



# Lungeinfeksjoner med ikke-tuberkuløse mykobakterier

---

## OVERSIKTSARTIKKEL

### HALLGEIR TVEITEN

E-post: haltve@ous-hf.no

Lungemedisinsk avdeling

Oslo universitetssykehus, Ullevål

Han har bidratt med fullstendig litteratursøk og gjennomgang av litteratur og står for hoveddelen av skriveprosessen og koordineringen.

Hallgeir Tveiten er spesialist i indremedisin og i lungemedisin og er overlege. Han er seksjonsleder for Diagnosestasjonen.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### ARNE BROCH BRANTSÆTER

Infeksjonsmedisinsk avdeling

Akuttmedisinsk avdeling

Nasjonalt behandlingstjeneste for CBRNE-medisin

Oslo universitetssykehus, Ullevål

Han har bidratt med spesifikk gjennomgang av behandlingsregimer og tilknyttet litteratur samt kontinuerlig tekstredigering.

Arne Broch Brantsæter er spesialist i indremedisin og i infeksjonssykdommer og er overlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### ANNE TORUNN MENGSHOEL

Nasjonalt referanselaboratorium for mykobakterier

Avdeling for tuberkulose, blod- og seksuell smitte

Nasjonalt folkehelseinstitutt

Hun har bidratt med spesifikk gjennomgang av mikrobiologi og kontinuerlig tekstredigering.

Anne Torunn Mengshoel er spesialist i medisinsk mikrobiologi og overlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

---

## BAKGRUNN

Lungeinfeksjoner med ikke-tuberkuløse mykobakterier påvises jevnlig i klinisk praksis. Diagnostikk og behandling er utfordrende, og internasjonale retningslinjer bygger i stor grad på erfaring og kasuistikker. Temaet er kort og generelt omtalt i Tuberkuloseveilederen, utover det finnes ingen nasjonal behandlingsveileder om temaet. Denne artikkelen sammenfatter den nyeste kunnskapen om emnet, med hovedvekt på diagnostikk og behandling.

## KUNNSKAPSGRUNNLAG

Vi søkte i PubMed, Embase og Cochrane etter alle oversiktsartikler og systematiske oversiktsartikler i tidsrommet 2007–17 om ikke-tuberkuløse mykobakterier som årsak til lungesykdom.

## RESULTATER

Ved diagnostikk og behandling av lungeinfeksjoner med ikke-tuberkuløse mykobakterier må både kliniske, radiologiske og mikrobiologiske funn vurderes før man beslutter om det er behandlingsindikasjon. Identifikasjon av art og eventuell underart av påvist mykobakterie og resistensmønster er av stor betydning. Behandlingen består av en kombinasjon av flere medikamenter over lang tid som ofte har mange bivirkninger og interaksjoner.

## FORTOLKNING

Behandlingsresultatene for lungeinfeksjoner med ikke-tuberkuløse mykobakterier er varierende. Det er viktig å ta stilling til om nytten av behandlingen forventes å oppveie ulempene den kan medføre. For mange pasienter vil optimalisering av øvrig behandling for den underliggende lungesykdommen være viktigst. Pasientene må følges opp regelmessig med ekspektoratprøver og monitorering av bivirkninger.

---

Mykobakterier er aerobe stavbakterier som ikke danner sporer, er ubevegelige og «syrefaste», dvs. de lar seg ikke avfarge ved syre-alkohol-spesialfarging. Veksthastigheten er generelt lav, men varierer. Dette danner grunnlag for inndeling i hurtig- og langsomtvoksende arter, definert som vekst på fast medium før eller etter syv dager, ved utsæd fra flytende bakteriekultur. Ikke-tuberkuløse mykobakterier har varierende patogenitet og finnes normalt i miljøet, f.eks. i jord og vann, men kan gi infeksjoner hos både mennesker og dyr. Bakteriene kan også kolonisere medisinsk utstyr. I USA og Europa er den vanligste årsaken til lungeinfeksjon med ikke-tuberkuløse mykobakterier *Mycobacterium avium*-komplekset (MAC), etterfulgt av *M. kansasii*, *M. abscessus*-komplekset og *M. malmoense* – i litt varierende rekkefølge avhengig av geografisk område. Enkelte steder er *M. fortuitum* og *M. xenopi* vanligere enn de sistnevnte (1, 2). *M. abscessus*-komplekset og *M. fortuitum* er hurtigvoksende arter, de øvrige er langsomtvoksende.

Med introduksjon av nye molekylære metoder har stadig flere ikke-tuberkuløse mykobakteriearter blitt identifisert, per i dag 186 arter og 13 underarter (3, 4). Inndeling i grupper/kompleks, arter og underarter er i stadig endring og kan variere avhengig av metode. Dette kan ha klinisk betydning og innvirkning på valg av antibiotika. Spesielt gjelder dette den hurtigvoksende arten *M. abscessus*, som nå betegnes som et kompleks og inndeles i tre ulike underarter (subspecies): *subsp. abscessus*, *bolletii* og *massiliense*. Induserbar makrolidresistens kan finnes hos de to førstnevnte underartene, og er assosiert med dårligere behandlingsresultat (5).

Sannsynlighet for infeksjon med mykobakterier varierer med artens patogenitet, grad av eksponering og personens mottagelighet. Tidligere ble det antatt at smitte mellom mennesker ikke forekom, men nyere kasuistikker kan tyde på at det kan skje mellom pasienter med cystisk fibrose (6, 7). Det er imidlertid såvidt vi vet ingen enighet om at dette krever spesielle smittevernstiltak.

Frem til 1950-årene dominerte *M. tuberculosis* ved lungeinfeksjoner forårsaket av mykobakterier, og ikke-tuberkuløse mykobakterier ble stort sett regnet som ikke-patogene. Samtidig som forekomsten av tuberkulose gikk ned, ble et økende antall pasienter diagnostisert med lungeinfeksjoner forårsaket av ikke-tuberkuløse mykobakterier. Under hivpidemien i 1980-årene økte forekomsten av systemiske ikke-tuberkuløse mykobakterieinfeksjoner, og behovet for bedre behandling fikk økt oppmerksomhet.

Infeksjoner med ikke-tuberkuløse mykobakterier er ikke meldepliktige i de fleste land, inkludert Norge, og påvisning av lungeinfeksjon baserer seg på kliniske, radiologiske og mikrobiologiske kriterier. Det er derfor vanskelig å få god oversikt over forekomst. Likevel tyder studier fra andre land på en økning de siste årene, som ikke kan forklares med hivpidemien eller bedre diagnostikk (1, 8). Det er foreslått mange årsaker til dette, som en

større andel eldre i befolkningen, lavere BCG-vaksinasjonsdekning, flere som lever lenger med strukturelle lungesykdommer (bronkiektasier, kronisk obstruktiv lungesykdom) og sykdommer som nedsetter immunforsvaret (malignitet, diabetes mellitus m.m.) (9), i tillegg til økt bruk av immunmodulerende behandling (10). I motsetning til tuberkulose er det vanskelig å si om infeksjoner med ikke-tuberkuløse mykobakterier er hyppigere hos personer fra andre land enn Norge, siden vi ikke har oversikt over forekomsten hos oss.

Diagnostikk og behandling av lungeinfeksjoner med ikke-tuberkuløse mykobakterier er utfordrende. Internasjonale retningslinjer bygger i stor grad på erfaring og kasuistikker (11–13). Temaet er kort og generelt omtalt i Tuberkuloseveilederen, utover det finnes ingen nasjonal behandlingsveileder om temaet. Vi ønsket å sammenfatte den nyeste kunnskapen om emnet, med hovedvekt på diagnostikk og behandling.

## Kunnskapsgrunnlag

I 2007 utga American Thoracic Society (ATS) og The Infectious Diseases Society of America (IDSA) en felles retningslinje for diagnostikk, behandling og forebygging av ikke-tuberkuløse mykobakterieinfeksjoner (11). Disse retningslinjene danner grunnlaget for mange av de anbefalingene om diagnostikk og behandling som presenteres i denne artikkelen. I tillegg er nyere kunnskap og retningslinjer inkludert. I 2016 kom retningslinjer for behandling av pasienter med cystisk fibrose (CF) (12), og i 2017 utga British Thoracic Society (BTS) egne anbefalinger (13) som bygger på en gjennomgang av relevant litteratur og ekspertpanelets konklusjoner.

Vi søkte i PubMed, Embase og Cochrane etter alle oversiktsartikler og systematiske oversiktsartikler publisert i tidsrommet 2007–17 som omhandler ikke-tuberkuløse mykobakterier som årsak til lungesykdom (se søkestreng i appendiks). Søket ble avsluttet 28. september 2017. Dette ga totalt 215 treff. Artikler som var på annet språk enn engelsk eller ble vurdert til ikke å dekke temaet (infeksjoner hos dyr, lokale epidemiologiske data og infeksjoner hos barn), samt infeksjoner hos hivpasienter ble ekskludert, i alt 103 artikler. Totalt 112 artikler ble gjennomgått i sin helhet. Blant disse ble i tillegg henvisninger til relevant originallitteratur gjennomgått, totalt 50 artikler.

## Diagnostisering

I anbefalingen fra American Thoracic Society og The Infectious Diseases Society of America er det angitt kriterier for kliniske, radiologiske og bakteriologiske funn for å avgjøre om en mistenkt lungeinfeksjon med ikke-tuberkuløse mykobakterier er aktuell for behandling (11) (ramme 1).

---

### Ramme 1 Kliniske, radiologiske og mikrobiologiske kriterier for lungesykdom med ikke-tuberkuløse mykobakterier (11)

#### Kliniske/radiologiske kriterier

1. Lungesyntomer og nodulære eller kavitære oppklaringer på lungerøntgenbilde eller multifokale bronkiektasier med multiple små noduli på CT thorax og
2. Tilstrekkelig utelukkelse av andre diagnoser

#### Mikrobiologiske kriterier

1. Oppvekst i minst to separate ekspektoratprøver. Hvis resultatene ikke er diagnostiske, vurder nye direkte mikroskopiprøver for syrefaste bakterier og dyrkning

eller

2. Oppvekst i én bronkialskylling eller bronkoalveolær lavage eller
3. Transbronkial eller annen lungebiopsi med histologiske funn forenlig med mykobakterieinfeksjon (granulomatøs betennelse eller syrefaste staver) og oppvekst av ikke-tuberkuløse mykobakterier, eller biopsi med funn forenlig med mykobakteriell infeksjon og én eller flere ekspektoratprøver eller bronkoalveolær lavage med oppvekst

Man bør konsultere lege med erfaring på feltet ved oppvekst av uvanlige mikrober eller mikrober som vanligvis representerer kontaminering.

Mistenker man ikke-tuberkuløs mykobakterierelatert lungesykdom hos en pasient som ikke oppfyller kriteriene, bør denne følges til diagnosen er bekreftet eller avkreftet.

Diagnosen lungesykdom med ikke-tuberkuløse mykobakterier betyr ikke i seg selv at behandling må iverksettes. Det må avgjøres etter nøye overveielse av potensiell risiko og nytte for den enkelte pasient.

---

#### KLINISK UNDERSØKELSE

Symptomer på infeksjon med ikke-tuberkuløse mykobakterier i lungene er som regel uspesifikke. Hoste, økt slimdannelse, vekttap, lavgradig feber, hemoptyse og dyspné er vanlig. I tillegg har pasientene ofte underliggende sykdom som kan gi tilsvarende symptomer. Symptombildet kan ligne på det man finner ved tuberkulose (14, 15).

Pasienter med cystisk fibrose eller bronkiektasier har en overhyppighet av lungeinfeksjoner med ikke-tuberkuløse mykobakterier, og i en nylig publisert metaanalyse fant man tilstanden hos 9,3 % av pasientene med bronkiektasier (16). I tillegg er det funnet overrepresentasjon av mutasjon i cystisk fibrose-transmembranregulatorgenet (CFTR-genet) hos pasienter med ikke-tuberkuløse mykobakterieinfeksjoner, uten at disse har klinisk cystisk fibrose (heterozygot mutasjon) (17–20). Årsaken til dette, og hvilken rolle CFTR-genet spiller, er fortsatt ukjent.

En uvanlig sykdomsmanifestasjon er hypersensitivitetspneumonitt. Årsaken antas å være en immunologisk reaksjon på inhalerte ikke-tuberkuløse mykobakterier i aerosol fra infisert vann, inkludert svømmebasseng og boblebad (21, 22), også kalt «hot tub lung». Kliniske og radiologiske funn skiller seg ikke fra andre hypersensitivitetspneumonitter.

#### RADIOLOGISK UNDERSØKELSE

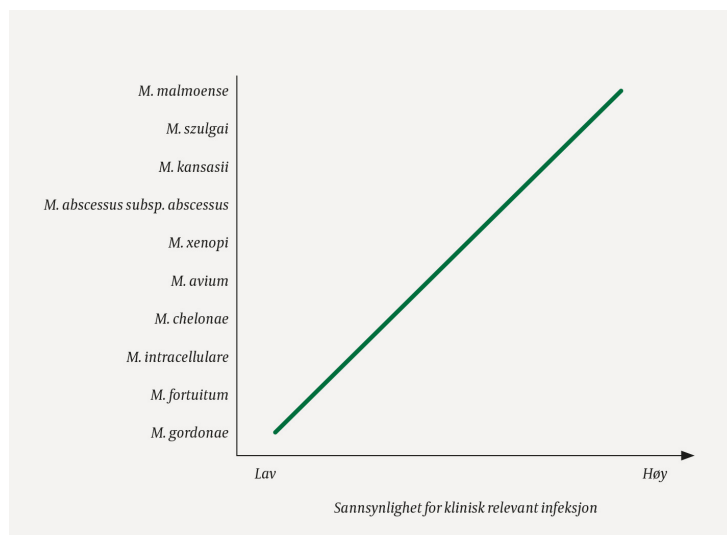
Ved mistanke om lungesykdom som skyldes ikke-tuberkuløse mykobakterier bør pasienten utredes med CT thorax. De to vanligste radiologiske presentasjonsformene er fibrokavitær og nodulær bronkiektatisk form (23, 24). Den fibrokavitære formen har kavitære lesjoner, hyppigst i overlappene, med radiologiske funn som ligner tuberkulose (figur 1). Denne formen har ofte et mer aggressivt forløp og ses hyppigst hos eldre menn som røyker eller har annen lungesykdom, f.eks. kronisk obstruktiv lungesykdom eller gjennomgått tuberkulose. Nodulær bronkiektatisk form preges av multifokale bronkiektasier og små noduli, oftest hos ikke-røykende, eldre kvinner. Denne formen er ellers overrepresentert blant pasienter med lav kroppsmasseindeks, skoliose, pectus excavatum, mitralprolaps og hos høye personer (17, 19).



**Figur 1** CT thorax av en pasient med alvorlig kols med emfysem. Det ses kavernøse og fibrotiske forandringer samt infiltrater. Det var gjentatt oppvekst av *M. intracellulare* i luftveisprøver.

#### MIKROBIOLOGISK UNDERSØKELSE

Mikrobiologisk diagnostikk av lungesykdom forårsaket av ikke-tuberkuløse mykobakterier kan være vanskelig fordi disse finnes naturlig i omgivelsene. I motsetning til ved tuberkulose, der funn av bakterien bekrefter sykdom, vil funn av ikke-tuberkuløse mykobakterier i luftveiene ikke være ensbetydende med klinisk relevant infeksjon. Det er en stor risiko for kontaminering av ekspektorat- eller bronkoskopiprøver (f.eks. fra munnhulen), og et positivt funn kan også representere kolonisering av luftveier uten at dette er årsak til pasientens plager. Påvist art er av stor betydning, siden enkelte arter er mer patogene enn andre (9, 25) (figur 2). Forekomst av klinisk relevant lungeinfeksjon med de ulike artene vil også være avhengig av bakteriens geografiske utbredelse i omgivelsene og forekomst av risikofaktorer hos befolkningen (1, 25). Som mikrobiologisk kriterium på lungeinfeksjon med ikke-tuberkuløse mykobakterier kreves oppvekst i to eller flere ekspektoratprøver som er tatt på ulike tidspunkt. Alternativt aksepteres oppvekst i kun én prøve tatt via bronkoskop (bronkoalveolær lavage (BAL)) eller oppvekst i lungebiopsi (11). Ved lungemedisinsk og infeksjonsmedisinsk avdeling ved Oslo universitetssykehus ønsker vi alltid at det tas ekspektoratprøver med noen ukers mellomrom for å bekrefte vedvarende infeksjon. Det har vært diskusjon om disse kriteriene, spesielt at kun én bronkoskopiprøve er tilstrekkelig, da kontaminering også her er en risiko. Man må uansett bruke kriteriene med skjønn og vektlegge hvilke mikrober som er funnet, samt om øvrige funn og klinisk presentasjon er overbevisende.



**Figur 2** Funn av ikke-tuberkuløse mykobakterier i luftveisprøver og sannsynligheten for at disse

representerer klinisk relevant infeksjon (9, 25).

For å kunne velge riktig behandlingsregime er det i tillegg til å identifisere bakterien viktig å utføre relevant resistenstesting. For de hurtigvoksende mykobakteriene er det anbefalt å utføre resistenstesting for en rekke antibiotika, mens det for de langsomtvoksende er anbefalt å teste for færre medikamenter. Dessverre er det usikker sammenheng mellom in vitro-resistensbestemmelse og in vivo-effekt for flere av de aktuelle medikamentene. Eksempelvis er det ved infeksjon med *Mycobacterium avium*-komplekset kun makrolider og amikacin som har samsvarende in vitro- og in vivo-effekt (26–28).

Makrolidfølsomhet har vist seg å være en viktig prognostisk indikator ved behandling av infeksjoner med ikke-tuberkuløse mykobakterier (5, 29). I tillegg til ervervet resistens som skyldes mutasjoner i 23S rRNA-genet (*rrl*-genet), har man de siste årene blitt oppmerksom på induserbar makrolidresistens hos enkelte hurtigvoksende ikke-tuberkuløse mykobakterier. Disse kan initialt være følsomme for makrolider, men ved eksponering for makrolider i 14 dager in vitro påvises det resistens. Dette er knyttet til et funksjonelt *erm*-gen hos enkelte arter og underarter (30). Det er derfor viktig at man tar hensyn til dette ved resistensbestemmelse i laboratoriene og ved valg av antibiotikaregime. Den viktigste risikofaktoren for å utvikle makrolidresistens er behandling med makrolider i monoterapi (31). I lys av dette, og fordi makrolider er så sentrale i behandlingen av disse infeksjonene, har det vært reist spørsmål ved langtidsbehandling med makrolider hos lungepasienter, som for eksempel pasienter med cystisk fibrose (32, 33).

## Behandling

Det finnes enkelte randomiserte, kontrollerte studier der man har forsøkt å evaluere behandlingseffekt av ulike regimer (34–38). Disse studiene har imidlertid flere svakheter og gir ikke entydige svar. Anbefalte behandlingsregimer bygger derfor i stor grad på empiri og ekspertuttalelser. I det følgende redegjør vi kort for dette, men for en mer fullstendig omtale vises det til amerikanske og britiske retningslinjer (11, 13). Dersom ikke annet er angitt, er behandlingene som anbefales i artikkelen hentet fra disse retningslinjene.

Behandling av lungeinfeksjoner med ikke-tuberkuløse mykobakterier er langvarig, krever samtidig bruk av flere antimikrobielle medikamenter og har varierende effekt. Behandlingssuksess defineres som negative ekspektoratprøver i 12 måneder under pågående behandling. Generelt anbefales behandling i minst 18 måneder. Unntaket er behandling av hypersensitivitetspneumonitt, der det ikke er sett sikker effekt av behandling med antimikrobielle midler. Anbefalt terapi for dette er systemiske glukokortikoider og å unngå ytterligere eksponering.

Behandlingsregimene er ressurskrevende og medfører ofte bivirkninger og interaksjoner. Samtidig er det stor variasjon i det naturlige forløpet av disse infeksjonene – fra subklinisk til raskt progredierende sykdom. Det er derfor svært viktig at det gjøres en grundig vurdering av pasienten med tanke på om det er formålstjenlig å starte behandling. Samtidig er det viktig å optimalisere annen behandling, som f.eks. slimmobilisering og lungefysioterapi, og å utelukke annen årsak til sykdom. Det anbefales å monitorere behandlingseffekten med ekspektoratprøver tatt med 1–2 måneders intervall. Dersom man fortsatt finner oppvekst i ekspektorat etter seks måneders behandling, er behandlingssvikt sannsynlig. Da bør det tas nye prøver for resistensbestemmelse før antibiotikaregimet revurderes. Selv om målet med behandlingen oftest er kurasjon, vil dette for enkelte være urealistisk. Suppresjon av infeksjonen kan da være behandlingsmålet.

### GENERELT OM AKTUELLE ANTIBIOTIKA

I behandlingen av ikke-tuberkuløse mykobakterier har makrolider en viktig plass. Blant disse er det ikke vist sikker forskjell i effekt mellom klaritromycin eller azitromycin, og fordelen med sistnevnte er først og fremst færre interaksjoner. Også ved bruk av rifampicin må man være oppmerksom på interaksjoner. Vanlig dosering av rifampicin er 600 mg ved

vekt over 50 kg, 450 mg ved lavere vekt. I internasjonale retningslinjer anbefales streptomycin eller amikacin som aminoglykosid, med unntak av ved behandling av *M. chelonae*, der tobramycin har vist best effekt. Serumkonsentrasjonsbestemmelse av streptomycin er lite tilgjengelig, noe som gjør at amikacin foretrekkes av disse to. Ved behandling med aminoglykosider må nyrefunksjonen vurderes, serumkonsentrasjon måles, og pasienten må følges med tanke på ototoksisitet. Ved bruk av isoniazid anbefales tillegg av pyridoksin 40 mg x 1 daglig for å forebygge polynevropati, og ved behandling med etambutol bør visus- og fargesyn testes før oppstart og ved symptomer. EKG er anbefalt før oppstart og etter to uker ved behandling med medikamenter som kan gi forlenget QT-tid, som f.eks. makrolider og fluorokinoloner (13).

I tabell 1 gjengis våre anbefalinger for behandling av de vanligste lungesykdommene forårsaket av ikke-tuberkuløse mykobakterier i henhold til de amerikanske og britiske retningslinjene (11, 13).

#### **Tabell 1**

Forfatterne anbefalte behandling av lungesykdom med de vanligste ikke-tuberkuløse mykobakteriene i henhold til amerikanske og britiske retningslinjer (11, 13).

	Medikamentregime	Varighet
<b><i>Mycobacterium avium-komplekset</i></b>		
Nodulær/bronkiektatisk sykdom	Tre ganger i uken Klaritromycin 1 000 mg peroralt (alternativt azitromycin 500 mg peroralt) + etambutol 25 mg/kg peroralt + rifampicin 450–600 mg peroralt eller Daglig Klaritromycin 500 mg x 2 peroralt (alternativt azitromycin 250–500 mg x 1 peroralt) + etambutol 15 mg/kg peroralt + rifampicin 450–600 mg peroralt	12 måneder etter negative ekspektoratprøver
Kavitær sykdom	Daglig Klaritromycin 500 mg x 2 peroralt (alternativt azitromycin 250–500 mg x 1 peroralt) + etambutol 15 mg/kg x 1 peroralt + rifampicin 450–600 mg x 1 peroralt og ev. i tillegg tre ganger i uken amikacin 15 mg/kg intravenøst ≤ 3 måneder	12 måneder etter negative ekspektoratprøver
<b><i>M. kansasii</i></b>	Daglig Rifampicin 450–600 mg x 1 peroralt + etambutol 15 mg/kg x 1 peroralt + isoniazid 300 mg x 1 peroralt (alternativt azitromycin 250–500 mg x 1 peroralt eller klaritromycin 500 mg x 2 peroralt eller moksifloksacin 400 mg x 1 peroralt)	12 måneder etter negative ekspektoratprøver Ved rifampicinresistens anbefales regime med tre medikamenter basert på resistensmønster.
<b><i>M. malmoense</i></b>	Daglig Rifampicin 450–600 mg x 1 peroralt + etambutol 15 mg/kg x 1 peroralt + klaritromycin 500 mg x 2 peroralt (alternativt azitromycin 250–500 mg x 1 peroralt eller moksifloksacin 400 mg x 1 eller isoniazid 300 mg x 1 peroralt) Ved alvorlig sykdom kan amikacin 15 mg/kg intravenøst tre ganger i uken vurderes	12 måneder etter negative ekspektoratprøver



	Medikamentregime	Varighet
<b><i>M. abscessus</i>-komplekset</b>	Intensivfase: Makrolid peroralt + 1–6 måneder med minst 2 parenterale preparater (eks. amikacin, cefoksitin, imipenem og tigesyklin) Vedlikeholdsfase: Makrolid peroralt + 1–2 andre medikamenter peroralt (eks. fluorokinoloner, linezolid, klofazimin) og/eller amikacin til inhalasjon	12 måneder etter negative ekspektoratprøver Resistensmønster må vurderes ved valg av medikament (13). Behandlingen må tilpasses individuelt. Kirurgi må vurderes.

#### LANGSOMTVOKSENDE IKKE-TUBERKULØSE MYKOBAKTERIER

Makrolider er hjørnesteinen i behandling av de fleste infeksjoner med langsomtvoksende ikke-tuberkuløse mykobakterier (tabell 1). Det finnes kun retningslinjer for resistenstesting for enkelte av disse artene. Det anbefales primært å teste *Mycobacterium avium*-komplekset kun for resistens mot makrolider og amikacin. Hvis makrolid ikke kan benyttes, er det i tillegg aktuelt å teste for moksifloksacin- og linezolidresistens. For *M. kansasii*, *M. malmoense* og *M. xenopi* anbefales resistenstesting for rifampicin og utvidet testing ved påvist rifampicin-resistens.

#### *Mycobacterium avium*-komplekset (MAC)

*M. avium*-komplekset inkluderer artene *M. avium*, *M. intracellulare* og *M. chimaera*. Anbefalt behandlingsregime er makrolid, rifampicin og etambutol i 12 måneder etter siste negative dyrkningsprøve, typisk 18–24 måneder. For pasienter uten kavitære lesjoner har intermitterende regime med dosering tre ganger i uken vist like gode resultater som daglig behandling (39, 40). Nyere studier har også vist mindre bivirkninger ved intermitterende behandling (41, 42). Ved kavitær sykdom gir intermitterende behandling dårligere resultater, og anbefales derfor ikke. Ved uttalt sykdom er det anbefalt å legge til et aminoglykosid de første to til tre månedene av behandlingen. Dersom det er behov for langvarig behandling med aminoglykosider, kan inhalasjon av amikacin være et alternativ (43). Ved behandlingssvikt kan tillegg av moksifloksacin muligens øke suksessraten (44, 45). Klofazimin kan brukes som et effektivt alternativ til rifampicin eller ved refraktær MAC-sykdom (46, 47).

Behandlingsresultatene for lungesykdom med *M. avium*-komplekset er fortsatt relativt dårlige. Opphør av behandling pga. bivirkninger er vanlig (10–30 %), og total behandlingssuksess er kun 40–60 % (29, 48). Resultatene er en del bedre hos pasienter uten kavitær sykdom, ca. 70–85 %, men etter vellykket behandling er tilbakefall av sykdommen vanlig (30–50 %). Dette skyldes oftest reinfeksjon med ny stamme i komplekset (42, 49). Makrolidresistens gir betydelig redusert behandlingssuksess og kompliserer behandlingen (31).

#### *Mycobacterium kansasii*

Generelt er dette den enkleste arten å behandle av alle ikke-tuberkuløse mykobakterier. Studier har vist opptil 95 % behandlingssuksess (50). I motsetning til andre ikke-tuberkuløse mykobakterier er det relativt god korrelasjon mellom in vitro-resistensbestemmelse og klinisk effekt, både for rifampicin, makrolider og fluorokinoloner (51). Standard regime har vært daglig behandling med rifampicin, etambutol og isoniazid (11). Imidlertid er det usikkerhet angående effekten av isoniazid i behandlingen, og det er rapportert god effekt av makrolider og fluorokinoloner. Mange anbefaler derfor å bytte ut isoniazid med et makrolid eller et fluorokinolon (52) (tabell 1).

#### *Mycobacterium malmoense*

Det er ikke konsensus om hva som er det optimale behandlingsregimet for denne mykobakterien, og studier med forskjellige regimer har vist varierende resultater (34, 53). I

en retrospektiv undersøkelse fra Nederland så man relativt høy behandlingssuksess (70 %) (54). Tidligere ble regime med isoniazid, rifampicin og etambutol anbefalt. Imidlertid er dette endret i nyere veiledere, der isoniazid er byttet ut med makrolid (13). Ved alvorlig sykdom kan tilleggsbehandling med aminoglykosid vurderes (13). Et fluorokinolon kan eventuelt også legges til.

#### HURTIGVOKSENDE IKKE-TUBERKULØSE MYKOBACTERIER

Til tross for usikkert samsvar mellom klinisk effekt og resistensbestemmelse anbefales det at valg av antibiotika styres av denne. I gjeldende retningslinjer for hurtigvoksende mykobakterier anbefales resistensbestemmelse for amikacin, cefoksitin, ciprofloksacin, moksifloksacin, klaritromycin, doksycyklin, imipenem, linezolid, trimetoprim-sulfa og tobramycin (11), selv om ikke alle medikamentene er relevante for alle artene. *M. chelonae* er den eneste arten hvor tobramycin foretrekkes fremfor amikacin som aminoglykosid. *M. fortuitum* anses generelt å være den enkleste å behandle og er som oftest følsom for en rekke medikamenter (55), mens infeksjon med *M. abscessus*-komplekset, som er den klart hyppigste årsaken til lungeinfeksjoner, er spesielt vanskelig å behandle.

Kun i to større studier har man forsøkt å evaluere effekten av ulike behandlingsregimer for *M. abscessus*. I 2009 ble det publisert en retrospektiv studie fra Korea der man evaluerte 65 pasienter som fikk standardisert behandling mot *M. abscessus* (56). Alle fikk klaritromycin, ciprofloksacin og doksycyklin peroralt. Initialt fikk de også fire uker med amikacin intravenøst, i tillegg til enten cefoksitin eller imipenem intravenøst. Negative dyrkningsprøver fra sputum i mer enn ett år ble oppnådd hos 58 % av pasientene. 83 % hadde symptombedring og 74 % radiologisk bedring. 22 % av pasientene gjennomgikk kirurgisk behandling. Kun 63 % fullførte behandlingen som planlagt. Det bemerkes spesielt at makrolidresistens var sterkt assosiert med dårlig behandlingsresultat. Kun 17 % oppnådde kurasjon i denne gruppen.

I 2011 ble det publisert en retrospektiv studie fra National Jewish Health i Colorado (57). 69 pasienter ble fulgt i gjennomsnitt 34 måneder. Antibiotikaregimet ble i denne studien individualisert ut fra in vitro-resistensbestemmelse og toleranse hos pasientene. Gjennomsnittlig behandlingstid var 52 måneder, hvorav seks måneder med intravenøs behandling. Sputumprøver hos 48 % av pasientene forble dyrkningsnegative. Det bemerkes her at det var betydelig bedre resultater med henblikk på dyrkningsnegativitet i 12 måneder hos dem som gjennomgikk kirurgisk behandling, som i denne studien utgjorde 33 %.

Ut fra litteraturen er det ikke mulig å gi en eksakt anbefaling om hvilke medikamenter som skal velges ved behandling av *M. abscessus*-komplekset. I tillegg til resistensmønster må bivirkningsprofil tas i betraktning. Det anbefales en intensivfase på 1–6 måneder med minst to parenterale medikamenter og et makrolid, deretter en vedlikeholdsfasen med perorale medikamenter i 12 måneder etter negative sputumprøver (tabell 1). De mest effektive parenterale medikamentene inkluderer amikacin, cefoksitin, imipenem og tigesyklin. Etter at intensivfasen av behandlingen er gjennomført, anbefales behandling med makrolid og i tillegg ett eller to andre perorale antibiotika, som fluorokinoloner, linezolid eller klofazimin. Amikacin til inhalasjon er også et alternativ. Alle pasienter som har infeksjon med *M. abscessus*-komplekset, bør vurderes for kirurgi hvis det foreligger fokal sykdom, da suksessraten er høyere med kombinert medikamentell og kirurgisk behandling hos disse pasientene (57–61).

## Oppsummering

Diagnostikk og behandling av lungeinfeksjoner med ikke-tuberkuløse mykobakterier bygger på kliniske og radiologiske funn samt mikrobiologiske prøvesvar. Identifikasjon av art og eventuell underart er av stor betydning, og resistensbestemmelse er ofte også viktig for valg av medikamentregime. Behandlingen består av en kombinasjon av flere medikamenter over lang tid, har til dels begrenset effekt og kan medføre betydelige

bivirkninger og interaksjoner. Det er derfor viktig å ta stilling til om nytten av behandling forventes å oppveie ulempene denne kan medføre. Dersom man beslutter å behandle, bør pasientene følges opp regelmessig med ekspektoratprøver og monitorering av bivirkninger. Vi anbefaler at slike pasienter håndteres på sykehus med spesialist i infeksjonsmedisin eller lungemedisin ( gjerne i samarbeid mellom disse), mikrobiolog, radiolog og thoraxkirurg. Ved Oslo universitetssykehus, Ullevål har vi opprettet en slik tverrfaglig gruppe der vi diskuterer alle pasienter som er aktuelle for behandling.

---

#### HOVEDBUDSKAP

Vi fant at diagnostikk og behandling av lungeinfeksjoner med ikke-tuberkuløse mykobakterier krever grundig vurdering av kliniske, radiologiske og mikrobiologiske funn. Behandlingen er langvarig, gjennomføres med en kombinasjon av antibiotika, og har varierende effekt.

Det er høy forekomst av bivirkninger og interaksjoner.

#### REFERANSER:

1. Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin Chest Med* 2015; 36: 13 - 34. [PubMed][CrossRef]
2. Kendall BA, Winthrop KL. Update on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 87 - 94. [PubMed][CrossRef]
3. Tortoli E. Microbiological features and clinical relevance of new species of the genus *Mycobacterium*. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27: 727 - 52. [PubMed][CrossRef]
4. List of prakaryotic names with standing in nomenclature. Genus *Mycobacterium*. [www.bacterio.net/mycobacterium.html](http://www.bacterio.net/mycobacterium.html) (27.8.2018).
5. Koh WJ, Jeon K, Lee NY et al. Clinical significance of differentiation of *Mycobacterium massiliense* from *Mycobacterium abscessus*. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 405 - 10. [PubMed][CrossRef]
6. 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 - 60. [PubMed][CrossRef]
7. 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: 231 - 2. [PubMed][CrossRef]
8. Khan K, Wang J, Marras TK. Nontuberculous mycobacterial sensitization in the United States: national trends over three decades. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 306 - 13. [PubMed][CrossRef]
9. Stout JE, Koh WJ, Yew WW. Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria. *Int J Infect Dis* 2016; 45: 123 - 34. [PubMed][CrossRef]
10. Winthrop KL. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria: an epidemiologist's view. *Future Microbiol* 2010; 5: 343 - 5. [PubMed][CrossRef]
11. 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. [PubMed][CrossRef]
12. Floto RA, Olivier KN, Saiman L et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis: executive summary. *Thorax* 2016; 71: 88 - 90. [PubMed][CrossRef]
13. Haworth CS, Banks J, Capstick T et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax* 2017; 72 (suppl 2): iii - 64. [PubMed][CrossRef]

14. Koh WJ, Yu CM, Suh GY et al. Pulmonary TB and NTM lung disease: comparison of characteristics in patients with AFB smear-positive sputum. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1001 - 7. [PubMed]
15. Kim YK, Hahn S, Uh Y et al. Comparable characteristics of tuberculous and non-tuberculous mycobacterial cavitary lung diseases. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18: 725 - 9. [PubMed][CrossRef]
16. 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. [PubMed][CrossRef]
17. Lee AR, Lee J, Choi SM et al. Phenotypic, immunologic, and clinical characteristics of patients with nontuberculous mycobacterial lung disease in Korea. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 558. [PubMed][CrossRef]
18. Kartalija M, Ovrutsky AR, Bryan CL et al. Patients with nontuberculous mycobacterial lung disease exhibit unique body and immune phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 197 - 205. [PubMed][CrossRef]
19. Kim RD, Greenberg DE, Ehrmantraut ME et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease: prospective study of a distinct preexisting syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1066 - 74. [PubMed][CrossRef]
20. Ziedalski TM, Kao PN, Henig NR et al. Prospective analysis of cystic fibrosis transmembrane regulator mutations in adults with bronchiectasis or pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. *Chest* 2006; 130: 995 - 1002. [PubMed][CrossRef]
21. Hanak V, Kalra S, Aksamit TR et al. Hot tub lung: presenting features and clinical course of 21 patients. *Respir Med* 2006; 100: 610 - 5. [PubMed][CrossRef]
22. Marras TK, Wallace RJ, Koth LL et al. Hypersensitivity pneumonitis reaction to *Mycobacterium avium* in household water. *Chest* 2005; 127: 664 - 71. [PubMed][CrossRef]
23. Jeong YJ, Lee KS, Koh WJ et al. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infection in immunocompetent patients: comparison of thin-section CT and histopathologic findings. *Radiology* 2004; 231: 880 - 6. [PubMed][CrossRef]
24. Chung MJ, Lee KS, Koh WJ et al. Thin-section CT findings of nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases: comparison between *Mycobacterium avium-intracellulare* complex and *Mycobacterium abscessus* infection. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 777 - 83. [PubMed][CrossRef]
25. van Ingen J. Microbiological diagnosis of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2015; 36: 43 - 54. [PubMed][CrossRef]
26. Brown-Elliott BA, Nash KA, Wallace RJ. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25: 545 - 82. [PubMed][CrossRef]
27. van Ingen J, Boeree MJ, van Soolingen D et al. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. *Drug Resist Updat* 2012; 15: 149 - 61. [PubMed][CrossRef]
28. Brown-Elliott BA, Iakhiaeva E, Griffith DE et al. In vitro activity of amikacin against isolates of *Mycobacterium avium* complex with proposed MIC breakpoints and finding of a 16S rRNA gene mutation in treated isolates. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 3389 - 94. [PubMed][CrossRef]
29. Xu HB, Jiang RH, Li L. Treatment outcomes for *Mycobacterium avium* complex: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 347 - 58. [PubMed][CrossRef]
30. Nash KA, Brown-Elliott BA, Wallace RJ. A novel gene, *erm(41)*, confers inducible macrolide resistance to clinical isolates of *Mycobacterium abscessus* but is absent from *Mycobacterium chelonae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 1367 - 76. [PubMed][CrossRef]
31. 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: 928 - 34. [PubMed][CrossRef]
32. Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309: 1260 - 7. [PubMed][CrossRef]
33. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309: 1251 - 9. [PubMed][CrossRef]

34. Jenkins PA, Campbell IA, Banks J et al. Clarithromycin vs ciprofloxacin as adjuncts to rifampicin and ethambutol in treating opportunist mycobacterial lung diseases and an assessment of *Mycobacterium vaccae* immunotherapy. *Thorax* 2008; 63: 627 - 34. [PubMed][CrossRef]
35. Research Committee of the British Thoracic Society. First randomised trial of treatments for pulmonary disease caused by *M avium* intracellulare, *M malmoense*, and *M xenopi* in HIV negative patients: rifampicin, ethambutol and isoniazid versus rifampicin and ethambutol. *Thorax* 2001; 56: 167 - 72. [PubMed][CrossRef]
36. Kobashi Y, Matsushima T, Oka M. A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Respir Med* 2007; 101: 130 - 8. [PubMed][CrossRef]
37. Fujita M, Kajiki A, Tao Y et al. The clinical efficacy and safety of a fluoroquinolone-containing regimen for pulmonary MAC disease. *J Infect Chemother* 2012; 18: 146 - 51. [PubMed][CrossRef]
38. Miwa S, Shirai M, Toyoshima M et al. Efficacy of clarithromycin and ethambutol for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. A preliminary study. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 23 - 9. [PubMed][CrossRef]
39. Griffith DE, Brown BA, Murphy DT et al. Initial (6-month) results of three-times-weekly azithromycin in treatment regimens for *Mycobacterium avium* complex lung disease in human immunodeficiency virus-negative patients. *J Infect Dis* 1998; 178: 121 - 6. [PubMed][CrossRef]
40. Griffith DE, Brown BA, Cegielski P et al. Early results (at 6 months) with intermittent clarithromycin-including regimens for lung disease due to *Mycobacterium avium* complex. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 288 - 92. [PubMed][CrossRef]
41. 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. [PubMed][CrossRef]
42. Wallace RJ, Brown-Elliott BA, McNulty S et al. Macrolide/Azalide therapy for nodular/bronchiectatic *mycobacterium avium* complex lung disease. *Chest* 2014; 146: 276 - 82. [PubMed][CrossRef]
43. Olivier KN, Shaw PA, Glaser TS et al. Inhaled amikacin for treatment of refractory pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 30 - 5. [PubMed][CrossRef]
44. Jo KW, Kim S, Lee JY et al. Treatment outcomes of refractory MAC pulmonary disease treated with drugs with unclear efficacy. *J Infect Chemother* 2014; 20: 602 - 6. [PubMed][CrossRef]
45. Koh WJ, Hong G, Kim SY et al. Treatment of refractory *Mycobacterium avium* complex lung disease with a moxifloxacin-containing regimen. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 2281 - 5. [PubMed][CrossRef]
46. Jarand J, Davis JP, Cowie RL et al. Long-term follow-up of *Mycobacterium avium* complex lung disease in patients treated with regimens including clofazimine and/or rifampin. *Chest* 2016; 149: 1285 - 93. [PubMed][CrossRef]
47. Ferro BE, Meletiadiis J, Wattenberg M et al. Clofazimine prevents the regrowth of *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium avium* type strains exposed to amikacin and clarithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 60: 1097 - 105. [PubMed][CrossRef]
48. Field SK, Fisher D, Cowie RL. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in patients without HIV infection. *Chest* 2004; 126: 566 - 81. [PubMed][CrossRef]
49. Lee BY, Kim S, Hong Y et al. Risk factors for recurrence after successful treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 2972 - 7. [PubMed][CrossRef]
50. Park HK, Koh WJ, Shim TS et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of *Mycobacterium kansasii* lung disease in Korea. *Yonsei Med J* 2010; 51: 552 - 6. [PubMed][CrossRef]
51. Griffith DE. Management of disease due to *Mycobacterium kansasii*. *Clin Chest Med* 2002; 23: 613 - 21, vi. [PubMed][CrossRef]
52. Philley JV, Griffith DE. Treatment of slowly growing mycobacteria. *Clin Chest Med* 2015; 36: 79 - 90. [PubMed][CrossRef]
53. Pulmonary disease caused by *M. malmoense* in HIV negative patients: 5-yr follow-up of patients

- receiving standardised treatment. *Eur Respir J* 2003; 21: 478 - 82. [PubMed][CrossRef]
54. Hoefsloot W, van Ingen J, de Lange WC et al. Clinical relevance of *Mycobacterium malmoense* isolation in The Netherlands. *Eur Respir J* 2009; 34: 926 - 31. [PubMed][CrossRef]
55. Brown-Elliott BA, Philley JV. Rapidly growing *Mycobacteria*. *Microbiol Spectr* 2017; 5: . [PubMed][CrossRef]
56. Jeon K, Kwon OJ, Lee NY et al. Antibiotic treatment of *Mycobacterium abscessus* lung disease: a retrospective analysis of 65 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 896 - 902. [PubMed][CrossRef]
57. Jarand J, Levin A, Zhang L et al. Clinical and microbiologic outcomes in patients receiving treatment for *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 565 - 71. [PubMed][CrossRef]
58. Griffith DE, Girard WM, Wallace RJ. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. An analysis of 154 patients. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1271 - 8. [PubMed][CrossRef]
59. Sugino K, Kobayashi M, Iwata M et al. Successful treatment with pneumonectomy for pulmonary *Mycobacterium abscessus* infection. *Intern Med* 2009; 48: 459 - 63. [PubMed][CrossRef]
60. Koh WJ, Kim YH, Kwon OJ et al. Surgical treatment of pulmonary diseases due to nontuberculous mycobacteria. *J Korean Med Sci* 2008; 23: 397 - 401. [PubMed][CrossRef]
61. Mitchell JD. Surgical approach to pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. *Clin Chest Med* 2015; 36: 117 - 22. [PubMed][CrossRef]
- 

Publisert: 26. november 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.18.0077  
Mottatt 18.1.2018, første revisjon innsendt 28.5.2018, godkjent 27.8.2018.  
© Tidsskrift for Den norske legeförening 2019. Lastet ned fra [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)