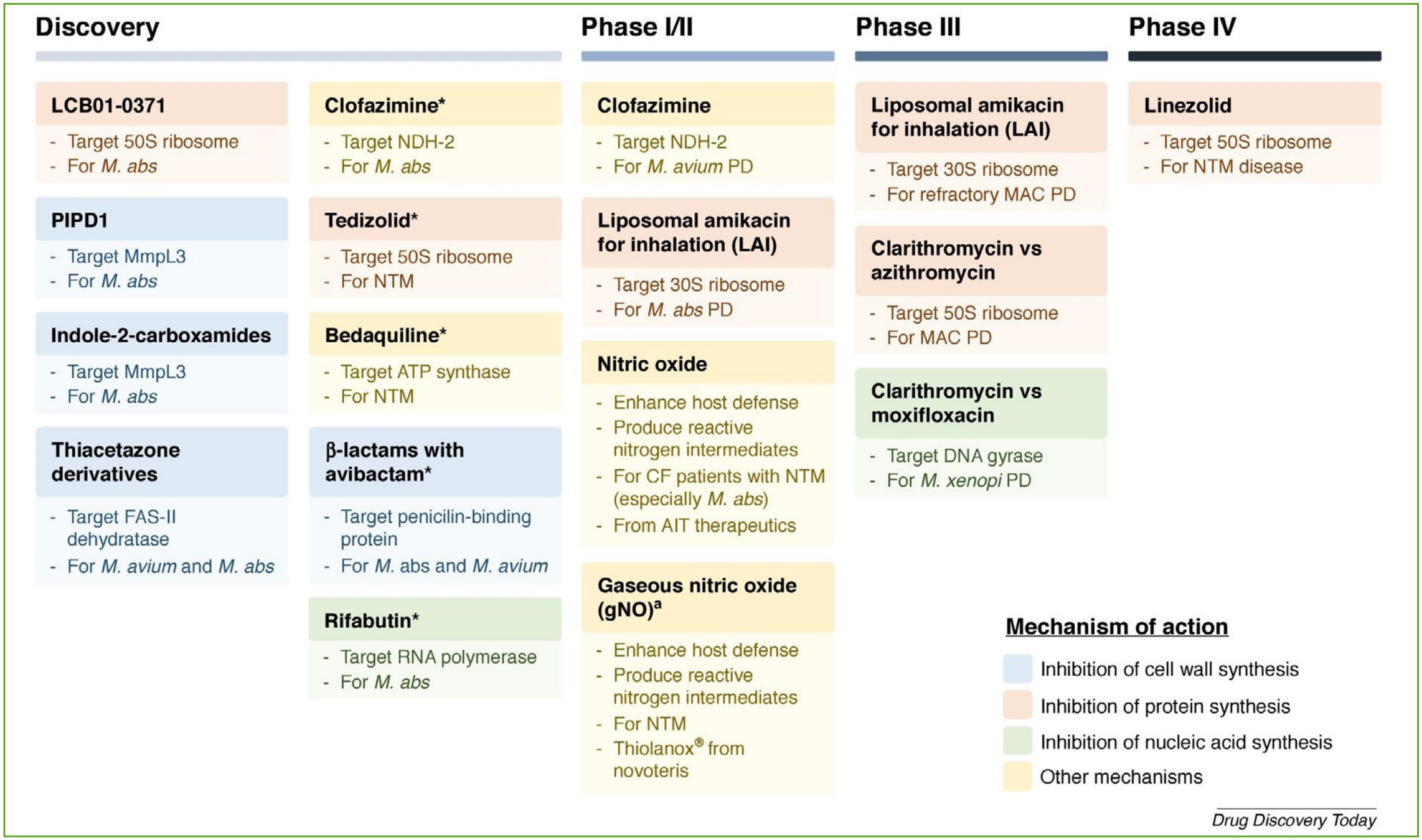



**Figura 2** – Farmaci sottoposti a valutazioni cliniche

## Farmaci in studio per il trattamento della malattia da NTM

Se si valutano le cinetiche di molti dei farmaci per i NTM, si osserva che anche al doppio della MIC (Minima Concentrazione Inibente, intesa come la più bassa concentrazione del farmaco in grado di inibire la crescita *in vitro* di un microrganismo) raggiungibile dal farmaco non vi è una cinetica tale da permettere l'attività di killing nei confronti del micobatterio NTM. C'è la necessità di utilizzare, tra le terapie disponibili, delle associazioni che consentano di potenziare l'attività dei farmaci a nostra disposizione, oppure di avere farmaci studiati appositamente per i NTM (**Figura 2**).

## Bibliografia


1. *Sim YS et al. Yonsei Med J. 2010 Nov;51(6):888-94*
2. *Qi Guo et al. Antimicrob Agents Chemother. 2018 May; 62(5): e02360-17*
3. *Pang H et al. Biomed Res Int. 2015; 2015: 419392*
4. *Koh WJ et al. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Oct 15;186(8):797-802*
5. *Jeong B-H et al. Antimicrob Agents Chemother 60:6076–6083.*
6. *Jarand J et al. Chest. 2016 May;149(5):1285-93*
7. *van Ingen J et al. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Dec;56(12):6324-7*
8. *Reynolds PE. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1989 Nov;8(11):943-50*
9. *Kaushik A et al. Future Microbiol. 2017 May;12:473-480*


Tra i farmaci che potenziano la terapia va menzionata la clofazimina che di per sé non avrebbe una grande attività. È stata abbandonata nel 1990 a seguito dell'alta mortalità causata in uno studio con pazienti HIV positivi affetti da MAC.
Poi in uno studio del 2016 (6) è risultato che l'impiego di clofazimina in pazienti con MAC comportava un modesto vantaggio rispetto al non utilizzarla negli schemi terapeutici.

Mentre in uno studio del 2012 (7) si è visto che in vitro aveva un effetto sinergico con l'amikacina, riuscendo a ridurne le MIC da 4 a 8 volte, oltre prevenire la ricrescita del *M. abscessus* quando esposto a amikacina e claritromicina.
Questi presupposti hanno fatto sì che negli ultimi tempi il numero di comunicazioni sulla clofazimina sia nettamente aumentato.

La strada delle associazioni al momento è l'unica percorribile. Vancomicina e claritromiocina per esempio hanno mostrato (8) un effetto sinergico.
La vancomicina inibisce il legame N-acetilglucosamina/N-acetilmuramico, inibendo la sintesi dei peptidoglicani della parete batterica che diviene più facilmente permeabile agli altri antimicrobici.

Un'altra strada interessante è quella dell'avibactam. I micobatteri hanno una betalattamasi molto complessa e difficile da inibire, mentre l'avibactam lo fa in maniera estremamente selettiva.
Uno studio del 2017 (9) ha evidenziato che riduce le MIC degli antibiotici carbapenemici da 2 a 32 volte, indipendentemente dal fatto che le MIC fossero alte o basse.

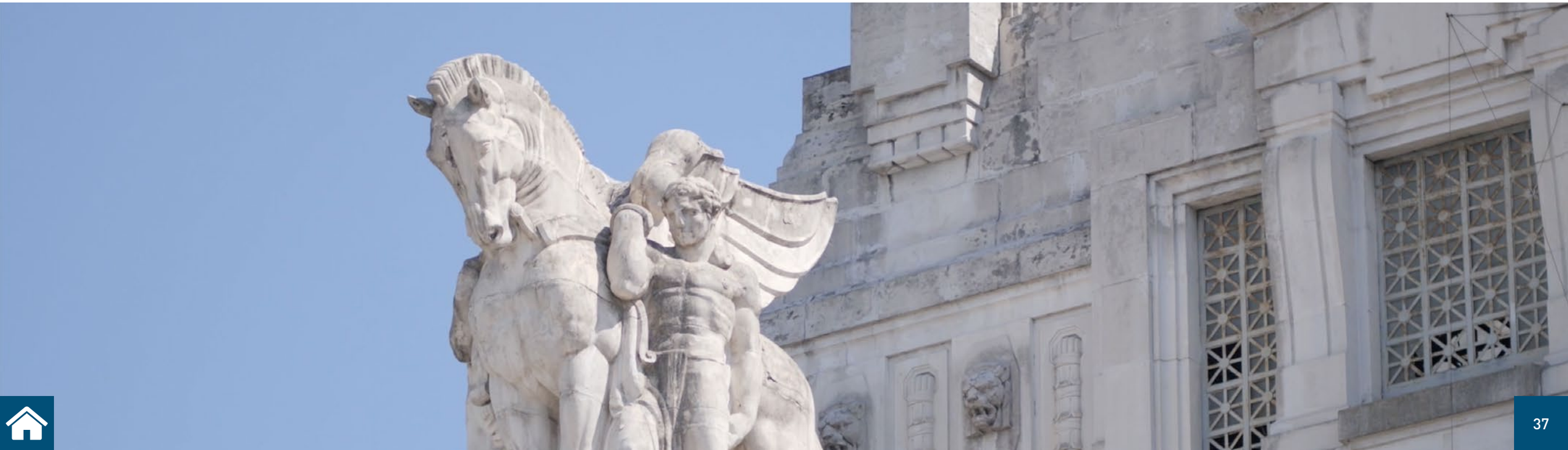
Il tedizolid, quando disponibile, potrebbe rappresentare un piccolo passo in avanti rispetto a linezolid, gravato da una tossicità estremamente elevata. Tedizolid ha un'attività intracellulare 10-15 volte superiore a linezolid, che ha concentrazioni ematiche e tissutali pressochè uguali. Inoltre con tedizolid le MIC si abbassano da 1 a 4 volte rispetto a linezolid, e probabilmente ha effetti ematologici minori, anche se al momento non ci sono studi di impiego a lungo termine.

Tra i vari agenti testati, non è stato positivo invece l'approccio della bedaquilina che nei NTM si comporta come un batteriostatico. Si tratta di un antimicobatterico della classe delle diarilchinoline, indicato in aggiunta ad altri farmaci per il trattamento di pazienti adulti con tubercolosi polmonare multifarmaco-resistente (MDR-TB, multidrug-resistant pulmonary tubercolosis).
Inibisce la pompa della ATP sintetasi, enzima essenziale per la produzione di energia del *Mycobacterium tubercolosis*.

Interessante la nuova amikacina liposomiale, in studio su pazienti con MAC, che ha il vantaggio sia di concentrarsi elettivamente nel polmone e superare le MIC così elevate che non consentono l'attività battericida, sia di permeare il biofilm batterico, concentrandosi nei macrofagi che rappresentano il target della terapia.

Nelle infezioni polmonari da NTM i micobatteri invadono i macrofagi e si moltiplicano al loro interno. Sulla base di studi *in vitro*, i materiali presenti nel muco di un paziente e nei biofilm protettivi dei batteri hanno cariche negative. Per effetto dell'attrazione tra cariche opposte, gli antibiotici con carica positiva come l'amikacina si legano ai composti caricati negativamente e questo ne impedisce l'effettiva penetrazione negli spazi in cui si trovano i batteri.

L'utilizzo di liposomi a carica neutra consente la somministrazione di amikacina direttamente nei polmoni dove viene prelevata dai macrofagi, in cui risiede l'infezione. In questo modo ne viene prolungato il rilascio a livello polmonare e vengono ridotte al minimo l'esposizione e la tossicità sistemiche.



KEY POINTS

- La terapia per le malattie da NTM è puramente empirica. Non essendoci farmaci specificamente sviluppati per il loro trattamento, il razionale per il loro impiego è stato spesso estrapolato dal trattamento della TBC
- Per supportare una terapia corretta occorre una accurata identificazione delle specie, in alcuni casi delle subspecie, e la caratterizzazione fenotipica
- Nei micobatteri NTM a crescita lenta e crescita rapida la terapia cardine prevede un macrolide, etambutolo e rifampicina
- Per quelli a crescita rapida il regime dovrebbe essere adattato a seconda del tipo di micobatterio
- Altri farmaci da tenere in considerazione sono vancomicina, avibactam, tedizolid e amikacina liposomiale

# Definizione e identificazione di outcome di trattamento: quali difficoltà?

*Relazione tratta dalla presentazione del Dr.* **Luigi Codecasa** *(Centro Regionale di Riferimento per la Tubercolosi, Istituto Villa Marelli-Az. Osp. Niguarda Ca' Granda, Milano)*

La malattia da micobatteri non tubercolari (NTM) viene gestita degli stessi specialisti che si occupano di tubercolosi (TBC), ma il management della patologia e del paziente è molto diverso. Con la NTM si pongono differenti problematiche diagnostiche, terapeutiche e di comunicazione.

Anche i comportamenti del clinico nei confronti del paziente sono diversi. Il rapporto con il paziente NTM assume un carattere molto più individuale e meno rivolto alla collettività, dato che la patologia presenta molte complicazioni.

In gran parte dipendono dall'eterogeneità dei micobatteri, responsabile di differenti sensibilità ai farmaci anche all'interno della stessa famiglia. Alcune specie come il *M. kansasii* possono essere gestite senza troppe difficoltà, in quanto parente stretto del micobatterio della TBC. Molte altre sono invece più diverse e non rispondono alla terapia.

Anche il trattamento comporta numerose problematiche, responsabili dei molti fallimenti terapeutici. Ci sono delle interferenze tra il metabolismo dei farmaci, non è ben noto il dosaggio più opportuno, in genere mutuato da quello utilizzato per la TBC in mancanza di studi di farmacocinetica e trial clinici appropriati, mancano farmaci progettati specificamente per i NTM.

Relativamente al paziente bisogna affrontare l'interferenza tra i vari farmaci e le problematiche relative alla loro tollerabilità, oltre a una serie di effetti collaterali che influenzano la decisione di avviare un trattamento.

## Molti bisogni non soddisfatti

I pazienti con malattia polmonare da NTM hanno molti bisogni insoddisfatti, ognuno dei quali ha conseguenze potenzialmente gravi (**Figura 1**). Quando andiamo a valutare questo tipo di patologie ci scontriamo con tutta una serie di necessità che non sono state ancora affrontate.

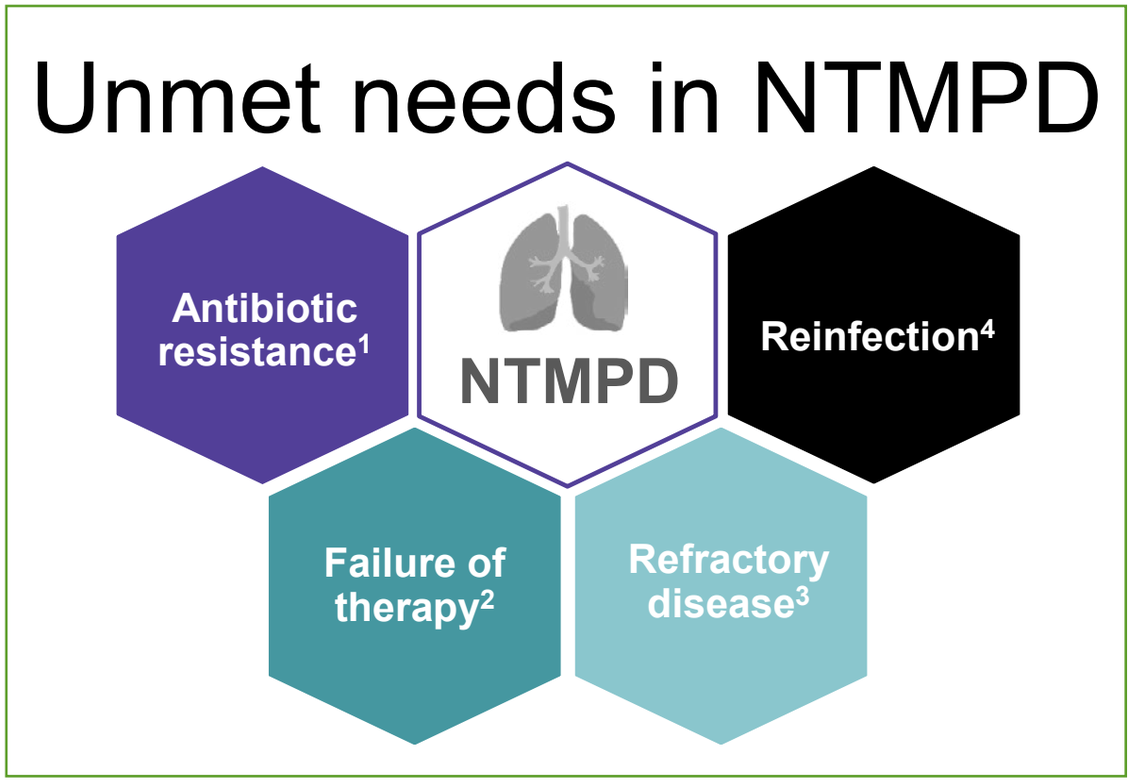



**Figura 1** – Bisogni insoddisfatti nella malattia da NTM

Quando dobbiamo a definire degli outcome per questo tipo di patologia non possiamo che partire dagli scopi principali della terapia, quindi miglioramento della sintomatologia, radiologico e microbiologico
Per valutare gli outcome, dovremmo somministrare la terapia in modo corretto. L'aderenza al trattamento è scarsa e se non si seguono le linee guida, pur con i loro limiti, i risultati sono di certo deludenti. Purtroppo anche seguendo le linee guida le percentuali di successo non sono comunque elevate.

Se poi si considerano le forme refrattarie, cioè quei pazienti che hanno una malattia che continua a ripresentarsi, abbiamo dei valori assolutamente poco soddisfacenti, oltre al fatto che ci sono pochissimi studi a cui fare riferimento per poter pensare a degli outcome condivisi.

Il rischio di ricaduta è sempre in agguato, sotto forma di recidiva (se il ceppo è lo stesso e si ripresenta dopo la conclusione del trattamento) o di reinfezione (un batterio di diverso tipo o ceppo che si presenta dopo la fine della terapia).

In uno studio retrospettivo del 2014 (1) su 180 pazienti con malattia polmonare da *M. avium complex* (MAC) la percentuale di reinfezione è risultata del 75% (1) (**Figura 2**)

Da considerare anche il fatto che sugli outcome degli studi potrebbero avere interferito altri tipi comportamento, che potrebbero essere stati messi in atto senza essere riportati in maniera precisa all'interno degli studi (es. trattamenti con terapie di altra natura, come clearance del muco, ginnastica, inalazioni, nutrizione, walking test come valutazione fisiopatologica, chirurgia).

## Amikacina liposomiale e studio CONVERT

Nello studio di fase III randomizzato e controllato con placebo CONVERT per la registrazione dell'amikacina liposomiale in sospensione inalatoria (ALIS), sono stati arruolati soltanto i

GUARDA IL VIDEO

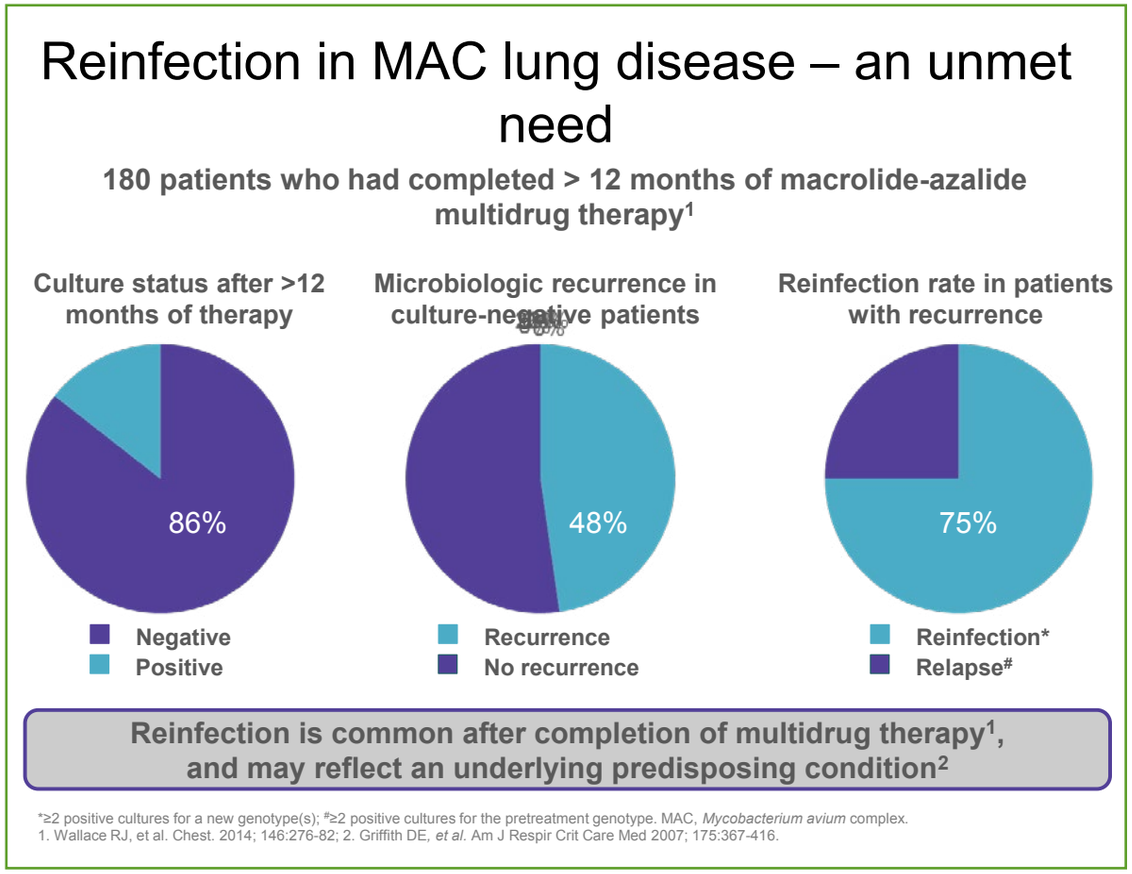



**Figura 2** – Reinfezioni nella malattia da MAC

*CONVERT Study*

## Primary Endpoint: Culture Conversion by Month 6[a]

| ITT Population | ALIS + GBT N = 224 | GBT Alone N = 112 |
|---|---|---|
| Converter | 65 (29.0%) | 10 (8.9%) |
| Non-Converter | 159 (71.0%) | 102 (91.1%) |
| Adjusted Odds Ratio (95% CI)[b] | 4.220 (2.078, 8.570) | |
| P Value | < 0.0001 | |

[a] Culture conversion defined as 3 consecutive monthly MAC-negative sputum cultures by Month 6

[b] Adjusted Odds ratio and p-value are calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test, with stratification factors of the combination of smoking status and prior GBT as fixed factors..

**Figura 3** – Percentuali di conversione colturale con e senza amikacina liposomiale

soggetti (circa 500 in tutto il mondo) con malattia polmonare da MAC refrattaria al trattamento, indipendentemente dal fatto che fossero episodi ripetuti da reinfezioni o da recidiva.

I due bracci di trattamento hanno ricevuto ALIS in aggiunta alla terapia standard (definibile come il miglior trattamento possibile per quel paziente sulla base delle linee guida) o solo quest'ultima. L'endpoint primario era il numero di pazienti con conversione della coltura dopo sei mesi di trattamento e l'endpoint di conferma era il mantenimento della conversione della coltura dopo tre mesi dall'interruzione del trattamento.

In base ai dati preliminari, nel 29% dei soggetti trattati con ALIS c'è stata conversione della coltura, il contro il 9% di quelli in terapia standard (p<0,0001). Trattandosi di una malattia refrattaria il risultato è da considerarsi un successo (**Figura 3**).

Risultato che si è confermato quando una parte dei soggetti non trattati ha accettato di entrare nel braccio di trattamento dopo i sei mesi e si è ottenuta esattamente la stessa percentuale.

È interessante notare che, nei soggetti che nello studio fase II INS 212 avevano già avuto ALIS come trattamento aggiuntivo al miglior trattamento possibile per loro, e hanno continuato la terapia per un totale di 14 mesi, un altro 12% ha avuto una conversione. A indicazione del fatto che la continuazione del trattamento ha comportato un ulteriore miglioramento.

Anche la risposta all'endpoint di conferma della persistenza della conversione della coltura dopo tre mesi dalla fine del trattamento è stata molto soddisfacente: il 61% di pazienti che avevano ricevuto amikacina liposomiale contro 0% di quelli sottoposti a terapia di base.

## Outcome condivisi per la malattia polmonare da NTM

Una recente consensus sulla definizione degli outcome condivisi per la malattia polmonare da NTM (2) ha stabilito una serie di statement, riportati nel **Box 1**.
In conclusione, i bisogni insoddisfatti per questa patologia sono ancora molti. Anche se sono stati pubblicati degli outcome di livello accettabile, c'è ancora molto da lavorare su molteplici aspetti per definire degli outcome migliori in futuro.

### Bibliografia


*1. Wallace RJ et al. Chest. 2014 Aug;146(2):276-282*
*2. van Ingen J et al. Eur Respir J. 2018 Mar 22;51(3)*

## Box 1
## Outcome condivisi per la malattia da NTM

**Conversione della coltura**: almeno 3 colture negative consecutive da campioni respiratori raccolti almeno a 4 settimane di distanza l'uno dall'altro durante il trattamento.

**Guarigione microbiologica**: riscontro di colture multiple negative consecutive e nessuna positiva dovute alla specie causale da campioni respiratori dopo la conversione e fino alla fine del trattamento.

**Guarigione clinica**: miglioramento soggettivo o obiettivo dei sintomi e dei segni sostenuti fino alla fine del trattamento, in assenza di colture disponibili per provare la conversione microbiologica.

**Guarigione**: quando un insieme di fattori clinici e microbiologici ci dicono che le cose stanno andando definitivamente bene.

**Fallimento terapeutico**: la riemergenza o la persistenza della presenza di colture positive multiple dovute alla specie causale sulla base di campioni respiratori dopo almeno 12 mesi di trattamento, mentre il paziente è ancora in trattamento.

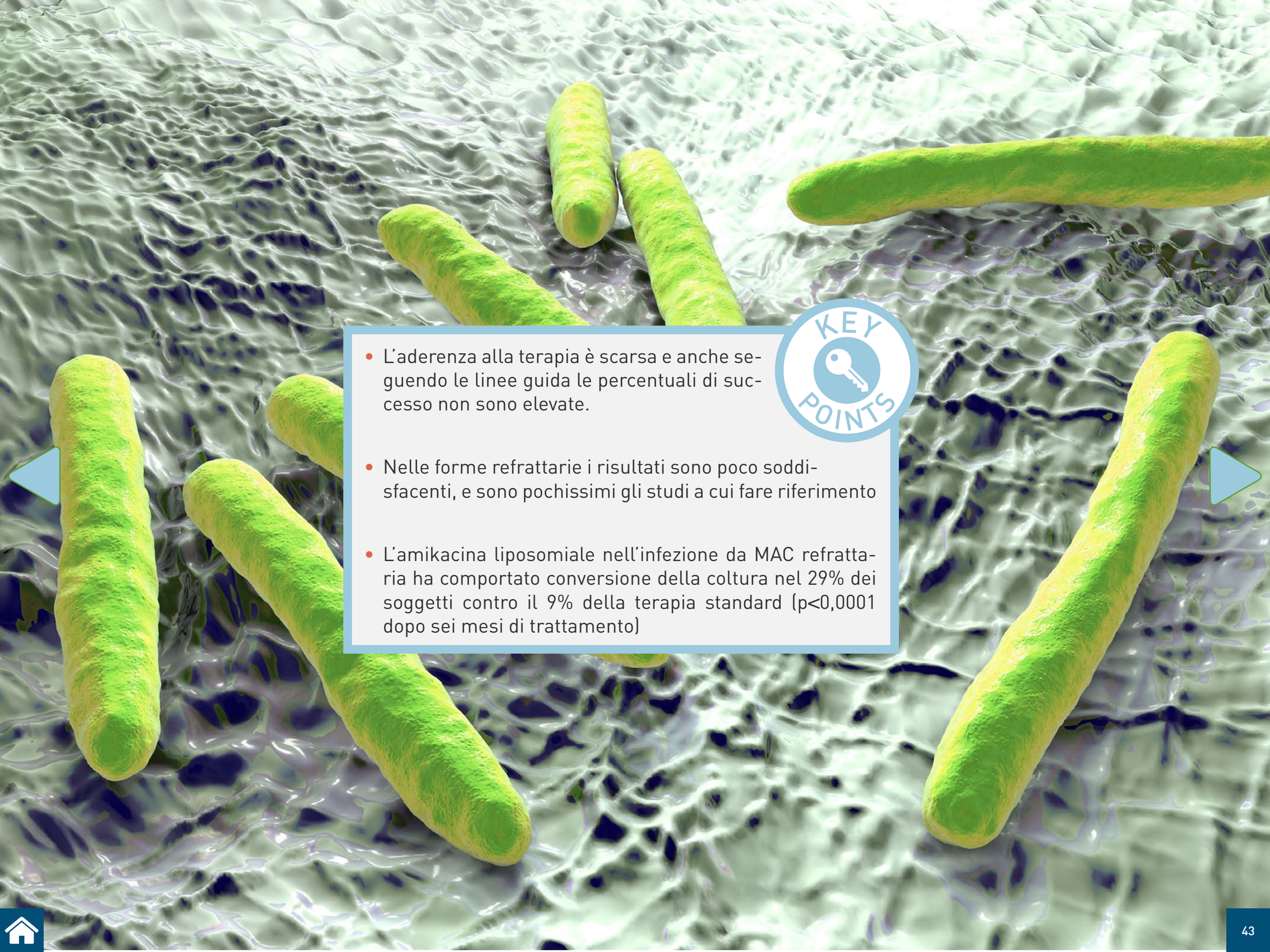
**Ricorrenza**: la riemergenza di almeno 2 colture positive dovuta alla specie causale da campioni respiratori dopo la fine del trattamento.

**Recidiva**: l'emergenza di almeno 2 colture positive con lo stesso ceppo della specie causale dopo la fine del trattamento

**Reinfezione**: l'emergenza di almeno 2 campioni positivi dovuta a un ceppo diverso della specie causale o a un ceppo di un'altra specie dopo l'inizio del trattamento.

**Morte dovuta a malattia polmonare da NTM**: qualsiasi causa di morte che non si sarebbe verificata se il paziente non avesse avuto la malattia polmonare da NTM.

**Interruzione del trattamento**: se dovuto a decisione del medico o del paziente



KEY POINTS

- L'aderenza alla terapia è scarsa e anche seguendo le linee guida le percentuali di successo non sono elevate.
- Nelle forme refrattarie i risultati sono poco soddisfacenti, e sono pochissimi gli studi a cui fare riferimento
- L'amikacina liposomiale nell'infezione da MAC refrattaria ha comportato conversione della coltura nel 29% dei soggetti contro il 9% della terapia standard ($p<0,0001$ dopo sei mesi di trattamento)

# Gestione della malattia polmonare da NTM: challenges in popolazioni speciali - Paziente immunodepresso

*Relazione tratta dalla presentazione del Dr.ssa* **Alessandra Bandera** *(Università degli Studi di Milano Bicocca)*

Quanto conta l'immunodepressione nella malattia da NTM?
Da quanto emerge dai dati disponibili, tra cui un'ampia casistica americana dal 1999 al 2010 (1), le comorbidità polmonari, ma anche le immunodepressioni sistemiche come l'HIV o la presenza di patologie ematologiche, hanno un peso maggiore rispetto a quello nell'ambito della malattia tubercolare.

I pazienti immunodepressi con malattia da NTM che si ritrovano nella pratica clinica hanno una immunodeficienza correlata alla loro patologia, sia essa HIV piuttosto che le malattie infiammatorie croniche o il trapianto d'organo, ma soprattutto conseguente al crescente impiego dei farmaci biologici, che hanno specifici target immunitari.

## Immunopatogenesi della malattia da NTM

Gli eventi chiave per poter controllare l'infezione da NTM sono una serie di meccanismi di produzione citochinica e l'attivazione dell'immunità cellulo-mediata (cellule T) (**Figura 1**).

Una volta che il micobatterio è stato fagocitato dal macrofago, gli eventi più importanti sono la produzione da parte del macrofago di IL-12, che si lega ai recettori sulle cellule T e NK (natural killer) innescando una cascata di segnali che culmina con la produzione di interferon-γ.
Questo, attraverso soprattutto l'attivazione delle JAK 1-2 (janus chinasi 1 e 2) e STAT (proteine trasduttrici del segnale e attivatori della trascrizione), agisce sul macrofago attivandone l'attività di killing e stimolando l'ulteriore produzione di IL-12, che induce la nuova attivazione delle cellule T, IL-1 e TNF-α, fondamentale per la formazione del granuloma. Questi meccanismi di produzione citochinica e l'attivazione dell'immunità cellulo-mediata (cellule T) sono le risposte chiave per avere un controllo dell'infezione da micobatteri (2).

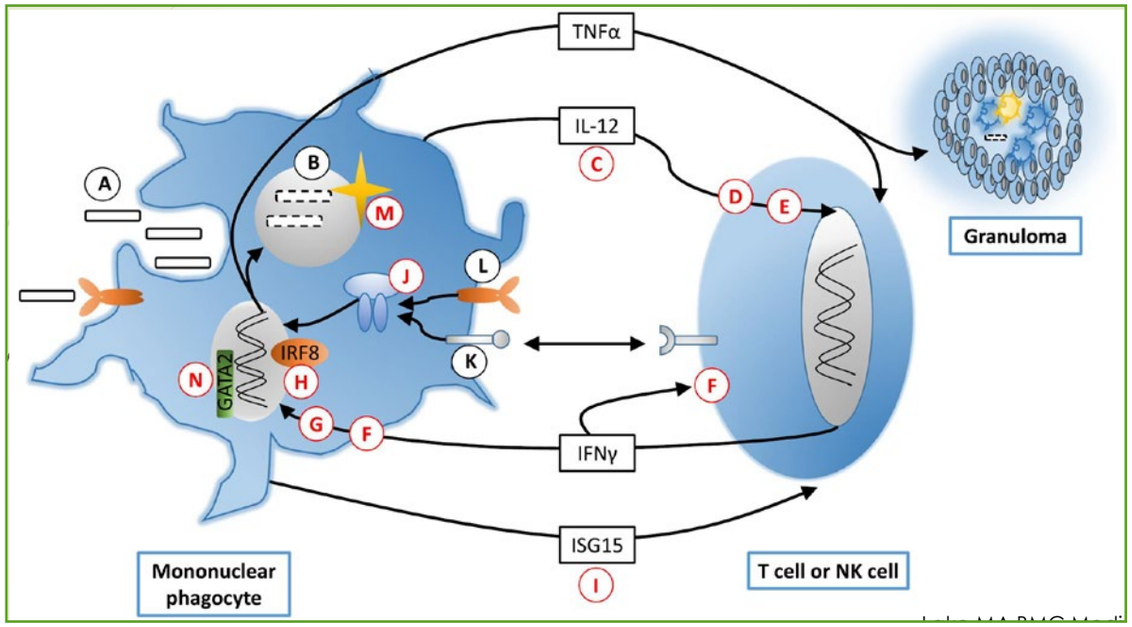



**Figura 1** – La risposta immunitaria ai micobatteri

## GUARDA IL VIDEO

### Un caso paradigmatico di infezione da NTM nel paziente immunodepresso

Il caso di un uomo milanese di 55 anni che scopre di avere l'HIV insieme a una diagnosi concomitante di linfoma di Burkitt (forma di linfoma non Hodgkin, che si distingue per la sua rapida progressione; compare, in genere, in seguito all'infezione provocata dal virus di Epstein-Barr) con un coinvolgimento polmonare e intestinale. Alla diagnosi i suoi CD4 sono depressi con una conta di 152/mmc (al di sotto di 200/mmc, la soglia per la comparsa degli eventi AIDS definenti) ma con un valore più alto di quello considerato a rischio per un'infezione da micobatteri.

Inizia immediatamente una terapia antiretrovirale (ART) con schema abacavir-lamivudine-dolutegravir, a cui si aggiunge il trattamento del linfoma secondo lo schema GMALL-R (ciclofosfamide, prednisone, rituximab, vincristina, metotrexato, ifosfamide, teniposide, citarabina, doxorubicina) che, oltre ai chemioterapici e al prednisone, include anche il rituximab.

## Box 1
## HIV e malattia da NTM

Tra i dati più recenti che valutano il rapporto tra HIV e malattia da NTM va citato uno studio del 2012 (3) realizzato in Cambogia, Tailandia e Vietnam su 1.060 pazienti con HIV, dove è stato effettuato uno screening per la ricerca di micobatteri da campioni respiratori, urina e feci. I micobatteri NTM sono stati trovati in una percentuale più alta rispetto alla tubercolosi (TBC).

Tuttavia, valutando le effettive malattie polmonari da NTM, le proporzioni si riducono molto, tanto che la prevalenza complessiva è del 2% e non si verificano casi di malattia da NTM nei pazienti trattati con ART.
Il dato confortante è quindi che il paziente HIV positivo trattato ha un rischio veramente basso di malattia da NTM.

Nello studio i patogeni rilevati più frequentemente a livello polmonare sono simili a quelli che si ritrovano in pazienti non HIV positivi, principalmente *M. kansasii*.

### Immunosoppressori e malattia da NTM

Oltre all'HIV oggi ci sono molti farmaci che deprimono il sistema immunitario e che probabilmente hanno un ruolo nella patologia da NTM.
Il dato più consistente è forse quello dell'utilizzo degli anti TNF-α che sappiamo essere correlato con la TBC, ma dalle casistiche emerge che questo rischio è forse ancora più alto per le micobatteriosi NTM (4).

Per tutti gli altri anticorpi monoclonali in genere si parla di rischio teorico per via della mancanza di dati e perché sono spesso combinati con altri farmaci, il che rende difficile distinguere il ruolo della singola molecola o quale ospite va realmente considerato a rischio.

Il paziente va considerato a rischio per una micobatteriosi? Sulla base della conta dei CD4 non dovrebbe esserlo e anche la chemioterapia non è tra quelle che vengono considerate a rischio per l'infezione da micobatteri (**Box 1**).

Durante la chemioterapia il paziente va incontro ad altre manifestazioni di immunodepressione grave (osteomielite da infezione da *Fusarium*, riattivazione di herpes zoster, sepsi da *E. coli*, colite da *C. difficile* e corioretinite da citomegalovirus) e viene sottoposto a trattamenti aggiuntivi.

Successivamente mostra sintomi respiratori come tosse persistente, espettorazione e febbre, e una TAC evidenzia micronoduli con aspetto ad albero in fiore.

## Box 2
## *Mycobacterium xenopi* nel paziente immunodepresso

La malattia polmonare da *M. xenopi* è stata variamente interpretata in passato anche nell'ambito dell'HIV, tanto che alcuni sostengono che non debba essere trattata poichè con la terapia antiretrovirale potrebbe migliorare spontaneamente.

In uno studio del 2017 (5), i casi di *M. xenopi* che vengono registrati non sono associati più di tanto a una patologia polmonare, ma hanno invece un'alta prevalenza di storia di malignancy, di trapianto e di HIV stesso, quindi l'immunodepressione può essere considerata un fattore importante.

Riguardo all'HIV la casistica più importante disponibile, pur su soli 20 soggetti, è uno studio del 2003 (6) dove si evidenzia che si tratta di pazienti che hanno anche altre patologie polmonari concomitanti. Di fatto soltanto 2 soggetti su 20 vengono trattati per la micobatteriosi.

Viene sottoposto a broncoscopia e nel liquido di lavaggio broncoalveolare viene rilevato il *M. xenopi*. Nel paziente a questo punto l'immunodepressione è peggiorata, con conta CD4 di 95/mmc, un rapporto CD4/CD8 molto basso (0,09) e conta delle cellule B di 6/mmc.

In questo caso la scelta se trattare o non trattare deve necessariamente tenere conto della storia del paziente e dei dati immunologici (**Box 2**).

Nel caso in questione si è infine deciso di trattare il paziente con una terapia composta dalla combinazione rifampicina/etanbutolo/claritromicina.

Sono state valutate le interazioni farmacologiche, che possono essere rilevanti nei pazienti immunodepressi HIV positivi, ma anche oncologici o trapiantati sottoposti a immunosoppressori. Per questo motivo, per poter somministrare la rifampicina, si è deciso di modificare la ART da abacavir/lamivudine/dolutegravir a abacavir/lamivudine/raltegravir.

## Bibliografia


*1. Mirsaeidi M et al. PLoS One. 2014 Mar 14;9(3):e91879*
*2. Lake MA et al. BMC Medicine201614:54*
*3. McCarthy KD et al. Am J Respir Crit Care Med. 2012 May 1;185(9):981-8*
*4. Winthrop KL et al. Ann Rheum Dis. 2013 Jan;72(1):37-42*
*5. Ford ES et al. Ann Am Thorac Soc. 2017 Jul;14(7):1129-1138*
*6. Kerbiriou L et al. Clin Infect Dis. 2003 Nov 1;37(9):1250-4*

KEY POINTS

- Le comorbidità polmonari, le immunodepressioni sistemiche come l'HIV o la presenza di patologie ematologiche, hanno un peso maggiore nella malattia da NTM rispetto a quello nell'ambito della malattia tubercolare.
- I pazienti HIV positivi trattati con antiretrovirali sembrano avere un rischio veramente basso di malattia da NTM
- Tra i farmaci che deprimono il sistema immunitario il dato più consistente è forse quello relativo all'utilizzo degli anti TNF-α, che risulta correlato con le micobatteriosi NTM

# Gestione della malattia polmonare da NTM: challenges in popolazioni speciali - BPCO, bronchiectasie e deficit di alfa1-antitripsina

*Relazione tratta dalla presentazione del Dr.ssa* **Martina Contarini** *(Università degli Studi di Milano - Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano)*

Le bronchiectasie sono una dilatazione abnorme del bronco, definita con un alterato rapporto del bronco rispetto all'arteria che lo accompagna. Deve essere calcolato valutando solo il lume interno del bronco, non tenendo quindi conto delle pareti inspessite, altrimenti si rischiano falsi positivi o una sovrastima della dimensione della bronchiectasia.

Per molti anni sono state una malattia negletta e solo ultimamante sono aumentati l'interesse e le conoscenze scientifiche su questa patologia che comporta nei pazienti sintomi quotidiani come tosse e catarro, con episodi di riacutizzazione che necessitano di trattamenti antibiotici.

Della loro patogenesi non si conosce molto, sicuramente si instaura un ciclo vizioso di infiammazione e di infezione che si autoalimenta: un trigger stimola una risposta infiammatoria neutrofilica abnorme e le proteasi rilasciate determinano la distruzione e la dilatazione del bronco (la bronchiectasia). È come se si creasse un piccolo sacchetto all'interno del quale si deposita il muco che non riesce a essere clearato dalle cilia del sistema respiratorio e che diventa un habitat perfetto per la colonizzazione batterica, che a sua volta stimola ulteriormente la risposta infiammatoria (**Figura 1**).

In questi pazienti già compromessi a livello respiratorio la micobatteriosi può comportare diversi scenari:

- Si può avere un primo riscontro di NTM che viene clearato dalle vie respiratorie
- Il micobatterio crea una colonizzazione ma non determina una patologia polmonare da NTM
- Oltre alla patologia respiratoria di base si innesta una infezione polmonare da NTM

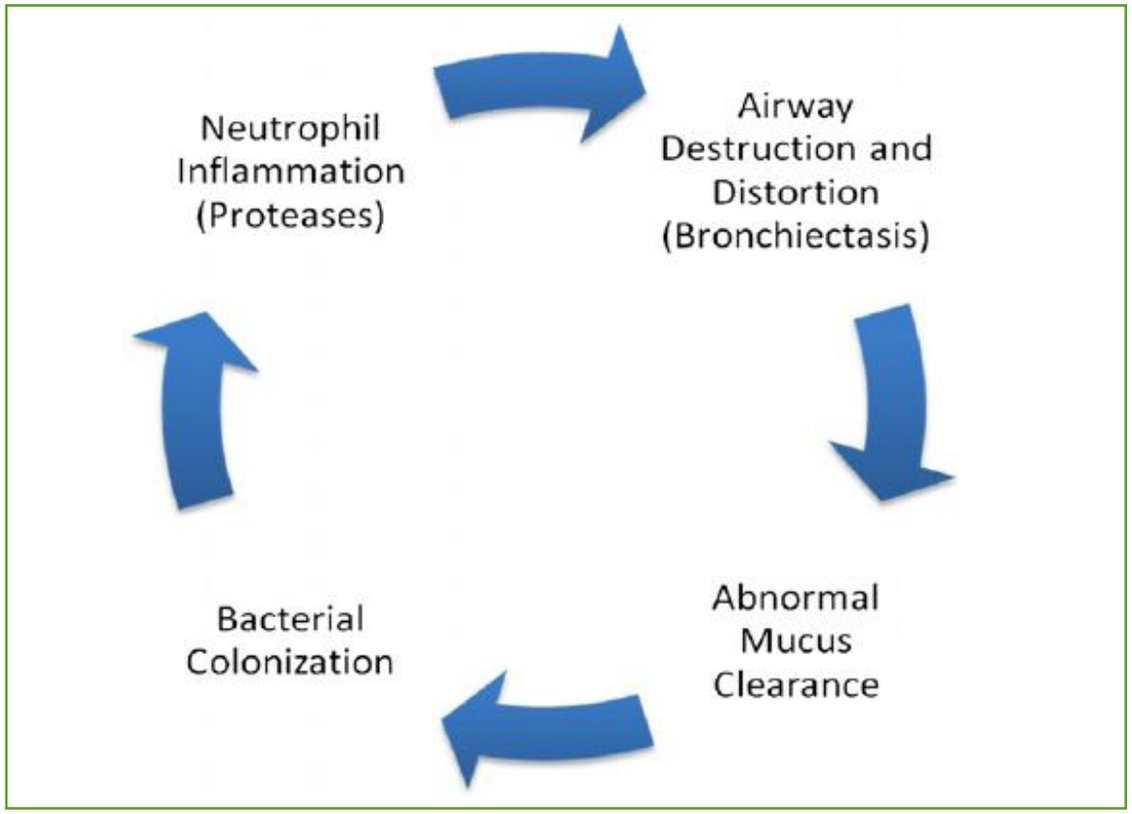



**Figura 1** – Ciclo vizioso nelle bronchiectasie

Secondo i criteri dell'American Thoracic Society (ATS) del 2007 per diagnosticare una malattia polmonare da NTM devono esserci sintomi compatibili, radiologia compatibile e colture positive.
Nei pazienti con una patologia respiratoria di base, sintomi e radiologia sono già presenti, quindi diagnosi, gestione della malattia e trattamento comportano maggiori difficoltà.

## Prevalenza delle malattie da NTM nelle bronchiectasie e screening microbiologico

Una recente metanalisi ha stimato una prevalenza delle malattie da NTM in pazienti bronchiectasici intorno al 9%, che aumenta nel caso di un campione superiore ai 100 pazienti o se il periodo di studio è posteriore al 2002, per via del miglioramento delle tecniche e delle maggiori conoscenze sulla patologia.

Le linee guida per i pazienti con bronchiectasie, pubblicate nel 2010 dalla British Thoracic Society e nel 2017 dalla European Respiratory Society, stabiliscono che non è necessario lo screening per NTM in tutti i pazienti, ma soltanto in alcuni casi selezionati. Quali per esempio la presenza di sintomi sistemici non altrimenti spiegati dalla patologia (perdita di peso, febbre, sudorazione), in caso di nuovi infiltrati o cavità che non rispondono alle terapie antibiotiche convenzionali, in caso di inspiegabile peggioramento clinico che non risponde al trattamento oppure in donne di mezza età o anziane con tosse cronica e una radiologia compatibile.

Un audit nazionale italiano del 2016 ha valutato tutti i pazienti bronchiectasici seguiti nel periodo 2014-2015 in ambulatori di secondo livello e ha stabilito solo nel 50% dei casi è stata effettuata una coltura per micobatteri NTM nei pazienti che espettorano quotidianamente. (1)

Un altro studio del 2016 (2) ha stabilito come, nei pazienti della coorte di Monza di 261 adulti con bronchiectasie, ci sia una prevalenza di NTM del 12%, con un aumento di MAC (*Mycobacterium avium complex*), soprattutto *M. avium* e *M. intracellulare*, principalmente in donne intorno ai 69 anni.

Nel programma bronchiectasie del Policlinico di Milano, vengono attualmente seguiti 300 pazienti adulti. Di questi 243 hanno effettuato una coltura per micobatteri, in 50 soggetti è stato isolato un NTM (prevalenza di MAC) e 23 sono stati posti in trattamento (prevalenza di donne intorno ai 67 anni) (**Figura 2**).

La gestione della malattia da NTM in pazienti con bronchiectasie è piuttosto complessa. Sono fondamentali la discussione con

Programma Bronchiectasie Policlinico di Milano

310 adults with Bronchiectasis

Patients prescribed with at least one sputum culture for mycobacteria : 243 (78%)

Patients with at least one isolation of NTM: 50 (16%)

Patients treated for NTM-PD: 23 (9.5%)

Sex: 84% female
Median age: 67 (60.5 – 75)

| NTM species | |
|---|---|
| *M. intracellulare* | 14 (4.5%) |
| *M. avium* | 9 (3%) |
| *M. gordonae* | 5 (2%) |
| *M. abscessus* | 4 (1.3%) |
| *MAC* | 4 (1.3%) |
| *M. chelonae* | 4 (1.3%) |
| *M. xenopi* | 4 (1.3%) |
| *M. kansasii* | 2 (0.6%) |
| *M. fortuitum* | 2 (0.6%) |
| *M. chimaera* | 1 (0.3%) |
| *M. lentiflavum* | 1 (0.3%) |
| *M. malmoense* | 1 (0.3%) |

**Figura 2** – Riscontro di NTM nel Programma Bronchiectasie del Policlinico di Milano

il personale di laboratorio dopo l'isolamento per una corretta comprensione della virulenza del patogeno e l'approccio multidisciplinare per scegliere la terapia e quando somministrarla, confrontandosi al contempo con il paziente.
A titolo di esempio si riporta un caso clinico gestito all'Ospedale Policlinico di Milano, riassunto nel **Box 1**.

## Box 1
## Caso clinico all'Ospedale Policlinico di Milano

Paziente donna di 62 anni, HIV negativa, con bronchiectasie sostanzialmente idiopatiche, un paio di esacerbazioni all'anno, dispnea da sforzo e un'ostruzione moderata (FEV1 del 77%). Il soggetto presenta sintomi sistemici, soprattutto dispnea da sforzo, tosse secca tutti i giorni senza tracce di sangue.
La coltura dell'espettorato risulta positiva per *M. avium*, a cui si aggiunge *Pseudomonas aeruginosa* dopo 8 mesi (nei pazienti bronchiectasici con NTM si verifica una coinfezione mediamente nel 50% dei casi).

Si decide di trattare prima lo *Pseudomonas* con un ciclo di terapia antibiotica con ciprofloxacina (750 mg BID per 3 settimane) in associazione con colimicina nebulizzata (due milioni di unità BID per 3 mesi).
Il trattamento migliora decisamente la sintomatologia, ma la persistenza della tosse fa decidere di trattare anche il *M. avium* con una triplice terapia tre volte alla settimana (azitromycina 500 mg + rifampicina 600 mg + etambutolo 1200 mg), data l'assenza di cavità nella TAC.

Dopo 18 mesi di trattamento la paziente risulta totalmente asintomatica e lo rimane per due anni, fino a quando si instaura una infezione da *M. xenopi*.

## BPCO e deficit di alfa-1-antitripsina

Nei pazienti con BPCO si ha un'alterazione dovuta al fumo di sigaretta che determina un'infiammazione delle vie aeree e una alterazione del sistema immunitario locale che rende il paziente più suscettibile alle infezioni.

Il deficit di alfa-1-antitripsina (AAT) è trasversale a alla patologia bronchiectasica, asma e BPCO.
Per la AAT è stato ipotizzato un ruolo protettivo sul polmone nei confronti delle infezioni da *M. abscessus* in seguito ai risultati di uno studio del 2007 (3) condotto su una coorte di 100 pazienti con malattia polmonare da NTM a crescita rapida. Nel 64% dei casi è stato isolato il *M. abscessus* e il 27% presentava un deficit/alterazione di AAT.

La AAT è una glicoproteina che inibisce la serin proteasi, che a sua volta è in grado di inibire un gran numero di proteasi.
Viene prodotta soprattutto dal fegato, dai macrofagi e dalle cellule epiteliali respiratorie e successivamente immessa nel circolo sanguigno. A livello polmonare è necessaria per evitare che la elastasi neutrofila (una proteasi) danneggi gli alveoli polmonari. La AAT costituisce il più importante sistema di difesa delle vie respiratorie inferiori contro i danni causati da queste proteasi sulle pareti degli alveoli. Una sua insufficienza comporta una mancanza del suo ruolo difensivo e predispone allo sviluppo di enfisema. Il fumo, fra le altre cose, ne inibisce l'attività e questo spiega il suo ruolo come causa di enfisema polmonare.

Il trattamento dei pazienti con BPCO può rappresentare un fattore di rischio nello sviluppo di infezioni da NTM. Questo vale per gli steroidi sistemici in caso di riacutizzazioni, ma soprattutto per il trattamento a lungo termine con steroidi inalatori, che in questi pazienti determinano un OR (odds ratio) di 29,1, rispetto

al 7,6 degli affetti da BPCO mai trattati con steroide inalatorio. Il rischio aumenta in funzione del dosaggio e del tipo di steroide inalatorio, con il fluticasone che comporta un rischio maggiore rispetto a budesonide (4)

Uno studio epidemiologico del 2010 (5) dimostra come la BPCO sia effettivamente la principale comorbidità nei pazienti con una patologia polmonare da NTM, presente nel 28-42% dei soggetti studiati, con una prevalenza 10 volte più alta nei pazienti con patologia da NTM rispetto ai controlli.

Secondo un altro studio, pubblicato nel 2014 (6), quando si discute di mortalità della patologia da NTM bisogna tenere presente che la BPCO determina un rischio fino a 5 volte maggiore di insufficienza respiratoria acuta.

Pur essendo noto che la BPCO e la concomitante malattia da NTM pongono il paziente ad alto rischio di riacutizzazioni e di peggioramento della funzione respiratoria, i più recenti statement per la AAT e per la BPCO non menzionano il monitoraggio microbiologico della coltura dell'espettorato per la ricerca di NTM.

## In conclusione

In un paziente con una pregressa patologia polmonare, che sia bronchiectasia piuttosto che BPCO, è importante ottimizzare la patologia di base, tenendo però conto dell'influenza dei trattamenti nell'aumentare il rischio di infezione da NTM, come nel caso del macrolide a lungo termine per la gestione delle riacutizzazioni o lo steroide sistemico o inalatorio.

In questi pazienti risulta difficile capire quanto il peggioramento clinico e radiologico siano imputabili alla patologia di base piuttosto che a una concomitante patologia da NTM, anche per il fatto che non esistono attualmente dei biomarker specifici per la patologia da NTM che possano supportare il clinico nella diagnosi della malattia e fornire indicazioni sul tipo e sulla durata del trattamento.

Si tratta inoltre di pazienti che hanno già delle coinfezioni che si vanno a sommare alla difficoltà della gestione dei pazienti. Senza dimenticare che mancano linee guida per la gestione dei pazienti bronchiectasici o con BPCO o deficit di AAT.

## Bibliografia


*1. Aliberti S et al. Eur Respir J. 2016 Jul;48(1):244-8*
*2. Faverio P et al. Int J Mol Sci. 2016 Nov 16;17(11)*
*3. Chan ED et al. Scand J Infect Dis. 2007;39(8):690-6*
*4. Andréjak C et al. Thorax. 2013 Mar;68(3):256-62*
*5. Andréjak C et al. Am J Respir Crit Care Med. 2010 Mar 1;181(5):514-21*
*6. Yeh JJ et al. PLoS One. 2014 Oct 22;9(10):e110922*

KEY POINTS

- Nei pazienti con una patologia respiratoria di base, sintomi e radiologia compatibili con la malattia da NTM sono già presenti, quindi la diagnosi, la gestione della malattia e il trattamento comportano maggiori difficoltà

- Le linee guida per i pazienti con bronchiectasie stabiliscono che non è necessario lo screening per NTM in tutti i pazienti, ma soltanto in alcuni casi selezionati

- In uno studio su 100 pazienti con malattia polmonare da NTM a crescita rapida, il 27% dei soggetti presentava un deficit/alterazione di alfa-1-antitripsina

- Il trattamento della BPCO con steroidi sistemici e inalatori può rappresentare un fattore di rischio nello sviluppo di infezioni da NTM, che aumenta in funzione del dosaggio e del tipo di steroide inalatorio impiegato (fluticasone > budesonide)

- La BPCO risulta la principale comorbidità nei pazienti con una patologia polmonare da NTM, presente nel 28-42% dei soggetti studiati, con una prevalenza 10 volte più alta nei pazienti NTM rispetto ai controlli.

# Gestione della malattia polmonare da NTM: challenges in popolazioni speciali - Fibrosi Cistica

*Relazione tratta dalla presentazione del Dr.* **Andrea Gramegna** *(Università degli studi di Milano, Fondazione IRCCS Policlinico Milano)*

La fibrosi cistica (FC) è una patologia genetica autosomica recessiva e provoca una sindrome multi organo che dipende da un difetto di un canale di membrana espresso a livello apicale delle cellule epiteliali, responsabile dell'estromissione e immissione di ioni cloro all'interno e all'esterno della cellula e quindi dell'equilibrio idro-elettrolitico (**Figura 1**). Il risultato è la produzione di muco eccessivamente denso che nell'albero bronchiale (il cui grado di coinvolgimento è il principale responsabile della gravità della malattia) innesca un circolo vizioso infiammazione-infezione che porta infine alla destrutturazione del tessuto polmonare.

Negli scorsi decenni la FC ha visto un notevole miglioramento delle curve di sopravvivenza. Fino agli anni settanta era una malattia con mortalità in età pediatrica, mentre oggi è una patologia per cui l'aspettativa di vita media si assesta intorno ai 42 anni (2017) e si prevede che i nati dopo il 2000 possano arrivare a superare i 50 anni di età.

Quasi invariabilmente questi pazienti hanno quadri di bronchiectasie bilaterali con un notevole impatto radiologico e quasi sempre ospitano una infezione respiratoria cronica (70-80% della popolazione) con una prevalenza di rilievo dell'infezione da NTM.

## Epidemiologia della malattia da NTM nella FC

Nei pazienti con fibrosi cistica la prevalenza della malattia da NTM può essere valutata sulla base dei dati dei registri nordamericani (Cystic Fibrosis Foundation) ed europei (European Cystic Fibrosis Society).

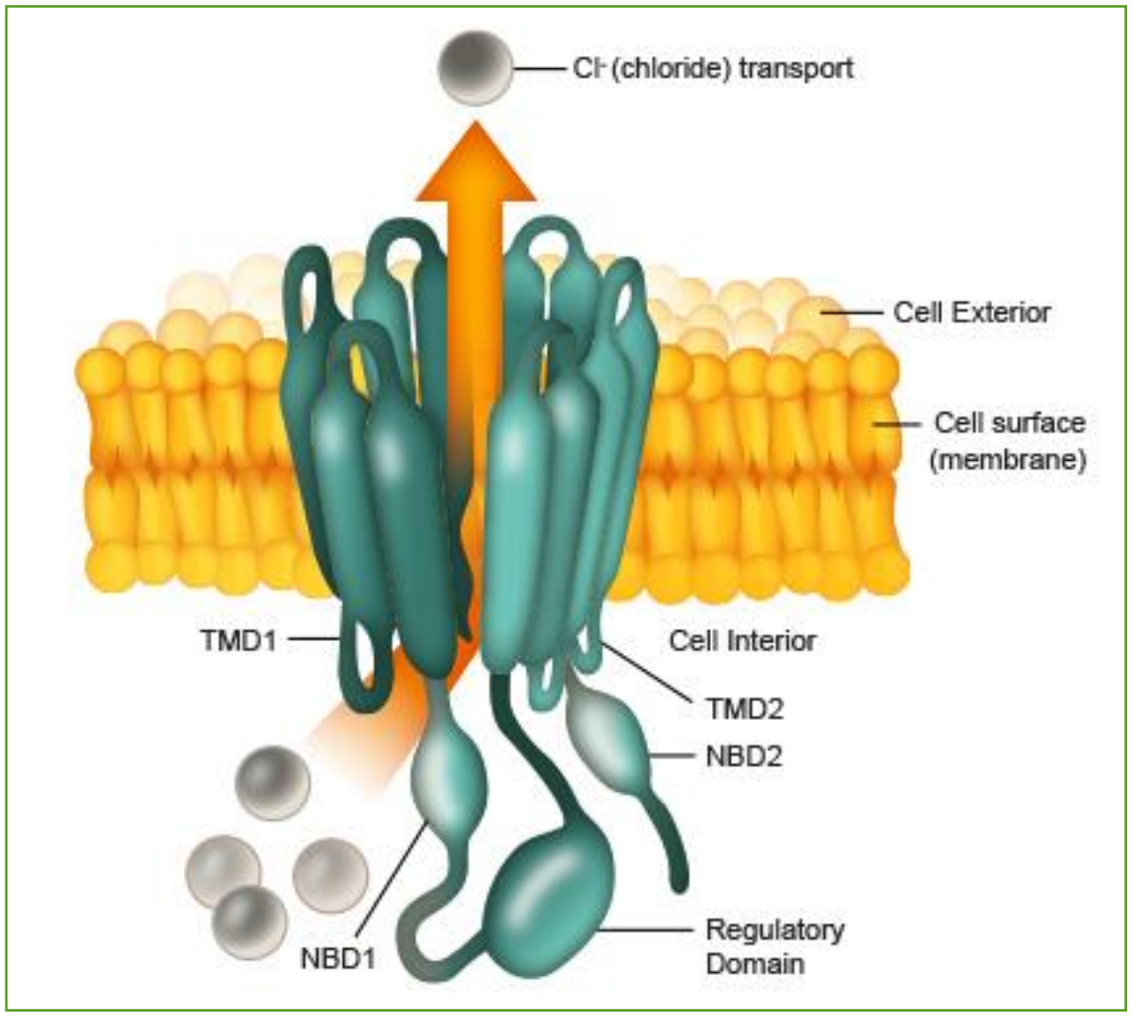



**Figura 1** – Canale di membrana coinvolto nella fibrosi cistica

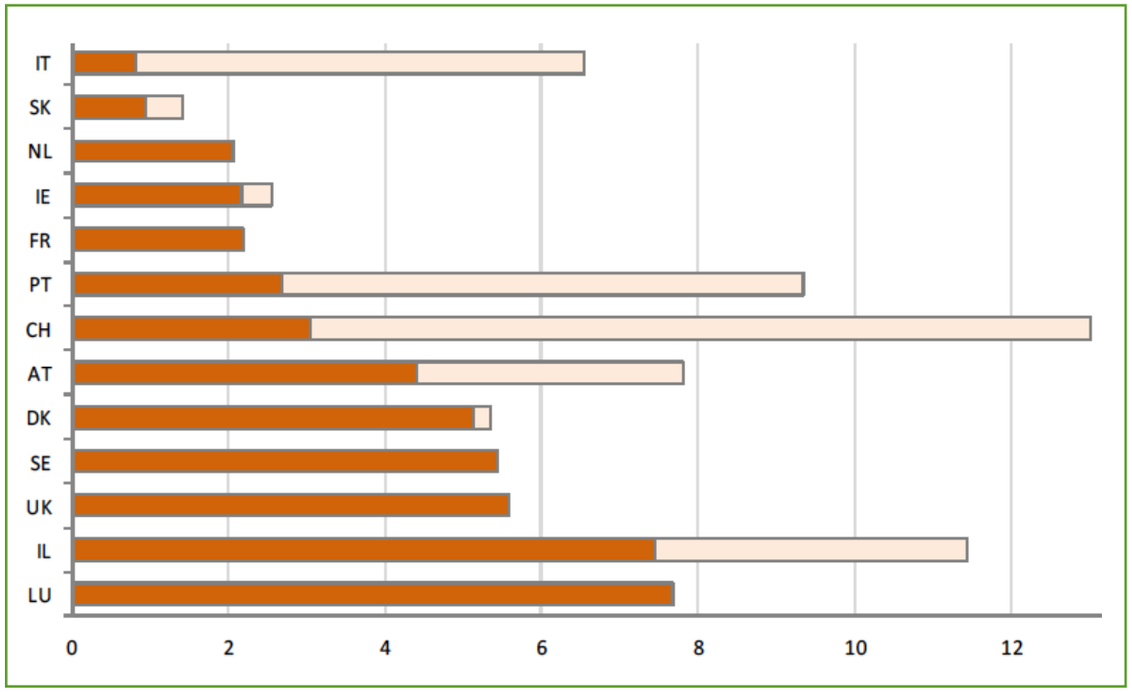



**Figura 2** – Epidemiologia delle NTM in Europa

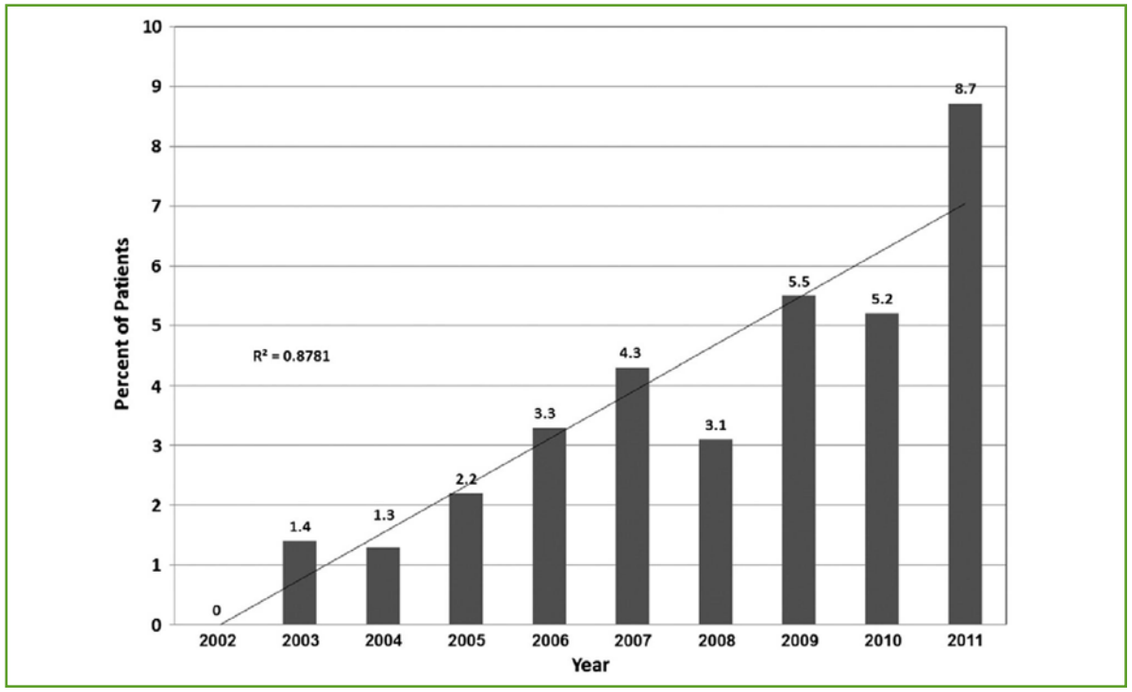



**Figura 3** – Aumento della prevalenza di NTM nella fibrosi cistica

Negli USA è del 13% (poco più di 1.800 pazienti su 14.000 con FC) mentre in Europa è più frastagliata per via delle differenze tra i vari paesi, in funzione dei dati provenienti dai registri dei singoli stati. Mediamente si assesta sul 2-8% (l'Italia con solo l'1% pare avere una sottostima dei suoi casi) (**Figura 2**).
Nelle casistiche nordamericane la specie più frequentemente isolata è il *M. avium complex* (MAC), di poco superiore al *M. abscessus*, che è invece prevalente nelle casistiche europee.

I vari report sono concordi nel testimoniare un aumento di prevalenza e incidenza di NTM nella popolazione con FC, anche in virtù di un maggiore impiego di antibiotici e del miglioramento delle capacità di rilevazione del sistema sanitario (più esami, più analisi microbiologiche e radiologiche), oltre che di una maggiore esposizione di questi soggetti a possibili cause di infezione, tra cui le varie forme di device respiratori e di aerosolterapia che coinvolgono la quasi totalità della popolazione con FC (**Figura 3**).

## Fattori di rischio

Come risultato, nel mondo della letteratura FC cominciano a esserci studi che si interessano di indagare gli eventuali fattori di rischio per infezioni da NTM. Alcune coinfezioni con batteri, soprattutto Gram negativi e *Stenotrophomonas maltophilia*, sembrerebbero agire come fattori di rischio per un isolamento NTM.

### Broncodilatatori e antibiotici per via inalatoria

In uno studio multicentrico del 2016 su oltre 9mila pazienti (1) gli interventi con broncodilatatori e antibiotici per via inalatoria sono citati tra i maggiori fattori di rischio, tantopiù che coinvolgono oltre i due terzi dei pazienti con FC. Invece i corticosteroidi inalatori non sono così utilizzati in FC e non sembrano rappresentare un fattore di rischio per NTM.

### Macrolidi

Negli anni passati si è creata una certa attenzione sull'utilizzo dei macrolidi, che in FC vengono usati in cronico come possi-

bili modulatori dell'infiammazione. La questione è molto controversa, dal momento che secondo alcuni studi i macrolidi in cronico bloccano o inibiscono l'attività dei macrofagi, quindi potrebbero esporre maggiormente al rischio di isolamento di NTM su espettorato, mentre l'ipotesi viene contraddetta in altri studi. Alcune evidenze più recenti indicano al contrario i macrolidi come fattore protettivo.

**Cross-infections**

Riguardo alla questione delle cross-infections, nell'ambito della FC c'è molta attenzione su questo rischio e le solide evidenze scientifiche in merito hanno portato i centri di cura ad adottare politiche di segregazione microbiologica dei pazienti, anch'essi consapevoli della problematica.

## Raccomandazioni per la gestione clinica delle infezioni da NTM nella FC

Pubblicate nel 2016, consigliano almeno una coltura di screening annuo per NTM nei pazienti in grado di fornire spontaneamente un espettorato.

GUARDA IL VIDEO

Secondo i dati del 2016 della Cystic Fibrosis Foundation, sul totale dei pazienti che forniscono un espettorato già si tende a ottenere un esame colturale per micobatteri in oltre i tre quarti dei casi, quindi nel campo della FC c'è una discreta propensione a effettuare valutazioni microbiologiche.

Uno studio del 2016 (2) ha evidenziato che, in pazienti con espettorato positivo per NTM, il rischio di trovare un isolamento dello stesso NTM dopo 5 anni è del 20% per la combinazione MAC + *M. abscessus*, rischio che diventa più elevato se si considera il solo *M. abscessus*.
Tuttavia non sembra verificarsi un decadimento funzionale nei pazienti con FC che presentano cronicamente un espettorato positivo per NTM.

## Diagnosi e trattamento della malattia da NTM nella fibrosi cistica

Non esistono veri e propri criteri in FC che consentano di fare diagnosi di malattia polmonare da NTM; nelle raccomandazioni del 2016 si rimanda alle linee guida ATS del 2007 tenendo però presente che sintomi respiratori e alterazioni radiologiche in questi pazienti sono già importanti, quindi la rilevazione di alterazioni riconducibili agli NTM rappresenta una vera e propria sfida diagnostica.

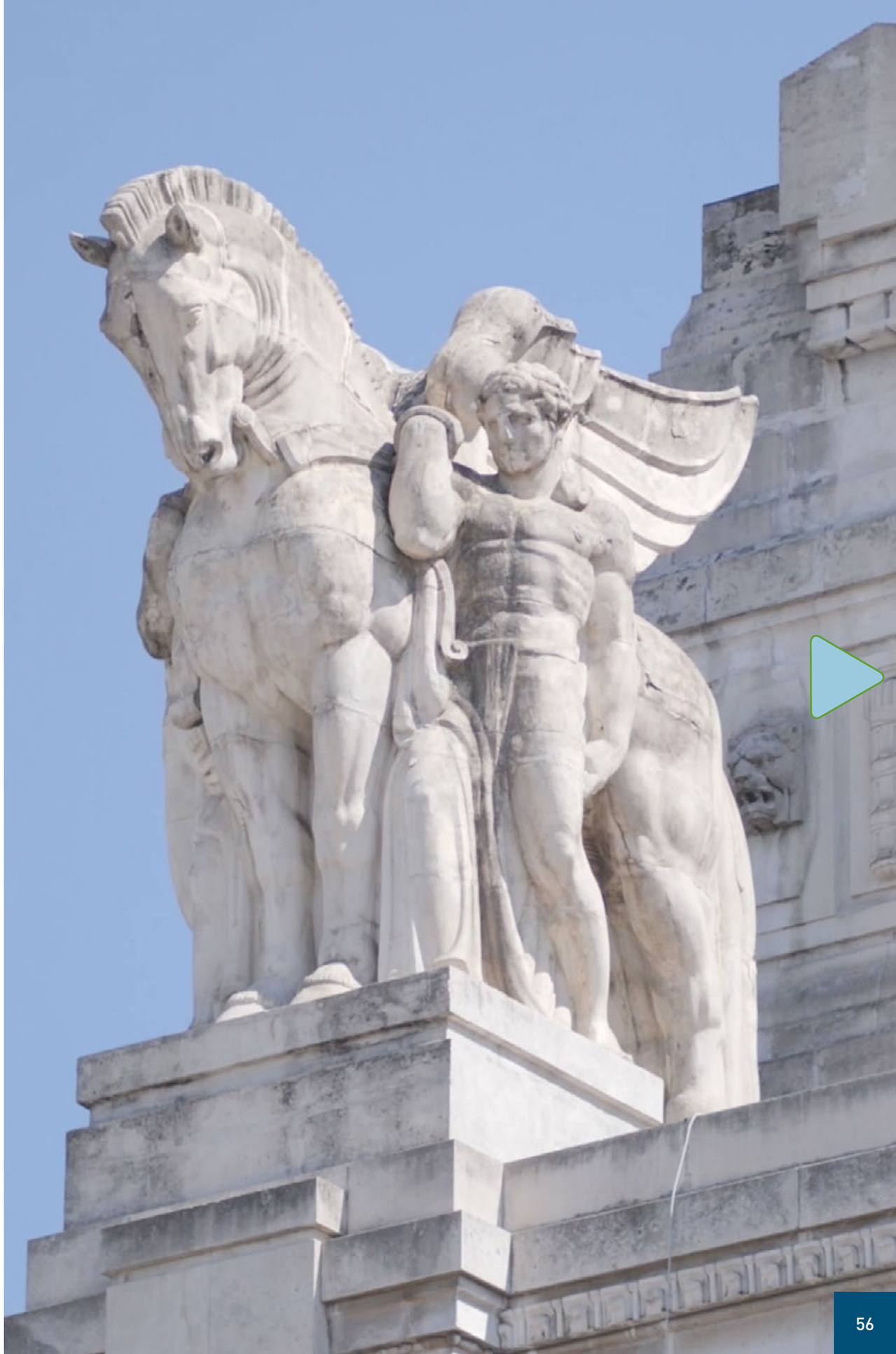
Come non vi sono evidenze che consentano di stabilire l'efficacia di trattamenti antimicrobici specifici per le malattie da NTM in pazienti con FC; le raccomandazioni rimandano alle stesse terapie impiegate nei pazienti senza FC.

## Le necessità cliniche e di ricerca

Perché la conoscenza dei NTM in FC risulti meglio strutturata, mancano in primo luogo dati epidemiologici italiani, che al momento dobbiamo desumere da casistiche di altri paesi, un aumento dei registri nazionali in FC che attualmente sono insufficienti, più dati sulle cross-infections, la validazione dei criteri ATS per la patologia polmonare da NTM nei pazienti con FC e la ricerca di strumenti che possano aiutare il monitoraggio dell'attività della malattia, la risposta al trattamento e gli outcome clinici nei pazienti trattati per patologie da NTM.

### Bibliografia


*1. Viviani L et al. J Cyst Fibros. 2016 Sep;15(5):619-23*
*2. Albrecht C et al. Eur Respir J. 2016 May;47(5):1575-7*

KEY POINTS

- Nei pazienti con fibrosi cistica (FC) la prevalenza della malattia da NTM negli USA è del 13% (sprattutto MAC) mentre in Europa si assesta mediamente sul 2-8% (soprattutto M. abscessus)

- Prevalenza e incidenza di NTM nella popolazione con FC sono in aumento, a causa di un maggior uso di antibiotici, a migliori capacità di rilevazione, oltre che a una maggiore esposizione a possibili cause di infezione (device respiratori e aerosolterapia)

- Alcune coinfezioni con batteri, soprattutto Gram negativi e Stenotrophomonas maltophilia, e il largo impiego di broncodilatatori/antibiotici per via inalatoria rappresentano dei fattori di rischio per NTM nei pazienti con FC

- Poiché i sintomi respiratori e le alterazioni radiologiche in pazienti con FC sono già importanti, la rilevazione di alterazioni riconducibili agli NTM rappresenta una vera e propria sfida diagnostica.

- Sono necessari dati epidemiologici italiani, un aumento dei registri nazionali in FC, più dati sulle cross-infections e la validazione dei criteri ATS per la patologia polmonare da NTM nei pazienti FC.

# NTM-PD: quali risposte da parte del clinico

*Relazione tratta dalla presentazione del Prof.* **Francesco Blasi** *(Università degli studi di Milano, Fondazione IRCCS Policlinico Milano)*

Il Policlinico di Milano è particolarmente coinvolto nel supportare i pazienti con patologie respiratorie di difficile gestione, grazie alla creazione di un team multidisciplinare dedicato, alla collaborazione con altre strutture ospedaliere e alla gestione di numerosi progetti sia clinici che di ricerca in questo ambito.

Riguardo alle malattie polmonari da NTM il centro ha un programma chiamato "Bronchiettasie e micobatteri non tubercolari" che accumuna le due malattie in considerazione del fatto che, se si considera l'universo delle malattie da NTM, delle bronchiettasie e quello dei pazienti immunodepressi, non si tratta di condizioni distinte fra loro, ma che presentano un overlap importante.

Sono infatti entrambe patologie croniche, sotto-diagnosticate ed emergenti, ma soprattutto le malattie da NTM sono associate alle bronchiettasie fino al 60% dei casi, e i pazienti con bronchiettasie presentano nel 10-13% dei casi una colonizzazione o una infezione da NTM.
NTM e bronchiettasie hanno una più alta prevalenza, una più alta gravità di malattia e peggiori outcome clinici nei soggetti immunodepressi.
Inoltre per entrambe non sono disponibili farmaci approvati, basti pensare che oggi l'unico farmaco in Italia con una indicazione per le bronchiettasie è la n-acetilcisteina.

## Epidemiologia

A livello epidemiologico disponiamo dei numeri provenienti dal database SIMMG, che hanno il grosso vantaggio di essere ricavati dal territorio, ma anche lo svantaggio di necessitare che il medico abbia scritto "bronchiettasie" nel suo database o abbia inserito il codice relativo. È quindi molto probabile che siano sottostimati, perché sarebbero stati necessari un numero elevatissimo di TAC e esami colturali per avere un numero realistico di diagnosi di bronchiettasia.

Francesco Blasi

NTM: dalla diagnosi alla terapia, le sfide per il medico e l'attività del Policlinico di Milano

GUARDA IL VIDEO

I dati mostrano una prevalenza delle bronchiettasie in Italia di 168/100.000 soggetti, con una supposta incidenza di NTM di 37/100.000. Su queste basi, a livello della regione Lombardia possiamo aspettarci circa 15.000 soggetti con bronchiettasie, 1.500 colonizzati o infettati da NTM, e 2.200 con entrambe le malattie, quindi un totale di circa 18.000 persone. In confronto i dati UK evidenziano una prevalenza nettamente superiore quindi, in base ai numeri che abbiamo a disposizione, al momento possiamo solo limitarci a dire di avere in Italia "almeno" questa prevalenza.

## Bronchiettasie e micobatteri non tubercolari al Policlinico

Il programma è attivo da settembre 2016 ed è basato su un approccio multidisciplinare coordinato dagli pneumologi. Attualmente sta seguendo circa 350 pazienti con bronchiettasie e 50 NTM tra i pazienti con fibrosi cistica e bronchiettasie. Per dare un'idea delle diverse competenze mediche coinvolte, nel team ci sono due pneumologi specialisti, due specializzandi, due fisioterapisti respiratori, due infermieri, un otorino, un immunologo, quattro biologi, un genetista, un microbiologo e un chirurgo toracico.

Insieme alla clinica è stata portata avanti la ricerca, intanto innestando il registro IRENE (Osservatorio nazionale dei pazienti adulti con NTM, 65 pazienti) al Policlinico, che diventato il promotore del registro italiano degli NTM polmonari, e il case report form che ne è derivato sarà utilizzato dal prossimo registro europeo.

Al Policlinico fanno capo anche il registro IRIDE (Osservatorio nazionale dei pazienti adulti con bronchiettasie, 880 pazienti), il progetto EMBARC (Registro Europeo dei pazienti adulti con bronchiettasie, oltre 12.000 pazienti), il biobanking (raccolta e conservazione dei campioni biologici per esami futuri), oltre a una serie di studi basati su antibiotici inalatori e nuovi farmaci antinfiammatori, in particolare gli inibitori della elastasi neutrofila (un enzima proteolitico importante nella gestione dell'enfisema, delle bronchiettasie, della fibrosi cistica e di molte altre malattie infiammatorie croniche a livello respiratorio).
Senza contare una serie di studi epidemiologici in corso e una forte collaborazione con la SIMMG.

## Una gestione multi-ospedaliera nel futuro

Un futuro che in parte è già il presente, cioè un approccio non solo multidisciplinare ma anche multi-ospedaliero. Il Policlinico da tempo collabora molto con tutto il gruppo di Villa Marelli per la gestione della tubercolosi e delle micobatteriosi, grazie soprattutto ai due registri IRENE e IRIDE, ma anche con diversi

progetti condivisi che dovrebbero portare a una migliore conoscenza di queste patologie e a una migliore efficienza nel loro management.

Questo tipo di gestione, dagli indubbi vantaggi clinici, comporta anche una serie di problematiche, come riuscire a mettere insieme le persone per lavorare di concerto, cosa non sempre facile.
Una questione non indifferente di ordine burocratico è rappresentata dall'afferenza del 30% dei pazienti da fuori regione, che comporta una difficoltà soprattutto di gestione della ricetta. Anche per gli NTM, l'arrivo di casi extraregionali sta diventando importante, segno che IRENE, come IRIDE per le bronchiettasie, sta cominciando a funzionare bene.
Senza dimenticare l'urgente necessità di implementazione delle linee guida e la mancanza di terapie approvate, che costringe all'utilizzo dei farmaci in off-label, con tutte le problematiche connesse all'approvazione etica.

## Un centro di riferimento per bronchiettasie e NTM

L'idea su cui si sta lavorando è quella di costituire un centro di riferimento per NTM e bronchiettasie, il "CA' Granda reference Centre", che possa fare da collettore delle specifiche capacità tecniche e cliniche presenti in diverse strutture, sicuramente il Policlinico, Niguarda e Villa Marelli.

È un progetto importante che si pone obiettivi altrettanto importanti:

1. Un miglioramento dell'outcome clinico dei pazienti sia adulti che bambini, sia immunocompetenti che immunodepressi con NTM e/o bronchiettasie.
2. Istituzionalizzare e perfezionare una collaborazione tra Policlinico e Niguarda che già esiste a livello embrionale da un anno tra le diverse UO dei due ospedali e che sembra funzionare bene (sia come clinica che come ricerca).
3. Fare in modo che questo centro venga riconosciuto a livello nazionale per la cura e la ricerca su pazienti affetti da NTM e bronchiettasie.
4. Il riconoscimento da parte del Ministero della Salute come centro di riferimento nazionale.
5. Aumentare il numero di pazienti (sia immunocompetenti che immunodepressi) valutati dai singoli ospedali in quanto attratti dal Programma.

KEY POINTS

- Il Policlinico di Milano è particolarmente coinvolto nel supportare i pazienti con patologie respiratorie di difficile gestione.

- Riguardo alle malattie polmonari da NTM il centro ha un programma chiamato "Bronchiettasie e micobatteri non tubercolari", attivo da settembre 2016, che sta attualmente seguendo circa 350 pazienti con bronchiettasie e 50 NTM tra i pazienti con fibrosi cistica e bronchiettasie.

- Al Policlinico fanno capo il registro IRENE, il registro IRIDE, il progetto EMBARC e il biobanking, oltre a una serie di studi basati su antibiotici inalatori e nuovi farmaci antinfiammatori.

- Si sta lavorando sulla costituzione di un centro di riferimento per NTM e bronchiettasie, il "CA' Granda reference Centre", che possa fare da collettore delle specifiche capacità tecniche e cliniche presenti in diverse strutture.

# NTM-PD: quali risposte da parte del ricercatore

*Relazione tratta dalla presentazione del Prof.* **Stefano Aliberti** *(Università degli studi di Milano, Fondazione IRCCS Policlinico Milano)*

Quando si ha a che fare con le malattie rare, uno strumento molto importante per migliorane la gestione è rappresentato dai network. Nel caso specifico della malattia polmonare da NTM, il progetto italiano IRENE rappresenta un valido ausilio per vincere alcune delle sfide di questa patologia difficile e ancora poco supportata e poco conosciuta.

Il network aiuta a capire e a gestire in maniera migliore problematiche come l'eterogeneità di diagnosi e di trattamento dei pazienti, sia tra centro e centro che tra nord e sud Italia e all'interno delle diverse realtà di secondo e terzo livello, la mancanza di dati epidemiologici italiani sulla malattia, l'assenza di dati su modelli animali e la scarsità di dati clinici e soprattutto di trattamento a lungo termine.

Le linee guida, come più volte detto, non sono molto di aiuto; riportano prevalentemente raccomandazioni "deboli", peraltro mai validate tramite una "expert opinion" che stabilisca gli interventi diagnostici o terapeutici effettivamente vantaggiosi per l'outcome del malato.

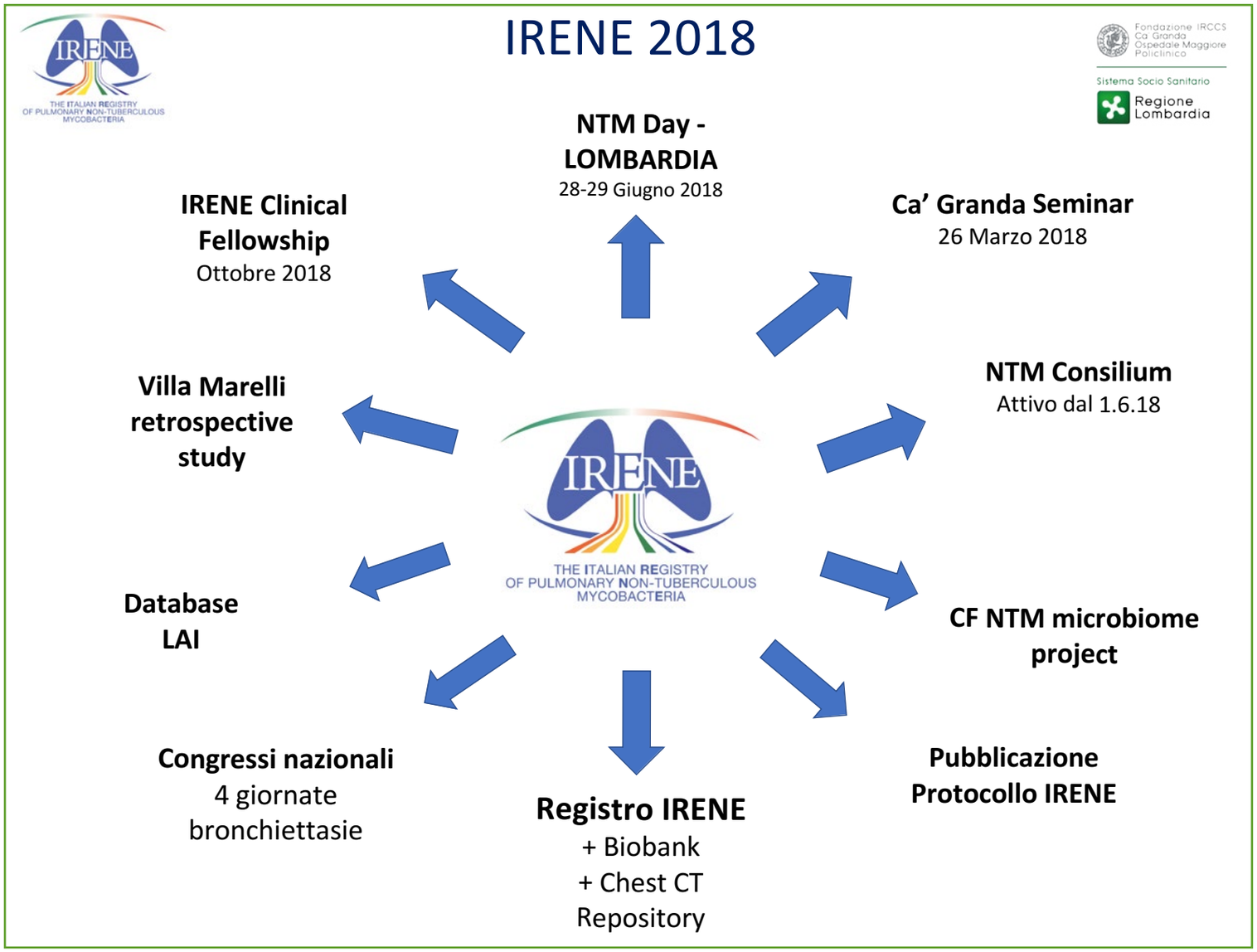
Non ci sono infine degli standard of care, quindi mancano delle procedure stabilite per la gestione della malattia e per monitorare l'operato dei centri, in modo da definirne l'efficacia operativa o i margini di miglioramento sulla base delle evidenze.

## Perché sono importanti i registri?

A titolo di esempio, il CAPO è il primo database della Community-Acquired Pneumonia Organization, cioè un registro online mondiale sulle polmoniti acquisite in comunità che a oggi ha raccolto più di 15mila pazienti con polmonite comunitaria.
Nacque nel 1999 quando la taskforce della Società Americana di Pneumologia si riunì per stilare le linee guida della polmonite comunitaria, per poi rendersi conto che era necessario poter disporre di un sistema che consentisse di controllare che le linee guida fossero effettivamente seguite dai medici. Venne quindi istituito il registro CAPO, in qualità di strumento di monitoraggio degli standard of care.

Un altro registro molto importante è **EMBARC**, il registro europeo per le bronchiettasie, che è stato un grosso successo, al punto che in 3-4 anni ha arruolato 15mila pazienti, coinvolge 230 centri in Europa, ne sono state sviluppate delle versioni in paesi di altri continenti (India, Pakistan, America Latina) ed è stato unito al registro americano.

GUARDA IL VIDEO




L'esperienza di EMBARC ha insegnato come gestire la malattia cronica e su queste basi è stata creata la sua evoluzione italiana, **IRIDE**, l'osservatorio nazionale delle bronchiettasie, che ha avuto la capacità di introdurre un approccio più traslazionale e che ha portato all'istituzione di una biobanca (*raccolta e conservazione dei campioni biologici per esami futuri*).

**IRENE** è un network italiano di qualsiasi professionista sanitario che vede pazienti con una malattia polmonare da NTM, quindi pneumologi, infettivologi, microbiologi clinici, immunologi, radiologi, fisioterapisti, e degli stessi pazienti.
È nato per promuovere non solo la ricerca ma anche progetti educazionali, di informazione (simposio al congresso), di formazione (corsi on-line, workshop) e di advocacy che, insieme alle associazioni pazienti e alle società scientifiche, ha l'obiettivo di allineare tutte le figure coinvolte sulla cura di questa malattia e aumentarne la consapevolezza.

## Un progetto di IRENE: lo studio retrospettivo di Villa Marelli

Tra i vari progetti di IRENE va sottolineato lo studio di Villa Marelli, un trial durato 10 anni (2007-2017) di valutazione retrospettiva di tutti i casi di malattia polmonare da NTM presso il centro, che si è concluso e ha arruolato 195 pazienti.

In estrema sintesi, i risultati sui primi 96 pazienti riportano come principali sintomi tosse, astenia e frequenti riacutizzazioni, come principali segni radiologici noduli, bronchiettasie e addensamenti, come micobatteri più frequenti MAC, *M. avium, M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. xenopi* e *M. abscessus* con predominanza di MAC e M. kansasii. Accesso da strutture di 3° livello (pneumologie o centri che si occupano di NTM). Schemi terapeutici con macrolide presente all'88%, un successo terapeutico del 77%, 8 casi di persistenza, 7 di recidiva, 3 di decesso, 2 di reinfezione.

## Il registro IRENE

(www.registroirene.it - irene@policlinico.mi.it – twitter: @registro_irene)
Non si tratta di un progetto di una società scientifica, ma è promosso dalla Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, non ha fini di lucro e ha l'obiettivo primario

di sviluppare un database prospettivo di dati di pazienti adulti affetti da infezione polmonare da NTM.

Quasi tutte le società a cui stato chiesto hanno dato l'endorsement: le due società di pneumologia SIP e AIPO, le due società di malattie infettive SIMIT e SITA, le due società di microbiologia AMCLI e SIM, la società di radiologia SIFC.

Attualmente fanno parte dell'osservatorio 43 centri di pneumologia, malattie infettive, fibrosi cistica ed ex-dispensari, di cui 12 centri con approvazione e delibere che hanno arruolato almeno un paziente, 11 centri che devono ancora arruolare pazienti e altri 20 centri in attesa o dell'approvazione o delle delibere per avviare l'arruolamento.
Al momento i pazienti inseriti sono quasi tutti del Policlinico e Villa Marelli dato che hanno iniziato per primi, ai quali si è aggiunto il primo centro 5 mesi fa. Per dare un'idea molto generale, ci sono al momento 125 pazienti, età mediana 68 anni, 68% sono femmine, la maggior parte sono bianchi europei, i fattori di rischio principali sono giardinaggio e piscina, il 65% ha bronchiettasie non fibrosi cistica, 14% ha fibrosi cistica, 13% ha BPCO, 2 pazienti con HIV e sintomi sovrapponibili allo studio retrospettivo di Villa Marelli.

Tra i micobatteri più rilevati, al primo posto si conferma il M. avium, poi *M. abscessus*, *M. kansasii* e *M. xenopi*. I pazienti che avevano i criteri ATS di malattia polmonare erano l'82% e di questi il 72% ha iniziato un trattamento.
Il target della prima pubblicazione sono 1.000 pazienti.

IRENE rivolge un'attenzione particolare a quattro categorie di pazienti: bronchiettasici, immunodepressi con HIV, soggetti con fibrosi cistica e soggetti che hanno subito il trapianto di polmone, cioè quelle su cui c'è maggior confidenza al Policlinico, ma è aperto a sviluppare altre variabili importanti come la BPCO se qualche centro specializzato si dovesse proporre.

Il progetto prevede una biobanca (siero, sangue intero, urine, sputo), una ceppoteca (*raccolta degli isolati clinici di batteri responsabili di infezioni polmonari da NTM*) e l'utilizzo delle imma-

gini TAC a scopo diagnostico e di follow-up. Non disponendo di studi che utilizzano questo strumento nel follow-up, l'Azienda ospedaliera si è resa disponibile a creare un'area per un upload anonimizzato delle TAC a Tzero e durante il follow-up.

## Registro Europeo degli NTM (EMBARC NTM)

L'EMBARC NTM è stato lanciato a settembre 2017 e, quando è partito IRENE, sono state unite le case report form, per cui il 70% dei dati di IRENE corrisponde al 100% dei dati del registro europeo. In base a una convenzione, ogni anno vengono inviati al registro europeo i dati di quello italiano, viceversa il registro europeo non accetta casi italiani se non da IRENE.

EMBARC NTM è già in essere ma, per come è stato definito, il criterio di inclusione prevede che i pazienti abbiano una diagnosi di bronchiettasia, che equivalgono al 60-70% di quelli con malattia polmonare da NTM. Il registro non dispone di dati generalizzabili allo stesso livello di IRENE e a oggi non ha istituito biobanca e ceppoteca.

## IRENE per la ricerca

- IRENE può permettere di definire le caratteristiche e gli outcome a lungo termine dei pazienti sia con NTM che con NTM-PD, cioè con malattia polmonare.
- Può testare gli standard of care sia in fibrosi cistica che in ambito bronchiettasico e di BPCO, nel caso in cui queste tre importanti malattie avranno delle linee guida dedicate ai NTM.
- Può confrontare le procedure operative standard tra centri di primo, secondo e terzo livello, tra centri all'interno della stessa regione, tra centri all'interno dello stesso paese e, avendo già unito le case-report form con il registro europeo e con quello americano, anche tra centri in territorio non italiano.

## IRENE per i trial clinici

- Permette di identificare dove si trova il paziente da arruolare in un trial clinico, riducendo la possibilità che lo studio fallisca per aver scelto un centro sbagliato dove non vengono seguiti i pazienti che potenzialmente possono beneficiare di questo intervento.
- Può validare gli endpoint e ottenere fondi sia nazionali che europei.
- Può effettuare l'input dei pazienti negli studi clinici attraverso la creazione di un patient advisory group di IRENE, come è già stato fatto in EMBARC dove, tra le varie iniziative, è stato realizzato una sorta di passaporto per i pazienti, che consente loro di accedere rapidamente in ogni paese al miglior trattamento personalizzato sulla base delle informazioni contenute nel documento, oltre che motivare la necessità di eventuali deroghe alle indicazioni delle linee guida.
- Può effettuare l'identificazione delle priorità di ricerca, la standardizzazione delle procedure e soprattutto la definizione dei fenotipi/sottogruppi: la malattia polmonare da NTM è estremamente eterogenea e il registro può, una volta raggiunto un certo numero di pazienti, permettere di identificare da un punto di vista clinico e biologico dei particolari gruppi di pazienti che possono rispondere a un determinato intervento.

## IRENE e l'NTM Consilium

Un'altra importante sezione di IRENE è l'NTM Consilium, un progetto che consente a qualsiasi medico che si registra sulla piattaforma di chiedere on-line un parere a un esperto. Attraverso la selezione di un mentore, di un argomento (microbiologia, diagnosi o trattamento), dell'età del paziente, dell'inserimento di una anamnesi patologica remota sintetica, del trattamento domiciliare, della descrizione del caso e con la possibilità di caricare file anonimizzati di esami biologici o radiologici, ogni medico può porre un quesito. Sul cellulare dell'esperto compare un pop-up che segnala la ricezione di una nuova richiesta a cui dare una riposta. Questa modalità domanda-risposta avviene per un massimo di due volte, poi si passa al contatto diretto tra le parti.

KEY POINTS

- IRENE non è solo un registro e un osservatorio, ma un vero e proprio network per professionisti sanitari e pazienti che hanno a che fare con la malattia polmonare da NTM.

- L'obiettivo primario di IRENE è lo sviluppo di un database prospettivo di dati di pazienti adulti affetti da infezione polmonare da NTM.

- IRENE promuove non solo la ricerca ma anche progetti educazionali, di informazione, di formazione e di advocacy, allo scopo di allineare tutte le figure sulla cura di questa malattia e aumentarne la consapevolezza.

- Un progetto importante di IRENE è lo studio osservazionale di Villa Marelli, un trial durato 10 anni (2007-2017) di valutazione retrospettiva di tutti i casi di malattia polmonare da NTM presso il centro, che ha arruolato 195 pazienti.

- Un altro progetto, l'NTM Consilium, consente a qualsiasi medico che si registra sulla piattaforma di chiedere on-line un parere a un esperto.

# Gestione integrata delle malattie rare: quali opportunità?

*Relazione tratta dalla presentazione della Prof.ssa* **Maria Domenica Cappellini** *(Fondazione Ca' Granda IRCCS Policlinico, Università di Milano)*

Le malattie polmonari da batteri non tubercolari (NTM) sono malattie rare (MR) e con esse condividono molti aspetti, dalla competenza richiesta al personale sanitario che se ne occupa, all'expertise medico e del centro di riferimento.

## Cos'è una malattia rara?

Secondo la European Rare Diseases Task Force una malattia si definisce rara quando ha una bassa prevalenza, meno di 5 casi per 10mila abitanti (negli USA se colpisce meno di 200mila persone).

Non si tratta di pochi casi, se consideriamo che una stima approssimativa indica un numero di malattie rare riconosciute tra le 5mila e le 8mila, che corrisponde a circa 30 milioni di persone solo in Europa.
La maggior parte delle MR hanno una base genetica, sono mortali, hanno un andamento cronico e spesso sono neglette per mancanza di conoscenze ed esperienza. Non tutte hanno una terapia ma oggi l'obiettivo, anche dell'industria, è quello di investire risorse e tempo per meglio identificarle e per trovare nuovi farmaci sfruttando le nuove tecnologie.

## Numeri e caratteristiche delle malattie rare

L'80% di queste patologie ha un'origine genetica e quindi sono molto spesso già presenti in età pediatrica (75% dei casi), anche se in modo occulto-latente, con manifestazioni che possono rendersi fenotipicamente evidenti nell'adolescenza o in età adulta. Il restante 20% deriva da infezioni, allergie, altri fattori ambientali ma anche cause degenerative o proliferative.
Anche in ambito pneumologico esistono MR geneticamente determinate e altre con origine riconducibile a infezioni (batteriche o virali) piuttosto che a cause ambientali.
Se si facesse una sottoclassificazione delle NTM, probabilmente alcune di esse rientrerebbero nell'ambito delle malattie rare.

Le MR sono numerose, molto eterogenee, con differente espressione fenotipica ma con degli aspetti e delle caratteristiche comuni, tra cui l'origine genetica, il peso emotivo su pazienti e familiari e la mancanza di progettualità per la transizione assistenziale dall'età pediatrica all'età adulta.
La natura geneticamente determinata comporta la necessità di azioni trasversali come elencato nel **Box 1**.

### Box 1
### Natura genetica delle malattie rare: azioni da considerare

a. la prevenzione con l'individuazione dei fattori di rischio oppure attraverso lo screening dei portatori sani,
b. la diagnosi mediante la diffusione e la validazione delle tecniche di genetica molecolare e citogenetica,
c. il trattamento sfruttando al meglio le poche opzioni terapeutiche valide,
d. la riabilitazione per la prevenzione e il controllo degli esiti invalidanti;
e. la produzione di conoscenza attraverso la ricerca

La diagnosi è fondamentale e a tal fine esiste la necessità di disporre di biobanche, di laboratori ad alta competenza e altre risorse.
Un punto cruciale è la produzione di conoscenza attraverso la ricerca per le malattie rare, per le quali è fondamentale creare degli esperti, intesi come persone motivate che fanno ricerca e che sono capaci di trasmetterla.

Le MR, come anche alcune malattie in ambito pneumologico come le bronchiectasie, hanno un peso emotivo importante sul paziente, a maggior ragione se il paziente è un adolescente o un bambino, ma anche sull'adulto con famiglia perché il peso emotivo coinvolge anche i familiari.

Un altro problema evidente è la transizione assistenziale dall'età pediatrica-adolescenziale a quella adulta. Alcune patologie vengono diagnosticate in età pediatrica e, in mancanza di una corretta transizione assistenziale, capita che i pediatri si trovino a curare persone ormai adulte. I bisogni di questi pazienti sono indicati nel **Box 2**.

### Box 2
### Bisogni delle persone con malattie rare

- Essere identificate tempestivamente
- Essere assistite da medici esperti della malattia
- Essere informate riguardo il decorso e la prognosi e condividere il percorso assistenziale che viene attivato
- Ottenere le cure necessarie con il minor disagio possibile
- Essere aiutate a raggiungere il miglior adattamento possibile alla malattia
- Essere accompagnate nel processo di crescita e di progettazione del proprio futuro (famiglia, procreazione ecc)
- Poter utilizzare tutte le risorse esistenti, soprattutto sul territorio, per una completa integrazione sociale

Il loro impatto economico-sociale deve essere affrontato sia dai medici che dalle Istituzioni, che purtroppo non sempre danno il loro apporto.
Da non dimenticare inoltre che un team multidisciplinare è vincente se vi è integrazione tra le varie figure, dal laboratorista all'immunologo, con il coordinamento di uno specialista chiave, che nel caso delle malattie da NTM è lo pneumologo.

## Opportunità a livello nazionale e regionale

In campo di malattie rare l'Italia ha approvato il primo decreto legge (D.Lgs. 124/1998) già nel 1998, poi diventato un decreto ministeriale (D.M. 279/2001, **Box 3**) nel 2001.

### Box 3
### Cosa definisce il DM 279/2001

1. Rete nazionale per la prevenzione, sorveglianza, diagnosi e terapia delle malattie rare
2. Elenco delle malattie rare
3. Prestazioni sanitarie esenti
4. Registro nazionale delle malattie rare

Già nel 2001 promuoveva l'attivazione di un registro nazionale per le MR; era un disegno molto all'avanguardia perché aveva degli obiettivi importanti di prevenzione, sorveglianza, diagnosi e terapia attraverso delle strutture che venivano identificate come presidi regionali con dei precisi criteri definiti (**Figura 1**).

Ogni regione poteva avere più presidi, coordinati da un centro regionale, che per la regione Lombardia è il centro malattie rare di Ranica (BG) del Mario Negri, che riportava a livello nazionale all'Istituto Superiore di Sanità (ISS).
Inoltre aveva stabilito la creazione di percorsi diagnostico-terapeutici per le varie patologie considerate.

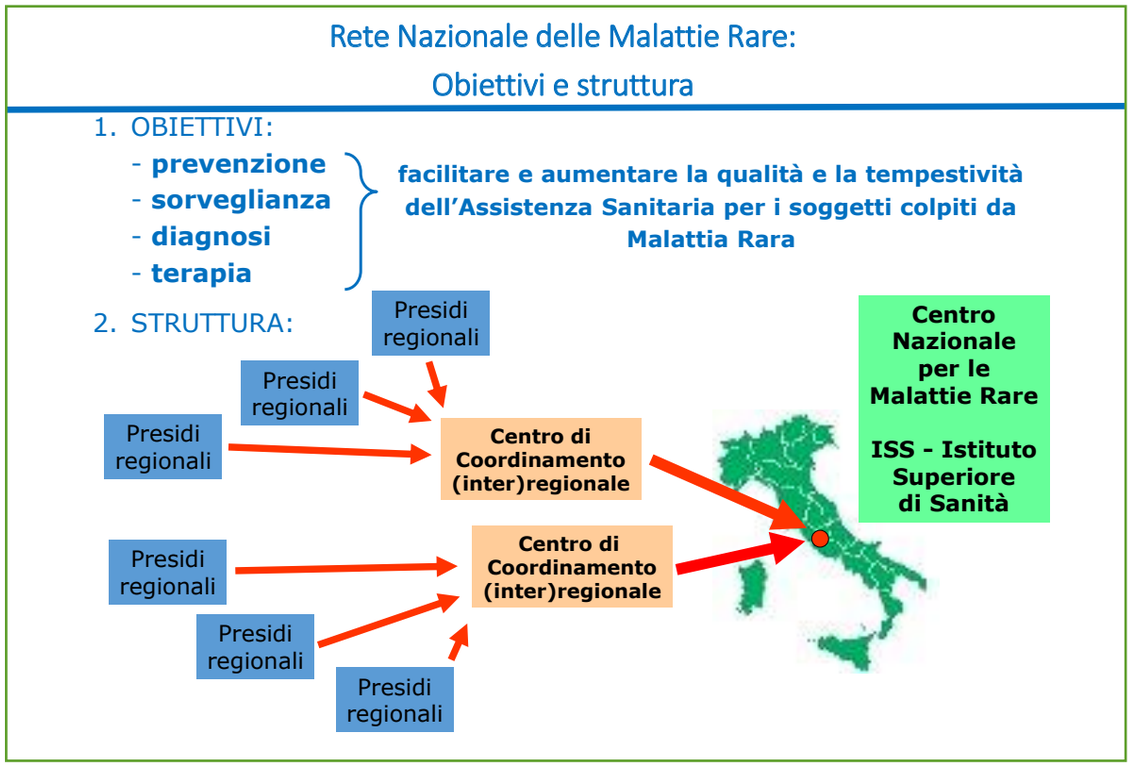



**Figura 1** – Obiettivi e struttura della Rete Nazionale delle Malattie Rare

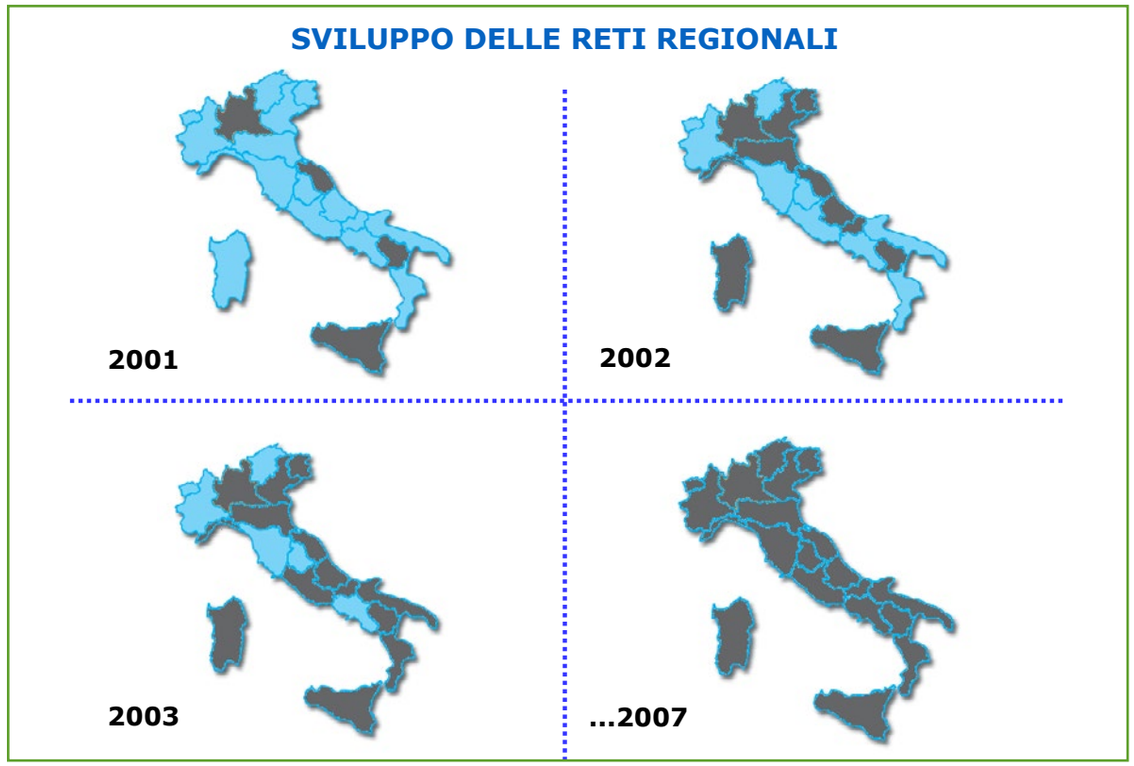



**Figura 2** – Sviluppo delle Reti Regionali negli anni

GUARDA IL VIDEO

Dal 2007 tutte le regioni hanno una rete, per lo meno formale, per le malattie rare con dei presidi riconosciuti (**Figura 2**).

In Lombardia, dopo l'istituzione della rete regionale nel 2002, sono stati effettuate delle valutazioni ad interim, per cui alcuni presidi che erano stati inizialmente riconosciuti sono stati poi declassificati in funzione del lavoro svolto. L'ultimo aggiornamento in merito al numero delle MR assistite in Lombardia è avvenuto il 10 maggio 2018, con l'aggiunta di 106 nuove malattie.

Il problema principale oggi è la scarsità di risorse umane, senza le quali le reti non possono funzionare in maniera adeguata.

## Le malattie rare in Europa, la creazione degli ERN

Il livello locale e nazionale deve essere poi inserito nel contesto europeo.
L'Europa ha cominciato a lavorare sulle MR dal 2004. Sono stati creati gli ERN (European Reference Network) che si occupano prevalentemente di malattie rare.

Gli ERN sono stati ufficializzati dal parlamento europeo nel 2011 dopo anni di lavoro, con una direttiva riguardante i diritti dei pazienti nell'assistenza sanitaria transfrontaliera. Tale documento ha portato qualche cambiamento nella prospettiva dell'assistenza sanitaria in quanto la motivazione di generare questi network è prevalentemente in funzione del paziente, che viene posto al centro di questo sistema.

Gli ERN sono delle reti che hanno lo scopo di unire e mettere in rete i migliori specialisti in Europa per affrontare condizioni mediche complesse e rare che richiedono un sistema di cura altamente specializzato e soprattutto risorse adeguate.
L'obiettivo degli ERN è di consentire ai pazienti un miglior accesso alle cure e la possibilità di ottenerle in altri Paesi qualora non fossero disponibili nel proprio
Inoltre gli ERN fanno in modo che la condivisione delle informazioni sia di supporto agli stati membri con un basso numero di pazienti o senza una sufficiente esperienza, così che possano beneficiare delle competenze di altri Paesi e accedere ai trial clinici.

A oggi ci sono 24 reti riconosciute e approvate ufficialmente (**Figura 3**), tra cui un ERN LUNG (**Figura 4**) che ha avuto l'endorsement della comunità europea (insieme ad altri 4) per un finanziamento finalizzato a creare un registro per le malattie rare polmonari. A breve potrà essere ampliato grazie a una nuova call che sarà lanciata prossimamente. Per essere riconosciuti da un ERN è infatti necessario un endorsement del Ministero, quindi con la prossima call potranno essere aggiunti altri ERN.

A dare voce ai pazienti ha contribuito enormemente EURORDIS che all'interno di questi network ha dato vita ai cosiddetti ePAGs, gli European Patient Advocacy Groups, che rappresentano la componente dei pazienti e dei caregiver non medici degli ERN.
Altra componente degli ERN è costituita dagli healthcare provider, cioè gli Istituti a cui i centri appartengono.

**24 ERN approvati**

ERN BOND
ERN CRANIO
Endo-ERN
ERN EpiCARE
ERKNet
ERN-RND
ERNICA
**ERN LUNG**
ERN Skin
ERN EURACAN
ERN EuroBloodNet
ERN eUROGEN
ERN EURO-NMD
ERN EYE
ERN GENTURIS
ERN GUARD-HEART
ERN ITHACA
MetabERN
ERN PaedCan
ERN RARE-LIVER
ERN ReCONNET
ERN RITA
ERN TRANSPLANT-CHILD
VASCERN

**Figura 3** – ERN approvati

I centri di riferimento italiani che compongono la rete ERN LUNG, e i relativi responsabili, sono i seguenti:

- A.O.U. di Padova
- A.O.U. di Cattinara, Trieste
- A.O.U. San Luigi Gonzaga di Orbassano, Torin
- A.O.U. di Modena
- A.O.U. di Siena
- A.O.U. di Pisa
- A.O.U. di Catania
- Centro Fibrosi Cistica Università di Verona
- Ospedale San Giuseppe di Milano
- Ospedale Morgagni di Forlì
- Ospedale Pediatrico Meyer di Firenze
- Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma
- Università di Pavia
- Università di Bologna
- Università Federico II di Napoli

**Figura 4** – Centri italiano della rete ERN LUNG e relativi responsabili

**Partecipazione Fondazione Ca Granda Policlinico**

| | |
|---|---|
| **ERN BOND** | **ERN EURO-NMD** |
| ERN CRANIO | ERN EYE |
| Endo-ERN | ERN GENTURIS |
| ERN EpiCARE | ERN GUARD-HEART |
| **ERKNet** | **ERN ITHACA** |
| ERN-RND | MetabERN |
| ERNICA | ERN PaedCan |
| ERN LUNG | ERN RARE-LIVER |
| **ERN Skin** | **ERN ReCONNET** |
| ERN EURACAN | ERN RITA |
| **ERN EuroBloodNet** | ERN TRANSPLANT-CHILD |
| **ERN eUROGEN** | VASCERN |

**Figura 5** – Partecipazione della Fondazione Ca' Granda Policlinico

## Fondazione IRCCS Ca' Granda Policlinico

La fondazione Ca' Granda Policlinico per cultura e tradizione ha sempre avuto una particolare attenzione alle malattie rare; dal 2001 è stata riconosciuta ampiamente nel contesto della legislazione nazionale, ha avuto l'endorsement per 262 diverse malattie, che sono diventate 336 con l'ultima revisione di marzo 2018.

Se ne occupano 127 esperti che nelle loro unità hanno sviluppato competenze e approfondito le conoscenze in modo da poter gestire al meglio alcune di queste malattie. Nell'ambito della fondazione ci sono 33 unità che si occupano di malattie rare e sono rappresentate oltre 30 associazioni.

Gli ERN per i quali la fondazione ha avuto l'endorsement sono elencati nella **Figura 5**.

Ca' Granda ha puntato soprattutto su due progetti, transizione e multidisciplinarietà, su cui ci sono numerosi trial clinici, oltre a programmi avviati di gene-therapy.

In conclusione, in ambito di malattie rare non è sufficiente la cura ma è necessario "prendersi cura" e questo vale anche per le malattie da NTM. Prendersi cura non può essere altro che un'azione multidisciplinare al cui centro c'è il vero esperto della patologia.

KEY POINTS

- Le malattie da NTM presentano una grande affinità con le malattie rare e, se venisse stilata una sottoclassificazione delle NTM, probabilmente alcune di esse cadrebbero nell'ambito delle malattie rare

- Sia le malattie rare che alcune patologie in ambito pneumologico hanno un peso emotivo importante sul paziente, a maggior ragione se il paziente è un adolescente o un bambino

- Nelle malattie rare e in quelle da NTM è fondamentale l'integrazione tra varie figure mediche che si occupano del paziente, coordinate da uno specialista chiave

- Gli ERN (European Reference Network) sono stati creati per consentire ai pazienti un miglior accesso alle cure anche in altri paesi europei e per condividere le conoscenze in modo da migliorare la diagnosi e la gestione delle malattie

- Tra i 24 ERN riconosciuti esiste anche un ERN LUNG che ha avuto l'endorsement della comunità europea finalizzato a creare un registro per le malattie rare polmonari

# Conclusioni

Multidisciplinarietà, collaborazione tra varie figure mediche a diversi livelli con maggiore coinvolgimento della medicina generale, corretta comunicazione al paziente e ai familiari, casistiche e informazioni condivise in rete. Queste sono le conclusioni al termine dei due giorni dedicati all'incontro "**NTM-DAY Lombardia: nuovi scenari**".

Per le persone con malattia polmonare da NTM non è ancora possibile disegnare un percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale (PDTA), ma è sicuramente importante iniziare a fare dei passi in questa direzione, cercando di risolvere i problemi ancora aperti.

Prima di tutto emerge la necessità di una collaborazione strettissima tra medici di medicina generale e gli specialisti del centro di riferimento; in questo senso è fondamentale la comunicazione. L'esempio della malattia tubercolare non è di aiuto perché per questa patologia ogni centro, ogni realtà e ogni regione agisce in maniera differente, anche perché le regioni hanno una diversa organizzazione e devono gestire un numero differente di ospedali. E' possibile però collaborare in rete.

E' importante che anche i centri più piccoli abbiano un confronto con quelli con dimensioni ed esperienza più ampie, in modo da non creare malati di serie A e di serie B, ma consentire lo stesso accesso alle cure e alla gestione in toto a tutti i pazienti.

Questo è il motivo per cui è stato creato IRENE, l'Osservatorio Italiano delle Infezioni Polmonari da Micobatteri Non-Tubercolari (**Box 1**), per condividere esperienze e trattare al meglio i pazienti, considerando il basso numero di casi di NTM polmonare che ogni medico deve gestire ogni anno e quindi la limitata esperienza che può avere il singolo centro.

## Box 1
## IRENE

Come riportato sul sito della SIP (Società Italiana di Pneumologia), l'osservatorio IRENE è stato attivato presso la UO di broncopneumologia della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano ed è aperto a qualsiasi centro italiano che voglia arruolare in maniera prospettica casi di pazienti adulti affetti da infezione polmonare da NTM. Il comitato esecutivo (Prof. F. Blasi, Prof. S. Aliberti, Dott. L. Codecasa e Prof. A. Gori) sottolinea l'importanza di coinvolgere tutti gli specialisti (pneumologi, infettivologi, internisti e microbiologi tra tutti) che vogliano contribuire a rendere questo registro uno strumento indispensabile per acquisire nuove conoscenze epidemiologiche, cliniche, di trattamento e di outcome su una patologia fino a ora negletta e difficile da trattare.

E' importante partire dalle esigenze condivise, deve dunque nascere una rete di connessione e condivisione che servirà soprattutto nei prossimi anni in cui le risorse a livello ospedaliero saranno sempre più scarse e bisognerà cercare comunque di mantenere una certa qualità delle cure.

Per comunicare meglio con i medici di medicina generale è stato preparato un modulo da condividere con loro che sintetizza il caso ed esplicita le riacutizzazioni del paziente e le strategie antibiotiche da adottare, o quali opzioni utilizzare e a chi rivolgersi in caso di complicanze. Rappresenta un modo per iniziare un percorso di condivisione sulle due complicanze più importanti della malattia polmonare da NTM, le riacutizzazioni e il sangue

nello sputo. Deve essere un documento sintetico e deve passare attraverso almeno un primo contatto telefonico che diventa più serrato per i pazienti più gravi, per i quali diventa necessario condividere tutti gli esami da eseguire.

Altre occasioni di contatto possono essere il database e il software SIMG, a disposizione dei medici di medicina generale. Questo strumento potrebbe aiutare soprattutto nella diagnosi precoce o in caso di sospetti diagnostici.

Un elemento critico è la conoscenza delle malattie polmonari da NTM. Una maggiore informazione è necessaria non solo al medico di medicina generale, che è il primo con cui il paziente si interfaccia e che è fondamentale per un corretto iter diagnostico, ma anche ai clinici, ai pazienti e ai familiari. Per questi ultimi potrebbero essere di aiuto degli opuscoli informativi che, con un linguaggio appropriato, diano informazioni sull'infezione e sulla trasmissibilità, con raccomandazioni pratiche e immediate.

Il paziente ha bisogno di rassicurazioni e di spiegazioni, il suo più grande timore è pensare di aver contratto la tubercolosi e di poter trasmettere la sua infezione ai familiari. L'impiego della mascherina, che diversi specialisti adottano di fronte a questi pazienti, viene spesso percepito come una modalità di difesa del medico, mentre il reale obiettivo è proteggere il paziente che è comunque più immunodepresso e si trova in un ambiente in cui circolano diversi microrganismi patogeni.

In alcuni centri, per limitare l'esposizione ad altri germi, le visite sono state strutturate in modo da riservare i primi giorni della settimana ai pazienti con problematiche non infettive e concentrare il venerdì tutti quelli con infezioni batteriche più importanti. Un modus operandi mutuato dalla fibrosi cistica, che mira a ridurre al minimo la possibilità di infezioni e sovra-infezioni.

I pazienti hanno bisogno di risposte a numerose domande e per tale motivo utilizzano anche il web, dove trovano informazioni utili contenute in alcuni siti come quello della fibrosi cistica. I maggiori timori che tendono a far isolare il paziente sono relativi alle frequenti sovra-infezioni e al rischio di poter infettare altre persone, nonostante le rassicurazioni dei medici sull'impossibilità della trasmissione uomo-uomo. Potrebbe quindi essere utile all'interno di IRENE, ed è infatti già previsto, uno spazio dedicato ai pazienti e alle loro domande più frequenti.

## PHARMASTAR

www.pharmastar.it
Registrazione al Tribunale di Milano
n° 516 del 6 settembre 2007

## EDITORE

MedicalStar
Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano
info@medicalstar.it - www.medicalstar.it

## DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano

## PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan
www.franbe.it

## AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

## HANNO COLLABORATO ALLO SPECIALE

Davide Cavaleri

Paola Gregori

Emilia Vaccaro

Nicola Casella

SEGUICI SU

ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER

REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR

il Giornale on-line sui Farmaci

WWW.PHARMASTAR.IT