

Hotel Aqualux
Bardolino (VR)
27-28 Settembre 2024

Atti del convegno

editors **Giovanni Casiraghi & Marco Pradella**

Armonizzazione e semantica del laboratorio nelle Sepsis ICA *Marco Pradella*

Il documento sulle Sepsis di Regione Lombardia *Maristella Moscheni*

Il sistema di sorveglianza di Regione Puglia *Viviana Vitale*

La prevenzione del rischio infettivo a garanzia della qualità dell'assistenza:

"Sistema di Monitoraggio delle azioni regionali di controllo delle Infezioni Correlate all'Assistenza (SIMON)" *Paola M. Placanica*

Risvolti organizzativi correlati alle Sepsis ICA *Luca Fabbri - Annibale Raglio*

Infezioni delle vie urinarie *Fabio Manoni*

La risposta di una microbiologia alle calamità naturali *Vittorio Sambri*

Equità verticale, ICT e Sistemi Sanitari. Alcune applicazioni in Sanità *Fabrizio Clemente*

"La sfida ICA Sepsis: collaborazione tra medicina di laboratorio e clinica"

Graziella Bonetti, Andrea Patroni

Sepsis, ICA e Infezioni Ossee *Tudor Draghici*

"Progetto Pedianet" *Elisa Barbieri*

Stewardship e TDM antimicrobici, due facce della stessa medaglia? *Ines Bianco, Antonio Conti*

Sepsis, ICA e l'implementazione di una ceppoteca *Assunta Sartor*

Tubercolosi: ieri, oggi e domani *Assunta Sartor*

La diagnosi microbiologica di Sepsis e ICA integrata "One Health" *Alberto Colombo*

ICA di Genere *Paola Sabatini*

La Sepsis e le ICA: il punto di vista del Patologo Clinico *Paolo Doretto*

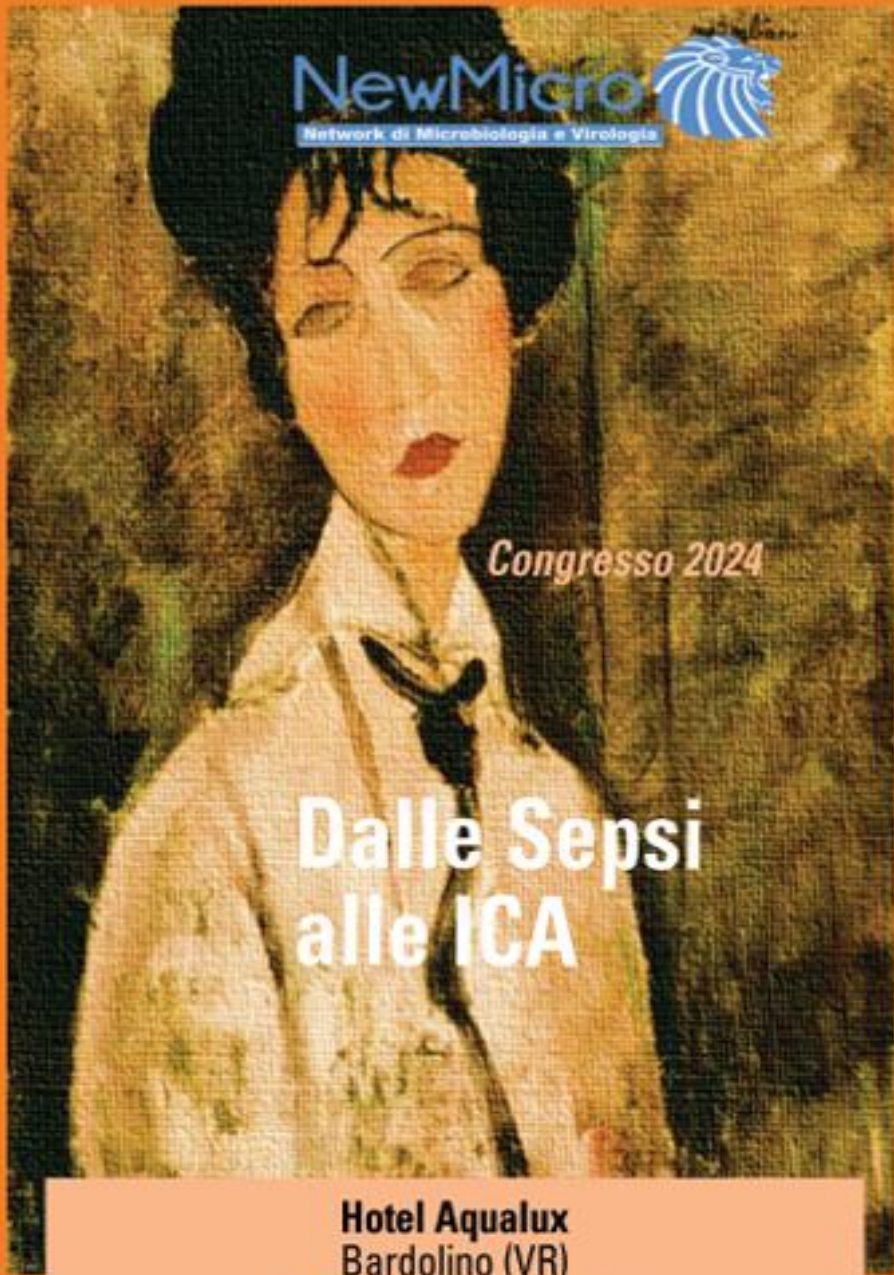
Data Bases Relazionali e SQL Le query dedicate Premal *Alessandro Orro*

"Discussione sulla sentenza della Corte di Cassazione III Civile n. 6386 del 3.3.2023" *Giovanni Casiraghi*

Reti collaborative microbiologiche: i POCT e gli obblighi

legali (malattie sottoposte a denunce) *Giovanni Casiraghi*

Poster Marco Toni NewMicro2024 - ECMU e IVU *Graziella Bonetti*



Hotel Aqualux
Bardolino (VR)
27-28 Settembre 2024

Tubercolosi: ieri, oggi e domani

Assunta Sartor



ASU FC
Azienda sanitaria
universitaria
Friuli Centrale

Direttore SOC Microbiologia - Udine

TUBERCOLOSI: un problema di salute pubblica

- UN TERZO DELLA POPOLAZIONE MONDIALE è INFETTATO DA *M. tuberculosis*

- 5-10% delle persone infette si ammalano e/o diventano infettanti nell'arco della vita

- 10-15% se in AIDS

- 8 MILIONI DI NUOVI CASI/ANNO

80% in 22 Paesi ad elevata endemia
95% casi in Paesi in via di sviluppo

- 2 MILIONI DI MORTI/ANNO



per limitare il rischio di diffusione della malattia sono necessari:

- ✓ una rapida identificazione delle persone con infezione o malattia da MTB
- ✓ una pronta e affidabile rilevazione della farmaco resistenza
- ✓ un management ottimale dei pazienti con tubercolosi (TB)

TBC, Carbonchio, Colera

Heinrich Hermann Robert Koch (1843–1910)



Medico batteriologo tedesco, è ritenuto - assieme al suo collega-rivale Pasteur il fondatore della moderna batteriologia-microbiologia. Ha dato un fondamentale contributo alla scuola delle malattie infettive e alla nascita e al successivo sviluppo della medicina tropicale. Si laurea nel gennaio del 1866 Parte per Berlino per incontrare Rudolf Virchow, famoso patologo, frequenta il famoso ospedale "Charité".

Nel 1869 si trasferisce a Rackwitz. Nel 1870 si arruolò come medico volontario nella guerra franco-prussiana, terminata la quale venne assegnato come ufficiale medico a Wöllstein nel 1872 Riesce nel 1876 a coltivare l'agente causale del carbonchio (Bacillus anthracis) e a descrivere il ciclo di vita. Nel 1882 scopre quello eziologico della TBC (Mycobacterium tuberculosis): in seguito ne sviluppa l'estratto antigenico che poteva dimostrare l'avvenuta infezione nell'organismo ospite (compreso l'uomo), la tuberculina.

Postulati di Koch

- | | |
|---|--|
| 1 | Il microrganismo deve essere presente costantemente negli individui malati (si ritrovano germi dello stesso tipo). |
| 2 | Deve essere possibile isolarlo/coltivarlo in colture artificiali. |
| 3 | Reinoculato in un organismo sano (animale da esperimento) deve riprodurre la malattia iniziale |
| 4 | Deve essere possibile isolare nuovamente il microrganismo, uguale a quello isolato in precedenza |

Riesce sempre a conciliare la sua ricerca con i viaggi all'estero. 1883-1884 "spedizione colera" in Egitto-India, riscoprendo il vibrione colerico (identificato nel 1854 da Filippo Pacini 1896 peste suina in Africa del sud. 1898-1899 malaria in Italia, Giava e Nuova Guinea. 1905-1906 malattia del sonno in Uganda, interrotto per ricevere il Nobel 1905 (TBC). 1908 viaggio in USA, Giappone e Hawaii,.

BCG

Ad oggi non esiste alcun vaccino ritenuto sicuramente efficace, anche se è stato utilizzato nella lotta a questa malattia, a più riprese, il "**Bacillo di Calmette-Guérin**", creato dai due nell'arco di 13 anni (dal 1908 al 1921)

Albert Calmette (1863 –1933) batteriologo e immunologo francese e importante funzionario dell'Istituto Pasteur. Ha scoperto il Bacillus Calmette-Guérin, una forma attenuata di Mycobacterium bovis utilizzata nel vaccino BCG contro la tubercolosi umana. Nel 1891 è stato inviato in Indocina da Pasteur per attivare la sede dell'Istituto a Saigon, sviluppa il primo antiveleno serpente contro il cobra, Siero di Calmette.



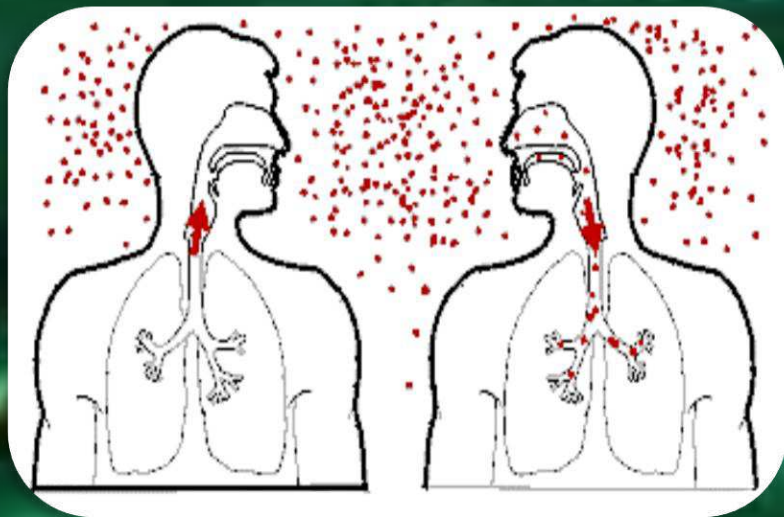
Camille Guérin (1872–1961). Durante gli studi si appassiona al lavoro di laboratorio ed è notato da Nocard, direttore della scuola, discepolo di Pasteur. Calmette, incaricato da Pasteur di creare l'istituto a Lille, lo chiamò nel 1897. Vi lavorò come preparatore e, dal 1900, si dedicò a due temi di ricerca: vaccini contro il vaiolo) e TBC. Nel 1905, fu nominato capo del laboratorio vaccini, presso l'Institut Pasteur di Lille. Sempre da Calmette. Dal 1908 studiano un ceppo del bacillo della tubercolosi isolato dalla mastite tubercolare bovina. Nel 1921, dopo numerose colture su mezzi biliari glicerinati, ottengono, un ceppo di bacilli tubercolari che non provoca più lesioni negli animali, anche a concentrazioni molto elevate. una prima vaccinazione, effettuata con successo il 18 giugno 1921.

Nominato Gran Ufficiale della Legion d'Onore nel 1958. Cas Sartor A-2023 A - 2021

INFETTIVITA'

INFEZIONE TUBERCOLARE:
individuo esposto a BK da un
soggetto con TB infezione

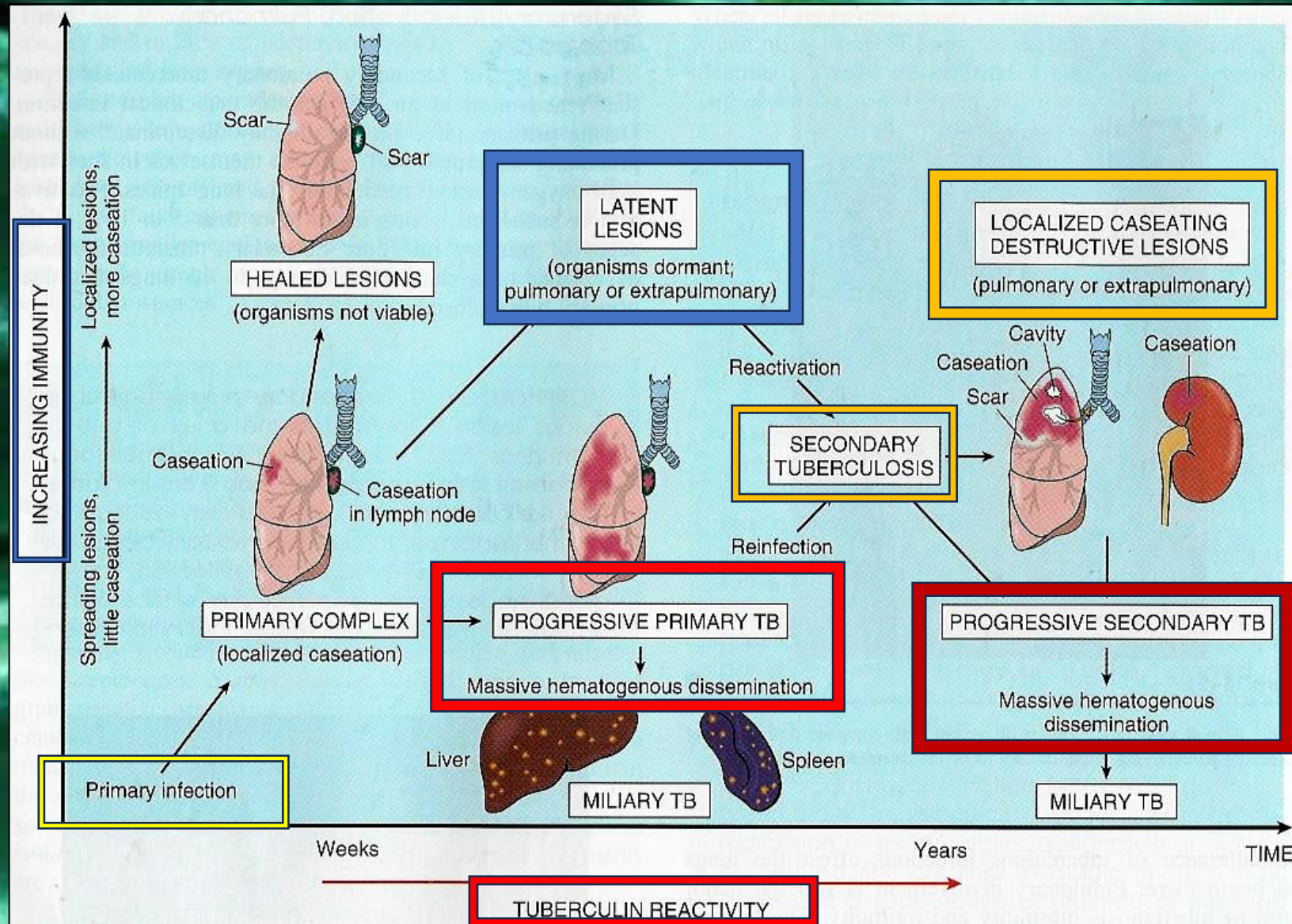
MALATTIA TUBERCOLARE:
l'individuo infetto sviluppa la
TUBERCOLOSI



EXTRA-POLMONARE
NON CONTAGIOSA
se non si genera aerosol
contenente BK

Sartor A- 2023

STORIA NATURALE DELL'INFEZIONE DA BK



POLMONARE: bacillifera (CONTAGIOSA) non bacillifera (NON CONTAGIOSA)

Sintomi e segni della tubercolosi



Tossire sangue



Febbre



Dolore al petto



Brividi



Perdita di peso



Sudorazione notturna



Tosse costante



Mancanza di appetito



Affaticamento

WHO consolidated guidelines on tuberculosis

Module 3: Diagnosis
Rapid diagnostics for tuberculosis detection

Third edition



WHO consolidated guidelines on tuberculosis

WHO operational handbook on tuberculosis



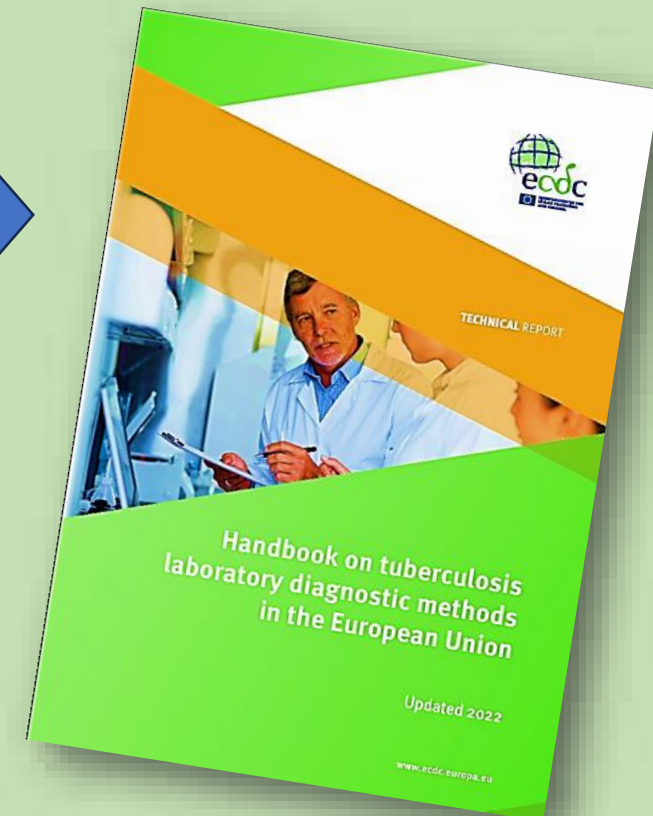
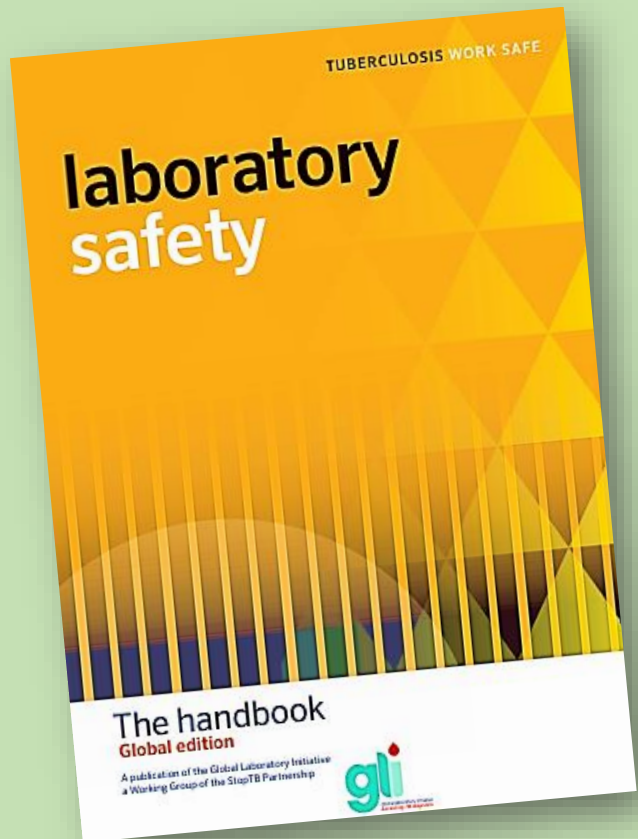
142
anni

Robert Koch / 1882:
la scoperta del bacillo
della tubercolosi



La TB oggi buone pratiche e legislazione

Il nuovo modo di interpretare TB non può prescindere dalla presa d'atto delle pubblicazioni che affrontano il problema dei settori legislativi in ossequio ai regolamenti europei (obbligatori anche in Italia) e dalle Linee guida internazionali del WHO (buona pratica professionale)





Tuberculosis

Credits +

Overview

Symptoms

Treatment



Physical environment

Antimicrobial resistance



Substances

Tobacco



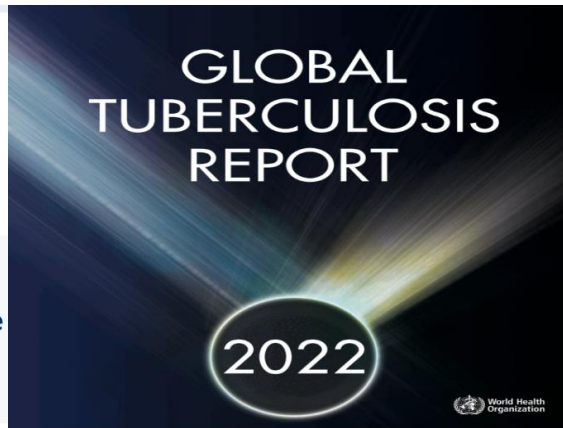
Communicable diseases

HIV



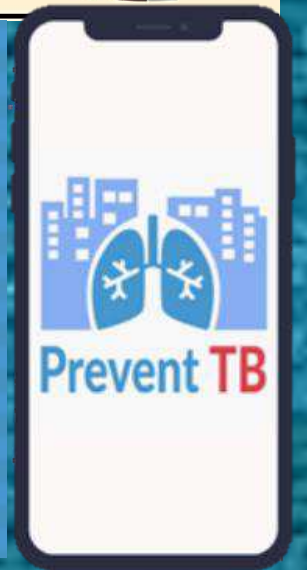
Other

Universal health coverage



Prevent TB

Part of the Prevent TB Digital platform, this customizable app is a tool for healthcare workers to manage TB preventive treatment services in their communities.





[Home](#) / [Argomenti - Malattie infettive A-Z](#) / [Tubercolosi](#)

Tubercolosi

Condividi



Data di pubblicazione: **14 maggio 2015** , ultimo aggiornamento **23 marzo 2023**

[Opuscoli e poster](#)

[Pubblicazioni](#)

[Normativa](#)

Complicanze

Complicanze della tubercolosi polmonare sono:

- versamenti pleurici
- empiema (raccolta purulenta nei polmoni)
- pneumotorace (presenza di aria nel cavo pleurico)
- laringite
- enterite (per deglutizione del batterio)
- aspergilloma (infezione micotica all'interno di una caverna polmonare guarita)
- cuore polmonare cronico (ingrandimento ventricolo destro).





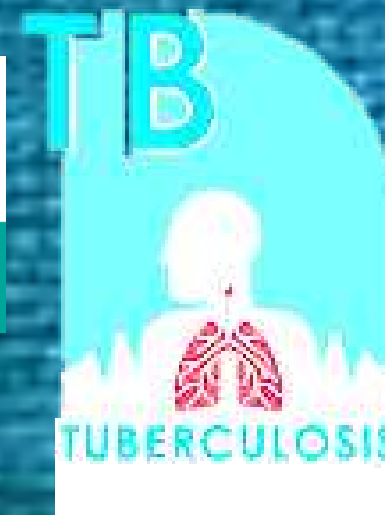
Centers for Disease Control and Prevention

CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People™

Search

<https://www.cdc.gov/tb/default.htm>

Tuberculosis (TB)



Breathe Easier

UNITING FOR UKRAINE

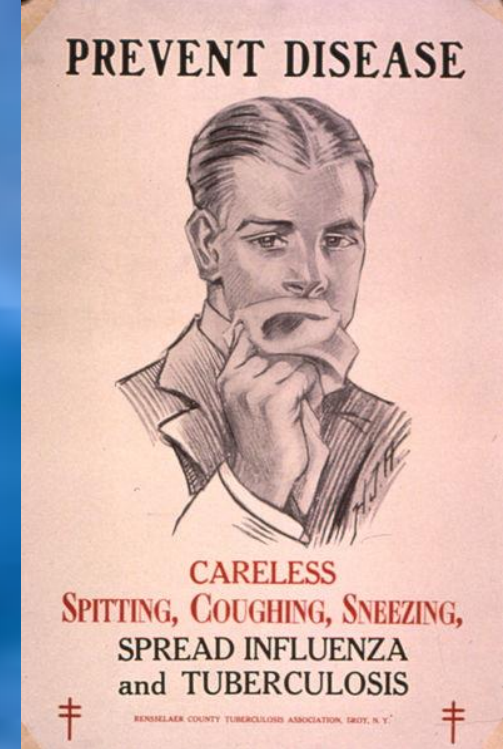
Help people arriving from Ukraine get tested for tuberculosis.

	<p>TB Basics</p>		<p>Guidelines</p>		<p>Treatment</p>
	<p>Latent TB Infection Resources</p>		<p>Testing & Diagnosis</p>		<p>Laboratory</p>
					<p>Drug-Resistant TB</p>



TB

agente: *M. tuberculosis*
bacillo di Koch - BK -
EPIDEMIOLOGIA 2005

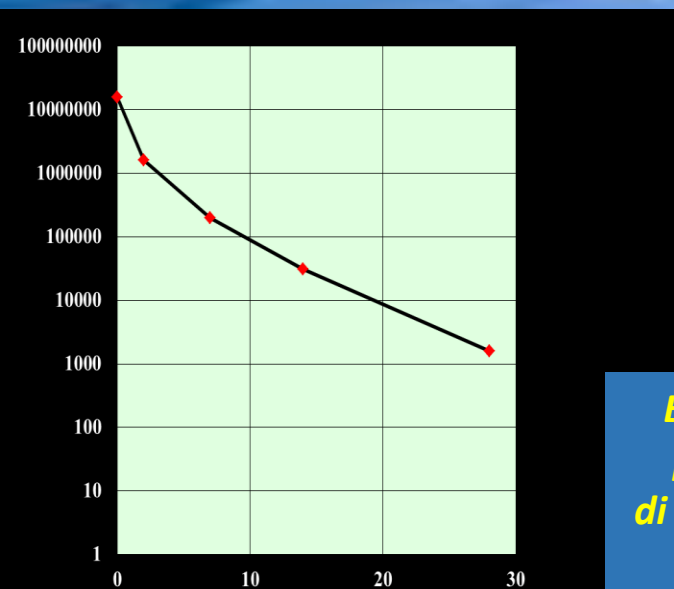


La Tuberculosis (TB) è una malattia infettiva causata dal *Mycobacterium tuberculosis (M.t.)*. Tipicamente interessa i polmoni (forma polmonare), ma può colpire anche tutti gli altri organi (forme extrapolmonari).

Contagiosità della TB In generale, solo una piccola quantità di persone infette dal M.T. progredisce fino alla malattia (= malattia infettiva, ma scarsamente contagiosa).

Modalità di diffusione della Tuberculosis La diffusione è aerogena, ed avviene solo quando sono presenti soggetti malati in grado di espellere i batteri da lesioni «aperte», per esempio con la tosse.

Bacilli emessi nelle prime 4 settimane di trattamento scala semilogaritmica



5 Domande e risposte

di Margherita De Bac

Cos'è la tbc

Le cure sono lunghe

I neonati sono più esposti degli adulti?

Libero

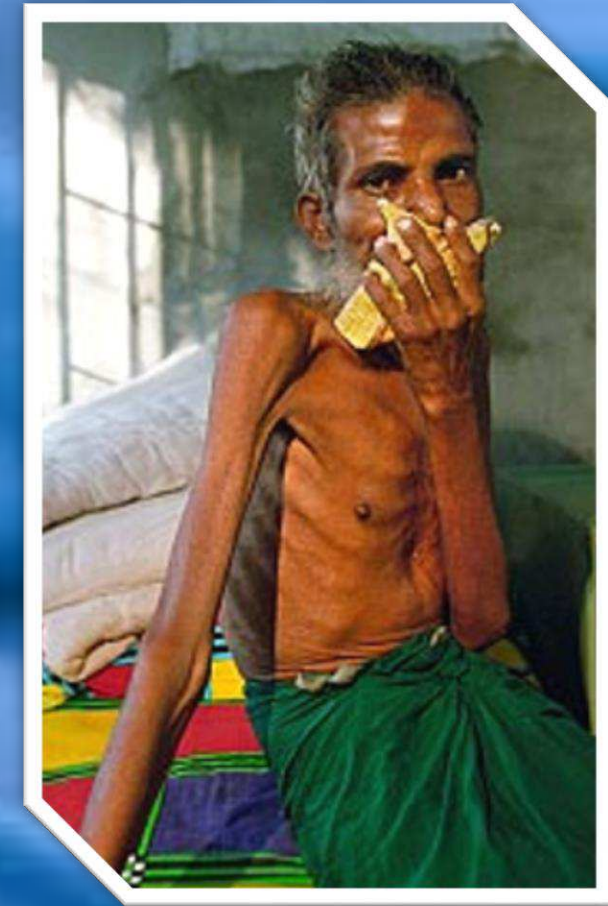
Estratto da Pagina:
20

Data:
venerdì 19.08.2011

Bimba contagiata da infermiera Incubo Tbc per mille neonati

*Sospesa la dipendente del Gemelli: analisi su tutti i nati negli ultimi 4 mesi
In Italia almeno 10mila casi l'anno e nessun controllo sul personale sanitario*

Il trattamento farmacologico



L'uso di antibiotici, in particolare di isoniazide, rifampicina, etambutolo (o streptomina) e pirazinamide (definiti farmaci di prima linea), per due mesi. **Nei successivi 4-6 mesi, la terapia prosegue con due farmaci in associazione, ad esempio di isoniazide e etambutolo.** Nel caso di farmacoresistenza, in particolare segnalata contro rifampicina e isoniazide, è necessario utilizzare per un periodo molto più lungo farmaci di cosiddetta seconda linea, che possono essere molto più costosi e provocare più effetti collaterali.

DIAGNOSI

Anamnesi epidemiologica
Clinica – Radiologia

Qualsiasi sede?!?

Molteplicità di campioni possibili!!!!



- espettorato (spontaneo o indotto)
- aspirato gastrico
- broncoaspirato/broncolavaggio
- urine
- sangue
- LCR
- fluidi corporei vari
- biopsie tissutali

Esame microscopico diretto
PCR
esame colturale



Indagini immunologiche **MANTOUX**
Indagini microbiologiche **ACID FAST STAIN (BAAR)**
COLTURA

POLMONITE TUBERCOLARE PER SCOPO DIAGNOSTICO



Se i campioni sono idonei
Non ci sono indicazioni ad
inviare ulteriori materiali

CAMPIONE DI SCELTA

ESCREATO (almeno 5 ml)
3 campioni in 3 gg. successivi

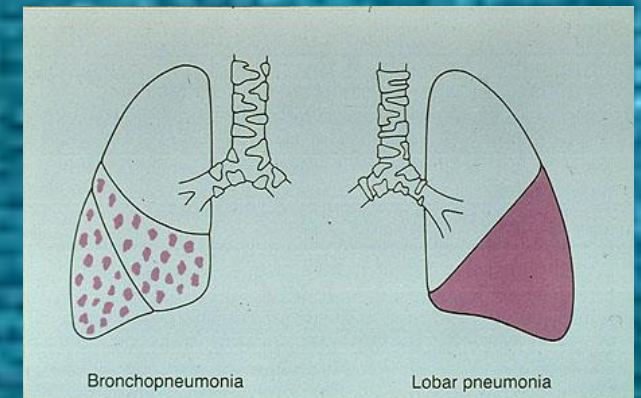
ESCREATO INDOTTO
3 campioni in 3 gg. successivi

ASPIRATO GASTRICO
3 campioni 3 gg. successivi

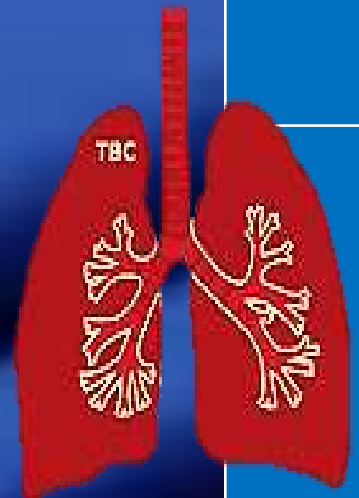
BRONCOASPIRATO

BAL

la richiesta di indagini
microbiologiche per la ricerca di
micobatteri
non è una procedura di screening
ma solo per quei pazienti in cui
esista un fondato sospetto clinico
di tubercolosi o di micobatteriosi

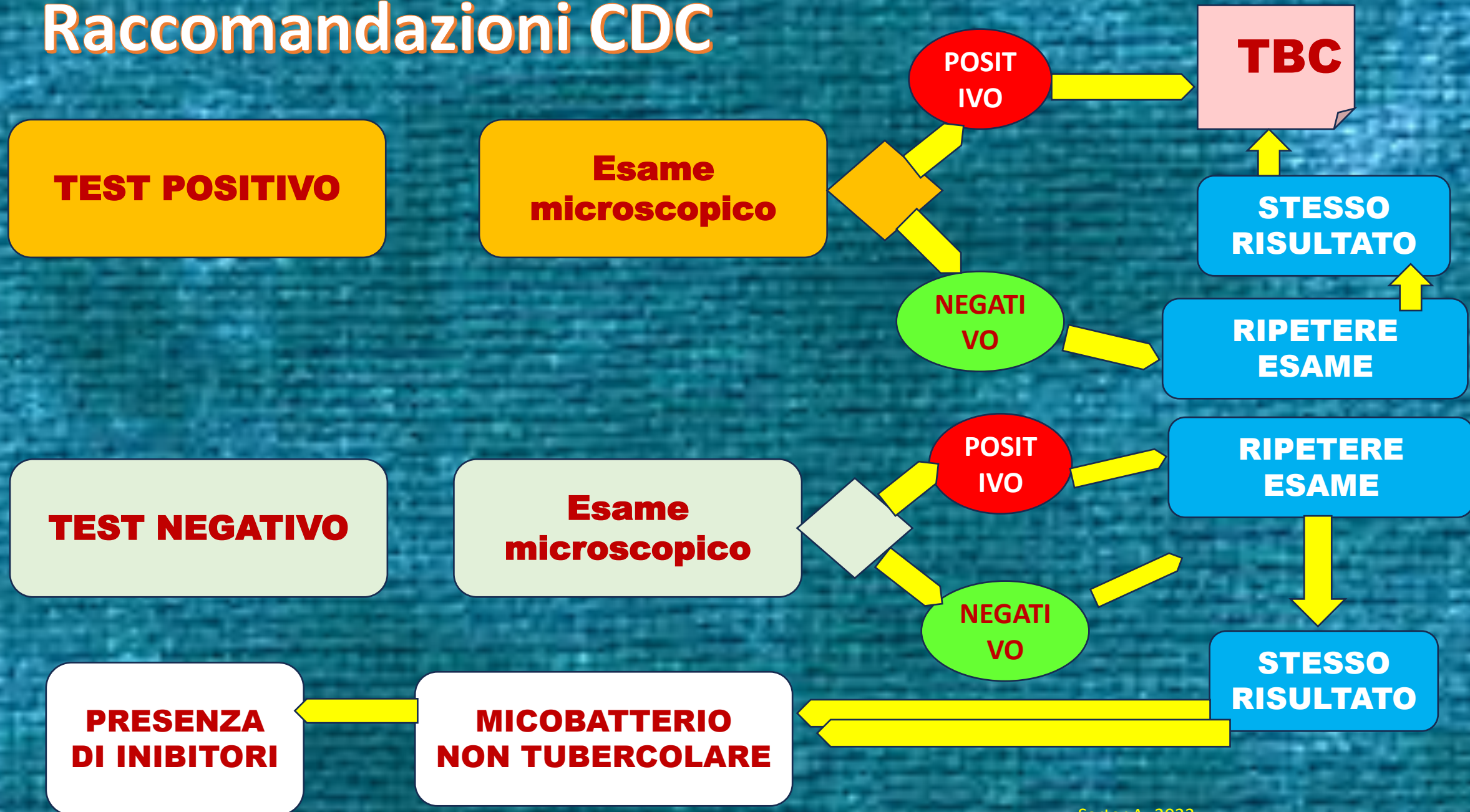


Sartor A- 2023



Fasi lavorative	Sicurezza: Obblighi previsti dal D. Lgs	Qualità: Rispetto delle linee guida	Accreditamento Professionale: Aderenza agli standards
preanalitica Qualità del campione	<ul style="list-style-type: none">- minor quantità di materiale da trattare- utilizzo di contenitori per il trasporto.	istruzioni operative scritte per: modalità di raccolta, conservazione, trasporto e accettazione dei campioni.	Istruzioni operative scritte
Fluidificazione-decontaminazione	<ul style="list-style-type: none">- uso di contenitori con tappo a vite- procedure atte ad evitare formazione di aerosol	<ul style="list-style-type: none">- pretrattamento dei campioni respiratori.- monitoraggio della percentuale di contaminazione.	Istruzioni operative scritte
Esame microscopico	<ul style="list-style-type: none">- colorazione con fluorocromi.- utilizzo della cappa chimica per le colorazioni.	<ul style="list-style-type: none">- vetrino da materiale trattato e concentrato.- colorazione di screening: A/R.- colorazione di conferma: Z/N.- riduzione dei tempi di risposta.- esecuzione di CQI e VEQ.	<ul style="list-style-type: none">- area dedicata alla diagnostica con sistema di aria condizionata indipendente.- presenza di cappa chimica.
Esame colturale	<ul style="list-style-type: none">- utilizzo di un sistema automatico con riduzione dalla manualità.- programma di manutenzione per la cabina a flusso laminare.- area dedicata alla diagnostica.	<ul style="list-style-type: none">- esame colturale associato sempre a quello microscopico.- sistema automatico con terreno liquido.- riduzione dei tempi di risposta.- esecuzione di un CQI e VEQ.	area dedicata alla diagnostica con i requisiti strutturali richiesti.

Raccomandazioni CDC



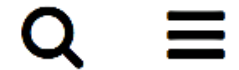


European Centre for Disease Prevention and Control

An agency of the European Union

<https://www.ecdc.europa.eu/en/tuberculosis>

Tuberculosis



Tuberculosis (TB) is a severe infectious disease caused by various strains of mycobacteria, most commonly *Mycobacterium tuberculosis*. TB affects the lungs (pulmonary tuberculosis), but can also manifest outside the lungs (extrapulmonary tuberculosis). People are infected with TB by inhaling airborne droplets produced by infectious TB carriers - for example when coughing or sneezing. Latent tuberculosis infection (LTBI) carriers are asymptomatic and not infectious. About 10% of those with LTBI develop active TB. Read more [facts about tuberculosis](#)



Latest updates

Reports and news

Maps

Infographics

Peer-reviewed publications

European Tuberculosis Surveillance Network



European Reference Laboratory Network for TB (ERLTB-Net)

Esame microscopico diretto:

rapido

economico

Sensibilità = 25-69%
(95% bacilliferi)

Specificità >95%

Valore predittivo influenzato
da epidemiologia



METODI

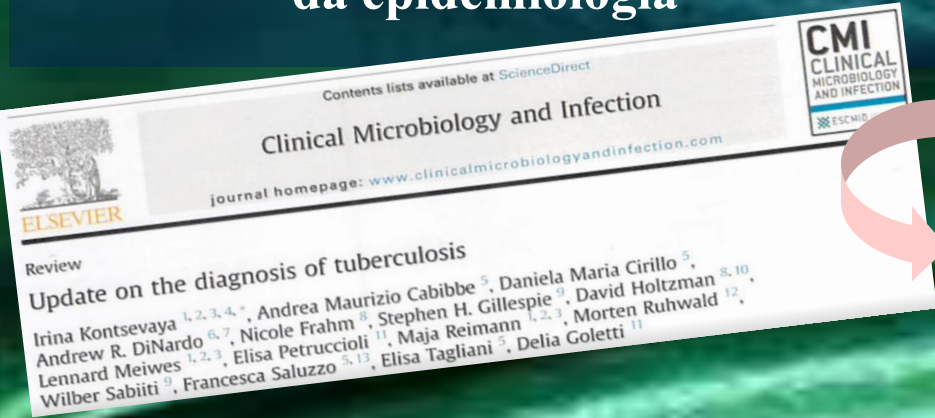
Esame colturale:

gold standard

sensibilità molto elevata

isolamento del ceppo

**DIAGNOSTICA
MOLECOLARE
valida alternativa?**



Vantaggi

sensibilità superiore
specificità di specie

Svantaggi

esecuzione complessa
costo elevato

Vantaggi

molto più rapida
contaminazione indipendente

Svantaggi

non altrettanto sensibile
non rileva i micobatteri di altre specie
false negatività /positività
costo elevato/esecuzione complessa

L'idrofobicità della parete ostacola l'ingresso di sostanze nutritive

**Lenta
crescita**

**Terreni
specifici**

solidi

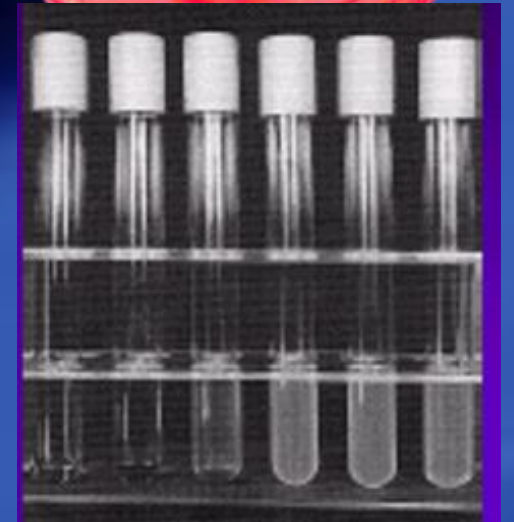
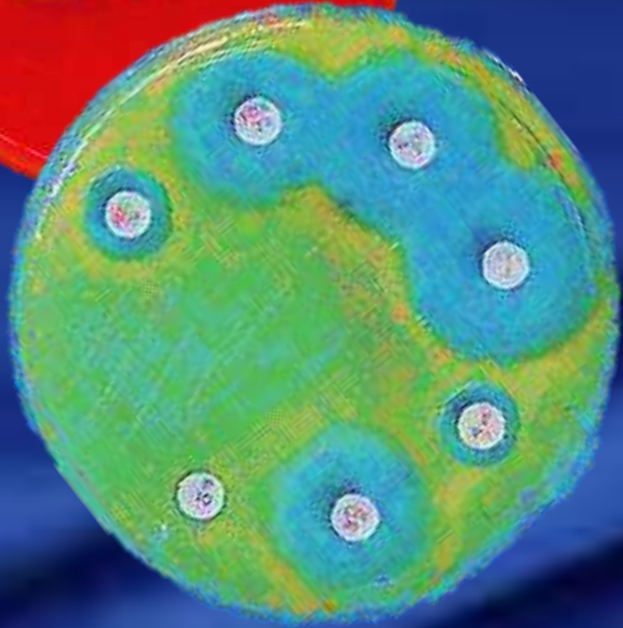
liquidi

**1-8
settimane**

**Crescite
più
precoci**

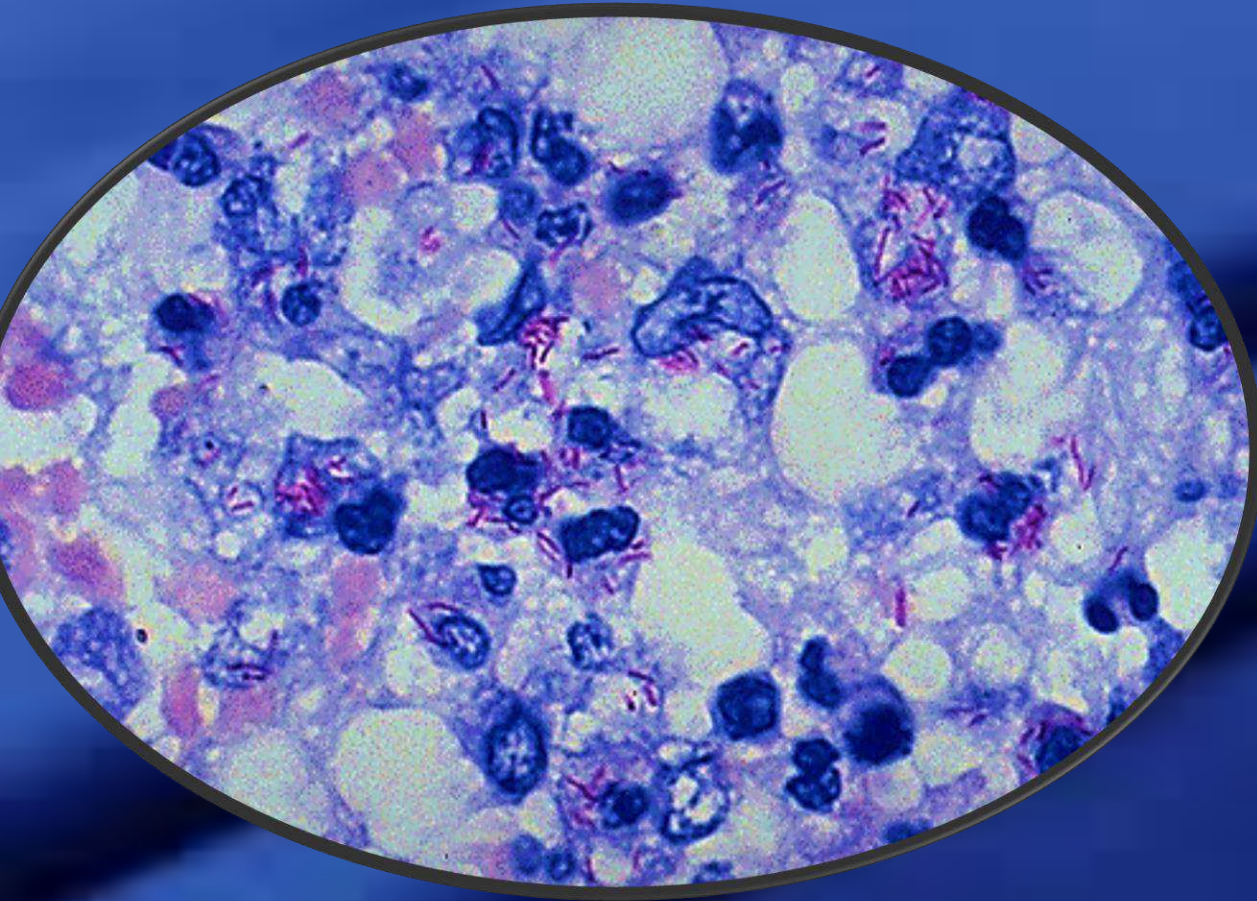
ESAME CULTURALE





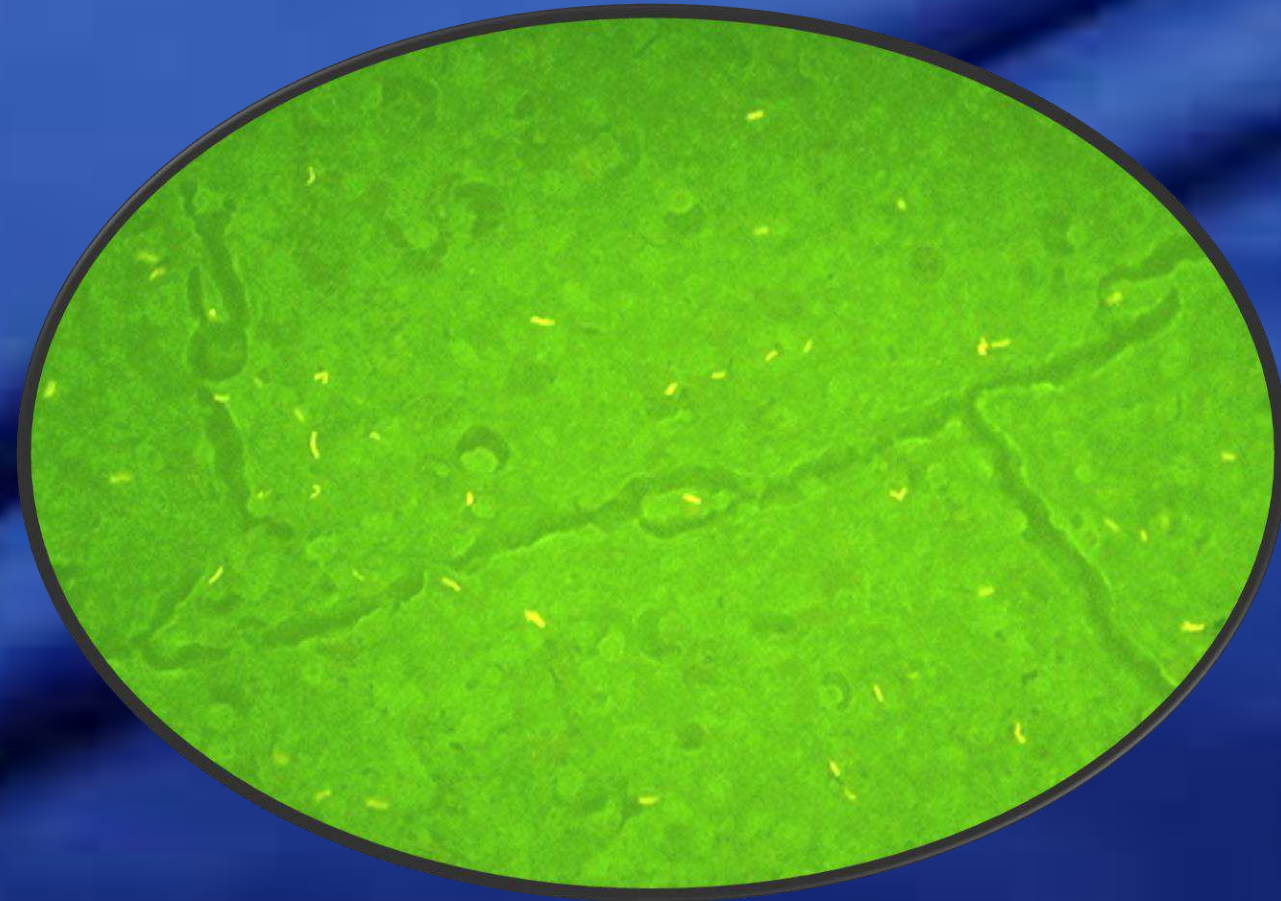
Microbiologia: test

Colorazione di Ziehl-Neelsen



Batteri intra- ed extra-cellulari.

Broncoaspirato



Colorazione con auramine - fluorescenza

– LEGAME TENACE AD ACIDI MICOLICI DI PARETE
Microscopia a fluorescenza 20X – sorgente U.V.

MICOBATTERI

ESAME COLTURALE SU TERRENO SOLIDO

Lowenstein Jensen Medium

Tuorlo d'uovo – lecitine favoriscono
la crescita dei micobatteri



Verde malachite, penicilline, acido
nalidixico inibiscono la crescita di germi
comuni Gram negativi e Gram positivi



MICOBATTERI

ESAME CULTURALE SU TERRENO SOLIDO

Sensibilità elevata (specie se combinato con terreno liquido)

Specificità elevatissima

Economico

Semplice esecuzione

Adatto a qualsiasi campione

Permette valutazione colonie

Evidenzia inquinamenti

Consente speciazione e test

sensibilità antibiotici



APPLICABILITA' DELLA PCR PER BK

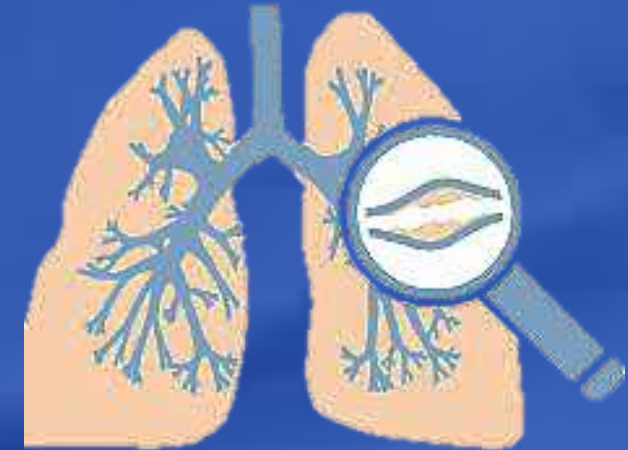
Quando richiederla?

Materiali respiratori (BAAR pos) : trasferimento del malato conferma di TB in casi non sospetti

Materiali non respiratori:

- ✓ Liquor
- ✓ liquidi cavitari
- ✓ urine con BAAR positivo

Materiali respiratori (BAAR neg) :
fondato sospetto clinico di TB (3 campioni)
BAAR dubbio



Non sostituisce ma supporta esame microscopico e colturale

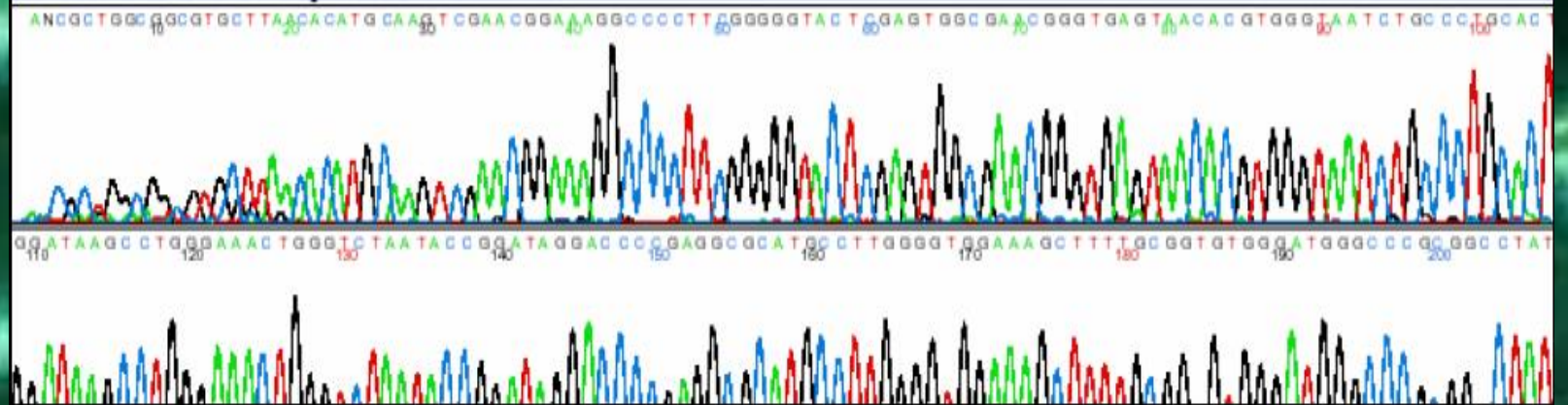
■ Non utilizzabile per il monitoraggio della terapia

Sequenziamento genico

E' la tecnica di riferimento per l'identificazione di possibili bersagli:

- ✓ 16S rRNA o rDNA
- ✓ 23S rDNA
- ✓ *Spacer* fra i geni codificati per rRNA 16s e 23S
- ✓ Gene codificante per le **heat shock proteins**
- ✓ Gene codificante per la superossido dismutasi

● Elettroferogramma con sequenziatore automatico



TEST DI MANTOUX – SKIN o DERMA test con tubercolina intradermica

Table 33-1 Guidelines for Interpretation of the Mantoux Test

Diameter of Induration (in mm)	Persons for Whom Reaction is Considered Positive
≥ 5	Immunosuppressed*, a recent close contact of a person with active TB, abnormal chest x-ray consistent with TB
≥ 10	Foreign-born (country with high TB prevalence), low income, injection drug users, residents of correctional facility or nursing home, > 70 yr, < 18 yr, healthcare workers, mycobacterial lab employee, medical condition associated with increased risk of TB (diabetes mellitus, prolonged corticosteroids, gastrectomy, chronic malabsorption, silicosis, $\geq 10\%$ below ideal body weight)
≥ 15	All others



*Persons infected with human immunodeficiency virus, those on immunosuppressive therapy, those with hematologic diseases, cancer, or end-stage renal disease.

Il Quantiferon TB Gold Plus è un test per la rilevazione dell'infezione da *M. tuberculosis* (inclusa la malattia attiva: tubercolosi)





Il test Quantiferon è stato approvato negli Stati Uniti dalla Food and Drug Administration quale ausilio nella diagnosi dell'infezione latente da *Mycobacterium tuberculosis* nella tubercolosi, in sostituzione dei test cutanei (Tine-Test).

Con il Test QUANTIFERON si calcola la quantità della citochina interferone gamma liberata in seguito a stimolazione dei linfociti T con due antigeni della TBC altamente specifici (ESAT-6 e CFP-10).

Inoltre il test differenzia la risposta della cellula CD4+ da quella cellula CD8+ agli antigeni MTB (*Mycobacterium tuberculosis*, chiamato anche Bacillo di Koch). Un risultato positivo indica una tubercolosi latente o ancora attiva



The Nil control – baseline γ -interferon level should be low, immune system not activated. Must be 0.5 to allow for proper test interpretation TB1 Antigen-exposes CD4 (helper cells) to 2 proteins only found in TB and sees if immune system recognizes them and secretes γ -interferon.

	Mitogen – Positive Control Low response may indicate inability to generate IFN- γ
	Nil – Negative Control Adjusts for background IFN- γ
	TB1 – Primarily detects CD4 T cell response
	TB2 – Optimized for detection of CD4 and CD8 T cell responses



Similar to “TB test tube” result in prior Quantiferon Gold test (3rd generation test) . TB1-Nil >0.35 is interpreted as positive TB2 Antigen- now exposes not only CD4 cells but also CD8 (Killer cells) to proteins only found in TB. So we now not only see the CD4 cell response, but it also throws in CD8 response. CD8 response is usually only significant when recent exposure to TB or with active disease, and declines with treatment. TB2- Nil > 0.35 is interpreted as positive. However, the greater the TB2- TB1 difference, reflecting CD8 activity (particularly if >0.6 iu)- the more likely new infection or active disease may be present.

il Test di Mantoux o test di introdermoreazione valuta la risposta immunitaria cellulo-mediata (ipersensibilità di tipo ritardato) al derivato proteico purificato (PPD)

Il PPD è un cocktail di antigeni micobatterici estratti dal bacillo tubercolare, alcuni dei quali sono comuni a diverse specie non tubercolari ed al ceppo vaccinale Mycobacterium bovis Calmette Guerin (BCG).

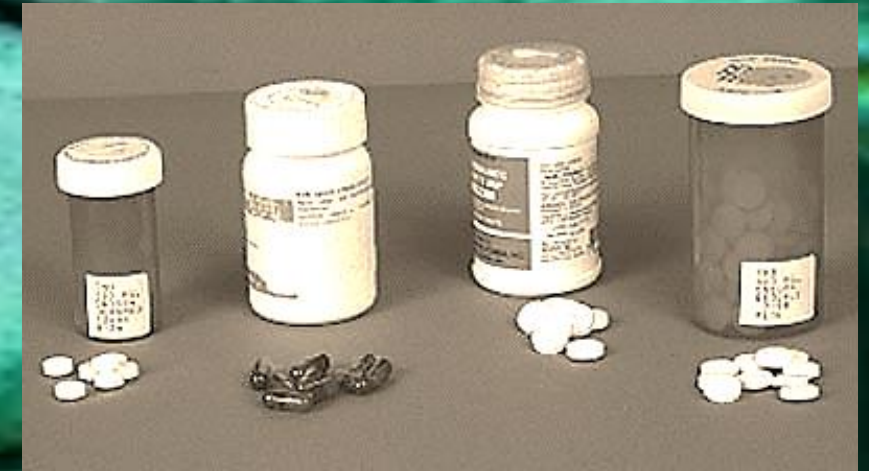
- 1. Bassa specificità** nel distinguere persone affette da infezioni tubercolari rispetto a persone affette da altre infezioni non tubercolari e/o precedentemente immunizzate con il vaccino BCG;
- 2. Bassa sensibilità** in particolar modo in presenza di condizioni che causano deficit immunitari, quali AIDS, immunosoppressioni iatrogene, tubercolosi avanzata, malnutrizione, infanzia e vecchiaia; nonché nelle fasi iniziali della malattia tubercolare.

Il test quantiferon riesce, con elevata specificità e sensibilità, a distinguere un'infezione tubercolare da infezioni non tubercolari e quindi discriminare i falsi positivi del PPD

- 2. Escludere falsi positivi di soggetti immunizzati con il vaccino BCG;**
- 3. Svelare una condizione di tubercolosi latente. molto importante soprattutto per i soggetti immunodepressi, in particolare in coloro che hanno un deficit nella risposta cellulo-mediata, in quanto sono ad alto rischio di sviluppare tubercolosi attiva**
 - E' un test di più facile esecuzione;**
 - E' in grado di identificare e distinguere infezioni tubercolari da infezioni non tubercolari;**
 - E' in grado di distinguere soggetti affetti da infezione tubercolare da soggetti precedentemente immunizzati con il vaccino BCG e di diagnosticare infezione tubercolare latente**

ANTIBIOTICI EFFICACI NELLA TERAPIA ANTI-TUBERCOLARE

Terapia combinata con farmaci attivi sulla parete e sulla sintesi di acidi nucleici prolungata sino a 6 mesi



Attivi sulla parete cellulare:

Isoniazide

Etionammide

Etambutanolo

Cicloserina

Attivi sulla sintesi degli acidi nucleici:

Rifampicina

Chinoloni (levofloxacina)

XDR-TB definition (October 8th, 2006):



**MDR-TB + resistance to
any fluoroquinolone,
and to at least one of
three injectable
second-line anti-TB
drugs (capreomycin,
kanamycin, and
amikacin)**

La Tb multi-resistente ai farmaci

Una forma di Tb resistente ai farmaci particolarmente pericolosa è la **Mdr-Tb (multidrug resistant)**, malattia provocata da batteri resistenti almeno ai due medicinali di prima linea anti Tb più potenti, l'isoniazide e la rifampicina. La Mdr-Tb va quindi curata necessariamente con farmaci di seconda linea. Secondo l'Oms, la Mdr-Tb è ormai presente praticamente in ogni area del mondo e costituisce uno dei problemi più importanti nel controllo e trattamento della Tb.

IL TRATTAMENTO E'
MULTIFARMACOLOGICO

La terapia deve essere assunta
per

UN PERIODO SUFFICIENTEMENTE
LUNGO

Farmaci assunti
REGOLARMENTE

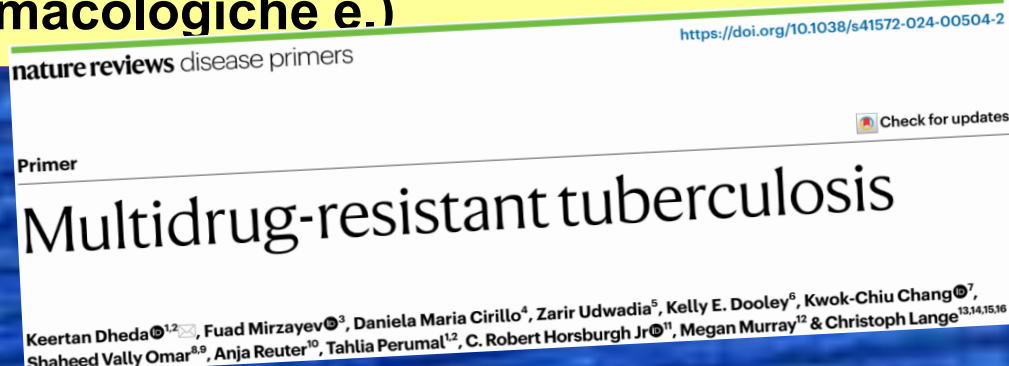
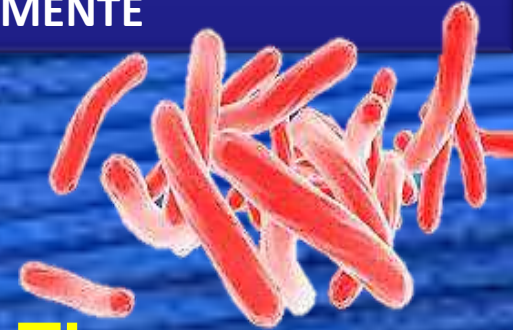
LA TB RESISTENTE AL TRATTAMENTO è la conseguenza dell'errore umano nella:

- Prescrizione della chemioterapia
- Gestione della fornitura dei farmaci
- Gestione clinica (tossicità, interazioni farmacologiche e.)

MANCATA ADERENZA AL REGIME TERAPEUTICO

L'emergenza della Xdr-Tb

In alcuni casi, la Mdr-Tb può trasformarsi in una forma di infezione ancora più difficile da trattare, in quanto resistente anche ai farmaci di seconda linea, e definita per questo **Xdr-Tb (extensively drug-resistant)**. In particolare, secondo la definizione data dalla task force dell'Oms nell'ottobre 2006, la Xdr-Tb è la forma di tubercolosi resistente anche a tutti i fluorochinoloni e ad almeno tre dei farmaci di seconda linea iniettabili (capreomicina, kanamicina e amikacina).





Parametri standardizzati necessari per l'utilizzo dei dati

sorveglianza

dipende fortemente da parametri pre- e post-analitici

verifica
protocolli
prelievo

protocolli
conserva-
zione e
trasporto
materiali

protocolli
processa-
zione del
campione

analisi
dei
dati

Aspetti post-analitici:

Possibilità di trattare i dati a
fini statistici ed epidemiologici

Interpretazione del risultato, sistemi di
allerta (conoscenza meccanismi di
trasmissione e di patogenicità per
identificare le condizioni di rischio)

Possibilità di incrociare i propri dati con
quelli anagrafici, terapeutici e clinici

Aspetti preanalitici:

Modalità di utilizzo del
laboratorio (appropriatezza)

Informazioni cliniche

Elenco malattie infettive sottoposte a sorveglianza

Codici ICD 9 CM	Tabella A blocco-malattie
011, 012, 012.8, 013, 013.9, 014, 015, 015.9, 016, 016.9, 017, 017.9, 018, 018.9	Tubercolosi

PREMAL

Decreto
7 marzo 2022 e successive modifiche

- 4.2 BLOCCHI PER INFORM SPECIFICHE
 - 4.2.1 Sede Anatomica
 - 4.2.2 Viaggi e soggiorni
 - 4.2.3 Vaccinazione
 - 4.2.4 Contatti
 - 4.2.5 Collettività
 - 4.2.6 Trasmissione
 - 4.2.7 Veicolo
 - 4.2.8 Info Cliniche Aggiuntive
 - 4.2.9 Terapia e Chemioprolifassi
 - 4.2.10 Esito
 - 4.2.11 Farmacoresistenza
 - 4.2.12 Sequele o eventi correlabili
 - 4.2.13 Malformazioni neonatali
 - 4.2.14 Informazioni gravidanza
 - 4.2.15 Informazioni nato
 - 4.2.16 Informazioni madre
 - 4.2.17 Fattori predisponenti / patologie croniche
 - 4.2.18 Rilevazione dati
- 4.3 ASSOCIAZ. MALATTIE – BLOCCHI



4.2.17 Fattori predisponenti – patologie croniche

informazioni	descrizione
fattore	Indica il tipo del fattore predisponente o della patologia cronica riscontrato
presenza	Indica la presenza o meno del fattore
<ul style="list-style-type: none"> • Immunodeficienza congenita • Immunodeficienza acquisita • Leucemie – Linfomi • Neoplasie • Terapie immunosoppressive • Trapianto d'organo o di midollo • Trasfusioni di sangue o emocomponenti • Fistole liquorali • Insufficienza renale cronica – Dialisi • Diabete mellito • Epatopatia 	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiopatie • Asma – Enfisema • Tossicodipendenza e.v. • Alcolismo • Tabagismo • Deficit fattori del complemento • Emoglobinopatie • Altre malattie polmonari croniche • Malattie metaboliche • Obesità BMI tra 30 e 40 • Obesità BMI > 40



4.2.18 Fattori predisponenti – patologie croniche

informazioni	descrizione
Campo senza etichetta	Testo libero, 4mila caratteri, attivabile da <u>MdS</u> (emergenze)

Contenuti informativi

Codici ICD 9 CM	Tabella A blocco-malattie
011, 012, 012.8, 013, 013.9, 014, 015, 015.9, 016, 016.9, 017, 017.9, 018, 018.9	Tubercolosi

Associazione Malattie – blocchi

Info clin. aggiunt	Collettività	Contatti	esito	Viaggi sogg.	Farma cores.	Sede anat.	Terapia chemio	vaccinazioni
Da compilare obbligatoriamente ▲				se richieste dal caso specifico ▼				
Rilevazione dati	trasmissione	veicolo	Sequela-ev correl	Fattori predisp	Malfor neonat	Inform gravid	Inform madre	Inform bimbo



Decreasing trend of drug-resistant TB in Italy

F. Giannoni,¹ A. Lanni,¹ A. Iacobino,¹ D. M. Cirillo,² E. Borroni,² L. Fattorini;¹ the Italian Multicentre Study on Resistance to Antituberculosis Drugs (SMIRA)*

¹Department of Infectious Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy; ²Emerging Bacterial Pathogens Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

SUMMARY

BACKGROUND: TB caused by rifampicin-resistant (RR) and multidrug-resistant (MDR) *Mycobacterium tuberculosis* strains is a major concern to TB control globally. However, in the European Union, MDR-TB notifications among all bacteriologically confirmed TB cases with available drug susceptibility testing (DST) results decreased over the last years.

METHODS: We conducted a retrospective analysis on DST results reported from 2011 to 2020 by 46 laboratories in 19 out of 20 regions in Italy in order to evaluate resistance trends to first- and second-line drugs in MDR/RR-TB strains isolated from Italian-born persons (IBPs) and foreign-born persons (FBPs).

RESULTS: Of 23,972 *M. tuberculosis* strains examined (15,519 from FBPs and 8,453 from IBPs), MDR-TB

decreased from 3.2% in 2011 to 2.2% in 2020. High MDR/RR-TB rates occurred mostly in FBPs from former Soviet Union countries. In 2017, a MDR/RR-TB increase was detected in FBPs from sub-Saharan Africa. MDR-TB strains showed consistent increase in resistance to pyrazinamide (PZA), slight increase in resistance to fluoroquinolones and a decrease in resistance to other drugs.

CONCLUSION: While MDR/RR-TB cases slightly decreased, a worrisome increase of resistance to PZA and fluoroquinolones among MDR/RR-TB patients was seen. This implies that a fast and efficient diagnosis aligned with therapy is crucial for TB control.

KEY WORDS: sub-Saharan Africa; former Soviet Union; migrants; pyrazinamide; fluoroquinolones

Table Distribution of 23,972 *M. tuberculosis* strains isolated from 23,972 patients in 2011–2020

	<i>M. tuberculosis</i> strains			
	Total n (%)	RR n (%)	MDR n (%)	XDR n (%)
FBP	15,519 (65)*	635 (79)	541 (83)	47 (85)
IBP	8,453 (35)	167 (21)	113 (17)	8 (15)
Total	23,972 (100)	802 (100)	654 (100)	55 (100)

* Out of these strains, the nationality was known for 11,198 FBPs from 119 countries. Of 11,198 FBPs, 698 of them arrived from 70 countries and harboured only non-MDR strains, while 10,500 arrived from 49 countries and harboured 503 RR strains, 451 MDR strains, 47 XDR strains. XDR strains were defined according to the definition in use until December 2020, i.e., MDR strains resistant to any FQ and to at least one SLID (KM, CPM or AMK).^{1,11} RR = rifampicin-resistant; MDR = multidrug-resistant; XDR = extensively drug-resistant; FBP = foreign-born person; IBP = Italian-born person; FQ = fluoroquinolone; SLID = second-line injectable drug; KM = kanamycin; CPM = capreomycin; AMK = amikacin.

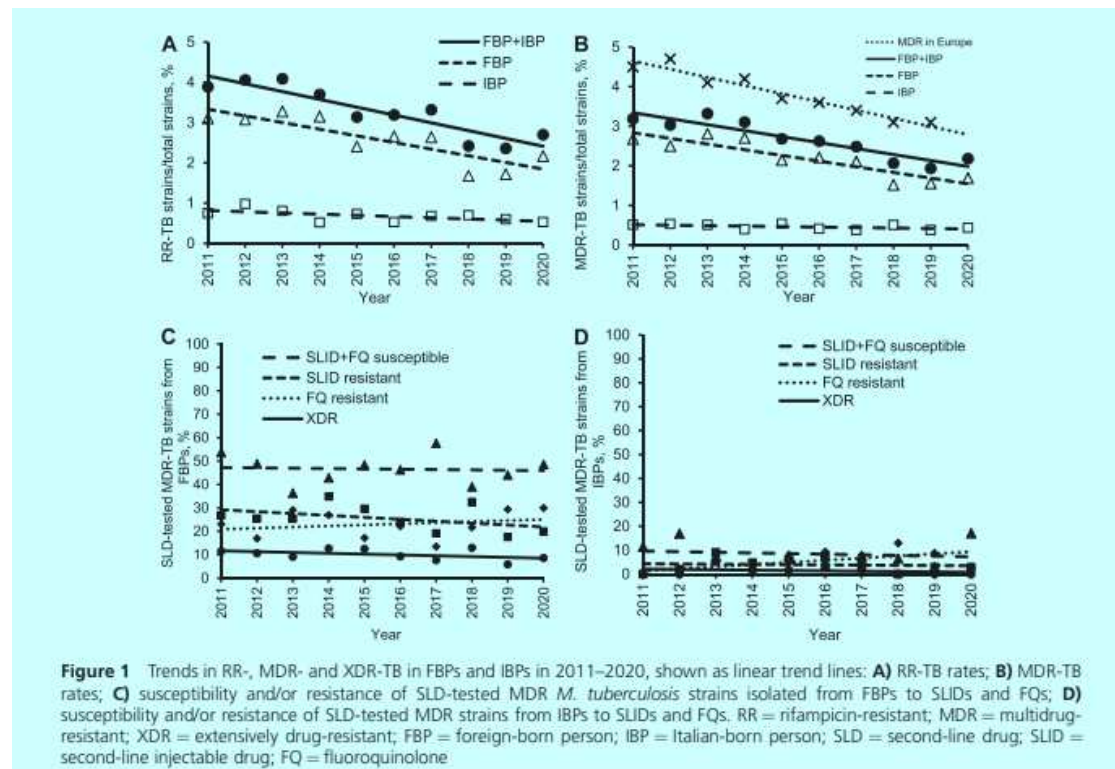


Figure 1 Trends in RR-, MDR- and XDR-TB in FBPs and IBPs in 2011–2020, shown as linear trend lines: **A)** RR-TB rates; **B)** MDR-TB rates; **C)** susceptibility and/or resistance of SLD-tested MDR *M. tuberculosis* strains isolated from FBPs to SLIDs and FQs; **D)** susceptibility and/or resistance of SLD-tested MDR strains from IBPs to SLIDs and FQs. RR = rifampicin-resistant; MDR = multidrug-resistant; XDR = extensively drug-resistant; FBP = foreign-born person; IBP = Italian-born person; SLID = second-line drug; SLID = second-line injectable drug; FQ = fluoroquinolone

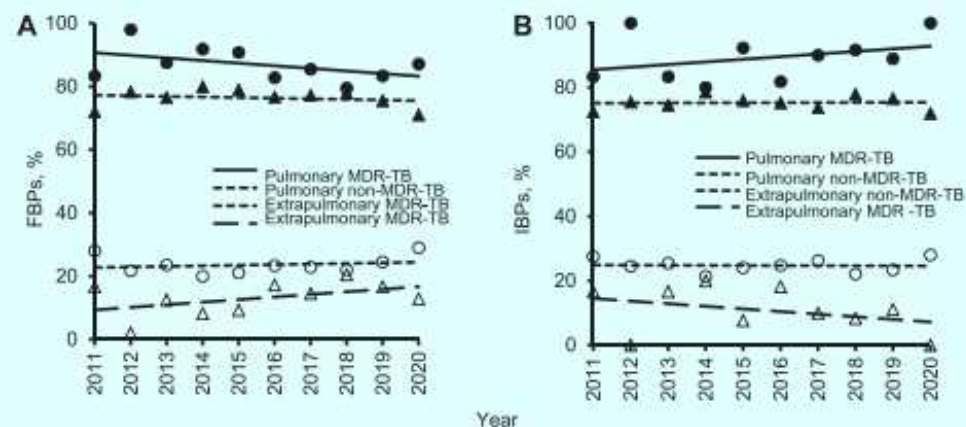


Figure 3 Trends in the rates of PTB and EPTB due to MDR and non-MDR strains in **A)** FBPs and **B)** IBPs. PTB = pulmonary TB; EPTB = extrapulmonary TB; FBP = foreign-born person; IBP = Italian-born person; MDR-TB = multidrug-resistant TB.

Epidemiology and drug susceptibility of nontuberculous mycobacteria in Italy in 2016-2020

Federico Giannoni,¹ Alessio Lanni,¹ Angelo Iacobino,¹ Lanfranco Fattorini,¹ and the Italian Multicentre Study on Nontuberculous Mycobacteria (SMI-NTM)*

¹Department of Infectious Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy,
*The members of the SMI-NTM group and their affiliations are reported before the References

In 2016-2020, the SMI-NTM laboratories reported data on 7469 nonduplicate NTM clinical isolates belonging to 63 species, including 6319 SGM (37 species), and 1150 RGM (26 species). Figure 1 shows the 15 species representing 97.6% of all NTM isolates. Among the SGM, the MAC (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera*) accounted for 56.5% of all NTM isolated (28.6%, 19.8%, 8.1%, respectively), followed by *M. gordonae* (10.8%), *M. xenopi* (9.7%), *M. kansasii* (2.3%), and other 5 species. The most frequent RGM were *M. abscessus* spp. (6.6%, including the subspecies *M. abscessus abscessus*, *M. abscessus bolletii*, *M. abscessus massiliense*: 6.0%, 0.3%, 0.3%, respectively), *M. fortuitum* (4.4%), *M. chelonae* (2.9%), *M. mucogenicum* (0.7%). The methods used for identification were LPA (86%), DNA sequencing (11.2%) and MALDI-TOF MS (2.8%).

ABSTRACT

Introduction. Nontuberculous mycobacteria are environmental mycobacteria which may cause pulmonary and extrapulmonary diseases. These organisms are difficult to treat due to their intrinsic drug-resistance. In Italy, no major nationwide study on NTM epidemiology and drug susceptibility was performed. **Methods.** Data on the epidemiology of 7469 NTM clinical isolates identified in Italy in 2016-2020, and on the minimum inhibitory concentrations (MICs) of 1506 of these strains were analysed. **Results.** Overall, 63 species were identified in 42 hospital laboratories located in 16 out of 20 regions, with *Mycobacterium avium* complex (MAC) being the most frequently isolated, followed by *M. gordonae*, *M. xenopi*, *M. abscessus*. The MICs of 12 drugs for MAC, *M. xenopi*, *M. kansasii*, *M. abscessus*, *M. fortuitum* and *M. chelonae* were interpreted for clinical significance (susceptible, intermediate, resistant) based on the guidelines published by the Clinical and Laboratory Standards Institute in November 2018. **Conclusion.** Our data are in line with other nationwide studies, and may be of value for further update of microbiological and clinical guidelines.

The NTM species distribution in Italy is similar to that reported in other European countries [6]. Furthermore, the MIC values, being similar to those reported in other nationwide studies on SGM [24] and RGM [26], indicate a good quality of the performance of NTM DST in our country. The observation that LZD, despite adverse reactions observed during treatment with this drug in some cases [22], was highly active *in vitro* against *M. xenopi* and *M. kansasii* isolates, may be important to design new therapeutic regimens against these pathogens.

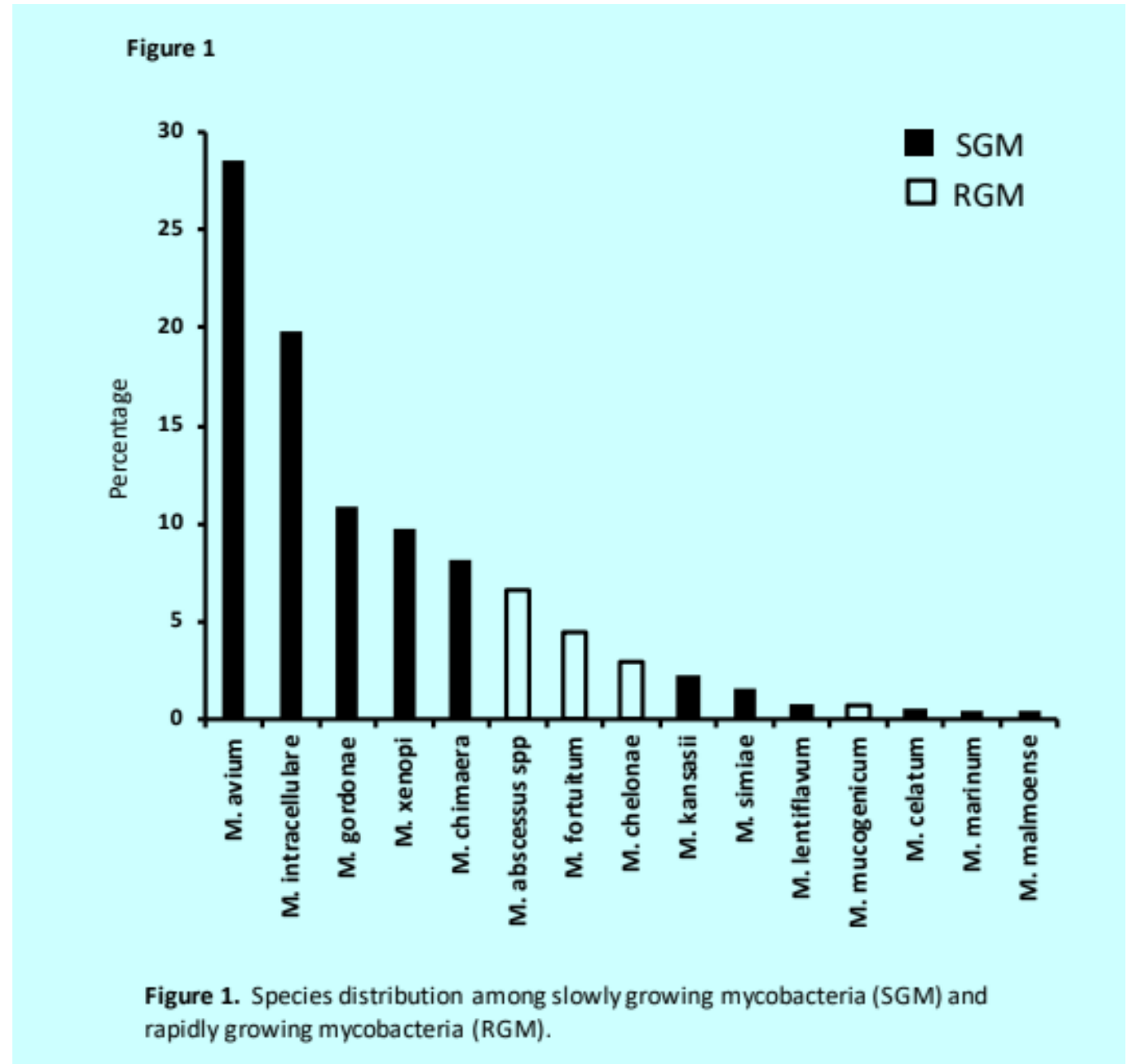
Aliberti S, Spotti M, Sotgiu G, et al. A First Look at the Italian Registry on Pulmonary Non-Tuberculous Mycobacteria (NTM)-IRENE. European Respiratory Journal. 2020;56:4344; doi: 10.1183/13993003.congress-2020.4344

Epidemiology and drug susceptibility of nontuberculous mycobacteria in Italy in 2016-2020

Federico Giannoni,¹ Alessio Lanni,¹ Angelo Iacobino,¹ Lanfranco Fattorini,¹ and the Italian Multicentre Study on Nontuberculous Mycobacteria (SMI-NTM)*

¹Department of Infectious Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy,

*The members of the SMI-NTM group and their affiliations are reported before the References



RISCHIO DI ESPOSIZIONE A MICOBATTERI NON TUBERCOLARI IN AMBIENTI DI VITA E DI LAVORO

2022

Alcuni studi hanno documentato casi di NTM-LD verificatisi a seguito dell'inalazione di aerosol contaminato durante lo svolgimento di attività quotidiane quali ad esempio il giardinaggio, uso di doccia e vasche idromassaggio, ecc. In un recente studio è stata dimostrata una significativa associazione tra lo sviluppo della NTM-LD e la presenza di specie appartenenti al *Mycobacterium avium* complex (MAC) nell'aerosol proveniente dall'acqua contaminata delle docce nelle abitazioni di pazienti [8,9]. Sono state anche documentate forme di polmoniti da ipersensibilità associate alla presenza di acqua contaminata da specie appartenenti al MAC in vasche idromassaggio nelle abitazioni di pazienti [10].

In ambito occupazionale, patologie riconducibili a questi batteri sono state accertate in lavoratori (giardinieri, agricoltori, addetti impianti depurazione, geologi, operai industrie automobilistiche, settore siderurgico, lavorazione dell'industria del vetro e metallo, ecc.) esposti a fonti ambientali contaminate.

Casi di polmoniti da ipersensibilità in lavoratori in buono stato di salute sono stati associati ad alcune specie di NTM, tra cui *M. immunogenum*, *M. chelonae* e *M. abscessus* isolate da fluidi (emulsionanti, oli da taglio) per la lavorazione di metalli (*Metal Working Fluid*, MWF) (Figura 4) impiegati per la produzione di componenti per l'industria automobilistica o aerospaziale [11].

Figura 3 Potenziali fonti ambientali di esposizione a micobatteri non tubercolari



Figura 4

Utilizzo di emulsionanti o oli da taglio (riquadro alto) per raffreddare, lubrificare e ridurre l'attrito durante i processi di lavorazione di componenti metallici per l'industria automobilistica



RISCHIO DI ESPOSIZIONE A MICOBATTERI NON TUBERCOLARI IN AMBIENTI DI VITA E DI LAVORO

MISURE DI PREVENZIONE

Nonostante le evidenze scientifiche, il rischio di esposizione a NTM è ancora poco conosciuto essendo ancora limitate le conoscenze sui principali fattori di rischio che possono essere associati alla malattia polmonare da NTM. Inoltre, non essendo al momento disponibili protocolli standardizzati per il campionamento e l'analisi di NTM in matrici ambientali nonché indicazioni riguardo idonee misure di prevenzione e protezione, la valutazione e il controllo del rischio di esposizione a questi batteri risulta di difficile attuazione negli ambienti di vita e di lavoro. Nella maggior parte dei casi, la

malattia polmonare da micobatteri non tubercolari sovrappiunge su patologie respiratorie già presenti (bronchiectasie, BPCO, pneumoconiosi, tubercolosi) perciò la diagnosi precoce di queste malattie è fondamentale per prevenire la NTM-LD. Si raccomanda quindi di consultare sempre il proprio medico in caso di sintomi riconducibili ad una infiammazione delle vie aeree associata a tosse cronica produttiva, rinosinusite, dispnea, febbre o astenia che non si risolvono entro due settimane. È importante seguire con attenzione la prescrizione del medico ed informarlo se i sintomi respiratori non migliorano o se compaiono complicazioni.

PER ULTERIORI INFORMAZIONI

Contatti: a.mansi@inail.it; p.tomao@inail.it

SITOGRAFIA

Url: <http://www.bacterio.net/mycobacterium.html> [consultato febbraio 2022].

Url: <https://www.cdc.gov/hai/organisms/nontuberculous-mycobacteria.html> [consultato febbraio 2022].

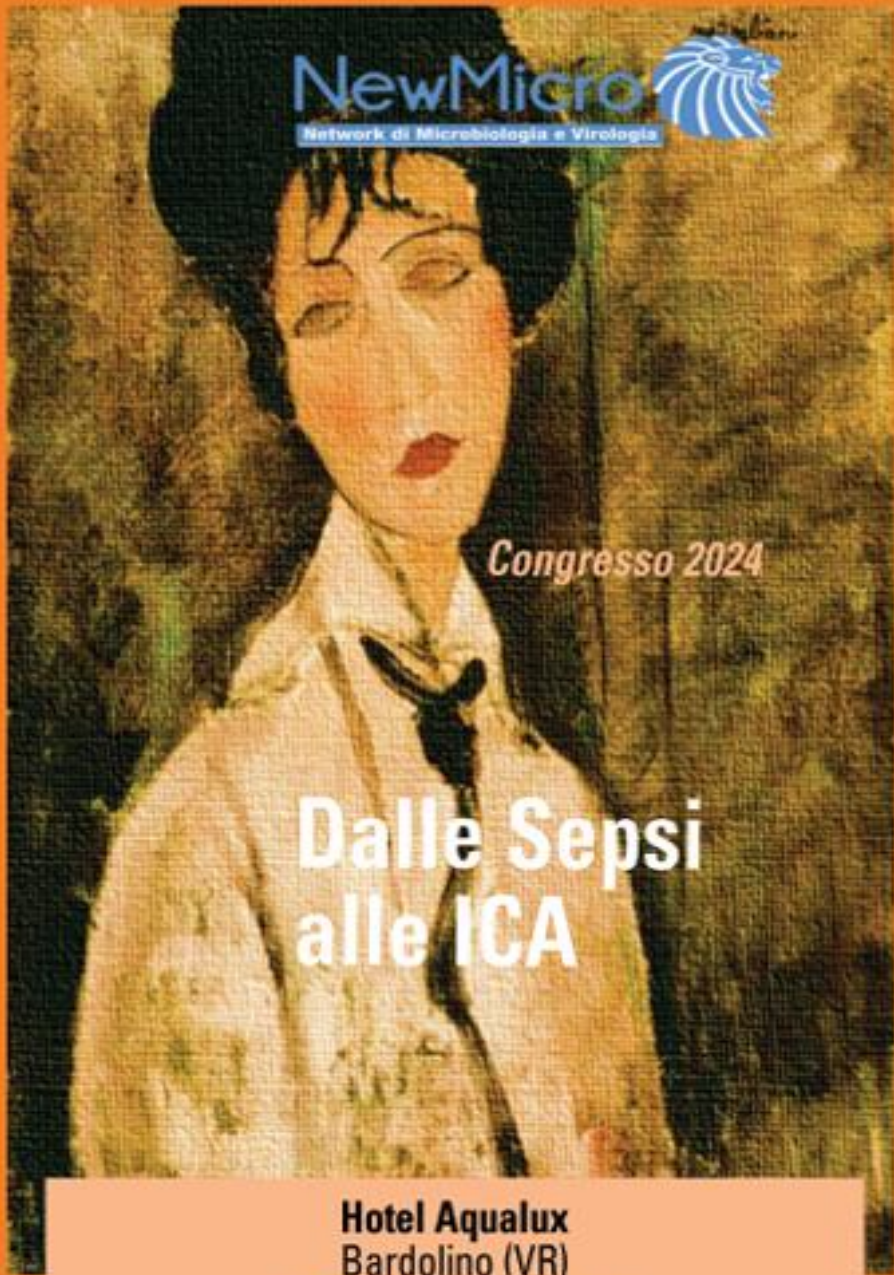
Url: <https://www.thoracic.org/statements/resources/mtpi/nontuberculous-mycobacterial-diseases.pdf> [consultato febbraio 2022].

Url: <https://www.registroirene.it/it/osservatorio-nazionale> [consultato febbraio 2022].

**In natura il ruolo dell'infinitamente
piccolo è infinitamente grande**



— Louis Pasteur —



Hotel Aqualux
Bardolino (VR)
27-28 Settembre 2024

Tubercolosi: ieri, oggi e domani

Assunta Sartor



Direttore SOC Microbiologia - Udine