

GESTIONE DELLA MALATTIA POLMONARE DA MICOBATTERI NON TUBERCOLARI REFRATTARIA ALLA TERAPIA SECONDO LE LINEE GUIDA

a cura della Redazione

Commento a: Moreira-Sousa D, Martins B, Aguiar A, et al. Management of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease refractory to guideline-based therapy: A systematic review. *Pulmonology*. 2026;32:2632467

INTRODUZIONE

La malattia polmonare da micobatteri non tubercolari (NTM-PD) rappresenta una patologia cronica in progressivo aumento, favorita dall'invecchiamento della popolazione, dalla crescente prevalenza di bronchiectasie e di altre pneumopatie croniche, nonché dall'impiego sempre più diffuso di terapie immunosoppressive (1–3). Nonostante la disponibilità di linee guida internazionali condivise, la gestione dei pazienti che non rispondono ai regimi terapeutici raccomandati continua a rappresentare una delle principali sfide della pratica clinica (4,5). Le attuali raccomandazioni definiscono in modo dettagliato la terapia iniziale delle principali forme di NTM-PD, ma offrono indicazioni limitate su come affrontare il fallimento terapeutico, condizione frequentemente associata a persistenza della positività colturale, tossicità cumulativa dei trattamenti, comparsa di resistenze e progressivo deterioramento clinico. In questo contesto, le decisioni terapeutiche sono spesso basate sull'esperienza dei singoli centri piuttosto che su evidenze consolidate. La revisione sistematica di Moreira-Sousa e colleghi affronta proprio questo aspetto, analizzando criticamente le strategie disponibili per la gestione della NTM-PD refrattaria alla terapia secondo linee guida. Oltre a esaminare le possibili opzioni di intensificazione terapeutica, gli Autori pongono l'attenzione sul ruolo della qualità di vita, delle misure di supporto e delle nuove prospettive terapeutiche, proponendo una visione più ampia della gestione di questi pazienti rispetto al tradizionale obiettivo della sola conversione microbiologica.

METODI

Gli Autori hanno condotto una revisione sistematica della letteratura secondo le raccomandazioni PRISMA, con protocollo registrato nel database PROSPERO. La ricerca è stata effettuata su PubMed/MEDLINE includendo gli studi pubblicati fino al 31 gennaio 2024 relativi alla gestione dei pazienti adulti con NTM-PD refrattaria alla terapia raccomandata dalle linee guida. Sono stati selezionati studi osservazionali, studi caso-controllo, serie di casi e trial clinici riguardanti il fallimento terapeutico, definito come persistenza della positività colturale dopo al-

meno sei mesi di terapia o, secondo altre definizioni adottate negli studi inclusi, dopo almeno dodici mesi di trattamento antimicobatterico.

Sono stati esclusi case report, editoriali, revisioni narrative, abstract congressuali e studi sperimentali. La revisione ha incluso complessivamente 25 studi, prevalentemente retrospettivi e osservazionali, riguardanti soprattutto pazienti con infezione da *Mycobacterium avium complex* (MAC) e *Mycobacterium abscessus* (MABS). L'elevata eterogeneità dei disegni di studio, delle popolazioni analizzate e degli endpoint microbiologici ha impedito l'esecuzione di una metanalisi, rendendo necessaria una sintesi qualitativa dei risultati.

RISULTATI

L'analisi dei 25 studi inclusi evidenzia come la gestione della NTM-PD refrattaria sia ancora basata su evidenze limitate e fortemente eterogenee. La maggior parte dei lavori riguarda pazienti con infezione da MAC e MABS, mentre risultano scarsi i dati relativi ad altre specie di micobatteri non tubercolari. Un primo elemento emerso dalla revisione riguarda la necessità di una rivalutazione globale del paziente prima di procedere all'intensificazione o alla modifica del trattamento. Diversi studi hanno infatti dimostrato come il miglioramento della qualità di vita possa essere osservato anche nei pazienti che non raggiungono la conversione colturale, suggerendo che gli outcome microbiologici non riflettano sempre il reale beneficio clinico della terapia (6).

Parallelamente, un'estesa compromissione radiologica al basale, in particolare la presenza di lesioni cavitarie, si associa a una minore probabilità di successo terapeutico, così come l'acquisizione di resistenze ai macrolidi o all'amikacina rappresenta uno dei principali determinanti del fallimento del trattamento. Per quanto riguarda le strategie di intensificazione terapeutica, le evidenze più robuste riguardano l'impiego dell'amikacina liposomiale per via inalatoria (ALIS) nei pazienti con MAC refrattario. Nel trial CONVERT, l'aggiunta di ALIS alla terapia antibiotica standard ha determinato un incremento significativo del tasso di conversione colturale rispetto alla sola terapia convenzionale, beneficio confermato anche



negli studi di estensione che hanno documentato la persistenza della conversione microbiologica durante il follow-up (7-9). Al contrario, le evidenze disponibili per altri antibiotici impiegati come terapia di salvataggio, quali clofazimina, tigeciclina, omadaciclina e bedaquilina, derivano quasi esclusivamente da piccoli studi osservazionali e non consentono di definirne con precisione il ruolo nella pratica clinica. La revisione analizza inoltre il possibile contributo della chirurgia nei pazienti con malattia localizzata e persistente positività colturale. Sebbene la resezione polmonare possa consentire elevati tassi di conversione microbiologica in pazienti accuratamente selezionati, il rischio di recidiva rimane significativo, soprattutto in presenza di colture positive prima dell'intervento o di lesioni polmonari residue. Infine, emerge come le evidenze relative agli interventi di supporto — inclusi consulenza nutrizionale, riabilitazione respiratoria e supporto psicologico — siano ancora estremamente limitate, mentre approcci innovativi quali la fagoterapia e le *host-directed therapies* risultano promettenti ma ancora confinati alla ricerca clinica.

DISCUSSIONE

Questa revisione sistematica conferma come la gestione della NTM-PD refrattaria rappresenti uno degli ambiti di maggiore incertezza nella pratica pneumologica. Sebbene le linee guida internazionali forniscano indicazioni consolidate per il trattamento iniziale della malattia, le strategie da adottare nei pazienti che non rispondono alla terapia rimangono supportate da evidenze di bassa qualità, costituite prevalentemente da studi retrospettivi e osservazionali (4,5).

Uno dei principali contributi del lavoro consiste nell'aver raccolto e organizzato le limitate evidenze disponibili secondo un percorso decisionale clinicamente orientato. In particolare, gli Autori sottolinea-

no come la persistenza della positività colturale non debba essere considerata isolatamente, ma interpretata insieme alla severità radiologica, alla comparsa di resistenze, alla tollerabilità del trattamento e all'impatto della malattia sulla qualità di vita del paziente. Tale approccio appare particolarmente rilevante in una patologia cronica nella quale l'eradicazione microbiologica non sempre coincide con il miglioramento clinico. Dal punto di vista terapeutico, l'amikacina liposomiale per via inalatoria rappresenta attualmente l'opzione con il più elevato livello di evidenza nei pazienti con MAC refrattario (7-9).

Per le altre strategie di intensificazione terapeutica, incluse le modifiche dei regimi antibiotici e la chirurgia, la scelta deve invece essere individualizzata, considerando la specie micobatterica coinvolta, l'estensione della malattia, le comorbidità e la possibilità di gestione in centri con esperienza specifica. Un aspetto particolarmente interessante riguarda il ruolo, ancora poco esplorato, degli interventi non farmacologici. La scarsità di studi dedicati alla riabilitazione respiratoria, al supporto nutrizionale e agli interventi di carattere psicologico evidenzia come la presa in carico della NTM-PD sia ancora prevalentemente centrata sulla terapia antimicrobica, nonostante l'impatto rilevante che questa patologia esercita sulla qualità di vita e sullo stato funzionale dei pazienti.

Nel complesso, il lavoro di Moreira-Sousa e collaboratori evidenzia la necessità di sviluppare studi prospettici di maggiore qualità metodologica, con endpoint clinici e microbiologici condivisi, che consentano di definire strategie terapeutiche più efficaci per i pazienti con NTM-PD refrattaria. In attesa di evidenze più solide, la gestione di questi pazienti deve necessariamente fondarsi su un approccio multidisciplinare e personalizzato, in grado di integrare gli aspetti microbiologici, radiologici e clinici nella scelta terapeutica.

Bibliografia

1. Cowman S, van Ingen J, Griffith DE, Loebinger MR. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2019;54:1900250.
2. Prevots DR, Marshall JE, Wagner D, Morimoto K. Global epidemiology of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: a review. *Clin Chest Med*. 2023;44:675-721.
3. van Ingen J, Obradovic M, Hassan M, et al. Nontuberculous mycobacterial lung disease caused by *Mycobacterium avium* complex: disease burden, unmet needs, and advances in treatment developments. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15:1387-1401.
4. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J*. 2020;56:2000535.
5. Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax*. 2017;72(Suppl 2):ii1-ii64.
6. Kwak N, Kim SA, Choi SM, et al. Longitudinal changes in health-related quality of life according to clinical course among patients with non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2020;20:126.
7. Griffith DE, Eagle G, Thomson R, et al. Amikacin liposome inhalation suspension for treatment-refractory lung disease caused by *Mycobacterium avium* complex (CONVERT). *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:1559-1569.
8. Griffith DE, Thomson R, Flume PA, et al. Amikacin liposome inhalation suspension for refractory *Mycobacterium avium* complex lung disease: sustainability and durability of culture conversion and safety of long-term exposure. *Chest*. 2021;160:831-842.
9. Winthrop KL, Flume PA, Thomson R, et al. Amikacin liposome inhalation suspension for *Mycobacterium avium* complex lung disease: a 12-month open-label extension clinical trial. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18:1147-1157.

