Pregledi
Reviews

INFEKCIJE IZAZVANE NETUBERKULOZNIM MIKOBAKTERIJAMA

INFECTIONS DUE TO NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA

VERA KATALINIĆ-JANKOVIĆ, SANJA POPOVIĆ GRLE, MIHAELA OBROVAC, ŽELJKO CVETNIĆ, TAIDA ALFIREVIĆ*

Deskriptori: Infekcije izazvane netuberkuloznim mikobakterijama – mikrobiologija, dijagnoza, farmakoterapija; Netuberkulozne mikobakterije – učinci lijeka; Antimikrobna sredstva – terapijska upotreba

Sažetak. Netuberkulozne mikobakterije (NTM) pripadaju rodu *Mycobacterium*, čiji je najpoznatiji predstavnik *Mycobacterium tuberculosis.* Nalaze se kao kolonizacijska flora dišnih putova, rjeđe su uzročnik bolesti, koja se, ako postoji, naziva mikobakterioza. Mikobakterioze su češće u imunokompromitiranih i u prijašnjih plućnih bolesnika. Budući da su NTM to češće što je niža incidencija tuberkuloze (u Hrvatskoj u padu zadnjih pola stoljeća), uza sve veću učestalost kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB), valja očekivati veću pojavnost NTM-infekcija u Hrvatskoj. Dominantan put infekcije jest inhalacija čestica aerosola iz okoliša (NTM su ubikvitarne), a ne prenose se interhumano. Uz plućne infekcije i infekcije kože, opisane su i diseminirane infekcije. Mikrobiološka dijagnoza ima ključnu ulogu pri postavljanju točne dijagnoze, gdje treba povezati kliničke, radiološke i mikrobiološke kriterije. Terapija mikobakterioza je teška i dugotrajna, rabe se rifampicin, etambutol, fluorokinoloni, odnedavno i makrolidski antibiotici, što je poboljšalo ishod liječenja.

Descriptors: Mycobacterium infections, atypical – microbiology, diagnosis, drug therapy; Mycobacteria, atypical – drug effects; Anti-bacterial agents – therapeutic use

Summary. The best known members of genus *Mycobacterium* belong to *M. tuberculosis complex.* Other mycobacteria are known as nontuberculous mycobacteria (NTM). NTM less commonly cause a disease (mycobacteriosis), more often colonising respiratory tract. The presence of NTM is more common in immunocompromised patients and in those with a previous lung disease. The decrease in the incidence of tuberculosis is followed by increased incidence of NTM. Since tuberculosis has been declining in Croatia over the last 50 years, increasing incidence of NTM is expected. Growing incidence of chronic obstructive pulmonary disease (COPB) is contributing to this increase. NTM are ubiquitous and inhaling of aerosol particles constitutes the dominant route of infection. They are not transmitted via interhuman contact. In addition to pulmonary and skin infections, disseminated infections are also described. The treatment of mycobacteriosis is difficult and long. Besides using antituberculotic drugs such as rifampin and ethambutol, the therapies use fluoroquinolones; the introduction of macrolides has significantly improved the outcome of treatment.

Liječ Vjesn 2007;129:146–151

U okolišu su prisutne brojne mikobakterije, danas ih je u rodu *Mycobacterium* dobro opisano više od 100 vrsta. Najmanje je 60 mikobakterijskih vrsta prepoznatih kao uzročnici bolesti u ljudi. Najvažnije su *Mycobacterium tuberculosis* complex (*M. tuberculosis, M. africanum, M. canettii, M. bovis, M. caprae, M. microti, M. pinnipedii*), *M. leprae* i netuberkulozne mikobakterije (engl. nontuberculous mycobacteria – NTM). Klinička važnost *M. tuberculosis* kao uzročnika bolesti i još uvijek jednog od vodećih uzročnika smrti među zaraznim bolestima usmjerila je interes na ovu vrstu. Ostale vrste iz roda *Mycobacterium* zanemarivane su i smatrane gotovo nevažnima u patologiji u ljudi. Međutim, potrebno je upoznati i upozoriti širi krug medicinskih profesionalaca na relativno novi i rastući problem infektivnih bolesti izazvanih drugim mikobakterijama, a ne s *M. tuberculosis* i *M. leprae*. Ove se infekcije nazivaju mikobakteriozama, a grupa mikobakterija koje ih uzrokuju netuberkulozne mikobakterije.[1,2] Porast imunokompromitiranih bolesti pridonosi porastu incidencije NTM-infekcija, osobito udruženost s HIV-infekcijom. Također su NTM-infekcije znatno češće u bolesnika s već postojećim plućnim bolestima, osobito uz kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (KOPB). U posljednja dva desetljeća u zapadnoeuropskim zemljama i SAD-u mnogi mikobakteriološki laboratoriji opazili su povećan broj izolata NTM.[3]

Udio mikobakterioza među svim mikobakterijskim infekcijama povećao se za 10 – 15%. Mikobakterioze ne podliježu obveznoj prijavi javnozdravstvenoj službi i njihova je točna prevalencija nepoznata. Pojava pojedinih vrsta kao uzročnika bolesti na određenom području ovisi o njihovoj zemljovidnoj zastupljenosti. Tako je *M. avium* complex najzastupljeniji u SAD-u i zapadnoj Europi, slijedi ga *M. kansasii*, a *M. xenopi* je čest u Kanadi i na jugu Europe.

* **Odjel za dijagnostiku tuberkuloze, Služba za mikrobiologiju, Hrvatski zavod za javno zdravstvo** (Vera Katalinić-Janković, dr. med.; Mihaela Obrovac, dipl. ing. med. biokem.), **Klinika za plućne bolesti »Jordanovac«, Zagreb** (prim. dr. sc. Sanja Popović Grle, dr. med.), **Hrvatski veterinarski institut, Zagreb** (dr. sc. Željko Cvetnić, dr. vet. med.), **Specijalna bolnica za plućne bolesti, Zagreb** (Taida Alfirević, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. V. Katalinić-Janković, Odjel za dijagnostiku tuberkuloze, Služba za mikrobiologiju, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Rockefellerova 7, 10 000 Zagreb

Primljeno 10. travnja 2005., prihvaćeno 28. rujna 2006.

Za NTM su nekad upotrebljavani danas napušteni nazivi »atipične mikobakterije« (engl. atypical mycobacteria) ili »druge mikobakterije osim *M. tuberculosis* complexa« (engl. mycobacteria other than M. tuberculosis – MOTT). Kritičari spomenutih imena bili su u pravu, jer su ove mikobakterije prema svojim osobinama tipični predstavnici roda *Mycobacterium*. Iako sam naziv netuberkulozne mikobakterije nije idealan, pogotovo ne u hrvatskom jeziku, udomaćio se u svim publikacijama. Klinička značajnost i prisutnost u okolišu kao rezervoaru najviše razdvaju *M. tuberculosis* complex, *M. leprae* i netuberkulozne mikobakterije. NTM su prvi put izolirane još davne 1800. godine. Nalazi u kliničkim uzorcima dugo nisu bili prepoznati kao uzročnici bolesti. Smatrane su prolaznom kolonizacijom ili samo kontaminacijom uzoraka. Tek uvođenjem kemoterapije u liječenje tuberkuloze spoznata je i njihova uloga kao uzročnika bolesti.

Runyon i Timpe su 1950-ih godina prvi klasificirali i opisali netuberkulozne mikobakterije. Runyon je promatrao mikobakterije očima biologa.[4] Podijelio ih je u četiri grupe prema brzini rasta, morfologiji kolonija i stvaranju pigmenta na svjetlu, na spororastuće (nefotokromogene, fotokromogene, skotokromogene) i brzorastuće. Ova podjela ima gotovo isključivo važnost za mikrobiološku identifikaciju.[5] Davidson je 1989. godine NTM podijelio prema kliničkoj važnosti na uvjetno patogene, oportunističke mikobakterije i čiste saprofite.[6] Granicu između jednih i drugih nije uvijek lako odrediti tako da se smatra da i saprofiti u određenim uvjetima mogu biti uzročnici bolesti. U posljednjih petnaest godina otkriveno je 60% novih vrsta, što znači gotovo tri nove vrste svake godine, a time je i interpretacija njihova nalaza otežana.[7,8] Izolacija NTM iz kliničkih uzoraka ne daje uvijek odgovor na pitanje jesu li u svakom slučaju i uzročnici bolesti. Otkrivanje iz hemokultura i primarno sterilnih uzoraka u kombinaciji s kliničkim znakovima najčešće je dovoljno da ih proglasimo uzročnicima bolesti. Postavljanje dijagnoze mikobakterioze puno je kompleksnije kod plućnih oblika bolesti. Modernijim metodama dokazano je da se kolonizacija bez invazije u tkivo događa izuzetno rijetko, no čak ni prodor u plućne strukture još ne znači kliničku bolest. Oportunizam ovih mikroorganizama očituje se dvojako. Jedna razina je jačina i trajanje kontakta s okolišem koji sadržava mikobakterije u velikom broju, a druga razina jest sama osjetljivost osobe. Opće je prihvaćeno da je rast prevalencije mikobakterioza u ekonomski razvijenim zemljama posljedica demografskih promjena kao što je starenje populacije, koje nosi sa sobom slabljenje imuniteta i niz predisponirajućih bolesti.[9] Neosporno je da je i pad incidencije tuberkuloze u tim područjima ustupio mjesto netuberkuloznim mikobakterijama (tablica 1).

Epidemiologija i ekologija NTM

NTM su ubikvitarne, nalaze se posvuda u okolišu. Izolirane su iz uzoraka vode (prirodne vode – jezera i potoci, te vodovodni sustavi zgrada), zemlje, prašine, sirovog mlijeka te uzoraka životinjskog podrijetla, kao što su ribe, ptice i ostale životinje.[10] Različite vrste su različito prostorno raspoređene. Ljudi su svakodnevno izloženi kontaktu s ovim mikroorganizmima, a prema današnjim saznanjima uglavnom se ne prenose interhumanim kontaktom. To je razlogom zašto su od manjeg javnozdravstvenog značenja i zašto se ne prijavljuju epidemiološkoj službi. Inhalacija čestica aerosola iz okoliša dominantan je put infekcije. Infekcije su moguće i konzumiranjem kontaminirane vode, a zbog uporabe kontaminiranoga medicinskog i kirurškog materijala zabilježene su i bolničke infekcije. Aktivnosti ljudi utjecale su na ekologiju ovih mikobakterija. Taj je odnos kompleksan, vjerojatno puno širi nego što je do danas prepoznato. NTM su oligotrofne i mogu rasti u prisutnosti niskih koncentracija organskih supstancija. Rastu sporo, a masne kiseline, lipidi i voskovi iz hidrofobne stanične stijenke omogućuju im vezanje na zračne mjehuriće i na taj način stvaranje čestica aerosola. Preživljavaju fagocitirane u amebama i protozoima. Molekularni mehanizmi intracelularne patogenosti u životinja i ljudi razvili su se upravo od sličnih mehanizama preživljavanja u protozoima. Otporne su na dezinfekcijska sredstva, ponajprije klor i ozon. Pretpostavlja se da je upravo kloriranje i kondicioniranje vode negativno selekcioniralo rezistentnije vrste.[13,14] To objašnjava i promjenu uzročnika primjerice cervikalnog limfadenitisa u djece od manje patogenog *M. scrofulaceum* na *M. avium*. Nadalje, imaju mogućnost stvaranja biofilma. Značajna tolerancija na stres još je jedan od glavnih razloga njihove patogenosti u ljudi. Kolonizacija, infekcija i konačno bolest najčešće se javljaju u osoba s predisponirajućim rizičnim čimbenicima kao što su: kongenitalna i stečena imunodeficijencija, AIDS, maligniteti, imunosupresivna terapija, tuberkuloza, kronične plućne bolesti, dijabetes, alkoholizam.[14] Osim pravih infekcija NTM mogu igrati važnu ulogu kod kroničnih bolesti crijeva, alergija, imunosti i plućnih infekcija te križnih reakcija na BCG-vakcinaciju.

Dijagnostički kriteriji kod mikobakterioza

M. tuberculosis je obligatno patogen mikroorganizam i njegova izolacija iz kliničkih uzoraka znači odmah i uzročnika bolesti. Postavljanje dijagnoze mikobakterioze ovisi o ispunjenju kliničkih, mikrobioloških i radioloških znakova bolesti postavljenih u stručnim smjernicama i preporukama Američkoga torakalnog društva.[15] Tako postavljeni kriteriji zadovoljavaju potpuno samo neke izolirane vrste NTM i vodič su za plućne oblike bolesti. Najprimjenjiviji su za *M. avium* complex, *M. abscessus* i *M. kansasii*, a malo je podataka za druge vrste. Smatra se da je potrebno mikrobiološki pregledati bar tri uzorka iz dišnog sustava za svakog bolesnika. U načelu potrebno je u tri mikroskopski negativna uzorka iskašljaja (sputuma) ili aspirata bronha otkriti NTM u kulturi ili otkriti makar jedan mikroskopski pozitivan uzorak i dvije pozitivne kulture, ili jedan mikroskopski pozitivan uzorak, ali pozitivan u kulturi u velikom broju. Uzročnikom bolesti smatra se i nalaz NTM u primarno sterilnim uzorcima kao što su transtorakalni punktati i biopsije pluća uz histološki nalaz granulomatozne upale. Uzročnik mora biti izoliran u čistoj kulturi. Kod miješanih infekcija NTM s *M. tuberculosis*, uzročnikom bolesti se smatra *M. tuberculosis*. Broj pozitivnih kultura potreban za dijagnozu ovisi i o vrsti mikobakterija, dinamici radioloških promjena i duljini bakteriološkog pozitiviteta. Pojava radioloških promjena mora se vremenski poklapati s izolacijom NTM, a nužan je izostanak drugog etiološki priznatog patogenog mikroorganizma ili bolesti (tuberkuloza, gljivične bolesti, malignomi). Nalaze NTM moraju pratiti promjene u kliničkoj slici (kod plućne mikobakterioze: rendgenske promjene, povišena temperatura, hemoptiza, učestali kašalj i iskašljavanje). Dijagnostički kriteriji za plućne mikobakterioze prema Britanskom torakalnom društvu su slični.[16] Dijagnoza plućne bolesti izazvane s *M. kansasii*, *M. avium* complex, *M. malmoense* i *M. xenopi* postavlja se nakon višekratno pozitivnih kultura kod nesterilnih uzoraka dobivenih tijekom 7 dana prema radiološki postavljenoj sumnji na mikobakteriozu i jednog uzorka kod primarno sterilnih uzoraka uz pozitivan patohistološki nalaz.[17]

Tablica 1. *Klinički oblici mikobakterioza i NTM infekcija*
Table 1. *Clinical manifestations of mycobacteriosis and NTM infections*

Klinički oblik bolesti Clinical manifestation of disease	Češće vrste More common species	Značajke uobičajenih vrsta Characteristics of common species Rasprostranjenost Distribution	Morfologija Morphology	Rjeđe vrste Uncommon species
Plućna bolest Lung disease	1. *M. avium* complex	širom svijeta Worldwide	obično nepigmentirane; spori rast (>7 dana) Usually nonpigmented, slow growth (>7 days)	1. *M. simiae* 2. *M. szulgai* 3. *M. fortuitum* 4. *M. celatum* 5. *M. asiaticum* 6. *M. shimoidei* 7. *M. haemophilum* 8. *M. smegmatis*
	2. *M. kansasii*	SAD, Europa USA, Europe	pigmentirane; često veliki i slijepljeni *ARB u ZN razmazu Pigmented, often large and beaded on Z-N stain	
	3. *M. abscessus*	širom svijeta Worldwide	brzi rast (<7 dana); nepigmentirane Rapid growth (<7 days), nonpigmented	
	4. *M. xenopi*	Europa, Kanada Europe, Canada	spori rast (>7 dana), pigmentirane Slow growth (>7 days), pigmented	
	5. *M. malmoense*	Velika Britanija, sjeverna Europa UK, North Europe	spori rast (>7 dana), nepigmentirane Slow growth (>7 days), nonpigmented	
Limfadenitis Lymphadenitis	1. *M. avium* complex	širom svijeta World wide	obično nepigmentirane Usually nonpigmented	1. *M. fortuitum* 2. *M. chelonae* 3. *M. abscessus* 4. *M. kansasii* 5. *M. haemophilum*
	2. *M. scrofulaceum*	širom svijeta Worldwide	pigmentirane Pigmented	
	3. *M. malmoense*	Velika Britanija, sjeverna Europa (posebno Skandinavija) UK, North Europe (especially Scandinavia)	spori rast (>7 dana) Slow growth (>7 days)	
Kožna bolest Skin disease	1. *M. marinum*	širom svijeta Worldwide	fotokromogene; potrebne niske temperature (28–30 °C) za izolaciju Photochrome; low temperatures needed (28–30°C) for isolation	1. *M. avium complex* 2. *M. kansasii* 3. *M. nonchromogenicum* 4. *M. smegmatis* 5. *M. haemophilum*
	2. *M. fortuitum*	širom svijeta Worldwide	brzi rast (<7 dana), nepigmentirane Rapid growth (<7 days), nonpigmented	
	3. *M. chelonae*	širom svijeta Worldwide		
	4. *M. abscessus*	širom svijeta Worldwide		
	5. *M. ulcerans*	Australija, Afrika, Azija Australia, Africa, Asia	spori rast (>7 dana), pigmentirane Slow growth (>7 days), pigmented	
Diseminirana bolest Disseminated disease	1. *M. avium* complex	širom svijeta Worldwide	izolati pacijenata s AIDS-om obično pigmentirani (80%) Isolates from patients with AIDS usually pigmented (80%)	1. *M. abscessus* 2. *M. xenopi* 3. *M. malmoense* 4. *M. genavense* 5. *M. simiae* 6. *M. conspicuum* 7. *M. marinum* 8. *M. fortuitum*
	2. *M. kansasii*	SAD USA	fotokromogene Photochrome	
	3. *M. chelonae*	SAD USA	nepigmentirane Nonpigmented	
	4. *M. haemophilum*	SAD, Australija USA, Australija	nepigmentirane, za rast potrebni hemin, niže temperature i CO_2 Nonpigmented, require hemin, low temperatures and CO_2 to grow	

* ARB – acidorezistentni bacili/acid-resistant bacilli; ZN: Ziehl-Neelsen

Izolirani soj mora se identificirati do razine vrste, što daje informaciju o patogenosti pojedine vrste. Pozitivan kožni test s homolognim senzitinom može pomoći u postavljanju dijagnoze. Prilikom usporednog kožnog testiranja reakcija je obično izraženija na homologni senzitin nego na tuberkulin. Međutim, zbog zajedničkih antigena moguća je i križna reakcija koja može stvarati teškoće u interpretaciji testa. Kod operativno uzetog tkiva ili tkiva uzetog za vrijeme obdukcije potrebno je izolirati istu vrstu mikobakterija.

Klinički oblici bolesti

NTM mogu izazvati različite kliničke slike uključujući diseminirane infekcije, plućne oblike, infekcije kože, kosti i

mekih tkiva, limfadenitis i dr. Najčešće su plućne infekcije koje variraju u težini od izrazito progresivnih, destruktivnih do teško zamjetljivih promjena s minimalnim fizikalnim znakovima bolesti. Pretpostavlja se da je odnos čovjeka i NTM uglavnom prolazna kolonizacija koja prolazi sama od sebe jer imunosni sustav u većine populacije »očisti« bacile. Infekcija je gotovo redovito povezana s inhalacijom aerosola. Hoće li infekcija prijeći u bolest i koji mehanizmi na to utječu nije uvijek potpuno jasno. Moguće je da mehanički ili neki drugi funkcionalni poremećaji plućnih funkcija dovode do povećane osjetljivosti prema ovim infekcijama. Predisponirajuće bolesti za NTM-infekciju su uglavnom kronična plućna bolest, poput KOPB-a ili bronhiektazija, osobito u starijih osoba. Veći rizik javlja se i u bolesnika s reumatoidnim artritisom, šećernom bolešću, alkoholizmom, zloćudnim bolestima s primarnim sijelom izvan pluća te u gastrektomiranih bolesnika.[18–21] Deformacije prsnog koša, poput skolioze ili *pectus excavatum* pogoduju razvoju mikobakterioza. Nešto je veća sklonost NTM-infekcijama i u bolestima vezivnog tkiva te pri prolapsu mitralnog zaliska.[22] Izuzetno je česta povezanost mikobakterioza i stanja smanjenog imuniteta. Najpoznatija je udruženost sa sindromom stečenog nedostatka otpornosti (AIDS), u kojem su NTM-infekcije uzrok smrti i do 40% HIV-pozitivnih bolesnika.[23] NTM-infekcije javljaju se češće još i u bolesnika s oštećenjem funkcije obrambenog sustava (imunokompromitirani bolesnici) koji boluju od limfoproliferativne bolesti, osobito leukemije vlasastih stanica, te u bolesnika na dugotrajnoj steroidnoj ili drugoj imunosupresivnoj terapiji.[24] Kad se jednom bolest razvije, njezini su znakovi kašalj i iskašljavanje, gubitak na težini, opća slabost i malaksalost, znojenje, pojava krvi u iskašljaju (hemoptize), pleuralna bol. Katkad znakovi bolesti ne odgovaraju radiološkim promjenama koje se vide na plućima. Povišena temperatura je rijetka. Kako su plućne mikobakterioze često povezane s prethodno preboljelim bolestima, teško je razdvojiti znakove predisponirajuće bolesti od novonastale mikobakterijske infekcije.[25,26] Danas se opisuju dva oblika plućnih mikobakterioza. Primarni oblik bolesti najčešće se javlja kod nepušačica, u starijoj životnoj dobi, bez prethodnih predisponirajućih bolesti. Bolest obično karakteriziraju nodularne bronhiektazije. Sekundarni oblik bolesti je češći i prethode mu predisponirajuće bolesti kao emfizem, bronhiektazije, tuberkuloza, silikoza, kronična opstruktivna plućna bolest ili maligniteti. Posebno je često opisan nalaz *M. abscessus* kod cistične fibroze. Još se jedan klinički entitet, hipersenzitivni pneumonitis, često susreće u osoba s normalnom funkcijom obrambenog sustava, koje su bile izložene aerosolu s mikobakterijama. Točna patogeneza bolesti nije poznata. Obolijevaju profesionalni radnici u automobilskoj industriji i čuvari na plažama (»lifeguard lung«). Najčešće se povezuje s vrstama *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. terrae* i *M. immunogenicum*.[27]

Većinu inokulacijskih mikobakterioza izazivaju *M. ulcerans, M. marinum, M. chelonae* i *M. fortuitum*. Kožni oblici bolesti obično su lakši. U postupcima izolacije potrebno je imati na umu i kultivaciju na nižim temperaturama.

Antimikrobno liječenje

Liječenje tuberkuloze temeljeno je na nizu kontroliranih kliničkih studija, što nije slučaj kod liječenja mikobakterioza. Terapija mikobakterioza je teška, katkad i toksična te skupa. Često je vrlo teško donijeti odluku o početku liječenja što zahtjeva punu suradnju između bolesnika, iskusnog kliničara i mikrobiologa. Mikrobiološka dijagnoza ima ključnu ulogu u liječenju i praćenju ovih bolesnika. Početak liječenja uzima u obzir klinički status bolesnika, patogenost izoliranog mikroorganizma i težinu kliničke slike bolesti.[28] Povremeno se čuje mišljenje da je »liječenje štetnije od bolesti«. Ovo se posebno odnosi na usporedbu vrlo spore progresije bolesti s njezinim dugotrajanim tijekom, troškovima liječenja i nužnim multiterapijskim režimom. Kliničari s dovoljno iskustva u liječenju i praćenju ovih bolesnika smatraju ipak da su dugoročne posljedice mikobakterioza ozbiljne, uključujući i mogući fatalni ishod. Većinom se preporučuje pratiti bolesnika 3 do 9 mjeseci do konačne jasne spoznaje o progresiji bolesti. Obvezno treba provesti barem jedan ciklus terapije. Zaključno, treba reći da »bolest jasno može biti štetnija od liječenja«.[29]

Osnovno pravilo u liječenju mikobakterioza je nikad ne upotrijebiti samo jedan antibiotik, jer može doći do negativne selekcije rezistentnih mutanta iz mikobakterijske populacije. Ovo je često slučaj kod bolesnika s kroničnim plućnim bolestima i bronhiektazijama koji se često liječe antibioticima zbog respiratornih infekcija, što može kompromitirati liječenje mikobakterioza. Osobito je važan podatak da je većina netuberkuloznih mikobakterija rezistentna na pirazinamid te ga nikada ne treba rabiti u liječenju mikobakterioza. Većina odluka o tome koje antibiotike uključiti u terapijski režim je empirijska. Jedna od teškoća je loša usporedivost podataka *in vitro* o osjetljivosti pojedinih antibiotika i kliničkog odgovora na lijekove.[30] Njihov izbor ovisi o izoliranom mikoorganizmu, a manje o dostupnim laboratorijskim podacima o osjetljivosti na antibiotike. Ipak, postoji jasna razlika osjetljivosti brzorastućih i spororastućih mikobakterija. Općenito, izoniazid i pirazinamid nisu djelotvorni kod spororastućih mikobakterija, a različita je osjetljivost na rifampicin, kinolone i makrolide. Spektar djelotvornih lijekova za brzorastuće mikobakterije je veći i obuhvaća ciprofloksacin, klaritromicin, tobramicin, amikacin, cefoksitin, imipenem i sulfametoksazol.[31,32] Brzorastuće mikobakterije (*Rapidly growing mycobacteria*) *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus* najčešće su uzročnici kožnih infekcija, ali su mogući uzročnici plućnih i diseminiranih infekcija te infekcija protetskih materijala. Neke su studije upozorile na sinergizam između rifampicina i etambutola kod oportunističkih mikobakterija koje su bile pojedinačno rezistentne na navedene lijekove. Rezultati prvih randomiziranih studija o liječenju rifampicinom i etambutolom s izoniazidom ili bez njega pokazali su da su oba režima jednako dobra kao oni gdje su se rabile kombinacije 5 do 6 lijekova, a podnošenje lijekova je bolje. Gledajući postotak relapsa i neuspješnog liječenja kod *M. avium* complexa kombinacija rifampicina, etambutola i izoniazida pokazala se uspješnijom. Rifampicin i etambutol su najbolji za *M. malmoense* i *M. xenopi*. Poznato je da terapijski režim za *M. kansasii* mora sadržavati izoniazid, etambutol i rifampicin u kombinaciji s jednim od novijih makrolida i fluorokinolona. Suprotno tomu, liječenje mikobakterioza izazvanih s *M. chelonae*, *M. fortuitum* i *M. abscessus* može biti uspješno s terapijskim režimom koji uključuje cefoksitin, imipenem, amikacin, doksiciklin, klaritromicin i fluorokinolon. Malo je pouzdanih podataka o duljini terapije antibioticima u bolesnika s mikobakteriozom, ali ono svakako ovisi o izoliranoj mikobakteriji.[33–35] Liječenje *Mycobacterium avium* kompleksa (MAC), koji uključuje i *Mycobacterium intracellulare*, najčešće je dovoljno ako traje 6 mjeseci. Prosječno trajanje života HIV-pozitivnih bolesnika uz sigurnu infekciju *Mycobacterium avium* donedavno je bilo je mjeseca. Nakon 1999. godine u bole-

Tablica 2. *Preporučeni režimi liječenja najčešćih NTM*
Table 2. *Recommended therapy protocols for the most common NTM*

Vrsta/Species	Terapijski režim/Therapy protocol	Napomena/Notice
M. avium complex (MAC)	klaritromicin + etambutol s rifabutinom, ciprofloksacinom ili levofloksacinom ili bez njih /Claritromycin + ethambutol, with or without rifabuthin, cyprofloxacin or levofloxacyn	treći lijek se obično daje kod diseminiranih oblika bolesti /Third drug is given usually in disseminated disease
M. kansasii	izoniazid + rifampicin + etambutol /Isoniazid + rifampin + ethambutol	sve je češća primjena klaritromicina i fluorokinolona /The use of claritromycin and flurokinolons is today more often
M. haemophilum	rifampicin + klaritromicin + ciprofloksacin Rifampin + claritromycin +cyprofloxacin	amikacin ili doksiciklin mogu se dodati kod ozbiljnih infekcija /In serious forms of infection amikacyn or doxycyclin should be added
M. marinum	površinske infekcije: etambutol + rifampicin ili jedan od sljedećih: klaritromicin, doksiciklin ili trimetoprim-sulfametoksazol /Superficial infections: ethambutol+ rifampin or one of the next: claritromycin, doxycyclin or trimethoprim-sulphamethoxazol duboke infekcije: klaritromicin + etambutol + rifampicin /Deep infections: Claritromycin + ethambutol + rifampin	katkad površinske infekcije i nije potrebno liječiti /Sometimes it is not necessary to treat superficial infection
M. genavense	klaritromicin + etambutol s rifabutinom ili bez njega /Claritromycin + ethambutol with or without rifabuthin	
M. malmoense	rifampicin + etambutol /Rifampin + ethambutol	dodavanje drugih lijekova može biti kontroverzno, ali klaritromicin ili ciprofloksacin mogu pomoći /Added other drugs in therapy could be controversial, but claritromycin or cyprofloxacin might help
M. ulcerans	klaritromicin + rifampicin + etambutol /Claritromycin + rifampin + ethambutol	jako otporan na terapiju /Very resistant to therapy
M. scrofulaceum	izoniazid + rifampicin + streptomicin /Isoniazid + rifampin + ethambutol	cikloserin, klaritromicin ili ciprofloksacin mogu pomoći /Cycloserin, claritromycin or cyprofloxacin might help
M. xenopi	etambutol + rifampicin s klaritromicinom ili bez njega /Ethambutol+ rifampin with or without claritromycin	ciprofloksacin se može dodati ako se etambutol i rifampicin ne mogu davati /If ethambutol and rifampin can't be used, cyprofloxacin can be included
M. fortuitum	klaritromicin + doksiciklin, trimetroprim-sulfametoksazol ili levofloksacin /Claritromycin + doxycyclin, trimethoprim-sulphamethoxazol or levofloxacyn	brojne druge opcije /Many other options
M. chelonae	kožne infekcije: klaritromicin + ciprofloksacin /Skin infections: Claritromycin + cyprofloxacin diseminirane infekcije: klaritromicin + imipenem + tobramicin /Disseminated infections: Claritromycin + imipenem + tobramycin	
M. abscessus	klaritromicin + amikacin + cefoksitin /Claritromycin + amikacyn + cephoxitin	imipenem može zamijeniti cefoksitin /Cephoxitin can be replaced by imipenem

snika koji se liječe rifabutinom, etambutolom i klaritromicinom prosječno preživljenje je 9 mjeseci.[36] U terapiji mikobakterioza rabe se klaritromicin, azitromicin, levofloksacin, amikacin te antituberkulotici prve linije (rifabutin i etambutol), dolaze u obzir i antituberkulotici druge linije. Nuždan je pojačan oprez pri odabiru doza lijekova zbog nuspojava (klaritromicin više od 1000 mg 2 x na dan povezan je s povećanim mortalitetom, a rifabutin u dozi više od 600 mg ima učestali uveitis kao neželjenu pojavu). Liječenje se provodi 6 mjeseci, kao i liječenje tuberkuloze. Kada terapijski režim sadržava makrolid uz etambutol i rifampicin (ili rifambutin), povišena temperatura se normalizira već za 2–4 tjedna. U slučaju *M. kanzasii* situacija je drugačija te je uobičajeno preporučeno liječenje u trajanju od najmanje 18 mjeseci. Duljina liječenja mikobakterioze uzrokovane ovim uzročnikom treba biti vođena spoznajom da kultura iskašljaja treba biti negativna najmanje 12 mjeseci prije završetka terapije. Kraće liječenje često dovodi do kliničkih i mikrobioloških relapsa. Najučinkovitiji pristup je periodičko kombinirano praćenje kliničkih, radioloških i mikrobioloških odgovora na terapiju. Uspjehu liječenja pridonosi iskustvo pulmologa i mikrobiologa, posebno o cijelom spektru kliničkih i radioloških nalaza kod plućnih oblika mikobakterioza (tablica 2).

Zaključak

Dijagnoza i liječenje mikobakterioza zahtijevaju usku suradnju liječnika kliničara i mikrobiologa. Znakovi bolesti su nespecifični i teško prepoznatljivi, stoga se na ovu bolest mora posumnjati kod nejasnih kliničkih slika. Mikobakteriološki laboratoriji moraju u svom radu rabiti sve dostupne krute i tekuće podloge da bi povećali mogućnost otkrivanja NTM. Također, laboratoriji moraju biti pažljivi i ažurni u postupcima identifikacije NTM i diferencijacije od *M. tuberculosis* te znati savjetovati kliničare o odabiru terapije za pojedinog izoliranog uzročnika. Trajna potpora laboratorija je nužna i za vrijeme prolongirane terapije i njezine evaluacije. Valja očekivati u budućnosti sve veći broj komercijalno dostupnih molekularnih testova za identifikaciju i kvantifikaciju NTM, odnosno određivanje molekularnih mehanizama rezistencije na antibiotike i bolje razumijevanje genskih determinanti odgovornih za rezistenciju. U sadašnjoj terapiji najdjelotvorniji su makrolidi. Otkriće novih lijekova vjerojatno će se događati slučajno, jer nema financijskih sredstava koja se ulažu samo u istraživanje lijekova koji bi bili djelotvorni kod NTM. Više je nego sigurno da će to sve pratiti pokušaji laboratorija da nađu prikladne metode ispitivanja osjetljivosti.

LITERATURA

1. *Schloosberg D.* Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections, 4. izd. Philadelphia; W.B. Saunders Company: 1999.
2. *Wolinsky E.* Mycobacterial diseases other than tuberculosis. Clin Infect Dis 1992;15:1–12.
3. *Martin-Casabona N, Bahrmand AR, Bennedsen J i sur.* Spanish group for non-tuberculous mycobacteria. Non-tuberculous mycobacteria: patterns of isolation. A multi-country retrospective survey. Int J Tuberc Lung Dis 2004;10:1186–93.
4. *Timpe A, Runyon EH.* The relationship of »atypical« acid-fast bacteria to human disease – a preliminary report. J Lab Clin Med 1954;44: 202–9.
5. *Runyon EH.* Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. Med Clin North Am 1959;43:273–90.
6. *Davidson PT.* The diagnosis and management of disease caused by *M. avium complex, M. kansasii*, and other mycobacteria. Clin Chest Med 1989;10:431–43.
7. *Tortoli E.* Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990s. Clin Microbiol Rev 2003;16:319–54.
8. *Brown-Elliot BA, Wallace RJ.* Clinical and taxonomic status of pathogenic nonpigmented or late-pigmented rapidly growing mycobacteria. Clin Microbiol Rev 2002;15:716–46.
9. *Kennedy TP, Weber DJ.* Nontuberculous mycobacteria an underappreciated cause of geriatric lung disease. Am J Crit Care Med 1994; 149:1654–8.
10. *Falkinham JO III.* Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. Clin Microbiol Rev 1996;9:177–215.
11. *Debrunner M, Salfinger M, Brandli O, von Graevenitz A.* Epidemiology and clinical significance of nontuberculous mycobacteria in patients negative for human immunodeficiency virus in Switzerland. Clin Infect Dis 1992;15:330–45.
12. *Tsukamura M, Kita N, Shimoide H, Arakawa H, Kuze A.* Studies on the epidemiology of nontuberculous mycobacteria in Japan. Am Rev Respir Dis 1988;137:1280–4.
13. *Falkinham JO III.* Natural ecology and survival in water of mycobacteria of potential public health significance. U: Pedley S, Bartram J, Rees G, Dufour A, Cotruvo JA, ur. Pathogenic mycobacteria in water: a guide to public health consequences, monitoring and management. Geneve: World Health Organization publication; 2004., str. 15–26.
14. *Cantanzaro A.* Diagnosis, differentiating colonization, infection, and disease. Clin Chest Med 2002;23:599–601.
15. *American Thoracic Society.* Diagnostic and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:S1–S25
16. *British Thoracic Society.* Management of opportunist mycobacterial infections: Joint tuberculosis committee guidelines 1999. Thorax 2000; 55:210–8.
17. *Yamamoto M, Ogura Y, Sudo K, Hibino S.* Diagnostic criteria for disease caused by atypical mycobacteria. Am Rev Respir Dis 1967;96: 773–8.
18. *Heifets L.* Mycobacterial infections caused by nontuberculous mycobacteria. Semin Respir Crit Care Med 2004;25:283–95.
19. *Tortoli E.* Clinical features of infections caused by new nontuberculous mycobacteria. Part I. Clin Microbiol Newsletter 2004;26:86–96.
20. *Tortoli E.* Clinical features of infections caused by new nontuberculous mycobacteria. Part II. Clin Microbiol Newsletter 2004;26:97–100.
21. *Primm TP, Lucero CA, Falkinham JO III.* Health impacts of environmental mycobacteria. Clin Microbiol Rev 2004;17:98–106.
22. *Patz EF, Swensen SJ, Erasmus J.* Pulmonary manifestations of nontuberculous mycobacterium. Radiol Clin North Am 1995;33:719–735.
23. *von Reyn CF, Maslow JN, Barber TW.* Persistent colonisation of potable water as a source of Mycobacterium avium infection in AIDS. Lancet 1994;343(8906):1137–41.
24. *Miller WT Jr.* Spectrum of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. Radiology 1994;191:343–50.
25. *Suomalainen S, Koukila-Kahkola P, Brander E, Katila ME, Piilonen A, Paulin L, Mattons K.* Pulmonary infection caused by an unusual, slowly growing nontuberculous mycobacterium. J Clin Microbiol 2001;39: 2668–71.
26. *Faress JA, McKinney LA, Semaan MT, Byrd RP, Mehta JB, Roy TM. Mycobacterium xenopi* Pneumonia in the Southeastern United States. South Med J 2003;96:596–9.
27. *Falkinham JO III.* Mycobacterial aerosols and respiratory disease. Emerg Infect Dis 2003;9:763–7.
28. *Nenry MT, Inamdar L, O'Riordain D, Schweiger M, Watson JP.* Nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients: epidemiology, treatment and response. Eur Respir J 2004;23:741–6.
29. *Ormerod P.* A step forward in the evidence-based treatment of opportunist mycobacteria. Thorax 2001;56:163.
30. *Heginbothom ML.* The relationship between the in vitro drug susceptibility of opportunist mycobacteria and their in vivo response to treatment. Int J Tuberc Lung Dis 2001;5:539–45.
31. *Piersimoni C, Zitti PG, Nista D, Borginia S. Mycobacterium celatum* pulmonary infection in the immunocompetent: case report and review. Emerg Infect Dis 2003;9:1–6.
32. *Won-Jung K, Jung Kwon O, Kyung Soo Lee.* Nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases in immunocompetent patients. Korean J Radiol 2002;3:145–57.
33. *Research Committee of the British Thoracic Society.* First randomised trial of treatment for pulmonary disease caused by *M. avium intracellulare*, *M. malmoense*, and *M. xenopi* in HIV negative patients: rifampicin, ethambutol and isoniazid versus rifampicin and ethambutol. Thorax 2001;56:167–72.
34. *Chaisson RE, Benson CA, Dube MP.* Clarithromycin therapy for bacteremic Mycobacterium avium complex disease. A randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. AIDS clinical trials group protocol 157 study team. Ann Intern Med 1994;121(12): 905–11.
35. *Research Committee of the British Thoracic Society.* Pulmonary diseases caused by *M. malmoense* in HIV negative patients: 5-yr follow up of patients receiving standardized treatment. Eur Respir J 2003;21: 478–82.
36. *Reich JM, Johnson RE.* Mycobacterium avium complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern. The Lady Windermere syndrome. Chest 1992;101(6):1605–9.
37. *Pauls RJ, Turenne CY, Wolfe N, Kabani A.* A high proportion of novel mycobacteria species identified by 16S rRNA analysis among slowly growing accuProbe-negative strains in a clinical setting. Am J Clin Pathol 2003;120:560–6.