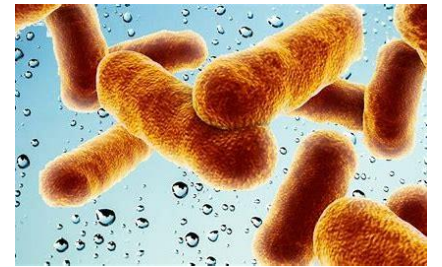


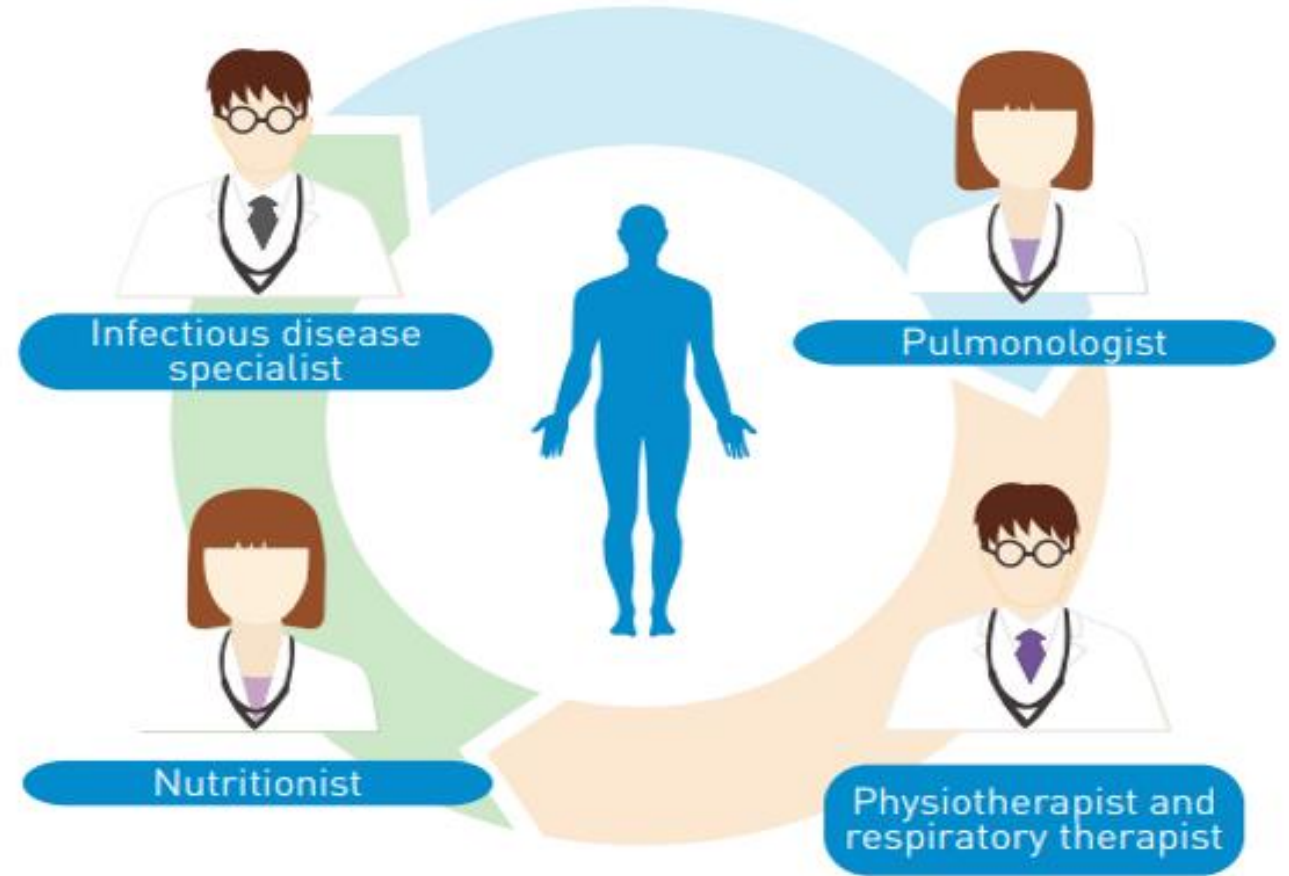
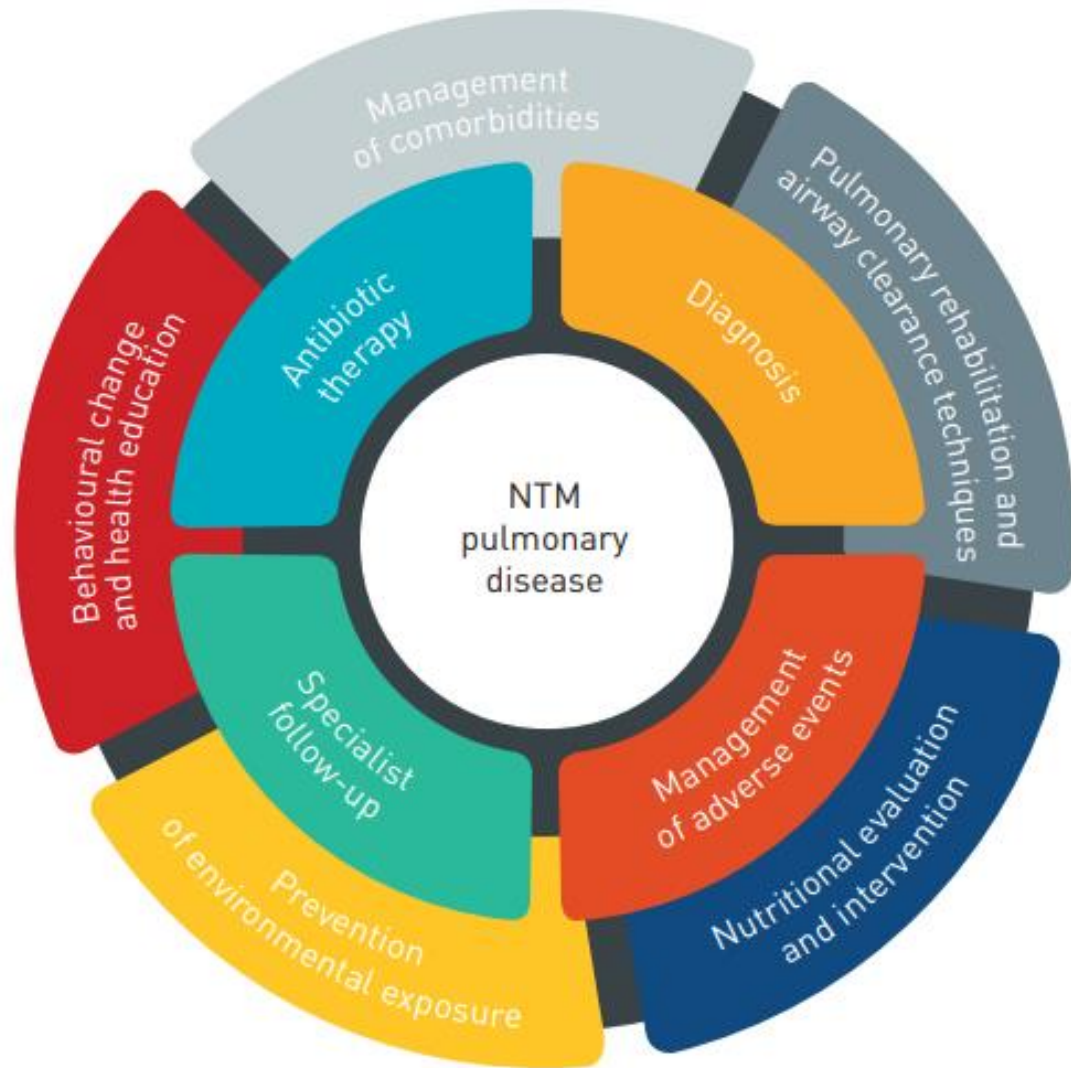
Le NTM: infettivologo e pneumologo a confronto

Claudio Fabbri Michela Grazzini

Malattie Infettive e Pneumologia e Endoscopia bronchiale

S Jacopo, Pistoia





Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an integrated approach beyond antibiotics

Paola Faverio^{1,2}, Federica De Giorgi^{1,2}, Bruno Dino Bodini³, Anna Stainer^{1,2}, Alessia Fumagalli⁴, Francesco Bini⁵, Fabrizio Luppi^{1,2} and Stefano Aliberti^{6,1}

NTM PULMONARY DISEASE | P. FAVERIO ET AL.

Habitat dei Micobatteri atipici

Biofilm
soli o con altri microorganismi
(legionella-amebe)



- ▀ suolo, terriccio, ambienti umidi e paludosi. Acque termali
- ▀ Non patogeni obbligati
 - ▀ bassa virulenza se non presenti condizioni predisponenti
- ▀ resistenti alla clorazione ed alte temperature (90% di *Mycobacterium avium* resiste 60' a 90°)
- ▀ Rara la trasmissione inter-umana (MAB - Fibrosi cistica)
 - ▀ Bryant JM, et al Emergence and spread of a human-transmissible multidrug resistant nontuberculous mycobacterium. *Science*. (2018) 354:751–7. doi: 10.1126/science.aaf8156

Mycobacterium tuberculosis



- Patogeno obbligato
 - necessaria presenza di ospite
- Necessità di trattamento
- Necessità di isolamento (trasmissione inter-umana)

NON SOLO COINVOLGIMENTO POLMONARE

(*M. KANSASI, XENOPI, AVIUM, MALMOENSE...*)

M. chimerae

infezioni nosocomiali associate a interventi di cardiocirurgia a cuore aperto con esposizione a generatori termici in sala operatoria (heater cooler devices, che servono a regolare la temperatura del sangue durante questo tipo di interventi)

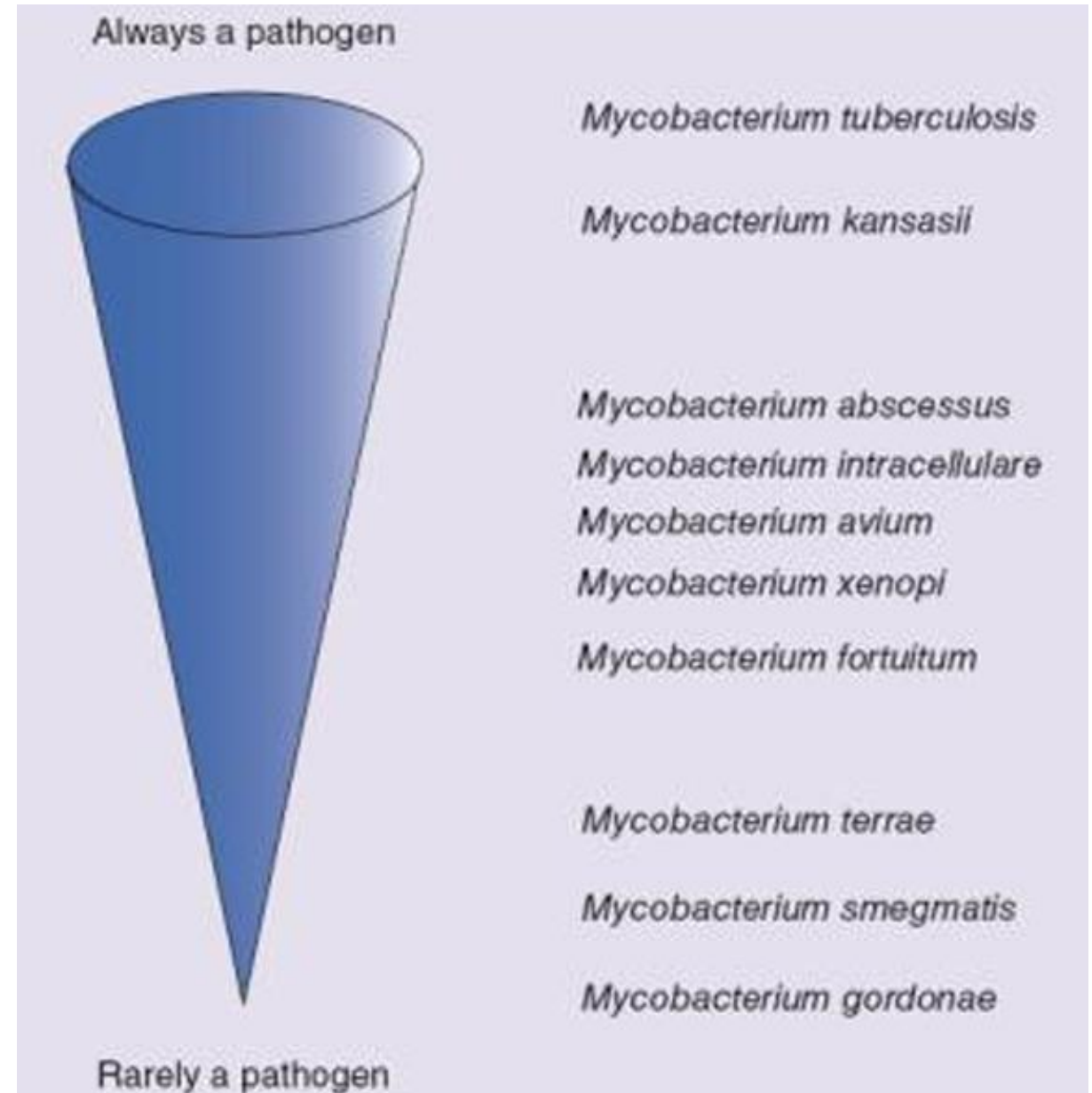
- Linfonodi (*avium, scrofulaceum...*)
- Cute, ossa, articolazioni, tessuti molli (*abscessus, fortuitum, smegmatis...*)
- Malattia disseminata (*M. avium e genavense* in SIDA ed emopatie maligne)

- Slow growing NTM

- Crescita in coltura fino a 12 settimane
 - M. avium complex
 - M. kansasii
 - M. xenopi

- Rapid-growing NTM

- Crescita in coltura entro 7 giorni
 - M abscessus complex
 - M. chelonae
 - M. fortuitum

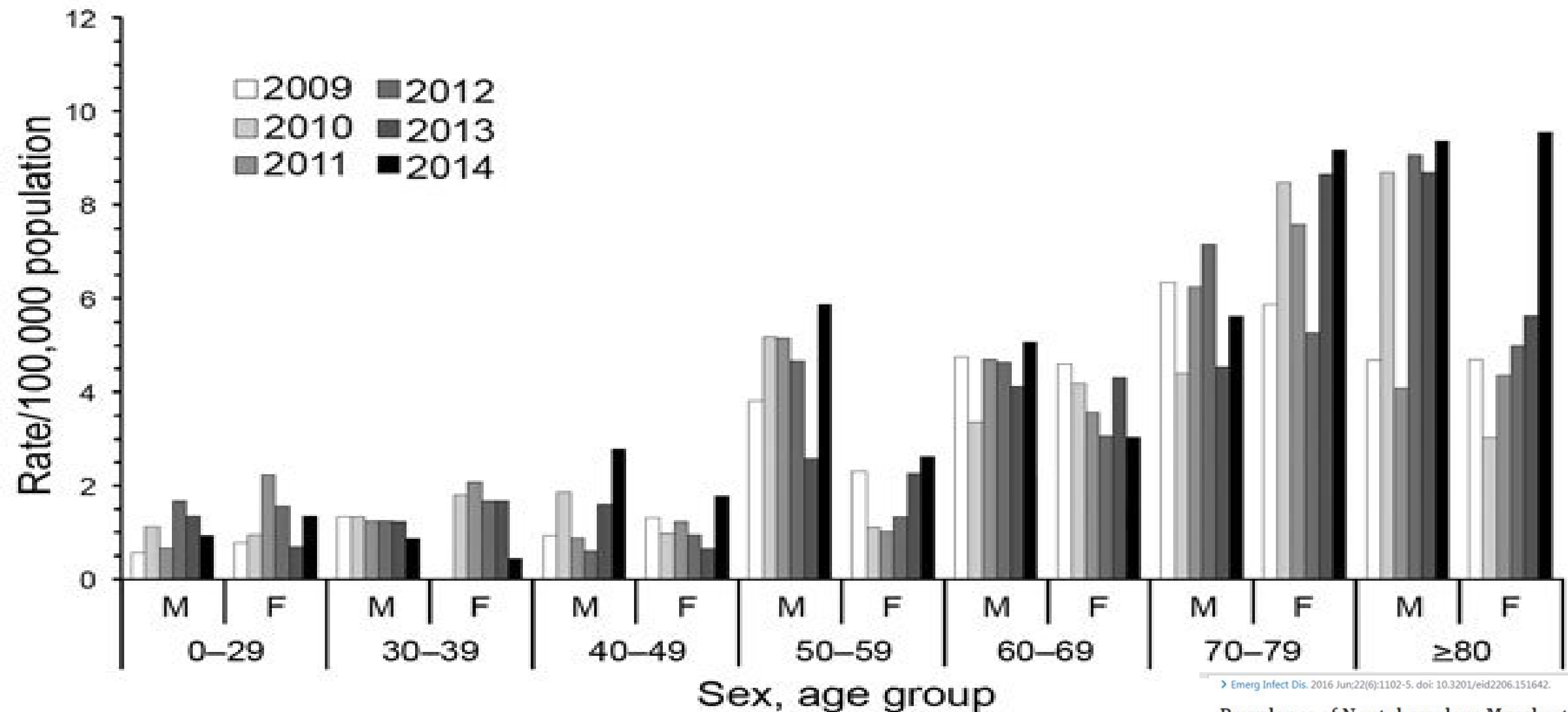


- ▶ Incremento prevalenza NTM-PD
 - ▶ Sottonotifica dei casi
 - ▶ Cause dell'incremento dei casi
 - ▶ Condizioni favorevoli nell'ambiente
 - ▶ Miglioramento diagnosi
 - ▶ Condizioni predisponenti nell'ospite
- 
- A series of three parallel white diagonal lines are located in the bottom right corner of the slide, extending from the bottom edge towards the right edge.

Incremento prevalenza NTM-PD

The Rise of Non-Tuberculosis Mycobacterial Lung Disease

Champa N. Ratnatunga^{1,2,3,4*}, Viviana P. Lutzky⁴, Andreas Kupz^{1,2}, Denise L. Doolan^{1,2}, David W. Reid⁴, Matthew Field^{1,2}, Scott C. Bell⁴, Rachel M. Thomson⁶ and John J. Miles^{1,2,5*}



Emerg Infect Dis. 2016 Jun;22(6):1102-5. doi: 10.3201/eid2206.151642.

Prevalence of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease, Germany, 2009-2014

Felix C Ringshausen, Dirk Wagner, Andrés de Roux, Roland Diel, David Hohmann, Lennart Hickstein, Tobias Welte, Jessica Rademacher

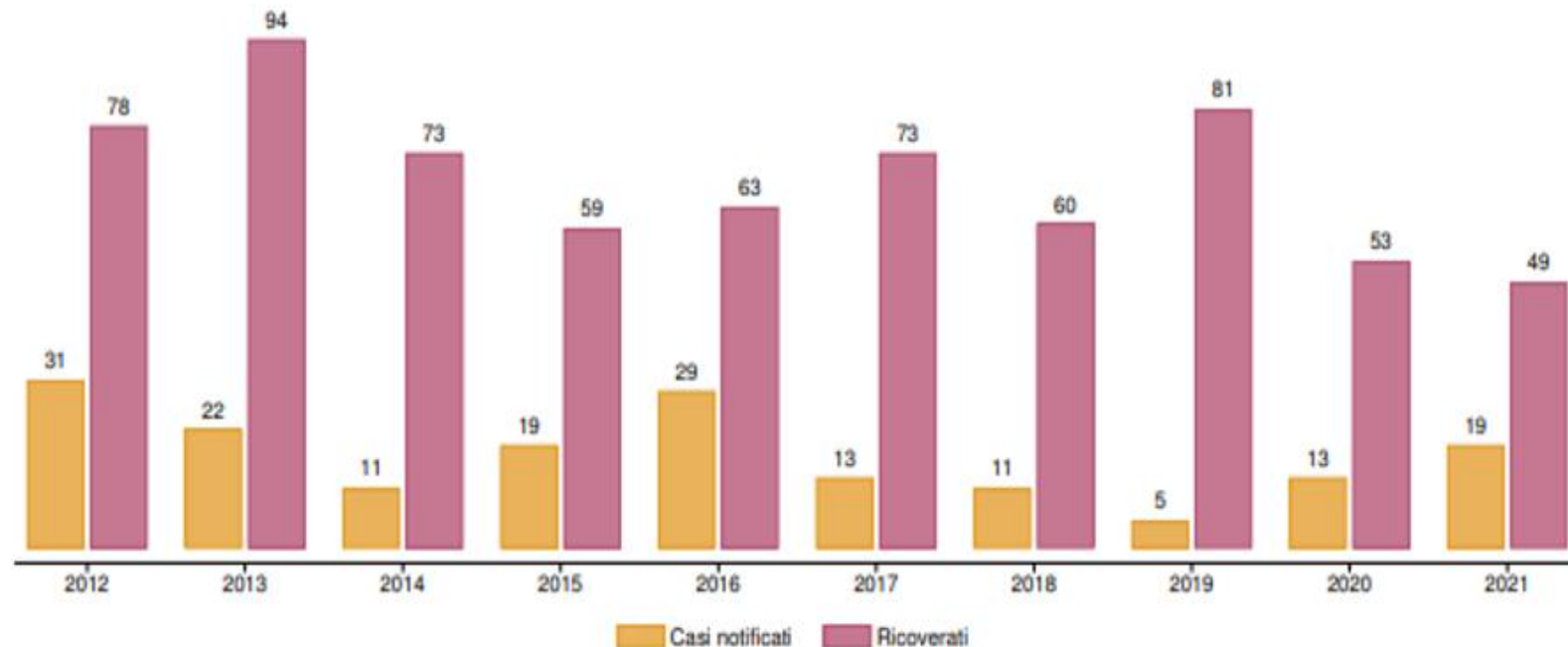
Figure 2 Prevalence rates of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease, by age group, sex, and year, Germany, 2009-2014.

SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Sottonotifica dei casi

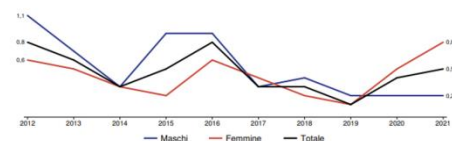
Nel triennio 2019-2021 i ricoveri nei Presidi ospedalieri della Toscana per Ntm-D sono stati 183 a fronte di 37 notifiche; tale dato conferma la tendenza, presente dal 2009, di un numero di ricoveri più elevato rispetto alle notifiche, confermando l'esistenza di un'importante sotto-notifica. Si evidenzia però una riduzione della forbice proprio dal 2019 al 2021 dove i ricoveri sono stati 49 a fronte di 19 notifiche, con un tasso di ricovero di 1,3 casi per 100.000 ab., in calo rispetto al 2,2 del 2019.

Numero di casi notificati di malattia e persone ricoverate per la malattia in strutture toscane per anno. Toscana, anni 2012-2021. Fonte: Ars su SIMI/PREMAI e Schede di dimissione ospedaliera - Sdo



LA SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE INFETTIVE IN TOSCANA

Tassi grezzi di casi notificati di malattia per anno, genere e totale. Toscana, anni 2012-2021. Fonte: Ars su SIMI/PREMAI.



Nell'ultimo triennio 2019-2021 le notifiche di Ntm-D hanno riguardato esclusivamente adulti sopra i 15 anni (nel 2021 solo over 35 anni), in particolare donne ultrasessantacinquenni. L'età mediana dei casi notificati nel 2021 è stata di 69 anni, in riduzione rispetto al 2019 (78), ma in aumento rispetto ai primi anni di sorveglianza (fine anni '90) quando si attestava attorno ai 50 anni.



Registro IRENE

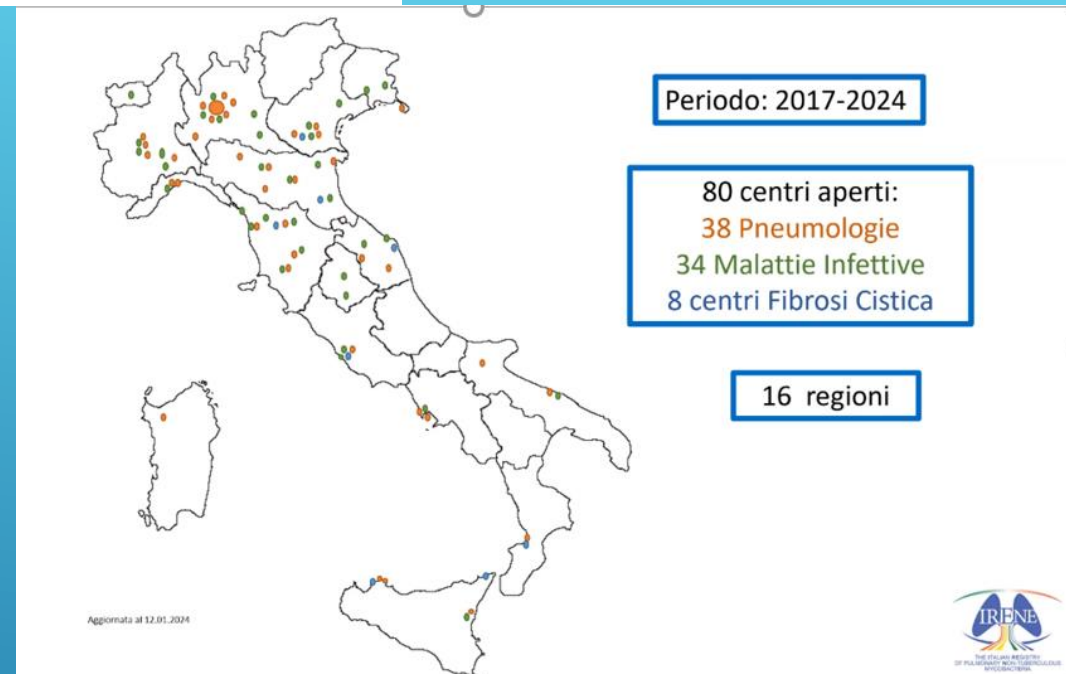
Osservatorio Italiano delle Micobatteriosi Polmonari Non-Tubercolari

- Promozione e diffusione delle informazioni sulla malattia: seminari, workshop e convegni
- Fellowship cliniche per giovani medici specializzandi (infettivologi e pneumologi)
- **NTM Consilium**
- Ruolo di advocacy che gravita intorno ad **Amantum (associazione di pazienti affetti da malattia da NTM).**



La maggior parte sono soggetti di sesso femminile, età mediana di 69 anni

- Bronchiectasie : nel 56%; BPCO nel 19%;
- Specie di NTM più diffusa: *M. avium* complex (68%),
- *M. kansasii* (11%) ; *M. xenopi* (8%) ; *M. abscessus* (4%); *M. chelonae* (3%).
- Successo terapeutico: 65% dei trattati



Fattori ambientali ed incremento NTM-PD

► Cambiamento climatico: incremento della frequenza e gravità dei disastri naturali

- (allagamenti, aerosolizzazione con diffusione di sostanze contenute nel terriccio: vanadio e molibdeno presenti nel terreno)
- Perdita di accesso alle cure, malnutrizione, stress che correla con immunodepressione



- Correlazione tra incidenza di NTM-PD e maggiore concentrazione nell'aria di benzopirene e particolato, quindi con inquinamento atmosferico che favorisce la infiammazione cronica del tessuto polmonare – tramite specie reattive dell'ossigeno

- L'ambiente urbano (con maggiore densità di popolazione) è associata alla infezione con *M.kansasii*, mentre le aree rurali sono associate a MAC

- ▶ **Immunodeficienza primitiva**
 - ▶ Deficit T-cellulare p del complemento
 - ▶ Deficit funzione macrofagica
 - ▶ Mutazioni IFN-gamma/IL-12
- ▶ **Immunodeficienza acquisita**
 - ▶ HIV-AIDS
 - ▶ Diabete
 - ▶ Alcolismo
 - ▶ IRC
- ▶ **Cause farmacologiche**
 - ▶ Corticosteroidi (orali o inalatori)
 - ▶ Antagonisti TNF-alfa
 - ▶ Trapianto di organo solido (soprattutto polmone)
 - ▶ Trapianto cellule staminali
 - ▶ Chemioterapia antitumorale

CONDIZIONI PREDISPONENTI NELL'OSPITE

- ▶ **NTM-Pulmonary Disease**
 - ▶ C. genetiche
 - ▶ Fibrosi cistica
 - ▶ Deficit alfa-1-antitripsina
 - ▶ Discinesia ciliare primitiva
 - ▶ Proteinosi alveolare
 - ▶ C. acquisite:
 - ▶ Bronchiectasie
 - ▶ BPCO
 - ▶ Neoplasie

Linee guida NTM 2020

Limitate alla malattia polmonare dell'adulto (non associata a fibrosi cistica e non associata ad HIV)

Focalizzate sul trattamento di
MAC, *M.kansasii*, *M.xenopi* , *M.abscessus*

Sono state esaminate 22 domande PICO
Hanno fornito 31 raccomandazioni per il trattamento NTM

CLINICI

- SINTOMI POLMONARI/SISTEMICI
- ESCLUSIONE DI ALTRE DIAGNOSI

RADIOLOGICI

- Nodulari
- Cavitarie
- Nodulari/cavitarie

MICROBIOLOGICI

- Colture positive da:
 - ≥ 2 campioni di escreato
 - ≥ 1 da BAL
 - 0
 - 1 campione bioptico + culturale

**ATS/IDSA Criteri
Diagnostici per NTM-
LD
nessuna differenza
dalle linee guida 2007**

Consensus management recommendations for less common non-tuberculous mycobacterial pulmonary diseases

Chen-Chang Liao, 250 C. Bridge, Brownsville, Georgia, David E. Griffith, Lawrence-Dougherty, jdk@comcast.net, Shrikant I. Joshi, Theodor E. Alberts, Kenneth M. Olson, McGill of Service, James F. Smith, Fredrick Tamm, Tom Whigmore, Robert Whitham, Charles J. Dwyer on behalf of the expert panel of geologic management of radioactive waste in a non-industrial repository (geological geology management)

	Number of drugs	Drugs	Duration of therapy	Comments
<i>M. chelonae</i>	Initial phase (x3); continuation phase (x2)	Azithromycin (once a day) or clarithromycin (twice a day); tobramycin IV (once a day or three times a week); imipenem-cilastatin (two to three times a day); moxifloxacin (once a day) or levofloxacin (once a day); or ciprofloxacin (twice a day); linezolid (once a day); clofazimine (once a day)	12 months beyond culture conversion	Very low level of evidence; drugs should be selected according to DST results when available; caution patients about aminoglycoside ototoxicity and nephrotoxicity; for mild to moderate disease an oral two-drug regimen could suffice, provided that DST has proven two such drugs to be active
<i>M. fortuitum</i>	Initial phase (x3); continuation phase (x2)	Moxifloxacin (once a day) or levofloxacin (once a day); or ciprofloxacin (twice a day); amikacin IV (once a day or three times a week); imipenem-cilastatin (two to three times a day); cefoxitin (two to three times a day); linezolid (once a day); co-trimoxazole (twice a day); (clofazimine [once a day]); (doxycycline [twice a day]) ⁷	12 months beyond culture conversion	Very low level of evidence; drugs should be selected according to DST results when available; the detection and management of underlying osseous disorders or aspiration is critical; fluoroquinolones are probably the most effective; there is natural resistance to macrolides; caution patients about ototoxicity and nephrotoxicity of aminoglycosides; for mild to moderate disease an oral two-drug regimen could suffice provided that DST has proven two such drugs to be active

NTM-PD=non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease; IV=intravenously; DST=drug susceptibility testing. *Drugs in brackets are non-preferred options.

Table 2: Treatment regimens for rapidly growing NTM-PD NTM a crescita rapida

Consensus management recommendations for less common non-tuberculous mycobacterial pulmonary diseases

Christopher Lange, Erik C. Stegner, International Commission, David E. Griffith, American Geophysical Union, Judith van Eggen, Stanford University, Theodore S. Moore, University of Illinois, Miguel Sanchez, James R. Suter, British Columbia, Clark Wiggins, British Petroleum, Charles A. Doolin, on behalf of the world's coastal nations for international cooperation in coastal zone management, and the coastal zone management community.

	Number of drugs	Drugs*	Duration of therapy	Comments
M gonorrhea	≥3	Azithromycin (once a day) or (clarithromycin (once a day)), ofloxacin (once a day), ethambutol (once a day), (moxifloxacin (once a day)), ceftriaxone (once a day), (amikacin IV (once a day)), (gentamicin IV (once a day))	≥2 months beyond culture conversion	Very low level of evidence; drugs should be selected according to DST results where available; moxifloxacin or amikacin may be used in cases of intolerance or drug resistance to macrolides, ofloxacin, or ethambutol
M multidrug	≥3	Azithromycin (once a day) or (clarithromycin (once a day)), ofloxacin (once a day), ethambutol (once a day), (amikacin IV (once a day or three times a week)), (moxifloxacin (once a day)), ceftriaxone (once a day)	≥2 months beyond culture conversion	Low level of evidence; drugs should be selected according to DST results where available; moxifloxacin or ceftriaxone can be used in case of intolerance or drug resistance to macrolides, ofloxacin, or ethambutol; amikacin should be added for certainty or severe disease; caution patients at risk of aminoglycoside ototoxicity and nephrotoxicity
M tubercle	≥3	Azithromycin (once a day) or (clarithromycin (once a day)), ofloxacin (once a day), ethambutol (once a day), (moxifloxacin (once a day)), (ceftriaxone (once a day)), (amikacin IV (once a day or three times a week))	≥12 months or ≥2 months beyond culture conversion if treatment with a macrolide, a rifampin, or ethambutol cannot be used	Very low level of evidence; drugs should be selected according to DST results where available; fluoroquinolones (moxifloxacin or levofloxacin), clarithromycin, or aminoglycosides (amikacin or gentamicin) can be used in case of intolerance or drug resistance to macrolides, rifampin, or ethambutol; caution patients about ototoxicity and nephrotoxicity of aminoglycosides
M virus	≥3	Azithromycin or (clarithromycin), moxifloxacin (once a day), co-trimoxazole (twice a day), dapsone (once a day), (amikacin IV (once a day or three times a week))	≥2 months beyond culture conversion	Very low level of evidence; drugs should be selected according to DST results where available; amikacin should be added for certainty or severe disease; co-trimoxazole and dapsone include contraindications; moxifloxacin, and co-trimoxazole; azithromycin, dapsone, and amikacin; or amikacin and moxifloxacin in combination with one or two additional drugs based on DST results with dapsone and amikacin being the most suitable options
M yeast/fungal	N/A	N/A	N/A	N/A

NI=intranasally; DST=drug susceptibility testing; NA=not applicable. *Drugs in brackets are non-preferred options. †In general, isolation of M. goodii from respiratory specimens represents transient colonisation or laboratory contamination; treatment should not be offered without corroborating evidence that this organism is causing invasive pulmonary disease. If treatment is necessary, DST can be performed, although no standard treatment can be recommended; a combination of a macrolide, rifampin, and ethambutol has been described as successful.

Table 3: Treatment regimens for slowly growing NTM-PD

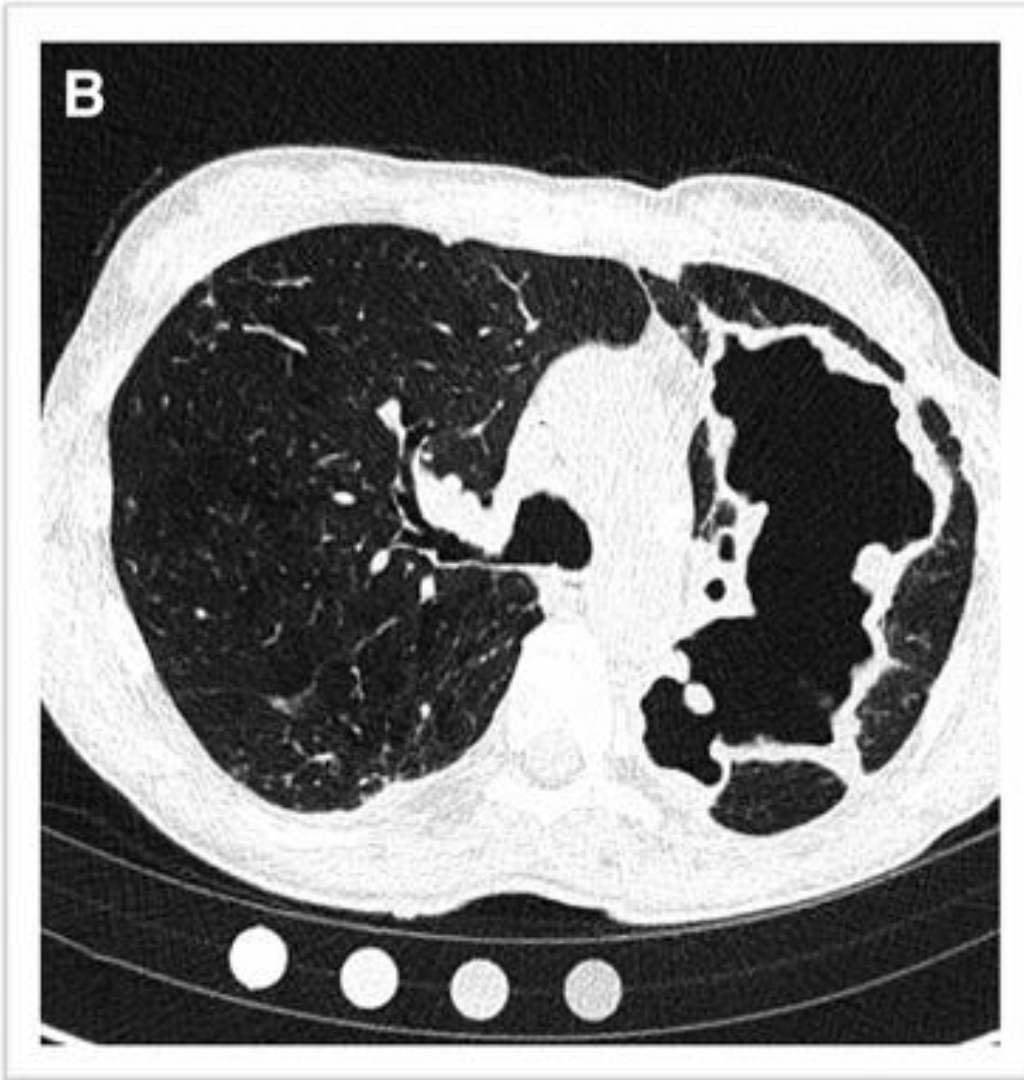
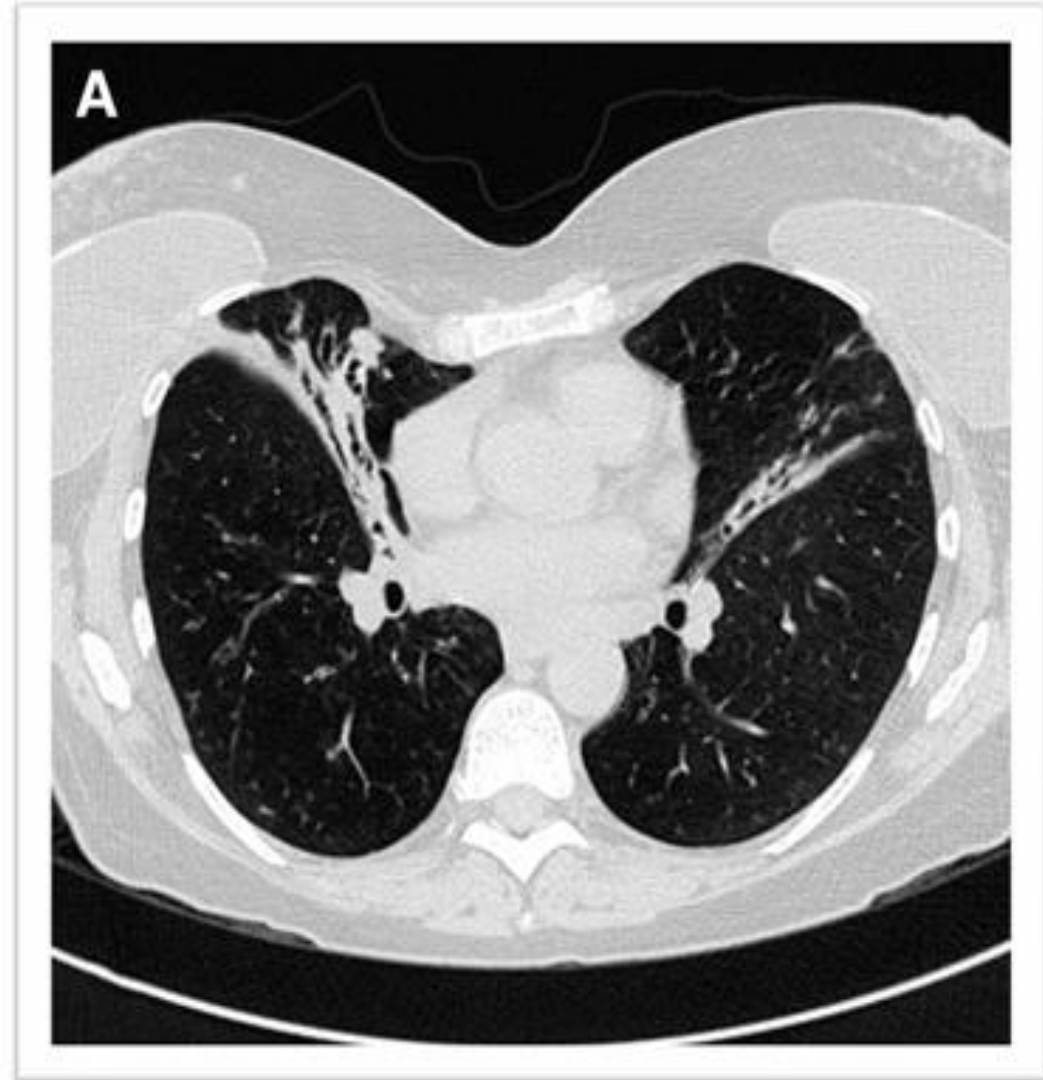
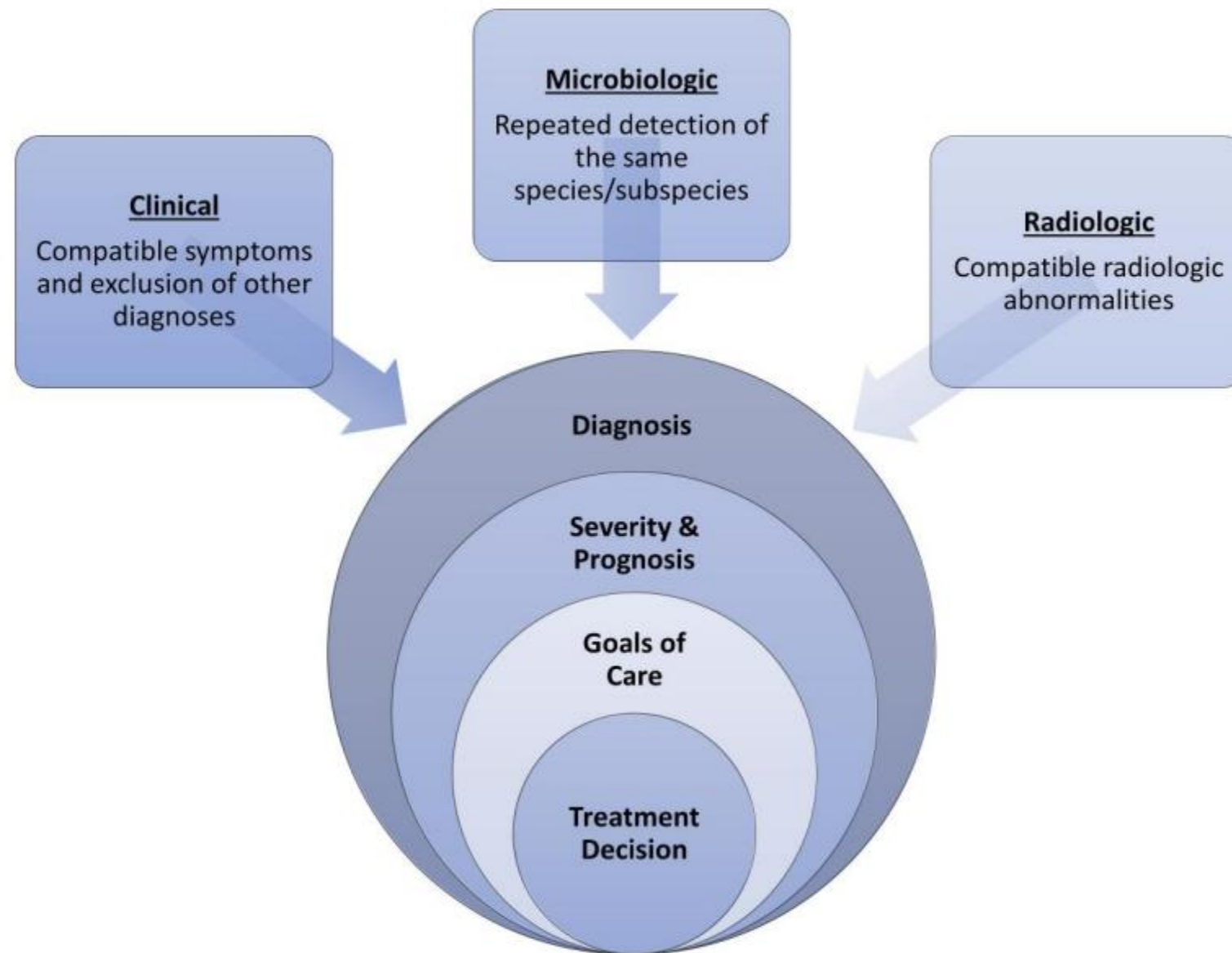


Figure 2. Axial chest computed tomography scans of 2 patients with *Mycobacterium avium* complex pulmonary diseases. *A*, A woman with a tall-slender build, pectus excavatum, and nodular bronchiectatic disease in the right middle lobe and lingula. *B*, A patient with fibrocavitary disease.

DIAGNOSI DI NTM-PD



- ▶ Sintomi compatibili con NTM
- ▶ alterazioni radiologiche
 - ▶ Meglio valutabili con TC
- ▶ Riconcontro microbiologico ripetuto
 - ▶ Esami ripetuti dell'espettorato, almeno 3 in giorni separati
- ▶ Esclusione di altre diagnosi

Figure 4. A conceptualization of the evaluation process for a patient with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. The diagnosis requires meeting all 3 major criterial categories: clinical, radiologic, and microbiologic [1]. Following the diagnosis is a stepwise assessment of the disease severity and patient prognosis, goals of care, and finally, treatment. Clinical, radiologic, and microbiologic characteristics also inform severity and prognosis and thus influence goals of care and the treatment decision.

In favour of starting treatment

- Extension of lung disease (number and size of cavities, nodules, lung lobes involved, etc.)
- Severity of symptoms
- Pre-existing lung diseases
- Immune-deficiencies
- Number and severity of comorbidities
- Age



In favour of withholding treatment

- Poor performance status
- Limited clinical impact
- Alternative causing agents (bacteria, fungi, etc.)
- Intolerance to antibiotics and to long lasting therapies
- Potential for reinfection
- Patient's preferences

Aspetto radiologico con estensione
o/e aspetti di cavitazione
Rapida evoluzione del quadro
radiologico
Basso BMI (< 18,5 kg/m²)
Elevati indici di flogosi,
ipoalbuminemia



Drugs for treating infections caused by non-tubercular mycobacteria:
a narrative review from the study group on mycobacteria of the Italian
Society of Infectious Diseases and Tropical Medicine

A. Calcagno et al
Infection (2024) 52:737–765

OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO

- ▶ **Miglioramento clinico/radiologico/
conversione delle colture**
 - ▶ **trattamento va proseguito fino ad
almeno 12 mesi successivamente
al riscontro di esame colturale
negativo**
 - ▶ Fatta eccezione per *M. kansasii* e *M. szulgai*
dove è sufficiente un periodo complessivo di
terapia di 12 mesi
- ▶ **Bloccare la progressione della
malattia**
- ▶ **Alleviare i sintomi**
- ▶ **Garantire la qualità della vita**

- ▶ **Il paziente deve essere
informato**
 - ▶ Incertezza del risultato del
trattamento
 - ▶ Il trattamento richiede
tempi lunghi (minimo 12
mesi)
 - ▶ Presenza di effetti
collaterali
 - ▶ Possibili recidive o
reinfezioni

- ▶ Gli esiti del trattamento nell'intera popolazione dello studio hanno incluso un esito negativo nel 35,3% dei pazienti:
 - ▶ interruzione del trattamento nel 13,5%
 - ▶ recidiva nell'11,2%,
 - ▶ reinfezione nel 5,3%,
 - ▶ fallimento del trattamento nel 4,1%
 - ▶ ricaduta nell'1,2%.
- ▶ La ragione principale dell'interruzione del trattamento è stata l'intolleranza al farmaco.

- Among 170 patients (68.2% females; median age: 68 years),
- NTM-LD was mainly due to *M. avium* complex (MAC) (71.2%), *M. kansasii* (9.4%) and *M. xenopi* (7.1%).

Real-life evaluation of clinical outcomes in patients undergoing treatment for non-tuberculous mycobacteria lung disease: A ten-year cohort study

Stefano Aliberti ^{a,b,1}, Giovanni Sotgiu ^{c,1}, Paola Castellotti ^d, Maurizio Ferrarese ^d, Lisa Pancini ^d, Ana Pasat ^a, Nicolò Vanoni ^{a,b}, Maura Spotti ^b, Ester Mazzola ^e, Andrea Gramegna ^{a,b}, Laura Saderi ^c, Carlo Federico Perno ^{e,f}, Jakko van Ingen ^g, Luigi Ruffo Codecasa ^{d,2,*}, Francesco Blasi ^{a,b,2}

I. Treat underlying **comorbidities**, optimize **nutrition**, prescribe **airway clearance therapy***

II. If macrolide-susceptible, add a **macrolide**

III. If an SGM, add **ethambutol** irrespective of MIC

IV. Add 1-5 **other antimicrobials**^a for a total of 3-5 depending on NTM and disease severity

V. If aminoglycoside-susceptible and severe^b/treatment-limited^c, add an **IV aminoglycoside** or **ALIS**

VI. If severe^b/treatment-limited^c, evaluate candidacy for **surgery**^d or **clinical trial**

I. Treat underlying **comorbidities**, optimize **nutrition**, prescribe **airway clearance therapy***

II. If macrolide-susceptible, add a **macrolide**

Macrolidi

«Backbone» della terapia per NTM

Macrolidi rappresentano importante componente della terapia

Correlazione tra sensibilità del ceppo ai macrolidi ed outcome favorevole del regime terapeutico

La resistenza ai macrolidi è correlata a riduzione significativa della negativizzazione delle colture e ad incrementata mortalità

Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B, Zhang Y, Pan X, Girard W, Nelson K, Caccitolo J, Alvarez J, Shepherd S, Wilson R, Graviss EA, Wallace RJ. Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in Mycobacterium avium complex lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:928–34.

VI. If severe / treatment-limited, evaluate candidacy for surgery^d or clinical trial

I. Treat underlying **comorbidities**, optimize **nutrition**, prescribe **airway clearance therapy***

II. If macrolide-susceptible, add a **macrolide**

III. If an SGM, add **ethambutol** irrespective of MIC

IV. Add 1-5 **other antimicrobials**^a for a total of 3-5 depending on NTM and disease severity

V. If aminoglycoside-susceptible and severe^b/treatment-limited^c, add an IV **aminoglycoside** or **ALIS**

VI. If severe^b/treatment-limited^c, evaluate candidacy for **surgery**^d or **clinical trial**

Selection based on guideline or consensus recommendations, antimicrobial susceptibility testing, patient tolerability, drug accessibility, and expert opinion

Treatment-limited^c includes either macrolide loss, ethambutol loss for antimicrobial susceptibility testing, loss of the most potent antimicrobial for that NTM, or treatment-refractory.

“Severe” includes either extensive radiologic abnormalities or cavitation.

Surgery is indicated if disease is focal and severe/treatment-limited.

Linee guida NTM 2020: trattamento MAC



Malattia polmonare refrattaria da MAC : Esame colturale dell'espettorato positivo dopo ≥ 6 mesi di terapia basata sulle linee guida

- Valutare aderenza alla terapia
- Ripetere esame colturale con prove di sensibilità
 - TDM

Intensificazione del trattamento

- da somministrazione tri-settimanale a quotidiana
- **amikacina liposomiale in sospensione aerosol**

Considerare in associazione:

Clofazimina
Bedaquilina

Amikacina in formulazione liposomiale ARIKAYCE

- NTM da MAC refrattaria al trattamento di prima linea, e/o con opzioni terapeutiche limitate.
- Adulti, non FC
- In regime antibiotico combinato , per 12 mesi dopo conversione delle colture dell'espettorato
- Penetra nel biofilm, incrementa la concentrazione di amikacina nei macrofagi, riducendo la tossicità sistemica del farmaco
- R.A, respiratorie: Disfonia, tosse, dispnea, broncospasmo
- Trials clinici in pazienti -naïve MAC -PD



Risposta al trattamento

➤ Visite di follow-up

- Ogni 1-3 mesi per valutare risposta al trattamento ed eventuali effetti avversi
- Valutazione esami colturali dell'espettorato ogni 1-2 mesi per confermare la negativizzazione colturale
- Controllo radiologico (TC torace con bassa dose) ogni 6-12 mesi
 - In studio markers correlabili con la risposta alla terapia
 - IL-17/IL-23
 - CA19-9

Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease • CID 2024;79 (15 October) • e31

• Sorveglianza post-trattamento

- Individualizzata e guidata dalla eventuale presenza di sintomi
- Frequenza annuale in presenza di stabilità sintomatologica

Assessing Response to Therapy for Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease: Quo Vadis?

Christopher Vinnard^{1*}, Alissa Mezochow², Hannah Oakland³, Ross Klimasberg³.

Declining levels of IL-17 and IL-23 during follow-up were associated with treatment failure, suggesting that continued impairment of the IL-17 pathway reflects ongoing disease processes

CA 19-9 was examined as biomarker of treatment response among 24 patients with NTM lung disease in South Korea (Hong et al., 2016)

ALTRI APPROCCI TERAPEUTICI

- ▶ Apramicina
 - ▶ Omadaciclina
 - ▶ Associazione di beta-lattamici (imipenem-ceftarolina o amoxicillina – cefuroxima)
 - ▶ Epetraborole
 - ▶ SPR720
 - ▶ Micobatteriofagi
 - ▶ Gallio (inalatorio)
- Brensocatib
 - **Glutazione**
 - **Fattore di stimolazione delle colonie di granulociti-macrofagi (per via inalatoria)**
 - **Metformina, statine, resveratrolo: incrementano la risposta immunitaria contro MTBC**

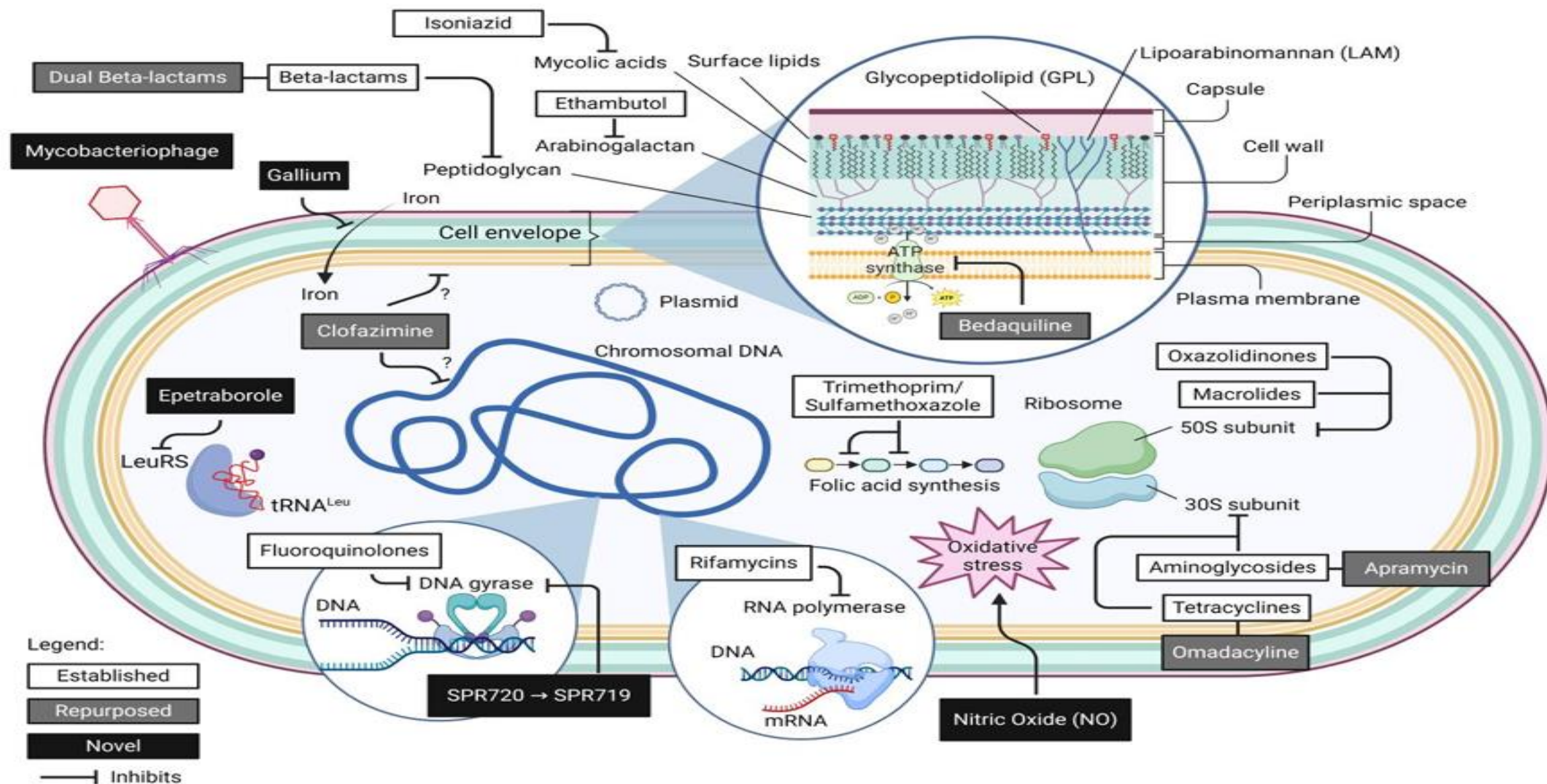
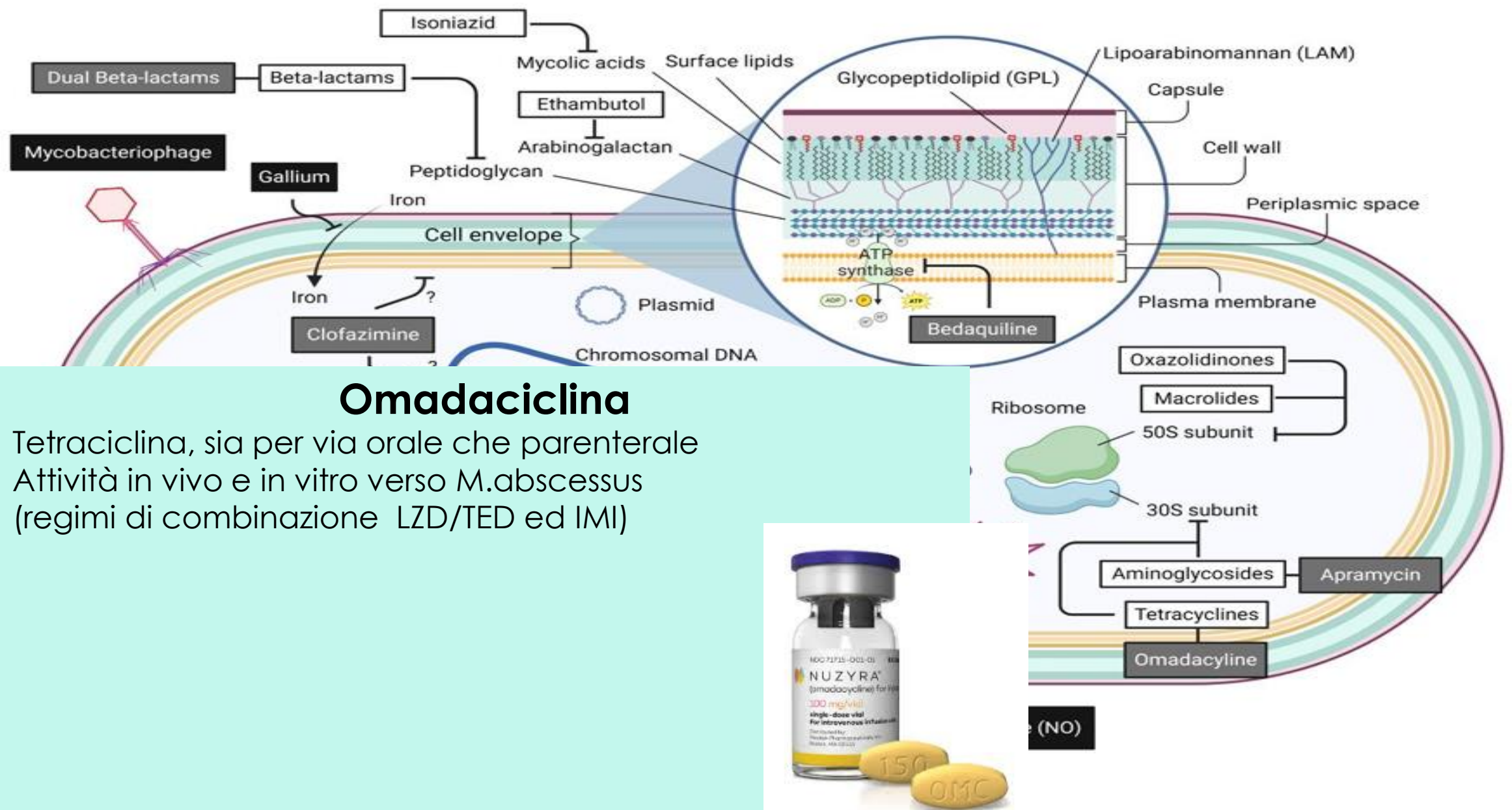
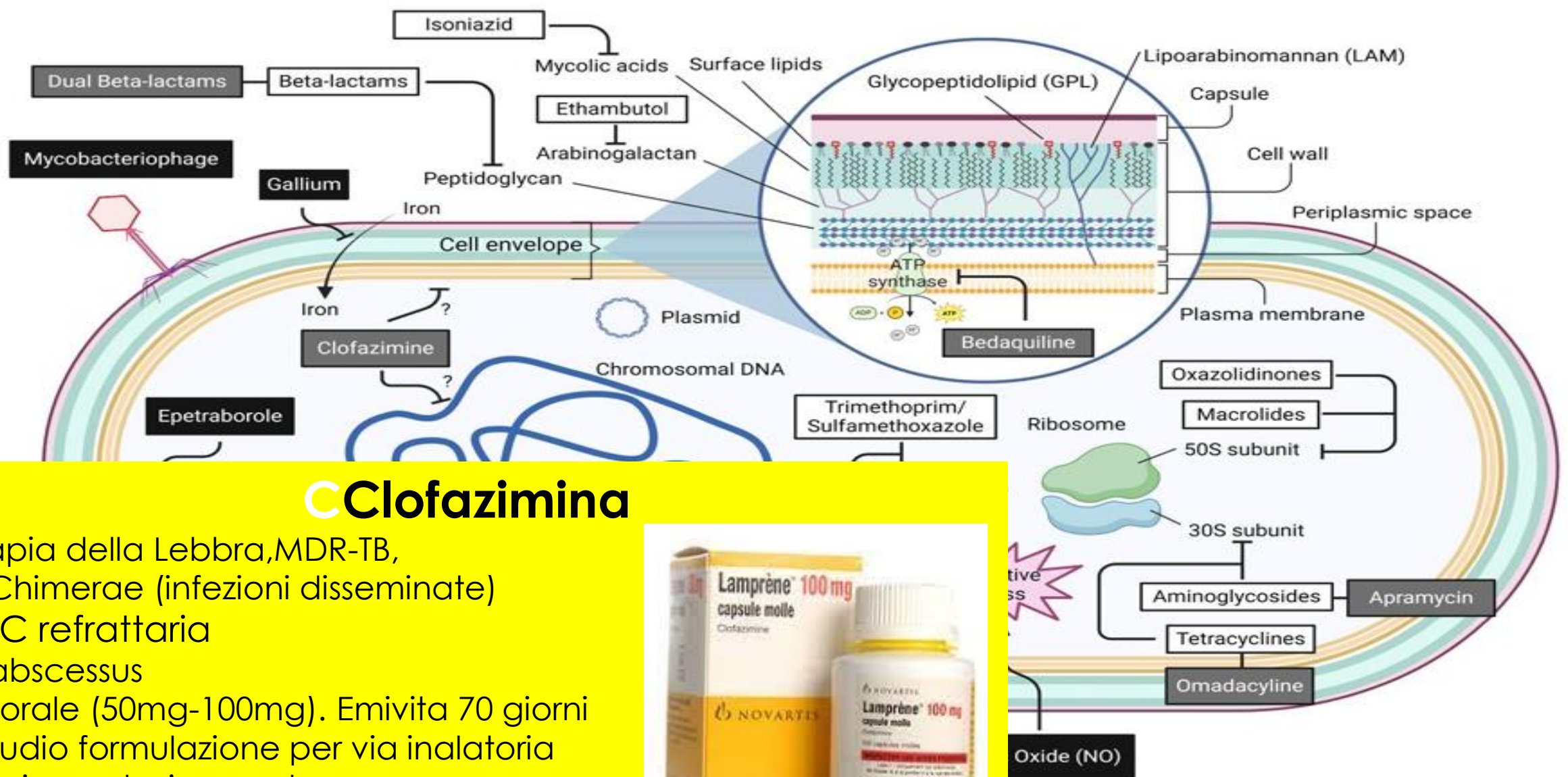


Figure 1. An illustration of the cellular biology of a nontuberculous mycobacterium and the sites of action for established, repurposed, and novel pathogen-directed therapeutics.



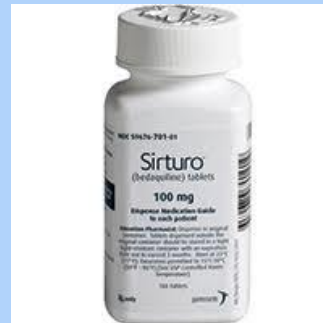
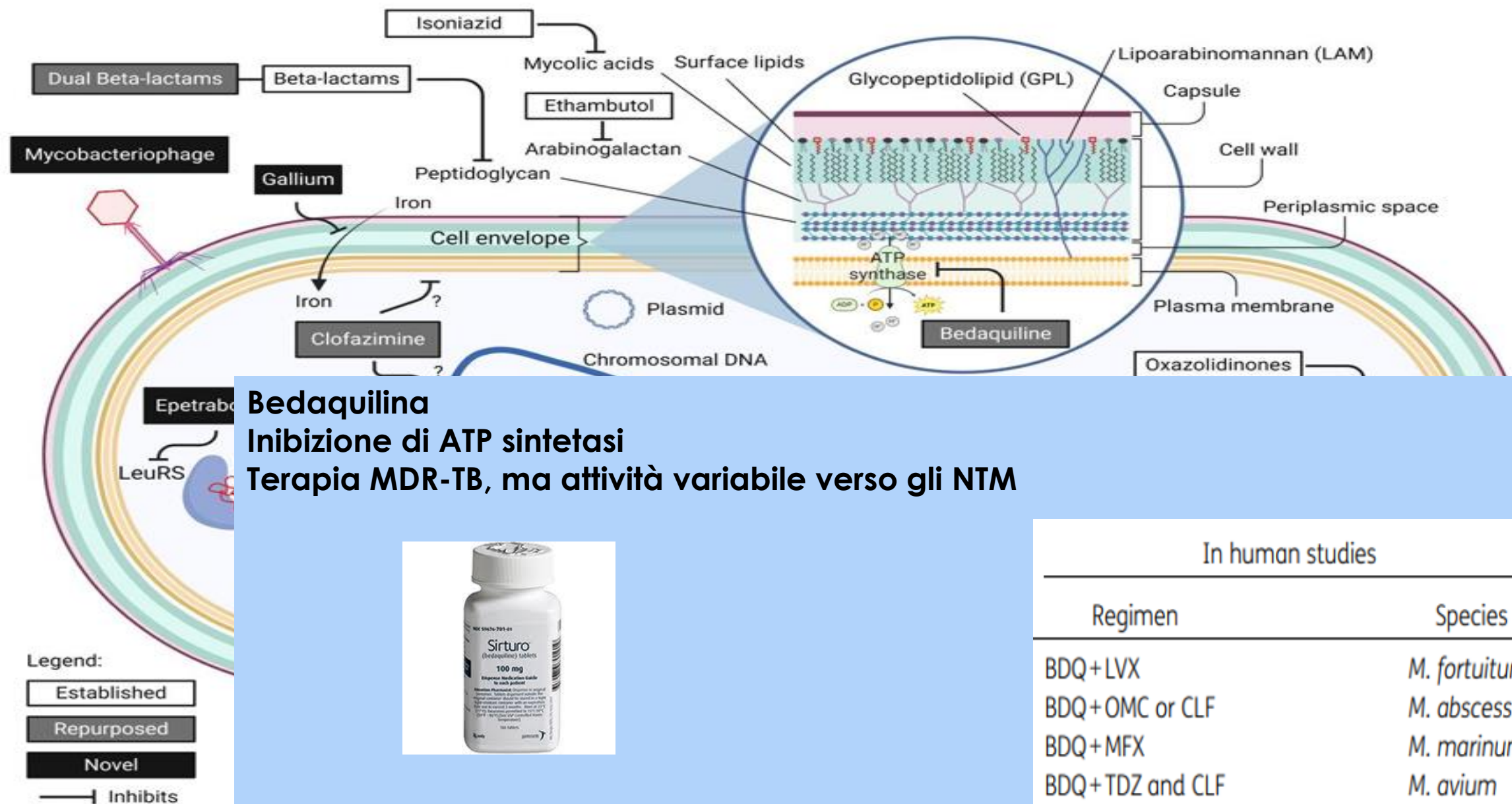


Clofazimina

Terapia della Lebbra, MDR-TB,
 M. Chimerae (infezioni disseminate)
 MAC refrattaria
 M. abscessus
 Via orale (50mg-100mg). Emivita 70 giorni
 In studio formulazione per via inalatoria
 Iperpigmentazione cutanea,
 Intervallo Q-T
 allucinazioni



on for established, repurposed, and novel pathogen-directed



In human studies	
Regimen	Species
BDQ + LVX	<i>M. fortuitum</i>
BDQ + OMC or CLF	<i>M. abscessus</i>
BDQ + MFX	<i>M. marinum</i>
BDQ + TDZ and CLF	<i>M. avium</i>

Figure 1. An illustration of the cellular biology of a nontuberculous mycobacterium and the sites of action for established, repurposed, and novel pathogen-directed therapeutics.

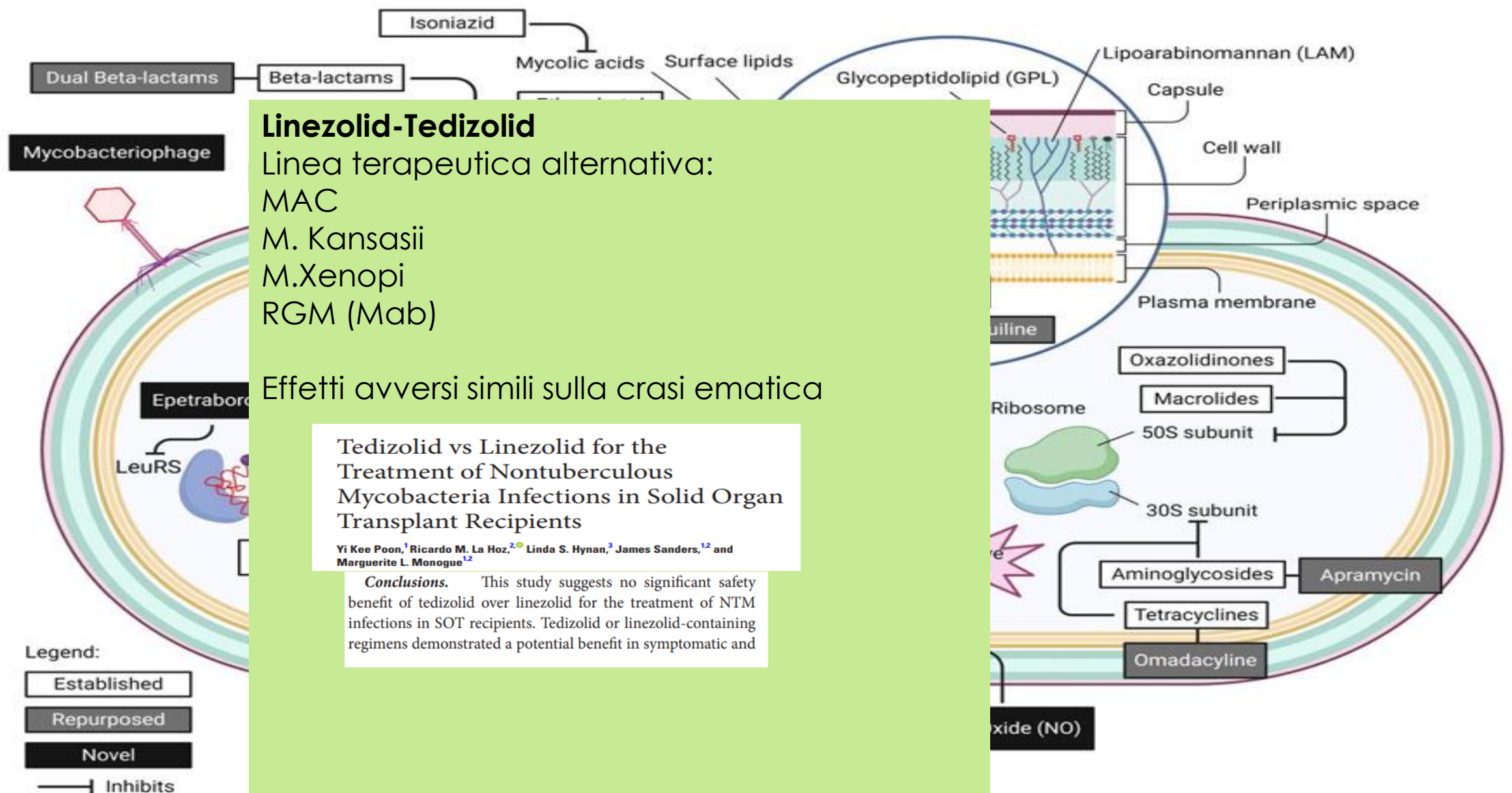


Figure 1. An illustration of the cellular biology of a nontuberculous mycobacterium and the sites of action for established, repurposed, and novel pathogen-directed therapeutics.

Imipenem-ceftarolina verso M. abscessus
Amoxicillina-cefuroxime verso MAC

Gallio

Gallio per via inalatoria: efficace in vitro verso MAC e M. abscessus

Waterer G. Beyond antibiotics for pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. Curr Opin Pulm Med 2020; 26:260–6.

Apramicina

Aminoglicoside, uso veterinario, battericida verso M. abscessus

Moore JE, Koulianos G, Hardy M, Misawa N, Millar BC. Antimycobacterial activity veterinary antibiotics (apramycin and framycetin) against Mycobacterium abscessus: implication for patients with cystic fibrosis. Int J Mycobacteriol 2018; 7:265–7.

Epetraborole

leucyl-tRNA synthetase inhibitor

Via orale

In studio per la sua attività verso M. abscessus

Glutathione

Metformina

GM-CSF inalatorio (stimola attività dei macrofagi)

Thomson RM, Loebinger MR, Burke AJ, Morgan LC, Waterer GW, Ganslandt C. OPTIMA: an open-label, non-comparative pilot trial of inhaled molgramostim in pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. Ann Am Thorac Soc 2023; 21:568–76

Figure 1. An illustration of the cellular biology of a nontuberculous mycobacterium and the various therapeutic targets.

REAZIONI AVVERSE AI FARMACI NELLA TERAPIA PER NTM

farmaco	Reazioni avverse	Monitoraggio
Azitromicina	Gastrointestinale Epatotossicità QTc prolungato Tinnito o perdita udito	Monitoraggio clinico Test di funzionalità epatica Ecg audiogramma
Etambutolo	Tossicità oculare neuropatia	Visita oculistica, discriminazione dei colori, campimetria Monitoraggio clinico
Rifampicina/rifabutina	Epatotossicità Ipersensibilità Citopenia Tossicità oculare (Rfb)	Emocromo con formula Tests di funzionalità epatica Monitoraggio clinico
Amikacina (e.v.)	Disturbi elettrolitici Ototoossicità Nefrotossicità Tossicità vestibolare	Elettroliti sierici (Ca, Mg, K) Audiogramma Creatinina, azotemia Monitoraggio clinico
Amikacina liposomiale	Tosse, dispnea, disfonia, tossicità vestibolare, ototoossicità Nefrotossicità	Audiogramma Creatinina, azotemia, Monitoraggio clinico
isoniazide	Epatite Neuropatia periferica	Tests di funzionalità epatica Monitoraggio clinico

**REAZIONI
AVVERSE
AI
FARMACI
NELLA
TERAPIA
PER NTM**

farmaco	Reazioni avverse	Monitoraggio
	Prima di effettuare la sospensione del trattamento, valutare attentamente l'entità della intolleranza farmacologica soprattutto nei confronti di farmaci quali: macrolidi, etambutolo, rifamicine, ed aminoglicosidi Controllare con terapie sintomatiche le intolleranza «lievi»: nausea o moderati sintomi gastrointestinali Spostare assunzione nel corso della giornata (bed-time) può migliorare la intolleranza gastrica Sostituire claritromicina con azitromicina	• Allungamento QTc: • valutare elettroliti plasmatici • Controllare contemporanea assunzione di farmaci che influiscono sul QTc • Etambutolo • Sospeso permanentemente solo dopo accertamento di neurite ottica • TDM, esame funzione renale ed audiometrico: per prevenire le tossicità da aminoglicosidi
isoniazide	Epatite Neuropatia periferica	Monitoraggio clinico



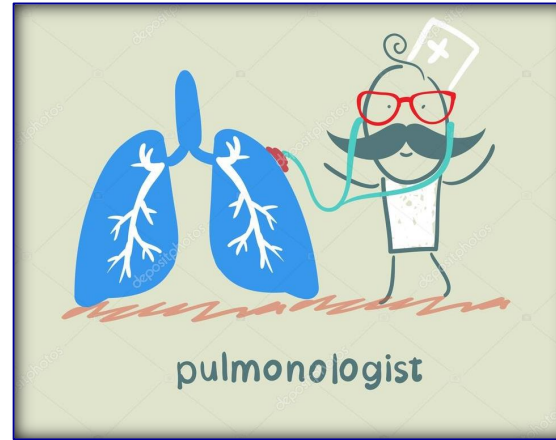
Le NTM:
infettivologo e pneumologo a confronto

Claudio Fabbri Michela Grazzini

Malattie Infettive e Pneumologia e Endoscopia bronchiale
S Jacopo e SS Cosma e Damiano

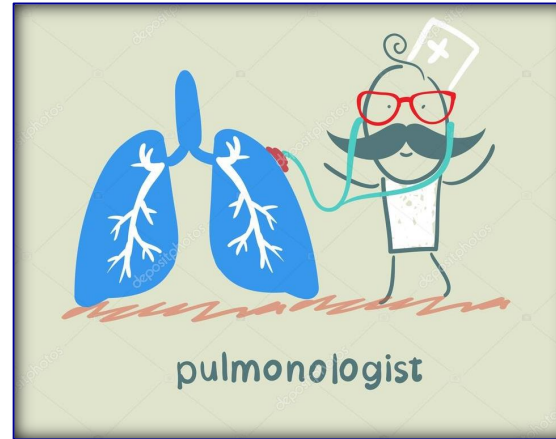
Micobatteriosi (TB): Chi se ne occupa

XIX secolo
parte XX secolo

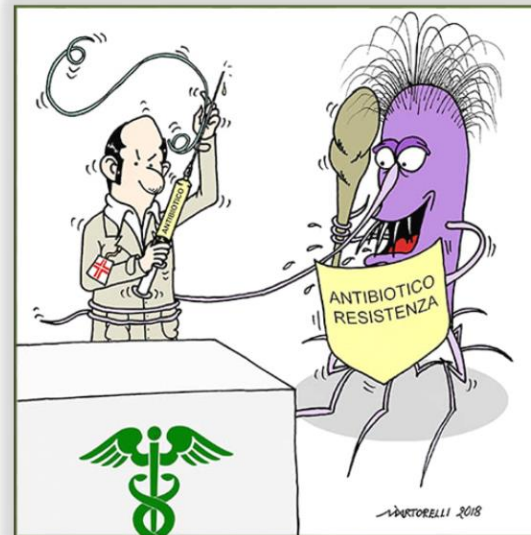


Micobatteriosi: Chi se ne occupa

XIX secolo
parte XX secolo



XX secolo



Micobatteriosi: Chi se ne occupa (ChatGPT)

- Riduzione dei casi di TB (l'ultimo sanatorio è stato chiuso nel 1997 (Campi di Norcia Umbria))
- Patologie sistemiche
- Gestione terapeutica complessa, prolungata nel tempo e che necessita di monitoraggio delle tossicità
- Aumento delle infezioni opportunistiche e dei pazienti immunocompromessi
- Farmacoresistenza e cambiamento delle linee guida

NTM-PD

interessamento polmonare (65-90%)

La NTM-PD è una patologia complessa e di difficile gestione diagnostica e terapeutica e, seppur rara, con notevole impatto in termini di qualità di vita e mortalità che rende necessario un approccio multidisciplinare, con il coinvolgimento di varie figure sia nella fase diagnostico-terapeutica sia nella fase di follow up e nella gestione delle eventuali complicanze.

XXI secolo

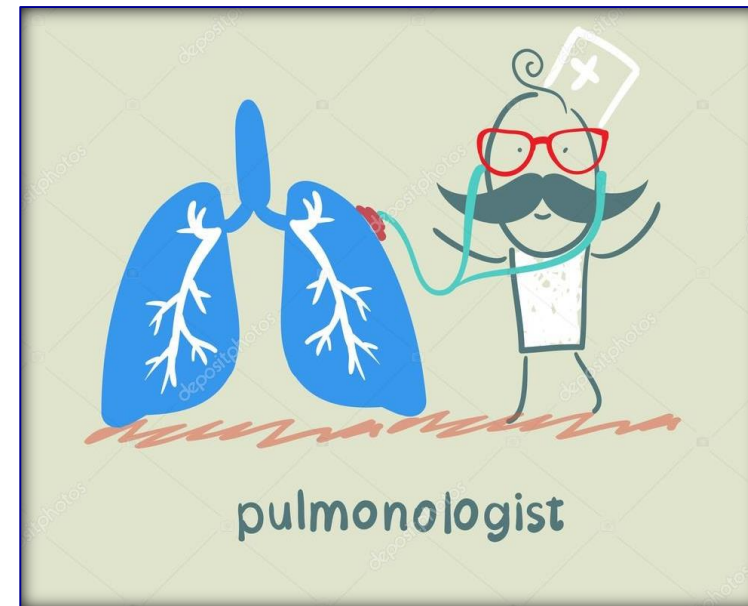
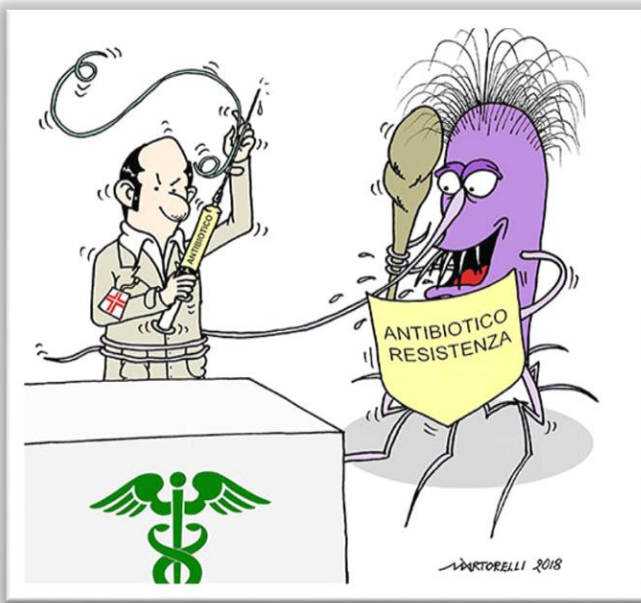
GRUPPI MULTIDISCIPLINARI



GMM (NT)

Gruppo **M**ultidisciplinare **M**icobatteriosi (**N**on **T**ubercolari)

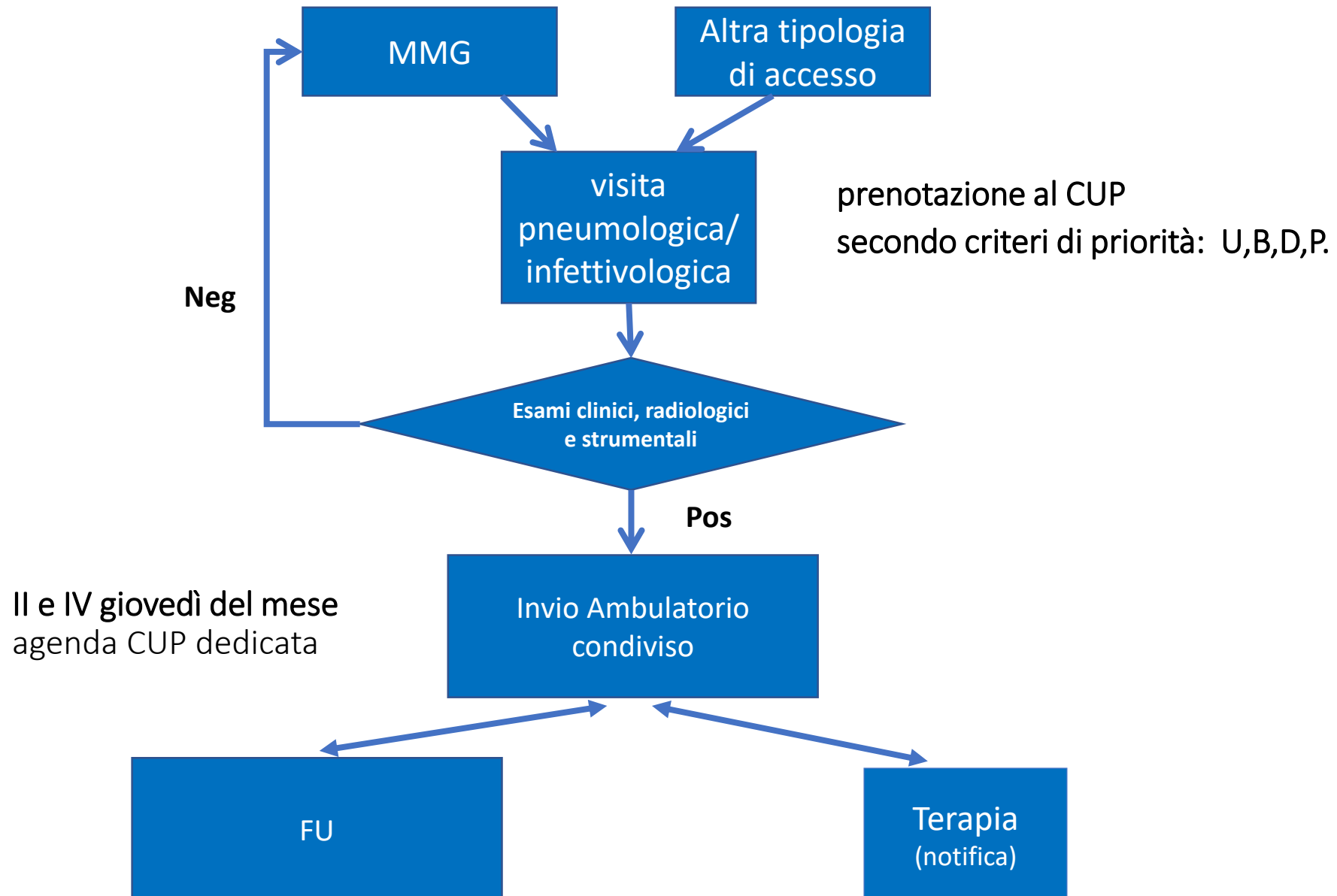
- Condividere le scelte diagnostiche e terapeutiche
- Creare maggiore expertise anche concentrando la casistica
- Fare formazione
- Coinvolgere i pazienti ed i MMG
- Creare un PDTA
- Ricerca clinica (Progetto IRENE: <https://www.registroirene.it/>)



GESTIONE CONDIVISA

Da alcuni anni abbiamo istituito un ambulatorio dedicato, condiviso Pneumologo Infettivologo, con la possibilità di prenotazione mediante agenda dedicata CUP.

NTM-PD Ambulatorio condiviso



paziente con colonizzazione da NTM senza criteri di malattia

paziente con colonizzazione da NTM	
Screening eziologico/sistema immunitario	
valutazione clinica periodica	6-12 mesi mesi o a giudizio clinico
ripetizione colture materiale respiratorio	6-12 mesi
rivalutazione radiologica (radiogramma del torace o HRCT a discrezione del clinico)	a 3, 6 o 12
Ottimizzazione della gestione delle comorbidità respiratorie e non	

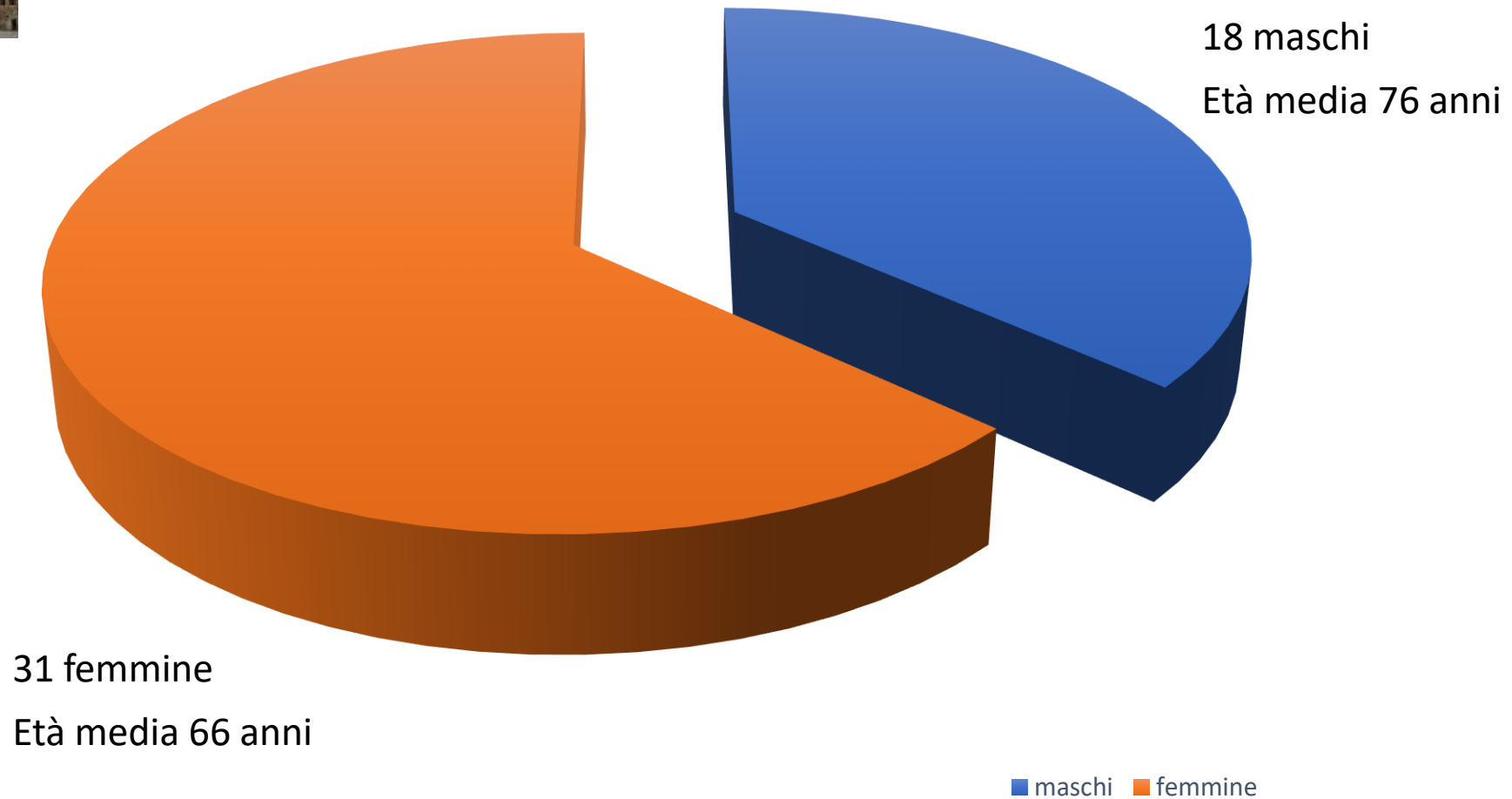
Terapia

paziente con infezione da NTM-PD

Esame/procedura DOPO INIZIO TRATTAMENTO	Indicazioni
Visita infettivologica/Pneumologica	una volta al mese per i primi due mesi, poi a giudizio clinico ogni 2-3 mesi
Esami ematochimici	a 2 e 4 settimane, poi a giudizio clinico ogni 1-2 mesi
PFR	ogni 6 mesi almeno con spirometria semplice, meglio se con pletismografia e DLCO (specie se pre-esistenti patologie respiratorie croniche), 6'WT
Rx torace	una volta al mese per i primi 2-3 mesi e poi ogni 2-4 mesi
TC torace	dopo inizio terapia (ogni 4 o 6 mesi) e al termine del trattamento; anticipare in caso di peggioramento clinico
Escreato coltura	ogni 4 settimane fino a 3 escreti consecutivi negativi e poi a fine trattamento. Dopo la fine del trattamento ogni 4-12 settimane per un anno.
antibiogramma	in caso di mancata negativizzazione dell'esame colturale a 6 mesi di terapia
ECG	a 2 e 4 settimane, poi a giudizio clinico ogni 1-2 mesi
v. oculistica	se riferite alterazioni
v. ORL	se riferite alterazioni
TDM	se disponibile in caso di eventi avversi

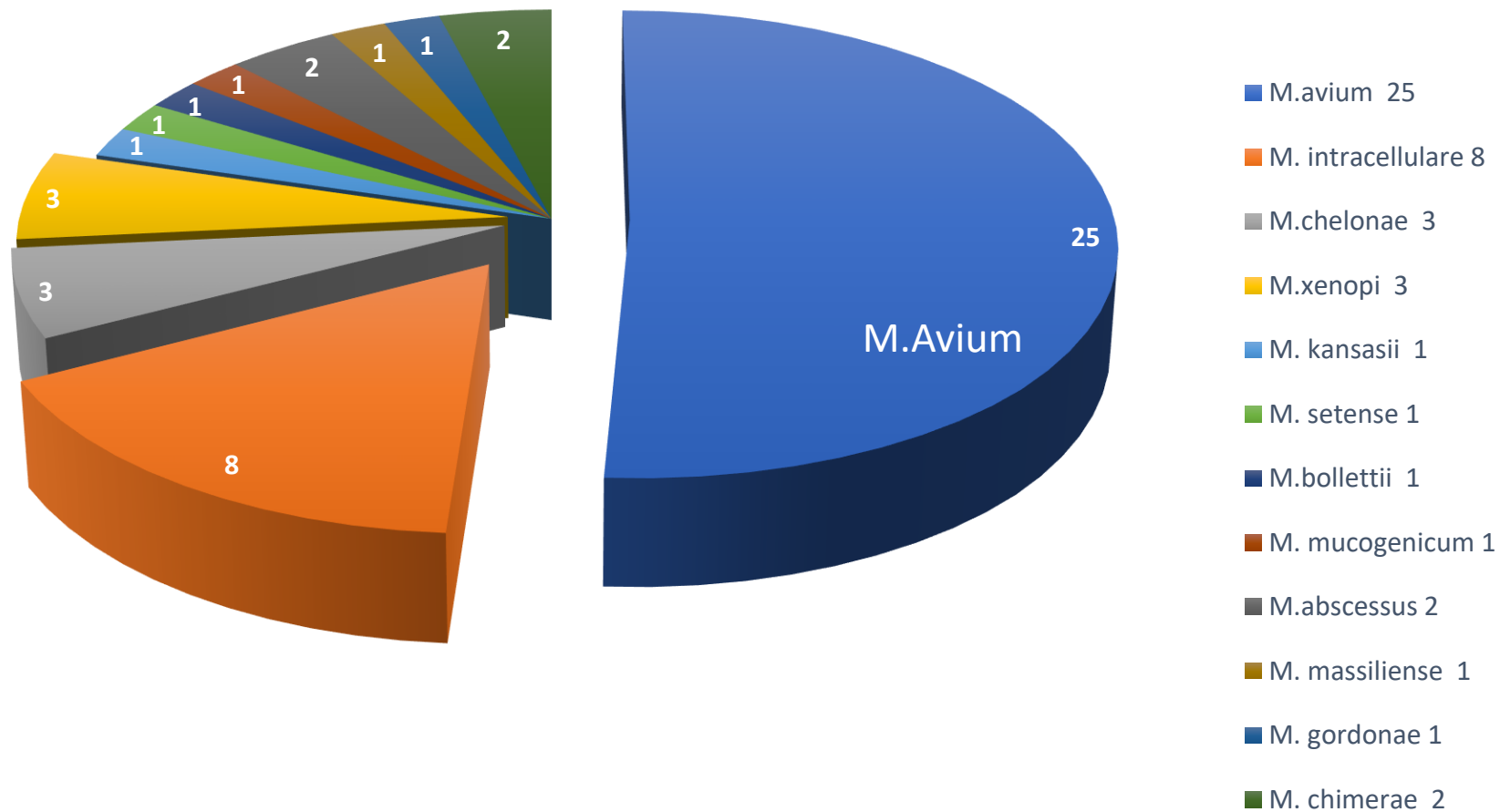


NTM-PD Dal 2017 a Pistoia, 49 casi



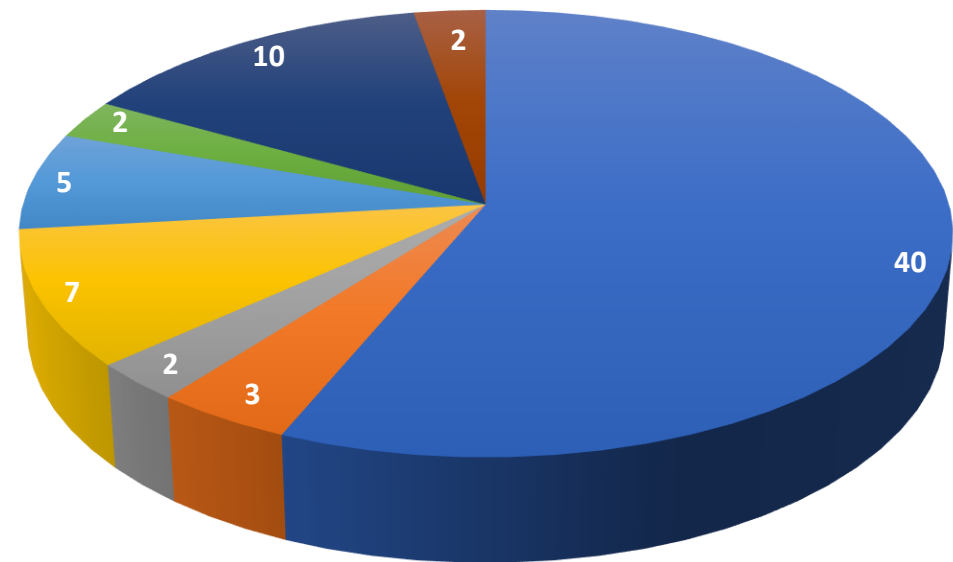


NTM-PD isolamenti



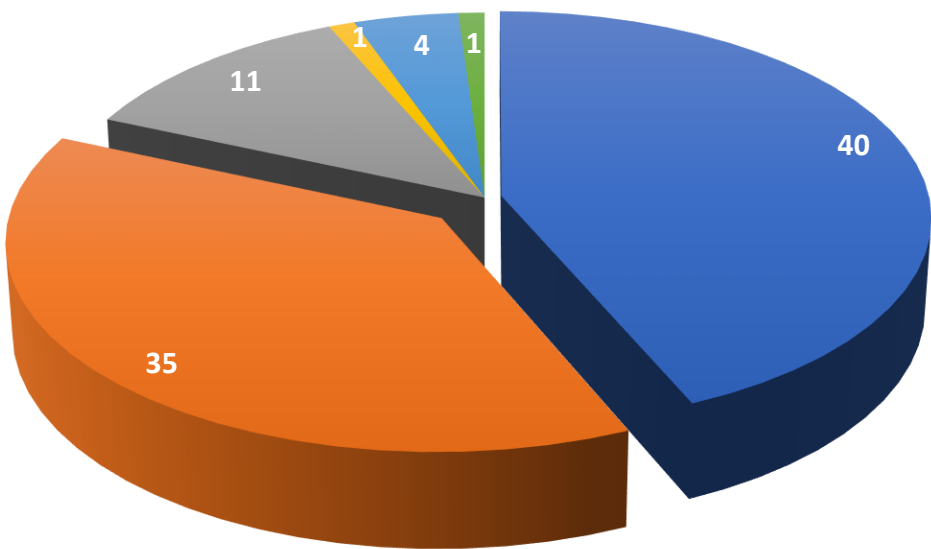


**NTM-PD casi
Comorbilità**



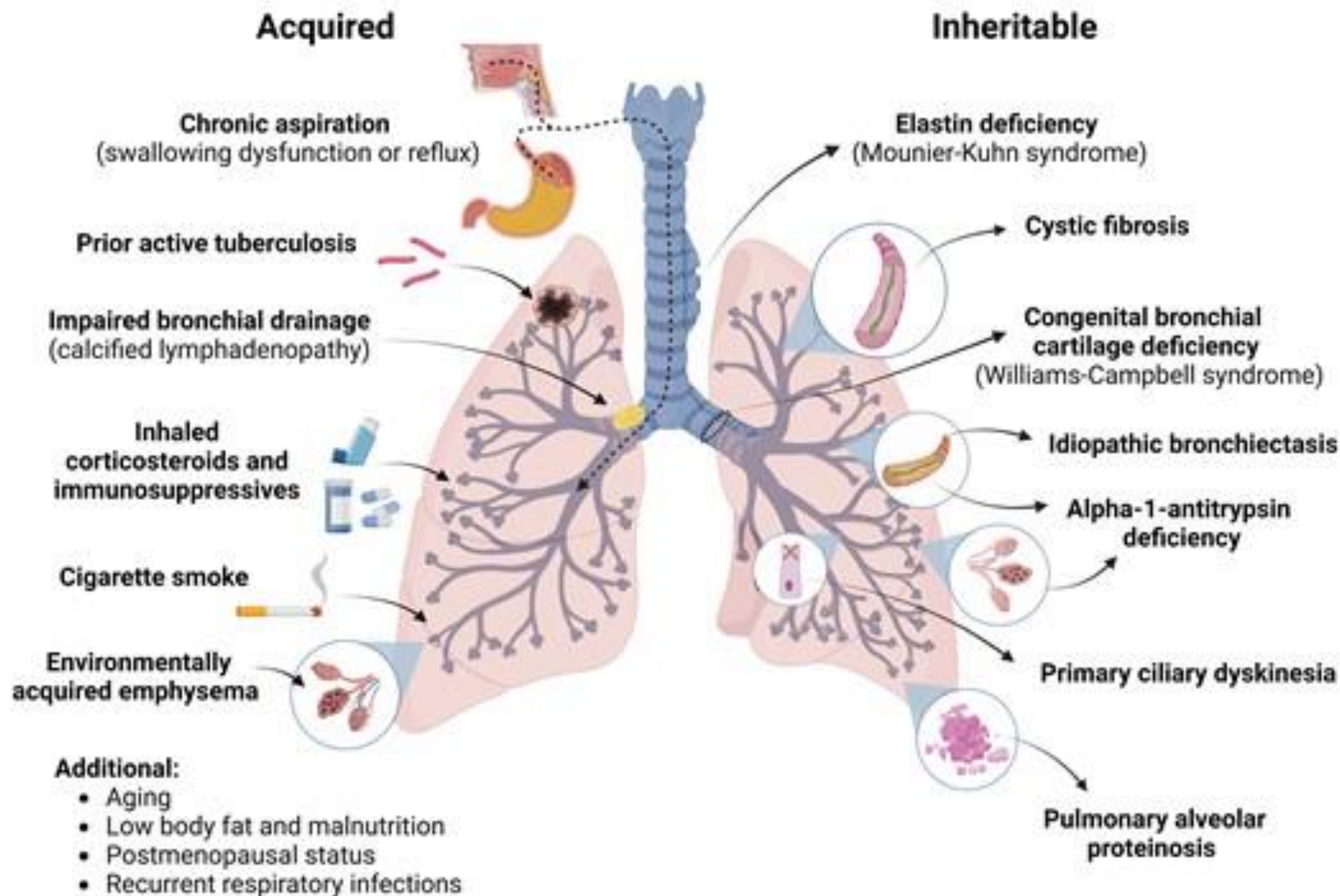
- | | | |
|---------------------|--------------------|-------------------------|
| ■ Altre pneumopatie | ■ neoplasie solide | ■ immunodepressione |
| ■ depressione/ansia | ■ tabagismo | ■ neoplasia ematologica |
| ■ RGE | ■ pregressa TB | |

**Comorbilità
Altre pneumopatie**



- | | | | | | |
|------------------|--------|---------------|----------------|--------|------------|
| ■ bronchiectasie | ■ BPCO | ■ noduli polm | ■ fibrosi polm | ■ asma | ■ sinusite |
|------------------|--------|---------------|----------------|--------|------------|

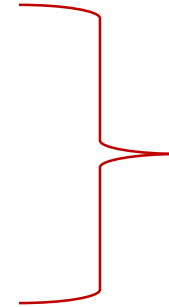
Host Risk Factors for Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease



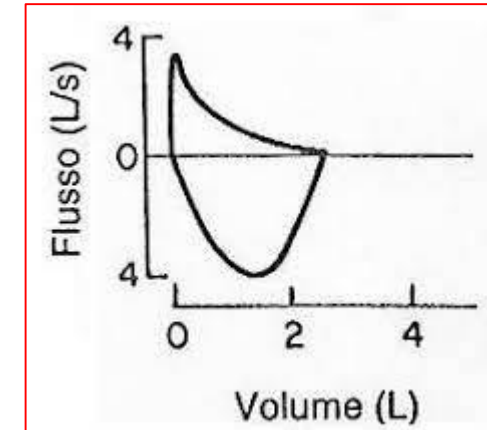
NTM-PD

Condizioni associate

- **Asma**
- **BPCO**
- **Bronchiectasie**
- **Deficit alfa 1 antitripsina**
- Pneumoconiosi
- Fibrosi cistica
- Discinesia ciliare primaria
- Aspergillosi broncopolmonare allergica
- Pregressa TB
- Neoplasie
- Pneumoconiosi



**Patologie
ostruttive**



PFR

Criticità

- I corticosteroidi inalatori (ICS) possono essere responsabili dell'aumento del rischio di sviluppare infezioni polmonari e, in particolare, nei pazienti bronchiectasici favorire infezioni da germi multi resistenti come NTM.
- Ciò deve indurre ad un utilizzo più oculato degli steroidi inalatori nella gestione terapeutica delle malattie ostruttive bronchiali.
- Le infezioni NTM nei pazienti con BPCO sono probabilmente sottovalutate e devono essere tenute in considerazione, in particolare, in pazienti con frequenti esacerbazioni e che mostrano un declino accelerato della funzione respiratoria, prima di implementare l'uso di ICS.

Liu VX, Winthrop KL, Lu Y. Association between inhaled corticosteroid use and pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. *Ann Am Thorac Soc*. 2018; 15:1169-76.

Brode SK, Campitelli MA, Kwong JC, Lu H, March- and-Austin A, Gershon AS, et al. The risk of mycobacterial infections associated with inhaled corticosteroid use. *Eur Respir J* 2017;50:1700037.

Andrejak C, Nielsen R, Thomsen VO, Duhaut P, Sorensen HT, Thomsen RW. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax* 2013;68:256-62.

Azitromicina



- Azithromycin (250 mg/day or 500 mg three times per week) or erythromycin (250 mg two times per day) for one year in patients prone to exacerbations reduced the risk of exacerbations compared to usual care.
- Azithromycin use was associated with an increased incidence of bacterial resistance, prolongation of QTc interval, and impaired hearing tests.
- A *post-hoc* analysis suggests lesser benefit in active smokers.
- There are no data showing the efficacy or safety of chronic azithromycin treatment to prevent COPD exacerbations beyond one-year of treatment.

Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365(8): 689-98

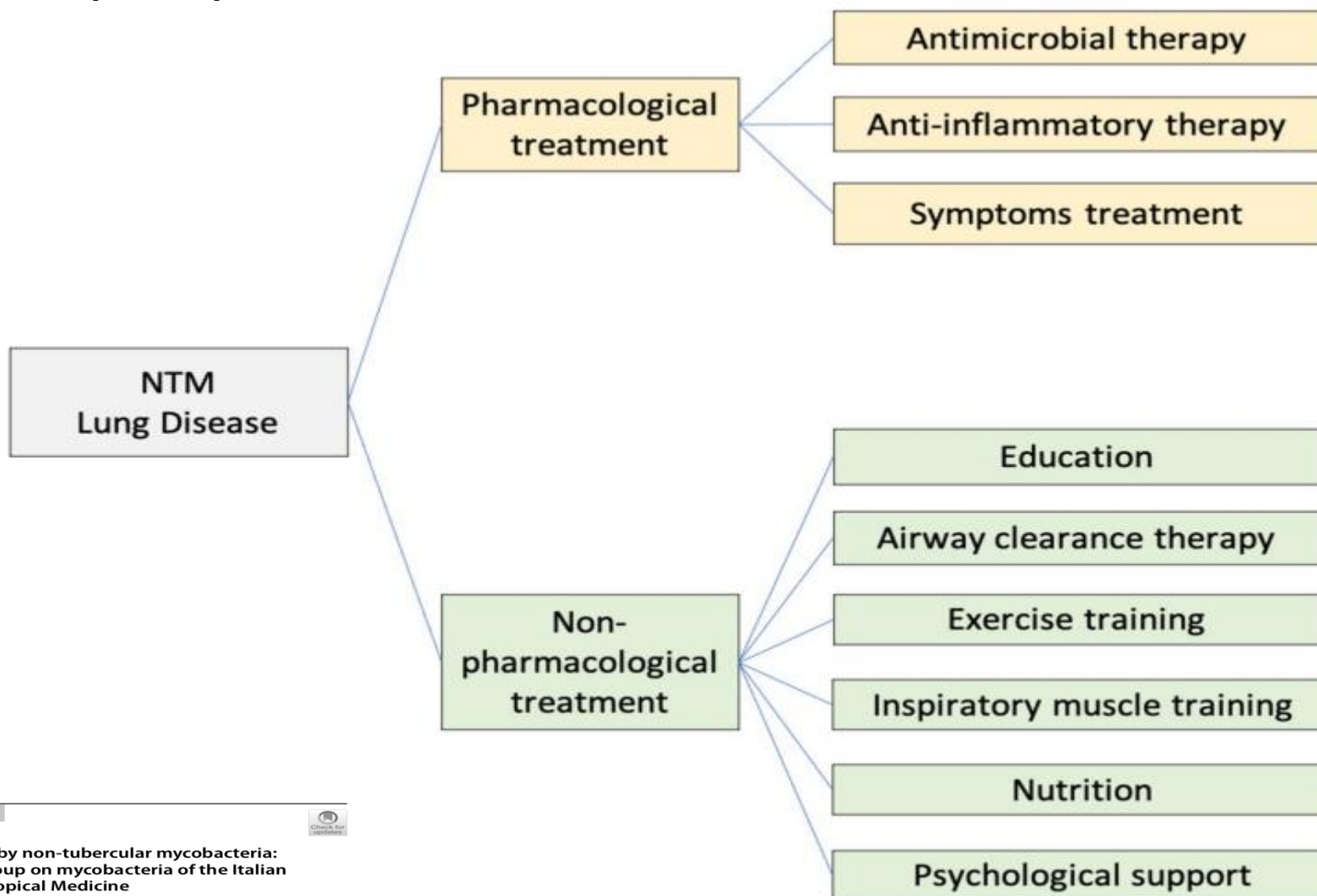
Han MK, Tayob N, Murray S, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(12): 1503-8

Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; **178**(11): 1139-47

Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; **2**(5): 361-8

Binder AM, Adjemian J et al "Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Infections and associated chronic macrolide use among persons with cystic fibrosis " *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188: 807-812

Terapia pNTM



Infection (2024) 52:737–765
<https://doi.org/10.1007/s15010-024-02183-3>

REVIEW



Drugs for treating infections caused by non-tubercular mycobacteria: a narrative review from the study group on mycobacteria of the Italian Society of Infectious Diseases and Tropical Medicine

A. Calcagno^{1,2} · N. Coppola³ · L. Sarmati⁴ · M. Tadolini^{5,6,2} · R. Parrella^{7,2} · A. Matteelli⁸ · N. Riccardi^{9,2} · M. Trezzi^{10,2} · A. Di Biagio^{11,12} · V. Pirriatore^{13,2} · A. Russo³ · G. Gualano^{14,2} · E. Pontali¹⁵ · L. Surace^{16,2} · E. Falbo^{16,2} · J. Mencarini¹⁷ · F. Palmieri¹⁴ · A. Gori¹⁸ · M. Schiuma¹⁸ · G. Lapadula¹⁹ · D. Goletti^{20,2} · for the Study Group on Mycobacteria (MYGRO) of the Italian Society of Infectious Diseases and Tropical Medicine (SIMIT).

Received: 30 October 2023 / Accepted: 12 January 2024 / Published online: 8 February 2024
 © The Author(s) 2024

Fisioterapia è parte integrante della gestione quotidiana del paziente affetto da NTM-PD

Tipo intervento	Indicazioni
FKT respiratoria	tutti i pz con infezione/malattia da pNTM-al fine di • ridurre le ospedalizzazioni • ridurre la dispnea • aumentare la capacità di esercizio e per le attività quotidiane (miglioramento nel QoL) • allungare tempistica di inizio terapia NTM • educare alle tecniche di detersione bronchiale, riconoscere i sintomi e gestione delle terapie • ridurre il dolore muscoloscheletrico e le eventuali complicanze legate alla patologia polmonare

Nutrizione



Basso BMI e la malnutrizione sono riconosciuti essere fattori di rischio per lo sviluppo e la progressione nelle NTM-PD

Nella NTM-PD il calo ponderale, un basso BMI (<18,5 kg/mq), una bassa densità minerale ossea, una ridotta massa muscolare, sono associati ad outcome sfavorevoli.

Valutazione e monitoraggio Ulteriori indagini - BODE index

Variabili	Punteggio nel "BODE index" ⁽¹⁾			
	0	1	2	3
VEMS (% teorico)	≥65	50-64	36-49	≤35
Distanza percorsa in 6 min (m)	≤350	250-349	150-249	≤149
Grado di dispnea (MMRC) ⁽²⁾	0-1	2	3	4
Body-mass index	>21	≤21		

⁽¹⁾ Celli et al. New Engl J Med 2005;350:1005-12

⁽²⁾ Modified Medical Research Council

Progetto Mondiale BPCO

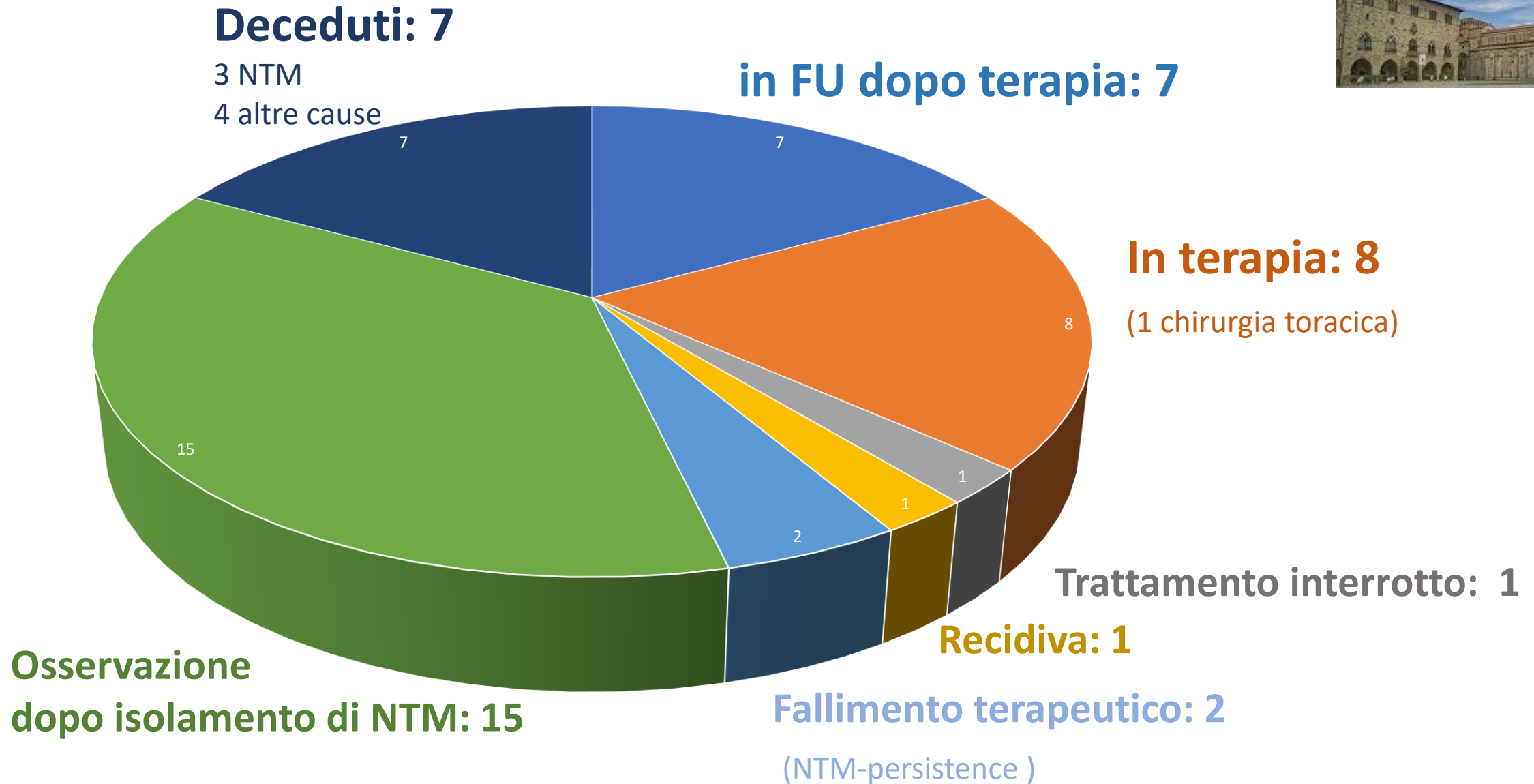
L'indice BODE è risultato più predittivo del FEV1 riguardo al rischio di mortalità per cause generali e per cause respiratorie nei pazienti affetti da BPCO

Supporto psicologico



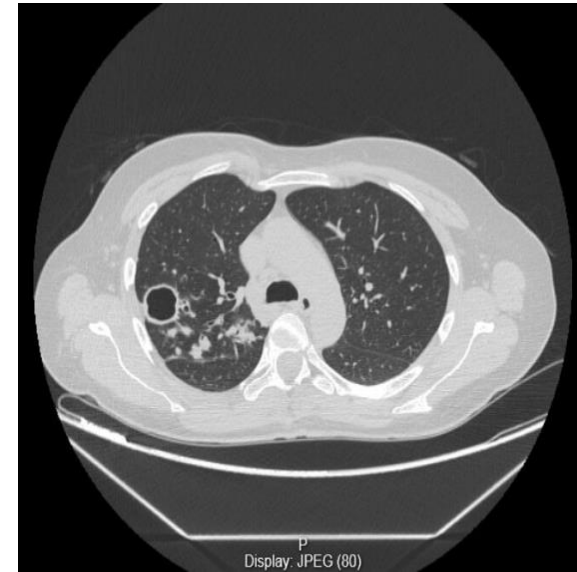
- Un'attenta analisi delle condizioni psicologiche dei pazienti affetti da NTM-PD e delle loro famiglie (presenza di caregivers) è parte del percorso di cura per rilevare i casi in cui vi è necessità di un supporto psicologico/psichiatrico.
- Questo è consigliabile nei pazienti con grave disabilità legata alla insufficienza respiratoria e/o sindromi ansioso depressive, che sono presenti in percentuale aumentata rispetto alla popolazione sana della stessa età e genere per le problematiche sociali che questa malattia cronica, progressiva ed altamente invalidante può comportare.
- La valutazione della QoL con appositi questionari e delle aspettative dei pazienti fa parte del programma di presa in carico di questa patologia.
- Sono previsti programmi educazionale per i pazienti e per i care-givers per un aiuto alla gestione della malattia con il supporto delle Associazioni Pazienti (AMANTUM)

Pazienti NTM-PD 49



Recidiva di micobatteriosi da M.intracellulare

- R.M. Donna di 56 anni,
- pregressa embolia polmonare,
- Asma bronchiale,
- Ablazione A-V.
- tiroidectomia per Ca papillare
- **Trattata per NTM-LD dal 2017 al 2019 per M. intracellulare**
- sospesa tp dopo 12 mesi dalla negativizzazione delle colture NTM



1 Mycobacterium intracellulare
1 Mycobacterium intracellulare

ANTIBIOTICI	Ceppo1	MIC
Streptomina	***	16
Etambutolo	***	4
Rifampicina	***	8
Amikacina	***	4
Rifabutina	***	0,5
Clarithromicina	S	2
Moxifloxacina	1	2
Linezolid	1	16



- **Maggio 2023** ripresa di tosse, espettorazione, dispnea da sforzo, riacutizzazione con Ps.Aeruginosa da espettorato.
- Dopo TAC torace ripete FBS

Lavaggio broncoalveolare

Identificazione Micobatterio

1 Mycobacterium intracellulare

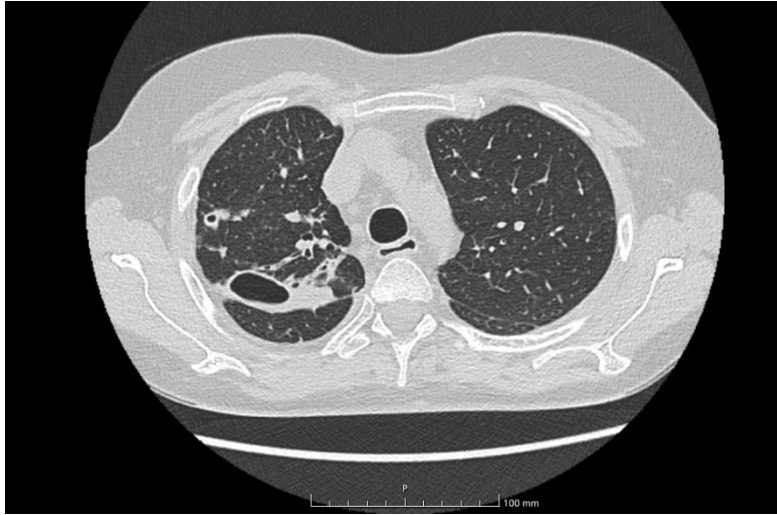
Antibiogramma

ANTIBIOTICI	Ceppo1	MIC
Streptomicina	***	32
Amikacina	S	16
Claritromicina	S	2
Moxifloxacina	R	4
Linezolid	R	32

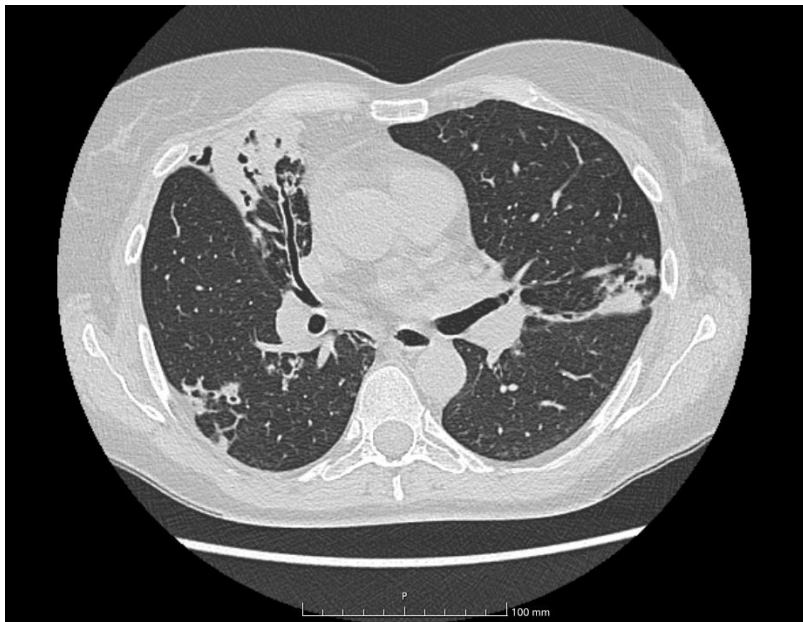


Esame colturale :
M. intracellulare

Recidiva di micobatteriosi da M. Intracellulare



- **2024**
- Ripresa di trattamento :
 - Amikacina (quotidiana per 5 gg e poi tri-settimanale in DH) per 4 mesi
 - Lamprene cpr 100mg/die
 - Claritromicina 500mg x 2/die per tre volte /settimana.
 - Rifabutina: 1 cpr 150 mg: tre volte/settimana.
- **Rivalutazione radiologica TAC torace dopo 6 mesi: invariata.**
- Indici di flogosi alterati
- Assenza di espettorazione
 - Rivalutazione con BAL?
 - Introduzione di Amikacina liposomiale?



GMM (NT)

Infettivologo

Pneumologo

Radiologo

Microbiologo

Farmacologo

Fisioterapista

Psicologo

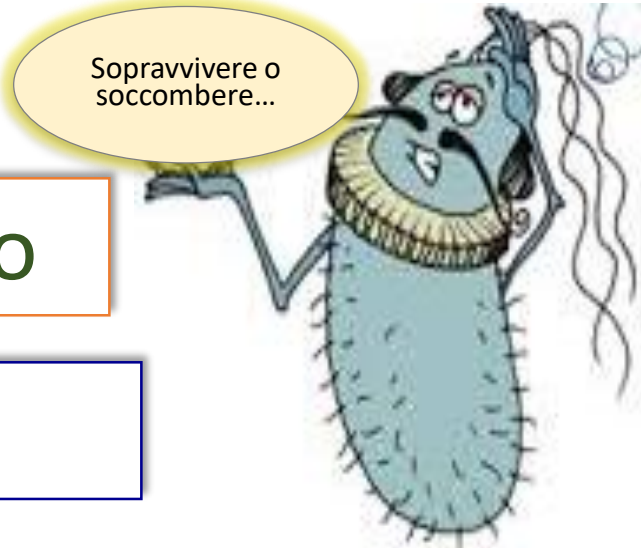
MMG

Otorino

Nutrizonista

Immunologo

Chirurgo Toracico



Sopravvivere o soccombere...

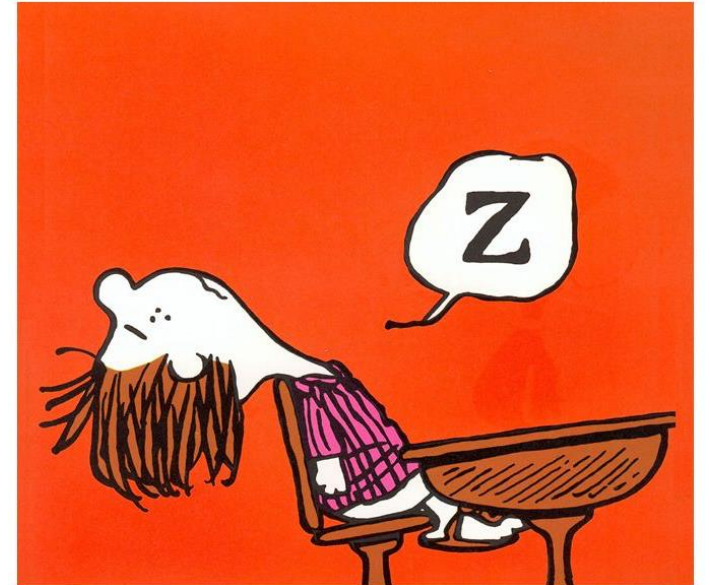
conclusioni

- Approccio multidisciplinare nella gestione dei pazienti affetti da NTM e delle loro comorbidità
- Notificare i casi di NTM-PD
- Ottenere per i pazienti la esenzione del ticket (inserimento nel registro Malattie Rare)
- Gestione del paziente tramite PDTA regionale condiviso
- Maggiore coinvolgimento del MMG nella co-gestione dei casi, soprattutto nei pazienti in trattamento antibiotico ev domiciliare
- Protocollo condiviso per l'utilizzo di esami radiologici a bassa dose per il FU di questi pazienti

Le NTM:
l'incontro tra infettivologo e pneumologo



GRAZIE PER L'ATTENZIONE



**PDTA (percorso diagnostico,
terapeutico e assistenziale)
nella Malattia Polmonare da
Micobatteri Non Tubercolari
– Regione Toscana**



Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:
MALATTIA POLMONARE DA MICOBATTERI NON TUBERCOLARE- **CODICE ESENZIONE da definire**

PROPONENTE: MEDICO RESPONSABILE DEL PDTA

Prof.ssa Elena Bargagli Azienda: **AOU Senese**. UOC Malattie Respiratorie (bargagli2@unisi.it). Referente Regionale malattie rare pneumologiche

Prof. ssa Paola Parronchi Azienda: **AOU Careggi** SOD Immunologia e Terapie Cellulari (paola.parronchi@unifi.it). Referente Regionale malattie rare immunologiche

1. Definizione con descrizione sintetica della patologia
2. Inquadramento diagnostico ,clinico laboratoristico e radiologico
3. Gestione del paziente, con malattia polmonare da NTM
4. Criteri decisionali per impostare il trattamento antibiotico
5. Accertamenti da programmare prima di iniziare la terapia
6. Gestione dei casi in assenza dei criteri diagnostici di malattia (screening immunitario, follow-up longitudinale del paziente con esami microbiologici, valutazioni radiologiche successive, gestione delle comorbidità respiratorie)
7. Discussione multidisciplinare dei casi con altre figure specialistiche (Pneumologo, Internista, Cardiologo, Microbiologo, Farmacista, Fisiatra)
8. Gestione dell'antibiogramma fenotipico e genotipico
9. **Gestione del trattamento in caso di malattia refrattaria o con opzioni terapeutiche limitate.**
10. Indicazioni alla chirurgia
11. Elenco delle strutture sanitarie di area vasta coinvolte

Macrolidi

Numerosi studi dimostrano che i macrolidi, oltre alla nota azione antimicrobica hanno attività sulla funzione leucocitaria, regolano l'espressione delle citochine, agiscono sul meccanismo apoptotico e sulla produzione di muco.

I macrolidi possono inibire l'ipersecrezione mucosa senza alterare i normali meccanismi fisiologici.

Una delle principali attività antinfiammatorie dei macrolidi è la modulazione della azione pro-infiammatoria dei neutrofili ed in particolare l'inibizione della interleukina 8.

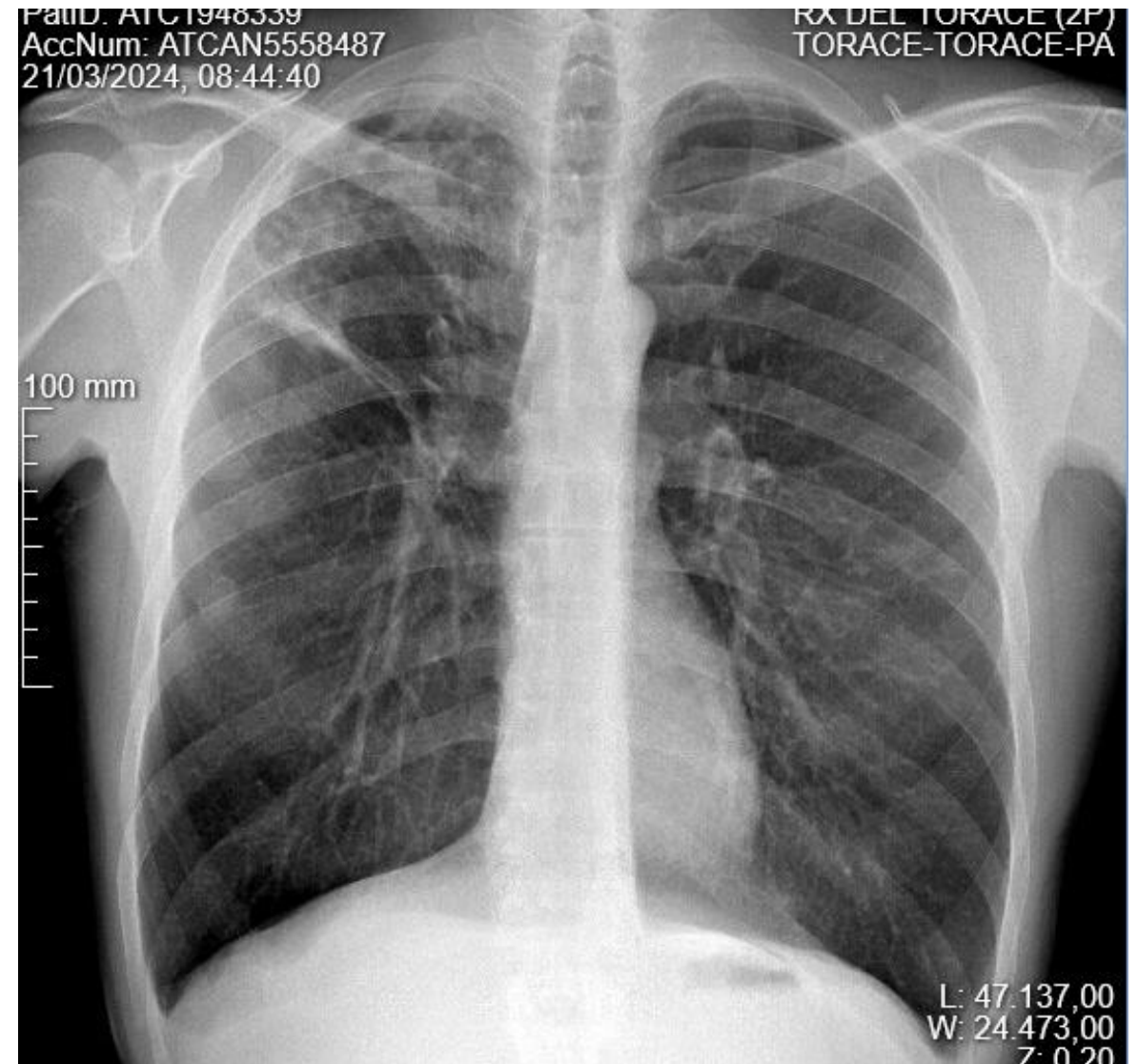
CASI CLINICI



NTM-PD

M. kansasii

- Uomo, 50 anni
- A.p.r. neg.
 - Fumatore (10 s. /die)
- Assiduo frequentatore di piscine termali
- Vis pneumologica: (da tre anni) tosse stizzosa, anche notturna. Non dispnea non tosse. Non febbre
- Calo ponderale modesto
- Deficit ostruttivo (PFR): FEV1 4,22 L pari al 116%, non reversibile dopo broncodilatazione



Addensamento a banda associato a sfumati multipli millimetrici addensamenti parenchimali periferici in campo superiore ed apicale destro, reperti di significato flogistico/infettivo da ricontrollare dopo terapia. Alterazione pseudonodulare di circa 17 mm in campo medio a destra ed ulteriore analoga alterazione di 11 mm in campo mantellare superiore sinistro, reperti da ricontrollare.

NTM-PD M. kansasii

- Nei controlli successivi si conferma il deficit ostruttivo (PFR)
 - Inizia Foster 200/6
- Esegue TC torace e FBS

Lavaggio broncoalveolare

Identificazione Micobatterio

1 Mycobacterium kansasii

Eseguito sequenziamento DNA batterico in

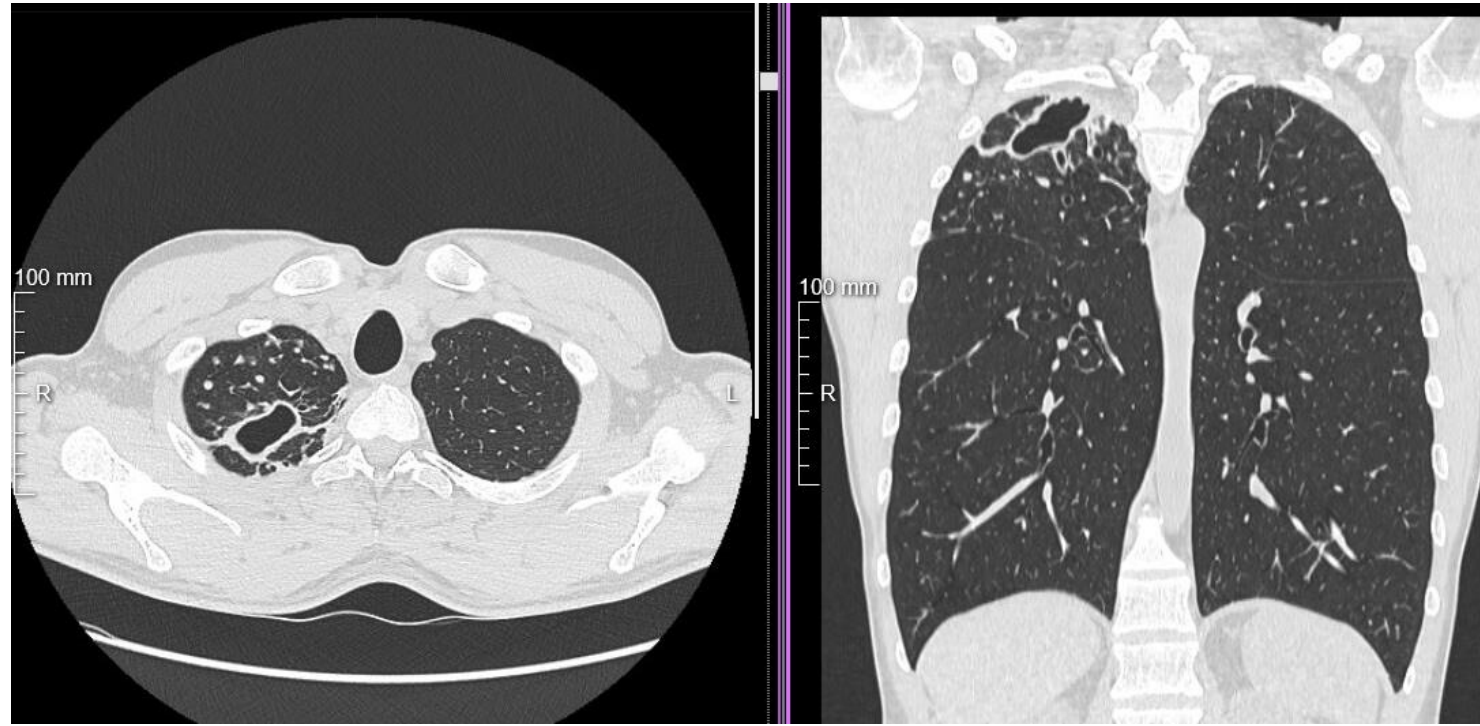
Citologici da BAL/BAS negativi

**Non disponibile antibiogramma
(non crescita nella sub-coltura)**

Iniziato trattamento antimicobatterico (12 mesi)

:

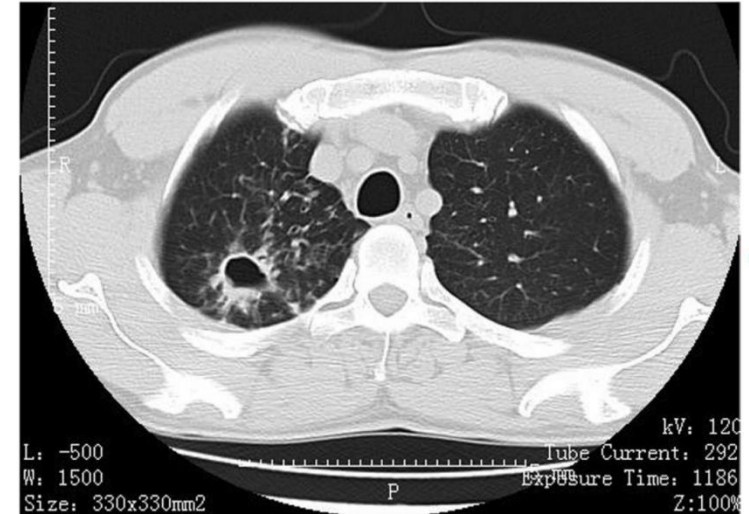
- Etambutolo (15 mg/kg/die)
- Rifampicina (600mg/die)
- Azitromicina (500mg/die)



In corrispondenza del segmento apicale del LSDx si apprezza formazione cavitata a pareti ispessite di 34x19x26mm (LLxAPxCC) in assenza di livello idroaereo che appare in connessione sia con le diramazioni bronchiali per l'apicale che per il posteriore. Contigua e caudalmente a tale alterazione è presente addensamento nodulare a margini spiculati di 11x15mm con associate strie di connessione alla pleura costale e alla lesione cavitata. Concomitano multipli noduli micronoduli in tutto il LSDx e numerosi anche al LSSn e sporadici al LM e lingua. Presenza di bronchiectasie- bronchioloectasie al LSDx. Altro micronodulo al seg basale anteriore LIDx. Il quadro è dubbio se per processo specifico o micotico, ma non è escludibile la natura evolutiva.

- Quadri radiologici polmonari simili a quadri tubercolari: lesioni cavitate ed infiltrati localizzati agli apici polmonari.
- Esigenze colturali (importanti per il mantenimento della coltura del ceppo)
- Importanza del trattamento precoce, per evitare la progressione clinica
- Nei ceppi R alla rifampicina: peggiore risposta clinica

M. kansasii



M. kansasii lung disease in a 46-year-old man. Chest CT scan shows a cavity and centrilobular nodules in right upper lobe.

Raccomandazioni per M.kansasii

linee guida NTM 2020

