

Lungeinfektioner med nontuberkuløse mykobakterier

Andreas Fløe¹, Thomas Stig Hermansen², Troels Lillebæk² & Ole Hilberg¹

STATUSARTIKEL

1) Lungemedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
2) Nationalt Referencelaboratorium for TB & Mykobakterier, Statens Serum Institut

Ugeskr Læger
2016;178:V01160049

Nontuberkuløse mykobakterier er en gruppe bakterier, som findes i vores omgivelser – vand, sanitetsinstallationer, jord og mælk samt hos både vilde dyr og husdyr [1, 2]. Der er p.t. beskrevet 173 arter af mykobakterier [3], men i modsætning til *Mycobacterium tuberculosis* og en række nært beslægtede arter, som forårsager tuberkulose (TB), er det kun en mindre andel af de nontuberkuløse mykobakterier, som kan forårsage sygdom hos mennesker. Det kliniske spektrum af infektion med nontuberkuløse mykobakterier spænder fra subklinisk kolonisation til alvorlige og fatale lungeinfektioner, og overordnet skelner man mellem fire kliniske grupper [4]: 1) progredierende lungeinfektion, 2) lymfadenitis, hyppigst på halsen hos børn, 3) alvorlig dissemineret infektion hos immunkompromitterede personer og 4) infektion i hud- og bløddele, f.eks. »swimmingpool-granulom«, der er forårsaget af *M. marinum*.

I denne gennemgang fokuseres der på den første gruppe, som betegnes pulmonal nontuberkuløs mykobakteriose. Det er den hyppigst forekommende form, som oftest ses hos patienter med lungesygdomme såsom kronisk obstruktiv lungesygdom, bronkiektasier og cystisk fibrose. For klinikeren ses denne sygdom ofte som progression i en allerede bestående lungesygdom med hoste, purulent ekspektoration og almene symptomer, ofte med sparsom eller kortvarig effekt af almindeligt anvendte antibiotika. Det kan være vanskeligt at få mistanke om pulmonal nontuberkuløs mykobakteriose pga. et oftest langsomt progredierende forløb. Da sygdommen er forbundet med en betydelig morbiditet og mortalitet [5], er det væsentligt, at klinikere, som jævnligt ser og behandler såvel immunsvækkede som kronisk lungesygge patienter, er opmærksomme på disse infektioner, således at patienterne kan henvises til vurdering og eventuelt behandling i et specialiseret regi. Vores formål med denne artikel er derfor at give et kortfattet, klinisk orienteret overblik over forekomst og behandling af pulmonale nontuberkuløse mykobakterioser.

FOREKOMST

Klinisk manifest infektion kan ses med både langsomtvoksende mykobakterier, som kræver dyrkning i op til otte uger, og hurtigt voksende mykobakterier, som typisk danner kolonier på agarplader i løbet af en uge. Forekomsten af de enkelte arter har en vis geografisk

FAKTABOKS

- ▶ Pulmonal nontuberkuløse mykobakteriose rammer oftest lungesygge eller immunsvækkede patienter.
- ▶ Diagnosen kræver lungesympptomer, dyrkning af nontuberkuløse mykobakterier i respiratorisk(e) prøve(r) samt relevante billeddiagnostiske fund.
- ▶ Behandlingsbehovet vurderes individuelt og afhænger bl.a. af de radiologiske fund og de påviste mykobakterier.
- ▶ Behandling bør i de fleste tilfælde fortsættes i et år efter dyrkningsnegativitet.

variation, men generelt er *M. avium*-komplekset (*M. avium*) de hyppigste [6], og desuden ses ofte *M. kansasii* [4], *M. xenopi* og *M. malmoense* [5]. Blandt de hurtigt voksende mykobakterier ses langt overvejende *M. abscessus* [5], særligt hos patienter med cystisk fibrose.

Dyrkning for mykobakterier er i Danmark altovervejende centraliseret til Nationalt Referencelaboratorium for TB & Mykobakterier, Statens Serum Institut. En opgørelse herfra viser, at der i perioden 2010-2014 var 1.821 positive dyrkninger for nontuberkuløse mykobakterier fordelt på 767 patienter. Vurderet ud fra mikrobiologiske kriterier for nontuberkuløse mykobakterioser var 233 patienter koloniserede, 321 havde manifest nontuberkuløs mykobakteriose, og 213 havde mulig nontuberkuløs mykobakteriose. Således er der i Danmark årligt godt 100 tilfælde af mulig og manifest sygdom (Figur 1A). Af de 534 mulige eller manifesterede tilfælde var 384 fra et pulmonalt fokus, 140 fra et ekstrapulmonalt fokus og ti fra multifokale foci eller ventrikelskyllevæske. Der blev i perioden fundet i alt 33 forskellige arter af nontuberkuløse mykobakterier. Den hyppigste var *M. avium* efterfulgt af den oftest apatogene *M. gordonae* (Figur 1B).

RISIKOFAKTORER FOR PULMONAL NONTUBERKULØS MYKOBACTERIOSE

Pulmonal nontuberkuløs mykobakteriose er først og fremmest en risiko for immunsvækkede eller lungesygge patienter. Cystisk fibrose er således forbundet med en markant øget risiko, og nontuberkuløse mykobakterier kan fremdyrkes hos 6-13% af disse patienter [7, 8].

Strukturelle lungesygdomme som kronisk obstruktiv sygdom [9] og i særdeleshed bronkiektasier [10] disponerer ligeledes til denne sygdom, og for førstnævnte synes der at være en sammenhæng med anvendelsen af inhaleret kortikosteroid [11]. Svækkelse af immunforsvaret giver dels øget risiko for nontuberkuløse mykobakterier, dels øges risikoen for alvorlig, invasiv infektion [12]. Den stigende anvendelse af immun-suppressive medikamina ved bl.a. reumatologiske sygdomme er således påvist at øge risikoen herfor [13], og især tumornekrosefaktorhæmmere bør bruges med største forsigtighed hos patienter med en kendt eller formodet pulmonal nontuberkuløs mykobakteriose.

DIAGNOSTIK

Da påvisning af nontuberkuløse mykobakterier ikke er ensbetydende med klinisk sygdom, bør der ved mistanke om pulmonal nontuberkuløs mykobakteriose foretages en systematisk diagnostisk vurdering. Overordnet kræver en sikker diagnose, at der er relevante lungesympomer i kombination med karakteristiske billeddiagnostiske fund og mikrobiologisk påvisning af nontuberkuløse mykobakterier [4]. De diagnostiske kriterier er opført i **Tabel 1**. Nedenfor gennemgås de væsentligste elementer i diagnostikken.

Den radiologiske fremtræden kan på baggrund af CT-resultater inddeles i to hovedgrupper: kaviterende infiltrater eller bronkiektasier og nodulære forandringer (**Figur 2**). De kaviterende infiltrater kan ikke sikkert skelnes fra lunge-TB [14], selvom man sjældnere ser pleuraeffusion og forstørrede torakale lymfeknuder. Bronkiektasier og nodulære forandringer er den fremherskende radiologiske fremtræden hos mindst 50% af patienterne med *M. avium*-infektion [15]. Hos ældre kvinder kan der være karakteristiske bronkiektasier og

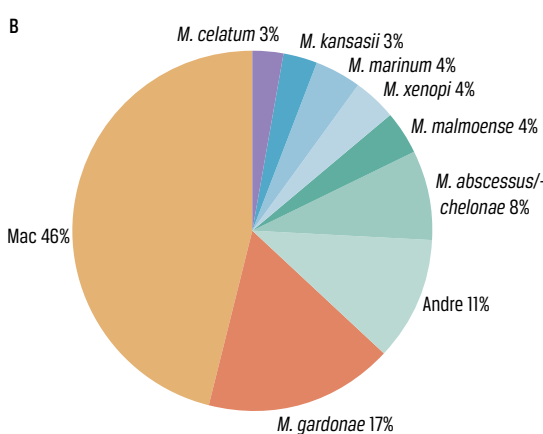
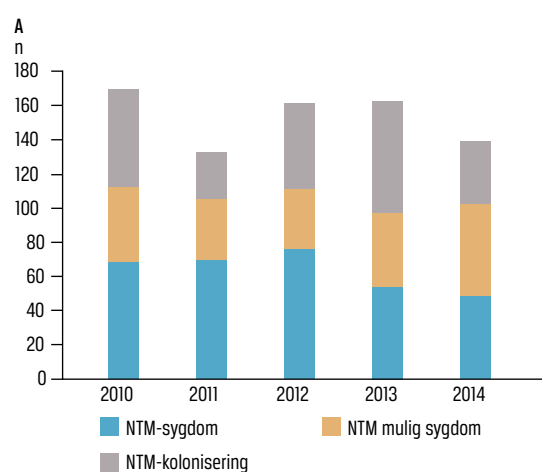
små noduli i højre mellemlap – *Lady Windermere syndrome* [16], opkaldt efter en figur fra et skuespil af Oscar Wilde. Det formodes, at dette syndrom opstår på grund af suppression af hosterefleksen.

Mikrobiologisk prøvetagning bør omfatte tre morgenekspektorater eller alternativt fleksibel bronkoskopi med bronkoalvæolær *lavage*. Prøverne undersøges med mikroskopi for syrefaste stave og dyrkes i op til 56 dage på specialmedier. I tilfælde, hvor der er behov for en hurtig, foreløbig afklaring, kan der suppleres med polymerasekædereaktion. Visse arter af nontuberkuløse mykobakterier, som *M. gordonae*, betragtes stort set altid som forurening, mens fremvækst af *M. avium* kan skyldes såvel kolonisation som klinisk betydende sygdom. I gruppen af hurtigtvoksende mykobakterier tillægger man oftest fremvækst af *M. abscessus* og *M. fortuitum* klinisk betydning.

Resistensundersøgelse udføres ikke rutinemæssigt, da der er diskrepans mellem in vitro-resistens og klinisk respons på behandling [4, 17]. Resistensundersøgelse har derfor primært betydning ved behandlingssvigt, og resultatet bør tolkes med varsomhed og med fordel i samarbejde med en vagthavende læge i Nationalt Referencelaboratorium for TB & Mykobakterier på Statens Serum Institut.

Forskellige serodiagnostiske værktøjer er forsøgt anvendt til at skelne kolonisation fra manifest infektion. Med en test, som påviser immunglobulin A mod *M. avium*, har man i et amerikansk studie med 100 patienter, der havde *M. avium*-lungeinfektion, påvist en sensitivitet på 70,1% og en specificitet på 93,9% [18]. Hvis resultaterne kan bekræftes i større kliniske studier, kan en sådan test muligvis være af værdi i fremtiden, også under danske forhold, hvor *M. avium* er den hyppigste patogene art. I områder med lav a priori

FIGUR 1



A. Forekomst i Danmark af patienter med en positiv dyrkning for nontuberkuløse mykobakterier (NTM) i årene 2010-2014. B. Fordelingen af fundne NTM-mykobakteriearter i den danske befolkning i perioden 2010-2014. Kilde: Det Nationale Referencelaboratorium for TB & Mykobakterier, Statens Serum Institut.

MAC = *Mycobacterium avium*-komplekset.

TABEL 1

Diagnostiske kriterier for nontuberkuløse mykobakterier-sygdom. American Thoracic Society-/ Infectious Diseases Society of America-kriterier [6] oversat af forfatterne.

Alle 3 kriterier skal være opfyldt

Kliniske kriterier:

Lungesyntomer

Radiologiske kriterier:

Nodulære eller kaviterende forandringer på røntgen af thorax *og/eller*

CT (højopløsnings-CT) af thorax med multifokale bronkiektasier og små noduli

Mikrobiologiske kriterier:

Positiv dyrkning i min. 2 separate ekspektoratprøver *eller*

Positiv dyrkning fra min. 1 bronkoalveolær lavage eller bronkialt skyl *eller*

Transbronkial biopsi, eller anden lungebiopsi, med:

Granulomatøs inflammation og påvisning af syrefaste stave og positiv dyrkning for nontuberkuløse mykobakterier i samme prøve *eller*

Granulomatøs inflammation og påvisning af syrefaste stave og en tidsmæssig sammenfaldende positiv dyrkning i ekspektorat

Endvidere bemærkes

Behandling af nontuberkuløse mykobakterier er en specialistopgave

Der bør søges råd fra ekspert, såfremt der påvises vækst af mykobakterier som:

kun forekommer meget sjældent *eller*

normalt repræsenterer forurening

Patienter med mistænkt nontuberkuløse mykobakterier-sygdom, som ikke opfylder de beskrevne kriterier, bør følges tæt, indtil diagnosen er afklaret

En diagnose af nontuberkuløse mykobakterier-lungeinfektion bør ikke i sig selv føre til behandlingsstart, da det beror på en samlet vurdering af hhv. fordele og risici ved behandlingen for den enkelte patient

risiko for TB kan *interferon gamma release-assays*, QuantiFERON eller T-SPOT-TB, være et supplerende diagnostisk værktøj til at skelne mellem TB og nontuberkuløse mykobakterier [19] f.eks. hos børn med cervikal lymfadenitis [20]. Det må dog understreges, at der for nuværende ikke findes validerede indirekte test, hvormed man med sikkerhed kan påvise eller udelukke nontuberkuløse mykobakterier, endsi-ge skelne mellem kolonisation og manifest sygdom.

BEHANDLING

Behandling af pulmonal nontuberkuløs mykobakteriose indebærer en risiko for bivirkninger, interaktioner og toksicitet, hvorfor en afventende strategi kan være den bedste tilgang på trods af manifest sygdom. Det bør indgå i overvejslen af igangsættelse af behandling, om der er en rimelig sandsynlighed for at opnå succes, idet varig konversion til dyrkningsnegativitet kun opnås i 50-60% af tilfældene [21]. Sandsynligheden for succes afhænger dog af sygdommen: Kun 16% af patienterne med bronkiektatisk/nodulær *M. avium*-infektion får relaps [22], mens risikoen er op til fire gange højere ved kaviterende *M. avium*-infektion [23]. Sygdommen er forbundet med en betydelig mortalitet, der er op til 40% på fem år [5, 24] og øges ved komorbiditeter [5], konsolideringer på CT [24] og infektion med

FIGUR 2

CT-billeder af to patienter med nontuberkuløs mykobakterieinfektion. Den radiologiske præsentation kan inddeles i to hovedgrupper: bronkiektatisk/nodulær sygdom (A) og fibrokaviterende sygdom (B).



visse arter som *M. xenopi* [25]. Denne alvorlige prognose kan omvendt tale for at initiere behandling på trods af dårlige udsigter til at opnå varig effekt; således kan livslang behandling anvendes i nogle tilfælde af behandlingsrefraktær sygdom.

Det primære behandlingsmål er oftest dyrkningsnegativitet igennem et år [4], hvorfor behandlingen kan være særdeles langvarig. Behandlingen bør baseres på de nyeste behandlingsvejledninger, hvoraf de amerikanske guidelines p.t. er de mest fuldstændige [4]. Grundstenen i behandlingen er makrolidantibiotika; som oftest anvendes der clarithromycin, som kombineres med mindst to andre effektive stoffer for at undgå resistensudvikling [26]. Strategien afhænger af radiologiske og mikrobiologiske fund. Ved infektion med *M. avium* udelukkende med nodulære/bronkiektatiske forandringer er behandling tre gange ugentligt med clarithromycin, rifampicin og ethambutol lige så effektiv som daglig behandling [27], hvorimod kaviterende *M. avium*-infektion bør behandles med et dagligt regime, der inkluderer et aminoglykosid [28]. Ved alvorlige infektioner anvendes der initialt intravenøs medicineri-ning i mange måneder.

Mod lungeinfektion med *M. abscessus* findes der ikke behandlingsregimer med sikker og varig effekt, men clarithromycinbaserede regimer kan ofte reducere sygdomsprogression og lindre symptomerne [4]. Ofte kombineres dette med amikacin og imipenem i 2-4 måneder. Kirurgisk resektion af særligt afficerede områder kan overvejes i visse tilfælde. Forskellige anden- og tredjelinjeregimer er beskrevet i mindre studier; inhaleret amikacin er bl.a. forsøgt og havde en gunstig effekt hos ca. halvdelen af patienterne [29].

KONKLUSION

Pulmonal nontuberkuløs mykobakteriose er en vanske-

lig klinisk problemstilling, som har haft stigende opmærksomhed i de senere år. I en befolkning med flere patienter, der lever i mange år med kroniske sygdomme, og med tiltagende brug af immunsupprimerende lægemidler, vil disse sygdomme også i fremtiden volde diagnostiske og behandlingsmæssige problemer.

Megen af vor viden om sygdommen stammer fra mindre studier, caserapporter og ekspertvurderinger. Selvom større studier er på vej, bl.a. om anvendelsen af inhaleret antibiotika, mangler vi stadig viden og evidens på en lang række områder, f.eks. radiologiens betydning for diagnose og prognose, betydningen af de enkelte nontuberkuløse mykobakterier og komorbiditeters indvirkning på behandlingsudfald og prognose. Vi mangler også viden om langtidseffekten af forskellige behandlingsmodaliteter. Den danske forskningstradition og det strukturerede sundhedsvæsen vil i fremtiden kunne bidrage med vigtig ny viden, især takket være gode registre og store stammesamlinger.

Selvom der foreligger internationale guidelines, er f.eks. de mest anvendte, amerikanske guidelines ni år gamle [4], og et nyere studie har vist, at guidelines ofte ikke følges i klinisk praksis [30]. Dette peger på et behov for øget opmærksomhed på denne sygdomsgruppe, og det er derfor væsentligt, at læger, som behandler patienter med risikofaktorer for pulmonal nontuberkuløs mykobakteriose, er opmærksomme på risikoen herfor. Enhver mistanke bør lede til udredning og evt. behandling i samarbejde med lunge- og infektionsmedicinske specialister for at sikre en ensartet og rationel behandlingsstrategi med henblik på at undgå resistensudvikling og sikre det bedst mulige udfald for den enkelte patient.

SUMMARY

Andreas Fløe, Thomas Stig Hermansen, Troels Lillebæk & Ole Hilberg:

Pulmonary infections with non-tuberculous mycobacteria
Ugeskr Læger 2016;178:V01160049

In recent decades, an increasing incidence of pulmonary infections with non-tuberculous mycobacteria has been reported, primarily affecting patients with structural lung diseases and/or immunosuppression. In Denmark, approximately 100 new cases of infection with non-tuberculous mycobacteria occur yearly, most commonly with *Mycobacterium avium* complex. Diagnosis is based on clinical, radiological and microbiological criteria. Treatment is difficult, and outcomes are often poor. Antibiotic treatment should be performed by specialists with reference to international guidelines.

KORRESPONDANCE: *Andreas Fløe*. E-mail: andrniel@rm.dk

ANTAGET: 12. april 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 20. juni 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Goslee S, Wolinsky E. Water as a source of potentially pathogenic mycobacteria. *Am Rev Respir Dis* 1976;113:287-92.
- Chapman JS. The ecology of the atypical mycobacteria. *Arch Environ Health* 1971;22:41-6.
- Bott R. Igarss 2014: 1-5. www.bacterio.net/~allnamesmr.html (1. jan 2014).
- 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.
- Andrejak C, Thomsen VO, Johansen IS et al. Nontuberculous pulmonary mycobacteriosis in Denmark: incidence and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:514-21.
- Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J* 2013;42:1604-13.
- Martiniano SL, Nick JA. Nontuberculous mycobacterial infections in cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2015;36:101-15.
- Qvist T, Gilljam M, Jonsson B et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria among patients with cystic fibrosis in Scandinavia. *J Cyst Fibros* 2015;14:46-52.
- Chan ED, Iseman MD. Underlying host risk factors for nontuberculous mycobacterial lung disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2013;34:110-23.
- Chu H, Zhao L, Xiao H et al. Prevalence of nontuberculous mycobacteria in patients with bronchiectasis: a meta-analysis. *Arch Med Sci* 2014;10:661-8.
- Andrejak C, Nielsen R, Thomsen VO et al. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax* 2013;68:256-62.
- Henkle E, Winthrop KL. Nontuberculous mycobacteria infections in immunosuppressed hosts. *Clin Chest Med* 2015;36:91-9.
- Brode SK, Jamieson FB, Ng R et al. Increased risk of mycobacterial infections associated with anti-rheumatic medications. *Thorax* 2015;70:677-82.
- Woodring JH, Vandiviere HM. Pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria. *J Thorac Imaging* 1990;5:64-76.
- Levin DL. Radiology of pulmonary Mycobacterium avium-intracellulare complex. *Clin Chest Med* 2002;23:603-12.
- Donatelli C, Mehta AC. Lady Windermere syndrome: Mycobacterium of sophistication. *Cleve Clin J Med* 2015;82:641-3.
- van Ingen J, van der Laan T, Dekhuijzen R et al. In vitro drug susceptibility of 2275 clinical non-tuberculous Mycobacterium isolates of 49 species in The Netherlands. *Int J Antimicrob* 2010;35:169-73.
- Kitada S, Levin A, Hiseirote M et al. Serodiagnosis of Mycobacterium avium complex pulmonary disease in the USA. *Eur Respir J* 2013;42:454-60.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1103_GUI_IGRA.pdf (29. apr 2016).
- Hermansen TS, Thomsen VO, Lillebæk T et al. Non-tuberculous mycobacteria and the performance of interferon gamma release assays in Denmark. *PLoS One* 2014;9:e93986.
- van Ingen J. Treatment of pulmonary disease caused by non-tuberculous mycobacteria. *Lancet Respir Med* 2015;3:179-80.
- Wallace Jr RJ, Brown-Elliott BA, McNulty S et al. Macrolide/Azalone therapy for nodular/bronchiectatic mycobacterium avium complex lung disease. *Chest* 2014;146:276-82.
- Lam PK, Griffith DE, Aksamit TR et al. Factors related to response to intermittent treatment of Mycobacterium avium complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1283-9.
- Gommans EPAT, Even P, Linssen CFM et al. Risk factors for mortality in patients with pulmonary infections with non-tuberculous mycobacteria: a retrospective cohort study. *Respir Med* 2015;109:137-45.
- Andrejak C, Lescure F-X, Pukenyte E et al. Mycobacterium xenopi pulmonary infections: a multicentric retrospective study of 136 cases in north-east France. *Thorax* 2009;64:291-6.
- Phillely JV, Griffith DE. Management of nontuberculous mycobacterial (NTM) lung disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2013;34:135-42.
- 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.
- McShane PJ, Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous Mycobacteria: current state and new insights. *Chest* 2015;148:1517-27.
- Olivier KN, Shaw PA, Glaser TS et al. Inhaled amikacin for treatment of refractory pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Ann Am Thorac Soc* 2014;1:130-5.
- Adjemian J, Prevots DR, Gallagher J et al. Lack of adherence to evidence-based treatment guidelines for nontuberculous mycobacterial lung disease. *Ann Am Thorac Soc* 2014;1:9-16.