

# Lungenerkrankung durch nicht-tuberkulöse Mykobakterien

Die neue ATS/ERS/ESCMID/IDSA-Leitlinie

## Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease

The New ATS/ERS/ESCMID/IDSA Guideline

### Autoren

D. Wagner<sup>1</sup>, C. Lange<sup>2,3,4,5</sup>

### Institute

- 1 Abteilung Infektiologie, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg
- 2 Medizinische Klinik, Forschungszentrum Borstel, Leibniz Lungenzentrum
- 3 Tuberkulose Unit, Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) Braunschweig,
- 4 Respiratory Medicine & International Health, Universität zu Lübeck
- 5 Karolinska-Institut, Stockholm, Schweden

### Bibliografie

Pneumologie 2020; 74: 773–779

DOI 10.1055/a-1227-9885

ISSN 0934-8387

© 2020. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Zitierweise für diesen Artikel Dtsch Med Wochenschr 2020; 145: 1145–1151, DOI: 10.1055/s-0043-124159

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dirk Wagner, Abteilung Infektiologie, Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg, Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg, Deutschland  
Dirk.Wagner@uniklinik-freiburg.de

### ZUSAMMENFASSUNG

Die neue ATS/ERS/ESCMID/IDSA-Leitlinie beantwortet 22 PICO-Fragen zur Behandlung von Erkrankungen der Lunge durch *Mycobacterium avium*-Komplex (MAC), *M. kansasii*, *M. xenopi* und *M. abscessus*.

**Allgemeines** Insbesondere bei Patienten mit mikroskopischem Nachweis säurefester Stäbchen im Sputum oder kaverneröser Verlaufsform sollte der Behandlungsbeginn nicht verzögert werden. Die Behandlung sollte auf einer spezies-spezifischen Resistenztestung (entsprechend den CLSI-Guidelines) basieren.

**MAC-Lungenerkrankung** Die Therapie erfolgt hier mit mindestens 3 Medikamenten inklusive einem Makrolid (eher Azithromycin als Clarithromycin) und Ethambutol. Für Patienten mit kavitärer, mit ausgeprägter nodulär-bronchiek-

tischer Erkrankung oder mit Makrolid-Resistenz wird zur täglichen oralen Therapie eine additive Gabe von parenteralem Amikacin oder Streptomycin empfohlen. Liposomal verkapseltes inhalatives Amikacin wird bei Therapieversagen empfohlen. Patienten mit nodulär-bronchiektatischer Erkrankungsmanifestation sollten eine orale Makrolid-basierte Therapie, die – je nach Ausmaß – 3×/Woche gegeben werden kann, erhalten. Als Dauer werden 12 Monate nach Konversion der Sputumkultur empfohlen.

***M. kansasii*-Lungenerkrankung** Empfohlen ist die Dreifachkombination aus Rifampicin, Ethambutol und Makrolid (oder Isoniazid) für mindestens 12 Monate. Bei Rifampicin-Resistenz oder -unverträglichkeit wird Moxifloxacin als Ersatz empfohlen.

***M. xenopi*-Lungenerkrankung** Empfohlen ist die Dreifachkombination aus Rifampicin, Ethambutol und Makrolid (oder Moxifloxacin) für mindestens 12 Monate nach Konversion der Sputumkultur. Es wird empfohlen, bei Patienten mit kaverneröser Verlaufsform zumindest parenterales Amikacin zu addieren und Experten zu konsultieren.

***M. abscessus*-Lungenerkrankung** Mindestens 3 Medikamente werden zur Therapie empfohlen. Die Substanzwahl sollte auf einer In-vitro-Resistenztestung basieren. Makrolide sind die Grundlage, sollten aber bei Stämmen mit induzierbarer Makrolidresistenz nicht mitgerechnet werden. Zur Therapiedauer werden aufgrund fehlender Daten keine expliziten Empfehlungen ausgesprochen, eine Konsultation von Experten wird empfohlen.

### ABSTRACT

The new ATS/ERS/ESCMID/IDSA guideline answers 22 PICO questions on the treatment of lung diseases caused by *Mycobacterium avium* complex (MAC), *M. kansasii*, *M. xenopi* and *M. abscessus*.

**Non-tuberculous mycobacteria (NTM) lung disease** Especially in patients with microscopic detection of acid-fast bacteria in sputum or with cavernous disease manifestation, the start of treatment should not be delayed. Treatment should be based on species-specific resistance testing (according to the CLSI guidelines). In selected patients, adjuvant surgical resection after consultation with an expert is recommended.

**MAC lung disease** Therapy is based on a regimen with at least three drugs including a macrolide (rather azithromycin

than clarithromycin) and ethambutol. For patients with cavitation, with pronounced nodular bronchiectatic disease or with macrolide resistance, daily oral therapy should be expanded by parenteral amikacin or streptomycin. Liposomally encapsulated amikacin for inhalation is recommended in patients with treatment failure. Patients with nodular-bronchiectatic disease manifestation should receive oral macrolide-based therapy, which – depending on the extent – can be given 3 times a week. The recommended duration is 12 months after conversion of the sputum culture.

***M. kansasii* lung disease** The triple combination of rifampicin, ethambutol and macrolide (or isoniazid) is recommended for at least 12 months. In patients with rifampicin resistance or intolerance, moxifloxacin is recommended as a replacement.

***M. xenopi* lung disease** The combination of rifampicin, ethambutol and macrolide (and/or moxifloxacin) is recommended for at least 12 months after conversion of the sputum culture. For patients with cavernous disease manifestation, it is recommended to add at least parenteral amikacin and to consult experts.

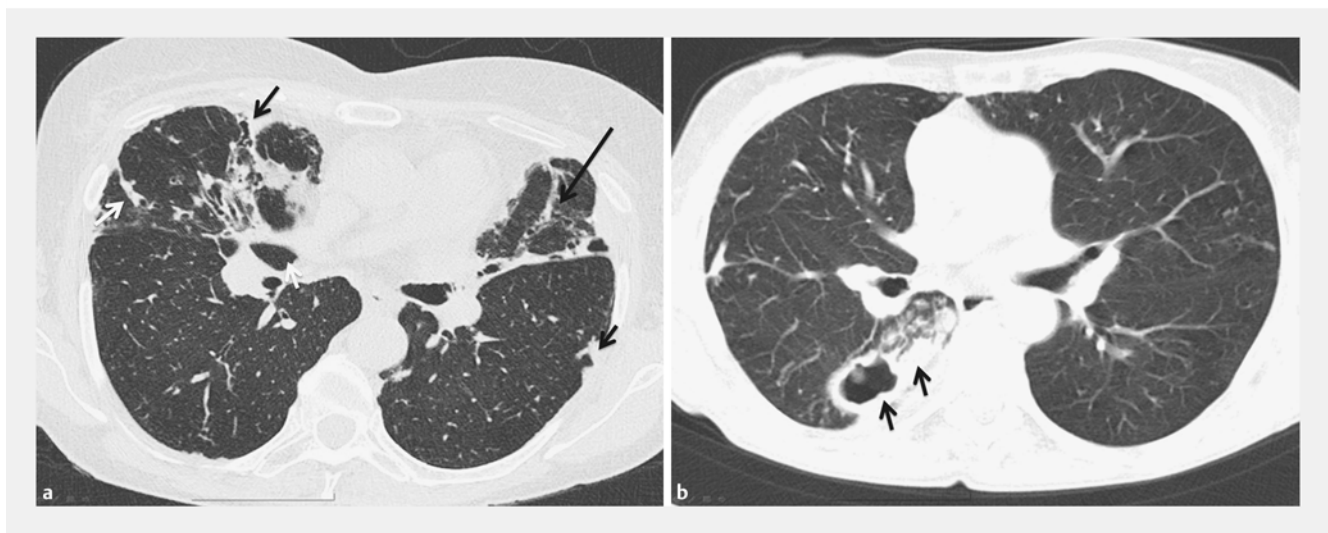
***M. abscessus* lung disease** At least 3, in the beginning rather 4 drugs are recommended for therapy. The choice of substance should be based on a *in vitro* resistance test. Macrolides are the basis, but should not be counted in patients with strains with inducible macrolide resistance. Due to the lack of data, no explicit recommendations are made regarding the duration of therapy; a consultation of experts is recommended.

## Stand der Dinge

Das Spektrum der pulmonalen Erkrankungen durch nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM) ist vielfältig, und die verschiedenen NTM-Spezies verhalten sich bezüglich Epidemiologie, Pathogenität und Antibiotikaempfindlichkeit auch unterschiedlich. Jede Spezies erfordert eine speziesspezifische Therapie. Die meisten Erkrankungen werden durch eine Dreifachkombination aus einem Makrolid (bevorzugt Azithromycin), Rifampicin und Ethambutol über 12 Monate nach Konversion der Sputumkulturen behandelt, doch gibt es Ausnahmen für bestimmte Spezies. Die hier besprochene neue ATS/ERS/ESCMID/IDSA-Leitlinie [1, 2] fußt auf Empfehlungen der American Thoracic Society (ATS)/Infectious Diseases Society of America (IDSA) aus dem Jahr 2007 [3]. Diese Empfehlungen hatten klinische, radiologische und mikrobiologische Kriterien zur Diagnose einer NTM-Lungenerkrankung etabliert, die weiterhin Gültigkeit haben (Box Zusatzinfo). Aufgrund der unterschiedlichen Pathogenität der NTM ist die Erregersicherung je nach Spezies nach wie vor abhängig von der Häufigkeit des Nachweises in respiratorischen

Sekreten. So gilt z. B. *M. kansasii* als in den meisten Fällen pathogen, sodass ein 1-maliger Nachweis ausreichend sein kann, um eine Therapie zu initiieren, während *M. gordonae* fast immer eine Kontamination darstellt, sodass dessen Nachweis keine Therapieindikation beinhaltet und vermehrte diagnostische Anstrengungen erfordert, um eine alternative Diagnose zu etablieren.

Anders als bei der Tuberkulose bedeutet der NTM-Nachweis per se keine Therapieindikation, und auch die Diagnose einer NTM-Lungenerkrankung bedeutet per se nicht, dass eine Therapie begonnen werden sollte. Die Therapieindikation ist abhängig von der Erregerspezies, dem Ausmaß der Lungenbeteiligung (Erregermenge, Verbreitung in der Lunge), von der Manifestation (nodulär-bronchiectatisch oder kavernös, ► **Abb. 1**) und dem Progress der Erkrankung [2] und sollte den individuellen Patientenkontext berücksichtigen (Komorbidität, Alter, Verträglichkeit und Interaktion der Medikamente, Patientenwunsch).



► **Abb. 1** Typische Muster in der Computertomografie des Thorax (Lungenfenster) bei pulmonalen Erkrankungen durch nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM). **a** Nodulär-bronchiectatisches Muster (Pfeile). **b** Fibrokavernöses Muster (Pfeile).

Die neue ATS/ERS/ESCMID/IDSA-Leitlinie [1, 2] beantwortet 22 PICO-Fragen (Population, Intervention, Comparator, Outcome) zur Behandlung der NTM-Lungenerkrankungen bei erwachsenen Patienten (ohne zusätzliche Erkrankung durch zystische Fibrose oder HIV-Infektion) und fokussiert nur auf die häufigsten Erreger: *Mycobacterium avium*-Komplex (MAC), *M. kansasii*, *M. xenopi* und *M. abscessus*. Für andere NTM-Lungenerkrankungen existieren keine evidenzbasierten Empfehlungen.

Da die Labordiagnostik eine zentrale Voraussetzung für die korrekte Diagnose und Therapie ist, wird in der Leitlinie ein kurzes Kapitel über wichtige Aspekte der mikrobiologischen Diagnostik (Gewinnung von respiratorischen Sekreten, Probenaufbereitung und Kultur, Speziesidentifizierung, Resistenztestung entsprechend der CLSI-Leitlinien) vorangestellt, auf das hier verwiesen wird [1, 2]. Betont werden sollte, dass der Kliniker einen engen Kontakt zum mikrobiologischen Labor pflegen und ggf. leitliniengerechte diagnostische Methodik einfordern sollte. Die Therapie der NTM-Lungenerkrankung ist von vielen Faktoren abhängig, sie erfolgt speziesspezifisch. Der Therapieerfolg, die Medikamentennebenwirkungen sowie Medikamenteninteraktionen müssen überwacht werden [3]. Wichtig ist ein Team-Approach, da neben dem Kliniker und der antimikrobiellen Therapie Mikrobiologen, Physio- und Atemtherapeuten, Radiologen, ambulantes intravenöses Therapiemanagement, Chirurgen sowie Ernährungstherapeuten für den Therapieerfolg essenziell sind.

Die Evidenz der Therapieempfehlungen wurden nach dem GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) beurteilt, wobei in den meisten Fällen keine ausreichenden Daten aus randomisierten Studien vorlagen, sodass die Empfehlungen nur unter Vorbehalt („conditional recommendation“) ausgesprochen werden konnten [1, 2].

#### ZUSATZINFO

##### Diagnosekriterien für die Diagnose einer Erkrankung der Lunge durch nicht-tuberkulöse Mykobakterien [3]

1. adäquater Ausschluss anderer Diagnosen (A, I)
2. pulmonale Symptome
3. Bildgebung:
  - noduläre oder kavitätäre Verschattungen im RÖTh **oder**
  - multifokale Bronchiektasien mit multiplen kleinen Knötchen oder kavernöse Veränderungen im HR-CT (A, I)
4. mikrobiologische Kriterien:
  - positive Sputum-Kultur von mindestens 2 Sputen **oder**
  - mindestens 1 positive Kultur einer bronchialen Waschung oder BAL (C, III) **oder**
  - transbronchiale oder andere Lungenbiopsie mit histopathologischen Hinweisen (granulomatöse Entzündung oder Nachweis von säurefesten Stäbchen) und 1 positive Kultur für NTM in der Biopsie oder einem respiratorischen Sekret

**Limitationen:** Diese Kriterien lassen sich am ehesten auf Erkrankungen durch *Mycobacterium avium*-Komplex (MAC), *M. kansasii*, und *M. abscessus* anwenden. Experten sollten konsultiert werden, wenn NTM nachgewiesen werden, die entweder selten auftreten oder aber üblicherweise eine Umweltkontamination darstellen (C, III). Patienten unter Verdacht einer Erkrankung der Lunge durch NTM, die die diagnostischen Kriterien aber nicht erfüllen, sollten solange mitbetreut werden, bis die Diagnose gesichert oder ausgeschlossen ist (C, III). Diagnosestellung bedeutet nicht automatisch Therapieindikation. Diese basiert auf der Abwägung der potenziellen Risiken und Vorteile des individuellen Patienten (C, III).

## Allgemeines

Die Entscheidung zur Behandlung einer NTM-Lungenerkrankung ist individuell. Voraussetzung ist die Aufklärung des Patienten über die Behandlungsdauer, die möglichen Nebenwirkungen, die Chancen des Therapieerfolgs sowie die Möglichkeit eines Rezidivs und/oder einer Reinfektion. Faktoren, die mit einer schlechteren Prognose einhergehen (kavernöse Erkrankung, niedriger Body-Mass-Index, niedriges Albumin, erhöhte inflammatorische Marker), Isolierung einer virulenteren oder besser behandelbaren Spezies (z. B. *M. kansasii*), zusätzlich bestehende Immunsuppression oder ausgeprägte klinische Symptome verstärken die Empfehlung zum Behandlungsbeginn. **Insbesondere bei Patienten mit dem Nachweis säurefester Stäbchen im Sputum oder kavernöser Verlaufsform sollte der Spontanverlauf eher nicht beobachtet und eine Behandlung eher begonnen werden.**

Bei NTM besteht – anders als bei *M. tuberculosis* – für viele Antibiotika keine gute Korrelation zwischen In-vitro-Testung und In-vivo-Wirksamkeit. Die Behandlung soll auf einer nur für ausgewählte Antibiotika etablierten speziesspezifischen Resistenztestung (entsprechend den CLSI-Guidelines) basieren. Resistenzdaten zu anderen Antibiotika sollten vom mikrobiologischen Labor nicht berichtet werden, um eine fälschliche Nicht-Verwendung von als „resistent“ berichteten Antibiotika zu vermeiden. **Bei Lungenerkrankungen durch MAC sollte vor Behandlungsbeginn die Resistenz von Makroliden und Amikacin, bei *M. kansasii* die von Rifampicin getestet werden. Für *M. xenopi* gibt es keine ausreichende Evidenz für die klinische Bedeutung einer Resistenztestung. Bei Patienten mit *M. abscessus*-Nachweis sollte die Resistenztestung (zumindest) gegenüber Makroliden und Amikacin vorliegen, bei Makroliden muss eine induzierbare Resistenz durch 14-tägige Inkubation oder die Sequenzierung des *erm(41)*-Gens ausgeschlossen sein.**

Es existieren keine größeren vergleichenden Studien zur Evaluation der Bedeutung der chirurgischen Intervention. Die bisherigen Erfahrungen [5, 6] lassen die Empfehlung zu, in selektierten Patienten mit NTM-Lungenerkrankung eine adjuvante chirurgische Resektion mit vorheriger und anschließender Antibiotikatherapie nach Expertenkonsultation durchzuführen.

### Klinische Relevanz

Bei Nachweis säurefester Stäbchen im Sputum oder kaverner Verlaufsform sollte mit der Behandlung eher nicht gewartet werden. Die Behandlung basiert auf einer speziespezifischen Resistenztestung (entsprechend den CLSI-Guidelines), die vom Labor ggf. eingefordert werden müssen.

## MAC-Lungenerkrankung

Patienten mit einer MAC-Lungenerkrankung, bei denen eine Makrolidresistenz vorliegt, haben ein deutlich erhöhtes Risiko eines Therapieversagens [7, 8]. Eine Resistenzentstehung während der Behandlung wird nur durch die zusätzliche Gabe eines Rifamycin-Derivats (Rifampicin/Rifabutin), von Ethambutol oder Clofazimin verhindert. **Die Basis der Therapie der MAC-Lungenerkrankung ist ein Regime mit mindestens 3 Medikamenten, das ein Makrolid und Ethambutol beinhalten sollte.** Bei der Wahl des Makrolids wird Azithromycin vor Clarithromycin bevorzugt, insbesondere wegen der geringeren Medikamenteninteraktion bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin oder Rifabutin, aber auch wegen besserer Verträglichkeit, geringerer Tablettenzahl, einer 1-mal täglichen Dosierung und evtl. niedrigerer Kosten.

Der Therapieerfolg (langfristige Negativierung der Sputumkultur) ist bei Patienten mit kaverner MAC-Lungenerkrankung niedriger als für Patienten mit nodulär-bronchiektatischer Manifestation. Es gibt wenige wirksame Medikamente, mit denen eine Therapieintensivierung erfolgen könnte und für die es klinische Daten gibt. **Für Patienten mit kaverner, mit ausgeprägter nodulär-bronchiektatischer Lungenerkrankung oder mit Makrolidresistenz wird zur täglichen oralen Therapie eine additive Gabe von parenteralem Amikacin oder Streptomycin empfohlen.** Diese Therapie erfordert intensives Toxizitätsmonitoring und sollte mindestens 2–3 Monate durchgeführt werden.

Es gibt aktuell keine ausreichenden Daten für die Wirksamkeit von inhalativem Amikacin bei neu diagnostizierter MAC-Lungenerkrankung. Dies ist für liposomal verkapseltes Amikacin (Amikacin liposomal inhaled suspension, ALIS) anders. Bei Patienten, deren Sputumkultur nach 6 Monaten leitliniengerechter Therapie noch nicht konvertiert war, führte ALIS zu einer kulturellen Konversion bei 29% der Patienten (vs. 8,9% ohne Addition von ALIS) [9]. **Inhalatives Amikacin wird als liposomal verkapseltes Medikament nur bei Patienten mit Therapieversagen empfohlen, bei fehlender Verfügbarkeit von ALIS ist die Inhalation von parenteralem Amikacin eine annehmbare Alternative.** Auf die Nebenwirkungen von ALIS (insbesondere Heiserkeit, respiratorische Symptome) wird verwiesen [1, 2, 9].

Größere retrospektive Studien bei Patienten mit nodulär-bronchiektatischer Erkrankungsmanifestation haben für die intermittierende Gabe (3×/Woche) der 3-fach-Therapie im Vergleich zur täglichen Gabe einen vergleichbar hohen Anteil an Patienten mit Konversion der Sputumkultur gezeigt. Gleichzeitig war die Nebenwirkungsrate signifikant geringer, eine Resistenzentstehung gegen Makrolide wurde nicht beobachtet.

Daher sollten Patienten mit nodulär-bronchiektatischer Erkrankungsmanifestation mit einer oralen Makrolid-basierter Therapie, die 3-mal/Woche gegeben wird, behandelt werden. Bei Patienten mit kaverner MAC-Lungenerkrankung sollten die Tabletten täglich eingenommen werden (► Tab. 1).

Schlüssige Studien zur Therapiedauer sind nicht verfügbar. Es gibt Hinweise, dass Patienten, die eine Therapie über mindestens 12 Monate einnahmen, eine höhere Chance auf Behandlungserfolg hatten als Patienten, die kürzer als 12 Monate behandelt wurden [7]. **Als Dauer werden – wie in der Leitlinie von 2007 [3] – 12 Monate nach Konversion der Sputumkultur empfohlen.**

### Klinische Relevanz

Die Behandlung der MAC-Lungenerkrankung erfolgt mit mindestens 3 Medikamenten (darunter ein Makrolid und Ethambutol). Patienten mit nodulär-bronchiektatischer Erkrankungsmanifestation können mit einem Regime behandelt werden, das 3-mal/Woche gegeben wird. Die Dauer der Therapie sollte 12 Monate nach Konver1-on der Sputumkultur betragen.

## M. kansasii-Lungenerkrankung

Die Therapie der *M. kansasii*-Lungenerkrankung ist bei Verwendung von Rifampicin i. d. R. sehr erfolgreich. Neben Isoniazid oder einem Makrolid wird als drittes Medikament Ethambutol empfohlen. Diese **Dreifachtherapie sollte für mindestens 12 Monate durchgeführt werden. Nur bei Rifampicin-Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einem der 3 Erstlinienmedikamente wird Moxifloxacin als Ersatz empfohlen.** Clarithromycin-basierte Regime waren in einer kleineren Fallserie auch erfolgreich, wenn sie nur 3-mal/Woche gegeben wurden, entsprechende Daten fehlen für Isoniazid. Die vorliegenden Daten sind nicht ausreichend, um die Wirksamkeit dieser intermittierenden Therapie bei Patienten mit kaverner *M. kansasii*-Lungenerkrankung zu beurteilen. Bei nodulär bronchiektatischer Erkrankungsmanifestation und dokumentierter **Rifampicin-Empfindlichkeit kann eine Makrolid-basierte Therapie intermittierend (3-mal/Woche) verabreicht werden, wohingegen Isoniazid-basierte Therapien sowie Therapien bei kaverner Erkrankung mit täglicher Einnahme erfolgen sollten** (► Tab. 1).

### Klinische Relevanz

Zur Behandlung der *M. kansasii*-Lungenerkrankung wird eine Dreifachtherapie, bestehend aus Rifampicin, Ethambutol und Isoniazid oder einem Makrolid, für die Dauer von mindestens 12 Monaten empfohlen.

## M. xenopi-Lungenerkrankung

Die *M. xenopi*-Lungenerkrankung ist schwer behandelbar und mit einer hohen Letalität verbunden. Häufig bestehen eine kaverner Verlaufsform, schwerere Vorerkrankungen und/oder Koinfektionen mit Aspergillus. In einer randomisierten Studie

► **Tab. 1** Dosierungsempfehlungen für Antibiotika, die bei der Therapie der NTM-Lungenerkrankung Verwendung finden.

| Medikament                      | tägliche Dosierung  | Dosierung 3-mal/Woche   | Leberinsuffizienz                                      | Niereninsuffizienz  |
|---------------------------------|---|---|--|---|
| <b>orale Medikamente</b>        |   |   |  |   |
| Azithromycin                    | 1-mal 250 – 500 mg  | 1-mal 500 – 600 mg  | N/A  | N/A   |
| Ciprofloxacin                   | 2-mal 500 – 750 mg  | N/A   | N/A  | 250 – 500 mg (Dosisintervall abhängig von der CrCl)                                   |
| Clarithromycin                  | 2-mal 500 mg  | 2-mal 500 mg  | N/A  | Dosisreduktion um 50 %, falls CrCl < 30 ml/min  |
| Clofazimin <sup>a</sup>         | 1-mal 100 – 200 mg  | N/A   | Vorsicht bei schwerer Leberinsuffizienz                | N/A   |
| Doxycyclin                      | 1 – 2-mal 100 mg  | N/A   | N/A  | NA  |
| Ethambutol                      | 1-mal 15 mg/kg pro Tag  | 1-mal 25 mg/kg  | N/A  | verlängertes Dosisintervall (d. h. 15 – 25 mg/kg, 3-mal pro Woche)                    |
| Isoniazid                       | 5 mg/kg bis zu 300 mg   | N/A   | Vorsicht bei schwerer Leberinsuffizienz                | N/A   |
| Linezolid                       | 1 – 2-mal 600 mg <sup>b</sup>   | N/A   | N/A  | N/A   |
| Moxifloxacin                    | 1-mal 400 mg  | N/A   | N/A  | N/A   |
| Rifabutin                       | 1-mal 150 – 300 mg (150 mg pro Tag mit Clarithromycin)  | 1-mal 300 mg  | Vorsicht   | Dosisreduktion um 50 %, falls CrCl < 30 ml/min  |
| Rifampicin                      | 10 mg/kg (450 mg oder 600 mg) pro Tag   | 1-mal 600 mg  | Vorsicht   | N/A   |
| Trimethoprim/Sulfamethoxazol    | 2-mal 800 mg/160 mg   | N/A   | Vorsicht   | Dosisreduktion um 50 %, falls CrCl < 15 – 30 ml/min                                   |
| <b>parenterale Therapie</b>     |   |   |  |   |
| Amikacin (i. v.)                | 1-mal 10 – 15 mg/kg pro Tag <sup>c</sup> , angepasst an die Bestimmung des Serumspiegels <sup>d</sup> | 1-mal 15 – 25 mg/kg pro Tag <sup>c</sup> , angepasst an die Bestimmung des Serumspiegels <sup>d</sup> | N/A  | Dosisreduktion oder verlängertes Dosisintervall (d. h. 15 mg/kg, 2 – 3-mal pro Woche) |
| Cefoxitin (i. v.)               | 2 – 3-mal 2 – 4 g pro Tag (maximale tägliche Dosis ist 12 g/Tag)                                      | N/A   | N/A  | Dosisreduktion oder verlängertes Dosisintervall                                       |
| Imipenem (i. v.)                | 2 – 3-mal 500 – 1000 mg   | N/A   | N/A  | Dosisreduktion oder verlängertes Dosisintervall                                       |
| Streptomycin (i. v. oder i. m.) | 1-mal 10 – 15 mg/kg pro Tag, angepasst an die Bestimmung des Serumspiegels                            | 1-mal 15 – 25 mg/kg pro Tag, angepasst an die Bestimmung des Serumspiegels                            | N/A  | Dosisreduktion oder verlängertes Dosisintervall (d. h. 15 mg/kg, 2 – 3-mal pro Woche) |
| Tigecyclin (i. v.)              | 1 – 2-mal 25 – 50 mg <sup>b</sup>   | N/A   | 1 – 2-mal 25 mg pro Tag bei schwerer Leberinsuffizienz | N/A   |



► Tab. 1 (Fortsetzung)

| Medikament                                 | tägliche Dosierung   | Dosierung<br>3-mal/Woche | Leberinsuffizienz | Niereninsuffizienz |
|--|----------------------|--------------------------|-------------------|--------------------|
| <b>Inhalation</b>                          |                      |                          |                   |                    |
| Amikacin, liposomale inhalierte Suspension | 590 mg pro Tag       | N/A                      | N/A               | N/A                |
| Amikacin, parenterale Zubereitung          | 250 – 500 mg pro Tag | N/A                      | N/A               | N/A                |

N/A: keine Angaben, CrCl: Kreatininclearance  
<sup>a</sup> Clofazimine ist nicht in allen Ländern verfügbar. In Deutschland wird es über die internationale Apotheke bezogen.  
<sup>b</sup> Die meisten Experten empfehlen, Linezolid und Tigecyclin aufgrund hoher Nebenwirkungsraten, die mit einer 2-mal täglichen Dosierung verbunden sind, 1-mal täglich zu dosieren. Bei Linezolid gibt es hierzu jedoch auch differente Daten bei der Behandlung der multiresistenten Tuberkulose [12].  
<sup>c</sup> Die Verwendung des jeweiligen Regimes über einen Zeitraum von 15 Wochen war mit einer permanenten Ototoxizität bei ungefähr einem Drittel der Patienten verbunden, wobei das Risiko mit höherem Alter und der kumulativen Dosis assoziiert war [13]. Aufgrund der hohen Rate an Ototoxizität sollten Vor- und Nachteile in Bezug auf das Therapieziel abgewogen werden. Die Therapeuten sollten niedrigere Dosierungen erwägen und eher eine intermittierende Therapie etablieren, wenn eine längerfristige Behandlung geplant ist.  
<sup>d</sup> Serumspiegelbestimmung: Talspiegel < 5 mg/l, Spitzenspiegel bei täglicher Dosierung 35 – 45 µg/ml, Spitzenspiegel bei intermittierender Dosierung 65 – 80 µg/ml [12].

aus Frankreich war der Therapieerfolg mit einem Regime, das entweder Clarithromycin oder Moxifloxacin zu Rifampicin und Ethambutol addierte, in beiden Armen vergleichbar [10]. Die wenigen Daten, die zur Therapiedauer verfügbar sind, legen einen größeren Behandlungserfolg mit zunehmender Therapiedauer nahe. **Die *M. xenopi*-Erkrankung sollte mit einem täglichen Medikamentenregime für mindestens 12 Monate nach Konversion der Sputumkultur behandelt werden, das mindestens 3 Medikamente enthält: neben Rifampicin und Ethambutol entweder ein Makrolid und/oder ein Fluoroquinolon (d. h. Moxifloxacin) (► Tab. 1).**

Aufgrund der ungünstigen Prognose der kavernoösen und fortgeschrittenen nodulär-bronchiektatischen *M. xenopi*-Lungenerkrankung sollte frühzeitig über ein intensiviertes Regime nachgedacht werden. Aufgrund tierexperimenteller Studien halten die Autoren der Leitlinie die zusätzliche Gabe von parenteralem Amikacin sowie die Konsultation von Experten für die beste Empfehlung.

#### Klinische Relevanz

Bei der *M. xenopi*-Lungenerkrankung werden mindestens Rifampicin, Ethambutol sowie ein Makrolid und/oder Moxifloxacin täglich gegeben und bei kavernoöser Erkrankung frühzeitig über eine noch intensivere Therapie nachgedacht.

### *M. abscessus*-Lungenerkrankung

Makrolide sind aktuell die wirksamsten Medikamente für die Therapie der *M. abscessus*-Lungenerkrankung, wenn keine Resistenzen vorliegen; die Makrolidresistenztestung ist daher zentral für die Einschätzung des möglichen Therapieerfolgs. Sie erfolgt als phänotypische Resistenztestung in der Kultur mit verlängerter Inkubation mit Clarithromycin oder durch molekulare Analyse des *erm*(41)-Gens. Eine hochgradige Resistenz gegenüber Makroliden kann durch chromosomale Mutation des 23S-

rDNA-(*rrl*)-Gens (seltener, bei allen Subspezies vorkommend) und durch Induktion eines funktionierenden *erm*(41)-Gens entstehen. Das *erm*(41)-Gen ist allerdings bei der Subspezies *M. abscessus subsp. massiliense* deletiert und daher nicht funktional, was zu einem deutlich höheren Therapieerfolg bei Patienten führt, die mit dieser Subspezies infiziert sind, als bei Patienten, die mit *M. abscessus subsp. abscessus* oder *subsp. boletti* infiziert sind [11]. **Bei Patienten ohne nachgewiesene (chromosomale oder induzierbare) Makrolid-Resistenz wird die Verwendung eines Makrolids innerhalb einer Kombinationstherapie empfohlen, bei Patienten mit einer Makrolid-Resistenz kann das Makrolid aus immunmodulatorischen Gründen gegeben, darf aber nicht als wirksames Medikament gezählt werden.**

Aufgrund der vorliegenden Studien werden mindestens 3 (zu Beginn ggf. auch 5) Medikamente mit nachgewiesener Empfindlichkeit zur Therapie der *M. abscessus*-Lungenerkrankung empfohlen. Initial werden i. d. R. intravenös applizierbare Medikamente (Amikacin, Imipenem oder Cefoxitin, Tigecyclin) gegeben. Als orale Medikamente sind Linezolid, Clofazimin, in der Kontinuitätsphase auch inhalatives nicht liposomales Amikacin (liposomal verkapseltes Amikacin ist für diese Indikation bisher nicht getestet) geeignet (► Tab. 1). **Zur Therapiedauer werden aufgrund fehlender Daten keine expliziten Empfehlungen ausgesprochen.** Die Leitlinienautoren empfehlen mit Nachdruck die Konsultation von Experten, die Erfahrung bei der Zusammenstellung des Therapieregimes und bei der Behandlung dieser komplizierten Erkrankung haben.

#### Klinische Relevanz

Mindestens 3, zu Beginn auch 5 Medikamente mit nachgewiesener Empfindlichkeit sollten zur Behandlung der *M. abscessus*-Lungenerkrankung eingesetzt und Indikation und Regime mit Experten besprochen werden. Zur Dauer der Therapie gibt es keine Empfehlungen.

## Interessenkonflikt

Dirk Wagner hat an klinischen Studien zu Patienten mit NTM-Lungenerkrankung der Firma Insmed mitgewirkt. Christoph Lange hat für Berlin Chemie, Chiesi, Gilead, Janssen, Lucane und Novartis Vorträge gehalten und war Mitglied des Advisory Committees für Oxford Immunotec. Diese Aktivitäten stehen mit den Empfehlungen nicht in Verbindung.

## Literatur

- [1] Daley CL, Iaccarino JM, Lange C et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000535. doi:10.1183/13993003.00535-2020
- [2] Daley CL, Iaccarino JM Jr, Lange C et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline: Executive Summary. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa241. doi:10.1093/cid/ciaa241
- [3] Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA et al. ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367–416
- [4] Wolinsky E. Nontuberculous mycobacteria and associated diseases. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 107–159
- [5] Morimoto K, Namkoong H, Hasegawa N et al. Macrolide-Resistant Mycobacterium avium Complex Lung Disease: Analysis of 102 Consecutive Cases. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: 1904–1911
- [6] Yu JA, Pomerantz M, Bishop A et al. Lady Windermere revisited: treatment with thoracoscopic lobectomy/segmentectomy for right middle lobe and lingular bronchiectasis associated with non-tuberculous mycobacterial disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40: 671–675
- [7] Pasipanodya JG, Ogbonna D, Deshpande D et al. Meta-analyses and the evidence base for microbial outcomes in the treatment of pulmonary Mycobacterium avium-intracellulare complex disease. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72 (Suppl. 02): i3–i19
- [8] Diel R, Nienhaus A, Ringshausen FC et al. Microbiologic Outcome of Interventions Against Mycobacterium avium Complex Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Chest* 2018; 153: 888–921. doi:10.1016/j.chest.2018.01.024
- [9] Griffith DE, Eagle G, Thomson R et al. Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by Mycobacterium avium Complex (CONVERT): A Prospective, Open-Label, Randomized Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 1559–1569. doi:10.1164/rccm.201807-1318OC
- [10] Andrejak C, Lescure FX, Mal H et al. Camomy Trial: A prospective randomized clinical trial to compare six-months sputum conversion rate with a clarithromycin or moxifloxacin containing regimen in patients with a M. xenopi pulmonary infection: intermediate analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: A3733
- [11] Pasipanodya JG, Ogbonna D, Ferro BE et al. Systematic Review and Meta-analyses of the Effect of Chemotherapy on Pulmonary Mycobacterium abscessus Outcomes and Disease Recurrence. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61: e01206–e01217
- [12] Millard J, Pertinez H, Bonnett L et al. Linezolid pharmacokinetics in MDR-TB: a systematic review, meta-analysis and Monte Carlo simulation. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 1755–1762. doi:10.1093/jac/dky096
- [13] Peloquin CA, Berning SE, Nitta AT et al. Aminoglycoside toxicity: daily versus thrice-weekly dosing for treatment of mycobacterial diseases. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1538–1544