

PUNTI CHIAVE PER RICHIESTA DI ANTIBIOGRAMMA PER MICOBATTERI NON-TUBERCOLARI ISOLATI DA CAMPIONI RESPIRATORI

1. L'antibiogramma per Micobatteri Non-Tubercolari (Non-Tuberculous Mycobacteria, NTM) deve essere eseguito su **ceppi selezionati** di micobatteri, valutando **specifici antibiotici** e utilizzando un **approccio validato**.
2. I ceppi su cui eseguire l'antibiogramma sono esclusivamente quelli responsabili di infezione e malattia respiratoria nell'uomo sulla base di criteri universalmente riconosciuti, ed includono: ***M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, e *M. abscessus***.
3. Il test deve essere eseguito **sull'isolato iniziale** e, in caso di mancata negativizzazione della coltura dopo 6 mesi di trattamento, **su un nuovo isolato**.
4. Il metodo da utilizzare per l'esecuzione dell'antibiogramma è quello della **microdiluizione in terreno liquido con determinazione della concentrazione minima di antibiotico capace di inibire la crescita batterica (MIC)**. L'esecuzione del test di sensibilità con determinazione delle MIC in terreno liquido è complessa ed oltre alla precisione tecnica è richiesta notevole esperienza al momento della lettura. Esistono laboratori di riferimento regionale per micobatteri che condividono tale esperienza e specifici programmi di controllo di qualità.
5. Gli antibiotici da testare variano a seconda della specie di NTM, vedi tabella sottostante.

FARMACI DA TESTARE PER I MICOBATTERI NON-TUBERCOLARI PIÙ COMUNEMENTE RESPONSABILI DI PATOLOGIA RESPIRATORIA *

MAC	<i>M. kansasii</i>	<i>M. abscessus</i>
Claritromicina	Rifampicina	Claritromicina
Amikacina	(Claritromicina)	Amikacina
[Linezolid]	[Moxifloxacina]	Cefoxitina
[Moxifloxacina]		Imipenem
		Tigeciclina
		Linezolid

* Farmaci senza parentesi: da testare sempre. Farmaci fra (): da testare in caso di resistenza al farmaco primario. Farmaci fra []: possono essere testati per il microrganismo specifico, ma non necessariamente

- **MAC.** Il trattamento delle infezioni da *M. avium* e *M. intracellulare*, come pure degli altri micobatteri appartenenti al *M. avium complex* (MAC), prevede un farmaco principale (macrolide) e almeno due farmaci *companion* che hanno come scopo principale la protezione del macrolide dallo sviluppo di resistenze. Nella stragrande maggioranza dei casi, i ceppi appartenenti al MAC sono sensibili ai macrolidi. In caso di resistenza ai macrolidi, o di mancata risposta al trattamento standard, l'amikacina può assumere un ruolo primario e la valutazione della sua sensibilità *in vitro* è raccomandata. La determinazione della sensibilità all'amikacina è un prerequisito indispensabile per la somministrazione dell'amikacina liposomiale per aerosol, farmaco approvato negli USA ed al momento prescrivibile in Italia "per uso compassionevole".
- ***M. kansasii*.** Il trattamento delle infezioni da *M. kansasii* prevede come farmaco principale la rifampicina, il cui antibiogramma è fortemente raccomandato.
- ***M. xenopi*.** *M. xenopi* è una specie a crescita molto lenta. Tale caratteristica, assieme all'optimum di crescita a 42°C, rendono problematico il saggio della farmaco-sensibilità. Il trattamento delle infezioni da *M. xenopi* prevede un protocollo standard che prescinde dalla sensibilità *in vitro*. L'esecuzione dell'antibiogramma non è pertanto raccomandata.

- ***M. abscessus***. *M. abscessus* è una specie a crescita rapida, caratteristica che rende più affidabili i risultati del test di sensibilità. I farmaci da testare includono: amikacina, claritromicina, cefoxitina, imipenem, linezolid e tigeciclina.
 - **Altri NTM**. *M. malmoense*: farmaci da testare includono claritromicina, amikacina, rifampicina; *M. szulgai*: farmaci da testare includono claritromicina, moxifloxacina, rifampicina; Altri micobatteri a crescita rapida: farmaci da testare includono claritromicina, amikacina, cefoxitina, imipenem, tigeciclina, linezolid, moxifloxacina, doxiciclina, cotrimossazolo, (tobramicina, da saggiare al posto dell'amikacina in caso di infezione sostenuta da *M. chelonae*)
6. Un'alternativa al test di sensibilità è rappresentata dal **rilevamento delle mutazioni responsabili di resistenza**. Per gli NTM tale possibilità è attualmente limitata a **macrolidi** ed **amikacina** che rappresentano i farmaci di primaria importanza per la terapia dei patogeni più comuni, MAC e *M. abscessus*. Il test è commercialmente disponibile ed è alla portata di tutti i laboratori che eseguono test molecolari di questo tipo.

Bibliografia

1. C.L.S.I. *Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae and other aerobic actinomycetes; approved standard - Second Edition*. M24-A2. Wayne, PA: C.L.S.I.; 2011.
2. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, *et al.* An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:367-416.
3. Mougari F, Loiseau J, Veziris N, Bernard C, Bercot B, *et al.* Evaluation of the new GenoType NTM-DR kit for the molecular detection of antimicrobial resistance in non-tuberculous mycobacteria. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:1669-1677.