Poli**S**-Lombardia
Istituto regionale per il supporto
alle politiche della Lombardia

CORSO DI FORMAZIONE MANAGERIALE PER DIRIGENTI DI STRUTTURA COMPLESSA

Progetto per la Costituzione del Centro di Riferimento Milanese per le Bronchiectasie e le Infezioni Respiratorie da Micobatteri ed Aspergilli

Corsista
Salvatore Lo Cicero

Relatore
Loredana Luzzi

A.A. 2017-2018

Abstract

Le Bronchiectasie (BE) sono un disordine respiratorio cronico associato a scarsa qualità delle vita e frequenti infezioni, inducono alterazioni dell'epitelio bronchiale che appare Iperplastico, Ulcerato, con Distruzione delle ciglia vibratili, Rarefazione delle fibre muscolo-elastiche, Ipertrofia dei vasi ed Infiltrato infiammatorio.

Le infezioni da micobatteri non tubercolari (NTM) e quelle aspergillari appaiono condizioni di severo impegno clinico.

Per tale motivo gli Pneumologi dell'Ospedale Niguarda e del Policlinico di Milano, hanno partecipato alla costituzione del Registro Europeo: EMBARC e del Registro Italiano: IRIDE, successivamente al Registro Italiano BE con infezioni da MTN: IRENE. L'oggetto dell'attuale impegno è la **Costutuzione del Centro di Riferimento Cà Granda (Niguarda e Policlinico) per la diagnosi e terapia delle infezioni da MTN ed Aspergilli in pazienti affetti da Bronchiectasie**

Gli obbiettivi del Centro sono: Migliorare l'outcome clinico dei pazienti con NTM, Aspergilli, Bronchiectasie; Istituzionalizzare e perfezionare una collaborazione tra le diverse UO dei due Ospedali ; Creare un Centro di riferimento per la cura e la ricerca delle NTM, aspergillosi e BE ;Aumentare il numero di pazienti valutati dai singoli Ospedali attratti dal Programma, ridurre il numero delle infezioni respiratorie in particolare quelle inducenti ricoveri ospedalieri.

I Potenziali Ruoli comprendono **:**

• Organizzazione del Programma
• Inquadramento paziente bronchiectasico
•Presa in carico dei pazienti con BE
• Gestione integrata di infezione NTM ed altre patologie HIV correlate
• MAC per NTM e-o Aspergillosi che comprenda tra gli altri i servizi di cui sotto.
• Screening genetico
• Valutazione e follow-up Fisioterapia respiratoria

- Valutazione ORL per screening MRGE, sinusite cronica e FeNO
- Valutazione immunologo clinico (deficit immunitario)
- Valutazione chirurgia toracica (lobectomia / trapianto)
- Fibrobroncoscopia per microbiologia
- Biobanking (ricerca)
- Microbioma per NTM (ricerca)
- Arruolamento IRENE (ricerca)
- Arruolamento Trial clinici (Ricerca)
- Ricezione ed analisi di campioni respiratori (Sputo, BAL, BAS, etc.) da Policlinico e Villa Marelli per microscopico, colturale e PCR-TB
- Ceppoteca regionale MNT ed aspergilli
- Farmacocinetica, nel paziente con terapia concomitante HIV e trapiantato
- Incontri mensili Multidisciplinari tra i coordinatori dei Programmi dei tre Centri
- PDTA inter-aziendale condiviso e depositato
- Esami e consulenze organizzate dal Programma al di fuori del CUP
- Biobanking ed arruolamento nell'osservatorio Nazionale (ricerca)

Vengono descritti i fattori Produttivi di ogni Centro (Medici, Infermieri, Amministrativi), La proposta è isorisorse e non richiede l'incremento delle dotazioni di personale dei centri attualmente coinvolti nella gestione dei pazienti. Verrà valutata trimestralmente, correlandola alla numerosità dei pazienti la necessità di un Centro Servizi dedicato alla presa in carico dei pazienti, la prenotazione degli esami fuori CUP e la disponibilità telefonica.
L'analisi comprende inoltre una valutazione dell'incremento dei costi del PDTA più approfondito, dedicato comunque esclusivamente ai pazienti più gravi in cui l'approfondimento potrebbe indurre la riduzione dei ricoveri ospedalieri, e dei costi sanitari.

Indice:

Premessa: descrizione del contesto p 5

La descrizione e analisi del problema

Quadro clinico p 7

Diagnosi p 7

Indice di severità p 8

Eziologia p 10

Il modello organizzativo e gli obbiettivi

Gli attori p 16

I problemi e le opportunità p 17

Obiettivi strategici e specifici p 19

Suddivisione dei ruoli p 22

Fattori Produttivi p 26

Costi di Implementazione e Realizzazione p 27

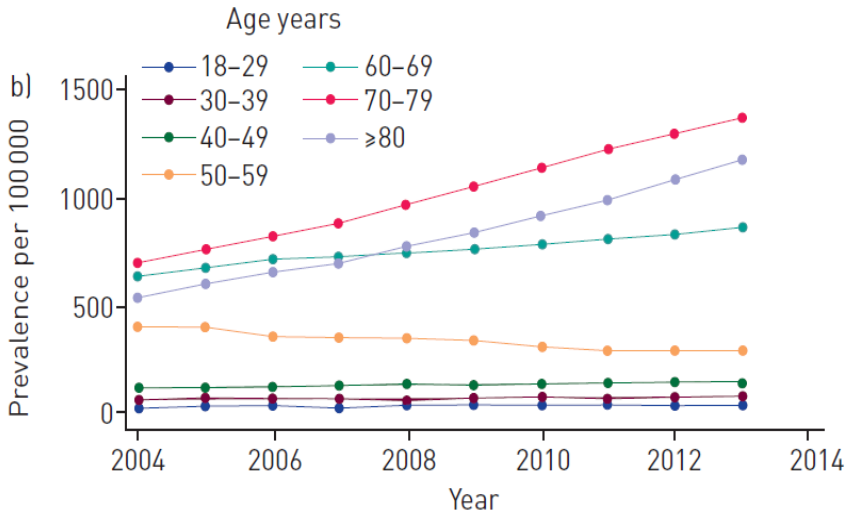
Conclusioni p 35

Bibliografia p 36

Premessa e descrizione del contesto

La Prevalenza delle Bronchiectasie in Italia è di 168/100.000 soggetti, la Prevalenza delle Micobatteriosi non Tubercolare (NTM) 37/100.000, la Prevalenza delle Aspergillosi risulta analoga a quella dei NTM.

Nella nostra Regione vi sono dei dati di prevalenza stimati: Bronchiectasie 15 mila pazienti, soggetti adulti con la sola NTM 1.500, soggetti con bronchiectasie e NTM 2.200, soggetti con bronchiectasie e Aspergillosi 2000. Tali dati appaiono tuttavia fortemente sottostimati, se si pensa che nel Regno Uniti i pazienti con tali patologie sono circa 60 mila. La sottostima è in parte indotta dalle difficolta diagnostiche, dalla scarsa sensibilità al problema in ambiente non specialistico e soprattutto alla mancanza di registri per la raccolta dei dati.



Descrizione e analisi del problema

Bronchiectasie, Aspergillosi e NTM, overlapp di patologie

Sia le Bronchiectasie, che le infezioni da Aspergillo e da Micobatteri non Tubercolari (NTM), sono patologie sottodiagnosticate ed emergenti. Gli NTM sono associati a bronchiectasie fino al 60% dei casi, anche se l'infezione vera e propria si verifica in circa il 13% dei casi. L'aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA) interessa circa il 5% dei bronchiectasici, ma la sua incidenza si alza notevolmente nei soggetti con asma e bronchiectasie, 15%.

La percentuale si incrementa ulteriormente se si considerano i soggetti con un pattern bronchiectasico rilevante e-o i pazienti con immunocompromissione. Non ci sono farmaci specifici approvati né per le bronchiectasie né per i NTM, né per l'ABPA, mentre un po' meglio stabilite sono le linee di indirizzo terapeutico per le Aspergillosi invasive.

Le linee guida esistenti si basano su opinioni di esperti e suggeriscono un apporto multidisciplinare per la diagnosi e la terapia di ciascuna patologia

La descrizione della patologia

Le Bronchiectasie nell'adulto sono un disordine respiratorio cronico associato a scarsa qualità delle vita e frequenti infezioni.

Il termine bronchiectasie deriva dal greco, bronkia, bronchi, ek esterno, tasis, stiramento, pertanto stiramento della parete bronchiale verso l'esterno che dal punto di vista morfologico si distinguono in Cilindriche, Varicose e Cistiche.

Patologie esantematiche, Polmoniti batteriche e virali possono costituire, in età pediatrica le infezioni che successivamente indurranno la presenza di bronchiectasie.

La patologia induce alterazioni del rivestimento epiteliale bronchiale che appare Iperplastico, Ulcerato, Pluristratificato con Distruzione ciglia vibratili, Rarefazione fibre muscolo-elastiche , Ipertrofia vasi capillari ed Infiltrato infiammatorio pareti bronchiali.

Quadro Clinico

Il quadro clinico è caratterizzato da: Pazienti oligo-asintomatici che talvolta presentano Tosse, Espettorazione (mucoide o mucopurulenta), Episodi febbrili ricorrenti (broncopneumonici) , Emoftoe/Emottisi , Dispnea, Dolore pleurico, Scadimento condizioni generali (stato settico) • Ippocratismo digitale , Fremito bronchiale alla palpazione , Rantoli grossolani all' ascoltazione

Diagnosi

La diagnosi si basa su: Anamnesi, Es. obiettivo, Rx e TAC Torace ,Broncofibroscopia, es. batteriologico dell'espettorato.

A causa del ristagno delle secrezioni indotta dalle alterazioni della mucosa e dell'architettura bronchiale, le bronchiectasie appaiono frequentemente replete di secreto. In tale ambiente la moltiplicazione batterica viene favorita e soprattutto non sufficientemente antagonizzata dalle difese immunitarie. Per tale motivo i pazienti affetti da bronchiectasie intercorrono frequentemente in infezioni batteriche acute e frequentemente sottoposti a trattamenti antibiotici. Tale atteggiamento terapeutico induce tuttavia una grave alterazione del microbioma respiratorio e una profonda selezione microbiologica. Enterobacteriaceae, Pseudomonaceae, Aspergilli e Micobatteri, vengono così ad abitare e a svolgere la loro deleteria azione a carico della mucosa bronchiale e addirittura dei vasi bronchiali e bronchiolari.

Indice di severità delle bronchiectasie

L'indice di severità multidimensionale proposto dalle linee guida della Società Europea di Pneumologia, appare quello che comprende le piu' rilevanti nozioni cliniche, radiografiche, funzionali respiratorie e microbiologiche del paziente con bronchiectasie.

Età in anni

<50	0
50–69	2
70–79	4
⩾80	6

L'età gioca un ruolo predominante, la flessione della funzione respiratoria e della performance immunitaria correlata all'invecchiamento, sono determinanti nel numero sulla patologia

Body mass index kg·m-2

<18.5	2
⩾18.5	0

Lo stato nutrizionale, avendo connessione col condizionamento muscolare e con le difese immunitarie, gioca un ruolo rilevante sulla severità.

FEV1 % predicted

>80	0
50–80	1
30–49	2
<30	3

Il grado di ostruzione bronchiale valutato con il FEV1, gioca un ruolo importante, ma non così determinante come l'età o l'indice di massa corporeo.

Ricoveri nei 2 anni precedenti

Yes 5 No 0

L'incidenza dei ricoveri ospedalieri gioca un ruolo determinante sulla severità, l'impiego di cortisonici e di antibiotici venoiniettivi, modificano in maniera significativa la colonizzazione bronchiale, spingendola verso patogeni selezionati di difficile eradicazione.

Frequenza delle esacerbazioni negli ultimi 12 mesi

0–2 0 ⩾3 2

Anche la frequente intercorrenza di esacerbazioni gioca un ruolo importante sulla pressione selettiva della flora batterica.

MRC score della dispnea

1–3 0 4 2 5 3

Anche la dispnea, parametro clinico, sensibile a variazioni individuali, appare meritevole di considerazione.

Colonizzazione batterica

Pseudomonas aeruginosa	3
Other potentially pathogenic microorganisms	1
None	0

La presenza di Pseudomonas a. è un parametro grave, è espressione dell'impiego frequente di antibiotici e di selezione di microrganismi di difficile eradicazione.

Severità radiografica

⩾3 lobes involved or cystic bronchiectasis	1

<3 lobes involved 0

Le caratteristiche radiografiche delle bronchiectasie, sia per morfologia, sia per distribuzione scarsamente correlano con la severità del pattern clinico

0–4 punti basso rischio di ricovero e di mortalità

5–8 punti moderato rischio di ricovero e di mortalità

⩾9 punti elevato rischio di ricovero e di mortalità

Eziologia delle Bronchiectasie

Sono stati proposti vari modelli di correlazione fra il tipo di bronchiectasie, la loro distribuzione ed il tipo di infezione presente o comunque la causa eziologica sottesa al tipo di alterazione. Molto spesso tali correlazioni hanno fornito indicazioni scarse ai clinici nella vita reale, a causa della mancanza di ampi Registri Nazionali ed Internazionali sulla patologia.

Dal punto di vista della distribuzione possono essere divise in localizzate e diffuse, all'interno di queste possiamo distinguere quelle centrali e quelle periferiche spesso connesse ad infezione da NTM (lingula e lobo medio).

La presenza di bronchiectasie centrali puo' spesso correlare, nell'adulto, con infezioni aspergillari.

Cause n (% of study popul)	Age (SD)	No. males (% group)
Post infection 52 **(32)**	49 (16)	17 (33)
Idiopathic 43 (26)	51 (14)	15 (35)
Discinesia Cil 17 (10)	36 (13)	5 (29)
ABPA 13 (8)	54 (13)	6 (46)
Immune def 11 **(7)**	47 (18)	1 (9)
Ulcerative coliti 5 (3)	48 (20)	2 (40)
Young's syndrome 5 (3)	56 (5)	3 (60)
Pan bronchiolitis 4(2)	46 (21)	3 (75)
Yellow nail syndrom 4(2)	55 (14)	2 (50)
Mycobact infection 4(2)	62 (20)	0 (0)
Rheumat arthritis 3(2)	65 (4)	1 (33)
Aspiration 2(1)	67 (13)	1 (50)
Cystic fibrosis 2(1)	41 (13)	2 (100)
Total 165	49 (16)	58 (35)

ABPA ¼ allergic bronchopulmonary aspergillosis.

PCD ¼ primary ciliary dyskinesia.

Aetiology in adult patients with bronchiectasis

A. Shoemark, L. Ozerovitch, R. Wilson

Respiratory Medicine (007) 101, 1163–1170

Deficit genetici-immunitari

La Discinesia Ciliare primitiva, un alterazione primitiva delle ciglia vibratili, associata solitamente a pan sinusite e caratterizzata da bronchiectasie centrali.
In età giovanile le frequenti infezioni respiratorie e di conseguenza la formazione di bronchiectasie cicatriziali, appaiono spesso correlate a deficit immunitari congeniti, in tali situazioni il deficit comune variabile e il deficit di IgA appaiono particolarmente frequenti.
Il deficit congenito di IgA è molto più frequente di quanto venga solitamente ritenuto plausibile ed interessa 1: 6000 persone nel mondo occidentale.

Aspergilli

La patologia causata da aspergilli più frequente, in corso di bronchiectasie, è l'aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA). Nei casi in cui la TAC dimostra bronchiectasie centrali, varicose o cistiche, presenti in multipli lobi, la ABPA deve essere esclusa. La TAC può spesso evidenziare immagini a dito di guanto, indotte da bronchiectasie cilindriche replete di muco, transienti consolidazioni e immagini a mosaico indotte dall'air trapping in espirazione e aree di fibrosi possono essere frequenti.
In questi casi la presenza di Aspergillo nella coltura dell'espettorato può risultare indicativo ma non diagnostica. Non c'è un solo test per la diagnosi di ABPA, ma debbono essere presenti numerosi criteri.
L'ABPA è una patologia non invasiva causata da ipersensibilità alla Aspergillo f, dopo l'inalazione delle sue spore. E' valutato che il 2% degli asmatici e fino al 15% dei pazienti con bronchiectasie, possono sviluppare ABPA, ma questa patologia rimane ampiamente sottodiagnosticata, al punto che spesso intercorrono 10 anni fra l'esordio dei sintomi e la diagnosi.
Di solito per porre la diagnosi di ABPA è necessario il riscontro di un elevato

dosaggio serico di IgE (>1000 IU/mL), oppure un skin-prick test positivo o la presenza di precipitine o anticorpi IgG e contemporaneamente eosinofilia periferica (>500–1000 cell/μL) in pazienti che non assumono steroidi.

Contemporaneamente radiograficamente dovranno essere presenti consolidazioni, noduli centrolobulari e immagini a dito di guanto e bronchiectasie centrali.

L'eziologia delle bronchiectasie appare molto variegata e non esistono casistiche così ampie da poter dare indicazioni ai clinici. Per tale motivo il gruppo di Pneumologi dell'Ospedale Niguarda e del Policlinico di Milano, hanno partecipato alla costituzione del Registro Europeo delle Bronchiectasie EMBARC. Successivamente hanno partecipato alla costituzione di un Registro Italiano delle Bronchiectasie IRIDE e successivamente al Registro Italiano delle Bronchiectasie con infezioni da Micobatteri non tubercolari IRENE.

Ospedale Niguarda | Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico | Sistema Socio Sanitario Regione Lombardia

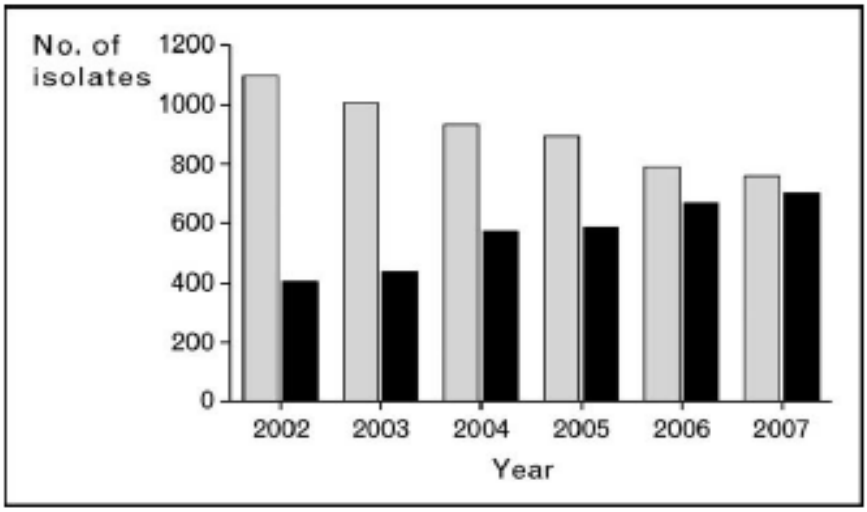
CA' GRANDA NTM AND BRONCHIECTASIS REFERENCE CENTER

IRIDE ITALIAN REGISTRY OF ADULT BRONCHIECTASIS | EMBARC The European Bronchiectasis Registry | IRENE THE ITALIAN REGISTRY OF PULMONARY NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIA

Micobatteri non Tubercolari

Assai frequenti le infezioni da Micobatteri, in particolare negli ultimi anni in molte nazioni occidentali, come è possibile valutare nell'esperienza olandese, da una parte si assiste alla riduzione dell'incidenza dei Micobatteri Tubercolari e, parallelamente, si è assistito all'incremento dei Micobatteri non tubercolari

Figure 1 Trend in the yearly number of patients with positive culture of *Mycobacterium tuberculosis* or nontuberculous mycobacteria in The Netherlands



MTB, *Mycobacterium tuberculosis*; NTM, nontuberculous mycobacteria. MTB complex; NTM. Data from the National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands.

La presentazione clinica della infezione polmonare da NTM puo' essere separata in due rilevanti quadri.

- pazienti con alterazioni strutturali pre-esistenti, caratterizzate da bronchiectasie e-o cavitazioni risultanti da precedenti patologie polmonari, specialmente implicati uomini anziani

-pazienti con bronchiectasie e nodulazioni polmonari multifocali, senza sottostanti patologie respiratorie, frequenti in donne non fumatrici spesso con alterazioni della cassa toracica e molto magre.

La tipica sintomatologia della NTM comprende tosse persistente, frequente espettorazione purulenta, talvolta emottisi, dispnea e sintomatologia sistemica come perdita di peso e febbre intermittente.

Criteri diagnostici

Vista la relativa scarsa virulenza dei NTM nel causare infezione, spesso gli ospiti debbono presentare alterazioni immunitarie, almeno localmente. Ancorchè clinicamente scarsamente validati, le società scientifiche americane di malattie respiratorie e di infettivologia propongono dei criteri per la diagnosi

-pattern clinico e radiografico suggestivo

-esclusione delle altre patologie similari (infezione da aspergilli, neoplasie, tubercolosi)

- Identificazione del NTM almeno due separati campioni di espettorato positivi

-positività colturale su un campione di aspirato o lavaggio bronchiale

-biopsia bronchiale con infiammazione granulomatosa e positività sull'espettorato o su aspirato bronchiale

Meccanismi predisponenti infezione da NTM

Disfunzione ciliare primitiva, Bronchiectasie di qualunque natura

Secrezioni consistenti, Fibrosi cistica, Patologie strutturali del polmone, Enfisema polmonare, Disfunzione macrofagica

Deficit o disfunzione di alfa 1 antitripsina, Silicosi, Deficit di immunoglobuline, Deficit comune variabile

Viste le implicazioni che si possono verificare con infezioni respiratorie da aspergillo o da NTM, la Società Europea di Pneumologia suggerisce l'effettuazione dei seguenti esami in corso di prima identificazione di bronchiectasie:

-Emocromo con formula

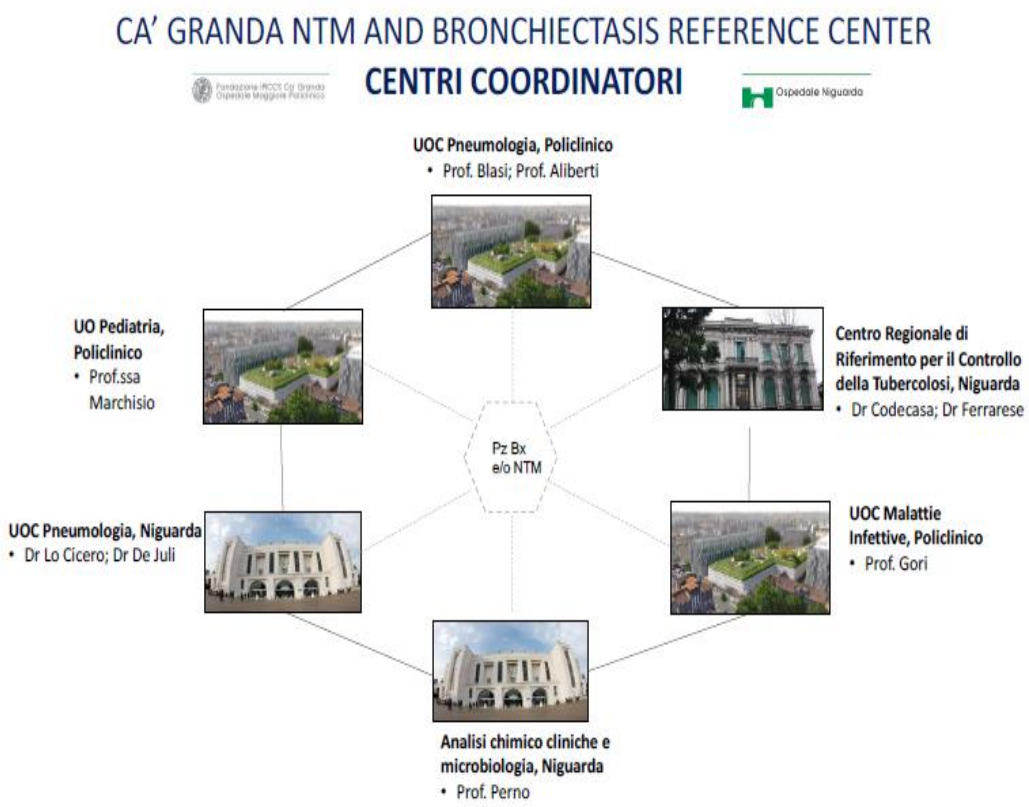
-Immunoglobuline seriche

-Tests per l'aspergillosi broncopolmonare allergica

-Esame dell'espettorato per germi

-Esami dell'espettorato per micobatteri, NTM, Aspergilli

Il modello organizzativo e gli attori



La figura illustra lo schema di partecipazione al Registro dei centri di Niguiarda e del Policlinico

Il presente lavoro vuole evidenziare l'importanza del lavoro di squadra e delle sinergie cliniche ed organizzative al fine di poter mettere a disposizione dei pazienti le migliori competenze nella modalità organizzativa più efficiente ed efficace

Gruppo bronchiectasie Policlinico

Il gruppo Bronchiectasie del Policlinico è in attività dal settembre 2016, è coordinato da Pneumologi e vengono seguiti 225 pazienti, sia con NTM (25) che con ABPA. Il Gruppo Multidisciplinare all'interno del Policlinico è costituito da 2 Specialisti Pneumologi, 2 Fisioterapisti Respiratori, 2 Infermieri, 1 Specialista Otorinolaringoiatra, 1 Immunologo, 2 Biologi, 1 Genetista, 1 Chirurgo Toracico, 1 Segretaria.

Attività clinica gruppo Policlinico 2017

PDTA aziendale condiviso dal Gruppo Multidisciplinare, attualmente in follow up oltre 150 pazienti con Bronchiectasie, 25 dei quali con Fibrosi Cistica, 20 con NTM, 3 pazienti con NTM in lista di trapianto di polmone, 114 tests del sudore, 300 visite Pneumologiche, 150 ORL, 137 tests di Genetica

Attività clinica Gruppo Niguarda

Il Gruppo Bronchiectasie Niguarda è attivo dal settembre 2017 e comprende 2 Specialisti Pneumologi, 3 Specialisti Pneumo-Tisiologi, 1 Referente Radiologa, 1 Chirurgo Toracico, 2 Microbiologi

Attività clinica del gruppo Niguarda

150 Visite Pneumologiche, 150 visite Pneumotisiologiche, 5000 campioni di fluidi respiratori esaminati, 6 pazienti con ABPA trattati, 9 pazienti con Aspergillosi trattati

Gestione NTM, Bronchiectasie ed Aspergillosi

Sia il Centro di Niguarda che il Centro del Policlinico sono dotati di centri di Malattie Infettive Adulti, che offrono le proprie competenze e Risorse, eventualemnte anche in termini di posti letto per i pazienti con Bronchiectasie e NTM o aspergillosi invasive, che presentano HIV/AIDS o grave immunocompromissione (es pazienti sottoposti a trapianto di Midollo o di organo

solido, pazienti ematologici, pazienti in terapia immunosoppressiva cronica).

E' stata tuttavia valutata la necessità di un Centro di Riferimento Pediatrico che offra le sue competenze-risorse per i bambini portatori di bronchiectasie con o senza sofrapposizione di infezioni da micobatteri o aspergillari.

E' stata valutata la difficoltà nel seguire pazienti che presentano una malattia da Micobatteri extrapolmonare.

E' stata identificata la necessità di un confronto costante e necessario, in accordo con le piu' recenti linee guida, fra i referenti dei due gruppi, per discussione collegiale dei casi, decisioni condivise di diagnosi e trattamento.

D'altra parte la necessità di confronto e di decisioni condivise, coinvolge anche il gruppo dei Colleghi Microbiologi che debbono costantemente rapportare i loro riscontri ai parametri clinici e radiografici dei pazienti

Necessità parimenti condivisibile con i Fisiatri che debbono costantemente monitorare il grado di riabilitazione dei soggetti valutati.

Per quanto riguarda i campioni Microbiologici, è già in atto un processo di unificazione delle procedure e del laboratorio, tutti i campioni respiratori vengono già inviati a Niguarda per quanto riguarda la ricerca di Micobatteri tubercolari e non tubercolari, per un accordo regionale-interaziendale. Manca tuttavia la discussione collegiale sulla definizione diagnostica e sulle strategie terapeutiche da impostare.

Nonostante la recente formazione dei Gruppi e la parziale collaborazione si è già assistito alla richiesta da parte di pazienti provenienti da fuori regione di pervenire ai Centri per le bronchiectasie. Molti pazienti infatti seguiti dai due Centri (20%), provengono da fuori regione.

Sulla base dei dati raccolti e dell'osservazione effettuata si ritiene che vi sia la necessità di creare centri Hub, almeno uno per macroarea regionale, non solo per la gestione clinico diagnostica e terapeutica dei pazienti, ma anche per la prescrizione di terapie innovative che a breve saranno immesse sul mercato.

Obiettivi strategici e specifici, la proposta

Centro CA' GRANDA (Policlinico-Niguarda) di Riferimento per le infezioni NTM ed Aspergillari in pazienti con bronchiectasie

1. Miglioramento dell'outcome clinico dei pazienti sia adulti che bambini, sia immunocompetenti che immunodepressi con NTM e/ o Aspergilli e/o Bronchiettasie

2. Istituzonalizzare e perfezionare una collaborazione che già esiste embrionalmente da un anno tra le diverse UO dei due Ospedali e che sembra funzionare bene (sia come clinica che come ricerca)

3 Creare un Centro di riferimento, almeno per il Nord Italia per la cura e la ricerca su pazienti affetti da NTM, Aspergillosi e Bronchiettasie

4. Aumentare il numero di pazienti (sia immunocompetenti che immunodepressi) valutati dai singoli ospedali in quanto attratti dal Programma

5. Sorveglianza possibili outbreak nosocomiali (Niguarda MIRU-VNTR)

CA' GRANDA NTM AND BRONCHIECTASIS REFERENCE CENTER

POTENZIALI RUOLI

• Organizzazione del Programma
• Presa in carico dei pazienti con FC e Bronchiettasie (Pneumologia) e HIV/Immunodepressi (Mal. Infettive)
• Gestione integrata di infezione NTM ed altre patologie HIV correlate
• MAC per NTM e-o Aspergillosi che comprenda tra gli altri i servizi di cui sotto.
• Screening genetico
• Inquadramento paziente bronchiettasico (esami screening eziologia)
• Valutazione e follow-up Fisioterapia respiratoria
• Valutazione ORL per screening MRGE, sinusite cronica e FeNO
• Valutazione immunologo clinico (diagnosi e cura deficit sistema immunitario)
• Valutazione chirurgia toracica (lobectomia / trapianto)
• Fibrobroncoscopia con fini microbiologici
• Biobanking (ricerca)
• Microbioma per NTM (ricerca)
• Arruolamento IRENE (ricerca)
• Arruolamento Trial clinici (Ricerca)
• Ricezione ed analisi di campioni respiratori (Sputo, BAL, BAS, etc.) da Policlinico e Villa Marelli per microscopico, colturale e PCR-TB
• Ceppoteca regionale dei micobatteri e aspergilli
• Farmacocinetica, specie nel paziente con terapia concomitante

complessa-HIV ma anche trapiantato e NTM

• Incontri mensili Multidisciplinari

• PDTA inter-aziendale condiviso e depositato

• Esami e consulenze organizzate dal Programma al di fuori del CUP

• Incontri mensili (una volta al Policlinico e una volta a Villa Marelli) tra i coordinatori dei Programmi dei tre centri e collaboratori per discutere i casi più difficili con produzione finale per ogni paziente di

referto scritto firmato da tutti i presenti con indicazioni a trattamento e follow up condiviso

(Pneumologia Policlinico, Tisiologia Villa Marelli, Mal. Infettive Policlinico e Microbiologia Niguarda)

• Organizzazione *ad hoc* per pazienti che vengono da fuori regione di una ”Giornata NTM” in cui

vengono sottoposti ad esami diagnostici e valutazioni specialistiche in un solo giorno

• Biobanking ed arruolamento nell’osservatorio Nazionale (ricerca)

• Centro reclutatore trial clinici (ricerca)

• Coinvolgimento Ospedale di Sondalo per eventuali ricoveri

Suddivisione dei ruoli

La tabella illustra le attività ed i ruoli nelle diverse articolazioni organizzative del centro

	Policlinico	**Niguarda**	**Villa Marelli**	**Pediatria**
Ambulatorio di Pneumologia	**X** (Pn)	**X** (Pn)	**X**	
Ambulatorio di Malattie infettive	**X** (Mi)	**X**		
Pletismografia + DLCO e test di reversibilità (se ostruzione), EGA e 6MWT	**X** (Pn)	**X** (Pn)	**X**	
Radiologia RX	**X**	**X**	**X**	
Radiologia TAC	**X**	**X**		
Emocromo con formula, sottopopolazioni linfocitarie elettroforesi sierica, PCR, VES, dosaggio IgG, IgA, IgM, IgE totali, sottoclassi IgG, RAST per Aspergillus	**X**	**X**	X	

fumigatus), Precipitine per Aspergillus fumigatus, 25-OH vitamina D, alfa1-antitripsina sierica, ANA, ENA, ANCA, Zinco, C3 e C4, amilasi, lipasi; Vitamina A; Vitamina E; Anti-CCP, Ab anti-HIV; albumina, pre-albumina				
Elastasi fecale	**X**			
Altri esami ematochimici	X	X	X	
Laboratorio Immunologia				
Monitoraggio livelli farmaco su sangue	X	X		
Test genetico di II livello per valutazione CFTR	**X**	**1**		
Test genetico per PCD	**X**			
Test genetico per AATD (serpina)	**X**			
Test genetico Pannello Polmone	**X**			
Test del sudore	**X**	X		
Espettorato indotto			**X**	
Aspirato gastrico		X	**X**	
Prove allergiche per antibiotici	X	**X** (ALL)		
Fibrobroncoscopia	**X** (Pn)	**X** (Ch.T)		

Valutazione NTM		**X** (Micr)		
Valutazione batteri e funghi	**X** (FC)	**X** (Micr)		
Trattamento EV Q12 o Q24	**X** (Mi)			
Trattamento in lungo-degenza				
Fisioterapista respiratorio	**X** (Pn)	**X**		
Medico genetista	**X**	**X**		
Visita ORL con nNo e fibro	**X**			
Visita ORL con fibro	**X**	**X**		
Visita immunologo/reumatologo	**X**	**X**		
Trattamento sostitutivo Ig Vena	**X**	**X**		
Trattamento sotitutivo con alfa1-antitripsina	**X**	**X**		
Visita gastroenterologo (Chron e CU)	**X**	**X**		
Visita cardiologica (generale) + ECG + Ecocardio	**X**	**X**	**X**	
Visita cardiologica per effetti indesiderati terapia NTM		**X**	**X**	
Visita epatologica (generale)	**X**	**X**		
Visita epatologica per effetti indesiderati terapia		**X**		

NTM				
Visita oculistica per effetti indesiderati terapia NTM		**X**		
Challenge test per antibioticoterapia nebulizzata	**X** (Pn)			
Visita Chirurgo toracico (lobectomia)	**X**	**X**		
Visita Chirurgo toracico Referral LTx	**X** (Pn)			
Valutazione Radiologica per eventuale embolizzazione	**X**	**X**		
Psicologo		**X**		
Psichiatra		**X**		
Dietista		**X**		
Assistente sanitaria			**X**	
Centro Antifumo	**X**			
Dispensazione diretta dei farmaci			**X**	
Telefono dedicato del network (?)				
Farmacologo Clinico				
Biobanking (Ricerca)	**X** (Pn)			

Pn: pneumologia

Mi: malattie infettive

FC: fibrosi cistica

Micr: microbiologia

ALL: Allergologia

Ch.T: Chirurgia Toracica

Note sul Centro Niguarda

[1] Laboratorio Genetica medica (resp. Dr. Ugo Cavallari)

è riferimento regionale per screening mutazioni fibrosi cistica (test genetico di I livello)

E' dotato di completa automazione: sequenziatore automatico a 48 capillari, software di analisi altamente specializzati**,** strumentazione automatizzata per l'identificazione di mutazioni note, estrattore di DNA automatizzato, robot per **l**'automatizzazione completa del processo che parte dalla provetta originaria di sangue e arriva fino alla sequenza di DNA.

Consulenza genetica (semplice o complessa) affiancata da consulenza psicologica per diagnosi preventiva

[2] S.C. Epatologia – Gastroenterologia e Servizio di Endoscopia digestiva diagnostica ed interventistica (responsabile Dr. Alberto Tringali)

La struttura prende in carico pazienti con alcune patologie rare in particolare la colangite primitiva sclerosante spesso associata a Chron e CU (medico di riferimento Vinci Maria)

[3] Radiologia Interventistica (Direttore dr. Antonio Rampoldi)

[4] Servizio di Psicologia Clinica (Responsabile Dr. Umberto Mazza). Gli interventi si articolano, sia a livello territoriale sia a livello ospedaliero; oltre che direttamente al paziente, sono rivolte anche ai famigliari e ai caregiver . Il servizio collabora con le S.C. di Psichiatria 1 , Psichiatria 2 e Psichiatria 3 operative nel polo ospedaliero e sul Territorio.

[5] S.C. Dietetica e Nutrizione clinica (Direttore f.f. Dr. Ettore Corradi). All'interno della S.C. opera il centro per il trattamento dei disturbi del comportamento alimentare. Nella S.C. nutrizionisti clinici, psicoterapeuti, dietiste, psicologi e infermieri collaborano a programmi terapeutici condivisi ed integrati

Fattori Produttivi dei due Centri

La proposta è isorisorse e non richiede l'incremento delle dotazioni di personale dei Centri. La suddivisione dei ruoli, non implementerebbe la necessità di Attori, Medici, Infermieri Amministrativi, attualmente coinvolti nella gestione dei pazienti con BE.

Il modello organizzativo si basa pertanto sul fatto che i due Centri seguono autonomamente i pazienti, ma lo fanno con PDTA, PAI ed approcci diagnostici condivisi. Ciascun Centro usufruisce dell'eccellenze dell'altro al fine di ottenere il massino beneficio per il paziente. Ad esempio il Policlinico usufruisce della Microbiologia, dell'ORL, della Radiologia Interventistica , della Nutrizione ,etc. del Niguarda che a sua volta beneficia della Pediatria, della Fisioterapia della Genetica etc del Policlinico.. L'analisi sulla valutazione della possibilità che l'attuale gruppo di Specialisti e di Tecnici possa far fronte all'auspicato incremento delle nuove diagnosi e delle nuove prese in carico, verrà svolta trimestralmente considerando la percentuale di incremento dei pazienti afferenti. Il monitoraggio trimestrale valuterà anche la possibilità di un Centro servizi dedicato.

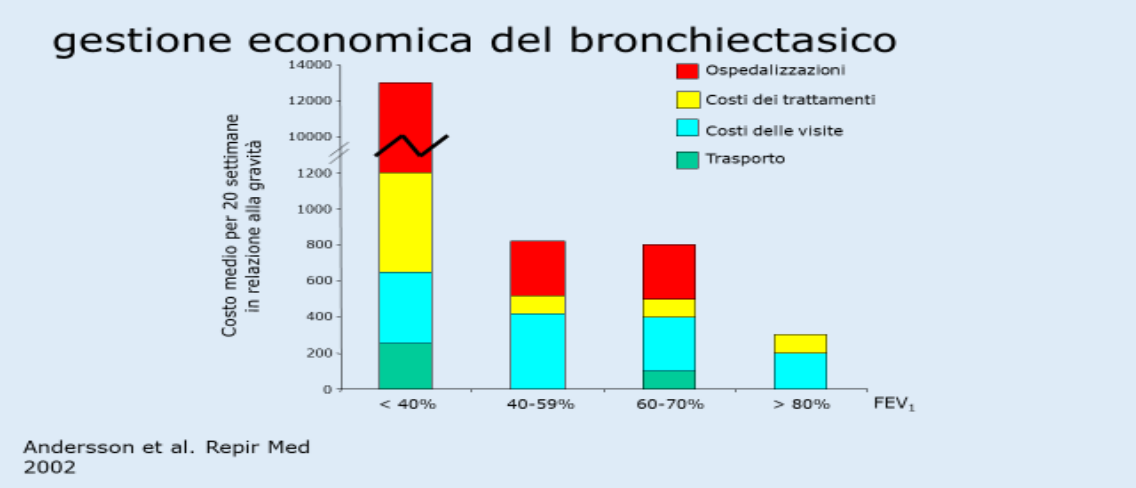
Analisi dei costi

I due Centri si baseranno, all'esordio sul Centro Servizi,della presa in carico della cronicità, che dovrà occuparsi del paziente BE, fornendo tutte le indicazione sul dove e quando fare cosa, fornire tutte le date e le sedi delle valutazioni e del Follow up.

Verrà valutata trimestralmente, correlandola alla numerosità dei pazienti ed al loro incremento per attrazione del Programma, la necessità di un Centro Servizi dedicato alla presa in carico dei pazienti, la prenotazione degli esami fuori CUP e la disponibilità telefonica. L'analisi clinica, funzonale e microbiologic ache I due

Centri possono proporre appare piu' approfondita rispetto sia allo standard con cui i azienti venivano studiati nei vari Centri italiani che sono stati inseriti nel registro Europeo, sia rispetto allo standard previsto dale Linee guida Europee.

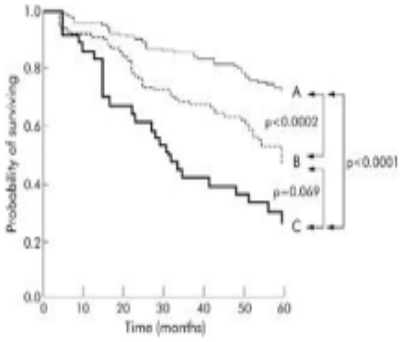
Il costo medio della valutazione iniziale dei pazienti italiani iscrtti nel europeo era di 1300 euro, il costo medio della valutazione secondo gli standard delle Linee Guida Europee è di 2000 euro, il costo della valutazione complessiva che il Centro Cà Granda può proporre è di 2600 euro. Naturalmente il maggior e più costoso approfondimento diagnostico sarà applicato non in tutti i pazienti valutati, ma esclusivamente ai pazienti con un indice di severità maggiore, il cui rischio di ospedalizzazione appare piu' elevato e in cui ogni sforzo diagnostic e terapeutico è giustificato al fine di ridurre infezioni ed ospedalizzazioni. Verrà pertanto applicato a ciascun paziente lo score di severità e gli approfondimenti verranno graduati in relazione al rischio di ospedalizzazione destinando gli apporti più onerosi soltanto a quei pazienti in cui il rischio di ospedalizzazione risulta elevato, con icremento significativo dei costi sanitari.



E' infatti calcolato che il costo piu' onerosi nella gestione dei pazienti bronchiectasici, è costituito dai ricoveri ospedalieri ed è destinato ai più pazienti piu compromessi dal punto di vista funzionale.

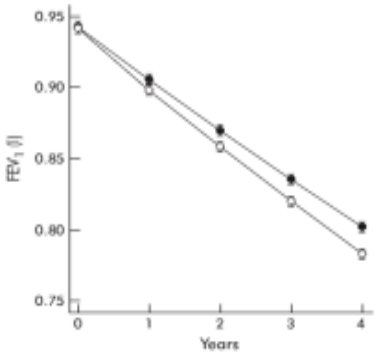
Le riacutizzazioni non costituiscono solo un grave problema sanitario e un induttore di spese sanitarie, ma incidono negativamente su qualità di vita, sopravvivenza e funzionalità respiratoria dei pazienti bronchiectasici.

Seemungal TAR et al. AJRCCM 1998



Soler-Cataluna JJ et al. Thorax 2005

Riacutizzazioni frequenti



Donaldson GC et al. Thorax 2002

32 vs 40 mL/anno, p<0,05

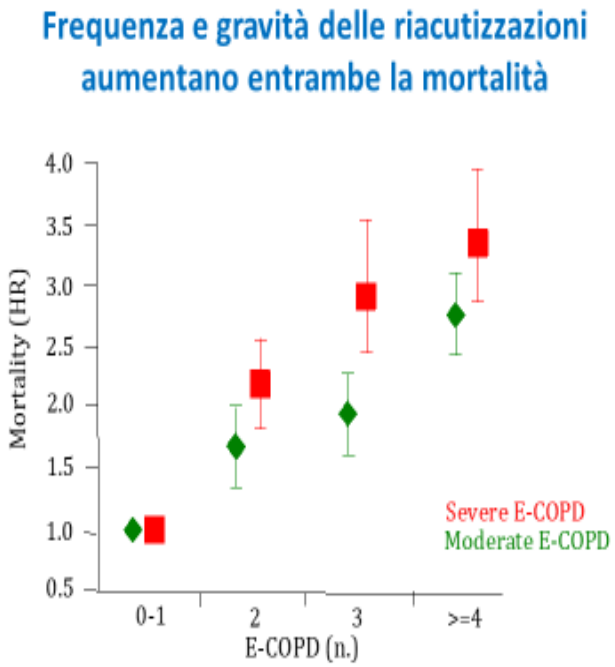
↑Costi

2011-2012:
>100.000 ricoveri

Degenza media: 6,6 giorni

£236,6 milioni
Fonte: NHS Improvement

La frequenza e la gravità delle riacutizzazioni si autoalimentano dopo ciascun episodio ed inducono un netto increment del rischio di morte per qualunque causa. Sia le riacutizzazioni severe che le moderate inducono incremento della mortalità, dei costi sanitari e sociali

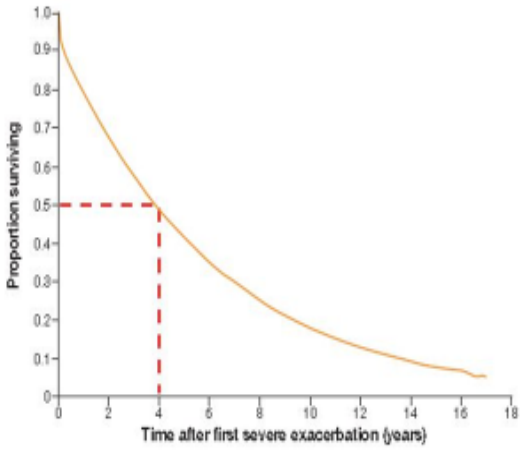


Blasi F et al. Plos One 2014; 9: 6, e101228

Exacerbations are associated with mortality

- 50% of patients died within 3.6 years of their first hospital admission for a severe exacerbation[1]
- With each severe exacerbation the risk of a subsequent severe exacerbation increases[1]

Cohort of 73,106 patients from 1st hospitalisation over 17 year follow-up

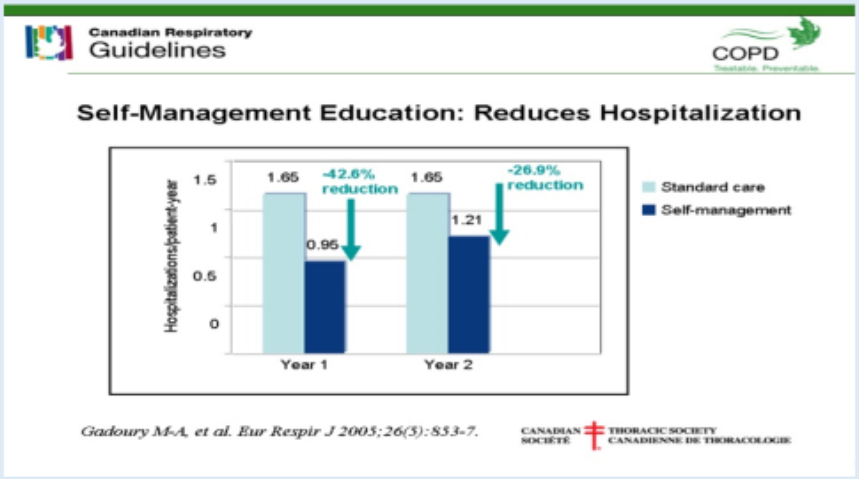


1. Suissa S, et al. Thorax 2012;67:957–63.

In uno studio con follow up molto prolungato, fino a 17 anni, dopo il primo ricovero per esacerbazione batterica acuta, si dimostra come ciascuna riacutizzazione aumenta la possibilità di nuove riacutizzazioni, incidendo così negativamente sulla mortalità complessiva.

Il circolo vizioso Riacutizzazioni, alterazioni del Microbioma, maggior suscettibilità alle infezioni respiratorie e rischio di ospedalizzazione

Il Sistema della presa in carico dovrebbe inoltre contribuire alla capacità dei pazienti di automedicazione, grazie alla possibilità di contattare i Fisioterapisti ed i Medici referenti, contribuendo così, come valutato dale Linee Guida Canadesi ad una riduzione dell'ospedalizzazione.



Conclusioni

In Regione Lombardia i dati di prevalenza stimati descrivono in questi termini il problema di salute: Bronchiectasie 15 mila pazienti, soggetti adulti con la sola NTM 1.500, soggetti con bronchiectasie e NTM 2.200, soggetti con bronchiectasie e Aspergillosi 2000. Tali dati appaiono tuttavia fortemente sottostimati, se si pensa che nel Regno Uniti i pazienti con tali patologie sono circa 60 mila. La sottostima è in parte indotta dalle difficolta diagnostiche, dalla scarsa sensibilità al problema in ambiente non specialistico e soprattutto alla mancanza di registri per la raccolta dei dati. Vi è pertanto la necessità di creare degli Hub, almeno uno per macroarea regionale, non solo per la gestione clinico diagnostica e terapeutica dei pazienti, ma anche per la prescrizione di terapie innovative che a breve saranno immesse sul mercato.

Gli obbiettivi del Centro saranno pertanto:

Il miglior Inquadramento clinico e diagnostico del paziente bronchiettasico, con conseguente miglioramento dell'outcome.

L'aumento del numero dei pazienti valutati dai singoli Ospedali in quanto attratti dal Programma.

La creazione di un MAC per diagnosi e trattamento di NTM e-o Aspergillosi, che consentirà l'approfondimento genetico, il follow-up, la Fisioterapia respiratoria e la valutazione con Fibrobroncoscopia con fini microbiologici.

La formulazione di un PDTA inter-aziendale condiviso e depositato.

L'effettuazione di Esami e consulenze organizzate dal Programma al di fuori del CUP

Il Centro dovrebbe pertanto raccogliere, centralizzare e rendere omogenei i dati epidemiologici, microbiologici e clinici, dei pazienti afferenti ai due Ospedali.

Il Centro inoltre potrebbe costituire un modello al quale gli altri Centri limitrofi potrebbero aggregarsi per condividere PDTA, PAI, metodiche diagnostiche e terapeutiche.

Qualora tali evenienze venissero a realizzarsi i Registri conoscitivi dei pazienti sarebbero molto piu' sfruttabili.

Uno dei problemi connessi agli attuali Registri Nazionali ed Internazionali è infatti

costituito dall'estrema eterogeneicità dei dati contenuti.

I dati raccolti negli attuali registri risultano infatti spesso poco omogenei, l'identificazione delle cause delle bronchiectasie appare con uno standard molto diversificato. I Centri che effettuano tests immunologici sono pochi, ancora meno i tests genetici effettuati. Molti Centri non effettuano esami broncoscopici per l'identificazione dei patogeni, spesso la diagnosi eziologica non è coerente con gli standard previsti dalle Linee Guida della Società Scientifica Europea e Nord Americana. Anche le strategie terapeutiche seguite non appaiono spesso coerenti nei vari Centri. L'identificazione di standard condivisi, sia dal punto di vista diagnostico che interpretativo che terapeutico, sarà un grande salto di qualità per la raccolta di dati pur afferenti da Centri diversi ma finalmente omologhi, omogenei e confrontabili. La proposta è isorisorse e non richiede l'incremento delle dotazioni di personale dei Centri attualmente coinvolti nella gestione dei pazienti con BE.

Il costo medio della valutazione iniziale dei pazienti italiani iscrtti nel Registro europeo era di 1300 euro, il costo medio della valutazione secondo gli standard delle Linee Guida Europee è di 2000 euro, il costo della valutazione complessiva proposta può raggiungere i 2600 euro. Naturalmente il maggior e più costoso approfondimento diagnostico sarà applicato non in tutti i pazienti valutati, ma esclusivamente ai pazienti con un indice di severità maggiore, in cui il rischio di ospedalizzazione appare piu' elevato e in cui ogni sforzo diagnostic e terapeutico è giustificato al fine di ridurre infezioni ed ospedalizzazioni. Verrà pertanto applicato a ciascun paziente lo score di severità e gli approfondimenti modulati in relazione alla gravità del paziente e al rischio di ospedalizzazione.

Bibliografia.

1 Winter DH, Manzini M, Salge JM, et al. Aging of the lungs in asymptomatic lifelong nonsmokers: findings on HRCT. Lung 2015; 193: 283–290.

2 Brozek JL, Akl EA, Compalati E, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelinesPart 3 of

3. The GRADE approach to developingrecommendations. Allergy 2011; 64: 1109–1116.

3 Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: The significance and presentation of recommendations. J Clin Epidemiol 2013; 66: 719–725.

4 King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, et al. Characterisation of the onset and presenting clinical features of adult bronchiectasis. Respir Med 2006; 100: 2183–2189.

5 Raghu G, King TE, Behr J, et al. Quality of life and dyspnoea in patients treated with bosentan for idiopathic pulmonary fibrosis (BUILD-1). Eur Respir J 2010; 35: 118–123.

6 Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2008; 359: 1543–1554.

7 Chalmers JD, Smith MP, McHugh BJ, et al. Short- and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186: 657–665.

8 Sheehan RE, Wells AU, Copley SJ, et al. A comparison of serial computed tomography and functional change in bronchiectasis. Eur Respir J 2002; 20: 581–587.

9 Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. Am J Respir Crit Care Med 2014; 189: 576–585.

10 Aliberti S, Lonni S, Dore S, et al. Clinical phenotypes in adult patients with bronchiectasis. Eur Respir J 2016; 47: 1113–1122.

11 Goeminne PC, Nawrot TS, Ruttens D, et al. Mortality in non-cystic fibrosis bronchiectasis: A prospective cohort analysis. Respir Med 2014; 108: 287–296.

12 de la Rosa D, Martinez-Garcia MA, Olveira C, et al. Annual direct medical costs of bronchiectasis treatment: Impact of severity, exacerbations, chronic bronchial colonization and chronic obstructive pulmonary disease coexistence. Chron Respir Dis 2016; 13: 361–371.

13 Gursel G. Does coexistence with bronchiectasis influence intensive care unit outcome

in patients with chronic obstructive pulmonary disease? Heart Lung 2006; 35: 58–65.

14 O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, et al. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. Chest 1998; 113: 1329–1334.

15 Barker AF, O'Donnell AE, Flume P, et al. Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): Two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. Lancet Respir Med 2014; 2: 738–749.

16 Vendrell M, de Gracia J, Olveira C, et al. Normativa SEPAR: diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. Arch Bronconeumol 2008; 44: 629–640.

17 Pasteur MC, Bilton D, Hill AT, British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. Thorax 2010; 65: Suppl. 1, i1–i58.

18 Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. Clin Microbiol Infect 2011; 17: Suppl. 6, E1–59.

19 Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. J Clin Epidemiol 2013; 66: 726−735.