

אבחון וטיפול במיקובקטריה לא שחפתית

נכתב על-ידי:

ד"ר דניאל בן דיין	פרופ' עמוס אדלר
ד"ר טל לביא	ד"ר ריה כהן
ד"ר רונזא נג'אר	ד"ר מיכל מאיר
ד"ר סיון פרל	ד"ר דריו פרייס
פרופ' מיכל שטיינברג	פרופ' גליה רהב

בשם:

החברה הישראלית לשחפת ומיקובקטריה
האיגוד הישראלי לרפואת ריאות
האיגוד הישראלי למחלות זיהומיות
האיגוד הישראלי לרפואת ילדים
החברה הישראלית לסיסטיק פיברוזיס

ינואר 2026



הנחיות קליניות מתפרסמות ככלי עזר לאנשי צוות רפואי ואינן באות במקום שיקול דעתו/ה בכל מצב נתון

גילוי נאות (קשר מסחרי/עסקי/כלכלי לנושא המסמך): **ד"ר דריו פרייס**, בין השנים 2024-2025, יועץ חברת ורטקס, בנושא טיפול בסיסטיק פיברוזיס

כתיבה:

איגוד ריאות

ד"ר ריה כהן, מכון ריאות ומרכז CF, מרכז רפואי כרמל
ד"ר סיון פרל, מכון ריאות, מרכז רפואי יצחק שמיר
ד"ר דניאל בן דיין, מכבי שירותי בריאות
פרופ' מיכל שטיינברג, מכון ריאות ומרכז CF, מרכז רפואי כרמל

איגוד ריאות ילדים

ד"ר דריו פרייס, יחידת ריאות ילדים ומרכז CF, מרכז רפואי שניידר

האיגוד למחלות זיהומיות

ד"ר רונזא נג'אר, יחידה למחלות זיהומיות, מרכז רפואי כרמל
פרופ' עמוס אדלר, מעבדה מיקרוביולוגית, מרכז רפואי איכילוב
פרופ' גליה רהב, יחידה למחלות זיהומיות, מרכז רפואי שיבא

החברה למחלות זיהומיות בילדים

ד"ר מיכל מאיר, יח' למחלות זיהומיות ילדים, מרכז רפואי רמב"ם

רוקחות

ד"ר טל לביא, יחידה לרוקחות קלינית ומרכז CF, מרכז רפואי כרמל

תוכן העניינים

4	מבוא
5	שכיחות וזנים בישראל
5	אבחון
5	אבחון מחלה ריאתית מ NTM
6	אבחון מיקרוביולוגי של מחלה ריאתית עקב NTM
7	זיהוי מין ה NTM
7	בדיקת רגישות לאנטיביוטיקה (AST)
8	טיפול
8	ההחלטה האם לטפל ובאיזה מתאר
9	טיוב הטיפול במחלות הרקע
10	מתאר הטיפול
11	טיפול ב MAC
11	טיפול ב M. simiae
12	טיפול ב M. abscessus
14	זנים אחרים וזיהומים מעורבים
18	טבלה מס' 2: תרופות בשימוש ל זיהום ע" NTM
23	מחלה ריאתית מ NTM באוכלוסיות מיוחדות
23	חולי cystic fibrosis וחולי Primary Ciliary Dyskinesia
24	טיפול במחלת MAC סיסטמית
24	ניטור תופעות לוואי
25	הנחיות מעקב בחולה המטופל תרופתית ל NTM
26	טיפול במחלה עמידה-refractory
26	טיפול לא תרופתי
28	סיכום

מבוא

מיקובקטריות שאינן שחפתיות - Non-tuberculous mycobacteria (NTM) הינה קבוצת חיידקים סביבתיים, שניתן למצואם באדמה ובמים באזורים נרחבים בעולם. NTM שייכים למשפחת המיקובקטריות, מתגים גראם חיוביים, אארוביים שזמן דור החיידק שלהם הינו כ 20-24 שעות. משפחת המיקובקטריות מחולקת לקומפלקס השחפת, NTM וחיידק הצרעת.

ההיארעות, ההימצאות והתמותה מ-NTM עולה בכל העולם (ראה פרק- שכיחות וזנים בישראל). נכון לשנת 2025 שכיחות זיהומי NTM בארה"ב עולה על שכיחות שחפת.

NTM גורמים למחלות באתרים רבים בגוף, האתר השכיח ביותר הוא הריאות, אך ניתן לראות זיהומים בעור, בלוטות לימפה, זיהום ממושט ועוד.

NTM כוללים יותר מ-180 מינים. החלוקה הקלאסית של NTM היא לפי Runyon על פי קצב גדילת (התרבות) החיידקים כ"איטי" (מעל לשבוע ימים עד להופעת מושבה בתרבות מוצקה) או "מהיר" (5-7 ימים ליצירת מושבה), ונוכחות או היעדר פיגמנט. דוגמאות למיקובקטריות הגדלות לאט הן *M. Mycobacterium avium complex (MAC)*, *M. simiae*, *M. marinum*. ועוד. מיקובקטריות הגדלות מהר כוללות *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* (1,2). ישנן מיקובקטריות פתוגניות שבידודן מאתר קליני מעיד תמיד על קיום מחלה (כגון אלה שמוזכרות מעלה) וישנן כאלה שבידודן אינו מעיד על קיום מחלה אלא על קונטמינציה או קולוניזציה למשל *M. gordonae*, *M. mucogenicum*.

ניתן גם למיין את ה-NTM על פי אתר המחלה בו הן גורמות למחלה: הפתוגן השכיח ביותר בגרימת מחלה ריאתית הוא MAC ובנוסף *M. kansasii* ו *M. abscessus*. לימפאדניטיס נגרמת בעיקר על ידי *M. MAC*, *M. scrofulaceum*, *M. haemophilum*. זיהומים עוריים נגרמים על ידי *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. marinum*. מחלה סיסטמית נגרמת על ידי *M. MAC* ובחולי איידס על ידי *M. haemophilum*, *M. kansasii*.

גורמי הסיכון לתחלואה בחיידקים אלו משתנים על פי מקום הזיהום. המחלה השכיחה ביותר היא מחלת ריאות כתוצאה מ-NTM ונגרמת בעיקר בחולים עם מחלות ריאה כרוניות כמו ברונקיאקטוז, COPD, cystic fibrosis ומחלות ריאה נוספות. בין הפתוגנים השכיחים הגורמים למחלה ריאתית הם בעקר *M. abscessus*, *M. MAC*. לאחרונה אנו עדים לעליה בשכיחות של זיהומים ריאתיים הנגרמים על ידי *M. simiae*. שעד לאחרונה נחשב יותר כחיידק הגורם קולוניזציה ולא מחלה. (ראה פרק נפרד). מלבד זיהום ריאתי, זיהום במיקובקטריה לא שחפתית ייתכן כזיהום ממושט בחולים מדוכאי חיסון ובזיהום בפצע ניתוחי.

בניגוד לחיידק השחפת שהינו אחד החיידקים המדבקים ביותר ומחייבים בידור אויר של החולים, NTM אינם עוברים בין בני אדם ואין צורך בבידוד של חולים אלו. התפרצויות של NTM שתוארו מיוחסות לזיהום של מקורות מים- למשל, בחדרי אשפוז- ולא הוכח כי קיימת הדבקה ישירה מאדם לאדם.

מאחר שמרבית הפתוגנים הגורמים למחלה ריאתית מ-NTM יכולים להתיישב בדרכי הנשימה ולא דווקא לגרום למחלה, יש קושי בהגדרה אחידה לאבחון מחלה ריאתית מ-NTM בשונה ממצב של נשאות או זיהום חולף (ראה פרק: אבחון).

הטיפול בזיהומי NTM מסובך. בראש ובראשונה, בדיקות רגישות במעבדה אינן מנבאות הצלחה קלינית, ועל כן, גם חיידק המוגדר כרגיש לתכשיר אנטיביוטי עשוי שלא להגיב לטיפול. גדילתם האיטית בנוסף למנגנוני אלימות שונים של החיידקים מאפשרת סבילות לאנטיביוטיקה וכן יצירת עמידויות תוך כדי טיפול. על כן, מקובל לטפל במשלב תרופות הניתנות לפרקי זמן ארוכים. קבלת ההחלטה על תחילת טיפול תרופתי במחלה ריאתית כתוצאה מ-NTM גם היא קשה וכמובן תלויה בסוג הפתוגן ובמצב המאחסן. קיימים פתוגנים כמו *M. kansasii* בו תמיד מקובל לטפל ופתוגנים אחרים בהם ההחלטה הטיפולית אינה אחידה, זאת לאור התגובה החלקית לטיפול, תופעות הלוואי של התרופות השונות, ההיענות הנמוכה לטיפולים ממושכים וחזרת המחלה לאחר סיום הטיפול. (3-5).

מטרת הנחיות קליניות אלו היא לסכם את הידוע והמקובל בעולם אודות האבחון והטיפול בזיהומים מ-NTM תוך דגש על הזנים השכיחים בישראל ואודות מתארי הטיפול בארץ ההנחיות גובשו ביוזמת החברה הישראלית לשחפת ומיקובקטריה ובשיתוף האיגודים לרפואת ריאות (מבוגרים וילדים), מחלות זיהומיות (מבוגרים וילדים), רפואת ילדים, והחברה הישראלית לסיסטיק פיברוזיס. ההנחיות מיועדות לרופאים מטפלים, רוקחים, וגורמי הנהלה בקופות החולים ומשה"ב. ההנחיות מבוססות על המקובל בספרות העולמית, רשימה ביבליוגרפית מומלצת לעיון והעמקה נמצאת בסוף המסמך.

שכיחות וזנים בישראל

שכיחותה של מחלה ריאתית הנגרמת ממיקובקטריה שאינה שחפתית (NTM-pulmonary disease, NTM-pd) הינה נתון שקשה להעריך. זאת משום, שלא כל בידוד של מיקובקטריה מבטא מחלה ריאתית, וכן בשל היעדר חובת דיווח על תחלואה ממיקובקטריה לא שחפתית, בשונה משחפת. מנתונים בעולם ידוע, כי שכיחותה של מחלה ריאתית ממיקובקטריה לא שחפתית עולה בהדרגה (6, 7). עלייה זו עשויה להיות מוסברת בחלקה מעלייה במודעות ובשיעור האבחון (בשל שיפור בזמינות מכשירי CT, בדיקות מיקרוביולוגיות) אולם גם משקפת עלייה אמיתית בתחלואה המיוחסת למספר גורמים, ביניהם- הזדקנות האוכלוסייה, עלייה בשכיחות תחלואה מדכאת חיסון, וכן גורמים סביבתיים כמו הצפות והתחממות גלובלית (6).

לאחרונה התפרסמו סקירות של בידודי מיקובקטריה שאינה שחפתית בישראל, וכן מחקר אשר בדק הסתמנות קלינית ורנטגנית של חולים עם בידודים של מיקובקטריה בצפון הארץ. מחקר זה העריך כי היארעות מחלה ריאתית ממיקובקטריה לא שחפתית הינה בין 1.7-2 מקרים ל 100,000 אוכלוסיה בכלל המדינה. בהערכה של 5 מיליון מבוגרים בישראל ב 2024, מספר זה מתורגם לכ- 100 מקרים חדשים לשנה בישראל (8). אולם, בהתאם למגמת העלייה בהיארעות, צפוי כי מספר זה יעלה. עוד נמצא, כי הזנים השכיחים הגורמים למחלה ריאתית הינם זני ה- MAC- *Mycobacterium avium complex* ו- *M. simiae* (8) השכיחות הגבוהה של *M. simiae* בישראל דומה לזו המתוארת במדינות נוספות במזרח התיכון (9,10), אולם בשונה מהשכיחות הנמוכה בארה"ב ואירופה (11). התייחסות לפתוגניות ולטיפול ב- *M. simiae* מתוארת בפרק נפרד במסמך זה.

אבחון

אבחון מחלה ריאתית מ NTM

אבחנה של מחלת ריאות מ NTM מצריכה חשד קליני גבוה וביצוע בדיקה מיקרוביולוגית ייעודית. על פי רוב החשד עולה במטופלים עם מחלת ריאות כרונית כגון בرونכיאקטזיות או COPD אך לעתים מתפתחת מחלה ריאתית גם במטופלים ללא מחלת ריאות ידועה, ויש להעלות חשד לאבחנה זו אם קיימים סימפטומים מתאימים ממושכים כמתואר להלן, או ממצאים כביטרים בהדמיית ריאות.

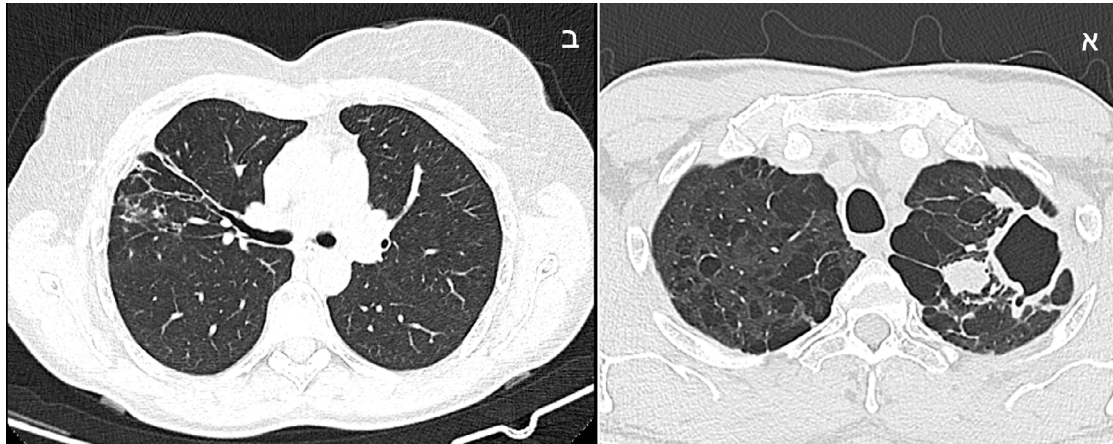
אבחנת המחלה מתבססת על שילוב של א. קליניקה אופיינית, ב. ממצאים בהדמייה, ג. הוכחה מיקרוביולוגית - צמיחה של מיקובקטריה בדגימות ליחה או שטיפה ברונכיאלית (2,12,13).

א. קליניקה אופיינית למחלה ריאתית מיקובקטריאלית איננה ספציפית ויכולה לכלול: שיעול, ליחה, קוצר נשימה וגניחת דם, וכן תסמינים מערכתיים כגון חום, עייפות, ירידה במשקל והזעות לילה. על פי רוב התסמינים ממושכים - שבועות עד חודשים- לפני האבחנה. היות ורבים מן הסובלים מזיהום ב- NTM הינם חולים במחלת ריאות כרונית, פעמים רבות קשה להבדיל אם הסימפטומים של המטופל נובעים ממחלת הרקע או מהזיהום ב- NTM. לכן, חשוב להתייחס במיוחד לשינוי ממצב בסיס או מצב קודם וכן להימצאות של תסמינים סיסטמיים כגון ירידה במשקל והזעות לילה המחזקים את החשד למחלה ריאתית מיקובקטריאלית משמעותית. כמו-כן, יש לשלול סיבות אחרות העלולות לגרום לאותה הסתמנות, במיוחד צמיחה של מזהמים אחרים כגון שחפת, פסאודומנס, או אספרגילוס.

ב. הדמייה מתאפיינת בשתי תמונות עיקריות: האחת של מחלה ברונכיאקטטית נודולרית - כלומר עם ברונכיאקטוזות וקשריות בגדלים שונים, והשנייה של מחלה קביטרית, הכוללת כמובן קביטציות, אך בדרך כלל נלווים גם ממצאים נוספים כגון קשריות. בנוסף בשני המצבים הנ"ל, לממצאים אלו מתלווים גם קונסולידציות ותמטים.

תמונה מס' 1: שתי צורות של מחלה ריאתית מ-NTM: א. תסנינים ומחילה (קביטציה) בחולה עם MAC. ב. מחלה נודולרית- ברונכיאקטטית בחולה עם *M. simiae*.

ג. אבחנה מיקרוביולוגית מחייבת שתי צמיחות לפחות של אותה מיקובקטריה משתי תרביות כיח נפרדות, או צמיחה אחת משטיפה ברונכיאלית או ביופסיה ריאתית.



תמונה מס' 2: קריטריונים לאבחנת מחלה ריאתית מ-NTM:



אבחון מיקרוביולוגי של מחלה ריאתית עקב NTM

הערה מתודולוגית: רוב המידע הקיים בנושא זה הוא מתודולוגי-מיקרוביולוגי ואילו המידע בנוגע לתועלת הקלינית בביצוע הבדיקות השונות הוא מועט ביותר.

לפיכך, רוב ההמלצות אינן מבוססות על מחקרים קליניים, אלא על שילוב בין מחקרים מעבדתיים ודעת מומחים.

1. אבחון NTM מדגימות נשימתיות:

1א. תרבות ומשטח ישיר: דגימות מדרכי נשימה תחתונות (דנ"ת) המתקבלות לתרבות של NTM מעובדות בהליך אשר נועד לאפשר תרבות של שחפת. מאחר וכך, שיטות התרבות והמשטח הישיר צריכות להיעשות באופן שיבטיח ראשית תנאים אופטימליים לגילוי של שחפת כמפורט גם בנוהל משה"ב (https://www.gov.il/BlobFolder/policy/mhb-cl44011-2/he/files_circulars_mhb_MHB_CL44011_2.pdf). תנאים אלו מתאימים ברוב המקרים גם לתרבות של NTM, ולכן אין מקום לביצוע התאמה ספציפית של תנאי התרבות (כגון- טמפרטורת ומשך ההדגרה, סוג המצע) לשם תרבות של NTM. במקרים מיוחדים בהם קיים חשד ל-NTM ספציפי הדורש תנאי גדילה מיוחדים (כגון- טמפרטורת הדגרה של 45 מעלות ב-*M. xenopi*) ניתן לפנות בבקשה להתאים לשם כך את תנאי התרבות, בנוסף להליך המעבדתי הרגיל.

1ב. שימוש ב-PCR ישירות מדגימות דנ"ת: במקרים בהם קיים חשד קליני גבוה למחלה ריאתית מיקובקטריאלית, ובעיקר כאשר המשטח הישיר חיובי, מומלץ לבצע PCR לזיהוי של שחפת. בדיקות מולקולאריות לזיהוי של NTM ישירות מדגימות דנ"ת קיימות, ומבוססות בערכות מסחריות או כפרוטוקולים של המעבדה המבצעת את הבדיקה. בדיקות אלו שונות זו מזו במידת הדיוק הפילוגנטי המתקבל (בחלקן - אפיון כללי בלבד או ברמת הקומפלקס הפילוגנטי) והן במדדים האנליטיים שנמצאו. לא פורסמו מחקרים אשר בדקו את התוחלת הקלינית של השימוש ב-PCR, בהשוואה לתרבות. לשימוש בבדיקות אלו מספר בעיות: 1. חלק מהבדיקות מחייבות הרצה במקביל של מספר ריאקציות (14) או שאינן מסוגלות להבדיל בין מיני NTM שונים; 2. בניגוד לשחפת, זיהוי של NTM בדגימות דנ"ת, בתרבות ולא כל שכן ב-PCR, אינו מעיד בהכרח על מחלה קלינית ולכן המשמעות של תוצאה חיובית אינה ברורה; 3. לחלק מהבדיקות רגישות נמוכה יחסית (14) (15) אשר אינה מאפשרת לשלול זיהום ב-NTM. מסיבות אלו, שימוש שגרתי בשיטות מולקולאריות ישירות מדגימות דנ"ת אינו מומלץ, למעט במקרים בהם החשד הקליני והמעבדתי הוא גבוה מאוד, כגון במצב בו המשטח הישיר מדגימת דנ"ת חיובי ו-PCR לשחפת שלילי.

2. זיהוי מין ה-NTM:

2א. התוויות לבדיקה: לידיעת מין ה-NTM חשיבות רבה, וזאת מאחר ולמין ה-NTM ישנה חשיבות מבחינת הבנת המשמעות הקלינית (16), לצורך בחירת טיפול אנטיביוטי אמפירי (17) ולצורך מעקב אחר מטופלים עם זיהום קודם. לפיכך, יש לבצע זיהוי לרמת המין (species) בכל צמיחה של NTM.

2ב. שיטת הבדיקה: מערכות MALDI-ToF מסחריות מאפשרות כיום יכולת זיהוי לרמת המין הזמינה כמעט לכל מעבדה. מאגר הנתונים עליו מבוססות מערכות אלו הולך ומתרחב אך עדיין קיימים מינים אשר אינם נמצאים בו. במקרים בהם לא מתקבל זיהוי במערכת MALDI-ToF, מומלץ לבצע את הזיהוי בשיטה מולקולרית, כגון על בסיס ריצוף הגנים *hsp65* או *rpoB* (18). זיהוי תת-המין ב-*M. abscessus* שהוא משמעותי מבחינת רגישות החיידק למקרולידים ניתן לביצוע באמצעות ריצוף הגן *erm* (19). עם זאת, מידע זה מתקבל גם מבדיקת הרגישות עצמה ולפיכך אינו הכרחי לצורך טיפול.

3. בדיקות רגישות לאנטיביוטיקה (AST):

3א. אינדיקציה לביצוע הבדיקה: המשמעות של תוצאות AST אינה ברורה בחלק ניכר מזיהומי NTM, בשל מיעוט המידע לגבי המתאם בין תוצאות הבדיקה לתגובה הקלינית ולעיתים אף הימצאות מידע על היעדר מתאם כזה (20). עם זאת, יש לדעתנו חשיבות בביצוע שגרתי של AST בכל מקרה שבו הוחלט על מתן טיפול אנטיביוטי מהסיבות הבאות: 1. מיעוט התרופות הזמינות לצורך הטיפול מחייב את מירב הנתונים לשם קבלת ההחלטה הטיפולית; 2. מעקב אחר התפתחות עמידות במהלך הטיפול ו-3. חשיבות לאיסוף מידע מעבדתי לשם ניתוח עתידי של המתאם המעבדתי עם התוצאה הקלינית. מאחר והבדיקה עצמה אינה פשוטה לביצוע ואינה זולה, ניתן להשהות את ביצוע בדיקת ה-AST עד לקבלת ההחלטה הטיפולית ובלבד שהזן שבדודד יישאר זמין לבדיקה למשך חודשיים לפחות ממועד דווח התוצאה.

3. שיטת הבדיקה: השיטה המומלצת ל-AST הן עבור NTM מהירי-צמיחה (RGM) והן עבור איטי-צמיחה (SGM) הינה broth microdilution (BMD) (2). שיטה זו מומלצת ומפורטת במסמכי ה-CLSI M24-Ed 3 (פרוטוקול) ו-M24S-Ed 2 (ערכי סף לדווח); לא קיים מסמך הנחיות אירופאי (EUCAST) מקביל, אך מפרסומי העבודה המתבצעת לגיבוש הנחיות דומות עולה כי ההמלצה על השיטה עצמה תהיה זהה (21). העמדת בדיקת BMD in-house אינה פרקטית ומועדת לכשלי איכות ולכן בחירה בשיטה מסחרית מבוססת MIC היא הכרחית.

מבין השיטות המסחריות, השיטה המתוקפת ביותר היא באמצעות ערכות הבדיקה של Sensititre, שאף נמצאות בשימוש ע"י EUCAST (21). קיימות שתי ערכות של שיטה זו להן אישור CE-IVD, עבור RGM ו-SGM (https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/SLOMYCOI), וכן ערכות נוספות להן לא קיים אישור כזה (נכון לכתובת ההנחיות). ערכות אלו כוללות מספר קבוע של תרופות לבדיקה שנועדו לתת מענה רחב לכל אחת משתי הקבוצות ולכן אינן מאפשרות בחירה ספציפית או הוספה של תרופות לבדיקה (כגון, clofazimine). למרות ששיטה זו פשוטה יותר לביצוע ביחס ל-BMD in-house, היא מורכבת יחסית לביצוע. שיטות gradient methods, כגון Etest, מתאימות לבדיקה של RGM בלבד. שיטה זו קלה יותר לביצוע, מאפשרת בחירה של האנטיביוטיקות לבדיקה ולכן גמישות רבה יותר בביצוע הבדיקה. עם זאת, במחקר מתודולוגי רב מרכזי דווח על שונות בין מרכזית רבה בחלק מהאנטיביוטיקות שנבדקו (22). לכן, ישנה חשיבות רבה לביצוע תיקוף מלא טרם יישום של השיטות המוזכרות כמו גם לשימוש שוטף בבקורות איכות, כולל חיצוניות. ככלל, ביצוע AST ל-NTM הינו מורכב ולכן אינו מומלץ לביצוע בכל מעבדה אלא רק במעבדות שבהן נפח הבדיקות הוא מספק לצורך צבירת ניסיון ומיומנות (17).

ג. דווח ואינטרפרטציה של תוצאות הבדיקה: בהשוואה לחיידקים שכחים יותר ואף לשחפת, המידע הקיים לגבי הקורלציה בין תוצאות ה-AST לתגובה הטיפולית הינו מועט ביותר ומוגבל למספר קטן של שילובי מחולל-תרופה: מקרולידיים ואמיקצין ב-*M. avium complex* ו-*M. abscessus* וריפמפיין ב-*M. kansasii* (23). לגבי *M. simiae* השכיח בישראל אין כלל מידע. למרות מיעוט המידע הקיים, אנו סבורים שיש לבדוק ולדווח את התוצאות בכל מקרה בו הוחלט על טיפול ב-NTM, וזאת מהנימוקים שפורטו בסעיף 3 ומאחר וממילא התרופות שנבדקות נקבעות ע"פ הרכב ערכת הבדיקה. הדווח צריך לכלול את ערכי ה-MIC ואת הקטגוריה (R-resistant/I-intermediate/S-sensitive), אם הוגדר לגבי המחולל והתרופה בהנחיות ה-CLSI. יש לציין כי מסמך ה-CLSI M24S-Ed 2 מגדיר ערכי סף לדווח עבור מספר גדול של שילובי מחולל-תרופה, הרבה מעבר למוזכר למעלה, כולל עבור כלל ה-RGM. לאור מיעוט המידע התומך בהנחיות אלו, ההתייחסות הקלינית המומלצת היא להסתמך על הדווח המעבדתי בשילובי המחולל-תרופה המוזכרים למעלה ובשאר המקרים מומלץ לכלול את הדווח המעבדתי כחלק אחד בלבד במערך השיקולים בבחירת הטיפול. במקרים בהם לא מוגדר ערך סף לדווח אך התרופה עשויה להיות רלבנטית לטיפול (לדוגמה, ethambutol בחלק מה-SGM), ניתן להתייעץ עם אנשי המעבדה לגבי ערכי סף מקבילים בחיידקים אחרים (כגון, בשחפת).

טיפול

ההחלטה האם לטפל ובאיזה מתאר

לאחר שנעשתה אבחנה של מחלה ריאתית קלינית על פי הקריטריונים המקובלים, נדרשת החלטה האם להתחיל בטיפול אנטיביוטי או להמשיך מעקב קליני בלבד. לא בכל מקרה של אבחנת מחלה ריאתית משנית לזיהום ב-NTM נדרש טיפול אנטיביוטי. מומלץ כי המשלב התרופתי ומשך הטיפול ייקבע בהתייעצות ודיון משותף בין רופא/ה מומחה/ית למחלות ריאה, מחלות זיהומיות ורוקח/ת או פרמקולוג/ית קלינית, וזאת במיוחד בבדידו חיידקים עמידים למאקרולידיים.

ההחלטה האם ומתי להתחיל טיפול בזיהום ריאתי של מיקובקטריות אטיפיות מושפעת ממספר גורמים: (12,23)

- חומרת המחלה והיקפה - עומס התסמינים הקליניים, עומס מיקרוביולוגי, ומידת נרחבות התהליך הריאתי בהדמיה. (הנחיות 2) (IDSA) ממליצות להתחיל בטיפול בסמוך, ככל האפשר, למועד האבחנה (בניגוד למדיניות של watchful waiting), בעיקר במטופלים עם משטחי כיח חיוביים באבחנה ו/או מחלה קביטרית, אך יש לשקול כל מקרה לגופו.
- הסיכון להתקדמות המחלה - גורמי סיכון ידועים להתקדמות מחלה הם מחלה קביטרית ומשטחים חיוביים, אך גם מצב תזונתי ירוד, ו-BMI נמוך (24). הוכחה של התקדמות מחלה תוך כדי מעקב (הופעת ממצאים חדשים בהדמיית ריאות או החמרת תסמינים) תתמוך בהתחלת טיפול.
- נוכחות מחלות רקע - בין אם מחלת רקע ריאתית (ברונכיאקטזיות, CF, COPD ועוד), או מחלת רקע המשפיעה על מערכת החיסון (מחלות הכרוכות בדיכוי חיסוני או טיפול תרופתי מדכא חיסון). צורך אפשרי בעתיד בהשתלת ריאות גם הוא מהווה שיקול בהחלטה להתחיל טיפול. כמו כן, יש להעריך את הסיכון בתופעות לוואי אפשריות בהקשר למחלות רקע קיימות (מחלה כלייתית, כבדית, הפרעות ראייה או שמיעה ועוד).
- מטרות הטיפול - שיפור תסמינים ואיכות חיים, או ארדיקציה של החידק
- סוג המיקובקטריה - מידת הפתוגניות של החידק, צפי להצלחה או כישלון טיפולי (ראה פירוט בהמשך)
- העדפת המטופל

לפני התחלת טיפול יש להעריך את התועלת הצפויה ממנו לעומת הסיכון ותופעות הלוואי הצפויות מהטיפול. במקרים מסוימים יש להעדיף מעקב ארוך טווח אחר תסמינים, שינויים בהדמיה ומעקב תרבות, על פני התחלת טיפול במועד סמוך לאבחנה. בכל מקרה, יש לשקול מהו הגורם להחמרה הקלינית: האם התלקחות של מחלת הרקע, מחוללים נוספים, המיקובקטריה או שילוב של מספר כגורמים גם יחד.

ההחלטה על התחלת הטיפול צריכה להתקבל בדיון משותף בין המטפל למטופל, תוך דיון בתופעות הלוואי האפשריות, שיעור הצלחת הטיפול, התועלת הצפויה מהטיפול, והאפשרות להישנות הזיהום.

בדרך כלל, מומלץ לבסס את ההחלטה על המשטר הטיפולי על רגישויות in vitro של החידק, ולכן ההחלטה הטיפולית תתקבל רק לאחר קבלת אנטיביוגרם של החידק. רק במקרים נדירים בהם יש אינדיקציה דחופה להתחלת טיפול במשלב אנטיביוטי למיקובקטריה על רקע מצב מסכן חיים - ניתן להתחיל בטיפול אמפירי עוד לפני קבלת תשובות אנטיביוגרם.

בכל חשד לצמיחה של מיקובקטריה ובוודאי לאחר זיהוי של משטח ישיר חיובי, יש להימנע ממתן טיפול באזיתרומיצין או מקרולידיים אחרים כטיפול בודד.

טיוב הטיפול במחלות הרקע

במקביל להחלטה על התחלת הטיפול, יש לטייב את הטיפול במחלות הרקע ככל הניתן. לעתים טיוב הטיפול הכרוני במחלת הרקע עשוי לייתר טיפול אנטיביוטי במחלה ריאתית מ-NTM.

ברונכיאקטזיות - טיוב הטיפול האחזקתי, הכולל היגינת דרכי נשימה על ידי אינהלציות סיליין היפרטוני ופיזיותרפיה נשימתית לפינוי הפרשות, טיפול בתת-תזונה אם קיים, טיפול במחוללים נוספים (לדוגמת פסאודומנס).

CF - טיוב הטיפול בהיגינת דרכי אויר תוך מתן דגש על שיפור טכניקה ואינטנסיביות של פיזיותרפיה נשימתית, מתן מודולטור של CFTR במקרים מתאימים, ניהול הטיפול האנטיביוטי עבור זיהומים נשימתיים אחרים (25), שיפור איזון סוכרת, שיפור מצב תזונתי, טיפול ברפלוקס קיבתי-ושטי (26).

באם קיים טיפול מדכא חיסון ברקע - ניהול מיטבי של תרופות מדכאות חיסון - הפחתת מינון או החלפת תרופות מדכאות חיסון תוך היוועצות בצוות רב-תחומי.

מתאר הטיפול

מרבית המטופלים יכולים לקבל את הטיפול במסגרת אמבולטורית, במרפאות בית חולים או בקהילה, על ידי מומחה במחלות ריאה או מחלות זיהומיות.

יש מספר אינדיקציות לאשפוז מטופלים עם זיהומי ריאה על ידי מיקובקטריות אטיפיות:

1. אי ספיקה נשימתית - כשל נשימתי אקוטי, היפוקסמיה
2. המופטיזיס מסיבית
3. כשל רב-מערכתי או ספסיס (בעיקר במדוכאי חיסון)
4. מצב תזונתי ירוד המצריך טיפול תמיכתי באשפוז
5. סיבוכים הדורשים טיפול באשפוז
6. צורך בטיפול תוך-וריד כשאינן אפשרות למתן ביתי או בתחילת הטיפול
7. צורך בניטור תכוף של תופעות לוואי (הפרעה בתפקודי כלייה, אנזימי כבד)
8. מצבים נוספים של מורכבות פסיכוסוציאלית ובתאום עם משפחת המטופל

טיפול תוך-וריד ביתי - בכל קופות החולים קיימת אפשרות למתן טיפול תוך-וריד בבית המטופל, אחרי אשפוז או ללא אשפוז כלל. במקרים בהם יש צורך למתן טיפול תוך-וריד ממושך, יש לדאוג לגישה תוך-ורידית תוך מזעור סיכון לזיהום- למשל, על ידי החדרת צנתר מרכזי, כולל בגישה היקפית (PICC (peripherally inserted central catheter).

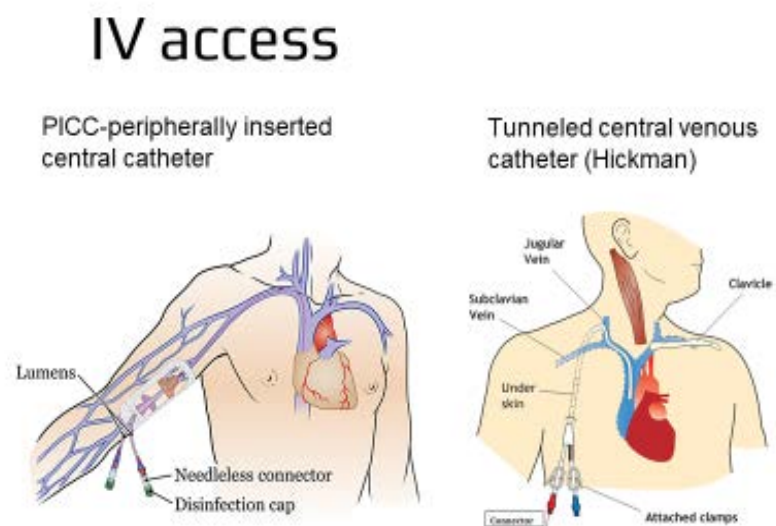
תמונה מס' 3

א. סוגי צנתר תוך-וריד למתן ארוך טווח של אנטיביוטיקה.

ב. דוגמה למזלף אנטיביוטיקה ביתי. שחרור התרופה ממיכל גמיש בלחץ שלילי על פי זמן שנקבע מראש.



ב



א

טיפול ב-MAC

MAC -Mycobacterium avium complex- הינו שילוב של המינים *M. avium*, *M. intracellular*, *M. chimera*. מחוץ למזרח התיכון אלו המינים הנפוצים ביותר הגורמים למחלה ריאתית מ-NTM, ועל כן רוב המחקר והידע מתבסס על מינים אלו.

מאקרולידים מהווים את התכשיר החשוב ביותר לטיפול ב-MAC, ורגישות מעבדתית למאקרולידים מהווה גורם פרוגנוסטי חשוב להצלחת הטיפול. קווים מנחים של מס' איגודים אירופאים ואמריקאים ממליצים טיפול במשלב תרופות הכולל מאקרוליד במינים רגישים למאקרוליד (23). מבין המאקרולידים, אזיתרומיצין עדיף על קלריתרומיצין בשל נוחות, תופעות לוואי ואינטראקציות בין תרופתיות מופחתות.

בנוסף למאקרולידים, קיימת מחלוקת האם לטפל בתוספת תכשיר אחד או שני תכשירים נוספים. מקובל לתת טיפול באטמבוטול עם או בלי תוספת ריפמפיין או קלופזמין. בהקשר הזה, להלן מובאות הנחיות וסקירת ספרות בנושא.

קווים מנחים בינלאומיים משנת 2020 ממליצים על שלוב של שתי תרופות בנוסף למאקרוליד על מנת למנוע התפתחות עמידות אליו: אטאמבוטול בתוספת ריפמפיין/ריפמבוטין או קלופזמין. מסיבה זו, חשוב לשלול מחלה ריאתית ממיקובקטריה לא שחפתית ע"י תרבויות כיח לפני התחלת טיפול במאקרוליד בחולים עם ברונכיאקטזיות. לגבי תפקיד ריפמפיין או ריפמבוטין בטיפול ב-MAC הדעות חלוקות. קיימים מחקרים לפיהם ריפמפיין אינו תורם למיגור MAC או למניעת התפתחות עמידות למאקרוליד (27) ואף מקטין את ריכוז המאקרוליד בדם בשל אינטראקציות בין-תרופתיות (28). קיימים מחקרים מבוקרים, פרוספקטיביים אקראיים או רטרוספקטיביים, המשווים משטר של שתיים לעומת שלוש תרופות. מטא-אנליזה שסיכמה מחקרים אלו מצאה כי אין נחיתות למשטר של שתי תרופות (מאקרוליד ואטאמבוטול) לעומת שלוש תרופות מבחינת תגובה מיקרוביולוגית ומבחינת התפתחות עמידות למאקרולידים (4). מחקר נוסף פרוספקטיבי כפול סמיות המשווה משטר של שתי תרופות (אזיתרומיצין ואטאמבוטול) לעומת שלוש תרופות (אזיתרומיצין, אטאמבוטול, ריפמפיין) בטיפול במחלה ריאתית מ-MAC רגיש למאקרולידים בעיצומו (מס' NCT03672630 ב clinicaltrials.gov), והמלצה זו עשויה להשתנות על פי תוצאות מחקר זה.

מלבד מאקרוליד ואטאמבוטול, קלופזמין הינו תכשיר בעל פעילות כנגד MAC ומהווה אפשרות טיפולית המחליפה ריפמפיין במשלב של שלוש תרופות (29). תרופות נוספות שניתן לשלב בטיפול ב-MAC במקרים של עמידות למאקרולידים הינן מוקסיפלוקסצין ולינזוליד (23).

במחלה נודולרית-ברונכיאקטטית, ניתן לתת טיפול מבוסס מאקרוליד 3 ימים בשבוע, עם התאמת מינונים (טבלה 2). אפשרות זו אינה מומלצת עבור מחלה קביטרית, בה מומלץ משטר טיפולי יומיומי.

עוד מומלץ בקווים המנחים כי במחלה מחילתית (קביטרית) או במקרי זנים עמידים למאקרוליד, יש לשלב אמיקצין תוך-ורידי בטיפול למשך 2-3 חודשים לפחות. אמיקצין באינהלציה הינו חלק מהטיפול ב-MAC רפרקטורי-ראה פרק על מחלה רפרקטורית בהמשך.

משך הטיפול המומלץ הוא 12 חודשים החל מהיפוך תרבויות (culture conversion) - ראה הגדרות בטבלה מס' 3.

טיפול ב-M. simiae

טיפול ב-M. simiae הפך לאתגר משמעותי עבור רופאים רבים בשל מנגנוני עמידות שונים, שחלקם עדיין אינם ידועים (30). מסמך קווים מנחים בינלאומיים עבור מיני מיקובקטריה נדירים כולל M. simiae ממליץ על שלוב של לפחות שלוש תרופות מתוך חמש הבאות: macrolides, moxifloxacin, amikacin, clofazimine, trimethoprim/sulfamethoxazole, כאשר במקרים רפרקטוריים משתמשים לעתים בארבע או חמש מתרופות אלו (11).

מוקסיפלוקסאצין וקלריתרומיצין נחשבות לאנטיביוטיקות היעילות ביותר כנגד פתוגן זה (31), אם כי במחקרים קודמים דווחה עמידות של M. simiae לפלואורוקווינולונים ולמאקרולידים (31). בנוסף, אין מידע מספק להערכת הקשר בין הרגישות במעבדה (in vitro) לבין תוצאות הטיפול בחולים (in vivo) עבור רוב התרופות.

- הטיפול הראשוני כולל בדרך כלל מקרוליד כמו קלריתרומיצין או אזיתרומיצין, בשילוב עם תרופות נוספות כמו פלורוקוויןולון, קוטרימוקסאזול ואמיקצין. שילוב זה נתמך על ידי מספר מחקרים המראים כי תרופות אלו הן בעלות הפעילות הגבוהה ביותר נגד *M. simiae* (32).
 - מקרולידים כגון קלריתרומיצין או אזיתרומיצין משמשות לעיתים קרובות בשל שיעורי הרגישות היחסית גבוהים שלהם, אם כי עמידות יכולה להתרחש.
 - אמיקצין היא תרופה מרכזית נוספת, המראה יעילות גבוהה במבחנים במעבדה כשדרך המתן המועדפת הינה תוך ורידית, אך קיימת אפשרות לתת גם באינהלציה. בחלק מהמקרים הרפרקטורים ניתן לשקול שימוש בתכשיר אמיקצין שהוא ליפוזומלי שניתן באינהלציה - ARIKAYCE. התכשיר מאושר ע"י FDA לטיפול ב-MAC וקיים מעט מידע על שימוש בתרופה זו ל-*M. simiae* אך בחלק מהמקרים הרפרקטורים או חולים שאינם סובלים מתן תוך-וריד של אמיקצין ניתן לשקול זאת (33).
 - קוטרימוקסאזול-סולפומתוקסזול הינה עוד אנטיביוטיקה אפשרית לטיפול אך יש לציין שהעמידות המדווחת בספרות לאנטיביוטיקה זו מגיעה ל- ~ 80% (10) ולכן מומלץ לתת בהתבסס על מבחן רגישות.
 - אנטיביוטיקה מקבוצת הפלורוקוויןולונים, כגון מוקסיפלוקסצין או לבופלוקסצין, נכללת גם היא לעתים קרובות בשל פעילותה נגד *M. simiae* לצורך מתן טיפול זה.
 - במקרים שבהם הזיהום עמיד לתרופות אלו, ניתן לשקול שימוש בתרופות אחרות כמו קלופאזימין ולינזוליד, אם כי השימוש בהן פחות מבוסס ולעתים קרובות מבוסס על תוצאות AST אישיות.
- משך הטיפול יכול להשתנות, אך בדרך כלל ממושך ועשוי להגיע עד ל-24 חודשים, בהתאם לתגובת המטופל ולחומרת הזיהום. בהתחשב במורכבות ובדפוסי העמידות של *M. simiae*, חשוב להתאים את משטר האנטיביוטיקה בהתבסס על תוצאות AST ולנטר את המטופל בקפידה לתגובה קלינית ומיקרוביולוגית לצורך החלטה על משך הטיפול הסופי.

טיפול ב-*M. abscessus* (Mab)

- המין Mab כולל בתוכו את תת הקבוצות *abscessus*, *bolletii*, and *massiliense*
- הטיפול התרופתי בזיהומי ריאה על ידי Mab מתבסס על משלב טיפולים אנטיביוטיים, ומשך טיפול ארוך (12 חודשים, ואף יותר), וזאת על מנת למנוע יצירת עמידויות, ולהתגבר על סבילות החיידק לאנטיביוטיקה.
- בתחילת הטיפול מומלץ כי בידודי Mab יישלחו לבדיקת רגישויות, ובמיוחד חשיבות לבדיקה פנוטיפית ו/או גנוטיפית (*erm41 gene*, 23S rRNA) להערכת רגישות מובנית או מושרית של החיידק למאקרולידים.
- על אף היעדר מתאם מלא בין רגישות מעבדתית לאנטיביוטיקות לבין תגובה קלינית לטיפול התרופתי, מומלץ כי בחירת המשלב התרופתי תונחה, אך לא תוכתב על פי פרופיל הרגישויות במעבדה.

טיפול דו-שלבי תקופתי - Phase Therapy

- הטיפול התרופתי המומלץ לזיהומים ריאתיים ב-Mab כולל תקופת התחלה (initiation phase) שמטרתה להוריד משמעותית את העומס החיידקי, ומיד לאחריה תקופת המשך (continuation phase) שמטרתה ארדיקציה של החיידק מדרכי האוויר.
- תקופת ההתחלה - תקופת טיפול בת 3-12 שבועות בה ניתן טיפול ב-2 תרופות דרך הוריד הפעילות כנגד Mab, בנוסף לתרופה אחת או יותר הניתנת דרך הפה. משך תקופת ההתחלה נקבע בהתאם לחומרת המחלה, התגובה לטיפול וסבילות לתופעות הלוואי. במקרים של חיידק עמיד למאקרולידים, מומלצת הארכה של תקופת הטיפול דרך הוריד בשל מיעוט אפשרויות טיפול יעיל דרך הפה.
 - תקופת ההמשך - כוללת טיפול באנטיביוטיקה פומית (במקרים בהם החיידק רגיש - מאקרוליד), אינהלציות אמיקצין, ו-2-3 תרופות פומיות נוספות היעילות כנגד Mab

טבלה מס' 1: שלבי טיפול ב M abscess על פי רגישות החיידק למאקרולידים.

תרופות מועדפות	מספר תרופות ³	רגישות למקרולידים ²
פארנטרלי: 1-2 מהבאים: אמיקצין, אימיפנם (או צפטוקסיטין) טיגציקלין; 1-2 + מהתרופות הבאות במתן פומי: אזיתרומיצין (או קלריתרומיצין), קלופאזימין, לינזוליד;	שלב ראשוני: ≥ 3	מוטציונית: רגיש / מושרית: רגיש
2 או 3 מהבאים: אזיתרומיצין (או קלריתרומיצין), קלופאזימין, לינזוליד, אמיקצין בשאיפה	שלב המשך: ≥ 2	
פארנטרלי: 2-3 מהבאים: אמיקצין, אימיפנם (או צפטוקסיטין) טיגציקלין; + פומי: 2-3 מהבאים: אזיתרומיצין (או קלריתרומיצין), קלופאזימין, לינזוליד	שלב ראשוני: ≥ 4	מוטציונית: רגיש / מושרית: עמיד
2 או 3 מהבאים: אזיתרומיצין (או קלריתרומיצין), קלופאזימין, לינזוליד, אמיקצין בשאיפה	שלב המשך: ≥ 2	
פארנטרלי: 2-3 מהבאים: אמיקצין, אימיפנם (או צפטוקסיטין) טיגציקלין; + פומי: 2-3 מהבאים: אזיתרומיצין (או קלריתרומיצין), קלופאזימין, לינזוליד	שלב ראשוני: ≥ 4	מוטציונית: עמיד / מושרית: רגיש או עמיד
2 או 3 מהבאים: אזיתרומיצין (או קלריתרומיצין), קלופאזימין, לינזוליד, אמיקצין בשאיפה	שלב המשך: ≥ 2	

הערות לטבלה:

1. תדירות מתן עבור כל השלבים: יומי (ניתן לשקול מתן שלוש פעמים בשבוע עבור אמיקצין)
 2. עמידות מוטציונית: לא קיימת = הרגישות הפנוטיפית נמצאה רגישה לאחר 3-5 ימי דגירה בתרביית. קיימת = רגישות פנוטיפית נמדדת כעמידה לאחר 3-5 ימי דגירה או זיהוי מוטציה בגן *rrl*.
 - עמידות מושרית: פעילות *erm* עמידות פונקציונלית - עמידה לאחר 14 ימי דגירה או זיהוי גן פעיל; *erm* לא פונקציונלי: רגישה לאחר 14 ימי דגירה או זיהוי רצף גנטי *erm* לא פעיל.
 3. שלב ראשוני: התחלת טיפול במתן פארנטרלי; שלב המשך: טיפול המשכי הכולל טיפול פומי ושאיפתי.
- מתוך [2] - Daley CL, et al., Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. Eur Respir J. 2020 7;56(1):2000535. Doi: 10.1183/13993003.00535-2020
- תורגם והודפס באישור דפוס אוניברסיטת אוקספורד בשם האיגוד האמריקאי למחלות זיהומיות.

בחירת משלב טיפולי:

יש לכלול מאקרולידי (אזיתרומיצין או קלריתרומיצין) במשלב הטיפולי בכל זיהומי Mab בהם החיידק מראה רגישות מעבדתית למאקרולידיים.

במקרים בהם בודד Mab המראה עמידות מושרית או מובנית למאקרולידיים, ניתן לכלול מאקרולידי לשם טיפול אימונומודולטורי, אך אין להחשיבו כאחד הטיפולים היעילים כנגד הזיהום אלא כתוסף.

משך הטיפול:

משך הטיפול הכולל בזיהומי Mab אינו קבוע. נהוג לטפל 12 חודשים ממועד תיעוד תרבות כיח שלילית ראשונה, ובתנאי שלא נמצאו תרבויות כיח חיוביות בתקופת זו. במקרים בהם לא הושגה culture conversion (ראה להלן) ותרבויות הכיח הן חיוביות באופן מתמיד, יש לשקול המשך טיפול אנטיביוטי ממושך אם יש חשש כי הפסקתו תגרום להידרדרות קלינית.

טיפול ניתוחי - ראה בפרק "טיפולים נוספים"

זנים אחרים וזיהומים מעורבים

מינים נוספים של מיקובקטריה שאינה שחפתית שונים בתפוצתם הגיאוגרפית ובנטייתם לגרום למחלות ריאות, למשל *M. kansasii*. נחשב כבעל פתוגניות מהותית וגבוהה, בניגוד ל- *M. gordonae* או ל- *M. fortuitum*, שהם לעתים רחוקות פתוגניים ובדרך כלל משקפים זיהום או התיישבות חולפת (1,23).

זיהומים מעורבים: סוגים שונים של NTM יכולים להופיע אצל אותו חולה, באותו זמן או בזמנים שונים. המשמעות של זיהום עם בידודים מעורבים לא ברורה, וישנן מספר שאלות פתוחות בנושא (34-36): האם הימצאות שני זנים גורם לשינוי גנטי של הפתוגן? (לדוגמה, אחד מהמינים מפתח עמידות או משנה את ההתנהגות שלו בעקבות קיום של המין השני) או שמינים שונים של NTM מתקיימים באותו חולה מבלי להשפיע זה על זה או בלי לגרום למחלה בו-זמנית? האם סוג המחלה הבסיסית, היא זו שגורמת לזיהומים ע"י זנים מעורבים?

זיהומים מעורבים שכיחים יותר אצל נשים עם מחלה ברוניכיאקטית נודולרית ועלולים לגרום להתקדמות מהירה של המחלה וכישלון טיפולי.

על פי סקירות שונות, שיעור הזיהומים המעורבים מגיע ל-30%-7%. השילובים השכיחים הם: שילוב של MAC עם Mab או MAC עם *M. gordonae*, שילוב של *M. kansasii* עם *M. fortuitum* או *M. kansasii* עם *M. abscessus* ושילוב של כל NTM עם חיידק השחפת.

הטיפול בזיהומים מעורבים מאתגר ואינו אחיד, אין הנחיות טיפוליות מבוססות ויש צורך בהתאמה טיפולית אישית על פי תוצאות רגישות החיידקים.

הנחיות טיפוליות לזנים נדירים - (4,11,12,23)

- Slow Growing Mycobacteria SGM

1. *Mycobacterium kansasii*

- נפוץ בצפון אמריקה וגם בארץ. נחשב לפתוגן הקל ביותר לטיפול בשל דמיונו עם MTB: *Mycobacterium tuberculosis* הן בהיבט הקליני והן בהיבט הטיפולי.

- **טיפול**

הטיפול ב-*M. kansasii* מבוסס על תוצאת בדיקת רגישות לריפמפיצין:

1. עבור חיידק רגיש לריפמפיצין, מומלץ שילוב תרופתי של שלוש מהבאות - **1. ריפמפיצין, 2. אתמבוטול 3. איזוניאזיד או מקרוליד** (ללא קשר לרגישות החיידק למקרוליד ולאתמבוטול). משטר פומי של שלוש תרופות משיג שיעור גבוה של הפיכת התרביות והצלחת טיפול. טיפול תוך ורידי (אמיקצין או סטפטומיצין) אינו מומלץ.
2. עבור מיקרים עמידים לריפמפיצין, מומלץ שילוב של אתמבוטול, אזיתרומיצין ופלורוקווינולון.

- **תדירות:**

1. טיפול יומיומי או 3 פעמים בשבוע לחולים עם מחלת ריאות לא קבטירית.
2. טיפול יומיומי לחולים עם מחלת ריאות קבטירית.

- **משך הטיפול:**

12 חודשים.

2. *Mycobacterium xenopi*

שכיח באירופה, עלול לגרום למחלה אגרסיבית עם תמותה גבוהה (51%-43% תוך 5 שנים) אצל מטופלים מדוכאי חיסון.

- **טיפול**

1. **שילוב יומיומי של 3 תרופות: 1. מאקרוליד ופלורוקווינולון יחד עם 2. ריפמפיצין ו-3. אתמבוטול**, ללא קשר לבדיקת רגישות.
- מומלץ להוסיף טיפול באמיקצין דרך הוריד, במקרה של מחלה ריאתית מתקדמת או מחלה קבטירית.

- **תדירות:**

- טיפול יומיומי או 3 פעמים בשבוע למחלה לא קבטירית.
- טיפול יומיומי למחלה קבטירית.

- **משך הטיפול:**

12 חודשים לאחר הפיכת התרביות לשליליות.

3. *Mycobacterium gordonae*

הוא אחד מה NTM הנפוצים ביותר בדגימות ממערכת הנשימה. לרוב, אינו פתוגן והטיפול אינו נחוץ. אם בכל זאת יש צורך לטפל (למשל, תרביות עוקבות ומרובות חיוביות, תסמינים ורדיולוגיה תומכת, ללא זיהוי מין אחר) - אין המלצות טיפוליות מבוססות מחקרית, הטיפול המומלץ הינו שילוב של **מאקרוליד, ריפמפיצין ואתמבוטול**.

4. *Mycobacterium malmoense*

דווח בצפון אירופה ובסקנדינביה. לרוב צומח אצל גברים חולי COPD או לאחר מחלת שחפת. התמונה הרנטגנית הינה קביטרית ודומה לשחפת.

- **טיפול**

שילוב יומיומי של לפחות שלוש תרופות: **מאקרוליד, ריפמפיצין ואתמבוטול**.
במידה של אי סבילות הטיפול ניתן להחליף לטיפול ב **מוקסיפלוקסצין** או ב- **קלופזמין**.
במידה של מחלה מתקדמת מכביארית, מומלץ להוסיף טיפול ב- **אמיקצין פרנטרלי**.

- **משך הטיפול:**

12 חודשים לאחר הפיכת התרבויות לשליליות.

5. *Mycobacterium szulgai*

- מין זה נדיר (פחות מ-1% מהבידודים בדרכי הנשימה), דווח בצפון אמריקה ובאירופה

- **טיפול**

שילוב של שלוש תרופות על פי רגישות במעבדה: **מאקרוליד, אתמבוטול וריפמפיצין**.
במקרה של אי-סבילות או עמידות לתרופות דרך הפה, יש להוסיף טיפול תוך-ורידי (כגון **אמיקצין**)

- **תדירות**

טיפול יומיומי או 3 פעמים בשבוע למחלה לא קביטרית.
טיפול יומיומי למחלה קביטרית.

- **משך הטיפול:**

עד 12 חודשים לאחר הפיכת התרבויות לשליליות.

Rapid Growing Mycobacteria: RGM**1. *Mycobacterium chelonae***

שכיחות יחסית נמוכה. מין זה גורם לזיהומים בעור וברקמות הרכות לאחר חדירה ישירה של החיידק לגוף (ניתוחים, פצעים, השתלת תותב, קטטר ועוד).

- **טיפול**

M. chelonae אינו מכיל גן erm, והוא בדרך כלל רגיש למגוון אנטיביוטיקות כמו **מאקרולידים, טוברמיצין, קלופזמין, לינזוליד, פלאורוקינולונים ואימיפנם**.

הטיפול המומלץ הוא שילוב של לפחות שתיים או שלוש תרופות על פי חומרת המחלה ורגישות החיידק במעבדה. במקרים של מחלה קשה, מומלץ טיפול דרך הוריד ל-4 עד 16 שבועות.

- **משך הטיפול:**

12 חודשים לאחר הפיכת התרבויות לשליליות.

2. *Mycobacterium fortuitum*

זן זה נפוץ בדגימות ממערכת הנשימה אך בדרך כלל לא גורם למחלה ריאתית. לעתים מלווה הפרעה בתנועתיות של הושט (achalasia), שינויים כרוניים לאחר שחפת או COPD. אם בכל זאת יש צורך לטפל (למשל, תרבויות עוקבות ומרובות חיוביות, תסמינים ורדיולוגיה תומכת, ללא זיהוי זן אחר).

הטיפול המומלץ הוא שילוב של לפחות שתיים או שלוש תרופות על פי חומרת המחלה ורגישות החיידק.

טיפול פומי: שילוב של **פלואורוקינולונים**, **trimethoprim/sulfamethoxazole**, **לינזוליד**, **קלופזימין** או **דוקסיציקלין** בתדירות יומימית.

במין זה קיים גן erm פעיל ולכן קיימת עמידות למאקרולידיים, והם אינם נכללים בטיפול.

טיפול תוך-ורידי (אמיקצין) מומלץ לתקופה ראשונית של 4-16 שבועות במקרה של מחלה קשה.

• משך הטיפול:

12 חודשים לאחר הפיכת התרבויות לשליליות.

טבלה מס' 2: תרופות בשימוש ל זיהום ע" NTM

מינון, תופעות לוואי, אינטראקציות תרופתיות וניטור הטיפול

אנטיביוטיקה	מינון	ניטור רמה טיפולית	תופעות לוואי עיקריות ואינטראקציה תרופתית	ניטור
MACROLIDES: 1. Azithromycin PO/IV 2. Clarithromycin PO	1. Azithromycin 250-500mg/d or 500 mg/day /3 times weekly 2. Clarithromycin 500 mg X 2/d or 500 mg X2/d / 3 times weekly אין צורך בהתאמת מינון עבור הפרעה בתפקודי כבד. עבור Clarithromycin הפחתת מינון של 50 % אם CrCl <30 mL/min	1. Azithromycin <u>מה מנטרים?</u> רמת שיא. <u>לקיחת דגימה:</u> שבועיים לאחר התחלת טיפול ושעתיים אחרי מנה פומית. <u>היעד:</u> 0.2-0.7 mcg/ml. <u>זמינות בארץ:</u> לא. 2. Clarithromycin <u>מה מנטרים?</u> רמת שיא. <u>לקיחת דגימה:</u> שלושה ימים לפחות לאחר התחלת טיפול ו-2-3 שעות אחרי מנה פומית. <u>היעד:</u> 2-7 mcg/ml. <u>זמינות בארץ:</u> לא.	ת"ל במערכת העיכול (כאבי בטן, בחילות, שלשול) ירידת שמיעה טינטוס, הארכת QTc עלייה באנזימי כבד (הפין) 1. Azithromycin אינו מעכב את CYP3A 2. Clarithromycin מעכב את CYP3A וגורם לאינטראקציות תרופתיות רבות יש לבדוק את הטיפול של המטופל לפני מתן המרשם.	1. הערכה קלינית 2. תפקודי כבד ו CBC בסיסי וכל חודש. אם פריחה קלה, לתת טיפול מקומי ואנטי היסטמינים אם עלייה באנזימי כבד (פי 3. עם תסמינים או פי 5 ללא תסמינים), פנציטופניה, אי-ספיקת כליות או אנמיה המוליטית: הפסקת טיפול
RIFAMYCIN 1. Rifampicin PO/IV 2. Rifabutin PO	1. Rifampicin mg/kg (450 or 10 600 mg) /d or d/3 times weekly/ 2. Rifabutin mg/kg (150 or 300 5 mg) /d or mg/d/3 times 300 weekly אם טיפול משולב עם clarithromycin, להפחית מינון של Rifabutin ל 150 מג/יום	1. Rifampicin <u>מה מנטרים?</u> רמת שיא. <u>לקיחת דגימה:</u> שעתיים אחרי מנה פומית וגם 6 שעות אחריה (למקרה של ספיגה איטית או מאוחרת); חשוב לנטר בשתי נקודות הזמן. <u>היעד במתן יומי:</u> 8-24 mcg/ml. מומלץ לבצע התאמת מינון כשרמת התרופה נמוכה מהטווח. <u>זמינות בארץ:</u> לא. 2. Rifabutin <u>מה מנטרים?</u> רמת שיא. <u>לקיחת דגימה:</u> 3 שעות אחרי מנה פומית וגם 7 שעות אחריה. <u>היעד במתן יומי:</u> mcg/ml 0.45-0.9. יש לשקול לשנות מינון אם רמת התרופה נמוכה מ-0.3 mcg/ml או גבוהה מ-1 mcg/ml. <u>זמינות בארץ:</u> לא.	ת"ל במערכת העיכול: כאבי בטן בחילות הקאות, קוליטיס שינוי בצבע של הפרשות בגוף (שתן זיעה) ובשיניים, פריחה (לפעמים חמורה: SJS), ארתרלגיות, חולשה כללית הפרעה בתפקודי כבד: כולסטיט והפטוצולרית, ירידה בספירות הדם, אנמיה המוליטית אי-ספיקת כליות (נדיר) של INDUCER אנזימי CYP וגורם ל אינטראקציות תרופתיות רבות יש לבדוק את טיפול של המטופל לפני מתן המרשם.	1. הערכה קלינית 2. תפקודי כבד בסיסי CBC וכל חודש. אם פריחה קלה, לתת טיפול מקומי ואנטי היסטמינים אם עלייה באנזימי כבד (פי 3. עם תסמינים או פי 5 ללא תסמינים), פנציטופניה, אי-ספיקת כליות או אנמיה המוליטית: הפסקת טיפול
ISONIAZID PO/IV	5 mg/kg or 300 mg /d אין צורך בהתאמת מינון עבור הפרעה בתפקודי כליות. אין המלצת התאמת מינון עבור הפרעה בתפקודי כליות או כבד. שימוש בזהירות אם CrCl <30 mL/min	<u>מה מנטרים?</u> רמת שיא. <u>לקיחת דגימה:</u> שעתיים אחרי מנה פומית וגם 6 שעות אחריה (למקרה של ספיגה איטית או מאוחרת). <u>היעד במתן יומי:</u> 3-6 mcg/ml. <u>זמינות בארץ:</u> לא.	ת"ל במערכת העיכול: כאבי בטן שלשולים בחילות נירופתיה פריפרית, שינוי במצב מנטלי (brain fog), ארתרלגיות, Drug induced lupus (נדיר)	1. הערכה קלינית 2. תפקודי כבד בסיסי וכל חודש תוספת VIT B6 למניעת נירופתיה פריפרית (שנוי במחלוקת). אם עלייה באנזימי כבד (פי 3 עם תסמינים או פי 5 ללא תסמינים) או נירופתיה: הפסקה. ניתן להחזיר בזהירות את הטיפול עם מעקב מעבדתי צמוד

1. בדיקת ראייה חדות וצבעים בסיסי ו-בכל חודש אם נזרופתיה פריפרית: השהיית הטיפול עד להטבה קלינית והחזר במינון נמוך יותר אם Optic neuritis הפסקת הטיפול.	ניורופתיה פריפרית (נדיר) Optic neuritis (נדיר)	מה מנטרים? רמת שיא. לקיחת דגימה: שעתיים אחרי המנה וגם 6 שעות אחרי המנה (למקרה של ספיגה איטית או מאוחרת). היעד במתן יומי: 2-6 mcg/ml. זמינות בארץ: לא.	15 mg/kg /d or 25 mg/kg /d / 3 times weekly. הפחתת מינון ל 15 mg/kg/d/3 times weekly אם CrCl <30 mL/min ללא התאמת מינון עבור הפרעה בתפקודי כבד	Ethambutol PO
1. הערכה קלינית 2. אק"ג בסיסי ולאחר חודש חודשיים 3. תפקודי כבד וכליות כל חודש חודשיים אם QTc >500 ms: להשהות את הטיפול, לתקן אלקטרוליטים, להפחית / או להפסיק תרופות המאריכות QTc, חידוש הטיפול אם נמדד QTc תקין הפסקת טיפול אם הפטיטיס, דלקת בגידים או דיסקציה של אבי העורקים	ת"ל במערכת העיכול (בחילות הקאות) דלקת / קרע בגידים הארכת QTc	1. Ciprofloxacin מה מנטרים? רמת שיא. לקיחת דגימה: שעה עד שעתיים אחרי מנה פומית. היעד: 4-6 mcg/ml. זמינות בארץ: לא. 2. Levofloxacin מה מנטרים? רמת שיא. לקיחת דגימה: שעתיים אחרי מנה פומית וגם 6 שעות אחריה (למקרה של ספיגה איטית או מאוחרת). היעד: 8-12 mcg/ml. זמינות בארץ: לא. 3. Moxifloxacin מה מנטרים? רמת שיא. לקיחת דגימה: שעתיים אחרי מנה פומית וגם 6 שעות אחריה. היעד: 3-5 mcg/ml. זמינות בארץ: לא.	1. Ciprofloxacin 500-750 mg X2 /d 2. Levofloxacin 750-1000 mg/d 3. Moxifloxacin 400 mg/d הפחתת מינון או הגדלת מרווח בין המינונים עבור הפרעה בתפקודי כליות אין צורך בהתאמת מינון עבור הפרעה בתפקודי כבד.	Fluoroquinolones PO/IV 1. Ciprofloxacin 2. Levofloxacin 3. Moxifloxacin
1. הערכה קלינית עם הנחיה לדווח על כל שינוי בראייה ועל תסמינים המתאימים לניורופתיה 2. CBC בסיסי וכל חודש 3. בדיקת ראייה חדות וצבעים בסיסי ועל פי שיקול קליני השהיית הטיפול אם ניורופתיה פריפרית עד לשיפור התסמינים. ניתן להחזיר את הטיפול במינונים נמוכים יותר הפסקת טיפול אם optic neuritis ובעקבות כל ת"ל חמורות.	ת"ל במערכת העיכול, ירידה בספירות הדם (תרומבוציטופניה הכי שכיחה), ניורופתיה פריפרית (סיכון תלוי במינון) optic neuritis פריחה, יתר לחץ דם בלתי נשלט. סיכון לתסמונת סרוטונין (נדיר) אם שימוש עם טיפול בסרטונים אגוניסטים. לבדוק את טיפול המטופל לפני מתן המרשם.	מה מנטרים? רמת שפל ורמת שיא. לקיחת דגימה: רמת שפל: מיד לפני המנה הבאה. רמת שיא: שעתיים אחרי מנה פומית או 30 דקות מתום עירוי תוך-ורידי. היעד לרמת השפל במתן once daily הוא: רמה נמוכה מ-2 mcg/ml. היעד לרמת השיא: 12-26 mcg/ml. זמינות בארץ: לא	600 mg /d אין צורך בהתאמת מינון עבור הפרעה בתפקודי כליות או כבד	Oxazolidinone Linezolid PO/IV
1. הערכה קלינית. מניעה מחשיפה לשמש ושימוש במשחת הגנה 2. ת כבד כל חודש חודשיים 3. אק"ג בסיסי לאחר שבועיים וחצי שנה. להשהות את הטיפול אם QTc >500 ms לתקן אלקטרוליטים, להפחית או להפסיק תרופות המאריכות QT, חידוש הטיפול אם נמדד QT תקין הפטיטיס: הפסקה	היפרפיגמנטציה, רגישות לאור השמש, גירוד, שינוי בצבעה של הפרשות הגוף (דמעות, שתן זיעה) לכתום אדום בעיות במערכת העיכול, דימום וחסמת מעי (נדיר) הארכת QTc	מה מנטרים? רמת שיא. לקיחת דגימה: 2-3 שעות אחרי המנה וגם 6-7 שעות אחרי המנה (למקרה של ספיגה איטית או מאוחרת). היעד: 0.5-2 mcg/ml. זמינות בארץ: לא.	100-200 mg/d אין צורך בהתאמת מינון עבור הפרעה בתפקודי כליות. אין המלצת התאמת מינון עבור הפרעה בתפקודי כבד. שימוש בזהירות	Clofazimine, PO

1. Doxylin הערכה קלינית. מניעה מחשיפה לאור השמש ושימוש במשחת הגנה. תפקודי כבד כל חודש-חודשיים 2. Tigecycline הערכה קלינית תפקודי כבד CBC, אמילאז וליפאז כל שבוע-שבועיים הפסקה טיפול אם ת"ל חמורות	1. Doxylin ת"ל במערכת העיכול (בחילות הקאות) דלקת בוושט, סחרחורת רגישות לאור השמש 2. Tigecycline ת"ל מערכת העיכול, הפרעה בתפקודי כבד, פנקראטיטיס (נדיר), ציטופניה (נדיר)	1. Doxycycline לא מקובל 2. Tigecycline מה מנטרים? רמת שיא. לקיחת דגימה: 30 דקות מתום עירוי תוך-וריד. היעד: 1 mcg/ml. זמינות בארץ: לא.	1. Doxylin 100 mg X2/d אין צורך בהתאמת מינון עבור הפרעה בתפקודי כבד או כליות. 2. Tigecycline d/2-1 VI gm 05-52 שימוש בזהירות אם הפרעה בתפקודי כבד.	Cyclines: 1. Doxylin PO/IV 2. Tigecycline, IV
הערכה קלינית תפקודי כליות כבד ואלקטרוליטים בסיסי בכל חודש	ת"ל במערכת העיכול (בחילות שלשול כאבי בטן) ירידה בספירות הדם הפרעה במאזן אלקטרוליטים היפרקלמיה, היפונטרמיה, היפוגליקמיה רגישות לאור, פריחה עורית (גם חמורה: SJS) הפטוונטקסיות אי-ספיקת כליות, INTERSTITIAL NEPHRITIS	לא מקובל	800 mg/160 mg X2/d הפחתת מינון ב- 50 % אם CrCl <30 mL/mi אין המלצה התאמת מינון עבור הפרעה בתפקודי כבד: שימוש בזהירות.	TMP-SMX, PO/IV
1. הערכה קלינית 2. אק"ג בסיס, ולאחר שבועיים, שלושה ושישה חודשים 3. תפקודי כבד כל חודש חודשיים אם QTc >500 ms, להשהות את הטיפול, לתקן את האלקטרוליטים, להפחית או להפסיק תרופות המאריכות QTc, חידוש הטיפול אם נמדד QTc תקין	ת"ל במערכת העיכול, חוסר תיאבון, פריחה, כאבי ראש ופרקים הפרעה בתפקודי כבד, עלייה ברמת אמילאז הארכה של QTc >500	מה מנטרים? רמת שפל ורמת שיא. לקיחת דגימה: רמת שפל: מיד לפני המנה הבאה. רמת שיא: 5-6 שעות אחרי המנה. היעד לרמת השפל: 0.73-0.96 mcg/ml בשבוע השני לטיפול (לקיחת דגימה 24 שעות אחרי המנה הקודמת ומיד לפני המנה הבאה), רמה של 0.62 mcg/ml בשבוע 8 (לקיחת דגימה 48 שעות אחרי המנה הקודמת ומיד לפני הבאה), רמה של 0.36 mcg/ml בשבוע 24 (לקיחת דגימה 48 שעות אחרי המנה הקודמת ומיד לפני הבאה). היעד לרמת השיא: 2.8-3.3 mcg/ml בשבוע השני 1.7 mcg/ml בשבוע 8 1.3 mcg/ml בשבוע 24. זמינות בארץ: לא.	ל 14 ימים הראשונים 400 mg /d לאחר מכן 200 mg/d X 3 times weekly. dk followed by 200 mg/d X 3 times weekly. אין צורך בהתאמת מינון עבור הפרעה בתפקודי כבד או כליות. ל 14 ימים הראשונים לאחר מכן 3/200 mg/d	Bedaquiline PO

1. הערכה קלינית 2. תפקודי כליות, כבד CBC כל שבוע שבועיים הפסקת טיפול במקרה של ת"ל חמורות	ת"ל במערכת העיכול: שלשול, בחילות, הקאות קוליטיס עם C Difficile, פריחה, תגובה של רגישות יתר ירידה בספריות הדם סיכון להגברת פרכוסים אצל מטופלים עם רקע של פרכוסים	לא מקובל	2-4 g X 2-3/d (maximum 12 g/d). הפחתת מינון או הגדלת מרווח בין המינונים אם הפרעה בתפקודי כליות אין התאמת מינון עבור הפרעה בתפקוד הכבד	Cefoxitin IV
1. הערכה קלינית: תשאול עבור ורטיגו, טיניטוס, ירידת שמיעה 2. תפקודי כליות ובדיקת אלקטרוליטים כל שבוע שבועיים 3. בדיקת שמיעה כל חודש חודשיים הפסקת טיפול (ללא חידוש) אם פגיעה בתפקוד אוזן הפנימי או אי-ספיקת כליות 4. עבור טיפול ב ALIS לבצע ספירומטריה בסיסית טיפול באינהלציה של מרחיבי סמפונות לפני טיפול למניעת ברונכוספזם CT חזה עם החמרה בקוצר נשימה אם צרידות או דיספנויה. ניתן להשהות את הטיפול לשבוע שבועיים ולחדש אחרי שיפור. אם הופעת ת"ל GI, כנראה שהמטופל בולע את התרופה יש להסביר שוב טכניקה שימוש בתכשיר.	עבור טיפול Amikacin Streptomycin. Tobramycin ירידה בשמיעה, טיניטוס, הפרעה וסטיבולרית פגיעה כלייתית, הפרעה אלקטרוליטרית (היפוקלמיה והיפומגנזמיה) עבור טיפול ב ALIS צרידות, דיספנויה שיעול, ברונכוספזם קוצר נשימה, המופטיזיס, ירידה בשמיעה, טיניטוס כאבי ראש, בחילות שלשול.	1. Amikacin <u>מה מנטרים? רמת שפל</u> באופן שגרתי, ולפי שיקול דעת המטפל - ניתן לנטר גם רמת שיא. <u>לקיחת דגימה:</u> רמת שפל: מיד לפני המנה הבאה. רמת שיא: 30 דקות מתום מתן IV או 60 דקות לאחר מתן תוך- שרירי (IM). <u>היעד לרמת השפל:</u> רצוי שרמת השפל תהא נמוכה מ- 5 mcg/ml עם עדיפות מתחת ל-2 mcg/ml. <u>היעד לרמת השיא במתן</u> <u>יומי:</u> 35-45 mcg/ml. <u>היעד לרמת השיא במתן</u> <u>שלוש פעמים בשבוע:</u> 65-80 mcg/ml מומלץ שהרמה תהיה פי 3 מה MIC (ומקסימום 80 mcg/ml). <u>זמינות בארץ: כן.</u> 2. ALIS לא מקובל לנטר רמות. 3. Streptomycin <u>מה מנטרים? רמת שפל</u> באופן שגרתי, ולפי שיקול דעת המטפל - ניתן לנטר גם רמת שיא. <u>לקיחת דגימה:</u> רמת שפל: מיד לפני המנה הבאה. רמת שיא: 30 דקות מתום מתן IV או 60 דקות לאחר מתן תוך- שרירי (IM). <u>היעד לרמת השפל:</u> נמוכה מ- 5 mcg/ml. <u>היעד לרמת השיא במתן</u> <u>יומי:</u> 35-45 mcg/ml. <u>זמינות בארץ: לא.</u>	1. Amikacin 10-15 mg/kg/d or 10-25 mg/kg X 3 times weekly / 2. ALIS 590 mg/8.4 mL/d 3. Streptomycin 10-15 mg/kg /d or 10-25 mg/kg/d X 3 times weekly 4. Tobramycin 5-7 mg/kg /d or 4.5-7 mg/kg/d X 3 times weekly. 3.4 1. הפחתת מינון אם אי ספיקת כליות. ללא התאמת מינון אם הפרעה בתפקודי כבד 2. ללא צורך בהתאמת מינון עבור הפרעה בתפקודי כבד או כליות	Aminoglycosides: 1. Amikacin IV/IM 2. ALIS (Amikacin liposome inhalation suspension, oral inhalation) 3. Streptomycinl V/IM 4. Tobramycin IV

		4. Tobramycin מה מנטרים? רמת שפל באופן שגרתי, ולפי שיקול דעת המטפל - ניתן לנטר גם רמת שיא. לקיחת דגימה: רמת שפל: מיד לפני המנה הבאה. רמת שיא: 30 דקות מתום מתן IV או 60 דקות לאחר מתן תוך-שרירי (IM). היעד לרמת השפל: מתחת ל-1-2 mcg/ml. היעד לרמת השיא במתן יומי: 7-10 mcg/ml. זמינות בארץ: כן.		
הערכה קלינית תפקודי כבד כליות ו CBC כל שבוע שבועיים הפסקת טיפול אם ת"ל קשות	ת"ל במערכת העיכול עם בחילות הקאות שלשולים Clostridioides (Difficile) ציטופניה, פריחה, תגובה של רגישות יתר התקפי פרכוסים (אצל מטופלים עם מחלת פרכוסים) מפחית רמת valproic acid	מה מנטרים? רמת שיא. לקיחת דגימה: 30-60 דקות מתום עירוי תוך-וריד. היעד לרמת Imipenem במצב של שיווי משקל במינון של 1000 מ"ג/מנה: 35-60 mcg/ml. זמינות בארץ: לא.	500-1000 mg IV 2-3 times/d. הפחתת מינון או הגדלת מרווח בין המינונים אם הפרעה בתפקודי כליות אין צורך בהתאמת מינון עבור הפרעה בתפקודי כבד	Imipenem-cilastin IV

מקורות:

1. Nguyen MH, Haas MK, Kasperbauer SH et al. Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: patients, Principles, and Prospects. Clinical Infectious Diseases STATE-OF-THE-ART REVIEW. 2024;79(4):e27-e47 (PMID: 39405483.)
2. Maranchick NF, Peloquin CA. Role of therapeutic drug monitoring in the treatment of multi-drug resistant tuberculosis. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis. 2024;3:100444(PMID: 38708036)
3. Drew HR. Dosing and administration of parenteral aminoglycosides.
<https://www.uptodate.com/contents/dosing-and-administration-of-parenteral-aminoglycosides-2024>

מחלה ריאתית מ NTM באוכלוסיות מיוחדות

א. חולי Cystic Fibrosis וחולי Primary Ciliary Dyskinesia

מטופלים אלו בסיכון גבוה לזיהומים במיקובקטריה לא שחפתית בשל פגם ריאתי מבני וגורמים נוספים. באוכלוסייה זו קיים קושי מובנה בהגדרת מחלה ריאתית שנגרמת ממיקובקטריה היות וחלק מהקריטריונים לאבחנה (קליניקה והדמייה), יכלים להיות ביטוי של המחלה הבסיסית ולא דווקא כתוצאה מ-NTM. בחולי סיסטיק פיברוזיס קיימים קווים מנחים ספציפיים, ונתייחס אליהם בסקירה זו (12,23,37,38).

מניעת התפרצויות

מחקרים מולקולריים מרמזים בחלקם על כי קיימת אפשרות להעברה של חיידקי NTM מאדם לאדם, ובמיוחד העברה של Mab בקרב חולי CF. ההעברה עשויה להיות במגע בלתי ישיר - לדוגמה דרך מכשור רפואי משותף, כאשר לא הוכח כי קיימת גם העברה ישירה מאדם לאדם שלא דרך מכשור רפואי או מקורות מים. בעוד שהיקף התופעה אינו ידוע, מרפאות CF נוקטות באמצעים למניעת העברה של החיידקים מחולה לחולה, במיוחד, בתוך מוקדי טיפול ואבחון רפואי (מרפאות, מכונים ובתי חולים).

הנחיות מניעת זיהומים למניעת הדבקה והעברה של NTM מתבססות על הנחיות למניעת העברת פתוגנים נשימתיים אחרים וכוללות הגיינת ידיים, שימוש במכשור חד-פעמי או מעוקר במרפאה, תוכנית לבקרה של איכות מים במוסד הרפואי, והפרדה בין חולים במרפאה: הפנייה של חולים לחדרים והימנעות משהייה בחללי המתנה משותפים, וחיטוי חדרים עם כלור בריכוז 2000 חל"מ (ppm) של כלור לאחר ביקור או אשפוז של מטופל עם זיהום ריאתי ב Mab.

טיפול במודולטורים של CFTR (CFTRm) - נמצא כי טיפול ב-CFTRm קשור בירידה בסיכון לזיהומי NTM בריאות בקרב חולי CF (38). כמו כן, ישנן עדויות ראשוניות כי טיפול ב-CFTRm בנוסף לטיפול אנטיביוטי מסייע באירדיקציה של NTM מדרכי אויר בחולי CF (37). סביר כי המנגנון הינו שיפור הניקוז הריאתי על ידי פעילות תעלת CFTR.

התאמת טיפול תרופתי קבוע בעת בירור זיהום NTM

מומלץ כי חולים המטופלים באזיתרומיצין כחלק ממשטר טיפולי במחלת הבסיס שלהם, יפסיקו טיפול זה בעת חשד או הערכה לזיהום ריאתי בחיידקי מיקובקטריה. זאת מחשש כי טיפול יחידני (monotherapy) במאקרוליד ישרה עמידות.

יש להדגיש את הצורך בהקפדה מיטבית על הטיפול הכרוני והקבוע, תוך דגש על פינוי הפרשות והקפדה מקסימלית על טיפול בפיזיותרפיה נשימתית (ראה טיפול לא תרופתי בהמשך).

התאמת טיפול תרופתי לזיהומים ריאה ב NTM - בעת בחירת מינונים לטיפול תרופתי בחולי CF, יש להתחשב בפרמקוקינטיקה הייחודית לחולים אלו ולאינטראקציה עם מגוון התרופות שחולים אלו מקבלים, לרבות CFTRm. לאור זאת, מומלץ להיעזר בליווי מקצועי של מומחי פרמקולוגיה קלינית.

טיפול כירורגי בחולי CF ו PCD אינו מומלץ, גם בעת מחלה עמידה לטיפול, שכן אינו משפר תחלואה ותמותה.

ב. Mycobacterium Avium Complex (MAC) בחולים עם HIV

רקע ואפידמיולוגיה

MAC הוא זיהום אופורטוניסטי משמעותי בחולים עם HIV מתקדם, במיוחד אלו עם דיכוי חיסוני משמעותי. הפגיעה בתאי T והפגיעה הריאתית בחולי HIV מסיבות שונות גורמת לכך שאוכלוסייה זו נמצאת בסיכון גבוה לחלות בזיהומים מיקובקטריאליים.

חולים עם רמת CD4 מתחת ל-50 תאים למ"ק, נמצאים בסיכון להתפשטות המחלה, disseminated MAC (39-41). עם זמינות טיפול אנטירטרוויראלי (ART) יעיל, שיעור המקרים ירד באופן דרמטי, כך שכיום מתועדים פחות מ-2 מקרים ל-1,000 איש-שנה (42). במקרים בהם החולה אינו מטופל ב-ART, דיווחו שיעורי זיהום נרחב בין 20% ל-40% (43).

לפני הופעת טיפולים אנטירטרוויראליים (ART) יעילים, *M. avium* היה הגורם העיקרי לזיהום ממושט בחולים עם HIV מתקדם, כאשר מעל 95% מהמקרים מיוחסים לזיהום זה (44) עם זאת, טכנולוגיות סיווג חידקים מתקדמות חשפו כי הגורמים לזיהום בחולי HIV כוללים סוגים אחרים כמו-*M. kansasii*, *M. genavense*, *M. colombiense*, *M. hominis* ועוד (45). שיעור ההידבקות ב-MAC נאמד בין 7% ל-12% בקרב מבוגרים עם HIV, כאשר התרחיש של מחלה נרחבת מתועד באופן שכיח יותר בארצות הברית ובאירופה לעומת אזורים עם משאבים מוגבלים.

הסתמנות קלינית

זיהום ב-MAC ממושט מתבטא בחום, הזעות לילה, ירידה במשקל, עייפות, שלשול וכאבי בטן (46). במעבדה, נצפית לעיתים אנמיה ועלייה ברמות Alkaline phosphatase, בנוסף, נצפית הגדלת כבד, טחול או לימפדנופתיה (40,47). במטופלים עם ART ו-CD4 גבוה יותר, המחלה נדירה ונוטה להיות ממוקמת, בעקב לימפאדניטיס. חלק מהמקרים הקשורים למחלה מקומית נחשבים כביטוי ל-IRIS (התסמונת הדלקתית הנגרמת בעקבות התאוששות מערכת החיסון לאחר התחלת טיפול ב-ART) (48).

אבחון

האבחון של מחלת MAC מתבסס על זיהוי סימפטומים קליניים יחד עם בידוד החידק מזרם הדם, מח עצם או נוזלים/רקמות סטריליות אחרות (49). כאשר מתעורר חשד ל-MAC במערכת הנשימה, משתמשים בקריטריונים של ATS/ERS/ESCMID/IDSA (2).

מניעה

טיפול ב-ART הוריד בצורה משמעותית את שכיחות זיהומי MAC. בעוד שבעבר היה נהוג לתת טיפול מניעתי ראשוני ב-MAC, היום טיפול זה אינו מומלץ. רק במקרים יוצאי דופן, בחולים עם רמת ה-CD4 מתחת ל-50 תאים/מ"ק והמטופל אינו מגיב לטיפול (עדיין עם וירמיה גבוהה), יש לשקול טיפול מניעתי עם אזיתרומיצין או קלריתרומיצין. לאחר השגת דיכוי ויראלי מלא עם ART, ניתן להפסיק את המניעה הראשונית (39) (40,42).

טיפול במחלת MAC סיסטמית

הטיפול המומלץ במחלת MAC כולל שילוב של לפחות שתי תרופות. הבחירה הראשונית היא בדרך כלל במקרוליד (קלריתרומיצין או אזיתרומיצין) בשילוב עם אתמבוטול. במקרים קשים יותר, כאשר קיימת עמידות או דיכוי חיסוני עמוק, מומלץ להוסיף גם ריפמבוטין ולשקול תוספת של תרופה רביעית כמו פלואורוקווינולונים או אמינוגליקוזיד. משך הטיפול המומלץ הוא לפחות 12 חודשים כאשר במקרים בהם יש שיפור מהיר ומשמעותי ברמת CD4, ניתן לשקול קיצור משך הטיפול - זאת בתנאי שה-CD4 נשאר מעל 100 תאים/מ"ק במשך 6 חודשים לפחות (50).

מעקב

מעקב אחר תגובת המטופל מתבצע באמצעות בדיקות דם חוזרות (למשל, תרביית חוזרת ל-4-8 MAC שבועות לאחר תחילת הטיפול) והערכת שיפור קליני (2-4 שבועות).

בנוסף, יש לשים לב להופעת תסמונת IRIS, המתבטאת בתגובה דלקתית חדה לאחר התחלת ART אצל מטופלים עם מחלת MAC. במקרים אלו, טיפול ראשוני עם NSAIDs ולעיתים קורס קצר של סטרואידים (20-40 מ"ג פרדניזון יומי) עשוי להיות יעיל (51).

ניטור תופעות לוואי

טבלה מס' 2 מפרטת את תופעות הלוואי השכיחות של תרופות לטיפול במיקובקטריה ואת הניטור הדרוש על מנת להקטין את הסיכון. יש לזכור כי הסיכוי לתופעת לוואי עולה כאשר יש מספר תרופות שעשויות לגרום לאותה תופעה (4,52)

<https://www.uptodate.com/contents/dosing-and-administration-of-parenteral-aminoglycosides> 2024

הנחיות מעקב בחולה המטופל תרופתית ל NTM

מטרת המעקב אחר המטופל- לעמוד על הצלחת הטיפול ועל הסיכון לתופעות לוואי. קיימות הגדרות קונסנזוס להצלחת טיפול (53), עיקרן מופיעות בטבלה מס' 3. יש לעקוב אחר המטופלים כמפורט להלן על מנת לוודא שהמטופל עונה על הגדרות הצלחת הטיפול.

טבלה מס' 3 - הגדרות עיקריות לתוצאות טיפול במחלה ריאתית ממיקובקטריה לא שחפתית על פי (53):

הפיכת תרבית- culture conversion	קיום לפחות שלוש תרביות שליליות רצופות של מיקובקטריות מדגימות נשימתיות, שנאספו בהפרש של לפחות 4 שבועות זו מזו במהלך טיפול אנטי-מיקובקטריאלי. תאריך הדגימה של התרבית השלילית הראשונה נחשב כתאריך ההפיכה של התרבית.
ריפוי מיקרוביולוגי- microbiological cure	ממצא של מספר תרביות שליליות רצופות ללא תרביות חיוביות של החיידק הגורם, מדגימות נשימתיות לאחר הפיכת התרבית ועד סיום הטיפול האנטי-מיקובקטריאלי
ריפוי- cure	הטיפול האנטי-מיקובקטריאלי הושלם, עם עמידה בקריטריונים הן לריפוי מיקרוביולוגי והן לריפוי קליני
ריפוי קליני- clinical cure	שיפור בתסמינים ו/או שיפור אובייקטיבי במהלך טיפול אנטי-מיקובקטריאלי, הנמשך לפחות עד סוף הטיפול, אולם ללא תרביות זמינות להוכחת הפיכת התרבית או ריפוי מיקרוביולוגי.
כישלון טיפולי- treatment failure	הופעה מחדש של מספר תרביות חיוביות או התמדה של תרביות חיוביות עם החיידק הגורם מדגימות נשימתיות לאחר לפחות 12 חודשי טיפול אנטי-מיקובקטריאלי, בעוד שהמטופל עדיין בטיפול.
הישנות - relapse	הופעה מחדש של לפחות שתי תרביות חיוביות עם הזן הגורם מדגימות נשימתיות לאחר סיום הטיפול האנטי-מיקובקטריאלי.
הדבקה מחדש- reinfection	הופעה של לפחות שתי תרביות חיוביות עם זן שונה מהחיידק הגורם או זן של מין אחר לאחר תחילת הטיפול

תרביות כיח

- יש לבצע תרבית כיח כל 4-8 שבועות במהלך הטיפול ב מיקובקטריה לא שחפתית. מטרת התרביות לוודא יעילות הטיפול ומועד המעבר לתרבית שלילית (23).
- מומלץ לבצע תרבית נוספת 12 חודשים לאחר סיום הטיפול על מנת לוודא שהחולה נשאר עם תרביות שליליות (12).
- בחולה שלא נותן כיח ספונטני יש לבצע induced sputum (כיח מגורה) עם אינהלציה סליין היפרטוני תוך נקיטת צעדים על פי הנחיות מניעת זיהומים. במקרים נדירים בלבד תבוצע ברונכוסקופיה למטרה זו אם לא ניתן לקבל כיח בדרך אחרת (23).

בדיקות דימות

1. מומלץ לבצע CT חזה סמוך לתחילת הטיפול התרופתי ולקראת סופו במטרה לוודא תגובה רנטגנית טובה של החולה.
2. יש לבצע צילום חזה או CT חזה במהלך הטיפול התרופתי במטרה לוודא תגובה לטיפול התרופתי ב-NTM.
3. CT חזה מסייע גם להחלטה על משך הטיפול הנדרש, כמו גם עוזר גם לראות האם מחלת הרקע הריאתית, במידה וקיימת, מתקדמת ומשפיעה על התגובה לטיפול.
3. בחולים שאינם מסוגלים לתת דגימת ליחה מוצדק לבצע CT חזה 6-12 חודשים מתחילת הטיפול להעריך את מידת המחלה הפעילה (12).

טיפול במחלה עמידה - refractory

מחלה עמידה מוגדרת כמחלה בה למרות טיפול רציף של שישה חודשים תרבויות הכיח עדיין חיוביות (23,54). למרות הקדמה והטיפול במחלת NTM ע"פ ההנחיות המקובלות כ-60% מהחולים נותרים עם תרבית חיובית לאחר שישה חודשי טיפול (55-57). אין הנחיות רשמיות לטיפול בחולים עם מחלה עמידה.

מחקר ה-CONVERT בדק תוספת של אמיקצין ליפוזומלי לעומת פלסבו לטיפול משולב והראה תועלת בחולי MAC שטופלו ע"פ ההנחיות ונותרו חיוביים לאחר שישה חודשי טיפול (58). נמצאו 29% אחוזי מעבר לתרבית שלילית לעומת 8.9% עם ALIS לעומת פלסבו בהתאמה, הבדל מובהק סטטיסטית.

בחולי MAC עם עמידות לטיפול (תרבית חיובית לאחר 6 חודשי טיפול) מומלץ לשלב טיפול עם ALIS (23,58). כיום הטיפול אינו רשום בישראל אם כי ניתן להשיגו ביבוא אישי וברכישת פרטית.

המלצות נוספות שניתן ליישם במקרה של מחלת MAC רפרקטורית (54) כוללות:

- ניתן לעבור ממתן אינטרמיטנטי למתן יומי בנכחות מחלה קבירית.
- ניתן לעבור מטיפול בריפמפיצין לטיפול בריפמבוטין במינון של 150-300 מ"ג ליממה. מעבר כזה מקטין אינטראקציות בין תרופתיות ומוריד את הפגיעה במטבוליזם של מקרוליידים לעומת לריפמפיצין. יותר מכך, לריפבוטין יש יותר פעילות IN VITRO מריפמפיצין כנגד MAC והינו נחשב טיפול מניעתי יעיל בחולי HIV.
- לשקול תוספת קלופזימין - למעט בחולי HIV
- תוספת ציקלוספרין או אטיונאמיד.
- גם במחלה רפרקטורית- אין עליונות לטיפול בקלריטרומיצין על פני אזיטרומיצין.
- בחולים מתאימים עם מחלה עמידה כשעיקר המחלה ממוקדת לאזור ריאתי מוגבל- יש לשקול התערבות ניתוחית מוגבלת, עם עדיפות לכריתת אונה ימנית אמצעית או סגמנטים בודדים, במקביל להמשך הטיפול התרופתי (54,59,60). ראה פרטים נוספים בתת פרק "טיפול לא תרופתי".

טיפול לא תרופתי

בנוסף לטיפול התרופתי, טיפולים שאינם תרופתיים משלימים ומיטיבים את תוצאות הטיפול.

טיפול ניתוחי

כריתה שלמה או חלקית של ריאה נגועה ב NTM נדרשת לעתים כחלק מהטיפול בזיהום קשה. על פי רוב ההחלטה על טיפול ניתוחי נובעת מאחד מהגורמים הבאים:

- זיהום עמיד לטיפול התרופתי, כלומר המשך צמיחת החיידק למרות טיפול אנטיביוטי מתאים ממושך.
- חוסר שיפור בממצאים הדמייניים עם רושם להרס ריאה מתקדם (לדוגמה קביטציות גדולות).
- דימום ריאתי מאסיבי.
- חוסר סבילות לטיפול תרופתי.

ניתוח יכול להתווסף לטיפול במקרה של מחלה הממוקמת לאזור או אונה ואינו מתאים למחלה מפושטת או דו-צדדית. תוצאות הטיפול הניתוחי פורסמו על סדרות לא גדולות של מטופלים והראו תוצאות לא אחידות, בחלק מן המרכזים הגיעו לכדי מעל 70% הצלחה טיפולית (ארדיקציה של החיידק) אך במרכזים אחרים היו תוצאות פחות טובות. גם שעור הסיבוכים שדווחו השתנה מאוד בין מרכזים.

לא קיימים קווים מנחים ברורים להחלטה על התערבות ניתוחית ומומלץ דיון רב-תחומי, הכולל רופאי ריאות, מנתחי ריאות ורופאי מחלות זיהומיות לצורך החלטה זו (61-64).

פיזיותרפיה לפינוי הפרשות

זיהום במיקובקטריה לא שחפתית שכיח יותר במחלות דרכי נשימה המתאפיינות בייצור ליחה מוגבר- כמו סיסטיק פיברוזיס (CF), ברונכיאקטזיות ו COPD. במחקר רטרוספקטיבי בקרב חולי מחלה ריאתית ממיקובקטריה, שבו נהוג להתחיל ניקוז ריאתי עם סליין היפרטוני באינהלציה לפני טיפול אנטיביוטי, נמצא כי בחלק מהמטופלים הושג מיגור החיידק ללא טיפול אנטיביוטי, ובחלק נוסף הושגה התייצבות קלינית ללא צורך בטיפול אנטיביוטי (65), וממצאים דומים במחקר נוסף (66). כך גם במחקר רטרוספקטיבי במעל 1000 מטופלים עם מחלה ריאתית ממיקובקטריאלית- מהם 45% לא התחילו טיפול אנטיביוטי וב- 36% הושגה ארדיקציה. יש לציין כי ניקוז ריאתי עם סליין היפרטוני באינהלציה היה הטיפול הסטנדרטי בכל המטופלים (67). בחולי CF, קיימים דיווחים על מיגור זיהום כרוני במיקובקטריה עם התחלת טיפול במודולטורים של CFTR המגבירים את הפינוי המוקד- סיליאר (37). מחקרים אלו, על אף היותם לא מבוקרים, מעידים כי לניקוז ריאתי כחלק מפיזיותרפיה נשימתית, קיימת חשיבות בטיפול במיקובקטריה לא שחפתית, וכך המלצות בינלאומיות תומכות בשילוב טכניקות אלו בטיפול במחלה ריאתית ממיקובקטריה לא שחפתית.

קיימות טכניקות רבות לפינוי ריאתי והמגמה כיום היא ללמד את המטופל שיטות ניקוז ריאתי לביצוע עצמאי באופן יומיומי. הדרכה כזו מתבצעת באופן מיטבי על ידי פיזיותרסית/ית בעל ניסיון וידע בשיטות ניקוז ריאתי, אולם קיימים גם עזרי הדרכה מקוונים כולל סרטוני הדרכה. מתן מכיילים כמו N-acetyl cysteine או אינהלציה של סליין היפרטוני מסייע לפינוי ליחה.

תזונה

במחלה ריאתית ממיקובקטריה לא שחפתית, ירידה במשקל הינה תסמין שכיח. עוד נמצא קשר הדוק בין מצב תזונתי ירוד לתוצאים גרועים של מחלה ממיקובקטריאלית, וכן פרטנית של חוסר ויטמינים, במיוחד ויטמין D, להתקדמות המחלה הריאתית. העשרה תזונתית הכוללת העשרה קלורית ותיקון חוסרים בויטמינים ומינרלים הינה חלק מהטיפול במחלה ריאתית ממיקובקטריה לא שחפתית. יש לשלב תזונאי בטיפול, ובמידת הצורך לשלב תוספים תזונתיים ואף העשרה אנטרלית (למשל, הזנה לילית דרך גסטרוסטום) או פראנטאלית. עוד חשוב לשים לב ולטפל בחסרים ספציפיים באשלגן, סידן ומגנזיום אשר עלולים להחמיר את הסיכון להארכת מקטע QT הקיים בחלק מהתרופות האנטי-מיקובקטריאליות.

טיפול בפאג'ים

בקטריופאג' (בקיצור פאג'), וירוס החיידק, הוא וירוס התוקף חיידקים ואינו תוקף את התאים האנושיים, ומכיוון שכך, יכול לשמש לטיפול בזיהומים חיידקיים שונים בדומה לאנטיביוטיקה. כיום פאג'ים משמשים בעיקר בטיפולים ניסיוניים או טיפולי חמלה וטרם נכנסו לטיפול שגרתי ולכן גם אינם משווקים באופן נגיש. אחד הקשיים בשימוש רחב בפאג'ים הוא שכל פאג' תוקף והורג חיידק מסוג אחד בלבד, וקיים צורך למצוא פאג' ספציפי לחיידק ספציפי.

יחד עם זאת, במספר מחקרים קטנים בחולי NTM הצליחו החוקרים למצוא פאג'ים מתאימים למיקובקטריות הספציפיות של מספר לא גדול של חולים ולהראות כי הטיפול לא הזיק ואף הוביל לשיפור מסויים (68) (69,70).

סיכום

הטיפול במחלה ריאתית ממיקובקטריה לא שחפתית דורש ידע וניסיון. יש צורך בהכרת הקריטריונים לאבחנה, הכרת הטיפול התרופתי וניטור צמוד של תופעות לוואי וסיבוכי המחלה והטיפול, ויש להפעיל שיקול דעת בהחלטה האם לטפל. החלטה שלא לטפל בחולה עם מחלה ריאתית ממיקובקטריה לא שחפתית הינה לגיטימית - אולם דורשת מעקב צמוד ונכונות לשנות את ההחלטה אם המטופל מתדרדר. ההיפך גם נכון - החלטה על הפסקת טיפול במקרי חוסר תגובה או חוסר סבילות. טיפול תומך ורב-מקצועי הכולל רוקחות, תזונה, וכירורגיה חיוני להצלחת הטיפול. על אף סייגים אלו, אין להירתע ממתן טיפול במקרים הדורשים טיפול תרופתי, אלא מומלץ להתייעץ בבעלי ניסיון המרכזים טיפול בחולים אלו.

מקורות

1. Van Braeckel E, Bosteels C. Growing from common ground: nontuberculous mycobacteria and bronchiectasis. *Eur Respir Rev*. 2024 Jul 3;33(173).
2. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Andrejak C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 14;71(4):e1-e36.
3. Lange C, Bothamley G, Günther G, Guglielmetti L, Kontsevaya I, Kuksa L, et al. A Year in Review on Tuberculosis and Non-tuberculous Mycobacteria Disease: A 2025 Update for Clinicians and Scientists. *Pathog Immun*. 2025 Mar 2;10(2):1-45.
4. Nguyen M-VH, Haas MK, Kasperbauer SH, Calado Nogueira de Moura V, Eddy JJ, Mitchell JD, et al. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: patients, principles, and prospects. *Clin Infect Dis*. 2024 Oct 15;79(4):e27-e47.
5. Nguyen M-VH, Haas MK, Kasperbauer SH, Calado Nogueira de Moura V, Eddy JJ, Mitchell JD, et al. Executive Summary: State-of-the-Art Review: Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: Patients, Principles, and Prospects. *Clin Infect Dis*. 2024 Oct 15;79(4):805-806.
6. Ratnatunga CN, Lutzky VP, Kupz A, Doolan DL, Reid DW, Field M, et al. The Rise of Non-Tuberculosis Mycobacterial Lung Disease. *Front Immunol*. 2020 Mar 3;11:303.
7. Shah NM, Davidson JA, Anderson LF, Lalor MK, Kim J, Thomas HL, et al. Pulmonary Mycobacterium avium-intracellulare is the main driver of the rise in non-tuberculous mycobacteria incidence in England, Wales and Northern Ireland, 2007-2012. *BMC Infect Dis*. 2016 May 6;16:195.
8. Even-Dar R, Raz I, Brodsky M, Stein N, Adir Y, Saliba W, et al. Non-Tuberculous mycobacterial infection and pulmonary disease In Northern Israel: a focus on *M. simiae*. *Chest*. 2024 Dec 2;
9. Nasiri MJ, Dabiri H, Fooladi AAI, Amini S, Hamzehloo G, Feizabadi MM. High rates of nontuberculous mycobacteria isolation from patients with presumptive tuberculosis in Iran. *New Microbes New Infect*. 2018 Jan;21(0):12-17.
10. Hamieh A, Tayyar R, Tabaja H, E L Zein S, Bou Khalil P, Kara N, et al. Emergence of *Mycobacterium simiae*: A retrospective study from a tertiary care center in Lebanon. *PLoS One*. 2018 Apr 4;13(4):e0195390.
11. Lange C, Böttger EC, Cambau E, Griffith DE, Guglielmetti L, van Ingen J, et al. Consensus management recommendations for less common non-tuberculous mycobacterial pulmonary diseases. *Lancet Infect Dis*. 2022 Jul;22(7):e178-e190.
12. 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(Suppl 2):ii1-ii64.
13. Chinese Society of Tuberculosis, Chinese Medical Association, Chinese Throacic Society, Chinese Medical Association. [Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease complicated with bronchiectasis]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2025 Feb 12;48(2):101-115.
14. Kim J-U, Ryu D-S, Cha C-H, Park S-H. Paradigm for diagnosing mycobacterial disease: direct detection and differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* complex and non-tuberculous mycobacteria in clinical specimens using multiplex real-time PCR. *J Clin Pathol*. 2018 Mar 20;71(9):774-780.
15. Shin S, Yoo IY, Shim HJ, Kang OK, Jhun BW, Koh WJ, et al. Diagnostic Performance of the GENEDIA MTB/NTM Detection Kit for Detecting *Mycobacterium tuberculosis* and Nontuberculous Mycobacteria With Sputum Specimens. *Ann Lab Med*. 2020 Mar;40(2):169-173.

16. Dahl VN, Pedersen AA, Norman A, Rasmussen EM, van Ingen J, Andersen AB, et al. Clinical Significance, Species Distribution, and Temporal Trends of Nontuberculous Mycobacteria, Denmark, 1991-2022. *Emerging Infect Dis.* 2024 Sep;30(9):1755-1762.
17. Brown-Elliott BA, Nash KA, Wallace RJ. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2012 Jul;25(3):545-582.
18. Ringuet H, Akoua-Koffi C, Honore S, Varnerot A, Vincent V, Berche P, et al. hsp65 sequencing for identification of rapidly growing mycobacteria. *J Clin Microbiol.* 1999 Mar;37(3):852-857.
19. Kim H-Y, Kim BJ, Kook Y, Yun Y-J, Shin JH, Kim B-J, et al. Mycobacterium massiliense is differentiated from Mycobacterium abscessus and Mycobacterium bolletii by erythromycin ribosome methyltransferase gene (erm) and clarithromycin susceptibility patterns. *Microbiol Immunol.* 2010 Jun;54(6):347-353.
20. Sison JP, Yao Y, Kemper CA, Hamilton JR, Brummer E, Stevens DA, et al. Treatment of Mycobacterium avium complex infection: do the results of in vitro susceptibility tests predict therapeutic outcome in humans? *J Infect Dis.* 1996 Mar;173(3):677-683.
21. Fröberg G, Maurer FP, Chryssanthou E, Fernström L, Benmansour H, Boarbi S, et al. Towards clinical breakpoints for non-tuberculous mycobacteria - Determination of epidemiological cut off values for the Mycobacterium avium complex and Mycobacterium abscessus using broth microdilution. *Clin Microbiol Infect.* 2023 Jun;29(6):758-764.
22. Woods GL, Bergmann JS, Witebsky FG, Fahle GA, Boulet B, Plaunt M, et al. Multisite reproducibility of Etest for susceptibility testing of Mycobacterium abscessus, Mycobacterium chelonae, and Mycobacterium fortuitum. *J Clin Microbiol.* 2000 Feb;38(2):656-661.
23. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Andrejak C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J.* 2020 Jul 7;56(1).
24. Kwon YS, Koh WJ, Daley CL. Treatment of Mycobacterium avium Complex Pulmonary Disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2019 Jan;82(1):15-26.
25. Martiniano SL, Esther CR, Haworth CS, Kasperbauer SH, Zemanick ET, Caverly LJ. Challenging scenarios in nontuberculous mycobacterial infection in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2020 Feb;55(2):521-525.
26. Gramegna A, Misuraca S, Lombardi A, Premuda C, Barone I, Ori M, et al. Treatable traits and challenges in the clinical management of non-tuberculous mycobacteria lung disease in people with cystic fibrosis. *Respir Res.* 2023 Dec 16;24(1):316.
27. Schildkraut JA, Raaijmakers J, Aarnoutse R, Hoefsloot W, Wertheim HFL, van Ingen J. The role of rifampicin within the treatment of Mycobacterium avium pulmonary disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2023 Nov 15;67(11):e0087423.
28. Gaviraghi A, de Nicolò A, Venuti F, Stroffolini G, Quaranta M, Cat Genova E, et al. Low azithromycin maximal concentrations in patients concomitantly taking rifampicin: time to move away from rifampicin in the treatment of non-tuberculous mycobacteria? *Antimicrob Agents Chemother.* 2024 Jul 9;68(7):e0023424.
29. Salillas S, Raaijmakers J, Aarnoutse RE, Svensson EM, Asouit K, van den Hombergh E, et al. Clofazimine as a substitute for rifampicin improves efficacy of Mycobacterium avium pulmonary disease treatment in the hollow-fiber model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2024 Mar 6;68(3):e0115723.
30. Lotfi H, Sankian M, Meshkat Z, Khalifeh Soltani A, Aryan E. Mycobacterium simiae pulmonary infection: a case series and literature review. *Respirol Case Rep.* 2021 Mar;9(3):e00719.
31. Jabbour J-F, Hamieh A, Sharara SL, Kanj SS. Mycobacterium simiae: Harmless colonizer or deadly pathogen? *PLoS Pathog.* 2020 Apr 30;16(4):e1008418.

32. Daneshfar S, Khosravi AD, Hashemzadeh M. Drug susceptibility profiling and genetic determinants of drug resistance in *Mycobacterium simiae* isolates obtained from regional tuberculosis reference laboratories of Iran. *PLoS One*. 2022 Aug 12;17(8):e0267320.
33. Khan O, Chaudary N. The use of amikacin liposome inhalation suspension (arikayce) in the treatment of refractory nontuberculous mycobacterial lung disease in adults. *Drug Des Devel Ther*. 2020 Jun 10;14:2287-2294.
34. Asaoka M, Hagiwara E, Etori S, Higa K, Ikeda S, Sekine A, et al. Identification and Characteristics of Co-isolation of Multiple Nontuberculous Mycobacteria. *Intern Med*. 2021 Oct 15;60(20):3213-3219.
35. Shin SH, Jhun BW, Kim S-Y, Choe J, Jeon K, Huh HJ, et al. Nontuberculous Mycobacterial Lung Diseases Caused by Mixed Infection with *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium abscessus* complex. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Aug 13;
36. Kim S, Woo AL, Yong SH, Leem AY, Lee SH, Lee SH, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of pulmonary diseases caused by coinfections with multiple nontuberculous mycobacterial species. *J Korean Med Sci*. 2024 May 27;39(20):e167.
37. Wiesel V, Aviram M, Mei-Zahav M, Dotan M, Prais D, Cohen-Cymberknoh M, et al. Eradication of Nontuberculous Mycobacteria in People with Cystic Fibrosis Treated with Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor: A Multicenter Cohort Study. *J Cyst Fibros*. 2024 Jan;23(1):41-49.
38. Ricotta EE, Prevots DR, Olivier KN. CFTR modulator use and risk of nontuberculous mycobacteria positivity in cystic fibrosis, 2011-2018. *ERJ Open Research*. 2022 Apr 11;8(2).
39. Karakousis PC, Moore RD, Chaisson RE. *Mycobacterium avium* complex in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Lancet Infect Dis*. 2004 Sep;4(9):557-565.
40. Shafran SD. Prevention and treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Int J Infect Dis*. 1998;3(1):39-47.
41. Corti M, Palmero D. *Mycobacterium avium* complex infection in HIV/AIDS patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008 Jun;6(3):351-363.
42. Jung Y, Song K-H, Choe PG, Park WB, Bang JH, Kim ES, et al. Incidence of disseminated *Mycobacterium avium*-complex infection in HIV patients receiving antiretroviral therapy with use of *Mycobacterium avium*-complex prophylaxis. *Int J STD AIDS*. 2017 Dec;28(14):1426-1432.
43. Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM, Jockusch JD, Cal SX, Wynne BA. Incidence of *Mycobacterium avium*-intracellulare complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Infect Dis*. 1992 Jun;165(6):1082-1085.
44. Benson CA. Disease due to the *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS: epidemiology and clinical syndrome. *Clin Infect Dis*. 1994 Apr 1;18 Suppl 3:S218-22.
45. Wetzstein N, Geil A, Kann G, Lehn A, Schüttfort G, Kessel J, et al. Disseminated disease due to nontuberculous mycobacteria in HIV positive patients: A retrospective case control study. *PLoS One*. 2021 Jul 13;16(7):e0254607.
46. Gordin FM, Cohn DL, Sullam PM, Schoenfelder JR, Wynne BA, Horsburgh CR. Early manifestations of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease: a prospective evaluation. *J Infect Dis*. 1997 Jul;176(1):126-132.
47. Havlik JA, Horsburgh CR, Metchock B, Williams PP, Fann SA, Thompson SE. Disseminated *Mycobacterium avium* complex infection: clinical identification and epidemiologic trends. *J Infect Dis*. 1992 Mar;165(3):577-580.

48. Chaisson RE, Moore RD, Richman DD, Keruly J, Creagh T. Incidence and natural history of Mycobacterium avium-complex infections in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. The Zidovudine Epidemiology Study Group. *Am Rev Respir Dis.* 1992 Aug;146(2):285-289.
49. Shanson DC, Dryden MS. Comparison of methods for isolating Mycobacterium avium-intracellulare from blood of patients with AIDS. *J Clin Pathol.* 1988 Jun;41(6):687-690.
50. Aberg JA, Williams PL, Liu T, Lederman HM, Hafner R, Torriani FJ, et al. A study of discontinuing maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected subjects with disseminated Mycobacterium avium complex: AIDS Clinical Trial Group 393 Study Team. *J Infect Dis.* 2003 Apr 1;187(7):1046-1052.
51. Phillips P, Kwiatkowski MB, Copland M, Craib K, Montaner J. Mycobacterial lymphadenitis associated with the initiation of combination antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1999 Feb 1;20(2):122-128.
52. Maranchick NF, Peloquin CA. Role of therapeutic drug monitoring in the treatment of multi-drug resistant tuberculosis. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases.* 2024 Aug;36:100444.
53. 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 Mar 22;51(3).
54. Griffith DE, Aksamit TR. Therapy of refractory nontuberculous mycobacterial lung disease. *Curr Opin Infect Dis.* 2012 Apr;25(2):218-227.
55. Diel R, Nienhaus A, Ringshausen FC, Richter E, Welte T, Rabe KF, et al. Microbiologic Outcome of Interventions Against Mycobacterium avium Complex Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Chest.* 2018 Apr;153(4):888-921.
56. Kwak N, Park J, Kim E, Lee C-H, Han SK, Yim J-J. Treatment Outcomes of Mycobacterium avium Complex Lung Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2017 Oct 1;65(7):1077-1084.
57. Meers P, Neville M, Malinin V, Scotto AW, Sardaryan G, Kurumunda R, et al. Biofilm penetration, triggered release and in vivo activity of inhaled liposomal amikacin in chronic Pseudomonas aeruginosa lung infections. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Apr;61(4):859-868.
58. Griffith DE, Eagle G, Thomson R, Aksamit TR, Hasegawa N, Morimoto K, et al. Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by Mycobacterium avium Complex (CONVERT). A Prospective, Open-Label, Randomized Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Dec 15;198(12):1559-1569.
59. Yu JA, Pomerantz M, Bishop A, Weyant MJ, Mitchell JD. Lady Windermere revisited: treatment with thoracoscopic lobectomy/segmentectomy for right middle lobe and lingular bronchiectasis associated with non-tuberculous mycobacterial disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011 Sep;40(3):671-675.
60. Yu JA, Weyant MJ, Mitchell JD. Surgical treatment of atypical mycobacterial infections. *Thorac Surg Clin.* 2012 Aug;22(3):277-285.
61. Kim J-Y, Park S, Park IK, Kang CH, Kim YT, Koh J, et al. Outcomes of adjunctive surgery for nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *BMC Pulm Med.* 2021 Oct 6;21(1):312.
62. van Ingen J, Verhagen AFTM, Dekhuijzen PNR, van Soolingen D, Magis-Escurra C, Boeree MJ, et al. Surgical treatment of non-tuberculous mycobacterial lung disease: strike in time. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010 Jan;14(1):99-105.
63. Shiraishi Y, Katsuragi N, Kita H, Hyogotani A, Saito MH, Shimoda K. Adjuvant surgical treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease. *Ann Thorac Surg.* 2013 Jul;96(1):287-291.

64. Mitchell JD. Surgical treatment of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. *Thorac Surg Clin*. 2019 Feb;29(1):77-83.
65. Huiberts A, Zweijpfenning SMH, Pennings LJ, Boeree MJ, van Ingen J, Magis-Escurra C, et al. Outcomes of hypertonic saline inhalation as a treatment modality in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2019 Jul 11;54(1).
66. Basavaraj A, Segal L, Samuels J, Feintuch J, Feintuch J, Alter K, et al. Effects of Chest Physical Therapy in Patients with Non-Tuberculous Mycobacteria. *Int J Respir Pulm Med*. 2017 Jan 21;4(1).
67. Moon SM, Jhun BW, Baek S-Y, Kim S, Jeon K, Ko R-E, et al. Long-term natural history of non-cavitary nodular bronchiectatic nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Respir Med*. 2019 May;151:1-7.
68. Dedrick RM, Smith BE, Cristinziano M, Freeman KG, Jacobs-Sera D, Belessis Y, et al. Phage Therapy of Mycobacterium Infections: Compassionate Use of Phages in 20 Patients With Drug-Resistant Mycobacterial Disease. *Clin Infect Dis*. 2023 Jan 6;76(1):103-112.
69. Nick JA, Dedrick RM, Gray AL, Vladar EK, Smith BE, Freeman KG, et al. Host and pathogen response to bacteriophage engineered against Mycobacterium abscessus lung infection. *Cell*. 2022 May 26;185(11):1860-1874.e12.
70. Dedrick RM, Guerrero-Bustamante CA, Garlena RA, Russell DA, Ford K, Harris K, et al. Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant Mycobacterium abscessus. *Nat Med*. 2019 May 8;25(5):730-733.

האגוד הישראלי למחלות זיהומיות The Israeli Society for Infectious Diseases



[החברה הישראלית לציסטיק פיברוזיס](#)
[The Israeli Society for Cystic Fibrosis](#)

החברה הישראלית
לשחפת ומחלות
מיקובקטריאליות



The Israeli Society
for Tuberculosis
and Mycobacterial Diseases

המכון לאיכות
ברפואה



ההסתדרות הרפואית בישראל
המכון לאיכות ברפואה