Άτυπα μυκοβακτηρίδια-μη φυματικά (NTM) διάγνωση και θεραπεία

Απ. Παπαβασιλείου

28ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ Πνευμονολογικό ΣΥΝΕΔΡΙΟ
12-15 ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 2019 | ATHENS HILTON

Τα μη φυματικά-ατυπα μυκοβακτηρίδια(NTM) ειναι παντού!

NTM

κατάταξη με βάση την ικανότητα τους να εμφανίζουν αποικίες σε < 7 ημέρες > σε στερεά καλλιέργεια

> 200 είδη

- Βραδέως αναπτυσσόμενα

M. avium

M. intracellulare

M. kansasii

M. malmoense

M. marinum, M. simiae

M. szulgai, M. ulcerans

M. xenopi

- Ταχέως αναπτυσσόμενα

M. abscessus complex

M. chelonae

M. fortuitum

Body sites affected by NTM

PLOS Neglected Tropical Diseases 2019

Εισπνοή από περιβάλλον και ΓΟΠ

Pulmonary
MAC: *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera*
M. kansasii
M. abscessus
M. abscessus sensu stricto
M. massiliense
M. boletti.
M. simiae
M. xenopi
M. malmoense

Παιδιά

Cervical Lymphadenitis
M. scrofulaceum
M. avium
M. malmoense
M. lentiflavum
M. bohemicum

Τραύμα

Bone and Joints
MAC
M. haemophilum
M. kansasii
M. xenopi
M. goodii
M. terrae complex

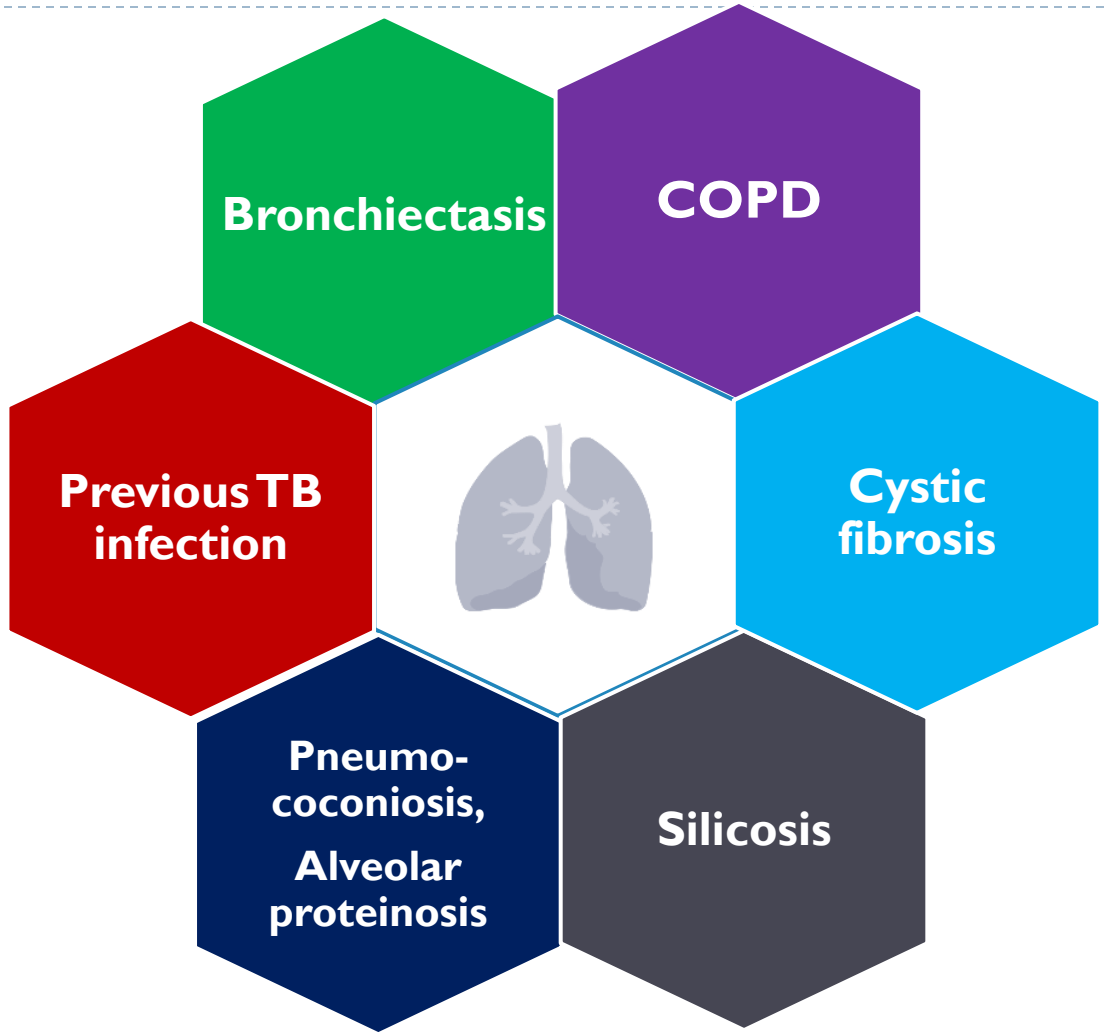
Ανοσοκαταστολή (πχ anti-TNF,HIV)

Disseminated Infections
M. avium
M. intracellulare
M. haemophilum
M. genavense

Χειρουργική επέμβαση, τραύμα, διάσπαση φραγμού δέρματος και επαφή με μολυσμένο νερό

Skin & Soft Tissue
M. ulcerans (Buruli ulcer)
M. fortuitum
M. marinum
M. haemophilum
M. abscessus
M. chelonae

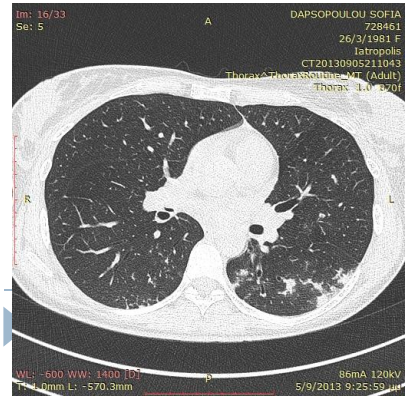
Bronchopulmonary factors associated with NTM

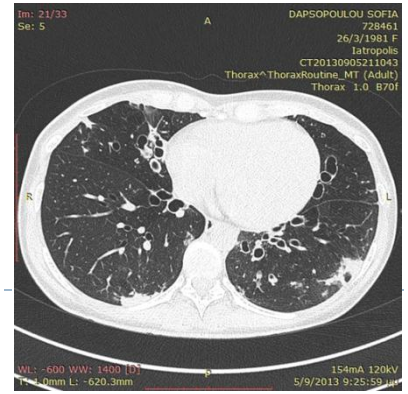


NTM και βρογχεκτασίες

Οι προυπάρχουσες βρογχεκτασίες αποτελούν σοβαρότατη προδιάθεση για νόσο από NTM πιθανά λόγω:

- ΓΟΠ και χρόνιας εισρόφησης
- Μειωμένης alpha-1 αντιθρυψίνης
- CFTR μεταλλάξεις γονιδίου κυστικής ινωσης
- 20% των ασθενών με CF και 15% με PCD με θετικά αναπνευστικά δείγματα για NTM





Am J Respir Crit Care Med. 2008. Nov 15;178(10):1066-74
Chest 2006 Oct;130(4):995-1002.

NTM – παθογένεια σημεία κλειδιά

Δυνητικά παθογόνα, ιδιαίτερα επί ανοσοκαταστολής

Συχνότερα αποικίζουν τον άνθρωπο χωρίς νόσο

Εξαιρετικά σπάνια μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο, με εξαίρεση το M.abscessus σε ασθενείς με κυστική ίνωση

Αργή και προοδευτική εξέλιξη νόσου

Παθολογοανατομικά ευρήματα πανομοιότυπα της φυματιώσεως

NTM – επιδημιολογία

- ΗΠΑ
  - **2007** **4.8/100.000**
  - **2010** **86.000 ασθενείς**
  - **2012** **5.6/100.000**
    56% γυναίκες

Henkle E, at all.Ann Am Thorac Soc 2015

- Καναδά
  - **2010:** **19.2/100.000**

Marras TK et al. Isolation prevalence of pulmonary NTM in Ontario 1998-2010
NTM CLINICS IN CHEST MEDICINE 2015

Distribution of nontuberculous mycobacteria in treated patients with pulmonary disease in Greece – relation to microbiological data

Katerina Manika*, Stamatoula Tsikrika[2], Emilia Tsaroucha[2], Simona Karabela[3], Iris Karachaliou[2], Ioulia Bosmi[2], Ioannis Kioumis[1] & Apostolos Papavasileiou[2]

Future MICROBIOLOGY

Table 1. Nontuberculous mycobacteria species distribution among patients receiving treatment for pulmonary disease at the two largest chest diseases hospitals in Greece, 1990–2013.

Time period	M/F	Age	NTM species					
		Mean ± SD	MAC	*M. kansasii*	RGM	MOTT	Other	Total
1990–2004	12/10	62.86 ± 11.11	15	2	3	2	0	22
2005–2013	25/26	58.2 ± 12.3	31	7	5	0	8	51
Total, n (%)	37/36	59.6 ± 12.1	46 (63)	9 (12.3)	8 (11)	2 (2.7)	8 (11)	73

F: Female; M: Male; MAC: *M. avium* complex; MOTT: Mycobacterium other than tuberculosis; NTM: Nontuberculous mycobacteria; RGM: Rapid growing mycobacteria.

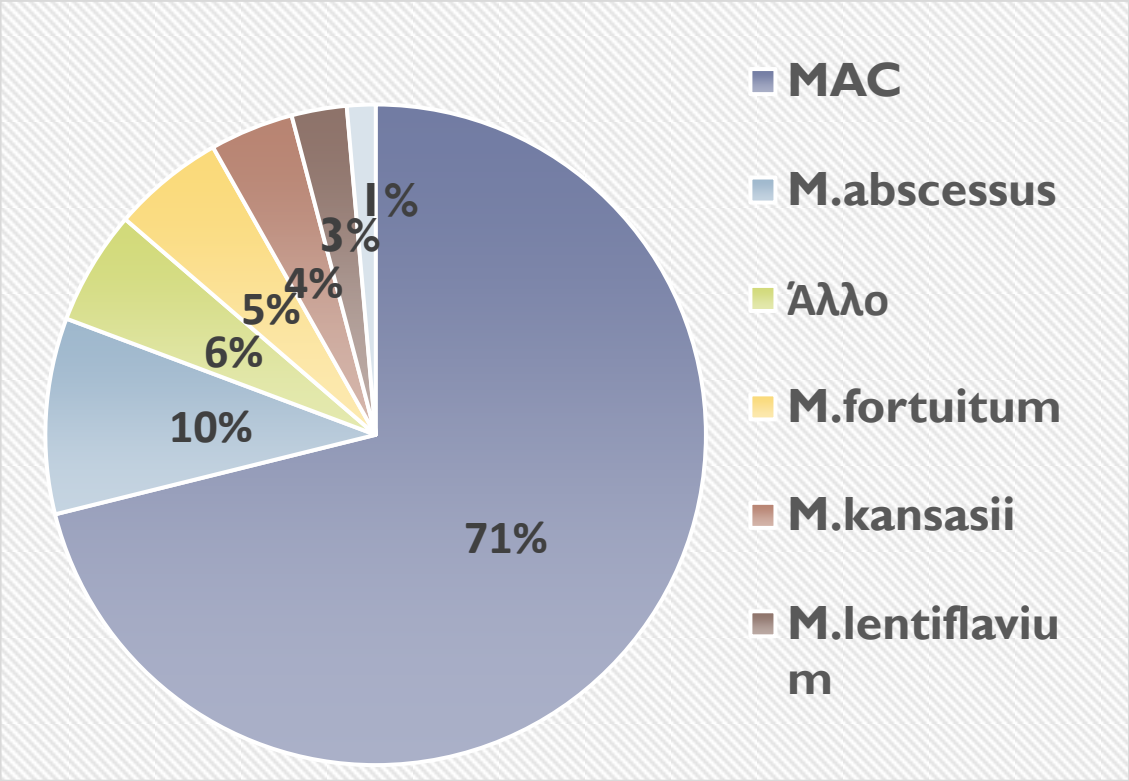
Σημαντική αύξηση των ασθενών με NTM

Ασθενείς με NTM, Αντιφυματικό Τμήμα 1990-2019						
Time period	NTM species					
	MAC	M.kansasii	RGM	Other	MOTT	Total
1990-2004	15	2	3	0	2	22
2005-2013	31	7	5	8	0	51
2014-9/2019	**60**	3	11 (7abs)	6	1	**81**
Total	106	12	19	14	3	154

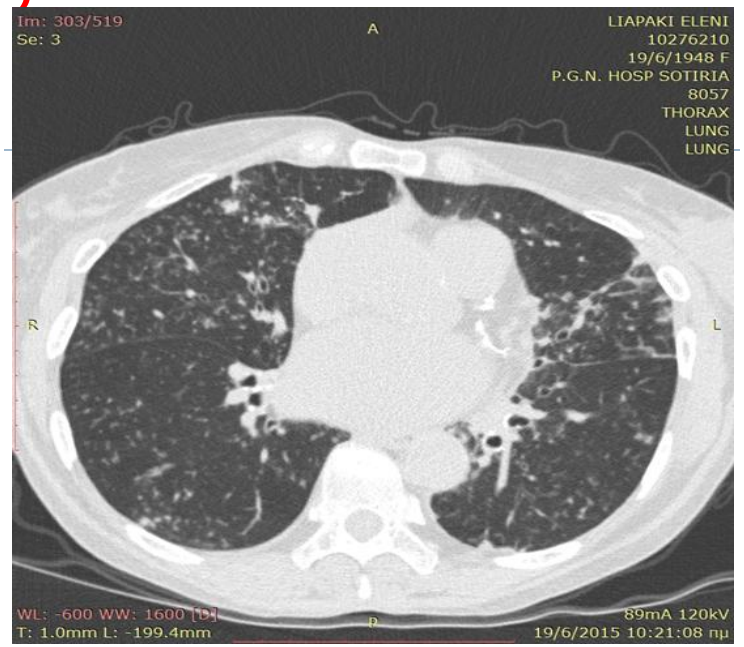
NTM Ασθενείς αντιφυματικού τμήματος 2015-2019

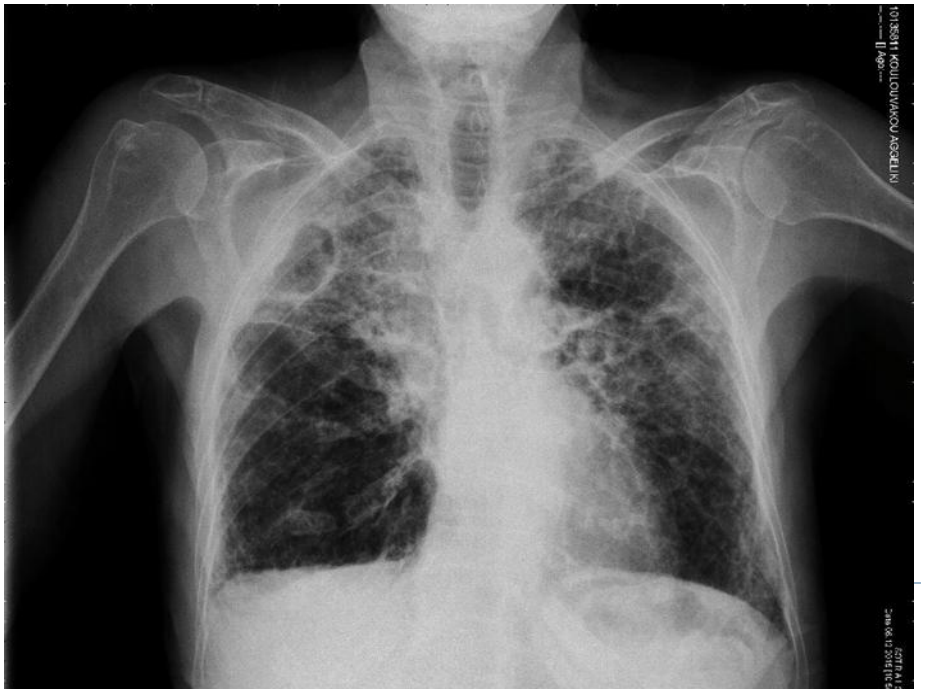
Τα παθογόνα που απομονώθηκαν ήταν :

1. M. avium complex (MAC) **(M.intracellulare/M.Avium)=> 71,2%** των ασθενών
2. M.abscessus **(9,6%)**
3. M. fortuitum **(5,5%)**
4. M.kansasii **(4,1%)**
5. **M.** lentiflavium **(2,7%)**
6. Άλλο**: M. malmoense (1,4%), M.shimoidei (1,4%), M.chelonae(1,4%), M.penegrinum (1,4%)**
7. Αταυτοποίητο **(1,4%)**



NTM – μορφές πνευμονικής νόσου

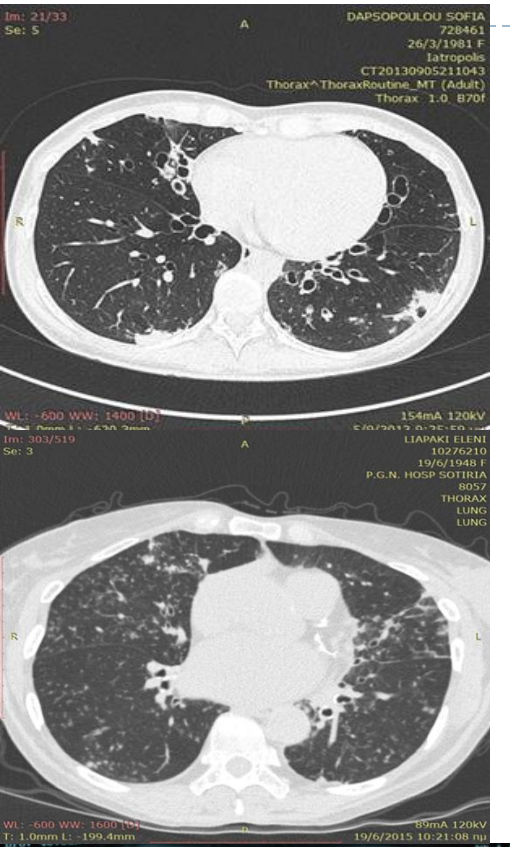




NTM-διάγνωση πνευμονικής νόσου

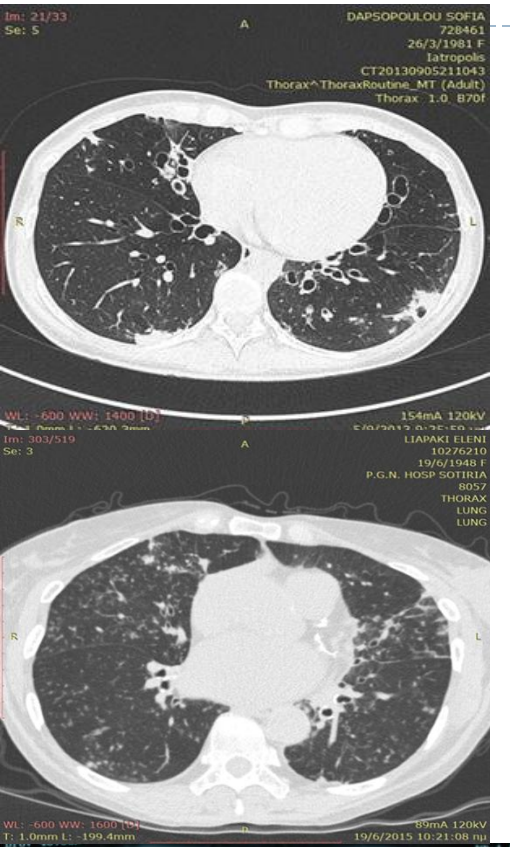
- Η απομόνωση ενός NTM αποτελεί κλινικό δίλημμα
- Επειδή υπάρχουν παντού στο περιβάλλον,η απομόνωσή τους **σε μη στείρο** αναπνευστικό δείγμα,δεν σημαίνει απαραίτητα νόσο
- Η διάγνωση απαιτεί συμβατά κλινικά-απεικονιστικά και βακτηριδιολογικά ευρήματα

Για τη διάγνωση νόσου απο NTM απαιτούνται CT θώρακος με βρογχεκτασίες **και/η** οζίδια **και/η** κοιλότητα-ες **και**



- Α. μία θετική καλλιέργεια πτυέλων για NTM
- Β. βρογχοσκοπικό υλικό θετικό για οξεάντοχα
- Γ. δύο θετικές καλλιέργειες πτυέλων για NTM
- Δ. οποιοδήποτε απο τα παραπάνω

Για τη διάγνωση νόσου απο NTM απαιτούνται CT θώρακος με βρογχεκτασίες **και/η** οζίδια **και/η** κοιλότητα-ες **και**



- Α. μία θετική καλλιέργεια πτυέλων για NTM
- Β. βρογχοσκοπικό υλικό θετικό για οξεάντοχα
- Γ. δύο θετικές καλλιέργειες πτυέλων για NTM (μία καλλιέργεια απο βρογχοσκόπηση)
- Δ. οποιοδήποτε απο τα παραπάνω

ATS 2007- ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΣΕ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΝΟΣΟ ΑΠΟ NTM

Κλινικά:

συμβατά πνευμονικά συμπτώματα και σημεία (βήχας, κούραση, καταβολή, πυρετός, απώλεια ΣΒ, νυχτερινές εφιδρώσεις, αιμόπτυση, δύσπνοια)

+

Απεικονιστικά:

οζώδεις ή κοιλοτικές σκιάσεις στην Α/α θώρακα

ή

βρογχεκτασίες και μικροζιδιακή σκίαση στην HRCT

και

αποκλεισμός άλλης νόσου

AJRCCM 2007:175:367-416

ATS 2007-ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΣΕ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΝΟΣΟ ΑΠΟ NTM

Βακτηριδιολογικά κριτήρια:

- 2 θετικές καλλιέργειες πτυέλων από 3 ξεχωριστά δείγματα

ή

- Θετική καλλιέργεια σε τουλάχιστον 1 δείγμα από βρογχικές εκκρίσεις ή BAL

ή

- Διαβρογχική ή άλλη βιοψία με συμβατά ευρήματα και θετική καλλιέργεια για NTM

ή

- Συμβατή βιοψία μαζί με τουλάχιστον 1 θετική καλλιέργεια από πτύελα ή BAL ή άλλου εξωπνευμονικού δείγματος

ή

- Θετική καλλιέργεια πλευριτικού υγρού ή αλλου εξωπνευμονικού δείγματος

AJRCCM 2007:175:367-416

NTM – βακτηριολογική ΔΔ

- + απλή πτυέλων για οξεάντοχα (μικροσκοπική) μπορεί να σημαίνει :

  - TB **- NTM**

  - Nocardia **- b.Subtilis** **και άλλα σαπρόφυτα**

- Υψίστης κλινικής σημασίας είναι η εφαρμογή μοριακής τεχνικής – AMTD GenProbe για κάθε πρωτοεμφανιζόμενη + απλή προκειμένου να επιβεβαιωθεί η TB ή να ενοχοποιηθούν τα NTM

NTM- λοιμογόνος δύναμη

- **M.kansasii & M.szulgai**

  (όταν απομονώνονται από αναπνευστικά δείγματα)

  - σχετίζονται σχεδόν πάντα με νόσο
  - 1 καλλιέργεια είναι επαρκής

Οταν απομονώνεται **M.gordonae** σχεδόν πάντα αποικισμός

An official ATS/IDSA statement. Am J Respir Crit Care Med. 2007

Clinical relevance of Mycobacterium simiae in pulmonary samples. ERJ 2008

NTM – διάγνωση πνευμονικής νόσου

Ασθενείς ύποπτοι για NTM πνευμονική νόσο

<u>αλλά δεν πληρούν</u>

τα διαγνωστικά κριτήρια

παρακολουθούνται κλινικά,βακτηριδιολογικά και απεικονιστικά με CT συνήθως κάθε 6 μήνες μέχρι να επιβεβαιωθεί ή να αποκλειστεί η διάγνωση

AJRCCM 2007:175:367-416

NTM-Διάγνωση

Σοβαρή κλινική υποψία

- Απεικονιστικά ευρήματα

- Προοδευτική εξέλιξη νόσου

- Θετικά πτύελα, αρνητικές AMTD Genprobe, ταυτοποίηση μυκοβακτηριδίου

Παράγοντες στην απόφαση για θεραπεία

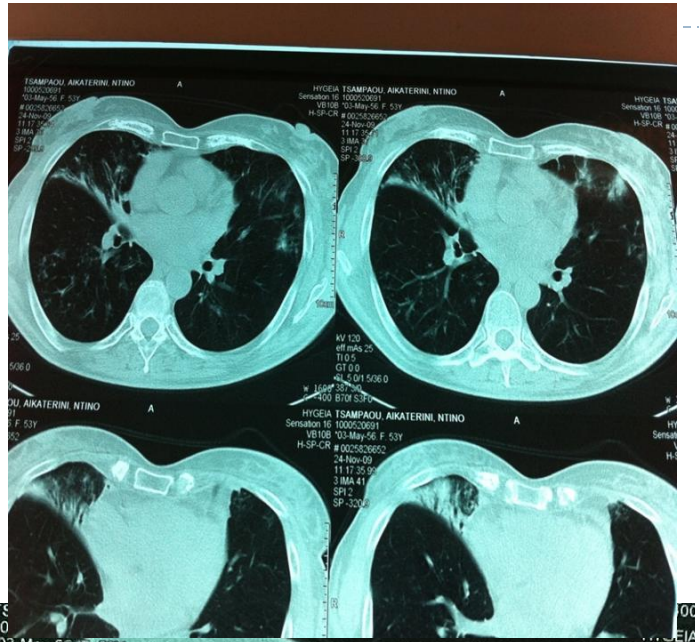
Host factors	Disease severity	Disease progression	Clinical relevance
Age Increasing risk of intolerance and adverse events **Comorbidities** **Drug intolerances** Consider dose reduction or thrice-weekly regimens Consider interactions with other drugs, *e.g.* azoles **Patient wishes** **Aim of treatment** Aiming for cure or disease control?	**Radiological** Fibrocavitary disease **Clinical** Weight loss, fever, haemoptysis, respiratory failure Biochemical markers **Microbiological** Smear positivity	**Radiological** Development of cavitation or fibrosis, increasing nodules or tree-in-bud changes **Clinical** Worsening symptoms, development of new symptoms, weight loss **Microbiological** Development of new or increasing smear positivity	**NTM species** Some species more pathogenic than others **Immunosuppression** Primary immunodeficiency HIV infection Immunosuppresive therapy Anti-TNF-α therapy Corticosteroids **Lung transplantation** Need for *M. abscessus* eradication

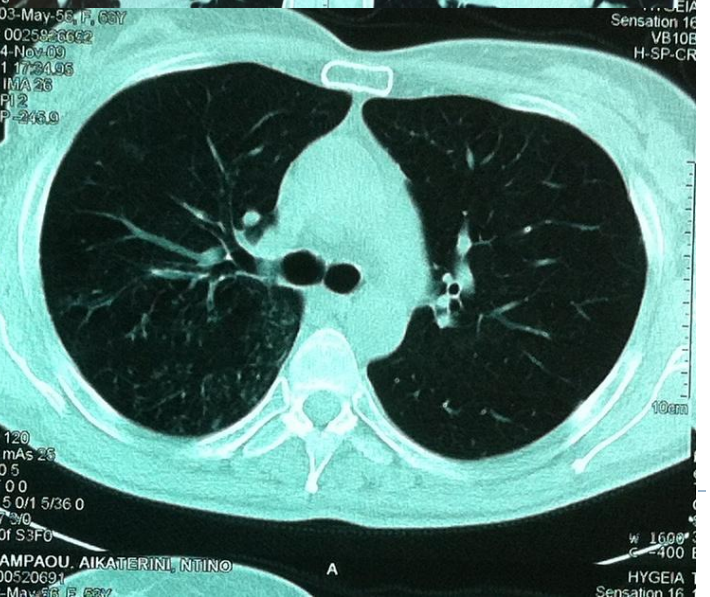
STATE OF THE ART Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease S. Cowman, J. van Ingen, D. Griffith, M.R. Loebinger ERJ 2019

Θεραπευτικά προβλήματα

- Σχήματα με πολλαπλά φάρμακα
- Μεγάλη διάρκεια και συμμόρφωση
- Μη ικανοποιητική ανταπόκριση σε εκτεταμένη νόσο ιδίως σε M.abscessus
- Ανθεκτικότητα στα φάρμακα
- Φαρμακευτικές παρενέργειες

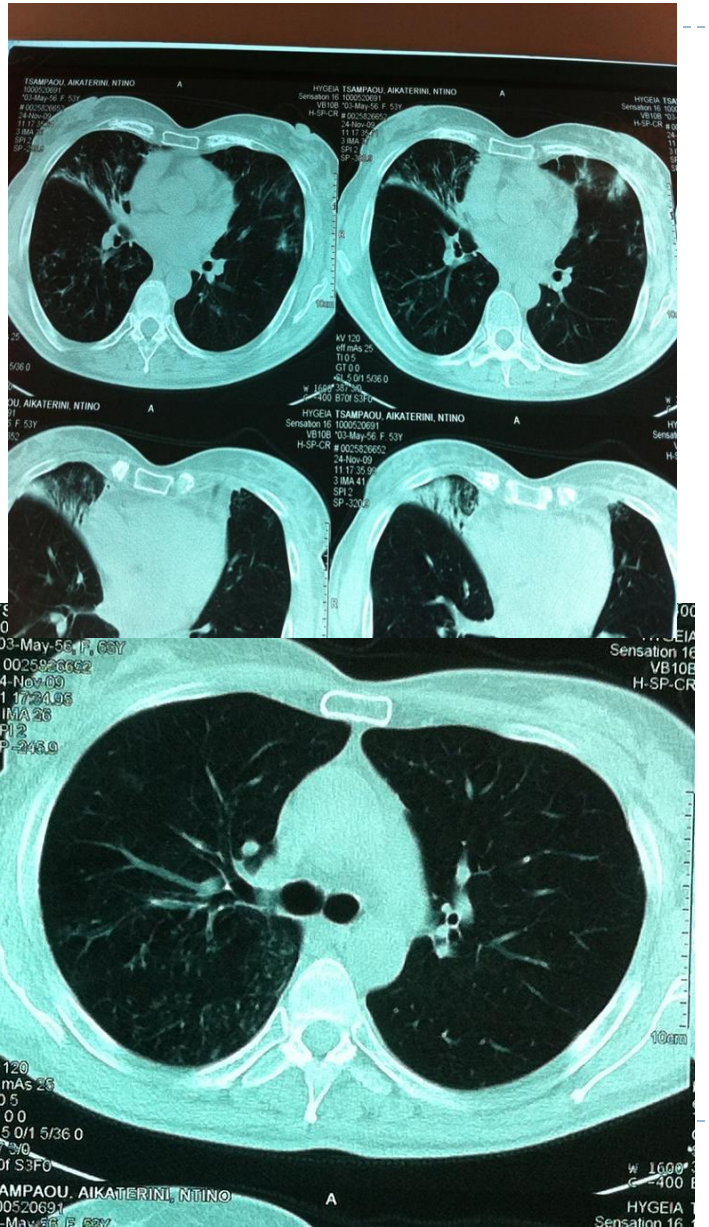
Ποιά θεραπεία στην ασθενή με συμπτώματα και MAC?





- Α.καθημερινά μακρολίδη,ριφαμπικίνη,εθαμβουτόλη
- Β. καθημερινά μακρολίδη,ριφαμπικίνη
- Γ.δεν απαιτείται τώρα θεραπεία
- Δ. 3/εβδομάδα μακρολίδη,ριφαμπικίνη,εθαμβουτόλη

Ποιά θεραπεία στην ασθενή με συμπτώματα και MAC?



- Α. καθημερινά μακρολίδη,ριφαμπικίνη,εθαμβουτόλη
- Β. καθημερινά μακρολίδη,ριφαμπικίνη
- Γ. δεν απαιτείται τώρα θεραπεία
- Δ. 3/εβδομάδα μακρολίδη,ριφαμπικίνη,εθαμβουτόλη

BTS 2017
ATS 2007

Θεραπεία MAC σε περιορισμένη νόσο

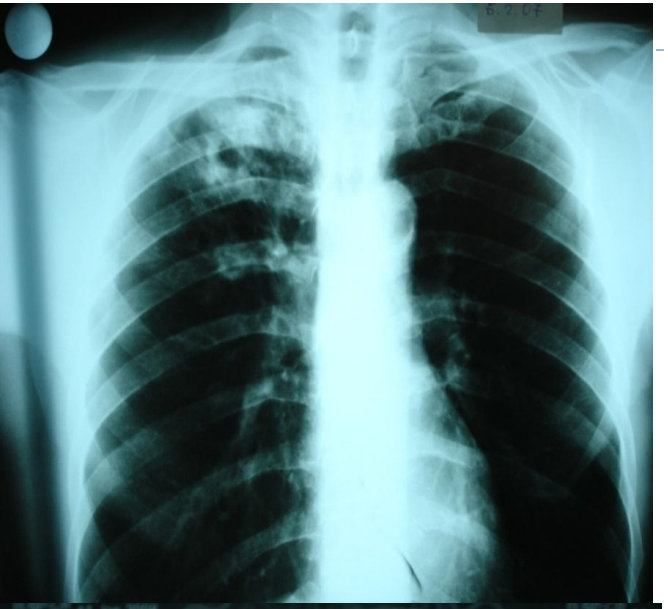
- Οζίδια με βρογχεκτασίες
- Αρνητικές πτυέλων για οξεάντοχα
- Χωρίς κοιλότητα
- Ήπια συμπτώματα

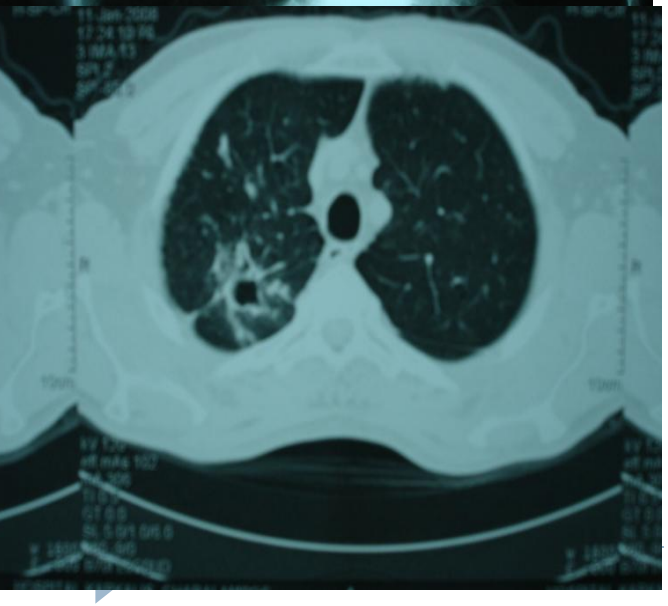
- Σχήμα με:
  - Αζιθρομυκίνη 500 mg ή Κλαριθρομυκίνη 500 mg x2 — 3/εβδομάδα
  - Ριφαμπικίνη 600 mg — 3/εβδομάδα
  - Εθαμβουτόλη 25 mg/Kg — 3/εβδομάδα

Για τουλάχιστον 12 μήνες μετά από αρνητική καλλιέργεια

BTS 2017
ATS 2007

Ποιά θεραπεία σε αυτόν τον ασθενή με MAC?





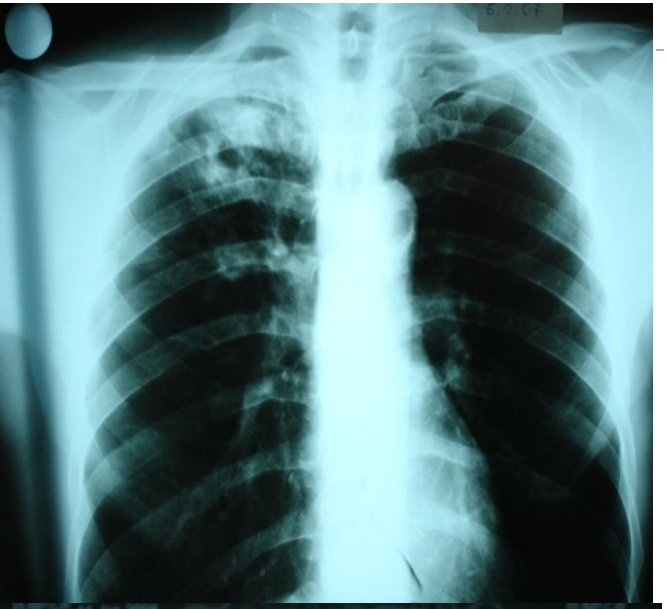
Α.καθημερινά μακρολίδη,ριφαμπικίνη,εθαμβουτόλη

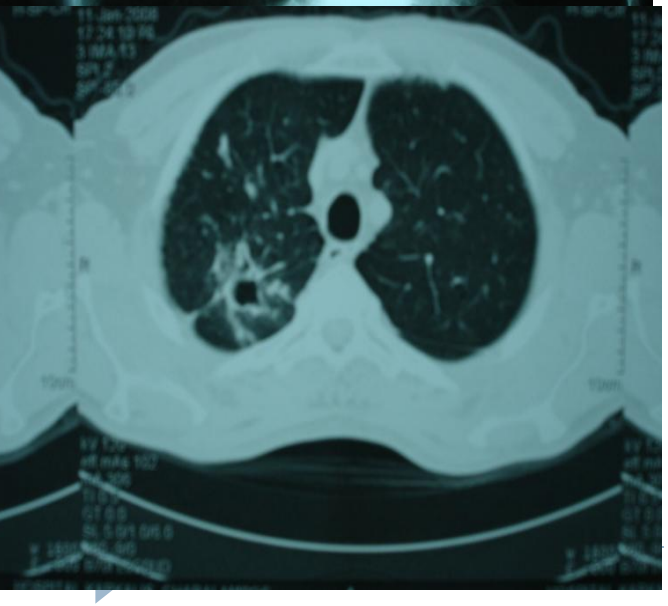
Β. καθημερινά μακρολίδη,ριφαμπικίνη,εθαμβουτόλη,iv/im αμικασίνη

Γ. καθημερινά μακρολίδη,ριφαμπικίνη,εθαμβουτόλη,inh αμικασίνη

Δ. καθημερινά μακρολίδη,ριφαμπικίνη,εθαμβουτόλη,iv/im αμικασίνη,χειρουργική θεραπεία

Ποιά θεραπεία σε αυτόν τον ασθενή με MAC?





Α.καθημερινά
μακρολίδη,ριφαμπικίνη,εθαμβουτόλη

Β. καθημερινά
μακρολίδη,ριφαμπικίνη,εθαμβουτόλη,iv/im
αμικασίνη

Γ. καθημερινά
μακρολίδη,ριφαμπικίνη,εθαμβουτόλη,inh
αμικασίνη

Δ. καθημερινά
μακρολίδη,ριφαμπικίνη,εθαμβουτόλη,iv/im
αμικασίνη,χειρουργική θεραπεία

BTS 2017
ATS 2007

Θεραπεία MAC σε εκτεταμένη νόσο

- Κοιλότητα
- Θετικά πτύελα για οξεάντοχα
- Σοβαρά συμπτώματα
- Βαρειά κατάσταση

- Σχήμα με:
  - Αζιθρομυκίνη 250 -500 mg ή
    Κλαριθρομυκίνη 500 mg x2
  - Ριφαμπικίνη 600 mg ή
    Ριφαμπουτίνη 300 mg
  - Εθαμβουτόλη 15 mg/Kg
  - Αμικασίνη 15 mg/Kg 3 /εβδ. για 3 μήνες/εισπν. αμικασίνη

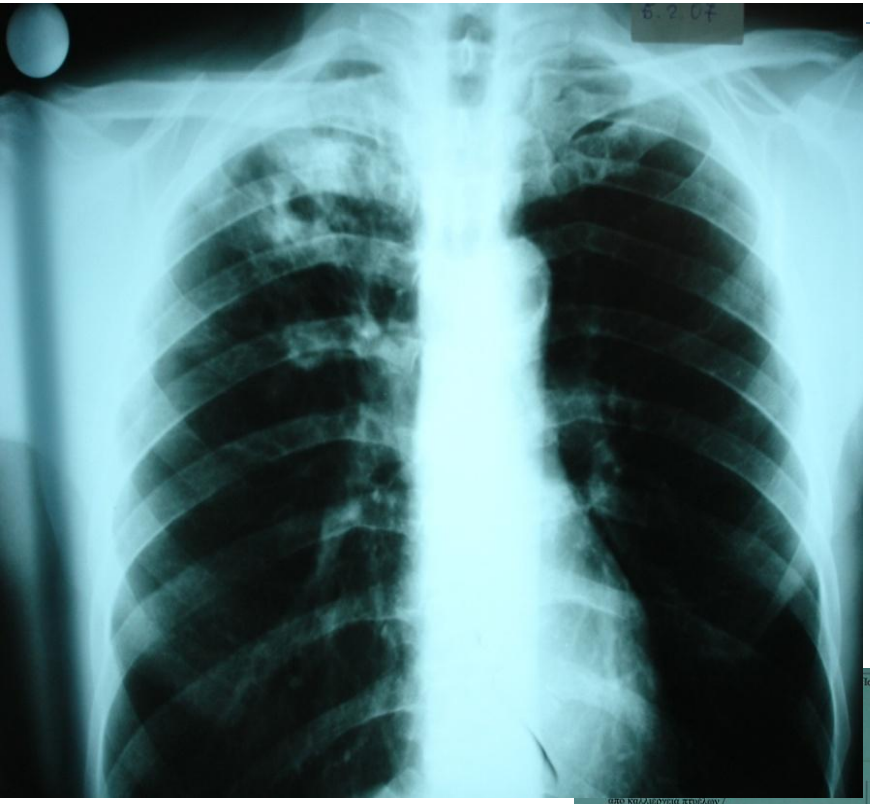
BTS 2017
ATS 2007

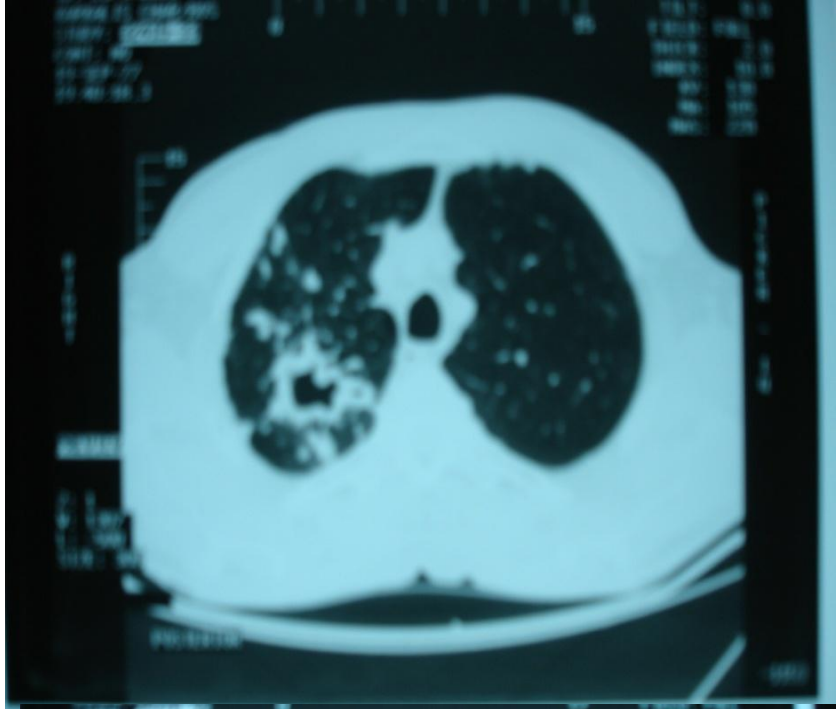
Συμπληρωματική χειρουργική θεραπεία με θωρακοτομή ή VATS

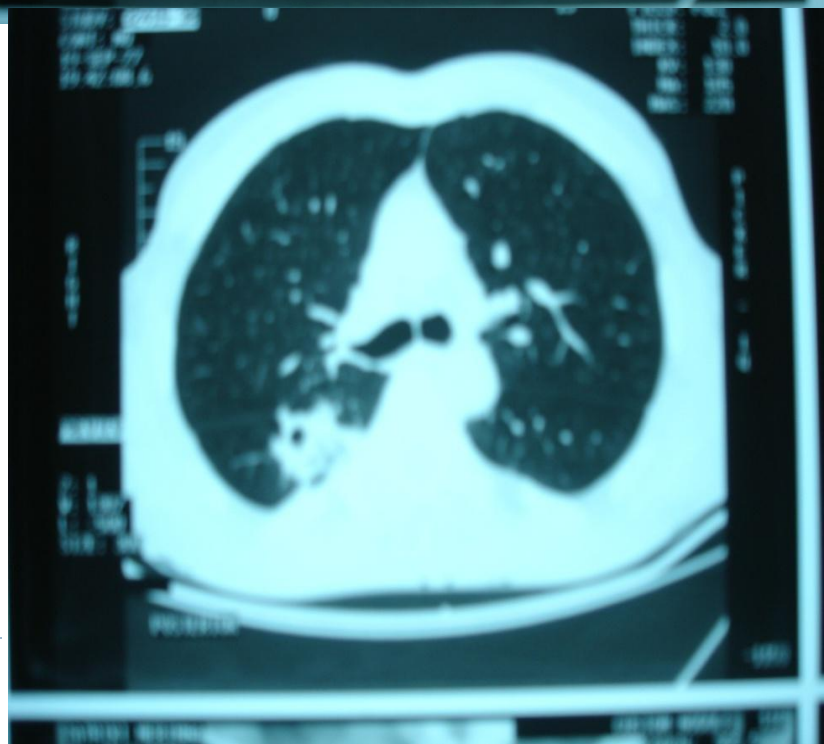
- Σε μη ανταπόκριση μετά από 6μηνη αγωγή
- Κοιλοτική νόσος
- Αντοχή στις μακρολίδες
- Αιμόπτυση
- Σε περιορισμένη νόσο σε ένα λοβό
- Πνευμονεκτομή με μεγάλα ποσοστά θνησιμότητας και κίνδυνο βρογχοϋπεζωκοτικού συριγγίου
- Το θεραπευτικό σχήμα συνεχίζεται για 12 μήνες μετά την αρνητικοποίηση των καλλιεργειών
- Μονήρης οζος που εξαιρέθηκε δεν απαιτεί θεραπεία

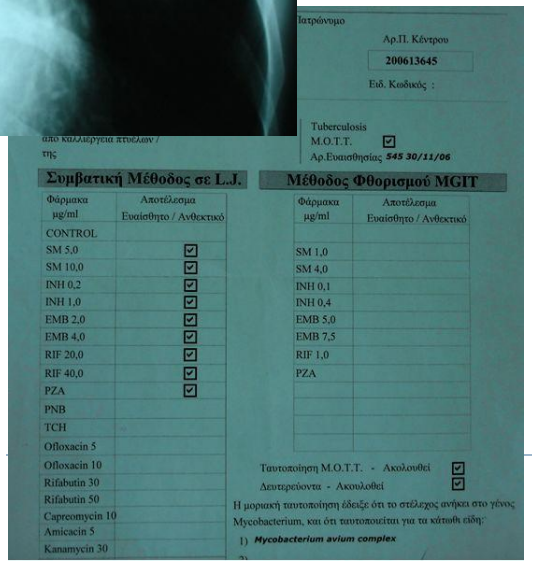
Mitchell JD, CLINICS IN CHEST MEDICINE 2015 March 2015 BTS 2017

MAC-κοιλοτική νόσος









Ιατρόνυμο

Αρ.Π. Κέντρου

200613645

Ειδ. Κωδικός :

Tuberculosis

M.O.T.T. ☑

Αρ.Ευαισθησίας 545 30/11/06

Συμβατική Μέθοδος σε L.J.

Φάρμακα μg/ml	Αποτέλεσμα Ευαίσθητο / Ανθεκτικό
CONTROL	
SM 5,0	☑
SM 10,0	☑
INH 0,2	☑
INH 1,0	☑
EMB 2,0	☑
EMB 4,0	☑
RIF 20,0	☑
RIF 40,0	☑
PZA	☑
PNB	
TCH	
Ofloxacin 5	
Ofloxacin 10	
Rifabutin 30	
Rifabutin 50	
Capreomycin 10	
Amicacin 5	
Kanamycin 30	

Μέθοδος Φθορισμού MGIT

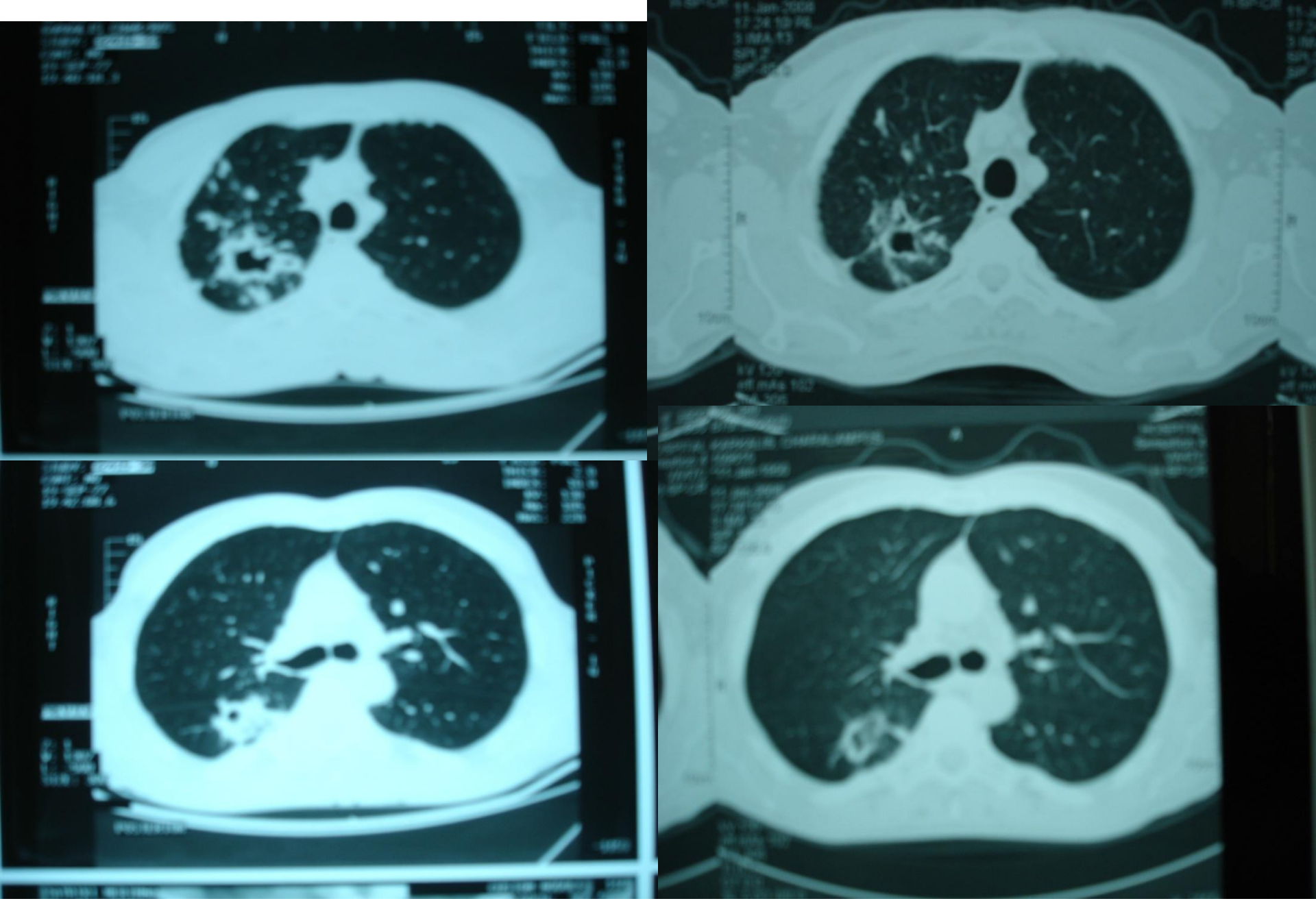
Φάρμακα μg/ml	Αποτέλεσμα Ευαίσθητο / Ανθεκτικό
SM 1,0	
SM 4,0	
INH 0,1	
INH 0,4	
EMB 5,0	
EMB 7,5	
RIF 1,0	
PZA	

Ταυτοποίηση M.O.T.T. - Ακολουθεί ☑

Δευτερεύοντα - Ακολουθεί ☑

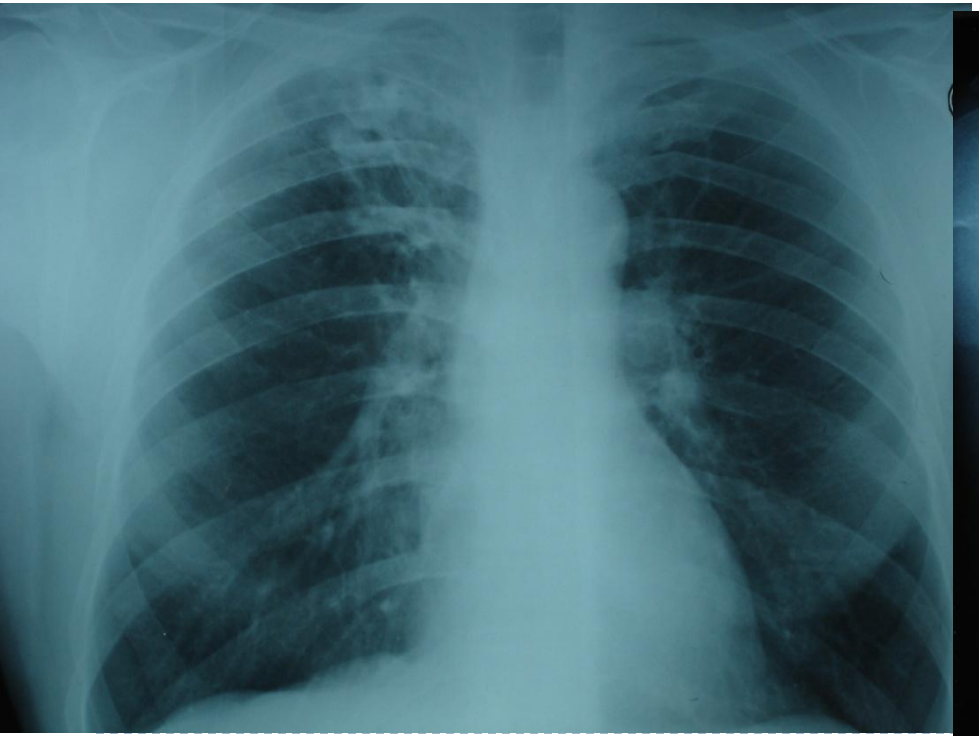
Η μοριακή ταυτοποίηση έδειξε ότι το στέλεχος ανήκει στο γένος Mycobacterium, και ότι ταυτοποιείται για τα κάτωθι είδη:

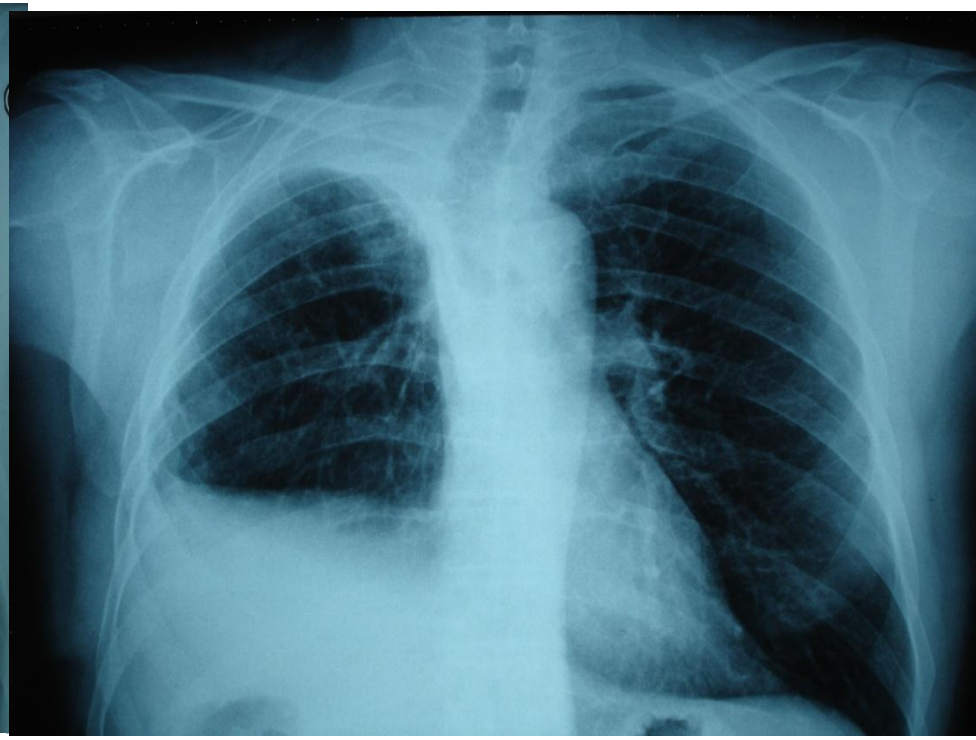
1) ***Mycobacterium avium complex***



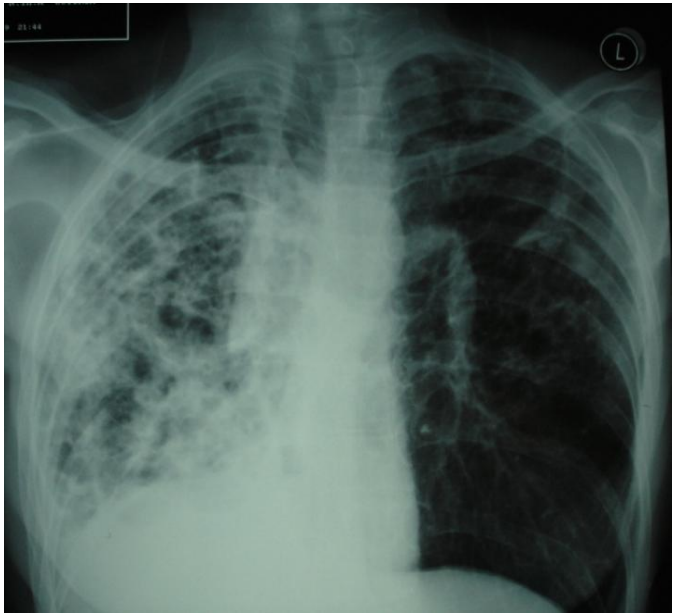
MAC αρχικά και μετά 1 ετος θεραπείας

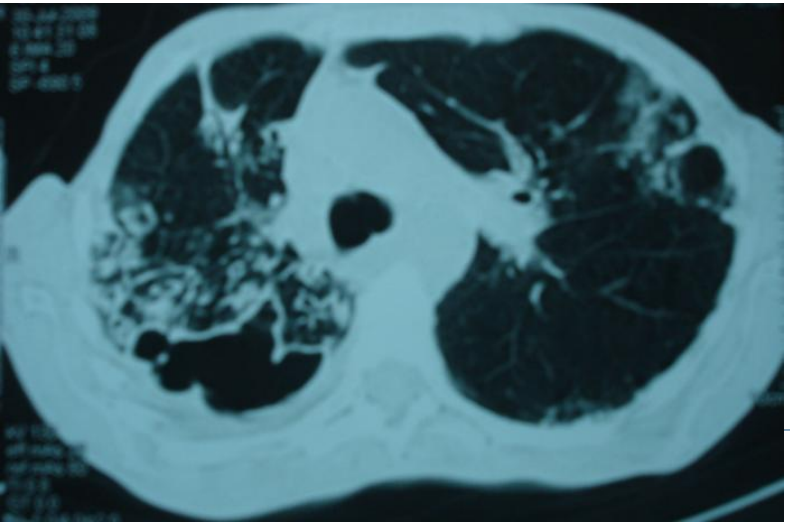
MAC-κοιλοτική νόσος συνδυασμένη φαρμακευτική και χειρουργική θεραπεία,δεξιά ανω λοβεκτομή και σφηνοειδής εκτομή στον κορυφαίο του κάτω





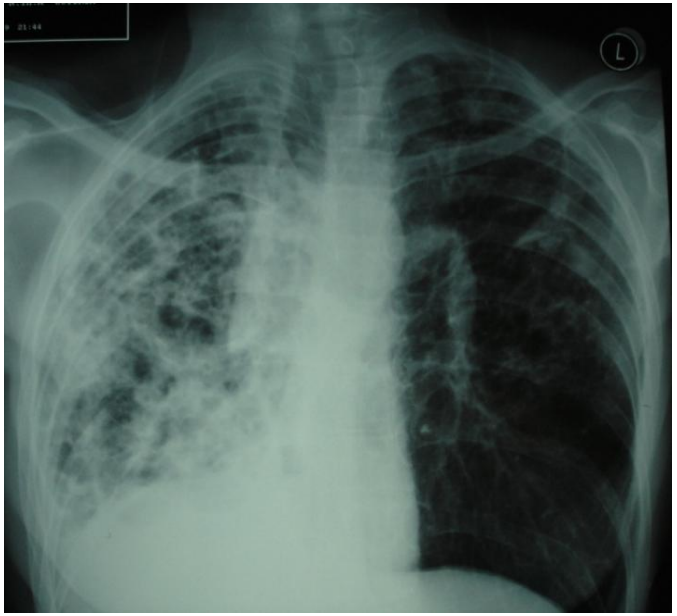
Στο test ευαισθησίας των φαρμάκων για MAC ποιο-α απο τα παρακάτω αξιολογούμε για επιτυχή έκβαση της θεραπείας?

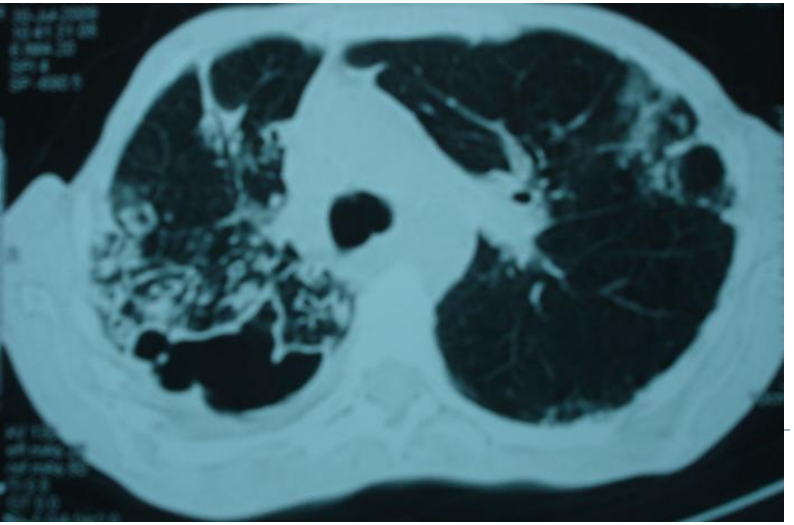




- α. Ριφαμπικίνη
- β. Αμικασίνη
- γ. Μακρολίδη
- δ. Α+Β+Γ
- Ε. Β+Γ

Στο test ευαισθησίας των φαρμάκων για MAC ποιο-α απο τα παρακάτω λαμβάνουμε σοβαρά υπ΄όψη για την έκβαση της θεραπείας?





- α. Ριφαμπικίνη
- β. Αμικασίνη
- γ. Μακρολίδη
- δ. Α+Β+Γ
- Ε. Β+Γ

Moon et al. Antimicrob Agents Chemother 2016

Griffith, et al Am J resp Crit Care Med 2006

Susceptibility Testing
Slow-Growing: MAC

Agent	Susceptible (µg/mL)	Intermediate (µg/mL)	Resistant (µg/mL)
FIRST LINE			
Clarithromycin	≤ 8	16	≥ 32
Amikacin (IV)	≤ 16	32	≥ 64
ALIS	≤ 64	--	> 128
SECOND LINE			
Moxifloxacin	≤ 1	2	≥ 4
Linezolid	≤ 8	16	≥ 32

CLSL. *Performance Standards for Susceptibility Testing of Mycobateria*, Nocardia *spp., and Other Aerobic Actinomycetes.* 2018.

Ποιό απο τα παρακάτω σχήματα θεραπείας προκαλεί ανθεκτικότητα μακρολίδης σε ασθενή με MAC?

Α. Κλαριθρομυκίνη,εθαμβουτόλη

Β. Αζιθρομυκίνη,ριφαμπικίνη,εθαμβουτόλη

Γ. Κλαριθρομυκίνη,μοξιφλοξασίνη

Δ. Αζιθρομυκίνη,ριφαμπικίνη

Ποιό απο τα παρακάτω σχήματα προκαλεί ανθεκτικότητα μακρολίδης σε ασθενή με MAC?

Α. Κλαριθρομυκίνη,εθαμβουτόλη

Β. Αζιθρομυκίνη,ριφαμπικίνη,εθαμβουτόλη

Γ. Κλαριθρομυκίνη,μοξιφλοξασίνη

Δ. Αζιθρομυκίνη,ριφαμπικίνη

Griffith, et al Am J resp Crit Care Med 2006

MAC κοιλοτική νόσος με ανθεκτικότητα μακρολίδης και αμικασίνης

"Η ΣΩΤΗΡΙΑ"
Μεσογείων 152, Τ.Κ. 15669 Τηλ.210-7778611
ΕΘΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΩΝ
Απευθείας Τηλ. 210 - 7779400
Τηλ. 210- 7778611 (Εσωτ. 302)

ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ
ΠΑΡΑΠΕΜΠΤΙΚΟ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ
ΓΙΑ Β . ΚΟΧΗ

Φ. 297/0

Ονοματεπ/ ... ΚΗ ΕΥΘΥΜΙΑ
Κλινική/
Νοσοκομείο
Ιατρός
Ημερομηνία 10/08/2009 - 021

Πατρώνυμο

Αρ.Π. Κέντρου
200910871

Ειδ. Κωδικός :
Τόπος Γέν. :

Του απομονωθέντος στελέχους Mycobacterium από καλλιέργεια πτυέλων /
της

Tuberculosis
N.T.M. ☑
Αρ.Ευαισθησίας 443 18/9/09

Συμβατική Μέθοδος σε L.J.

Φάρμακα μg/ml	Αποτέλεσμα Ευαίσθητο / Ανθεκτικό	
CONTROL		
SM 5,0		☑
SM 10,0		☑
INH 0,2		☑
INH 1,0		☑
EMB 2,0		☑
EMB 4,0		☑
RIF 20,0		☑
RIF 40,0		☑
PZA		☑
Clarythromycin4		☑
Clarythromycin32		☑
Ofloxacin 5		☑
Ofloxacin 10		☑
Rifabutin 30	☑	
Rifabutin 50	☑	
Capreomycin 20		☑
Capreomycin 40		☑
Amicacin 5		☑
Kanamycin 30		
Cycloserine 30	☑	
Ethionamide 20		☑

Μέθοδος Φθορισμού MGIT

Φάρμακα μg/ml	Αποτέλεσμα Ευαίσθητο / Ανθεκτικό
SM 1,0	
SM 4,0	
INH 0,1	
INH 0,2	
INH 0,4	
EMB 5,0	
EMB 7,5	
RIF 1,0	
PZA	

Μοριακή Μέθοδος MTB DR

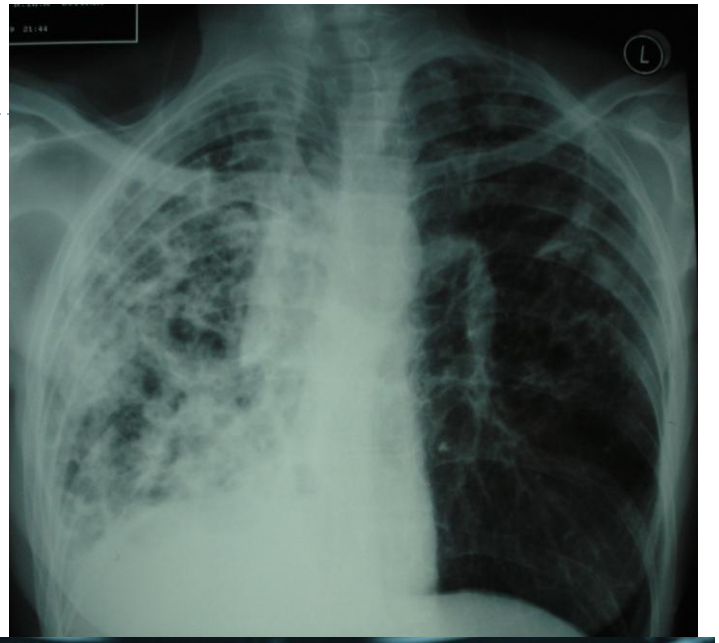
Φάρμακα μg/ml	Αποτέλεσμα Ευαίσθητο / Ανθεκτικό
INH	
RIF	

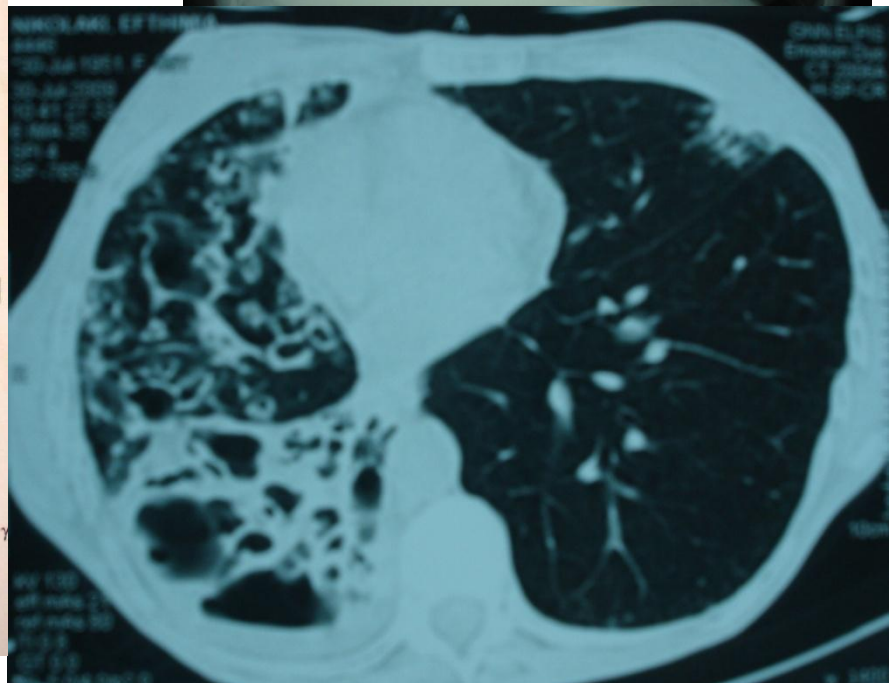
Ταυτοποίηση N.T.M. - Ακολουθεί

Δευτερεύοντα - Ακολουθεί

Η μοριακή ταυτοποίηση έδειξε ότι το στέλεχος ανήκει στο γ
Mycobacterium, και ότι ταυτοποιείται για τα κάτωθι είδη:

1) Mycobacterium avium





Θεραπεία MAC με ανθεκτικότητα στίς μακρολίδες

- **Κακή πρόγνωση χωρίς συμπληρωματική χειρουργική θεραπεία**

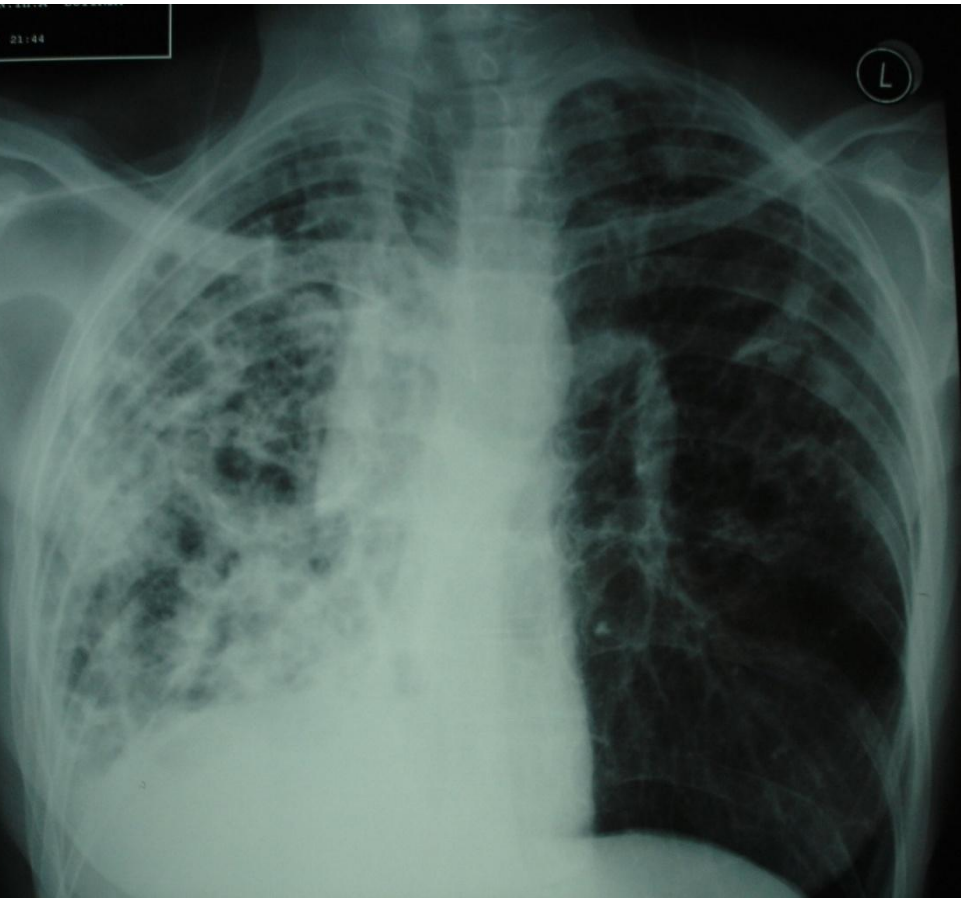
- Καθημερινά:
  - Ριφαμπουτίνη 300 mg ή Ριφαμπικίνη 600 mg
  - Εθαμβουτόλη 15 mg/Kg
  - Ισονιαζίδη 300 mg + {πυριδοξίνη(TB6)10mg} ή μοξιφλοξασίνη 400 mg
  - Αμικασίνη 15 mg/Kg για τουλάχιστον 3 μήνες ή εισπνεόμενη λιποσωμιακή αμικασίνη (ARIKAYCE)

- Συμπληρωματική χειρουργική θεραπεία

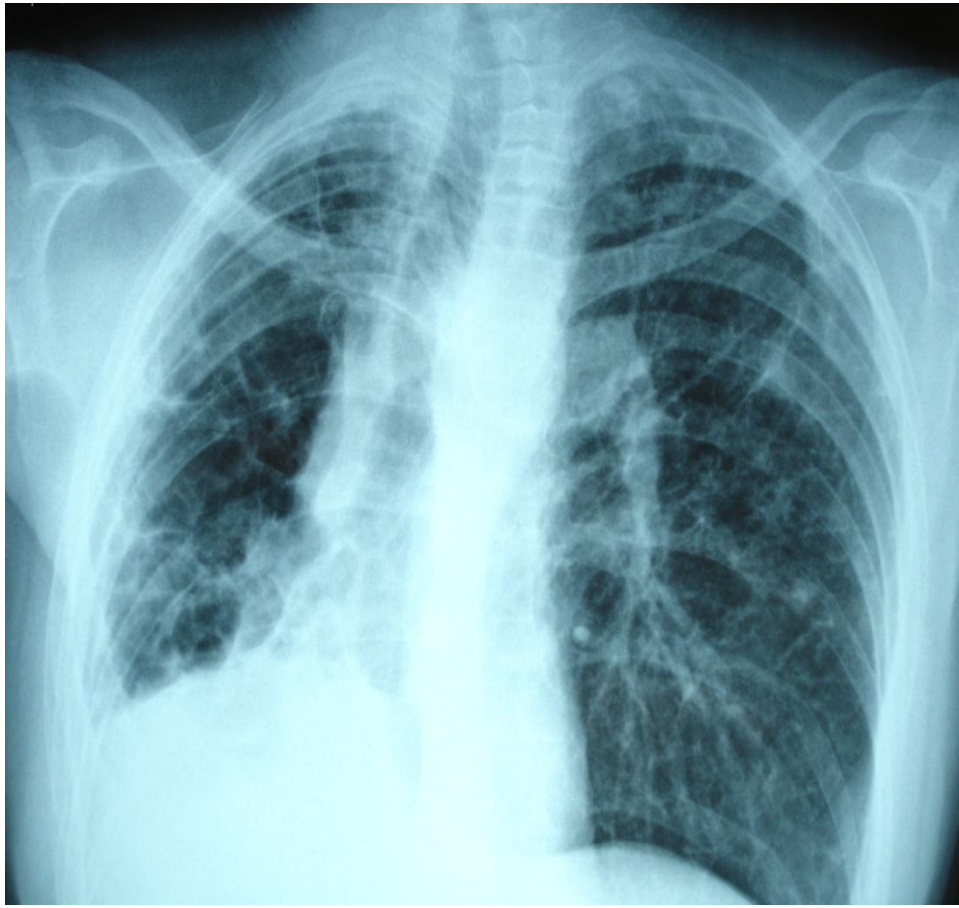
ATS 2007, BTS 2017

MAC κοιλοτική νόσος με ανθεκτικότητα μακρολίδης και αμικασίνης

πρίν



μετά



Αν δεν υπάρχει απάντηση στη θεραπεία

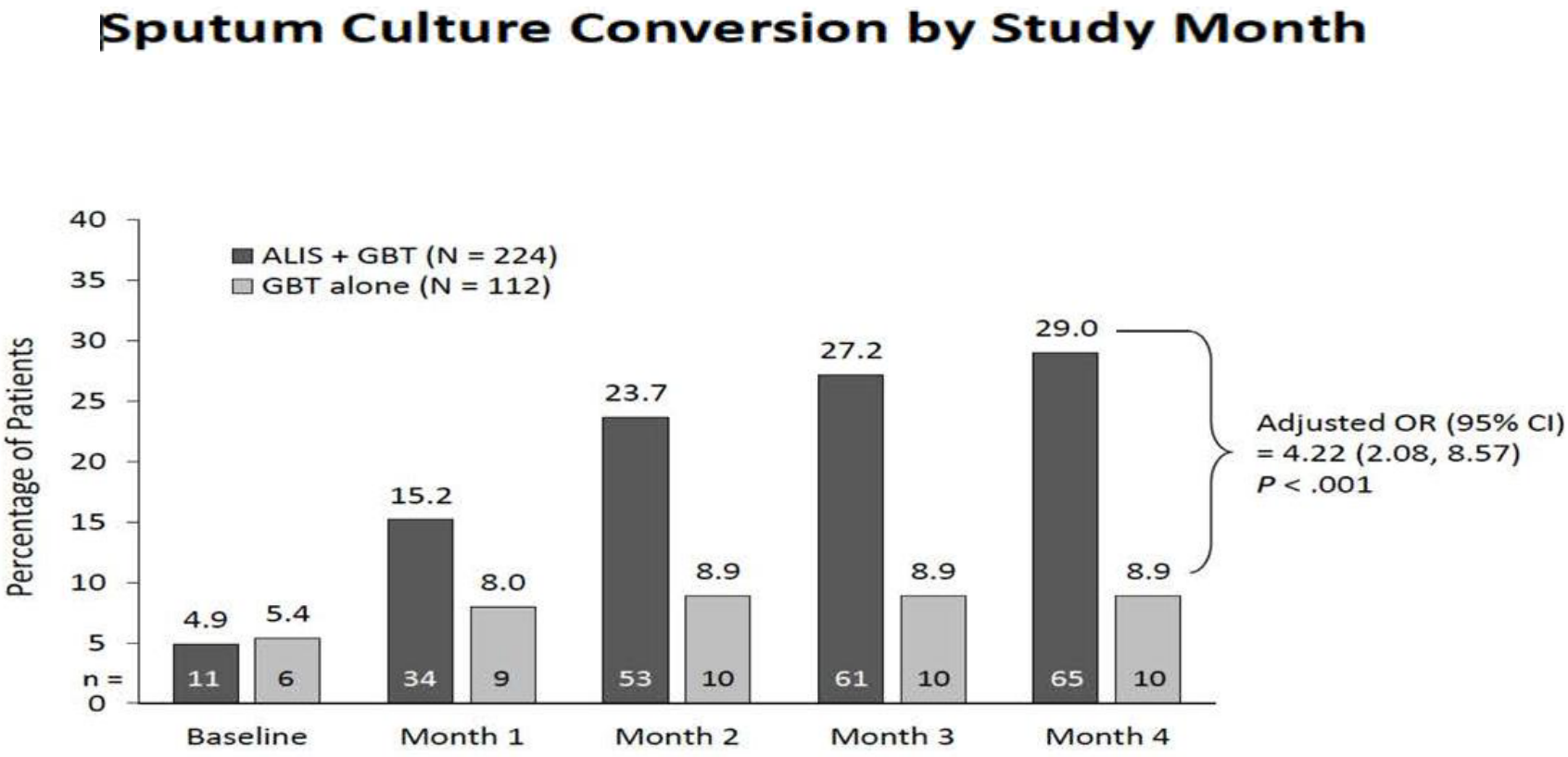
- (ALIS) εισπνεόμενη λιποσωμιακή αμικασίνη (ARIKAYCE) FDA 2018
- Κλοφαζιμίνη (Lamprene)
- Βεδακιλίνη (Sirturo)
- Οξαζοδιλινόνες, τεδιζολίδη(Sivextro)- λινεζολίδη(Zyvoxid)
- Αναστολείς β-λακταμασών,αβιβακτάμη(Zaficefta)
- Μεφλοκίνη (Lariam)
- Θειοριδαζίνη (Melleril)
- Σολιθρομυκίνη (Solithera)
- Εισπνοή μονοξειδίου του αζώτου (NO)
- Εισπνοή IFN-γ ?
- Θαλιδομίδη?

(ALIS) Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by Mycobacterium avium Complex (CONVERT): A Prospective, Open-Label, Randomized Study

Griffith, et al Am J Resp Crit Care Med 2018 **FDA 2018 ARIKAYCE**

- • 336 adults with amikacin-susceptible MAC lung disease and MAC positive sputum cultures despite >/= 6 months of stable guideline based therapy (GBT)
- • Assigned 2:1 to receive ALIS +GBT vs GBT alone
- • Daily therapy of ALIS 590mg
- • Primary endpoint was culture conversion defined as 3 consecutive monthly MAC-negative sputum cultures by month

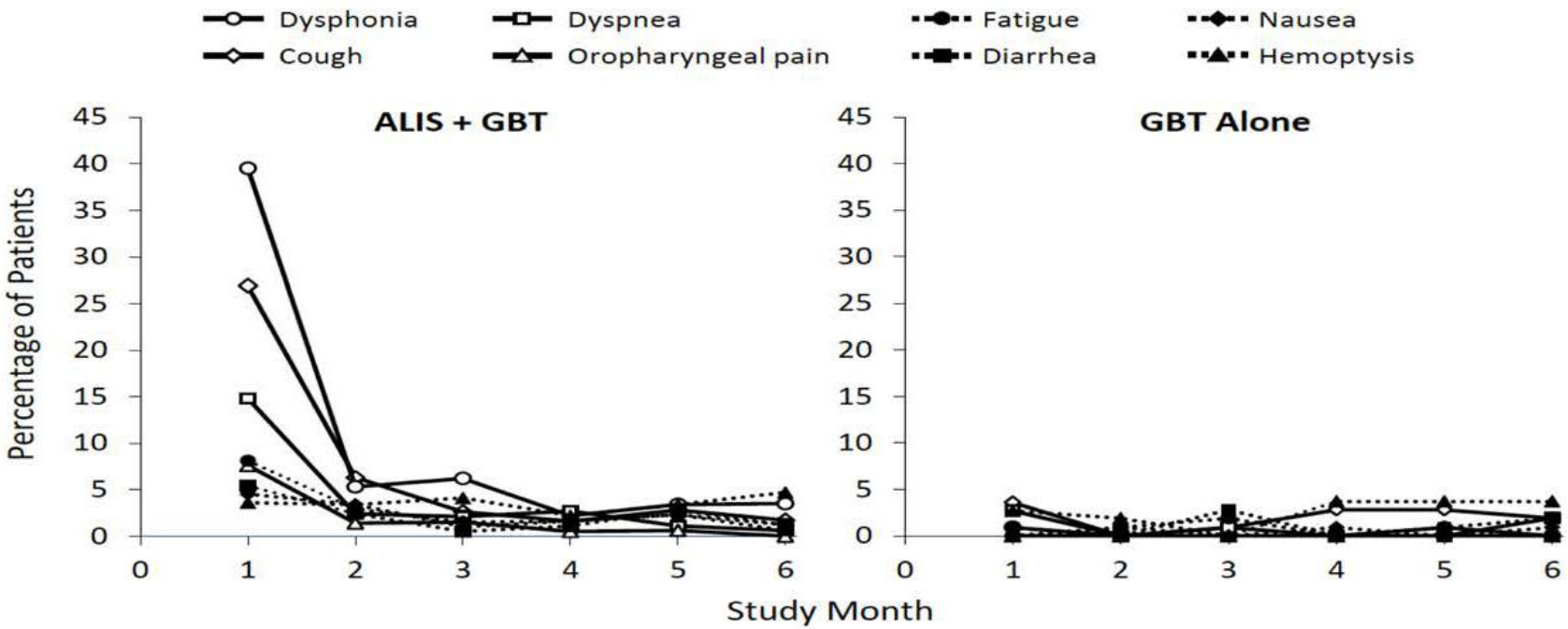
ALIS (ARIKAYCE) Griffith, et al Am J Resp Crit Care Med 2018



ALIS

Griffith, et al Am J Resp Crit Care Med 2018

Figure 5. Onset of the Most Frequent Adverse Events Over Time – Safety Population



Safety and Effectiveness of Clofazimine for Primary and Refractory Nontuberculous Mycobacterial Infection Martiniano SL,et all.Chest 2017 LAMPRENE

- 112 ασθενείς έλαβαν clofazimine για >6 μήνες (383 μ.ο ημέρες) για NTM νόσο
- 78% δεν ειχαν ανταποκριθεί στη θεραπεία
- 48% με M.abscessus
- 37% με MAC (M.avium,M.intracellulare)
- 14% με νόσο απο 2 διαφορετικά NTM

- **50% των ασθενών με αρνητικές καλλιέργειες μέσα σε 12 μήνες**

Preliminary Results of Bedaquiline as Salvage Therapy for Patients With Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease

Philley JV,et all. Chest 2015

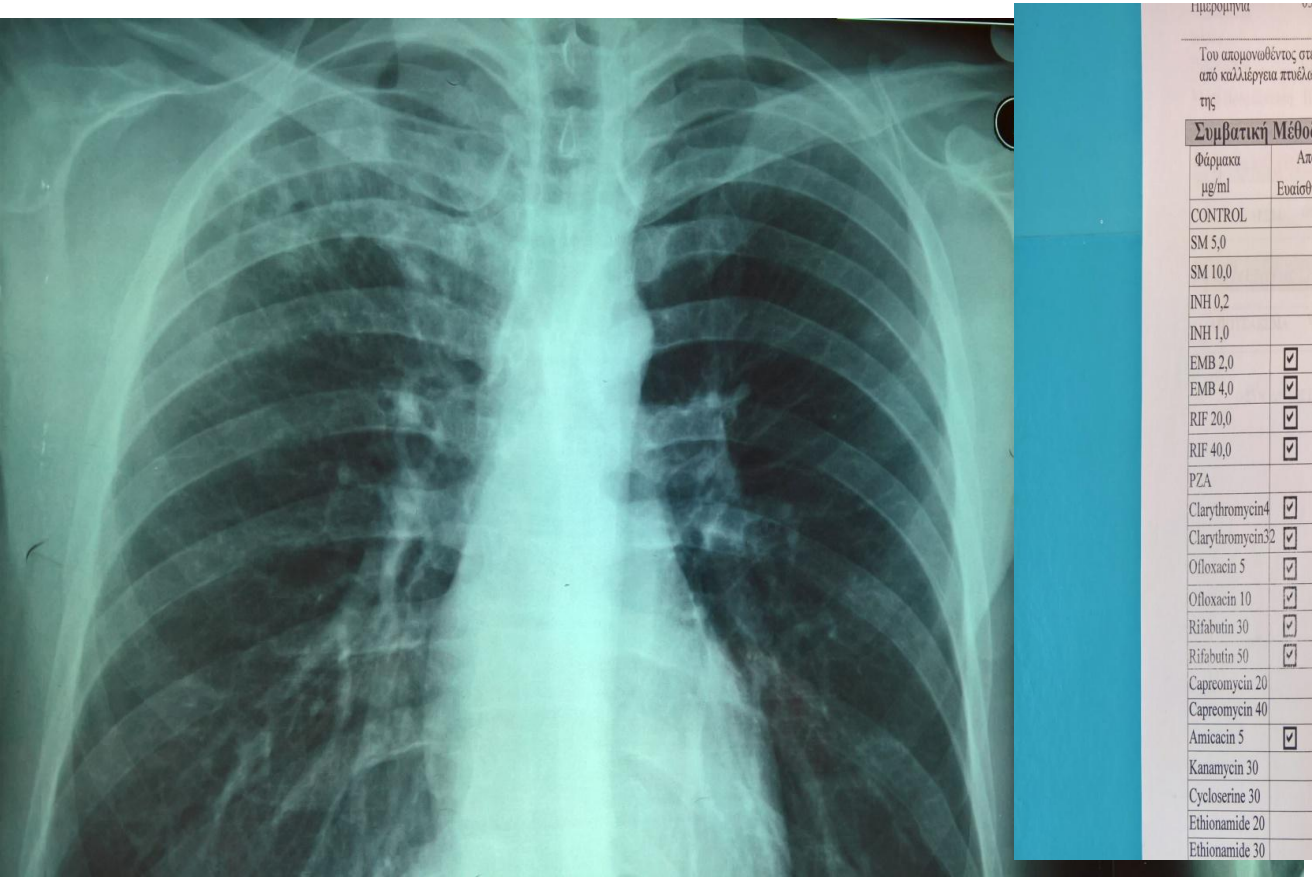
- 10 ασθενείς (6 με MAC,4 M.abscessus) 1-8 έτη υπο αγωγή χωρίς ανταπόκριση
- Προστέθηκε στο σχήμα τους bedaquiline για 6 μήνες
- 60% βελτιώθηκαν βακτηριδιολογικά
- 50% με αρνητικές καλλιέργειες

In Vitro Susceptibility Testing of Tedizolid against Nontuberculous Mycobacteria

Barbara A. Brown-Elliott, Richard J. Wallace, Jr. Journal of Clinical Microbiology 2017

- **Σε σύγκριση με την linezolid,**
- Καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα
- Μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας-ζωής
- Λιγότερες παρενέργειες
- 2 - 4 φορές μικρότερες MICs για MAC και M.abscessus

M.kansasii



Τόπος Γέν.: ΡΟΥΜΑΝΙΑ

Του απομονωθέντος στελέχους Mycobacterium από καλλιέργεια πτυέλων /

της

Tuberculosis
N.T.M. ☑
Αρ.Ευαισθησίας 153/11-5-14[CM408]

Συμβατική Μέθοδος σε L.J.

Φάρμακα μg/ml	Αποτέλεσμα Ευαίσθητο / Ανθεκτικό	
CONTROL		
SM 5,0		☑
SM 10,0		☑
INH 0,2		☑
INH 1,0		☑
EMB 2,0	☑	
EMB 4,0	☑	
RIF 20,0	☑	
RIF 40,0	☑	
PZA		
Clarythromycin4	☑	
Clarythromycin32	☑	
Ofloxacin 5	☑	
Ofloxacin 10	☑	
Rifabutin 30	☑	
Rifabutin 50	☑	
Capreomycin 20		☑
Capreomycin 40		☑
Amicacin 5	☑	
Kanamycin 30		
Cycloserine 30		☑
Ethionamide 20		☑
Ethionamide 30		☑

Μέθοδος Φθορισμού MGIT

Φάρμακα μg/ml	Αποτέλεσμα Ευαίσθητο / Ανθεκτικό
SM 1,0	
SM 4,0	
INH 0,1	
INH 0,2	
INH 0,4	
EMB 5,0	
EMB 7,5	
RIF 1,0	
PZA	☑

Μοριακή Μέθοδος MTB DR

Φάρμακα μg/ml	Αποτέλεσμα Ευαίσθητο / Ανθεκτικό
INH	
RIF	

Ταυτοποίηση N.T.M. - Ακολουθεί ☑

Δευτερεύοντα - Ακολουθεί ☑

Η μοριακή ταυτοποίηση έδειξε ότι το στέλεχος ανήκει στο γένος Mycobacterium, και ότι ταυτοποιείται για τα κάτωθι είδη:

1) Mycobacterium kansasii

2)

Susceptibility Testing, Slow-Growing *M. Kansasii*

Agent	Susceptible (µg/mL)	Intermediate (µg/mL)	Resistant (µg/mL)
FIRST LINE			
Clarithromycin	≤ 8	16	≥ 32
Rifampin	≤ 1	--	≥ 32
SECOND LINE			
ALIS	≤ 16	32	≥ 64
Ciprofloxacin	≤ 1	2	≥ 4
Doxycycline	≤ 1	2 to 4	≥ 8
Linezolid	≤ 8	16	≥ 32
Minocycline	≤ 1	2 to 4	≥ 8
Moxifloxacin	≤ 1	2	≥ 4
Rifabutin	≤ 2	--	≥ 4
TMP/SMZ	≤ 2/38	--	≥ 4/76

CLSL. *Performance Standards for Susceptibility Testing of Mycobateria*, Nocardia *spp., and Other Aerobic Actinomycetes.* 2018.

Θεραπεία M. kansasii

- **Καθημερινή χορήγηση:**

  για τουλάχιστον *12 μήνες μετά την αρνητικοποίηση*

- R 10 mg/kg – max 600 mg
- E 15 mg/kg – max 1600 mg
- INH 300mg **+** {πυριδοξίνη(TB6)10mg} ή AZITH 250 ή CLARI 1000 ή MOXI 400

ΙΑΣΗ >95%

Υπάρχει πάντα ανθεκτικότητα στην PZA

Άλλα δραστικά (σε δυσανεξία και αντοχή): αμικασίνη, στρεπτομυκίνη, τριμεθοπρίμη – σουλφομεθοξαζόλη, λινεζολίδη,τετρακυκλίνες και ριφαμπουτίνη

Philley J, Griffith D, treatment of slowly growing mycobacteria

CLINICS IN CHEST MEDICINE March 2015, BTS 2017

NTM – M.abscessus complex (M.abscessus,M.boletti,M.massiliense)

- Δεν υπάρχει αξιόπιστο θεραπευτικό σχήμα (φτωχή πρόγνωση)
- Η αγωγή αποσκοπεί σε υφεση νόσου και συμπτωμάτων
- Συνήθως υπάρχει επαγώγιμη ανθεκτικότητα ιδίως της μακρολίδης

- Ο συνδυασμός χειρουργικής και φαρμακευτικής θεραπείας (σε περιορισμένη νόσο) μπορεί να βοηθήσει

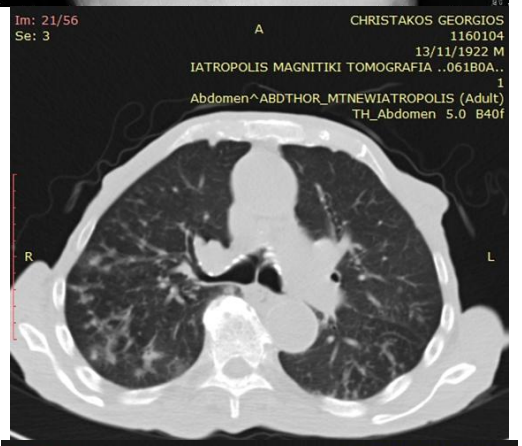
- **Αρχικά για τουλάχιστον 1 μήνα** ενδοφλεβίως σχήμα με μακρολίδη,αμικασίνη **και** 1-2 απο τιγεκυκλίνη,ιμιπενέμη,κεφοξιτίνη, λινεζολίδη

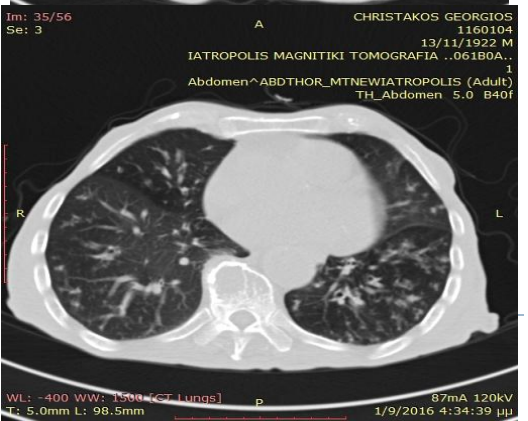
- **Στη συνέχεια** μακρολίδη και εισπνεόμενη αμικασίνη **και 1-3** απο λινεζολίδη,κλοφαζιμίνη,μινοκυκλίνη(δοξυκυκλίνη),μοξιφλοξασίνη,σουλφαμεθοξαζόλη

Εναλλακτικά

Τεδιζολίδη, βεδακιλίνη, κεφταζιδίμη/αβιβακτάμη, μεφλοκίνη, θειοριδαζίνη, σολιθρομυκίνη, ντελαμανίδη

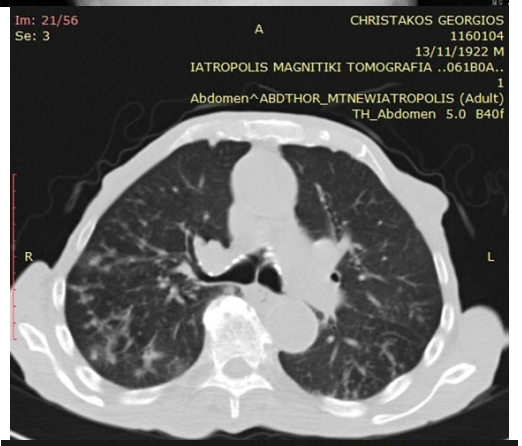
Στη θεραπεία για M.abscessus τι πρέπει να γνωρίζουμε απο τα παρακάτω?

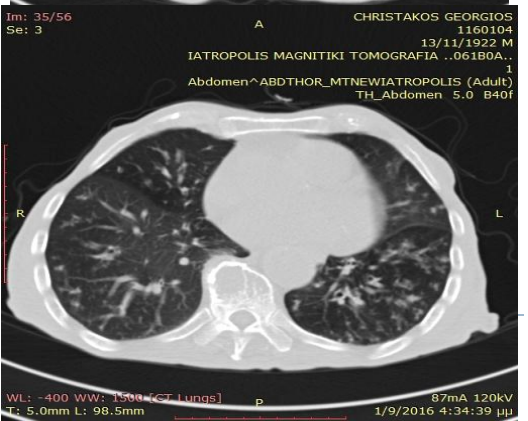




- Α. MIC κεφτριαξόνης
- Β. MIC ριφαμπουτίνης
- Γ. Διάρκεια επώασης κλαριθρομυκίνης στο test ευαισθησίας
- Δ. Μετάλλαξη στο 23S ribosomal RNA
- Ε. Γ+Δ
- ΣΤ. Β+Γ

Στη θεραπεία για M.abscessus τι πρέπει να γνωρίζουμε απο τα παρακάτω?





- Α. MIC κεφτριαξόνης
- Β. MIC ριφαμπουτίνης
- Γ. Διάρκεια επώασης κλαριθρομυκίνης στο test ευαισθησίας
- Δ. Μετάλλαξη στο 23S ribosomal RNA
- Ε. Γ+Δ
- ΣΤ. Β+Γ

BTS 2017

Κλαριθρομυκίνη
Ερμηνεία του ελέγχου ευαισθησίας-κρυφή ανθεκτικότητα

Table 7 Interpretation of extended clarithromycin susceptibility results for *Mycobacterium abscessus*

Clarithromycin susceptibility days 3–5	Clarithromycin susceptibility day 14	Genetic implication	*M. abscessus* subspecies	Macrolide susceptibility phenotype
Susceptible	Susceptible	Dysfunctional *erm*(41) gene	*M. a. massiliense*	Macrolide susceptible
Susceptible	Resistant	Functional *erm*(41) gene	*M. a. abscessus* *M. a. bolletii*	Inducible macrolide resistance
Resistant	Resistant	23S ribosomal RNA point mutation	Any	High-level constitutive macrolide resistance

BTS 2017

Susceptibility Testing
Fast-Growing: M. Abscessus

Agent	Susceptible (µg/mL)	Intermediate (µg/mL)	Resistant (µg/mL)
Amikacin (IV)	≤ 16	32	≥ 64
Cefoxitin	≤ 16	32 to 64	≥ 128
Ciprofloxacin	≤ 1	2	≥ 4
Clarithromycin	≤ 2	4	≥ 8
Doxycycline	≤ 1	2-4	≥ 8
Imipenem	≤ 4	8 to 16	≥ 32
Linezolid	≤ 8	16	≥ 32
Meropenem	≤ 4	8 to 16	≥ 32
Moxifloxacin	≤ 1	2	≥ 4
TMP/SMZ	≤ 2/38	--	≥ 4/76
Tobramycin	≤ 2	4	≥ 8

CLSL. *Performance Standards for Susceptibility Testing of Mycobateria*, Nocardia *spp., and Other Aerobic Actinomycetes.* 2018.

NTM – M.abscessus complex

M.abscessus,M.boletti,M.massiliense

BTS 2017

Table 8 Suggested antibiotic regimens for adults with *Mycobacterium abscessus*-pulmonary disease -

M. abscessus	Antibiotic regimen
Clarithromycin-sensitive isolates or inducible macrolide-resistant isolates	**Initial phase: ≥1 month*** intravenous amikacin 15 mg/kg daily or 3×per week† and intravenous tigecycline 50 mg twice daily and where tolerated intravenous imipenem 1 g twice daily and where tolerated oral clarithromycin 500 mg twice daily or oral azithromycin 250–500 mg daily **Continuation phase:** nebulised amikacin† and oral clarithromycin 500 mg twice daily or azithromycin 250–500 mg daily and 1–3 of the following antibiotics guided by drug susceptibility results and patient tolerance: oral clofazimine 50–100 mg daily‡ oral linezolid 600 mg daily or twice daily oral minocycline 100 mg twice daily oral moxifloxacin 400 mg daily oral cotrimoxazole 960 mg twice daily

NTM – M.abscessus complex

M.abscessus,M.boletti,M.massiliense

BTS 2017

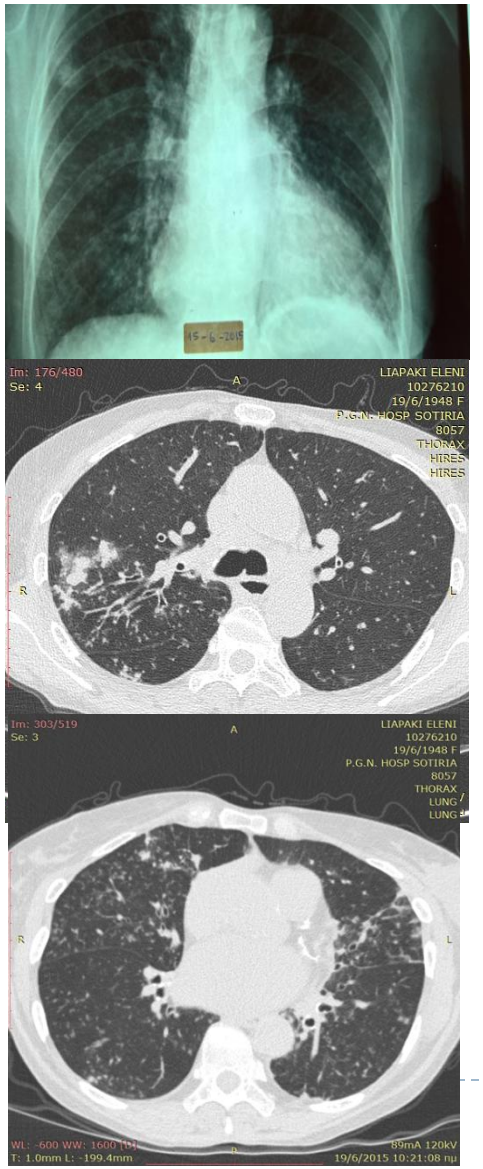
Constitutive macrolide-resistant isolates	**Initial phase: ≥1 month*** intravenous amikacin 15 mg/kg daily or 3×per week† and intravenous tigecycline 50 mg twice daily and where tolerated intravenous imipenem 1 g twice daily **Continuation phase:** nebulised amikacin† and 2–4 of the following antibiotics guided by drug susceptibility results and patient tolerance: oral clofazimine 50–100 mg daily‡ oral linezolid 600 mg daily or twice daily oral minocycline 100 mg twice daily oral moxifloxacin 400 mg daily oral cotrimoxazole 960 mg twice daily

*Due to the poorer response rates in patients with inducible or constitutive macrolide-resistant isolates and the greater efficacy of antibiotics administered through the intravenous route, -extending the duration of intravenous antibiotic therapy to 3–6 months in those that can tolerate it may be the most appropriate treatment strategy in this subgroup of patients.

†Substitute intravenous/nebulised amikacin with an alternative antibiotic if the *M. abscessus* is resistant to amikacin (ie, MIC >64 mg/L or known to have a 16S rRNA gene mutation conferring constitutive amikacin resistance).

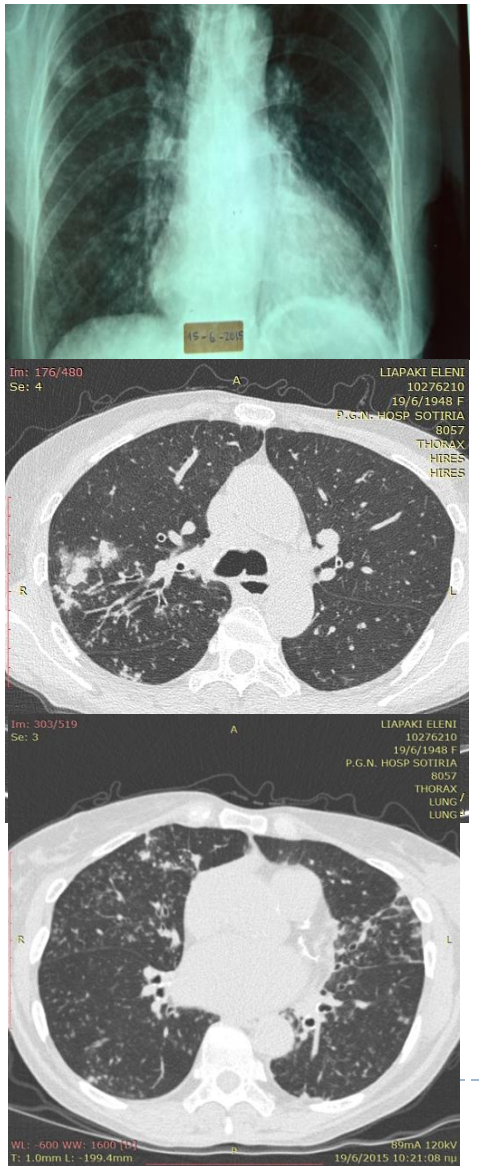
‡Start clofazimine during the initial phase of treatment if tolerated as steady state serum concentrations may not be reached until ≥30 days of treatment.

Μετά την αρνητικοποίηση των καλλιεργειών για NTM για πόσο χρόνο θα συνεχίζεται η θεραπεία?



- Α. 9 μήνες
- Β. 12 μήνες
- Γ. 6 μήνες
- Δ. 18 μήνες

Μετά την αρνητικοποίηση των καλλιεργειών για NTM για πόσο χρόνο θα συνεχίζεται η θεραπεία?



- Α. 9 μήνες
- Β. 12 μήνες
- Γ. 6 μήνες
- Δ. 18 μήνες

BTS 2017
ATS 2007

Προληπτικά-βοηθητικά μέτρα ιδιαίτερα επί προδιαθεσικών παραγόντων

- Αναπνευστική φυσιοθεραπεία
- Πρόληψη και θεραπεία ΓΟΠ(ύπνος με μαξιλάρι,οχι στα δεξιά,περιορισμός υγρών)
- Διακοπή καπνίσματος
- Θερμοκρασία νερού ≥ 54.4 C στον θερμοσίφωνα
- Αποφυγή εισπνοής αερολύματος ή σκόνης
- Τακτική αλλαγή της κεφαλής της ντουσιέρας
- Μηνιαίος καθαρισμός με χλωρίνη της κεφαλής της ντουσιέρας
- Αποφυγή κλειστής πισίνας
- Επαρκής θερμιδικά διατροφή και BMI
- Αερόβια άσκηση, γιόγκα

Philley and Griffith CLINICS IN CHEST MEDICINE March 2015

NTM – συμπεράσματα

- Κάθε NTM παρουσιάζει διαφορετική ικανότητα πρόκλησης νόσου
- Όταν υπάρχει νόσος,αυτή είναι βαρειά με φτωχή πρόγνωση
- Συνεχής αυξημένη επίπτωση-πρόβλημα δημόσιας υγείας
- Σε νοσούντες με ΧΑΠ,βρογχεκτασίες,κυστική ινωση, πνευμονοκονίωση,κυψελιδική πρωτεΐνωση,παλαιά φυματίωση,χρόνια εισρόφηση
- Δυσκολίες στη διάγνωση,απομόνωση σε αναπνευστικό δείγμα,δεν σημαίνει απαραίτητα νόσο
- Δυσκολίες στην απόφαση για εναρξη αλλά και περάτωση της θεραπείας, συχνές παρενέργειες
- Δυσκολίες στην επιλογή του θεραπευτικού σχήματος,δεν εχει βρεθεί ακόμη η κατάλληλη θεραπεία
- Συχνές υποτροπές και αναμολύνσεις

NTM - συμπεράσματα

- Η διάγνωση βασίζεται σε συμπτώματα,αξονικές θώρακος και καλλιέργειες
- Σε MAC, υψίστης σημασίας ειναι, η ευαισθησία σε μακρολίδη και αμικασίνη
- Σε μη απάντηση στη θεραπεία απαιτείται τουλάχιστον εισπνεόμενη αμικασίνη η/και κλοφαζιμίνη
- Συμπληρωματική χειρουργική θεραπεία σε εντοπισμένη νόσο
- Μηνιαίος ελεγχος πτυέλων,τουλάχιστον 12 μήνες αρνητικές καλλιέργειες
- Σε M.abscessus απαραίτητα γνώση υποτύπου,παρουσία erm και κατάλληλου ελέγχου ευαισθησίας
- Συνεργασία με εμπειρους συναδέλφους

Μακάρι να εχει TB και οχι Non-tuberculous mycobacteriosis !