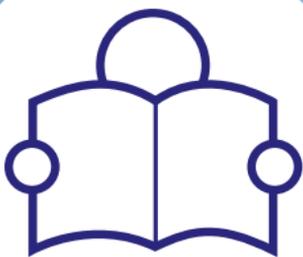


# Nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM)



Patienten-Ratgeber  
Mukoviszidose

Das Familienunternehmen InfectoPharm gehört zu den führenden Herstellern von Medikamenten und Gesundheitsprodukten, insbesondere für Kinder.

Für Groß und Klein entwickeln wir qualitativ hochwertige und innovative Präparate, um Ihnen die Therapie zu erleichtern und damit den Therapieerfolg zu verbessern.

Ärzte, Hebammen und Apotheker vertrauen auf die Qualität und Wirksamkeit unserer Präparate und schätzen unsere langjährige Erfahrung. Darum wird auch das umfangreiche Angebot unserer leicht verständlichen Service- und Informationsmaterialien für Patienten gerne genutzt.

Wir freuen uns sehr, wenn wir auch Sie und Ihre Familie mit diesem Ratgeber in der gegenwärtigen Situation unterstützen können und wünschen gute Besserung!

Ihre



Familie Zöller

## Liebe Patienten, liebe Eltern,

Mukoviszidose zählt zu den häufigsten angeborenen Stoffwechselerkrankungen in Europa. Eine Erkrankung, die für Patienten und deren Angehörige eine enorme Belastung darstellen kann. Glücklicherweise gelingt es der Medizin durch neue Entdeckungen und ständige Weiterentwicklungen, die Behandlungsmöglichkeiten stets weiter zu verbessern. Doch neben wirksamen Substanzen ist für den Therapieerfolg auch die Mitarbeit des Patienten entscheidend. Dazu gilt es zu verstehen, was sich hinter „Pseudomonaden“ verbirgt und warum es wichtig ist, „Antibiotika zu inhalieren“.

Um Ihnen bei diesen Fragen eine Hilfestellung zu leisten, haben wir unsere Patientenbroschüren-Serie ins Leben gerufen. Hier finden Sie fundiertes und verständlich aufbereitetes Wissen zu Erregern, welche bei Mukoviszidose häufig Beschwerden verursachen, sowie Hintergrundinformationen zum Erregernachweis und der Antibiotika-Behandlung bei Mukoviszidose.

Ihr Team von



Autorin: Prof. Dr. Gratiana Steinkamp

Redaktion: Jannis Ludwig

## Eigenschaften von nicht-tuberkulösen Mykobakterien (NTM)

Das wohl bekannteste Mykobakterium ist der Erreger der Tuberkulose, *Mycobacterium (M.) tuberculosis*. Der berühmte Arzt Robert Koch entdeckte den Erreger im Jahr 1882 in Berlin.



*M. tuberculosis*  
Entdecker Robert Koch

Dreizehn Jahre später erhielt er dafür den Nobelpreis für Medizin. Auch Lepra wird durch ein Mykobakterium (*M. leprae*) verursacht.

Alle anderen der über 150 Arten von Mykobakterien werden als atypische oder nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM) bezeichnet. Weitere Abkürzungen sind MOTT (engl. mycobacteria other than tuberculosis) oder NTB (engl. non tuberculous mycobacteria).

### Welche Eigenschaften sind charakteristisch?

Nicht-tuberkulöse Mykobakterien sind schlanke, stäbchenförmige Bakterien mit einer Länge von 3 bis 4  $\mu\text{m}$  (Mikrometer) und einer Dicke von 0,4  $\mu\text{m}$  (zum Vergleich: ein Haar ist ca. 100  $\mu\text{m}$  dick).

## Beispiele für häufigere nicht-tuberkulöse Mykobakterien

- > *M. avium*
- > *M. intracellulare*
- > *M. abscessus*
- > *M. kansasii*
- > *M. malmoense*
- > *M. xenopi*



*Mycobacterium avium* (3D-Illustration)

Mykobakterien sind Aerobier, d.h. sie benötigen Sauerstoff für ihr Wachstum. Man unterscheidet schnell und langsam

wachsende Typen. Letztere benötigen 6 bis 24 Stunden, um sich zu teilen. Die meisten krankheitsauslösenden Mykobakterien gehören dieser langsam wachsenden Gruppe an.

Ein besonderes Merkmal der Mykobakterien ist ihre sehr stabile Zellwand. Sie enthält wachsähnliche Substanzen und spezielle Fettsäuren, die sie widerstandsfähig auch gegenüber Säuren machen. Daher spricht man von „säurefesten Stäbchen“. Der Stoffaustausch mit der Umgebung verläuft bei Mykobakterien verzögert. Sie nehmen Nahrung nur langsam auf und vermehren sich längst nicht so schnell wie andere Bakterien. Mykobakterien können in der Natur monatelang infektiös bleiben. Sie sind gegen die meisten Antibiotika resistent.

## Infektionsweg

### Wo kommen NTM vor?

In der Umwelt kommen die meisten nicht-tuberkulösen Mykobakterien als frei lebende Bakterien im Erdreich und im Wasser vor. Auch aus Trinkwasser und sogar Meerwasser werden Mykobakterien isoliert. Sie ernähren sich von Abbauprodukten organischer Substanzen.



### Wie gelangen sie in den Körper?

In den Körper gelangen die Erreger durch Einatmen oder beim Essen und Trinken. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist im Unterschied zur Tuberkulose nicht bekannt. Daher gibt es auch keine Meldepflicht.

## Welche NTM sind bei Mukoviszidose (CF) wichtig?

Bei CF geht es überwiegend um die Erreger *Mycobacterium abscessus* (MABSC) und *Mycobacterium avium complex* (MAC). Aktuelle Auswertungen deuten darauf hin, dass unterschiedliche Patientengruppen davon betroffen sind. *Mycobacterium avium complex* tritt eher bei Erwachsenen und bei weniger kranken Personen auf. Dagegen findet man *Mycobacterium abscessus* häufiger bei Kindern und Jugendlichen mit mittelgradiger oder schwerer Lungenkrankheit.

## Welche Risikofaktoren sind bekannt?



Ärzte bemühen sich herauszufinden, welche Patienten ein höheres Risiko für eine NTM-Infektion haben. Relativ häufig werden NTM bei älteren CF-Patienten mit eher milder Lungenerkrankung oder bei Menschen mit „nicht-klassischer“ Mukoviszidose nach-

gewiesen. Wenn im Sputum der Schimmelpilz *Aspergillus fumigatus* vorhanden ist, werden NTM häufiger gefunden. In den USA spielen auch klimatische Faktoren eine Rolle, denn eine höhere Luftfeuchtigkeit führte zu höheren Infektionsraten mit NTM.

Zur Frage, welchen Einfluss die Dauertherapie der Mukoviszidose hat, sind die Studienergebnisse widersprüchlich. Während vor einigen Jahren Bedenken gegenüber dem Antibiotikum Azithromycin geäußert wurden, zeigten spätere Berichte keine häufigere NTM-Besiedelung unter Azithromycin. Für Kortisonpräparate in Tablettenform oder hochdosiertes Ibuprofen beobachteten Ärzte in Israel erhöhte Raten von NTM im Sputum.

Medikamente zum Inhalieren wie das schleimlösende Enzym Dornase alfa, die entzündungshemmenden inhalativen Steroide oder die gegen *Pseudomonas aeruginosa* wirksamen Antibiotika wurden ebenfalls untersucht. Sie waren jedoch keine eindeutigen Risikofaktoren für eine NTM-Infektion.

## Beschwerden und Erkrankungen

### Wie häufig sind NTM bei Mukoviszidosepatienten?

Nur bei wenigen Personen mit Mukoviszidose werden NTM im Sputum nachgewiesen. Der Anteil besiedelter Patienten ist je nach Region unterschiedlich. In den verschiedenen Staaten der USA sind 0 % bis 28 % und im Landesdurchschnitt 12 % der Patienten betroffen. Dagegen ist die Häufigkeit in Europa mit durchschnittlich 3,3 % deutlich geringer. In Deutschland wurden im Jahr 2018 je nach Altersgruppe bei 0 % bis 8 % der Betroffenen *Mycobacterium avium complex* oder *Mycobacterium abscessus* nachgewiesen. Betrachtet man alle NTM zusammengenommen, weisen Erwachsene mit CF deutlich häufiger NTM im Sputum auf als Kinder. Verglichen mit der

Gesamtbevölkerung sind nicht-tuberkulöse Mykobakterien bei CF etwa 1000mal häufiger. In den letzten Jahren beobachtete man in verschiedenen Ländern eine Zunahme der Infektionsrate. Dies muss kein echter Anstieg sein, sondern die höhere Rate könnte auch auf eine bessere mikrobiologische Überwachung und Diagnostik zurückgehen.

## Welche Beschwerden und Erkrankungen lösen NTM aus?

Im Unterschied zu den Tuberkulose-Erregern verursachen nicht-tuberkulöse Mykobakterien häufig keine Erkrankung, selbst wenn sie auf den menschlichen Schleimhäuten zu finden sind. Nur bei wenigen Menschen lösen NTM Krankheiten aus, wie Lungenentzündungen, chronische Lungenerkrankungen, Hauterkrankungen, Abszesse oder Knochen- und Gelenkerkrankungen. Dies betrifft vor allem Personen mit beeinträchtigtem Immunsystem.



Mit Mykobakterien besiedelte Lunge (3D-Illustration)

Im Organismus rufen Mykobakterien bestimmte Entzündungsreaktionen mit Knötchenbildung (Granulom) hervor. Typisch für Mykobakterien ist auch eine verzögerte allergische Reaktion (Spättyp IV). Darauf basiert der Tuberkulintest zum Tuberkulosenachweis. Dagegen liefert ein Hauttest bei NTM keine zuverlässigen Informationen.

## Welche Bedeutung haben NTM bei Mukoviszidose?

*Mycobacterium avium* und *M. abscessus* sind die häufigsten nicht-tuberkulösen Mykobakterien bei Mukoviszidosepatienten. Am bedeutsamsten bei CF ist die Lungenerkrankung durch *M. abscessus*. Bei längerdauernden Infektionen mit diesem Erreger können granulomatöse Entzündungsprozesse in der Lunge entstehen. Die chronische Infektion mit *M. abscessus* trägt zu einer rascheren Verschlechterung der Lungenfunktion bei.

Bei vielen CF-Patienten entstehen durch NTM dagegen keine Beeinträchtigungen. Dies gilt insbesondere dann, wenn – wie in den meisten Fällen – die Bakterien nur einmal oder zweimal nachgewiesen werden und dann wieder verschwinden.

## Wie ist es mit der Lungentransplantation?

CF-Patienten haben nach der Lungentransplantation häufiger NTM-Infektionen (14 % in einer Studie) als andere Organempfänger (4 % bis 9 %). Dies liegt daran, dass viele CF-Patienten bereits vor der Operation mit NTM besiedelt sind. Außerdem unterdrücken Medikamente, die eine Abstoßung der Spenderlunge verhindern, gleichzeitig die körpereigenen Abwehrkräfte. Dadurch besteht nach der Transplantation die Gefahr, dass

Infektionen neu aufflammen oder sich verstärken. Auch Wundinfektionen durch *M. abscessus* wurden nach der Operation beobachtet.



Früher galt eine erfolgreich abgeschlossene Behandlung einer NTM-Infektion als Voraussetzung für eine Lungentransplantation. Heutzutage kommen in den meisten Zentren nach sorgfältiger Abwägung der Risiken aber auch Patienten mit NTM auf die Warteliste. Man wird jedoch versuchen, die Infektion vor und nach der Transplantation sorgfältig zu behandeln. Eine aktive Infektion mit *M. abscessus* gilt vielfach weiterhin als Ausschlusskriterium. Bei optimaler Therapie muss der langfristige Operationserfolg bei Empfängern mit vorausgegangener NTM-Infektion nicht schlechter sein als ohne Besiedelung durch Mykobakterien.

## Diagnose

### Wie weist man NTM nach?

Die Diagnose einer Erkrankung durch NTM kann bei CF schwierig sein, denn die Beschwerden der Mukoviszidose ähneln stark den Symptomen der Lungenerkrankung durch NTM. Auch die Befunde im Röntgenbild und im Computertomogramm (CT) der Lunge sehen ähnlich aus. Dies zeigt auch ein Fallbericht: Bei einem Erwachsenen wurde die Diagnose CF erst gestellt, nachdem er an NTM erkrankt war.

Ein wichtiges diagnostisches Mittel ist der Nachweis von NTM aus einer Sputumprobe. In vielen CF-Zentren sucht man mindestens einmal im Jahr gezielt nach NTM. Dafür verwenden Mikrobiologen im Labor spezielle Nährböden, damit schneller wachsende Bakterien wie *Pseudomonas aeruginosa* (siehe Teil 1 der Serie „Krankheitserreger bei Mukoviszidose“) die NTM nicht überwuchern. Neue Nachweismethoden wie die MALDI-TOF Massenspektrometrie basieren auf dem genetischen Fingerabdruck der Bakterien. Damit wird die Testung treffsicherer und vor allem viel schneller. Einige Kliniken in Dänemark und Schweden bestimmen bei NTM-Verdacht zusätzlich Antikörper im Blut gegen *M. abscessus*. Wenn NTM nachgewiesen werden konnten, wird anschließend getestet, welche Antibiotika gegen die Krankheitserreger wirksam sind (Resistenzprüfung).



Bakteriennachweis und Resistenzprüfung durch Anzucht auf Nährböden

## Wer sollte auf NTM untersucht werden?

Experten empfehlen, bei jedem CF-Patienten das Sputum einmal im Jahr speziell auf Mykobakterien zu untersuchen. Bei Kindern, die noch kein Sputum abhusten können, kann nach Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung induziertes Sputum gewonnen werden. Ebenfalls getestet werden sollten Patienten, die mit Azithromycin behandelt werden sollen und Personen, die sich zur Lungentransplantation vorstellen.

## Behandlung

### Wann müssen NTM bei CF behandelt werden?

Wenn NTM zum ersten Mal bei einem CF-Patienten isoliert wurden, wird man den Befund zunächst engmaschig kontrollieren. In vielen Fällen verschwinden die Bakterien von allein wieder. Eine Behandlung ist dann nicht notwendig.

Bei wiederholtem Nachweis der Bakterien muss der Arzt herausfinden, ob die NTM die Bronchien nur besiedeln, oder ob sie tatsächlich eine Erkrankung hervorrufen, die zu behandeln ist. Diese Entscheidung ist häufig schwierig zu treffen.

Leitlinien internationaler Experten sind hierbei hilfreich. Darin werden verschiedene Kriterien zur Beurteilung zusammengetragen. Wesentliche Voraussetzung ist, dass die Erreger mindestens zweimal im Sputum oder im Lungenspülwasser (bronchoalveoläre Lavage) nachgewiesen wurden. Ein wichtiges Krankheitskriterium sind typische Befunde in speziellen Röntgenaufnahmen der Lunge mit hochauflösender Computertomographie (HRCT). Andere Zeichen einer NTM-Erkrankung sind a) stärkere Lungensymptome wie zunehmender Husten, größere Sputummenge, Bluthusten oder Atemnot, b) ein Verlust an Lungenfunktion, für den es keine andere Erklärung gibt, oder c) allgemeine Beschwerden wie Fieber, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust und nächtliche Schweißausbrüche.

Eine Erkrankung durch NTM gilt als wahrscheinlich, wenn mehrere dieser Kriterien zutreffen. So kommt eine Antibiotikabehandlung unter anderem dann infrage, wenn es dem Patienten

zunehmend schlechter geht und wenn im HRCT-Röntgenbild der Lunge charakteristische Veränderungen zu sehen sind.



## Welche Antibiotika kommen zur Behandlung infrage?

Die Behandlung einer NTM-Infektion ist schwierig und belastend. Sie dauert lange und hat nicht selten unangenehme Nebenwirkungen.

Bei *Mycobacterium abscessus* beginnt die erste Phase der Behandlung mit drei unterschiedlichen Antibiotika, die über 3 bis 12 Wochen intravenös verabreicht werden müssen. Danach geht es in Phase 2 mit einer langfristigen, die Erreger unterdrückenden Antibiotikatherapie in Tablettenform oder zum Inhalieren weiter. Manche Patienten benötigen zwischenzeitlich erneute intravenöse Therapien, um die Infektion unter Kontrolle zu bringen.

Viele der bei CF üblichen Antibiotika sind nicht wirksam gegen NTM. Stattdessen werden in der Regel drei oder vier unterschiedliche Antibiotika miteinander kombiniert, beispielsweise Clarithromycin plus Ethambutol plus Rifampicin.

Zusätzlich muss man bei CF darauf achten, dass manche Antibiotika höher dosiert werden müssen als bei anderen Menschen. Wenn der Patient CFTR-Modulatoren einnimmt, muss der Arzt Wechselwirkungen mit bestimmten NTM-Antibiotika wie Rifampicin beachten.

Mykobakterien teilen sich sehr langsam und sind für Antibiotika damit schlechter angreifbar. Daher muss die Behandlung so lange fortgeführt werden, bis seit dem letzten Erregernachweis 12 Monate vergangen sind. Um den Therapieerfolg zu überprüfen, wird der Patient in der Ambulanz gründlich untersucht. Das Wachstum der NTM in Sputumproben wird überwacht, und Untersuchungen wie das HRCT werden in bestimmten Abständen wiederholt. Die Blutspiegel der Antibiotika werden ebenfalls fortlaufend überprüft. Während der Behandlung müssen außerdem mögliche Nebenwirkungen frühzeitig erfasst werden. Dazu erfolgen je nach den jeweils verordneten Arzneimitteln spezielle Untersuchungen wie Hörtests, Sehtests und EKG-Ableitungen.

## **Wie erfolgreich ist die Antibiotikabehandlung?**

Wie gut ein Patient auf die Behandlung anspricht, ist nicht vorhersehbar und zeigt sich erst im Lauf der Zeit. Oft ist viel Geduld erforderlich, denn bei manchen Personen kann nur eine sehr langfristige Therapie die Mykobakterien in Schach halten.

Zahlreiche Patienten profitieren von einer langfristigen Therapie gegen NTM. Ihre Lungenkrankheit bessert sich. Auch kann es gelingen, die Mykobakterien zum Verschwinden zu bringen.

## Schutz vor Infektion

### Wie kann man sich vor Ansteckung schützen?

Mykobakterien kommen überall in der Umwelt vor. Anders als Tuberkelbazillen werden sie normalerweise nicht von Person zu Person übertragen, sondern man infiziert sich aus der Umgebung. Insofern gibt es keine Empfehlungen für den häuslichen Bereich, wie man sich vor einer Ansteckung schützen kann.

Allerdings berichteten in den letzten Jahren amerikanische CF-Zentren über Ausbrüche von genetisch verwandten NTM in ihrer Patientengruppe. Dies könnte auf eine Übertragung von Person zu Person oder über infizierte Gegenstände zurückgehen.

CF-Ambulanzen tragen mit konkreten Maßnahmen dazu bei, eine Ausbreitung von Mykobakterien innerhalb der Gruppe der Mukoviszidosepatienten zu verhindern. So werden CF-Patienten mit nachgewiesener NTM-Besiedelung von anderen CF-Patienten räumlich oder zeitlich getrennt behandelt. Während des Aufenthaltes in der Ambulanz und in der Klinik müssen NTM-Infizierte einen Mundschutz tragen. Die Räumlichkeiten, die der infizierte Patient besucht hat, werden gereinigt und desinfiziert.

## Sind Gesunde durch NTM gefährdet?

Gesunde Schulkinder und Erwachsene erkranken normalerweise nicht an NTM. Bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung oder bei geschwächter Körperabwehr kann von Mykobakterien jedoch eine Gefahr ausgehen.



## Kann man gegen NTM impfen?

Es gibt bislang keinen Impfstoff gegen nicht-tuberkulöse Mykobakterien.

## Weitere Ratgeber

Neben unserer Ratgeber-Reihe zu wichtigen Erregern der Mukoviszidose bieten wir Ihnen weitere Ratgeber zu den unterschiedlichsten Themenbereichen an. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.





CF

9

**Hinweis:** Der Inhalt dieser Broschüre dient ausschließlich der Information und kann keinesfalls die ärztliche Beratung ersetzen. Bei speziellen Fragen suchen Sie bitte den Arzt auf.

**InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH**

Von-Humboldt-Str. 1 · 64646 Heppenheim · [www.infectopharm.com](http://www.infectopharm.com)

 **INFECTOPHARM**  
*Wissen wirkt.*