

TÜBERKÜLOZ DIŞI MİKOBAKTERİ İNFEKSİYONLARINDA TEDAVİ ve SORUNLAR

Ayőe Yüce

**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.
İZMİR**

TÜBERKÜLOZ DIŞI MİKOBAKTERİ İNFEKSİYONLARI

- MAC İnfeksiyonları
- MAC dışı TDM İnfeksiyonları

MAC İnfeksiyonları

- Pulmoner infeksiyonlar
- Dissemine infeksiyonlar
- Servikal lenfadenitler
- Diğer MAC infeksiyonları

MAC pulmoner hastalık radyolojik ve klinik özellikler

Radyografik tutulum	Risk grubu	Sık karşılaşılan etkenler
Üst lopta kavite	Genellikle 50'li yaşlarda, sigara içen, alkol kötüye kullanımı olan erkek hastalar	MAC, <i>M. kansasii</i>
Sağ orta lop, lingüler nodüler bronşiektazi	Genellikle 60 yaş üstü, sigara içmeyen kadın hastalar	MAC, <i>M. abscessus</i> (<i>M. kansasii</i>)
Lokalize alveolar, kaviter hastalık	Bronşiektazi ile birlikte olan geçirilmiş granülomatöz hastalık (genellikle tüberküloz)	<i>M. abscessus</i> , MAC
Belirlenmemiş	Kistik fibrozuslu adölesanlar	<i>M. abscessus</i> , MAC
Retikülonodüler veya alveolar bilateral alt lop hastalığı	Akalazyaya, Gastrointestinal hastalığa bağlı kronik kusma, eksojen lipoid pnömoni (mineral yağı aspirasyonu, vs.)	<i>M. fortuitum</i> (<i>M. abscessus</i> , MAC, <i>M. smegmatis</i> , <i>M. goodii</i>)
Retikülonodüler hastalık	HIV-pozitif bireyler, PCP ya da başka bir nedene bağlı önceden bronşiektazisi olanlar	MAC

MAC İnfeksiyonları tedavi sorunları

- Hastanın gerçekten TDM akciğer hastası olup olmadığı
- Tedavi edilmesi gerekir mi?
- Nasıl tedavi edilmeli?
- İlaç etkileşimleri

Tedavi prensipleri

- Başarılı tedavi zordur.
- En az iki aktif ilacı birlikte vermek esastır.
- MAC' a karşı yüksek etkili ilaç azdır.
- Yan etki görülme sıklığı fazladır.

MAC tedavisinde kullanılan ilaçlar

İlaç	Günlük Doz	İntermittan doz	Genel yan etkiler
Klaritromisin	2x500 mg	1 gr haftada 3 kez	GI rahatsızlık, acı tat, döküntü, işitme kaybı, ilaç etkileşimi
Azitromisin	1x250 mg	500-600 mg haftada 3 kez	GI rahatsızlık, işitme kaybı
Ethambutol	1x15 mg/kg	25 mg/kg haftada 3 kez	Yüksek dozlarda: optik nörit, GI rahatsızlık
Rifabutin	1x300 mg	300 mg haftada 3 kez	GI rahatsızlık, hepatit, nötropeni, ilaç etkileşimi; yüksek dozlarda: üveit, artralji
Rifampin	1x600 mg	600 mg haftada 3 kez	GI rahatsızlık, hepatit, nötropeni, ilaç etkileşimi
Amikasin	Önerilmiyor	15 mg/kg IV haftada 3 kez	Vestibüler ve işitme anormalliği, nefrotoksisite
Streptomisin	Önerilmiyor	15 mg/kg IM haftada 3 kez en fazla 1 gr	Vestibüler ve işitme anormalliği, nefrotoksisite

Pulmoner MAC tedavi rejimleri

Nodüler/Bronşial hastalık için ilk seçenek	Kaviter hastalık için ilk seçenek	Önceden tedavi edilmiş ya da ağır enfeksiyonlar
Klaritromisin 1000 mg haftada 3 gün ya da azitromisin 500-600 mg haftada 3 gün	Klaritromisin 500-1000 mg/gün ya da azitromisin 250-300 mg/gün	Klaritromisin 500-1000 mg/gün ya da azitromisin 250-300 mg/gün
+	+	+
Ethambutol 25mg/kg haftada 3 gün	Ethambutol 15mg/kg/gün	Ethambutol 15mg/kg/gün
+	+	+
Rifampin 600 mg haftada 3 gün	Rifampin 600 mg/gün	Rifabutin 300 mg/gün ya da Rifampin 600 mg/gün
	±	+
	Streptomisin ya da amikasin	Streptomisin ya da amikasin

Pulmoner MAC tedavi

- Makrolidlerin invitro etkinliđi yüksek
- 6 ay veya daha uzun makrolid tedavisi ile balgam konversiyonu %70-90
- Tedavi yetersizliği ve mortalite oranı düşük
- Azitromisinin GI yan etkileri daha az.

Case report

Open Access

Lessons from *Mycobacterium avium* complex-associated pneumonitis: a case report

Victor Zota¹, Sheryn M Angelis², Armando E Fraire¹, Ciaran McNamee³, Shasta Kielbasa⁴ and Daniel H Libraty*^{2,4}

Address: ¹Department of Pathology, Division of Infectious Disease, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA, USA, ²Department of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA, USA, ³Department of Surgery, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA, USA and ⁴Center for Infectious Disease and Vaccine Research, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA, USA

Email: Victor Zota - zotav@ummhc.org; Sheryn M Angelis - angeliss@ummhc.org; Armando E Fraire - frairea@ummhc.org; Ciaran McNamee - mcnameec@ummhc.org; Shasta Kielbasa - shasta.kielbasa@umassmed.edu; Daniel H Libraty* - daniel.libraty@umassmed.edu

* Corresponding author

Journal of Medical Case Reports 2008, 2:152 doi:10.1186/1752-1947-2-152

- 52 yaşında erkek hasta
- 2 haftadır prodüktif öksürüğü ve dispnesi var.
- HRCT'de sol alt lobda hava-sıvı seviyesi olan kist ve komşuluğunda pnomonik konsolidasyon
- Levofloksasin başlanmış ve klinik yanıt alınmış



- 6 ay sonra tekrar aynı yakınmalarla başvuru
- HRCT'de sol alt lobda opasite
- Azitromisin ve levofloksasin başlanmış fakat yanıt alınamamış
- Bronkoskopi yapılmış, bakteriyel, fungal bakı ve kültürler ile ARB (-)

- 4 hafta sonra artan kilo kaybı ve ateş eklenmiş
- Rezolusyon olamayan AC absesi olarak düşünülmüş ve operasyon kararı verilmiş

- Öyküsünde özellik yok
- İmmünsüpresif tedavi almıyor
- HIV serolojisi ve TDT (-)
- Orta derecede hipoksemi, sol alt lopta raller
- Preop HRCT'de sol alt lobda opasite ve diffuz miliyer tb ile uyumlu görünüm



Sol alt lob rezeksiyonu

- Rezeke edilen lobda kist sıvısında **ARB(+)**

4'lü anti-tb tedavi başlanmış

- Kültür sonucunun MAC olarak tiplendirilmesinin ardından tedavi azitromisin, ethambutol ve rifampisin ile değiştirilmiş

- 3 ay sonra semptomlar gerilemiş
- HRCT'de miliyer nodüler görünüm ortadan kalkmış



Dissemine MAC hastalığı tedavi

- Kan kültürü ile doğrulanmış olgulara hemen başlanmalı
- 6-8 hafta sonra kan kültürü negatif olursa tedavi kesilmeli
- AIDS'li hastadan izole edilen tüm MAC izolatlarına makrolidler için duyarlılık testi yapılmalı
- Balgam ve gastrointestinal kolonizasyonu olan HIV pozitif hastalar aktif hastalık yok ise tedavi edilmemeli
- Bu hastaların %60'ında 1 yıl içinde MAC bakteriyemisi gelişir,yakın izlenmeli

Dissemine MAC hastalığı tedavi

- Makrolidler bakteriyemiği azaltır.
- Makrolid içeren rejimlere klinik yanıt iyi, yaşam süresi uzundur.
- Klaritromisin, azitromisine tercih edilir.

Dissemine MAC tedavi

	İlk tercih	Alternatif
Tedavi	Klaritromisin 2x500 mg + Etambutol 15 mg/kg/gün ± Rifabutin 300 mg/gün	Azitromisin 500-600 mg/gün + Etambutol 15 mg/kg/gün ± Rifabutin 300 mg/gün
Profilaksi	Azitromisin 1200 mg/hafta	Klaritromisin 2x500 mg ya da Rifabutin 300 mg/gün

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier, 2015

Dissemine MAC tedavi-izlem

- 2-4 haftada ateş ve gece terlemesi geçer
- 4-8 haftada bakteriyemi negatif olur
- Ciddi anemi ve halsizlik 2-6 ay sürer
- Hematokrit < %25 olanlara kan transfüzyonu, aylık kontrol
- Klinik olarak düzelen hastalara rutin kan kültürü takibi gereksiz

Dissemine MAC tedavi-izlem

- HIV +Anti-TB alanlarda 1-2 hafta sonra IRS
- IRS ; lokal ağrılı LAP, karın ağrısı, HSM
- Ciddi IRS için kortikosteroid 4-8 hafta(0.5 mg/kg/gün)
- CD4 <100 mm olanlarda tedavi süresi en az 12 ay
- En az 6 ay süre ile CD>100 mm ise tedavi kesilir. Relaps yönünden izlem

Servikal MAC Lenfadenit tedavisi

- Cerrahi olarak lenf bezinin çıkarılması
- Cerrahi için yüksek risk varsa Klaritromisin içeren tedavi

İlaç etkileşimleri

- A-E → etkileşim yok.
- KI - teofilin, karbamazepin, omeprozol, digoksin, terfenadin kullanımında serum konsantrasyonu yükselir. Serum düzey takibi
- KI-terfenadin birlikte kullanılmamalı
- Warfarin met. etkilenir. Protrombin zamanı yakın izlenmeli

İlaç etkileşimleri

- KI-flukonazol ve ranitidin birlikte kullanıldığında serum klaritromisin düzeyi artar-izlem
- KI-RF RFB birlikteliğinde serum düzeyi izlem
- RF ile Pİ ve NNRTİ etkileşimi nedeni ile HIV enfekte bireylerde RFB tercih edilmelidir.
- RFB hepatik enzimlerle daha az etkileşir

- Klaritromisin direnci varsa Azitromisine de vardır. Duyarlılık testleri makrolit için yapılır
- RFB + E + Kinolon + Amikasin başlanır
- Etiyonamid ve sikloserin kullanımında toksik etki nedeni ile dikkatli olunmalı
- H,Z, Klofazimin etkisi minimal olup klinik yarar gösterilememiş

Tedavi İzlemi

- Klinik düzelme
- Tedaviye uyum
- Yan etki
- Balgam bakısı ve kültür(aylık)
- Kültür pozitifliği 6-12 ay sürer
- Akciğer grafisi sık tekrarlanmamalı
- Tedavi süresi? Sıklıkla balgam kültürü negatifliğinden sonra 12 ay(toplam 18-24 ay)
- Tedavi sonrası 1-2 ayda bir kontrol (relaps riski)

- Medikal tedaviye yanıtı olmayan olgularda medikal+cerrahi tedavi
- MAC enfeksiyonuna bağımlı hipersensitivite pnömonisinde : Anti-TB tedavi+ Kortikosteroid (2 ay)

MAC Dışı TDM İnfeksiyonlarında Tedavi

- Pulmoner infeksiyonlar (*M.kansasii*,*M.abscessus*)
- Dissemine infeksiyonlar (AIDS'lilerde en sık *M.kansasii*,olmayanda *M.chelonae*)
- Lokalize deri-yumuşak doku infeksiyonları (*M.marinum*,*M.ulcerans*,*M.fortuitum*,*M.abs.*)
- Lenfadenit (*M.scrofulaceum*,*M.malmoense*)
- Tendon kılıfları,kemik ve eklem infeksiyonları (*M.chelonae*,*M.haemophilum*)
- Kateter ilişkili infeksiyonlar (*M.fortuitum*,*M.mucogenicum*)

MAC Dışı TDM infeksiyonlarında tedavi

Türler	Hastalık	İlaç	Günlük erişkin dozları	Haftada 3 gün	Tedavi süresi
<i>M. kansasii</i>	Pulmoner (ABD)	İzoniazid + Rifampin+ Ethambutol Klaritromisin	300 mg 600 mg 15 mg/kg 2X500 mg	600 mg 25 mg/kg 2X500 mg	Kültür negatif en az 12 ay
	(UK)	Rifampin + Ethambutol	600 mg 15 mg/kg	600 mg 15 mg/kg	9-12 ay
	Dissemine	Pulmoner ile aynı			
	HIV-pozitif	Pulmoner gibi (ABD), rifampin yerine rifabutın veya klaritromisin	150 mg		Pulmoner gibi (ABD)
<i>M. abscessus</i>	Pulmoner (Erişkin)	Amikasin IV+ İmipenem IV veya Sefoksitin IV+ Klaritromisin	7-10 mg/kg tek doz 1 gr günde 2 kez 8-12 gr/gün (2-3 dozda) 2X500 mg	-	2 hafta
	Lokalize kutanöz	Klaritromisin	2X500 mg	-	2 hafta 6 ay
	Dissemine veya ağır kutanöz	Üstte belirtilen 3 ilaç			6 ay
<i>M. marinum</i>	Kutanöz	Klaritromisin veya Minosiklin veya Rifampin + Ethambutol	2X500 mg 2X100 mg 600 mg 15 mg/kg	-	3 ay

Sonuç

İlaç sayısı az

Duyarlılık testleri her yerde yapılamıyor

İnvitro-invivo farklılık

Süre uzun- uyum zor

Cerrahi tedavi için deneyimli eleman az

Multidisipliner yaklaşım

Doğru ve hızlı tanı-tiplendirme yapılmalı

Yeni tedavi rejimleri geliştirilmeli

Tedavi kararı ve ilaç seçimi klinik-mikrobiyolojik veriler ve olguya göre verilmeli