

©Borgis

*Izabela Siemion-Szcześniak, Dorota Wyrostkiewicz

Mykobakteriozy – rozpoznawanie i leczenie

Mycobacteriosis – diagnosis and treatment

I Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jan Kuś

Słowa kluczowe

prątki niegruźlicze, diagnostyka,
Mycobacterium avium complex,
Mycobacterium abscessus, leczenie

Keywords

nontuberculosis mycobacteria, diagnosis,
Mycobacterium avium complex,
Mycobacterium abscessus, treatment

Adres/address:

*Izabela Siemion-Szcześniak
I Klinika Chorób Płuc
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc
ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa
tel. +48 (22) 431-21-43
fax +48 (22) 431-24-43
i.siemion@igichp.edu.pl

Streszczenie

Mykobakteriozy to choroby wywołane przez prątki kwasooporne inne niż prątki gatunku *Mycobacterium tuberculosis complex* i *Mycobacterium leprae*. Zapadalność na choroby wywołane przez prątki niegruźlicze (NTM) na całym świecie wzrasta. NTM mogą powodować choroby skóry, tkanek miękkich, węzłów chłonnych, układu kostno-stawowego, jednak najczęstszą manifestacją zakażenia jest choroba płuc. Zwiększone ryzyko zachorowania dotyczy pacjentów ze współistniejącymi chorobami układu oddechowego, jak rozstrzenie oskrzeli, przewlekła obturacyjna choroba płuc, pylica krzemowa, mukowiscydoza czy proteinoza. Wykrycie NTM w materiale od chorego nie jest dowodem choroby, ponieważ może wynikać jedynie z kolonizacji dróg oddechowych, dlatego muszą być dodatkowo spełnione kryteria kliniczne i radiologiczne. Zalecenia dotyczące leczenia mykobakterioz opracowano na podstawie opinii ekspertów oraz w oparciu o randomizowane badania kliniczne. Leczenie mykobakterioz jest trudne, wymaga długotrwałej i wielolekowej terapii. Wyniki leczenia są gorsze w porównaniu z wynikami leczenia gruźlicy, częściej również obserwowane są działania niepożądane stosowanych leków. W wybranych przypadkach może być uzupełnione leczeniem operacyjnym. Istnieje potrzeba opracowania skuteczniejszych schematów leczenia oraz prowadzenia badań mających na celu lepsze zrozumienie mechanizmów prowadzących do wystąpienia i postępu choroby.

Summary

Nontuberculosis mycobacteria (NTM) are mycobacterial species other than the *Mycobacterium tuberculosis complex* and *Mycobacterium leprae*. The incidence of NTM is increasing worldwide. A variety of manifestations of NTM infection have been described, but the lungs remain the most commonly involved site. Most individuals with disease have an underlying structural lung disease such as bronchiectasis, chronic obstructive pulmonary disease, pneumoconiosis, cystic fibrosis or proteinosis. NTM are frequent contaminants of clinical samples, and diagnosis not rest upon culture alone, but also clinical and radiographic findings. Current treatment guidelines are based on limited data derived mostly from expert opinion, case series, and few randomized clinical trials. Treatment for NTM varies between species but is usually with multiple antimycobacterial agents for a prolonged period of time. Drug intolerance is common and outcomes for many species are inferior to those seen in tuberculosis. Surgery may also be employed in selected cases. There is a need for the development of better treatment regimens and for research aimed at understanding the mechanisms leading to disease susceptibility and progression.

WPROWADZENIE

Mykobakteriozy to choroby wywołane przez prątki kwasooporne inne niż prątki gatunku *Mycobacterium tuberculosis complex* (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*) i *Mycobacterium leprae*, określane jako prątki niegruźlicze (ang. *nontuberculosis mycobacteria* – NTM), MOTT (ang. *mycobacteria other than tuberculosis*) lub atypowe (1). NTM są rozpowszechnione

w środowisku, występują w glebie, w wodzie zarówno w zbiornikach naturalnych, jak również w wodzie wodociągowej i sztucznych zbiornikach wodnych (2, 3). Dzięki szczególnej budowie ściany komórkowej zawierającej kwasy mykolowe i woski, są odporne na działanie wysokiej temperatury i środków dezynfekcyjnych. *Mycobacterium avium-intracellulare complex* (MAC) przeżywa w temperaturze 55°C i jest odporna na stężenie chloru 500 razy większe niż potrzeba do zabicia

Escherichia coli (3, 4). W literaturze do chwili obecnej opisano ponad 150 gatunków NTM, w większości przypadków mało patogennych dla człowieka, ale około 25 drobnoustrojów odpowiedzialnych jest za wywołanie choroby (5). Do zakażenia dochodzi w wyniku kontaktu z bakteriami w środowisku, na skutek inhalacji drobnoustroju wraz z wodą wodociągową na przykład podczas korzystania z prysznicza (2, 3). Uważa się, że nie występuje zakażenie odzwierzęce ani między ludźmi, jednak opisane w ostatnich latach w literaturze epizody transmisji *Mycobacterium abscessus subspecies massiliense* między chorymi na mukowiscydozę wskazują na taką możliwość (6, 7). W przeciwieństwie do gruźlicy nie wykazano, aby bezobjawowe zakażenie NTM przeszło w utajoną postać choroby i obecnie nie ma dowodów, aby bezobjawowe zakażenie miało związek z reaktywacją choroby (2).

EPIDEMIOLOGIA

Mykobakteriozy nie należą do chorób zakaźnych, tym samym nie podlegają obowiązkowi rejestracji, dlatego dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności i częstości ich występowania są szacunkowe. Z licznych publikacji wynika, że na całym świecie od dziesięcioleci obserwuje się tendencję wzrostową zachorowań na mykobakteriozy. Wpływ na to ma postęp w diagnostyce mikrobiologicznej, w tym rozwój badań molekularnych umożliwiających określenie gatunku prątków, rozpowszechnienie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR) wykrywającej zmiany w płucach niewidoczne na radiogramach klatki piersiowej. W krajach uprzemysłowionych wzrost zachorowań może mieć związek ze starzeniem się społeczeństwa (2, 5, 8, 9). Z badań przeprowadzonych w Oregonie w USA wynika, że zapadalność na mykobakteriozy w populacji ogólnej wynosiła 8,6/100 000, natomiast u osób powyżej 50. r.ż. wzrosła do 20,4/100 000 (10). Do grupy podwyższonego ryzyka zachorowania na mykobakteriozy należą pacjenci ze zmianami strukturalnymi w płucach w przebiegu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), rozstrzeni oskrzeli, mukowiscydozy, przebytej gruźlicy płuc, pylicy krzemowej, proteinozy pęcherzyków płucnych. Istotnie częściej chorują także osoby z uogólnionymi zaburzeniami odporności w przebiegu cukrzycy, niewydolności nerek, przewlekłej kortykoterapii, choroby leczeni immunosupresyjnie po przeszczepieniu narządów, zakażeni wirusem HIV oraz leczeni preparatami anty-TNF (infliksimab, adalimumab, etanercept) (9-13). Zapadalność na mykobakteriozy u chorych po przeszczepieniu narządów wynosi 4,9/100 000, a leczonych preparatami biologicznymi 10,7/100 000 (12). Częściej chorują także osoby z wrodzonym defektem wytwarzania IL-2 i IFN-gamma. Kolejną grupę ryzyka stanowią chorzy z deformacjami klatki piersiowej, takimi jak kifoskolioza, lejkowata klatka piersiowa współistniejąca z wypadaniem płata zastawki dwudzielnej, nadmierna ruchomość w stawach. Do zachorowania predysponują także za-

burzenia motoryki przełyku (achalazja przełyku, choroba refluksowa) (11, 12). Ostatnio wykazano także, że czynnikiem ryzyka zachorowania na mykobakteriozę mogą być zaburzenia przepływu krwi w płucach obserwowane w nadciśnieniu płucnym (14).

W Polsce pierwsze badania dotyczące zapadalności na mykobakteriozy przeprowadzono w latach 70. ubiegłego wieku. Analizując dane 700 tysięcy chorych zarejestrowanych w poradniach przeciwgruźliczych w województwach warszawskim, katowickim i mieście Łodzi określono częstość występowania mykobakteriozy na poziomie 1,4/100 000 w roku 1971, a trzy lata później, w roku 1974, wskaźnik ten wynosił 4,3/100 000 (15, 16).

Z badania przeprowadzonego w 2008 roku wynika, że częstość zakażeń poszczególnymi gatunkami NTM wykazuje wyraźne różnice geograficzne pomiędzy poszczególnymi rejonami świata, jak również znajdującymi się tam krajami. W większości rejonów najczęściej izolowano *M. avium complex* (MAC), kolejno *M. goodii*, *M. xenopi*, *M. fortuitum complex*, *M. abscessus* oraz *M. kansasii* i stanowiły one 80% wszystkich zidentyfikowanych prątków atypowych. *M. kansasii*, które znalazło się na szóstym miejscu, najczęściej izolowano na Słowacji, w Polsce i w Wielkiej Brytanii, odpowiednio w 36, 35 i 11% przypadków (17).

Mykobakterie wywołują głównie choroby płuc, ale mogą także, zwłaszcza u dzieci, powodować zapalenie węzłów chłonnych (*Mycobacterium haemophilum*). U pracujących przy połowie ryb, chodzących na basen, płetwonurków może dochodzić do powstania zmian skórnych spowodowanych zakażeniem *Mycobacterium marinum*, a w wyniku urazów lub przeprowadzanych zabiegów chirurgicznych szybko rosnącymi gatunkami prątków: *Mycobacterium fortuitum*, *M. abscessus* czy *M. chelonae*. Postać uogólniona z zajęciem węzłów chłonnych, skóry, kości, stawów, tkanek miękkich występuje wyłącznie u chorych z ciężkimi zaburzeniami immunologicznymi w przebiegu nabytego zespołu niedoboru odporności (HIV/AIDS), nowotworów układu krwiotwórczego, pacjentów leczonych immunosupresyjnie po przeszczepieniu narządów oraz, w ostatnich latach, chorych otrzymujących leki biologiczne i wywołana jest najczęściej przez MAC, *Mycobacterium xenopi* i *Mycobacterium abscessus* (2, 4, 11). Ostatnio opisano także przypadki mykobakteriozy płuc u chorych na nadciśnienie płucne zakrzepowo-zatorowe i idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne (14).

OBRAZ KLINICZNY MYKOBAKTERIOZY PŁUC

Objawy kliniczne mykobakteriozy płuc są niecharakterystyczne. Większość pacjentów zgłasza ogólne osłabienie, męczliwość, przewlekły kaszel suchy lub z wykrztuszaniem ropnej płwociny, krwioplucie. Objawy ogólne – ubytek masy ciała, gorączka, nocne poty – są rzadziej obserwowane, stwierdza się je u około 30-50% chorych i świadczą o zaawansowaniu choroby (2, 13, 18, 19).

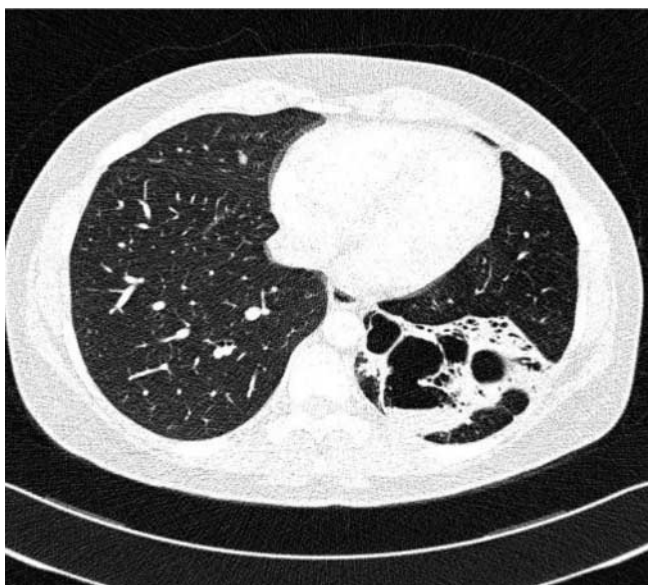
OBRAZ RADIOLOGICZNY

Zmiany radiologiczne stwierdzone w badaniu TKWR są bardziej specyficzne i można je podzielić na cztery typy (2, 20, 21):

- z obecnością guzków i rozstrzeni oskrzeli (ryc. 1),
- włóknisto-jamiste ze zmianami w płatach górnych przypominającymi gruźlicę płuc (ryc. 2),
- przypominające alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (AZPP) ze zmianami drobnoguzkowymi, drobnoplamistymi oraz obszarami matowej szyby,
- pojedynczy guzek nasuwający podejrzenie nowotworu.



Ryc. 1. Mykobakterioza płuc wywołana przez *Mycobacterium avium-intracellulare* (postać rozstrzeniowo-guzkowa)



Ryc. 2. Mykobakterioza płuc wywołana przez *Mycobacterium kansasii* (postać włóknisto-jamista)

Dzięki tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości możemy nie tylko stwierdzić obecność zmian

w płucach niewidocznych na zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej, ale także monitorować przebieg choroby i wyniki leczenia (22).

Postać guzkowa z rozstrzeniami oskrzeli najczęściej wywołana przez MAC została opisana w 1989 roku i nazywana zespołem Lady Windermere. Dotyczy kobiet, niepalących, po menopauzie, o smukłej budowie ciała, z defektami klatki piersiowej, często z występowaniem mutacji w genie CFTR (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Zmiany zlokalizowane są głównie w płacie środkowym i jęczyczku. Przebieg choroby jest najczęściej powolny, pogarsza jakość życia, ale nie wpływa na jego długość. Biorąc pod uwagę konieczność przyjmowania przez długi okres czasu kilku leków przeciwprątkowych i toksyczności leczenia, trzeba rozważyć, czy i kiedy podjąć terapię oraz ocenić korzyści i ryzyko z nią związane (23, 24).

Postać włóknisto-jamista przypominająca gruźlicę najczęściej wywołana jest przez *Mycobacterium kansasii*, rzadziej MAC, *M. xenopi*, *M. szulgai* lub *M. malmoesse*. Dominują w tej grupie mężczyźni w średnim wieku, palący papierosy, nadużywający alkoholu, u których stwierdzano już wcześniej przewlekłą chorobą płuc (PO-ChP, pylicę, przebytą gruźlicą). Chorzy zwykle zgłaszają kaszel z wykrztuszaniem, duszność, krwioplucie, ogólne osłabienie, ubytek masy ciała, gorączkę, nocne poty. Z uwagi na wysokie ryzyko zgonu chorzy na tę postać mykobakteriozy wymagają leczenia (2, 25).

Choroba wywołana przez NTM może przypominać alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (ang. *hypersensitivity-like disease*). Rozwija się u osób narażonych na inhalację antygenów prątków z aerozolu zanieczyszczonej wody w basenach, w wannach z hydromasażem, typu spa czy hot tub. Głównym czynnikiem etiologicznym w tych przypadkach jest *Mycobacterium avium*. Z kolei w przemyśle metalowym może dochodzić do wdychania aerozoli z płynu używanego podczas obróbki metali, gdzie głównym patogenem jest *Mycobacterium immunogenum* z grupy RGM. Prątki rosną w roztworach zawierających związki organiczne, takie jak parafiny, oleje drzewne i aromatyczne policykliczne wodorowęglany. Początek choroby jest zwykle podostry, występują: kaszel, duszność, gorączka, hipoksemia. W badaniu TKWR widoczne są zmiany drobnoguzkowe i drobnoplamiste, zacinienia o typie matowej szyby, mozaikowatość zmian. W badaniu histologicznym stwierdza się ziarniniaki, można także znaleźć mykobakterie w wycinkach pobranych podczas biopsji płuca. Leczenie polega przede wszystkim na przerwaniu ekspozycji na antygeny prątków. U chorych z niewydolnością oddechową należy zastosować prednizon w dawce 1-2 mg/kg/dobę w dawkach malejących w okresie 4-8 tygodni. Pacjenci z zaburzeniami odporności, z objawami choroby utrzymującymi się pomimo zaprzestania ekspozycji na antygen MAC (niezależnie od leczenia kortykosteroidami) lub z rozstrzeniami oskrzeli powinni otrzymywać leki przeciwprątkowe zgodnie z zaleceniami ATS, ale możliwe jest skrócenie okresu leczenia do 3-6 miesięcy (2, 3, 26).

Czasem stwierdza się pojedynczą zmianę przypominającą nowotworową. Chirurgiczne usunięcie pojedynczego guzka powstałego w wyniku zakażenia NTM prowadzi do wyleczenia i nie wymaga uzupełniającego leczenia przeciwpłatkowego (2, 21).

ROZPOZNAWANIE MYKOBAKTERIOZY PŁUC

Kryteria rozpoznania mykobakteriozy zostały opracowane przez Amerykańskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej (American Thoracic Society – ATS) i Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych (Infectious Diseases Society of America – IDSA) i opublikowane w 2007 roku. Zalecenia są rygorystyczne, ponieważ prątki niegruźlicze z uwagi na stosunkowo małą patogenność mogą stanowić jedynie zanieczyszczenie lub kolonizować drogi oddechowe, nie świadcząc o chorobie (2).

Wynika z nich, że dla rozpoznania choroby konieczne jest spełnienie jednocześnie kryteriów klinicznych, radiologicznych i mikrobiologicznych (2).

Kryteria kliniczne to: występowanie objawów choroby układu oddechowego oraz wykluczenie innej choroby.

Kryteria radiologiczne to: widoczne zmiany guzkowe i/lub jamiste i/lub naciekowe w badaniu radiologicznym klatki piersiowej albo wieloogniskowe rozstrzenie oskrzeli z wieloma drobnymi guzkami stwierdzanymi w badaniu tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (TKWR).

Kryteria mikrobiologiczne (konieczne spełnienie co najmniej jednego) obejmują:

- dodatnie wyniki posiewów płwociny z co najmniej dwóch oddzielnie pobranych próbek lub
- dodatni wynik przynajmniej jednej hodowli popłuczyn oskrzelowych lub płynu z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego lub
- dodatni wynik badania histologicznego (ziarniaki i nacieki typowe dla zakażeń wywołanych przez prątki lub stwierdzenie prątków kwasoodpornych) i jednocześnie dodatni wynik hodowli z przezoskrzelowej lub innej biopsji płuca,
- dodatni wynik badania histologicznego preparatu z biopsji płuca i dodatni wynik hodowli co najmniej jednej próbki płwociny lub popłuczyn oskrzelowych.

Jeśli u pacjenta podejrzewamy mykobakteriozę, ale nie są spełnione wszystkie kryteria diagnostyczne, powinien on być obserwowany do czasu ostatecznego potwierdzenia lub wykluczenia choroby. Należy również pamiętać, że rozpoznanie mykobakteriozy płuc nie zawsze oznacza konieczność leczenia. W każdym przypadku należy ocenić indywidualne ryzyko i korzyści z terapii. Niezwykle ważna w podjęciu decyzji o leczeniu jest również identyfikacja gatunku wyhodowanych prątków z uwagi na różną ich patogenność. Wyhodowanie z pobranego od pacjenta materiału *Mycobacterium kansasii* czy *Mycobacterium malmoense* oznacza chorobę w ponad 70% przypadków. Izolacja *M. si-*

miae, *M. chelonae*, a w szczególności *M. goodii* świadczy raczej o zanieczyszczeniu badanego materiału niż chorobie i nie ma znaczenia klinicznego, natomiast *M. avium-intracellulare complex* (MAC), *M. xenopi* i *M. abscessus* stanowią kategorię pośrednią (2, 18, 27, 28).

TESTY LEKOWRAŻLIWOŚCI PRĄTKÓW

Przydatność testów lekowrażliwości przy planowaniu leczenia mykobakterioz, szczególnie tych wywołanych przez prątki wolno rosnące, budzi wątpliwości. Dodatni wynik lekowrażliwości NTM na dany lek *in vitro* nie oznacza jego skuteczności *in vivo*, tym samym trudno prognozować, czy terapia lekami dobranymi na podstawie testów lekowrażliwości będzie skuteczna (2, 29, 30).

W przypadku zakażenia MAC (*M. avium-intracellulare complex*) zaleca się wstępnie ocenę wrażliwości na klarytromycynę nowo wyizolowanych szczepów od osób leczonych po raz pierwszy oraz w celu wykluczenia oporności nabytej u chorych już wcześniej otrzymujących zestaw z makrolidem. Powinno się ją wykonać także u pacjentów, u których po 6 miesiącach doszło do nawrotu choroby lub nie uzyskano poprawy, u chorych na AIDS, u których w czasie profilaktycznego leczenia doszło do bakteriemii oraz u osób z rozsianą postacią mykobakteriozy, u których po 3 miesiącach leczenia zestawem z makrolidem stwierdzono bakteriemie.

U każdego chorego z rozpoznaniem mykobakteriozy wywołanej *Mycobacterium kansasii* wcześniej nieleczonego rutynowo oceniamy wrażliwość prątków jedynie wobec ryfampicyny (RMP). Należy pamiętać, że szczepy wrażliwe na RMP są zwykle wrażliwe również na ryfabutylinę (RFB), co ma istotne znaczenie u chorych zakażonych wirusem HIV otrzymujących wysoce aktywne leczenie antyretrowirusowe. W przypadku oporności na RMP należy ocenić wrażliwość na amikacynę, ciprofloksacynę, klarytromycynę, etambutol (EMB), RFB, streptomycynę (SM), sulfonamidy, izoniazyd (INH) oraz gatyfloksacynę. Oddzielnie należy ocenić oporność na moksyfloksacynę, ponieważ oporność na ciprofloksacynę świadczy jedynie o równoczesnej oporności danego szczepu na ofloksacynę i lewofloksacynę.

U chorych na mykobakteriozę wywołaną przez *Mycobacterium abscessus*, z uwagi na naturalną oporność bakterii na podstawowe leki przeciwpłatkowe konieczna jest ocena, czy szczep jest wrażliwy na makrolidy, amikacynę, cefoksytylinę, linezolid, imipenem, tigecyklinę i klofazyminę (2).

LECZENIE MYKOBAKTERIOZY

Zalecenia dotyczące leczenia mykobakterioz powstały na podstawie opinii ekspertów, lekarzy specjalistów oraz obserwacji grup pacjentów leczonych z powodu mykobakteriozy (2). Schematy leczenia najczęściej występujących mykobakterioz przedstawiono w tabeli 1. Chorem na mykobakteriozę wywołaną przez MAC, w dobrym stanie ogólnym, z niewielkimi

zmianami guzkowo-rozstrzeniowymi podajemy klarytromycynę 2 razy 500 mg/dobę lub azytromycynę 500 mg/dobę (skuteczność leków jest porównywalna), RMP w dawce 10 mg/kg/dobę, maks. 600 mg, oraz EMB w dawce 25 mg/kg/dobę 3 razy w tygodniu. U osób powyżej 70. r.ż. lub o masie ciała poniżej 50 kg zaleca się redukcję dawki klarytromycyny do 500 mg/dobę. RMP można zastąpić RFB w dawce 150-300 mg/dobę lub 300 mg 3 razy w tygodniu z uwagi na mniejszą liczbę interakcji z lekami, w szczególności wpływ na metabolizm klarytromycyny i większą aktywność w porównaniu z RMP wobec MAC. RFB należy do leków pierwszego rzutu z uwagi na większą liczbę działań ubocznych, takich jak nudności, wymioty i uogólnione bóle stawów (2, 32-34).

Chorzy z rozległymi zmianami włóknisto-jamistymi powinni otrzymywać leki codziennie (dawkę EMB zmniejszamy wówczas do 15 mg/kg/dobę). Leczenie kontynuujemy przez 12 miesięcy od momentu uzyskania ujemnych posiewów płwociny. W przypadku zaawansowanych zmian zaleca się dodatkowo włączenie amikacyny lub SM w dawce 15 mg/kg/dobę, maks. 1000 mg 3 razy w tygodniu w pierwszych 2-3 miesiącach leczenia. Dodanie aminoglikozydu w pierwszych miesiącach leczenia przyspiesza negatywizację posiewów oraz poprawia odległe wyniki leczenia (32).

W przypadku stwierdzenia oporności MAC na makrolidy ich stosowanie jest nieuzasadnione. Zaleca

się podanie RMP w dawce 10 mg/kg/dobę, maks. 600 mg/dobę, EMB 25 mg/kg/dobę przez 2-3 miesiące, potem 15 mg/kg/d, INH w dawce 5 mg/kg/dobę, maks. 300 mg, oraz SM w dawce 15 mg/kg/dobę, maks. 1000 mg, przez pierwsze 3-6 miesięcy. Można rozważyć także schemat składający się z EMB, RFB i amikacyny lub SM oraz w uzasadnionych przypadkach leczenie operacyjne (32). Griffith i wsp. wykazali, że w grupie chorych, u których stwierdzano oporność prątków na makrolidy, zastosowanie leczenia parenteralnego w połączeniu z operacyjnym pozwoliło na odprątkowanie 77% chorych w porównaniu z 5% pacjentów, u których takiego leczenia nie stosowano. W grupie chorych nieodprątkowanych śmiertelność wynosiła 34% po pierwszym roku i 45% po dwóch latach obserwacji, natomiast wśród osób odprątkowanych śmiertelność w tym czasie wynosiła 0% (35). W badaniu Davisa i wsp. z małą grupą chorych na mykobakteriozę wywołaną MAC, oporną na makrolidy, dobre wyniki leczenia uzyskano stosując amikacynę w nebulizacji w dawce 15 mg/kg m.c./dobę, nie obserwując przy tym działań ubocznych pod postacią nefrotoksyczności czy ototoksyczności (36).

Brak odprątkowania po 6 miesiącach należy uznać za niepowodzenie. W takim przypadku wskazana może być modyfikacja zestawu podawanych leków taka, jak zamiana RMP na RFB, dołączenie amikacyny oraz rozważenie leczenia operacyjnego (32). Badania

Tabela 1. Leczenie najczęstszych mykobakterioz

Drobnoustrój	Postać choroby	Zestaw leków	Czas leczenia
<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> (MAC)	Postać guzkowo-rozstrzeniowa	klarytromycyna 1000 mg/d lub azytromycyna 250 mg/d + RMP (450-600 mg/d) lub RFB (150-300 mg/d) + EMB 25 mg/kg podawane 3 x w tygodniu	12 miesięcy od uzyskania ujemnych posiewów
	Postać włóknisto-jamista	RMP (450-600 mg/d) + EMB 15 mg/kg klarytromycyna lub azytromycyna Podawane codzienne + amikacyna lub SM 15 mg/kg 3 x w tygodniu	12 miesięcy od uzyskania ujemnych posiewów
	Profilaktyka u chorych zakażonych HIV z CD4 < 50/μl	azytromycyna 1200 mg/tydzień lub klarytromycyna 1000 mg/d lub RFB 300 mg/d	Przez 6 miesięcy od czasu wzrostu liczby komórek CD4 > 100/μl
	Postać rozsiana u zakażonych HIV	klarytromycyna 500 mg/d + EMB 15 mg/kg + ew. RFB 300 mg/d	Do końca życia lub przez 6-12 miesięcy po uzyskaniu ujemnych posiewów jeśli liczba komórek CD4 > 100/μl
<i>Mycobacterium kansasii</i>	Pełna wrażliwość	RMP (450-600 mg/d) + EMB 15 mg/kg + INH 300 mg/d + pirydoksyna 50 mg/d podawane codziennie	12 miesięcy od uzyskania ujemnych posiewów
	Oporność na RMP	klarytromycyna lub azytromycyna + EMB 25 mg/kg/d + SM/amikacyna, moksyflokscyna, sulfametaksazol 1000 mg 3 x dz	
<i>Mycobacterium abscessus</i>	Pełna wrażliwość	klarytromycyna lub azytromycyna + 1-2 leki podawane pozajelitowo (amikacyna, cefoksytyna 6-8 g/d, imipenem 1-2 g/d)	Brak jednoznacznych zaleceń: 2-6 miesięcy terapii lekami doustnymi i podawanymi pozajelitowo
	Oporność na makrolid	linezolid 300-600 mg/d + cefoksytyna 6-8 g/d + imipenem 1-2 g/d rozważyć leczenie operacyjne	
<i>Mycobacterium xenopi</i>		RMP (450-600 mg) + klarytromycyna 1000mg/d + EMB 15 mg/kg podawane codziennie + ew. SM/amikacyna 15 mg/d przez 3-6 miesięcy lub moksyflokscyna 400 mg/d lub inny fluorochinolon	12 miesięcy od uzyskania ujemnych posiewów
<i>Mycobacterium fortuitum</i>		> 2 leki zgodnie z lekowrażliwością: azytromycyna lub klarytromycyna + EMB lub RMP + ew. jeden z leków: amikacyna, imipenem, doksycyklina, cefoksytyna, fluorochinolon	12 miesięcy od uzyskania ujemnych posiewów

wykazały, że pierwsze leczenie mykobakteriozy wywołanej MAC jest najskuteczniejsze, w przypadku ponownego zachorowania lub wznowy choroby nawet przy zachowanej wrażliwości prątków na makrolidy wyniki terapii są wyraźnie gorsze i przyczyny tego zjawiska pozostają nadal niejasne. Z doświadczeń licznych autorów wynika, że jeśli dochodzi do nawrotu choroby, to zwykle jest to nowe zakażenie, a nie wznowa (32, 37).

Jeśli chory źle toleruje terapię, bezpiecznym i niewiększającym ryzyka rozwoju oporności postępowaniem jest wprowadzanie leków stopniowo co 7-14 dni. Eksperci proponują także stosowanie schematów dwulekowego zawierającego makrolid oraz EMB lub SM/amikacynę lub RFB. Należy pamiętać, aby nie podawać makrolidu w monoterapii oraz w połączeniu z fluorochinolonom, ponieważ nie zapobiega to wystąpieniu oporności. Efekt działania połączenia EMB z RMP jest zbyt słaby (32, 37).

U chorych na AIDS, w przypadku gdy liczba limfocytów CD4+ spada poniżej 50/μl, konieczne jest wdrożenie leczenia profilaktycznego z zastosowaniem azytromycyny w dawce 1200 mg raz w tygodniu lub klarytromycyny 1000 mg/d lub RFB 300 mg/dobę. W rozsianej mykobakteriozie MAC u zakażonych HIV stosujemy klarytromycynę z RFB i EMB.

W przypadku mykobakteriozy wywołanej przez *Mycobacterium kansasii* zalecane jest podanie RMP w dawce 10 mg/kg/dobę, maks. 600 mg, INH 5 mg/kg/dobę, maks. 300 mg, EMB 15 mg/kg/dobę. W trakcie terapii należy podać pirydoksynę w dawce 50 mg/dobę. Pomimo oporności szczepu na INH w badaniach *in vitro* lek ten stosowany jest z powodzeniem w leczeniu skojarzonym. Wymagany jest okres 12 miesięcy leczenia po uzyskaniu odprątkowania (2, 32, 37).

W przypadku szczepów opornych na RMP stosujemy schemat trzylekowy zgodnie z lekowrażliwością, złożony z klarytromycyny w dawce 1000 mg/dobę lub azytromycyny, moksyflokscyny 400 mg/dobę, EMB, aminoglikozydu (amikacyna lub SM w dawce 15 mg/kg/dobę do maks. 1000 mg przez 5 dni w tygodniu przez pierwsze 3 miesiące terapii) lub sulfametaksazolu w dawce 3 razy 1000 mg. Wyniki leczenia mykobakteriozy wywołanej przez *Mycobacterium kansasii* są lepsze od innych mykobakterioz. Spowodowane jest to dobrą korelacją wyników lekowrażliwości *in vitro* na RMP, makrolidy i fluorochinolony (32, 37).

Mykobakteriozy wywołane przez *Mycobacterium xenopi* i *Mycobacterium malmoense* leczy się jak mykobakteriozę wywołaną przez MAC. Podajemy klarytromycynę lub azytromycynę, RMP i EMB. Możemy zastosować także INH, RFB, moksyflokscynę, SM lub amikacynę. U chorych z dobrymi wynikami badań czynnościowych płuc, którzy nie odpowiedzieli na antybiotykoterapię, należy rozważyć leczenie operacyjne.

Leczenie mykobakteriozy wywołanej przez *Mycobacterium abscessus* jest trudne, wymaga podania wielu leków zgodnie z wynikiem lekowrażliwości,

a efekty terapii są złe. W przypadku, gdy nie stwierdzamy aktywności genu *erm* (ang. *erythromycin methylase gene*), stosując makrolid z jednym lub dwoma lekami podawanymi pozajelitowo (amikacyna i cefoksytyna lub imipenem) dobre wyniki leczenia uzyskano u 80% chorych (38). Jednym z możliwych schematów leczenia jest podanie amikacyny w dawce 10-12 mg/kg/dobę trzy razy w tygodniu, tygecykliny 25-50 mg/dobę i makrolidu. W przypadku oporności na makrolidy alternatywą może być podanie linezolidu 300-600 mg/dobę, cefoksytyny 6-8 g/dobę w dawkach podzielonych i imipenemu 1-2 g/dobę także w dawkach podzielonych (32). Z badań wynika, że imipenem wykazuje większą aktywność *in vitro* w stosunku do *M. abscessus* w porównaniu z meropenemem i ertapenemem (2, 32).

KWALIFIKACJA DO LECZENIA OPERACYJNEGO

Do chwili obecnej nie ma jednoznacznych zaleceń dotyczących leczenia operacyjnego chorych na mykobakteriozę. Nie ma także ustaleń, który moment jest optymalny do wykonania zabiegu. U pacjentów z dostateczną rezerwą oddechową w przypadku złej tolerancji terapii, braku odpowiedzi na leczenie, rozwoju szczepów opornych na leki, szczególnie makrolidy, gdy doszło do powstania dużych jam, zniszczenia płuca i występują poważne powikłania mykobakteriozy, takie jak nawracające lub masywne krwioplucia, należy rozważyć leczenie operacyjne. Usunięcie płata środkowego lub języczka, zwłaszcza metodą wideotoroskopii, wydaje się bezpieczne i skuteczne. Jeśli zmiany są ograniczone i resekcja jest doszczętna, np. w przypadku guzka podejrzanego wstępnie o etiologię nowotworową, nie ma konieczności uzupełniającego leczenia farmakologicznego. Podkreśla się rolę leczenia operacyjnego u chorych na mykobakteriozę wywołaną przez MAC, *Mycobacterium abscessus* i *Mycobacterium xenopi*. Eksperci podkreślają, że ważne jest, by operacja odbyła się w wysoce specjalistycznym oddziale (2, 32, 39, 40).

PODSUMOWANIE

Na całym świecie wzrasta częstość zachorowań na mykobakteriozy. U osób z przewlekłymi chorobami płuc oraz obniżoną odpornością mogą one prowadzić do pogorszenia przebiegu choroby podstawowej. Pomimo postępu, jaki dokonał się w rozpoznawaniu chorób wywołanych przez prątki atypowe, nadal podjęcie decyzji o leczeniu i dobór odpowiednich leków pozostają problematyczne. Wynika to między innymi z oporności drobnoustrojów na wiele leków przeciwprątkowych i częstego braku korelacji pomiędzy wynikami testów lekowrażliwości *in vitro* a wynikiem terapii. W związku z tym należy pamiętać, że leczenie chorych na mykobakteriozę wymaga doświadczenia oraz współpracy pomiędzy klinicystą, mikrobiologiem i radiologiem.

PIŚMIENNICTWO

1. Adjemian J, Olivier KN, Seitz AE et al.: Spatial clusters of nontuberculous mycobacterial lung disease in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 553-558.
2. 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.
3. Falkinham JO III: Mycobacterial aerosols and respiratory disease. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 763-767.
4. Falkinham JO III: Ecology of nontuberculous mycobacteria – where do human infections come from? *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 95-102.
5. van Ingen J: Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 103-109.
6. Aitken ML, Limaye A, Pottinger P et al.: Respiratory outbreak of *Mycobacterium abscessus* subspecies *massiliense* in a lung transplant and cystic fibrosis center. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(2): 231-232.
7. Bryant JM, Grogono DM, Greaves D et al.: Whole-genome sequencing to identify transmission of *Mycobacterium abscessus* between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet* 2013; 381: 1551-1560.
8. Kendall BA, Winthrop KL: Update on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 87-94.
9. Cassidy PM, Hedberg K, Saulson A et al.: Nontuberculous mycobacterial disease prevalence and risk factors: a changing epidemiology. *CID* 2009; 49: 124-129.
10. Winthrop KL, McNelley E, Kenddall B et al.: Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease prevalence and clinical features: an emerging public health disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 977-982.
11. Chan ED, Iseman MD: Underlying host risk factors for nontuberculous mycobacterial lung disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 110-123.
12. Sexton P, Harrison AC: Susceptibility to nontuberculous mycobacterial lung disease. *Eur Respir J* 2008; 31: 1322-1333.
13. Wyrostkiewicz D, Skorupa W, Jakubowska L et al.: Mikobakterioza u chorych na mukowiscydozę – opis trzech przypadków. *Pneumonol Alergol Pol* 2014; 82: 561-567.
14. Wilińska E, Oniszh K, Augustynowicz-Kopec E et al.: Mikobakterioza płuc u chorych na nadciśnienie płucne zakrzepowo-zatorowe i idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne. *Pneumonol Alergol Pol* 2014; 82: 495-502.
15. Janowiec M, Mleczko H, Krychniak W et al.: Występowanie mykobakterioz atypowych w dobranych ośrodkach badawczych w latach 1971-1974. Analiza danych środowiskowych i klinicznych. *Pneumonol Pol* 1977; 45: 353-361.
16. Żbikowski H: Występowanie prątków atypowych u chorych z gruźlicą płuc na wybranych terenach w kraju w latach 1971-1974. *Pneumonol Pol* 1980; 48: 357-366.
17. Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C et al.: The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples. *Eur Respir J* 2013; 42: 1604-1613.
18. van Ingen J, Bendien SA, de Lange WCM et al.: Clinical relevance of nontuberculous mycobacteria isolated in the Nijmegen-Arnhem region, The Netherlands. *Thorax* 2009; 64: 502-506.
19. Gommans EPAT, Even P, Linszen CFM et al.: Risk factors for mortality in patients with pulmonary infections with non-tuberculous mycobacteria: a retrospective cohort study. *Respir Med* 2015; 109: 137-145.
20. Erasmus JJ, McAdams HP, Farrell MA et al.: Pulmonary nontuberculous mycobacterial infection: radiologic manifestation. *Radiographics* 1999; 19: 1487-1505.
21. Yonemori K, Tateishi U, Tsuta K et al.: Soliter pulmonary granuloma co-used by *Mycobacterium avium-intracellulare* complex. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 215-221.
22. Lee G, Kim HS, Moon JW et al.: Serial CT findings of nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease with antibiotic treatment. *Am J Roentgenol* 2013; 201: 764-772.
23. 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: 1825-1830.
24. Kitada S, Uenami T, Yoshimura K et al.: Long-term radiographic outcome of nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 16: 660-664.
25. Aksamit TR: *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in patients with pre-existing lung disease. *Clin Chest Med* 2002; 23: 643-653.
26. Embil J, Warren P, Yakrus M et al.: Pulmonary illness associated with exposure to *Mycobacterium avium* complex in hot tub water: hypersensitivity pneumonitis or infection? *Chest* 1997; 111: 813-816.
27. Hoefsloot W, van Ingen J, de Lange et al.: Clinical relevance of *Mycobacterium malmoense* isolation in The Netherlands. *Eur Respir J* 2009; 34(4): 926-931.
28. Koh WJ, Kwon OJ, Jeon K et al.: Clinical significance of nontuberculous mycobacteria isolated from respiratory specimens in Korea. *Chest* 2006; 129: 341-348.
29. Korzeniewska-Koseła M: Mykobakteriozy: występowanie, postaci, rozpoznawanie i leczenie. <http://www.mp.pl/pulmonologia/artykuly-wytyczne/pogladowe/show.html?id=116396>.
30. Daley CL, Griffith DE: Pulmonary nontuberculosis mycobacterial infections. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 665-671.
31. van Ingen J, Boeree MJ, van Soolingen D et al.: Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. *Drug Resist Update* 2012; 15: 283-295.
32. Griffith DE, Aksamit TR: Therapy of refractory nontuberculous mycobacterial lung disease. *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25: 218-227.
33. Jeong BH, Jeon K, Park HY et al.: Intermittent antibiotic therapy for nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 96-103.
34. Wallace RJ, Brown-Elliott BA, McNulty S et al.: Macrolide/azalide therapy for nodular/bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Chest* 2014; 146(2): 276-282.
35. Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B et al.: Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 354-360.
36. Davis KK, Kao PN, Jacobs SS et al.: Aerosolized amikacin for treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* infections: an observational case series. *BMC Pulm Med* 2007; 7: 2.
37. Phillely JV, Griffith DE: Management of nontuberculous mycobacterial (NTM) lung disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 135-142.
38. Lyu J, Jang HJ, Song JW et al.: Outcomes in patients with *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease treated with long-term injectable drugs. *Respir Med* 2011; 105: 781-787.
39. Cowman S, Loebinger M: Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Clin Pulm Med* 2015; 22: 8-14.
40. Jarand J, Levin A, Zhang L et al.: Clinical and microbiologic outcomes in patients receiving treatment for *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease. *CID* 2011; 52: 565-571.

otrzymano/received: 03.12.2015
 zaakceptowano/accepted: 30.12.2015