

Emne: Non-TB mykobakteriel (NTM) lungeinfektion	Dato: 2.1.2013	Retningslinje nummer:
Udarbejdet af: Christian Meyer	Dato for revision: 2.1.2015	Sider: 2

1.1. DEFINITION OG FOREKOMST

Lungeinfektion med mykobakterier andre end *M. tuberculosis complex* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*) eller *M. lepra* benævnes varierende som opportunistisk-, nontuberkuløs- (NTM), atypisk-, *environmental* mykobakteriose eller *mycobacteriosis other than tuberculosis* (MOTT).

Disse mikrober kan tillige give perifer lymfadenopati, bløddelsinfektion efter hud-penetrerende inokulering, kan i sjældne tilfælde udvirke (såkaldt *hot tub lung*) allergisk alveolitis, og kan hos AIDS patienter og andre svært immunsvækkede individer forårsage dissemineret sygdom. Nedenfor vil der dog blive fokuseret på de klinisk diagnostiske og behandlingsmæssige overvejelser ved den pulmonale infektion.

1.2. ÆTIOLOGI

1.2.1. Mikrobiologisk

Der er navngivet og karakteriseret >35 potentielt humanpatogene subtyper af NTM, hvoraf de hyppigst forekommende ved lungeinfektion omfatter *mycobacterium avium complex* (MAC inkl. *intracellulare*) og *M. kansasii*.

I sjældnere tilfælde skyldes lungeinfektionen de såkaldte hurtigt voksende mykobakterier (*M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*) eller *M. xenopi*, *M. malmoense*, *M. szulgai*, *M. simiae*, *M. genavense*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. asiaticum*.

Nøjagtig identifikation omfatter både konventionel dyrkningsmetodik samt DNA teknologi. Bakterierne er saprofytter og findes udbredt i miljøet i vand, jord, støv, hos dyr og især i postevand.

1.2.2. Smitteforhold

Modsat tuberkulose forekommer der ikke personbåren transmission, men man smittes via inhalering eller indtagelse af vand og støv.

1.3. UDREDNING

1.3.1. Klinisk billede

Klinisk set kan kolonisering forefindes hos kronisk lungesygge uden egentlige nyttilkomne symptomer. Bekræftelse ved gentaget mykobakteriedyrkning af lungesekret er derfor oftest relevant.

1.3.2. Symptomer

Symptomerne omfatter oftest længerevarende hoste, træthed, svækkelsesfølelse, dyspnø og indimellem tillige hæmoptyse. Vægttab og subfebrilia forekommer sjældnere end ved TB.

Det kliniske billede af aktiv NTM lungeinfektion omfatter 4 karakteristiske præsentationer:

- Underliggende svær KOL sygdom. Symptomer og klinisk billede som ved TB, men mindre udtalte symptomer.
- Bronkiektasi patienter eller tidligere TB patienter med nyttilkomne infiltrater og symptomer.
- Radiologisk interstitielt mønster; ofte et diffust mikronodulært billede ved HRCT.
- Solitært rundinfiltrat, hvor lungecancer kan mistænkes.

1.4. BEHANDLING

Da behandlingen af aktiv sygdom er langvarig 3-stofs behandling (1,5 – 3 år), tilrådes at indikationen for påbegyndelsen er velbegrunderet i henhold til ATS-kriterierne, ligesom det nøje bør overvejes, om bivirkninger og andre ulemper ved en behandling kan overstige den gavnlige effekt. Samtidigt skal andre mulige konkurrerende årsager til symptomerne udredes grundigt.

ATS kriterierne for behandlingsstart:

- Lunge- og almene symptomer med radiologiske lungeforandringer (kaverner, multiple små noduli, multiple bronkiektasier) samt afkræftet anden relevant diagnose (f.eks. TB, cancer) OG
- Positivt mikrobiologisk fund i mindst 2 prøver, eller i 1 prøve kombineret med histologisk bekræftende biopsi.

Opfyldes alle kriterierne ikke, anbefales en afventende holdning. Ved forekomst af de sjældent betydende NTM subtyper (se ovenfor) anbefales at søge ekspert rådgivning samt at overveje muligheden af pseudoinfektion (kontaminering).

Kirurgisk behandling af lokaliseret sygdom benyttes nu kun sjældent, og da hvor medicinsk behandling erfaringsmæssigt er insufficient. Varigheden af den medicinske behandling anbefales generelt at være 12-18 måneder efter negativ ekspektoratdyrkning, og jævnlig dyrkningskontrol af ekspektorat anbefales. Klinisk og paraklinisk monitorering af mulige bivirkninger med 1-3 måneders intervaller tilrådes.

Antibiotika-sensitivitetsmålinger tillægges ikke samme betydning som ved infektion med *M. tuberculosis complex*, og inddrages rutinemæssigt kun for enkelte antibiotika og NTM typer.

Den tilrådede medicinske behandling er forskellig ved de to hyppigst forekomne infektioner.

1.4.1. MAC lungeinfektion

Ved MAC lungeinfektion med kavitetdannelse, sværere grad af bronkiektasi eller svær nodulær sygdom tilrådes daglig 3-stofs behandling med

clarithromycin (500-1000 mg)/azithromycin (250 mg), rifampicin (600 mg) og ethambutol (800-1200 mg; 15 mg/kg).

Ved lettere sværhedsgrad af sygdom tilrådes behandling på 3 ugedage med let forhøjet dosis af ethambutol (25 mg/kg) og azithromycin (500 mg) dosis.

Ved lettere sygdom og bivirkninger kan 2-stofs behandling (clarithromycin + ethambutol) eventuelt overvejes; ekspertrådgivning herom må dog tilrådes.

Bestemmelse af clarithromycin sensitivitet anses her for klinisk relevant og anbefales.

Kirurgisk behandling kan komme på tale ved kaverende sygdom i overlappen, lokaliseret sygdom med manglende dyrkningskonvertering efter 6 måneders behandling, ved makrolid resistens, eller hvor medicinsk behandling ikke tåles.

1.4.2. *M. kansasii*

Ved *M. kansasii* lungeinfektion anbefales daglig 3-stofs behandling med isoniazid (300 mg + pyridoxin), rifampicin (600 mg) og ethambutol (800-1200 mg; 15 mg/kg).

Bestemmelse af rifampicin sensitivitet anses her for klinisk relevant og anbefales. Ved rifampicin resistens tilrådes testning for et panel af antibiotika og et af de nyere makrolider eller moxifloxacin kan iværksættes.

1.4.3. *M. abscessus*

Ved *M. abscessus* må om muligt kirurgisk behandling benyttes efter 2-4 måneders delvist effektiv medicinsk behandling for at opnå helbredelse. Makrolid kombineret med et eller flere iv præparater (amikacin plus imipenem/ cefoxitin/ linezolid) tilrådes. Periodelvist medicinsk behandling kan evt. kontrollere symptomerne. Det anbefales at søge ekspert rådgivning.

1.4.4. Øvrige mykobakterier

Ved de øvrige hurtigt voksende mykobakterier (*M. fortuitum*, *M. chelonae*) eller øvrige langsomt voksende mykobakterier findes ikke bevisligt effektive behandlingsregimer, men clarithromycin-holdig flerstofs behandling anbefales; eventuelt kombineret med kirurgi.

1.4.5. Særlige forhold

Hos cystisk fibrose patienter anbefales undersøgelse for non-TB mykobakterier mindst årligt samt før iværksættelse af makrolid "immunoterapi".

Interaktioner med en reduktion i serum-makrolid ved samtidig administration af rifampicin kan muligvis have en (endnu uafklaret) klinisk betydning, hvilket drøftes i litteraturen, især vedrørende MAC.

1.5. REFERENCER

1. Griffith DE, Akssamit T, Brown-Elliott B, et. al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobac-

terial diseases. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 175: 367-416.

2. www.uptodate.com

3. van Ingen J, Griffith DA, Aksamit TR, Wagner D. Pulmonary diseases caused by non-tuberculous mycobacteria. Eur Respir Monogr 2012; 58: 25-37.