

**CORSO AGGIORNAMENTO
ECM 2018**

**Tubercolosi e
Micobatteriosi Atipiche:
un impegno globale**

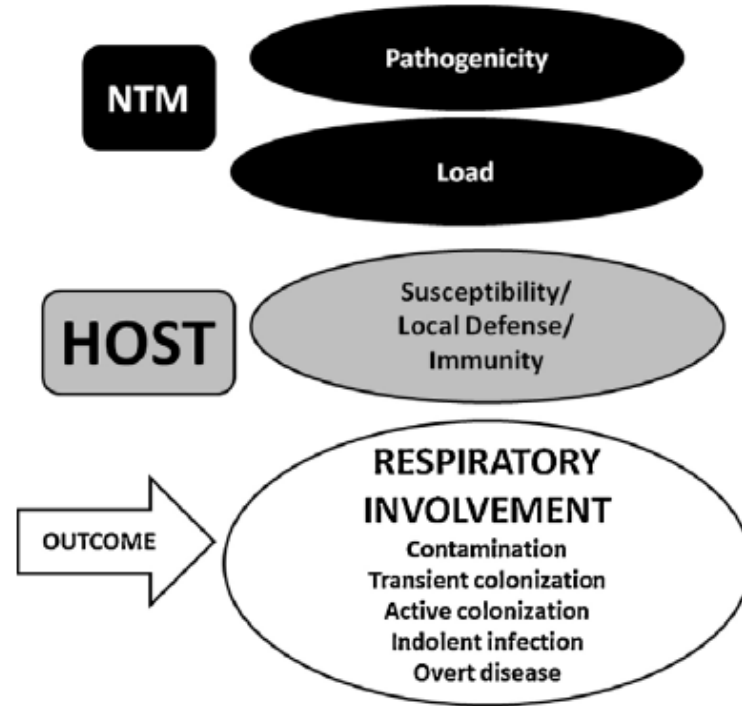
Micobatteriosi atipiche: un terreno
minato

S. De Lorenzo (Sondalo)

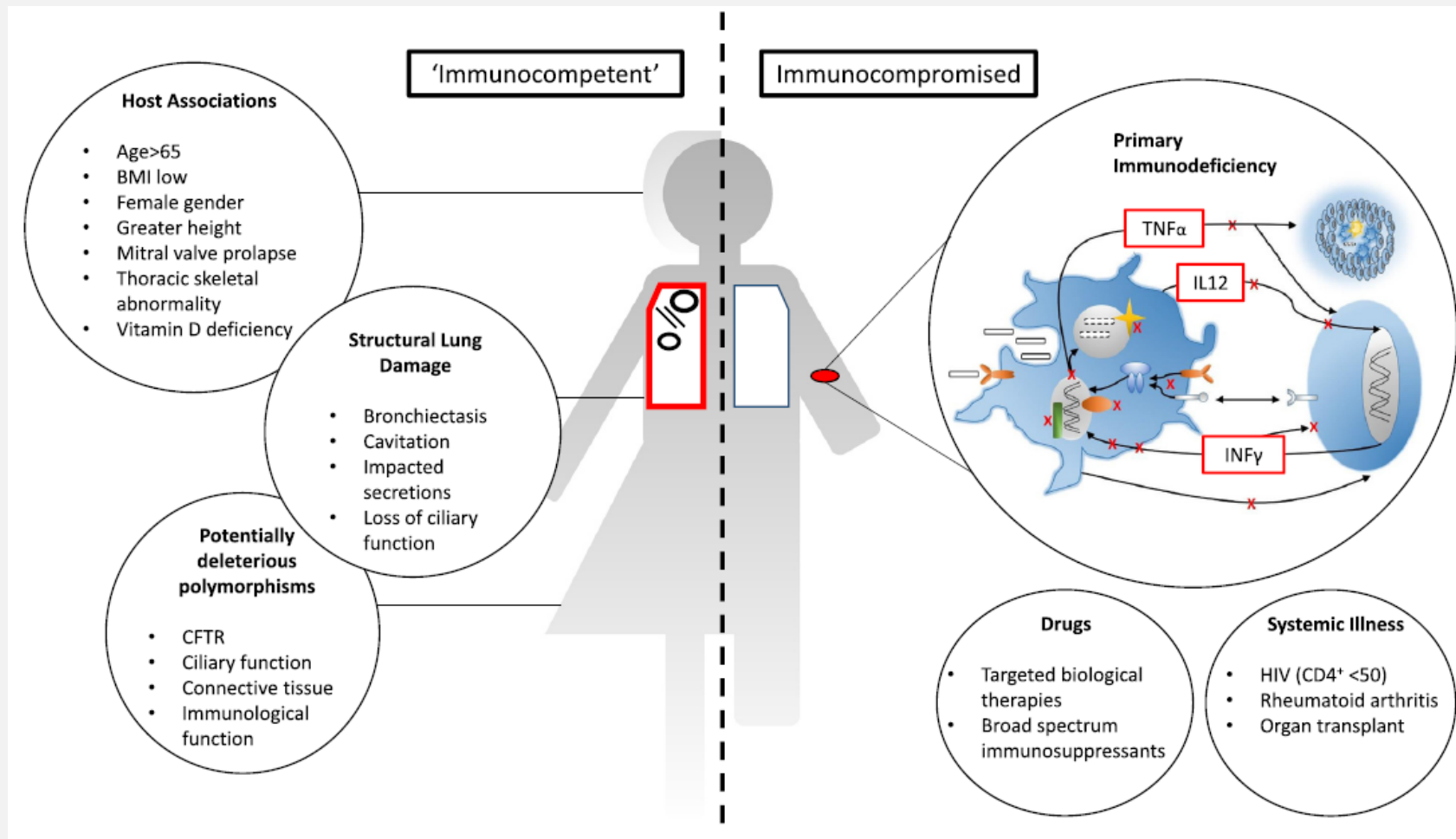


Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria

Jason E. Stout^{a,1,*}, Won-Jung Koh^{b,1}, Wing Wai Yew^c



The critical exposure dose remains unknown





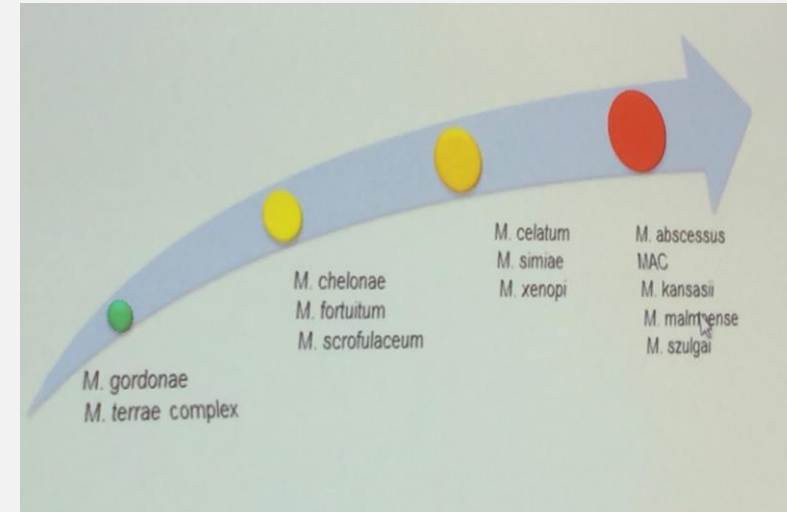
CHI TRATTARE

- Non esistono linee guida, ma solo pareri di esperti
- La decisione deve tenere conto di 4 parametri:
 - Patogenicità della specie micobatterica isolata
 - Stato clinico del paziente
 - Terapie concomitanti o eventualmente programmate
 - Opinione/compliance del paziente

DECISION-MAKING: IL MICOBATTERIO

- I micobatteri geneticamente vicini al MT e/o di raro isolamento, in genere necessitano di trattamento per la loro relativamente elevata patogenicità: es. ***M. kansasii*, *malmoense*, *szulgai*, *abscessus***.
- I micobatteri di più scarso potere patogeno e/o frequenti inquinanti ambientali (***M. chelonae*, *fortuitum*, *gordonae***), meritano più di una attenta valutazione prima di iniziare il trattamento.
- In una posizione intermedia si collocano gli altri NTM di riscontro relativamente frequente e di patogenicità condizionata: es. ***M. xenopi*, *intracellulare*, *celatum***, per i quali acquista importanza la contestuale valutazione del paziente.

La rilevanza clinica di ciascuna specie mostra un'ampia variabilità geografica



- *M. malmoense*
- *M. szulgai*
- *M. kansasii*
- *M. abscessus*
- *M. xenopi*
- *M. avium*
- Others: *M. simiae*, *M. chelonae*, *M. intracellulare* etc.

PATHOGENICITY

Microbiological Diagnosis of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease



Clin Chest Med 36 (2015) 43–54

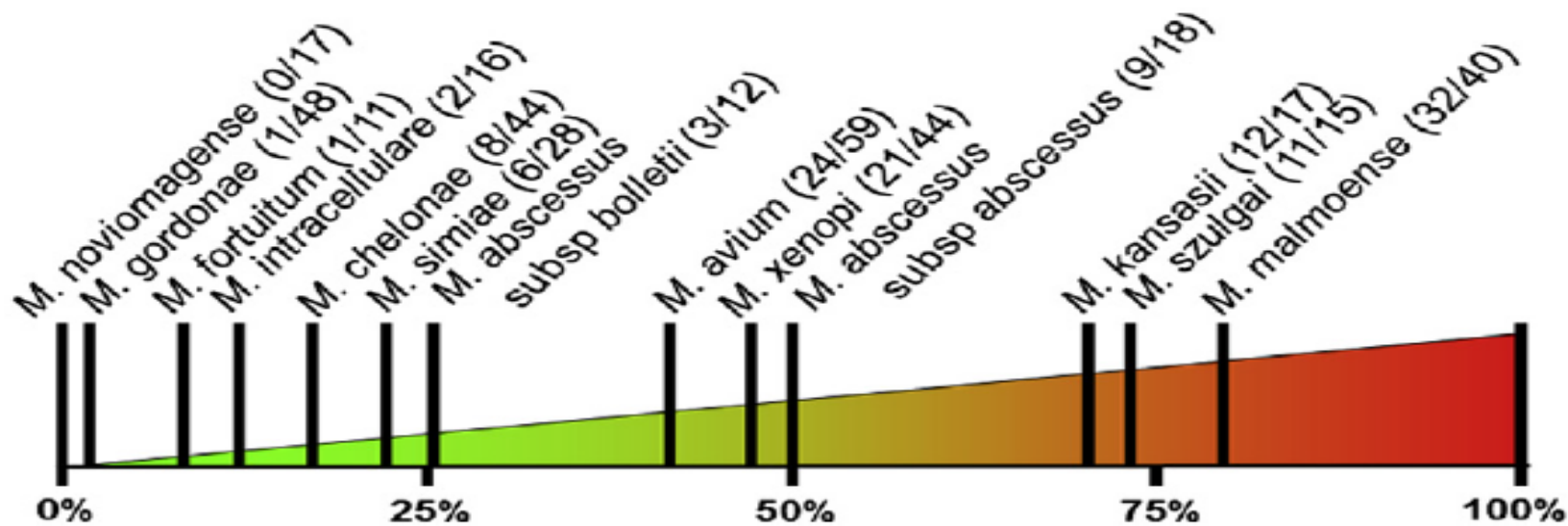
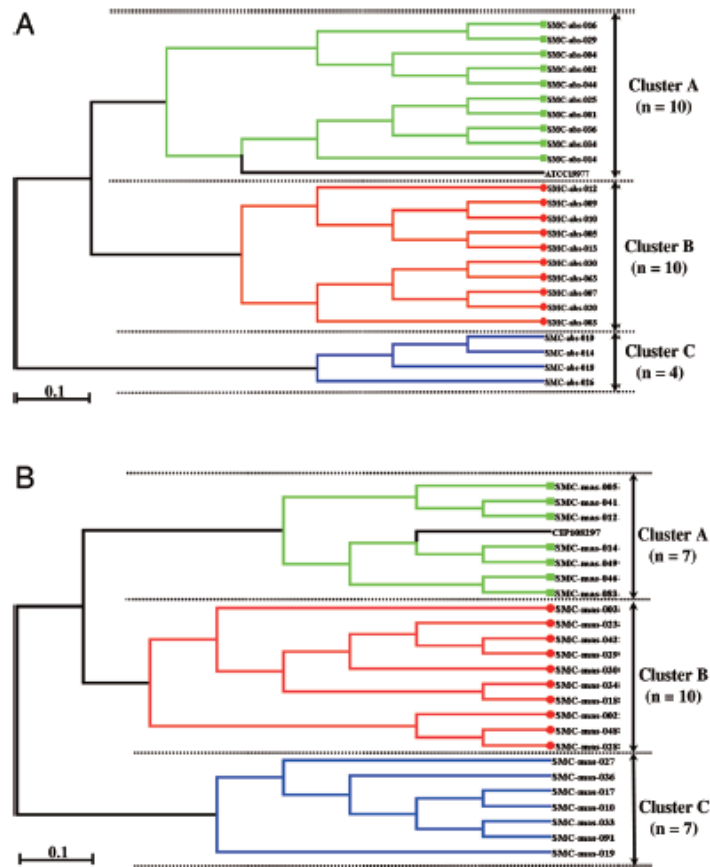


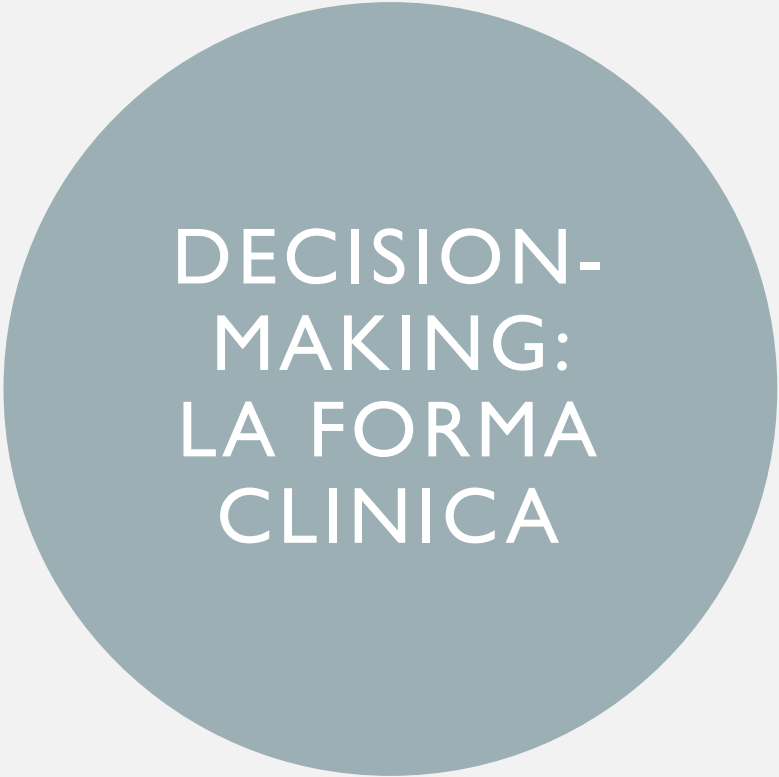
Fig. 1. Clinical relevance of nontuberculous mycobacteria isolated from respiratory samples in the Netherlands. (Data from Refs. ^{1,57–61})

Mycobacterial Genotypes Are Associated With Clinical Manifestation and Progression of Lung Disease Caused by *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense*

GENOTIPI DIVERSI, ATTEGGIAMENTI DIVERSI



- **Cluster A:** forma bronchiectasica stabile, no terapia nei 24 mesi di follow-up
- **Cluster B:** forma bronchiectasica evolutiva (96% - 81%) trattati nei 24 mesi di follow-up
- **Cluster C:** forme fibrocavitarie, trattati immediatamente alla diagnosi

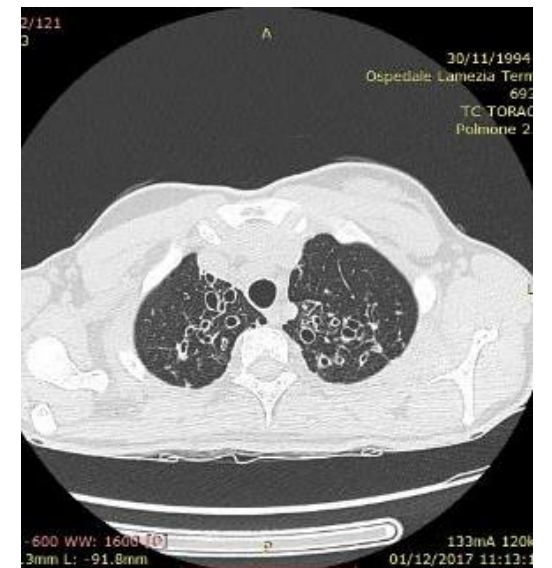
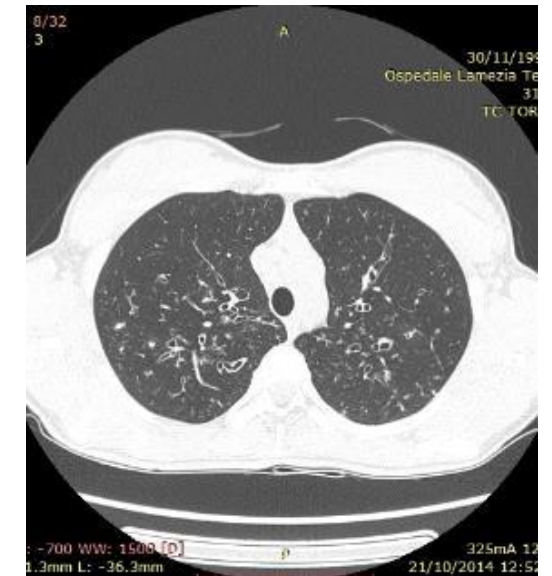
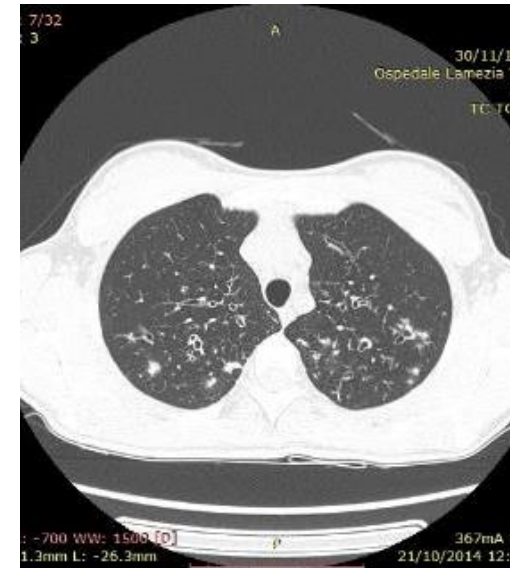


DECISION- MAKING: LA FORMA CLINICA

- Le forme ulcerative e quelle estese nodulo-bronchiectasiche, in genere necessitano di trattamento, essendo la risultante una relativa patogenicità del micobatterio e di una inadeguata risposta immune del paziente (in genere per patologie concomitanti)
- Le forme nodulo-bronchiectasiche limitate consentono, spesso, una valutazione nel tempo, a meno che non concomitino fattori aggravanti (es. terapie immuno-soppressive, patologie predisponenti ecc.)

NTM COME CAUSA DI BRONCHIECTASIE

- *Pulmonary Mycobacterium avium complex (MAC) disease showing middle lobe syndrome—pathological findings of 2 cases suggesting different mode of development Okumura Kekkaku 2002*
- Our present study demonstrates that destruction of fundamental bronchial structure due to extensive granuloma formation throughout the airways was likely the main cause of bronchiectases in MAC infection. *Respir Med 2003 Aug;97(8):933-8.*

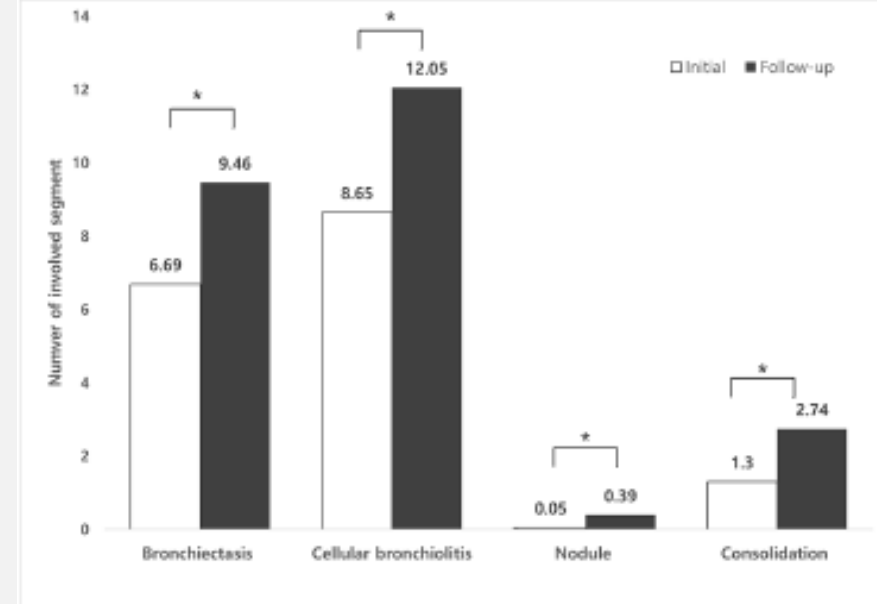


Nodular Bronchiectatic *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease. Natural Course on Serial Computed Tomographic Scans

In assenza di trattamento, circa la metà dei pazienti hanno mostrato una progressione della malattia alla CT, in un periodo di 32 mesi, con conseguente necessità di terapia. I pazienti con cavità o consolidazioni alla CT iniziale andavano più facilmente incontro a progressione.

Annals ATS.201303-062OC

Natural course of the nodular bronchiectatic form of *Mycobacterium Avium* complex lung disease: Long-term radiologic change without treatment



40 paz. Follow-up > 1 a (media 6.23), scarsi sintomi clinici, Peggioramento radiologico nel 97.5% dei casi

PLoS One. 2017 Oct 2;12

NATURAL HISTORY OF MYCOBACTERIUM AVIUM COMPLEX LUNG DISEASE IN UNTREATED PATIENTS WITH STABLE COURSE

488 pazienti con MAC-LD:

1. 305 pazienti (62.5%) hanno avuto una malattia progressiva e sono stati trattati entro 3 anni dalla diagnosi.
2. 115 pazienti (23.6%) avevano una malattia stabile per almeno 3 anni (media di 5.6).

I pazienti con malattia stabile avevano più frequentemente:

- a. Un più elevato BMI
- b. Meno sintomi sistemici al momento della diagnosi
- c. Una minore frequenza di es. microscopico positivo

Tra i pazienti con MAC-LD stabile, il 51.6% si sono spontaneamente negativizzati.

L'età avanzata, la forma fibro-cavitaria, l'anormalità della spirometria costituivano un fattore prognostico negativo per la sopravvivenza di questo gruppo di pazienti

DECISION-MAKING : IL PAZIENTE

1. Il paziente ha sintomi, evidenze radiologiche e dati colturali che possano giustificare la terapia ?
2. Se il paziente ha solo minimi sintomi, vi è il beneficio di una politerapia o conviene osservare il paziente anche per mesi allo scopo di evidenziare una eventuale progressione della malattia ?
3. Il trattamento prolungato può risultare più debilitante della malattia stessa, particolarmente nel paziente anziano paucisintomatico ?
4. Sono ipotizzabili importanti interazioni farmacologiche ?
5. Il paziente ha la possibilità e la volontà di sottoporsi a una terapia prolungata, non scevra di effetti collaterali ?

James L. Cook British Medical Bulletin 2010;96:45-49
Emmet E. McGrath et al. Lung 2010;(188)-269-282

DECISION-MAKING : LA RIFLESSIONE

There is rarely any urgency in making these decisions or initiating therapy for pulmonary NTM disease. Therefore, time is available for observation, review and consultation with an expert in the field as appropriate.

I PROBLEMI DELLA TERAPIA



PRINCIPI GENERALI DI TERAPIA

Table 2 Seven concepts on treatment of pulmonary NTM disease.

NTM classification	Concepts regarding therapy
Slowly growing NTM (SG NTM)	1. Clarithromycin (azithromycin)-based regimens recommended for most infections 2. Ethambutol added as an 'enhancing' drug 3. Rifampin or rifabutin added as a third drug 4. Parenteral aminoglycoside (e.g. amikacin) may be added initially (1–3 months) for severe illness or cavitory disease. 5. Dosing frequency: uncertain whether daily or intermittent dosing is preferable, but the latter can be effective and has reduced cost and toxicity. 6. Treatment duration: initial goal = 12-month therapy beyond sputum conversion to smear negative. Re-assessment of disease status at the end of this period of therapy is important.
Rapidly growing NTM	7. Different regimens compared with for SG NTM disease. Initial therapy may include several months of parenteral therapy with cefoxitin-amikacin or imipenem-amikacin. Relapse is common. Long-term oral suppressive therapy may be required. Expert consultation recommended.

OUTCOME TRATTAMENTO DEL MAC

Metanalisi: 16 studi che includevano 1.462 pazienti (1)

Successo terapeutico: 60%.

Abbandono del trattamento : 16.0% media, (in caso di terapia intermittente 12%).

Eventi avversi che hanno comportato modifiche del trattamento: 6.4% dei pazienti, ipoacusia l'evento più frequente.

Studio monocentrico 96 pazienti: (2)

Conversione batteriologica: in 76 (79%)

Fallimento: in 20 (21%) per mancata conversione (13), recidiva (3), decessi MAC correlati (4).

1
2 Yonsei Med. J. 2010 Nov 1; 51(6): 888

Outcomes in patients with *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease treated with long-term injectable drugs[☆]



41 pazienti con abscessus LD

- 1) 17 trattati con un macrolide + AK (15mg/kg)/die
- 2) 24 macrolide + 2 antibiotici parenterali AK e cefoxitina o imipenem

I giorni di durata media del trattamento iniettivo erano per:

AK	230 gg (60-601)
Cefoxitina	83 gg (25-288)
Imipenem	511 (164-1249)

Esito: negativizzazione 80.5% (76.5% gruppo 1, 83.3% gruppo 2)

Fallimento	12.2%
Default	7.3%
Recidive	23% gruppo 1, 5% gruppo 2

Respiratory medicine 2011, 105;5.281

PERCHÉ TANTI FALLIMENTI

- Dosaggio dei farmaci mutuato da quello utilizzato per la TB in mancanza di studi di farmacocinetica e trial clinici appropriati
- Interazioni farmacologiche (rifampicina/macrolide o rifampicina /chinolone, rifampicina /linezolid),
- Mancanza di farmaci progettati per i NTM
- Ridotta compliance ed elevato numero di abbandoni per la lunghezza del trattamento e la frequenza degli eventi avversi
- Mancato rispetto delle linee guida da parte dei medici prescrittori
- Alcuni casi sono nuove infezioni e non recidive

- The treatment of infections caused by nontuberculous mycobacteria (NTM) is challenging because multidrug regimens with limited efficacy and considerable toxicity are required. **Current treatment of NTM is largely empiric.** None of the NTM drugs were specifically developed for the treatment of NTM; the rationale for their use was often extrapolated from the treatment of tuberculosis.

Clin Chest Med. 2015 Mar;36(1):55-66.

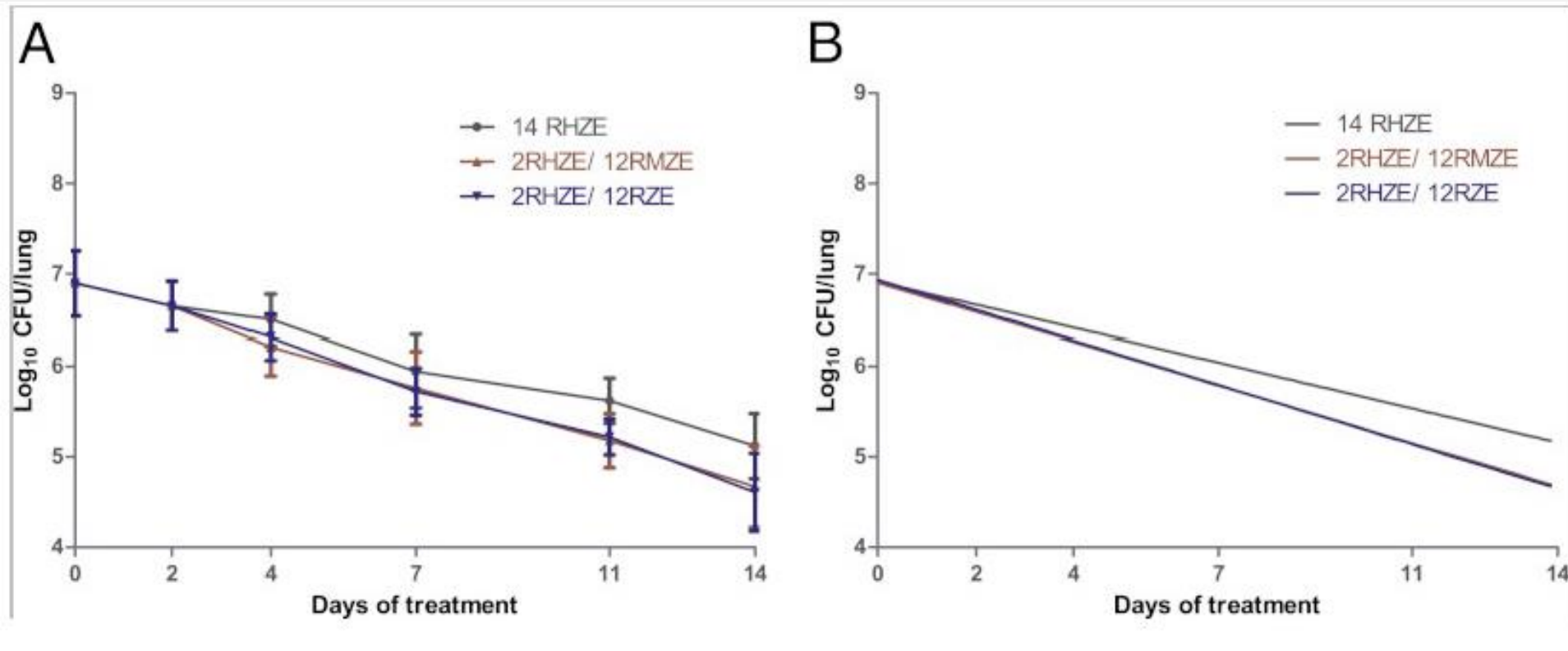
SCIENTIFIC LETTER

Variable agreement among experts regarding *Mycobacterium avium* complex lung disease

THEODORE K. MARRAS,^{1,2} D. REBECCA PREVOTS,³ FRANCES B. JAMIESON,^{4,5} KEVIN L. WINTHROP⁶
AND on behalf of the Pulmonary MAC Outcomes Group*

MANCANZA DI STUDI CLINICI DOSE/RISPOSTA

- Nel caso dei farmaci usati per la TB, la dose utilizzata si è dimostrata in studi successivi, essere accurata al 94% e ottimale nella terapia di combinazione.(2)



RESISTENZA INTRINSECA

- L'abitat degli NTM, acque e suolo, esercita una pressione selettiva che obbliga i batteri a sviluppare una serie di meccanismi di resistenza che consentano loro di sopravvivere in un ambiente ostile
- La spessa parete micobatterica rappresenta un ulteriore ostacolo alla penetrazione dei farmaci (la parete del *M. chelonae* è 10-20 volte meno permeabile di quella del MT)
- Pompe di efflusso rappresentano un ulteriore meccanismo che impedisce l'accumulo dei farmaci (FQ, macrolidi)
- Molte specie micobatteriche presentano un polimorfismo nel gene target che consente di modificare il metabolismo batterico in seguito all'esposizione al farmaco



RESISTENZA INTRINSECA MYC. ABSCESSUS

Il *M. abscessus* possiede un gene inducibile *erm* che codifica per una metilasi ribosomiale.

L'esposizione a eritromicina o azitromicina aumenta rapidamente l'espressione del gene, la metilasi indotta riduce drammaticamente il legame di macrolidi con il loro target, rendendo inattivo il farmaco

RESISTENZA ADATTATIVA

Intrinsic drug resistance mechanisms in <i>Mycobacterium avium</i> and <i>Mycobacterium abscessus</i> ^a				
Agent	Target	<i>M. avium</i> (genes involved)	<i>M. abscessus</i> (genes involved)	Refs
Isoniazid	InhA	Presumably efflux pumps	Presumably efflux pumps	[73]
Rifampicin	RNA polymerase	NA ^b	Inactivation of drug (<i>arr_{Mab}</i>)	[188]
Ethambutol	Arabinosyl transferase	NA ^b	Polymorphisms in target gene <i>embB</i>	[79]
Pyrazinamide	PanD	Presumably due to active efflux of POA ^c	Presumably owing to active efflux of POA ^c	[189,190]
Aminoglycosides	16S rRNA	NA ^b	Inactivation of drug [<i>aac(2')</i> , <i>eis2-whiB7</i>]	[82,84,191]
Fluoroquinolones	DNA gyrase	Polymorphisms in target gene <i>gyrA</i>	Polymorphisms in target gene <i>gyrA</i>	[192]
β-lactams	Penicillin-binding protein	β-lactamase with mild activity Other unknown reasons	Inactivation of drug (<i>bla_{Mab}</i>)	[81]
Thiacetazone	FAS-II dehydratase ^d	The target is not essential: redundant dehydratase present	The target is not essential: redundant dehydratase present	[193]
BTZ043	DprE1	Polymorphisms in target gene <i>dprE1</i>	Polymorphisms in target gene <i>dprE1</i>	[194,195]
BRD4592	Tryptophan synthase	NA ^b	Polymorphisms in target gene <i>trpA</i>	[196]
Macrolides	23S rRNA	Efflux pumps (MAV_1695, MAV_1406)	Modification of drug target [<i>erm(41)</i> – <i>whiB7</i>]	[78,80,84,191]

^a Cell envelope, porins and efflux pumps are likely to be involved in intrinsic drug resistance to many antimicrobials and are thus not specified in the table unless roles have been experimentally proven or suggested.

^b NA: not applicable, the drug is active.

^c POA: pyrazinoic acid, bioactive metabolite of pyrazinamide.

^d FAS-II: type II fatty acid synthase.

RESISTENZA ACQUISITA

- L'insorgenza di resistenza acquisita è facilitata dalla necessità di una terapia prolungata (18-24 mesi).
- Scarse evidenze di un transfer di resistenza con altri batteri, ma riscontro di numerosi geni in comune con *Pseudomonas* e *Bulkholderia c*
- **Poco noti i meccanismi di resistenza acquisita.**
- NB: i *Myc. abscessus* acquisisce una elevata resistenza ai macrolidi (MIC > 256) attraverso una mutazione nucleotidica nel gene 23SRNA. Le probabilità di di questa mutazione è molto più alta nei batteri che presentano il gene *erm* difettivo.
- *Myc. Abscessus* sembra in grado di sviluppare resistenza genetica nei confronti della moxifloxacin in soli tre giorni+

DEFICIT DI ATTIVITÀ BATTERICIDA

- Alcuni farmaci impiegati nel trattamento degli NTM esercitano solo una attività batteriostatica (es. tigeciclina e imipenem)
- Altri farmaci sono battericidi ma solo ad elevate concentrazioni (es. claritromicina)
- Bedaquilina alle stesse concentrazioni in cui è potentemente battericida nei confronti di MT, è riduce le CFU nei confronti del MAC di 1 solo log+

E' verosimile che gli NTM possedendo un elevato metabolismo e un relativamente lento tempo di duplicazione, abbiano la capacità di adattarsi allo stress farmaco-indotto prima della morte cellulare

+ N Lounis Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2009

FP Maurer Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2014

CORRELAZIONI MIC/OUTCOME

- E' comune il riscontro nella pratica clinica, della scarsa correlazione tra i risultati delle MIC per vari antibiotici e gli esiti del trattamento.
- Verosimilmente gli NTM modificano la loro attività metabolica in rapporto alle varie condizioni ambientali (granuloma, caseum, disposizione intracellulare ecc), es colonie lisce o rugose del MAC, tali variazioni non sono rilevabili in vitro

– resistenza fenotipica –

HOSTED BY



ELSEVIER

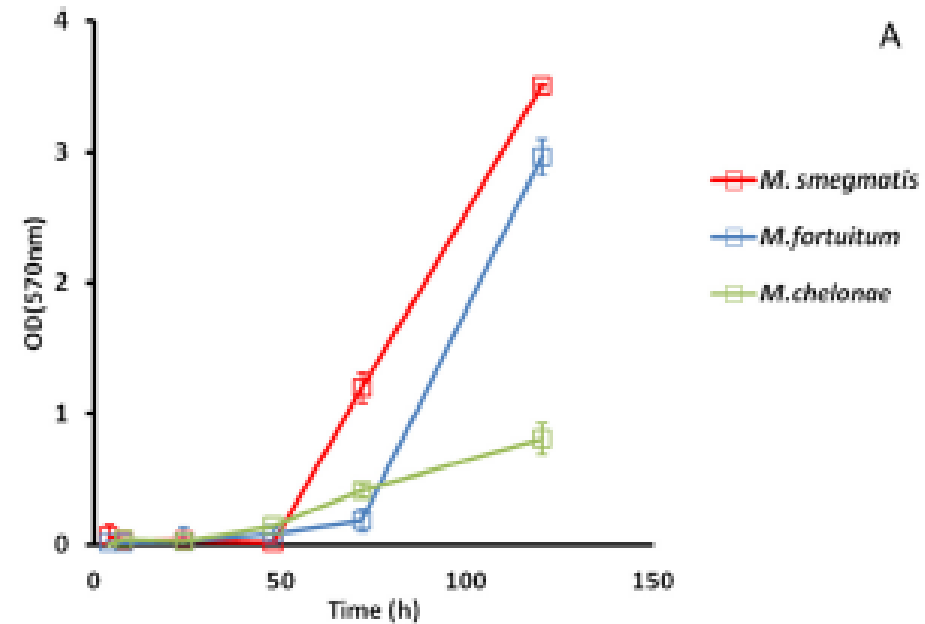
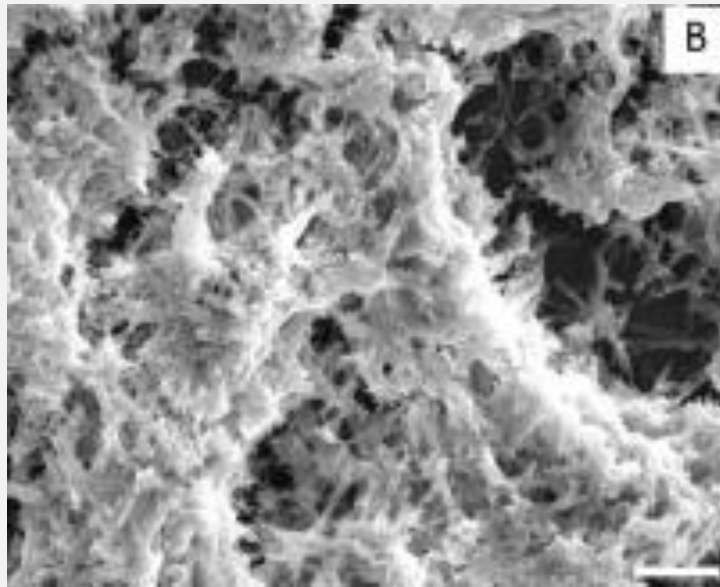
Available at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/IJMYCO



Nontuberculous mycobacteria pathogenesis and biofilm assembly



CONTROVERSIE NELLA TERAPIA DEL MAC

- Meglio la terapia intermittente o quotidiana ?
- Utilità dell'aggiunta dell'amminoglucoside, per quanto tempo e a quale dosaggio
- Quale è la migliore terapia per i ceppi macrolide resistenti

INTERMITTENT ANTIBIOTIC THERAPY FOR NODULAR BRONCHIECTASIC MYCOBACTERIUM AVIUM COMPLEX LUNG DISEASE.

- Studio retrospettivo su 217 pazienti naive con forma nodulare-bronchiectasica polmonare da MAC. 99 in terapia quotidiana, 118 intermittente con R+E+Cla/AZ

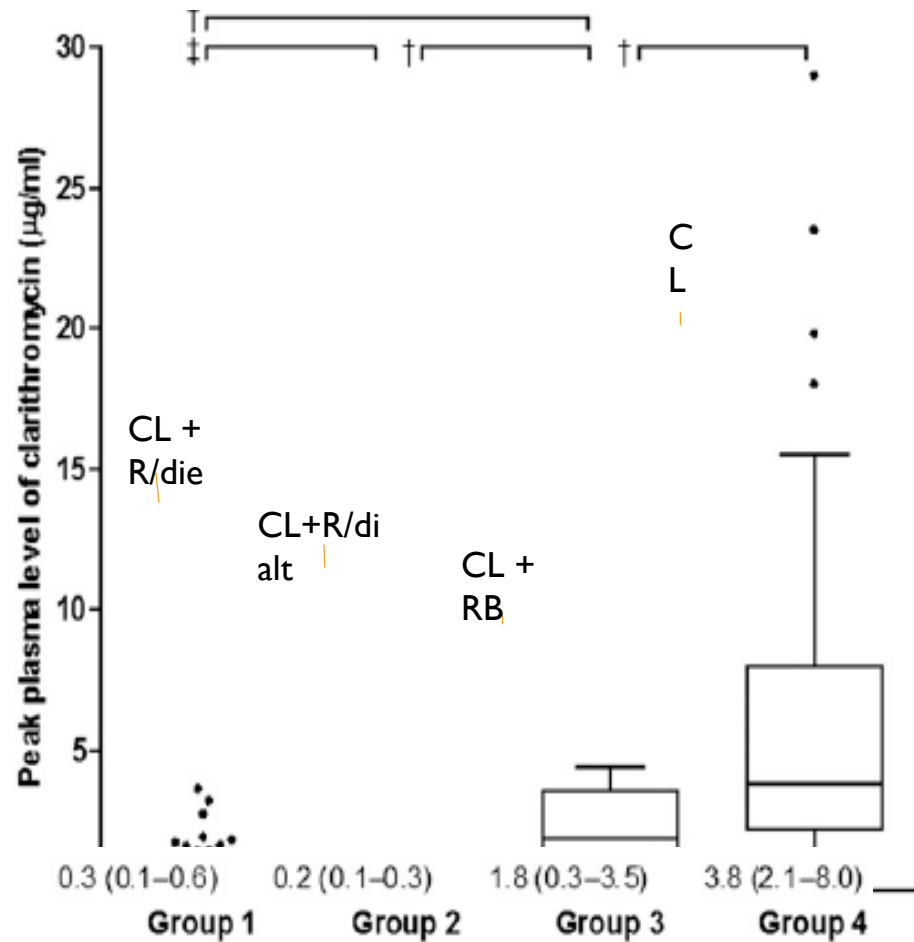
Risultati:

- Frequenza eventi avversi che hanno richiesto modifiche della terapia 46% vs. 21%; $P < 0.001$; (in particolare EMB)
- Le percentuali di miglioramento dei sintomi, del quadro radiologico e della conversione batteriologica non erano differenti nei due gruppi (75 vs. 82%; 68 vs. 73%; 76 vs. 67%, rispettivamente).

FACTORS RELATED TO RESPONSE TO INTERMITTENT TREATMENT OF *MYCOBACTERIUM AVIUM* COMPLEX LUNG DISEASE

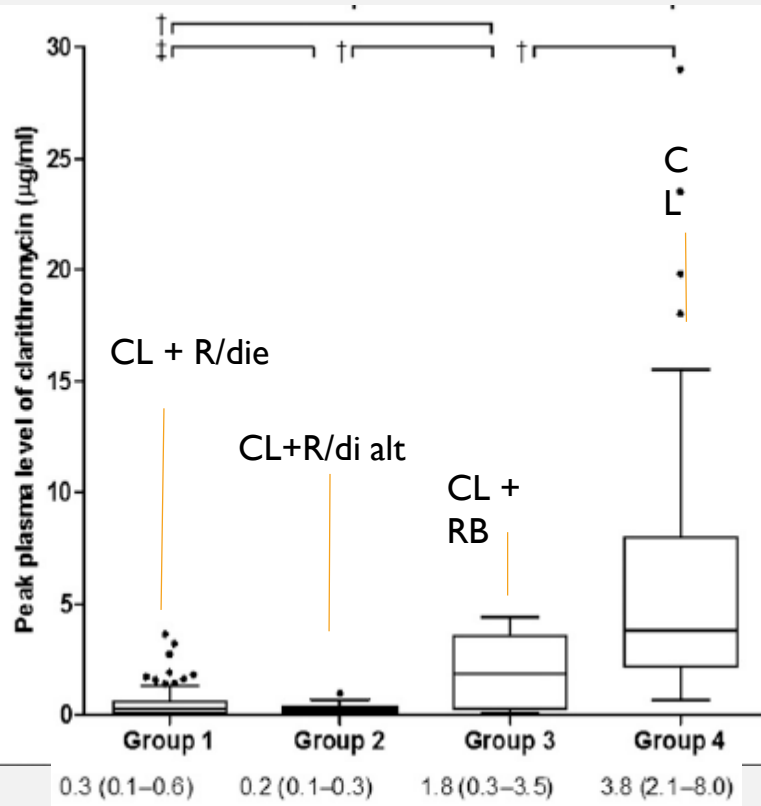
- Nei pazienti con forma cavitaria la conversione batteriologica era ottenuta solo nel 4% dei casi.
- Malgrado i limiti dello studio, la terapia intermittente non è indicata come prima scelta nelle forme cavitare

Therapeutic Drug Monitoring in the Treatment of *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease



- livelli sierici di claritro somministrata singolarmente 5.4 +/- 2.1 microgr/mL.
- 0.7 +/- 0.6 microgr./mL nei paz. che assumevano RMP
- 2.0 +/- 1.5 microgr./mL nei paz. che assumevano RFB

Therapeutic Drug Monitoring in the Treatment of *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease



- livelli sierici di claritro somministrata singolarmente 5.4 +/- 2.1 microgr/mL.
- 0.7 +/- 0.6 microgr./mL nei paz. che assumevano RMP
- 2.0 +/- 1.5 microgr./mL nei paz. che assumevano RFB

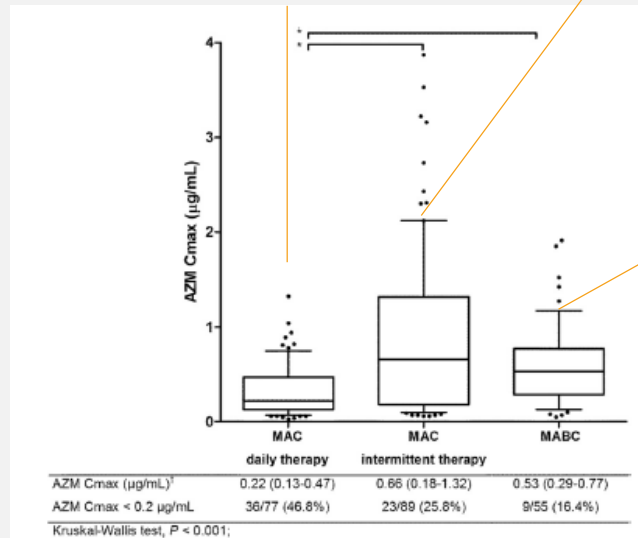
Peak Plasma Concentration of Azithromycin and Treatment Responses in *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease

Antimicrobial Agents
and Chemotherapy
2016 Volume 60 Number 10

AZ 250 + R/die

AZ 500 + R di alterni

AZ 250



- 1) La presenza di R riduce la C_{max} di AZ del 23%
- 2) L'outcome dei pazienti in terapia giornaliera correla con la C_{max} di AZ
- 3) La cinetica di AZ sembra essere meno influenzata dalla R di quella della CL

..... “Vi è la chiara percezione, e forse giustamente, che le linee guida pubblicate sul trattamento degli NTM siano inadeguate per molti pazienti affetti da malattia polmonare da MAC. Comunque recenti studi suggeriscono che l’aderenza alle linee guida, costituisca, perlomeno, una base ragionevole per l’impostazione della terapia”

DE. Griffith 2016

SCIENTIFIC LETTER

Variable agreement among experts regarding *Mycobacterium avium* complex lung disease

THEODORE K. MARRAS,^{1,2} D. REBECCA PREVOTS,² FRANCES B. JAMIESON,^{1,2} KEVIN L. WINTHROP²
AND on behalf of the Pulmonary MAC Outcomes Group*

Clinical and Molecular Analysis of Macrolide Resistance in *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease

51 pazienti con MAC resistente ai macrolidi

Il principale fattore di rischio per la resistenza al macrolide è risultata la monoterapia o la combinazione con un chinolone (39/51 = 76%)

Nei 303 paz. trattati secondo le linee guida ATS la resistenza era rilevata solo in 12 casi (4%)

M. ABSCESSUS TERAPIA (CEPPI SENSIBILI AI MACROLIDI O CON RESISTENZA INDUCIBILE)

Fase di attacco:

- Amikacina 15 mg/kg/die o 3 gg/7 +
- Tigeciclina 50 mg per 2v/die +
- Imipenem 1 gr per 2v/die (se tollerato) +
- Claritromicina 500 mg per 2v/die/azitromicina 250 mg (se tollerati) o Linezolid 300 mg per 2 v/die

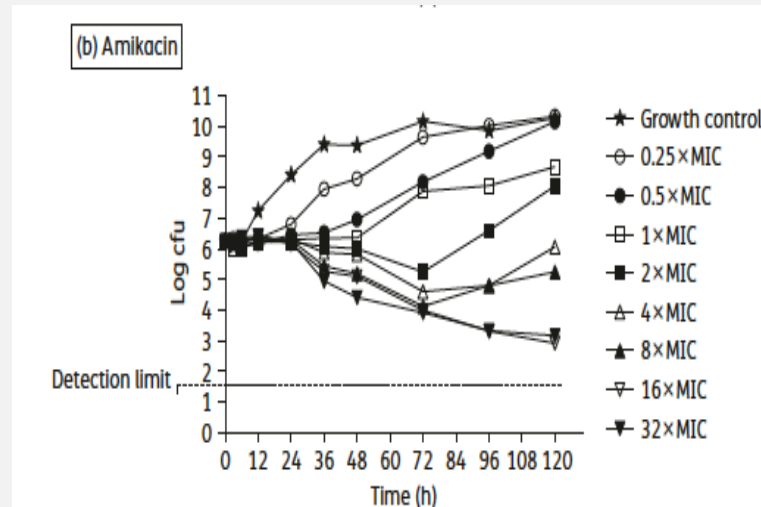
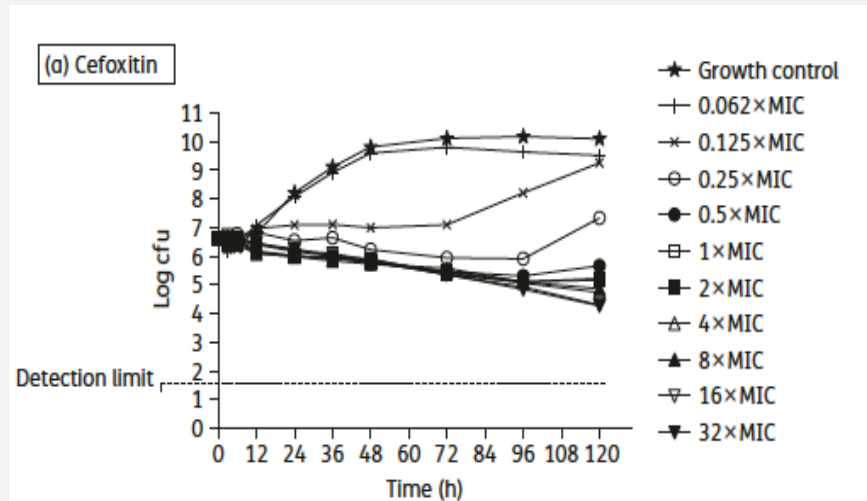
Minimo 4
settimane

Fase di mantenimento

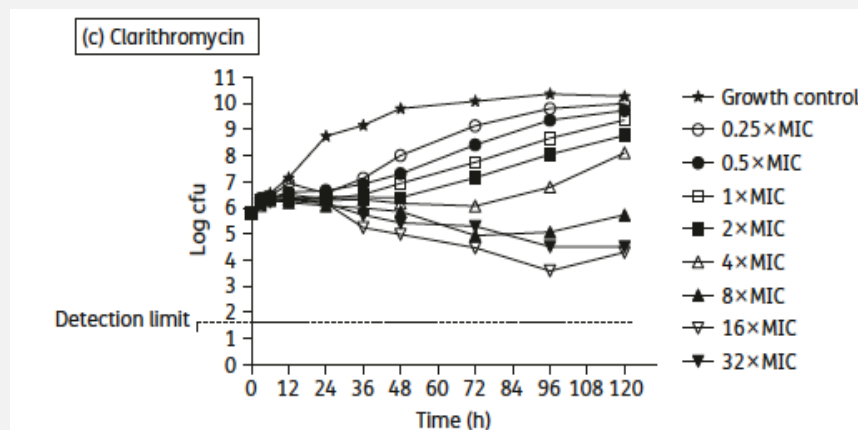
- Da 1 (?) a 3 tra: clofazimina, linezolid, moxi/ciprofloxacina, mino/doxiciclina, cotrimossazolo

Scelta dei farmaci sugli esiti del DST, tenendo in considerazione i noti limiti

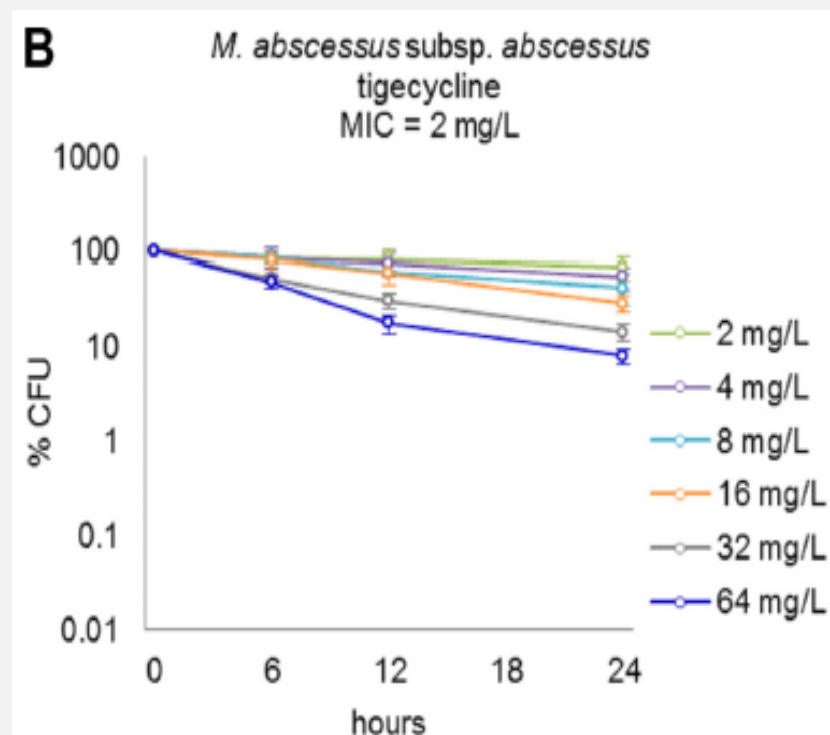
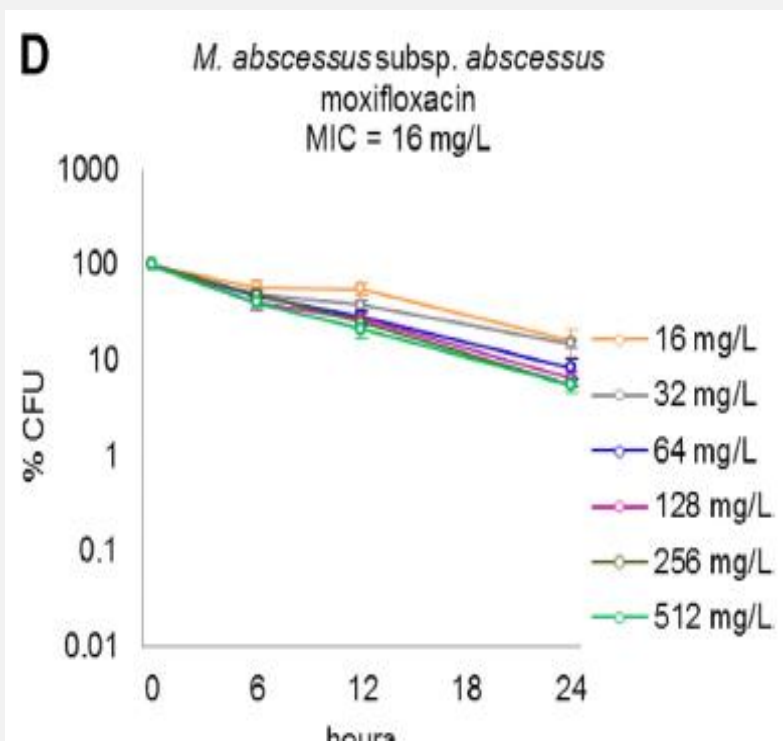
Time–kill kinetics of antibiotics active against rapidly growing mycobacteria



Myc. abscessus



Lack of Antimicrobial Bactericidal Activity in *Mycobacterium abscessus*

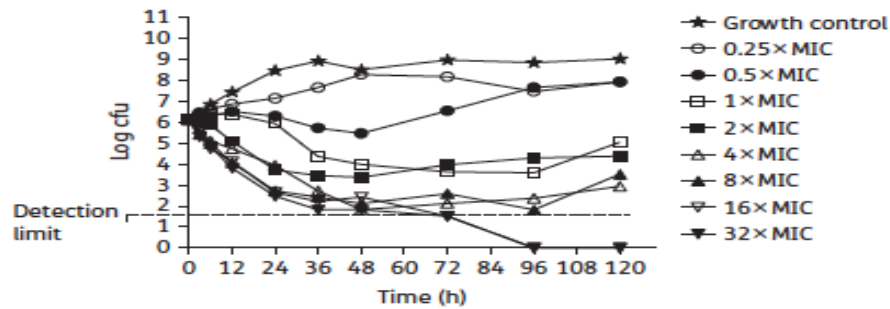


Time–kill kinetics of antibiotics active against rapidly growing mycobacteria

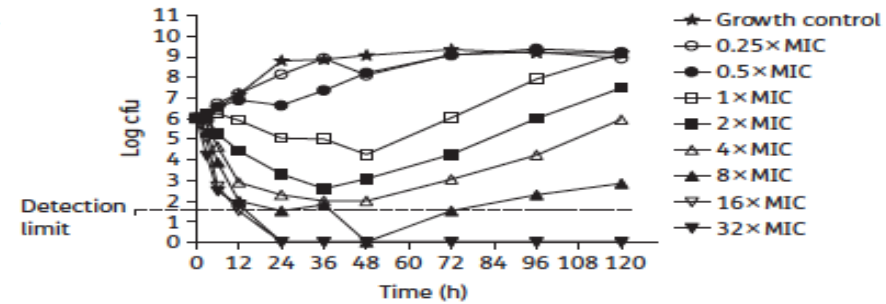
Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

Myc. fortuitum

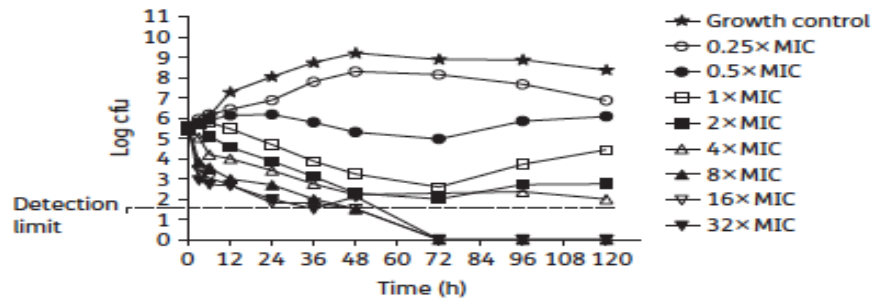
(a) Cefoxitin



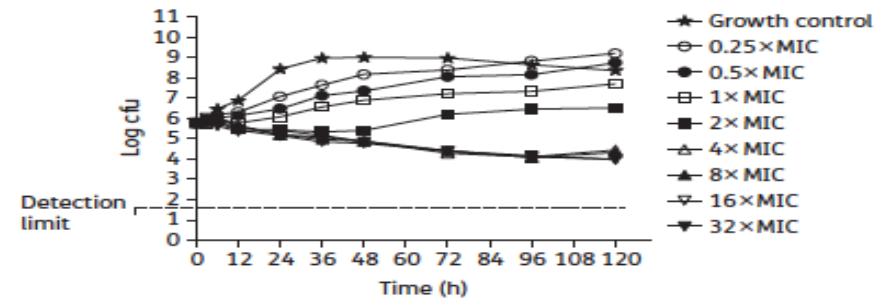
(b) Amikacin



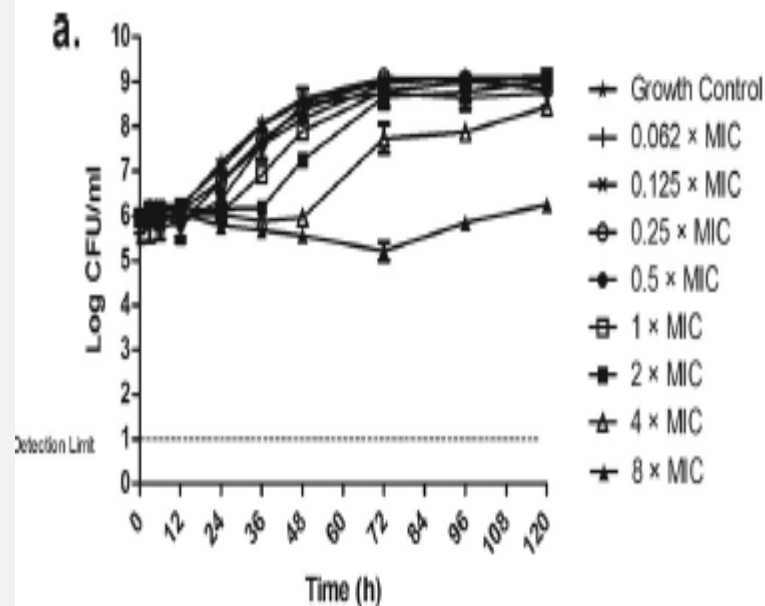
(c) Moxifloxacin



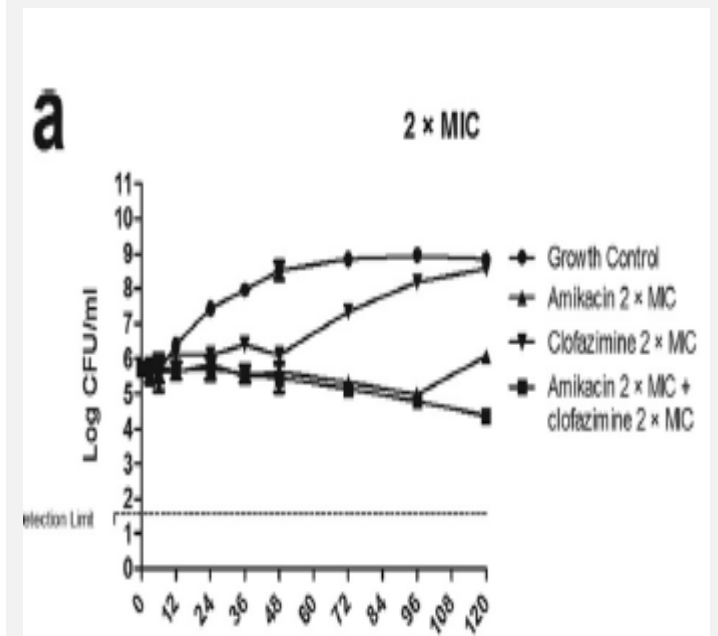
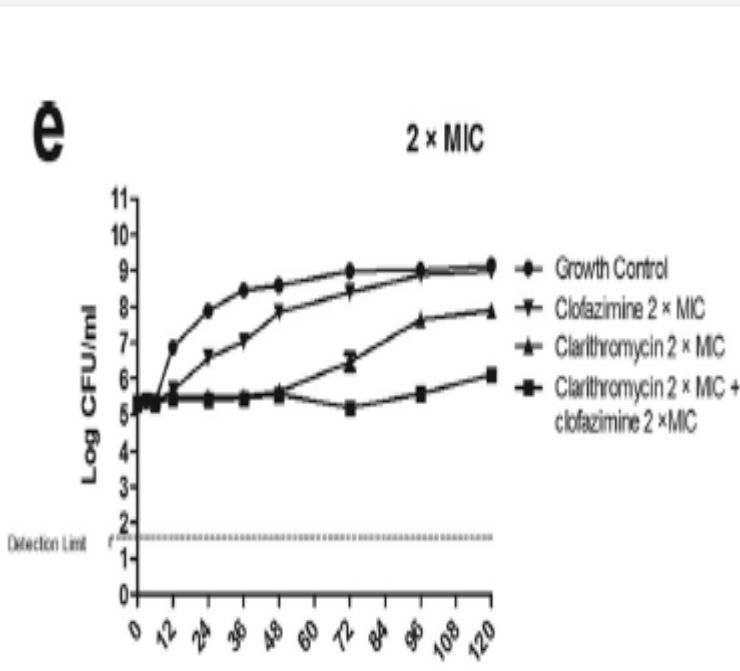
(d) Linezolid



Clofazimine Prevents the Regrowth of *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium avium* Type Strains Exposed to Amikacin and Clarithromycin



Myc. abscessus



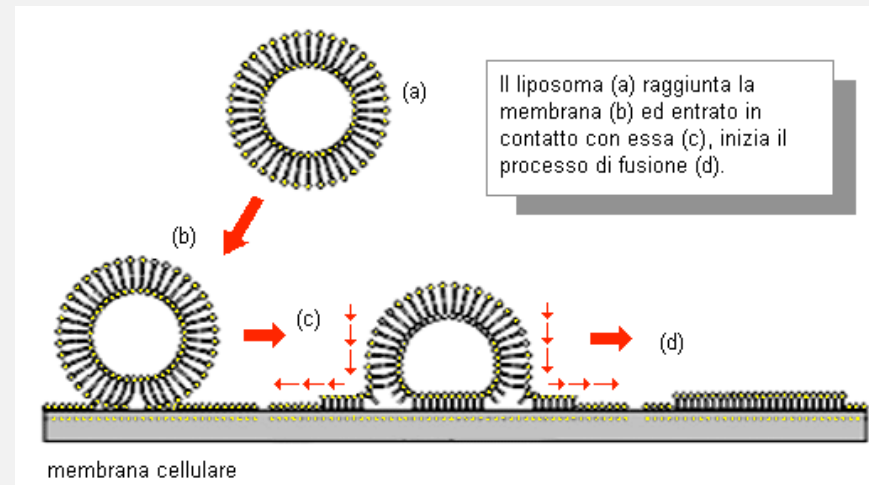
AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents
and Chemotherapy

AK LIPOSOMIALE INALATORIA STUDIO CONVERT

La veicolazione mediante liposomi fa sì che:

- l'AK inalata raggiunga livelli sufficienti di uptake intracellulare da parte dei macrofagi polmonati infettati da NTM.
- Si prolunghi il rilascio di AK a livello polmonare
- Minimizzino i problemi da esposizione sistemica riducendo la tossicità



RANDOMIZED TRIAL OF LIPOSOMAL AMIKACIN FOR INHALATION IN NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIAL LUNG DISEASE

Studio intention-to-treat che incluso 89 pazienti
(LAI = 44; placebo = 45).

End point primario: riduzione del numero di colonie al
giorno 84

Nel LAI group si è trovato almeno una coltura negativa
in 14/44 (32%), versus 4/45 (9%) del gruppo placebo.

Miglioramento del 6-minute-walk test (+20.6 m vs. -
25.0 m; $P = 0.017$)

PROPER MANAGEMENT
REQUIRES GREATER EXPERTISE
THAN IS NEEDED FOR
TREATMENT OF TUBERCULOSIS,
FIRST, TO DECIDE WHO NEED TO
BE TREATED AND SECOND, TO
DETERMINE WHICH DRUG
REGIMENS TO USE



- Emanuel Wolinsky
- Nontuberculous mycobacteria and associated diseases
- Am. Rev: Respir. Dis. 1979