**PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE ADULTO CON INFEZIONE / MALATTIA POLMONARE DA MICOBATTERI NON TUBERCOLARI**

Questo documento si intende riferito alla gestione del paziente adulto con infezione/malattia polmonare da micobatteri non tubercolari (Non Tuberculous Mycobacteria, NTM), valutato presso [indicare affiliazione corretta, es: “l’ambulatorio della UOC di”].

**PERSONALE COINVOLTO NEL PRESENTE PDTA**

[Personale potenzialmente coinvolto nel PDTA alla luce dell’organizzazione locale: pneumologo, infettivologo, fisioterapista respiratorio, infermiere, assistente sanitario, microbiologo, radiologo, immunologo clinico, otorinolaringoiatra, chirurgo toracico, nutrizionista, psicologo/psichiatra]

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Personale** | **UO** | **Ruolo nel Programma** |
| [Nome e Cognome] | [Affiliazione] | [Indicare il o i ruoli svolti dall’operatore sanitario; a seguire solo alcuni esempi]   * Direzione e coordinamento del Servizio * Valutazione pazienti per accesso al Servizio * Valutazione dei pazienti sia in prima visita che durante i controlli * Esecuzione test terapia antibiotica inalatoria * Monitoraggio attività del Servizio, compresi report annuali * Direzione e coordinamento delle attività di ricerca clinica e traslazionale * Organizzazione delle discussioni multidisciplinari dei casi * Training e supervisione di specializzandi e studenti che operano nel programma |
| [Nome e Cognome] | [Affiliazione] | [Indicare il o i ruoli svolti dall’operatore sanitario; a seguire solo alcuni esempi]   * Valutazione pazienti per accesso al Servizio * Valutazione dei pazienti sia in prima visita che durante i controlli * Esecuzione test terapia antibiotica inalatoria * Monitoraggio attività assistenziale del Servizio, compresi report annuali * Direzione e coordinamento delle attività di ricerca clinica e traslazionale * Discussione multidisciplinare dei casi * Training e supervisione di specializzandi e studenti che lavorano del programma * Stesura e aggiornamento del PDTA |
| [Nome e Cognome] | [Affiliazione] | [Indicare il o I ruoli svolti dall’operatore sanitario; a seguire solo alcuni esempi]   * Valutazione per fisioterapia respiratoria dei pazienti per accesso al Servizio |

**1. INTRODUZIONE**

* Gli NTM sono ampiamente distribuiti nell’ambiente e vengono frequentemente isolati dal suolo e dalle sorgenti di acqua. Al momento sono note più di 190 specie diverse di NTM, le quali possono causare infezioni asintomatiche o malattia nell’uomo.
* Le specie più frequentemente associate a malattia nell’uomo sono *Mycobacterium avium complex*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium kansasii* e *Mycobacterium abscessus*.
* L’incidenza di malattia da NTM è in aumento nella popolazione, interessando prevalentemente pazienti con malattie polmonari croniche quali bronchiectasie, BPCO, esiti fibrotici post-tubercolari, fibrosi cistica, pazienti sottoposti a trapianto polmonare, con infezione da HIV, che assumono farmaci immunosoppressori, portatori di mutazioni a livello dei geni codificanti per IFN-y e IL-12.
* Il recente aumento di incidenza delle infezioni e della malattia da NTM è da ricollegarsi alla maggiore consapevolezza del ruolo patogenetico di NTM nell’uomo ed alle migliorate metodologie di laboratorio, che consentono una più accurata identificazione di NTM.
* Le infezioni da NTM nell’uomo possono interessare polmone, linfonodi, cute, ossa e tessuti molli, oltre che causare infezioni disseminate o infezioni legate alle cure mediche (infezioni correlate a cateteri intravascolari ed alla contaminazione di strumenti endoscopici o chirurgici) e sono associate ad elevate morbosità e mortalità.
* Al momento, esistono ancora dubbi conoscitivi in ambito microbiologico, patogenetico, e terapeutico.

**2. CRITERI DI ACCESSO AL [PROGRAMMA o AMBULATORIO o ALTRO] MALATTIA POLMONARE DA NTM**

[Da individualizzare secondo realtà locale]

Possono accedere al Programma/Ambulatorio Malattia Polmonare da NTM i soggetti adulti che presentano [da scegliere/definire] uno dei seguenti criteri:

1. Malattia polmonare da NTM trattata nell'ultimo anno;
2. Malattia polmonare da NTM in programma di essere trattata;
3. Infezione (non ancora malattia) polmonare da NTM di cui deve essere valutata I’ attività di malattia;
4. Pazienti con sospetta infezione o malattia polmonare da NTM.

L’accesso al Programma è subordinato al contatto diretto e alla discussione del caso con il Dott. [Nome e Cognome; Mail; Numero telefonico].

Situazioni particolari [esempi]

* I pazienti con sospetta infezione o malattia da NTM e che debbano essere ancora diagnosticati o con riscontro microbiologico di NTM, da valutare in quanto *naive* al trattamento, possono accedere al Centro [definire il centro] concordando un appuntamento telefonicamente con [specificare professionista] con impegnativa SSN dello specialista o del medico di Medicina Generale per Prima Visita Pneumologica.
* Per i pazienti con diagnosi accertata di malattia da NTM, *naive* al trattamento o già in terapia, provenienti da [definire il centro], previo accordo telefonico con lo staff medico o con le Assistenti Sanitarie, l’accesso e la presa in carico avverrà con l’apertura di un MAC (Macroattività Ambulatoriale Complessa, modalità organizzativa di prestazioni terapeutiche e diagnostiche complesse, dove diversi specialisti interagiscono in maniera coordinata).

**3. STRUMENTI DI COMUNICAZIONE TRA PROFESSIONISTI E CON PAZIENTI CHE ACCEDONO AL [PROGRAMMA o AMBULATORIO o ALTRO] MALATTIA POLMONARE DA NTM**

[Da individualizzare. Di seguito un esempio] I diversi professionisti che operano all’interno dell’ospedale e negli altri ospedali per consulenze e accordi possono tra loro comunicare attraverso mail ufficiali [inserire mail] o per telefono [inserire telefono]. Per indicazioni e discussioni cliniche e terapeutiche di pazienti ricoverati all’interno dell’ospedale le consulenze possono essere richieste a portale come Visite Parere. I pazienti possono contattare i curanti in qualsiasi momento chiamando il numero di telefono delle Assistenti Sanitarie o utilizzando la mail della struttura.

**4. VALUTAZIONE DEL PAZIENTE CON SOSPETTO DI INFEZIONE/MALATTIA POLMONARE DA NTM**

**Per i pazienti con sospetto di infezione/malattia polmonare da NTM, il percorso [da individualizzare sulla base delle caratteristiche del centro] comprende i seguenti aspetti:**

1. Anamnesi con particolare attenzione a patologie respiratorie croniche pre-esistenti (bronchiettasie, BPCO, pregressa TB, fibrosi cistica, pneumoconiosi, deficit α1-antitripsina), la loro gravità, ed il loro controllo;
2. Valutazione per eventuale gestione dei fattori di rischio per NTM: giardinieri, agricoltori, lavoratori in miniere di carbone, in pescherie, impiegati nella lavorazione dell’acciaio, del vetro, nell’edilizia, geologi, nuotatori professionisti, frequenti campeggiatori (>2 volte/anno), pescatori (>4 volte/anno), abituali bevitori di acqua di sorgente; pregressa positività a test Mantoux/IGRA, aventi un animale in casa, in terapia dialitica, operatori sanitari (inclusi veterinari e microbiologi), operatori ecologici;
3. Ricerca all’esame obiettivo di segni di scoliosi, *pectus excavatum*, prolasso mitralico, o ipermobilità articolare;
4. Valutazione funzionale respiratoria almeno con spirometria semplice, meglio se con pletismografia e DLCO (specie se pre-esistenti patologie respiratorie croniche) e, su parere clinico, test del cammino in 6 minuti;
5. Radiografia (Rx) del torace in 2 proiezioni (se non già eseguita);
6. TAC torace ad alta risoluzione (se non già eseguita);
7. Esame colturale su espettorato (spontaneo o indotto) su tre campioni (di primo mattino, e poi a distanza di almeno 8 ore) per la ricerca di bacilli acido-alcol resistenti (BAAR) e colturale per micobatteri, batteri, e funghi (se non già eseguiti);
8. (su decisione clinica) Eventuale fibrobroncoscopia (FBS) con lavaggio bronco alveolare guidato da immagini TAC torace se impossibilità ad ottenere campione di espettorato (a discrezione del curante) per la ricerca di bacilli acido-alcol resistenti (BAAR) e colturale per micobatteri, batteri e funghi (se non già eseguiti).

**5. DIAGNOSI DI MALATTIA POLMONARE DA NTM**

La diagnosi di malattia polmonare da NTM richiede che siano soddisfatti i tre criteri clinici, radiologici, e microbiologici.

**- Criterio clinico**: sintomi respiratori o sistemici (tosse cronica o ricorrente, espettorazione, dispnea, emottisi, dolore toracico, astenia, febbre, sudorazione notturna, perdita di peso).

**- Criteri radiologici:** opacità nodulari o lesioni cavitarie alla radiografia del torace, o TAC del torace (meglio se ad alta risoluzione) che mostra bronchiectasie multifocali con addensamenti nodulari talvolta confluenti o micronodulari ad albero in fiore; esclusione di diagnosi alternative.

**- Criteri microbiologici**: uno tra: a) Isolamento colturale di NTM su due campioni di espettorato raccolti separatamente; b) isolamento colturale di NTM su un campione ottenuto da broncoscopia (aspirato o lavaggio bronchiale); c) biopsia polmonare con esame istologico compatibile con micobatteriosi (infiammazione granulomatosa o evidenza di BAAR) e coltura positiva per NTM o biopsia con caratteristiche suggestive per micobatteriosi (infiammazione granulomatosa o evidenza di BAAR) e isolamento colturale di NTM su espettorato o lavaggio bronchiale.

**6. GESTIONE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE POLMONARE DA NTM IN ASSENZA DI CRITERI DIAGNOSTICI DI MALATTIA.**

In caso di infezione polmonare da NTM, qualora non vengano soddisfatti i criteri diagnostici per malattia polmonare da NTM (si veda sopra), da valutare:

1. Screening eziologico/sistema immunitario;
2. Follow-up longitudinale del paziente mediante valutazione clinica, ripetizione colture materiale respiratorio e rivalutazione radiologica (radiogramma del torace o HRCT a discrezione del curante) a 3 o 6 mesi o a giudizio del clinico;
3. Ottimizzazione della gestione delle comorbidità respiratorie e non.

**7. GESTIONE DEL PAZIENTE CON MALATTIA POLMONARE DA NTM**

1. Esami ematochimici (Emocromo con formula, IgG, IgA, IgM, sottoclassi IgG, sottopopolazioni linfocitarie, Vitamina D, zinco, test HIV, funzionalità renale ed epatica, quadro elettrolitico, VES e proteina C-reattiva);
2. Notifica di malattia polmonare da NTM in caso di conferma di malattia polmonare;
3. Anamnesi farmacologica.

**Indicazione al trattamento**

Nel caso risultino soddisfatti i tre i criteri diagnostici della malattia da NTM vi è I ‘indicazione nella maggior parte dei pazienti ad iniziare subito la terapia piuttosto che mantenere il paziente in osservazione specie nel caso in cui I’esame diretto dell’escreato sia positivo per BAAR e/o siano presenti agli esami radiologici delle lesioni cavitarie.

**Non tutti i pazienti che soddisfano i criteri diagnostici devono necessariamente iniziare una terapia antibiotica antimicobatterica. I fattori da prendere in considerazione sono:**

1. La patogenicità della specie NTM isolata;
2. La gravità e la progressione dei sintomi del paziente (una volta ottimizzata la gestione dell’eventuale patologia respiratoria cronica sottostante es: bronchiettasie);
3. Stato del sistema immunitario;
4. Presenza di fattori legati a peggiore prognosi, es: cavitazioni, basso BMI, bassa albumina, biomarcatori di infiammazione elevati);
5. Interazioni farmacologiche con terapia cronica domiciliare;
6. Il rapporto tra rischi e benefici di una eventuale terapia;
7. La volontà e gli obiettivi del paziente e la sua capacità ad assumere la terapia.

**Prima di intraprendere trattamento**, dovranno essere effettuati:

* Esami ematochimici (Emocromo con formula, IgG, IgA, IgM, sottoclassi IgG, sottopopolazioni linfocitarie, Vitamina D, zinco, test HIV, funzionalità renale ed epatica, quadro elettrolitico, VES e proteina C-reattiva);
* TC basale ad alta risoluzione (se non è stata eseguita in fase diagnostica) e con mdc (per valutazione arterie bronchiali in caso di emoftoe/emottisi);
* Valutazione funzionale respiratoria almeno con spirometria semplice, meglio se con pletismografia e DLCO (specie se pre-esistenti patologie respiratorie croniche) e, su parere clinico, test del cammino in 6 minuti;
* ECG in caso di trattamento con farmaci capaci di allungare QTc (azitromicina, chinoloni, clofazimina, etc);
* Visita oculistica con test di discriminazione cromatica in caso di trattamento con etambutolo
* Test audiometrico in caso di trattamento con aminoglicosidi ed azitromicina;
* Colturale dell’espettorato per batteri e funghi;
* Antibiogramma.

**8. GESTIONE ANTIBIOGRAMMA**

* L’antibiogramma per NTM deve essere eseguito su ceppi selezionati di micobatteri e solo per quei farmaci per i quali vi è chiara correlazione tra attività in vitro ed outcome in vivo, valutando specifici antibiotici e utilizzando un approccio validato.
* 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*
* Il test deve essere eseguito se possibile sull’isolato iniziale e, in caso di mancata negativizzazione della coltura dopo 6 mesi di trattamento, su un nuovo isolato.
* 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). I break-point da utilizzare sono quelli indicati dal CLSI (1,2). 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.
* Gli antibiotici da testare variano a seconda della specie di NTM.
* *M. avium complex* (archiviazione del ceppo)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | **S** | **I** | **R** |
| **Prima linea** | **Claritromicina** | ≤8 | 16 | ≥32 |
|  | **Amikacina (IV)** | ≤16 | 32 | ≥64 |
|  | **Amikacina (LAI)** | ≤64 |  | ≥128 |
| **Seconda linea** | **Moxifloxacina** | ≤1 | 2 | ≥4 |
|  | **Linezolid** | ≤8 | 16 | ≥32 |

* *M. kansasii* (archiviazione del ceppo)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | **S** | **I** | **R** |
| **Prima linea** | **Claritromicina** | ≤8 | 16 | ≥32 |
|  | **Rifampicina** | ≤1 |  | ≥2 |
| **Seconda linea** | **Amikacina** | ≤16 | 32 | ≥64 |
|  | **Ciprofloxacina** | ≤1 | 2 | ≥4 |
|  | **Doxiciclina** | ≤1 | 2-4 | ≥8 |
|  | **Linezolid** | ≤8 | 16 | ≥32 |
|  | **Minociclina** | ≤1 | 2-4 | ≥8 |
|  | **Moxifloxacina** | ≤1 | 2 | ≥4 |
|  | **Rifabutina** | ≤2 |  | ≥4 |
|  | **Co-trimossazolo** | ≤2/38 |  | ≥4/76 |

* *M. xenopi* (archiviazione del ceppo)

(non ci sono evidenze per raccomandare un trattamento basato sulla suscettibilità del micobatterio agli antibiotici). Possono essere testati farmaci come per M. kansasii

* *M. abscessus* (archiviazione del ceppo)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **S** | **I** | **R** |
| **Claritromicina** | ≤2 | 4 | ≥8 |
| **Amikacina** | ≤16 | 32 | ≥64 |
| **Cefoxitina** | ≤16 | 32-64 | ≥128 |
| **Ciprofloxacina** | ≤1 | 2 | ≥4 |
| **Doxiciclina** | ≤1 | 2-4 | ≥8 |
| **Linezolid** | ≤8 | 16 | ≥32 |
| **Imipenem** | ≤4 | 8-16 | ≥32 |
| **Meropenem** | ≤4 | 8-16 | ≥32 |
| **Moxifloxacin** | ≤1 | 2 | ≥4 |
| **Co-trimossazolo** | ≤2/38 |  | ≥4/76 |

**9.1 PRINCIPI DI TRATTAMENTO DI MALATTIA POLMONARE DA *M. AVIUM COMPLEX***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Specie** | **N. farmaci** | **Regime di prima scelta** | **Posologia** |
| *M. avium complex (MAC)* | |  |  |
| Nodulare-bronchiettatica con antibiogramma **sensibile** al macrolide | 3 | Azitromicina (o claritromicina), rifampicina (o rifabutina), etambutolo | 3 volte alla settimana |
| Fibro-cavitaria | >=3 | Azitromicina (o claritromicina), rifampicina (o rifabutina), etambutolo, amikacina parenterale (o streptomicina) | Quotidiana (eventualmente aminoglicoside 3 volte alla settimana) |

**9.2 PRINCIPI DI TRATTAMENTO DI MALATTIA POLMONARE REFRATTARIA DA *M. AVIUM COMPLEX***

Malattia refrattaria da M. avium complex definita come persistenza di colturale dell’escreato (o di altro materiale respiratorio) dopo 6 mesi di esecuzione di terapia adeguata secondo la tabella 9.1.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Malattia Polmonare Refrattaria da MAC | >=4 | Azitromicina (o claritromicina), rifampicina (o rifabutina), etambutolo, amikacina liposomiale per sospensione inalatoria (“di salvataggio”, sempre associata ad adeguato regime farmacologico per evitare  resistenze) o amikacina ev  (o streptomicina) | Quotidiana (eventualmente aminoglicoside 3 volte alla settimana) |

**10. PRINCIPI DI TRATTAMENTO DI MALATTIA POLMONARE DA *M. kansasii.***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Specie** | **N. farmaci** | **Regime di prima scelta** | **Posologia** |
| *M. kansasii* | | | |
|  | 3 | Azitromicina (o claritromicina), rifampicina (o rifabutina), etambutolo | Quotidiana o Tri-settimanale in caso di forma non cavitaria |
|  | 3 | Isoniazide, Rifampicina (o rifabutina), etambutolo  **In caso di resistenza/intolleranza alla rifampicina, possibile usare moxifloxacina come seconda linea** | Quotidiana |

**11. PRINCIPI DI TRATTAMENTO DI MALATTIA POLMONARE DA *M. xenopi.***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Specie** | **N. farmaci** | **Regime di prima scelta** | **Posologia** |
| *M. xenopi* |  | |  |
|  | >=3, comprendenti macrolide e/o fluorochinolone | Azitromicina (o claritromicina) e/o moxifloxacina, rifampicina (o rifabutina), etambutolo, amikacina parenterale (nelle forme gravi, cavitarie, estese) | Quotidiana (eventualmente aminoglicoside 3 volte alla settimana) |

* In generale si ricorda che, quando è necessario un macrolide, azitromicina deve essere preferita a claritromicina, in quanto non c’è differenza alcuna nell’ effetto clinico tra azitromicina e claritromicina, l’azitromicina si associa a minori interazioni con farmaci, è possibile una mono-somministrazione giornaliera.

**12. DURATA DEL TRATTAMENTO**

* Il trattamento per *M. avium complex, M. kansasii* e *M. xenopi* deve essere in genere proseguito per almeno 12 mesi dopo la negativizzazione delle colture respiratorie.

**13. PRINCIPI DI TRATTAMENTO DI MALATTIA POLMONARE DA *M. abscessus* SULLA BASE DI SENSIBILITA’ - RESISTENZA AI MACROLIDI.**

**Resistenza mutazionale:** ceppo resistente a macrolidi dal punto di vista fenotipico dopo 3-5 giorni di incubazione; oppure al sequenziamento genico presenza della mutazione *rrl.*

**Resistenza inducibile:** gene *erm* funzionale (*M. abscessus* subsp. *abscessus* e *bolletii*) le colture divengono resistenti al macrolide dopo 14 giorni d’incubazione o identificazione del gene funzionale al sequenziamento, mutazione C28.

Subsp*. massiliense* non ha il gene *erm* funzionale per cui non sviluppa la resistenza al macrolide.

In caso di presenza di resistenza inducibile o mutazionale ai macrolidi, azitromicina può essere somministrata per il suo effetto immunomodulante. In queste situazioni azitromicina non deve essere conteggiata come farmaco attivo.

Il trattamento antimicobatterico per *M. abscessus* deve essere in genere proseguito per più di 12 mesi dopo la negativizzazione delle colture di materiale respiratorio. Infine, si ricorda la possibilità di ricorrere alla terapia chirurgica in casi selezionati (malattia cavitaria, isolati farmaco resistenti, emottisi, bronchiettasie gravi).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Resistenza mutazionale** | **Resistenza inducibile** | **N. farmaci** | **Regime di prima scelta** | **Posologia** |
| Sensibile | Sensibile | Fase iniziale >3, comprensivi di macrolide | 1. farmaco ev tra i seguenti: amikacina, imipenem o cefoxitina, tigeciclina 2. farmaci per os tra i seguenti: azitromicina, clofazimina, linezolid | 1 volta al giorno (eventualmente aminoglicoside 3 volte alla settimana) |
|  |  | Continuazione >2 | 2 o 3 dei seguenti farmaci (per os o per via inalatoria): azitromicina, clofazimina, linezolid, amikacina inalatoria |  |
| Sensibile | Resistente | Fase iniziale >3 | 1. farmaci ev tra i seguenti:   amikacina,  imipenem o cefoxitina,  tigeciclina  2-3 farmaci per os tra i seguenti: azitromicina, clofazimina, linezolid | 1 volta al giorno (eventualmente aminoglicoside 3 volte alla settimana) |
|  |  | Continuazione >2 | 2 dei seguenti farmaci (per os o per via inalatoria):  azitromicina, clofazimina, linezolid, amikacina inalatoria |  |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Resistenza mutazionale** | **Resistenza inducibile** | **N. farmaci** | **Regime di prima scelta** | **Posologia** |
|  |  | Continuazione >2 | 2 dei seguenti farmaci (per os o per via inalatoria): azitromicina, clofazimina, linezolid, amikacina inalatoria |  |
| Resistente | Resistente | Fase iniziale Almeno 3 farmaci attivi | 2-3 farmaci ev tra i seguenti: amikacina, imipenem o cefoxitina, tigecicilina  2-3 farmaci per os tra i seguenti: azitromicina (usata nonostante resistenza come immunomodulatore, non contata come farmaco attivo), clofazimina, linezolid | 1 volta al giorno (eventualmente aminoglicoside 3 volte alla settimana) |
|  |  | Continuazione >2 | 2-3 dei seguenti farmaci (per os o per  via inalatoria): azitromicina, clofazimina, linezolid, amikacina inalatoria |  |

**14. GESTIONE DEL PAZIENTE CON MALATTIA POLMONARE DA NTM UNA VOLTA INIZIATO IL TRATTAMENTO.**

In caso di malattia da NTM, **in corso di trattamento**, dovranno essere effettuati:

* Rivalutazione clinica una volta al mese per i primi 2 mesi e poi ogni 2 mesi (o a discrezione del curante). Importante durante la rivalutazione clinica, misurare la *compliance* del paziente alla terapia;
* Valutazione funzionale respiratoria ogni 6 mesi (o meno su decisione clinica) almeno con spirometria semplice, meglio se con pletismografia e DLCO (specie se pre-esistenti patologie respiratorie croniche) e, su parere clinico, test del cammino in 6 minuti;
* Rivalutazione microbiologica mediante esame microscopico e colturale dell’espettorato per batteri e micobatteri su 1 campione mattutino ogni 1-2 mesi fino a negativizzazione e poi a fine trattamento;
* In assenza di espettorazione, se il paziente presenta un miglioramento clinico tale da non riuscire più ad espettorare eventualmente procedere con espettorato indotto con soluzione salina ipertonica (considerare esecuzione di broncoscopia in casi e condizioni specifici). Importante avere dato di negativizzazione del colturale su cui si basa decisione durata del trattamento;
* Rivalutazione radiologica (con Rx torace o TAC torace a discrezione clinica) una volta al mese per i primi 2 mesi e poi ogni 2 mesi (o a discrezione clinica). Se il paziente è stabile nel tempo è possibile dilazionare follow-up radiologico nel tempo. Se presenza di lesioni escavate o addensamenti estesi è possibile ridurre il tempo tra i diversi monitoraggi radiologici. Importante eseguire TC torace ad alta risoluzione a metà e a fine trattamento;
* Esecuzione di esami di laboratorio (creatinina, azotemia, ALT, AST, GGT, Bilirubina, PCR, VES, emocromo con formula e, nel caso in cui si utilizzi amikacina, anche calcio, potassio e magnesio) dopo 14-30 giorni dall’inizio del trattamento (o discrezione del curante se presenti fattori di rischio), poi ogni mese per i primi 2 mesi, o al bisogno in caso di eventi avversi;
* Esecuzione di elettrocardiogramma dopo 14-30 giorni dall’inizio del trattamento e poi una volta al mese in caso di trattamento con farmaci capaci di allungare QTc (e.g macrolidi, clofazimina, e chinoloni), specie se possibili interazioni con altri farmaci assunti dal paziente;
* Visita oculistica se riferite alterazioni visive (fondo, acuità visiva, discriminazione cromatica) in caso di trattamento con etambutolo, rifabutina, e linezolid;
* Visita ORL con test audiometrico se riferite alterazioni dell’udito in caso di trattamento con macrolidi o amikacina (inclusa amikacina liposomiale per via inalatoria).

**Il management e il trattamento dei pazienti che non presentano una buona risposta clinica e/o radiologica e/o microbiologica al trattamento verranno rivalutati collegialmente e la gestione clinica e terapeutica sarà individualizzata.**

Infine, si ricorda di prendere in considerazione la terapia chirurgica in casi selezionati.

**15. DEFINIZIONE DEGLI OUTCOMES CONDIVISI UNA VOLTA INIZIATO IL TRATTAMENTO DI UN PAZIENTE CON MALATTIA POLMONARE DA NTM**

* Conversione colturale per micobatteri: almeno 3 colture negative consecutive da campioni respiratori raccolti almeno a 4 settimane di distanza l’uno dall’altro.
* 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 sostenuto fino alla fine del trattamento, in assenza di colture disponibili per provare la conversione microbiologica.
* Guarigione: quando i fattori clinici e microbiologici consensualmente suggeriscono la buona evoluzione e fine della malattia da NTM.
* Fallimento terapeutico: la ri-emergenza o la persistenza 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 ri-emergenza di almeno 2 colture positive dovuta alla specie causale da campioni respiratori dopo la fine del trattamento.
* Recidiva: il riscontro di almeno 2 colture positive con lo stesso ceppo della specie causale dopo la fine del trattamento.
* Reinfezione: il riscontro di almeno 2 campioni positivi dovuta a un ceppo diverso dalla 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 malattia polmonare da NTM.
* Interruzione trattamento: sospensione della terapia farmacologica per decisione del medico o del paziente.

**11. BIBLIOGRAFIA**

* Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et all, treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: an Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline, July 6, 2020
* Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et all, *An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases,* Am J Respir Crit Care Med Vol 175. pp 367416, 2007.
* Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. Thorax 2017; 72: ii1.
* Kwak N, Park J, Kim E, et al. Treatment outcomes of Mycobacterium avium complex lung disease: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2017; 65: 1077.
* Martiniano SL, Wagner BD, Levin A, et al. Safety and effectiveness of clofazimine for primary and refractory nontuberculous mycobacterial infection. Chest 2017; 152:800.
* Griffith DE, Broen-Elliott BA, Benwill JL, et al. Mycobacterium abscessus. Pleased to meet you, hope you guess my name. Ann Am Thorac Soc 2015; 12:436.
* van Ingen J, Aksamit T, Andrejak C, Böttger EC, Cambau E, Daley CL, Griffith DE, Guglielmetti L, Holland SM, Huitt GA, Koh WJ, Lange C, Leitman P, Marras TK, Morimoto K, Olivier KN, Santin M, Stout JE, Thomson R, Tortoli E, Wallace RJ Jr, Winthrop KL, Wagner D; for NTM-NET. Treatment outcome definitions in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an NTM-NET consensus statement. Eur Respir J. 2018 Mar 22;51(3):1800170.
* Olivier KN, Griffith DE, Eagle G, et al. Randomized trial of liposomal amikacin for inhalation in nontuberculous mycobacterial lung disease. Am J Respir Crit care Med 2017; 195:814.
* UpToDate (ultimo accesso December 2019)