

Epidemiologie, Klinik, Diagnostik und Therapie von Infektionen durch *Mycobacterium chimaera*

Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis and Treatment of Infections Caused by *Mycobacterium chimaera*

Autoren

S. L. Becker^{1,2,3}, U. Schlotthauer¹, H.-J. Schäfers⁴, R. Bals⁵, F. C. Trudzinski⁵

Institute

- 1 Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland
- 2 Schweizerisches Tropen- und Public Health-Institut, Basel, Schweiz
- 3 Universität Basel, Basel, Schweiz
- 4 Klinik für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland
- 5 Klinik für Innere Medizin V, Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland

eingereicht 27.11.2018

akzeptiert nach Revision 11.3.2019

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0872-8809> |

Online-Publikation: 10.5.2019 |

Pneumologie 2019; 73: 474–481

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Franziska C. Trudzinski, Klinik für Innere Medizin V, Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Kirrberger Straße, Gebäude 41, 66421 Homburg
franziska.trudzinski@uks.eu

ZUSAMMENFASSUNG

Die Erkennung, Diagnosestellung und Behandlung von Infektionen durch atypische Mykobakterien stellen eine besondere klinische Herausforderung dar. Über invasive Erkrankungen durch das zum *Mycobacterium avium-intracellulare* complex gehörige *Mycobacterium chimaera* wurde in den letzten Jahren vermehrt berichtet, insbesondere bei Patienten nach kardiochirurgischen Operationen mit Thorakotomie. Es konnte nachgewiesen werden, dass diese Infektionen durch eine intraoperative, Aerosol-gebundene Übertragung des Pathogens über kontaminierte Hypothermiegeräte (Heater-Cooler-Units), die zum Betrieb von Herz-

Lungen-Maschinen eingesetzt werden, zu erklären waren. Es handelt sich dabei um ein weltweites Ausbruchsgeschehen mit bisher etwa 120 diagnostizierten Fällen, wobei die Latenz zwischen Exposition und dem Auftreten erster Symptome häufig mehrere Jahre beträgt. Das klinische Bild einer *M. chimaera*-Infektion ist mannigfaltig und kann neben Endokarditis oder Implantat-assoziierten Prozessen auch mit nicht kardialer Manifestation (z. B. Sarkoidose-ähnliches Krankheitsbild, Spondylodiscitis, Chorioretinitis) einhergehen. Die Diagnosestellung erfolgt über den Erregernachweis aus speziellen Blutkulturen oder intraoperativen Gewebeproben, insofern eine spezifische mikrobiologische Testung auf Mykobakterien angefordert wird. Ein noninvasives Testverfahren steht nicht zur Verfügung, sodass bei entsprechender Exposition bei Patienten mit passender Klinik aktiv an diese Erkrankung gedacht werden sollte. Die Behandlung von *M. chimaera*-Infektionen erfordert neben der Entfernung infizierter Implantate eine prolongierte antimykobakterielle Kombinationstherapie. Dieser Übersichtsartikel stellt die aktuelle Bedeutung, Epidemiologie, klinische Symptomatik, Diagnostik und Therapie von *M. chimaera*-Infektionen für Pneumologen zusammenfassend dar.

ABSTRACT

The recognition, correct diagnosis and adequate clinical management of infections caused by atypical mycobacteria are challenging tasks in clinical practice. Invasive infections caused by *Mycobacterium chimaera*, a member of the *Mycobacterium avium-intracellulare* complex, have been increasingly reported over the past few years. Most infections occurred in patients who had undergone open-chest cardiothoracic surgery. Epidemiological and molecular studies showed that transmission of *M. chimaera* occurred through intraoperative aerosols derived from contaminated heater-cooler units, i. e. devices that are used to enable the extracardiac circuit in cardiothoracic surgery. Thus far, approximately 120 patient cases have been reported worldwide. The latency between exposure and onset of clinical symptoms may comprise several years. Clinical manifestations of *M. chimaera* infections include not only endocarditis and implant-associated infections, but also non-cardiac entities such as sarcoidosis-like symptoms, vertebral osteomyelitis and chorioretinitis. The pathogen can be detected in blood

culture vials and in surgically obtained specimens from affected tissues, if specific microbiological tests for detection of mycobacteria are employed. There are no simple-to-use screening tests and a high clinical index of suspicion is thus mandatory in patients with previous exposure and compatible signs and symptoms. The successful treatment of *M. chi-*

maera infections requires the removal of infected devices and prolonged combination therapy with antimycobacterial drugs. This review summarises the clinical relevance, epidemiology, symptomatology, diagnosis and treatment of infections caused by *M. chimaera*, with a specific focus on pneumological aspects.

Einleitung

Seit 2012 wurden in der Schweiz vermehrt invasive Infektionen wie Endokarditis und Spondylodiscitis durch *Mycobacterium chimaera* diagnostiziert. Detaillierte Ausbruchuntersuchungen haben ergeben, dass die Pathogen-Übertragungen während vorheriger kardiochirurgischer Operationen über ein im Operationssaal stehendes Thermoregulationsgerät erfolgten. In den letzten 5 Jahren konnte gezeigt werden, dass es sich hierbei um ein weltweites Ausbruchsgeschehen handelte. Die Latenz von der Exposition bis zum Auftreten von Symptomen kann mehrere Jahre betragen und das klinische Bild ist recht unspezifisch, kann aber verschiedenen pneumologischen Erkrankungen und insbesondere der Sarkoidose sehr ähneln. Der Pneumologie kommt als Fachrichtung daher eine besondere Bedeutung zu, insbesondere bei der Diagnosestellung und Behandlung von Patienten mit *M. chimaera*-Infektionen sowie in Bezug auf die differenzialdiagnostische Abgrenzung gegenüber anderen granulomatösen Erkrankungen. Wir möchten daher im Folgenden die klinischen und mikrobiologischen Charakteristika von *M. chimaera*, das aktuelle Ausbruchsgeschehen im Zusammenhang mit früheren kardiochirurgischen Operationen sowie diagnostische und therapeutische Besonderheiten der *M. chimaera*-Infektion für den behandelnden Pneumologen zusammenfassend darstellen.

Mikrobiologische Charakteristika

Der sog. *M. avium-intracellulare* complex umfasst mehrere eng verwandte Mykobakterien-Spezies, die teilweise nur mit molekular-diagnostischen Methoden sicher voneinander unterschieden werden können. Hauptvertreter sind *M. avium* (mit verschiedenen Subspezies) und *M. intracellulare*, jedoch wurden in den letzten Jahren zahlreiche weitere Spezies identifiziert, so im Jahr 2004 auch *M. chimaera* [1]. Der Erstbeschreiber dieses Keims, ein italienischer Mikrobiologe, schlug diesen Speziesnamen vor, da *M. chimaera* verschiedene genetische Charakteristika aufweist, die vorher als typisch für unterschiedliche Mykobakterien galten, sodass ihn *M. chimaera* an die Chimäre, ein griechisches Fabelwesen, welches aus Körperteilen dreier unterschiedlicher Tiere bestand, erinnerte. *M. chimaera* gehört zu den langsam wachsenden Mykobakterien und ist zur Biofilmbildung auf verschiedenen Oberflächen befähigt.

Klinische Bedeutung von *M. chimaera*-Nachweisen

Die potenzielle klinische Relevanz von *M. chimaera*-Nachweisen aus Patientenmaterialien wurde vor dem aktuellen Ausbruchsgeschehen in der Herzchirurgie kaum untersucht, da eine exakte Differenzierung dieser noch recht „neuen“ Spezies innerhalb des *M. avium-intracellulare* complex bei Nachweis aus respiratorischen Materialien nur in Ausnahmefällen durchgeführt wurde. Generell wird die Virulenz als eher niedrig eingeschätzt, und zumeist handelt es sich bei Nachweisen aus respiratorischen Sekreten am ehesten um eine Kolonisation. Ein einmaliger Nachweis von *M. chimaera* stellt also nicht *per se* eine Indikation zur umgehenden Therapie-Einleitung dar; vielmehr sollte z. B. anhand der Kriterien der American Thoracic Society (ATS) und der Infectious Diseases Society of America (IDSA) [2] überprüft werden, ob Hinweise auf das Vorliegen einer behandlungsbedürftigen atypischen Mykobakteriose vorliegen. I.d.R. ist dies bei wiederholtem Nachweis, respiratorischer Symptomatik des Patienten ohne sonstigen Keimnachweis und deutlichen Lungenstruktur-Veränderungen, die bspw. computertomografisch dokumentiert wurden, der Fall. Eine der wenigen Studien, bei der vergleichend diese Kriterien für *M. avium*, *M. chimaera* und *M. intracellulare* zur Anwendung kamen, ergab bei 448 positiv getesteten respiratorischen Patientenproben einen 28%igen Anteil von *M. chimaera*. Es fand sich dabei, dass *M. chimaera*-Nachweise seltener als die anderen beiden Spezies die ATS/IDSA-Kriterien für eine behandlungsbedürftige Infektion erfüllten, jedoch häufiger bei Patienten mit medikamentöser Immunsuppression gefunden werden konnten [3].

Eine erhöhte klinische Bedeutung von *M. chimaera* besteht bei Patienten mit Mukoviszidose oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). Es erscheint darüber hinaus wahrscheinlich, dass Organtransplantierte oder aus anderen Gründen medikamentös immunsupprimierte Patienten ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Infektionen durch *M. chimaera* aufweisen, hierzu liegen jedoch keine detaillierten Studiendaten vor.

M. chimaera bei herzchirurgisch behandelten Patienten

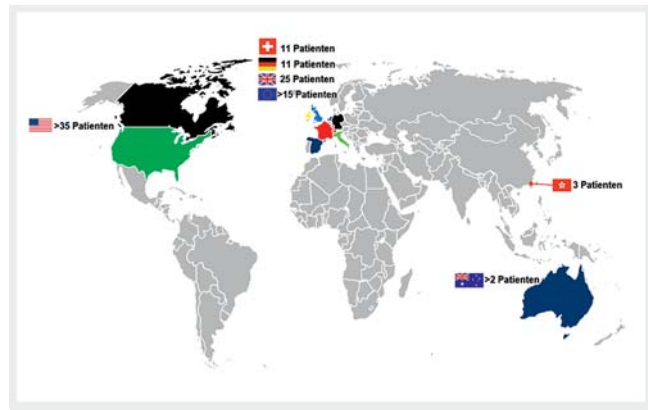
Epidemiologie und Transmission von *M. chimaera*

Im Jahr 2012 wurden bei 2 Patienten am Universitätsspital Zürich eine Blutstrominfektion und eine Prothesenendokarditis mit Nachweis von *M. chimaera* diagnostiziert [4]. Beide Patienten waren zu unterschiedlichen Zeitpunkten stationär behandelt worden und hatten keinen Kontakt zueinander. Eine Typi-

sierung des in diesem Zusammenhang ungewöhnlichen Erregers zeigte jedoch eine weitgehende molekulargenetische Identität beider Bakterienstämme, sodass eine gemeinsame Infektionsquelle wahrscheinlich erschien. Es wurde daher in Zürich eine umfangreiche Ausbruchsuntersuchung initiiert, in deren Rahmen 4 weitere Patienten mit *M. chimaera*-Infektionen identifiziert wurden. Alle Patienten waren zuvor unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine in einer kardiochirurgischen Abteilung operiert worden [5]. Detaillierte Untersuchungen ergaben den Nachweis von *M. chimaera* in Wassertanks von Thermo-regulationsgeräten (sog. Heater-Cooler-Units, HCUs), die bei Operationen mit Herz-Lungen-Maschine eingesetzt werden. Da das zur Befüllung genutzte Wasser vor Kontakt mit den HCU-Wasserreservoirs keimfrei war und eine Besiedlung mit *M. chimaera* erst nach einer gewissen Mindestverweildauer in den HCUs vorlag, wurden diese Thermoregulationsgeräte als mutmaßliche Ursache der Kontamination vermutet. Eine deutsche Arbeitsgruppe konnte bald darauf eine Kontamination von fabrikneuen HCUs der Firma Sorin (jetzt LivaNova) vom Typ 3 T nachweisen, sodass eine Verunreinigung im Rahmen des Herstellungsprozesses als Ausbruchsursache angenommen wurde [6].

HCUs verfügen i. d. R. über mehrere Kreisläufe, welche über ein gemeinsames Wasserreservoir versorgt werden. Aufgrund der entstehenden Temperatur- und Luftfeuchtigkeitsschwankungen ergibt sich die Notwendigkeit, dass die Geräte knapp über dem höchstmöglichen Wasserstand eine Be- und Entlüftungsvorrichtung haben. Über die Be- und Entlüftungen können Aerosole aus dem Gerät in die Umluft abgegeben [5] und über Lüfter im unteren Teil des Gerätes innerhalb des Operationsaales verteilt werden. Eine weitere Studie zeigte, dass nicht nur die Be- und Entlüftungsvorrichtungen der HCUs Aerosole an die Umgebung abgeben, sondern dies auch über eine nicht komplett abgedichtete Bodenplatte im oberen Teil der HCU geschieht [7]. Erregerhaltige Aerosole, die aus eingeschalteten HCUs abgegeben werden, können dabei innerhalb von Minuten im gesamten Operationssaal nachgewiesen werden [8].

Die intraoperative, Aerosol-gebundene Übertragung von *M. chimaera* aus kontaminierten HCUs auf Patienten gilt mittlerweile als erwiesen, und der Nachweis genetisch sehr ähnlicher Stämme in unterschiedlichen Ländern stützt die Hypothese der Kontamination von HCUs während des Herstellungsprozesses. Kontaminierte HCU konnten weltweit an diversen Standorten nachgewiesen werden [9, 10]. Aktuell sind international über 120 Erkrankungsfälle beschrieben, davon 11 Infektionsfälle in Deutschland (► **Abb. 1**). Aufgrund der unterschiedlichen Latenz zwischen der Operation und dem Beginn der Symptomatik von mehreren Monaten bis Jahren ist von einer größeren Zahl infizierter, aber klinisch (noch) inapparenter Patienten auszugehen [11]. In Deutschland werden Erkrankungen mit *M. chimaera* bei herzchirurgisch behandelten Patienten als nationales nosokomiales Ausbruchsgeschehen bewertet und sind nach § 6 Abs. 3 Infektionsschutzgesetz meldepflichtig (https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Aufb_MedProd/Mycobacterium_chimaera.html). In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass sich eine Erregerübertragung über mit Wasser gefüllte HCUs nicht auf *M. chi-*



► **Abb. 1** Weltweit dokumentierte Fälle von invasiven *Mycobacterium chimaera*-Infektionen in Verbindung mit vorheriger kardiochirurgischer Behandlung. Bis zum Jahresende 2018 handelte es sich um etwa 120 Patienten.

maera beschränkt, sondern auch für andere Pathogene denkbar ist. So wurde bspw. in einem im Jahr 2017 publizierten Bericht aus den USA über eine ähnliche Kontamination mit *Mycobacterium abscessus* berichtet, welche zu mehreren behandlungsbedürftigen Infektionen führte [12].

HCU-Hersteller und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) haben als infektionspräventive Maßnahme empfohlen, die HCUs außerhalb des OP-Raums zu betreiben (<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Medizinprodukte/DE/Hypothermiegeraete.html>). Diese Maßnahme wird von vielen herzchirurgischen Kliniken in Deutschland seit mehreren Jahren konsequent umgesetzt. Bedingt durch die daraus resultierende deutlich längere Schlauchleitung kommt es jedoch zu einer (zu) großen Pump- und Gerätebelastung der HCUs, sodass mehrere Hersteller nun auch komplett abgedichtete, mit einem Filtersystem ausgestattete Geräte anbieten. Das Wasser in den HCU-Tanks ist mindestens einmal wöchentlich auszutauschen. Im Rahmen dieses Wasserwechsels erfolgt auch eine Reinigung und Desinfektion des Tanks und des gesamten Systems inklusive aller Schläuche.

Bedeutung von *M. chimaera* in der Intensivmedizin

In der Intensivmedizin kommen bei der Behandlung von Patienten mittels extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) und extrakorporaler CO₂-Entfernung (ECCO₂R) ähnliche Thermoregulationsgeräte wie in der Kardiochirurgie zum Einsatz. Die ECMO wird in der pneumologischen Intensivmedizin zur Behandlung der hypoxämischen Insuffizienz bei Patienten mit schwerem akutem Lungenversagen (ARDS) sowie zur Überbrückung vor geplanter Lungentransplantation bei Kandidaten mit terminalem Lungenversagen eingesetzt [13, 14]. Eine Indikation für eine ECCO₂R kann u. a. die Behandlung des ventilatorischen Versagens bei Patienten mit akuten COPD-Exazerbationen sein [15]. Bei beiden Therapieformen kommen Thermoregulationsgeräte zum Einsatz, die ein ähnliches Funktionsprinzip wie die HCUs in der Kardiochirurgie haben. *M. chimaera* konnte auch in diesen intensivmedizinisch eingesetzten Geräten in bis zu 50% der untersuchten Einheiten nachgewiesen werden [16].

Darüber hinaus war das Mykobakterium bei einigen ECMO-Patienten im Laufe der Therapie auch vorübergehend in Bronchialaspiraten nachweisbar. Es ist derzeit unklar, ob aus diesen Befunden eine klinische Relevanz abgeleitet werden kann, zumal es sich bei diesen Thermoregulationsgeräten im Unterschied zu HCU um geschlossene Systeme handelt. Eine aktive Untersuchung auf das Vorhandensein von *M. chimaera* ist jedoch zu empfehlen, da mittels ECMO/ECCO₂R behandelte Patienten aufgrund häufig vorliegender struktureller Lungenkrankungen oder dauerhafter Immunsuppression ein besonders vulnerables Patientenkollektiv für die Entwicklung schwerwiegender Infektionen darstellen [16]. Allgemeine Komplikationen extrakorporaler Verfahren können im Zusammenhang mit der Kanülierung auftreten, ferner kommt es häufiger zu Blutungen und thromboembolischen Komplikationen sowie zu nosokomialen Pneumonien und Bakteriämien [17].

Klinik

Die korrekte Diagnosestellung einer invasiven *M. chimaera*-Infektion wird durch eine unspezifische klinische Symptomatik sowie die lange Latenz zwischen der intraoperativen Exposition und der erstmaligen Manifestation von Krankheitssymptomen erschwert. Infizierte können Monate bis Jahre asymptomatisch bleiben; die mittlere Inkubationszeit liegt bei 1,6 Jahren, kann aber bis zu 6 Jahre oder länger betragen [18]. Die häufig vorliegenden kardiopulmonalen Komorbiditäten der kardiochirurgischen Patienten erschweren es zudem, den Bezug zwischen der aktuellen Symptomatik und der vorangegangenen Exposition herzustellen.

Betroffene Patienten können unter Müdigkeit, Fieber, Nachtschweiß, Dyspnoe und Gewichtsverlust leiden [7, 19] und weisen häufig eine Kombination von mehreren dieser Krankheitszeichen auf [20, 21]. Kardiale bzw. vaskuläre Manifestationen sind ebenfalls häufig, neben Kunstklappen- und Gefäßprotheseninfektionen traten in bisher publizierten Fallserien v. a. sternale Wundinfektionen und Osteomyelitiden auf [5, 21, 22]. Weitere klinische Indizien sind eine begleitende Hepatosplenomegalie, zuvor nicht beschriebene Herzgeräusche sowie rezidivierende Haut- und Weichteilinfektionen. Laborchemisch können Blutbildveränderungen (Anämie, Leukopenie, Thrombopenie), erhöhte Infektparameter (C-reaktives Protein; CRP) und ein Anstieg der Leberwerte (Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, γ -Glutamyltranspeptidase) auftreten. OP-Charakteristika, Symptome und klinische Befunde dreier größerer publizierter Fallserien sind in ► **Tab. 1** zusammengefasst.

Es ist von großer Bedeutung, dass neben kardiovaskulären Infektionen in bis zu 30% der Fälle generalisierte, nicht kardiale Verläufe beschrieben wurden [21]. Insbesondere eine ausgeprägte Dyspnoe-Symptomatik sowie das Auftreten von Husten und/oder einer generalisierten Lymphadenopathie können Anlass für eine Vorstellung der Patienten in der Pneumologie sein. Neben retikulären pulmonalen Veränderungen in der thorakalen Bildgebung können eine lymphozytäre Alveolitis mit erhöhtem CD4-/CD8-Quotienten sowie ein erhöhtes Serumkalzium und der histologische Nachweis von nichtverkäsenden Granulo-

men in unterschiedlichen Organbiopsien zur Fehldiagnose einer Sarkoidose führen [4, 23–25]. In verschiedenen Fallberichten wurde aufgrund der initialen Verdachtsdiagnose einer Sarkoidose zunächst eine immunsuppressive Therapie begonnen, was zu einer raschen Verschlechterung des Krankheitsbildes führen kann. Typische Konstellationen, bei denen eine weitergehende diagnostische Abklärung sinnvoll sein kann, sind in der **Infobox** zusammengefasst.

Okuläre Manifestationen wie Chorioiditis, Uveitis und Endophthalmitis können ein Hinweis für disseminierte Verläufe sein [23, 26, 27]. Auch eine Hepatitis mit spezifischen histopathologischen Veränderungen scheint nach neuesten Erkenntnissen typisch für eine *M. chimaera*-Infektion zu sein [28]. Bei den bisher beschriebenen Fällen zeigte sich mit einer Gesamtsterblichkeit von bis zu 60% im Beobachtungszeitraum [20] eine sehr ungünstige Prognose. Eine explorative Überlebensanalyse der in Großbritannien diagnostizierten Fälle zeigte

INFOBOX

Anamnestiche, klinische und diagnostische Hinweise auf das Vorliegen einer invasiven *M. chimaera*-Infektion

Anamnestiche Faktoren

- Frühere herzchirurgische Operation mit Thorakotomie
- Frühere Lungentransplantation unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine

Symptomatik und klinische Zeichen

- Prothesenendokarditis
- Entzündung endovaskulärer Fremdmaterialien
- Unklares Fieber
- Gewichtsverlust
- Splenomegalie
- Hepatitis
- Chronische sternale Wundinfektionen
- Granulomatöse Entzündungsreaktionen
+ Vorliegen einer potenziellen Exposition (kardiochirurgischer Eingriff mit Thorakotomie in der Anamnese)

Infektiologische Diagnostik

- Nachweis von *M. chimaera* in der Blutkultur, Biopsie oder anderen primär sterilen Materialien
- Negative konventionelle Blutkulturen bei fieberhaftem Patienten mit Fremdkörperinfektion und passender Anamnese
- Erfolgreicher Ausschluss von Infektionen durch schwer oder gar nicht kultivierbare bakterielle Erreger wie *Bartonella*, *Brucella*, *Chlamydia*, *Coxiella*, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Tropheryma whipplei*

Weitere Hinweise auf eine potenzielle *M. chimaera*-Infektion

- Vorbestehende Diagnose einer Sarkoidose bei potenziell exponierten Patienten, welche jedoch die Diagnosekriterien für eine Sarkoidose nur unzureichend erfüllen

► **Tab. 1** Klinische Charakteristika von invasiven *Mycobacterium chimaera*-Infektionen nach vorheriger kardiochirurgischer Operation in 3 größeren, publizierten Fallserien.

Referenz	Land	Operati- ons- zeit- raum	N	Art der Opera- tionen und Häufigkeit (%)	Durchschnitt- liche Latenz bis zur Diag- nose (Jahre)	Identifizierter Infektions- häufigkeit (%)	Symptome und deren Häufigkeit (%)	Klinische Befunde und deren Häufigkeit (%)	Auffällige Laborbefunde (%)	Mor- tali- tät (%)
Appen- heimer et al. [33]	USA	Bis 2016	24	<ul style="list-style-type: none"> Herzklappen- OP: 11 (46) Aortener- satz: 7 (29) (±AKE) LVAD: 5 (21) HTX: 3 (13) ACB: 1 (4) [Mehrfachnenn- ung möglich] 	1,6 (0,1–6,3)	<ul style="list-style-type: none"> Endokarditis/ Prothesenin- fekt: 20 (83) Wundinfek- tionen: 4 (17) Infektion der LVAD-Tasche: 1 (4) 	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe	11/24 (46)
Acher- mann et al. [4] Sax et al. [5] Kohler et al. [20] Zweifel et al. [27]	Deutsch- land, Schweiz, Nieder- lande	2008– 2013	10	<ul style="list-style-type: none"> Herzklappen- OP: 6 (60) Herzklappen- OP+ACB: 1 (10) Aortenersatz (±AKE): 2 (20) Aortenersatz + Coarktiek- tomie + Duc- tusverschluss + PA-Banding: 1 (10) 	1,75 (0,4–3,3)	<ul style="list-style-type: none"> Endokarditis: 5 (50) Gefäßprothe- seninfektion: 2 (20) Myokarditis: 1 (10) 	<ul style="list-style-type: none"> Fieber: 9 (80) Dyspnoe: 8 (70) Fatigue: 8 (70) Gewichtsverlust: 7 (70) Nachtschweiß: 4 (40) Knochen Schmerzen: 4 (40) Husten: 4 (40) Schüttelfrost: 4 (40) Abdominelle Beschwerden: 3 (30) Sehstörungen: 2 (20) Übelkeit: 2 (20) Verwirrtheit: 2 (20) Kopfschmerzen: 1 (10) 	<ul style="list-style-type: none"> Splenomegalie: 8 (80) Herzinsuffizienz: 5 (50) Hepatomegalie/Hepati- tis: 4 (40) Neu aufgetretene Herz- geräusche: 4 (40) Haut- und Weichteilinfek- tionen: 3 (30) Myositis: 3 (30) Chorioideale Läsionen*: 5/5 (100) Uveitis: 3/5 (60) Papillenödem: 1/5 (20) 	<ul style="list-style-type: none"> Blutbildver- änderung: 10 (100) Anämie: 10 (100) Lymphope- nie: 10 (100) Thrombope- nie 8 (80) Leberver- er- höhung: 10 (100) CRP-Erhö- hung: 10 (100) 	5/10 (50)
Scriven et al. [21] Chand et al. [2]	England	2007– 2015	30	<ul style="list-style-type: none"> Herzklappen- OP: 21 (70) Aortener- satz: 7 (23) ACB: 2 (7) 	1,2 (0,1–5,0)	<ul style="list-style-type: none"> Endokarditis: 14 (46) Wundinfek- tionen: 2 (7) Gefäßprothe- seninfektion: 4 (13) Disseminierte nicht kardiale Infektion: 10 (33) 	<ul style="list-style-type: none"> Fieber: 24 (80) Unwohlsein: 24 (80) Gewichtsverlust: 18 (60) Arthralgien: 6 (20) Husten: 11 (37) Dyspnoe: 10 (33) Thorakale Schmerzen: 6 (20) Abdominelle Beschwerden: 3 (10) Rückenschmerzen: 2 (7) 	<ul style="list-style-type: none"> Neu aufgetretene Herz- geräusche: 9 (30) Ödeme: 6 (20) Krepitationen: 6 (20) Lymphadenopathie: 1 (3) Hepatomegalie: 6 (20) Splenomegalie: 8 (27) Sternale Wunden: 4 (13) Hautläsionen: 2 (7) Chorioiditis: 2 (7) 	<ul style="list-style-type: none"> Blutbildver- änderung: 23 (77) Lymphope- nie: 19 (63) Thrombope- nie: 14 (47) Leberver- er- höhung: 21 (70) 	18/30 (60)

Abkürzungen: AKE Aortenklappenersatz; ACB Aortoronare Koronarbypassoperation; LVAD Linksventrikuläres Unterstützungssystem, HTX Herztransplantation, CRP C-reaktives Protein, OP Operation
* 5 Patienten wurden mittels Spaltlampen-Biomikroskopie, optischer Kohärenztomografie, Fundusauto fluoreszenz und Fluoreszenzangiografie untersucht.

Hinweise für günstigere Verläufe bei jüngeren Patienten mit britischer Ethnizität, Zustand nach Mitralklappenrekonstruktionen sowie operativem Klappenersatz und niedrigerem CRP bei Diagnosestellung [21].

Eine kürzlich publizierte Studie konnte zeigen, dass die Kenntnis um die *M. chimaera*-Problematik im Zusammenhang mit kardiochirurgischen Operationen sowohl bei Ärzten als auch bei Medizinstudierenden gering ist [29]. Es ist daher davon auszugehen, dass Fälle von *M. chimaera*-Infektionen häufiger nicht korrekt als solche identifiziert werden und keine gezielte Diagnostik initiiert wird.

Mikrobiologische Diagnostik

Die Diagnostik von *M. chimaera*-Infektionen unterscheidet sich nicht grundlegend von den allgemeinen Regeln für den Nachweis von Mykobakterien, weist jedoch einige Besonderheiten auf. Liegt ein invasiv gewonnenes Material (z. B. Lungenbiopsie, explantierte Herzklappe) oder ein respiratorisches Sekret (z. B. Bronchialaspirat, bronchoalveoläre Lavage) vor, so ist es von entscheidender Bedeutung, dass dem einsendenden Kliniker bewusst ist, dass die Standard-Anforderung einer mikrobiologischen Untersuchung auf „Erreger & Resistenz“ keine Untersuchung von Mykobakterien beinhaltet. Hierfür sind eine spezielle Materialaufarbeitung sowie das Anlegen von spezifischen Agarkulturen unter deutlich verlängerten Inkubationszeiten von 6–12 Wochen erforderlich. Wie auch in der Tuberkulose-Diagnostik sollte nach Möglichkeit eine Kombination aus mehreren festen und flüssigen Kulturmedien zum Einsatz kommen, wobei als Besonderheit der kulturelle Nachweis besonders gut auf sog. Middlebrook-Agar (z. B. 7H10- oder 7H11-Middlebrook-Agar) gelingt, der nicht standardmäßig in allen mikrobiologischen Instituten vorgehalten wird. Nach eigenen Erfahrungen gelingt eine Anzucht regelhaft auch mittels Flüssigkulturen in sog. MGIT-Inkubationssystemen (MGIT, mycobacterium growth incubation tube). Kulturelles Wachstum aus Patientenmaterialien und Umgebungsproben kann meist nach einer Inkubationszeit von etwa 10–21 Tagen festgestellt werden. Eine exakte Speziesidentifizierung aus den positiven Kulturen ist mittels verschiedener PCR-basierter Methoden (z. B. GenoType NDM, Hain LifeScience; Nehren, Deutschland) oder per MALDI-TOF-Massenspektrometrie (beim Vorliegen entsprechender Datenbanken zur Mykobakterien-Analyse) möglich. Da *M. chimaera* als relativ neu beschriebene Spezies von früher eher niedriger klinischer Relevanz nicht durch alle Verfahren sicher von anderen Mykobakterien differenziert werden kann, sollte insbesondere bei Mitteilung eines Befundes als „Nachweis von *M. intracellulare*“ aus einer Patientenprobe eine Rücksprache mit dem mikrobiologischen Labor erfolgen, ob ein sicherer Ausschluss von *M. chimaera* erfolgt ist.

Zusätzlich zur kulturellen Diagnostik sollte bei invasiven Materialien immer eine molekularbiologische Untersuchung auf das Vorliegen von *M. chimaera* durchgeführt werden. Die Speziesidentifikation kann z. B. durch Sequenzierung bestimmter mykobakterieller Gene schnell und mit hoher diagnostischer Sicherheit erfolgen [30]. Wichtig ist jedoch der Hinweis, dass PCR-Systeme, die auf die Detektion des *M. tuberculosis* complex

abzielen, nicht für den Nachweis von *M. chimaera* geeignet sind und auch bei dem tatsächlichen Vorliegen einer solchen Infektion ein „falsch-negatives“ Ergebnis ergeben würden.

Besteht bei einem Patienten der Verdacht auf eine Infektion mit *M. chimaera*, ohne dass ein invasiv gewonnenes Probenmaterial zur Untersuchung vorliegt, ist die sichere Diagnostik einer solchen Infektion ungleich schwieriger. Insbesondere in der pneumologischen Praxis ist dieser Fall häufig, z. B. bei Patienten, bei denen (teilweise seit Jahren) eine mutmaßliche Sarkoidose behandelt wird, die jedoch nicht alle Diagnosekriterien erfüllt und bei der aufgrund einer früheren herzchirurgischen Exposition differenzialdiagnostisch auch eine *M. chimaera*-Infektion in Frage kommt. In solchen Fällen sollten spezielle, für den Nachweis von Mykobakterien optimierte Blutkulturmedien abgenommen werden – analog zur bakteriellen Blutkulturdiagnostik gilt hierbei, dass möglichst 3 solcher Blutkulturflaschen pro Patient gewonnen werden sollten [31]. Im deutschsprachigen Raum werden nahezu ausschließlich die Blutkultursysteme BACTEC (Becton Dickinson; Heidelberg, Deutschland) und BacT/Alert (BioMérieux; Marcy L'Étoile, Frankreich) eingesetzt; die für den Nachweis von Mykobakterien geeigneten Medien heißen „MycO Lytic“ (Becton Dickinson) bzw. „BacT/Alert MP“ (BioMérieux). Durch diese Spezialflaschen sind die früher empfohlenen, sog. „Isolator-Blutkulturen“ zum Mykobakterien-Nachweis weitgehend abgelöst worden. Die Sensitivität mykobakterieller Blutkulturen für den Nachweis von *M. chimaera* ist unzureichend evaluiert, aufgrund des Fehlens anderer geeigneter diagnostischer Tests ist sie jedoch aktuell die entscheidende Untersuchung zur Detektion dieser Mykobakteriose bei Patienten, von denen kein invasiv gewonnenes Probenmaterial vorliegt.

Zum diagnostischen Vorgehen bei Patienten, bei denen eine *M. chimaera*-Infektion differenzialdiagnostisch in Frage kommt, wurde eine gemeinsame Handlungsempfehlung von der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) publiziert (https://www.dgthg.de/upload/180713_AL-HandlungsempfehlungDGTHG-DGHM_Mycobac.pdf).

Antiinfektive Therapie

Die wissenschaftliche Evidenz zur Behandlung von *M. chimaera*-Infektionen ist gering, da aufgrund in der Vergangenheit eher niedriger Fallzahlen kaum klinische Studien vorliegen und eine Differenzierung zwischen *M. chimaera* und anderen atypischen Mykobakterien nur in seltenen Fällen vorgenommen wurde. Empfehlungen für die Therapie von *M. chimaera*-Infektionen werden daher häufig von Leitlinien zur Behandlung von Infektionen durch *M. intracellulare* oder *M. avium* abgeleitet. Eine besondere Schwierigkeit besteht darin, dass nicht sicher abgeleitet werden kann, ob ein Zusammenhang zwischen *in vitro*-Messungen zur Antibiotika-Empfindlichkeit und der tatsächlichen klinischen Erfolgswahrscheinlichkeit besteht. Bei eindeutig diagnostizierten Infektionen durch *M. chimaera* wird eine Kombinationstherapie empfohlen, die normalerweise aus Rifampicin, Ethambutol und einem Makrolid-Antibiotikum (Azithromycin

oder Clarithromycin) besteht. Bei schweren Fällen wird in der Initialphase die zusätzliche Gabe des nur parenteral verfügbaren Aminoglykosids Amikacin empfohlen. Es sollte möglichst immer eine Resistenztestung des nachgewiesenen *M. chimaera*-Stammes angestrebt werden, auch wenn diese nur in wenigen Referenzlaboren routinemäßig zur Verfügung steht. Eine kürzlich publizierte Studie mit 203 klinischen Isolaten von *M. chimaera* zeigte, dass die Antibiotika-Empfindlichkeit kaum Unterschiede im Vergleich zu *M. intracellulare* aufweist, sodass bei dem beschriebenen Therapie-Regime in den meisten Fällen von einer Wirksamkeit ausgegangen werden kann [32].

Bei Einleitung einer antimykobakteriellen Therapie sollten – analog zur Therapie der Tuberkulose – Tests zur Dokumentation wichtiger Organfunktionen, die evtl. durch die Therapie beeinträchtigt werden könnten, durchgeführt werden (z. B. augenärztliche Untersuchung vor Ethambutol-Therapie; Audiogramm vor Aminoglykosid- und Makrolid-Behandlung; EKG-Kontrollen unter Makrolid-Therapie zur Erkennung einer etwaigen QT-Zeit-Verlängerung).

Zur optimalen Therapiedauer von *M. chimaera*-Infektionen liegen keine Daten vor. Aufgrund der hohen Letalität und dem gehäuft beobachteten Auftreten sog. „breakthrough“-Mykobakteriämien bei den im Rahmen des aktuellen Ausbruchsgeschehens bisher publizierten Fällen sollte eine Mindesttherapiedauer von 12–18 Monaten nicht unterschritten werden. Manche Experten empfehlen eine lebenslange Fortführung der Therapie, da es bisher keine diagnostischen Tests oder Prognose-Scores gibt, die eine Erregereradikation mit ausreichend hoher Wahrscheinlichkeit vorhersagen können (https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/material/?mid=44559). Letztlich bleibt die Entscheidung zur Therapiedauer immer eine individuelle, die auch unter Berücksichtigung der Therapieverträglichkeit zu erfolgen hat und möglichst nach Rücksprache mit einem in der Behandlung von Mykobakterien erfahrenen infektiologischen Zentrum durchgeführt werden sollte. In jedem Fall sind während der Therapie regelmäßige Kontrollen von Blutbild, Leber- und Nierenfunktion durchzuführen, um evtl. Antiinfektiva-induzierte Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen.

Aufgrund der Fähigkeit von *M. chimaera*, Biofilme auf Fremdmaterialien zu bilden, sollte unbedingt zusätzlich zur antiinfektiven Therapie eine detaillierte Bildgebung zum Ausschluss einer Besiedlung von z. B. künstlichen Herzklappen, sonstigen endovaskulären oder intrakardialen Fremdkörpern und orthopädischen Gelenkimplantaten erfolgen. Infizierte Fremdmaterialien sollten ersetzt werden, da ansonsten eine erfolgreiche medikamentöse Erregereradikation sehr unwahrscheinlich ist.

Zusammenfassung für die Praxis

- Patienten mit früherer herzchirurgischer Operation (innerhalb oder außerhalb Europas), bei denen eine Thorakotomie durchgeführt wurde und eine Herz-Lungen-Maschine mit HCU zum Einsatz kam, sind potenziell gegenüber *M. chimaera* exponiert gewesen und könnten – auch noch Jahre nach dem Eingriff – eine klinisch relevante mykobakterielle Infektion entwickeln.

- Die weltweit beobachtete Gesamtzahl der Fälle von invasiven *M. chimaera*-Infektionen nach kardiochirurgischen Operationen (ca. 120 beschriebene Patienten) ist eher niedrig, jedoch ist von einem gewissen Anteil bisher noch nicht korrekt diagnostizierter Patienten auszugehen.
- Bei Patienten mit in den vergangenen zehn Jahren erfolgter Thorakotomie sollte ein ätiologisch unklares, fieberhaftes und über einen längeren Zeitraum bestehendes Krankheitsbild auch an eine invasive *M. chimaera*-Infektion denken lassen, besonders bei Sarkoidose-ähnlicher Symptomatik.
- Bei Erstdiagnose einer Sarkoidose sollte regelhaft eine Evaluation bez. des Vorhandenseins einer *M. chimaera*-Exposition erfolgen.
- Insbesondere Patienten mit endovaskulären Fremdmaterialien oder osteoartikulären Prothesen haben durch die Biofilm-Bildung von *M. chimaera* ein erhöhtes Risiko für invasive Infektionen.
- Biopsien oder andere primär sterile Materialien (z. B. explantierte Herzklappen) sollten bei ansonsten fehlendem Keimnachweis bei entsprechenden Patienten auch auf das Vorhandensein atypischer Mykobakterien untersucht werden. Hierzu ist die Rücksprache mit dem zuständigen mikrobiologischen Labor notwendig.
- Bei Patienten, deren klinische Symptomatik auch zu einer *M. chimaera*-Infektion passen könnte, sollten mehrere mykobakterielle Blutkulturen (spezielle Medien!) entnommen werden, da diese essenziell für die Diagnosestellung sein können.
- Patienten mit nachgewiesener *M. chimaera*-Infektion sollten über mindestens 12–18 Monate mit einer Kombinationstherapie aus einem Makrolid, Rifampicin und Ethambutol behandelt werden, ggf. in Kombination mit Amikacin und nach Möglichkeit in enger Abstimmung mit einem infektiologischen Zentrum.
- Eine invasive *M. chimaera*-Infektion, die in Zusammenhang mit einem früheren kardiochirurgischen Eingriff steht, muss an die zuständige Gesundheitsbehörde gemeldet werden.

Interessenkonflikt

F. Trudzinski hat Vortragshonorare und Reisekostenerstattungen von den Firmen Novartis, Berlin-Chemie erhalten.

R. Bals erhielt Forschungszuwendung oder Kostenerstattungen von AstraZeneca, Boeringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Grifols, Novartis, CSL Behring, German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) Competence Network Asthma and COPD (ASCONET), Wilhelm Sander Stiftung, Schwiete Stiftung, Krebshilfe, Mukoviszidose e. V. Alle ohne direkten Bezug zur Arbeit.

S. Becker hat Vortragshonorare und Reisekostenerstattungen von den Firmen Actelion Pharmaceuticals und Pfizer erhalten.

H.-J. Schäfers und U. Schlottauer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] 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
- [2] 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
- [3] Boyle DP, Zembower TR, Reddy S et al. Comparison of clinical features, virulence, and relapse among *Mycobacterium avium* complex species. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 1310–1317
- [4] Achermann Y, Rössle M, Hoffmann M et al. Prosthetic valve endocarditis and bloodstream infection due to *Mycobacterium chimaera*. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 1769–1773
- [5] Sax H, Bloemberg G, Hasse B et al. Prolonged outbreak of *Mycobacterium chimaera* infection after open-chest heart surgery. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 67–75
- [6] Haller S, Holler C, Jacobshagen A et al. Contamination during production of heater-cooler units by *Mycobacterium chimaera* potential cause for invasive cardiovascular infections: results of an outbreak investigation in Germany, April 2015 to February 2016. *Euro Surveill* 2016; 21: pii=30215
- [7] Walker J, Moore G, Collins S et al. Microbiological problems and biofilms associated with *Mycobacterium chimaera* in heater-cooler units used for cardiopulmonary bypass. *J Hosp Infect* 2017; 96: 209–220
- [8] Sommerstein R, Ruegg C, Kohler P et al. Transmission of *Mycobacterium chimaera* from heater-cooler units during cardiac surgery despite an ultraclean air ventilation system. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 1008–1013
- [9] van Ingen J, Kohl TA, Kranzer K et al. Global outbreak of severe *Mycobacterium chimaera* disease after cardiac surgery: a molecular epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 1033–1041
- [10] Zhang X, Lin J, Feng Y et al. Identification of *Mycobacterium chimaera* in heater-cooler units in China. *Sci Rep* 2018; 8: 7843
- [11] Cappabianca G, Paparella D, D'Onofrio A et al. *Mycobacterium chimaera* infections following cardiac surgery in Italy: results from a national survey endorsed by the Italian Society of Cardiac Surgery. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2018; 19: 748–755
- [12] Baker AW, Lewis SS, Alexander BD et al. Two-phase hospital-associated outbreak of *Mycobacterium abscessus*: investigation and mitigation. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 902–911
- [13] Trudzinski FC, Kaestner F, Schäfers HJ et al. Outcome of patients with interstitial lung disease treated with extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 527–533
- [14] Langer F, Aliyev P, Schäfers HJ et al. Improving outcomes in bridge-to-transplant: extended extracorporeal membrane oxygenation support to obtain optimal donor lungs for marginal recipients. *ASAIO J* 2018. doi:10.1097/MAT.0000000000000843 (published online ahead of print)
- [15] Seiler F, Trudzinski FC, Kredel M et al. Update: acute hypercapnic respiratory failure. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2017. doi:10.1007/s00063-017-0318-5 (published online ahead of print)
- [16] Trudzinski FC, Schlotthauer U, Kamp A et al. Clinical implications of *Mycobacterium chimaera* detection in thermoregulatory devices used for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), Germany, 2015 to 2016. *Euro Surveill* 2016; 21: pii=30398
- [17] Zangrillo A, Landoni G, Biondi-Zoccai G et al. A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Resusc* 2013; 15: 172–178
- [18] Ogunremi T, Taylor G, Johnston L et al. *Mycobacterium chimaera* infections in post-operative patients exposed to heater-cooler devices: an overview. *Can Commun Dis Rep* 2017; 43: 107–113
- [19] Sommerstein R, Schreiber PW, Diekema DJ et al. *Mycobacterium chimaera* outbreak associated with heater-cooler devices: piecing the puzzle together. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017; 38: 103–108
- [20] Kohler P, Kuster SP, Bloemberg G et al. Healthcare-associated prosthetic heart valve, aortic vascular graft, and disseminated *Mycobacterium chimaera* infections subsequent to open heart surgery. *Eur Heart J* 2015; 36: 2745–2753
- [21] Scriven JE, Scobie A, Verlander NQ et al. *Mycobacterium chimaera* infection following cardiac surgery in the United Kingdom: clinical features and outcome of the first 30 cases. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: 1164–1170
- [22] Chand M, Lamagni T, Kranzer K et al. Insidious risk of severe *Mycobacterium chimaera* infection in cardiac surgery patients. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 335–342
- [23] Tan N, Sampath R, Abu Saleh OM et al. Disseminated *Mycobacterium chimaera* infection after cardiothoracic surgery. *Open Forum Infect Dis* 2016; 3: ofw131
- [24] Chiesi S, Piacentini D, Salerno ND et al. Disseminated *Mycobacterium chimaera* infection after open heart surgery in an Italian woman: a case report and a review of the literature. *Infez Med* 2017; 25: 267–269
- [25] Hamad R, Noly PE, Perrault LP et al. *Mycobacterium chimaera* infection after cardiac surgery: first Canadian outbreak. *Ann Thorac Surg* 2017; 104: e43–e45
- [26] Böni C, Al-Sheikh M, Hasse B et al. Multimodal imaging of choroidal lesions in disseminated *Mycobacterium chimaera* infection after cardiothoracic surgery. *Retina* 2019; 39: 452–464
- [27] Zweifel SA, Mihic-Probst D, Curcio CA et al. Clinical and histopathologic ocular findings in disseminated *Mycobacterium chimaera* infection after cardiothoracic surgery. *Ophthalmology* 2017; 124: 178–188
- [28] Shafizadeh N, Hale G, Bhatnagar J et al. *Mycobacterium chimaera* hepatitis: a new disease entity. *Am J Surg Pathol* 2019; 43: 244–250
- [29] Ortiz-Martinez Y, Galindo-Regino C, Salcedo-Rodriguez E et al. Analysis of awareness and knowledge about *Mycobacterium chimaera* invasive infections among doctors and medical students. *J Hosp Infect* 2019; 101: 361–362
- [30] Acosta F, Perez-Lago L, Ruiz Serrano MJ et al. Fast update of undetected *Mycobacterium chimaera* infections to reveal unsuspected cases. *J Hosp Infect* 2018; 100: 451–455
- [31] Kasperbauer SH, Daley CL. *Mycobacterium chimaera* infections related to the heater-cooler unit outbreak: a guide to diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 2018. doi:10.1093/cid/ciy789 (published online ahead of print)
- [32] Maurer FP, Pohle P, Kernbach M et al. Differential drug susceptibility patterns of *Mycobacterium chimaera* and other members of the *Mycobacterium avium-intracellulare* complex. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25: 379. e371–e377
- [33] Appenheimer A, Diekema D, Berriel-Cass D et al. *Mycobacterium chimaera* outbreak response: experience from four US healthcare systems. Vortrag auf der IDWeek. 2016. Online verfügbar unter: <https://idsaconfex.com/idsa/2016/webprogram/Paper60925.html>