

Atipik Mikobakteri Enfeksiyonların Yönetimi Tedavi

Dr Hasip KAHRAMAN
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji AD

Tüberküloz dışı mikobakteriler (TDM)

- *Mycobacterium tuberculosis* kompleksine

- *M. tuberculosis*
- *M. bovis*
- *M. africanum*
- *M. microti*

- *M. leprae*

ait olmayan mikobakteri türleri

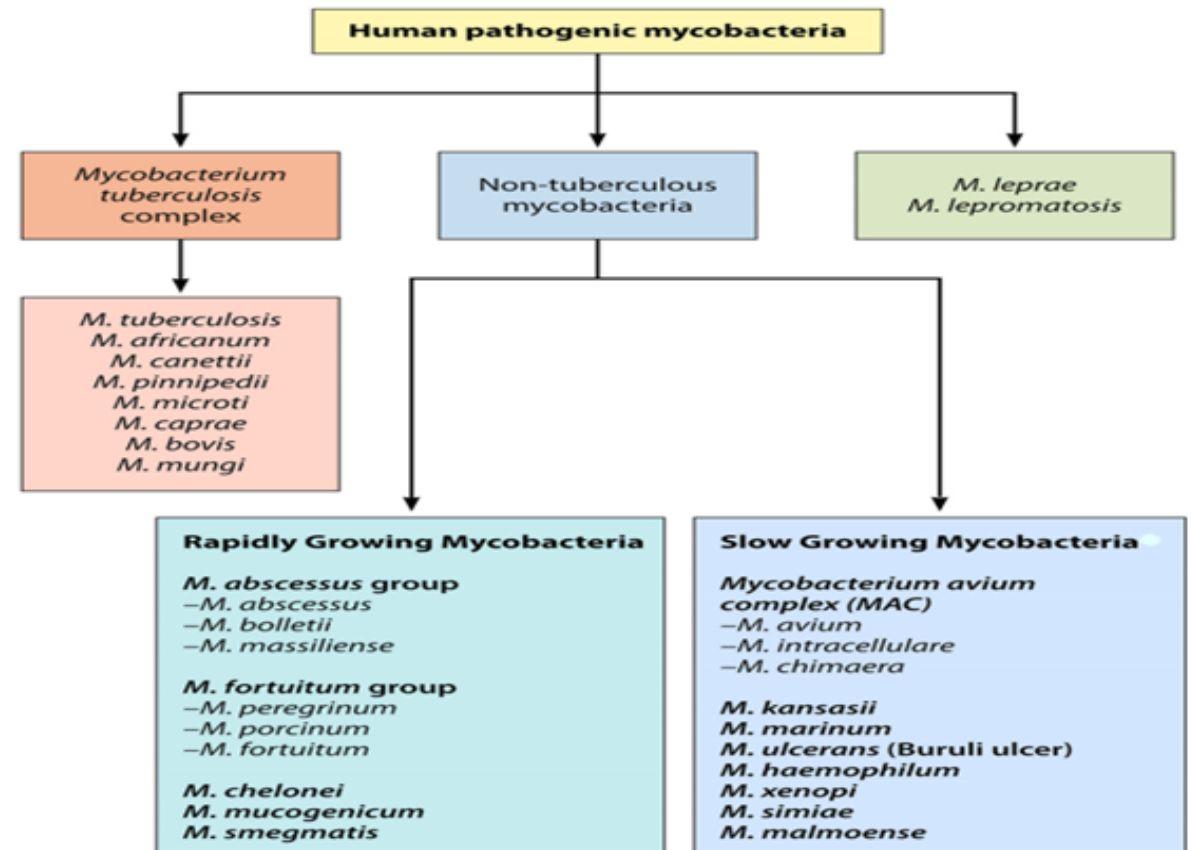
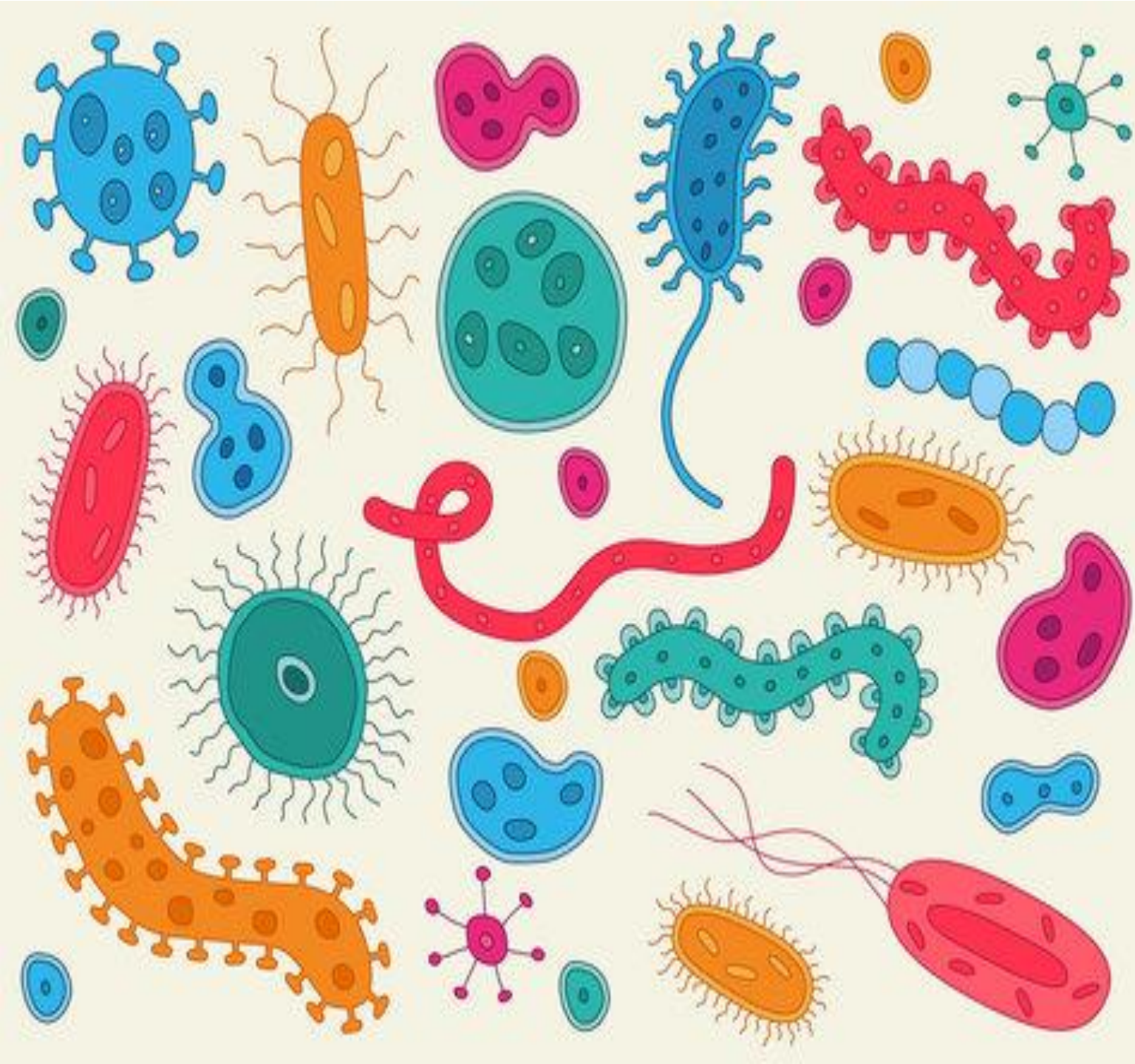


FIG 1 Classification of major pathogenic mycobacteria.

İnsanlarda en sık hastalık yapan TDM türleri

- Yavaş üreyenler
 - *M. avium* kompleks (MAK)
 - *M. kansasii*
 - *M. xenopi*
 - *M. ulcerans*
- Hızlı üreyenler
 - *M. abscessus* kompleks
 - *M. fortuitum*

Bu etkenler dışında çok sayıda TDM türü insanlarda hastalık etkeni olarak tanımlanmış



seni  hiç

SEVMİYORUM

SÜT OĞLAN

babanı da
SEVMEZDİM

 ZATEN

Mikobakteri enfeksiyonları neden önemli

- Doğada yaygın olarak bulunuyor (toprak, su vb.)
- Serbest yaşayan organizmalardır
- Önemli bir mortalite ve morbidite nedeni
- Tanısı ve tedavisi zor
- Saptanma sıklığı giderek artıyor

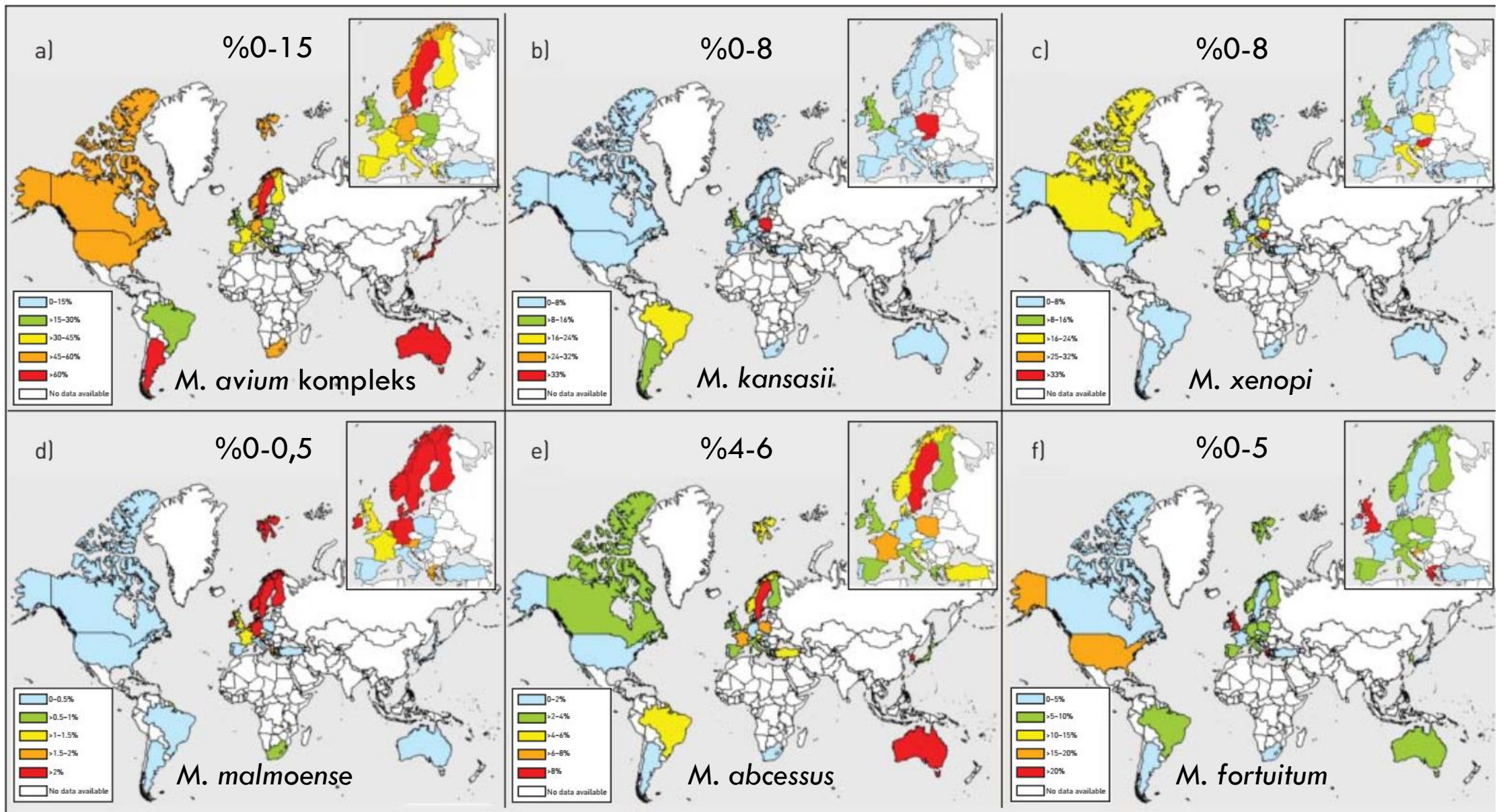


Saptanma sıklığı neden artıyor?

- Ortalama yaşam sürelerinin artması
- Kronik hastalık yükünün artması
- İmmün baskılayıcı ilaçlara maruziyetin artması
- Mikobakteriyel testlerin yaygınlaşması
- Etken farkındalığının artması

Epidemiyoloji

- Bugüne kadar yaklaşık 200 TDM türünü tanımlanmıştır
- Gelişmiş ülkelerde
 - Atipik mikobakteri enfeksiyonları > tüberküloz
 - Görülme sıklığı 100.000'de 5-10
 - >65 yaş popülasyonda ise 100.000'de >40



Ülkemizde dağılım nasıl

Nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary specimens between 2004 and 2009: causative agent or not?

Can Bicmen¹, Meral Coskun¹, Ayрыз T. Gunduz¹, Gunes Senol¹, A. Kadri Cirak², Gultekin Tibet²

¹Microbiology and Clinical Microbiology Laboratory, Dr. Suat Seren Training and Research Hospital for Chest Diseases and Chest Surgery, Yenisehir, Izmir 35110, Turkey;

²Tuberculosis and Chest Diseases Clinic, Dr. Suat Seren Training and Research Hospital for Chest Diseases and Chest Surgery,

M. avium kompleks, *M. abscessus*, *M. kansasii*

Non-tuberculous mycobacteria infection: 75 cases

Aylin BABALIK¹, Tülin KUYUCU¹, Emine N. ORDU¹, Dilek ERNAM¹, Mualla PARTAL¹, Kaya KÖKSALAN²

¹ SB Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul,

² İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İstanbul.

M. abscessus, *M. avium* kompleks, *M. kansasii*

Özgün Çalışma/Original Article

Mikrobiyol Bul 2012; 46(4): 560-567

Ulusal Tüberküloz Referans Laboratuvarında 2009-2010 Yıllarında Tespit Edilen Tüberküloz Dışı Mikobakterilerin Dağılımlarının İrdelenmesi

M. fortuitum, *M. abscessus*, *M. gordonae*



flora

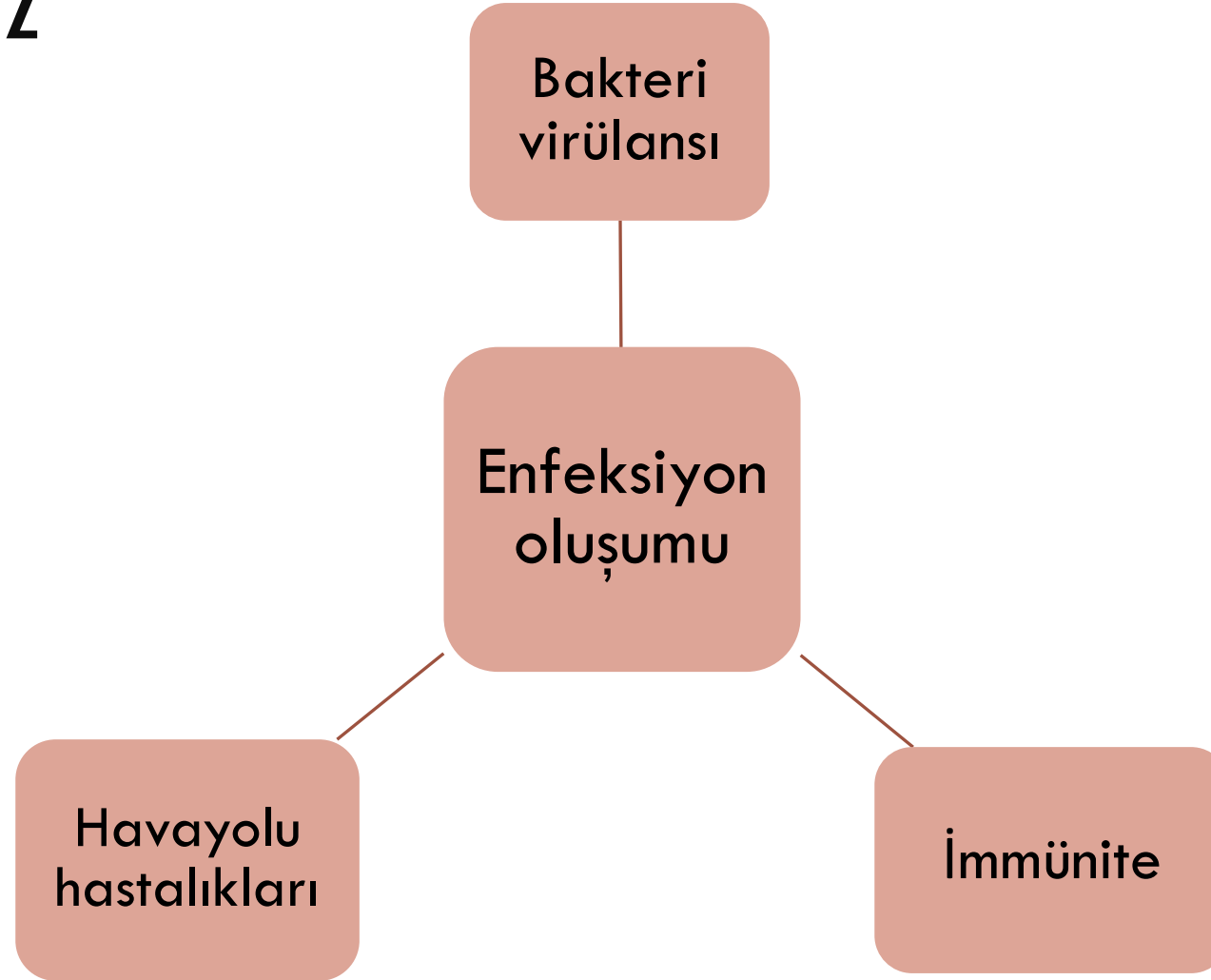
RESEARCH ARTICLE / KLİNİK ÇALIŞMA

FLORA 2021;26(4):670-678 • 10.5578/flora.20219612

Epidemiology of Opportunistic Pathogen Nontuberculous Mycobacteria in a Referral Hospital in Ankara

M. avium kompleks, *M. fortuitum*, *M. abscessus*

Patogenez



Risk faktörleri

Pulmoner mikobakteri enfeksiyonu

- Bronşektazi
- KOAH
- Astım
- Geçirilmiş TB
- Kadın cinsiyet (>50 yaş)
- Kistik fibrozis

Yaygın mikobakteri enfeksiyonu

- Primer immün yetmezlikler
- Edinilmiş immün yetmezlikler
 - HIV
 - Malignite
 - Solid organ tümörleri
 - Romatoid artrit
 - İmmün supresif tedaviler

Cassidy PM, et al. Clinical Infectious Diseases 2009; 49:e124–9
Matsuyama M, et al Respiratoryinvestigation61(2023)135e148

Kötü prognoz

- >65 yaş
- Erkek cinsiyet
- Düşük vücut kitle endeksi ($<18.5 \text{ kg/m}^2$)
- Malignite varlığı
- Bilateral akciğer tutulumu
- Fibrokaviter hastalık

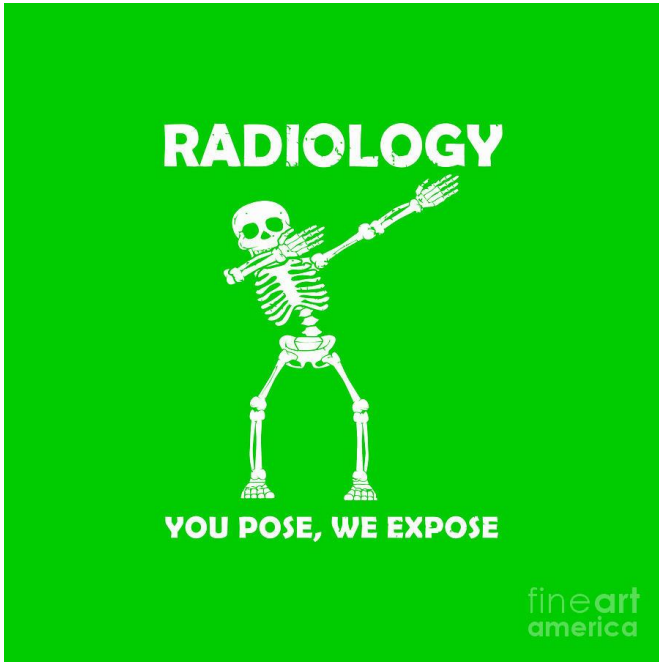
Klinik



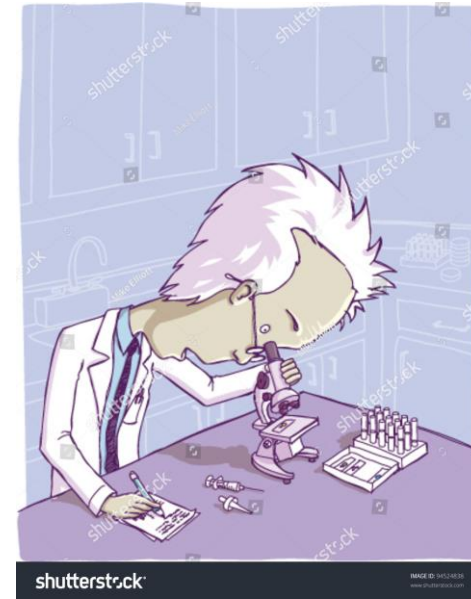
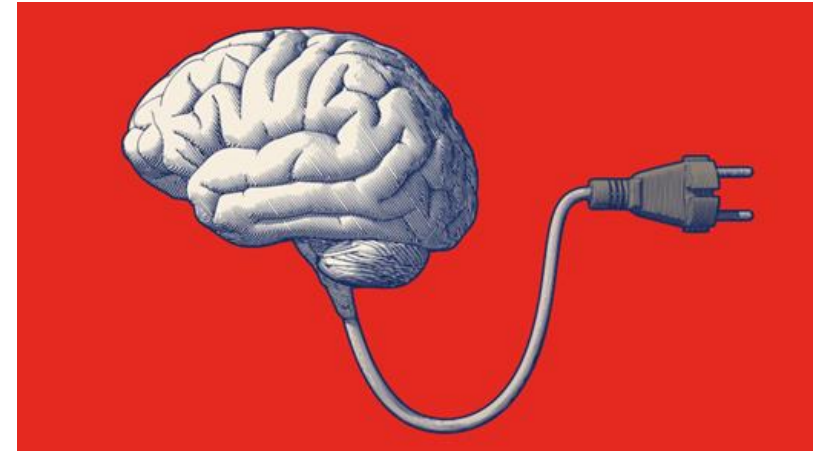
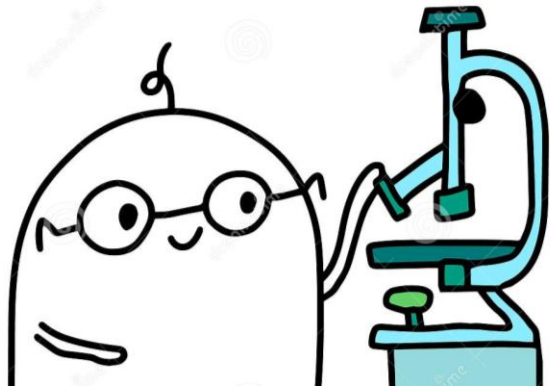
- En sık tutulum yeri
- Ateş yüksekliği
- Öksürük, balgam
- Gece terlemesi
- Kilo kaybı
- Görüntüleme
 - Nodüler/bronşektatik
 - Kaviter tutulum***

Klinik

- Akciğer dışı tutulum
 - Cilt/yumuşak doku
 - Lenf nodu tutulumu
 - Osteoartiküler tutulum
 - Cerrahi alan enfeksiyonu
 - Santral venöz kateter ilişkili enfeksiyonlar
 - Protez enfeksiyonları
 - Yaygın hastalık
- Ateş yüksekliği
- Gece terlemesi, kilo kaybı
- Tutulum bölgesine spesifik bulgular



Pathologist



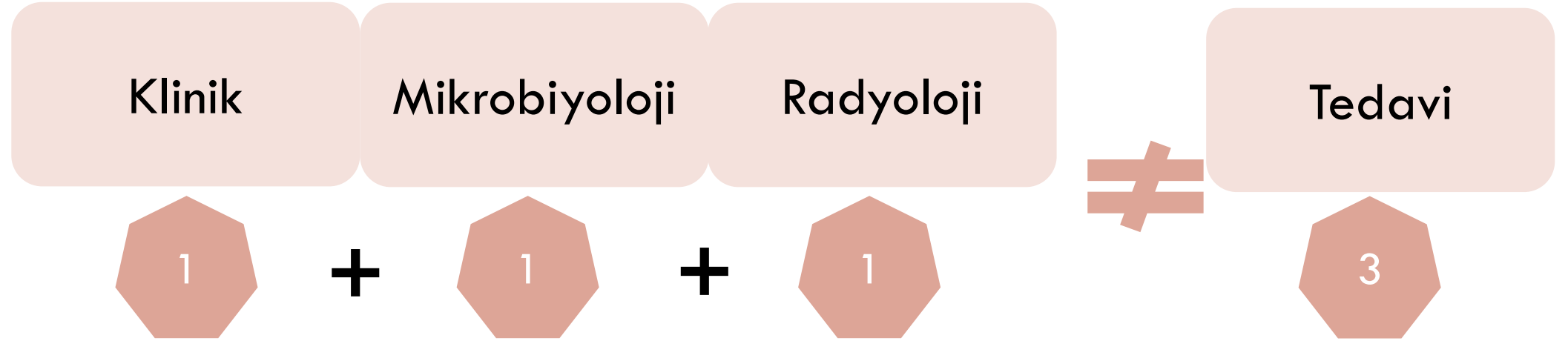
Akciğer tutulumu olan
olgularda tanı



Akciğer dışı tutulumda tanı



Tanı



- Tanı kriterlerine ek olarak
- Mikroorganizmanın patojenitesi
- Tedavinin riskleri ve avantajları

The natural history of non-cavitary nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease



Byoung Soo Kwon^a, Jun Hee Lee^b, Younsuck Koh^a, Woo-Sung Kim^a, Jin-Woo Song^a,
Yeon-Mok Oh^a, Sang-Do Lee^a, Sei Won Lee^a, Jae-Seung Lee^a, Chae-Man Lim^a, Chang-Min Choi^a,
Jin-Won Huh^a, Sang-Bum Hong^a, Tae Sun Shim^a, Kyung-Wook Jo^{a,*}

^a Division of Pulmonology and Critical Care Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Centre, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, 05505, Seoul, South Korea

^b University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, 05505, Seoul, South Korea

- 2000-2013 yılları arasındaki
- MAK'a bağlı gelişen kaviter tutulumu olmayan
- 551 hasta, ortalama izlem süresi 5.8 yıl
- İlerleyici hastalığı olan 323 (%58.6) olguya ilk 3 yıl içinde tedavi
 - Sistemik semptomu olanlara veya ≥ 4 lob tutulumu olanlara tedavi başlanmış
- Tedavi başlanmayan 228 (%41.4) olgu stabil grup

1,329 patients met the ATS criteria for MAC lung disease between March 2000 and December 2013, and were followed up to December 2017

Excluded (n = 564):
Unclassifiable (n = 283)
CNB type (n = 144)
FC type (n = 137)
No chest CT data (n = 9)

765 patients with MAC lung disease whose CT findings showed the NC-NB type

Excluded (n = 214)
Follow up duration <3 years (n = 192)
Insufficient data, including transfer out (n = 11)
Loss to follow-up (n = 11)

551 patients with NC-NB MAC lung disease with follow up duration ≥ 3 years

323 patients with progressive group

228 patients with stationary group

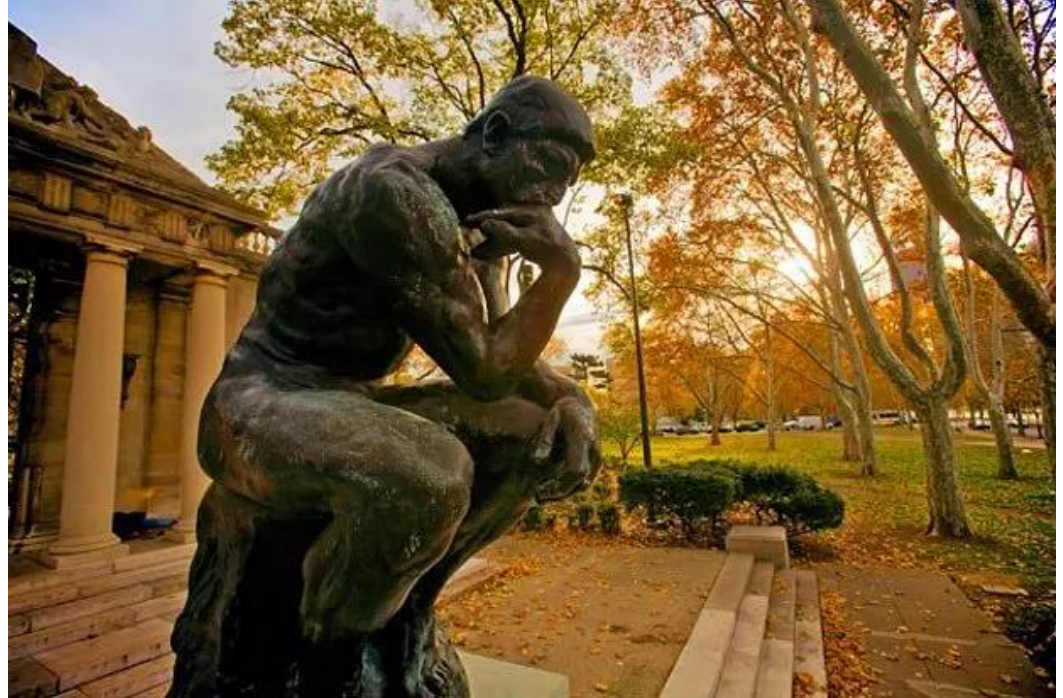
25 patients were started on treatment more than 3 years after diagnosis

203 patients did not receive treatment

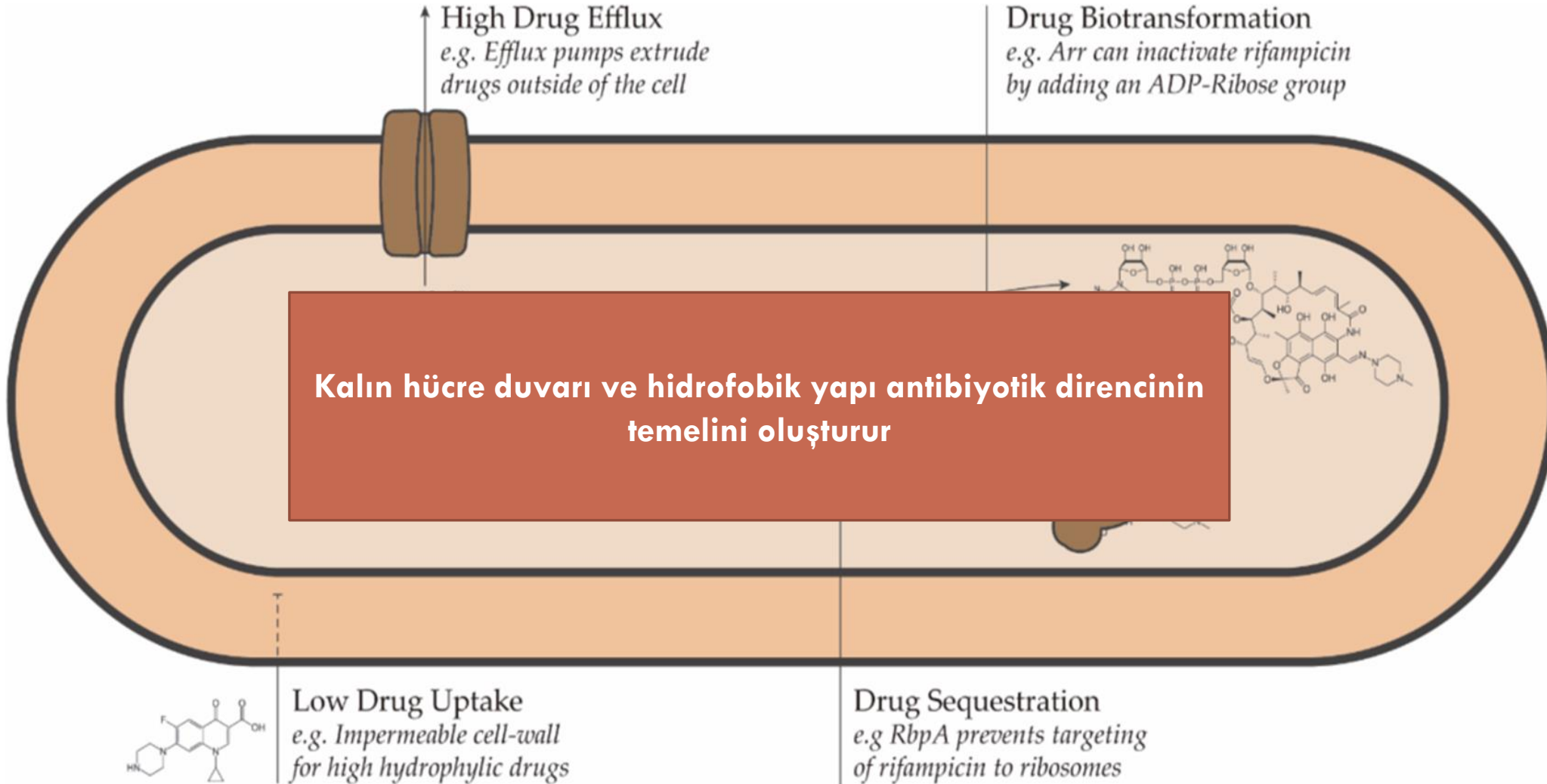
106
olguda
spontan
kültür
negatifliği
görülmüş

Tedavi

- Tedavi seçeneđi az
- Çok uzun süreli
- Zor
- Relaps oranı yüksek







Tedavi

- Kombinasyon tedavileri tercih edilir
 - İlaç etkinliğinin artırılması
 - Direnç gelişiminin önlenmesi



Genellikle 2-5 ilaç

- Konak temelli tedaviler
 - İmmüntenin güçlendirilmesi
 - IFN- γ ve IFN- α immünoterapiler

- Cerrahi tedavi



Tedaviye yanıtız
Çok ilaca dirençli
olgular

Tedavi anahatları

1. **Makrolit** ★★ ★
2. **Etambutol** kombinasyon tedavilerinin önemli bir parçası
3. **Rifampisin** veya rifabutin kombinasyonun 3. ilacı olarak kullanılır
4. **Aminoglikozit**lerin kullanımı vaka düzeyinde değerlendirilir
5. Tedavinin günlük veya aralıklı olarak kullanımı planlanmalı
6. Tedavi süresi negatif kültürden sonra 12 ay süreyle devam etmeli
7. Hızlı üreyen TDM'lerde tedavi zor, relaps oranı yüksektir
8. Antibiyotik tedavisine ek olarak cerrahi girişim ihtiyacı olabilir

Pulmoner hastalık tedavisi

- Tedavi üreyen etkene
- İlaç duyarlılığına
- Hastalığın şiddetine

Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline

Charles L. Daley,^{1,2,a} Jonathan M. Iaccarino,³ Christoph Lange,^{4,5,6,7,a} Emmanuelle Cambau,^{8,a} Richard J. Wallace, Jr,^{9,a} Claire Andrejak,^{10,11} Erik C. Böttger,¹² Jan Brozek,¹³ David E. Griffith,¹⁴ Lorenzo Guglielmetti,^{8,15} Gwen A. Huitt,^{1,2} Shandra L. Knight,¹⁶ Philip Leitman,¹⁷ Theodore K. Marras,¹⁸ Kenneth N. Olivier,¹⁹ Miguel Santin,²⁰ Jason E. Stout,²¹ Enrico Tortoli,²² Jakko van Ingen,²³ Dirk Wagner,²⁴ and Kevin L. Winthrop²⁵

British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD)

Charles S Haworth,¹ John Banks,² Toby Capstick,³ Andrew J Fisher,⁴ Thomas Gorsuch,⁵ Ian F Laurenson,⁶ Andrew Leitch,⁷ Michael R Loebinger,⁸ Heather J Milburn,⁹ Mark Nightingale,¹⁰ Peter Ormerod,¹¹ Delane Shingadia,¹² David Smith,¹³ Nuala Whitehead,¹⁴ Robert Wilson,⁸ R Andres Floto^{1,15}

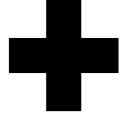
MAK TEDAVİSİ

- ***M. avium***
- ***M. intracellulare***
- *M. chimaera*
- *M. arosiense*
- *M. bouchedurhonense*
- *M. colombiense*
- *M. marseillense*
- *M. timonense*
- *M. vulneris*
- *M. yongonense*

Makrolit ve amikasin için duyarlılık testleri istenir

Makrolit duyarlı pulmoner MAK tedavisi

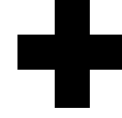
Makrolit



Etambutol



Rifampisin



Aminoglikozit

- Şiddetli hastalık
- >6 ay kültür pozitifliği
- Oral seçenek Ø

Tedaviye negatif kültür sonrası 12 ay daha devam edilir

Macrolide/Azalide Therapy for Nodular/ Bronchiectatic *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease

Richard J. Wallace Jr, MD, FCCP; Barbara A. Brown-Elliott, MS; Steven McNulty, BS; Julie V. Philley, MD; Jessica Killingley, BS; Rebecca W. Wilson, BS; Deanna S. York, RN; Sara Shepherd, MS; and David E. Griffith, MD, FCCP

- Kaviter hastalığı olmayan olgularda makrolit tedavi etkinliği
- Çalışmaya 180 olgu alınmış
- Makrolit temelli tedaviler ile olguların %84'ünde kalıcı kültür negatifliği sağlanmış
- Klaritromisin veya azitromisin kullanan olgularda etkinlik benzer

Intermittent Antibiotic Therapy for **Nodular Bronchiectatic** *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease

Byeong-Ho Jeong^{1*}, Kyeongman Jeon^{1*}, Hye Yun Park¹, Su-Young Kim¹, Kyung Soo Lee², Hee Jae Huh³,
Chang-Seok Ki³, Nam Yong Lee³, Sung Jae Shin⁴, Charles L. Daley⁵, and Won-Jung Koh¹

- Kaviter hastalığı olmayan olgularda günlük-----aralıklı tedavinin etkinliği
 - 99 olguya günlük, 118 olguya aralıklı tedavi verilmiş
 - Günlük tedavi alanlarda yan etki ve tedavi değişikliği daha fazla
%46-----%21
 - Semptomlarda iyileşme
 - Radyolojik iyileşme
 - Kültür negatifliği
- } Anlamlı fark yok

Makrolit dirençli pulmoner MAK tedavisi

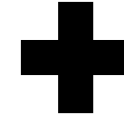
Rifampisin



Etambutol



İzoniazid /
kinolonlar



Aminoglikozit

- Şiddetli hastalık
- >6 ay kültür pozitifliği
- Oral seçenek Ø

Tedaviye negatif kültür sonrası 12 ay daha devam edilir

Clinical Characteristics, Treatment Outcomes, and Resistance Mutations Associated with Macrolide-Resistant *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease

- 2002- 2014 yılları arasında
- Makrolit direnci olan 35 olgu çalışmaya dahil edilmiş
- 19 olgu **fibrokaviter**, 15 olgu nodüler **bronşektatik**
- Olguların sadece **%15'inde** klinik başarı
- MAK tedavisinde **makrolit direnci** tedavi başarısızlığını etkileyen en önemli faktörlerden !!!

M. kansasii tedavisi

Rifampisin



Etambutol

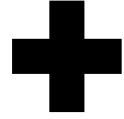


İsoniazid veya
makrolit

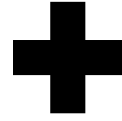
Günlük tedavi tercih edilir

M. malmoense tedavisi

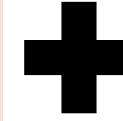
Makrolit



Etambutol



Rifampisin



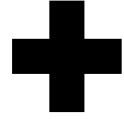
Aminoglikozit

- Şiddetli hastalık
- Kaviter hastalık
- Sistemik bulgu +

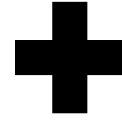
Günlük tedavi tercih edilir

M. xenopi tedavisi

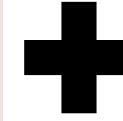
Rifampisin



Etambutol



Makrolit



İsoniazid /
kinolon

Dört ilaçlı kombinasyon önerilir

Aminoglikozit

- Şiddetli hastalık
- Kaviter hastalık
- Sistemik bulgu +

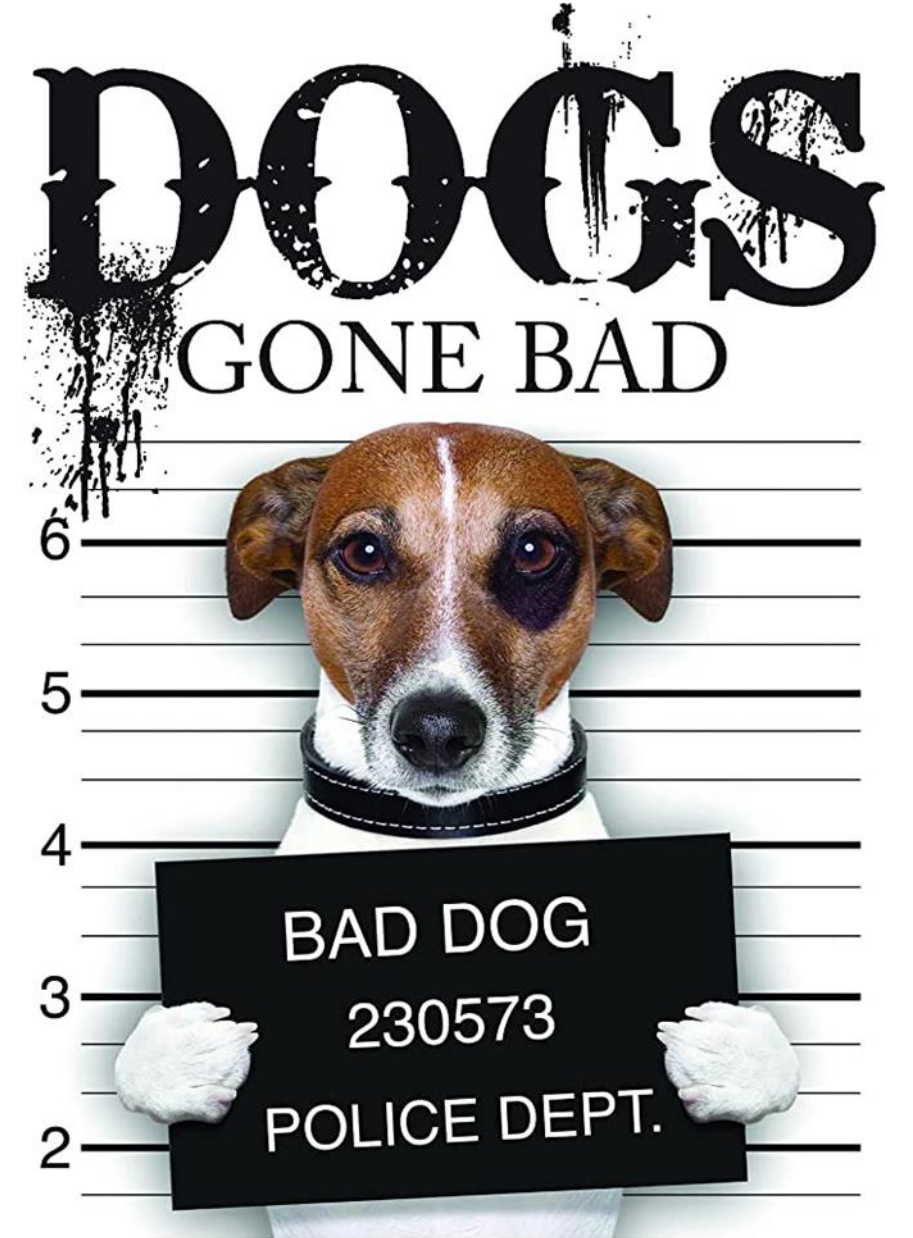


Non-tuberculous mycobacteria and the rise of *Mycobacterium abscessus*

Matt D. Johansen ¹, Jean-Louis Herrmann^{2,3} and Laurent Kremer ^{1,4} 

M. abscessus tedavisi

- *M. abscessus* kompleks
 - *M. abscessus subsp. abscessus*
 - *M. abscessus subsp. bolletii*
 - *M. abscessus subsp. massiliense*
- Tedavisi en güç akciğer enfeksiyonlarından birisidir
 - Ortalama tedavi başarısı %45
- Yıllarca asemptomatik olarak bulunabilir

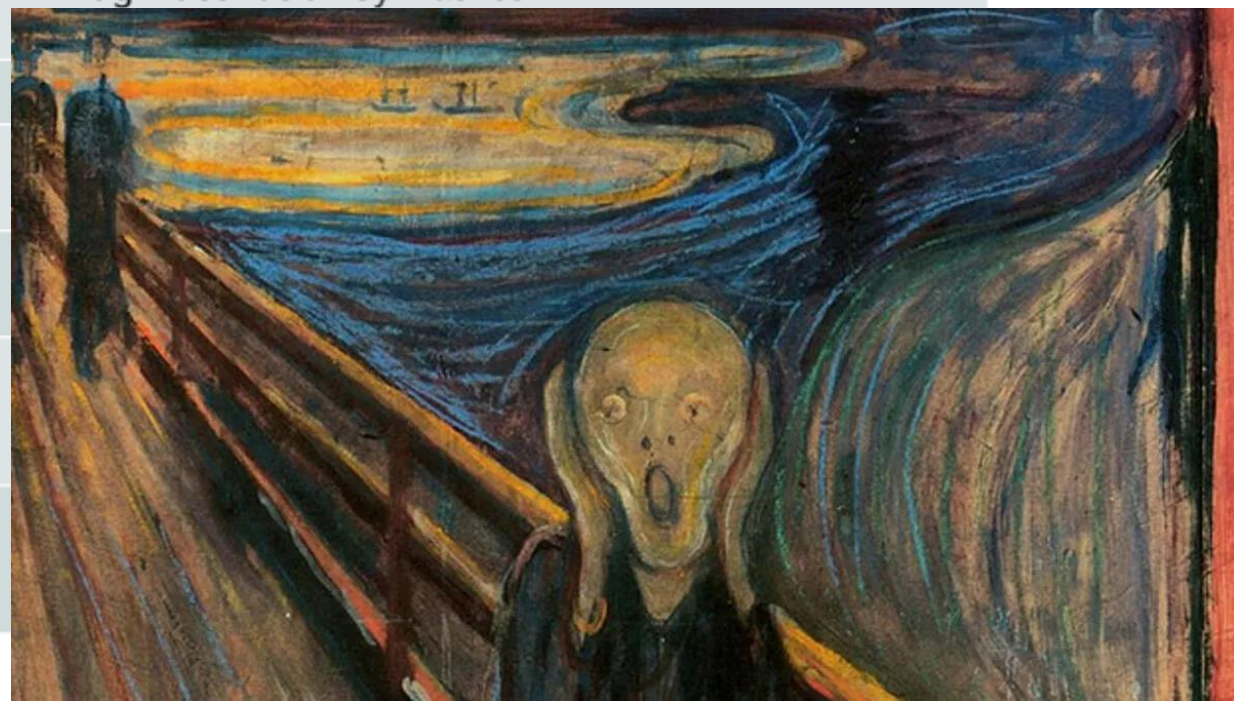


- Antibiyotikler
- Antiseptikler
- Dezenfektanlar

gibi çok sayıda bileşiğe rağmen hayatta kalabilir

Table 1 | Innate and adaptive drug resistance mechanisms in *M. abscessus*

| Drug | Pathway and target | Genes involved | Refs |
|------------------------|--|--|---------|
| Ethambutol | Arabinan synthesis; Emb arabinosyltransferases | Polymorphisms in target gene <i>embB</i> | 132 |
| Fluoroquinolones | DNA gyrase | Polymorphisms in target gene <i>gyrA</i> | 133 |
| Isoniazid | Mycolic acid biosynthesis; enoyl reductase <i>InhA</i> | Polymorphisms in prodrug-activating gene <i>katG</i> | 139 |
| Rifampicin | Transcription; RNA polymerase | Drug inactivation by <i>arr_{Mab}</i> | 134 |
| Aminoglycosides | Protein synthesis; 16S ribosomal RNA | Drug inactivation by <i>aac(2')</i> , <i>aph(3'')</i> or <i>eis2</i> | 139,141 |
| β -Lactams | Peptidoglycan; penicillin-binding proteins | Drug inactivation by <i>bla_{Mab}</i> | 137 |
| Tetracycline | Protein synthesis; prevents attachment of aminoacyl-tRNA to ribosome | Drug inactivation by <i>MabTetX</i> | 162 |
| Macrolides | Protein synthesis; 23S ribosomal RNA | | |
| Benzothiazinones | Arabinan synthesis; decaprenylphosphorylarabinose synthesis by <i>DprE1</i> | | |
| Thiacetazone analogues | Mycolic acid biosynthesis; HadABC dehydratases | | |
| Bedaquiline | Energy production; ATP synthase | | |
| Clofazimine | Production of reactive oxygen species on reduction by type 2 NADH:quinone oxidoreductase | | |





Antimycobacterial Susceptibility Testing of Nontuberculous Mycobacteria

Barbara A. Brown-Elliott,^a Gail L. Woods^{b*}

M. abscessus izole edilen olgularda CLSI tarafından duyarlılık bakılması önerilen antibiyotikler

- Klaritromisin
- Amikasin
- İmipenem
- Sefoksitin
- Linezolit
- Siprofloksasin
- Moksifloksasin
- Doksisisiklin
- Trimetoprim/sülfametaksazol
- *Tigesiklin ?*
- *Klofazimin ?*

Makrolit duyarlı *M. abscessus* tedavisi

Başlangıç fazı

İV amikasin



Tigesiklin



İmipenem



Klaritromisin /
azitromisin

Başlangıç fazı en az 4 hafta
Hastalığın şiddetine ve klinik yanıtı
göre süre belirlenir

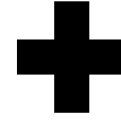
Makrolit duyarlı *M. abscessus* tedavisi 2

İdame fazı

Nebülize
amikasin



Klaritromisin /
azitromisin



Klofazamin
Linezolit
Minosiklin/doksisiklin
Siprofloksasin/ moksifloksasin
TMP/SMX

Kültür negatifliği sonrası 12 ay süreyle devam edilir

Makrolit dirençli *M. abscessus* tedavisi 2

Başlangıç fazı

İV amikasin



Tigesiklin



İmipenem

~~Klaritromisin
veya azitromisin~~

Başlangıç fazına en az 4 hafta devam edilir

Makrolit dirençli *M. abscessus* tedavisi 2

İdame fazı

Nebülize
amikasin



Klofazamin
Linezolit
Minosiklin/doksisiklin
Siprofloksasin/ moksifloksasin
TMP/SMX

Kültür negatifliği sonrası 12 ay
süreyle devam edilir

Amikacin Liposome Inhalation Suspension: A Review in *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease

- Akciğer dokusuna iyi dağılır
- Kaviter hastalıkta etkinlik ???
- Alveolar makrafaj konsantrasyonu daha yüksek
- Sistemik yan etkiler daha az
- Respiratuvar yan etkilerde artış görülmüş
- İn hale amikasin kullanımı
 - Klasik tedavi ile 6. ayda kültür pozitifliğinin devam ettiği
 - Alternatif ilaçların olmadığı veya kullanılamadığı olgular



M. fortuitum ve *M. chelonae* tedavisi

- İnsanlarda genelde direkt inokülasyon yoluyla bulaşır
 - Cilt, yumuşak doku enfeksiyonları
 - Cerrahi alan enfeksiyonları
 - Santral venöz kateter ile ilişkili enfeksiyonlar
 - Servikal lenfadenit
 - Pulmoner hastalık

M. fortuitum ve *M. chelonae* tedavisi 2

- TMP/SMX
- Doksisiklin
- Levofloksasin
- Klaritromisin (duyarlı ise)

Şiddetli hastalık tablosu yoksa
İki ilaçlı kombinasyon

- Amikasin +

İmipenem
Levofloksasin
Sefoksitin

Duyarlı olduğu iki oral ilaçla tedavi tamamlanır

Başlangıç dönemi (2-6 hafta)

İdame dönemi (6-12 ay)

Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları

- Travma
- Cerrahi girişim
- Kozmetik işlemler
- Protez veya medikal cihaz kullanımı ile ilişkili olabilir

- *M. marinum*
- *M. ulcerans*
- *M. abscessus*
- *M. chimaera*

Çok şiddetli ve yaygın cilt enfeksiyonlarına neden olabilirler



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Clinical Microbiology
Reviews®

REVIEW

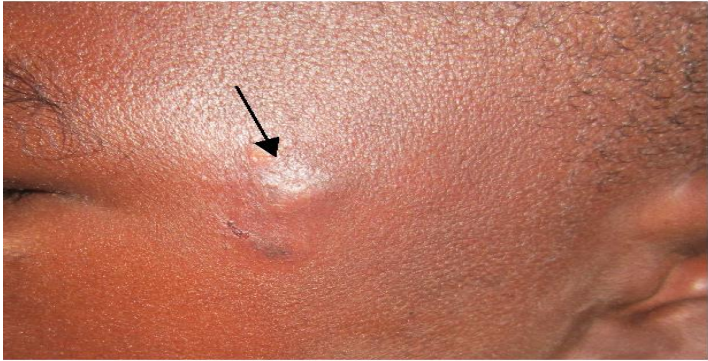


Cutaneous Mycobacterial Infections

 Carlos Franco-Paredes,^{a,b} Luis A. Marcos,^c  Andrés F. Henao-Martínez,^b Alfonso J. Rodríguez-Morales,^{d,e} Wilmer E. Villamil-Gómez,^f Eduardo Gotuzzo,^g Alexandro Bonifaz^h

- Selülit
- İyileşmeyen ülser
- Subakut veya kronik nodüller
- Abse
- Yüzeyel lenfadenit

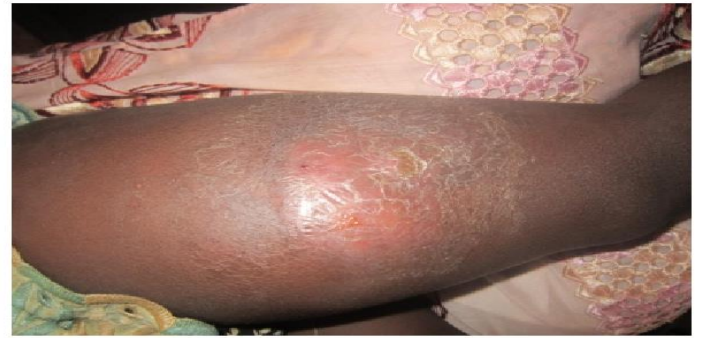
A



B



C



D



E



F



G



H



I



***M. ulcerans* Buruli ülseri**





***M. kansasii* ilişkili sporotrikoid lenfanjit**



MAK ilişkili sporotrikoid lenfanjit

Osteoartiküler tutulum

- Nadir olarak gelişir
 - Travma
 - Cerrahi
 - Eklem enjeksiyonu
- *M. chelonae*
- *M. hemophilum*
- *M. marinum*
- *M. kansasii*

En sık saptanan etkenler

Yaygın hastalık

- HIV
- Solid organ transplantasyonu
- Hematolojik malignite
- İmmünsüpresif ilaç kullanımı

gibi durumlar yaygın hastalık için risk faktörleridir

- Etken en sık olarak gastrointestinal sistem aracılığıyla hematojen yolla vücuda dağılır

HIV ve atipik mikobakteriler

- Yüksek etkili ART kullanımı öncesi, ileri düzeyde immün yetmezliği olan olgularda *M. avium* sık olarak görülmekteydi
- HIV ve MAK birlikteliğinde
 - Genellikle ikili tedavi (makrolit+etambutol)
 - ART başarısızlığı veya yoğun bakteri yükü varsa 3. ilaç eklenebilir (rifabutin veya amikasin veya kinolon)
 - Tedavi en az 12 ay süreyle
 - ART'ye mümkün olan en kısa sürede başlanmalı
 - İlaç etkileşimi açısından değerlendirilmeli

İzlem

- Olgular ilaç toksisitesi ve ilaç etkileşimi açısından yakından izlenmeli
 - 1-2 aylık süreyle, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri istenmeli
- Aminoglikozit kullanan olgular
 - Serum kreatin düzeyleri
 - Tedavi başlangıcı ve tedavi süresince odyometri
 - Hastalar kulakta çınlama, işitme ve denge problemleri açısından bilgilendirilmeli
- Etambutol kullanan hastalar
 - Tedavi öncesi görme alanı, görme keskinliği, renkli görme açısından değerlendirilmeli
 - Süreç içinde gelişebilecek görme ile ilgili yan etkiler konusunda bilgilendirilmeli





Antakya-2021

Antakya-2023

Teşekkürler

Hatay

Tube