

För RAF om mykobakterier – resistensbestämning och översikt av antibiotika med aktivitet mot mykobakterier

Rapport av ST-projekt,

sammanställd tillsammans med Kristian Ängeby för Referensgruppen för
Antibiotikafrågor (RAF) 2011

Thomas Schön

ST-läkare, RAF-praktikant 2007-2008

Klinisk mikrobiologi,

Länssjukhuset i Kalmar

Allmänt om mykobakterier

Mykobakterier uppdelas vanligen i *Mycobacterium tuberculosis*-komplexet (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* och *M. canetti*), icketuberkulösa mykobakterier (NTM) där man också skiljer på långsamväxande och snabbväxande arter samt övriga mykobakterier som [M. leprae](#). Svensk statistik över tuberkulos och icketuberkulösa mykobakterieinfektioner:

<http://www.smittskyddsinstitutet.se/statistik/tuberkulos/>

<http://www.smittskyddsinstitutet.se/statistik/atypiska-mykobakterier/>

Mycobacterium tuberculosis

Mycobacterium tuberculosis är en grampositiv syrafast, långsamväxande stav med en lipidrik cellvägg samt en förmåga att överleva intracellulärt i en vilofas där metabolism och replikering nedregleras vilket sammantaget bidrar till en betydande motståndskraft mot antibiotika. *M. tuberculosis* orsakar vanligen lungtuberkulos men kan orsaka sjukdom i de flesta av kroppens organ och vävnader. De läkemedel som finns tillgängliga idag har huvudsakligen baktericid effekt mot replikerande *M. tuberculosis* och endast begränsad steriliserande effekt vilket bidrar till den långa behandlingstiden (oftast 6 månader).

Multiresistent tuberkulos (MDR-TB) är ett ökande problem globalt, inte minst i våra östra grannländer men även i Sverige. På senare år har så kallad ”extensively drug resistant tuberculosis (XDR-TB)” beskrivits. Dessa resistenta stammar kräver behandlingstider från 18 månader och mer.

Definitioner:

Känslig TB: Tuberkulosstam som är känslig mot samtliga förstahandspreparat.

Resistent TB: Tuberkulosstam som är resistent mot ett eller flera antibiotika verksamma mot *M. tuberculosis*.

MDR-TB (multi drug resistant TB, multiresistent TB) innebär resistens både mot rifampicin och isoniazid.

XDR-TB (extensively drug resistant TB) definieras som MDR-TB samt resistens mot någon kinolon och minst en injicerbar drog (amikacin, capreomycin eller kanamycin).

Icke tuberkulösa mykobakterier (NTM)

Ett vanligt sätt att dela upp icketuberkulösa mykobakterier (NTM)* är i långsamväxande (*M. avium/intracellulare* (MAC), *M. kansasii*, *M. marinum* och *M. malmoense*) och snabbväxande arter (*M. abscessus* och *M. fortuitum*). Dessa grupper skiljer sig både fylogenetiskt och avseende behandling.

*Traditionellt benämnda atypiska mykobakterier vilket bör undvikas.

NTM förekommer i stora mängder i miljön som t ex jord och vatten, även dricksvatten. Den vanligaste sjukdomsmanifestationen av NTM är infektion i nedre luftvägarna hos patienter

med tidigare lungskada. Andra infektioner förekommer också såsom t ex hud- och mjukdelsinfektioner och kateterrelaterade infektioner. Barn kan även drabbas av lymfkörtelsjukdom i halsområdet orsakad av NTM.

Vanliga långsamväxande mykobakteriearter som isoleras i Sverige är:

M. avium/intracellulare-komplexet (MAC). Den vanligaste icketuberkulösa mykobakterien som orsakar sjukdom hos vuxna och barn i Sverige är MAC. Innan effektiv antiretroviral behandling mot HIV var tillgänglig drabbade MAC ibland HIV-patienter med låga CD4-tal och gav då disseminerad sjukdom. Kliniskt kan infektion orsakad av MAC yttra sig som lungsjukdom särskilt hos patienter med tidigare lungskada som KOL och bronkiektasier. Även yngre patienter med cystisk fibros och immunosuppressiv sjukdom kan drabbas. Hos barn kan MAC ge lymfkörtelsjukdom i halsområdet.

M. marinum, *M. marinum* förekommer i akvarie- och färskvatten. Bakterien kan orsaka sårinfektion, där en papulonodulär lesion uppkommer vanligen på extremitet, 2-3 veckor efter exponering. I PAD kan diagnosen misstänkas vid fynd av granulomatös hudförändring.

M. malmoense, *M. malmoense* isolerades först i Malmö 1977 och kan förekomma hos patienter med lungsjukdom samt i halskörtlar hos barn. Den är mycket långsamväxande jämfört med övriga NTM.

Snabbväxande mykobakteriearter som isoleras i Sverige är t ex:

M. abscessus Bland de snabbväxande mykobakterierna är *M. abscessus* en vanlig och svårbehandlad orsak till lungsjukdom. Bakterien är också en uppmärksammas orsak till infektioner hos patienter med cystisk fibros och i samband med lungtransplantation men kan också leda till posttraumatiska sårinfektioner, otitis media efter tympanostomi och nosokomiala utbrott i samband med kirurgi. *M. abscessus* har förekommit i vattenledningsvatten och simbassänger och har ökat i Sverige senaste åren.

M. fortuitum *M. fortuitum* är en relativ ovanlig NTM som kan orsaka osteomyelit, cellulit samt infektioner i kirurgiska och posttraumatiska sår. Den kan också orsaka lunginfektion.

Mycobacterium leprae

M. leprae orsakar lepra som är ett stort globalt problem men sjukdomen är mycket ovanlig i Sverige. Den kliniska bilden vid lepra innefattar ofta hudlesioner och påverkan av perifera nerver. *M. leprae* kan inte odlas *in vitro* och har en generationstid på ca 14 dygn. Smittvägen är inte känd men sker sannolikt via aerosol. Lepra är en socialt stigmatiserande hudsjukdom med många manifestationer men där diagnosen baseras på fynd av syrafasta stavar i hudprov och/eller typisk histologi från en patient med hypopigmenterad eller rodnad hudlesion med känslnedsättning och/eller påverkan på perifera nerver med förtjockning eller känslnedsättning. Sjukdomen kan klassificeras utifrån ett immunologiskt svar från lepromatös lepra (multibacillär, MB) med mängder av bakterier, multipla lesioner och svagt cellulärt immunsvaret till tuberkuloid lepra (paucibacillär, PB) med kraftigt immunsvaret, få baciller och neurit. Svåra immunologiska reaktioner (Reversal reaction, Erythema nodosum leprosum) kan följa behandlingsinitiering och kräver höga steroiddoser.

Resistensbestämning av *M. tuberculosis*

Vid tuberkulos sker alltid resistensbestämning mot förstahandspreparaten. För rutinmässig resistensbestämning används i Sverige främst den buljongbaserade proportionsmetoden (BACTEC 960 MGIT) av samtliga läkemedel förutom PAS och cykloserin där proportionsmetoden på fast odlingsmedium rekommenderas. Man använder fasta, brytpunktskoncentrationer, över vilka resistens *in vitro* är korrelerat till behandlingssvikt. Vad gäller brytpunkterna för andra- och tredjehandspreparat är dessa brytpunkter mestadels konsensusbaserade och inte utvecklade enligt moderna principer för kliniska brytpunkter.

Resistensmedier och metoder som används vid testning av *M. tuberculosis*

Resistensmedier

Fasta odlingsmedier:

Middlebrook 7H10 (agar)

Löwenstein–Jensen (äggbaserat medium)

Flytande odlingsmedier:

Middlebrook 7H12 (används för BACTEC 460)

Middlebrook 7H9 (används för BACTEC 960 MGIT)

Metoder för resistensbestämning:

Proportionsmetoden: Principen för denna metod är att ett isolat är resistent om det växer mer i närvaro av antibiotika än i en 1:100 spädd kontroll utan antibiotika. Det innebär då att proportionen resistenta bakterier är över 1 % för detta tuberkulostatika.

Enligt WHO och the International Union Against Tuberculosis är proportionmetoden som nu dominerar samt även den absoluta koncentrationsmetoden och resistenskvotsmetoden godkända för resistensbestämning av *M. tuberculosis*. De två senare metoderna är mer inokulatberoende än proportionsmetoden.

En molekylärbiologisk testningsmetod rekommenderas för att snabbt kunna lämna svar på om stammen är multiresistent då metoden kan användas direkt på mikroskopi-positiva luftvägsprover. Den mest använda testen i Sverige är HAIN MTBDR+ och det finns även en liknande test för snabb detektion av de vanligaste förekommande mutationerna för etambutol, aminoglykosider och fluorokinoloner vilket gör att man även snabbt kan detektera XDR-TB (HAIN MTBDRsl). En annan PCR-baserad snabbtest som kan användas både för diagnostik och rifampicinresistens direkt på provmaterial för svar inom samma dag är GeneXpert MTB/RIF.

Beskrivning av resistensbestämningsmetoder för *Mycobacterium tuberculosis*: EUCAST: <http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1111/j.1469-0691.2007.01813.x>
Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): M24A2E, 2nd Ed.

Behandling mot tuberkulos (TB) bör initieras med samtliga fyra förstahandspreparat för att undvika resistensutveckling. De flesta av andrahandsalternativen har sämre effekt än förstahandspreparaten och biverkningarna är vanligare och allvarigare. Kunskapen om

antibiotikas farmakokinetik och farmakodynamik är begränsad. Koncentrationsbestämning av antibiotika bör övervägas vid läkemedelsintolerans och resistensproblematik.

Förstahandspreparat	Andrahandspreparat	Tredjehandspreparat
<ul style="list-style-type: none">• <u>Isoniazid</u>	<ul style="list-style-type: none">• Kinoloner: levofloxacin och moxifloxacin	<ul style="list-style-type: none">• Ethionamid
<ul style="list-style-type: none">• <u>Rifampicin</u>	<ul style="list-style-type: none">• Amikacin, kanamycin och Capreomycin	<ul style="list-style-type: none">• Cykloserin
<ul style="list-style-type: none">• <u>Rifabutin</u>		<ul style="list-style-type: none">• PAS
<ul style="list-style-type: none">• <u>Pyrazinamid</u>		<ul style="list-style-type: none">• Linezolid
<ul style="list-style-type: none">• <u>Etambutol</u>		<ul style="list-style-type: none">• Streptomycin

Före behandling av multiresistent tuberkulos bör kontakt tas med nationell expertis:

Smittskyddsinstitutet är sammankallande för en expertgrupp som ger råd om aktuella fall av MDR-TB, annat komplicerat resistensmönster, eller andra fall där behandling med andrahandsläkemedel kan bli aktuell (t ex vid biverkningsproblematik). Gruppen har telefonmöte ca 1 gång varannan månad och kommunicerar också per e-mail mellan mötena om snabba svar behövs.

Frågor till gruppen ställs enklast via mail till jerker.jonsson@smi.se som är sammankallande. Länk till expertgruppen: <http://www.smi.se/sjukdomar/tuberkulos/>

Länkar:

NHS (British National Institute for Health and Clinical Excellence).

Sammanfattning: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG33quickreffguide.pdf>.

Hela dokumentet: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG033FullGuideline.pdf>

ATS (American Thoracic Society)-rekommendationer för TB-behandling (inklusive råd vid njur- och leversvikt): <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5211a1.htm>

Resistensbestämning av icke-tuberkulösa mykobakterier

Liksom för *M. tuberculosis* saknas kvantitativa och systematiska studier av vildtyps-populationer vad gäller MIC-fördelning. Studier av korrelation mellan aktivitet *in vitro* och klinisk effekt saknas till stor del för infektioner orsakade av icketuberkulösa mykobakterier.

Resistensbestämning bör utföras på isolat som bedöms vara kliniskt signifikanta. Isolat från blod samt sterila kroppsvätskor eller vävnader anses i allmänhet vara kliniskt signifikanta, medan det är svårare att värdera den kliniska signifikansen av isolat från luftvägarna. American Thoracic Society (ATS) menar att positiva odlingar från två sputum tagna olika dagar eller positiv odling från bronkoskopi är tillräckligt för att ur mikrobiologisk synvinkel bedöma isolatet som signifikant, medan enstaka positiva odlingar från sputum, särskilt om växten är sparsam, i allmänhet talar för kolonisation.

Behandling med antibiotika mot (NTM) i luftvägarna bör baseras på en samlad bedömning av klinisk bild, radiologiska- och mikrobiologiska fynd. En vanlig manifestation av NTM utanför luftvägarna utgörs av lymfadeniter i halsområdet där expektans eller kirurgisk excision är förstahandsåtgärd och antibiotikabehandling ytterst sällan är indicerad.

För resistensbestämning rekommenderas i första hand buljongbaserad MIC bestämning på mikrotiterplattor. För att utföra metoden krävs erfarenhet och kunskaper om förväntade resistensmönster för olika arter. Därför rekommenderas att resistensbestämning utförs på referenslaboratorier. För ytterligare information kring detta hänvisas till: "Susceptibility testing of Mycobacteria, Nocardiae and other aerobic actinomycetes" från Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): M24A2E, 2nd Ed.)"

M. avium-komplexet: Standardbehandling av *M. avium/intracellulare* (MAC)-infektioner består av kombinationen klaritromycin (eller azitromycin), etambutol och rifampicin (eller rifabutin), med tillägg av amikacin i svårare fall. Det är dock bara visat att resistensresultatet för klaritromycin (representerar också azitromycin) är korrelerat till kliniskt svar. Resistensbestämning av klaritromycin kan därför utföras på alla kliniskt signifikanta isolat. Resistensbestämning bör alltid utföras vid misstänkt behandlingssvikt eller profylaxgenombrott. Vid klaritromycinresistens kan MIC bestämning av ytterligare antimykobakteriella medel utföras men brytpunkter finns endast angivna för moxifloxacin och linezolid. För etambutol och rifampicin anses en synergistisk effekt föreligga.

M. marinum: Resistensbestämning utförs inte rutinmässigt då isolaten regelmässigt är känsliga för standardbehandling med exempelvis klaritromycin eller doxycyklin. Behandlingssvikt är ovanlig men i sådana fall kan resistensbestämning utföras med mikrotiterspädning.

Övriga långsamväxande mykobakterier: Standardbehandling saknas men i allmänhet ges en behandling liknande den för MAC. Korrelation mellan *in vitro* resistens och kliniskt finns oftast inte beskrivet. MIC bestämning kan utföras mot, klaritromycin (representerar även azitromycin), rifampicin (representerar vb även rifabutin), amikacin, etambutol, isoniazid, linezolid, rifabutin, moxifloxacin och trimetoprim/sulfa. Brytpunkter finns angivna men är dåligt dokumenterade. Det är därför lämpligt att val av behandling sker i samråd med mykobakteriologiskt laboratorium.

Snabbväxande mykobakterier: Infektion med snabbväxande mykobakterier ges i allmänhet med två till tre läkemedel för vilka isolatet är känsligt och det anses finnas en god korrelation mellan in vitro resistens och kliniskt svar. Traditionella tuberkulosläkemedel som rifampicin, isoniazid och etambutol har inte effekt. I första hand rekommenderas buljongbaserad MIC-bestämning i mikrotiterplatta. E-test kan också användas men kan leda till sämre reproducerbarhet och falskt för höga MIC värden. MIC bestämning bör utföras mot amikacin, klaritromycin (representerar azitromycin) doxycyklin, imipenem, meropenem, linezolid, moxifloxacin, tobramycin och trimetoprim/sulfa.

Länk till ATS (American Thoracic Society) rekommendationer för diagnostik resistensbestämning och behandling av icketuberkulösa mykobakterier:

<http://www.thoracic.org/statements/resources/mtpi/nontuberculous-mycobacterial-diseases.pdf>

<i>Antibiotika som kan ha effekt mot långsamväxande icketuberkulösa mykobakterier</i>	<i>Antibiotika som kan ha effekt mot snabbväxande icketuberkulösa mykobakterier</i>	<i>Antibiotika som kan ha effekt mot M leprae</i>
Klaritromycin/azitromycin	Klaritromycin/azitromycin	Rifampicin
Rifampicin, rifabutin	Amikacin	Dapson
Etambutol	Moxifloxacin/levofloxacin	Klofacimin
Amikacin	Linezolid	Kinoloner
Moxifloxacin/levofloxacin	Trimetoprim/sulfa	
Isoniazid	Imipenem/Meropenem	
Linezolid	Doxycyklin	
Trimetoprim/sulfa	Tobramycin	
	Tigecyklin	

Länkar:

ATS (American Thoracic Society) rekommendationer för behandling av icketuberkulösa mykobakterieinfektioner: <http://ajrccm.atsjournals.org/cgi/reprint/175/4/367>

Petrini, B. Non-tuberculous mycobacterial infections. Scand J Infect Dis. 2006; 38(4):246-255.

Antibiotika med aktivitet mot mykobakterier

Rifampicin

Rifampicin, Rimactan (po), Rifadin (iv, lic prep)

Se [Rifampicin-dokumentet](#) under RAFs synpunkter på antibiotika, sammanfattande för allmän information och farmakokinetik.

Farmakodynamik:

Hämmar RNA-syntes via RNA-polymeras, betasubenheten.

Aktivitet:

God effekt mot många mykobakterier samt flertalet grampositiva bakterier.

MIC-gränser:

M tuberculosis

Vildtypsdistribution: 0,032-0,5 mg/l

Tentativ ECOFF: 0.5 mg/l

Brytpunktskoncentration (WHO): 2.0 mg/l (BACTEC 460), 1.0 mg/l (MGIT 960 och 7H10)

M avium- komplexet (MAC)

Kan vara effektivt *in vivo* och verka synergistiskt med etambutol men brytpunkter saknas.

Övriga långsamväxande NTM (CLSI):

R>1 mg/l

CNS-penetration (% av serumnivå): 10-20 % vid inflammerade meningier.

Resistensmekanismer: mutation i rpoB finns hos >95% av resistenta stammar (kodon 526 och 531 är vanligast (ca 70 %) och ger höggradig resistens (>100mg/l)).

Korsresistens: inom rifamycingruppen (rifabutin undantaget, ej fullständig korsresistens)

Biverkningar (Se FASS):

Leverpåverkan, gastrointestinala biverkningar (buksmärta, diarré, illamående), hudreaktioner. orangefärgad urin. trombocytopeni

Viktiga interaktioner (Se FASS):

Sänker koncentrationen av glukokortikoider, warfarin, p-piller och HIV-läkemedel (proteashämmare och NNRTI).

Se följande länkar till CDC angående dosanpassning vid samtidig behandling av TB och HIV:

http://www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/Table1.htm.

http://www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/Rifampin.htm

Kommentar:

Metodik för detektion av rpoB genom PCR och hybridiseringsmetodik finns tillgänglig vilket kan möjliggöra tidig detektion av resistens. Exempel på sådan metodik är HAIN MTBDR+ och GeneXpert MTB/RIF.

Rifabutin

Rifabutin J04AB04, Ansatipin (po)

Farmakodynamik:

Halvsyntetiskt derivat av rifamycin, inhiberar RNA-polymeras hos *M tuberculosis*. Det är okänt om verkningsmekanismen är densamma för *M avium-intracellulare* och *M leprae*.

Aktivitet:

Rifabutin är aktivt mot grampositiva och gramnegativa bakterier samt mykobakterier, inkluderande *M. tuberculosis* och *M. avium-intracellulare*.

MIC-gränser:

M tuberculosis

Vildtypsdistribution: 0.008-0.064 mg/l.

Tentativ ECOFF: 0.064 mg/l

Brytpunkt (CLSI): 0.5 mg/l (7H10)

M avium- komplexet (MAC)

Kan vara effektivt *in vivo* och verka synergistiskt med etambutol men brytpunkter saknas.

Övriga långsamväxande NTM (CLSI):

R>2 mg/l

Resistensutveckling:

Se rifampicin.

Farmakokinetik:

Biotillgänglighet: >85 %.

Ditribution: Hög fettlöslighet.

Serumkoncentration: 0,4-0,7 mg/l efter 2-4h.

Distributionsvolym: 8-9 l/kg.

Proteinbindning: > 90 %.

Halveringstid: Under de första 10 timmarna, 2-5 h. Därefter 16-45h.

Metabolism och elimination: metaboliseras via cytokrom P450 (CYP3A)-systemet i levern.

Av en peroral dos utsöndras inom 5 dagar ca 50 % i urinen, varav 5-10% utgörs av oförändrat rifabutin. I feces återfinns cirka 30 % inom 4 dagar.

Biverkningar (se FASS):

Gastrointestinala biverkningar, utslag, feber, transaminasstegring, neutropeni, uveit.

Viktiga interaktioner (Se FASS):

Minskar koncentrationer av klaritromycin, p-piller, azolpreparat och proteashämmare.

Klaritromycin och proteashämmare ökar koncentrationer av rifabutin.

Se följande länkar till CDC angående dosanpassning vid samtidig behandling av TB och HIV:

Kommentar:

Rifabutin är i rifamycingruppen (rifampicin, rifapentin) den substans som inducerar CYP3A4 i minst grad.

Isoniazid

Isoniazid J04AC01, Tibinide (po), Nydrazid (iv, lic prep)

Farmakodynamik:

Aktiveras via katalas-peroxidasenzym (katG) som produceras av *M tuberculosis*. Hämmar mykolsyrasyntes (ingår i cellväggen) via acylbärrar-proteinreduktas (inhA).

Aktivitet:

Höggradigt baktericid effekt mot replikerande *M tuberculosis*. De flesta övriga mykobakterier är resistent förutom *M kansasii*.

MIC-gränser:

M tuberculosis

Vildtypsdistribution: 0,032-0,125 mg/l

Tentativ ECOFF: 0,125 mg/l

Brytpunktskoncentration (WHO): 0.1 mg/l (BACTEC 460), 0.1 mg/l (MGIT 960).

M avium-komplexet (MAC)

Brytpunkter saknas.

Övriga långsamväxande NTM

Kan vara effektivt *in vivo* men brytpunkter saknas.

Resistensutveckling:

Mutation i katG (katalas-peroxidase) förekommer hos ca 50 % av resistent stammar och ger förlust av katalas-peroxidaseaktivitet vilket förhindrar aktivering av isoniazid och leder till höggradig resistens (MIC >4 mg/l).

Mutation i InhA (eonyl-acylbärrar-proteinreduktase) förekommer hos ca 25 % av resistent stammar vilket leder till uppreglering av det enzym som hämmas av isoniazid. Detta ger låggradig resistens (MIC kring 1.0 mg/l) där isoniazid fortfarande kan ha viss effekt.

Mutation i ahpC (alkyl-hydroxyperoxid reduktase) finns hos 10-15 % av resistent isolat och detta enzym antas bryta ner isoniazids aktiva metabolit. Påvisas huvudsakligen i association med mutation i katG.

10-15 % av isoniazidresistent stammar har inte mutationer i kända resistensgener.

Internationella trender: Streptomycin och isoniazid är de substanser *M tuberculosis* oftast är resistent mot.

Farmakokinetik

Biotillgänglighet: >95 % (fastande)

Serumkoncentration: 3-5 mg/l efter ca 2 h.

CNS-penetration (% av serumnivå): Nivåer mellan 20-100 % finns rapporterade.

Distributionsvolym 0.6-0.8 l/kg

Proteinbindning: låg, 0-10%.

Metabolism och elimination: Acetyleras i levern, genetiskt reglerat. 50 % av kaukasier och afroamerikaner är långsamma acetylerare. 70-95 % utsöndras via njurar inom 24 h.

Halveringstid: Varierar kring 0.5-6 h beroende på acetyleringsgrad (0.5-1,5 h hos snabba acetylerare, 2-6 h hos långsamma).

Biverkningar (se FASS):

Leverpåverkan, trötthet, yrsel, depression.

Viktiga interaktioner (se FASS):

Hämmer metabolism av bla fenytoin och waran.

Kommentar:

Metodik för detektion av inhA och katG via PCR och hybridiseringsmetodik finns tillgänglig vilket kan möjliggöra tidig detektion av resistens särskilt hos direktmikroskopipositiva patienter. En isoniazid-resistent stam har spridits i stockholmsområdet (cluster 49) vilket påvisats med RFLP hos 104 patienter under perioden 1996 till och med 2006.

Länk: http://www1.sll.se/docs/w_sme/pdf/tbcslutrapport.pdf

Pyrazinamid

Pyrazinamid (lic prep)

Farmakodynamik:

Pyrazinamid är en prodrog som aktiveras av ett amidas från *M tuberculosis* och därefter anses påverka membrantransport.

Aktivitet:

Pyrazinamidas finns endast hos *M tuberculosis*. Övriga mykobakterier inklusive *M bovis* är resistent.

MIC-gränser:

M tuberculosis

Vildtypsdistribution: 8-64 mg/l

Tentativ ECOFF: 64 mg/l

Brytpunktskoncentration (WHO): 100mg/l (BACTEC, pH 5.5). 100 mg/l (MGIT 960).

Övriga mykobakterier

Ej verksamt

Resistensutveckling:

Resistensmekanismer: Mutation i *pncA* finns hos minst 70 % av resistent isolat och ger nedsatt aktivitet hos mykobakteriellt amidas vilket behövs för aktivering av pyrazinamid.

Farmakokinetik:

Biotillgänglighet: >90 % (fastande).

CNS-penetration (% av serumnivå): god, 75-100 %

Serumkoncentration: 30-40 mg/l efter 1-2 h.

Distribution: Distribueras i hög grad till de flesta vätskor och vävnader.

Proteinbindning: Ca 50 %

Metabolisering och elimination: Hydrolyseras i levern till den huvudsakliga metaboliten pyrazinoinnsyra. Utsöndras huvudsakligen renalt (70 %) som metaboliter (endast 3% oförändrad i urin).

Halveringstid: ca 10 h.

Biverkningar:

Leverpåverkan, matleda, yrsel, ledsmärter, hyperurikemi, överkänslighetsreaktioner.

Etambutol

Etambutol J04AK02, Myambutol (po), Myambutol (iv, lic prep)

Farmakodynamik:

Hämmer arabinogalaktansyntes (ingår i mykobakteriers cellvägg) via arabinosyl-transferas.

Aktivitet:

Många långsamväxande mykobakterier och *Nocardiae*.

MIC-gränser:

M tuberculosis

Vildtypsdistribution: 0.5-4.0 mg/l

ECOFF: 4 mg/l

Brytpunktskoncentration (WHO): 2.5 mg/l (BACTEC 460), 5.0 mg/l (MGIT 960 och 7H10).

***M avium*-komplexet (MAC)**

Kan vara effektivt *in vivo* och verka synergistiskt med rifampicin/rifabutin men brytpunkter saknas.

Övriga långsamväxande NTM (CLSI)

R>4 mg/l

Resistensutveckling:

Resistensmekanismer: Mutation i embABC finns hos minst 50 % av resistenta stammar vilket leder till överuttryck av arabinosyltransferas och höggradig resistens (>16mg/l).

Farmakokinetik:

Biotillgänglighet: 80 % absorberas, påverkas inte av födointag.

Serumkoncentration: 3-5mg/l, inom 2-4 h.

CNS-penetration (% av serumnivå): Endast inflammerade meningier, nivåer mellan 4-64 % finns rapporterade.

Distribution: Intracellulär koncentration är dubbelt så hög som serumkoncentration.

Distributionsvolym 3.9 l/kg

Proteinbindning: 20-30%.

Metabolisering och elimination: Främst via njurar. Metaboliseras i levern till ca 10-15 % (inaktiva metaboliter). Utsöndras 20% oförändrat i faeces inom 48 h samt 80 % renalt inom 24 h varav metaboliter utgör 10-15%.

Halveringstid: ca 3-4 h.

Biverkingar (Se FASS):

Retrobulbär neurit, ledbesvär, leverpåverkan, perifer neuropati, parestesier.

Moxifloxacin

Moxifloxacin, Avelox (po)

Vg se moxifloxacin-dokumentet under RAFs synpunkter på antibiotika, sammanfattande för allmän information och farmakokinetik.

MIC-gränser:

M tuberculosis

Vildtypsdistribution: 0.032-0.5 mg/l

Tentativ ECOFF: 0.5 mg/l

Brytpunktskoncentration (WHO): 0.5mg/l (BACTEC 460), 0.25 mg/l (MGIT 960).

***M avium*- komplexet (MAC) CLSI:**

S \leq 1, R>2 mg/l

Övriga långsamväxande NTM (CLSI):

R>2 mg/l

Snabbväxande NTM (CSLI):

S \leq 1, R>2

Resistensutveckling:

Resistensmekanismer:

Mutation i gyrA. *M tuberculosis* saknar naturligt topoisomeras IV.

Kommentar:

Behandling med kinoloner innan provtagning för mykobakterier kan ge falskt negativt odlingssvar.

Ofloxacin

Ofloxacin, Tarivid (po)

Vg se Ofloxacin-dokumentet under RAFs synpunkter på antibiotika, sammanfattande för allmän information och farmakokinetik.

MIC-gränser:

M tuberculosis

Vildtypsdistribution: 0.125-1.0 mg/l

Tentativ ECOFF: 1 mg/l

Brytpunktskoncentration (WHO): 2.0 mg/l (BACTEC 460), 2.0 mg/l (MGIT 960).

Övriga mykobakterier

Brytpunkter saknas

CNS-penetration (% av serumnivå): 5-10 %, vid inflammerade meningier 30-50 %.

Resistensutveckling:

Resistensmekanismer:

Mutation i gyrA.

Levofloxacin

Levofloxacin, Tavanic (po, iv)

Vg se Levofloxacin-dokumentet under RAFs synpunkter på antibiotika, sammanfattande för allmän information och farmakokinetik.

MIC-gränser:

M tuberculosis

Vildtypsdistribution: 0.125-0.5 mg/l

Tentativ ECOFF: 0.5 mg/l

Brytpunktskoncentration (WHO): 2 mg/l

Övriga mykobakterier

Brytpunkter saknas

Resistensutveckling:

Resistensmekanismer:

Mutation i gyrA.

Amikacin

Amikacin, Biklin (im, iv)

Vg se Amikacin-dokumentet under RAFs synpunkter på antibiotika, sammanfattande för allmän information och farmakokinetik.

Farmakodynamik

Proteinsynteshämmare.

MIC-gränser:

M tuberculosis

Vildtypsdistribution: 0.25-1.0 mg/l

ECOFF: 1mg/l

Brytpunktskoncentration (WHO): 1.0 mg/l (BACTEC 460) 1.0 mg/l (MGIT 960).

***M avium*- komplexet (MAC)**

Kan vara effektivt *in vivo* men brytpunkter saknas

Övriga långsamväxande NTM (CLSI):

R>32 mg/l

Snabbväxande NTM (CLSI):

S≤16, R>32 mg/l

CNS-penetration: dålig och endast vid inflammerade meningier.

Resistensutveckling:

Resistensmekanismer:

Mutation i genen som kodar för 16sRNA (A->G byte i baspar 1408).

Kommentar:

Vanligen förstahandsalternativ bland aminoglykosiderna då de är aktuella vid behandling av resistent TB.

Kanamycin

Kanamycin, Kantrex (im, iv)

Farmakodynamik

Proteinsynteshämmare.

MIC-gränser:

M tuberculosis

Vildtypsdistribution: 0.5-4 mg/l

Tentativ ECOFF: 4 mg/l

Brytpunktskoncentration (WHO): 4.0 mg/l (BACTEC), 5.0 (7H10)

Övriga mykobakterier

Brytpunkter saknas

CNS-penetration: dålig och endast vid inflammerade meningier.

Resistensutveckling:

Resistensmekanismer:

Mutation i genen som kodar för 16sRNA (A->G byte i baspar 1408).

Biverkningar:

Vanligare med ototoxicitet än med övriga aminoglykosider som används vid TB-behandling.

Isolat som är känsliga mot amikacin kan vara resistenta mot kanamycin.

Capreomycin

Capreomycin, Capastat

Farmakodynamik

Ej klarlagd verkningsmekanism, sannolikt proteinsynteshämmare.

MIC-gränser:

M tuberculosis

Vildtypsdistribution: 1-4 mg/l

Tentativ ECOFF: 4 mg/l

Brytpunktskoncentration (WHO): 1.25 mg/l (BACTEC 460), 2.5 mg/l (MGIT 960), 10.0 (7H10)

Övriga mykobakterier

Brytpunkter saknas

CNS-penetration: dålig och endast vid inflammerade meningier.

Resistensutveckling:

Resistensmekanismer:

Ofullständigt klarlagda.

Korsresistens:

Ingen korsresistens med streptomycin, men isolat resistent mot kanamycin och amikacin kan vara resistent mot capreomycin.

Streptomycin

Streptomycin, (im, iv)

Farmakodynamik

Proteinsynteshämmare.

MIC-gränser:

M tuberculosis

Vildtypsdistribution: 0.125-2.0 mg/l

Tentatic ECOFF: 2 mg/l

Brytpunktskoncentration: 2.0 mg/l (BACTEC) 1.0 mg/l (MGIT 960).

Övriga mykobakterier

Kan vara effektivt *in vivo* men brytpunkter saknas

Resistensutveckling:

Resistensmekanismer:

Mutation i rpsL som kodar för ribosomalt S12-protein förekommer hos över 50 % av resistent isolat.

Korsresistens:

Ingen korsresistens med capreomycin, amikacin eller kanamycin.

Kommentar:

Streptomycin var det första läkemedlet (1940-talet) som reducerade mortalitet hos TB-patienter. Upp till 80 % av MDR-TB-stammar är också resistent mot streptomycin.

Ethionamid

Ethionamid, Treacator (po)

Farmakodynamik:

Hämmer mykolsyresyntes (ingår i den mykobakteriella cellväggen) via eonyl acylbärrproteinreduktas.

MIC-gränser:

M tuberculosis

Vildtypsdistribution: 0.5-2 mg/l

Tentativ ECOFF: 2 mg/l

Brytpunktskoncentration (WHO): 2.5 mg/l (BACTEC 460), 5.0 mg/l (MGIT 960 och 7H10)

Övriga mykobakterier

Brytpunkter saknas

Resistensutveckling:

Resistensmekanismer:

Mutationer i någon av resistensgenerna inhA och etaA.

Farmakokinetik:

Biotillgänglighet: >95 %, kan förändras av gastrointestinala biverkningar.

Serumkoncentration: 20 mg/l, ca 2-3h efter po intag.

CNS-penetration (% av serumnivå): god, 100 %

Proteinbindning: Ca 30%

Metabolism och elimination: Metaboliseras huvudsakligen i levern där sulfoxidmetaboliten har antituberkulös aktivitet. < 1% av en oral dos utsöndras i urinen.

Halveringstid: Ca 2 h.

Biverkningar:

Gastrointestinal intolerans (illamående, kräkningar, diarré, buksmärta, metallsmak, stomatit, anorexia, allergiska reaktioner, psykos, huvudvärk, neurotoxicitet, transaminasstegring med ikterus, gynekomasti, hypothyroidism (vid samtidig behandling med PAS), perifer neurit, artralgi.

Viktiga interaktioner:

Ethionamid kan öka koncentrationen av isoniazid temporärt.

Cykloserin

Cykloserin, Seromycin (po)

Farmakodynamik:

D-alanin-analog. Blockerar enzymet D-alanin racemas som inkorporerar alanin till analyl-alanin dipeptid vilket är en essentiell byggsten för peptidoglykaner i den mykobakteriella cellväggen.

Aktivitet:

M tuberculosis och *M avium/intracellulare*. Grampositiva och gramnegativa bakterier inkluderande *Staphylococcus aureus*, streptokocker, *Enterococcus faecalis*, enterobacteriaceae, nocardia och chlamydia.

MIC-gränser:

M tuberculosis

Publicerade MIC-distributioner hos isolat utan resistensmekanismer: 5-32 mg/l

Brytpunktskoncentration (WHO): 40 mg/l (gäller proportionsmetoden på Löwenstein-medium, BACTEC 460 eller MGIT 960 rekommenderas inte).

Övriga mykobakterier

Brytpunkter saknas.

Resistensutveckling:

Resistensmekanismer:

Mutationer i gener som kodar för alaninsyntesenzymmer som *alrA* (alanin racemas) och *ddl* (alanyl, d-alanin ligas) kan leda till resistens.

Farmakokinetik:

Biotillgänglighet: God, 70-90 %.

Serumkoncentration: 25-30mg/l, 4-8 h efter ett per oralt intag på 250mg. Nivåer över 30 mg/l bör undvikas pga biverkningsrisk.

CNS-penetration (% av serumnivå): god, 80-100 % (högre nivåer vid inflammerade meningier)

Distribution: Distribueras väl till kroppsvätskor inkl likvor.

Proteinbindning: <20 %

Metabolism och elimination: Ca 65 % utsöndras i urin 72 h efter peroralt intag via glomerulär filtration. Resterande 35% metaboliseras till okända substanser.

Halveringstid: 10h

Biverkningar:

Vanliga: Neurologiska och psykiatriska symptom (huvudvärk, irritabilitet, sömnstörning, tremor, rastlöshet), synstörningar, hudutslag, ikterus, kramper, hjärtarytmier, feber.

Viktiga interaktioner:

Ökad risk för kramper vid samtidigt intag av alkohol och vid höga serumnivåer. Ökad risk för neurologiska biverkningar vid samtidig användning av ethionamid och isoniazid.

PAS

PAS, paraaminosalicylsyra, Paser (po)

Farmakodynamik:

Hämmar metabolism av para-aminobenzoesyra och därigenom sannolikt folsyresyntes och mykobaktin (minskar järnupptag hos bakterien).

Aktivitet:

M tuberculosis

MIC-gränser

M tuberculosis

Brytpunktskoncentration: 2.0 mg/l (BACTEC 460)

Övriga mykobakterier

Brytpunkter saknas.

Resistensutveckling:

Resistensmekanismer:

Ofullständigt kartlagda. Möjligen via mutation i dihydropteroatsyntas (folP).

Farmakokinetik:

Biotillgänglighet: 60-65 %.

Serumkoncentration: 20 mg/l efter 6h.

CNS-penetration (% av serumnivå): endast inflammerade meningier (10-15%)

Distributionsvolym: 0,24 l/kg

Proteinbindning: 50-60 %

Halveringstid: 30min-1 h

Metabolism och elimination: Acetyleras via levern. 80% utsöndras via urin och minst 50 % i acetylerad form.

Biverkningar:

Gastrointestinala (anorexia and diarré, buksmärta), hypothyroidism, hepatitis (0.3–0.5%), allergiska reaktioner thyroideaförstoring, feber.

Viktiga interaktioner:

Ökad risk för leverbiverkningar vid användning samtidigt som ethionamid. Kan öka nivåer av isoniazid.

Klaritromycin

Klaritromycin, Klacid (po)

Vg se [klaritromycin-dokumentet](#) under RAFs synpunkter på antibiotika, sammanfattande för allmän information och farmakokinetik.

Farmakodynamik

Proteinsynteshämmare

Aktivitet

Klaritromycin har effekt mot flertalet icketuberkulösa mykobakterier.

MIC-gränser

M tuberculosis

Brytpunkter saknas

***M avium*-komplexet (MAC) CLSI:**

S \leq 8, R $>$ 16 mg/l

Övriga långsamväxande NTM (CLSI):

R $>$ 16 mg/l

Snabbväxande NTM (CLSI):

S \leq 2, R $>$ 4 mg/l

Resistensutveckling:

Resistensmekanismer:

$>$ 95 % av resistenta stammar har punktmutation i V-domänen av 23SrRNA-genen.

Kommentar:

Resistensbestämning mot MAC rekommenderas vid misstanke om terapivikt eller vid tidigare behandling med klaritromycin.

Linezolid

Linezolid, Zyvoxid (po)

Vg se Linezolid-dokumentet under RAFs synpunkter på antibiotika, sammanfattande för allmän information och farmakokinetik.

Farmakodynamik

Proteinsynteshämmare

MIC-gränser:

M. tuberculosis

Publicerade MIC-distributioner hos isolat utan resistensmekanismer: 0,125-0.5 mg/l

Tentativ ECOFF: 0.5 mg/l

Brytpunktskoncentration: 1 mg/l (BACTEC 460), 1 mg/l (MGIT 960).

***M. avium*- komplexet (MAC) CLSI:**

S≤8, R>16 mg/l

Övriga långsamväxande NTM (CLSI):

R>16 mg/l

Snabbväxande NTM (CLSI):

S≤8, R>16 mg/l

Resistensutveckling:

Resistensmekanismer:

Ofullständigt klarlagda.

Referenser

1. ATS and CDC. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:603-662.
2. Dorman SE, Chaisson RE. From magic bullets back to the magic mountain: the rise of extensively drug resistant tuberculosis. *Nat Med* 2007; 13(3): 295-298.
3. Drobinewski F, Rüscher-Gerdes S, Hoffner S. Antimicrobial susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* (EUCAST document E.DEF 8.1) - Report of the Subcommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing of *Mycobacterium tuberculosis* of the European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). *Clin Microbiol Infect* 2007; 13(12):1144-56.
4. FASS 2008. www.fass.se
5. Grange J. Antimycobacterial agents. In *Antibiotic and Chemotherapy*. Finch et al. Churchill Livingstone. 1997.
6. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA. et al. An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:367-416.
7. Heifets L. Qualitative and quantitative drug-susceptibility tests in Mycobacteriology. *Am Rev Respir Dis* 1998; 137:1217-1222.
8. Iseman MD. A clinician's guide to tuberculosis. Lippincott, Williams & Wilkins. 2000.
9. Jussi J, Saukkonen, David L. Cohn, Robert M. Jasmer, et al. An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; (174):935-952.
10. Kim J. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. *Eur Respir J* 2005; 25:564-569.
11. Laszlo A, Rahman M, Espinal M et al. Quality assurance programme for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in the WHO/IUATLD supranational reference laboratory network: five rounds of proficiency testing, 1994-1998. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002; 6(9):748-756.
12. Läkare utan gränser. <http://www.accessmed-msf.org/documents/TBPipeline.pdf>
13. McKinney JD. In vivo veritas: the search for TB drug targets goes live. *Nat Med* 2000; 6(12):1330-1333.
14. Peloquin CA. Pharmacological issues in the treatment of tuberculosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 953:157-164.
15. Peloquin CA. Pharmacology of the antimycobacterial drugs. *Med Clin North Am* 1993; 77(6):1253-1262.
16. Peloquin CA, Berning SE. Infection caused by *Mycobacterium tuberculosis*. *Ann Pharmacother* 1994; 28:72-84.
17. Riska PF, Jacobs WR Jr, Alland D. Molecular determinants of drug resistance in tuberculosis *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4(2): S4-S10.
18. Schwoebel V, Lambregts-van Weezenbeek CSB, Moro M-L, et al. Standardization of antituberculosis drug resistance surveillance in Europe. *Eur Respir J* 2000; 364-371.
19. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Annex 1. http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241546956_eng.pdf
20. Woods GL. Susceptibility testing for mycobacteria. *Clin Inf Dis* 2000; 31:1209-15.
21. Zhang Y, Post-Martens K, Denkin S. New drug candidates and therapeutic targets for tuberculosis therapy. *DDT* 2006; 11(1/2):21-27.
22. Petrini B. Non-tuberculous mycobacterial infections. *Scan J Infect Dis* 2006; 38: 246-255.
23. NHS (British National Institute for Health and Clinical Excellence). TB guidelines 2007. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG033FullGuideline.pdf>
24. Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with mycobacterial infections – a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007; 11(6):606-11.
25. Schön T, Juréen P, Giske C, Chryssanthou E, Sturegård E, Werngren J, Kahlmeter G, Hoffner S, Ångeby K. Critical concentrations to drugs against *Mycobacterium tuberculosis* – a critical evaluation based on wild type MIC-distributions. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Oct;64(4):786-93. Epub 2009 Jul 23.
26. Ångeby K, Juréen P, Giske C, Chryssanthou E, Nordvall M, Johansson A, Sturegård E, Werngren J, Kahlmeter G, Hoffner S, Schön T. Wild-type minimal inhibitory concentration (MIC) distributions

- of fluoroquinolones active against *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother*. 2010 May;65(5):946-52. Epub 2010 Mar 23.
27. Juréen P, Ängeby K, Giske C, Chryssanthou E, Nordvall M, Johansson A, Sturegård E, Werngren J, Kahlmeter G, Hoffner S, Schön T. Wild-type minimal inhibitory concentration (MIC) distributions of five injectable drugs active against *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol*. 2010 May;48(5):1853-8. Epub 2010 Mar 17.
28. Schön T, Juréen P, Giske C, Chryssanthou E, Kahlmeter G, Hoffner S, Ängeby K. Cross resistance and wild type MIC-distributions in relation to drug resistance in six second line drugs active against *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011 Apr;15(4):502-9.
29. Ängeby K, Giske C, Juréen P, Schön T. Wild-type MIC distributions must be considered to set clinically meaningful susceptibility testing breakpoints for all bacterial pathogens, including *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Sep;55(9):4492-3.
30. Gail L. Woods, M.D. et al. CLSI M24A2E. Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes; Approved Standard, M24A2E Clinical and Laboratory Standards Institute / 01-Mar-2011 / 76 pages ISBN: 1562387464