

Ishodi liječenja i petogodišnje preživljenje bolesnika s plućnim netuberkuloznim mikobakteriozama u Hrvatskoj

Šklebar, Tomislav

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:742861>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Tomislav Šklebar

**Ishodi liječenja i petogodišnje preživljenja bolesnika s plućnim
netuberkuloznim mikobakteriozama u Hrvatskoj**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za plućne bolesti Jordanovac, Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Mateje Janković Makek, dr. med., specijalista internista, pulmologa, i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020. Diplomski rad izrađen je na Katedri interne medicine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Popis kratica

AFB(-) – odsutstvo acidorezistentnih bakterija (eng. *acid fast bacilli negative*)

AFB(+) - prisutnost acidorezistentnih bakterija (eng. *acid fast bacilli positive*)

anti-TNF - inhibitori tumor nekrotizirajućeg faktora (eng. tumor necrosis factor)

ATS – Američko torakalno društvo (eng. *American Thoracic Society*)

BAL- bronhoalveolarni lavat

BMI – indeks tjelesne mase (eng. *body mass index*)

CF - cistična fibroza

CI – interval sigurnosti (eng. *confidence interval*)

FC- fibro-kavitarni oblik bolesti (eng. *fibro-cavitary*)

HRCT - kompjuterizirana tomografija visoke rezolucije

HZJZ – Hrvatski zavod za javno zdravstvo (eng. CIPH)

IDSA - Američko društvo za zarazne bolesti (*Infectious Diseases Society of America*)

KOPB – kronična opstruktivna bolest pluća

M. - *Mycobacterium*

MAC - *Mycobacterium avium complex*

MAC-PD - *Mycobacterium avium complex* plućna bolest

NRML - Nacionalni referentni laboratorij za mikobakterije

NTM - netuberkulozne mikobakterije (eng. *non-tuberculous mycobacteria*)

NTM-NET - nontuberculous mycobacteria network european trialsgroup

NTM-PD – plućna mikobakterioza (eng. *NTM pulmonary disease*)

OR - Omjer izgleda (eng. *odds ratio*)

p - Razina statističke značajnosti; rizik od pogreške tipa I (α)

PD - plućna bolest (eng. *pulmonary disease*)

RTG - rendgen

SIDA - sindrom stečene imunodeficijencije

TB - *Mycobacterium tuberculosis*

χ^2 - Hi-kvadrat

Sadržaj

Sažetak	
Summary	
1. Uvod.....	1
1.1. Klasifikacija i laboratorijska dijagnostika mikobakterija.....	1
1.2. Kliničke karakteristike plućne bolesti uzrokovane mikobakterijama.....	2
1.3. Rizični čimbenici.....	3
1.4. Kriteriji za dijagnozu	3
1.5. Liječenje i ishodi liječenja.....	4
2. Ispitanici i metode.....	6
3. Rezultati	8
3.1. Opći ishodi liječenja i dugoročno preživljavanje	10
3.2. Ishodi liječenja s obzirom na radiološki oblik bolesti i rezultat mikrobiološkoga razmaza.....	13
3.3. Razlika u stopama izlječenja u ovisnosti o vrsti/kompleksu mikobakterija.....	14
4. Diskusija	16
4.1. Ishodi liječenja i dugoročno preživljenje.....	16
4.2. Ishodi liječenja s obzirom na radiološki oblik bolesti i rezultat mikrobiološkoga razmaza.....	17
4.3. Razlika u stopama izlječenja u ovisnosti o vrsti/kompleksu mikobakterija.....	18
5. Zaključci	19
6. Zahvale.....	20
7. Literatura.....	21
8. Životopis	24

Sažetak

Ishodi liječenja i petogodišnje preživljenje bolesnika s plućnim netuberkuloznim mikobakteriozama u Hrvatskoj

Tomislav Šklebar

Plućne manifestacije netuberkuloznih mikobakterijskih infekcija (NTM-PD) najčešći su oblik bolesti i sve se više prepoznaju kao važan klinički entitet u ljudi. Najčešće zahvaćaju stariju populaciju s predležućim kroničnim plućnim bolestima. Cilj ove studije bio je utvrditi karakteristike bolesnika s NTM-PD u Hrvatskoj te zabilježiti kliničke ishode i dugoročno preživljavanje nakon završetka terapije.

Ovaj stručni rad predstavlja retrospektivnu kohortnu studiju na svim hrvatskim stanovnicima s NTM izoliranim iz respiratornih uzoraka u razdoblju od 1. siječnja 2006. do 31. prosinca 2015. i praćenjem do 31. prosinca 2018. Podaci analizirani u ovoj studiji predstavljaju centralizirane podatke Nacionalnoga registra bolesnika s izoliranim NTM koji se od 2008. godine vodi u Nacionalnome referentnome laboratoriju za mikobakterije (NRML) pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo (HZJZ), a sadrži kliničke, radiološke te podatke o ishodu liječenja i datum smrti.

Tijekom promatranoga razdoblja, u registru je identificirano ukupno 2109 epizoda plućnih NTM izolata kod 2050 bolesnika. Kriteriji za definitivnu bolest zadovoljilo je 137 (29,3%), a bez bolesti 302 (64,3%) od ukupno 468 epizoda s potpunom medicinskom dokumentacijom. Preostalih je 29 (6,2%) epizoda klasificirano kao vjerojatna bolest. Medijan dobi bolesnika s definitivnom NTM plućnom bolesti iznosio je 66,5 (16-90) godina. Od ukupnoga broja bolesnika u ovoj skupini, 62 (45,3%) bolesnika su bile žene. Najčešći komorbiditet u 44,5% bolesnika bila je kronična opstruktivna plućna bolest. Mikrobiološko izlječenje postignuto je u 82,8% bolesnika nakon adekvatnoga NTM liječenja, u 64,7% bolesnika liječenih TB protokolom, te u 64,3% bolesnika liječenih kratkim NTM protokolom, a spontana konverzija kulture u 41,2% neliječenih bolesnika.

U Hrvatskoj NTM plućnu bolest najčešće uzrokuje *M. xenopi* i MAC s ukupnim 5-godišnjom smrtnošću od 36,5%. Terapija prema smjernicama rezultirala je četiri puta većom vjerojatnošću izlječenja u usporedbi s neadekvatno liječenima ili neliječenim bolesnicima. Ishodi liječenja razlikuju se prema terapijskom režimu i uzročnoj vrsti mikobakterije. Rano započinjanje terapije moglo bi unaprijediti kratkoročne ishode. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdio utjecaj na dugoročno preživljenje.

Ključne riječi: netuberkulozne mikobakterioze, ishodi liječenja, preživljenje, Hrvatska

Summary

Treatment Outcomes and five-year Survival of Patients with Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease in Croatia

Tomislav Šklebar

Pulmonary manifestations of non-tuberculous mycobacterial infections (NTM-PD) are the most common form of the disease and are increasingly recognized as an important clinical entity in humans, most commonly affecting the elderly population with pre-existing chronic lung disease. The aim of this study was to determine characteristics of NTM-PD patients in Croatia, and record clinical outcomes and long-term survival after therapy completion.

This study represents a retrospective cohort study on all Croatian residents with NTM isolates from respiratory samples in the period from 1 January 2006 to 31 December 2015 and a follow-up until 31 December 2018. The data analyzed in this study represent centralized data from the National registry of patients with NTM isolate founded in 2008 and managed at the National Reference Mycobacteria Laboratory (NRML) at the Croatian Institute of Public Health (CIPH), containing clinical, radiological and data on treatment outcomes and date of death.

During the observed period, in the NRML a total of 2109 episodes of pulmonary NTM isolates were identified in 2050 patients. Criteria for definite disease were met by 137 (29.3%) while for no disease by 302 (64.3%) from total of 468 episodes with full medical records. Remaining 29 (6.2%) episodes were classified as probable disease. The median age of patients with definitive NTM lung disease was 66.5 (16-90) years. Of the total number of patients in this group, 62 (45.3%) patients were women. The most common comorbidity was chronic obstructive pulmonary disease, in 44.5% of patients. Microbiological cure was observed in 82.8% of patients after adequate NTM treatment, in 64.7% of patients treated with TB protocol, and in 64.3% of patients treated with short NTM protocol while spontaneous culture conversion was observed in 41.2% of untreated patients.

In Croatia, NTM-PD was most commonly caused by *M. xenopi* and MAC with 36.5% 5-year mortality. Guideline-compliant treatment resulted in a four times higher chance of being cured. Treatment outcomes differed with respect to different treatment regimens and causal species. Early treatment initiation may improve short term outcomes while further investigations are needed to determine impact on the long-term survival.

Key words: nontuberculous mycobacteriosis, treatment outcomes, survival, Croatia

1. Uvod

Rod *Mycobacterium* heterogena je skupina mikroorganizama s opisanih preko 150 vrsta, a skupina netuberkuloznih mikobakterija (NTM) obuhvaća sve vrste mikobakterija osim *Mycobacterium tuberculosis* i *M. leprae* (1). Kao vrsta su ubikvitarne u okolišu, čovjek se zarazi inhalacijom zaraženoga aerosola, unosom kontaminirane hrane i vode ili izravnom inokulacijom uslijed traume, dok je prijenos s osobe na osobu iznimno rijedak (2,3). Netuberkulozne mikobakterije rijetki su uzročnici niskog patogenog potencijala, ali mogu uzrokovati spektar bolesti koji uključuje plućnu mikobakteriozu, limfadenitis u djece, kožne promjene te diseminirani oblik u imunokompromitiranih osoba (4,5). Plućne manifestacije netuberkuloznih mikobakterijskih infekcija (NTM-PD) najčešći su oblik bolesti i sve se više prepoznaju kao važan klinički entitet u ljudi (6–8). Najčešće zahvaćaju stariju populaciju s predležućim kroničnim plućnim bolestima, tipičan bolesnik je stariji muškarac 50 do 60 godina starosti (4). Epidemiologija mikobakterioza pokazuje značajne regionalne razlike s obzirom na to da se i distribucija vrsta NTM razlikuje prema geografskoj regiji (9,10).

1.1. Klasifikacija i laboratorijska dijagnostika mikobakterija

Klasifikacija mikobakterija može se grubo podijeliti na mikrobiološku i kliničku. Prema mikrobiološkim karakteristikama kolonija koje stvaraju, mikobakterije se mogu podijeliti na spororastuće, koje mogu biti nefotokromogene, fotokromogene i skotokromogene te brzorastuće (11,12). Klinički se mikobakterije mogu klasificirati kao uvjetno patogene, oportunističke i čiste saprofitne, pritom te granice nisu striktno zadane i u određenoj su mjeri diktirane karakteristikama domaćina (12).

Ovisno o mjestu infekcije razlikuju se i uzorci koji se izuzimaju za potvrdu uzročnika. Ukoliko se radi o plućnoj infekciji najčešće se analizira iskašljaj, bronhalni aspirat i bronhoalveolarni lavat, a kod izvanplućnih i diseminiranih oblika bolesti uzorci mogu biti različiti brisevi, punktati, bioptati te hemokultura (12). Uzorci iz respiratornoga sustava analiziraju se direktnim mikroskopiranjem preparata fluorescentnom metodom i nasaduju se na krute i tekuće podloge za kultivaciju, a nakon porasta kolonija identifikacija vrsta je moguća

biokemijskim i hibridizacijskim testovima (12). U bolje opremljenim laboratorijima dostupna je identifikacija mikobakterija metodom sekvencioniranja (5).

1.2. Kliničke karakteristike plućne bolesti uzrokovane mikobakterijama

Plućne mikobakterioze se manifestiraju kao sporo progresivne i često teško izlječive bolesti. Javljaju se u tri karakteristična oblika, fibro-kavitarni, retikulonodularni te oblik bolesti vrlo sličan hipersenzitivnom pneumonitisu (12).

Fibro-kavitarni (FC) oblik plućne bolesti radiološki i klinički nalikuje tuberkulozi. Najčešće su zahvaćeni gornji plućni režnjevi, a bolesnici često imaju simptome poput produktivnog kašlja, gubitka na težini i malaksalosti. Ovaj je oblik bolesti najčešće prisutan u bolesnika s već postojećom plućnom bolesti, uključujući kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (KOPB) i ranije preboljelu tuberkulozu pluća (13,14).

Retikulonodularni (NB) oblik bolesti često udružen s bronhiektazijama karakteriziran je radiološkim nalazom malih nodularnih lezija i/ili bronhiektazija, a najčešće zahvaća srednji plućni režanj i lingulu. Najčešće kao uzročnici ovoga oblika bolesti spominju se MAC i *M. abscessus*, a tipični su bolesnici starije žene bez predležućih plućnih bolesti (15,16). Ovaj oblik bolesti naziva i sindromom Lady Windermere (17).

U obliku bolesti sličnom hipersenzitivnom pneumonitisu točna patogenezna nije u potpunosti poznata, no smatra se da je bolest posljedica kombinacije infekcije i imunološki posredovane upale provocirane antigenima NTM, najčešće *M. avium complex* (MAC). Osobe dolaze u kontakt s antigenima putem aerosola proizvedenog u malim parnim kupeljima (eng. hot tub) te se ovaj oblik bolesti najčešće i naziva „hot tub lung“. Bolesnici se klinički prezentiraju kašljem, vrućicom i dispnejom, dok je najčešći radiološki nalaz infiltrat tipa mliječnog stakla i mozaički uzorak na snimkama kompjuterizirane tomografije visoke rezolucije (HRCT) (18).

1.3. Rizični čimbenici

Plućne netuberkulozne mikobakterioze najčešće se javlja u starije populacije s predležecim ili bez osnovne plućne bolesti, a prezentiraju se različitim kliničkim manifestacijama. Bolesnici s predležecom osnovnom plućnom bolesti najčešće se prezentiraju s fibro-kavitarnim oblikom NTM bolesti i to su uglavnom muškarci, pušači, s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB). Bolesnici bez prethodnih plućnih bolesti najčešće se prezentiraju s retikulonodularnim oblikom NTM bolesti često udruženim s bronhiektazijama, a to su najčešće žene, nepušači (19).

Najvažniji dokazani rizični čimbenici za razvoj NTM plućne bolesti su kronične bolesti pluća i poremećaji imunološkoga sustava. Bolesnici s kroničnom plućnom bolesti poput cistične fibroze (CF), bronhiektazija i pneumokonioze, primatelji transplantiranih organa, bolesnici sa sindromom stečene imunodeficijencije (SIDA) te osobe koje primaju anti-TNF lijekove imaju značajno povećan rizik za razvoj NTM plućne bolesti (19).

1.4. Kriteriji za dijagnozu

Pronalazak NTM u uzorku ne znači da bolesnik ima mikobakteriozu već postavljanje dijagnoze ovisi o vrsti mikobakterije, uzorku iz kojega je izolirana, broju izolata i kliničkoj slici te radiološkim nalazima (12). U dosadašnjim istraživanjima primjenjivane su različite definicije ishoda liječenja, doprinoseći složenosti karakterizacije ove bolesti i njezinu liječenju(20). Trenutno su najčešće korišteni kriteriji za dijagnozu i liječenje NTM plućne bolesti predloženi od strane Američkoga torakalnoga društva (*American Thoracic Society (ATS)*) i Američkoga društva za zarazne bolesti (*Infectious Diseases Society of America (IDSA)*) prikazani u tablici 1 (4).

Tablica 1. Kriteriji za dijagnozu plućne mikobakterioze Američkog torakalnog društva i Američkog društva za zarazne bolesti*

Dijagnostički kriterij	Opis
Klinički	opći, odnosno respiratorni simptomi i
	isključen drugi mogući/vjerojatni uzrok simptoma i
Radiološki	nodularni crtež ili kaviteti na konvencionalnom RTG; ili HRCT prikaz multifokalnih bronhiektazija s multiplim centrilobularnim nodusima i
	pozitivna kultura najmanje dva odvojeno uzeta iskašljaja ili
Mikrobiološki	pozitivna kultura najmanje jednog uzorka BAL/aspirata bronha ili
	histopatološki nalaz granulomatozne infekcije i pozitivna kultura iz barem jednog uzorka iskašljaja ili aspirata bronha

*Prijevod kriterija za dijagnozu plućne mikobakterioze Američkog torakalnog društva i Američkog društva za zarazne bolesti, preuzet iz: Žmak L, Janković M, Obrovac M, Katalinić-Janković V. Netuberkulozne mikobakterije. Infektoloski Glas. 2013.;33(2):95–101.

1.5. Liječenje i ishodi liječenja

Ispitivanje osjetljivosti netuberkuloznih mikobakterija na antimikrobne lijekove nije standardizirano (12,21) i u Republici Hrvatskoj se ne radi rutinski. Usprkos postojanju smjernica za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti pojedinih vrsta NTM, nema jasne korelacije između osjetljivosti *in vitro* i kliničke djelotvornosti istoga lijeka (21).

Randomizirana klinička ispitivanja su na ovome polju malobrojna i smjernice se uglavnom temelje na rezultatima kohortnih studija (22). Ove smjernice se uglavnom temelje na dostupnim podacima za bolest uzrokovanu vrstama unutar *M.avium complex*-a (4). Dosadašnja su istraživanja na hrvatskoj populaciji pokazala da se raspodjela NTM vrsta i učestalost NTM plućne bolesti (NTM-PD) razlikuje ovisno o geografskoj regiji te da su *M.xenopi* i MAC najčešći uzročnici NTM plućne bolesti (10,23).

Sadašnji je konsenzus stručnjaka na ovome području kako liječenje netuberkuloznih mikobakterijskih infekcija pluća zahtijeva primjenu više lijekova (eng. multidrug treatment) specifičnih za izoliranu vrstu u trajanju od najmanje 12 mjeseci nakon konverzije kulture u negativnu (4). U tablici 2 nalaze se definicije ishoda liječenja netuberkuloznih mikobakterijskih infekcija pluća.

Tablica 2. Definicije ishoda liječenja netuberkuloznih mikobakterijskih infekcija pluća

Parametar ishoda	Definicija
Konverzija kulture	Pronalazak najmanje tri uzastopne kulture negativne na mikobakterije iz respiratornih uzoraka, prikupljenih u razmaku od najmanje 4 tjedna, tijekom antimikobakterijskog liječenja
Mikrobiološko izlječenje	Pronalazak više uzastopnih negativnih, ali bez pozitivnih uzročnih kultura iz respiratornih uzoraka nakon konverzije kulture, a do kraja liječenja
Kliničko izlječenje	Bolesnikov subjektivan osjećaj i/ili objektivno poboljšanje simptoma tijekom antimikobakterijskog liječenja uz održanje takvoga stanja barem do kraja liječenja, bez dostupnih kultura za potvrdu pretvorbe kulture ili mikrobiološkoga izlječenja
Izlječenje	Završetak antimikobakterijskoga liječenje, uz ispunjavanje kriterija za mikrobiološko i kliničko izlječenje
Neuspješna terapija	Pronalazak višestrukih pozitivnih kultura ili perzistencija pozitivnih kultura s uzročnom vrstom iz respiratornih uzoraka nakon 12 mjeseci antimikobakterijskog liječenja, a bolesnik je još uvijek na liječenju
Povratak infekcije	Pronalazak najmanje dvije pozitivne kulture s uzročnom vrstom iz respiratornih uzoraka nakon prestanka antimikobakterijskog liječenja
Relaps	Pronalazak najmanje dvije pozitivne kulture s uzročnom vrstom nakon završetka liječenja
Reinfekcija	Pronalazak najmanje dvije pozitivne kulture s različitim uzročnim vrstama ili drugom vrstom nakon započinjanja liječenja
Nepoznati ishod	Bolesnik se više ne odaziva na kontrolne preglede i praćenje ishoda liječenja nije moguće

Preuzeto i prilagođeno od: Van Ingen J, Aksamić T, Andrejak C, Böttger EC, Cambau E, Daley CL, et al. Treatment outcome definitions in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: An NTM-NET consensus statement. Eur Respir J. 2018;51(3).

2. Ispitanici i metode

U Hrvatskoj se svi izolati netuberkuloznih mikobakterija šalju na identifikaciju vrste u laboratoriji Kliničkog bolničkog centra Zagreb ili u Nacionalni referentni laboratorij za mikobakterije (NRML) pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo (HZJZ). Podaci o svim izolatima se zatim centraliziraju u registru NRML-a. Sve NTM vrste se identificiraju molekularnim metodama (GenoType® CM/AS; Hain Lifescience GmbH, Nehren, Njemačka).

Nacionalni registar bolesnika s izoliranim NTM osnovan je 2008. godine. Sadrži podatke o bolesnicima s NTM izolatima od 2005. godine. U registar se prikupljaju klinički i radiološki podaci, način i ishodi liječenja te datum smrti.

Ovaj stručni rad predstavlja retrospektivnu kohortnu studiju na svim hrvatskim stanovnicima s NTM izoliranim iz respiratornih uzoraka u razdoblju od 1. siječnja 2006. do 31. prosinca 2015. i praćenjem do 31. prosinca 2018. Iz ove studije isključeni su HIV pozitivni bolesnici. Studiju je odobrilo Etičko povjerenstvo HZJZ-a (broj 001-487/1-10).

Epizoda NTM izolata definirana je kao jedan ili više NTM izolata u jedne osobe. U slučaju nalaska više vrsta mikobakterija u jednoj epizodi, uzročnikom bolesti uzima se ona vrsta s više izolata i/ili vrsta povezana s većim kliničkim značajem na našem području (23). U slučaju podjednakoga broja izolata različitih vrsta NTM i/ili vrsta od jednakog značaja, epizoda je klasificirana kao koinfekcija. Rezultati ispitivanja antibiotske osjetljivosti nisu uključeni u ovu studiju jer se ta testiranja ne provode rutinski u Hrvatskoj.

Za utvrđivanje dijagnoze NTM plućne bolesti korištene su ATS/IDSA smjernice prema tablici 1, (4). Ako su zadovoljene sve tri komponente kriterija (klinička, mikrobiološka i radiološka) bolesnici su klasificirani kao da imaju „definitivnu“ bolest; „vjerojatnu“ bolest ako je vjerojatnost bolesti velika, ali jedan dio kriterija nije ispunjen (npr. samo jedan pozitivan uzorak sputuma); ili „bez bolesti“ ako kriteriji za NTM plućnu bolest nisu ispunjeni ili je postojao slučaj istodobne aktivne respiratorne bolesti koja je vjerojatno uzrok simptoma. Razlikovanje nodularno-bronhiektatičke (NB) i fibro-kavitarnе (FC) bolesti provedeno je na temelju dostupnih radioloških snimaka (RTG toraksa i/ili CT snimaka).

Za ocjenu adekvatnosti korištenog terapijskoga režima i trajanja liječenja korištene su ATS/IDSA smjernice. Adekvatna NTM terapija definirana je kao režim usklađen sa smjernicama (vrsno-specifičan) u trajanju od najmanje 12 mjeseci nakon konverzije kulture. Adekvatna NTM terapija kraćeg trajanja, sukladna smjernicama u trajanju od najmanje 6

mjeseci, ali kraće od 12 mjeseci. TB protokol, standardni režim prve linije koji se daje za infekcije s *M. tuberculosis*. Neadekvatni NTM protokol uključivao je bolesnike koji su dobivali samo jedan lijek u terapiji (eng. single drug therapy).

Ishodi liječenja definirani su u skladu s konsenzusom NTM-NET (tablica 2)(20). Mikrobiološka potvrda izlječenja zabilježena je na kraju adekvatnoga liječenja ili nakon 12 mjeseci od inicijalne izolacije NTM u slučaju kraćih terapijskih režima. U neliječenih bolesnika zabilježena je stopa konverzije kulture 12 mjeseci od prve izolacije. Ukupna smrtnost uslijed svih uzroka prijavljena je i zabilježena u okviru kratkoročnih i dugoročnih ishoda. S obzirom da su neki neliječeni bolesnici preminuli prije uspostavljanja dijagnoze plućne NTM ili je njihovo teško kliničko stanje moglo utjecati na izbor terapije, analiza krivulje preživljavanja također je učinjena nakon isključenja bolesnika koji su preminuli unutar prva četiri mjeseca od izolacije NTM-a.

Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, WA, SAD) je korišten za tabličnu organizaciju podataka, izračunavanje frekvencija, postotaka i medijana dobi. χ^2 , Fischerovi i t-testovi izračunani su korištenjem MedCalc programa (MedCalc Software, Ostende, Belgija).

3. Rezultati

Tijekom promatranoga razdoblja, u registru je identificirano ukupno 2109 epizoda plućnih NTM izolata kod 2050 bolesnika. Nakon isključenja bolesnika s pridruženom aktivnom tuberkulozom, preostalo je 1926 epizoda. Cjelovita medicinska dokumentacija bila je dostupna za 468 (24,3%) epizoda (Tablica 3). Kriteriji za definitivnu bolest zadovoljilo je 137 (29,3%), a bez bolesti 302 (64,3%) epizoda. Preostalih je 29 (6,2%) epizoda klasificirano kao vjerojatna bolest.

Medijan dobi bolesnika s definitivnom NTM plućnom bolesti iznosio je 66,5 (raspon: 16-90) godina starosti. Od ukupnoga broja bolesnika u ovoj skupini, 62 (45,3%) bolesnika su bile žene. Najčešći komorbiditeti bili su kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB; 44,5%), dijabetes (13,1%), aktivna maligna bolest (11,7%) i reumatološka bolest (6,6%), dok je 38 (27,7%) bolesnika imalo u anamnezi preboljenu tuberkulozu. Indeks tjelesne mase (BMI) ispod 18,5 kg/m² imalo je 32,8% bolesnika. Od ukupnoga broja bolesnika u ovoj skupini 59 (43,1%) bolesnika bili su nepušači. Stratifikacija bolesnika s definitivnom NTM-PD prema vrstama NTM, rodu i radiološkoj prezentaciji prikazana je u tablici 3.

Tablica 3. Učestalost izolata i klinička važnost netruberkuloznih mikobakterija (prema postotku izolata koji ispunjavaju dijagnostičke kriterije za plućnu NTM bolest) u Hrvatskoj

NTM	Evaluirani medicinski zapisi/ ukupne epizode izolata (%)	Definitivna NTM-PD (prema kriterijima ATS/IDSA); n (%)	Slučajevi definitivne NTM-PD				
			Spol		Radiološka prezentacija		
			M (%)	Ž (%)	FC (%)	NB (%)	Ostalo (%)
<i>M. gordonae</i>	91/821 (11.1)	2 (2.2)	1 (50)	1 (50)	1 (50)	1 (50)	0
<i>M. xenopi</i>	165/294 (56.1)	54 (32.7)	34 (62.7)	20 (37.3)	17 (31.5)	34 (63)	3 (5.5)
<i>M. fortuitum</i>	57/220 (25.9)	2 (3.5)	2 (100)	0	0	2 (100)	0
<i>M. terrae</i>	7/128 (5.5)	0 (0)	-	-	-	-	-
MAC	77/125 (61.6)	53 (68.8)	24 (45.3)	29 (54.7)	13 (24.5)	38 (71.7%)	2 (3.8)
<i>M. avium</i>	43/71 (60.6)	31 (72.1)	13 (41.9)	18 (58.1)	6 (19.4)	23 (74.2)	2
<i>M. intracellulare</i>	28/45 (62.2)	20 (67.4)	9 (45)	11 (55)	7	13	0
<i>M. chimaera</i> **	5/6 (83.3)	2 (40)	2 (100)	0	0	2 (100)	0
MAC-undetermined	0/3 (0)	0 (0)	-	-	-	-	-
<i>M. chelonae</i>	15/96 (15.6)	0 (0)	-	-	-	-	-
<i>M. abscessus</i>	12/41 (29.3)	6 (50)	1 (16.7)	5 (83.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50)
<i>M. kansasii</i>	15/25 (60)	8 (53.4)	6 (75)	2 (25)	2 (25)	5 (62.5)	1 (12.5)
Ostalo*	29/176 (16.5)	12 (41.4)	7 (58.3)	5 (41.7)	4 (33.3)	7 (58.3)	1
Ukupno	468/1926 (24.3)	137 (29,1)	75 (54.7)	62 (45.3)	38 (27.7)	89 (65)	10 (7.3)

* Dva bolesnika su imala koinfekciju s različitim NTM vrstama – jedan s *M. avium* i *M. xenopi*, a drugi s *M. xenopi* i *M. kansasii*

** Identifikacija *M. chimaera* je bila dostupna samo za 23 *M. intracellulare* izolati iz 2013. godine do kraja istraživanoga perioda.

3.1. Opći ishodi liječenja i dugoročno preživljavanje

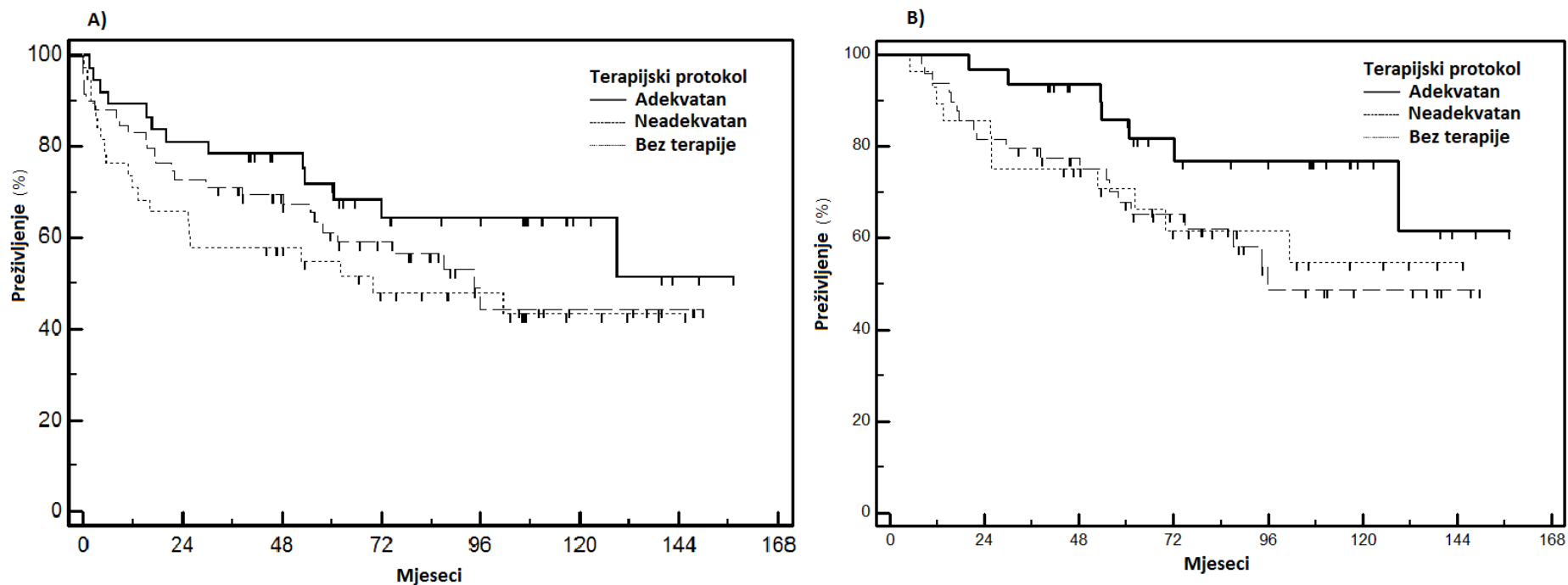
Mikrobiološko izlječenje postignuto je u 82,8% bolesnika nakon adekvatnoga NTM liječenja, u 64,7% bolesnika liječenih TB protokolom, te u 64,3% bolesnika liječenih kratkim NTM protokolom (tablica 4). Spontana konverzija kulture zabilježena je u 41,2% (7/17) neliječenih bolesnika s dostupnim mikrobiološkim praćenjem (tablica 4). Pregledom svih epizoda definitivne NTM-PD, bez obzira na radiološki oblik bolesti, bolesnici liječeni prema smjernicama imali su veću vjerojatnost izlječenja (OR 3,79, 95% CI 1,29 - 11,1, $p = 0,012$) u usporedbi s neadekvatno liječenim ili neliječenim bolesnicima.

Od 55 bolesnika koji su postigli mikrobiološko izlječenje, 48 ih je bilo živo 12 mjeseci kasnije, a njih 34 (70,8%) imalo je naknadno mikrobiološko praćenje. Kod jednoga bolesnika (3%), prvotno liječenoga zbog *M. chimaera* infekcije, zabilježena je reinfekcija s *M. avium*. U ispitivanome razdoblju (> 24 mjeseca nakon završetka liječenja početne epizode), još su četiri (4/27; 14,8%) bolesnika imala ponovnu pojavu NTM-PD; tri su imala reinfekciju istom NTM vrstom (*M. xenopi* ($n = 2$) i *M. celatum* ($n = 1$)), dok je jedan bolesnik razvio *M. xenopi* plućnu bolest nakon što je u početku bio liječen zbog *M. intracellulare*.

Medijan praćenja bolesnika s NTM-PD iznosio je 60,47 mjeseci (0,13-157,2). Jednogodišnja ukupna smrtnost bila je 18,3%, a petogodišnja 36,5%. Na slici 1 prikazana je stopa dugoročnoga preživljenja s obzirom na primijenjenu terapiju. Ukupna petogodišnja smrtnost u neadekvatno liječenih ili neliječenih bila je dvostruko veća u usporedbi s adekvatno liječenim bolesnicima. Ovaj trend je prisutan čak i nakon isključenja bolesnika koji su preminuli unutar prva 4 mjeseca od izolacije NTM, ali razlika nije bila statistički značajna ($p = 0,18$).

Tablica 4. Ishod liječenja slučajeva nebuberkulozne mikobakterijske plućne bolesti (NTM-PD), stratificirani prema uzročnicima i primijenjenome liječenju

NTM vrsta		<i>M. xenopi</i> (n=54)	<i>M. xenopi</i> (prema radiološkoj manifestaciji)			MAC (n=53)	MAC (prema radiološkoj manifestaciji)			<i>M. kansasii</i> (n=8)	Ostali (n=22)	Ukupno (n=137)
Primijenjena terapija	Ishod		FC (n=17)	NB (n=34)	Ostali (n=3)		FC (n=13)	NB (n=38)	Ostali (n=2)			
TB protokol	liječeni (n)	20	7	12	1	10	4	5	1	5	8	43
	preminuli <12 mjeseci (n)	5	3	2	0	3	2	0	1	0	1	9
	Izgubljeni iz praćenja	0	0	0	0		0	0	0	0	0	
	mikrobiološko izlječenje	12/15	4/4	7/10	1/1	2/7	1/2	1/5	0/1	4/5	4/7	22/34
Adekvatna NTM terapija	liječeni (n)	11	6	5	-	17	6	11	-	1	6	35
	preminuli <12 mjeseci (n)	1	1	0	-	2	0	2	-	0	1	4
	Izgubljeni iz praćenja	1	0	1	-	0	0	0	-	0	1	2
	mikrobiološko izlječenje	8/9	5/5	3/4	-	12/15	4/6	8/9	-	1/1	3/4	24/29
Kratka adekvatna NTM terapija	liječeni (n)	4	1	3	-	10	2	8	-	-	1	15
	preminuli <12 mjeseci (n)	0	0	0	-	1	0	1	-	-	0	1
	Izgubljeni iz praćenja	0	0	0	-	1	0	1	-	-	0	1
	mikrobiološko izlječenje	3/4	1/1	2/3	-	6/8	1/2	5/6	-	-	0/1	9/13
Bez liječenja	ukupno (n)	19	3	14	2	14	1	12	1	2	4	39
	preminuli <12 mjeseci (n)	7	0	7	0	3	0	2	1	0	1	11
	Izgubljeni iz praćenja	7	3	3	1	2	0	2	0	1	1	11
	konverzija kulture	4/5	-	3/4	1/1	3/9	0/1	3/8	0/1	1/1	0/2	7/17



Slika 1. Smrtnost od svih uzroka u bolesnika s definitivnom NTM plućnom bolesti, stratificirani prema primijenjenome liječenju

A) svi uključeni bolesnici; B) prikaz sve tri skupine nakon isključenja bolesnika koji su preminuli unutar 4 mjeseca identifikacije NTM-a; „Adekvatna“ krivulja prikazuje sve bolesnike koji su primili odgovarajuću terapiju NTM-a u trajanju > 12 mjeseci nakon konverzije kulture, kao i one koji su preminuli u prvih 12 mjeseci NTM terapije. „Neadekvatna“ krivulja prikazuje bolesnike koji su primali kratki adekvatni režim liječenja NTM (<12 mjeseci), TB režim ili neadekvatni NTM režim (tj. monoterapiju)

3.2. Ishodi liječenja s obzirom na radiološki oblik bolesti i rezultat mikrobiološkoga razmaza

Kavitarni (FC) radiološki oblik bolesti bio je prisutna kod 38 (27,7%) bolesnika, a terapija je započeta u njih 89,5%. Liječenje po TB protokolu primijenjeno je kod 16 bolesnika, a adekvatan NTM protokol u njih 13. Šest je bolesnika (15,8%) preminulo u prvih 12 mjeseci liječenja, pet tijekom TB, a jedan tijekom adekvatnoga NTM protokola. Mikrobiološko izlječenje postignuto je kod 63,6% (7/11) bolesnika liječenih TB protokolom i kod 83,3% (10/12) bolesnika liječenih po adekvatnom NTM protokolu. Četiri bolesnika koji nisu primali terapiju bili su živi nakon 12 mjeseci praćenja, a mikrobiološki podaci bili su dostupni samo u jednom slučaju (nalaz perzistentne pozitivne kulture).

U usporedbi s FC oblikom, liječenje bolesnika s retikulonodularnim (NB) oblikom bolesti je primijenjeno u 57/85 (67%) slučajeva ($p = 0,009$), od kojih je šest bolesnika (10,5%) preminulo unutar prvih 12 mjeseci. Mikrobiološko izlječenje postignuto je kod 63,6 (7/11) bolesnika liječenih po kratkome NTM protokolu, a kod 63,2% (12/19) liječenih po TB protokolu. Mikrobiološko izlječenje primjenom adekvatnoga NTM protokola gotovo je identično u NB i FC obliku bolesti i iznosi 82,4% odnosno 83,3% izliječenih bolesnika. Od 28 neliječenih bolesnika preminulo je njih osam (28,6%), dok je konverzija kulture zabilježena u 7/15 (46,7%) slučajeva.

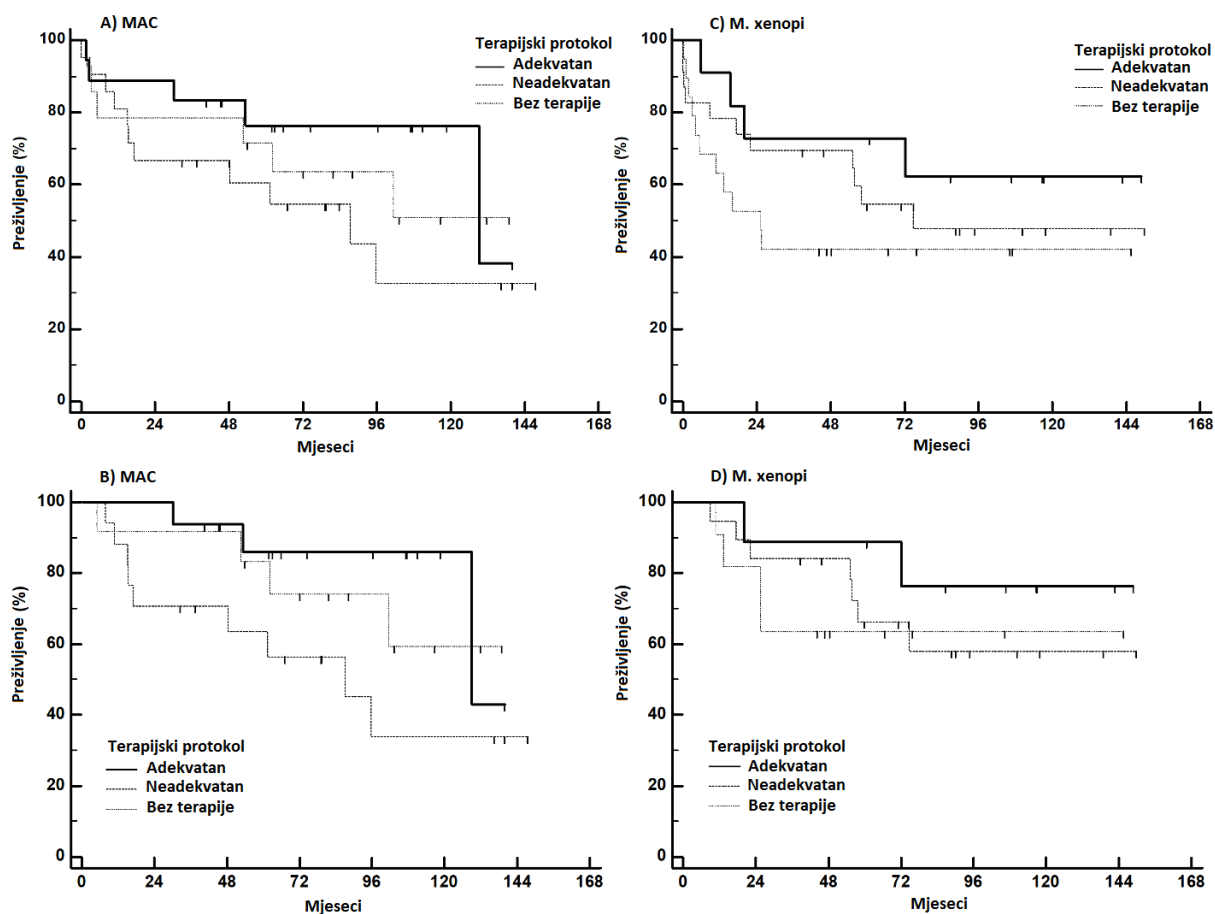
Liječenje je provedeno u 91,5% ($n = 43$) slučajeva s pozitivnim nalazom bojenja po Ziehl-Neelsenu (acid fast bacilli (AFB +)) i u 61,2% ($n = 41$) slučajeva s negativnim nalazom bojenja (AFB -) ($p = 0,0003$). U skupini AFB +, je liječenje adekvatnim NTM protokolom postiglo veći udio mikrobiološkoga izlječenja u usporedbi s TB protokolom (75% naspram 46,7%). U skupini AFB- svi su protokoli rezultirali sličnom stopom mikrobiološkog izlječenja 81,2% (13/16) pri TB protokolu, 83,3% (10/12) pri adekvatnome NTM protokolu i 83,3% (5/6) pri kratkome adekvatnom NTM protokolu.

3.3. Razlika u stopama izlječenja u ovisnosti o vrsti/kompleksu mikobakterija

Stope izlječenja stratificirane prema vrsti uzročnika i protokolu liječenja prikazane su u tablici 4. Bez obzira na primijenjeni protokol liječenja, u prvih 12 mjeseci umrlo je 13 (24,1%) bolesnika s *M. xenopi* izolatom i 9 (17%) s MAC izolatom. U liječenju *M. xenopi* bolesti postignute su visoke stope izlječenja (> 80%) primjenom adekvatnoga NTM protokola kao i s TB protokolom ($p = 0,572$). U liječenju bolesti uzrokovane s *M. avium complex*, mikrobiološko izlječenje zabilježeno je u 80% (12/15) bolesnika liječenih adekvatnim NTM protokolom u usporedbi sa samo 28,6% (2/7) izliječenih u skupini liječenih TB protokolom ($p = 0,02$). Ishodi liječenja MAC plućne bolesti primjenom adekvatnoga protokola nisu se značajno razlikovali s obzirom na radiološku manifestaciju. Mikrobiološko izlječenje postignuto je kod 66,7% (4/6) bolesnika s FC, a u 88,9% (8/9) s NB oblikom bolesti ($p = 0,53$).

U usporedbi s MAC, u liječenju *M. xenopi* plućne bolesti postignute su veće stope izliječenja bez obzira na radiološku manifestaciju ili primijenjeno liječenje (Tablica 4). I u slučaju *M. xenopi* i u MAC plućne bolesti, veće stope izlječenja postignute su kod bolesnika s direktno negativnim nalazom iskašljaja (podaci nisu prikazani).

Dugoročne stope preživljenja za bolesnike s MAC i *M. xenopi* plućnom bolesti prikazane su na slici 2. Općenito, adekvatno liječeni bolesnici imali su višu 5-godišnju i 10-godišnju stopu preživljenja u usporedbi s bolesnicima koji nisu bili liječeni ili su primali neadekvatno liječenje, ali razlika nije statistički značajna. Razlika u dugoročnom preživljenju adekvatno liječenih u odnosu na neadekvatno liječene ili pak neliječene bila je izraženija u bolesnika s MAC- plućnom bolesti nego u bolesnika s *M. xenopi*. Ipak, ukupne stope dugoročnog preživljenja bile su podjednake i za MAC i za *M. xenopi* (Slika 2).



Slika 2. Smrtnost od svih uzroka u bolesnika s definitivnom *M. xenopi* i MAC plućnom bolesti, stratificirana prema primijenjenoj terapiji

A i C) svi uključeni bolesnici; B i D) prikaz sve tri skupine nakon isključenja bolesnika koji su preminuli unutar 4 mjeseca identifikacije NTM-a; „Adekvatna“ krivulja prikazuje sve bolesnike koji su primili odgovarajuću terapiju NTM-a u trajanju > 12 mjeseci nakon konverzije kulture, kao i one koji su preminuli u prvih 12 mjeseci NTM terapije. „Neadekvatna“ krivulja prikazuje bolesnike koji su primali kratki adekvatni režim liječenja NTM (<12 mjeseci), TB režim ili neadekvatni NTM režim (tj. monoterapiju).

4. Diskusija

Ovo populacijsko istraživanje bavi se kratkoročnim terapijskim ishodima i dugoročnim preživljenjem bolesnika s plućnim netuberkuloznim mikobakteriozama u Hrvatskoj. Jedno je od rijetkih koje daje realnu procjenu i usporedbu terapijskih pristupa u liječenju NTM plućnih bolesti. Potpuna medicinska dokumentacija bila je dostupna za četvrtinu svih epizoda izolacije NTM-ova, ali postotak evaluirane dokumentacije dostigao je preko 55% u slučaju MAC, *M. xenopi* i *M. kansasii*, NTM vrsta za koje se zna da imaju veću kliničku važnost na našem području (10,23).

Glavna ograničenja ovoga istraživanja su njezina retrospektivnost i relativno malen broj bolesnika u svakoj podskupini. Nastavak vođenja registra, sve veći broj bolesnika i produljenje vremena praćenja mogli bi doprinijeti boljem razumijevanju uočenih razlika u utjecaju težine bolesti (tj. pozitivitet iskašljaja, radiološka manifestacija) i NTM vrsta na ishode liječenja i dugoročno preživljenje NTM-PD bolesnika u Hrvatskoj.

4.1. Ishodi liječenja i dugoročno preživljenje

Oko jedne trećine (137; 29,3%) bolesnika s respiratornim NTM izolatom zadovoljilo je ATS/IDSA kriterije za dijagnozu NTM plućne bolesti, a liječenje je započeto u 71,5% slučajeva. To je u skladu s prihvaćenom pretpostavkom da se dijagnosticirana NTM-PD ne mora nužno odmah započeti liječiti (4,24). Ipak, podaci o prirodi bolesti i potencijalu za njezinu progresiju uglavnom dolaze iz studija o MAC plućnoj bolesti (25–32) i ne moraju u potpunosti biti primjenjivi u okruženju s heterogenim NTM plućnim bolestima kao što je naše. Glavni čimbenici za započinjanje liječenja u našoj skupini bili su pozitivan nalaz iskašljaja i/ili FC radiološki oblik bolest, slično kao u nedavno objavljenoj studiji iz Engleske (33). Samo je jedna trećina liječenih bolesnika primila je adekvatan NTM protokol liječenja. Ovo loše pridržavanje trenutnih smjernica liječenja slično se preslikava i u nedavnim analizama iz drugih europskih zemalja (34). Općenito, bolesnici liječeni u skladu sa smjernicama imali su gotovo 4 puta veću vjerojatnost izlječenja u usporedbi s bolesnicima koji nisu primali terapiju ili su primali druge oblike terapije, ali nije primijećena razlika u stopama izlječenja između FC i NB oblika bolesti. Ovo otkriće je u suprotnosti s nedavnim kohortnim istraživanjima koja pokazuju niže stope mikrobiološkog izlječenja u bolesnika s FC oblikom bolesti (22,35,36), razlog ovoj suprotnosti mogao bi biti u činjenici da je naša skupina uključivala NTM plućne bolesti uzrokovane

različitim vrstama NTM-a, a ne samo bolesnike MAC-PD. Štoviše, u našim MAC-PD slučajevima stopa izlječenja kod NB oblika bolesti bila je veća u usporedbi s FC-om (88,9% nasuprot 66,7%), ali nalaz nije bio statistički značajan ($p = 0,53$).

Mikrobiološko praćenje 12 mjeseci nakon završetka liječenja bilo je dostupno za dvije trećine ($n = 33$) bolesnika koji su postigli mikrobiološko izlječenje. Iznenaduje što je manje od 20% bolesnika imalo recidiv u ispitivanome razdoblju. Što je značajno manje nego su Wallace i sur. zabilježili u svome istraživanju, pri čemu oni navode čak 48% mikrobioloških recidiva nakon završetka terapije (37). Međutim, njihova je istraživana skupina uključivala samo NB oblik MAC bolesti u pretežno ženskoj populaciji koja je liječena u jednome velikom zdravstvenom centru. Niža stopa recidiva u našem istraživanju možda je dijelom posljedica heterogenosti manifestacije bolesti i uzročnih NTM vrsta te razlika u praćenju bolesnika u različitim centrima.

NTM plućna bolest je povezana s visokom stopom morbiditeta i smrtnosti (38–41), a 5-godišnja smrtnost u našoj skupini iznosila je 36,5%. Iako su stope dugoročne smrtnosti dvostruko veće kod neliječenih ili neadekvatno liječenih bolesnika u usporedbi s adekvatno liječenima, razlika nije bila statistički značajna.

4.2. Ishodi liječenja s obzirom na radiološki oblik bolesti i rezultat mikrobiološkoga razmaza

Možda nije iznenađenje što se pokazalo kako je od veće važnosti (u smislu postizanja izlječenja) primjena adekvatnoga liječenja u težim oblicima bolesti (tj. u FC obliku bolesti i bolesnika s pozitivnim nalazom iskašljaja). S druge strane, prilično je neočekivano da je TB protokol postigao stope izlječenja od preko 60% i u oboljelih od FC i NB oblika bolesti, te da različiti protokoli liječenja postižu jednake stope izlječenja kod bolesnika s negativnim iskašljajem ($> 80\%$), bez obzira na radiološku manifestaciju. Razmatrajući ova posljednja zapažanja, moglo bi se ustvrditi da je dio pacijenata bio pretjerano liječen i da kod njih niti ne bi bilo progresije bolesti ili bi se postigla konverzija kulture i bez liječenja. Ipak, stope izlječenja u svim liječenim podskupinama bile su gotovo dvostruko veće u odnosu na neliječene bolesnike (83% prema 45%). Stoga bi se moglo preporučiti ranije započinjanje s liječenjem, jer se čini da je to korisno s obzirom na kratkoročne ishode. Teško je objasniti nedostatak razlike između uspjeha različitih terapijskih režima u liječenju blažih oblika bolesti (tj. bolesti s negativnim nalazom iskašljaja). Osim potencijalne koristi ranog početka liječenja, sveukupni rezultat

mogao bi biti dijelom rezultat iznenađujuće dobre učinkovitosti TB režima u liječenju *M. xenopi* bolesti na našem području.

4.3. Razlika u stopama izlječenja u ovisnosti o vrsti/kompleksu mikobakterija

Promatrajući utjecaj vrste NTM-a na ukupne rezultate, iznenađujuće je da *M. xenopi*, druga najčešće izolirana vrsta NTM-a i najčešći uzrok NTM plućne bolesti u Hrvatskoj, naizgled ima manji klinički značaj i patogenost nego što to pokazuju podaci iz Nizozemske i Francuske (42,43). Ponajviše zbog toga što samo oko jedne trećine svih evaluiranih *M. xenopi* izolata doista predstavlja bolest. Nadalje, iako je jednogodišnja smrtnost od *M. xenopi* i MAC plućne bolesti usporediva (24,1% nasuprot 17%), doima se kako je mikrobiološko izlječenje jednostavnije postići u *M. xenopi* plućnoj bolesti. Za razliku od MAC plućne bolesti, liječenje bolesti uzrokovane s *M. xenopi* rezultiralo je visokim stupnjem izlječenja u svim protokolima liječenja. Zabilježena visoka stope izlječenja i dugoročnoga preživljenja značajno se razlikuje od podataka iz Francuske (43) i zahtijeva daljnje istraživanje te usporedbu genskih značajki *M. xenopi* u Europi. I kod *M. xenopi* i kod MAC plućne bolesti, najviše dugoročne stope preživljenja postignute su s adekvatnim protokolom liječenja. Samo u MAC plućnoj bolesti, ali ne i u *M. xenopi*, neadekvatno liječeni bolesnici su imali lošije dugoročne stope preživljenja od neliječenih. Ovaj trend dodatno naglašava heterogenost ove bolesti i pristupa liječenju te ishoda u različitim vrstama NTM-a.

5. Zaključci

Nakon provedenoga istraživanja i analize podataka možemo zaključiti kako u Hrvatskoj NTM plućnu bolest najčešće uzrokuje *M. xenopi* i MAC s ukupnim 5-godišnjom smrtnošću od 36.5%. U ovoj skupini bolesnika pozitivni nalaz iskašljaja i/ili FC radiološki oblik bolesti bili su glavni čimbenici za započinjanje liječenja. Terapija prema smjericama bila je provedena u trećine liječenih bolesnika i rezultirala je četiri puta većom vjerojatnošću izlječenja u usporedbi s neadekvatno liječenima ili neliječenim bolesnicima. Ishodi liječenja razlikuju se prema terapijskom režimu i uzročnoj vrsti mikobakterije. Rano započinjanje terapije moglo bi unaprijediti kratkoročne ishode. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdio utjecaj na dugoročno preživljenje.

6. Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr.sc. Meteji Janković Makek, na ukazanome povjerenju i pruženoj podršci te stručnom vođenju kroz izradu ovoga rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji na neizmjerne ljubavi i podršci kroz život i obrazovanje.

7. Literatura

1. Falkinham JO. Ecology of nontuberculous mycobacteria-where do human infections come from? *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34(1):95–102.
2. Falkinham JO. Impact of human activities on the ecology of nontuberculous mycobacteria. *Future Microbiol.* 2010;5(6):951–60.
3. Aitken ML, Limaye A, Pottinger P, Whimbey E, Goss CH, Tonelli MR, et al. Respiratory outbreak of *Mycobacterium abscessus* subspecies *massiliense* in a lung transplant and cystic fibrosis center. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(2):231–2.
4. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Feb;175(4):367–416.
5. Van Ingen J. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34(1):103–9.
6. Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria a review. *Clin Chest Med.* 2015;36(1):13–34.
7. Andréjak C, Thomsen V, Johansen IS, Riis A, Benfield TL, Duhaut P, et al. Nontuberculous pulmonary mycobacteriosis in Denmark: Incidence and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(5):514–21.
8. Van Ingen J, Hoefsloot W, Dekhuijzen PNR, Boeree MJ, Van Soolingen D. The changing pattern of clinical *Mycobacterium avium* isolation in the Netherlands. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(9):1176–80.
9. Hoefsloot W, Van Ingen J, Andrejak C, Ängeby K, Bauriaud R, Bemer P, et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: An NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J.* 2013;42(6):1604–13.
10. Jankovic M, Samarzija M, Sabol I, Jakopovic M, Katalinic Jankovic V, Zmak L, et al. Geographical distribution and clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria in Croatia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(6):836–41.
11. Timpe A, Runyon EH. The relationship of ‘Atypical’ acid-fast bacteria to human disease. A preliminary report. *J Lab Clin Med.* 1954;44(2):202–9.
12. Žmak L, Janković M, Obrovac M, Katalinić-Janković V. Netuberkulozne mikobakterije. *Infektoloski Glas.* 2013;33(2):95–101.
13. Aksamit TR. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in patients with pre-existing lung disease. *Clin Chest Med.* 2002;23(3):643–53.
14. Olivier KN, Weber DJ, Lee JH, Handler A, Tudor G, Molina PL, et al. Nontuberculous mycobacteria: II: Nested-cohort study of impact on cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(6):835–40.
15. Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, Gottlieb JE, Scott R, Israel HL, et al. Infection with *Mycobacterium avium* Complex in Patients without Predisposing Conditions. *N Engl J Med.* 1989;321(13):863–8.

16. Huang JH, Kao PN, Adi V, Ruoss SJ. Mycobacterium avium-intracellulare pulmonary infection in HIV-negative patients without preexisting lung disease: Diagnostic and management limitations. *Chest*. 1999;115(4):1033–40.
17. Reich JM, Johnson RE. Mycobacterium avium complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern; The Lady Windermere syndrome. *Chest*. 1992;101(6):1605–9.
18. Aksamit TR. Hot tub lung: Infection, inflammation, or both? *Semin Respir Infect*. 2003;18(1):33–9.
19. Chan ED, Iseman MD. Underlying host risk factors for nontuberculous mycobacterial lung disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34(1):110–23.
20. Van Ingen J, Aksamit T, Andrejak C, Böttger EC, Cambau E, Daley CL, et al. Treatment outcome definitions in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: An NTM-NET consensus statement. *Eur Respir J*. 2018;51(3).
21. Van Ingen J, Boeree MJ, Van Soolingen D, Mouton JW. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. *Drug Resist Updat*. 2012;15(3):149–61.
22. Van Ingen J, Ferro BE, Hoefsloot W, Boeree MJ, Van Soolingen D. Drug treatment of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in HIV-negative patients: The evidence. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11(10):1065–77.
23. Jankovic M, Sabol I, Zmak L, Katalinic Jankovic V, Jakopovic M, Obrovac M, et al. Microbiological criteria in non-Tuberculous mycobacteria pulmonary disease: A tool for diagnosis and epidemiology. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(7):934–40.
24. Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax*. 2017;72:ii1–64.
25. Kitada S, Uenami T, Yoshimura K, Tateishi Y, Miki K, Miki M, et al. Long-term radiographic outcome of nodular bronchiectatic Mycobacterium avium complex pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(5):660–4.
26. Kim SJ, Yoon SH, Choi SM, Lee J, Lee CH, Han SK, et al. Characteristics associated with progression in patients with of nontuberculous mycobacterial lung disease: A prospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1).
27. Lee G, Lee KS, Moon JW, Koh WJ, Jeong BH, Jeong YJ, et al. Nodular bronchiectatic Mycobacterium avium complex pulmonary disease: Natural course on serial computed tomographic scans. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(4):299–306.
28. Koh WJ, Jeong BH, Jeon K, Lee NY, Lee KS, Woo SY, et al. Clinical significance of the differentiation between Mycobacterium avium and Mycobacterium intracellulare in M avium complex lung disease. *Chest*. 2012;142(6):1482–8.
29. Hwang JA, Kim S, Jo KW, Shim TS. Natural history of Mycobacterium avium complex lung disease in untreated patients with stable course. *Eur Respir J*. 2017;49(3).
30. Henkle E, Novosad SA, Shafer S, Hedberg K, Siegel SAR, Ku J, et al. Long-term outcomes in a population-based cohort with respiratory nontuberculous mycobacteria isolation. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(7):1120–8.

31. Pan SW, Shu CC, Feng JY, Wang JY, Chan YJ, Yu CJ, et al. Microbiological persistence in patients with mycobacterium avium complex lung disease: The predictors and the impact on radiographic progression. *Clin Infect Dis*. 2017;65(6):927–34.
32. Kim SJ, Park J, Lee H, Lee YJ, Park JS, Cho YJ, et al. Risk factors for deterioration of nodular bronchiectatic Mycobacterium avium complex lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(6).
33. Rawson TM, Abbara A, Kranzer K, Ritchie A, Milburn J, Brown T, et al. Factors which influence treatment initiation for pulmonary non-tuberculous mycobacterium infection in HIV negative patients; a multicentre observational study. *Respir Med*. 2016;120:101–8.
34. Van Ingen J, Wagner D, Gallagher J, Morimoto K, Lange C, Haworth CS, et al. Poor adherence to management guidelines in nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases. *Eur Respir J*. 2017;49(2).
35. Zweijpfenning S, Kops S, Magis-Escurra C, Boeree MJ, van Ingen J, Hoefsloot W. Treatment and outcome of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease in a predominantly fibro-cavitary disease cohort. *Respir Med*. 2017;131:220–4.
36. Koh WJ, Moon SM, Kim SY, Woo MA, Kim S, Jhun BW, et al. Outcomes of Mycobacterium avium complex lung disease based on clinical phenotype. *Eur Respir J*. 2017;50(3).
37. Wallace RJ, Brown-Elliott BA, McNulty S, Philley J V., Killingley J, Wilson RW, et al. Macrolide/azalide therapy for nodular/bronchiectatic mycobacterium avium complex lung disease. *Chest*. 2014;146(2):276–82.
38. Van Ingen J, Bendien SA, De Lange WCM, Hoefsloot W, Dekhuijzen PNR, Boeree MJ, et al. Clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria isolated in the Nijmegen-Arnhem region, The Netherlands. *Thorax*. 2009;64(6):502–6.
39. Andréjak C, Lescure FX, Pukenyte E, Douadi Y, Yazdanpanah Y, Laurans G, et al. Mycobacterium xenopi pulmonary infections: A multicentric retrospective study of 136 cases in north-east France. *Thorax*. 2009;64(4):291–6.
40. Diel R, Lipman M, Hoefsloot W. High mortality in patients with Mycobacterium avium complex lung disease: A systematic review. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1).
41. Marras TK, Vinnard C, Zhang Q, Hamilton K, Adjemian J, Eagle G, et al. Relative risk of all-cause mortality in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease in a US managed care population. *Respir Med*. 2018;145:80–8.
42. Marras TK, Campitelli MA, Lu H, Chung H, Brode SK, Marchand-Austin A, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacteria-associated deaths, Ontario, Canada, 2001–2013. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(3):468–76.
43. Morimoto K, Iwai K, Uchimura K, Okumura M, Yoshiyama T, Yoshimori K, et al. A steady increase in nontuberculous mycobacteriosis mortality and estimated prevalence in Japan. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(1):1–8.

8. Životopis

Tomislav Šklebar. Student šeste godine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Rođen 9.11.1995. u Zagrebu. Nakon završene I. Osnovne škole Bjelovar (2002.-2010.), završio sam Prirodoslovnu gimnaziju u Prirodoslovnoj školi Vladimira Preloga u Zagrebu (2010.-2014.). Upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 2014. godine. Tijekom studija bio sam demonstrator na katedri za Medicinsku biologiju (2015./2016.) te demonstrator na katedri za Medicinska Kemija i Biokemija (2015./2016.).