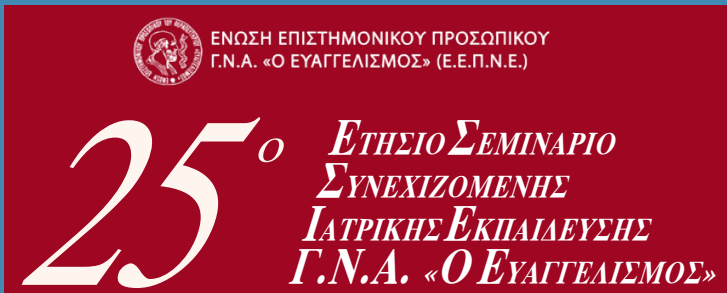


# Πνευμονική φυματίωση από άτυπα μυκοβακτηρίδια



Κωνσταντίνος Κότσιφας

Επιμελητής Α

Πνευμονολογική Κλινική



ΕΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ  
Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ» (Ε.Ε.Ρ.Ν.Ε.)

25<sup>ο</sup>

ΕΤΗΣΙΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ  
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ  
Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

**Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων με τις Χορηγούς Εταιρείες:**



NOVARTIS



astellas



WinMedica  
Serving Health for Life



GILEAD  
Advancing Therapeutics.  
Improving Lives.



MEDIWAY



Pfizer Oncology

SANDOZ

A Novartis  
Division



Bristol-Myers Squibb

abbvie



Abbott

AMGEN<sup>®</sup>



cardio  
innovation



GENESIS  
pharma

janssen

Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF ~~Johnson~~ Johnson



Pfizer Hospital



Boehringer  
Ingelheim



Lilly  
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ



SERVIER

Baxter



DEMO ABEE  
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ



emergy  
products



AENORASIS  
Innovation in Healthcare

Rontis<sup>®</sup>  
Driven by innovation

Specifar  
A Teva Company

Πόσους ασθενείς με NTM έχετε αντιμετωπίσει;

1. 0
2. 1-5
3. 6-20
4. >20

Τι προφυλάξεις απαιτούνται εάν φροντίζουμε  
ασθενή με NTM

1. Επαφής (γάντια, ποδιά, αντισηπτικό)
2. Σταγονιδίων (απλή χειρουργική μάσκα)
3. Αερογενής (Μάσκα N95)
4. Καμία. Τα NTM δεν μεταδίδονται από πάσχοντα

## Non Tuberculous Mycobacteria

- Μη Φυματιώδη Μυκοβακτηρίδια
  - Άτυπα Μυκοβακτηρίδια
  - Περιβαλλοντικά/ Ευκαιριακά Μυκοβακτηρίδια
- 
- Είδη μυκοβακτηριδίων εκτός Φυματίωσης, Λέπρας
  - Περί τα 180 είδη / μόνο ~ 15 παθογόνα
  - Διαδεδομένα στο υπαίθριο (νερό και χώμα)  
αλλά και στο οικιακό/αστικό περιβάλλον

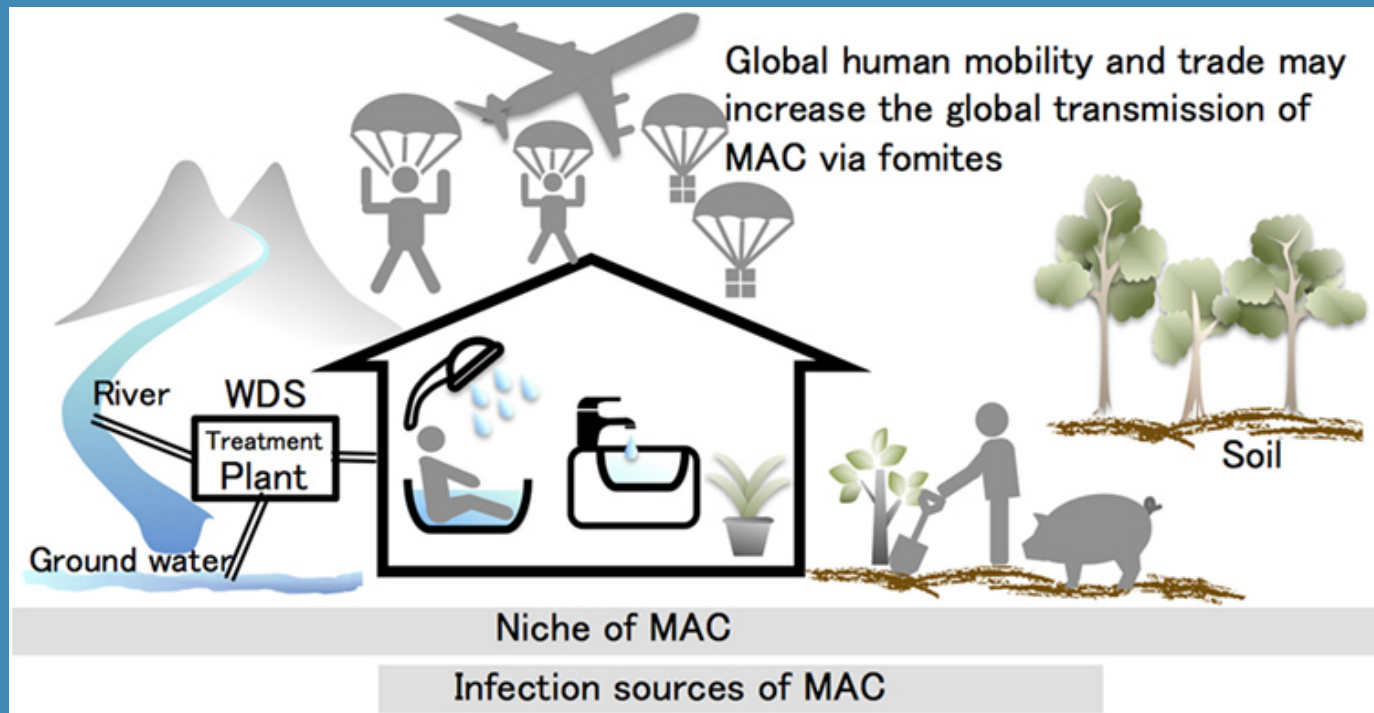
# Non Tuberculous Mycobacteria

Species	Reference
Slowly growing mycobacteria (colony formation $\geq 7$ days)	
<i>Mycobacterium avium</i>	Prince <i>et al.</i> 1989
<i>Mycobacterium intracellulare</i>	Prince <i>et al.</i> 1989
<i>Mycobacterium kansasii</i>	Lillo <i>et al.</i> 1990; Alcaide <i>et al.</i> 1997
<i>Mycobacterium xenopi</i>	Costrini <i>et al.</i> 1981
<i>Mycobacterium marinum</i>	Aubry <i>et al.</i> 2002
<i>Mycobacterium malmoense</i>	Zaugg <i>et al.</i> 1993
<i>Mycobacterium simiae</i>	Conger <i>et al.</i> 2004
Rapidly growing mycobacteria (colony formation 3–7 days)	
<i>Mycobacterium abscessus</i>	Wallace 1994; Wallace <i>et al.</i> 1998; Jonsson <i>et al.</i> 2007
<i>Mycobacterium chelonae</i>	Wallace 1994; Wallace <i>et al.</i> 1998; Uslan <i>et al.</i> 2006
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	Wallace 1994; Wallace <i>et al.</i> 1998

Η νόσηση σχετίζεται με:

- Περιβαλλοντική έκθεση
- Είδος του μυκοβακτηριδίου
- Ευαισθησία – προδιάθεση

# NTM sources



# Surrounded by mycobacteria: nontuberculous mycobacteria in the human environment



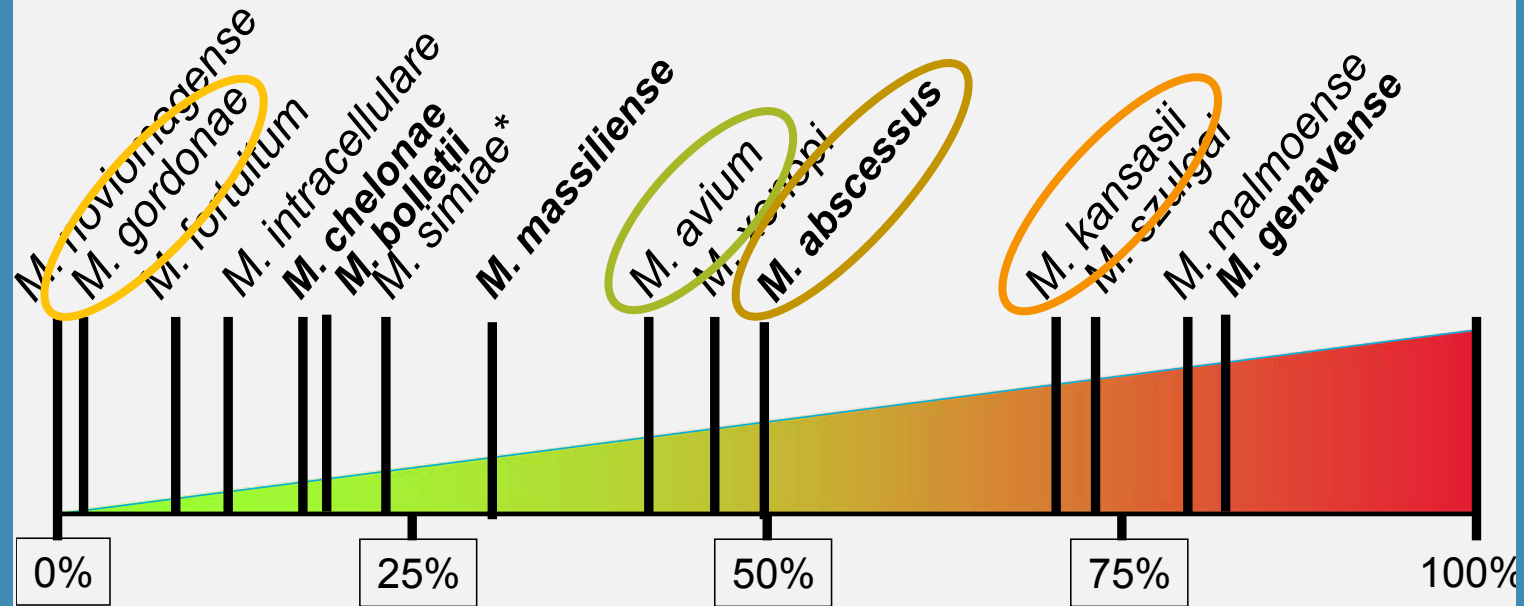
Factor	Impacts in habitats	
	Natural habitats	Engineered habitats
Hydrophobicity	Attach to particulates Biofilm formation Concentration at air : water interfaces Hydrocarbon utilization	Attach to surfaces Biofilm formation Antimicrobial resistance Hydrocarbon utilization
Growth at low pH	High numbers in acidic, brown water swamps and boreal (peat) soils	
Humic and fulvic acid growth stimulation	High numbers in acidic, brown water swamps and boreal (peat) soils	Growth in drinking water distribution systems and household plumbing
Temperature resistance	Survive in hot springs	Survive in buildings and home hot water systems

**Table 3** Factors influencing distribution of mycobacteria in natural and human engineered environments

J.O. Falkinham, III, J Appl Microbiol 2009



## Clinical relevance of pulmonary NTM isolates in NL



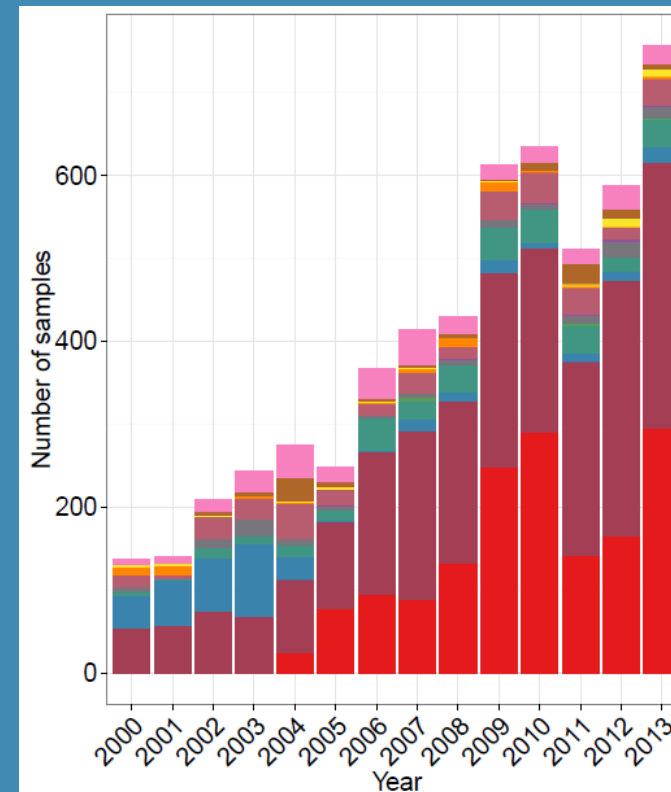
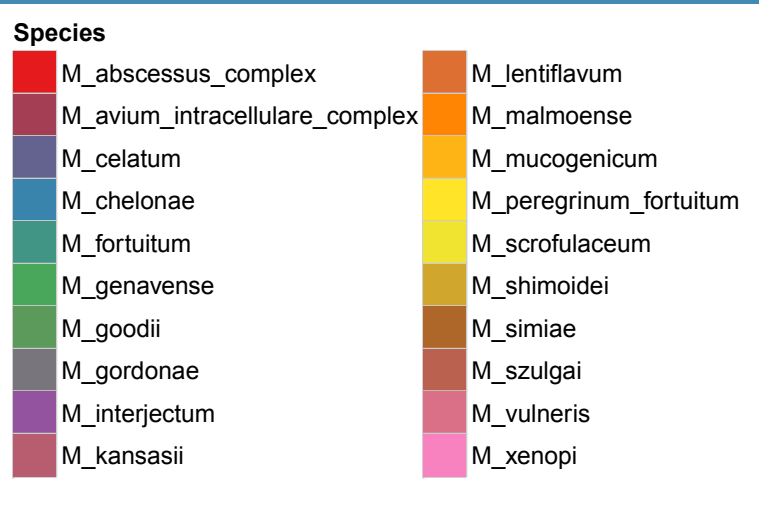
**Clinical relevance differs by species!**

(% of patients who met diagnostic criteria, per species)

Nomen est Omen

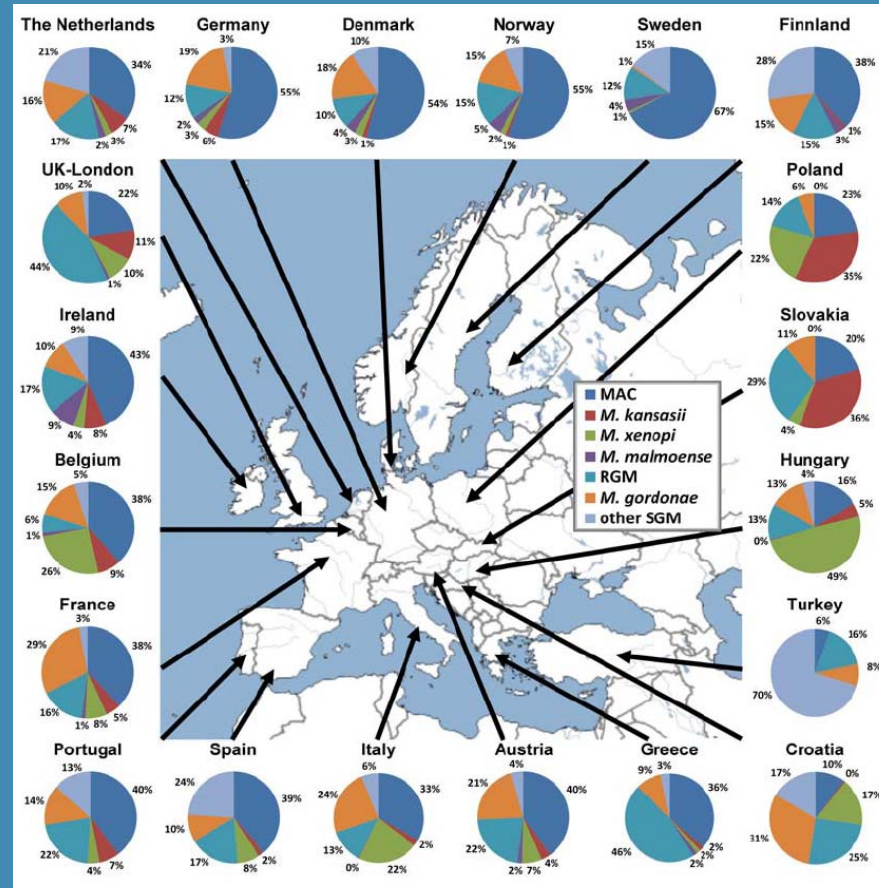
# Επιδημιολογικά δεδομένα

- Αυξανόμενη επίπτωση παγκοσμίως
- Η αύξηση αυτή φαίνεται αληθής



# Επιδημιολογικά δεδομένα

Η επίπτωση ποικίλει  
μεταξύ αλλά και  
εντός χωρών



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

Manika K et al. 2015



## EXECUTIVE SUMMARY

### Clinical data

- Seventy three patients received treatment for NTM pulmonary disease in the two major chest diseases hospital in Greece during the period 1990–2013.
- MAC was the leading cause of NTM disease in all time periods accounting for 63% of total cases.
- *M. kansasii* ranked second with 12.3% and RGM third with 11%.

### Relation to microbiological data

- NTM comprised 11% of the total number of mycobacterial species isolated during the period 2005–2013.
- 10.9% of detected NTM cases resulted in treatment initiation during the period 2005–2013.
- Although the annual number of isolated NTM was relatively stable, the ratio of treated/detected cases ranged from 1.4 in 2005 to  $\geq 18\%$  in the years 2011, 2012 and 2013.
- The ratio of treated/detected cases over the study period this ratio was 17.3% for MAC, 22.6% for *M. kansasii* and 3% for RGM.
- The ratio of treated/detected cases was significantly lower for RGM than for MAC and *M. kansasii*.

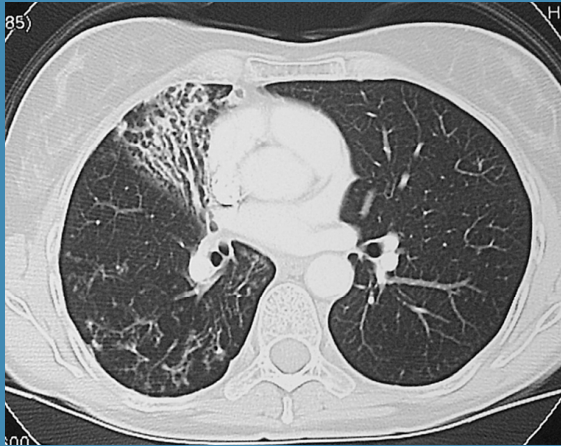
## Κλινικό φάσμα

- Διάσπαρτη λοίμωξη σε ανοσοκατεσταλμένους
  - Συνηθέστερα προχωρημένη HIV λοίμωξη
- Λεμφαδενίτιδα τραχήλου
- Λοίμωξη δέρματος/ μαλακών μορίων
- Πνευμονική λοίμωξη

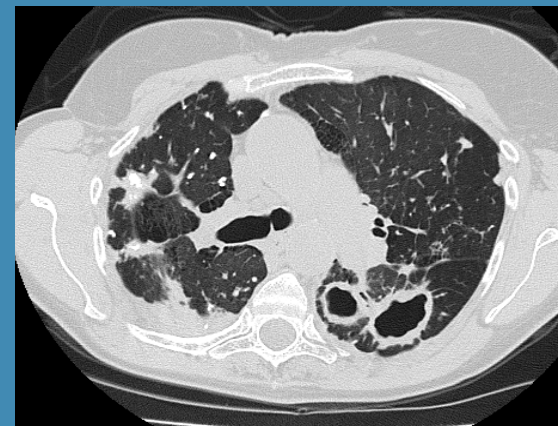
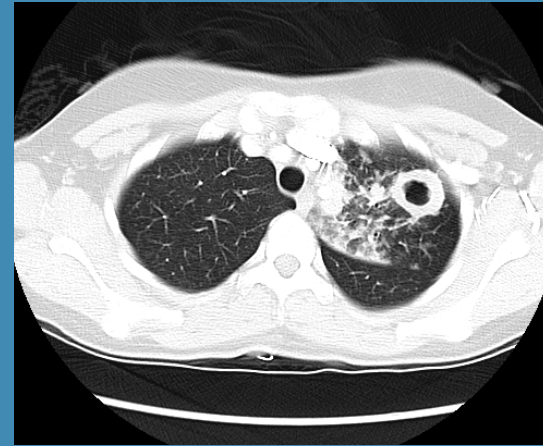
Τι από τα παρακάτω δεν προκαλείται από τα NTM

1. Πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας
2. Παρεγχυματικά οζίδια
3. Κοιλοτικές βλάβες
4. Βρογχεκτασίες
5. Όλα τα παραπάνω είναι πιθανά

## NTM – Φάσμα πνευμονικής προσβολής



**Nodular/Bronchiectatic**



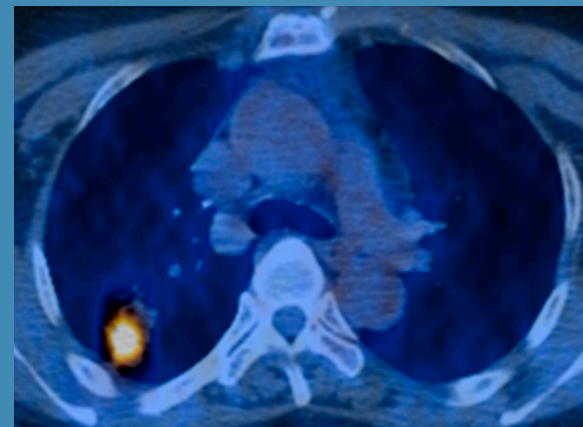
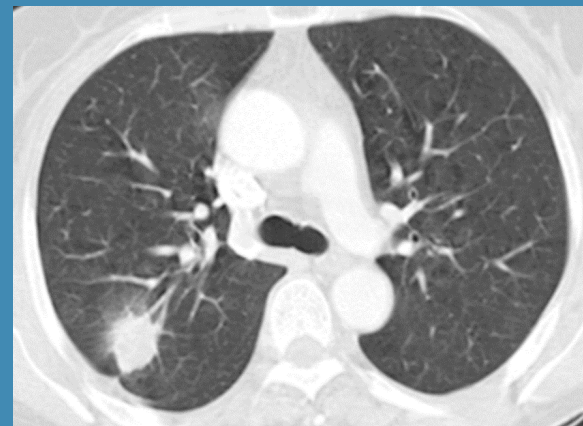
**Fibro/Cavitary**



# NTM – Φάσμα πνευμονικής προσβολής



HSP



SPN



Ποιος δεν είναι προδιαθεσικός παράγοντας για  
πνευμονική λοίμωξη από NTM

1. Ηλικία
2. Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια
3. Βρογχεκτασίες
4. Σακχαρώδης Διαβήτης
5. Σωματότυπος

# Προδιαθεσικοί παράγοντες

Περιβαλλοντική έκθεση

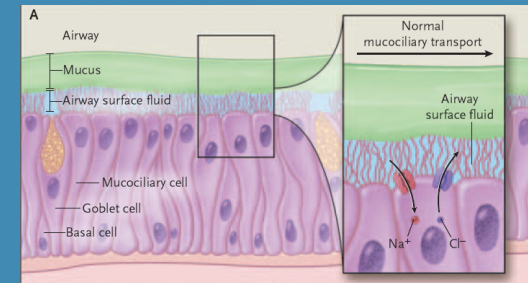


Ηλικία (50-70)

Κάπνισμα

ΓΟΠ

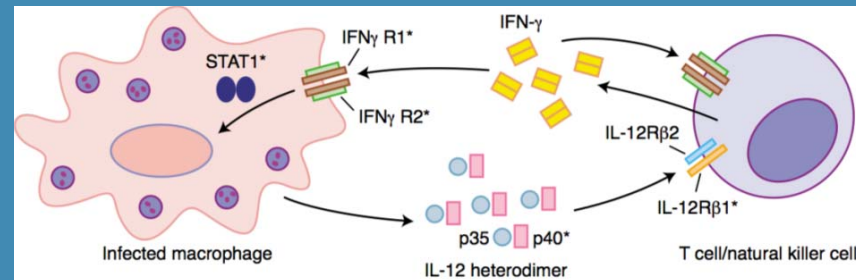
CF (CFTR mutations), PCD



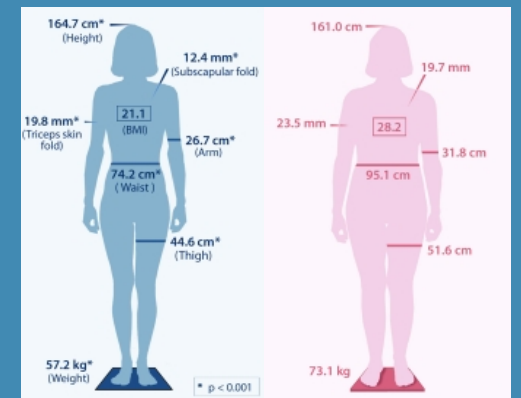
Δομικές βλάβες (BXS, COPD)



Διαταραχές ανοσίας (IFN $\gamma$ , IL10, IL12..)



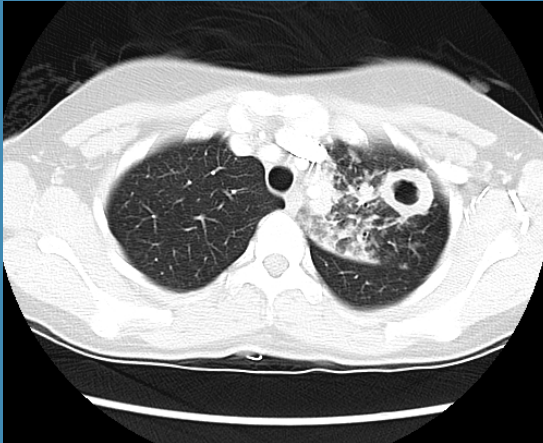
Σωματότυπος



## Κλινικές εκδηλώσεις

- Βήχας, Απόχρεμψη, Αιμόπτυση
- Πυρετός, Εφιδρώσεις
- Κακουχία, Απώλεια βάρους
- Πιο ήπιες και με βραδύτερη εξέλιξη από κλασική φυματίωση
- Σε προϋπάρχουσα πνευμονοπάθεια δεν είναι αυτονόητη η απόδοση των συμπτωμάτων στα NTM...

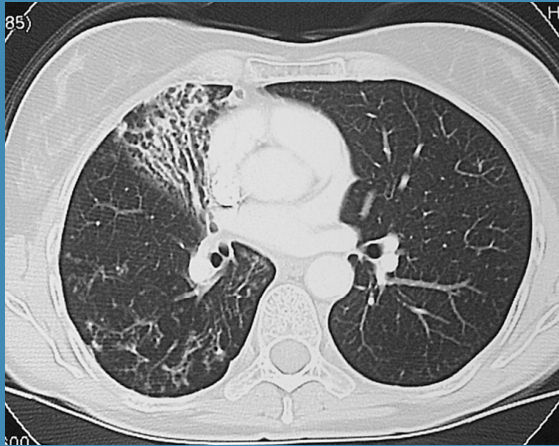
# NTM – Φάσμα πνευμονικής προσβολής



## Fibro/Cavitary

- ♂ 50-70 ετών καπνιστής
- COPD, Πυριτίαση, Ίνωση
- Όμοια με TB αλλά πιο αργής εξέλιξης
- Κοιλοτικές βλάβες άνω λοβών
- Z-N & Καλλιέργεια +

# NTM – Φάσμα πνευμονικής προσβολής



## Nodular/Bronchiectatic

- ♀ >60 ετών μη καπνίστρια
- Χωρίς προϋπάρχουσα πνευμονοπάθεια
- ↓BMI, σκολίωση, pectus excavatum, πρόπτωση μιτροειδούς
- Παρατεταμένος βήχας, κόπωση, απώλεια βάρους
- Οζίδια, tree in bud, βρογχεκτασίες μέσου και γλωσσίδας
- ↓ απόδοση Z-N/ Καλλιέργειας
- Διάγνωση με BAL

Ποιο από τα παρακάτω θέτει διάγνωση NTM  
πνευμονικής νόσου

1. Καλλιέργεια NTM σε ένα δείγμα πτυέλων
2. Καλλιέργεια του ίδου στελέχους NTM σε δύο δείγματα πτυέλων
3. Καλλιέργεια NTM σε βρογχοσκοπικό δείγμα
4. Κανένα από τα παραπάνω

## Διάγνωση

### Box 1 Clinical and microbiological criteria for diagnosing non-tuberculous mycobacterial lung disease (modified with permission from Griffith *et al*<sup>1</sup>)

#### Clinical (both required)

1. Pulmonary symptoms, nodular or cavitary opacities on chest radiograph, or a high-resolution CT scan that shows multifocal bronchiectasis with multiple small nodules.  
and
2. Appropriate exclusion of other diagnoses.

#### Microbiological

1. Positive culture results from at least two separate expectorated sputum samples; if the results are non-diagnostic, consider repeat sputum AFB smears and cultures.  
or
2. Positive culture results from at least one bronchial wash or lavage.  
or
3. Transbronchial or other lung biopsy with mycobacterial histopathological features (granulomatous inflammation or AFB) and positive culture for NTM or biopsy showing mycobacterial histopathological features (granulomatous inflammation or AFB) and one or more sputum or bronchial washings that are culture-positive for NTM.

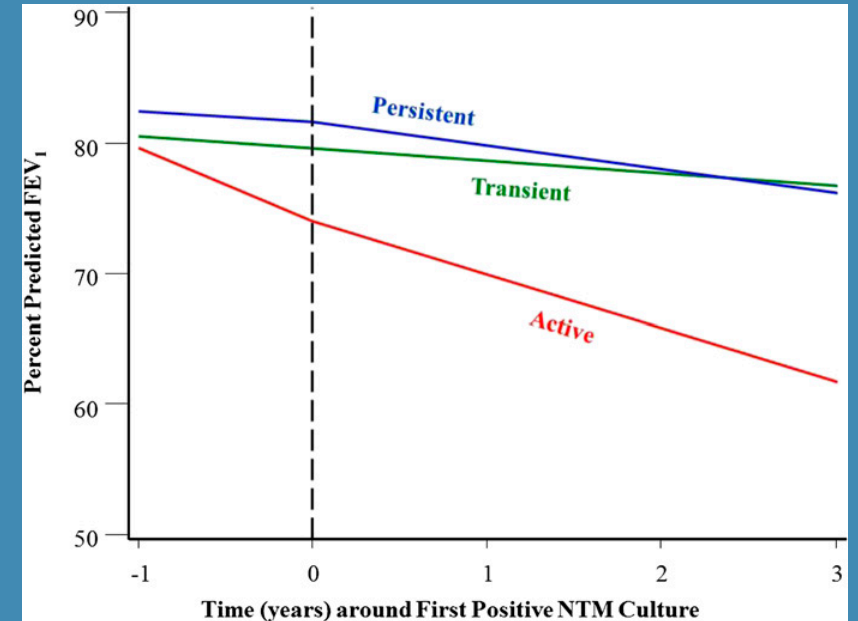
Reprinted with permission of the American Thoracic Society.

# Διάγνωση

Απομόνωση NTM σε καλλιέργεια πτυέλων...

- Επιμόλυνση ?
  - Περιστασιακή (casual) εμφάνιση ?
  - Αποικισμός ?
  - Νόσος ?
- 
- Στέλνουμε  $\geq 3$  πτύελα ή Βρογχοσκοπήση
  - Ενημερώνουμε το εργαστήριο
  - Σε υποψία αλλά όχι τεκμηρίωση νόσου παρακολουθούμε:
    - Κλινικά, απεικονιστικά, μικροβιολογικά

First + NTM in CF



Martiniano SL AnnATS 2014

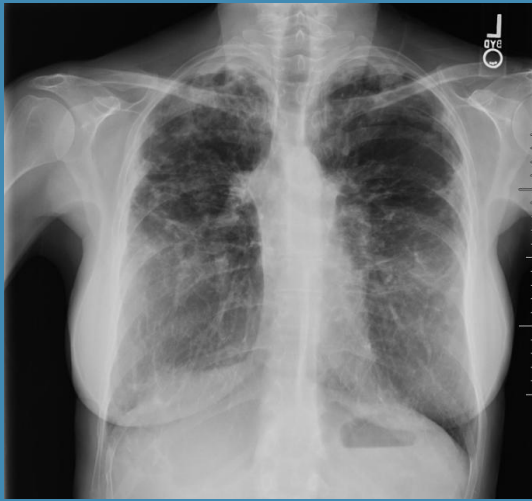


## Θεραπεία



- Γυναίκα 62 ετών με βρογχεκτασίες άμφω, χρόνια παραγωγικό βήχα και δύσπνοια προσπάθειας
- Ανάπτυξη M. abscessus σε δύο δείγματα πτυέλων
- Ανάπτυξη Pseudomonas και Klebsiella σε αντίστοιχα πτύελα
- Λαμβάνει LABA LAMA ICS
- Τι αγωγή ξεκινάμε;

## Θεραπεία



1. Έναντι *M. abscessus*
2. Εκρίζωση *Pseudomonas*
3. Μακροχρόνια μακρολίδη
4. Φυσιοθεραπεία και νεφελοποιήσεις με HS 3%

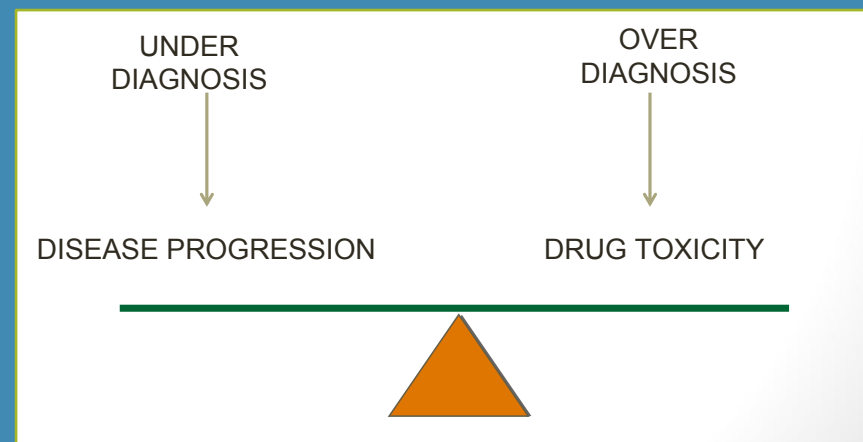


## Ερωτήματα στη Θεραπεία των NTM

1. Μπορώ να βελτιστοποιήσω την υποκείμενη παθολογία και συννοσηρότητα;
2. Μήπως το φορτίο της θεραπείας είναι βαρύτερο του φορτίου της ασθένειας;
3. Είναι ο ασθενής πρόθυμος και ικανός να τεθεί σε ένα πολυφαρμακευτικό σχήμα για  $> 1$  έτος;
4. Υπάρχει δυνατότητα χειρουργικής εξαίρεσης της πάσχουσας περιοχής;
5. Θα δώσω εγώ θεραπεία ή θα παραπέμψω τον ασθενή σε εξειδικευμένο κέντρο;

# Θεραπεία

- Είδος Μυκοβακτηριδίου
  - Παθογονικότητα, Επιλογή αντιβιοτικών
- Μορφή πνευμονικής νόσου
  - Κοιλότητες vs Βρογχεϊτασίες
- Βαρύτητα και Εξέλιξη και νόσου
- Κατάσταση ασθενούς
  - Δυνατότητα και προθυμία να λάβει θεραπεία



Τι από τα παρακάτω σχετικά με τη θεραπεία των NTM είναι αληθές

1. Είναι σκόπιμο οι ασθενείς με NTM να παρακολουθούνται σε συνεργασία με ειδικευμένο στο νόσημα ιατρό.
2. Μονοθεραπεία με μακρολίδη ενδείνυται σε βρογχεκτασίες και ήπια λοίμωξη από MAC
3. Το κλασσικό 4πλό αντιφυματικό σχήμα καλύπτει τις περισσότερες λοιμώξεις από NTM
4. Η αγωγή καθορίζεται από τα αποτελέσματα του τεστ ευαισθησίας στα φάρμακα του σχεδιαζόμενου σχήματος

## Θεραπεία – Βασικές Αρχές

- Τουλάχιστον 3 φάρμακα
- Διαφορετική αγωγή για κάθε NTM
  - μικρή ως καθόλου συνάφεια με την αγωγή της κλασικής TB
- Για κάθε NTM υπάρχουν ένα ή δύο κρίσιμα φάρμακα που υποστηρίζουν το υπόλοιπο σχήμα
- Τεστ ευαισθησίας με περιορισμένες και συγκεκριμένες ενδείξεις
  - Ασταθής in vitro – in vivo συσχέτιση

## Θεραπεία – Βασικές Αρχές

- Κλινική, ακτινολογική και βακτηριολογική παρακολούθηση
  - Ανά 1-3 μήνες κατά τη διάρκεια της θεραπείας και συνέχιση μετά το τέλος της
  - Κίνδυνος υποτροπής / αναμόλυνσης
- Διάρκεια θεραπείας 12 μήνες μετά την αρνητικοποίηση των πτυέλων... συνήθως ~ 18 μήνες
- Προβλήματα συμμόρφωσης και παρενεργειών...

## Θεραπευτικά σχήματα

### MAC Complex

- Φάρμακο κλειδί η μακρολίδη / Ποτέ μονοθεραπεία
- Τεστ ευαισθησίας σε μακρολίδη καθοριστικό
- CLA 500mgx2 + EMB 15-25mg/kg + RIF 600mgx2 (3-7/w)
- Σε σοβαρή λοίμωξη:
  - Καθημερινή αγωγή  $\pm$
  - Επιπρόσθετη αμινογλυκοσίδη (μετά τεστ ευαισθησίας) για 3 μήνες



## Θεραπευτικά σχήματα

### MAC Complex

- Επιτυχής θεραπεία σε 60-85%
- Κίνδυνος υποτροπής ως 50% → 75% από νέα στελέχη
- Σε αντοχή στη μακρολίδη/ μη βελτίωση/ υποτροπή...

### Παραπομπή σε ειδικό κέντρο

- Δεύτερης ? γραμμής φάρμακα: Εισπνεόμενη Αμικασίνη, Κινολόνη, Κλοφαζιμίνη...

## Θεραπευτικά σχήματα

### **M. kansasii**

- Φάρμακο κλειδί η Ριφαμπικίνη
- Μόνη και Απαραίτητη ένδειξη για τεστ ευαισθησίας
- RIF + EMB + INH or Macrolide
- Διάρκεια 9-12 μήνες συνήθως αριετή
- Σε ευαισθησία στη RIF ως και 100% θεραπεία

## Θεραπευτικά σχήματα

### **Mycobacterium abscessus complex**

1. *M abscessus* subsp *abscessus*
2. *M a. boletii*
  - Συνήθως αντοχή στις μακρολίδες, αρνητικοποίηση πτυέλων ~ 25-40%
3. *M a. massiliense*
  - συνήθως ευαίσθητο σε μακρολίδες, αρνητικοποίηση πτυέλων ~ 90%

Σημασία ταυτοποίησης στο υποείδος και  
ελέγχου επαγωγής αντοχής στις μακρολίδες

## Θεραπευτικά σχήματα

### **Mycobacterium abscessus complex (clarithromycin sensitive)**

#### **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 co-trimoxazole 960 mg twice daily

Susceptibility testing for *M. abscessus* should include at least clarithromycin, cefoxitin and amikacin (and preferably also tigecycline, imipenem, minocycline, doxycycline, moxifloxacin, linezolid, co-trimoxazole and clofazimine if a validated method is available) to guide, but not dictate, treatment regimens. (Grade D)

## Θεραπεία - Ερωτήματα

1. Μπορώ να βελτιστοποιήσω την υποκείμενη παθολογία και συννοσηρότητα;
2. Μήπως το φορτίο της θεραπείας είναι βαρύτερο του φορτίου της ασθένειας;
3. Είναι ο ασθενής πρόθυμος και ικανός να τεθεί σε ένα πολυφαρμακευτικό σχήμα για  $> 1$  έτος;
4. Υπάρχει δυνατότητα χειρουργικής εξαίρεσης της πάσχουσας περιοχής;
5. Θα δώσω εγώ θεραπεία ή θα παραπέμψω τον ασθενή σε εξειδικευμένο κέντρο;

## Θεραπεία Εναλλακτικές - Νεότερες επιλογές

- Liposomal Amikacin for Inhalation
- Bedaquiline
- Clofazimine - Amikacin
- IFN- $\gamma$
- Solithromycin
- Avibactam
  
- Χειρουργική εξαίρεση

*Proper management requires greater expertise than is needed for treatment of tuberculosis, first to decide who needs to be treated and second to determine which drug regimens to use.*

**State of the Art** \_\_\_\_\_

**Nontuberculous Mycobacteria and Associated Diseases<sup>1,2</sup>**

**EMANUEL WOLINSKY**

AMERICAN REVIEW OF RESPIRATORY DISEASE, VOLUME 119, 1979



*G Mordillo  
Wildlife*