

MYCOBACTERIUM ABSCESSUS/CHELONAE -KOMPLEKSI

Hankala taudinaiheuttaja ihmisellä

Tuomas Haukka

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos / Kliininen mikrobiologia

Joulukuu 2022

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

Haukka, Tuomas: *Mycobacterium abscessus/chelonae* -kompleksi: hankala taudinaiheuttaja ihmisellä

Opinnäytetutkielma, 24 sivua, 4 liitettä (10 sivua)

Ohjaajat: Kliininen opettaja Heikki Ilmavirta, Osastonylilääkäri (ISLAB, mikrobiologia) Ulla Kärkkäinen

Joulukuu 2022

Tunnista ja määritä alalajin sekä resistenssitekijöiden tarkkuudella ennen hankalahoitoisen ei-tuberkuloottisen mykobakteerin yhdistelmä lääkehoidon aloitusta

Mycobacterium abscessus/chelonae -kompleksin jäsenet ovat ei-tuberkuloottisia maaperässä ja ympäristössä esiintyviä mikrobeja, jotka ovat harvinaisia mutta hankalahoitaisia taudinaiheuttajia ihmisillä. Ne ovat ensisijaisesti opportunistisia taudinaiheuttajia, mutta niiden on raportoitu aiheuttaneen keuhkoinfektioita, iho- ja pehmytkudosinfektioita ja imusolmuketulehduksia myös aikaisemmin terveillä.

Tutkielmassani selvitin kirjallisuuteen perehtyen *M. abscessus/chelonae* -kompleksin taudinaiheuttamisominaisuuksia ja taksonomiaa, kompleksin lajien ja alalajien tunnistamisen merkitystä sekä yleisimpien tautimuotojen hoitovaihtoehtoja.

M. abscessus -kompleksin biokemialliset ominaisuudet ja rakenne tekevät niistä resistenttejä lähes kaikille yleisimmin käytetyille antibiooteille sekä tuberkuloosiantibiooteille. Niiden aiheuttaman taudin tunnistaminen on vaikeaa ilman kattavia sairaalatutkimuksia. Hoidot kestävät useita kuukausia yhdistelmä lääkehoidoilla, joiden aloitusta ohjaa potilaskohtainen arvio sekä bakteereille tehtävät herkkyysmääritykset.

Olemassa olevat hoitosuositukset olivat suuntaa antavia, ja ne antoivat paljon painoa asiantuntijoille ja klinikoille hoidollisessa päätöksenteossa ja seurannassa. Erityisesti keuhkoinfektio oli vakavin ja hankalahoitoinen tautimuoto, jonka todettiin jäävän usein krooniseksi. Lääkehoito koostui suositusten perusteella usein vähintään kolmesta antibiootista: yhdestä suun kautta otettavasta ja kahdesta suonensisäisestä. *In vitro* suonensisäisistä tehokkaita olivat amikasiini, imipeneemi, kefoksitiini ja tigesykliinim ja suunkautta otettavista makrolidit, oksatsolidinonit (linetsolidi) ja klofatsimiini. Klofatsimiinilla oli todettu synerginen yhteisvaikutus amikasiinin ja makrolidien kanssa *in vitro*.

Bakteerikompleksi koostui kahdesta bakteerilajista *M. abscessus* -kompleksista ja *M. chelonae* -bakteerista. *M. abscessus* -kompleksi koostui kolmesta alalajista 1) *M. abscessus subsp. abscessus*, 2) *M. abscessus subsp. bolletii* ja 3) *M. abscessus subsp. massiliense*. Valitettavasti viimeaikaisessakin kirjallisuudessa kompleksin jäseniä raportoitiin vaihtelevalla tarkkuudella. Nopeita kaupallisia geeniteknologisia tunnistusmenetelmiä on kehitetty. Ennen yhdistelmä lääkehoidon aloittamista lajien, alalajien ja erityisesti bakteerin antibioottiherkkyksien tunnistamista pidettiin tärkeänä potilaalle suotuisimman hoidon toteutumisen kannalta. Lisäksi tällä vältyttiin turhilta antibiooteilta ja vähennettiin haittavaikutuksia.

Asiasanat: Mykobakteerit, taudinaiheuttajat, infektiot.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences

School of Medicine

Medicine

Haukka, Tuomas: *Mycobacterium abscessus/chelonae* complex: difficult infections to treat in humans

Thesis, 24 pages, 4 appendices (10 pages)

Tutors: Clinical Teacher Heikki Ilmavirta, Head of Department of Clinical Microbiology Ulla Kärkkäinen

December 2022

Detect and identify subspecies and resistance factors before starting combination drug therapy against difficult to treat non-tuberculous mycobacteria

Mycobacterium abscessus/chelonae complex's species are non-tuberculous mycobacteria that are found in the soil and in the environment, and they are rare but difficult to treat pathogens in humans. They are commonly known as opportunistic pathogens, but they have been reported to cause lung infections, skin- and soft tissue infections and lymph node infections in previously healthy patients.

In my thesis I did a literature review concerning *M. abscessus/chelonae* complex's pathogenic features and taxonomy, the relevance of detection of this complex's species and subspecies, and the most common treatment options of clinical disease caused by *M. abscessus/chelonae* complex.

M. abscessus complex's biochemical properties and structure makes its resistant to almost all common antibiotics and antibiotics used for treatment of tuberculosis. It causes clinical disease that is difficult to detect without wide range of hospital examinations. Treatments last several months with combination drug therapy, which is guided by evaluations specific to the patient, and antibiotic susceptibility tests.

Treatment guidelines today are representative, and they give strong importance for the opinion of experts and clinicians on decision-making about the treatment and patient's follow up. Especially lung infection was the most serious and the most difficult to treat form of disease and it was often noted to remain as chronic disease. Drug therapy, according to the guidelines, often included at least three antibiotics, one oral and two intravenous. *In vitro* effective intravenous antibiotics were amikacin, imipenem, ceftazidime, and tigecycline, and effective oral antibiotics were macrolides, oxazolidinones (linezolid) and clofazimine. Clofazimine was confirmed to have synergy with amikacin and macrolides *in vitro*.

This bacterial complex consisted of two bacteria species: *M. abscessus* complex and *M. chelonae* bacteria. *M. abscessus* complex consists of three subspecies: 1) *M. abscessus subsp. abscessus*, 2) *M. abscessus subsp. bolletii*, and 3) *M. abscessus subsp. massiliense*. Unfortunately these subspecies were poorly reported even in the recent literature as well. Fast commercial detection methods based on gene technology have been invented. Before starting a combination drug therapy, species, subspecies, and especially drug susceptibility detections were considered important factors in the process of deciding and implementing the best treatment option for the patient. Additionally, this was a way to avoid unnecessary antibiotics, also side effects were reduced.

Keywords: Mycobacterium, pathogens, infections.

SISÄLTÖ

1 Johdanto	2
2 Mykobakteerit	4
2.1 Yleistä mykobakteerien merkityksestä taudinaiheuttajina	5
2.2 Rakenne ja ominaisuudet.....	7
2.3 Mykobakteerien mikrobiologinen diagnostiikka ja lajimääritys.....	8
2.4 Ei-tuberkuloottisten mykobakteerien lääkeherkkyyksien määrittäminen.....	10
3 Mycobacterium abscessus/chelonae -kompleksi	11
3.1 Tunnistaminen.....	11
3.2 Riskitekijät.....	12
3.3 Elinympäristö ja tartuntareitti	13
3.4 Patogeneesi ja immuunipuolustus.....	14
3.5 Taudinaiheuttajana.....	15
3.5.1 Hengitystieinfektiot.....	16
3.5.2 Iho- ja pehmytkudosinfektiot.....	17
3.5.3 Imusolmuketulehdus.....	18
3.6 Yhdistelmälääkehoidon valinnasta ja toteutuksesta	19
3.6.1 <i>M. abscessus</i> -kompleksi	20
3.6.2 <i>M. chelonae</i>	22
3.7 <i>M. abscessus/chelonae</i> -kompleksin hoidon erityishuomioita	22
4 Pohdinta	23
Lähteet	I

1 Johdanto

Mycobacterium abscessus/chelonae -kompleksin (*M. abscessus/chelonae*) jäsenet ovat ei-tuberkuloottisia mykobakteereja (NTM, eng. *non-tuberculous mycobacteria*). Ne ovat ihmisillä harvinaisia useimmin opportunistisia taudinaiheuttajia, mutta hankalahoitoisia (1). Krooninen keuhkosairaus, yleistynyt infektio alentuneen immuunipuolustuksen omaavilla potilailla, iho- ja pehmytkudosinfektiot ja yleisimmin lapsilla esiintyvä pinnallinen imusolmuketulehdus ovat tunnetuimpia ei-tuberkuloottisten mykobakteerien aiheuttamia tauteja (2).

Ei-tuberkuloottisilla mykobakteereilla on seinämän uloimpana kerroksena mykolihappokerros, joka vaikuttaa niiden taudinaiheuttamiskykyyn (virulenssi) ja taudin syntyyn (patogeneesi). Seinämä sisältää proteiinirakenteita, kuten effluksipumppuja, jotka liittyvät *M. abscessus/chelonae* -kompleksin jäsenille ominaiseen hankalaan lääkeresistenssiin (3,4).

M. abscessus -kompleksi aiheutti yleisimmin keuhkoinfektion yli 60-vuotiaille, joilla ei ollut todettu altistavia tekijöitä eikä ennestään diagnosoitua keuhkosairautta. Alle 50-vuotiaille ja lähes kaikilla alle 40-vuotiaille keuhkomuotoa sairastavilla oli ennestään jokin keuhkoinfektioille altistava sairaus (5).

M. abscessus/chelonae -kompleksi aiheuttamissa keuhkosairauksissa aerosolit ovat yleisin tartuntamuoto. Myös maapöly, veden aspirointi, aspiroitu mahansisältö tai hanavedellä kontaminoitunut bronkoskooppi saattavat aiheuttaa keuhkosairauden. Iho- ja pehmytkudosinfektiot aiheutuvat yleisimmin haavojen kautta tai kirurgian jälkeisenä haavainfektiona tai ne voivat tulla myös yleistyneen infektion osana tai seurauksena (1,6). Ei-tuberkuloottiset mykobakteerit eivät tiedetävästi tartu ihmisestä ihmiseen, toisin kuin esimerkiksi *M. tuberculosis*.

M. abscessus -kompleksi on virulentein nopeasti kasvava mykobakteeri (RGM, eng. *rapidly growing mycobacteria*) ja yleisin keuhkoinfektioiden aiheuttaja tässä nopeasti kasvavien mykobakteerien joukossa. Se esiintyy ei-virulenttina sileänä muotona (eng. *smooth morphotype*) tai virulenttina karkeana muotona (eng. *rough morphotype*). Bakteeri vaihtaa olomuotoaan kolonisoivan sileän

muodon ja virulentimman invasiivisia mikrokolonioita ja kliinistä tautia aiheuttavan karkean muodon välillä (2).

Nykymääritelmän mukaan *M. abscessus* -kompleksi ja *M. chelonae* ovat kaksi eri bakteerilajia. Kuitenkin "*M. abscessus/chelonae* -kompleksi" -termiä näkyy käytettävän kirjallisuudessa vaihtelevasti, jonka takia tämä termi on myös tutkielmani otsikossa. Vuodesta 2012–2013 lähtien *M. abscessus* -kompleksi on jaettu kolmeen alalajiin geenitekniikkaan perustuvilla tunnistusmenetelmillä: 1. *M. abscessus subspecies abscessus* (*M. abscessus*), 2. *M. abscessus subsp. massiliense* (*M. massiliense*) ja 3. *M. abscessus subsp. bolletii* (*M. bolletii*) (1,4). Tutkielmassani käytän *M. abscessus* -termiä puhuttaessa nykyisen mukaisesta luokittelusta tarkoittaen alalajia *M. abscessus subspecies abscessus*. Jos lähdeartikkelissa ei ole tehty tai mainittu erikseen alalajien erottelua, käytän tutkielmassani termiä *M. abscessus* -kompleksi. "*M. abscessus/chelonae* -kompleksi" -termi esiintyy, kun tarkoitetaan koko kompleksia.

M. abscessus/chelonae -kompleksin aiheuttaman infektion hoitoon vaikuttaa potilaasta riippuvat tekijät, erityisesti keuhkosairaudet sekä bakteerin alalaji ja lääkeherkkyydet. *M. abscessus* -kompleksin keuhkoinfektion osalta laboratorion herkkyyksmääritysten (*in vitro*) ja kliinisten hoitotulosten (*in vivo*) välillä on kliinisesti sovellettava korrelaatio, ainakin makrolidien ja amikasiinin osalta. Suonensisäisistä antibiooteista tehokkaita ovat ainakin *in vitro* amikasiini, imipeneemi, kefoksitiini ja tigesykliini. Suun kautta otettavista *in vitro* aktiivisuuden perusteella vaihtoehtoisia ovat makrolidit, oksatsolidinonit (linetsolidi) ja klofatsimiini. Klofatsimiinilla on todettu *in vitro* synerginen yhteisvaikutus amikasiinin ja makrolidien kanssa. Lisäksi klofatsimiini estää amikasiinille resistentin *M. abscessus* -kompleksin kantojen ilmaantumista *in vitro* (7). Yhdistelmä lääkehoidon tulisi hoidon alussa sisältää usein vähintään kolmea antibioottia, koska *M. abscessus* -kompleksi on moniresistentti mikrobi. Antibioottien valintaa ohjaa *in vitro* -antibioottiherkkydet (2). Suomessa mykobakteereille tehtävät varsinaiset lääkeherkkyyksmääritykset on keskitetty Terveyden ja hyvinvoinnin laitokselle (THL) (8).

Työni on kirjallisuuskatsaus, jossa pyrin selventämään erään hankalahoitoisimman nopeasti kasvavan ei-tuberkuloottisen mykobakteerin, *M. abscessus/chelonae* -kompleksin jäsenien

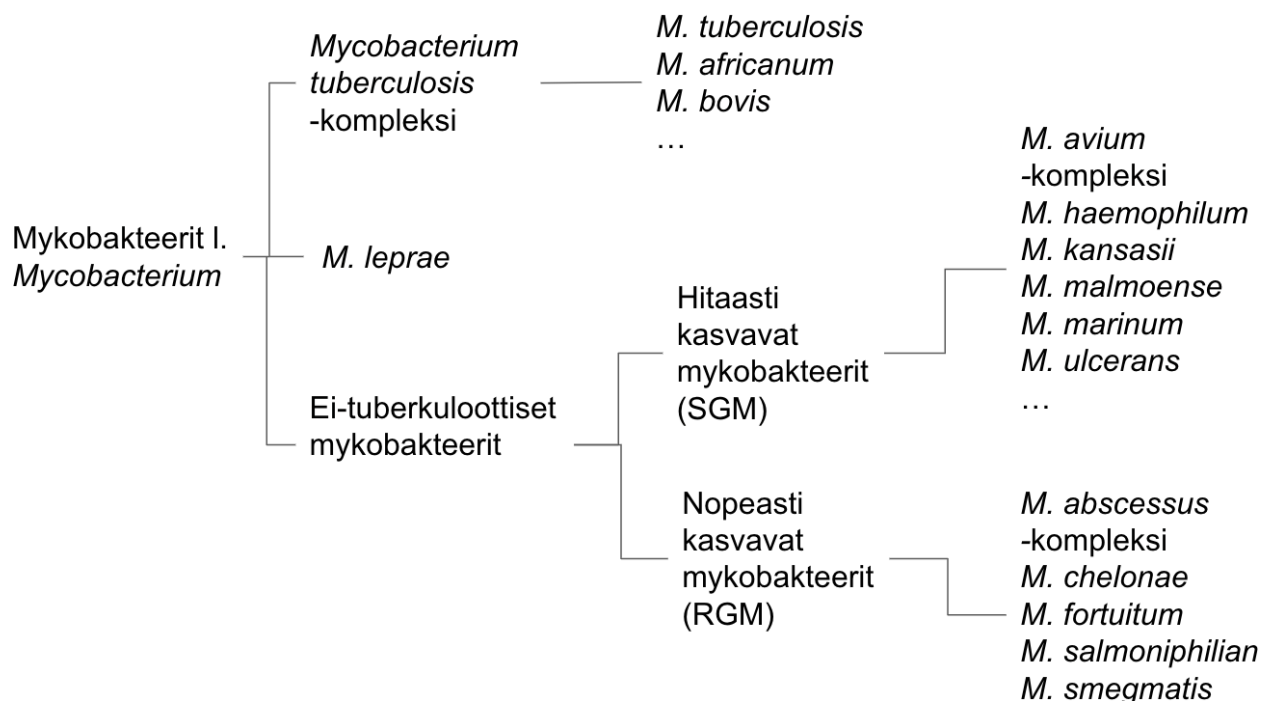
riskitekijöitä, tartuntareittejä, taudinkuvaa ja tautimuotoja. Työ sisältää myös lyhyen katsauksen hoidoista, missä olen rajannut tarkemmin käsiteltäviksi seuraavat tautimuodot: keuhkoinfektio, iho- ja pehmytkudosinfektiot ja pinnallinen imusolmuketulehdus. Näistä keuhkoinfektio on hankalahoitoisin ja tärkein tautimuoto. *M. tuberculosis* on kuitenkin yhä tärkein tunnistettava mykobakteeri terveydenhuollon ammattilaiselle Suomessa. Tutkielmani tavoite on toimia lääketieteen koulutusohjelman syventävien opintojen opinnäytetyönä. Tavoitteena on myös innostaa kiinnostunut lukija syventymään tutkielmani aiheeseen myös omatoimisesti muutenkin kuin tutkielmani kautta.

Ensimmäisessä pääotsikoidussa osiossa 2 Mykobakteerit, lähestyn valikoidusti työni, *Mycobacterium abscessus/chelonae* -kompleksi: hankala taudinaiheuttajana ihmisellä, taustoja aloittamalla mykobakteereista yleisesti. Tällä tavalla pyrin hahmottelemaan tutkielmani aihetta osana kokonaisuutta, mykobakteerit taudinaiheuttajina. Osion lopussa olevat kappaleet, 2.3 Mykobakteerien mikrobiologinen diagnostiikka ja lajimääritys sekä 2.4 Ei-tuberkuloottisten mykobakteerien lajimääritys, toimivat tarpeellisena johdantona ennen tarkempaa, 3 *M. abscessus/chelonae* -kompleksia koskevaa osiota.

2 Mykobakteerit

Tunnetuimpia mykobakteereja ovat *Mycobacterium tuberculosis* -kompleksin jäsenet *M. tuberculosis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, sekä tämän lisäksi *Mycobacterium leprae*. Edellä mainitut ovat obligatorisia patogeeneja eli ehdottomia taudinaiheuttajia (4). Suurin osa mykobakteereista on kuitenkin ei-tuberkuloottisia mykobakteereja, joita kutsutaan myös non-tuberkuloottisiksi mykobakteereiksi, atyyppisiksi mykobakteereiksi tai ympäristömykobakteereiksi. Ne ovat joko opportunistisia taudinaiheuttajia, jotka eivät normaalisti aiheuta tauteja, mutta esimerkiksi potilaan immuunivajavuudet, merkittävät kudonvauriot ja vanhuus voivat altistaa opportunistiselle mikrobi-infektioille (9), tai täysin apatogeenisia eli taudinaiheuttamiskyvyttömiä. Ei-tuberkuloottisia mykobakteerilajeja on tunnistettu yli 190 (7).

Ei-tuberkuloottiset mykobakteerit on perinteisesti jaoteltu kahteen ryhmään kasvunopeuden perusteella: hitaasti ja nopeasti kasvaviin. Ryhmäjako on alun perin tehty seuraamalla ja mittaamalla, kuinka nopeasti ei-tuberkuloottiset mykobakteerit kykenevät muodostamaan näkyviä pesäkkeitä kasvatusmaljalla laboratoriossa kasvatettuna. Hitaasti kasvavat mykobakteerit (SGM, eng. *slow growing mycobacteria*) muodostavat näkyviä pesäkkeitä kasvatusmaljalla vasta yli viikon jälkeen (> 7 päivää) ja nopeasti kasvavat mykobakteerit muodostavat pesäkkeitä kasvatusmaljalla jo alle viikossa (< 7 päivää) (4).



Kuva 1: Itsetehty havainnoiva kaavakuva mykobakteerien jaottelusta (4).

Tutkielmani ei-tuberkuloottiset mykobakteerit, *M. abscessus/chelonae* -kompleksin jäsenet (*M. abscessus* -kompleksi ja *M. chelonae*) ovat nopeasti kasvavia mykobakteereja. *M. abscessus* -kompleksin jäsenet ovat resistenttejä yleisimmin käytetyille antibiooteille kuten tuberkuloosiantibiooteille (isoniatsidi, rifampsiini, pyratsiiniamidi ja etambutoli) sekä monille muille yleisimmistä antibiooteista (5,10).

2.1 Yleistä mykobakteerien merkityksestä taudinaiheuttajina

Vaikka ei-tuberkuloottisten mykobakteerien aiheuttamaan tautitaakkaan on alettu kiinnittää enemmän huomiota korkean elintason maissa, ovat *M. tuberculosis* sekä *M. leprae* silti tärkeimmät mykobakteerien sukuun kuuluvat taudinaiheuttajat maailmassa. Maailman terveysjärjestön (WHO, World Health Organization) mukaan *M. tuberculosis* -bakteerin aiheuttama tuberkuloosi oli kolmanneksitoista eniten kuolemia aiheuttava tauti maailmassa vuonna 2020. Vuonna 2020 arviointiin olleen kymmenen miljoonaa uutta tuberkuloositapausta, joista noin miljoona oli alle 15-vuotiaita. On tärkeää huomata, että imeväisikäiset saavat herkimmin tuberkuloosin vaikeita tautimuotoja. Kaiken kaikkiaan puolitoista miljoonaa kuoli tuberkuloosiin (HIV-kantajia yhteensä 214 000)

vuonna 2020. Suurin osa tuberkuloosiin sairastuneista on terveitä aikuisia. Riskiä sairastua lisäävät mm. tupakointi, alkoholismi, diabetes, eräät keuhkosairaudet, aliravitsemus sekä HIV/AIDS (11,12). Erityisesti immunosuprimoiduilla potilailla, kuten HIV-positiivisilla potilailla on kohonnut, jopa 18-kertainen riski sairastua aktiiviseen tuberkuloosiin. Uusista tapauksista 2/3:aa oli kahdeksassa suurimman väestön maassa: Intia, Indonesia, Kiina, Filippiinit, Pakistan, Nigeria, Bangladesh ja Etelä-Afrikka (12).

Vuonna 2020 WHO:n mukaan maailmanlaajuisesti uusia lepratapauksia tilastoitiin yhteensä noin 130 000 yhteensä 139 maasta. Maailman terveysjärjestön (WHO) mukaan lepratapausten tilastointi on kuitenkin osassa kehitysmaita puutteellista, eikä todellista esiintyvyyttä eikä ilmaantuvuutta tiedetä (13).

Kaikkialla tuberkuloosin endeemisillä alueilla Afrikassa ja Aasiassa ei ole riittäviä resursseja eikä saatavilla ole aina riittävää tietotaitoa ja ammatillista lääketieteellistä osaamista ei-tuberkuloottisten mykobakteerien tunnistamiseen. Afrikassa 4–15 % tuberkulooseista ja 18–20 % MDR-tuberkuloosiepäilyistä arvellaan olevan todellisuudessa ei-tuberkuloottisten mykobakteerien aiheuttamia tauteja johtuen puutteellisista diagnostisista mahdollisuuksista ja resursseista (14,15).

Suomessa vuonna 2016 uusia *M. tuberculosis* -bakteerin aiheuttamia tuberkuloositapauksia todettiin yhteensä 231, joista tartuntavaarallisinta tautimuotoa eli keuhkotuberkuloosia oli 170 tapusta (74 %) (yskösvärjäyspositiivisia oli 54). Sairastuneista oli ulkomaalaistaustaisia 106 (46 %). Tuberkuloosin ilmaantuvuus (insidenssi) oli vuonna 2016 4,2/100 000 (henkilövuotta). Terveiden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) mukaan tuberkuloosilääkkeille resistenttien *M. tuberculosis* -kantojen määrä on Suomessa lisääntynyt maahanmuuton myötä (16).

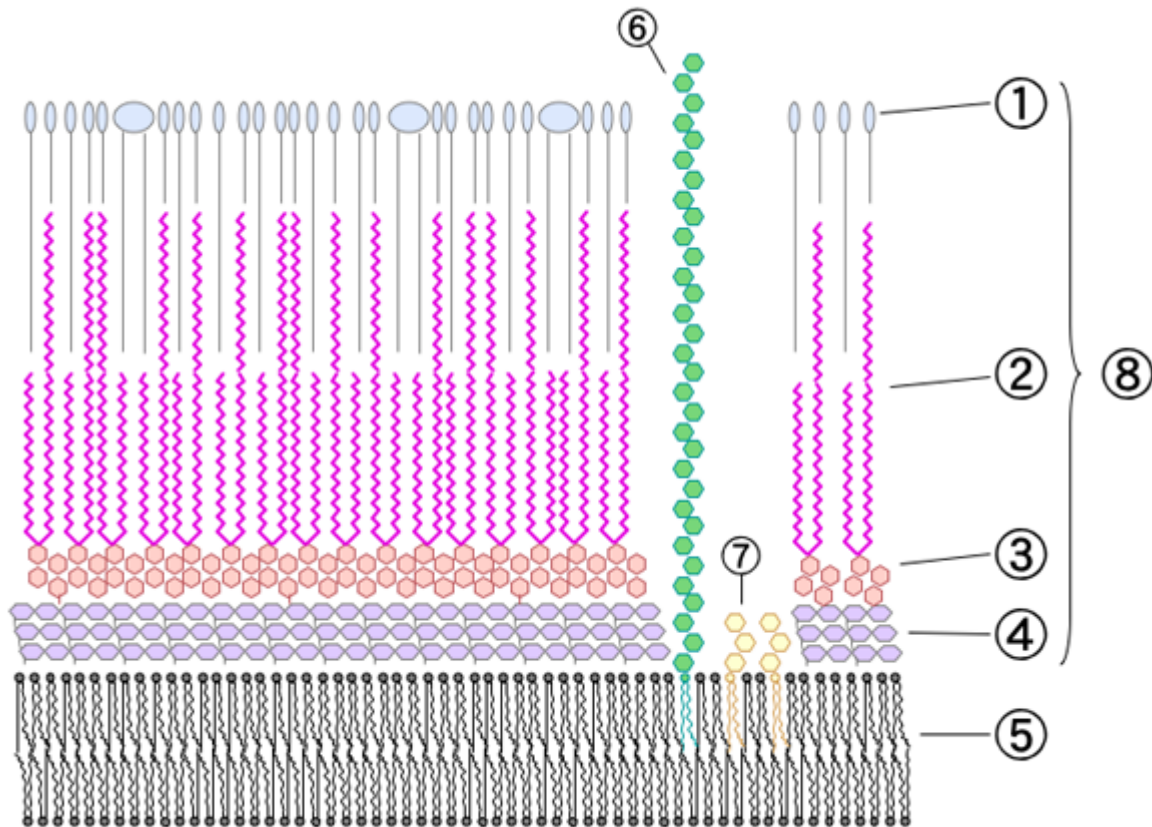
Tartuntatautilain asetuksen (146/2017) mukaan tuberkuloosi luokitellaan yleisvaaralliseksi tartuntataudiksi. Muut mykobakteeritaudit (lepra ja ei-tuberkuloottiset mykobakteeritaudit) ovat valvottavia tauteja (17). Lääkäri tekee tartuntatauti-ilmoituksen tuberkuloosista ja leprasta. Tartuntatauti-ilmoitusta ei tehdä ei-tuberkuloottisesta mykobakteeritaudista (18). Laboratorio raportoi kaikki mykobakteerilöydökset tartuntatautirekisteriin ottamatta kantaa löydöksen kliiniseen

merkitykseen. Ilmoituskäytännöistä johtuen ei-tuberkuloottisen mykobakteeritaudin esiintyvyys ja ilmaantuvuus on hankalasti arvioitavissa.

2.2 Rakenne ja ominaisuudet

Mykobakteerit ovat muodoltaan joko suoria tai lievästi kaareutuvia sauvoja, jotka eivät muodosta itiöitä (4). Ne ovat kooltaan 0,2–0,6 mikrometriä. Mykobakteereita yhdistävä ominaisuus on seinämän vahamaisuus, joka johtuu seinämään kovalentisti kiinnittyneistä 1. lipideistä ja 2. mykolihapoista (kuva 2). Mykolihappokerroksen ansiosta ne kestävät mm. happoja, emäksiä ja alkoholeja säilyttäen seinämän rakenteen (3,4,11).

Mykobakteerien muodon määrittävät seinämää muodostavat kovalentisti toisiinsa sitoutuneet rakennekerrokset: 4. peptidoglykaanikerros, 3. arabinogalaktaanikerros ja 2. mykolihappokerros (kuva 2). Yhdessä ne muodostavat 8. "soluseinän rungon" (CWS I. "*cell-wall skeleton*") (kuva 2), joka ei liukene happokäsittelyssä (3). Mykobakteerien seinämää ympäröi monikerroksinen 4. peptidoglykaanikerros eli mureiinikerros, joka koostuu polysakkaridiketjuista ja niiden välille muodostuvista peptidisilloista (kuva 2). Peptidoglykaanikerroksen päälle on kovalentisti sitoutunut 3. arabinogalaktaanikerros, joka koostuu haaroittuneista heteropolysakkarideista, jonka päälle on vielä kovalentisti sitoutunut yhdenkerroksen paksuinen 2. mykolihappokerros (kuva 2), jolla on vaikutusta myös mykobakteerien taudinaiheuttamiskykyyn (virulenssi) ja taudin syntyyn (patogeneesi) (19). Lisäksi seinämään on kiinnittynyt myös ei-kovalentisti sitoutuneita, happokäsittelyssä poisliukenevia 7. lipidejä (kuva 2) sekä poriineja ja proteiinirakenteita, kuten effluksipumppuja, jotka pumppaavat antibiootteja pois bakteerista (proteiinirakenteita ei ole havainnollistettu kuvassa 2). Effluksipumput liittyvät muun muassa *M. abscessus/chelonae* -kompleksin jäsenille ominaiseen hankalaan lääkeresistenssiin. Mykobakteereista mm. *M. tuberculosis* -ja *M. leprae* -bakteereilla on seinämän päällä uloimpana rakenteena ns. kapseli, joka koostuu enimmäkseen polysakkarideista ja proteiineista ja se tekee niistä ehdottomia patogeeneja, jotka vaativat elävän kudoksen lisääntymiseen (3,4).



Kuva 2: Kaavakuva mykobakteerin seinämän rakenteesta. Numerointien selitykset tekstissä. Kuvan otsikko: Mycobacterial cell wall diagram.png. Kuvan tekijä: Y tambe (Y tambe). Kuvan lähde: https://fi.m.wikipedia.org/wiki/Tiedosto:Mycobacterial_cell_wall_diagram.png. Kuvan Lisenssi: CC BY-SA 3.0, GFDL, CC-by-SA2.5, 2.0, 1.0.

Kasvu ympäristönsä vaatimuksiltaan mykobakteerit ovat ehdottoman aerobisia mikrobeja (11). Mykobakteerien kasvulämpötila on pääasiassa 31–37 °C. Lisäksi osa ei-tuberkuloottisista mykobakteereista voi kasvaa noin 24 °C:ssa. *M. tuberculosis* -kompleksin suosima pH:n optimaalinen alue on 6,4–7. Ei-tuberkuloottiset mykobakteerit taas suosivat happamia, alle 6,4–7 pH:n kasvuympäristöjä (11). Suomen metsämaiden pH on keskimäärin 3,4–5,8 (20) ja Suomen luonnontilassa olevien pohja- ja pintavesistöjen keskimäärin 6–7 (21).

2.3 Mykobakteerien mikrobiologinen diagnostiikka ja lajimääritys

Mykobakteeritautien diagnostiikassa tärkeintä on osata epäillä potilaalla mykobakteeri-infektiota (22). Mikrobiologiset laboratoriotutkimukset mykobakteerien diagnostiikassa perustuvat

värjäykseen, mykobakteeriviljelyyn ja geenimenetelmiin. Suomalaisen lääkäriseuran, Duodecimin toimittamassa Mikrobiologian oppikirjassa mainitaan kuitenkin, että noin neljäsosa mykobakteerinfektioista jää varmistamatta mikrobiologisin menetelmin, jolloin diagnoosi näissä tapauksissa perustuu kliiniseen taudinkuvaan ja hoitovasteeseen (22).

Klassisia mykobakteereja osoittavia värjäysmenetelmiä ovat Zhiel–Neelsenin värjäys sekä Kinyounin värjäys. Muita värjäysmenetelmiä ovat fluoresoivia väriaineita, kuten auramiinia tai akridiinia, hyödyntävät menetelmät. Ensin käytetään väriaineita, jotka tunkeutuvat kaikkiin bakteereihin. Tämän jälkeen näyte käsitellään hapon ja alkoholin seoksella, joka poistaa värin muista bakteereista, jolloin jäljelle jäävät ainoastaan värjäytyneinä haponkestävät bakteerit. Fluoresoivia väriaineita käytettäessä fluoresoivat mikrobit erottuvat selkeämmin, jolloin pienempi suurennos riittää ja mikroskopointiin käytettävä aika lyhenee merkittävästi verrattuna klassiseen menetelmään, jossa joudutaan käyttämään suurta suurennosta (22).

Viljely on värjäystä herkempi, mutta paljon hitaampi menetelmä. Viljelyssä positiivisen tuloksen saamiseen riittää 10–100 bakteeria/ml menetelmästä riippuen, kun taas värjäyksessä tarvitaan runsaasti bakteereita (noin 10^5 bakteeria/ml), mutta esimerkiksi *M. tuberculosis* bakteerin kasvataminen vie jopa 2–6 viikkoa. Yskösnäytteet pyritään dekontaminoimaan ennen viljelyä hapoilla, emäksillä tai aseptisilla aineilla, niin että muut kuin mykobakteerit tuhoutuisivat sekä sitkeä lima hajoaisi. Munapohjainen Löwenstein-Jensenin elatusaine sekä nestemäinen elatusaine kasvuautomaatissa (esim. MGIT) tarjoavat mykobakteerien vaatiman rikkaan kasvualustan. Värjäyksellä ja viljelyllä ei saada osoitettua eri mykobakteerilajeja toisistaan (22). Tähän tarvitaan tunnistusmenetelmiä, joista perinteiset pesäkemorfologiaan, kasvutapaan ja biokemiallisiin ominaisuuksiin perustuvat menetelmät on nykyään korvattu molekyylibiologisilla menetelmillä, joilla haponkestävää sauvaa sisältävien mykobakteeriviljelmien lajintunnistus toteutetaan.

Mykobakteerien lajintunnistuksessa käytetään kaupallisia nukleiinihappohybridisaatiotestejä, joista ensisijainen testi Suomessa on (HainGenoType® Mycobacterium CM). Sillä saadaan tunnistettua mm. *M. tuberculosis* -kompleksin sekä yleisimpiä ei-tuberkuloottisia mykobakteereja mukaan lukien työssäni käsiteltävät *M. abscessus* -kompleksin ja *M. chelonae* lajit. Tarvittaessa tunnistamista jatketaan lisää mykobakteerilajeja tunnistavalla testillä (HainGenoType® Mycobacterium

AS). Mikäli edellä mainituilla kahdella testillä ei ole vielä saatu ei-tuberkuloottista mykobakteerilajia tunnistettua, voidaan se tunnistaa tekemällä 16S rRNA-PCR-tuotteen sekvensointi (8).

M. tuberculosis -kompleksin eri lajit voidaan tunnistaa Hain GenoType® Mycobacterium MTBC -testillä (8). Tämän lisäksi *M. tuberculosis* -kannoille tehdään THL:ssä genotyypitys tuberkuloosin epidemiologista seuranta varten käyttäen kokogenomisekvensointia (23).

2.4 Ei-tuberkuloottisten mykobakteerien lääkeherkkyyksien määrittäminen

Tunnistetuille mykobakteereille tehdään fenotyypiset lääkeherkkyyksimääritykset keskitetysti THL:ssä (24) määrittämällä kannoille MIC-arvo (eng. *minimal inhibitory concentration*, suom. pienin kasvun estävä pitoisuus) tutkittavalle mikrobilääkkeelle, eli selvitetään pienin lääkepitoisuus, joka estää bakteerin kasvun täydellisesti (poikkeuksena sulfatrimetopriimi, jonka MIC-arvo määritetään 80-prosenttisella kasvun estymällä) (25).

Ei-tuberkuloottisille mykobakteereille tehdään lääkeherkkyyksimäärityksiä ainoastaan, kun kyseessä on kliininen mykobakterioosi ja potilaalle suunnitellaan lääkettä. Tällöin hoitoa suunniteltaessa keskeisintä on perinteinen fenotyypinen herkkyyksimääritys. Suurin osa ei-tuberkuloottisista mykobakteerilöydöksistä on kolonisaatioita, jolloin herkkyyksimäärityksiä ei tehdä.

Testatut mikrobilääkkeet THL:n tekemässä fenotyypisessä herkkyyksimäärityksessä hitaasti kasvaville mykobakteereille (sisältää mm. *M. avium* -kompleksin kannat) ovat: amikasiini, doksisykliini, etambutoli, etionamidi, isoniatsidi, klaritromysiini, linetsolidi, moksifloksasiini, rifabutiini, rifampisiini, siprofloksasiini, streptomysiini ja sulfatrimetopriimi (25). Nopeasti kasvaville mykobakteereille (sisältää mm. *M. abscessus/chelonae* -kompleksin kannat) nämä ovat: amikasiini, amoksisilliini/klavulaanihappo, doksisykliini, imipeneemi, kefepiimi, kefoksitiini, keftriaksoni, klaritromysiini, linetsolidi, minosykliini, moksifloksasiini, siprofloksasiini, sulfatrimetopriimi, tigesykliini ja tobramysiini (25).

Pikaherkkyyksimäärityksiä voidaan tehdä kaupallisella nukleinihybridisaatiotestillä (HainGenoType® NTM-DR). Testi tunnistaa *M. avium* -kompleksin kolme tärkeintä lajia (*M. avium*, *M. intracellulare* ja *M. chimeara*) sekä *M. abscessus/chelonae* -kompleksin lajit *M. abscessus* -kompleksi ja *M.*

chelonae sekä *M. abscessus* -kompleksin alalajit *M. abscessus subspecies abscessus*, *M. subsp. bolletii* ja *M. subsp. massiliense*. Se tunnistaa myös määritettävien ei-tuberkuloottisten mykobakteerilajien makrolidi- ja aminoglykosidiresistenssiin vaikuttavia mutaatioita sekä indusoituvaa makrolidiresistenssiä aiheuttavaa mutaatiota (24).

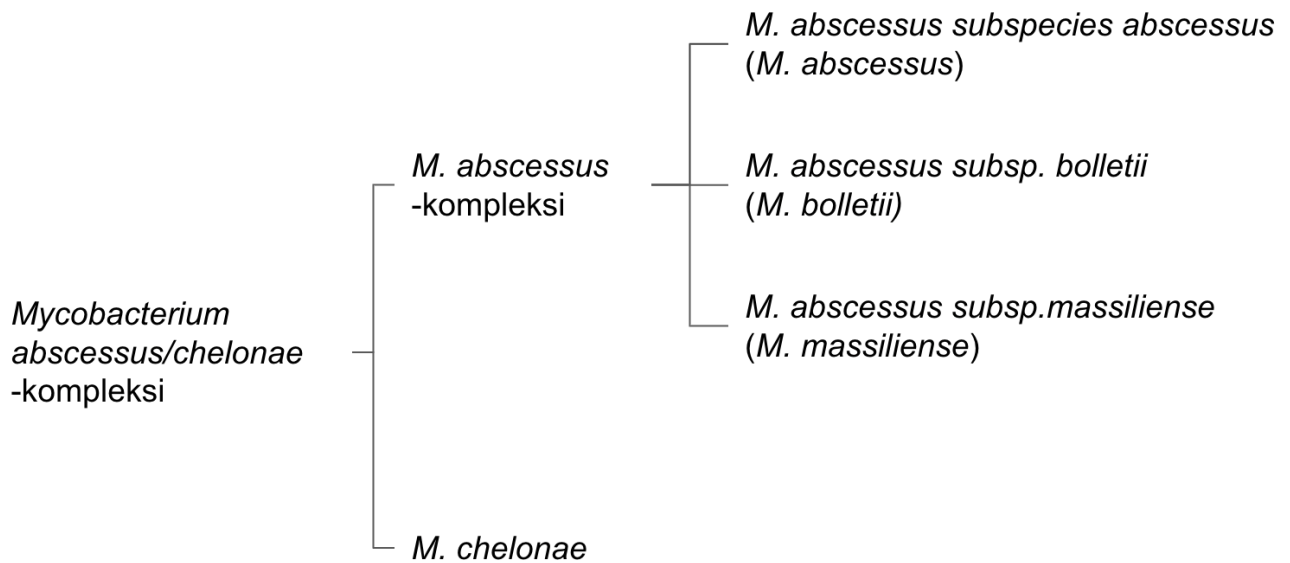
3 *Mycobacterium abscessus/chelonae* -kompleksi

3.1 Tunnistaminen

M. chelonae löydettiin vuonna 1902 ja *M. abscessus* vuonna 1953 (eristettiin polvipaiseesta). Vuoteen 1992 asti lajien katsottiin olevan saman bakteerin alalajeja, jolloin käytössä oli nimitykset *M. chelonae subspecies chelonae* ja *M. chelonae subsp. abscessus*. Vuonna 1992 *M. chelonae* ja *M. abscessus* -kompleksi pystyttiin viimein luotettavasti tunnistamaan toisistaan omiksi lajeikseen geenitekniikalla (26,27). Lajien erottamista voidaan pitää tärkeänä, koska *M. abscessus* -kompleksi on hankalasti hoidettava taudinaiheuttaja (28). Tämän lisäksi *M. abscessus* -kompleksin alalajien tunnistamisella ja nimeämisellä on vielä oma historiansa ja se on vaihdellut vuosien 1992–2011 aikana. Ennen vuotta 2013 julkaistussa kirjallisuudessa *M. abscessus* -kompleksin jäsenten *M. massiliense* ja *M. abscessus* ajateltiin olevan kokonaan kaksi eri bakteerilajia (1,29).

Mycobacterium abscessus/chelonae -kompleksin tunnistaminen on siis tarkentunut vuosien saatossa geenitekniikan kehittymisen ja käyttöönoton myötä, ja *M. abscessus* -kompleksi ja *M. chelonae* ovat nykymääritelmän mukaan kaksi eri bakteerilajia. Tästä huolimatta näistä näkyy yhä monesti käytettävän kirjallisuudessa yhteisnimitystä *Mycobacterium abscessus/chelonae* -kompleksi. Vuosista 2012–2013 lähtien *M. abscessus* -kompleksi on jaettu kolmeen alalajiin geenitekniikkaan perustuvilla tunnistusmenetelmillä: *M. abscessus*, *M. massiliense* ja *M. bolletii* (1,4). Alalajien tunnistamisella voi olla myös hoidon kannalta merkitystä, sillä muun muassa alalajeilla *M. massiliense* ja *M. abscessus*, on hieman erilaiset hoitovasteet ja antibioottiherkkyydet (1).

Mycobacterium abscessus/chelonae -kompleksin tunnistamista ja tarkempaa nimeämistä kliinisistä potilasnäytteistä kliinisen mikrobiologian laboratoriossa on kuvattu kappaleessa 2.3 Mykobakteerien mikrobiologinen diagnostiikka ja lajimääritys.



Kuva 3: Itsetehty havainnollistava kaavakuva *M. abscessus/cheloniae* -kompleksista. Tekstissäni käytetyt lyhenteet suluisa.

3.2 Riskitekijät

M. abscessus -kompleksin jäsenet tunnetaan harvinaisina, mutta hankalahoitaisia keuhkoinfektioita aiheuttavina bakteereina. Historiallisesti opportunistisia taudinaiheuttajia on yleisesti pidetty yleistyneiden infektioiden aiheuttajina pääasiassa immunosuprimoiduilla potilailla, mutta erityisesti keuhkotautia esiintyy myös harvinaisena tavallisen immuunipuolustuksen omaavilla henkilöillä (2).

Yleistyneelle infektiolle altistavat riskitekijät liittyvät yleisimmin immuunijärjestelmän puutoksiin tai muihin häiriöihin, kuten HIV/AIDS sekä geneettiset ei-HIV-peräiset immuunivajaustilat kuten interferoni-gamma ja interleukiini-12 järjestelmien toiminnan puutokset (2).

ADS/IDS:n (American Thoracic Society ja Infectious Disease Society of America) julkaisun mukaan *M. abscessus* -kompleksi (ei alalajien erottelua) aiheutti yli 60-vuotiailla yleisimmin keuhkoinfektion ryhmälle, jolla ei ollut iän lisäksi muita tiedossa olevia altistavia tekijöitä eikä ennestään diagnosoitua keuhkosairautta. Kuitenkin alle 50-vuotiailla ja lähes kaikilla alle 40-vuotiailla keuhkomuotoa sairastavilla oli kuitenkin ennestään jokin keuhkoinfektioille altistava sairaus (5).

Monet keuhkosairaudet ovat keuhkoinfektioille altistavia tekijöitä. Näitä ovat muun muassa krooninen keuhkoahautautauti (COPD), keuhkoputkien laajentumatauti (bronkiektasia), kystinen fibroosi (CF), pölykeuhko (pneumokonioosi), aiemmin sairastettu keuhkotuberkuloosi, rasva-aineiden ja proteiinien kertyminen keuhkorakkuloihin (keuhkoalveolaarinen proteinoosi), interstitiaalinen keuhkosairaus ja ruokatorven motiliteettiin liittyvät ongelmat. Keuhkoputken laajentumatauti voi aiheutua myös *M. abscessus* -kompleksin keuhkoinfektioista (5,14,30).

3.3 Elinympäristö ja tartuntareitti

Vesijärjestelmät, vesihanat, suihkupäät, biologiset- ja synteettiset polymeerit, maapöly, ruoka, lääketieteelliset työvälineet sekä desinfiointiaineestiat voivat kontaminoitua ei-tuberkuloottisilla mykobakteereilla, jolloin niistä tulee mahdollisia tartuntalähteitä tai -välineitä. Sairaalaympäristöissä erityisesti vesijohtovesi on mahdollinen kontaminaation lähde, ja sitä voidaan pitää yleisimpänä ei-tuberkuloottisten mykobakteerien aiheuttamien sairaalainfektioiden tartuntalähteenä (5).

Nopeasti kasvavat mykobakteerit ovat hydrofobisia ja ne kykenevät kiinnittymään pinnoille ja toisiinsa sekä muodostamaan biofilmejä jopa niinkin vaatimattomissa ravinneolosuhteissa kuin puhdas vesijohto. Joustavat ja pehmeät synteettiset polymeerit, kuten polyvinyylidikloridi eli PVC-muovi ja silikonikumi, ovat sopivia materiaaleja ei-tuberkuloottisten mykobakteerien biofilmin muodostukseen (34). Myös selluloosadiasettaatti- sekä polypropyleenipinnoille muodostuu biofilmejä. Biofilmin muodostus parantaa mykobakteerin elinkelposuutta ympäristössä sekä suojaa mykobakteeria antibiooteilta ja desinfiointiaineilta (6,35).

Mycobacterium abscessus/chelonae -kompleksin aiheuttamissa keuhkosairauksissa aerosolit ovat yleisin tartuntamuoto, mutta myös maapöly, veden aspiroiminen, aspiroitu mahan sisältö tai hana-vedellä kontaminoitunut bronkoskooppi saattavat aiheuttaa keuhkosairauden (1,6).

Mycobacterium abscessus/chelonae -kompleksin aiheuttamat iho- ja pehmytkudosinfektiot aiheutuvat yleisimmin haavojen kautta, kuten naulan aiheuttamasta traumasta tai kirurgian jälkeisenä haavainfektiona. Iho- ja pehmytkudosinfektiot voivat tulla myös yleistyneen infektion osana tai seurauksena. Kontaminoituneet verisuonikatetrit ovat aiheuttaneet bakteremioita sairaaloissa. Nopeasti kasvavalla mykobakteerilla kontaminoitunut verisuonikatetri tulee aina poistaa, jos

kyseistä mykobakteeritautia aiotaan hoitaa, koska antibiootit eivät kykene kulkeutumaan kokonaan biofilmin bakteerimassaan, jolloin riittävää antibiootin vaikutusta ei saada aikaan (1,6). Eituberkuloottiset mykobakteerit eivät tartu ihmisestä ihmiseen, toisin kuin *M. tuberculosis*.

3.4 Patogeneesi ja immuunipuolustus

M. abscessus -kompleksi on virulentein nopeasti kasvava mykobakteeri (2). *M. abscessus* -kompleksin on todettu esiintyvän joko ei-virulenttina sileänä muotona tai virulenttina karkeana muotona (2). *M. abscessus* -kompleksi kykenee siis vaihtamaan olomuotoaan kolonisoivan sileän muodon ja virulenttimman invasiivisia mikrokolonioita nauharakenteina muodostavan, kliinistä tautia aiheuttavan karkean muodon välillä (2). Karkea muoto on virulentimpi, koska niillä on kyky kiinnittyä toisiinsa ja muodostaa tiiviitä nauhamaisia rakenteita, jotka vaikeuttavat syöjäsolujen solusyöntiä (19,36). Karkean muodon kyvyn muodostaa nauhoja arvellaan johtuvan mykobakteerin seinämälle ominaisesta suuresta alfa-mykolihappopitoisuudesta, jonka metaboliassa kriittisenä osana näyttäisi olevan dehydrogenaasi-entsyymiä koodaava MAB_4780 -geeni, jota karkea muoto ilmentää. Sileissä ei-virulenteissa muodoissa sekä mutanteissa poistogeenisissä *M. abscessus* -kompleksin bakteereissa alfa-mykolihappopitoisuudet olivat vähäiset, kun taas karkeissa muodoissa pitoisuudet olivat suuremmat (19).

M. abscessus -kompleksi-infektiossa bakteerin karkea muoto aktivoi keuhkon epiteelisolussa Tollin kaltaisen reseptori 2:n (TLR-2) välittämän luontaisen immuunivasteen, mutta sileä muoto ei tätä aktivaatiota saa aikaan (2). TLR-2 aktivoituminen aikaansaa mm. ihmisessä olevan beta 2 defensiinin (HBD-2) ilmentymisen (antimikrobinen peptidi) ja interleukiini-8:n (IL-8) sekä tuumorinekroositekijä-alfan (TNF-alfa) erittymisen. *M. abscessus* -kompleksin patofysiologiassa on samankaltaisuutta *M. tuberculosis* bakteerin ja *M. avium* -bakteerin kanssa mm. granulooman muodostuksen osalta (2). Kun syöjäsolu, kuten makrofagi tai neutrofiili, tunnistaa taudinaiheuttajan, se aloittaa patogeenin solusyönnin (fagosytoosin). Solusyönnissä makrofagi kuroo taudinaiheuttajan kalvorakkulan eli fagosomin sisälle solulimaan. Eräs mekanismi taudinaiheuttajan tuhoamiseksi on patogeenin sisältämän kalvorakkula sulautuminen lysosomiin, jolloin lysosomin sisäiset hydrolaasit pääsevät suoraan tuhoamaan patogeenin rakenteita. *M. abscessus* -kompleksin karkean muodon ilmentämä MAB_4780 -geeni estää fagosomia

sulautumasta lysosomiin, mikä myöskin edistää mykobakteerin selviytymistä makrofagin sisällä (19).

Kun makrofagi on ottanut mykobakteerin sisäänsä solusyönnillä, se alkaa tuottaa ja erittää tulehdusta edistäviä tulehdusvälittäjäaineita eli proinflammatorisia sytokiineja, kuten interleukiini-12:sta (IL-12). IL-12 käynnistää T-imusolujen sekä luonnollisten tappajasolujen (NK-solu) toiminnan. Toimivat T-imusolut ja NK-solut erittävät interferoni-gammaa, joka taas puolestaan lisää makrofagien aktivoitumista ja erilaistumista, jolloin kokonaisuudessa IL-12:sta määrä sekä TNF-alfan tuotanto ja erityis lisääntyvät (37) Näiden synnyntäisten ja hankittujen puolustusjärjestelmän solujen vuorovaikutusten päätteeksi käynnistyvät useat mykobakteeri-infektiota vastaan taistelevat immuunipuolustuksen toiminnot, kuten granulooman muodostuminen sekä lisääntynyt mykobakteerien autofagia (37). Mykolihappokerros lisää mykobakteerin kykyä selviytyä makrofagien sisällä solusyönnin jälkeen. Tämä on olennainen osa mykobakteereille tyypillisessä keuhkogramulooman tai -kyhmyin muodostuksessa (19). Granuloomarakenteessa makrofagien kyky fagosytoida mykobakteereja paranee, mykobakteerien ravinteiden saanti ja elossa pysyminen heikkenevät sekä ne altistuvat granuloomassa antimikrobisille peptideille ja reaktiivisille happiyhdisteille (37).

3.5 Taudinaiheuttajana

Krooninen keuhkosairaus, yleistynyt infektio immunosuprimoiduilla potilailla, iho- ja pehmytkudosinfektiot ja yleisimmin lapsilla esiintyvä pinnallinen imusolmuketulehdus ovat tunnetuimpia eituberkuloottisten mykobakteerien aiheuttamia tauteja (2). Keuhkosairaus on yleisin ja samalla hankalin *M. abscessus* -kompleksin aiheuttama tautimuoto (1,38).

Yleistyneet infektiot esiintyvät yleisimmin HIV-potilailla, joilla HIV on päässyt etenemään vaiheeseen, jossa CD4+ tappaja-T-solujen lukumäärä on tippunut alle 50 kappaleeseen per mikrolitra (5). Muita harvinaisia tautimuotoja ovat keskushermoston infektiot, silmäinfektiot (skleriitti, keratiitti), luuinfektiot (osteitiitit), sydäninfektiot ja kieli-infektiot (glossiitit) (1,4,39).

Hyväkuntoisilla terveillä lapsilla yleisimmät *M. abscessus/chelonae* -kompleksin aiheuttamat taudit ovat kirurgian tai vammojen jälkeiset iho- ja pehmytkudosinfektiot, tai imusolmuketulehdukset. Lasten keuhkoinfektioihin taas liittyy usein riskiä lisäävä krooninen keuhkosairaus, ja yleistyneissä infektioissa on kyse useimmiten immuunipuutteisista lapsista, joilla taustalla on syöpä, elin- tai kudossiirto tai solunsalpaajahoito (40).

Mykobakteerien tunnistusta ja herkkyyskokeita varten viljelynäyte voidaan ottaa lähes mistä tahansa keholla olevasta epäilystä infektiokohdasta. Näyte otetaan ja sitä käsitellään huolellisesti, ettei se kontaminoituisi ympäristön ei-tuberkuloottisilla mykobakteereilla. Yli tunnin viivästyksissä näytettä voidaan säilöä jääkaapissa 4 °C ja pitkissä kuljetuksissa suositellaan näyte pakkaamaan kylmään, vaikkakin mykobakteerit kestävät useita päiviä ilman näitä toimenpiteitä (5).

3.5.1 Hengitystieinfektiot

M. abscessus -kompleksin aiheuttama keuhkoinfektio on erittäin hankalahoitoinen johtuen sen resistenssistä huomattavan monille antibiooteille. Hoito tulisikin aloittaa potilaskohtaisesti kliiniseen arvioon ja infektioiden hoitoon perehtyneen lääkärin, vähintäänkin infektiotautien tai keuhkotautien erikoislääkärin konsultaatioon perustuen huomioiden pitkäaikaisen antibioottihoidon hyötyjä ja haittoja sekä kyseisen potilaan muut sairaudet, ikä ja taudin vakavuus.

M. abscessus -kompleksin aiheuttamassa keuhkosairaudessa lähes kaikilla oireisilla potilailla on kroonista tai toistuvaa yskää. Lisäksi vaihtelevasti esiintyy myös ysköksiä, veriysköksiä, uupumusta, huonovointisuutta, hengenahdistusta, kuumetta, rintakipuja sekä painonlaskua. Oireet yleistyvät taudin edetessä. Koska potilailla on yleisimmin samalla jokin muu keuhkosairaus kuten bronkiektasia, krooninen ahtauttava keuhkosairaus, kystinen fibroosi tai pölykeuhko, onkin erityisen hankalaa arvioida, milloin oireet johtuvat juuri mykobakteerin aiheuttamasta keuhkoinfektioista. Keuhkoja auskultoidessa kuultavat rahinat ja vinkunat saattavat liittyä samanaikaisesti muihin keuhkosairauksiin, eivätkä suoraan paljasta keuhkoinfektiota (5). *M. abscessus* -kompleksin aiheuttama keuhkosairaus on tyypillisesti keuhkojen toimintaa heikentävä kivuton mutta etenevä jatkuvia oireita aiheuttava infektio. Se voi kuitenkin pahimmillaan kehittyä akuutiksi hengityslamaksi (1).

Kun epäillään ei-tuberkuloottisen mykobakteerin aiheuttamaa keuhkoinfektiota, on seuraava vaihe radiologisten kuvausten suorittaminen. Rintakehän ohutleiketietokonetomografiakuvaus (HRCT) on suositeltavaa, koska se helpottaa kyhmyisen bronkiektaattisen ei-tuberkuloottisten mykobakteerin aiheuttaman keuhkosairauden löytymistä, mutta myös pelkkä rintakehän röntgenkuvaus voi olla joskus riittävä (15). Magneettiresonanssikuvausta (MRI) käytetään aina lapsille ja silloin, kun ei haluta altistaa potilasta säteilylle, esimerkiksi raskauden aikana. Kuvauslöydöksenä tulisi olla kyhmy, kyhmyjä, tiivistymiä tai harvemmin onkalo. Kyhmylöydökset yhdessä bronkiektasian kanssa liittyvät useammin ei-tuberkuloottiseen mykobakteeri-infektioon kuin tuberkuloosiin (5).

Keuhkosairauden toteamiseksi on suositeltavaa ottaa kolme yskösnäytettä kolmena eri aamuna. Mikäli potilaalta ei saada ysköstä esimerkiksi bronkiektasia-tapauksessa, suositellaan bronkoskopian käyttöä näytteen ottamisessa. Tarvittaessa otetaan koepala keuhkokudoksesta (5).

Oireiden ja radiologisten löydösten lisäksi tulisi mykobakterioosia epäiltäessä potilaan näytteestä löytyä toistuvasti sama mykobakteeribakteerilaji. Mikrobiologinen varmistus mykobakterioosille katsotaan riittäviksi, mikäli vähintään kahdesta ysköksestä tai yhdestä bronkoskopiolla otetusta näytteestä tai kudospalasta osoitetaan sama ei-tuberkuloottinen mykobakteerilaji (5,15).

3.5.2 Iho- ja pehmytkudosinfektiot

Yleisimmin *M. chelonae* -bakteeri aiheuttaa raajojen iho- ja pehmytkudosinfektioita kuten selluliit-tia ja paiseita (27). *M. abscessus/chelonae* -kompleksin aiheuttamia lukuisia erilaisia kosmeettisten toimenpiteiden jälkeisiä iho- ja pehmytkudosinfektioita on kuvattu maailmalla (1,4,41,42).

Epäiltäessä *M. abscessus/chelone* -kompleksin tai muun ei-tuberkuloottisen mykobakteerin aiheuttamaa iho- tai pehmytkudosinfektiota kerätään näyte ensisijaisesti neula-aspiraatiolla tai kirurgisesti. Jos näyte otetaan vanupuikolla, tulee puikon kärki saturoitua kokonaan märkänesteellä. Kuivumisen välttämiseksi, voidaan näyte tarvittaessa upottaa pieneen määrään steriiliä suolaliuosta (5) tai laittaa bakteerinkuljetusputkeen (ISLABin ohjeesta -TbVi).

Pienet *M. abscessus* -kompleksin aiheuttamat iho- ja pehmytkudosinfektiot paranevat spontaanisti, tarvittaessa paiseen voi kirurgisesti avata ja puhdistaa. Pienen lievän pehmytkudosinfektion spontaani paraneminen voi kuitenkin viedä jopa 12 kuukautta. Vakavissa iho- ja pehmytkudosinfektioissa ja osteomyeliitissä yhdistelmähoito on aiheellinen. Kirurginen hoito on aiheellinen laajoissa infektoissa, paiseissa tai antibioottihoidon tuottaessa hankaluuksia. Infektoituneella alueella olevat vierasesineet, kuten rintaimplantit ja ihonläpäisevät katetrit, poistetaan (5).

3.5.3 Imusolmuketulehdus

M. abscessus/chelone -kompleksin jäsenistä *M. chelonae* -bakteeri on yleisimmin imusolmuketulehduksen aiheuttajana (43). Imusolmuketulehdus tulee yleisimmin terveelle lapselle kaulan, leuanaluksen tai korvan edustan alueelle. Se on yleensä toispuoleinen, mutta se ei ole kivulias, eikä yleensä nosta kuumetta. Kun lapsi tuodaan tutkittavaksi, patti usein jo punoittaa tai sinertää, mikä taas ei ole tyypillistä lateraaliselle kaulakystalle tai kasvaimelle, jotka tulevat kyseeseen erotusdiagnostisina vaihtoehtoina. Usein viimeistään kuukausien kuluessa patti puhkeaa ja rupeaa erittämään. Eritystä voi jatkua kuukausia. Iho umpeutuu itsestään ja paikkaan muodostuu arpi (44).

Lasten ei-tuberkuloottisten mykobakteerien imusolmuketulehdusten hoitovasteissa ei ollut eroa antibioottihoidon ja konservatiivisen lääkkeettömän hoidon väleillä, ja lääkkeetön hoito onkin suositeltavampi vaihtoehto (42,45,46). Antibiooteilla on lisäksi haittavaikutuksia mm. vatsavaivat, kuume ja hammasoireet (45). Imusolmukkeen kirurgisella poistolla on paras hoitovaste, mutta kirurgisessa poistossa vaaroina ovat kasvohermon vaurio tai haavainfektio (yleisimmin *Staphylococcus aureus*) (43).

Ei-tuberkuloottisen mykobakteerin aiheuttaman imusolmuketulehdusten erotusdiagnostiset vaihtoedot ovat muut bakteerit ja virukset, joiden tiedetään aiheuttavan imusolmuketulehdusta. Tällöin sairaus on yleensä akuutti, kuume nousee ja patit ovat todella kipeitä, toisin kuin lievempioireisten ei-tuberkuloottisten mykobakteerien tapauksissa. Viruksen aiheuttamana imusolmuketulehdukset tulevat yleensä molemmille puolille. Myös toksoplasmoosi ja *M. tuberculosis* tulee

muistaa mahdollisina, vaikkakin harvinaisina taudinaiheuttajina. Suomessa *M. tuberculosis* on aiheuttanut imusolmuketulehduksia maahanmuuttajilla (44).

3.6 Yhdistelmä lääkehoidon valinnasta ja toteutuksesta

ATS/ERS/ESCMID/IDSA:n (The American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), The American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA)) sponsoriyhteistyönä julkaisema ohjeisto ei-tuberkuloottisten mykobakteeri-infektioiden hoitoon (7) on hieman ADS/IDS:n (American Thoracic Society ja Infectious Disease Society of America), Griffitin ja ryhmän vuonna 2007 julkaisemaa (5) hoito-ohjetta nykyaisempi. Nykyaikaiset hoito-ohjeet kattavat ei-tuberkuloottisten mykobakteerien keuhkotaudin hoitojen osalta yleisiä ensilinjan hoitoja ja suosituksia. Vaikka ADS/IDS:n julkaisu on vanhempi, se kattaa kuitenkin *M. abscessus/cheloniae* -kompleksin aiheuttamien eri elinkohtaisten infektioiden hoitoja laajemmin. Kliinistä näyttöä *M. abscessus/cheloniae* -kompleksin hoitojen osalta on yhä harvillisen vähän saatavilla. Seuraavat osiot kattavat lyhyesti *M. abscessus/cheloniae* -kompleksin aiheuttaman mykobakteeritaudin hoitoa ja hoitoon liittyviä erityishuomioita.

Ei-tuberkuloottisten mykobakteerien aiheuttamien iho- ja pehmytkudosinfektioiden hoidossa käytettävien antibioottien osalta Kumar tutkimusryhmineen (47) pyrki selvittämään eri antibioottien sopivuutta MIC-määrittämissä menetelmiin perustuvien herkkyysmääritysten mukaisesti, mukaan lukien *M. abscessus/cheloniae* -kompleksi. Heidän tekemässään katsauksessa vain 26 artikkelissa alun perin valikoituneista 39 artikkelista oli tehty herkkyysmääritykset, ja lopulta kirjallisuuskatsausosion päätteeksi analysoitavaksi päättyi vain 12 artikkelia, jotka täyttivät tutkimusryhmän laatutason MIC-herkkyysmääritysten raportoinnin osalta. Tulkittaviksi päättyneissä 12 artikkelissa oli tutkittu yhteensä 90 *M. abscessus* -kompleksin näytettä (ei alalajien erottelua) ja 20 *M. cheloniae* -näytettä. Katsauksessa esitetyt herkkyudet antibiooteille ovat siis keskiarvoja 12 artikkelin tuloksista. Käytössä oli eri antibiootteja laajalti ja osassa oli vain yksi näyte. Katsauksessa käsiteltiin *in vitro* -herkkyksiä. Kumarin ja tutkimusryhmän tekemän katsauksen tulokset esitellään lyhyesti seuraavissa osioissa.

3.6.1 *M. abscessus* -kompleksi

ATS/ERS/ESCMID/IDSA:n (2020) julkaisussa on koottu suosituksia *M. abscessus* -kompleksin keuhkoinfektion hoitoon liittyen. Hoidon alkuvaiheessa on käytetty kahdesta viiteen eri antibiootista koostuvaa yhdistelmä lääkehoitoa, hoidosta vastaavasta asiantuntijasta riippuen. Julkaisuja, joissa verrataan eri yhdistelmä lääkehoitojen tehoa suhteessa hoidon turvallisuuteen, ei ole. Optimaalista hoitoaikaa ja yhdistelmä lääkehoitoa ei ole saatu selville. Useimmille potilaille hoitoaika yhdistelmä lääkehoidolla oli yli 12 kuukautta, sisältäen vähintään kuukauden kestoisen hoitojakson suomensäistä tai -sisäisiä antibiootteja. Hoitoaikaan vaikuttaa mm. *M. abscessus* -kompleksin alalaji (7).

Koska osalle potilaista *M. abscessus* -kompleksin aiheuttama keuhkotauti jää krooniseksi, voidaan sairautta parantavan hoidon sijaan pyrkiä tavoitteellisesti elämänlaadun parantamiseen. Hoidon aloitus ja suunnittelu tulisi tehdä potilaskohtaisesti ottaen huomioon hoidon mahdolliset hyödyt ja haitat huomioimalla, esim. potilaan muut sairaudet ja ikä, taudin vakavuus, lääkitykset ja hoitoon käytettävien antibioottien pitkäaikaisen käytön haittavaikutukset. Pelkkä ei-tuberkuloottisen mykobakteerin aiheuttaman hengitystieinfektion diagnoosi ei ole yksistään vielä riittävä peruste aloittaa antibioottihoitoja. Ennen hoidon aloitusta on tärkeää tehdä varsinaiset fenotyyppiset lääkeherkkyyismääritykset. Fibroottisia keuhkosairauksia sairastaville hoidot aloitetaan usein välittömästi, sillä ei-tuberkuloottinen mykobakteeritauti assosioituu heillä korkeampaan kuolleisuuteen. Nodulaarista bronkiektasiaa sairastavilla ei-tuberkuloottiset mykobakteeritaudit taas etenevät hitaasti, eikä niillä ole todettu olevan tilastollista merkitystä kuolleisuuteen (5).

Makrolideille herkille kannoille suositellaan makrolideja sisältävää yhdistelmä lääkehoitoa. Makrolideille resistenttien kantojen, jotka sisältävät indusoituvan erm(41) C28 -geenin, ja mutanttien kantojen, jotka sisältävät rrl mutatoituneen geenin, hoidoksi voidaan käyttää makrolideja niiden immunomodulaaristen vaikutusten vuoksi, mutta niitä ei silloin voida laskea osaksi yhdistelmä lääkehoitoa, johon kuuluu vain bakteeria tappavat aktiivisena antibioottina tehoavat lääkkeet. Vähintään kolmea tai useampaa *in vitro* herkkyysiin perustuvaa aktiivista antibioottia tulisi käyttää hoidon alkuvaiheessa. Hoito tulisi suunnitella hoitoon perehtyneitä lääkäreitä konsultoiden (infektio- lääkäri tai keuhkotautien erikoislääkäri). *M. abscessus* -kompleksin keuhkoinfektion osalta laboratorion herkkyysmääritysten (*in vitro*) ja kliinisten hoitotulosten (*in vivo*) välillä on kliinisesti

sovellettava korrelaatio ainakin makrolidien ja amikasiinin osalta. *In vitro* suonensisäisistä antibiooteista tehokkaita ovat amikasiini, imipeneemi, kefoksiitiini ja tigesykliini ja *in vitro* suun kautta otettavista vaihtoehtoisia ovat makrolidit, oksatsolidinonit (linetsolidi) ja klofatsimiini. Klofatsimiinilla on todettu synerginen yhteisvaikutus amikasiinin ja makrolidien kanssa *in vitro*. Lisäksi klofatsimiini estää amikasiinille resistentin *M. abscessus* -kompleksin kantojen ilmaantumista *in vitro*. Suonensisäisiä antibiootteja sisältävän alkuhoidon jälkeen on suositeltavaa jatkaa hoitoa 2–3:lla suunkautta otettavalla antibiootilla. Pitkissä hoitjaksoissa myös antibioottihoitojen jaksottaminen voi olla suositeltavaa, toki asiantuntijan arvion mukaan (7). Systeeminen amikasiini on munuaistoksinen ja ototoksinen (5). Inhaloitava amikasiini on varteenotettava vaihtoehto hoitamaan *M. abscessus* -kompleksin keuhkoinfektiota (48).

ATS/ERS/ESCMID/IDSA:n (2020) julkaisussa on tarkemmin erikseen taulukoituna ei-tuberkuloottisten mykobakteeri-infektioiden keuhkotaudin hoidossa käytetyt antibiootit ja annossuositukset. Kyseinen taulukko on varmasti hyvä apu hoitoon perehtyvälle lääkärille (7).

Parantavan hoidon onnistumisen todennäköisyys *M. abscessus* -kompleksin keuhkoinfektiossa on paras, kun keuhkoinfektio on selkeästi ja paikallisesti rajautunut (fokaalinen). Tällöin voidaan hoitaa antibiootein ja kirurgisesti. Ennen keuhkon kirurgista resektiota potilasta hoidetaan antibiootein infektion hillitsemiseksi (5).

Kumarin ja työryhmän tekemän kirjallisuuskatsauksen mukaan parhaat antibioottiherkkyydet MIC-määrittäisiin perustuen *M. abscessus* -kompleksin aiheuttamissa iho- ja pehmytkudosinfektioissa olivat seuraavat perustuen 90 näytteeseen: klofatsimiini 100 % (63/63), tigesykliini 100 % (63/63), klaritromysiini 97,7 % (88/90), amikasiini 95,5 % (86/90), ja linetsolidi 80 % (61/76) (47). Kumarin tutkimusryhmä teki myös omat MIC-herkkyydsmääritykset kolmelle *M. abscessus* -kompleksin bakteerinäytteelle (kaksi kirurgian jälkeisestä haavainfektioista ja yksi rintapaiseesta): näissä näytteistä MIC-herkkyydsmäärittäisiin perustuen kaikki (3/3) olivat lähtökohtaisesti herkkiä klaritromysiinille, amikasiinille ja linetsolidille. Levofloksasiinille todettiin lääkeherkkyys kahdessa näytteessä (2/3) (47).

3.6.2 *M. chelonae*

ADS/IDS:n julkaisemissa hoito-ohjeissa (5) *M. chelonae* bakteerin hoito kuvataan suoraviivaisemmaksi kuin *M. abscessus* -kompleksin. *M. chelonae* bakteerilla esiintyy antibioottiresistenssiä makrolideille (rrl MUT1 geeni) sekä aminoglykosideille (rrs MUT 1 geeni), minkä tunnistaminen kuuluu osaksi mm. HainGenoType® NTM-DR testiä (49). ADS/IDS:n mukaan *in vitro* herkkyudet *M. chelonae* bakteerille olivat: tobramysiini 100 %, klaritromysiini 100 %, linetsolidi 90 %, imipeneemi 60 %, amikasiini 50 %, klofatsimiini ja doksisykliini 25 %, ja siprofloksasiini 20 %. *M. chelonae* on resistentti kefoksitiinille (5).

ADS/IDS:n ohjeiden (5) mukaan vakavissa *M. chelonae* bakteerin aiheuttamissa iho- ja pehmytkudosinfektioissa vähintään neljä kuukautta kestävä yhdistelmä lääkehoito on tarpeen hyvän hoitutuloksen saavuttamiseksi sekä makrolidiresistenssin (klaritromysiini, atsitromysiini) riskin pienentämiseksi. Osteomyeliitissä kuusi kuukautta kestävä yhdistelmä lääkehoito on suositeltavaa. Kirurgiset toimenpiteet ovat tarpeen laajalle levinneissä infektioissa ja paiseissa. Vierasesineet tulee poistaa infektoituneelta alueelta (5).

Kumarin ja työryhmän tekemän kirjallisuuskatsauksen mukaan parhaat antibioottilherkkyudet MIC-määrittämiseen perustuen *M. chelonae* bakteerin aiheuttamissa iho- ja pehmytkudosinfektioissa olivat seuraavat perustuen 20 näytteeseen: klofatsimiini 100 % (13/13), tigesykliini 100 % (13/13), ja tobramysiini 92,3 % (12/13) (47).

3.7 *M. abscessus/chelonae* -kompleksin hoidon erityishuomioita

M. abscessus/chelonae -kompleksiin kuuluvat *M. abscessus* -kompleksi (*M. abscessus*, *M. bolletii*, *M. massiliense*) ja *M. chelonae*. *M. abscessus* ja *M. bolletii* sisältävät erytomysiiniresistenssimetylaasi (erm) -geenin, joka ilmetessään aiheuttaa hoidonaikana indusoituvaa makrolidiresistenssiä (klaritromysiini, atsitromysiini). Laboratoriossa tämän voin havaita vähintään 14 päivän MIC-määrittämisellä tai huomattavasti nopeammin valmistuvilla alustavilla lääkeherkkyksiä osoittavilla pikageenitesteillä. *M. abscessus* ei kuitenkaan aina ilmennä erm-geeniä, jos kyseessä on erm(41) T28 -geeni-variantti, mutta *M. bolletii* alalajilla erm-geeni poikkeuksetta ilmentyy. *M. massiliense* alalaji ei ilmennä erm(41)-geeniä, mutta mutatoitunut rrl-geeni voi silti aiheuttaa sillä resistenssin

makrolideja vastaan (7). Lisäksi on huomioitava *M. abscessus* -kompleksin jäseniltä pikageenites-teillä tutkittava rrs-geenin mutaatio, joka aiheuttaa aminoglykosidiresistenssin (kanamysiini, amikasiini, gentamysiini). *M. abscessus* -kompleksin ja *M. chelonae* -bakteerin lääkehoito eroavat toisistaan. Lähtökohtaisesti *M. chelonae* on helpommin hoidettavissa kuin *M. abscessus* -kompleksin kannat. *M. massiliense* on *M. abscessus* -kompleksin jäsenistä helpoiten hoidettavassa, koska sillä on pienin potentiaali lääkeresistensseihin. Varsinaisten herkkyysmääritysten ja/tai pikageenitestien tulisi ohjata tehokkaan yhdistelmä-lääkehoidon nopeaa valintaa. *M. abscessus* -kompleksin aiheuttamassa keuhkotaudissa ainakin seuraavien antibioottien herkkyudet tulisi testata: makrolidit, amikasiini, imipeneemi, kefoksitiini, tigesykliini, linetsolidi ja klofatsimiini (7).

4 Pohdinta

Yleisesti tärkeintä mykobakteeritautien diagnostiikassa on osata epäillä potilaalla mykobakteerin aiheuttamaa tautia. *M. abscessus* -kompleksin aiheuttama keuhkoinfektio on hyvin hankalahoitoinen, potilaalle vaarallinen ja jää usein hoidoista huolimatta krooniseksi. Tämän hiljalleen etenevän keuhkotaudin tunnistaminen on hankalaa ja pitkälle edenneessä keuhkoinfektiossa granuloomat ja/tai onkalot ovat saattaneet kasvaa suuriksi, ja bakteerit ovat saattaneet muodostaa kudokseen runsaita ja tiiviitä pesäkkeitä, jolloin tehokkaatkaan mikrobilääkkeet eivät pääse pureutumaan infektiotalueelle riittävässä määrin. Lisäksi keuhkot voivat olla pitkän tulehduksen johdosta myös osittain vaurioituneet. Keuhkokudosta voi olla myös hankala operatiivisesti resekoida laajoilta alueilta ilman merkittävää haittaa ja riskiä potilaalle etenkin, jos infektiio ei ole paikallinen. Tällaisissa tapauksissa, joissa tauti on edennyt hiljalleen pitkälle ja aiheuttanut vähä vähältä eneneviä oireita, voi olla tarpeen tyytyä infektiion rajoittamiseen esimerkiksi jaksottaisilla hoidoilla aggressiivisen parantavan hoidon sijasta. Keuhkotaudin tunnistaminen vaatii usein laajoja sairaalatutkimuksia jo pelkästään erotusdiagnostiikan takia. Ohutleiketietokonetomografiatutkimus on suositeltava keuhkojen rakenteellisten muutosten ja laajuuden havaitsemiseksi. Diagnostiikassa ja lääkehoidon aloittamisessa mikrobinäytteet ja niistä tehtävät varsinaiset fenotyyppiset lääkeherkkyysmääritykset ovat lääkehoidon kulmakivi. *M. abscessus/chelonae* -kompleksin ollessa kyseessä vaikuttaisi hyödylliseltä suorittaa herkkyysmääritykset ainakin seuraaville antibiooteille: amikasiini, atsitromysiini, tobramysiini, klaritromysiini, linetsolidi, imipeneemi, kefoksitiini, klofatsimiini ja tigesykliini.

Aihe oli haastava sillä *M. abscessus/chelonae* -kompleksin jäsenten nimeämisessä ja eri alalajien huomioimisessa oli useissa tutkimuksissa tarkkuuseroja ja mahdollisesti myös puutteita. Lisäksi aiheen harvinaisuus teki aiheesta hankalasti muotoiltavan selkeäksi kokonaisuudeksi. Tutkimukseni oli kirjallisuuskatsaus, jossa esittelin muun muassa mykobakteerien mikrobiologista diagnostiikkaa, laji- ja lääkeherkkyysmäärittystä sekä eri tautimuotoja lyhyesti. Aihetta rajaamalla olisi mahdollista keskittyä tarkemmin esimerkiksi juuri tietyn tautimuodon hoitamiseen. Erityisesti laajoja kliinisiä tutkimuksia tarvittaisiin lisää aiheesta. Esimerkiksi klofatsimiinia, joka on Suomessa erityislupavalmisteenä, ei ole sisällytetty THL:n nopeasti kasvaville mykobakteereille tehtäviin lääkeherkkyysmäärittämiin. Kuitenkin kirjallisuuden mukaan klofatsimiini voisi olla yksi hyödyllinen lääkevaihtoehto mm. hankalahoitaisen *M. abscessus* -kompleksin aiheuttaman taudin yhdistelmähoitoon sisällytettäväksi.

Mykobakteereiden lääkeherkkyysmäärittäykset ovat hitaita, kasvatus kestää viikkoja. Pikaeräherkkyysmäärittäysten käyttäminen ei-tuberkuloottisten mykobakteeritautien kohdalla Suomessa on vähäistä ja niitä käytetään lähinnä tuberkuloosin kohdalla. Mykobakterioosien mikrobilääkehoito perustuu pitkälti empiiriseen kliiniseen tietoon. Molekyylibiologisesti geeniteknologisin pikamenetelmin resistenssitekijöitä tutkimalla voidaan mahdollisesti tulevaisuudessa hoitoa pyrkiä suuntaamaan paremmin jo heti alussa ja pyrkiä välttämään tehoamattomien antibioottien käyttö. Näin voidaan vähentää hoidon aikana kehittyviä lääkeresistenttejä mykobakteerikantoja.

Lähteet

1. Lee MR, Sheng WH, Hung CC, Yu CJ, Lee LN, Hsueh PR. *Mycobacterium abscessus* Complex Infections in Humans. *Emerg Infect Dis* 2015;21:1638-1646.
2. To K, Cao R, Yegiazaryan A, Owens J, Venketaraman V. General Overview of Nontuberculous Mycobacteria Opportunistic Pathogens: *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium abscessus*. *J Clin Med* 2020;9:2541.
3. Daffé M, Reyrat JM. *The Mycobacterial Cell Envelope*. Washington, DC: ASM Press 2008, s. 3–9.
4. Jorgensen JH, Pfaller MA. *Manual of Clinical Microbiology*. (11). Washington, Yhdysvallat: ASM Press 2015, s. 536–595.
5. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, ym. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:367–416.
6. El Helou G, Viola GM, Hachem R, Han XY, Raad II. Rapidly growing mycobacterial bloodstream infections. *Lancet Infect Dis* 2013;13:166–174.
7. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ Jr, Andrejak C, Böttger EC, Brozek J, Griffith DE, Guglielmetti L, Huitt GA, Knight SL, Leitman P, Marras TK, Olivier KN, Santin M, Stout JE, Tortoli E, van Ingen J, Wagner D, Winthrop KL. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. *Eur Respir J* 2020;56:2000535.
8. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos. 2020. Mykobakteerien lajimääritys. Saatavilla [www-muodossa osoitteessa: https://thl.fi/fi/web/infektiotaudit-ja-rokotukset/taudit-ja-torjunta/taudit-ja-taudinaiheuttajat-a-o/mykobakteeri/mykobakteerien-lajimaaritys](https://thl.fi/fi/web/infektiotaudit-ja-rokotukset/taudit-ja-torjunta/taudit-ja-taudinaiheuttajat-a-o/mykobakteeri/mykobakteerien-lajimaaritys). (Luettu 24. lokakuuta 2022).
9. Kustannus Oy Duodecim. 2022. Duodecimin sanakirjat. Saatavilla [www-muodossa osoitteessa: https://www.terveysportti.fi/apps/sanakirjat/selaus/105980/A](https://www.terveysportti.fi/apps/sanakirjat/selaus/105980/A). (Luettu 21. lokakuuta 2022).
10. Uibu T, Kellomäki L, Järvenpää R, Vuento R, Lumio J. Ei-tuberkuloottinen mykobakteeritauti – vaikea diagnoosi ja hankala hoito. *Duodecim* 2005;121:1176–1183.
11. Heikkinen T, Järvinen A, Meri S, Vapalahti O, Vuopio J. *Mikrobiologia*. Helsinki ja Turku: Kustannus Oy Duodecim 2010.

12. World Health Organization. 2021. Tuberculosis (TB). Saatavilla [www-muodossa osoitteessa: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis). (Luettu 14. toukokuuta 2022).
13. World Health Organization. 2022. Leprosy. Saatavilla [www-muodossa osoitteessa: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leprosy](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leprosy). (Luettu 14. toukokuuta 2022).
14. Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin Chest Med* 2015;36:13–34.
15. Stout JE, Koh WJ, Yew WW. Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis* 2016;45:123–34.
16. Jaakola S, Lyytikäinen O, Rimhanen-Finne R, Salmenlinna S, Savolainen-Kopra C, Liitsola K, Jalava J, Toropainen M, Nohynek H, Virtanen M, Löflund J, Kuusi M. Tuberkuloosi. Teoksessa Salmiinen M (toim.) *Tartuntataudit Suomessa 2016*. Helsinki: THL 2017, s. 41–42.
17. Valtioneuvoston asetus tartuntataudeista. 146/2017. Annettu Helsingissä 9.3.2017. Saatavilla sähköisesti osoitteessa: <https://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2017/20170146>.
18. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. 2018. Ilmoitettavat taudit ja mikrobit - Infektiotaudit - THL. Saatavilla [www-muodossa osoitteessa: http://www.thl.fi/fi/web/infektiotaudit/seuranta-ja-epidemiati/tartuntatautirekisteri/ilmoitettavat-taudit-ja-mikrobit](http://www.thl.fi/fi/web/infektiotaudit/seuranta-ja-epidemiati/tartuntatautirekisteri/ilmoitettavat-taudit-ja-mikrobit). (Luettu 25. tammikuuta 2018).
19. Halloum I, Carrère-Kremer S, Blaise M, Viljoen A, Bernut A, Moigne VL, ym. Deletion of a dehydratase important for intracellular growth and cording renders rough Mycobacterium abscessus avirulent. *Proc Natl Acad Sci* 2016;113:4228–4237.
20. Starr M, Tamminen P. Suomen metsämaiden happamoituminen. Geol Tutkimuskeskus Tutkimusraportti - Geol Surv Finl Rep Investig 1992;115:7-14.
21. Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto. Talousvesiasetuksen soveltamisohje - Osa III Enimmäisarvojen perusteet. pH. Helsinki ja Rovaniemi: Valvira 2018, s. 27.
22. Soini H, Järvinen A, Vasankari T. Mykobakteerien aiheuttaminen infektioiden diagnostiikka. Teoksessa Heikkinen T, Järvinen A, Meri S, Vapalahti O, Vuopio J (toim.) *Mikrobiologia*. Helsinki ja Turku: Kustannus Oy Duodecim 2022.
23. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. 2019. M. tuberculosi kompleksin genotyypitys. Saatavilla [www-muodossa osoitteessa: https://thl.fi/fi/web/infektiotaudit-ja-rokotukset/taudit-ja-torjunta/taudit-ja-taudinaiheuttajat-a-o/mykobakteeri/m.-tuberculosi-kompleksin-genotyypitys](https://thl.fi/fi/web/infektiotaudit-ja-rokotukset/taudit-ja-torjunta/taudit-ja-taudinaiheuttajat-a-o/mykobakteeri/m.-tuberculosi-kompleksin-genotyypitys). (Luettu 24. lokakuuta 2022).
24. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. 2019. Mykobakteerien lääkeresistenssin pikamääriytykset.

Saatavilla www-muodossa osoitteessa: <https://thl.fi/fi/web/infektiotaudit-ja-rokotukset/taudit-ja-torjunta/taudit-ja-taudinaiheuttajat-a-o/mykobakteeri/mykobakteerien-laakeresistenssin-pika-maaritykset>. (Luettu 25. lokakuuta 2022).

25. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. 2022. Mykobakteerien lääkeherkkyysien määrittäminen. Saatavilla www-muodossa osoitteessa: <https://thl.fi/fi/web/infektiotaudit-ja-rokotukset/taudit-ja-torjunta/taudit-ja-taudinaiheuttajat-a-o/mykobakteeri/mykobakteerien-laakeherkkyysien-maaritys>. (Luettu 14. toukokuuta 2022).

26. Brown-Elliott BA, Wallace RJ. Clinical and Taxonomic Status of Pathogenic Nonpigmented or Late-Pigmenting Rapidly Growing Mycobacteria. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:716–746.

27. Akram SM, Bhimji SS. *Mycobacterium Chelonae*. Treasure Island, Florida, Yhdysvallat: StatPearls Publishing 2017.

28. Petrini B. *Mycobacterium abscessus*: an emerging rapid-growing potential pathogen. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 2006;114:319–328.

29. Benwill JL, Wallace RJ. *Mycobacterium abscessus*: challenges in diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27:506–510.

30. Kendall BA, Winthrop KL. Update on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. *Semin Respir Crit Care Med* 2013;34:87–94.

31. Al-Anazi KA, Al-Jasser AM, Al-Anazi WK. Infections Caused by Non-Tuberculous Mycobacteria in Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Oncol* 2014;4:311.

32. Appelgren P, Farnebo F, Dotevall L, Studahl M, Jönsson B, Petrini B. Late-onset posttraumatic skin and soft-tissue infections caused by rapid-growing mycobacteria in tsunami survivors. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2008;47:11-16.

33. Thomson R, Tolson C, Carter R, Coulter C, Huygens F, Hargreaves M. Isolation of Nontuberculous Mycobacteria (NTM) from Household Water and Shower Aerosols in Patients with Pulmonary Disease Caused by NTM. *J Clin Microbiol* 2013;51:3006–3011.

34. Neu L, Bänziger C, Proctor CR, Zhang Y, Liu WT, Hammes F. Ugly ducklings-the dark side of plastic materials in contact with potable water. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2018;4:7.

35. Bryant JM, Grogono DM, Rodriguez-Rincon D, Everall I, Brown KP, Moreno P, ym. Emergence and spread of a human-transmissible multidrug-resistant nontuberculous mycobacterium. *Science* 2016;354:751–757.

36. Bernut A, Herrmann JL, Kissa K, Dubremetz JF, Gaillard JL, Lutfalla G, ym. *Mycobacterium*

abscessus cording prevents phagocytosis and promotes abscess formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:943–952.

37. Wu UI, Holland SM. Host susceptibility to non-tuberculous mycobacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2015;15:968–980.

38. Piersimoni C, Scarparo C. Pulmonary infections associated with non-tuberculous mycobacteria in immunocompetent patients. *Lancet Infect Dis* 2008;8:323–334.

39. Ko JH, Kang CI, Cho SY, Ha YE, Lee NY, Kim SJ, ym. *Mycobacterium abscessus* glossitis. *Lancet Infect Dis* 2017;17:1098.

40. Sabin AP, Ferrieri P, Kline S. *Mycobacterium abscessus* Complex Infections in Children: A Review. *Curr Infect Dis Rep* 2017;19:46.

41. Atkins BL, Gottlieb T. Skin and soft tissue infections caused by nontuberculous mycobacteria. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27:137–45.

42. Cai SS, Chopra K, Lifchez SD. Management of *Mycobacterium abscessus* Infection After Medical Tourism in Cosmetic Surgery and a Review of Literature. *Ann Plast Surg* 2016;77:678–82.

43. Zimmermann P, Tebruegge M, Curtis N, Ritz N. The management of non-tuberculous cervicofacial lymphadenitis in children: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2015;71:9–18.

44. Salo E, Renko M, Koivunen P, Heiskanen-Kosma T, Mertsola J, Nokso-Koivisto J, ym. Lasten atyyppiset mykobakteeri-infektiot lisääntyvät. *Lääketieteen Aikakauskirja Duodecim* 2011;127:979–986.

45. Lindeboom JA. Conservative wait-and-see therapy versus antibiotic treatment for nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in children. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2011;52:180–184.

46. Moe J, Rajan R, Caltharp S, Abramowicz S. Diagnosis and Management of Children With *Mycobacterium abscessus* Infections in the Head and Neck. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg* 2018;76:1902–1911.

47. Kumar C, Shrivastava K, Singh A, Chauhan V, Varma-Basil M. Skin and soft-tissue infections due to rapidly growing mycobacteria: An overview. *Int J Mycobacteriology* 2021;10:293–300.

48. Yagi K, Ishii M, Namkoong H, Asami T, Iketani O, Asakura T, ym. The efficacy, safety, and feasibility of inhaled amikacin for the treatment of difficult-to-treat non-tuberculous mycobacterial lung diseases. *BMC Infect Dis* 2017;17:558.

49. Hain Lifescience GmbH. GenoTypeVER 1.0 NTM-DR Instructions for Use. Nehren, Saksa:

Hain LifeScience 2015.

