

**METODICKÉ ODPORÚČANIE
HLAVNÉHO ODBORNÍKA MZ SR**

Netuberkulózne mykobakteriózy – diagnostika a liečba

**Metodické odporúčanie hlavného odborníka
Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky
o mykobakteriózach**

Čl. 1

Predmet metodického odporúčania

Toto metodické odporúčanie určuje odporúčanie určuje diagnostický postup a liečbu netuberkulózných mykobakteriôz.

Mykobakteriôzy sú infekcie alebo ochorenia, ktoré sú vyvolané netuberkulóznymi, atypickými mykobaktériami. Na rozdiel od klasických mykobakteriálnych infekcií tuberkulózy a lepry, ktoré boli identifikované už v 19. storočí, bol podmieneným patogénnym mykobaktériam – mykobakteriôzam priznaný štatút samostatnej nozologickej jednotky iba v druhej polovici 20. storočia, kedy bola uznaná patogénna aktivita ich pôvodcov pre človeka. Táto nehomogénna skupina acidorezistených mikróbov bola v priebehu rokov označovaná rôznymi názvami. Klasifikácia atypických mykobaktérií sa opiera o rýchlosť rastu, morfológiu a pigmentáciu kolónií na pevných médiách a na základe biochemickej reakcie. Často je potrebné k definitívnej identifikácii až 12 týždňová kultivácia. Táto skupina mykobaktérií je potencionálne patogénna pre človeka.

Čl. II

Klasifikácia, vlastnosti, rozdelenie.

Základné charakteristické črty, ktorými sa podmienené patogénne mykobaktérie (PPM) zásadne odlišujú od *Mycobacterium tuberculosis* komplexu sú:

- *Mycobacterium tuberculosis* reprezentuje len jeden druh s úzko limitovaným prírodným rozšírením a so špecificky selektívnym parazitizmom u cicavcov, najmä u človeka. Mimo hostiteľa nemôže prežívať, ani sa ďalej reprodukovať. Rezervoárom a zdrojom PPM je vonkajšie prostredie, voda a pôda, najmä kultivované ornice a pastviny. Ich parazitizmus nie je presne limitovaný. Živočíchy môžu byť pre ne buď pasívnymi prenášačmi, alebo môžu prechodne ale aj trvale prechovávať mykobaktérie vo svojich orgánoch. V tomto smere sa uplatňujú sladkovodné ryby, morské mäkkýše, článkonožce, akvárijské rybky. U vyšších živočíchov sa mykobaktérie vyskytujú v prostredí domácich zvierat : ošípaných, hovädzom dobytku a hydiny.
- Podmienené patogénne mykobaktérie (PPM) sa na rozdiel od klasických mykobaktérií vyznačujú heterogénnymi biologickými vlastnosťami, dokonca aj v rámci jedného druhu.

Delenie:

A. pomaly rastúce klinicky významné druhy

Mycobacterium avium – väčšinou krátke tyčinky jednotlivo aj v zhlukoch rastúce. Rastie 2-4 týždne. Rezistencia je na väčšinu antituberkulotík s výnimkou cykloserínu. Vyvoláva tuberkulózu u hydiny a ostatných vtákov, ďalej u ošipáných a môže byť prenesené aj na človeka. Môžeme ho dokázať aj vo voľnom prostredí.

Mycobacterium intracellulare – morfológiou a bežnými testami je neodlíšiteľné od M. avium. Patogenita je podobná ako u M. avium.

Komplex M. avium –intracellulare - niekedy sa rozdeľoval do 20 sérotypov.

Často sú pozorované nálezy v podkožných krčných uzlinách vyvolané komplexom MAI. Zvlášť v súvislosti s AIDS sú známe prípady disseminovaných ochorení. Kmene sú prirodzene rezistentné na väčšinu antituberkulotík.

M. scrofulaceum – v mikroskopickom obraze je veľmi polymorfný obraz. Obvykle je rezistencia na INH, STM. Citlivosť býva zachovaná na EMB, na ostatné AT sú výsledky veľmi variabilné. Je príbuzné s komplexom MAI a preto býva často spojované do komplexu MAIS. Pre pokusné zvieratá je nepatogénne. Bolo izolované z krčných lymfatických uzlín detí, aj zo spúta, hnisu a v niektorých prípadoch sa uvádza aj ako etiologické agens pľúcneho ochorenia.

M. xenopi – stredne dlhé, tenké acidorezistentné tyčinky v prepletených zhlukoch. Citlivosť je väčšinou zachovaná na STM, EMB, PAS, protionamid, a cykloserín, rezistencia na INH a RIF. Občas sa uvádza v súvislosti s pľúcnym ochorením u človeka. Experimentálne je patogénne pre hydinu.

M. malmøense – krátke koloidné tyčinky. Býva zachovaná citlivosť na etionamid, EMB, cykloserín, rezistencia na INH, PAS, STM a RIF. Až v roku 1977 bolo vo Švédsku popísané ako pôvodca pľúcneho ochorenia u ľudí.

M. kansasii – stredne dlhé až dlhé tyčinky, často výrazne granulované, jednotlivo aj v povrazcoch. Citlivosť je zachovaná väčšinou na etionamid, cykloserín, EMB, menej často na RIF. Rezistencia na INH, STM a PAS. Vyvoláva pľúčne aj mimopľúčne ochorenia človeka, endemicky rozložené v oblastiach s baníckym a hutníckym priemyslom. Býva vykultivované vo vodovodných systémoch.

M. marinum – mikroskopicky pripomína M. kansasii, ktorému sa podobá aj niektorými charakteristickými znakmi, ako morfológiou kolónii, citlivosťou na antituberkulotiká. U človeka vyvoláva kožné ochorenie na končatinách, infekcia vniká do kože drobnými odreninami po poraneniach.

M. szulgai – stredne dlhé tyčinky. Citlivosť je variabilná. U človeka môže vyvolať pľúcne aj mimopľúcne ochorenia.

B. pomaly rastúce klinicky nevýznamné druhy:

M. terrae – stredne dlhé až dlhé tyčinky. Rezistencia na väčšinu antituberkulotík. Izolované z pôd. Zatiaľ iba náhodne uvádzané ako pôvodca mimopľúcneho ochorenia u ľudí.

M. nonchromogenicum – podobá sa na M. terrae, od ktorého sa líši len laboratórnymi vlastnosťami - častejšie rastie pri teplote 42 °C.

M. triviale – má vlastnosti podobné obidvom predchádzajúcim druhom. Líši sa od nich predovšetkým negatívnou beta – galaktosidázou a schopnosťou rasti na vaječných pôdach s 5% NaCl. Uvedené tri druhy sa vyskytujú ako saprofyty vo vonkajšom prostredí, odkiaľ môžu byť ľahko prenesené do ľudského organizmu a tam potom určitú dobu môžu prežívať.

M. gordonae – polymorfné tyčinky vyskytujúce sa jednotlivo alebo v zhlukoch. Citlivosť na antituberkulotiká je variabilná. Nachádza sa v rôznych vodách /rybníky, rieky, bazény, ale aj vo vodovodných systémoch/ a spôsobuje častú kontamináciu kultúr a priamych náterov zo spúta, alebo iného kultivačného materiálu. Ide o oportúnny patogén hlavne u imunokompromitovaných pacientov.

M. flavescens – veľmi krátke až kokovité tyčinky v pevných zhlukoch. Citlivosť na antituberkulotiká je necharakteristická. Jedná sa o saprofytický druh prítomný vo vode.

C. rýchle rastúce klinicky významné druhy:

M. fortuitum - polymorfné tyčinky. Dlhé s tendenciou tvoriť rôzne zhľuky. Je prítomná rezistencia na väčšinu AT. Môže vyvolať podkožné abscesy, až ochorenia kĺbov, najčastejšie po zanesení baktérií pri nesterilných podmienkach.

M. chelonae – mikroskopickou štruktúrou a aj niektorými vlastnosťami pripomína fortuitum. Nachádza sa vo vode, prachu a môže spôsobiť kontamináciu vyšetřovaného materiálu.

D. Rýchle rastúce saprofytické druhy:

M. smegmatis, M. phlei - podobne sa vyskytujú vo veľkom množstve v okolitom prostredí a v laboratóriách, môžu byť izolované v kontaminovaných vzorkách. Ich morfológia je pestrá. Ich druhová identifikácia vyžaduje často množstvo doplnkových testov.

Ostrá hranica medzi patogenitou a saprofytizmom neexistuje. Často sa druhy, ešte nedávno uvádzané ako celkom nepatogénne /*M. aurum*, *M. flavescens*/ teraz radia medzi oportúnne patogény, pretože môžu vyvolať u imunodeficientných jedincov ochorenie.

Začiatok každého infekčného ochorenia je vždy determinovaný virulenciou vyvolávajúceho mikroorganizmu a odolnosťou makroorganizmu. Ľudskí jedinci sú vo všeobecnosti na infekcie spôsobené s PPM rezistentní. Mnoho osôb je len kolonizovaných, málo z nich je skutočne chorých. Pretože príčina vysokej virulencie *Mycobacterium tuberculosis* nie je celkom známa, je veľmi ťažké porovnať tento fenomén s PPM, pretože sú známe relatívne nízku virulenciou. Kým jedným z možných faktorov virulencie je u *M. tuberculosis* považovaná lipoidná substancia Cord faktor, PPM ju neobsahujú. Diferencie vo virulencii sú nevysvetliteľné. Na príčinách podmieňujúcich vznik mykobakteriôz sa podieľa vysoká infekčná dávka, predchádzajúca kolonizácia nosohltanu, resp. respiračného traktu, vedúca k invázii do tkanív a nasledovne až k orgánovej manifestácii a je alterovaná imunita hostiteľa.

Pri infekcii klasickou tuberkulózou ide o mykobaktérie spravidla s vysokou virulenciou pre vnímavé druhy, človeka aj zvieratá, v biologickom pokuse je laboratórne zviera – morča, pozitívne. Patogenita PPM nie je paralelná pre človeka a pre pokusné zviera. Zásadne bolo potvrdené, že patogenita PPM nie je len funkciou etiologického agens, ale môže byť určovaná vnímavosťou hostiteľa. Patogenita PPM je obvykle nízka, podmienená, viazaná na imunodeficientné stavy človeka. Existuje rad predispozičných faktorov pre infekcie vyvolané PPM, ako je diabetes, poruchy krvotvorby, pľúcne koniôzy, chronické bronchitídy, malignita, imunosupresíva, používané k blokovaniu imunitných mechanizmov pri transplantáciách orgánov.

Čl. III

Epidemiológia

Infekcie zapríčinené PPM sa od epidemiológie klasickej tbc líši v niekoľkých bodoch. Klasická tbc je prakticky rozšírená na celom svete, manifestné infekcie PPM sa vyznačujú nápadnou endemičnosťou výskytu. Prameňom infekcie pre človeka u klasickej tbc je chorý človek, resp. zviera, rezervoáre PPM sú vo vonkajšom prostredí. Cesta prenosu nákazy u klasickej tbc je priama – od prameňa nákazy, prípadne v oveľa menšej miere nepriama kontaminovanou potravou, pričom mechanizmy prenosu sú známe. Cesta prenosu je u väčšiny ochorení PPM problematická a otázka mechanizmu nie je dostatočne ozrejmená.

Interhumánny prenos infekcií bol pozorovaný ojedinele, zatiaľ len v dvoch prípadoch s druhom *M. kansasii*.

Čl. IV

Prameň a spôsob nákazy

PPM sa trvale udržujú v prírode a vo vode, predovšetkým v ornici a pôde pastvín, v rybníčnej a úžitkovej vode. Významné sú nálezy PPM u živočíchov, ktorí môžu byť pasívnymi prenášačmi alebo môžu mykobaktérie trvale alebo prechodne vo svojich orgánoch prechovávať. V tomto smere sa uplatňujú sladkovodné mäkkýše, akvarijné rybky, ošípané a hydina.

Zdroj infekcie je v zvieracom hostiteľovi bezpečne zistený len u ochorení spôsobených *M. avium*. Do ľudskej populácie sa agens dostáva buď priamym prenosom, napr. v hydinárskych závodoch alebo pri veterinárnych prehliadkach, alebo nepriamym spôsobom pri používaní kontaminovaných potravín, zvlášť vajec. Základným epidemiologickým znakom, ktorý spája aviárne mykobaktérie s atypickými je to, že sa vtáčia mykobakteriôza v ľudskej populácii ďalej nešíri interhumánnym prenosom.

Čl. V

Klinický obraz

Klinické prejavy infekcií vyvolaných podmienené patogénnymi mykobakteriázami môžu mať charakter pľúcneho diseminujúceho ochorenia alebo lokalizovanej formy. Diseminované formy sa vyskytujú u chorých so zníženou imunitou po orgánových transplantáciách, pri liečbe kortikosteroidmi a cytostatikami, pri leukémiách a pod. Ako pôvodcovia sa uplatňujú rôzne druhy atypických mykobaktérií, predovšetkým *M. kansasii* a *M. chelonae*. Prejavujú sa ako febrílie neznámeho pôvodu a ich priebeh je určený stavom základného ochorenia. Niektoré druhy PPM vyvolávajú mnohopočetné abscesy a podkožné ložiská. Diagnóza sa opiera o dôkaz agensu v ložiskách alebo hemokultúre. U chorých s AIDS sú časté oportúnne diseminované infekcie vyvolané najčastejšie MAC v pokročilých štádiách zníženej imunity pri poklese CD₄ pod 50. Sú doprevádzané trvalými vysokými teplotami, zníženej telesnej hmotnosti, hnačkami, anémiou, hepatosplenomegáliou. Diagnóza sa opiera o dôkaz v hemokultúre alebo v stolici. Lokalizovaná forma častejšie postihuje lymfatické uzliny v orofaciálnej oblasti, hlavne u detí a je jediným typom mykobakteriôzy v detskom veku. Ochorenie je charakterizované jednostranným na pohmat mäkkým nebolestivým zdurením submandibulárných, submaxilárných, cervikálnych alebo

preaurikulárnych uzlín, ktoré môžu vzniknúť náhle, môžu kolikvovať a fistulovať. *M. marinum* vyvoláva charakteristický klinický obraz papulomatózných granulómov podobných sporotrichóze na predilečných miestach končatín, na lakt'och, kolenách alebo rukách u rybárov a akvaristoch. Hlavným predisponujúcim faktorom pre pľúcne ochorenie vyvolané atypickými mykobaktériami je pľúcne ochorenie ako je chronická obštrukčná choroba pľúc, pľúcne nádory, bronchiektázie, cystická fibróza a silikóza s dutinami. Často sú to starší pacienti, ženy s deformáciou hrudníka. Klinická symptomatológia pre disseminovanú a lokalizovanú formu nie je špecifická. Priebeh býva väčšinou chronický, často sú kolísavé teploty, s nočným potením a chudnutím, kašeľ, celková slabosť. Röntgenologický nález pri pľúcnom prejave nejaví výraznejšie rozdiely v charaktere lézií oproti tým, ktoré sú vyvolané *M. tuberculosis*. Pri ultrasonografickom vyšetrení brucha môžeme zistiť hepatosplenomegáliu a lymfadenopatiu. Častá je anémia a leukopénia. Na CT hrudníka môžeme zistiť nodulárne infiltráty a bronchiektázie v tom istom laloku.

Formy NTM

- 1 / NTM podobná tuberkulóze - postihuje horné pľúcne laloky; obvyklé u starších mužov, fajčiarov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc
- 2 / bronchiektázie - hlavne cylindrické alebo nodulárne v strednom laloku a lingule; obvyklé u štíhlych starších žien, nefajčiariok, s deformitou skeletu – tzv. Syndróm lady Windermere
- 3 / pneumonitída - obojstranné zápalové infiltráty charakteru mliečneho skla, noduly, retikulácie; obvyklé u osôb pri práci s tekutinou pri obrábaní kovov, návštevníkov plaveckých bazénov, sáun
- 4 / disseminovaná forma - život ohrozujúce ochorenia; u imunokompromitovaných osôb s AIDS, leukémiou, po transplantácii srdca a obličiek, pri chronickej kortikosteroidovej liečbe
- 5 / NTM lymfadenitída - najčastejšie vyvolaná MAC, *M. scrofulaceum*, *M. malmoense*, *M. haemophilum*. V 95 % unilaterálnou výskyt - uzliny: submandibulárne, submaxilárne, krčné, preaurikulárne.

Čl. VI

Diagnóza

Pretože neexistuje žiaden objektívny laboratórny test na dôkaz patogenity PPM pre človeka, potvrdenie diagnózy vyžaduje úzku spoluprácu klinických pracovníkov s laboratórnymi. Všeobecne sa uznávajú prísne kritéria pre určenie patogenity izolovaných PPM, ktoré boli zhrnuté požiadavkami Jenkinsa a doplnené Yamamotom do troch hlavných bodov:

1. Kmeň sa má izolovať opakovane.
2. Má byť izolovaný v bohatých kultúrach.
3. Laboratórny nález musí korešpondovať s klinickým stavom a s rtg nálezom pacienta.

Nesprávne posúdenie patogenity PPM môže mať veľmi vážne následky pre chorého. Je vážnou chybou indikovať dlhodobú hospitalizáciu a liečbu napr. aj pri opakovanom kultivačnom náleze tých druhov PPM, ktoré majú skôr charakter saprofytický, alebo komenzálny.

Primárna rezistencia – na antituberkulotiká a naopak citlivosť na niektoré antibiotiká je ďalšou výraznou vlastnosťou, ktorou sa PPM líšia od *M. tbc* a *M. bovis*. Kým u čerstvo izolovaných kmeňov *Mycobacterium tuberculosis* a *Mycobacterium bovis* sa iniciálna citlivosť prakticky nemení, u PPM sa iniciálna aj sekundárna citlivosť pohybuje relatívne v širokom rozmedzí nielen medzi jednotlivými skupinami, ale aj v rámci jedného druhu.

Mikrobiologická diagnostika PPM je založená na kultivačnej izolácii kmeňa s následnou druhovou identifikáciou.

Je navrhnutých a odporúčaných niekoľko rastových a biochemických testov *in vitro*. Ich podstata spočíva v rôznych metabolických vlastnostiach špecifických pre daný druh, ktorými ho možno v praxi určiť a diferencovať od iných klinicky významných, alebo saprofytických a enviromentálnych druhov PPM. Je veľmi zdĺhavá (mnohokrát až 4 týždne) a preto sa vykonáva len u klinicky významných, alebo suspektných izolátov, t.z. kmeňov, ktoré boli izolované a u vylučovateľa bol zistený orgánový nález.

Oligonukleotidové genetické sondy DNA, alebo RNA, ktoré hybridizujú s druhovo špecifickými cieľovými sekvenciami, sú komerčne vyrábané pre identifikáciu kultivačných izolátov pre species: *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. avium* -*intracellulare* – complex, *M. kansasii* a *M. gordonae*. Dosahujú vysokú citlivosť a špecifickosť a krátia identifikáciu na dobu do 2 hodín. Ich širšie využitie v laboratórnej praxi je v našich podmienkach ekonomicky limitované. Snaha po dôslednej bakteriologickej diagnostike mykobaktériálnych infekcií naráža niekedy na vážne ťažkosti vyplývajúce nie z práve jednoduchého posudzovania patogenity izolovaných kmeňov v jednotlivých klinických prípadoch. Na rozdiel od klasickej tuberkulózy, kde kultivačný dôkaz *M. tuberculosis*, alebo *M. bovis* zásadne potvrdzuje diagnózu aj pri jednorázovej izolácii, u PPM nie je spoľahlivý dôkaz patogenity pre človeka vždy ľahký. V endemickej oblasti sa môžu niektoré druhy mykobaktérií vyskytovať hojne vo vonkajšom prostredí (úžitková voda) a často kontaminovať vyšetrovaný materiál počas odberu, alebo môžu prežívať ako komenzálna mikroflóra u zdravých osôb, alebo u chorých s

netuberkulóznymi infekciami. Kultivačný aj opakovaný nález PPM v biologickom materiáli môže preto znamenať:

1. kontamináciu z vonkajšieho prostredia
2. dočasné, dlhodobé, alebo trvalé osídlenie nosohltanového, respiračného, resp. urogenitálneho traktu s PPM bez infikovania a bez klinickej manifestácie. Osoby s takýmto nálezom je potrebné evidovať a opakovane vyšetrovať, ale nie liečiť.
3. mykobakteriózu – pľúcnu aj mimopľúcnu.

V snahe zjednotiť sa na diagnostických kritériách vydala American Thoracic Society v roku 1990 odporúčania, kedy možno urobiť záver primárnej mykobakteriôzy:

Diagnózu podporujú:

A. silné faktory

1. pacient má klinický syndróm a rtg abnormality kompatibilné s chorobou zapríčinenou PPM.
2. mykobaktérie musia byť dokázané opakovane kultivačne vo veľkom množstve z nesterilného zdroja a nenájde sa iný patogén. Potrebný je opakovaný dôkaz pozitívnych kultivácií.

B. stredne silné faktory

1. Prítomnosť aj jednotlivých mykobaktérií v kultivácii zo spúta.
2. Druh mykobaktérie je izolovaný zo spúta pacienta so známou predisponujúcou chorobou.
3. Ten istý druh mykobaktérie je kultivačne dokázaný zo spúta u pacienta aj keď len v malom počte.
4. Pacient má dutinový syndróm pľúc, ale nejedná sa o patogénne *M. tbc*. Tuberkulínový kožný test je negatívny alebo len slabo pozitívny a pacient nebol vystavený expozícii *M. tuberculosis*.

C. slabo podporné faktory

1. Pacient má známu predisponujúcu chorobu pľúc.
2. Z kultivácie spúta je získaný aj jednotlivý izolát mykobaktérie, inej než *M. tuberculosis*.

Čl. VII.

Liečba mykobakteriôz

Liečba podmienene patogénnych mykobaktérií má veľa spoločných rysov s liečbou tuberkulózy, ale aj veľa oddlišností, napriek tomu, že v klinickom a rontgenologickom obraze sa prakticky neodlišujú. Častejšie okrem antituberkulotík sa používajú antibiotiká.

Prvotnou príčinou zlyhávania chemoterapie pri mykobakteriôzach je nesporne primárna rezistencia PPM na väčšinu doposiaľ známych antituberkulotík. Doba medzi záchyтом a aplikáciou adekvátnej liečby je vo väčšine prípadov veľmi dlhá. S výnimkou pľúcnych foriem ochorení vyvolaných *M. kansasii* je dlhodobý režim s antituberkulotikami pri pľúcnych léziách nedostatočný .

Na rozdiel od tuberkulózy neexistuje pri mykobakteriôzach štandardná terapia a liečebný režim je potrebné voliť pre každého chorého individuálne. Je to dané pestrou paletou rôznych vlastností mykobakteriálnych kmeňov, ale aj absenciou skúseností zo súbornejších klinických kontrolovaných štúdií. Všeobecne prijatý postup spočíva v zahájení liečby kombináciou základných antituberkulotík (Rifampicin, Isoniazid, Etambutol, Streptomycin) v dennom režime, odôvodnený doterajšími skúsenosťami, že laboratórna rezistencia *in vitro* nekorešponduje úplne s rezistenciou *in vivo*. Pri neúspechu liečby, ktorej efekt by mal byť zhodnotený najskôr po trojmesačnom intervale (pokiaľ počas liečby nedôjde ku klinickým, či rtg známkam progresie), je nutné prejsť s prihliadnutím k výsledkom rezistencie, na takzvané náhradné lieky, prípadne na kombináciu liekov základných s liekmi náhradnými -prídavnými.

V konzervatívnej terapii mykobakteriôz boli vyskúšané mnohé lieky, z nich v súčasnej dobe k najpoužívanejším patria deriváty Rifampicínu : Rifabutin, Rifapentin, ale aj fluorochinolóny: ofloxacin, ciprofloxacín, niektoré antituberkulotiká II. radu: Ethionamid, Cykloserin, Kanamycin, antibiotiká : Erytromycin, Amikacin, Cefalosporin a antileprózne preparáty : Clofazimin, sulfonamidy.

Všeobecné odporúčania

Dĺžka liečby: obvykle 12 mesiacov po dosiahnutí negatívnej kultivácie

Testy liekovej citlivosti : na Slovensku odporúčame vyšetriť u každého pacienta

MAC - doporučený test citlivosti na klaritromycín pri liečení neúspechu

Lokalizované lézie zle medikamentózne liečiteľné : chirurgická resekčná liečba doplnená o antibiotické krytie

Observačnej prístup: pomaly progredujúce ochorenie u ťažko liečiteľných pacientov

Diseminované formy NTM :

základ liečby : klaritromycín , etambutol , rifampicín

kompletná chirurgická excízie pri mimoplúcnej lokalizácii

Chirurgická liečba - indikácie :

- Recidivujúce hemoptýzy
- Lokalizované lézie, solitárne noduly
- V prípadoch nepriaznivého výsledku medikamentózneho liečby
- Pri recidíve ochorenia

zápal lymfatických uzlín u detí v 90 % NTM , v 10 % tuberkulóznou etiológiou

U dospelých v 10 % NTM , v 90 % tuberkulóznou etiológiou

Liečba : kompletná chirurgická excízia postihnutých lymfatických uzlín

Odporúčaná liečba a jej dĺžka u jednotlivých mykobakteriálnych druhov:

Prognosticky najzávažnejšie sú infekcie spôsobené *M. avium*. Spoľahlivá medikamentózna účinná liečba dosiaľ u nich neexistuje. Agens je obvykle rezistentný na všetky antituberkulotiká a pri terapii aj s náhradnými liekmi dochádza k recidívam až v 50% prípadoch. Dĺžka terapie má byť minimálne 24 mesiacov. U lokalizovaných jednostranných foriem sa ako najefektívnejšia osvedčila resekčná liečba tj. chirurgické odstránenie postihnutého tkaniva. Totálna extirpácia postihnutých uzlín pri lymfadenitídach, excízia ulcerácií pri niektorých kožných léziách a najmä resekcia pri pľúcnych formách sú vo vhodných prípadoch najúspešnejšou liečbou. Chorí s pľúcnymi formami mykobakteriôz majú byť počas liečby hospitalizovaní, pri iných formách treba individuálne posúdiť stav chorého. Pacientov s mykobakteriôzami je vhodné izolovať od tuberkulóznymi chorými, aby sa neinfikovali *M. tuberculosis*.

Ako častá oportúnna infekcia u chorých HIV pozitívnych je aviárna mykobakteriôza s letálnym priebehom. V týchto prípadoch zlyhávajú akékoľvek liečebné snahy.

M. kansasii je obvykle citlivé na väčšinu antituberkulotík mimo pyrazinamidu. Doporučuje sa 18-20 mesačný režim izoniazidu spolu s rifampicínom, etambutolom event. Rifabutínom alebo makrolidmi. *M. avium* a *M. intracellulárne* je podstatne menej citlivé na bežné antituberkulotiká. Pre HIV negatívnych pacientov sa odporúča režim claritromycínu, rifampicínu a etambutolu po dobu 12 mesiacov. U disseminovaných foriem pri AIDS sa používa klaritromycín alebo azitromycín, etambutol a rifabutín. Ďalšími alternatívnymi liekmi je ciprofloxacín, streptomycín a amikacín. *M. xenopi* je častý patogén nozokomiálnych infekcií, najčastejšie v prostredí nemocničného systému teplej a studenej vody. Tento patogén je citlivý na makrolidy, chinolóny, streptomycín a etionamid. *M. genavense* infikuje výhradne pacientov s AIDS a vyvoláva disseminovanú formu ochorenia, ktorá sa dá izolovať z krvi, kostnej drene, lymfatických uzlín ale aj z pečene, sleziny a črevnej steny. Niektoré kmene sú

citlivé na amikacín, klaritromycín, ofloxacín a rifabutín. Rýchle rastúce mykobaktérie ako sú *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus* sú rezistentné na antituberkulotiká, okrem amikacínu. Klaritromycín inhibuje takmer všetky rýchlo rastúce mykobaktérie. Z ďalších liekov je to amikacín, doxycyklín, fluorochinolóny a sulfonamidy. Infekcie spôsobené mykobakteriázami pri nedostatočnej alebo žiadnej odpovede na antituberkulotickú liečbu sú indikáciou k chirurgickej resekčnej liečbe.

Odporúčania pre liečby mykobakteriôz :

M. avium complex, *M. scrofulaceum*,

Základný režim: RIF, ETH, INH, STM, AMIK

Prídavný režim: CLAR, AZIT, CFOX, CLOF

M. kansasii

Základný režim: RIF, EMB, INH

Prídavný režim: STM, CPFX, CLAR

M. marinum

Základný režim: ETH, RIF, DOX, TMP, SMZ

Prídavný režim STM, CPFX

M. xenopi

Základný režim RIF, INH, ETH

Prídavný režim STM

M. malmoense ako pri MAC

M. simiae ako pri MAC

M. szulgai ako pri *M. kansasii*

M. haemophilum RIF CLOF, DOX, TMP-SMZ

M. fortuitum

Základný režim AMIK, COFX, SULF

Prídavný režim CLOF, CLAR, CFOX, DOX

M. chelonae

Základný režim AMIK, (tm)

Prídavný režim CLOF, CLAR, CFOX

MAC = *M. avium* komplex, RIF= rifampicin, ETH= etambutol, INH= isoniazid, STM= streptomycin, AMIK= amikacin, CLAR= clarithromycin, CPFX= ciprofloxacin, CLOF=clofazimine, DOX= doxycyklín, TMP-SMZ= trimethoprim-sulfamethoxazol, CFOX = cefoxitin, SULF= sulfonamidy, IPM= imipenem, (tm)= tobramycin

Dávky liekov pre liečbu PPM

Isoniazid	300 mg/deň
Etambutol	15 mg/kg/deň; 25 mg/kg/3x týždenne
Rifampicin	450 až 600 mg/ deň; 600mg/3 x týždňe
Rifabutín	300 mg/deň, pri hmotnosti pod 50 kg – 150 mg/ deň
Klaritromycín	500 až 1000 mg/ deň; 1000 mg/3 x týždenne
Azitromycín	250 až 300 mg/ deň; 500 až 600 mg/3 x týždenne
Streptomycín	8 až 25 mg/kg/3 x týždenne i.m.
Amikacin	8 až 25 mg/kg/3 x týždenne i.v.
Ciprofloxacin	500 až 1000 mg/ deň
Ofloxacin	400 až 800 mg/ deň

Sulfonamidy	1600 mg/ deň
Imipenem	1000mg až 2000 mg/ deň
Linezolid	600 až 1200 mg/ deň
Cefoxitin	200 mg/kg/deň
Clofazimin	100 mg/ deň

Mycobacterium avium komplex (MAC)

Kombinačná liečba - klaritromycín / Azitromycín , Etambutol , Rifampicín denne alebo 3xtýždenne ; u pokročilého alebo recidivujúceho ochorenia navyše amonoglykozidové antibiotiká (streptomycín / amikacín); u rozpadových formy možno zvážiť aminoglykozidy. Monoterapia makrolidmi nie je odporúčaná pre riziko rezistencie kmeňa na makrolidové antibiotiká. Intermitentná liečba 3x týždenne sa odporúča u nodulárnej a bronchiektatickej formy. Denná liečba sa odporúča u závažnej a kavitárnej formy, recidivujúceho ochorenia. Aminoglykozidy sa odporúčajú podávať intermitentne v úvodnej fáze liečby 2 až 3 mesiace; u ťažkých foriem je možné podávať až 6 mesiacov, v individuálnych prípadoch aj dlhšie.

Rezistencia na klaritromycín:

Kombinovaná liečba: Isoniazid, Etambutol, Rifampicín doplnená o aminoglykozidové antibiotikum (streptomycín alebo amikacín po dobu 3 až 6 mesiacov) + resekcia ložiska MAC lymfadenitída :

U detí chirurgická excízia, bez ďalšej liečby. Alternatívna liečba: lieková kombinácia s klaritromycínom

MAC s postihnutím kože, mäkkých tkanív, kostí :

Kombinačná liečba - chirurgická excízia doplnená o 3 liekovú kombináciu s klaritromycínom; dĺžka liečby 6 - 12 mesiacov

Diseminovaná forma MAC :

Výskyt zvyčajne v kombinácii s AIDS - nutná antiretrovírusová liečba

Kombinačná liečba - klaritromycín 2x500 mg / deň (alternatíva Azitromycín 1x500mg/deň) , etambutol, rifabutín po dobu minimálne 12 mesiacov, prípadne aj dlhšie , kým počet CD4 + T lymfocytov nie je vyšší ako 100/μl po dobu 12 mesiacov

Pri rezistencii na klaritromycín : aminoglykozidové a fluorochinolónové antibiotikum, Etambutol , rifabutín

Prevenia diseminovanej formy MAC :

U HIV pozitívnych pacientov s počtom CD4 + T lymfocytov pod 50/μl

Azitromycín 1200 mg/1x týždenne (alternatíva klaritromycín 2x500mg/deň alebo rifabutín 300mg/deň) po dobu , kým počet CD4 + T lymfocytov nie je vyšší ako 100/μl po dobu minimálne 3 mesiacov

MAC relaps / reinfekcie :

Pokiaľ dôjde k opakovanej kultivačnej pozitivite s preukazom MAC do 10 mesiacov po ukončení liečby, jedná sa pravdepodobne o relaps ochorenia. Ak je interval dlhší ako 10 mesiacov, jedná sa zvyčajne aj reinfekciu novým kmeňom MAC.

Všeobecné odporúčania

Dĺžka liečby : obvykle 12 mesiacov po dosiahnutí negatívnej kultivácie

Odporúčaná liečba a jej dĺžka u jednotlivých mykobakteriálnych druhov

Nežiadúce účinky liečby

Isoniazid	hypersensitivita, hepatotoxicita, periferna neuropatia
Etambutol	neuritida n. optici
Rifampicin, Rifabutin	hypersensitivita, hepatotoxicita, oranžové zafarbenie sekrétov, gastrointestinálne ťažkosti, trombocytopenia, renálne zlyhanie, „flu - like“ syndróm, liekové
Claritromycin	Spomalenie pečenevého metabolizmu
Azitromycin	Gastrointestinálne ťažkosti, zníženie sluchu
Streptomycin	ototoxicita, nefrotoxicita
Amikacin	ototoxicita, nefrotoxicita
Ciprofloxacin	gastrointestinálne ťažkosti, nespavosť, bolesti hlavy
Ofloxacin	gastrointestinálne ťažkosti, nespavosť, bolesti hlavy
Sulfonamidy	Gastrointestinálne ťažkosti, hematotoxicita, hypersensitivita
Linezolid	neuropatia, anémia, gastrointestinálne ťažkosti, nespavosť

Liečba podmienená patogénnymi mykobakteriálami zostáva zatiaľ otvoreným problémom, vzhľadom k tomu, že nie sú k dispozícii výsledky klinických kontrolovaných štúdií ani u najčastejších typov mykobakteriál. Používajú sa nové liečebné režimy, s novými antibiotikami.

V Bratislave 11.11.2013

MUDr. Marta Hájková, CSc. MPH

Hlavná odborníčka MZSR pre odbor pneumológie a ftizeológie

Doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.

vedecký sekretár SPFS, konzultant WHO a ECDC pre TBC

Literatúra:

1. Badalík, L.: Atypické mykobakteriózy. In: Špeciálna epidemiológia. Martin:Osveta, 1985. s. 75
2. Bártú, V: Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu netuberkulózních ykobakterióz dospělých. Dostupné na : <http://www.pneumologie.cz/odborne/doporucene-postupy.php>
3. Glassroth, J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. Chest 2008;133:243-251.
4. Griffith, D., Aksamit, T., Brown-Elliott, B. et al. Diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. An official ATS/IDSA statement. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175:367-416.
5. Hoefsloot, W., Boeree, MJ., van Ingen, J. et al. The rising incidence and clinical relevance of *Mycobacterium malmoense*: a review of the literature. Int J Tuberc Lung Dis 2008; 12:987-993.
6. Rozborilová, E., Solovič,I. a kol.: Tuberkulóza a mykobakteriózy. UK, Bratislava, 2009, ISBN 978-80-223-2577-6, 84s.
7. Solovič Ivan a kolektív: Tuberkulóza – vybrané kapitoly. NUTPCHaHCH Vyšné Hágy : Poprad, 2008, 198s. ISBN 978-80-970024-4-2