

Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie nichttuberkulöser Mykobakteriosen des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Recommendations for Diagnosis and Treatment of Nontuberculous Mycobacterioses of the German Central Committee against Tuberculosis and the German Respiratory Society

Autoren

N. Schönfeld^{1*}, W. Haas^{2**}, E. Richter^{3**}, T. T. Bauer^{1,4}, L. Bös⁴, S. Castell^{4,5}, B. Hauer², K. Magdorf^{†6}, W. Matthiessen⁷, H. Mauch⁸, A. Reuß², S. Rüsç-Gerdes³, P. Zabel^{9,10}, K. Dalhoff^{10**}, T. Schaberg^{11**}, R. Loddenkemper^{4*}

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1344790>
Pneumologie 2013; 67: 605–633
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Torsten T. Bauer
Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK)
Walterhöferstr. 11
14165 Berlin
info@dzk-tuberkulose.de
www.pneumologie.de/dzk/

Zusammenfassung

Die nichttuberkulösen Mykobakteriosen umfassen eine Gruppe von Erkrankungen, die von Mykobakterien verursacht werden, die nicht dem *Mycobacterium (M.) tuberculosis*-Komplex und nicht *M. leprae* zugerechnet werden und durch eine breite Vielfalt in Hinsicht auf ihr Vorkommen und ihre Anpassungen an spezifische Umweltbedingungen charakterisiert sind. Einige Spezies können definierte Krankheitsbilder insbesondere bei Patienten mit systemischer Immunsuppression, vorbestehenden Lungenerkrankungen oder genetisch bedingter erhöhter Empfänglichkeit hervorrufen. Weltweit wird eine Zunahme der Prävalenz und der Bedeutung dieser Erregergruppe beobachtet. Die vorliegenden Empfehlungen fassen aktuelle Aspekte der Epidemiologie, der Pathogenese, Klinik, Diagnostik einschließlich mikrobiologischer Diagnostik und Resistenztestung, sowie der speziesabhängigen Therapie bei nichttuberkulösen Mykobakteriosen zusammen. Außerdem werden die besonderen Aspekte der Diagnostik und Therapie im Kindesalter und bei HIV-infizierten Patienten dargestellt.

1 Einleitung

Weltweit, besonders in Ländern mit niedriger Tuberkuloseprävalenz, konnte in den letzten drei Dekaden eine Zunahme der Prävalenz und der Bedeutung der nichttuberkulösen Mykobakteriosen beobachtet werden [1–3]. Bekannt sind die nichttuberkulösen Mykobakterien (NTM) fast so lange wie *M. tuberculosis* selbst, allerdings wurde ihre klinische Bedeutung erst in den 1950er Jahren erfasst. Insbesondere die HIV-Infektion, die vor Einführung der antiretroviralen Therapie häufig durch Erkrankungen mit *M. avium*-Komplex

Abstract

Nontuberculous mycobacterioses comprise a group of diseases caused by mycobacteria which do not belong to the *Mycobacterium (M.) tuberculosis* complex and are not ascribed to *M. leprae*. These mycobacteria are characterized by a broad variety as to environmental distribution and adaptation. Some of the species may cause specific diseases, especially in patients with underlying immunosuppressive diseases, chronic pulmonary diseases or genetic predisposition, respectively. Worldwide a rising prevalence and significance of nontuberculous mycobacterioses can be recognized. The present recommendations summarise actual aspects of epidemiology, pathogenesis, clinical aspects, diagnostics – especially microbiological methods including susceptibility testing –, and specific treatment for the most relevant species. Diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterioses during childhood and in HIV-infected individuals are described in separate chapters.

(MAC) kompliziert wurde, hat die Aufmerksamkeit auf die NTM gelenkt [4]. Im Gegensatz zum Rückgang der Tuberkulose spielen NTM auch in Deutschland seit einigen Jahren eine zunehmende Rolle, hier vorwiegend bei nicht-HIV-infizierten Patienten [2, 5–7].

Viele Aspekte von Epidemiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie sind noch ungeklärt. Die vorliegenden Empfehlungen basieren im Wesentlichen auf dem sehr umfangreichen Statement der American Thoracic Society (ATS), das 2007 gemeinsam mit der Infectious Diseases Society of America (IDSA) erstellt wurde [1]. Die gemeinsamen Empfehlungen des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und

* federführend

** bei einzelnen Kapiteln federführend

Inhaltsverzeichnis		
1	Einleitung	605
2	Epidemiologie und Bedeutung	607
3	Pathogenese	607
3.1	Prädisponierende Faktoren	608
3.1.1	Lokale Risikofaktoren	608
3.1.2	Systemische Risikofaktoren	609
4	Diagnostik	610
4.1	Klinik	611
4.2	Radiologische Diagnostik	611
4.3	Mikrobiologische Diagnostik und Resistenztestung	612
4.3.1	Untersuchungsproben	612
4.3.2	Probenkontamination mit NTM	612
4.3.3	Mikroskopie	613
4.3.4	Nukleinsäureamplifikationstests (NAT) zum Direktnachweis	613
4.3.5	Kultureller Nachweis	613
4.3.6	Identifizierung der Mykobakterien	613
4.3.7	Plausibilitätskontrolle	614
4.3.8	Empfindlichkeitsprüfung	614
5	Therapie bei HIV-negativen Patienten	615
5.1	Medikamentöse Therapie	615
5.2	Chirurgische Therapie	616
5.3	Therapie der Grundkrankheit	616
6	Nichttuberkulöse Mykobakteriosen bei HIV-Infektion	616
6.1	Klinik	616
6.2	Diagnostik	617
6.3	Therapie	617
6.4	Prävention	618
7	Diagnostik und Therapie nichttuberkulöser Mykobakteriosen im Kindesalter	618
7.1	Epidemiologie	618
7.2	Erregerspektrum und klinisches Bild	618
7.3	Diagnostik	619
7.4	Therapie	619
8	Anhang 1 (mikrobiologische und therapeutische Besonderheiten bei ausgewählten NTM-Spezies)	621
8.1	Langsam wachsende Mykobakterien	621
8.1.1.	<i>M. avium</i> -Komplex (MAC)	621
8.1.2	<i>M. celatum</i>	622
8.1.3	<i>M. genavense</i>	622
8.1.4	<i>M. gordonae</i>	622
8.1.5	<i>M. haemophilum</i>	622
8.1.6	<i>M. kansasii</i>	623
8.1.7	<i>M. malmoense</i>	623
8.1.8	<i>M. marinum</i>	623
8.1.9	<i>M. simiae</i>	623
8.1.10	<i>M. szulgai</i>	623
8.1.11	<i>M. ulcerans</i>	624
8.1.12	<i>M. xenopi</i>	624
8.2	Schnell wachsende Mykobakterien	624
8.2.1	<i>M. abscessus</i>	624
8.2.2	<i>M. chelonae</i>	624
8.2.3	<i>M. fortuitum</i>	625
9	Anhang 2 (Eigenschaften der in der Therapie von NTM-Erkrankungen eingesetzten Medikamente)	625
10	Glossar	628
11	Literatur	628

Beatmungsmedizin (DGP) berücksichtigen zusätzlich die umfangreiche neuere Literatur, wobei einzelne Punkte des amerikanischen Statements differenziert dargestellt werden.

Der Begriff NTM bezeichnet eine umfangreiche Gruppe von Umweltmykobakterien, die durch eine breite Vielfalt in Hinsicht auf ihr Vorkommen und ihre Anpassungen an spezifische Umweltbedingungen charakterisiert sind. Dabei handelt es sich um Mykobakterien, die nicht dem *M. tuberculosis*-Komplex und nicht *M. leprae* zugerechnet werden. Der Bezug zu diesen beiden

Tab. 1 Häufig aus Patientenproben isolierte langsam und schnell wachsende nichttuberkulöse Mykobakterien (modifiziert nach [16]) (fett markiert s. Kapitel 8, Anhang 1: Mikrobiologische und therapeutische Besonderheiten bei ausgewählten NTM-Spezies, S. 621).

Langsam wachsende Mykobakterien	Schnell wachsende Mykobakterien
<i>M. arupense</i>	<i>M. abscessus ssp. abscessus</i>
<i>M. asiaticum</i>	<i>M. abscessus ssp. boletii</i>
<i>M. avium</i>	<i>M. alvei</i>
<i>M. bohemicum</i>	<i>M. aurum</i>
<i>M. branderi</i>	<i>M. boenickei</i>
<i>M. celatum</i>	<i>M. brumae</i>
<i>M. chimaera</i>	<i>M. chelonae</i>
<i>M. europaeum</i>	<i>M. confluentis</i>
<i>M. florentinum</i>	<i>M. elephantis</i>
<i>M. genavense</i>	<i>M. fortuitum</i>
<i>M. gordonae</i>	<i>M. goodii</i>
<i>M. haemophilum</i>	<i>M. holsaticum</i>
<i>M. heckeshornense</i>	<i>M. immunogenum</i>
<i>M. interjectum</i>	<i>M. iranicum sp. nov.</i>
<i>M. intermedium</i>	<i>M. mageritense</i>
<i>M. intracellulare</i>	<i>M. mucogenicum</i>
<i>M. kansasii</i>	<i>M. peregrinum</i>
<i>M. kubicae</i>	<i>M. phocaicum</i>
<i>M. lentiflavum</i>	<i>M. septicum</i>
<i>M. malmoense</i>	<i>M. thermoresistibile</i>
<i>M. marinum</i>	
<i>M. nebraskense</i>	
<i>M. palustre</i>	
<i>M. saskatchewanense</i>	
<i>M. scrofulaceum</i>	
<i>M. shimodei</i>	
<i>M. simiae</i>	
<i>M. szulgai</i>	
<i>M. ulcerans</i>	
<i>M. vulnerans</i>	
<i>M. xenopi</i>	

obligat pathogenen Mykobakterienspezies spiegelt sich auch im Prozess der Namensgebung für die NTM wider: So wurden/werden neben Umweltmykobakterien als weitere Synonyme ubiquitäre, opportunistische Mykobakterien, „Mycobacteria other than tuberculosis“ (MOTT) und atypische Mykobakterien verwendet. Die vorliegenden Empfehlungen verwenden vorwiegend die Bezeichnung NTM.

NTM sind weit verbreitet, sie besiedeln verschiedenste Umweltbereiche, wie z.B. Erde, Oberflächen- und Trinkwasser [8–10]. Über das Wasser erreichen sie auch Rohrleitungen in Haushalten, wo sie in Biofilmen in hohen Keimzahlen auftreten können [8, 11]. Weiterhin können NTM u.a. auch in Lebensmitteln wie pasteurisierter Milch und Käse, jedoch nicht in homogenisierter Milch, nachgewiesen werden [12–15]. Die Konsequenz ist ein ständiger Kontakt von Menschen mit ubiquitären Mykobakterien [9].

Bislang wurden 147 verschiedene NTM-Spezies entdeckt (www.bacterio.cict.fr/m/mycobacterium.html, Stand 06/2013). Die am häufigsten aus Patientenproben isolierten Spezies werden in **Tab. 1** aufgelistet.

Abzugrenzen von den nichttuberkulösen Mykobakteriosen sind die durch NTM (insbesondere *M. avium*-Komplex) ausgelösten exogen-allergischen Alveolitiden („hot tub lung“) [17–19]. *M. immunogenum* im Kühlschmierstoff ist Auslöser einer exogen-allergischen Alveolitis bei Metallarbeitern in der Autoindustrie [20].

2 Epidemiologie und Bedeutung nichttuberkulöser Mykobakterien

Während der letzten drei Jahrzehnte hat die Prävalenz der Lungenerkrankungen durch NTM z.T. dramatisch zugenommen [3]. Mehrere Gründe werden hierfür angenommen wie eine alternde Bevölkerung mit vermehrten Komorbiditäten, HIV-Infektion, häufigere Anwendung von Immunsuppressiva, sensitivere Labor Diagnostik und möglicherweise eine geringere kreuzreaktive Immunität gegenüber Mykobakterien als Folge der Abnahme an Tuberkuloseinfektionen [1–3].

Aus Kanada wurde eine Zunahme der NTM-Nachweise zwischen 1997 und 2003 von 9,1/100.000 auf 14,1/100.000 Einwohner berichtet [21], aus den USA eine Prävalenz von 5,5/100.000 Personenjahre (bei über 60-jährigen 26,7/100.000) [22] sowie von 8,6/100.000 Personen [23]. Winthrop et al. fanden in ihrer Studie an einem großen Kollektiv, dass allein die mikrobiologischen Kriterien der ATS/IDSA [1] im Vergleich mit den vollen diagnostischen Kriterien in einem hohen Prozentsatz (86%) eine echte Erkrankung mit NTM anzeigten [23]. In einer weiteren Studie bei über 65-jährigen fand sich in den USA eine Zunahme der Prävalenz von 20 auf 47/100.000 Personen zwischen 1997 und 2007 [9]. In Australien wurde ein Anstieg der Prävalenz pulmonaler nichttuberkulöser Mykobakterien von 2,2 auf 3,3/100.000 Einwohner im Zeitraum 1999–2005 gesehen [24]. In einer Universitätsklinik in Taiwan wurde zwischen 2000 und 2008 ein Anstieg der Prävalenz pulmonaler nichttuberkulöser Mykobakterien von 1,3 auf 7,9 Fälle/100.000 Patienten beobachtet [25].

Aus Europa werden im Allgemeinen niedrigere Zahlen berichtet [2, 3]. So nahmen in England, Wales und Nordirland die NTM-Isolate zwischen 1995 und 2006 von 0,9 auf 2,9/100.000 Personen zu [26]. In den Niederlanden ist die Inzidenz der echten pulmonalen NTM-Erkrankung ebenfalls angestiegen und wurde für 2008 konservativ auf 1,7/100.000 geschätzt [27, 28], in Dänemark wurde die Inzidenz der echten NTM-Erkrankung auf 1,08/100.000 geschätzt [29]. Aus Kroatien wird ein Anstieg der NTM-Isolate von 235 im Jahr 2006 auf 416 im Jahr 2010 berichtet [30], wobei aufgrund der angewandten mikrobiologischen Kriterien bei den meisten Fällen von einer echten Erkrankung ausgegangen werden kann [23, 31]. Die klinisch relevantesten NTM-Spezies waren dabei *M. xenopi* und *M. avium*. Für die Beobachtung, dass in Kroatien die Inzidenz der wahrscheinlichen Lungenerkrankungen in küstennahen städtischen Gebieten doppelt so hoch wie auf dem Lande ist, wird als Erklärung eine unterschiedliche Wasserversorgung vermutet [30].

Für Deutschland gibt es bei Erwachsenen keine Prävalenzschätzungen (epidemiologische Daten für Kinder sind in Kapitel 7 „Diagnostik und Therapie nichttuberkulöser Mykobakterien im Kindesalter“ (S. 618) aufgeführt). Für NTM besteht nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) wegen der fehlenden Übertragbarkeit von Mensch zu Mensch keine Meldepflicht und keine systematische Surveillance (auch sind grundsätzlich Umgebungsuntersuchungen und besondere Infektionsschutzmaßnahmen bei nichttuberkulösen Mykobakterien nicht notwendig). Deshalb und angesichts der vielfältigen möglichen klinischen Erscheinungsformen (s. Kapitel 4 „Diagnostik“, S. 610) ist es kaum möglich, sich ein klares Bild zur Epidemiologie von Erkrankungen durch NTM zu machen [2].

Auch die Auswertung von Labordaten (z.B. durch das Nationale Referenzzentrum für Mykobakterien des Forschungszentrums Borstel) ermöglicht keine klinisch relevanten Aussagen, da der alleinige Nachweis von NTM nicht gleichbedeutend mit einer Er-

krankung ist. So sind die besonders häufig isolierten Spezies (wie *M. gordonae* und *M. avium*-Komplex) auch in der Umwelt weit verbreitete Spezies. Darüber hinaus werden Labordaten von vielen anderen Faktoren beeinflusst, wie z.B. der Verfügbarkeit von einfachen Labormethoden zur Identifizierung der jeweiligen Spezies, aber auch durch Neubeschreibungen und Umbenennungen (siehe Kapitel 4.3 „Mikrobiologische Diagnostik und Resistenztestung“, S. 612).

Die Beurteilung des epidemiologischen Trends wird zudem erschwert durch Veränderungen, welche die Struktur der betrachteten Bevölkerung über die Zeit wesentlich beeinflussen; dazu zählen demografische Faktoren (steigende Lebenserwartung, Geschlechterverteilung), sich wandelnde Expositionsbedingungen (z.B. die Beliebtheit von Whirlpools), die unterschiedliche Prävalenz erkrankungsbegünstigender Faktoren (insbesondere schwere Immunsuppression, z.B. HIV-Infektion oder immunsuppressive Therapien, chronische Lungenerkrankungen im Alter), aber auch die zunehmende Verfügbarkeit und höhere Qualität diagnostischer Methoden und nicht zuletzt die wachsende Aufmerksamkeit gegenüber Erkrankungen durch NTM [32–36]. Auch sind regionale Unterschiede zu berücksichtigen, denn sowohl die Prävalenz als auch die jeweils vorherrschenden NTM-Spezies können von Region zu Region variieren [1, 3, 10, 37]. So fanden z.B. Hoefsloot et al., dass die Isolierung von *M. xenopi* aus respiratorischen Materialien vorwiegend auf bestimmte geografische Regionen (Belgien, Frankreich, Kroatien, Ungarn) beschränkt ist [38].

Ein direkter Vergleich klinischer Studien scheitert häufig an der Anwendung uneinheitlicher diagnostischer Kriterien, ungenauer Erregercharakterisierung, fehlenden klinischen Bezugsdaten, unterschiedlichen Einschlusskriterien, nicht vergleichbaren Studienpopulationen (ambulant, stationär, Zugehörigkeit zu Risikogruppen) und (zumindest in älteren Studien) der unbekannt Rate HIV-positiver Patienten [9, 39–41]. Ungeachtet der schwierigen Einschätzung der korrekten epidemiologischen Situation und der geschilderten Trends stellen nichttuberkulöse Mykobakterien aber ein relevantes Problem dar, denn ihre Diagnose ist oftmals komplex und die Therapie ist langwierig, kosten- und betreuungsintensiv und oft mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen verbunden [42].

3 Pathogenese

Die Übertragung von NTM erfolgt vermutlich vorwiegend durch Aerosole oder durch Staubpartikel, die mit NTM belastet sind [1]. Sie können aber auch durch kontaminiertes Wasser oder kontaminierten Boden direkt aufgenommen werden (wie bei einer zervikalen Lymphadenitis bei kleinen Kindern oder einer Wundinfektion anzunehmen). Eine Übertragung von *M. xenopi* und *M. avium* mit kontaminiertem Staub aus einem Klärbecken und über Düngung mit Klärschlamm ist belegt [43]. Eine Übertragung der NTM von Mensch zu Mensch konnte dagegen bislang nicht nachgewiesen werden. Jedoch zeigten Ergebnisse von ‚whole genome sequencing‘-Analysen von *M. abscessus*-Isolaten bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF) die Möglichkeit einer Transmission bestimmter Stämme [44]. Da die meisten NTM weit verbreitet in der Umwelt vorkommen, kann der Nachweis von NTM aus nicht sterilem humanem Untersuchungsgut (z.B. Sputum) auch durch eine zufällige Präsenz des Erregers bedingt sein und bedeutet nicht zwangsläufig eine Erkrankung [1, 45, 46] (Definition von Kontamination, Kolonisation bzw. Infektion siehe **Tab. 2**).

Tab. 2 Definitionen verschiedener Konstellationen im Falle des Nachweises von nichttuberkulösen Mykobakterien in respiratorischen Materialien [1, 45, 46].

Kontamination	Verunreinigung des Untersuchungsguts durch NTM von außen
Kolonisation	Besiedlung der Atemwege ohne Krankheitswert
Infektion ohne Erkrankungszeichen	Ausbildung eines spezifischen Granulationsgewebes, aber ohne Symptome
Infektion mit Erkrankungszeichen	Ausbildung eines spezifischen Granulationsgewebes mit Symptomen

Tab. 3 Erkrankungen durch nichttuberkulöse Mykobakterien und häufig nachgewiesene Erreger bei nicht-HIV-infizierten Erwachsenen (nach [1]).

Krankheitsbild	Haupterreger
Pulmonale Infektionen	<i>M. avium</i> -Komplex, <i>M. kansasii</i> , <i>M. xenopi</i> , <i>M. malmoense</i>
Haut- und Weichteilinfektionen	<i>M. marinum</i> , <i>M. ulcerans</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. abscessus</i>
Augeninfektionen	<i>M. chelonae</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. fortuitum</i>
Skelettinfektionen (Osteomyelitis)	<i>M. abscessus</i>
Otitis media, Mastoiditis	<i>M. abscessus</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. xenopi</i>
Zervikale Lymphadenitis (vorwiegend bei Kindern)	<i>M. avium</i> -Komplex, <i>M. malmoense</i> , <i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. haemophilum</i>
Katheter- oder geräteassoziierte Infektionen	<i>M. abscessus</i> , <i>M. chelonae</i>
Zystische Fibrose (pulmonale Infektionen)	<i>M. abscessus</i> , <i>M. avium</i> -Komplex, <i>M. chelonae</i>
Generalisierte Erkrankung (bei Immunsuppression oder genetischer Disposition)	<i>M. avium</i> -Komplex
Nach Transplantation	<i>M. avium</i> -Komplex, <i>M. kansasii</i>

Innerhalb des Artenspektrums der Mykobakterien sind Unterschiede in der Pathogenität der verschiedenen Spezies bekannt [1, 16, 45]. Arten wie *M. gordonae* oder *M. fortuitum*, die häufig in der Umwelt vorkommen, haben eine sehr geringe Pathogenität, wohingegen Spezies wie *M. ulcerans* oder *M. marinum* in den meisten Fällen mit einer Erkrankung assoziiert sind. Einige der NTM-Spezies können Erreger definierter Krankheitsbilder (nichttuberkulöse Mykobakterien) sowohl bei nicht-HIV-infizierten Patienten (● **Tab. 3**) als auch im Rahmen einer HIV-Infektion sein, die in einem gesonderten Kapitel abgehandelt wird (Kapitel 6 „Nichttuberkulöse Mykobakterien bei HIV-Infektion“, S. 616).

3.1 Prädisponierende Faktoren

Bestimmte lokale oder allgemeine Risikofaktoren bzw. Grunderkrankungen sind wichtige Voraussetzungen für die Entwicklung von Erkrankungen durch NTM. ● **Tab. 4** listet die wichtigsten prädisponierenden Faktoren auf.

Es gibt aber auch Patienten, bei denen bislang weder lokale noch systemische Risikofaktoren aufgedeckt werden konnten [49, 50]. Eine kürzlich veröffentlichte Studie erbrachte jedoch Hinweise darauf, dass bei den rein pulmonalen Manifestationen generell eine Störung der mukoziliären Klärfunktion vorliegen könnte [51] (siehe unten).

Daneben scheint die unterschiedliche Virulenz der einzelnen Spezies bei der Krankheitsentstehung eine Rolle zu spielen. Zum Beispiel ist der Nachweis von *M. kansasii* oft mit den klinischen Kriterien einer Krankheit verbunden [45, 52], bei *M. avium* hin-

Tab. 4 Prädisponierende Faktoren für nichttuberkulöse Mykobakterien (?? = vermutet, aber nicht vollständig geklärt) [1, 47, 48].

Vorbestehende Lungenerkrankungen	COPD, Asthma, Bronchiektasen, Bronchialkarzinom, Rauchen, rezidivierende Aspirationen bei gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD), inhalative Kortikosteroide, Lungenfibrosen, zystische Fibrose, Thoraxdeformitäten wie M. Bechterew, Skoliose, frühere Tuberkulose, postinfektiöse Resthöhle, vorbestehende Bulla oder Zyste, Pneumokoniosen (Silikose), Alveolarproteinose
Systemische Abwehrschwäche	HIV-Infektion (insbesondere CD4 + -Zellzahl im Blut < 50 /µl), Z. n. Organtransplantation, Malignome (hämatologische Tumore), Alkoholkrankheit, Kachexie, immunsuppressive Therapie (z. B. TNF-alpha-Inhibitoren, Kortikosteroide), Zahnen (bei Kindern mit Lymphadenitis cervicalis), Alter (kleine Kinder, ältere Menschen), männliches Geschlecht (?), Diabetes mellitus (?), Niereninsuffizienz (?)
Genetisch bedingt erhöhte Empfänglichkeit infolge von Mutationen folgender Gene:	Interferon-Gamma-Rezeptor Gen, Interleukin-12 Rezeptor-Gen, Signal Transducer and Activator of Transcription 1 (STAT 1), Transmembrane Conductance Regulator-Gen (zystische Fibrose), alpha-1-Antitrypsin-Gen

gegen ist es ratsam, das Vorliegen einer behandlungsbedürftigen Erkrankung stets im Einzelfall zu prüfen (● **Abb. 1**) [45].

3.1.1 Lokale Risikofaktoren

Im Gegensatz zur Tuberkulose kommen den lokalen bronchopulmonalen Veränderungen bei der Entstehung von Erkrankungen durch NTM bei der Mehrheit der HIV-negativen Patienten eine zentrale Bedeutung zu [48]. Häufigste lokale bronchopulmonale Risikofaktoren für nichttuberkulöse Mykobakterien (● **Tab. 4**) sind COPD, Bronchiektasen, die zystische Fibrose (CF), eine vorausgegangene Tuberkulose mit Defektheilung, die Silikose und andere Pneumokoniosen sowie die Alveolarproteinose [53], auch bei schwierig behandelbarem Asthma bronchiale sollte an eine zusätzliche Infektion mit NTM gedacht werden [54]. Darüber hinaus scheinen habituelle Merkmale wie großer schlanker Körperwuchs oder Thoraxdeformitäten wie Skoliose, Pectus excavatum oder Morbus Bechterew zu nichttuberkulösen Mykobakterien zu prädisponieren, möglicherweise aufgrund einer Beeinträchtigung der bronchialen Klärfunktion [45, 51, 55, 56]. Auch unter regelmäßiger Anwendung von inhalierten Kortikosteroiden werden vermehrt Erkrankungen durch NTM beobachtet, wobei eine Abhängigkeit von der Dosishöhe und dem Typ (bei Fluticason eher als bei Budenosid) gezeigt werden konnte [57].

Die Annahme, dass Frauen häufig bewusst das Aushusten von Auswurf vermeiden („Ladies don't spit“), hat Reich und Johnson dazu veranlasst, folgende Konstellation gemäß einer viktorianischen Figur aus einem Stück von Oscar Wilde als „Lady Windermere“-Syndrom zu bezeichnen: die Erkrankung von (eher) älteren Damen mit schlankem, hoch gewachsenen Habitus ohne pulmonale Vorerkrankungen durch *M. avium*-Komplex mit initialem Befall der Lingula oder des Mittellappens [58, 59].

Die gastro-ösophageale Refluxkrankheit (GERD) ist bei Patienten mit pulmonalen Infektionen durch NTM häufiger nachzuweisen und korreliert zudem mit dem Ausmaß der Bronchiektasen. Auch der Nachweis säurefester Stäbchen (NTM) im Sputum findet sich bei Patienten mit GERD häufiger [60].

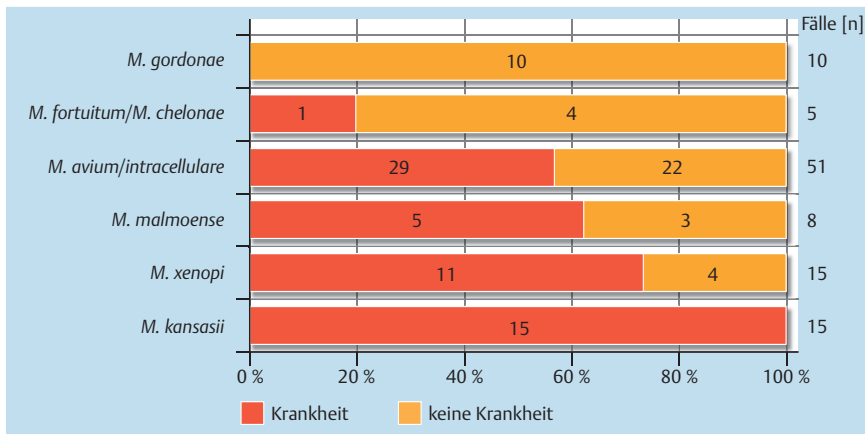


Abb. 1 Krankheitshäufigkeit (pulmonal) bei den wichtigsten nichttuberkulösen Mykobakterienspezies (n = 104) [45].

Bei Patienten mit pulmonalen prädisponierenden Faktoren („Terrainfaktor“ nach Forschbach [61]) kommt einer Ventilationsstörung mit Verschlechterung der bronchialen Klärfunktion, die zu einer Sekretretention führt, offenbar eine entscheidende Bedeutung zu. Hier unterscheiden sich also die Risikofaktoren nicht von chronischen bronchopulmonalen Infektionen/Kolonisationen mit anderen Bakterien (*Pseudomonas aeruginosa* u.a.). Die meisten Patienten mit lokalen bronchopulmonalen Veränderungen, bei denen NTM nachgewiesen werden, müssen unter Berücksichtigung möglicher Laborkontaminationen nicht nur als kolonisiert, sondern wahrscheinlich auch als infiziert angesehen werden [1, 23].

Patienten mit zystischer Fibrose (CF) haben ein erhöhtes Risiko für eine lokale NTM-Infektion, vor allem durch *M. abscessus* oder *M. avium*-Komplex [62–64], ebenso Patienten mit Bronchiektasen ohne CF [65]. Bei Patienten mit CF ist beschrieben, dass trotz wiederholten Keimnachweises im Sputum autoptisch keine Granulome gefunden wurden [66]. Solche Befunde legen nahe, dass eine ausschließliche Kolonisation ohne Wirtsreaktion möglich ist.

Haben sich die NTM lokal vermehrt, kann es zur Ausprägung eines tuberkuloseähnlichen Krankheitsbildes mit pulmonalen Infiltrationen kommen, in welchen sich auch multiple Kavernen ausbilden können. Durch bronchogene Streuung ist auch eine Ausbreitung auf weitere Lungenabschnitte möglich. Klinisch und radiologisch ist das Krankheitsbild meist geringer ausgeprägt als bei der Tuberkulose (siehe Kapitel 4.2 „Radiologische Diagnostik“, Seite 611). Die Assoziation von Bronchiektasen und Infektionen mit *M. avium* ist pathogenetisch nicht sicher geklärt: So ist einerseits denkbar, dass sich die Keime bevorzugt in prä-existenten Bronchiektasen ansiedeln, und andererseits, dass die Bronchiektasen erst durch die spezifische Entzündung der Bronchialwände, ähnlich wie bei der Tuberkulose, entstehen [65].

Darüber hinaus gibt es Formen der Erkrankung, die primären und postprimären Verläufen der Tuberkulose ähneln, ohne dass lokale abwehrmindernde Faktoren gefunden werden können. Hierbei mögen die Intensität der Exposition gegenüber NTM, die Virulenz der Erreger sowie Alter und genetische Faktoren des Wirtes eine Rolle spielen.

Neben der häufigsten Lokalisation, dem pulmonalen Befall, treten auch weitere lokale Infektionen auf (• Tab. 3). So können z.B. Haut-, Weichteil-, Augen- und Skeletinfektionen durch NTM ausgelöst werden [1, 67], oder auch die zervikale Lymphadenopathie, die bevorzugt bei Kindern unter fünf Jahren auftritt (s. Kapitel 7 „Diagnostik und Therapie nichttuberkulöser Mykobakteriosen im Kindesalter“, S. 618).

Weitere Infektionsmöglichkeiten sind durch verschiedene medizinische Eingriffe (kontaminierte Instrumente, Spritzen, Operationen etc.) [1, 68–70] oder bei anderen Gelegenheiten (wie bei Fußbädern bei der Pediküre oder beim Tätowieren [71, 72]) gegeben.

Eine nichttuberkulöse Mykobakteriose mit einem klar umschriebenen Krankheitsbild ist das Schwimmbadgranulom, dessen infektiöses Agens *M. marinum* ist. Fische sind der Hauptwirt und somit auch die Vektoren für die Übertragung auf den Menschen. Die Quelle für *M. marinum*-Infektionen ist kontaminiertes Wasser, meist in Aquarien mit erkrankten Fischen. Oberflächliche Hautwunden sind vermutlich als Eintrittspforte ausreichend [73]. Die in einigen tropischen Regionen weite Verbreitung des Buruli-Ulkus auf dem Boden einer Infektion mit *M. ulcerans* legt Wasser als Infektionsquelle nahe; neuere Untersuchungen weisen auf einen möglichen Zusammenhang mit aquatischen Insekten hin [74].

3.1.2 Systemische Risikofaktoren

Störungen der systemischen Immunität können das Auftreten von Erkrankungen durch NTM begünstigen (• Tab. 4.). So sind Patienten mit einer HIV-Infektion, deren CD4⁺-Zellzahl < 50/μl ist, besonders durch eine disseminierte Infektion mit NTM gefährdet [1]. Seit der Einführung der antiretroviralen Therapie ist die Anzahl der HIV-Patienten mit Mykobakteriosen allerdings deutlich rückläufig [75, 76]. Die HIV-assoziierten nichttuberkulösen Mykobakteriosen, die aber immer noch eine wesentliche Rolle spielen, werden gesondert im Kapitel 6 „Nichttuberkulöse Mykobakteriosen bei HIV-Infektion“ (S. 616) behandelt.

Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass sich beim Diabetes mellitus – anders als bei der Tuberkulose – offenbar kein stark erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer nichttuberkulösen Mykobakteriose findet; jedoch sind lokale Infektionen mit NTM an Injektionsstellen bei Insulin-pflichtigen Diabetikern beschrieben [69]. Ein chronisches Nierenversagen ist zumindest nach retrospektiven Analysen als möglicher Risikofaktor anzusehen [77], dabei auftretende Erkrankungen durch NTM können durch invasive Eingriffe wie Peritoneal- oder Hämodialyse bedingt sein [70, 78]. Auch bei transplantierten Patienten werden nicht selten nichttuberkulöse Mykobakteriosen beobachtet [79].

Nichttuberkulöse Mykobakteriosen treten auch bei chronisch entzündlichen Erkrankungen unter der Therapie mit TNF- α -Inhibitoren und anderen Biologika [80, 81] auf, im Vergleich zur Tuberkulose jedoch etwa 10mal seltener [82, 83]. Auch unter systemischen und inhalativen Glukokortikosteroiden werden gehäuft Erkrankungen durch NTM beobachtet [57, 84].

Tab. 5 Klinische, radiologische und mikrobiologische Kriterien zur Diagnose einer pulmonalen Erkrankung durch nichttuberkulöse Mykobakterien (modifiziert nach [1]).

a) Klinisch/röntgenologisch (beide Kriterien müssen erfüllt sein)
1. Bronchopulmonale Symptome, noduläre oder kavernöse Beherdungen im Thoraxröntgenbild, oder multilokuläre Bronchiektasen mit mehreren kleinen nodulären Herden im hochauflösenden Computertomogramm (HRCT)
und
2. Ausschluss anderer Krankheitsursachen.
b) Mikrobiologisch
1. Positive Kulturen aus mindestens zwei separaten expektorierten Sputumproben (wenn die Ergebnisse nicht zu einer Diagnose führen, sind wiederholte Sputumausstriche und -kulturen zu überlegen)
oder
2. Positive Kultur aus wenigstens einer bronchoskopisch entnommenen Probe (Bronchialspülung oder Lavage)
oder
3. Transbronchiale oder andere Lungenbiopsie mit histopathologischen, für Mykobakterien typischen Befunden (granulomatöse Entzündung oder säurefeste Stäbchen) und positiver Kultur, oder Biopsie mit Nachweis mykobakterieller histopathologischer Befunde (granulomatöse Entzündung oder säurefeste Stäbchen) und positiver Kultur aus mindestens einem oder mehreren anderen Materialien (Sputum, Bronchialspülung).
4. Eine Expertenmeinung sollte eingeholt werden, wenn eine seltene Mykobakterien-Spezies nachgewiesen wird oder eine Spezies, die üblicherweise auf eine Umweltkontamination hinweist.
5. Personen, bei denen eine nichttuberkulöse Mykobakteriose vermutet wird, die aber nicht die genannten diagnostischen Kriterien erfüllen, sollten bis zu einer definitiven Diagnosestellung oder bis zum Ausschluss einer Lungenerkrankung durch NTM beobachtet werden.
6. Die Diagnosestellung einer NTM bedeutet nicht per se eine Behandlungsindikation. Über diese muss unter Abwägung des potenziellen Nutzens und der möglichen Risiken der Behandlung individuell für den jeweiligen Patienten entschieden werden.

Der derzeitige Kenntnisstand über immunologische Defektsyndrome, z. B. beim IL12R-Defekt, aber auch über andere begünstigende systemische Faktoren und vermutete Ursachen für das Auftreten pulmonaler nichttuberkulöser Mykobakteriosen ist in aktuellen Übersichtsarbeiten zusammengefasst [47,48,85]. Trotz dieser klinischen Beobachtungen sind die pathophysiologischen Mechanismen nur in Ansätzen verstanden. Die prädisponierenden Grundkrankheiten sind teilweise weit verbreitet (z. B. COPD, Bronchiektasen), dennoch erkranken nur wenige Patienten aus solchen Erkrankungsgruppen, sodass zusätzliche genetische Wirts- und Erregerkomponenten zu vermuten sind. Auch ein familiäres Auftreten von Lungenerkrankungen durch NTM ist nachgewiesen [86,87]. Zu erwarten ist, dass in Zukunft der Zusammenhang mit weiteren prädisponierenden Faktoren aufgedeckt wird [50,88].

So konnten in der von Fowler et al. publizierten Studie bei Patienten mit einer nichttuberkulösen Mykobakteriose, bei denen eine CF oder eine primäre ziliäre Dyskinesie ausgeschlossen wurde, Hinweise darauf gefunden werden, dass die mukoziliäre Klärfunktion im Vergleich mit einer Kontrollgruppe von Gesunden gestört ist [51]. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass Patienten mit einer pulmonalen Manifestation ohne zugrundeliegenden Immundefekt nicht bzw. selten gleichzeitig an extrapulmonalen Manifestationen der nichttuberkulösen Mykobakteriose erkranken, und auf eine zusätzliche erbliche Disposition hindeuten. Die verminderte NO-Produktion könnte nach Ansicht

der Autoren einen therapeutischen Ansatz durch eine Erhöhung des „NO-cyclic guanosine monophosphate (cGMP) pathway“ bieten.

Zunehmend wird eine genetische Variabilität innerhalb vieler Spezies erkannt, wobei die Bedeutung dieser Variabilität für die Pathogenität bislang weitgehend unbekannt ist [89]. So sind für *M. kansasii* mehrere genetische Varianten beschrieben, von denen die Subspezies I weltweit verbreitet ist. Subspezies II scheint vermehrt bei HIV-Patienten nachzuweisen zu sein, wohingegen die anderen, weniger häufigen Subspezies vermutlich seltener mit Erkrankung einhergehen [90].

Neben den NTM, die auch in Umweltproben nachgewiesen werden konnten, gibt es Spezies, wie z. B. *M. ulcerans*, *M. genavense* oder *M. haemophilum*, die vermutlich sehr viel wirtsspezifischer sind als viele der anderen Arten. Für *M. genavense* sind Infektionen von Vögeln beschrieben, es gibt aber keinen Hinweis auf eine Verbreitung außerhalb dieses Wirts. Auch das natürliche Habitat und der Übertragungsweg von *M. haemophilum* sind bislang unklar, jedoch werden Wasser-Reservoirs als eine wahrscheinliche Infektionsquelle angesehen [91].

4 Diagnostik



Die Diagnosestellung einer Erkrankung durch NTM ist komplex. Die diagnostischen Kriterien für eine nichttuberkulöse Mykobakteriose sind in dem Statement der ATS und der IDSA aus dem Jahre 2007 zusammengefasst [1]. Gefordert wird ein passendes klinisches und röntgenologisches Bild, der Ausschluss anderer plausibler Erkrankungsursachen bzw. die Symptomzunahme trotz Therapie differenzialdiagnostisch in Frage kommender anderer Krankheiten, der Ausschluss einer Kontamination, der mehrfache Nachweis des gleichen Erregers aus nicht-sterilen Proben (einfacher Nachweis aus sterilen Proben bzw. aus der bronchoalveolären Lavage) sowie im Fall einer pulmonalen Erkrankung die Erfüllung bestimmter klinischer, radiologischer und mikrobiologischer Kriterien (● **Tab. 5**).

In der Regel erfolgt der Nachweis von NTM bei Nicht-HIV-Infizierten aus dem Sputum, aber auch aus anderen Untersuchungsmaterialien (siehe „Untersuchungsproben“ im Kapitel 4.3 „Mikrobiologische Diagnostik und Resistenztestung“, S. 612). Gelegentlich wird eine Probengewinnung zur histologischen Diagnostik erforderlich sein, wenn die Differenzialdiagnose nach erfolgloser mikrobiologischer Untersuchung noch offen ist. Die Bronchoskopie mit Bronchialabsaugung mit oder ohne vorherige Anspülung, peripherer Katheter- oder Nadelbiopsie, bronchoalveolärer Lavage und/oder peripherer transbronchialer Zangenbiopsie ist hierfür Methode der Wahl, ggf. auch die computertomografisch gestützte Lungenpunktion, wenn die Lungenfunktionswerte dies zulassen (Gefahr des Pneumothorax mit Entwicklung einer akuten respiratorischen Insuffizienz). Histologisch zeigt sich das typische Bild einer epitheloidzelligen Granulomatose mit oder ohne Nekrosen (● **Abb. 2c**), das von der Tuberkulose nicht zu unterscheiden ist [92]. Wenn Gewebeproben entnommen und nicht in Formalin fixiert wurden, kann bei Verdacht auf eine nichttuberkulöse Mykobakteriose neben der kulturellen Diagnostik auch ein spezifischer DNA-Test zum Nachweis von NTM durchgeführt werden.

Zu beachten ist, dass der Tuberkulinhauttest mit zahlreichen Spezies (falsch-positiv) kreuzreagiert, wogegen der Interferon-gamma Release Assay (IGRA) fast immer (richtig-) negativ ausfällt. Nur bei Infektionen mit wenigen NTM-Spezies (*M. flavescens*)

cens, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai*) kann auch der IGRA falsch-positiv reagieren [93, 94].

Die Diagnose einer nichttuberkulösen Mykobakteriose verlangt eine genaue Identifizierung der NTM-Spezies [95]. Die Zunahme der valide beschriebenen NTM-Spezies ist Folge der verfeinerten molekularbiologischen Techniken [96]. Wie in der Einleitung erwähnt, sind bislang 147 unterschiedliche Spezies registriert (www.bacterio.cict.fr/m/mycobacterium.html, Stand 06/2013) mit einer Vielzahl potenziell pathogener Erreger (● **Tab. 1**). Die modernen Techniken ermöglichen eine exakte Artbestimmung auch mit heute routinemäßig durchführbaren Methoden (s. Kapitel 4.3 „Mikrobiologische Diagnostik und Resistenztestung“ S. 612).

Schwierig zu beurteilen ist der gleichzeitige Nachweis von *M. tuberculosis* und NTM [97, 98]. Hier muss sorgfältig geprüft werden, ob neben der Tuberkulose auch eine Erkrankung durch NTM vorliegt, die ggf. einer zusätzlichen Therapie bedarf [1].

4.1 Klinik

Die klinischen Erscheinungsformen pulmonaler nichttuberkulöser Mykobakteriosen bei HIV-negativen Patienten mit lokalen Grundkrankheiten oder einer systemischen Immunsuppression sind unspezifisch. Husten, Auswurf (gelegentlich auch blutig), Dyspnoe, Fieber, Gewichtsverlust und Minderung des Allgemeinzustands lassen sich nicht selten nur der Grundkrankheit zuordnen und sollten erst dann auf eine Erkrankung durch NTM bezogen werden, wenn diese nach den genannten Kriterien (● **Tab. 5**) diagnostiziert ist und in ihrer Ausdehnung eingeschätzt werden kann. Die Symptome ähneln denjenigen einer Tuberkulose, sind jedoch häufig geringer ausgeprägt, eher subakut und lassen sich nicht ohne kulturelle bzw. molekularbiologische Identifizierung einer Spezies zuordnen. Der schnellstmöglichen Erregerdiagnostik kommt daher für das Behandlungskonzept eine entscheidende Bedeutung zu.

Die Symptome bei extrapulmonalen Infektionen durch NTM (s. ● **Tab. 3**) richten sich nach den jeweilig betroffenen Organen [1, 95].

4.2 Radiologische Diagnostik

Die radiologische Diagnostik und Verlaufskontrolle hilft zu klären, ob eine behandlungsbedürftige Erkrankung vorliegt. Röntgenologisch lassen sich zwei typische pulmonale Formen unterscheiden: Eine vorwiegend fibrokavernöse Form ähnlich wie bei Tuberkulose und eine nodulär/bronchiektatische Form; beide können sich aber auch überlappen [1]. Zur Diagnostik wird man sich neben der Basisuntersuchung einer Röntgenthoraxaufnahme vor allem der hochauflösenden Computertomografie (HRCT) bedienen, um Bronchiektasen oder andere strukturelle Veränderungen der Lunge wie Infiltrate oder Kavernen besser zu erkennen. Typische Befunde von nichttuberkulösen Mykobakteriosen sind flächige Infiltrate, Kavernen mit verdickten Wänden, Bronchiektasen mit umgebenden Infiltraten, disseminierte kleinfleckige Infiltrate, weiterhin auch Lymphknotenvergrößerungen (● **Abb. 2** und ● **Abb. 3**). Die radiologische Differenzierung von einer Tuberkulose ist schwierig, letztlich entscheidet der Erregernachweis [99, 100].

Hiervon zu unterscheiden sind die röntgenologischen Befunde einer exogen-allergischen Alveolitis durch Inhalation von mit MAC kontaminiertem Wasser („hot tub lung“) [19] oder von mit *M. immunogenum* verunreinigtem Kühlschmierstoff [20].

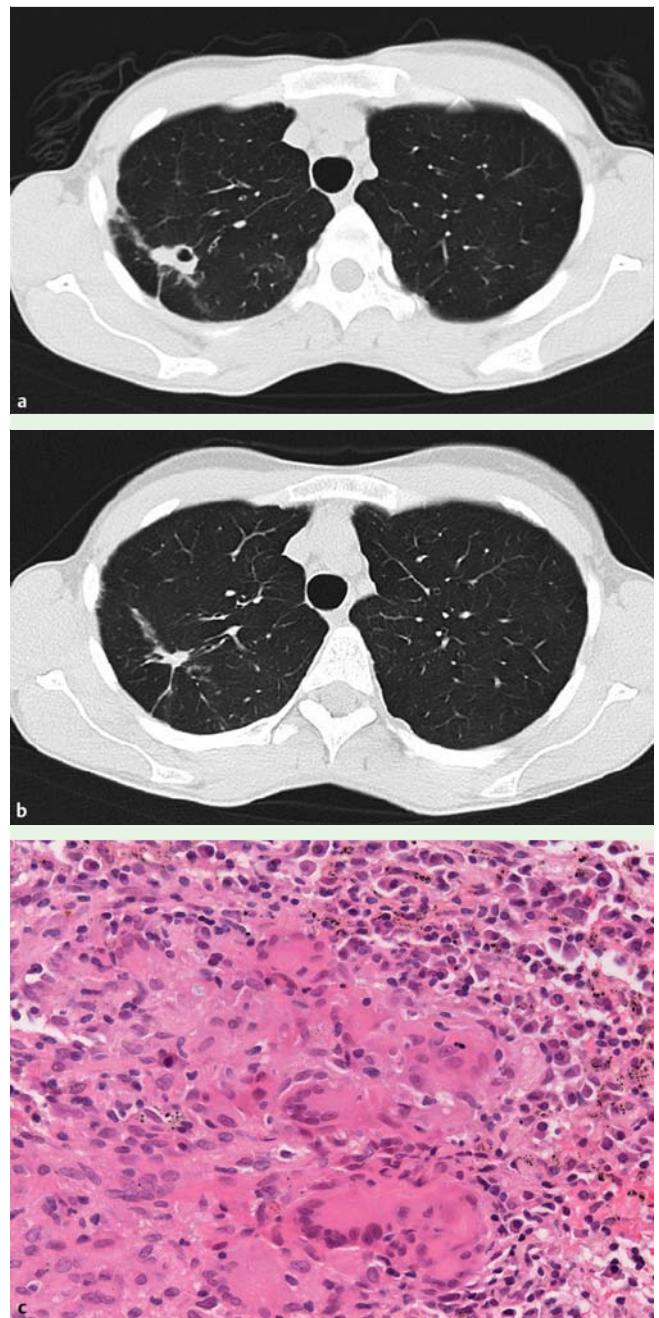


Abb. 2 a–c Nichttuberkulöse Mykobakteriose durch *M. avium* im rechten Lungenoberlappen, vom Erscheinungsbild her ähnlich einer postprimären Lungentuberkulose, weiblich, 29 Jahre (CT). (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Roland C. Bittner, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie [für Abb. 2 a, b] sowie von PD Dr. Thomas Mairinger und Sergej Griff, Institut für Gewebediagnostik [für Abb. 2 c], HELIOS Klinikum Emil von Behring.) Die Patientin war zunächst ohne Keimnachweis mehrere Monate auf Verdacht antituberkulös behandelt worden, ohne dass sich eine Rückbildung zeigte (a). Die CT-gesteuerte transthorakale Nadelbiopsie ergab den massenhaften Nachweis säurefester Stäbchen (molekularbiologisch *M. avium*) und histologisch epitheloidzellige Granulome ohne Nekrose (c). Die Mykobakteriose durch *M. avium* wurde später kulturell bestätigt. Unter einer spezifischen 18-monatigen Therapie zeigte sich ein guter Regress mit einem narbigen Residuum (b).

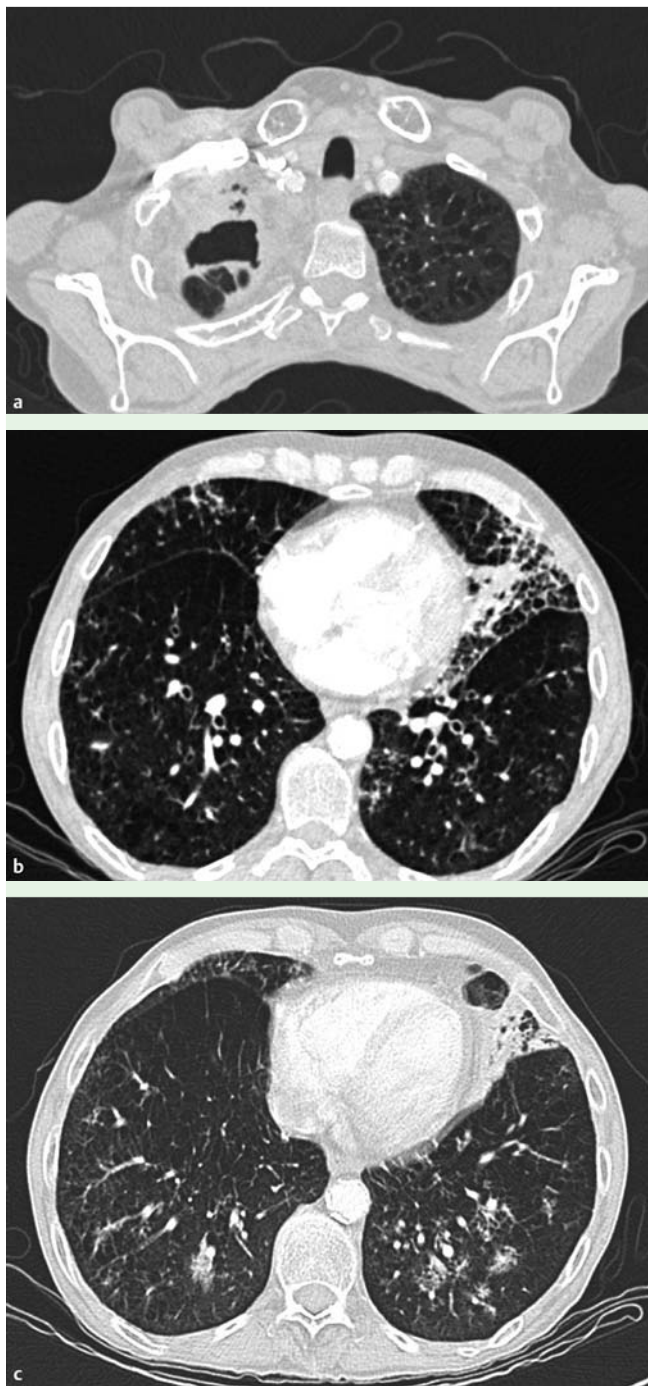


Abb. 3a–c Nichttuberkulöse Mykobakteriose bei einem 59-jährigen Patienten mit schwerer Lungenvorerkrankung und mit massenhaftem Nachweis von *M. malmoense*. Höhlen im rechten Oberlappen innerhalb post-tuberkulöser Residuen (a), Bronchiektasen in der Lingula mit Umgebungsinfiltrat (b), Streuherde mit Schwerpunkt in beiden Unterlappen (c). (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Roland C. Bittner, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, HELIOS Klinikum Emil von Behring.)

4.3 Mikrobiologische Diagnostik und Resistenztestung

Den wichtigsten Beitrag zur Diagnosestellung leistet der mikrobiologische Erregernachweis aus dem Sputum oder anderen (bioptisch) gewonnenen Proben [1, 95, 101]. Diese Erregeridentifizierung trägt wesentlich zur Entscheidung über die Behandlungsbedürftigkeit bei (siehe Kapitel 5–8, S. 615–625).

Der kulturelle Nachweis von Mykobakterien ist nach wie vor der Referenzstandard in der mikrobiologischen Diagnostik der Infektionen durch NTM. Bei besonderen Fragestellungen (Dringlichkeit, nicht eindeutige kulturelle Ergebnisse) kann mit Hilfe von Nukleinsäureamplifikationstests (NAT) ein spezifischer Nachweis von NTM im Untersuchungsgut erfolgen (siehe auch unter 4.3.6 „Identifizierung der Mykobakterien“, S. 613).

Im Anhang finden sich zu ausgewählten Mykobakterienspezies mikrobiologische (und therapeutische) Besonderheiten (Kapitel 8, Anhang 1, S. 621).

4.3.1 Untersuchungsproben

Aufgrund der unterschiedlichen Lokalisationen von Erkrankungen durch NTM kommen für den kulturellen Nachweis von Mykobakterien eine Vielzahl von Materialien in Betracht [1, 102]. Bronchopulmonale Materialien wie Sputum, Bronchialsekret, bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit – bei Kindern auch Magen-nüchternsekret oder Magenspülflüssigkeit (siehe Kapitel 7 „Diagnostik und Therapie nichttuberkulöser Mykobakteriosen im Kindesalter“, S. 618) – können bei Verdacht auf eine pulmonale Infektion oder Erkrankung untersucht werden, ebenso das Biopsiematerial bei entsprechender Lokalisation (z. B. Lymphknoten, Haut). Wichtig ist hierbei, dass Gewebeproben mit physiologischer Kochsalzlösung versetzt werden und nicht mit Formalin. Abstrichtupfer sind zur Diagnostik weniger geeignet. Sofern keine andere Probenentnahme als Abstriche möglich sind, sollten die Tupfer nicht in für die allgemeine Mikrobiologie verwendete Transportgefäße (ungeeignetes Medium) gegeben, sondern in einem Röhrchen mit physiologischer Kochsalzlösung transportiert werden.

Punkate (z. B. Liquor, Pleurapunkate, Perikardpunkat) werden nativ, d. h. ohne Zusätze, zur Untersuchung geschickt. Da in diesen Proben die Mykobakterien zumeist in sehr geringer Zahl vorhanden sind, ist es wichtig, ein möglichst großes Probenvolumen zu entnehmen. Auch Blut- und Knochenmarkspalten können untersucht werden, sind jedoch nur bei Patienten mit zellulärem Immundefekt sinnvoll.

Insbesondere zur Diagnosestellung einer pulmonalen nicht-tuberkulösen Mykobakteriose ist es wichtig, mehrfach Proben eines Patienten zu untersuchen [1]. Erst durch den Mehrfachnachweis des gleichen Keims in nicht-sterilen Untersuchungsproben wird die Diagnose wahrscheinlich (siehe **Tab. 5**). Aus primär sterilen Proben wie z. B. Lymphknotenpunktaten ist dagegen ein Mehrfachnachweis nicht erforderlich. Für die Diagnose eines Schwimmbadgranuloms ist bei passender Histologie der einmalige Nachweis von *M. marinum* aus einer Hautbiopsie ausreichend.

4.3.2 Probenkontamination mit NTM

Eine Kontamination von Untersuchungsgut durch NTM kann eine Fehldiagnose nach sich ziehen und sollte deshalb vermieden werden. Von NTM ist bekannt, dass sie in wässrigem Milieu verbreitet sind und sich in Biofilmen einlagern können [8, 11, 103]. Kartuschen von Wasseraufbereitungsanlagen und ähnliche mit Wasser durchspülte Einheiten können deshalb dicht besiedelt mit NTM sein. Aus diesem Grunde können NTM z. B. durch Bronchoskope, die mit z. B. deionisiertem Wasser gespült werden, in die zu untersuchende Patientenprobe eingebracht werden [68, 104]. Patienten sollten vor der Sputumabgabe nicht die Zähne putzen oder den Mund mit Wasser spülen, um das Sputum nicht durch Mykobakterien aus dem Wasser zu kontaminieren. Dies ist vor allem unter dem Aspekt des Mehrfachnachweises wichtig. Da

Patienten in der Regel an nachfolgenden Tagen denselben Wasserhahn benutzen, kann auf diese Weise mehrfach der gleiche Keim, der sich jedoch im Biofilm der Wasserzufuhr befindet, beim Patienten nachgewiesen werden, so dass das Kriterium des Mehrfachnachweises fälschlich erfüllt erscheint.

Aber auch Puffer und Lösungen, die zur Vorbehandlung der Untersuchungsproben eingesetzt werden und nicht autoklaviert worden sind, können durch NTM kontaminiert sein, die so ebenfalls im Verlauf der Verarbeitung im Labor in die Patientenproben geraten können. Diese Gefahr kann jedoch durch qualitätsgesichertes Arbeiten im Labor verhindert werden.

4.3.3 Mikroskopie

Der mikroskopische Nachweis der Mykobakterien beruht auf der durch ihre typische Zellwand hervorgerufenen Säurefestigkeit [105]. Mikroskopisch können NTM nicht sicher von Tuberkulosebakterien unterschieden werden. Einige Spezies sind jedoch durch eine mehr kokkoide Morphologie oder auffällige Bänderung charakterisiert, sodass die Mikroskopie in einigen Fällen einen ersten Hinweis auf das Vorliegen von NTM geben kann.

Für den mikroskopischen Nachweis können zwei unterschiedliche Techniken eingesetzt werden. Die gängige Methode ist die lichtmikroskopische Untersuchung oder Hellfeldmikroskopie. Mit dieser Technik werden die mit Karbolfuchsin behandelten Präparate untersucht, die entweder mit der klassischen Ziehl-Neelsen-Methode oder mit der Kinyoun-Methode ohne Erhitzung gefärbt wurden. Alternativ kann eine Fluoreszenzmikroskopie eingesetzt werden, die den Vorteil hat, dass mit einer kleineren Vergrößerung und damit auch ohne Öl mikroskopiert werden kann. So können bei zunehmender Tiefenschärfe mit einem vergrößerten Gesichtsfeld Präparate in kürzerer Zeit geprüft werden.

4.3.4 Nukleinsäureamplifikationstests (NAT) zum Direktnachweis

Kommerziell erhältliche Techniken zum Nukleinsäurenachweis von Mykobakterien direkt im Untersuchungsgut sind vorwiegend auf den Nachweis von Tuberkulosebakterien beschränkt [106]. Ein negatives Ergebnis eines solchen NAT bei einer mikroskopisch positiven Probe dient daher als schneller diagnostischer Hinweis auf NTM. Für den Direktnachweis von NTM im Untersuchungsgut gibt es dagegen bislang fast ausschließlich ‚home-made‘-Techniken. Besondere Bedeutung kommt dem molekularbiologischen Nachweis von NTM vor allem zur Absicherung einer Infektion mit nicht oder schlecht wachsenden Mykobakterien wie z. B. *M. ulcerans* oder *M. genavense* zu [107]. NAT zum Nachweis von NTM sollten jedoch nicht zum Screening eingesetzt werden. Die klinische Bedeutung eines Nukleinsäurenachweises von NTM ohne kulturelle Anzucht (mit Ausnahme der nicht oder schlecht wachsenden Spezies) ist derzeit unklar.

4.3.5 Kultureller Nachweis

Nach wie vor ist der kulturelle Nachweis von Mykobakterien der Gold-Standard in der Mykobakteriendiagnostik [106,108]. Das gilt nicht nur für Tuberkulosebakterien, sondern auch für NTM. Auch hier muss jedes nicht-sterile Untersuchungsmaterial vorbehandelt werden, um eine schnell wachsende Begleitflora abzutöten. Der kulturelle Nachweis erfolgt durch die Anzucht der Mykobakterien in Flüssigmedien und auf Festmedien [108]. Erstere sind gut geeignet für den Nachweis von NTM [109]. Einige Spezies, wie z. B. *M. avium*, können in Flüssigkulturen häufig bereits innerhalb weniger Tage nachgewiesen werden [110]. Spe-

zielle Flüssigmedien erleichtern die Anzucht von Mykobakterien aus Blut.

Die Kulturmedien von Proben für die Mykobakteriendiagnostik werden routinemäßig bei $36 \pm 1^\circ\text{C}$ bebrütet. Werden Hautproben, Lymphknoten oder andere Gewebeproben aus der Körperperipherie untersucht, muss zusätzlich ein zweiter Kulturansatz bei $30 \pm 1^\circ\text{C}$ bebrütet werden. Diese Proben können Mykobakterien enthalten, die bei 37°C nicht oder schlechter, aber bevorzugt bei niedrigeren Temperaturen wachsen (z. B. *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. marinum*, *M. ulcerans*). Auch bronchopulmonale Proben von Patienten mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose) müssen parallel bei niedrigeren Temperaturen bebrütet werden, da diese Patienten häufig an Infektionen mit *M. abscessus* erkranken. Deshalb ist es wichtig, diese klinische Information an das untersuchende Laboratorium weiterzugeben.

Die Kultivierungszeit beträgt für Flüssigmedien in der Regel 6 Wochen, für Festmedien 8 Wochen. Längere Inkubationszeiten können in besonderen Fällen erforderlich sein, z. B. bei Verdacht auf *M. genavense* oder bei mikroskopisch positiven, aber nach 6 bzw. 8 Wochen noch kulturell negativen Proben.

Es wird zwischen langsam und schnell wachsenden NTM unterschieden (siehe **Tab. 1** sowie Kapitel 8, Anhang „Mikrobiologische und therapeutische Besonderheiten bei ausgewählten NTM-Spezies“, S. 621). Die Unterscheidung nach der Wachstumsgeschwindigkeit basiert jedoch auf Standardkulturbedingungen und bezieht sich nicht auf die Nachweiszeit aus den Untersuchungsproben.

Wachsen bei einer Untersuchung sowohl Tuberkulosebakterien als auch NTM in den Kulturen, ist in der Regel von einer zufälligen Begleitflora bei den NTM auszugehen [97,98]. Auch hier muss ein Mehrfachnachweis der NTM erbracht werden, um ggf. eine – sehr seltene – Koinfektion zu belegen. Werden Mischkulturen nicht erkannt, können sie zu falsch-resistenten Ergebnissen bei der Resistenzbestimmung der Tuberkulosebakterien führen.

4.3.6 Identifizierung der Mykobakterien

Bei Wachstum von säurefesten Stäbchen auf Fest- oder in Flüssigkulturmedien ist die rasche Unterscheidung zwischen Tuberkulosebakterien und NTM vor der Befunderstellung notwendig. Die Identifizierung bzw. der Ausschluss von Tuberkulosebakterien kann sehr schnell durch Einsatz von kommerziell erhältlichen molekularbiologischen Testverfahren durchgeführt werden [101] (siehe auch unter 4.3.4 „Nukleinsäureamplifikationstests (NAT)“). Ist der Nachweis von Tuberkulosebakterien negativ, sollte die Identifizierung der NTM-Spezies erfolgen. Da inzwischen mehr als 140 nichttuberkulöse Mykobakterienspezies beschrieben sind [<http://www.bacterio.cict.fr/>], ermöglichen konventionelle Methoden keine ausreichende Differenzierung. Nachweisverfahren, die z. B. auf der Analyse von Zellwandstrukturen beruhen (z. B. Hochleistungsflüssigkeitschromatografie [HPLC: high performance liquid chromatography] oder Flugzeit-Massenspektrometrie [MALDI-TOF: Matrix Assisted Laser Desorption Ionization – Time Of Flight Mass Spectrometry]), sind entweder nicht ausreichend auflösend oder noch nicht hinreichend evaluiert. Mit molekularbiologischen Methoden können NTM derzeit mit einer hinreichenden Genauigkeit bestimmt werden. Als Methoden stehen Gensonden (für nur wenige Mykobakterienarten), Streifenhybridisierungstests (14 bzw. 30 Arten) oder die Sequenzierung spezifischer Gene oder Genabschnitte (z. B. 16S rDNA) zur Verfügung.

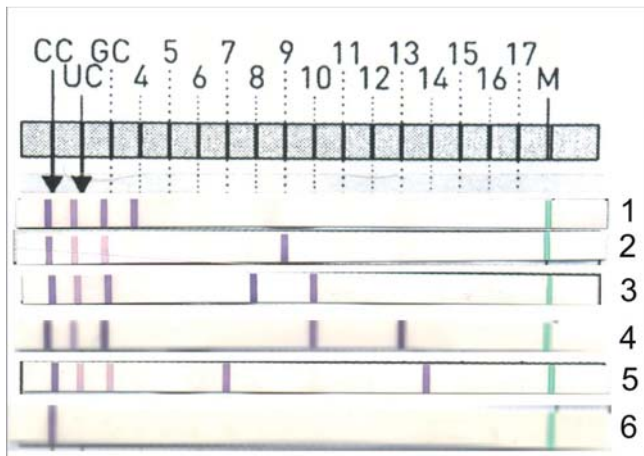


Abb. 4 Spezies-spezifische Bandenmuster eines Streifenhybridisierungstests zur Identifizierung von Mykobakterien (GenoType® CM/AS). CC: Konjugatkontrolle; UC: Universalkontrolle; GC: Genus-spezifische Kontrolle für Mykobakterien; 4 bis 17: Spezies-spezifische Banden; M: Markierung der Streifenoberseite. Spur 1: *M. avium*, Spur 2: *M. intracellulare*; Spur 3: *M. gordonae*; Spur 4: *M. malmoense*; Spur 5: *M. fortuitum*; Spur 6: Negativkontrolle. (Mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. Elvira Richter, Forschungszentrum Borstel, Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien.)

Der erste kommerziell erhältliche Test zur Identifizierung von NTM war die Hybridisierung mit Gensonden (AccuProbe® von Gen-Probe) zum Nachweis von Spezies-spezifischer ribosomaler RNA. Jedoch ist dieser Test auf wenige Spezies beschränkt (*M. avium*-Komplex sowie *M. avium* und *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. gordonae*).

Mit Hilfe von Streifenhybridisierungstests (GenoType CM/AS®, HAIN Lifescience [111–113]; INNO-LiPA MYCOBACTERIA v2®, Innogenetics [114, 115]) können heute in einer einzigen Analyse eine Vielzahl der wichtigsten Mykobakterienspezies identifiziert werden. Die Tests beruhen auf der Amplifikation und Detektion von Genbereichen, die sowohl konservierte als auch variable Sequenzabschnitte zeigen (23S rRNA-Gen bzw. „internal transcribed spacer“). Bei diesen Hybridisierungstests sind Nitrozellulosestreifen mit Spezies-spezifischen Oligonukleotiden versehen. Anhand der charakteristischen Bandenmuster werden die Spezies identifiziert (• **Abb. 4**). Innerhalb weniger Stunden können mit diesen Tests eine Vielzahl der wichtigsten Mykobakterienspezies, einschließlich der Tuberkulosebakterien, von positiven Flüssig- und Festkulturen identifiziert werden (am Direktpräparat bislang noch nicht sensitiv genug).

Eine Identifizierung der Spezies durch Sequenzierung bestimmter Gene ist die aufwändigste Methode, aber nur damit können alle und auch unbekannte Spezies differenziert werden. Die für die Mykobakterien am weitesten etablierte Methode ist die Sequenzierung des 5'-Bereichs des Gens der ribosomalen 16S rRNA [116–119]. Der Vorteil an der Analyse des 16S-Gens liegt vor allem darin, dass diese Sequenzen von allen Mykobakterienspezies bekannt sind und auch von allen neuen Arten diese Sequenz in Datenbanken abgelegt wird. Die Identifizierung der Spezies anhand der erhaltenen DNA-Sequenz erfolgt über Sequenzvergleich mit Datenbanken, wie z.B. dem National Center for Biotechnology (NCBI; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast>) oder der Ribosomal Differentiation of Medical Microorganisms (RIDOM; <http://www.ridom-rdna.de/>). Die endgültige Bewertung der Ergebnisse erfordert jedoch ausreichende Erfahrung, da sich einige Mykobakterienspezies nur durch wenige Basen in den betreffen-

den Genabschnitten unterscheiden. Darüber hinaus enthalten Datenbanken, in die Sequenzdaten frei eingegeben werden können, oft fehlerhafte und nicht qualitätskontrollierte Sequenzen. Die Zuordnung zu einer bestimmten Spezies sollte nur bei vollständiger Übereinstimmung (Identität) erfolgen.

4.3.7 Plausibilitätskontrolle

Alle mit molekularbiologischen Techniken gewonnenen Ergebnisse sollten auch nach der Befunderstellung auf Plausibilität überprüft werden. Dies kann durch eine Überprüfung bestimmter physiologischer Eigenschaften der Mykobakterien erfolgen (z.B. Wuchsform, Wachstumsgeschwindigkeit, Temperaturpräferenz, Pigmentbildung, Photochromogenität) [101]. Mit diesen Merkmalen kann die Identifizierung bestimmter NTM-Spezies bestätigt werden. So können schnell und langsam wachsende Mykobakterien durch die Wachstumsgeschwindigkeit unterschieden werden. *M. marinum* und *M. kansasii* sind photochrome Spezies, die erst nach Lichteinfall ein gelbes Pigment produzieren, wohingegen *M. gordonae* oder *M. szulgai* bereits bei Wachstum im Dunklen pigmentiert sind. *M. marinum* und *M. malmoense* wachsen bevorzugt bei ca. 30 °C und schlechter bei 37 °C, vor allem auf Festmedien.

4.3.8 Empfindlichkeitsprüfung

Zur Empfindlichkeitsprüfung von NTM gibt es zurzeit kein Standardverfahren. Zu beachten ist, dass die Ergebnisse der *In-vitro*-Testungen häufig nicht mit der *In-vivo*-Wirksamkeit übereinstimmen [1]. Die in den Richtlinien des CSLI (Clinical and Laboratory Standards Institute) [120] beschriebenen Methoden zur Empfindlichkeitsprüfung von *M. avium*, *M. kansasii* und *M. marinum* sowie schnell wachsenden Mykobakterien werden nicht mehr eingesetzt (das mit radioaktiv markierten Medien arbeitende BACTEC 460-System) oder sind nicht evaluiert (im Mikrotiterplattenformat durchzuführende Flüssigmedium-basierte Verfahren), sodass beide Methoden in Deutschland nicht routinemäßig durchgeführt werden. Einzelne spezialisierte Laboratorien führen für bestimmte Indikationen Testungen auf festen oder in flüssigen Agarnährböden durch, die in Analogie zu den vom CLSI vorgeschlagenen Methoden angesetzt werden.

Ein neueres Flüssigkultursystem, das BACTEC MGIT 960 (Becton-Dickinson), in dem die Empfindlichkeitsprüfung für *M. tuberculosis* weltweit etabliert ist [121, 122], kann für die Testung zumindest von langsam wachsenden Mykobakterien als Ersatz für das BACTEC 460-System verwendet werden [123, 124], wenn auch hier noch keine klinische Evaluation stattgefunden hat. In der Routine wird bei der Empfindlichkeitsprüfung von Tuberkulosebakterien keine Bestimmung einer minimalen Hemmkonzentration (MHK) vorgenommen, sondern es werden die Empfindlichkeitsprüfungen bei nur jeweils einer bestimmten Konzentration (der kritischen Konzentration) durchgeführt [125]. Bei Empfindlichkeitsprüfungen mit diesen für Tuberkulosebakterien etablierten kritischen Konzentrationen sind NTM, häufig mit einem Spezies-charakteristischem Muster, resistent gegen verschiedene Antibiotika. So sind viele NTM, z.B. *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. szulgai* oder *M. marinum*, resistent gegenüber INH. Dass INH trotzdem zur Therapie von z.B. *M. kansasii* empfohlen wird [1], wird begründet mit einer ‚low level‘-Resistenz, die durch die Serumkonzentration des INHs kompensiert wird. Auch bei anderen Antibiotika liegen die MHKs von NTM oberhalb der klassischen, d.h. für *M. tuberculosis* angesetzten kritischen Konzentrationen, z.B. RMP bei *M. avium*. Bislang gibt es jedoch wenig Erfahrung sowohl zu MHK-Bestimmungen bei Mykobakte-

rien als auch zur Bewertung dieser Ergebnisse im Hinblick auf die Therapie. Betont sei nochmals, dass nicht selten bei NTM eine Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der *In-vitro*-Testungen und dem Behandlungserfolg beobachtet wird [1].

Für die Empfindlichkeitsprüfung von schnell wachsenden Arten kann das BACTEC MGIT 960-Verfahren zurzeit nicht eingesetzt werden. Flüssigmedium-basierte Verfahren mit manueller Auswertung werden z.T. für bestimmte Fragestellungen verwandt. Die Beobachtung, dass *M. abscessus*-Stämme in Gegenwart von Clarithromycin bei längerer Inkubationszeit Wachstum zeigen, wie auch der genetische Nachweis eines involvierten Gens, führten zu der Einschätzung, dass bestimmte *M. abscessus*-Stämme eine induzierbare Clarithromycin-Resistenz besitzen [126, 127]. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist noch nicht abzusehen. Insgesamt werden Resistenzentwicklungen unter Therapie bei NTM eher selten beobachtet [128].

Eine Etablierung von molekularen Methoden zur Resistenzbestimmung setzt eine zuverlässige phänotypische Bestimmung voraus, um Mutationen mit Resistenzmustern korrelieren zu können. Bislang umfassen molekulare Untersuchungen vor allem die Mutationsanalysen der 23S rRNA bei *M. avium*-Komplex und schnell wachsenden Mykobakterien und des *erm*-Gens bei *M. abscessus* zur Makrolid-Resistenz [126, 127, 129].

In Zukunft könnte die Bestimmung der Serumkonzentrationen wegen möglicher Medikamenteninteraktionen, die zu niedrigen Serumspiegeln bedingen [130], größere Bedeutung bekommen [131, 132], wobei allerdings den nicht routinemäßig messbaren Konzentrationen im Gewebe größere Bedeutung beizumessen ist.

5 Therapie der nichttuberkulösen Mykobakterien bei HIV-negativen Patienten



Neben der Speziesbestimmung entscheidet sich die Behandlungsbedürftigkeit nach semiquantitativen Kriterien, wie sie 2007 von ATS und IDSA publiziert wurden [1]. Je zahlreicher im Ausstrich und je öfter die Keime aus dem Sputum nachgewiesen werden, also je höher die Keimzahl ist, desto eher liegt Behandlungsbedürftigkeit vor (► Tab. 5). Wenn das Sputum mikroskopisch negativ ist und die Mykobakterien ausschließlich kulturell nachgewiesen wurden, ist von einer relativ niedrigen Keimzahl auszugehen, d. h. die Behandlungsbedürftigkeit ist umso sorgfältiger zu prüfen. Gleiches gilt für den ausschließlichen Nachweis aus bronchoskopischen Materialien bei mikroskopisch und kulturell negativem oder nicht vorhandenem Sputum.

Eine Behandlungsbedürftigkeit kann auch bei niedriger Keimzahl gegeben sein, wenn ein röntgenologisch eindeutig pathologischer und fortschreitender Krankheitsprozess vorliegt, z. B. in Form einer dickwandigen, also frisch entzündlichen Kaverne oder bei disseminierten Infiltraten. Bei Vorliegen einer nichttuberkulösen Mykobakteriose ohne erkennbare lokale prädisponierende Lungenerkrankung („Terrainfaktor“ [61]) sollte bedacht werden, einen auch nur umschriebenen Krankheitsprozess (s. ► Abb. 2) zu behandeln, da eine solche Manifestation pathophysiologisch einer floriden Tuberkulose am ähnlichsten erscheint und selbst bei theoretisch möglicher Spontanheilung dauerhafte strukturelle Schäden durch die Mykobakteriose möglich sind. Bei nichttuberkulösen Mykobakteriosen mit vorhandenem Terrainfaktor muss hingegen umso gründlicher eine Besiedlung (Kolonisation) von einer behandlungsbedürftigen Erkrankung (► Tab. 2) abgegrenzt werden.

Die besondere Sorgfalt, die bei der Diagnosestellung einer Erkrankung durch NTM erforderlich ist, gilt wegen der damit verbundenen möglichen Risiken ebenso für die Entscheidung zu einer medikamentösen und/oder chirurgischen Therapie [16, 133]. Die Behandlungskosten können erheblich sein und denen bei einer HIV-Infektion entsprechen [134].

5.1 Medikamentöse Therapie

Da eine antimykobakterielle Therapie nichttuberkulöser Mykobakteriosen mit erheblichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen verbunden sein kann und die empfohlene Dauer meistens die Dauer einer antituberkulösen Therapie nach heutigem Empfehlungsstand überschreitet, werden hohe Anforderungen hinsichtlich der Akzeptanz an den Patienten gestellt. Zudem ist häufig eine chronische Grundkrankheit vorhanden, die oft bereits zu einer Einschränkung der Leistungsreserve des Patienten geführt hat, sodass zusätzliche Symptome durch die nichttuberkulöse Mykobakteriose womöglich als wenig besorgniserregend wahrgenommen werden. Aber auch ohne schwerwiegende funktionelle Einschränkungen durch eine Grundkrankheit sind aufgrund der geringeren Pathogenität der meisten NTM-Spezies die Symptome schwächer ausgeprägt als bei einer Tuberkulose (welche grundsätzlich immer behandlungsbedürftig ist!) vergleichbaren Ausmaßes, was Krankheitseinsicht und Leidensdruck des Patienten vermindern kann [45].

Solche Umstände machen verständlich, weshalb Patienten zögern, der Empfehlung zu einer längerfristigen antimykobakteriellen Therapie neben einer womöglich aufwändigen Therapie einer Grundkrankheit zu folgen. Die relative Symptomarmut sollte insbesondere dann von ärztlicher Seite bei der Aufstellung eines Therapiekonzepts berücksichtigt werden, wenn nur eine eingeschränkte Wirksamkeit der Behandlung wahrscheinlich ist. Das gilt insbesondere für Patienten mit fortgeschrittenen Lungengrundkrankheiten. Eine befürchtete weitergehende Zerstörung der Lungen durch die nichttuberkulöse Mykobakteriose kann aber eine Indikation für eine Behandlung darstellen. Jedoch muss das Bewusstsein dafür vorhanden sein, dass sich die Indikation zu einer – mutmaßlich palliativen – Behandlung in einer Grauzone von Erfahrung und individueller Beobachtung befinden kann. Über Langzeitverläufe von zehn Jahren und mehr nach Diagnosestellung einer NTM mit oder ohne Behandlung ist aus der Literatur wenig bekannt.

Die Grundsätze der konservativen medikamentösen Therapie sind denen bei der Tuberkulose ähnlich. Besonderheiten zur antibiotischen Therapie bei ausgewählten NTM-Spezies sind in Kapitel 8 (Anhang 1: Mikrobiologische und therapeutische Besonderheiten bei ausgewählten NTM-Spezies, S. 621) aufgeführt. Fast immer wird bei den Erkrankungen durch NTM eine Kombinationstherapie über einen längeren Zeitraum empfohlen, weil eine Monotherapie das Risiko einer raschen Resistenzentwicklung birgt [128].

In Kapitel 9 (Anhang 2: Eigenschaften der in der Therapie von NTM-Erkrankungen eingesetzten Medikamente, S. 625) sind die Eigenschaften (Wirkmechanismus, Pharmakogenetik, Dosierung, Kontraindikationen und Nebenwirkungen) der in der Therapie von NTM-Erkrankungen eingesetzten Medikamente in alphabetischer Reihenfolge kurz zusammengestellt. Weitere Einzelheiten finden sich in den Tuberkulose-Therapieempfehlungen des DZK und der DGP [135].

5.2 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie sollte grundsätzlich mit einer kurativen Absicht verbunden sein. Bei pulmonalen nichttuberkulösen Mykobakteriosen ist eine Resektion des erkrankten Lungenareals zu erwägen, wenn der Verlauf unter einer medikamentösen Therapie nicht erkennen lässt, dass das Krankheitsbild des Patienten hierdurch dauerhaft gebessert werden kann [59,96, 136]. Weiterhin ist die Indikation zur Resektion einer Restkaverne oder eines infizierten zerstörten Lungenareals zu prüfen, wenn hierdurch andere Komplikationen wie Infektionen durch Bakterien (*P. aeruginosa* u.a.) oder Pilze (*Aspergillus spp.*) mit rezidivierenden Pneumonien, Hämoptysen oder eine fortschreitende chronisch-obstruktive Bronchitis (COPD) mit und ohne Bronchiektasen aufgelöst wurden.

Bei Patienten mit einer nur milden Ausprägung der Grundkrankheit oder fehlender Grundkrankheit empfiehlt sich nach Abschluss einer klinisch, radiologisch und mikrobiologisch bestätigten erfolgreichen Therapie zunächst eine längerfristige Beobachtung, auch wenn ein Residualbefund vorhanden ist, da – wie erwähnt – wenig Daten zu Langzeitverläufen vorliegen. Bei Patienten mit klinisch manifesten Einschränkungen durch die Grundkrankheit ist die Indikation zur Resektion unter dem Gesichtspunkt der Operabilität besonders sorgfältig zu prüfen, weil die Komplikationshäufigkeit höher ist als bei der Resektion posttuberkulöser Residuen [137]. Zudem kann die Abwägung schwierig sein, ob die Langzeitprognose des Patienten stärker durch die Grundkrankheit, die nichttuberkulöse Mykobakteriose oder die Operation eingeschränkt ist [59, 138].

Bei tiefergehenden Haut- und Weichteilinfektionen durch *M. marinum* kann ebenfalls ein chirurgisches Vorgehen (Debridement) indiziert sein, allerdings nur in Kombination mit einer medikamentösen Behandlung [1]. Gleiches kann auch für Haut- und Weichteilinfektionen durch *M. xenopi*, *M. fortuitum* oder andere NTM angenommen werden, beim Buruli-Ulkus ist die Thermotherapie zur Lokalbehandlung als eine zusätzliche Möglichkeit beschrieben [139].

Für die Operationsindikation bei kindlichen Lymphadenitiden wird auf das entsprechende Kapitel in diesen Empfehlungen verwiesen (Kapitel 7 „Diagnostik und Therapie nichttuberkulöser Mykobakteriosen im Kindesalter“, S. 618).

5.3 Therapie der Grundkrankheit

Stets sollte auch die Grundkrankheit behandelt werden, wie von Radenbach bereits seit den siebziger Jahren propagiert [40] und zuletzt auch ausdrücklich in die ATS/IDSA-Empfehlungen aufgenommen [1]. Was bei Patienten mit CF selbstverständlich ist, sollte es auch für Patienten mit COPD – mit und ohne Bronchiektasen – sein, da sich unabhängig von der Behandlung der Mykobakteriose die Prognose durch eine leitliniengerechte Therapie der Grunderkrankung verbessern lassen dürfte. Es ist ohne Weiteres plausibel, anzunehmen, dass eine Verbesserung der bronchialen Klärfunktion den bedingenden Terrainfaktor für die Ansiedlung und lokale Vermehrung der Mykobakterien mildert [140]. Leider wird bei der Interpretation von Chemotherapieergebnissen in Studien bisher nicht oder kaum berücksichtigt, ob eine adäquate Therapie der Grundkrankheit stattgefunden hat oder nicht, sodass der Einfluss solcher Maßnahmen nur aus klinischer Sicht abgeschätzt werden kann.

6 Nichttuberkulöse Mykobakteriosen bei HIV-Infektion



6.1 Klinik

Epidemiologie und Klinik der nichttuberkulösen Mykobakteriosen weisen bei Patienten mit HIV-Infektion deutliche Besonderheiten auf. In Abhängigkeit vom zellulären Immunstatus lassen sich disseminierte und pulmonal lokalisierte Verlaufsformen unterscheiden. Disseminierte Formen als Spätmanifestation bei schwerer Immundefizienz (CD4-Zellzahl < 50/μl) gehören zu den ausgeprägtesten AIDS-definierenden Erkrankungen. Am häufigsten handelt es sich um die *Mycobacterium avium*-Komplex-Infektion, wobei in 95% *M. avium* der ätiologisch verantwortliche Mikroorganismus ist [1]. Die Übertragung des ubiquitär verbreiteten Erregers erfolgt inhalativ oder gastrointestinal, es sind keine risikoe erhöhenden Expositionen bekannt [76]. Eine Transmission von Patient zu Patient ist nicht dokumentiert. Bei Patienten ohne effektive antiretrovirale Therapie und ohne Chemoprophylaxe liegt die Inzidenz dieser Infektion bei 20–40% über einen Zeitraum von zwei Jahren [141, 142]. Die Klinik ist gekennzeichnet durch die Allgemeinsymptomatik mit Fieber, Nachtschweiß, Adynamie und Gewichtsverlust. Leitsymptome sind Lymphadenopathie und Hepatosplenomegalie, die Lunge kann mitbetroffen sein.

Im Zeitalter der effektiven antiretroviralen Therapie wird die disseminierte MAC-Infektion seltener beobachtet. Sie tritt bei unbehandelten AIDS-Patienten mit schwerem Immundefekt auf, wird in den westlichen Ländern aber zunehmend durch lokalisierte Manifestationen wie fokale Lymphadenitis (● Abb. 5), Lungen-

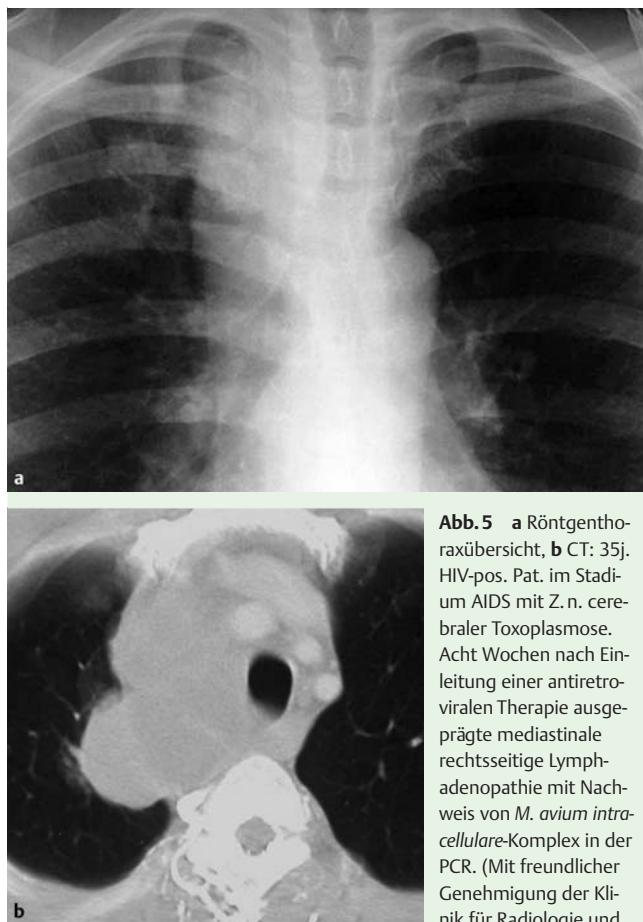


Abb. 5 a Röntgenthoraxübersicht, b CT: 35j. HIV-pos. Pat. im Stadium AIDS mit *Z. n. cerebrales Toxoplasma*. Acht Wochen nach Einleitung einer antiretroviralen Therapie ausgeprägte mediastinale rechtsseitige Lymphadenopathie mit Nachweis von *M. avium* intracelluläre-Komplex in der PCR. (Mit freundlicher Genehmigung der Klinik für Radiologie und

Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck.)

infiltrate und (selten) Osteomyelitis abgelöst. Diese Verlaufsformen treten gehäuft nach Beginn der antiretroviralen Therapie im Rahmen eines Immunrekonstitutionssyndroms (IRIS, s.u.) auf [143].

Mit pulmonal begrenzten nichttuberkulösen Mykobakteriosen (• **Abb. 6**) und Lymphadenitiden ist im Rahmen der HIV-Infektion ansonsten bereits bei mäßigem Immundefizit zu rechnen, sie werden schon bei CD4-Zellzahlen zwischen 200–500/μl beobachtet [144]. Ein häufiger Erreger ist *M. kansasii*. Die Inzidenz war in einer Untersuchung der 1990er Jahre mit 115/100.000 HIV-positiven Patienten pro Jahr etwa 150-mal höher als in der untersuchten Normalbevölkerung [145]. In der Bildgebung finden sich überwiegend fokale, peripher betonte Infiltrate besonders in den Mittel- und Unterfeldern, seltener Kavernen, die eine ungünstigere Prognose haben [146].

Neben MAC und *M. kansasii* sind eine Vielzahl weiterer NTM als fakultativ pathogene Erreger bei HIV-Infektion beschrieben wie *M. celatum*, *M. genavense*, *M. haemophilum*, *M. malmoense*, *M. smiae* und *M. xenopi*. Da die Fallzahlen gering sind, existieren zu diesen Erregern keine bzw. wenig Studien.

Eine wichtige Therapiekomplikation stellt das Immunrekonstitutionssyndrom („Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome“, IRIS) dar [147]. Es tritt bevorzugt nach Beginn einer antiretroviralen Therapie bei raschem Anstieg der CD4-Lymphozyten auf und wird bei MAC-Infektion in ähnlicher Häufigkeit wie bei der Tuberkulose beobachtet. Es besteht ein Missverhältnis zwischen ausgeprägten zellulären Infiltraten und paucibacillärem Befall [148], daher sind die Erreger meist schwer nachweisbar. Blutkulturen fallen regelmäßig negativ aus. Klinisch stehen Fieber und fokale Lungen- und Lymphknotenerkrankungen im Vordergrund [143]. Unter antimykobakterieller Therapie kann der Verlauf des IRIS sowohl selbstlimitierend als auch progredient sein; ein geringer Teil der Patienten bedarf zusätzlich einer entzündungshemmenden Therapie mit Glukokortikoiden, ähnlich wie bei Tuberkulose [147, 149].

6.2 Diagnostik

Die Diagnose der disseminierten MAC-Infektion wird in >90% der Fälle durch Blutkulturen gesichert [1]. Häufig kann der Erreger auch aus respiratorischen Materialien isoliert werden. In unklaren Fällen sollte der Nachweis aus Lymphknotenbiopsien oder Knochenmarkaspiraten angestrebt werden. Im klinischen Labor ist neben einer meist normozytären Anämie eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase charakteristisch [150].

Mikrobiologische Nachweisverfahren haben auch bei HIV-infizierten Patienten eine recht hohe Sensitivität und Spezifität zum Nachweis lokal begrenzter NTM-Infektionen. In einer populationsbasierten Studie waren 41% der *M. kansasii*-Erkrankungen im Ausstrich positiv. Bereits der einmalige kulturelle Erregernachweis hatte mit 85,7% bei HIV-positiven bzw. 71,4% bei HIV-negativen Patienten einen hohen prädiktiven Wert für eine klinisch relevante Infektion [145]. Eine Mykobakterien-PCR kann bei positivem Ausstrich die Differenzierung zwischen *M. tuberculosis*-Komplex und NTM beschleunigen.

6.3 Therapie

Für die Therapie der nichttuberkulösen Mykobakteriosen bei HIV-Infektion gelten im Wesentlichen auch die im Kapitel 8 (Anhang 1: „Mikrobiologische und therapeutische Besonderheiten bei ausgewählten Mykobakterienspezies“, S. 621) beschriebenen Empfehlungen. Hier seien nur einige Besonderheiten aufgeführt. Bei der disseminierten MAC-Infektion wird eine tägliche Kombi-

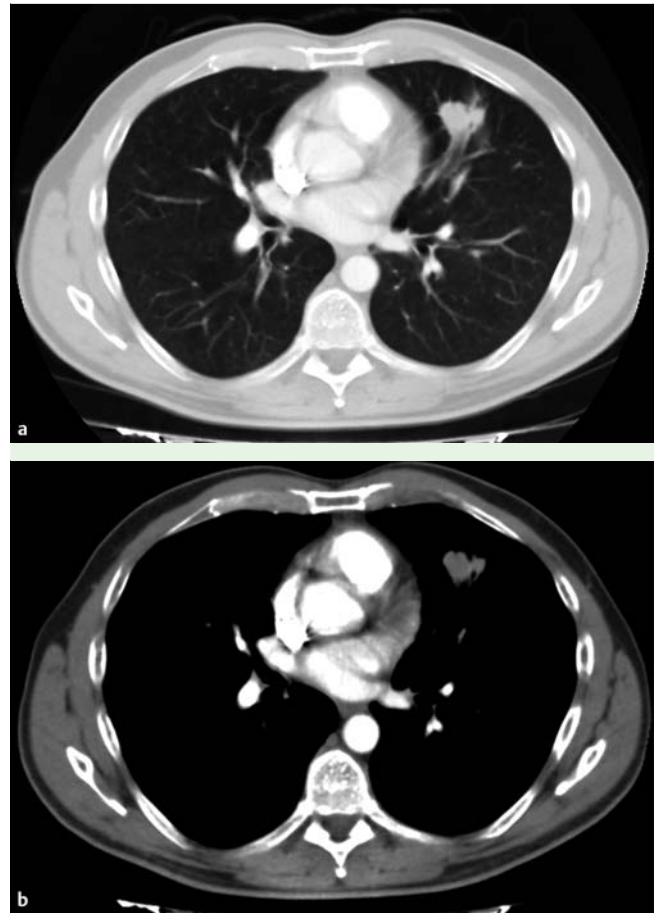


Abb. 6 HIV-positiver Patient mit Hämoptysen und inhomogenem Infiltrat in der Lingula: bioptisch epitheloidzellige Granulomatose, Nachweis von *M. avium* in der Kultur. (Mit freundlicher Genehmigung der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck.)

nationstherapie mit mindestens zwei Substanzen empfohlen [76]. Clarithromycin und Ethambutol sind die am besten untersuchten Substanzen [151]. Die Standarddosis von Clarithromycin (1000 mg/d) sollte nicht überschritten werden, da höhere Dosierungen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert waren [152]. Alternativ kann Azithromycin eingesetzt werden, wobei für diese Substanz die Studienlage limitierter ist [153]. Der zusätzliche Nutzen einer Dreifachkombination mit Rifabutin war in zwei kontrollierten Studien bei HIV-infizierten Patienten hinsichtlich des Überlebens nicht konsistent und ist gegen eine höhere Nebenwirkungsrate abzuwägen; allerdings vermindert die Dreifachkombination die Entstehung von Makrolidresistenz unter Therapie [152]. Der Einsatz des dritten Kombinationspartners sollte insbesondere bei ausgedehnter Erkrankung, hoher Mykobakterienkonzentration in der Kultur und bei Nichtverfügbarkeit einer effektiven antiretroviralen Therapie erwogen werden [76]. Bei Patienten, die Proteaseinhibitoren zur Therapie der HIV-Infektion erhalten, ist eine Therapie mit Rifabutin nur unter Dosisanpassung und Spiegelkontrollen der antiretroviralen Medikamente empfehlenswert. Auch bei Therapie mit nichtnukleosidalen Hemmern der reversen Transkriptase (NNRTI) sind bei Komedikation mit Rifabutin Dosisanpassungen und Monitoring zu beachten, sodass diese Therapieoption nur in Betracht kommt, wenn Patient und behandelnde Ärzte engmaschige Kontrollen gewährleisten können [135]. Die Therapie sollte dann in Zusam-

menarbeit mit einem in der Behandlung HIV-positiver Patienten erfahrenen Zentrum erfolgen. Als weitere Alternativen stehen die Aminoglykoside Streptomycin und Amikacin mit dem Nachteil der ausschließlich parenteralen Applikation zur Verfügung. Wie bei der Tuberkulose wird in internationalen Leitlinien empfohlen, eine antiretrovirale Therapie in der Regel erst zwei Wochen nach Start der antimykobakteriellen Therapie zu beginnen, um Manifestation und Komplikationen eines Immundefizienzsyndroms (IRIS) zu reduzieren (siehe unter 6.1 „Klinik“, S. 616) [76].

Die Therapiedauer sollte nach den vorliegenden Studien mindestens 12 Monate betragen, bei verzögerter kultureller Konversion 12 Monate nach Negativierung der Kulturen. Der Therapieerfolg wird bei disseminierter MAC-Erkrankung klinisch sowie 2–4 Wochen nach Therapiebeginn durch die Blutkultur kontrolliert. Bei pulmonalen Infektionen erfolgt die mikrobiologische Kontrolle aus Sputum oder in Ausnahmefällen aus anderen respiratorischen Materialien mit initial positivem Befund. Bei Therapieversagen im Sinne einer ausbleibenden klinischen und röntgenologischen Besserung ist zunächst die Compliance kritisch zu überprüfen. Eine Therapieumstellung sollte mit mindestens zwei neuen Substanzen erfolgen, denn die Mykobakterien können sekundär unter Therapie gegen Clarithromycin resistent werden [150]. Kontrollierte Studien zur Effektivität dieses Ansatzes existieren allerdings nicht. In Betracht gezogen werden können u. a. neuere Fluorchinolone und Aminoglykoside [76]. Von zentraler Bedeutung bei der Therapie der MAC-Infektion ist der Immunstatus des Patienten, sodass immer geprüft werden sollte, ob eine Optimierung der antiretroviralen Therapie möglich ist.

Für die Therapie der *M. kansasii*-Infektion bei HIV-Infizierten gelten dieselben Empfehlungen wie bei HIV-negativen Patienten, Dreifachtherapie mit Isoniazid, Rifampicin und Ethambutol (siehe Kapitel 8, Anhang 1 „Mikrobiologische und therapeutische Besonderheiten bei ausgewählten NTM-Spezies“, S. 621). Allerdings sollte bei Personen, die gleichzeitig antiretroviral behandelt werden, der Ersatz von Rifampicin durch Rifabutin erwogen werden. Alternativ wird empfohlen, die Rifamycine durch ein Makrolid oder Moxifloxacin zu ersetzen [1].

Auf das Immundefizienzsyndrom („Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome“, IRIS) als mögliche Therapiekomplication [147, 148, 149] ist bereits oben eingegangen worden (siehe unter 6.1 „Klinik“, S. 616).

6.4 Prävention

Eine Primärprophylaxe bei HIV-positiven Patienten mit sehr niedrigem Immunstatus (CD4-Lymphozytenzahl < 50/μl) ist zwar effektiv, wird aber unter Abwägung von Inzidenz und medikamentöser Belastung nicht generell empfohlen, da unter effektiver antiretroviraler Therapie meist eine ausreichende Immunkonstruktion gelingt [76]. Eine Indikation ist am ehesten bei Patienten zu diskutieren, wenn der Immundefekt nicht therapeutisch beeinflusst werden kann. Zur Durchführung der Prophylaxe stehen die Makrolidantibiotika Azithromycin und Clarithromycin zur Verfügung, die das Risiko einer MAC-Infektion in kontrollierten Studien deutlich reduzierten [154, 155]. Azithromycin hat bei dieser Indikation den Vorteil der einmal wöchentlichen Dosierung. Auf Nebenwirkungen der Substanzen in der Langzeitanwendung ist zu achten. Nach disseminierter MAC-Infektion ist eine Erhaltungstherapie wegen des hohen Rezidivrisikos erforderlich, bis die CD4-Zellzahl unter antiretroviraler Therapie die Schwelle von 100 Zellen/μl für einen Zeitraum von ≥ 3–6 Monaten überschritten hat [156, 157]. Standard ist die Zweifachkombi-

nation aus Makrolid und Ethambutol. Eine Sekundärprophylaxe bei lokal begrenzten Infektionen ist nicht etabliert und nach klinischer Einschätzung meist verzichtbar.

7 Diagnostik und Therapie nichttuberkulöser Mykobakteriosen im Kindesalter

▼ Erkrankungen durch nichttuberkulöse Mykobakterien im Kindesalter zeigen einige Besonderheiten, weshalb dies hier in einem eigenen Kapitel abgehandelt wird. Das Kapitel fußt auf einer Zusammenfassung aus dem Jahr 2005 [158], die um aktuelle Erkenntnisse ergänzt wurde.

7.1 Epidemiologie

Internationale Studien geben eine jährliche Inzidenz von Erkrankungen durch NTM zwischen 0,8 und 4,5 pro 100.000 Kinder an [159, 160, 161, 162].

In Deutschland wurde erstmals bundesweit von Oktober 2002 bis September 2005 die Epidemiologie der nichttuberkulösen Mykobakteriosen bei immunkompetenten Kindern untersucht [163]. Im Rahmen dieser prospektiven Studie des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Erhebungseinheit seltener pädiatrischer Erkrankungen in Deutschland (ESPED) erhob ein Netzwerk von freiwillig teilnehmenden Kinderkliniken demografische und klinische Daten zu 102 Kindern mit einer laborbestätigten, erstmaligen Erkrankung durch NTM. Anhand der im gleichen Zeitraum erfassten Anzahl von NTM-Isolaten in einem bundesweiten Laborsentinel konnte eine jährliche Inzidenz von 1,3 pro 100.000 Kinder errechnet werden, wobei auch die geschätzte Zahl der in beiden Erhebungssystemen nicht erfassten Fälle berücksichtigt wurde. Die Mehrheit der Kinder wies eine lokalisierte Lymphadenitis auf (97%) und war unter 5 Jahre alt (93%). Daher liegt der Schwerpunkt dieses Kapitels auf der Diagnostik und Therapie der nichttuberkulösen mykobakteriellen Lymphadenitis.

7.2 Erregerspektrum und klinisches Bild

Ob eine Infektion mit NTM bei Kindern zu einer klinischen Erkrankung führt, ist abhängig von der Virulenz des Erregers und intrinsischen Wirtsfaktoren wie dem Immunstatus und dem Alter. Auch die Art der Infektionsquelle und der Exposition spielt eine Rolle. In **Tab. 6** sind die typischen Krankheitsbilder den häufig nachgewiesenen Spezies bei Kindern gegenübergestellt. Im Gegensatz zur Lymphadenitis ist bei Befall von anderen Organen oder einer generalisierten Erkrankung eine spezifische Dispo-

Tab. 6 Erkrankungen durch nichttuberkulöse Mykobakterien und häufig nachgewiesene Erreger bei Kindern (nach [170]).

Krankheitsbild	Haupterreger
Generalisierte Erkrankung (bei Immunsuppression oder genetischer Disposition)	<i>M. avium</i> -Komplex
Haut- und Weichteilinfektionen	<i>M. marinum</i> , <i>M. ulcerans</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. abscessus</i>
Katheter-assoziierte Infektionen	<i>M. abscessus</i> , <i>M. chelonae</i>
Lymphadenitis	<i>M. avium</i> -Komplex, <i>M. malmoense</i> , <i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. haemophilum</i>
Otitis media, Mastoiditis	<i>M. abscessus</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. xenopi</i>
Pulmonale Infektionen	<i>M. avium</i> -Komplex, <i>M. kansasii</i> , <i>M. xenopi</i>
Zystische Fibrose (pulmonale Infektionen)	<i>M. abscessus</i> , <i>M. avium</i> , <i>M. chelonae</i>

Tab. 7 Typisches klinisches Bild der nichttuberkulösen mykobakteriellen Lymphadenitis bei Kindern [171, 172].

einseitige Lymphknotenschwellung im Kieferwinkel, präaurikulär (im Bereich der Parotis) oder submandibulär
bläulich-rote Färbung, ggf. Fistel-Ausführungsgang
Lymphknoten verschieblich
feste Konsistenz ohne Fluktuation
nicht druckdolent

sition, wie z. B. ein zellulärer Immundefekt (z. B. Human-Immundefizienz-Virus-(HIV)-Infektion), Interferon-gamma-(INF- γ -), Interleukin-12-(IL-12) Rezeptordefekte [164], STAT1-Defekt, septische Granulomatose CGD [165], eine zystische Fibrose [166, 167] (• **Tab. 4**) oder der Zustand nach Operation [168] oder invasiver Untersuchung von Bedeutung.

Die häufigste Erkrankungsmanifestation bei immungesunden Kindern ist die zervikale Lymphadenitis (• **Abb. 7**). Prospektive Studien aus Deutschland, den Niederlanden und Australien zeigen übereinstimmend, dass der Haupterreger der *M. avium*-Komplex ist [158, 160, 163]. Weiterhin wurden im Rahmen der deutschen Studie vereinzelt *M. kansasii*, *M. celatum*, *M. malmoense* und *M. chelonae* nachgewiesen. Betroffen sind vor allem Kleinkinder unter dem fünften Lebensjahr. Die Häufigkeit einzelner NTM-Spezies ist von der geographischen Lage abhängig (siehe auch Kapitel 2 „Epidemiologie und Bedeutung“, S. 607). *M. malmoense* z. B. kommt in den USA nur selten vor, wird aber in Europa häufig isoliert [169].

Hinweise auf eine Lymphadenitis durch NTM liefern die Anamnese und die klinische Untersuchung. • **Tab. 7** gibt die Charakteristika des typischen klinischen Bilds wieder [171, 172]. Zur Etablierung der Diagnose einer zervikalen Lymphadenitis tragen auch der meist gute Allgemeinzustand der Kinder ohne systemische Krankheitszeichen (kein hohes Fieber), ein fehlendes Ansprechen auf unspezifische Antibiotika und ein Krankheitsverlauf von mehr als 2 Wochen bei.

7.3 Diagnostik

Bei der differenzialdiagnostischen Abgrenzung von der Tuberkulose sind in der Anamnese das Expositionsrisiko und das Geburtsland bzw. die Staatsangehörigkeit der Kinder von Bedeutung: Für Tuberkulose spricht der enge Kontakt zu Menschen mit einer ansteckenden Tuberkulose bzw. die Herkunft aus Tuberkulose-Hochprävalenzregionen wie den Staaten der ehemaligen Sowjetunion, Südostasien oder dem südlichen Afrika.

Der Tuberkulin-Hauttest mit 2 Tuberkulineinheiten PPD RT 23 kann nach Kontakt mit NTM auch (falsch-)positiv ausfallen, da die im Test verwendeten Antigene in einigen NTM-Spezies ebenfalls vorkommen können (Kreuzreaktivität). So hatten 82% der Kinder in der deutschen Studie von RKI und ESPED eine Induration von mehr als 5 mm und 20% von mehr als 15 mm [163].

Ein positiver Tuberkulin-Hauttest kann generell als Hinweis auf eine mykobakterielle Genese (auch infolge BCG-Impfung) gewertet werden. Er erlaubt jedoch keine Differenzierung zwischen einer Infektion bzw. Erkrankung durch *M. tuberculosis* und durch NTM. In den meisten Fällen ist für die Differenzialdiagnostik ein Interferon- γ -Test (IGRA) auf Grund der höheren Spezifität für *M. tuberculosis* hilfreich [173, 174]. Kreuzreaktionen mit falsch-positiven Ergebnissen im IGRA sind nur bei *M. flavescens*, *M. marinum*, *M. kansasii* und *M. szulgai* möglich [93, 94]. Eine vorbestehende BCG-Impfung führt im Gegensatz zum Hauttest nicht zu einem positiven Testausfall. Bei positivem Tuberkulin-Hauttest und negativem IGRA ist eine Tuberkulose daher eher unwahr-



Abb. 7 Nichttuberkulöse Mykobakteriose durch *M. avium* v. a. in den Lymphknoten der rechten Halsseite (MRT) bei einem 15 Monate alten Mädchen. (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Roland C. Bittner, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, HELIOS Klinikum Emil von Behring, und PD Dr. Michael Barker, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, HELIOS Klinikum Emil von Behring.)

scheinlich und eine Erkrankung durch NTM umso wahrscheinlicher.

Zur weiteren Differenzialdiagnostik gehört eine Röntgenuntersuchung des Thorax. Bei immungesunden Patienten mit einer mykobakteriellen Lymphadenitis durch NTM ist das Thoraxbild fast immer unauffällig, wohingegen bei der Lymphknotentuberkulose eine gleichzeitige pulmonale Erkrankung bestehen kann [175]. Die sonografische Untersuchung liefert weitere diagnostische Hinweise und dient als Unterstützung bei der Planung der meist operativen Therapie. Kleine Verkalkungen im Lymphknoten können auf eine abgelaufene mykobakterielle Infektion hinweisen [176]. In unklaren Fällen kann der molekulargenetische oder kulturelle Nachweis von NTM aus dem mittels Feinnadelpunktion gewonnenen ansonsten sterilen Material zur Diagnosesicherung beitragen.

Bei der operativen Exstirpation der betroffenen Lymphknoten sollte auch immer unfixiertes Gewebe für die Erregerdiagnostik und ggf. für spezielle histopathologische Färbungen (bei Tumorverdacht) entnommen werden. Von einer Inzision und Drainage wird abgeraten, da dies üblicherweise zur Bildung eines Sinustrakts mit chronischem Ausfluss führt [177]. Schon der einmalige Nachweis von NTM aus sterilem Lymphknotengewebe ist beweisend für die Diagnose. Im Falle einer disseminierten Erkrankung sollte unbedingt eine immunologische Diagnostik im Hinblick auf eine Grundkrankheit erfolgen.

7.4 Therapie

Obwohl die Lymphadenitis durch NTM beim immungesunden Kind keine vitale Bedrohung darstellt, kann die Erkrankung aufgrund des lokal destruierenden Prozesses und chronischen Krankheitsverlaufs zu einer erheblichen Krankheitslast sowie zu langfristigen Folgeproblemen führen, ohne Therapie kommt es meist zur Einschmelzung und Fistelbildung [178].

Tab. 8 Medikamentöse Therapie bei immungesunden Kindern mit isolierter NTM Lymphadenitis durch *M. avium*-Komplex [170].

Clarithromycin 15 – 30 mg/kg KG/Tag, in Einzeldosen p. o. (max. Tagesdosis s. Fachinformation) oder Azithromycin 10 – 12 mg/kg KG/Tag (max. Tagesdosis s. Fachinformation)
Rifampicin 350 mg/m ² KOF, max. 600 mg/Tag (d. h.: 0 – 5 Jahre: 15 mg/kg KG/Tag, 6 – 9 Jahre: 12 mg/kg KG/Tag, 10 – 14 Jahre: 10 mg/kg KG/Tag) oder Rifabutin* 5 mg/kg KG/Tag, max. 300 mg/Tag
Ethambutol 850 mg/m ² KOF, max. 1,75 g/Tag (0 – 5 Jahre: 30 mg/kg KG/Tag, > 5 Jahre: 25 mg/kg KG/Tag)

* Rifabutin ist derzeit in Deutschland für das Kindesalter nicht zugelassen. Die Dosierungsangabe ist nicht evidenzbasiert. Bezüglich Toxizität und unerwünschten Wirkungen siehe Arzneimittelinformation der Hersteller.

Die Therapie der zervikalen Lymphadenitis durch NTM erfolgt primär chirurgisch. Die Evidenz hierfür basiert auf einer über 30 Jahre alte Studie aus Texas [179]. In dieser ersten großen Fallserie von 82 Fällen von Lymphadenitiden durch NTM und 298 Fällen aus der Literatur wurde eine Heilung in 92% der Fälle allein durch eine chirurgische Entfernung der makroskopisch betroffenen Lymphknoten erreicht. Dieser Anteil unterschied sich nicht relevant von 95% Heilung in der Vergleichsgruppe publizierter Fälle, die zusätzlich eine antimykobakterielle Kombinationstherapie erhalten hatte. Das alleinige Vorgehen mit Inzision und Drainage ohne Entfernung der pathologisch veränderten Lymphknoten führte dagegen lediglich zu einer Heilung in 16% [179]. Die höheren Heilungserfolge durch eine chirurgische Therapie gegenüber einer antimykobakteriellen Kombinationstherapie wurden durch aktuelle randomisierte, kontrollierte Studien bestätigt [162, 180]. In der prospektiven, randomisierten Studie von Lindeboom et al. wurde die chirurgische Therapie mit einer alleinigen Kombinationstherapie aus Clarithromycin und Rifabutin über eine Dauer von mindestens 12 Wochen verglichen [180]. Je Gruppe wurden 50 Kinder mit zervikofaszialer Lymphadenitis durch NTM eingeschlossen (Nachweis von *M. avium* in 71 Fällen und von *M. haemophilum* in 22 Fällen). Die Heilungserfolge nach chirurgischer Therapie lagen bei 96% nach drei und sechs Monaten. Nach medikamentöser Behandlung waren 44% nach drei Monaten geheilt und bei weiteren 32% wurde eine Rückbildung der Lymphknoten erzielt. Der Anteil der erfolgreich Behandelten nach sechs Monaten lag bei 66%. Die Komplikationsraten der chirurgischen Therapie betragen 28%. Von 74% der medikamentös behandelten Kinder wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet, 2 Kinder wiesen schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf [180]. Die prospektive Studie von Blyth et al. 2009 zeigte vergleichbare Ergebnisse mit 94% Heilung bei vollständiger chirurgischer Exstirpation und 70% unter alleiniger medikamentöser Therapie (Makrolid-Monotherapie oder Kombinationstherapie mit Makrolid und Rifampicin) [162].

Auch das kosmetische Ergebnis nach einem Jahr wurde bei der Gruppe der chirurgisch therapierten Kinder hinsichtlich Vaskularisation, Hautdicke und Hautoberfläche in der betroffenen Region als besser eingeschätzt [181].

Die makroskopisch betroffenen Lymphknoten und evtl. bestehende Fistelgänge sollten möglichst komplett entfernt und eine Eröffnung von eingeschmolzenen Lymphknoten mit Entleerung von Eiter in die Wunde während der Entfernung vermieden werden [182]. Der Eingriff ist aufgrund der Nähe von wichtigen anatomischen Strukturen technisch anspruchsvoll. Komplikationen, insbesondere eine Kompression oder Schädigung von Ästen des

Nervus facialis sind bei Durchführung durch einen erfahrenen Chirurgen selten [181]. Auch wenn nicht immer alles betroffene Gewebe entfernt werden kann, sind bei diesem Vorgehen Rezidive eher selten. Häufig finden sich in der präoperativen Bildgebung auch auf der Gegenseite zum Hauptbefund vergrößerte und krankheitsverdächtige Lymphknoten. Dennoch kommt es nach einem einseitigen operativen Eingriff in der Regel auf der Gegenseite nicht zur Krankheitsprogression [181]. Postoperativ werden häufig sonografisch oder palpatorisch weitere verdächtige Lymphknoten bemerkt. Erfahrungsgemäß ist in diesen Fällen ein abwartendes Vorgehen mit regelmäßigen sonografischen Verlaufskontrollen ausreichend. Nur bei eindeutigen klinischen und/oder sonografischen Hinweisen auf Einschmelzung, Ausbildung von Fistelgängen etc. ist ein erneutes chirurgisches Vorgehen indiziert. Rezidive treten häufig bereits innerhalb der ersten 3 Monate, aber in Einzelfällen auch Jahre später nach dem Eingriff auf [178, 183].

Für ein Rezidiv gelten grundsätzlich die gleichen Therapieempfehlungen wie bei der Ersterkrankung. Bei einem Rezidiv mit Ausbildung einer drainierenden Fistel oder primär operativ schlecht zugänglichem Befund kann aber ein medikamentöses oder kombiniert medikamentös-chirurgisches Vorgehen erwogen werden [1, 170].

Die medikamentöse Therapie der Lymphadenitis durch *M. avium*-Komplex und andere langsam wachsende NTM erfolgt als Kombinationstherapie, da sich eine Monotherapie aufgrund der raschen Resistenzentwicklung verbietet. Aufgrund von Fallserien, empirischen Daten und Laboruntersuchungen wird eine Kombination aus Clarithromycin oder Azithromycin, Ethambutol und einem Rifamycinderivat (i. d. R. Rifampicin) empfohlen (Tab. 8).

Bei dem Nachweis einer (seltenen) intermediären Makrolid-Resistenz des Erregers *in vitro* sollte Clarithromycin (oder Azithromycin) Bestandteil der Kombinationstherapie sein und der Therapieverlauf eng überwacht werden. [1]. Eine aufgrund pharmakokinetischer und *in vitro* gewonnener Daten vermutete Überlegenheit von Rifabutin gegenüber Rifampicin ist durch die klinische Anwendung nicht belegt. Rifabutin ist weiterhin in Deutschland für Kinder nicht zugelassen. Es liegen keine evidenzbasierten Daten zur Dosierung im Kindesalter vor. Daher und aufgrund der engen Toxizitätsgrenzen und häufigeren Komplikationen bei Rifabutingabe sollte in erster Linie Rifampicin in der Kombinationstherapie eingesetzt werden. Eine Ergänzung der Therapie mit Ethambutol ist unter regelmäßiger (vierwöchiger) Prüfung des Farbsehens zur Früherkennung einer Optikusneuritis sinnvoll und soll einer Resistenzentstehung entgegen wirken. Zu möglichen Nebenwirkungen von RMP und EMB siehe Kapitel 9 (Anhang 2, S. 625) und bei Schaberg et al. [135].

Bei Nachweis von anderen langsam wachsenden NTM (z. B. *M. haemophilum*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. scrofulaceum*) kann der gleiche Therapieansatz verfolgt werden, wobei die Empfindlichkeit *in vitro* gegenüber den eingesetzten Medikamenten je nach Spezies und Stamm des Erregers sehr variabel sein kann und klinische Daten über die Wirksamkeit und Therapiedauer weitgehend fehlen. Die Dauer der Therapie sollte mindestens 6 Monate betragen, wobei, je nach klinischem Verlauf, eine längere Therapie in einzelnen Fällen erforderlich werden kann [170].

Bei pulmonalen oder generalisierten Erkrankungen erfolgt primär eine medikamentöse Kombinationstherapie. Schnell wachsende Mykobakterien (z. B. *M. chelonae*, *M. abscessus*) sollten mit einer Kombinationstherapie entsprechend den Empfehlungen von ATS/IDSA behandelt werden [1] (siehe auch Kapitel 8, Anhang 1, S. 621).

8 Anhang 1: Mikrobiologische und therapeutische Besonderheiten bei ausgewählten Mykobakterienspezies

Je nach Wachstumsgeschwindigkeit unter Standardkulturbedingungen wird zwischen langsam und schnell wachsenden NTM unterschieden (☉ Tab.1). In diesem Anhang werden mikrobiologische und therapeutische Besonderheiten bei ausgewählten, klinisch besonders relevanten Mykobakterienspezies beider Gruppen beschrieben (siehe auch Kapitel 6 „Nichttuberkulöse Mykobakterien bei HIV-Infektion“ [S. 616] sowie Kapitel 7 „Diagnostik und Therapie nichttuberkulöser Mykobakterien im Kindesalter“ [S. 618]).

8.1 Langsam wachsende Mykobakterien

8.1.1 *M. avium*-Komplex (MAC)

Mikrobiologie

M. avium-Komplex umfasst die beiden Arten *M. avium* und *M. intracellulare*, die zu den wichtigsten und verbreitetsten pathogenen NTM zählen. Diese Spezies können biochemisch und morphologisch nur mit sehr aufwändigen Methoden voneinander unterschieden werden. Eine medizinische Notwendigkeit, diese Spezies genauer zu unterscheiden, schien lange nicht gegeben, da es für das Management dieser Patienten keinen Unterschied bedeutete. Inzwischen sind jedoch beachtliche genetische Unterschiede zwischen *M. avium* und *M. intracellulare* aufgezeigt worden. Welchen Einfluss die beobachteten genetischen Unterschiede auf Infektiosität oder Krankheitsverlauf haben, ist noch weitgehend ungeklärt. Jedoch wurde in einer großen koreanischen Studie festgestellt, dass Patienten mit *M. intracellulare* im Vergleich zu *M. avium* eine schwerere Erkrankung der Lunge mit einem schlechteren Ansprechen auf die Therapie zeigten [184]. Auch wurden bei *M. intracellulare* inzwischen die genetischen Variabilitäten teilweise bereits als eigene Spezies beschrieben (*M. chimaera*, *M. colombiense*, *M. arosiense*, *M. vulneris* [185–188]). Mögliche Unterschiede in der klinischen Relevanz müssen noch geklärt werden.

Basierend auf physiologischen Merkmalen wurde *M. avium* bereits 1990 in drei Subspezies (*M. avium avium*, *M. avium paratuberculosis* und *M. avium silvaticum*) unterschieden [189]. Diese Differenzierung wurde durch genetische Analysen bestätigt und darüber hinaus eine neue vierte Subspezies (*M. avium hominissuis*) vorgeschlagen, die nahezu ausschließlich von Patienten, aber auch von Schweinen isolierte Stämme umfasst [190].

M. avium avium wird typischerweise bei Vögeln nachgewiesen [191], die nahe verwandte Subspezies *M. avium silvaticum* vorwiegend bei Ringeltauben [189], *M. avium paratuberculosis* ist das infektiöse Agens der „Johnes Disease“ bei Wiederkäuern [192]. Diese strikt wirtsassoziierte Subspezies kommt normalerweise nicht in der Umwelt vor. Infizierte Kühe können jedoch enorme Mengen an Organismen ausscheiden und so andere Tiere infizieren. Eine ursächliche Beteiligung von *M. avium paratuberculosis* bei Morbus Crohn beim Menschen wird kontrovers diskutiert und ist bislang noch nicht abschließend geklärt [193]. *M. avium hominissuis* ist ein Keim, der vor allem beim Menschen, aber auch bei Schweinen und in Umweltproben nachgewiesen wird. Diese Ergebnisse sprechen somit gegen die Hypothese, dass Infektionen mit *M. avium* beim Menschen nur von Vögeln übertragen werden. *M. avium hominissuis* ist genetisch hochvariabel. Der Einfluss dieser Variabilität auf Pathogenität oder Virulenz der verschiedenen Stämme ist Gegenstand aktueller Forschungen [36, 111, 114, 115, 194].

MAC-Isolate kommen häufig in der Umwelt vor, z. B. in Leitungswasser. Der Nachweis von MAC vor allem aus bronchopulmonalen Proben muss deshalb auf seine klinische Bedeutung sehr kritisch hinterfragt werden [68, 195].

Therapie

Für klinisch schwere Erkrankungen empfehlen ATS/IDSA [1] die Therapie mit täglicher Gabe mit den folgenden Dosierungen (☉ Tab.9).

Clarithromycin 1000 mg oder Azithromycin 250 mg
plus
Rifampicin 600 mg oder Rifabutin 300 mg
plus
Ethambutol 15 mg/kg

Für klinisch moderat schwere Erkrankungen (noduläre und bronchiektatische radiologische Manifestation) empfehlen ATS/IDSA [1] hingegen eine intermittierende Therapie an wöchentlich 3 Tagen mit folgenden Dosierungen (☉ Tab. 10).

Clarithromycin 1000 mg oder Azithromycin 500 mg
plus
Rifampicin 600 mg oder Rifabutin 300 mg
plus
Ethambutol 25 mg/kg

Die Wirksamkeit einer intermittierenden, dreimal wöchentlichen Therapie, die ATS/IDSA für die nodulär/bronchiektatische Form und für den Fall einer Unverträglichkeit bei täglicher Gabe oder für Patienten mit gering ausgedehnter Erkrankung empfehlen, ist jedoch nicht belegt [196]. Generell wird die intermittierende Therapie bei der Tuberkulose für Deutschland nicht empfohlen [135]. Daher wird auch hier empfohlen, derartige intermittierende Behandlungsvariationen allenfalls nach Auftreten von Nebenwirkungen und unter Berücksichtigung des individuellen Verlaufs unter einer täglichen Dreifachtherapie als Alternative in Betracht zu ziehen. Ebenfalls nicht geprüft ist die ATS-Empfehlung zur Behandlung mit EMB in einer hohen Dosis von 25 mg/kg Körpergewicht bei intermittierender Therapie, während bei der täglichen Therapie die übliche Dosis von 15 mg/kg Körpergewicht empfohlen wird. Die *in vitro*-MHK-Werte von EMB bei *M. avium*-Stämmen sind sehr variabel und korrelieren nicht mit dem Therapieausgang [197]. Die übliche Tagesdosis von EMB (15 mg/kg Körpergewicht) bei Erwachsenen wird für Deutschland als zuverlässig angesehen.

Die in den 90er Jahren empfohlene Behandlung mit Rifabutin anstelle von RMP konnte letztlich nicht überzeugen, da die Nebenwirkungsrate von Rifabutin in der Kombinationsbehandlung hoch ist (v. a. Uveitis und Leukopenie) und die klinische Überlegenheit trotz höherer Gewebekonzentrationen und zugleich niedriger Hemmkonzentrationen *in vitro* gegenüber RMP nicht belegt werden konnte [1]. Eine Ausnahme stellt die gleichzeitige antiretrovirale und antimykobakterielle Behandlung AIDS-Krankter dar, für die aufgrund pharmakologischer Interaktionen zwischen Virustatika und Rifamycinen dem Rifabutin der Vorzug zu geben ist [198] (siehe Kapitel 6 „Nichttuberkulöse Mykobakterien bei HIV-Infektion“, S. 616).

Die Hinzunahme von SM/Amikacin als viertes Medikament kann bei schweren und ausgedehnten kavernösen *M. avium*-Infektionen zur schnelleren Keimzahlreduktion in Betracht gezogen werden [1, 199]. Weitere wirksame Substanzen, die bei Unverträglich-

lichkeit anderer Medikamente oder einer Makrolidresistenz in Frage kommen, sind Moxifloxacin, das allerdings im Tierversuch einen gewissen Antagonismus zu Clarithromycin zeigte [200], und Protionamid, zu dem es allerdings nur Erfahrungswerte gibt [40], ähnlich wie bei der eng verwandten Substanz Ethionamid. Auch Clofazimin wird als Alternative angesehen [140]. Die Behandlungsdauer richtet sich – bei gutem klinischen Erfolg – u.a. nach den mikrobiologischen Befunden. Angestrebt werden sollte, die Therapie so lange fortzuführen, bis die Sputumkulturen über 12 Monate negativ geblieben sind. Hieraus resultieren in der Regel Therapiezeiten von 18 Monaten [1].

8.1.2 *M. celatum*

Mikrobiologie

M. celatum gehört zu den ‚neueren‘ Spezies der NTM [201]. Der Keim wurde anfangs vorwiegend bei HIV-Patienten beschrieben [202,203]. Aber auch bei nicht immunsupprimierten Patienten wird der Keim als Erreger von pulmonalen Infektionen beobachtet [204].

Von dieser Spezies wurden drei verschiedene 16S-„Sequenztypen“ beschrieben, wobei die Sequenzen von Typ 1 und Typ 3 sehr ähnlich sind. Die Sequenz von Typ 2 unterscheidet sich deutlich von den Sequenzen der Typen 1 und 3. *M. celatum* Typ 1/3 besitzt 2 RNA-Operons, die sich durch eine Baseninsertion unterscheiden, sodass die Sequenzanalyse problematisch auszuwerten ist. Die Stämme wachsen dysgon und farblos (● Abb. 8).

Therapie

Eine Resistenzprüfung spricht für eine wahrscheinliche Resistenz gegenüber INH und RMP, wohingegen die Empfindlichkeit gegenüber Rifabutin (RBT), EMB, den Aminoglykosiden und PTH stammabhängig variabel sein kann [201]. Chinolone scheinen stets empfindlich zu sein. Eine Resistenzprüfung wird hier empfohlen.

Da der Erreger selten zu pulmonalen Infektionen bei immunkompetenten Patienten führt, gibt es zur Therapie wenig Erfahrung. Beschrieben wird in einer Arbeit aus Korea, dass die Kombination von Clarithromycin, EMB und Ciprofloxacin gut wirksam war, allerdings gefolgt von einer Resektion einer persistierenden Kaverne [205].

8.1.3 *M. genavense*

Mikrobiologie

M. genavense ist durch extrem spärliches Wachstum charakterisiert, das in Flüssigkulturen z.T. so gering sein kann, dass es durch die Indikatoren nicht angezeigt wird. Auch auf Agarnährböden ist nur minimales und auf Eiernährböden kein Wachstum zu erzielen. Bei Verdacht sollte auch ohne Anzeichen von Wachstum ein mikroskopisches Präparat aus der Flüssigkultur angefertigt werden, das bei *M. genavense* ein typisches Bild mit säurefesten, sehr kurzen Mykobakterien zeigt. Ebenso können molekularbiologische Nachweisverfahren bei Verdacht auf eine Erkrankung primär indiziert sein. *M. genavense* wird überwiegend bei HIV-Patienten nachgewiesen [206], es sind aber auch Einzelfälle bei Nicht-HIV-Patienten bekannt [207].

Therapie

Die optimale Therapie ist nicht bekannt, jedoch werden Clarithromycin mit RMP, einem FQ, EMB und/oder SM/Amikacin kombiniert empfohlen [1, 208, 209].



Abb. 8 *M. celatum* auf 7H10 Middlebrook-Agar. (Mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. Elvira Richter, Forschungszentrum Borstel, Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien.)



Abb. 9 *M. gordonae* auf Löwenstein-Jensen-Medium. (Mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. Elvira Richter, Forschungszentrum Borstel, Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien.)

8.1.4 *M. gordonae*

Mikrobiologie

M. gordonae wird typischerweise im Leitungswasser nachgewiesen [8]. Deshalb ist der Nachweis von *M. gordonae* aus Sputum oder Magensaft oder bei Bronchoskopie [104] in der Regel ohne klinische Signifikanz, da eine Kontamination aus dem Leitungswasser mit hoher Wahrscheinlichkeit die Quelle für den Keim ist. *M. gordonae* wächst bevorzugt bei 31 °C und auf Agarnährböden in feucht glänzenden gelb-orangefarbenen Kolonien (● Abb. 9).

Therapie

Für *M. gordonae* existieren keine verbindlichen Empfehlungen zur Therapie, da der Keim fast immer als apathogen anzusehen ist. Nach ATS/IDSA besteht *in vitro* Empfindlichkeit gegen EMB, RBT, Clarithromycin, FQ und Linezolid [1].

8.1.5 *M. haemophilum*

Mikrobiologie

M. haemophilum kann aus oberflächlichen Hautläsionen, bronchopulmonalen Proben oder auch aus Blut bei immunsupprimierten Patienten isoliert werden [91]. Der Nachweis ist schwierig, da der Keim nur bei 31 °C und sehr langsam wächst und darüber hinaus einen Eisenzusatz im Medium benötigt.

Therapie

Eine verlässliche Resistenzbestimmung ist aufgrund des limitierten Wachstums nicht möglich. Nach ATS/IDSA besteht *in vitro* Empfindlichkeit gegen RMP, Rifabutin, Clarithromycin, FQ und Amikacin [1]. Lindeboom et al. empfehlen eine Kombination von Clarithromycin, Ciprofloxacin und einem Antibiotikum aus der Gruppe der Rifamycine [91].

8.1.6 *M. kansasii*

Mikrobiologie

Pulmonale Infektionen mit *M. kansasii* ähneln in ihrer klinischen Präsentation Infektionen mit *M. tuberculosis*. In seltenen Fällen ist *M. kansasii* auch ätiologisches Agens der kindlichen Lymphadenitis.

Bei *M. kansasii*-Stämmen ist eine genetische Variabilität beschrieben. Es werden sechs Subspezies unterschieden, wobei die humanpathogenen Stämme vorwiegend zur Subspezies I gehören. *M. kansasii* gehört zu den photochromogenen Spezies. Der Keim wächst bei 31 und 37°C in trockenen, großen Kolonien und bildet erst unter Lichtexposition ein typisches gelbes Pigment.

Zu beachten ist, dass die IGRA-Teste hier wie bei *M. marinum*, *M. flavescens* und *M. szulgai* positiv ausfallen können, sich also nicht zum Ausschluss einer Tuberkulose eignen [93,94].

Therapie

Erkrankungen durch *M. kansasii* sind in der Regel mit einer Dreifachkombination aus INH, RMP und EMB gut behandelbar. Die MHK-Werte von Isoniazid *in vitro* liegen bei den meisten Stämmen bei 1,0µg/ml und damit im Bereich gut erreichbarer Serum- und Gewebespiegel bei normaler Dosierung (3–5 mg/kg Körpergewicht) [210]. Alternativ kann eine Therapie mit Clarithromycin, EMB und RMP empfohlen werden, da hier alle Antibiotika niedrige MHK-Werte aufweisen. Ein Regime mit dieser Dreifachtherapie, obwohl intermittierend eingesetzt, war effizient [211]. Die Therapiedauer sollte ausreichend lang sein, d. h. bis zum Ablauf von 12 Monaten nach Sputumkonversion [1]. Für gegen RMP resistente Erreger kommen je nach Ergebnis der Empfindlichkeitsprüfung Clarithromycin/Azithromycin, Moxifloxacin, EMB, Trimethoprim/Sulfamethoxazol oder SM in Frage [1].

8.1.7 *M. malmoense*

Mikrobiologie

Dieser Keim wächst bevorzugt bei niedrigeren Temperaturen (31°C), v. a. auf den Festmedien. Da *M. malmoense* auch pulmonale Infektionen verursachen kann, aber dieses Untersuchungsgut routinemäßig nicht auch bei 31°C bebrütet wird, kann der Nachweis einer pulmonalen *M. malmoense*-Infektion schwierig oder verzögert sein [212].

Therapie

In der Resistenzbestimmung ist *M. malmoense* resistent gegen INH und RMP, dagegen empfindlich gegen EMB, Rifabutin, Clarithromycin und Moxifloxacin [1] (und eigene Ergebnisse [ER]). Die optimale Therapie ist nicht bekannt. Als wirksam wird die Kombination von INH, RMP und EMB mit oder ohne Clarithromycin/Azithromycin und FQ berichtet [1]. Angepasst an die Ergebnisse der Empfindlichkeitsprüfung wird alternativ eine Therapie mit Clarithromycin, EMB und RMP/RBT empfohlen [16, 212–214].

8.1.8 *M. marinum*

Mikrobiologie

M. marinum ist das ätiologische Agens beim Schwimmbadgranulom und wird ausschließlich aus oberflächlichen Läsionen bzw. betroffenen Lymphknoten isoliert [215]. Typischerweise haben die Patienten Kontakt mit Aquarien. Infektionen mit diesem Keim werden auch als Folge von Therapien mit Biologika beschrieben [80, 81].

Auch *M. marinum* wächst bevorzugt bei 31°C. Die Photochromogenität ist ein charakteristisches Merkmal. Zu beachten ist, dass die IGRA-Teste hier wie bei *M. kansasii*, *M. flavescens* und *M. szulgai* positiv ausfallen können, sich also nicht zum Ausschluss einer Tuberkulose eignen [93,94].

Therapie

Die Resistenzprüfung zeigt für *M. marinum* Resistenz gegenüber INH und Empfindlichkeit gegenüber EMB, RMP und Clarithromycin. Für Infektionen mit *M. marinum* ist eine mehrmonatige Zweifachkombination mit Clarithromycin und RMP zu empfehlen, je nach Wundtiefe und Heilungsverlauf (vier Monate oder mehr) [216]. Die Therapie kann vermutlich durch die Addition von EMB durch den synergistischen Effekt mit RMP optimiert werden [128,217]. Auch die Kombinationen von Clarithromycin und EMB sowie von RMP und EMB sind als gut wirksam beschrieben [1]. Weiterhin können auch Minocyclin, Doxycyclin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol eingesetzt werden [1]. Bei tiefergehenden Haut- und Weichteilinfektionen durch *M. marinum* kann ein chirurgisches Vorgehen (Debridement) indiziert sein, allerdings nur in Kombination mit einer medikamentösen Behandlung.

8.1.9 *M. simiae*

Mikrobiologie

M. simiae ist eine selten isolierte Mykobakterienspezies, die auch in der Umwelt vorkommen soll [1]. In seltenen Fällen ist *M. simiae* für pulmonale Infektionen verantwortlich, extra-pulmonale Lokalisationen sind sehr selten und vorwiegend bei immunsupprimierten Patienten beschrieben [218].

Therapie

M. simiae ist in der Resistenzbestimmung gegen nahezu alle Antibiotika resistent [210]. Empfindlich können Clarithromycin, Moxifloxacin und Protionamid (PTH) sein. Eine optimale Kombination und Dauer einer Therapie ist nicht etabliert. Eine Behandlung, die Clarithromycin, Moxifloxacin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol enthält, wird empfohlen [1].

8.1.10 *M. szulgai*

Mikrobiologie

M. szulgai gehört zu den skotochromogenen Mykobakterien mit einer gelb-orangen Pigmentierung. *M. szulgai* kann bei Patienten mit entsprechenden Lungengrundkrankheiten tuberkuloseähnliche Krankheitsbilder verursachen, sowohl was den Lokalbefund als auch die Allgemeinsymptomatik angeht [219]. Zu beachten ist, dass die IGRA-Teste hier wie bei *M. kansasii*, *M. flavescens* und *M. marinum* positiv ausfallen können, sich also nicht zum Ausschluss einer Tuberkulose eignen [93, 94].

Therapie

In der Empfindlichkeitsprüfung ist *M. szulgai* generell resistent gegen INH und empfindlich gegen EMB, RMP, Clarithromycin. *M. szulgai* ist mit den meisten antimykobakteriell wirksamen

Medikamenten therapierbar. Die optimale Zusammensetzung und Dauer der Therapie ist nicht etabliert. Neben einer Dreifachtherapie, die sich an Infektionen durch *M. kansasii* orientiert (12 Monate INH, RMP und EMB), erscheint auch die Kombination von RMP, EMB und Clarithromycin entsprechend der Empfindlichkeitstestung als ein gangbares Konzept, muss aber stets klinisch überprüft werden [1].

8.1.11 *M. ulcerans*

Mikrobiologie

M. ulcerans ist genetisch sehr nahe mit *M. marinum* verwandt und kann nur durch spezifische genetische Analysen unterschieden werden. Im Gegensatz zu *M. marinum* wächst der Keim jedoch auf den üblichen Medien nicht oder nur sehr spärlich. Isoliert wird *M. ulcerans* aus den Hautläsionen von Patienten mit Buruli-Ulkus [74].

Therapie

Die medikamentöse Therapie großer Ulzera ist unbefriedigend. Eine Resistenzbestimmung ist aufgrund des eingeschränkten Wachstums nicht möglich. Bei tiefergehenden Haut- und Weichteilinfektionen kann ein chirurgisches Vorgehen (Debridement) indiziert sein, allerdings nur in Kombination mit einer medikamentösen Behandlung (Clarithromycin und RMP oder RMP und Streptomycin jeweils über 8 Wochen werden empfohlen) [1]. Außerdem wird die Thermo-therapie zur Lokalbehandlung als weiterer neuer Therapieansatz beschrieben [139].

8.1.12 *M. xenopi*

Mikrobiologie

M. xenopi wird im Leitungswasser nachgewiesen und ist deshalb in den meisten Fällen ohne klinische Relevanz, kann aber bei anderen Grunderkrankungen pulmonale Infektionen verursachen [220].

Therapie

Obwohl in der Resistenzbestimmung von *M. xenopi* eine Vielzahl von Medikamenten empfindlich getestet wird (RMP, Clarithromycin, Fluorchinolone, PTH; variabel bei INH und EMB) gibt es keine gesicherte wirksame Therapie [220]. Für Erkrankungen durch *M. xenopi* empfehlen ATS/IDSA dieselbe Dreifachkombination wie für *M. avium* [1], jedoch ist Isoniazid *in vivo* als durchaus wirksam zu betrachten, ähnlich den Verhältnissen bei *M. kansasii* [210].

8.2 Schnell wachsende Mykobakterien

Schnell wachsende Mykobakterien sind sehr widerstandsfähig gegenüber verschiedensten Umweltbedingungen und deshalb weit verbreitet anzutreffen [8,103]. Der Nachweis von schnell wachsenden Mykobakterien aus nicht-sterilen klinischen Proben kann häufig durch eine Kontamination verursacht sein. Die namensgebende Eigenschaft von schnell wachsenden Mykobakterien, dass sie in weniger als 7 Tagen bei ihrer optimalen Wachstumstemperatur ein deutliches Wachstum zeigen, bezieht sich nur auf Standardkulturbedingungen. Kulturelles Wachstum von schnell wachsenden Mykobakterien im Untersuchungsgut kann deshalb auch längere Zeit beanspruchen. Sind in der allgemeinen Bakteriologie kleine grampositive Bakterien verschiedener Morphologie erkennbar, sollte man stets auch an schnell wachsende Mykobakterien denken und eine säurefeste Färbung veranlassen. Schnell wachsende Mykobakterien wachsen in der Regel besser bei niedrigeren Temperaturen (z. B. 31 °C) als bei der in der Tuber-

kulosedagnostik üblichen Temperatur (37 °C). Deshalb sollten Proben mit Verdacht auf schnell wachsende Mykobakterien parallel auch bei einer niedrigeren Temperatur inkubiert werden. Aufgrund ihrer enormen genetischen Variabilität wurden in den letzten Jahren immer mehr neue Spezies innerhalb der schnell wachsenden Mykobakterien als neue, eigenständige Arten beschrieben. Klinische Bedeutung haben in der Regel nur sehr wenige Spezies, in der Mehrzahl sind es *M. abscessus* und *M. chelonae*.

8.2.1 *M. abscessus*

Mikrobiologie

Die systematische Zuordnung von *M. abscessus* wurde in den letzten Jahren, basierend auf genetischen Daten, mehrfach geändert. Die Ausgliederung von *M. massiliense* und *M. bolletii* [221, 222] aus *M. abscessus* wurde inzwischen wieder rückgängig gemacht und zu *M. abscessus* mit den beiden Subspezies *M. abscessus ssp. abscessus* und *M. abscessus ssp. bolletii* zusammengeführt [223]. Die zweite Subspezies enthält die Stämme, die als *M. massiliense* und *M. bolletii* beschrieben wurden.

M. abscessus ist bei Patienten mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose) eine der am häufigsten isolierten Mykobakterienspezies [224]. Nach Lungentransplantationen besteht daher ein erhöhtes Risiko einer Infektion mit *M. abscessus* [225]. *M. abscessus* kann auch bei Patienten ohne zystische Fibrose pulmonale Infektionen, aber auch Hautläsionen verursachen [1].

Therapie

Die Therapie der Erkrankungen durch *M. abscessus* ist schwierig. Eine Kombinationstherapie aus oralem Clarithromycin und der parenteralen Gabe von Amikacin plus Cefoxitin oder Imipenem über 2–4 Monate gefolgt von einer 6–12 monatigen oralen Therapie mit als empfindlich getesteten Medikamenten verspricht Besserung, aber oft keine endgültige Heilung [1]. Unter den Makroliden hat womöglich Azithromycin eine bessere Wirksamkeit als Clarithromycin [226]. Moxifloxacin ist ebenfalls wirksam, jedoch in Kombination mit Makroliden wurde eine antagonistische Wirkung beobachtet [227]. In einer Studie in Taiwan fanden sich folgende Empfindlichkeiten *in vitro* unter 40 Isolaten für: Amikacin (95,0%), Cefoxitin (32,5%), Ciprofloxacin (10,0%), Clarithromycin (92,5%), Doxycyclin (7,5%), Imipenem (12,5%), Moxifloxacin (22,5%), Sulfamethoxazol (7,5%) und Tigecyclin (100%) [228]. Die Autoren sahen unter einer Kombinationstherapie mit Clarithromycin, Amikacin und einem weiteren Antibiotikum immer noch in 27,3% ein Versagen 12 Monate nach Beginn der Therapie. Weil die medikamentöse Therapie oft allein nicht ausreicht, kann ein zusätzliches chirurgisches Vorgehen sinnvoll sein [229]. Bei pulmonalen Infektionen beträgt die Therapiedauer nach der ersten negativen Kultur weitere 12 Monate [230].

Bei Erkrankungen durch bestimmte Stämme der Subspezies *M. abscessus ssp. bolletii* (kurzzeitig als *M. massiliense* bezeichnet) ist das Ansprechen auf die Therapie mit Makroliden besser, da sich seltener Resistenzen entwickeln [226].

8.2.2 *M. chelonae*

M. chelonae kann ebenfalls pulmonale Infektionen und Hautläsionen verursachen [1].

Therapie

Für Erkrankungen durch *M. chelonae* wird eine Therapie über 12 Monate nach kultureller Sputumkonversion mit Clarithromycin in Kombination mit einem Antibiotikum empfohlen, das *in*

vitro wirksam ist. In der Regel ist der Erreger sensibel gegenüber Tobramycin, Linezolid und Clarithromycin, in der Mehrzahl (75 %) auch gegenüber Amikacin und Moxifloxacin [1]. Bei pulmonalen Infektionen beträgt die Therapiedauer nach der ersten negativen Kultur weitere 12 Monate [230].

8.2.3 *M. fortuitum*

Mikrobiologie

Die Spezies der *M. fortuitum*-Gruppe (*M. fortuitum*, *M. peregrinum*, *M. mucogenicum*, *M. senegalense*, *M. septicum* und eine unbenannte Gruppe [Biovariante 3]) sind weitgehend ohne klinische Bedeutung und treten nur in Einzelfällen bei von außen eingebrachten Infektionen auf.

Medikamentöse Therapie

M. fortuitum ist *in vitro* fast immer gegen Amikacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Sulfonamide und Imipenem empfindlich [1]. Zirka 80 % der Erreger weisen darüber hinaus eine Empfindlichkeit gegenüber Cefoxitin, Clarithromycin und Linezolid auf. Empfohlen wird beispielsweise die parenterale Gabe von Amikacin und Cefoxitin über 2–6 Wochen, gefolgt von der oralen Gabe von TMP/SMX und einem Fluorchinolon über 2–6 Monate. Bei pulmonalen Infektionen beträgt die Therapiedauer nach der ersten negativen Kultur weitere 12 Monate [230].

9 Anhang 2: Eigenschaften der in der Therapie von NTM-Erkrankungen eingesetzten Medikamente (in alphabetischer Reihenfolge)



Die folgende Übersicht zitiert im Wesentlichen die Angaben zu den antituberkulösen Medikamenten aus den Therapieempfehlungen zur Tuberkulose des DZK und der DGP (dort weitere Einzelheiten [135]), ergänzt um einige Medikamente, die speziell in der Therapie der nichttuberkulösen Mykobakteriosen eingesetzt werden.

Amikacin (AK)

Amikacin ist ein synthetisches Derivat von Kanamycin. Der Wirkmechanismus, die Pharmakokinetik und die bakterizide Wirkstärke sind ähnlich wie die des Streptomycin. Die Dosierung beträgt 15 mg/kg Körpergewicht (Höchstdosis 1000 mg). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) treten wie bei Streptomycin auf, allerdings ist die Nierentoxizität etwas ausgeprägter.

Azithromycin

Die orale Dosis beträgt 250–500 mg. Die Resorption beträgt zirka 40 % nach der oralen Gabe von 500 mg. Azithromycin wird überwiegend hepatisch eliminiert. Häufige Nebenwirkungen sind Diarrhoen und Übelkeit. Bei der langfristigen Anwendung besteht offenbar auch ein deutlich erhöhtes Risiko für schwerwiegende und z.T. tödliche Herzrhythmusstörungen. Kontraindikationen sind neben einer Allergie vor allem die gleichzeitige Gabe von Statinen und relevante Herzrhythmusstörungen. Makrolide sind potente Induktoren von Cytochrom-P-Enzymen und führen daher zu einer Vielzahl von Arzneimittelinteraktionen (siehe Gebrauchsinformation).

Clarithromycin

Die orale Dosierung beträgt 2 × 500 mg. Die Resorption beträgt nach oraler Gabe zirka 50 %. Die maximale Serumkonzentration liegt nach 500 mg oral bei 3–4 µg/ml. Nach hepatischer Metabolisierung erfolgt die Ausscheidung renal. Häufige Nebenwirkungen sind Übelkeit, Geschmacksstörungen und Durchfälle. Seltene, aber gefährliche UAW sind Hörminderungen (Audiogrammkontrollen sind notwendig) und die Induktion von Herzrhythmusstörungen (QT-Zeitverlängerung, torsade de pointes). Kontraindikationen sind neben einer Allergie vor allem die gleichzeitige Gabe von Statinen und relevante Herzrhythmusstörungen. Makrolide sind potente Induktoren von Cytochrom-P-Enzymen und führen daher zu einer Vielzahl von Arzneimittelinteraktionen (siehe Gebrauchsinformation).

Ciprofloxacin

Da nach der Empfehlung der WHO Ciprofloxacin in der Therapie der Tuberkulose nicht mehr eingesetzt werden sollte, empfehlen wir auch bei NTM in der Regel die Anwendung von Levofloxacin oder Moxifloxacin.

Ethambutol (EMB)

Die orale Dosierung beträgt 15 mg/kg Körpergewicht (Höchstdosis 2000 mg). Der maximale Serumspiegel nach 25 mg/kg liegt bei 5 mg/l. EMB wird gut (zu ca. 80–85 %) aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, es findet eine verhältnismäßig gute Diffusion in Gewebe und Körperflüssigkeiten statt. Eine Penetration der Blut-Hirn-Schranke ist nur bei entzündeten Meningen gegeben. EMB tritt in den fetalen Kreislauf über, das Ausmaß des Übertritts in die Muttermilch ist nicht bekannt. Geringe hepatische Metabolisierung und überwiegend renale Elimination, was eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz notwendig macht. Die Verträglichkeit ist gut. Die wichtigste Wechselwirkung ist eine verminderte Resorption mit Senkung des Blutspiegels durch Antazida. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Die wichtigste unerwünschte Arzneimittelwirkung ist die retrobulbäre Opticus-Neuropathie zunächst mit Verlust der Rot-Grün-Diskrimination und nachfolgend irreversiblen Sehschäden (Visusverschlechterung, Zentralskotom, Lichtempfindlichkeit). Daher ist EMB kontraindiziert bei Patienten, die Sehstörungen nicht wahrnehmen können (z.B. sehr junge oder komatöse Patienten), und bei Patienten mit schwerwiegenden Augenkrankheiten, die das Sehvermögen bedrohen. Okuläre UAW kommen bei ca. 2,6 % der Patienten unter einer Dosis von 25 mg/kg/KG und < 1 % der Patienten unter einer Dosis von 15 mg/kg/KG vor. Vorherige und wiederholte augenärztliche Untersuchungen (z.B. einmal monatlich) sind daher zwingend erforderlich. Vor jeder Therapieeinleitung muss zumindest das Farbsehvermögen (z.B. Ishihara-Tafel) geprüft werden, wenn eine augenärztliche Untersuchung erst nach Therapiebeginn möglich ist. EMB-assoziierte Retrobulbär-Neuropathien können über Monate persistieren, sind jedoch in der Regel reversibel. Selten: Arthralgien. Sehr selten: Kutane UAW, Polyneuropathien. Als Kontraindikationen gelten: EMB-Allergie, vorbestehende schwerwiegende Augenerkrankungen (z.B. Vorschädigung des Nervus opticus, ausgeprägte diabetische Retinopathie, u.a.),

Unvermögen, über Sehstörungen zu berichten (z. B. hohes Alter, Kleinkinder), schwere Nierenfunktionsstörungen.

Isoniazid (INH)

Die Dosierung beträgt 5 mg/kg Körpergewicht (Höchstdosis 300 mg). Das Medikament wird fast vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, diffundiert schnell in Gewebe und Körperflüssigkeiten und passiert die Blut-Hirn-Schranke. Es tritt in den fetalen Kreislauf und in die Muttermilch über (s. Schwangerschaft und Stillzeit). Eine parenterale (i. v. und i. m.) Gabe ist möglich. Die hepatische Metabolisierung (80%) erfolgt mittels des Enzyms Acetyltransferase. Es wird in genetisch determinierte „Langsam“- und „Schnellacetylierer“ unterschieden, dies ist aber in der Praxis ohne klinische Bedeutung; der maximale Serumspiegel nach 300 mg liegt bei 6,5 mg/l für Schnellacetylierer und 10 mg/l für Langsamacetylierer. Nach Hydrolyse und Konjugation werden die Metaboliten überwiegend renal eliminiert. Die Verträglichkeit ist gut.

Wichtige Wechselwirkungen sind: Serumspiegel erhöht durch Prednisolon, PAS, Protionamid. Erhöht den Serumspiegel von Cumarinen, Phenytoin, Valproat, Theophyllin, Carbamazepin und Diazepam. Senkt den Serumspiegel von Azolen.

Isoniazid interagiert mit Pyridoxin (Vitamin B6) und kann somit einen entsprechenden Mangel mit der Folge einer Neuropathie induzieren. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine periphere Neuropathie und in der Gravidität wird die zusätzliche Gabe von Pyridoxin (50 mg/d) empfohlen. Auch bei perniziöser Anämie und vorhandenen Polyneuropathien werden 50 mg/d Pyridoxin gegeben.

Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen:

Häufig: Hepatotoxizität, kutane UAW (Akne), Konzentrationsstörungen

Selten: Hepatitis, Polyneuropathie, Senkung der Krampfschwelle, Exantheme

Sehr selten: Blutbildveränderungen (aplastische und hämolytische Anämie, Agranulozytose), medikamentös induzierter Lupus erythematodes, Krampfanfälle, Vertigo, Bewusstseinsstörungen, Opticus-Neuritis, Arthralgien, Gynäkomastie, Alkoholunverträglichkeit (pathologischer Rausch).

Als absolute Kontraindikationen gelten: Isoniazid-Allergie, akute Hepatitis, schwerwiegende Störungen der Hämostase und Hämatopoese. Relative Kontraindikationen sind: Zerebrale Anfallsleiden, Psychosen, klinisch relevante periphere Neuropathien.

Levofloxacin

Die Dosierung beträgt oral 15 mg/kg Körpergewicht (Standarddosis: 500 mg/Tag Höchstdosis 1000 mg/Tag).

Es liegt eine sehr gute orale Resorption vor, die zu hohen Gewebekonzentrationen führt. Die hepatische Metabolisierung ist minimal, da zirka 90% der unveränderten Substanz renal ausgeschieden werden.

Wichtige Wechselwirkungen sind eine enterale Komplexbindung mit Eisen, Magnesium, Zink, Vitaminen und Sucralfat, die die Resorption stark vermindern. Die gleichzeitige Gabe der genannten Medikamente muss daher unterbleiben. Streng ist auch auf die Interaktion mit Didanosin zu achten.

Unerwünschte Wirkungen umfassen ZNS-UAW (Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, schlechte Träume), gastrointestinale UAW (Übelkeit, Erbrechen), Sehnenrupturen (cave gleichzeitige Gabe von Steroiden), Lebertoxizität, Herzrhythmusstörungen und eine Photosensibilisierung.

Als Kontraindikationen gelten Schwangerschaft, Allergie und eine QT-Zeit-Verlängerung. Bei der Therapie von Patienten < 18 Jahre muss über das Risiko einer Knorpelschädigung aufgeklärt werden.

Linezolid

Linezolid kann bei komplex resistenten NTM-Stämmen im Rahmen eines Heilversuchs eingesetzt werden. Die Dosierung beträgt 1 × 600 mg. Bei einer höheren Dosierung (2 × 600 mg) ist mit bedeutend mehr UAW zu rechnen. Die Resorption ist sehr gut. Nach hepatischer Metabolisierung erfolgt die Elimination renal. Die Substanz ist jedoch bei einer Therapiedauer von mehr als 4 Wochen reich an unerwünschten Wirkungen (u. a. Leberfunktionsstörungen, langanhaltende Thrombozytopenie, Optikusneuropathie mit Erblindungen) und extrem teuer. Linezolid sollte daher nicht länger als 4 Wochen eingenommen werden, es sei denn es fehlen Alternativen. In einem solchen Fall ist die Aufklärung des Patienten über die bestehenden Risiken umfänglich zu dokumentieren.

Da Linezolid Monoamin-Oxidasen inhibiert, besteht ein erhebliches Interaktionspotenzial (siehe Gebrauchsinformation).

Moxifloxacin

Die orale Dosierung beträgt 400 mg. Moxifloxacin wirkt schnell bakterizid auf intra- und extrazellulär proliferierende Erreger. Die Substanz wird gleichermaßen hepatisch und renal unverändert eliminiert. Wichtige Wechselwirkungen sind eine enterale Komplexbindung mit Eisen, Calcium, Magnesium, Zink, Vitaminen und Sucralfat, die die Resorption stark vermindern. Die gleichzeitige Gabe der genannten Medikamente muss daher unterbleiben.

Unerwünschte Wirkungen umfassen ZNS-UAW (Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, schlechte Träume), gastrointestinale UAW (Übelkeit, Erbrechen), Sehnenrupturen (cave Komedikation mit Steroiden), Herzrhythmusstörungen, Lebertoxizität und Photosensibilisierung.

Als Kontraindikationen gelten Schwangerschaft, FQ-Allergie und QT-Zeit-Verlängerung. Bei der Therapie von Patienten < 18 Jahre muss über das Risiko einer Knorpelschädigung aufgeklärt werden.

Protionamid (PTH)

Die Dosierung beträgt 15 mg/kg Körpergewicht (Höchstdosis 1000 mg), wenn kein INH gegeben wird. Bei gleichzeitiger INH Gabe wird die Dosis auf 7,5 mg/kg Körpergewicht (Höchstdosis 500 mg) reduziert. Nach oraler Gabe beträgt die Resorption zirka 70%. Es besteht eine gute Gewebe- und Liquorgängigkeit. Der Metabolismus ist ausschließlich hepatisch (95%), die Metaboliten werden renal eliminiert.

Die wichtigste unerwünschte Wirkung ist eine ausgeprägte gastrointestinale Unverträglichkeit, die in Einzelfällen durch eine zweimal tägliche Gabe (2 × 500 mg) vermindert werden kann. Weitere UAW umfassen Lebertoxizität, Funktionsstörungen des ZNS (Nervensystem und Psyche – bis zur Suizidalität), Schilddrüsenfunktionsstörungen und Allergien.

Da Protionamid zur Blutzuckersenkung führen kann, muss bei der Behandlung des Diabetes mellitus eine entsprechende Überprüfung der Medikation erfolgen, um Hypoglykämien zu vermeiden.

Rifampicin (RMP)

Die Dosierung beträgt 10 mg/kg Körpergewicht (Höchstdosis 600 mg). Die maximale Serumkonzentration nach 600 mg liegt bei 7–8 mg/l.

RMP wird fast vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und diffundiert schnell in Gewebe und Körperflüssigkeiten (mit mäßiger Penetration der Blut-Hirn-Schranke) und tritt in den fetalen Kreislauf und in die Muttermilch über. Eine parenterale Gabe ist möglich. RMP bewirkt initial rasch eine Autoinduktion abbauender Enzyme. RMP wird hepatisch metabolisiert und bis zu 95% biliär eliminiert.

Die Verträglichkeit ist gut.

Es sind vielfältige Wechselwirkungen durch Induktion mikrosomaler Enzyme der Leber, insbesondere des Zytochrom-P-450-Komplexes, zu beachten. Die wichtigste Interaktion besteht mit systemisch wirkenden hormonellen Kontrazeptiva, die unter RMP Gabe als nicht ausreichend wirksam angesehen werden müssen. Desweiteren senkt RMP u. a. den Serumspiegel von Cumarinen, Glukokortikoiden, Tamoxifen, L-Thyroxin, Sulfonylharnstoffen, Diazepam, Zolpidem, Methadon, Digoxin, Digitoxin, Verapamil, Nifedipin, Betablockern, ACE-Inhibitoren, Sartanen, Statinen, Theophyllin, Ciclosporin, Azolen, Clarithromycin, Doxycyclin, Atovaquon und Chloramphenicol. Intensive Interaktionen bestehen mit Proteaseinhibitoren und Nicht-Nukleosidischen-Reversen-Transskriptase-Inhibitoren (siehe Kapitel 6 „Nicht-tuberkulöse Mykobakteriosen bei HIV-Infektion“, S. 616).

Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen:

Immer: Rotfärbung von Körpersekreten (Urin, Tränen [cave: Weiße Kontaktlinsen verfärben sich], Stuhl)

Häufig: Milde Lebertoxizität (Transaminasenerhöhung <3× oberer Normwert), Cholestase

Selten: Hepatitis, kutane unerwünschte Reaktionen, gastrointestinale Unverträglichkeit und milde Blutzellschädigungen (Thrombozytopenie), Flu-like-Syndrom (bei intermittierender Gabe immunologische Aktivierung mit Antikörperbildung; die Symptomatik reicht von Grippe-symptomen bis zu schweren immunologischen Erkrankungen).

Sehr selten: Akutes Nierenversagen und hämolytische Anämie (RMP rasch absetzen und nicht wieder in die Therapie einführen!), Anaphylaxie, zentralnervöse UAW (Müdigkeit, Kopfschmerzen, Benommenheit, Vertigo, Ataxie, Verwirrtheit, Sehstörungen, Adynamie).

Immunologische Unverträglichkeitsreaktionen unter RMP:

Die Therapie mit RMP muss beim Auftreten eines „flu-like-syndroms“, einer Thrombopenie, einer Hämolyse oder eines beginnenden Nierenversagens sofort abgesetzt werden und darf nicht wiederaufgenommen werden.

Als absolute Kontraindikationen gelten:

RMP-Allergie, akute Hepatitis, Gallengangsobstruktion; schwerwiegende Leberfunktionsstörungen (Child Pugh C [179]).

Rifabutin (RFB)

Der Wirkmechanismus entspricht dem des Rifampicins.

Die Dosierung beträgt 300 mg. Bei gleichzeitiger Gabe antiretroviraler Medikamente muss unter Umständen eine Reduktion auf 150 mg erfolgen.

Die Resorption nach oraler Gabe ist sehr gering (10–20%). Allerdings ist die Gewebegängigkeit sehr gut, sodass die Gewebekonzentrationen deutlich über den Serumkonzentrationen liegen. Die Ausscheidung erfolgt biliär und renal. Das Interaktionspotenzial und die unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind dem

des Rifampicins vergleichbar. Bei hoher Dosis (450 mg/Tag) ist die Uveitis (Augenschmerzen, Visusschädigung) sehr häufig.

Streptomycin (SM)¹

Die Dosierung beträgt 15 mg/kg Körpergewicht (Höchstdosis 1000 mg). Der maximale Serumspiegel nach 1 g liegt bei 25–45 mg/l. SM muss parenteral (i. m. oder i. v.) verabreicht werden, es diffundiert mäßig gut in Gewebe und Körperflüssigkeiten und penetriert die Blut-Hirn-Schranke nur bei entzündeten Meningen in ausreichendem Maße. SM tritt in den fetalen Kreislauf und in die Muttermilch über. Die Elimination findet als unveränderte Substanz überwiegend renal statt. Eine Anpassung der Dosis bei Niereninsuffizienz ist daher erforderlich.

Die Verträglichkeit ist relativ gut.

Die wichtigste Arzneimittelinteraktion betrifft die Oto- und Nephrotoxizität der Aminoglykoside. Die Gabe weiterer potenziell oto- oder nephrotoxischer Substanzen (z. B. Cephalosporine, Amphotericin B, Colistin, Ciclosporin, Cisplatin, Schleifendiuretika, Methoxyfluran, Makrolide) ist nach Möglichkeit zu vermeiden.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen:

Die wichtigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind die toxische Schädigung des VIII. Hirnnerven (bevorzugt der vestibulären Funktion) und die Induktion einer Niereninsuffizienz durch eine diffuse tubuläre Schädigung. Präventiv sind daher regelmäßige Audiogramm-Kontrollen und Vestibularisuntersuchungen vor Beginn der Therapie und bei unauffälligem Verlauf alle 4 Wochen sowie regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion (wöchentlich) und bei Bedarf auch die Messung von Serumspiegeln indiziert.

Das Risiko der Ototoxizität ist dabei dosisabhängig und liegt bei einer Dosis von 2 g/Tag über 60–120 Tage bei 75%; bei einer Dosis von 1 g/Tag über 120 Tage bei 30%. Das Risiko steigt neben der Dosis mit dem Alter, dem Ausmaß einer vorbestehenden Nierenfunktionseinschränkung oder einer vorbestehenden Innenohrschädigung sowie durch die Gabe anderer ototoxischer Medikamente. Die Ototoxizität ist meist reversibel, eine schwerwiegende Vestibularis-Schädigung kann langanhaltend sein.

Selten: Tinnitus, kutane UAW.

Sehr selten: Nierenfunktionsstörungen, Agranulozytose, aplastische Anämie, Anaphylaxie, neuromuskuläre Blockaden, Atemdepression, Parästhesien, Dermatitis exfoliativa, Überempfindlichkeitsreaktionen mit Fieber, Exanthenen und Eosinophilie.

Bei Pflegepersonal sind Kontaktallergien beschrieben.

Als Kontraindikationen gelten eine SM-Allergie, Gravidität, schwere Nierenfunktionsstörungen, Cochlearis- oder Vestibularis-Schädigungen und die Myasthenia gravis.

Weitere Substanzen

Weitere, selten eingesetzte Antibiotika in der Therapie von NTM-Erkrankungen sind Trimethoprim/Sulfamethoxazol (TMP/SMZ), Doxycyclin und Imipenem. Hinsichtlich der Eigenschaften dieser Medikamente wird auf die jeweiligen Gebrauchsinformationen verwiesen. Cefoxitin ist in Deutschland nicht erhältlich. Auch hier wird auf die Gebrauchsinformation verwiesen.

Dosierungen bei NTM-Erkrankungen:

TMP/SMZ Oral: 2 × 160/800 mg/Tag

Cefoxitin: 12 g/Tag entweder 4 × 3 g i. v. oder 6 × 2 g i. v.

Imipenem: 4 × 1 g i. v.

Doxycyclin: Oral: 100 mg/Tag

¹ Da SM derzeit nach unserem Kenntnisstand in Deutschland nicht im normalen Handel erhältlich ist, kann stattdessen Amikacin verwendet werden.

10 Glossar

ATS	American Thoracic Society
BAL	bronchoalveoläre Lavage
CLAR	Clarithromycin
COPD	„chronic obstructive pulmonary disease“ (chronisch-obstruktive Lungenkrankheit)
CF	Zystische Fibrose (Mukoviszidose)
EMB	Ethambutol
FQ	Fluorchinolone
GERD	„gastroesophageal reflux disease“ (gastro-ösophageale Refluxkrankheit)
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HRCT	„high-resolution“ (hoch auflösendes) CT
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IGRA	Interferon- γ Release Assay
IFN- γ	Interferon- γ
IL	Interleukin
INH	Isoniazid
IRIS	„Immune reconstitution inflammatory syndrome“ (Immunkonstitutionssyndrom)
MAC	<i>M. avium</i> -Komplex
MOTT	„mycobacteria other than tuberculosis“ (Mykobakterien, die nicht zum <i>M. tuberculosis</i> -Komplex gehören)
MRT	Magnetresonanztomografie
NAT	Nukleinsäureamplifikationstest
NTM	nichttuberkulöse Mykobakterien
rDNA	ribosomale RNA kodierende DNA
RBT	Rifabutin
RMP	Rifampicin
SM	Streptomycin

Danksagung

Das DZK dankt dem Bundesministerium für Gesundheit für die Unterstützung.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Institute

- ¹ Klinik für Pneumologie, Lungenklinik Heckeshorn, HELIOS Klinikum Emil von Behring, Berlin
- ² Abteilung für Infektionsepidemiologie, Fachgebiet für respiratorisch übertragbare Erkrankungen, Robert Koch-Institut, Berlin
- ³ Forschungszentrum Borstel, Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien
- ⁴ Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose, Berlin
- ⁵ Abteilung für Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig
- ⁶ Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie und Immunologie, Charité Universitätsmedizin Berlin
- ⁷ Fachkrankenhaus Coswig, Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie
- ⁸ Institut für Mikrobiologie, Immunologie und Laboratoriumsmedizin, HELIOS Klinikum Emil von Behring, Berlin
- ⁹ Forschungszentrum Borstel, Medizinische Klinik
- ¹⁰ Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
- ¹¹ Zentrum für Pneumologie, Agaplesion Diakonieklinikum Rotenburg

Literatur

- 1 Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367–416 Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 744–745. Dosage error in article text.
- 2 van Ingen J, Wagner D. Epidemiologie der nichttuberkulösen mykobakteriellen Erkrankungen in Deutschland und weltweit. *Pneumologie* 2011; 8: 396–403
- 3 Kendall BA, Winthrop KL. Update on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. *Sem Respir Crit Care Med* 2013; 34: 87–94
- 4 American Thoracic Society. Mycobacterioses and the acquired immunodeficiency syndrome. Joint Position Paper of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 492–496
- 5 Radenbach KL, Loddenkemper R. Zunehmende Bedeutung der Lungenkrankheiten durch sogenannte atypische Mykobakterien. *Öffentl. Ges.-Wes.* 1985; 47: 459–462
- 6 Schütt-Gerowitt H. On the development of mycobacterial infections. II. Changing mycobacterial infection spectrum in the Cologne area 1983–1993. *Zentralbl Bakteriol* 1995; 283: 225–238
- 7 Schönfeld N, Schaberg T, Loddenkemper R. Neue Entwicklungen bei nicht-tuberkulösen Mykobakteriosen. Teil 1: Erkrankungen bei Patienten ohne HIV-Infektion. *Pneumologie* 1996; 50: 313–322
- 8 Falkinham JO. Nontuberculous mycobacteria in the environment. *Clin Chest Med* 2002; 23: 529–551
- 9 Adjemian J, Olivier KN, Seitz AE et al. Prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in U.S. Medicare beneficiaries. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 881–886
- 10 Adjemian J, Olivier KN, Seitz AE et al. Spatial clusters of nontuberculous mycobacterial lung disease in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 553–558
- 11 Schulze-Röbbecke R, Janning B, Fischeder R. Occurrence of mycobacteria in biofilm samples. *Tuber Lung Dis* 1992; 73: 141–144
- 12 Leite CQ, Anno IS, Leite SR et al. Isolation and identification of mycobacteria from livestock specimens and milk obtained in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003; 98: 319–323
- 13 Jordão Junior CM, Lopes FC, David S et al. Detection of nontuberculous mycobacteria from water buffalo raw milk in Brazil. *Food Microbiol* 2009; 26: 658–661
- 14 Eltholth MM, Marsh VR, Van Winden S et al. Contamination of food products with *Mycobacterium avium* paratuberculosis: a systematic review. *J Appl Microbiol* 2009; 107: 1061–1071
- 15 Shankar H, Singh SV, Singh PK et al. Presence, characterization, and genotype profiles of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis from unpasteurized individual and pooled milk, commercial pasteurized milk, and milk products in India by culture, PCR, and PCR-REA methods. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e121–126
- 16 Daley CL, Griffith DE. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 665–671
- 17 Marras TK, Wallace RJ Jr, Koth LL et al. Hypersensitivity pneumonitis reaction to *Mycobacterium avium* in household water. *Chest* 2005; 127: 664–671
- 18 Hanak V, Golbin JM, Ryu JH. Causes and presenting features in 85 consecutive patients with hypersensitivity pneumonitis. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 812–816
- 19 Hartman TE, Jensen E, Tazelaar HD et al. CT findings of granulomatous pneumonitis secondary to *Mycobacterium avium*-intracellulare inhalation: “hot tub lung”. *Am J Roentgenol* 2007; 188: 1050–1053
- 20 Tillie-Leblond I, Grenouillet F, Reboux G et al. Hypersensitivity pneumonitis and metalworking fluids contaminated by mycobacteria. *Eur Respir J* 2011; 37: 640–64
- 21 Marras TK, Chedore P, Ying AM et al. Isolation prevalence of pulmonary non-tuberculous mycobacteria in Ontario, 1997–2003. *Thorax* 2007; 62: 661–666
- 22 Prevots DR, Shaw PA, Strickland D et al. Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 970–976
- 23 Winthrop KL, McNelley E, Kendall B et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease prevalence and clinical features: an emerging public health disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 977–982
- 24 Thomson RM. Changing epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacteria infections. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 1576–1583

- 25 *Lai CC, Tan CK, Chou CH et al.* Increasing incidence of nontuberculous mycobacteria, Taiwan, 2000–2008. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 294–296
- 26 *Moore JE, Kruijshaar ME, Ormerod LP et al.* Increasing reports of nontuberculous mycobacteria in England, Wales and Northern Ireland, 1995–2006. *BMC Public Health* 2010; 10: 612
- 27 *van Ingen J, Bendien SA, de Lange WC et al.* Clinical relevance of nontuberculous mycobacteria isolated in the Nijmegen–Arnhem region, The Netherlands. *Thorax* 2009; 64: 502–506
- 28 *van Ingen J, Hoefsloot W, Dekhuijzen PN et al.* The changing pattern of clinical *Mycobacterium avium* isolation in the Netherlands. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 1176–1180
- 29 *Andrejak C, Thomsen VO, Johansen IS et al.* Nontuberculous pulmonary mycobacteriosis in Denmark: incidence and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 514–552
- 30 *Jankovic M, Samarzija M, Sabol I et al.* Geographical distribution and clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria in Croatia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17: 836–841
- 31 *Koh WJ.* Epidemiology of pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections: need to identify environmental sources. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17: 713
- 32 *Jones D, Havlir DV.* Nontuberculous mycobacteria in the HIV infected patient. *Clin Chest Med* 2002; 23: 665–667
- 33 *Henry MT, Inamdar L, O’Riordain D et al.* Nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients: epidemiology, treatment and response. *Eur Respir J* 2004; 23: 741–746
- 34 *Schönfeld N.* The mycobacterial mystery. *Eur Respir J* 2006; 28: 1076–1078
- 35 *Behr MA, Falkingham JO3rd.* Molecular epidemiology of nontuberculous mycobacteria. *Future Microbiol* 2009; 4: 1009–1020
- 36 *van Soolingen D, van Ingen J.* On the road to unravelling the aetiology of non-tuberculous mycobacterial disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 16: 1279
- 37 *Simons S, van Ingen J, Hsueh PR et al.* Nontuberculous mycobacteria in respiratory tract infections, eastern Asia. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 343–349
- 38 *Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C et al.* The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: a NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J* 18. 04. 2013 [Epub ahead of print]
- 39 *Wolinsky E.* Nontuberculous mycobacteria and associated diseases. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 107–159
- 40 *Radenbach KL.* Diagnostische und therapeutische Fortschritte bei nichttuberkulösen Mykobakteriosen. *Prax Klin Pneumol* 1985; 39: 43–49
- 41 *Billinger ME, Olivier KN, Viboud C et al.* Nontuberculous mycobacteria-associated lung disease in hospitalized persons, United States, 1998–2005. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1562–1569
- 42 *Iseman MD, Marras TK.* The importance of nontuberculous mycobacterial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 999–1000
- 43 *Szabó I, Kiss KK, Várnai I.* Epidemic pulmonary infection associated with *Mycobacterium xenopi* indigenous in sewage-sludge. *Acta Microbiol Acad Sci Hung* 1982; 29: 263–266
- 44 *Bryant JM, Grogono DM, Greaves D et al.* Whole-genome sequencing to identify transmission of *Mycobacterium abscessus* between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet* 2013; 381: 1551–1560
- 45 *Matthiessen W, Schmidt C, Rüscher-Gerdes S et al.* Bedeutung der lokalen und allgemeinen Risikofaktoren für die Pathogenese der pulmonalen nicht-tuberkulösen Mykobakteriosen bei Nicht-AIDS-Patienten. Eine Untersuchung der Wissenschaftlichen Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von Lungenkrankheiten (WATL). *Pneumologie* 2010; 64: 281–290
- 46 *Braun E, Sprecher H, Davidson S et al.* Epidemiology and clinical significance of non-tuberculous mycobacteria isolated from pulmonary specimens. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17: 96–99
- 47 *Sexton P, Harrison AC.* Susceptibility to nontuberculous mycobacterial lung disease. *Eur Respir J* 2008; 31: 1322–1333
- 48 *Chan ED, Iseman MD.* Underlying host risk factors for nontuberculous mycobacterial lung disease. *Sem Respir Crit Care Med* 2013; 34: 110–123
- 49 *Prince DS, Peterson DD, Steiner RM et al.* Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. *N Engl J Med* 1989; 321: 863–868
- 50 *Kartalija M, Ovrutsky AR, Bryan CL et al.* Patients with nontuberculous mycobacterial lung disease exhibit unique body and immune phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 197–205
- 51 *Fowler CJ, Olivier KN, Leung JM et al.* Abnormal nasal nitric oxide production, ciliary beat frequency, and toll-like receptor response in pulmonary nontuberculous mycobacterial disease epithelium. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 1374–1381
- 52 *Vesenbeckh S, Schönfeld N, Wagner S et al.* Pathogenität von *Mycobacterium kansasii*. *Pneumologie* 2013; 67 (Suppl. 01): P428
- 53 *Witty LA, Tapson VF, Piantadosi CA.* Isolation of mycobacteria in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73: 103–109
- 54 *Fritscher LG, Marras TK, Bradi AC et al.* Nontuberculous mycobacterial infection as a cause of difficult-to-control asthma: a case-control study. *Chest* 2011; 139: 23–27
- 55 *Schönfeld N, Matthiessen W, Grassot A.* Komplikationen der pulmonalen Beteiligung beim M. Bechterew. *Aktuelle Radiol* 1991; 1: 249–252
- 56 *Kim RD, Greenberg DE, Ehrmantraut ME et al.* Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. Prospective study of a distinct preexisting syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1066–1074
- 57 *Andréjak C, Nielsen R, Thomsen VØ et al.* Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax* 2013; 68: 256–262
- 58 *Reich JM, Johnson RE.* *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern. The Lady Windermere syndrome. *Chest* 1992; 101: 1605–1609
- 59 *Yu JA, Pomerantz M, Bishop A et al.* Lady Windermere revisited: treatment with thorascopic lobectomy/segmentectomy for right middle lobe and lingular bronchiectasis associated with non-tuberculous mycobacterial disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40: 671–675
- 60 *Koh WJ, Lee JH, Kwon YS et al.* Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *Chest* 2007; 131: 1825–1833
- 61 *Forschbach G.* Nicht-tuberkulöse Infektionen durch Mykobakterien. *Internist* 1975; 16: 393–400
- 62 *Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ Jr et al.* Nontuberculous mycobacteria in Cystic Fibrosis Study Group. Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 828–834
- 63 *Roux AL, Catherinot E, Ripoll F et al.* for the OMA Group. Multicenter study of prevalence of nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis in France. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 4124–4128
- 64 *Leung JM, Olivier KN.* Nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis. *Sem Respir Crit Care Med* 2013; 34: 124–134
- 65 *Fowler SJ, French J, Screaton NJ et al.* Nontuberculous mycobacteria in bronchiectasis: prevalence and patient characteristics. *Eur Respir J* 2006; 28: 1204–1210. Erratum in: *Eur Respir J* 2007; 29: 614–615
- 66 *Tomashefski JF Jr, Stern RC, Demko CA et al.* Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. An autopsy study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 523–528
- 67 *Brown-Elliott BA, Mann LB, Hail D et al.* Antimicrobial susceptibility of nontuberculous mycobacteria from eye infections. *Cornea* 2012; 31: 900–906
- 68 *Bennett SN, Peterson DE, Johnson DR et al.* Bronchoscopy-associated *Mycobacterium xenopi* pseudo-infections. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 245–250
- 69 *Sousa TS, Matherne RJ, Wilkerson MG.* Case report: cutaneous nontuberculous mycobacterial abscesses associated with insulin injections. *J Drugs Dermatol* 2010; 9: 1439–1442
- 70 *Song Y, Wu J, Yan H et al.* Peritoneal dialysis-associated nontuberculous mycobacterium peritonitis: a systematic review of reported cases. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1639–1644
- 71 *Winthrop KL, Abrams M, Yakrus M et al.* An outbreak of mycobacterial furunculosis associated with footbaths at a nail salon. *N Engl J Med* 2002; 346: 1366–1371
- 72 *LeBlanc PM, Hollinger KA, Klontz KC.* Tattoo ink-related infections—awareness, diagnosis, reporting, and prevention. *N Engl J Med* 2012; 367: 985–987
- 73 *Lewis FM, Marsh BJ, von Reyn CF.* Fish tank exposure and cutaneous infections due to *Mycobacterium marinum*: tuberculin skin testing, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 390–397
- 74 *Walsh DS, Portaels F, Meyers WM.* Buruli Ulcer: Advances in understanding *Mycobacterium ulcerans* infection. *Dermatol Clin* 2011; 29: 1–8

- 75 Kirk O, Gatell JM, Mocroft A et al. Infections with Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium avium among HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy. EuroSIDA Study Group JD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 865–872
- 76 Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed 20.07.13
- 77 Rutsky EA, Rostand SG. Mycobacteriosis in patients with chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1980; 140: 57–61
- 78 Sartori FG, Leandro LF, Montanari LB et al. Isolation and identification of environmental mycobacteria in the waters of a hemodialysis center. *Curr Microbiol* 2013; 67: 107–111
- 79 Daley CL. Nontuberculous mycobacterial disease in transplant recipients: early diagnosis and treatment. *Curr Opin Organ Transplant* 2009; 14: 619–624
- 80 Ferreira J, Grochowksy J, Krakower D et al. Mycobacterium marinum: an increasingly common opportunistic infection in patients on infliximab. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1268–1269
- 81 Kump PK, Högenauer C, Wenzl HH et al. A case of opportunistic skin infection with Mycobacterium marinum during adalimumab treatment in a patient with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: e15–18
- 82 Winthrop KL, Chang E, Yamashita S et al. Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1556–1561
- 83 Iseman MD. Mycobacterial infections in the era of modern biologic agents. *Am J Med Sci* 2011; 341: 278–280
- 84 Dirac MA, Horan KL, Doody DR et al. Environment or host? A case-control study of risk factors for Mycobacterium avium complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 684–691
- 85 Rupp J, Schaaf B. Infektionen mit nichttuberkulösen Mykobakterien bei Patienten mit Immundefekten. *Pneumologie* 2011; 8: 402–407
- 86 Colombo RE, Hill SC, Claypool RJ et al. Familial clustering of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Chest* 2010; 137: 629–634
- 87 Vinh DC, Patel SY, Uzel G et al. Autosomal dominant and sporadic monocytopenia with susceptibility to mycobacteria, fungi, papillomaviruses, and myelodysplasia. *Blood* 2010; 115: 1519–1529
- 88 Cassidy PM, Hedberg K, Saulson A et al. Nontuberculous mycobacterial disease prevalence and risk factors: a changing epidemiology. *Clin Infect Dis* 2009; 49: e124–e129
- 89 Tortoli E. The new mycobacteria: an update. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006; 48: 159–178
- 90 Taillard C, Greub G, Weber R et al. Clinical implications of Mycobacterium kansasii species heterogeneity: Swiss National Survey. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1240–1244
- 91 Lindeboom JA, Bruijnesteijn van Coppenraet LE, van Soolingen D et al. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of Mycobacterium haemophilum infections. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24: 701–717
- 92 O'Connell ML, Birkenkamp KE, Kleiner DE et al. Lung manifestations in an autopsy-based series of pulmonary or disseminated nontuberculous mycobacterial disease. *Chest* 2012; 141: 1203–1209
- 93 Hauer B, Loddenkemper R, Detjen A et al. Interferon-gamma assays – description and assessment of a new tool in the diagnosis of tuberculosis. *Pneumologie* 2006; 60: 29–44
- 94 Lalvani A, Millington KA. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev* 2008; 8: 147–152
- 95 van Ingen J. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections. *Sem Respir Crit Care Med* 2013; 34: 103–109
- 96 Roth A, Reischl U, Schönfeld N et al. Mycobacterium heckeshornense sp. nov., A new pathogenic slowly growing Mycobacterium sp. causing cavitary lung disease in an immunocompetent patient. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 4102–4107
- 97 Kendall BA, Varley CD, Hedberg K et al. Isolation of non-tuberculous mycobacteria from the sputum of patients with active tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 654–656
- 98 Damaraju D, Jamieson F, Chedore P et al. Isolation of non-tuberculous mycobacteria among patients with pulmonary tuberculosis in Ontario, Canada. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17: 676–681
- 99 Koh WJ, Yu CM, Suh GY et al. Pulmonary TB and NTM lung disease: comparison of characteristics in patients with AFB smear-positive sputum. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1001–1007
- 100 Greinert U, Lotz W. Pulmonale Infektionen durch nichttuberkulöse Mykobakterien. *Radiologische Aspekte und Differenzialdiagnose. Pneumologie* 2011; 8: 404–411
- 101 Richter E, Brown-Elliott BA, Wallace RJJ. 29. Mycobacterium: Laboratory Characteristics of Slowly Growing Mycobacteria. In: Versalovic J ed. *Manual of clinical microbiology*. 01. Washington, DC: ASM Press; 2011
- 102 DIN 58943-4 Medizinische Mikrobiologie – Tuberkulosedagnostik – Teil 4: Primärproben zur Tuberkulose- und Mykobakteriosediagnostik – Qualitative und quantitative Anforderungen, Gewinnung, Transport und Aufbewahrung. Text Deutsch und Englisch (DIN 58943-4: 2009)
- 103 Falkinham JO 3rd. Surrounded by mycobacteria: nontuberculous mycobacteria in the human environment. *J Appl Microbiol* 2009; 107: 356–367
- 104 Del Giudice G, Iadevaia C, Sntoro G et al. Nontuberculous mycobacterial lung disease in patients without HIV infection: a retrospective analysis over 3 years. *Clin Respir J* 2011; 5: 203–210
- 105 DIN 58943-32 Medizinische Mikrobiologie – Tuberkulosedagnostik – Teil 32: Mikroskopische Methoden zum Nachweis von Mykobakterien (DIN 58943-32:1995)
- 106 Richter E, Beer J, Diel R et al. MIQ 05: Tuberkulose Mykobakteriose. In: Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik. Podbielski A, Mauch H, Herrmann M, Kniehl E, Rüssmann H, Hrsg. 2. Auflage, Urban & Fischer in Elsevier; 2010: ISBN: 978-3-437-41531-9
- 107 Richter E, Rüsck-Gerdes S, Niemann S et al. Detection, identification, and treatment of a novel, non-cultivable Mycobacterium species in an HIV patient. *AIDS* 2000; 14: 1667–1668
- 108 DIN 58943-3 Medizinische Mikrobiologie – Tuberkulosedagnostik – Teil 3: Kulturelle Methoden zum Nachweis von Mykobakterien. (DIN 58943-3:1996)
- 109 Hanna BA, Ebrahimzadeh A, Elliott LB et al. Multicenter evaluation of the BACTEC MGIT 960 system for recovery of mycobacteria. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 748–752
- 110 Tortoli E, Cichero P, Piersimoni C et al. Use of BACTEC MGIT 960 for recovery of mycobacteria from clinical specimens: multicenter study. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3578–3582
- 111 Richter E, Rüsck-Gerdes S, Hillemann D. Evaluation of the GenoType Mycobacterium Assay for identification of mycobacterial species from cultures. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1769–1775
- 112 Russo C, Tortoli E, Menichella D. Evaluation of the new GenoType Mycobacterium assay for identification of mycobacterial species. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 334–339
- 113 Lee AS, Jelfs P, Sintchenko V et al. Identification of non-tuberculous mycobacteria: utility of the GenoType Mycobacterium CM/AS assay compared with HPLC and 16S rRNA gene sequencing. *J Med Microbiol* 2009; 58: 900–904
- 114 Mäkinen J, Sarkola A, Marjamäki M et al. Evaluation of genotype and LiPA MYCOBACTERIA assays for identification of Finnish mycobacterial isolates. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 3478–3481
- 115 Tortoli E, Mariottini A, Mazzarelli G. Evaluation of INNO-LiPA MYCOBACTERIA v2: improved reverse hybridization multiple DNA probe assay for mycobacterial identification. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4418–4420
- 116 Kirschner P, Springer B, Vogel U et al. Genotypic identification of mycobacteria by nucleic acid sequence determination: report of a 2-year experience in a clinical laboratory. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 2882–2889
- 117 Roth A, Fischer M, Hamid ME et al. Differentiation of phylogenetically related slowly growing mycobacteria based on 16S-23S rRNA gene internal transcribed spacer sequences. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 139–147
- 118 Han XY, Pham AS, Tarrand JJ et al. Rapid and accurate identification of mycobacteria by sequencing hypervariable regions of the 16S ribosomal RNA gene. *Am J Clin Pathol* 2002; 118: 796–801
- 119 Pauls RJ, Turenne CY, Wolfe JN et al. A high proportion of novel mycobacteria species identified by 16S rDNA analysis among slowly growing AccuProbe-negative strains in a clinical setting. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 560–566
- 120 Woods GL, Brown-Elliott B, Conville PS et al. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes: approved standard. *Clinical and Laboratory Standards Institute* 2011; M 24-A2: 1–64

- 121 *Scarpato C, Ricordi P, Ruggiero G et al.* Evaluation of the fully automated BACTEC MGIT 960 system for testing susceptibility of Mycobacterium tuberculosis to pyrazinamide, streptomycin, isoniazid, rifampin, and ethambutol and comparison with the radiometric BACTEC 460TB method. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1109–1114
- 122 *Rüsch-Gerdes S, Pfyffer GE, Casal M et al.* Multicenter laboratory validation of the BACTEC MGIT 960 technique for testing susceptibilities of Mycobacterium tuberculosis to classical second-line drugs and newer antimicrobials. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 688–692
- 123 *Lucke K, Hombach M, Friedel U et al.* Automated quantitative drug susceptibility testing of non-tuberculous mycobacteria using MGIT 960/ EpiCenter TB eXiST. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 154–158
- 124 *Hombach M, Somoskövi A, Hömke R et al.* Drug susceptibility distributions in slowly growing non-tuberculous mycobacteria using MGIT 960 TB eXiST. *Int J Med Microbiol* 2013; 303: 270–276
- 125 DIN 58943-8 Medizinische Mikrobiologie – Tuberkulosedagnostik – Teil 8: Empfindlichkeitsprüfung von Tuberkulosebakterien gegen Chemotherapeutika (DIN 58943-8:2009)
- 126 *Nash KA, Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr.* A novel gene, erm(41), confers inducible macrolide resistance to clinical isolates of Mycobacterium abscessus but is absent from Mycobacterium chelonae. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 1367–1376
- 127 *Bastian S, Veziris N, Roux AL et al.* Assessment of clarithromycin susceptibility in strains belonging to the Mycobacterium abscessus group by erm(41) and rrl sequencing. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 775–781
- 128 *van Ingen J, Boeree MJ, van Soolingen D et al.* Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. *Drug Resist Updat* 2012; 15: 149–161
- 129 *Nash KA, Inderlied CB.* Genetic basis of macrolide resistance in Mycobacterium avium isolated from patients with disseminated disease. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2625–2630
- 130 *van Ingen J, Egelund EF, Levin A et al.* The pharmacokinetics and pharmacodynamics of pulmonary Mycobacterium avium complex disease treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 559–565
- 131 *Koh WJ, Jeong BH, Jeon K et al.* Therapeutic drug monitoring in the treatment of Mycobacterium avium complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 797–802
- 132 *Schluger NW.* Treatment of pulmonary Mycobacterium avium complex infections: do drug levels matter? *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 710–711
- 133 *Phillely JV, Griffith DE.* Management of nontuberculous mycobacterial (NTM) lung disease. *Sem Respir Crit Care Med* 2013; 34: 135–142
- 134 *Ballarino GJ, Olivier KN, Claypool RJ et al.* Pulmonary nontuberculous mycobacterial infections: antibiotic treatment and associated costs. *Respir Med* 2009; 103: 1448–1455
- 135 *Schaberg T, Bauer T, Castell S et al.* Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) und Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP): Empfehlungen zur Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. *Pneumologie* 2012; 66: 133–171
- 136 *van Ingen J, Verhagen AF, Dekhuijzen PN et al.* Surgical treatment of non-tuberculous mycobacterial lung disease: strike in time. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 99–105
- 137 *Pomerantz M, Madsen L, Goble M et al.* Surgical management of resistant mycobacterial tuberculosis and other mycobacterial pulmonary infections. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 1108–1111
- 138 *Nelson KG, Griffith DE, Brown BA et al.* Results of operation in Mycobacterium avium-intracellulare lung disease. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 325–330
- 139 *Junghans T, Um Boock A, Vogel M et al.* Phase change material for thermotherapy of Buruli ulcer: a prospective observational single centre proof-of-principle trial. *PLoS Negl Trop Dis* 2009; 3: e380
- 140 *Griffith DE, Aksamit TR.* Therapy of refractory nontuberculous mycobacterial lung disease. *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25: 218–227
- 141 *Chaisson RE, Moore RD, Richman DD et al.* Incidence and natural history of Mycobacterium avium-complex infections in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 285–292
- 142 *Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM et al.* Incidence of Mycobacterium avium-intracellulare complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Infect Dis* 1992; 165: 1082–1085
- 143 *Lawn SD, Bekker LG, Miller RF.* Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 361–373
- 144 *Corbett EL, Blumberg L, Churchyard GJ et al.* Nontuberculous mycobacteria: defining disease in a prospective cohort of South African miners. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 15–21
- 145 *Bloch KC, Zwerling L, Pletcher MJ et al.* Incidence and clinical implications of isolation of Mycobacterium kansasii: Results of a 5-year, population based study. *Ann Intern Med* 1998; 129: 698–704
- 146 *Cattamanchi A, Nahid P, Marras TK et al.* Detailed analysis of the radiographic presentation of Mycobacterium kansasii lung disease in patients with HIV infection. *Chest* 2008; 133: 875–880
- 147 *Phillips P, Bonner S, Gataric N et al.* Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1483–1497
- 148 *Shelburne SA3rd, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC et al.* Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 213–227
- 149 *Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C et al.* Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2010; 24: 2381–2390
- 150 *Gordin FM, Cohn DL, Sullam PM et al.* Early manifestations of disseminated Mycobacterium avium complex disease: A prospective evaluation. *J Infect Dis* 1997; 176: 126–132
- 151 *Chaisson RE, Benson CA, Dube MP et al.* Clarithromycin therapy for bacteremic Mycobacterium avium complex disease: a randomized, double-blind, dose-ranging study in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1994; 121: 905–911
- 152 *Benson CA, Williams PL, Currier JS et al.* A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated Mycobacterium avium complex disease in persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1234–1243
- 153 *Dunne M, Fessel J, Kumar P et al.* A randomized, double-blind trial comparing azithromycin and clarithromycin in the treatment of disseminated Mycobacterium avium infection in patients with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1245–1252
- 154 *Havliv DV, Dube MP, Sattler FR et al.* Prophylaxis against disseminated Mycobacterium avium complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. *N Engl J Med* 1996; 335: 392–398
- 155 *Pierce M, Crampton S, Henry D et al.* A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated Mycobacterium avium complex infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335: 384–391
- 156 *El-Sadr WM, Burman WJ, Grant LB et al.* Discontinuation of prophylaxis for Mycobacterium avium complex disease in HIV-infected patients who have a response to antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1085–1092
- 157 *Aberg JA, Williams PL, Liu T et al.* A study of discontinuing maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected subjects with disseminated Mycobacterium avium complex. *J Infect Dis* 2003; 187: 1046–1052
- 158 *Haas WH.* Diagnostik und Therapie von Erkrankungen durch nicht-tuberkulöse Mykobakterien im Kindesalter. *Kinder- und Jugendarzt* 2005; 36: 403–408
- 159 *Katila ML, Brander E, Backman A.* Neonatal BCG vaccination and mycobacterial cervical adenitis in childhood. *Tubercle* 1987; 68: 291–296
- 160 *Haverkamp MH, Lindeboom JA, de Visser AW et al.* Nontuberculous mycobacterial cervico-facial lymphadenitis in children from the multi-center, randomized, controlled trial in The Netherlands: relevance of polymorphisms in candidate host immunity genes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74: 752–754
- 161 *Thegerstrom J, Romanus V, Friman V et al.* Mycobacterium avium lymphadenopathy among children, Sweden. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 661–663
- 162 *Blyth CC, Best EJ, Jones CA et al.* Nontuberculous mycobacterial infection in children: a prospective national study. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 801–805
- 163 *Reuss AM, Wiese-Posselt M, Weissmann B et al.* Incidence rate of nontuberculous mycobacterial disease in immunocompetent children: a prospective nationwide surveillance study in Germany. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 642–644
- 164 *Casanova JL.* Mendelian susceptibility to mycobacterial infection in man. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 445–454

- 165 Reichenbach J, von Bernuth H. Genetisch bedingte Defekte der angeborenen Immunität – Erhöhte Anfälligkeit für mykobakterielle Infektionen, für invasive bakterielle Infektionen und für Herpes-simplex-Enzephalitis. *Kinder- und Jugendmedizin* 2008; 8: 171 – 178
- 166 Fauroux B, Delaisi B, Clement A et al. Mycobacterial lung disease in cystic fibrosis: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 354 – 358
- 167 Esther CR Jr, Henry MM, Molina PL et al. Nontuberculous mycobacterial infection in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40: 39 – 44
- 168 Weigl JA, Haas WH. Postoperative Mycobacterium avium osteomyelitis confirmed by polymerase chain reaction. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 64 – 69
- 169 Hoefsloot W, van Ingen J, de Lange WC et al. Clinical relevance of Mycobacterium malmhoense isolation in The Netherlands. *Eur Respir J* 2009; 34: 926 – 931
- 170 Magdorf K, Bialek R, Detjen AK et al. Tuberkulose und nicht tuberkulöse mykobakterielle Krankheiten. In: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI), Scholz H, Belohradsky BH, Bialek R et al. (Hrsg). DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 5. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009: 528 – 544
- 171 Haas W. Erkrankungen durch Umweltmykobakterien. In: Reinhardt D Hrsg. Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. Berlin: Springer; 2004: 449 – 453
- 172 von Reyn C, Pozniak A, Haas W, Nichols G. Disseminated infection, cervical adenitis and other MAC infections. In: Pedley S, Bartram J, Rees G et al. editors. Pathogenic mycobacteria in water: a guide to public health consequences, monitoring and management. London: IWA Publishing on behalf of the World Health Organization; 2004: 95 – 103
- 173 Detjen AK, Keil T, Roll S et al. Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 322 – 328
- 174 Mazurek M, Jereb J, Vernon A et al. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection – United States, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59: 1 – 25
- 175 Carvalho AC, Codecasa L, Pinsi G et al. Differential diagnosis of cervical mycobacterial lymphadenitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 629 – 633
- 176 Lindeboom JA, Smets AM, Kuijper EJ et al. The sonographic characteristics of nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in children. *Pediatr Radiol* 2006; 36: 1063 – 1067
- 177 Piersimoni C, Scarparo C. Extrapulmonary infections associated with nontuberculous mycobacteria in immunocompetent persons. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1351 – 1358; quiz 1544
- 178 Wolinsky E. Mycobacterial lymphadenitis in children: a prospective study of 105 nontuberculous cases with long-term follow-up. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 954 – 963
- 179 Schaad UB, Votteler TP, McCracken GH Jr et al. Management of atypical mycobacterial lymphadenitis in childhood: a review based on 380 cases. *J Pediatr* 1979; 95: 356 – 360
- 180 Lindeboom JA, Kuijper EJ, Bruijnesteijn van Coppenraet ES et al. Surgical excision versus antibiotic treatment for nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in children: a multicenter, randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1057 – 1064
- 181 Lindeboom JA, Lindeboom R, Bruijnesteijn van Coppenraet ES et al. Esthetic outcome of surgical excision versus antibiotic therapy for nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 1028 – 1030
- 182 Iversen RH, Illum P. Cervicofacial nontuberculous mycobacterial lymphadenitis in children. *Dan Med J* 2012; 59: A4349
- 183 Reuss A, Drzymala S, Hauer B et al. Langzeitverlauf und Therapieerfolg bei Lymphadenitiden durch nichttuberkulöse Mykobakterien bei Kindern in Deutschland. http://www.dgpi2012.de/media/PDFs/Abstractband_DGPI2012.pdf
- 184 Koh WJ, Jeong BH, Jeon K et al. Clinical significance of the differentiation between Mycobacterium avium and Mycobacterium intracellulare in M avium complex lung disease. *Chest* 2012; 142: 1482 – 1488
- 185 Tortoli E, Rindi L, Garcia MJ et al. Proposal to elevate the genetic variant MAC-A, included in the Mycobacterium avium complex, to species rank as Mycobacterium chimaera sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2004; 54: 1277 – 1285
- 186 Murcia MI, Tortoli E, Menendez MC et al. Mycobacterium colombiense sp. nov., a novel member of the Mycobacterium avium complex and description of MAC-X as a new ITS genetic variant. *Int J Syst Evol Microbiol* 2006; 56: 2049 – 2054
- 187 Bang D, Herlin T, Stegger M et al. Mycobacterium arosiense sp. nov., a slowly growing, scotochromogenic species causing osteomyelitis in an immunocompromised child. *Int J Syst Evol Microbiol* 2008; 58: 2398 – 2402
- 188 van Ingen J, Boeree MJ, Kösters K et al. Proposal to elevate Mycobacterium avium complex ITS sequevar MAC-Q to Mycobacterium vulneris sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2009; 59: 2277 – 2282
- 189 Thorel MF, Krichevsky M, Lévy-Frèbault VV. Numerical taxonomy of mycobactin-dependent mycobacteria, emended description of Mycobacterium avium, and description of Mycobacterium avium subsp. avium subsp. nov., Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis subsp. nov., and Mycobacterium avium subsp. silvaticum subsp. nov. *Int. J. Syst. Bacteriol* 1990; 40: 254 – 260
- 190 Mijs W, de Haas P, Rossau R et al. Molecular evidence to support a proposal to reserve the designation Mycobacterium avium subsp. avium for bird-type isolates and M. avium subsp. hominissuis for the human/porcine type of M. avium. *Int J Syst Evol Microbiol* 2002; 52: 1505 – 1518
- 191 Dhama K, Mahendran M, Tiwari R et al. Tuberculosis in birds: insights into the Mycobacterium avium infections. *Vet Med Int* 2011 [Published online] DOI: 10.4061/2011/712369
- 192 Sweeney RW, Collins MT, Koets AP et al. Paratuberculosis (Johne's disease) in cattle and other susceptible species. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 1239 – 1250
- 193 Over K, Crandall PG, O'Bryan CA et al. Current perspectives on Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis, Johne's disease, and Crohn's disease: a review. *Crit Rev Microbiol* 2011; 37: 141 – 156
- 194 Kim SY, Lee ST, Jeong BH et al. Clinical significance of mycobacterial genotyping in Mycobacterium avium lung disease in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 16: 1393 – 1399
- 195 Falkingham JO 3rd. Mycobacterium avium complex. *J Med Microbiol* 2010; 59: 1198 – 1202
- 196 Lam PK, Griffith DE, Aksamit TR et al. Factors related to response to intermittent treatment of Mycobacterium avium complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1283 – 1289
- 197 Shafran SD, Talbot JA, Chomyc S et al. Does in vitro susceptibility to rifabutin and ethambutol predict the response to treatment of Mycobacterium avium complex bacteremia with rifabutin, ethambutol, and clarithromycin? Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1401 – 1405
- 198 Maartens G, Decloedt E, Cohen K. Effectiveness and safety of antiretrovirals with rifampicin: crucial issues for high-burden countries. *Antivir Ther* 2009; 14: 1039 – 1043
- 199 Kobashi Y, Matsushima T, Oka M. A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary Mycobacterium avium complex disease. *Respir Med* 2007; 101: 130 – 138
- 200 Kohno Y, Ohno H, Miyazaki Y et al. In vitro and in vivo activities of novel fluoroquinolones alone and in combination with clarithromycin against clinically isolated Mycobacterium avium complex strains in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 4071 – 4076
- 201 Butler WR, O'Connor SP, Yakrus MA et al. Mycobacterium celatum sp. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1993; 43: 539 – 548
- 202 Piersimoni C, Tortoli E, De Sio G. Disseminated infection due to Mycobacterium celatum in patient with AIDS. *Lancet* 1994; 344 : 332
- 203 Bull TJ, Shanson DC, Archard LC et al. A new group (type 3) of Mycobacterium celatum isolated from AIDS patients in the London area. *Int J Syst Bacteriol* 1995; 45: 861 – 862
- 204 Piersimoni C, Zitti PG, Nista D et al. Mycobacterium celatum pulmonary infection in the immunocompetent: case report and review. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 399 – 402
- 205 Jun HJ, Lee NY, Kim J et al. Successful treatment of Mycobacterium celatum pulmonary disease in an immunocompetent patient using antimycobacterial chemotherapy and combined pulmonary resection. *Yonsei Med J* 2010; 51: 980 – 983
- 206 Böttger EC, Teske A, Kirschner P et al. Disseminated "Mycobacterium genavense" infection in patients with AIDS. *Lancet* 1992; 340 : 76 – 80
- 207 Hoefsloot W, van Ingen J, Peters EJ et al. Mycobacterium genavense in the Netherlands: an opportunistic pathogen in HIV and non-HIV immunocompromised patients. An observational study in 14 cases. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: 432 – 437

- 208 Krebs T, Zimmerli S, Bodmer T et al. Mycobacterium genavense infection in a patient with long-standing chronic lymphocytic leukaemia. *J Intern Med* 2000; 248: 343–348
- 209 Lorenzen J, Meyer-Olson D, Haubitz M et al. Infection with Mycobacterium genavense in a patient with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2009; 28 (Suppl. 01): 39–41
- 210 Gößwald A. Klinik, Diagnostik, Therapie und Verlauf pulmonaler Infektionen durch nichttuberkulöse Mykobakterien bei HIV-negativen Patienten in Berlin 1986–1998. Diss. med. Berlin: Freie Universität; 2004
- 211 Griffith DE, Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. Thrice-weekly clarithromycin-containing regimen for treatment of Mycobacterium kansasii lung disease: results of a preliminary study. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1178–1182
- 212 Abgueguen P, Rabier V, Mahaza C et al. Mycobacterium malmoense: an underestimated nontuberculous mycobacterium. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 66: 98–100
- 213 Murray MP, Laurensen IF, Hill AT. Outcomes of a standardized triple-drug regimen for the treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary infection. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 222–224
- 214 Esteban J, García-Pedraza M, Muñoz-Egea MC et al. Current treatment of nontuberculous mycobacteriosis: an update. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 967–986
- 215 Petrini B. Mycobacterium marinum: ubiquitous agent of water-borne granulomatous skin infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 609–613
- 216 Aubry A, Chosidow O, Caumes E et al. Sixty-three cases of Mycobacterium marinum infection. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1746–1752
- 217 Cheung JP, Fung B, Wong SS et al. Mycobacterium marinum infection of the hand and wrist. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2010; 18: 98–103
- 218 Narang R, Narang P, Jain AP et al. Disseminated disease caused by Mycobacterium simiae in AIDS patients: a report of three cases. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 912–914
- 219 van Ingen J, Boeree MJ, de Lange WC et al. Clinical relevance of Mycobacterium szulgai in The Netherlands. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1200–1205
- 220 Varadi RG, Marras TK. Pulmonary Mycobacterium xenopi infection in non-HIV-infected patients: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 1210–1218
- 221 Adékambi T, Reynaud-Gaubert M, Greub G et al. Amoebal coculture of “Mycobacterium massiliense” sp. nov. from the sputum of a patient with hemoptoic pneumonia. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5493–5501
- 222 Adékambi T, Berger P, Raoult D et al. rpoB gene sequence-based characterization of emerging non-tuberculous mycobacteria with descriptions of Mycobacterium bolletii sp. nov., Mycobacterium phocaicum sp. nov. and Mycobacterium aubagnense sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2006; 56: 133–143
- 223 Leao SC, Tortoli E, Euzéby JP et al. Proposal that Mycobacterium massiliense and Mycobacterium bolletii be united and reclassified as Mycobacterium abscessus subsp. bolletii comb. nov., designation of Mycobacterium abscessus subsp. abscessus subsp. nov. and emended description of Mycobacterium abscessus. *Int J Syst Evol Microbiol* 2011; 61: 2311–2313
- 224 Aitken ML, Limaye A, Pottinger P et al. Respiratory outbreak of Mycobacterium abscessus subspecies massiliense in a lung transplant and cystic fibrosis center. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 231–232
- 225 Gilljam M, Scherstén H, Silverborn M et al. Lung transplantation in patients with cystic fibrosis and M. abscessus infection. *J Cyst Fibros* 2010; 9: 272–276
- 226 Choi GE, Shin SJ, Won CJ et al. Macrolide treatment for Mycobacterium abscessus and Mycobacterium massiliense infection and inducible resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 917–925
- 227 Choi GE, Min KN, Won CJ et al. Activities of moxifloxacin in combination with macrolides against clinical isolates of Mycobacterium abscessus and Mycobacterium massiliense. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 3549–3555
- 228 Huang YC, Liu MF, Shen GH et al. Clinical outcome of Mycobacterium abscessus infection and antimicrobial susceptibility testing. *J Microbiol Immunol Infect* 2010; 43: 401–406
- 229 Jarand J, Levin A, Zhang L et al. Clinical and microbiologic outcomes in patients receiving treatment for Mycobacterium abscessus pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 565–571
- 230 Griffith DE. UpToDate Topic 5347 Version 13.0: Rapidly growing mycobacterial infections in HIV-negative patients. Release 21.06.2013