

Nichttuberkulöse Mykobakterien – eine kurze Übersicht zur Epidemiologie, Diagnostik und Therapie

Non Tuberculous Mycobacteria – a Short Review about Epidemiology, Diagnosis and Treatment



L. Bös¹, N. Schönfeld², T. Schaberg³

¹ Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK e.V.), Auf dem Gelände des Helios Klinikums Emil von Behring, Berlin

² Klinik für Pneumologie der Lungenklinik Heckeshorn, Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin

³ Zentrum für Pneumologie – Agaplesion Diakonieklinikum Rotenburg

Zusammenfassung

Bei den nichttuberkulösen Mykobakteriosen handelt es sich um mykobakterielle Erkrankungen, die nicht durch *M. tuberculosis*-complex oder *M. leprae* ausgelöst werden. Nichttuberkulöse Mykobakterien (NTM) sind in der Umwelt weit verbreitet und werden nicht von Mensch zu Mensch übertragen.

Die Übertragung erfolgt vorwiegend durch Aerosole oder Staubpartikel. Ein Nachweis von NTM aus nicht sterilem Untersuchungsgut bedeutet nicht zwangsläufig, dass eine Erkrankung vorliegt. Für die Diagnose einer nichttuberkulösen Mykobakteriose müssen klinische und mikrobiologische Kriterien erfüllt sein. Goldstandard in der Diagnostik ist der kulturelle Nachweis der Erreger. Bei pulmonalen nichttuberkulösen Mykobakteriosen ist es in der Regel erforderlich, aus mehreren Proben eines Patienten NTM nachzuweisen. Anhand der Kultivierungszeit wird zwischen langsam und schnell wachsenden NTM unterschieden.

In der Empfindlichkeitsprüfung von NTM gibt es derzeit kein Standardverfahren. Es muss beachtet werden, dass bei NTM die Korrelation zwischen *in vitro*-Resistenztestung und klinischem Therapieerfolg nicht durch Studien abgesichert ist.

Die meisten nichttuberkulösen Mykobakteriosen werden durch eine Kombination aus drei Medikamenten behandelt, die Gesamttherapiedauer beträgt bis zu 24 Monaten.

Abstract

Non tuberculous mycobacterial diseases are caused by mycobacteria other than *M. tuberculosis* complex. NTM are found in the environment and are not transmitted from humans to humans. Infection occurs by the inhalation of dust or aerosols. The finding of NTM is not equal to a diagnosis of active disease. For the diagnosis of active disease well defined clinical and microbiological criteria have to be fulfilled. Gold standard is the detection of NTM by culture, in the case of pulmonary NTM at least two times. There is no established susceptibility testing. Treatment mostly consists of three drugs, given for up to 24 months.

VNR

2760512015147122465

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1391971>
Pneumologie 2015; 69: 287–294
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Tom Schaberg
Zentrum für Pneumologie –
Agaplesion Diakonieklinikum
Rotenburg
Elise-Averdiek-Str. 17
27356 Rotenburg
schaberg@diako-online.de

Lernziele

1. Kennenlernen der Besonderheiten nichttuberkulöser Mykobakteriosen
2. Verständnis der Epidemiologie und Pathogenese nichttuberkulöser Mykobakteriosen
3. Verständnis der Schwierigkeiten hinsichtlich der Diagnostik nichttuberkulöser Mykobakteriosen
4. Kenntnis einiger Grundregeln der Therapie nichttuberkulöser Mykobakteriosen

Einleitung

Im Jahre 2013 sind die sehr ausführlichen Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie nichttuberkulöser Mykobakteriosen des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) unter der Federführung von N. Schönfeld und R. Loddenkemper und unter Beteiligung weiterer Autoren dieses Artikels erschienen [1]. Um den komplexen Stoff einem breiteren Leserkreis näher zu bringen,

Tab. 1 Definitionen verschiedener Konstellationen im Falle des Nachweises von nichttuberkulösen Mykobakterien in respiratorischen Materialien (modifiziert nach [1]).

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

haben wir es für sinnvoll erachtet, diese knappe CME-Übersicht zu erstellen, die selbstverständlich das Studium des Originals in keiner Weise ersetzen kann.

Definition



Unter dem Begriff der nichttuberkulösen Mykobakterien versteht man alle mykobakteriellen Erkrankungen, die nicht durch *M. tuberculosis*-complex oder *M. leprae*, d.h. durch die Erreger der Tuberkulose und der Lepra ausgelöst werden. Bei den nichttuberkulösen Mykobakterien (NTM) handelt es sich um in der Umwelt vorkommende Bakterien, die in der Regel nicht von Mensch zu Mensch übertragen werden.

Viele Aspekte von Epidemiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie der NTM sind bislang noch ungeklärt.

Epidemiologie



Die Gruppe der NTM-Spezies stellt eine breite Vielfalt hinsichtlich der Anpassung an spezifische Umweltbedingungen dar, weshalb die NTM in der Umwelt sehr weit verbreitet sind. Nachgewiesen werden konnten sie beispielsweise in Oberflächen- und Trinkwasser, in Erde, aber auch in Lebensmitteln wie pasteurisierter Milch oder Käse [2, 3]. Aktuell werden über 160 verschiedene Spezies beschrieben, von denen ca. 40 Spezies bisher als Auslöser definierter Krankheitsbilder erkannt wurden [4].

Über die letzten Jahrzehnte wurde eine Zunahme der Prävalenz der Erkrankungsgruppe beobachtet [5]. Als Gründe hierfür werden am ehesten eine alternde Bevölkerung mit Vorliegen von Komorbiditäten, das Aufkommen der HIV-Infektion, die Anwendung von Immunsuppressiva (z.B. TNF-alpha-Antagonisten, Steroide) sowie eine sensitivere Labordiagnostik angesehen. Auch ist das vermehrte Auftreten von nichttuberkulösen Mykobakterien, insbesondere in Ländern mit niedriger Tuberkuloseprävalenz, möglicherweise durch eine geringere kreuzreaktive Immunität bei abnehmender Zahl der Tuberkuloseinfektionen zu erklären [5–7].

In Deutschland besteht nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) aufgrund der fehlenden Übertragbarkeit von Mensch zu Mensch keine Meldepflicht für Erkrankungen mit NTM. Es gibt daher keine regionale oder nationale Surveillance und somit auch keine verlässlichen Zahlen zu Prävalenz und Inzidenz der nichttuberkulösen Mykobakterien. Auch die umfangreiche Auswertung von Labordaten lässt keine sicheren epidemiologischen Aussagen zu, da der Nachweis von NTM nicht gleichbedeutend mit einer Erkrankung ist [1].

Seit einigen Jahren erlangen die NTM in Deutschland vorwiegend auch bei nicht-HIV-infizierten Personen zunehmend an Bedeutung [7].

Pathogenese



Die Übertragung der NTM erfolgt vorwiegend durch Aerosole oder durch Staubpartikel. Allerdings ist auch eine Infektion durch kontaminiertes Wasser oder über kontaminierte Böden möglich [6]. Eine Übertragung der NTM von Mensch zu Mensch gibt es mutmaßlich nur in sehr speziellen Situationen (*M. abscessus* bei Pat. mit zystischer Fibrose [8]). Innerhalb der Gruppe der NTM variiert die Pathogenität der verschiedenen Spezies erheblich. Während für manche NTM (wie z.B. *M. gordonae*) eine nur sehr geringe Pathogenität dokumentiert wird, sind Arten wie *M. ulcerans* oder *M. marinum* in den meisten Fällen mit einer manifesten Erkrankung assoziiert [1].

Prinzipiell gilt, dass ein Nachweis von NTM aus nicht sterilem Untersuchungsgut (z.B. aus Sputum) nicht zwangsläufig bedeutet, dass auch eine Erkrankung vorliegt. Es kann sich stattdessen auch um eine Kontamination, eine Kolonisation oder eine Infektion ohne Erkrankungszeichen handeln (siehe ◉ Tab. 1) [1, 6].

Prädisponierende Faktoren



Neben der Virulenz der jeweiligen NTM-Spezies können sowohl lokale Risikofaktoren als auch eine systemische Immunschwäche oder bestimmte genetische Veranlagungen die Entstehung einer nichttuberkulösen Mykobakteriose begünstigen.

Lokale Risikofaktoren

Insbesondere vorbestehende strukturelle Lungenerkrankungen wie COPD, Emphysem, Bronchiektasen, Lungenfibrose, zystische Fibrose, vorausgegangene Tuberkulose mit Defektheilung, Silikose oder andere Pneumokoniosen erhöhen das Risiko für die Erkrankung mit NTM. Auch eine Alveolarproteinose oder das Vorliegen eines schwer behandelbaren Asthma bronchiale können die Entwicklung einer nichttuberkulösen



Mykobakteriose fördern [9, 10]. Bei Vorliegen von Thoraxdeformitäten wie Skoliose, *pectus excavatum* oder Morbus Bechterew scheint ebenfalls eine erhöhte Prädisposition für Erkrankungen durch NTM zu bestehen [1].

Systemische Risikofaktoren

Eine systemische Abwehrschwäche, z. B. bei Vorliegen einer HIV-Infektion, bei Z.n. Organtransplantation, Malignomen, einer Alkoholkrankheit, Kachexie, im Falle einer immunsuppressiven Therapie oder auch bei regelmäßiger Anwendung systemischer oder inhalativer Glukokortikosteroide stellt einen bedeutenden Risikofaktor für das Auftreten einer NTM-Erkrankung dar [1, 6]. Auch das Alter hat vermutlich einen Einfluss auf die Entwicklung einer NTM, da besonders kleine Kinder sowie ältere Menschen von der Erkrankung betroffen sind.

Genetisch bedingte erhöhte Empfänglichkeit

Bei Vorliegen einer Mutation an bestimmten Genen wie dem Interferon- γ -Rezeptor-Gen, dem Interleukin 12-Rezeptor-Gen, dem alpha 1-Antiprotease-Gen, dem Signal Transducer and Activator of Transcription 1 und dem Transmembrane Conductance Regulator-Gen wird zudem von einem genetisch bedingten, erhöhten Risiko für eine Erkrankung durch NTM ausgegangen [1, 6].

- NTM sind ubiquitär in der Umwelt vorhanden. Hier erfolgt auch die Infektion.
- Eine Übertragung von NTM von Mensch zu Mensch kommt nicht vor.
- Beim Nachweis von NTM ist stets zwischen Kontamination, Kolonisation und Infektion zu unterscheiden.
- Insbesondere lokale Strukturdefekte der Lunge und eine Immunschwäche stellen Prädispositionsfaktoren für die Ausbildung einer durch NTM bedingten Erkrankung dar.

Diagnostik

Die Diagnose einer nichttuberkulösen Mykobakteriose ist in der Regel komplex. Im Jahr 2007 wurden von der „American Thoracic Society“ (ATS) und der „Infectious Diseases Society of America“ (IDSA) Kriterien für die Diagnose einer nichttuberkulösen (pulmonalen) Mykobakteriose definiert [6]. Für die Diagnose einer Erkrankung an NTM müssen sowohl klinische als auch mikrobiologische Kriterien erfüllt sein (siehe [Tab. 2](#)).

Klinik

Pulmonale Erkrankungen machen mit 65–80% den größten Anteil aller durch NTM-ausgelösten Erkrankungen aus. Bei pulmonalen nichttuberkulösen Mykobakteriosen liegen meist unspezifische Beschwerden wie Husten, Auswurf, Dyspnoe, Fieber oder Gewichtsverlust vor. Die Symp-

Tab. 2 Klinische und mikrobiologische Kriterien zur Diagnose einer pulmonalen Erkrankung durch nichttuberkulöse Mykobakterien (Tabelle modifiziert nach [6]).

a) Klinisch/radiologisch
1. Bronchopulmonale Symptome, noduläre oder kavernöse Herde in der Thorax-Röntgenaufnahme, oder multifokale Bronchiektasen mit mehreren kleinen Noduli im hochauflösenden Computertomogramm (HRCT)
und
2. Ausschluss anderer Krankheitsursachen
b) Mikrobiologisch
1. Positive Kulturen aus mindestens zwei unabhängigen Sputumproben.
oder
2. Positive Kultur aus wenigstens einem bronchoskopisch entnommenen Material (Bronchialsekret oder BAL)
oder
3. Transbronchiale oder andere Lungenbiopsie mit Nachweis mykobakterieller histopathologischer Befunde (granulomatöse Entzündung oder säurefeste Stäbchen) und positiver Kultur <i>oder</i> Biopsie mit Nachweis mykobakterieller histopathologischer Befunde (granulomatöse Entzündung oder säurefeste Stäbchen) und positiver Kultur aus einem oder mehr anderen Materialien (Sputum, Bronchialspülung).
4. Eine Expertenmeinung sollte eingeholt werden bei selten anzutreffenden Mykobakterien-Spezies bei NTM, die üblicherweise auf eine Umweltkontamination hinweisen.
5. Patienten, die zwar nicht diese Kriterien erfüllen, aber bei denen mit großer Wahrscheinlichkeit eine nichttuberkulöse Mykobakteriose vermutet wird, sollten bis zu einer definitiven Diagnosestellung oder bis zu deren Ausschluss beobachtet werden.
6. Die Diagnose einer NTM bedeutet nicht per se eine Behandlungsindikation. Über diese sollte nach Abwägung der potenziellen Risiken und des Nutzens für jeden Patienten individuell entschieden werden.

tome ähneln in der Regel jenen, die auch bei Tuberkulose auftreten können, sind allerdings häufig geringer ausgeprägt.

Bei einer extrapulmonalen NTM-Infektion richten sich die Symptome nach dem betroffenen Organ. Eine häufige, extrapulmonale Manifestationsform ist die zervikofaziale Lymphadenitis, die fast ausschließlich bei Kindern unter 5 Jahren auftritt und überwiegend durch *M. avium* hervorgerufen wird. Hautinfektionen, die auf *M. marinum* zurückzuführen sind und als Aquarium- oder Schwimmbadgranulom bezeichnet werden, stellen eine weitere häufige Manifestation der NTM dar [7].

Radiologische Diagnostik

Es werden zwei typische pulmonale Formen beschrieben: eine vorwiegend fibrokavernöse und eine nodulär/bronchiektatische Form.

Weitere, für NTM typische radiologische Befunde sind flächige Infiltrate, Kavernen mit verdickten Wänden, Bronchiektasen mit umgebenden Infiltraten, disseminierte kleinfleckige Infiltrate und Lymphknotenvergrößerungen [1].

- Klinik und Radiologie sind bei NTM häufig unspezifisch.
- Die Diagnostik fordert die Beachtung klinischer und mikrobiologischer Kriterien ([Tab. 2](#)).

Mikrobiologische Diagnostik

Der mikroskopische und insbesondere der kulturelle Nachweis von Mykobakterien ist weiterhin der Referenzstandard in der mikrobiologischen



Tab. 3 Häufig aus Patientenproben isolierte langsam und schnell wachsende nontuberkulöse Mykobakterien (modifiziert nach [11]).

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. confluens</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>	

Diagnostik der Infektionen durch NTM. Zur Diagnosestellung einer pulmonalen nontuberkulösen Mykobakteriose ist es in der Regel erforderlich, in mehreren Proben eines Patienten NTM nachzuweisen (siehe [Tab. 2](#)) [1,6]. Insbesondere schnell wachsende Mykobakterien sind sehr resistent gegenüber Umwelteinflüssen und deshalb weit verbreitet anzutreffen, sodass ihr Nachweis aus nicht-sterilen klinischen Proben häufig durch eine Kontamination bedingt ist. Nur aus primär sterilen Materialproben, wie z.B. Lymphknoten, ist ein Mehrfachnachweis von NTM in der Regel nicht erforderlich. Auch für die Diagnose eines Schwimmbadgranuloms ist bei passender Histologie der einmalige Nachweis von *M. marinum* aus einer Hautbiopsie meist ausreichend [6].

Mikroskopisch können NTM nicht sicher von Tuberkulosebakterien unterschieden werden. Goldstandard in der Mykobakteriendiagnostik ist der kulturelle Nachweis der Erreger. Dieser erfolgt durch die Anzucht der Mykobakterien in Flüssig- und auf Festmedien. In Flüssigkulturen können einige Spezies schon nach wenigen Tagen nachgewiesen werden. Die Kultivierungszeit beträgt für Flüssigmedien in der Regel sechs Wochen, für Festmedien acht Wochen. In besonderen Fällen können jedoch auch längere Inkubationszeiten erforderlich sein. Generell wird unterschieden

zwischen langsam und schnell wachsenden NTM (siehe [Tab. 3](#)).

Wurde ein Wachstum von säurefesten Stäbchen auf Fest- oder Flüssigmedien nachgewiesen und das Vorliegen von Tuberkulosebakterien ausgeschlossen, so sollte immer eine Identifizierung der NTM-Spezies angestrebt werden. Die Spezieserkennung kann mit molekularbiologischen Methoden in der Regel relativ genau erfolgen. Mit Hilfe von Streifenhybridisierungstests können in einer einzigen Analyse innerhalb von wenigen Stunden eine Vielzahl der wichtigsten Mykobakterienspezies von positiven Flüssig- und Festmedien identifiziert werden.

Kommerziell erhältliche Techniken zum Nukleinsäurenachweis von Mykobakterien im Untersuchungsgut sind vorwiegend auf den Nachweis von Tuberkulosebakterien beschränkt. Ein negatives Ergebnis eines solchen Nukleinsäureamplifikationstestes (NAT) gilt bei mikroskopisch positiver Probe daher als erster Hinweis auf NTM. Bei besonderen Fragestellungen (Dringlichkeit, nicht eindeutige kulturelle Ergebnisse) kann mit Hilfe von NAT auch ein Nachweis von NTM im Untersuchungsgut versucht werden. Insbesondere bei schlecht wachsenden Mykobakterien wie z.B. *M. ulcerans* spielen NAT in der Diagnostik einer Mykobakteriose eine wichtige Rolle. NAT sollten allerdings nicht als alleiniges Screening zum Nachweis bzw. Ausschluss von NTM eingesetzt werden [6].

Auch ist eine Identifizierung der Mykobakterienspezies durch Sequenzierung bestimmter Gene möglich. Dies ist zwar die aufwändigste Methode, es ist aber die einzige, mit der alle bekannten Spezies sowie auch neue, unbekannte Spezies differenziert werden können.

Resistenztestung

Hinsichtlich der Empfindlichkeitsprüfung von NTM hat sich bisher noch kein Standardverfahren etabliert. Bei der Durchführung der Empfindlichkeitsprüfung muss beachtet werden, dass bei den NTM die Korrelation zwischen der in vitro-Resistenztestung und dem klinischen Therapieerfolg mit Ausnahme der Makrolide nicht durch Studien abgesichert ist.

Bei langsam wachsenden NTM werden in der Regel Flüssigkulturen wie das BACTEC MGIT 960-System, welches für die Empfindlichkeitsprüfung für *M. tuberculosis* weltweit etabliert ist, verwendet. Bei Empfindlichkeitsprüfungen mit den für Tuberkulosebakterien etablierten kritischen Konzentrationen sind NTM, häufig mit einem Spezies-charakteristischen Muster, resistent gegen verschiedene Antibiotika. Für *M. kansasii* wird trotz einer so gemessenen in vitro-Resistenz Isoniazid (INH) dennoch für die Therapie empfohlen, weil die minimalen Hemmkonzentrationen meistens nur gering über der kritischen Konzentration für die Testung von *M. tuberculosis* liegen und von den Serum- und Gewebekonzentrationen bei nor-



maler Dosis weit übertroffen werden. Bislang gibt es allerdings auf dem Gebiet der MHK-Bestimmungen bei nichttuberkulösen Mykobakterien sowie der Bewertung dieser Ergebnisse hinsichtlich des Therapieerfolgs nur Plausibilität, aber keine Evidenz.

Für die Empfindlichkeitsprüfung von schnell wachsenden NTM wird das BACTEC MGIT 960-Verfahren nicht eingesetzt. Auch sonst gibt es derzeit keine ausreichend evaluierten Verfahren für die Resistenztestung bei schnell wachsenden NTM [1].

- Goldstandard ist der kulturelle Nachweis.
- Aus unsterilen Materialien (z. B. Sputum) muss der kulturelle Nachweis mehrfach gelingen.
- In sterilen Materialien (z. B. Pleuraerguss) ist der einmalige kulturelle Nachweis ausreichend.
- Neben den mikrobiologischen Kriterien der Diagnose müssen *stets* auch klinische Kriterien erfüllt sein (● **Tab. 2**).
- Die Ergebnisse einer in vitro-Resistenzprüfung können von der Wirkung in vitro abweichen.

Therapie bei HIV-negativen Patienten

Prätherapeutische Überlegungen

- a) Finden sich mutmaßlich durch NTM bedingte Infiltrate und eine entsprechende Symptomatik bei Patienten ohne eine strukturelle Lungenerkrankung ist eine Therapieindikation eher gegeben als bei Patienten mit ausgedehnten Umbauprozessen, bei denen es häufig zu Überlagerungen sowohl der radiologischen als auch der klinischen Zeichen einer NTM-Erkrankung mit der Grunderkrankung kommt. Vermutlich sind bei ausgedehnten strukturellen Veränderungen die Erfolgsaussichten einer Therapie auch schlechter.
- b) Die individuelle Pathogenität der NTM im individuellen Patienten muss sehr gründlich erwogen werden. Ergeben sich insbesondere bei seltenen NTM Fragen, so sollten entsprechende Expertenmeinungen eingeholt werden.
- c) Wie schon im Abschnitt zur Diagnostik erwähnt sind die Korrelationen zwischen den Ergebnissen der in vitro-Sensibilitätstestung und den klinischen Ansprechraten in vielen Fällen gering (Ausnahme: Makrolide!). Die Ergebnisse der Sensibilitätstestungen sind daher stets mit gebührender Vorsicht zu interpretieren.
- d) Vor dem Beginn einer NTM-Therapie bei HIV-negativen Patienten müssen einige grundsätzliche Fragestellungen betrachtet werden. Da die Therapie der NTM fast immer langwierig, toxisch und kostenträchtig ist, sollte der Patient in die Therapieentscheidung einbezogen werden. Dies umso mehr, als die Symptomatik häufig eher gering ist und somit in vielen Fäl-

len kein ausgesprochener Leidensdruck auf Seiten des Patienten besteht. In der Aufklärung muss also sowohl auf die Schwierigkeit der Indikationsstellung als auch auf die Erfolgsaussichten der Therapie eingegangen werden. Ebenso sollten die Therapiedauer und die möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen Thema der Aufklärung sein.

Therapie bei HIV-positiven Patienten

Klinik, Diagnostik und die Therapieindikationen sowie einige bei der Therapie zu beachtende Besonderheiten unterscheiden sich bei HIV-positiven Patienten mit niedrigen CD4+ -Zellzahlen erheblich von Patienten ohne HIV-Infektion bzw. nach Immunrekonstitution unter hoch-aktiver antiretroviraler Therapie mit normalen CD4+ -Zellzahlen. Die Therapie bei dieser Patienten-Gruppe ist daher auch nicht Gegenstand dieser kurzen Übersicht. Ausführliche Darstellungen über diese Fragestellungen finden sich in den „Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie nichttuberkulöser Mykobakteriosen des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)“ [1].

Übersicht über Therapieoptionen bei ausgesuchten NTM

M. avium intracellulare-Complex (MAC)

Bei klinisch moderat schweren Erkrankungen mit nodulären und/oder bronchiektatischen radiologischen Infiltraten wird von der ATS/IDSA eine intermittierende Therapie **an 3 Tagen in der Woche** empfohlen [1, 6]:

Clarithromycin 1000 mg oder Azithromycin 500 mg

plus
Rifampicin 600 mg

plus
Ethambutol 25 mg/kgKG

Bei klinisch schweren Erkrankungen und/oder disseminierten ausgedehnten Infiltraten sind die gleichen Medikamente **in täglicher Gabe** indiziert:

Clarithromycin 500–1000 mg oder

Azithromycin 250 mg

plus
Rifampicin 600 mg

plus
Ethambutol 15 mg/kgKG

Bei der Therapieentscheidung zwischen den beiden oben erwähnten Empfehlungen ist zu berücksichtigen, dass in der Praxis die Unterscheidung zwischen moderaten und schwereren klinischen Erkrankungen nicht immer einfach ist und dass es für die intermittierende Therapieform kei-



ne Evidenz gibt, die einen Analogieschluss zur Tuberkulose rechtfertigt. In Deutschland wird daher initial die täglich durchgeführte Therapie empfohlen. Intermittierende Therapieformen können dann im Verlauf eingesetzt werden, wenn die Verträglichkeit der Therapie im längerfristigen Verlauf Probleme bereitet.

Nach dem bisherigen Stand der Kenntnisse bietet Rifabutin keine Vorteile gegenüber Rifampicin. Die Substanz spielt wegen eines geringfügig geringeren Interaktionspotenzials vor allem bei HIV-positiven Patienten unter HAART eine Rolle. Die Dauer der Therapie richtet sich – vorausgesetzt es liegt ein guter klinischer Erfolg vor – auch nach den mikrobiologischen Befunden. Ziel sollte es sein, die Therapie fortzuführen, bis die Kulturen des Sputums 12 Monate lang negativ sind. Dies bedeutet häufig Therapiegesamtzeiten von 18 Monaten.

M. kansasii

Die Standardtherapie-Empfehlung für pulmonale Erkrankungen lautet [1,6]:

Isoniazid: 300 mg/d
plus
Rifampicin 600 mg/d
plus
Ethambutol 15 mg/kgKG/d
Statt Isoniazid kann auch Clarithromycin (2 × 500 mg/d) eingesetzt werden.
Therapiedauer: 9–12 Monate

M. malmoense

Eine optimale Therapie ist nicht beschrieben. Für einen Therapieversuch pulmonaler Erkrankungen kann empfohlen werden [1,6]:

Isoniazid: 300 mg/d
plus
Rifampicin 600 mg/d
plus
Ethambutol 15 mg/kgKG/d
+/-
Clarithromycin 2 × 500 mg/d
Therapiedauer: 9–12 Monate

M. marinum

Bei klinisch nicht sehr ausgeprägten Hautveränderungen kann die Therapie wie folgt empfohlen werden [1,6]:

Rifampicin 600 mg/d
plus
Clarithromycin 2 × 500 mg/d
Sind die primären Hautveränderungen ausgeprägt, so sollte zusätzlich Ethambutol mit 15 mg/kgKG/d gegeben werden.
Therapiedauer: 6–9 Monate

M. szulgai

Über die beste Therapie gibt es keine gesicherten Daten. Ein Therapieversuch pulmonaler Erkrankungen kann wie folgt unternommen werden [1,6]:

Rifampicin 600 mg/d
plus
Ethambutol 15 mg/kgKG/d
plus
Clarithromycin 2 × 500 mg/d
Die optimale Therapiedauer ist nicht bekannt.

M. ulcerans

Tiefe Haut- und Weichteilinfektionen müssen chirurgisch versorgt werden. Zusätzlich kann eine lokale Hyperthermie-Anwendung hilfreich sein. Medikamente spielen keine gesicherte Rolle [1,6].

M. xenopi

Empfohlen wird eine Therapie pulmonaler Erkrankungen wie bei MAC-Infektionen [1,6]:

Clarithromycin 500–1000 mg/d oder
Azithromycin 250 mg/d
plus
Rifampicin 600 mg/d
plus
Ethambutol 15 mg/kgKG/d
Wahrscheinlich kann jedoch auch Isoniazid (300 mg/d) eingesetzt werden.
Therapiedauer: 9–12 Monate

Makrolide und Rifamycine sind die wichtigsten Substanzgruppen für die Therapie von NTM.

Therapie der schnell wachsenden Mykobakterien

Schnell wachsende Mykobakterien weisen in der Regel eine sehr heterogene Empfindlichkeit gegenüber den verfügbaren antimykobakteriellen Medikamenten auf. Ihre Therapie gehört daher in die Hand von Experten, die einen Therapieversuch in enger Rückkopplung zu einem spezialisierten mikrobiologischen Labor unternehmen können [1,6].

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.



Literatur

- 1 Schönfeld N, Haas W, Richter E et al. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie nichttuberkulöser Mykobakteriosen des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). *Pneumologie* 2013; 67: 605–633
- 2 Falkinham JO. Nontuberculous mycobacteria in the environment. *Clin Chest Med* 2002; 23: 529–551
- 3 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
- 4 www.bacterio.cict.fr/m/mycobacterium.html [Stand 01/2015]
- 5 Kendall BA, Winthrop KL. Update on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. *Sem Respir Crit Care Med* 2013; 34: 87–94
- 6 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
- 7 van Ingen J, Wagner D. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial disease in Germany and worldwide. *Der Pneumologe* 2011; 8: 396–403
- 8 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
- 9 Witty LA, Tapson VF, Piantadosi CA. Isolation of mycobacteria in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73: 103–109
- 10 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
- 11 Daley CL, Griffith DE. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 665–671

CME-Fragen Nichttuberkulöse Mykobakterien – eine kurze Übersicht zur Epidemiologie, Diagnostik und Therapie

1 Für nichttuberkulöse Mykobakterien (NTM) gilt das Folgende:

- A NTM sind in der Regel von Mensch zu Mensch übertragbar.
- B NTM kommen in der Umwelt außerhalb des Menschen nicht vor.
- C NTM werden ausschließlich von Tieren auf den Menschen übertragen
- D NTM sind in der Umwelt weit verbreitet.
- E Alle NTM verursachen Erkrankungen beim Menschen.

2 Für Erkrankungen durch NTM gilt:

- A NTM sind häufige Infektionserreger.
- B NTM treten nur bei immunsupprimierten Patienten auf.
- C NTM sind laut IfSG meldepflichtige Erkrankungen.
- D NTM werden in Ländern mit niedriger Tuberkulose-Prävalenz in den vergangenen Jahrzehnten häufiger beobachtet.
- E Eine Therapie mit Steroiden oder TNF-alpha-Antagonisten sind im Gegensatz zur Tuberkulose keine Risikofaktoren für das Entstehen einer NTM-Erkrankung.

3 Der Nachweis von NTM aus nicht-sterilem Untersuchungsgut bedeutet das Folgende:

- A immer den Nachweis einer Erkrankung
- B nur den Nachweis einer Kolonisation
- C meistens den Nachweis einer Kontamination
- D ist klinisch immer irrelevant
- E den Nachweis einer Kontamination, einer Kolonisation oder einer Infektion

4 Prädisponierende lokale Risikofaktoren für eine Erkrankung durch NTM sind:

- A ein schweres Emphysem
- B Bronchiektasen
- C Lungenfibrosen
- D Defektheilungen nach Tuberkulosen
- E Antwort A–D ist richtig.

5 Ein systemischer Risikofaktor für eine Erkrankung durch NTM ist nicht:

- A eine HIV-Infektion
- B eine Immunsuppression nach Organtransplantation
- C die hochdosierte Anwendung inhalativer Steroide
- D genetische Mutationen
- E der Aufenthalt im Freien

6 Welche klinisch/radiologischen Kriterien müssen für die Diagnose einer durch NTM verursachten Erkrankung *nicht* vorliegen?

- A bronchopulmonale Symptome
- B noduläre oder kavernöse Infiltrate oder multifokale Bronchiektasen mit kleinen Noduli
- C Fieber > 38,5 °C
- D Hämoptysen
- E C+D müssen nicht vorliegen.

7 Welche mikrobiologischen oder histologischen Kriterien sind für die Diagnose einer pulmonalen NTM-Erkrankung ausreichend?

- A der einmalige Nachweis einer potenziell human-pathogenen Spezies von NTM im Sputum
- B der > 3 × Nachweis einer nur selten human-pathogenen Spezies von NTM im Sputum
- C der Nachweis einer epitheloidzelligen Granulomatose ohne Nekrose aus einer transbronchialen Biopsie
- D ein positiver Mikroskopie-Befund aus der BAL
- E zwei positive Kulturen aus zwei unabhängigen Sputumproben

8 Für die Resistenztestung von NTM gilt:

- A Die Testung ist international standardisiert.
- B In vitro-Ergebnisse sind in der Regel gleichbedeutend mit der in vivo-Wirksamkeit.
- C Alle Ergebnisse der Resistenztestung von NTM sind kritisch zu bewerten.
- D Die Resistenztestung kann nur auf Festnährböden erfolgen.
- E Das bevorzugte Testverfahren für schnell-wachsende NTM-Spezies ist das BACTEC MGIT 960-Verfahren.

9 Welche NTM Spezies gelten als medikamentös schlecht behandelbar?

- A schnell wachsende NTM
- B *M. ulcerans*
- C alle langsam wachsenden NTM
- D A+B
- E *M. kansasii*

10 Welches Medikament ist für die Therapie von häufiger vorkommenden NTM von besonderer Bedeutung?

- A Isoniazid
- B Clarithromycin
- C Pyrazinamid
- D Ciprofloxacin
- E Delamanid