

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Goebeler

**Retrospektive Analyse kutaner Mykobakteriosen im Zeitraum
zwischen 1998 und 2018 am Würzburger Universitätsklinikum und
der Missioklinik Würzburg**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Christina Sickenberger
aus Aschaffenburg

Würzburg, Mai 2020

Referentin: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Annette Kolb-Mäurer

Korreferent: Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Christoph Schoen

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 18. November 2020

Die Promovendin ist Zahnärztin.

Meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Definition Mykobakterien.....	1
1.2 <i>Mycobacterium marinum</i>	2
1.3 Weitere nichttuberkulöse Mykobakterien	5
1.4 <i>Mycobacterium leprae</i> und <i>Mycobacterium tuberculosis</i> -Gruppe	8
2. Zielsetzung der Studie	11
3. Material und Methoden	12
3.1 Studiendesign	12
3.2 Patientenkohorte.....	13
3.3 Datenerfassung.....	13
3.4 Statistische Methoden.....	14
4. Ergebnisse	15
4.1 Patientendaten.....	15
4.1.1 Geschlecht und Nationalität	17
4.1.2 Alter	18
4.1.3 Prädisposition	19
4.2 Infektionsquelle und Zeitraum der Infektion	20
4.3 Lokalisation der Infektion, Organbeteiligung	21
4.4 Klinisches Erscheinungsbild und subjektive Symptome.....	23
4.5 Dermatohistopathologie und mikrobiologischer Erregernachweis.....	25
4.6 Therapieart und -dauer	31
4.7 Therapieerfolg.....	38
4.8 Rezidiv	39
4.9 Differentialdiagnosen	40
5. Diskussion	42

5.1 Aktuelle Studienlage zur kutanen Mykobakteriose.....	42
5.2 Patientenkohorte, Klinik und Diagnostik.....	45
5.3 Therapie.....	54
5.4 Studiendesign und Methodik.....	58
5.5 Fazit.....	60
6. Zusammenfassung.....	62
7. Literaturverzeichnis	64
8. Abbildungsverzeichnis	73
9. Tabellenverzeichnis	74
10. Abkürzungsverzeichnis	75
11. Danksagung	

1. Einleitung

1.1 Definition Mykobakterien

Mykobakterien sind schwach grampositive, unbewegliche und obligat aerobe Stäbchen. Charakteristisch ist ihre Säurefestigkeit, welche für die mikroskopische Differenzierung spezielle Färbemethoden wie die Ziehl-Neelsen-Färbung erfordert [Peters et al. 2016, Cook et al. 2009]. Die Vorsilbe „Myko“ lässt auf eine Relation zu Pilzen schließen, basiert allerdings auf einem dem Schimmelpilz analogen Wachstum auf flüssigen Nährmedien. Dieses Wachstum liegt in der hydrophoben, lipidreichen Zellwand begründet [Alugupalli et al. 1995], welche ursächlich für die Antibiotika- und Desinfektionsmittelresistenz sowie für die Adhäsionsfähigkeit und Aerosolierung der Mykobakterien ist [Falkinham 2009]. Es handelt sich um fakultativ bzw. im Falle von *Mycobacterium (M.) leprae* um obligat intrazelluläre Krankheitserreger, die zur Persistenz in den Makrophagen des Wirtsorganismus befähigt sind. Diese Eigenschaft limitiert die Auswahl möglicher Therapeutika [Barrow 2001, Alves et al. 2004].

Grundsätzlich können humanpathogene Mykobakterien jedes Organ des Menschen infizieren, am häufigsten sind jedoch Lunge, Haut und Weichgewebe betroffen [Franco-Paredes et al. 2018].

Die Einordnung der Mykobakterien erfolgt im Wesentlichen in 3 Gruppen: die Spezies des *M. tuberculosis*-Komplexes, *M. leprae* sowie die nichttuberkulösen Mykobakterien (NTM). Letztere werden im englischen Sprachraum auch als „mycobacteria other than tuberculosis“ (MOTT) bezeichnet [Rahman et al. 2017]. Sie kommen ubiquitär in der Umwelt vor und besiedeln als opportunistische Erreger Menschen und Tiere [Falkinham 2009]. Gegenwärtig umfassen sie über 170 Arten [Sebastian et al. 2018]. Die Klassifizierung nichttuberkulöser Mykobakterien entsprechend der Wachstumsgeschwindigkeit und Pigmentbildung ihrer Kolonien beschreiben die 4 Runyon-Gruppen (Tabelle 1) [Lamb und Dawn 2014]. Weiterhin kann eine Differenzierung in schnell und langsam wachsende Erreger erfolgen [Koh et al. 2002]. Die weltweite Inzidenz von NTM-Infektionen ist aufgrund von Infektionskrankheiten (z.B. HIV/AIDS) sowie einer vermehrten Gabe von Immunsuppressiva und Entzündungshemmern wie z.B. TNF- α -Inhibitoren steigend [Peters et al. 2016]. Die

Behandlung erfolgt im Allgemeinen antibiotisch, therapeutische Leitlinien existieren bis heute jedoch nicht [Emmerich et al. 2019].

Tabelle 1: Einordnung nichttuberkulöser Mykobakterien gemäß der Runyon-Klassifikation. Langsam wachsend: Zeitraum der Koloniebildung > 7 Tage; schnell wachsend: Zeitraum der Koloniebildung ≤ 7 Tage. Modifiziert nach Lamb und Dawn [Lamb und Dawn 2014].

Runyon-Gruppe	Pigmentbildung	Wachstumsgeschwindigkeit	Erreger
I	Photochromogen (Pigmentbildung unter Lichtexposition)	Langsam wachsend	<i>M. marinum</i> <i>M. kansasii</i>
II	Skotochromogen (Pigmentbildung ohne Lichtexposition)	Langsam wachsend	<i>M. scrofulaceum</i> <i>M. xenopi</i> <i>M. szulgai</i>
III	Nichtchromogen (keine Pigmentbildung)	Langsam wachsend	<i>M. ulcerans</i> <i>M. avium-intracellulare</i> -Komplex <i>M. haemophilum</i> <i>M. malmoense</i>
IV	-	Schnell wachsend	<i>M. chelonae</i> <i>M. fortuitum</i> <i>M. wolinskyi</i> <i>M. abscessus</i>

1.2 *Mycobacterium marinum*

M. marinum gehört zu den nichttuberkulösen Mykobakterien und stellt im mitteleuropäischen Raum die häufigste kutane Infektion innerhalb dieser Gruppe dar. Es lässt sich in kontaminierten Gewässern finden, unter anderem in häuslichen Aquarien oder Gartenteichen, kann aber auch über den direkten Kontakt zu Fischen übertragen werden [Peters et al. 2016].

Das langsam wachsende *M. marinum* befällt beim Menschen bevorzugt die Haut und überwiegend die oberen Extremitäten. Grund hierfür ist zum einen sein bevorzugtes Wachstum in kühlen Arealen (die optimale Wachstumstemperatur von *M. marinum* liegt zwischen 30 und 32 °C), zum anderen kommt es in dieser Körperregion vermehrt zu Wasserkontakt und Hautverletzungen, welche dem Erreger als Eintrittspforte dienen [Bonamonte et al. 2013, Nenoff et al. 2011]. Direkte Übertragungen von Mensch zu Mensch sind, ebenso wie bei anderen NTM-Infektionen, nicht bekannt [Aubry et al. 2017].

Erstmals wurde *M. marinum* 1926 von Aronson aus Salzwasserrfischen isoliert [Aronson 1926]. Linell und Norden beschrieben die ersten humanen *M. marinum*-Infektionen im Jahre 1951. Dabei handelte es sich um ein Kollektiv aus 80 Patienten, die granulomatöse Hautläsionen aufwiesen, deren Auftreten in zeitlichem Zusammenhang mit Schwimmbadbesuchen stand. Basierend auf diesen Lokalbefunden entwickelte sich der Terminus „Schwimmbadgranulom“. Inzwischen haben Schwimmbäder als Quelle für Infektionen mit *M. marinum* keine Relevanz mehr, was auf die heutigen Hygienemaßnahmen zurückzuführen ist. Swift und Cohen beschrieben 1962 den ersten Fall einer auf einem kontaminierten Zierfischaquarium beruhenden *M. marinum*-Infektion beim Menschen [Bhatty et al. 2000].

Das klinische Bild einer *M. marinum*-Infektion ist geprägt von hyperkeratotischen, livid-roten Papeln, Knoten oder Plaques. Die überwiegend lokalisiert auftretende Infektion kann Ulzerationen, schmerzhafte Schwellungen und eine reduzierte Mobilität des exponierten Areals bedingen [Nenoff et al. 2011]. Eine sporotrichoide, entlang der proximalen Lymphbahnen gerichtete Ausbreitung der Effloreszenzen weisen 25 % der Infektionen auf. In 20-40 % der Fälle greift die Entzündung auf tiefe Strukturen über und ruft beispielsweise eine Tendovaginitis, Osteomyelitis oder Arthritis hervor [Aubry et al. 2017]. Disseminierte Verlaufsformen sind selten und wurden bisher nur bei immunsupprimierten Patienten beobachtet.

Wegweisend für das diagnostische Prozedere ist zunächst eine detaillierte Anamneseerhebung. Betroffene berichten meist von einer Hautverletzung sowie einem aquatischen Kontakt, z. B. bei der Reinigung eines Zierfischaquariums [Aubry et al. 2017, Peters et al. 2016].

Bei Verdacht auf eine *M. marinum*-Infektion wird eine Probenbiopsie aus der mutmaßlich infizierten Läsion gewonnen [Peters et al. 2016] und histologisch untersucht. Der Befund kann, abhängig vom Alter der Läsion, unspezifische akute oder chronische Entzündungsinfiltrate sowie nicht-verkäsende Granulome mit mehrkernigen Riesenzellen oder seltener Langhans'sche Riesenzellen aufweisen. Eine granulomatöse Entzündung ist in etwa zwei Drittel aller Fälle zu beobachten, beweist jedoch eine kutane Mykobakteriose noch nicht. Das Anfärben säurefester Stäbchen mithilfe der Ziehl-Neelsen-Färbung gelingt in nur 30 % der Fälle [Nenoff et al. 2011, Aubry et al. 2017]. Die größte diagnostische Bedeutung kommt der mikrobiologischen Untersuchung der Biopsie zu. Kulturell lässt sich *M. marinum* in 70-80 % der Fälle nachweisen. Die hierfür nötige Inkubationsdauer liegt zwischen einer

und 6 Wochen. Um andere NTM-Infektionen ausschließen zu können, sollte die Gewebeprobe zusätzlich bei 37 °C inkubiert werden. Auch die Polymerasekettenreaktion (PCR) kann zur Detektion des Erregers dienen, erlaubt jedoch keine Differenzierung zwischen *M. marinum* und *M. ulcerans* [Emmerich et al. 2019]. Tønjum et al. konnten mithilfe mikrobiologischer Untersuchungsmethoden eine enge genetische Verwandtschaft dieser beiden Spezies sowie mit dem Erreger *M. tuberculosis* aufzeigen [Tonjum et al. 1998].

Eine Resistenztestung ist nicht zwingend erforderlich, sollte allerdings nach einem therapeutischen Misserfolg stets durchgeführt werden [Griffith et al. 2007].

In der Literatur wurden wiederholt *M. marinum*-Fälle mit verzögerter Diagnosestellung beschrieben, die auf einem unspezifischen klinischen Erscheinungsbild und damit einem fehlenden klinischen Verdacht beruhten. Aber auch die durch einen schmerzlosen und subakuten oder chronischen Krankheitsverlauf bedingte späte Konsultation des Arztes kann ursächlich für die Verzögerung sein [Aubry et al. 2017, Amrami et al. 2003].

Bei oberflächlichen Hautveränderungen stellt die Monotherapie mit einem Antibiotikum meist eine suffiziente Behandlungsform dar, während disseminierte und in tiefere Strukturen reichende Infektionen einer Kombinationstherapie bedürfen. Chirurgische Interventionen sind hierbei nicht obligat [Bhatty et al. 2000]. Als effektive Monotherapeutika werden Clarithromycin, Minocyclin, Doxycyclin sowie Trimethoprim/Sulfamethoxazol beschrieben. Mehrfachtherapien können aus Clarithromycin oder Rifampicin kombiniert mit Ethambutol (EMB) bestehen. Die Therapie mit Doxycyclin erwies sich gelegentlich als unzureichend. Die Therapiedauer von *M. marinum*-Infektionen beträgt im Mittel etwa 14 Wochen, differiert im Einzelfall dennoch häufig [Krooks et al. 2018, Wu et al. 2012]. Erfolglose Behandlungen wurden bisher in erster Linie bei Infektionen tiefer Strukturen beobachtet [Griffith et al. 2007]. Eine spontane Ausheilung der Läsionen ist möglich, kann aber bis zu mehrere Jahre benötigen [Aubry et al. 2017].

Differentialdiagnostisch sind Sarkoidose, Sporotrichose und Xanthogranulome von einer *M. marinum*-Infektion abzugrenzen [Peters et al. 2016].

1.3 Weitere nichttuberkulöse Mykobakterien

Weitere Spezies, die der Gruppe der langsam wachsenden Mykobakterien zugeordnet werden, sind unter anderem *M. ulcerans*, *M. haemophilum*, *M. avium*, *M. scrofulaceum*, *M. malmoense*, *M. xenopi*, *M. szulgai* und *M. kansasii*.

M. ulcerans ruft das Buruli-Ulkus hervor, eine nekrotisierende Infektion von Haut und Weichgewebe. Es stellt nach *M. tuberculosis* und *M. leprae* die dritthäufigste mykobakterielle Infektion immunkompetenter Patienten dar, wobei primär Kinder betroffen sind [Johnson et al. 2005]. *M. ulcerans* kann in fortgeschrittenem Stadium auch Knochen und Gelenke befallen. Es produziert das Exotoxin Mykolakton, das die Apoptose zahlreicher Zellen induziert und eine immunsuppressive Wirkung zeigt [O'Brien et al. 2019]. Sein Infektionsweg ist nicht hinreichend bekannt, eine Inokulation des Erregers aus kontaminierten Gewässern und Böden in die verletzte Haut gilt als wahrscheinlich. Zudem werden Insekten als mögliche Infektionsquelle diskutiert [van der Werf et al. 1999]. Wie *M. marinum* befällt auch *M. ulcerans* vornehmlich die Extremitäten. Initial besteht das klinische Bild aus subkutanen Knoten, Papeln oder Plaques. Im Verlauf entwickeln die Patienten ein zumeist schmerzloses Ulkus mit unterminierenden Rändern [Johnson et al. 2005]. Als diagnostische Mittel eignen sich die kulturelle und histopathologische Untersuchung von Abstrichen und Gewebe [Bretzel et al. 2007]. Ein schnelleres Nachweisverfahren mit einer höheren Sensitivität ist die PCR [Sizaire et al. 2006]. Die World Health Organization (WHO) empfiehlt seit 2004 eine antibiotische Kombinationstherapie aus Rifampicin und Streptomycin über einen Zeitraum von 8 Wochen [WHO 2004]. Klinische Studien konnten eine geringere Rezidivrate nach antibiotischer Therapie feststellen als nach alleiniger chirurgischer Behandlung [Chauty et al. 2007].

M. haemophilum befällt insbesondere Kinder, die oftmals eine zervikofaziale Lymphadenitis entwickeln, sowie Immunsupprimierte. Als mögliche Quelle wird Wasser diskutiert [Lindeboom et al. 2015]. Ebenso wie *M. marinum* infiziert auch *M. haemophilum* bevorzugt die Extremitäten. Auch die Symptomatik weist Parallelen zu der einer *M. marinum*-Infektion auf und besteht aus multiplen erythematösen Knoten, Papeln oder Plaques, die schmerzhaft sind und zu einer Abszedierung oder Ulzeration führen können. Sporotrichoide Verlaufsformen finden sich nur selten. Histopathologisch ist eine granulomatöse Entzündung mit einer Vielzahl säurefester

Stäbchen kennzeichnend. Im Rahmen der Kultivierung bedarf *M. haemophilum* einer Wachstumstemperatur von nur 28-30°C sowie der Zugabe von Eisen. Therapeutisch ist eine Kombinationstherapie etabliert, die beispielsweise aus Clarithromycin, Ciprofloxacin und Rifamycin besteht und über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten durchgeführt wird [Lindeboom et al. 2011, Seitz et al. 2008].

M. avium lässt sich unter anderem in Böden, Gewässern und Hausstaub isolieren und wird gemeinsam mit *M. intracellulare* unter dem Begriff „*mycobacterium avium* complex“ (MAC) zusammengefasst [Ichiki et al. 1997]. MAC-Infektionen können superfizielle kutane Läsionen, aber auch Abszedierungen, Lymphadenitiden oder Osteomyelitiden hervorrufen [Kasperbauer und Daley 2008]. Pulmonale Manifestationen und bei HIV-positiven Patienten auftretende disseminierte Verlaufsformen sind am häufigsten zu beobachten. Infektionen, die ausschließlich die Haut betreffen, treten hingegen seltener auf. Auch *M. avium* kann Kinder infizieren und eine zervikofaziale Lymphadenitis verursachen [Ichiki et al. 1997]. Ein kulturelles Wachstum des Bakteriums kann noch bei Temperaturen von 45 °C erfolgen und bis zu 8 Wochen benötigen [Noguchi et al. 1998, Sugita et al. 2000], weshalb die PCR das schnellere Nachweisverfahren darstellt [Ichiki et al. 1997]. Chirurgische Interventionen in Verbindung mit der Gabe eines Makrolidantibiotikums sowie eines Tuberkulostatikums werden in der Literatur als effektive Therapie beschrieben, wobei mindestens 2 Präparate zum Einsatz kommen sollten. Im Allgemeinen wird eine Therapiedauer von 6 bis 12 Monaten empfohlen [Kasperbauer und Daley 2008].

Die schnell wachsenden Mykobakterien, zu denen unter anderem *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. wolinskyi* und *M. mageritense* gehören, werden in der englischen Literatur auch als „rapidly growing mycobacteria“ (RGM) bezeichnet. Sie zeigen ein kulturelles Wachstum innerhalb von 3 bis 7 Tagen [Falkinham 2009], wobei sich oftmals nur das Vorliegen einer RGM-Infektion feststellen lässt. Erst mittels PCR kann der spezifische Keim nachgewiesen werden [Fowler und Mahlen 2014]. Die Therapie richtet sich nach dem jeweiligen Erreger, der Resistenzbestimmung sowie der Immunitätslage des Patienten [Santos Lima et al. 2013]. Einige der RGM (*M. chelonae*, *M. abscessus* und *M. fortuitum*) weisen Resistenzen gegenüber Erstlinien-Tuberkulostatika wie Isoniazid, Rifampin und EMB auf [Franco-Paredes et al. 2018].

M. fortuitum verursacht Infektionen von Haut und Weichgewebe sowie von Knochen und Gelenken und befällt dabei immunsupprimierte wie auch immunkompetente Patienten [Philips et al. 2014]. Es lässt sich in Böden und Gewässern finden [Quinones et al. 2010] und zeigt, verglichen mit anderen NTM, eine hohe Resistenz gegenüber Chlorierungsmaßnahmen [Le Dantec et al. 2002]. Die Übertragung erfolgt durch direkte Inokulation des Keims aus der Umwelt, aber auch nosokomiale Infektionen sind möglich. Die Hautläsionen können schmerzhaft sein. Die Gabe von mindestens 2 Antibiotika über einen Zeitraum von 4 bis 6 Monaten wird empfohlen. Bei ausgedehnten Infektionen sowie fehlender Wirksamkeit der Antibiotika sind chirurgische Interventionen sinnvoll [Philips et al. 2014].

M. chelonae führt häufiger zu disseminierten Infektionsformen als *M. fortuitum* [Misch et al. 2018]. Diese treten vorrangig bei Immunsupprimierten auf und rufen Erytheme, Knoten, Abszesse und Ulzerationen hervor. *M. chelonae*-Infektionen können durch Hautverletzungen entstehen sowie iatrogene Ursachen haben und beispielsweise auf Liposuktionen oder Katheterisierungen zurückgeführt werden. Die optimale Wachstumstemperatur von *M. chelonae* liegt bei 28-30 °C [Ichihara et al. 2014]. Monotherapien gelten als adäquate Behandlung oberflächlicher Hautinfektionen, bei schweren Verlaufsformen sowie einem Befall tiefer Strukturen wird eine Kombinationstherapie über einen Zeitraum von mindestens 4 bis 6 Monaten präferiert [Griffith et al. 2007].

M. abscessus infiziert Haut und Weichgewebe, vermag aber auch progressiv verlaufende pulmonale Erkrankungen auszulösen. Da der Erreger eine Desinfektionsmittelresistenz aufweist, gehen Infektionen insbesondere mit chirurgischen Eingriffen einher. Zudem können kosmetische Verfahren (z.B. Mesotherapien), Tätowierungen und Akupunkturen ursächlich sein. Klinisch entwickeln sich schmerzhafte Knoten, erythematöse Papeln und Abszesse. Aufgrund seiner Antibiotikaresistenz stellt *M. abscessus* eine therapeutische Herausforderung dar. Empfohlen wird die Gabe eines Makrolidantibiotikums in Kombination mit Amikacin und Cefoxitin. Ergänzend können chirurgische Interventionen sinnvoll sein [Griffith et al. 2007, Lee et al. 2015].

M. wolinskyi wurde erstmals 1999 mithilfe der 16S rRNA-Sequenzierung detektiert [Bossart et al. 2016]. Eine Infektion kann Suppurationen und Gewebnekrosen zur

Folge haben. Die wenigen in der Literatur beschriebenen Fälle betreffen Haut und Weichgewebe, Knochen und Gelenke [Dupont et al. 2016] und resultieren aus posttraumatischen Läsionen, chirurgischen Eingriffen sowie kosmetischen Prozeduren. Eine Dissemination auf tiefere Strukturen ist möglich [Jeong et al. 2012, Bossart et al. 2016]. Der Erreger lässt sich nur selten aus der Umwelt isolieren. In einer Fallstudie ist der nosokomiale Ausbruch von *M. wolinskyi*-Infektionen nach herzchirurgischen Eingriffen beschrieben. Betroffen waren 6 Patienten in einem Zeitraum von 3 Jahren [Nagpal et al. 2014].

M. mageritense wurde erstmalig 1997 von Domenech et al. beschrieben und ist genetisch eng verwandt mit dem Erreger *M. fortuitum*. Im Unterschied zu diesem ist ein kulturelles Wachstum von *M. mageritense* auch bei hohen Temperaturen von bis zu 45°C möglich [Domenech et al. 1997]. Bis heute existieren nur wenige Fallberichte über diese Spezies. Kutane und pulmonale *M. mageritense*-Infektionen wurden beschrieben, ebenso wie hämatogene Ausbreitungen des Erregers. In der Literatur wurde von Patienten berichtet, die sich beispielsweise im Rahmen von Katheterisierungen und Operationen infizierten [Okabe et al. 2018]. Zwei weitere Fälle mit kutaner Manifestation ließen sich auf kosmetische Behandlungen in einem Nagelstudio zurückführen. Der Erreger wurde aus dem für Fußbäder genutzten Wasser isoliert. Gira et al. folgerten aus den Ergebnissen von Antibiotika-Resistenzbestimmungen, dass die gegen *M. fortuitum* angewendeten Agenzien auch bei *M. mageritense*-Infektionen wirksam eingesetzt werden können [Gira et al. 2004].

1.4 *Mycobacterium leprae* und *Mycobacterium tuberculosis*-Gruppe

Die Tuberkulose ist eine weltweit existierende Erkrankung, die durch eine Infektion mit dem *M. tuberculosis*-Komplex hervorgerufen wird und in 1-2 % aller Fälle die Haut betrifft. Die Mehrzahl der in Deutschland erfassten Infektionen lässt sich auf das Bakterium *M. tuberculosis* zurückführen. Weitere Spezies, die diesem Komplex angehören und Hauterkrankungen verursachen, sind *M. africanum*, *M. bovis*, *M. caprae* und *M. canetti* [Peters et al. 2016].

Eine kutane Infektion erfolgt entweder exogen, das heißt über die direkte Inokulation des Erregers in die Haut, oder endogen, z.B. durch eine hämatogene oder lymphogene Dissemination einer bereits bestehenden Tuberkulose.

Mögliche Effloreszenzen sind Papeln, verruköse Plaques, eitrige Knoten sowie chronische Ulzerationen [Santos et al. 2014b].

Klinisch kann zwischen einer multibazillären Tuberkulose, bei der die Hautläsion eine hohe Keimzahl aufweist (beispielsweise bei direkter Inokulation), und der paucibazillären Form mit einer geringeren Keimzahl (z.B. Lupus vulgaris) differenziert werden.

Aufgrund der klinischen Diversität der Hauttuberkulose ist die Diagnosestellung oftmals schwierig. Sie besteht aus der histopathologischen Analyse einer Hautbiopsie (tuberkuloides Granulom mit zentral verkäsender Nekrose) und der Untersuchung auf säurefeste Stäbchen. Letztere lassen sich bei einer multibazillären Tuberkulose häufiger finden als bei der paucibazillären Form. Den maßgeblichen Nachweis erbringt die Kultur, die zudem eine Resistenztestung ermöglicht. Aufgrund der langsamen Vermehrung von *M. tuberculosis* kann das kulturelle Wachstum bis zu 6 Wochen benötigen. Auch die PCR stellt ein diagnostisches Mittel dar, erweist sich bei der paucibazillären Tuberkulose jedoch als schwierig. Weiterhin können immunologische Testmethoden wie der Interferon-Gamma-Release Assay (IGRA) oder Tuberkulin-Hauttest (Tine-Test) zum Einsatz kommen [Peters et al. 2016]. Hierbei gilt zu beachten, dass der Tuberkulintest bei NTM-Infektionen infolge möglicher Kreuzreaktionen falsch-positiv ausfallen kann. Dies gilt auch für den IGRA, welcher bei Infektionen mit *M. marinum*, *M. gastri*, *M. kansasii*, *M. riyadhense*, *M. flavescens*, *M. szulgai* und *M. leprae* ein positives Ergebnis liefern kann [Wang et al. 2016, Kaneko et al. 2014].

Bei Verdacht auf eine Infektion muss zudem eine systemische Form der Tuberkulose anhand der Anamnese, des klinischen Bildes, der Entzündungsparameter, einer Röntgen-Thorax-Aufnahme sowie der mikrobiologischen Untersuchung des Sputums ausgeschlossen werden [Peters et al. 2016].

Die Hauttuberkulose wird mittels einer Kombinationstherapie über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten behandelt, bei der die Antibiotika Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und EMB Anwendung finden [Santos et al. 2014a].

Die Lepra ist in Deutschland eine Erkrankung mit geringer Prävalenz [Kasang et al. 2020]. Sie kommt vorzugsweise in Gebieten Südostasiens, Afrikas und Südamerikas vor. Der Erreger *M. leprae* kann bei engem Körperkontakt über Tröpfchen- oder Schmierinfektion, seltener über Bagatellverletzungen der Haut übertragen werden.

Lepra-Infektionen lassen sich vorwiegend in 3 Erscheinungsformen unterteilen: die multibazilläre bzw. lepromatöse Lepra, die paucibazilläre bzw. tuberkuloide Lepra sowie die intermediäre bzw. Borderline-Lepra [Arbeitskreis Blut 2016, Schöffel et al. 2018].

Kardinalzeichen der multibazillären Lepra stellen knotige Infiltrate, die Leprome, dar. Weiterhin können Maculae, Papeln und Plaques entstehen, die zumeist eine symmetrische Verteilung aufweisen [Schöffel et al. 2018]. Sensorische und motorische Störungen sowie eine Verdickung peripherer Nerven sind möglich [Sticht-Groh und Bretzel 1997]. Häufig finden sich die Läsionen im Gesicht und an den Extremitäten, wärmere Hautareale sind hingegen meist nicht betroffen. Die Infektion kann sich auf die Augen und Nase ausweiten und bei schweren Verläufen bis zur Erblindung führen [Lastória und Abreu 2014]. Bei der paucibazillären Lepra zeigen Betroffene anuläre Plaques oder Maculae, die zentral abheilen [Burchard 2006, Lastória und Abreu 2014]. Die intermediäre Lepra liegt hinsichtlich ihrer Symptomatik zwischen der multi- und paucibazillären Lepra und kann sich zu einer der beiden Formen entwickeln.

Destruktionen der Nerven können auch ohne Beteiligung der Haut auftreten [Burchard 2006].

Im Gegensatz zu allen anderen Mykobakterien ist *M. leprae in vitro* nicht kultivierbar, weshalb die Diagnose zumeist anhand des klinischen Erscheinungsbildes gestellt wird [Schöffel et al. 2018].

Die Behandlung der Lepra ist standardisiert und wird, wie auch bei der Hauttuberkulose, mittels einer Mehrfachtherapie durchgeführt. Diese besteht aus Dapson und Rifampicin oder aus Dapson, Rifampicin und Clofazimin [Guragain et al. 2017].

Eine Verbesserung der Lebensbedingungen sowie regelmäßige klinische Kontrollen von Betroffenen und Kontaktpersonen stellen Präventivmaßnahmen dar [Walsh et al. 2015, Schöffel et al. 2018].

2. Zielsetzung der Studie

Diese Arbeit widmet sich der retrospektiven Analyse von an einer kutanen Mykobakteriose erkrankten Patienten, die sich an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg oder in der Fachabteilung für Tropenmedizin der Missioklinik Würzburg vorgestellt haben. Berücksichtigt wurden Fälle in dem Zeitraum zwischen 1998 bis 2018.

Verschiedene Parameter wie Geschlechts- und Altersstruktur, Übertragung, Lokalisation und zeitlicher Verlauf der Infektion, Symptomatik, diagnostische Maßnahmen, Therapieformen, -dauer und -erfolg sowie möglicherweise im Verlauf aufgetretene Rezidive und erwogene Differentialdiagnosen werden untersucht. Zudem wird analysiert, ob und gegebenenfalls wie eine Immunsuppression den Verlauf und die Therapie beeinflusst haben könnte. Der Schwerpunkt der Studie liegt in der Untersuchung des Schwimmbadgranuloms mit dem Erreger *M. marinum*.

Zu kutanen Mykobakteriosen lassen sich in der Literatur meist lediglich Fallberichte und nur wenige Fallserien finden. Ein möglicher Grund hierfür dürfte die in westlichen Ländern eher geringe Inzidenz mykobakterieller Infektionen sein. Für die USA beispielsweise wird diese – bezogen auf *M. marinum* – mit 0,27 Fällen pro 100.000 Einwohner, für Frankreich mit nur 0,04 Fällen pro Jahr und 100.000 Einwohner angegeben [Bonamonte et al. 2013]. Angaben für Deutschland lassen sich in der Literatur nicht finden.

Mithilfe dieser Analyse sollen am Universitätsklinikum Würzburg und an der Missioklinik Würzburg betreute Fälle kutaner Mykobakteriosen charakterisiert und vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur erörtert werden.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Es wurden anhand einer retrospektiven Aufarbeitung Daten zur Anamnese, zum mutmaßlichen Infektionsweg, zur klinischen Morphe und Verteilung sowie zur Diagnose und zu den durchgeführten Therapien erhoben und ausgewertet.

Die konkreten Parameter der Auswertung lauteten:

- Geschlecht
- Alter bei Erstvorstellung (in Jahren)
- Nationalität
- Infektionszeitpunkt bzw. Beginn der Symptome
- Infektionsquelle
- Symptomatik
- Lokalisation der Infektion
- Organbeteiligung
- Vorliegen einer krankheitsbedingten, medikamentösen oder anderweitigen Immunsuppression
- Erregernachweis (Histologie, kultureller Nachweis, molekulardiagnostischer Nachweis)
- Vorliegen einer (latenten) Tuberkulose mittels IGRA- oder Tine-Test
- Zeitraum zwischen dem Beginn erster Symptome und der Diagnosestellung
- Art der Therapie, Therapiedauer und -erfolg; ambulante versus stationäre Behandlung
- Auftreten von Rezidiven
- differentialdiagnostische Überlegungen

Der Therapieerfolg der Patienten wurde anhand folgender Kategorien ermittelt:

- | | |
|-------------------------|---|
| 1. Abheilung: | vollständiges Ausheilen aller Läsionen |
| 2. Partielle Remission: | Rückbildung der Läsionen um mindestens 50 % |
| 3. Stable Disease: | Rückgang der Läsionen um weniger als 50 %
bzw. kein Fortschreiten der Erkrankung |
| 4. Progress: | Zunahme der Läsionen um mehr als 50 % oder |

- | | |
|-----------------------|---|
| | Auftreten neuer Läsionen |
| 5. Lost to follow-up: | keine Wiedervorstellung im Verlauf der Therapie |

3.2 Patientenkohorte

Die zu untersuchenden Fälle wurden anhand des jeweiligen Erregers in 4 Gruppen unterteilt:

Infektionen mit

1. *M. marinum*
2. NTM außer *M. marinum*
3. *M. leprae*
4. *M. tuberculosis*-Gruppe

Einschlusskriterien für die Erfassung waren zum einen der mikrobiologische Nachweis von Mykobakterien und zum anderen die Therapie des Patienten an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie und/oder in der Fachabteilung für Tropenmedizin der Missioklinik Würzburg.

Im Rahmen der mikrobiologischen Diagnostik von Mykobakteriosen kann der Erregernachweis misslingen, eine Erkrankung aber dennoch bestehen. Vor diesem Hintergrund wurden eine für mykobakterielle Infektionen charakteristische Anamnese, Histopathologie und typische klinische Symptomatik als weiteres Einschlusskriterium gewertet.

Darüber hinaus war es unerheblich, ob die Therapie gänzlich oder nur zu Teilen an einer der beiden genannten Kliniken stattfand.

3.3 Datenerfassung

Die Fälle wurden mithilfe des SAP-basierten Krankenhausinformationssystems und des Histologieprogramms Nexus-PAS der Universitätshautklinik Würzburg über die Suchbegriffe „Schwimmbadgranulom“, „Mykobakteriose“, „Mycobacteriose“, „Mycobakteriose“, „Atypische Mykobakteriose“, „*M. marinum*“, „Lepra“ und „Lupus vulgaris“ ermittelt. Daneben wurden weitere Fälle aus dem Patientenarchiv der Fachabteilung für Tropenmedizin der Missioklinik Würzburg aufgenommen.

Suchkriterium hierfür war das Vorliegen einer kutanen mykobakteriellen Infektion, ausgelöst durch den Erreger *M. leprae* bzw. durch nichttuberkulöse Mykobakterien. Ferner wurden sämtliche auf atypische Mykobakterien positiven Materialien der Haut aus dem Tuberkulose-Labor des Instituts für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg ausgewertet.

Die benötigten Daten wurden anhand der archivierten Patientenunterlagen der beiden Kliniken gesammelt. Ab dem Jahr 2004 erfolgte die Analyse der Patientenfälle aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg digital mithilfe des SAP-basierten Krankenhausinformationssystems.

Die gewonnenen Daten wurden nach den oben beschriebenen Parametern mithilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel geordnet und ausgewertet. Die graphischen Darstellungen erfolgten mit den Programmen Microsoft PowerPoint bzw. Word 2016.

Sämtliche Patienten dieser Studie wurden zu Beginn mit einem fortlaufenden Code versehen und auf diese Weise zunächst pseudonymisiert und später für die Darstellung in dieser Arbeit anonymisiert. Somit ist eine nachträgliche Identitätsfeststellung der Patienten aus den verwendeten Daten heraus ausgeschlossen.

3.4 Statistische Methoden

Bezüglich der deskriptiven statistischen Auswertung der gewonnenen Daten wurden der jeweilige Mittelwert mit Standardabweichung und bei größerer Anzahl zusätzlich der Median bestimmt.

4. Ergebnisse

4.1 Patientendaten

Die gewonnenen Daten zur kutanen Mykobakteriose in der vorliegenden Studie bilden einen Zeitraum von insgesamt 21 Jahren (1998 bis 2018) ab.

Mit Hilfe der oben beschriebenen Suchstrategie konnten insgesamt 32 Patienten identifiziert werden, von denen 28 an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg betreut, 2 Patienten (*M. leprae*, *M. avium*) in der Fachabteilung für Tropenmedizin der Missioklinik Würzburg und weitere 2 Patienten an beiden Kliniken behandelt wurden (*M. leprae*, *M. avium*).

Von den 32 Fällen litten 18 an *M. marinum*-Infektionen (56 %), weitere 9 wurden der Gruppe der NTM außer *M. marinum* zugeordnet (28 %). Letztere enthielten am häufigsten den Erreger *M. chelonae*, welcher bei 4 Patienten vorlag. Zweimal kam der Erreger *M. avium* vor und jeweils einmal die Erreger *M. fortuitum*, *M. wolinskyi/mageritense* oder *M. haemophilum*. Drei Fälle wurden der *M. leprae*-Gruppe (9 %) und 2 der *M. tuberculosis*-Gruppe zugeordnet. Die Therapie aller 18 *M. marinum*-Patienten erfolgte zumindest vorübergehend in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg.

Den prozentualen Anteil der einzelnen Erregergruppen am gesamten Patientenkollektiv zeigt Abbildung 1.

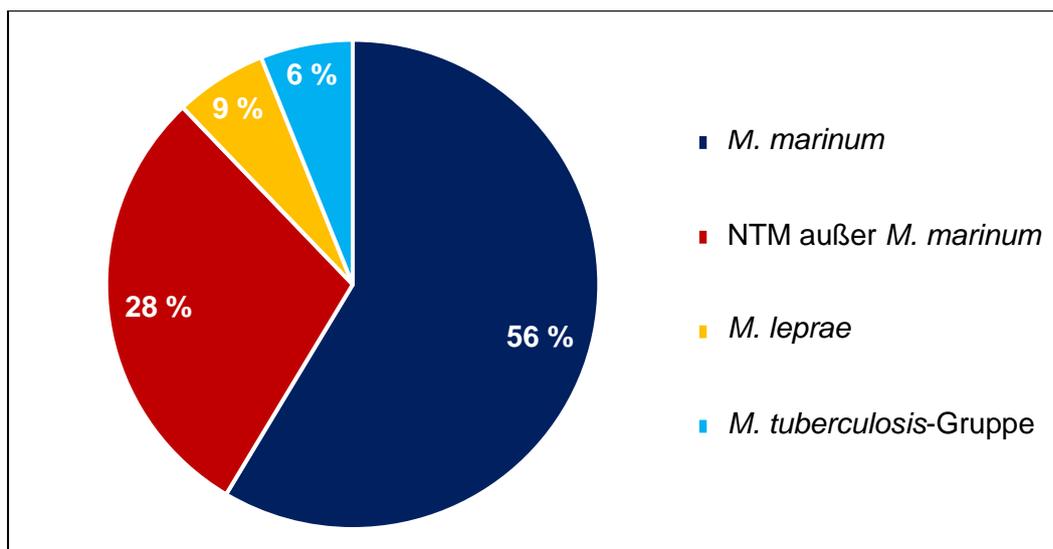


Abbildung 1: Häufigkeit der einzelnen Erregergruppen.

Die Häufigkeitsverteilung der *M. marinum*- bzw. NTM außer *M. marinum*-Infektionen in den jeweiligen Untersuchungszeiträumen lässt sich den Abbildungen 2a und 2b entnehmen.

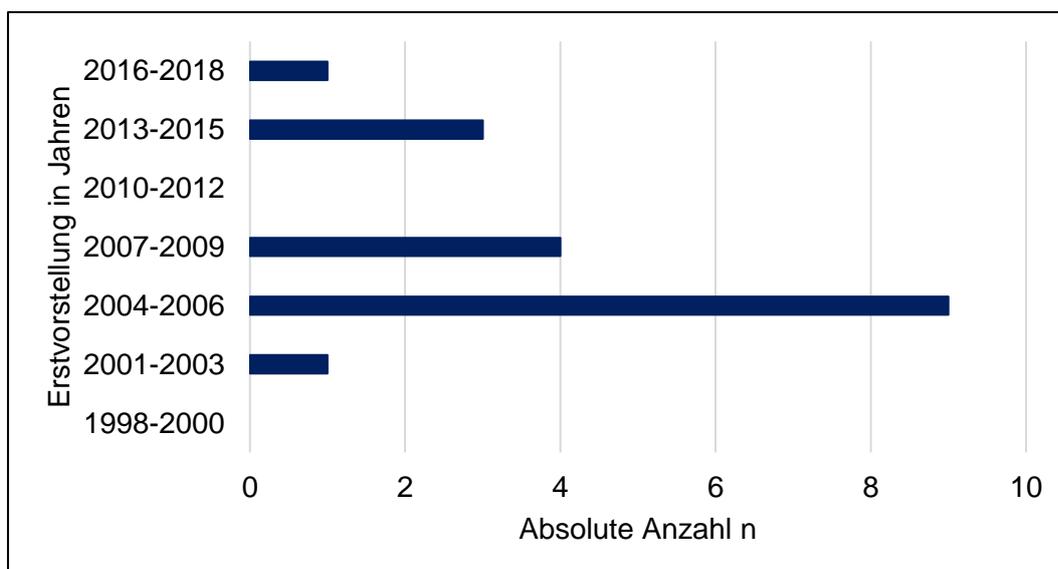


Abbildung 2a: Häufigkeitsverteilung der *M. marinum*-Infektionen zwischen 1998-2018.

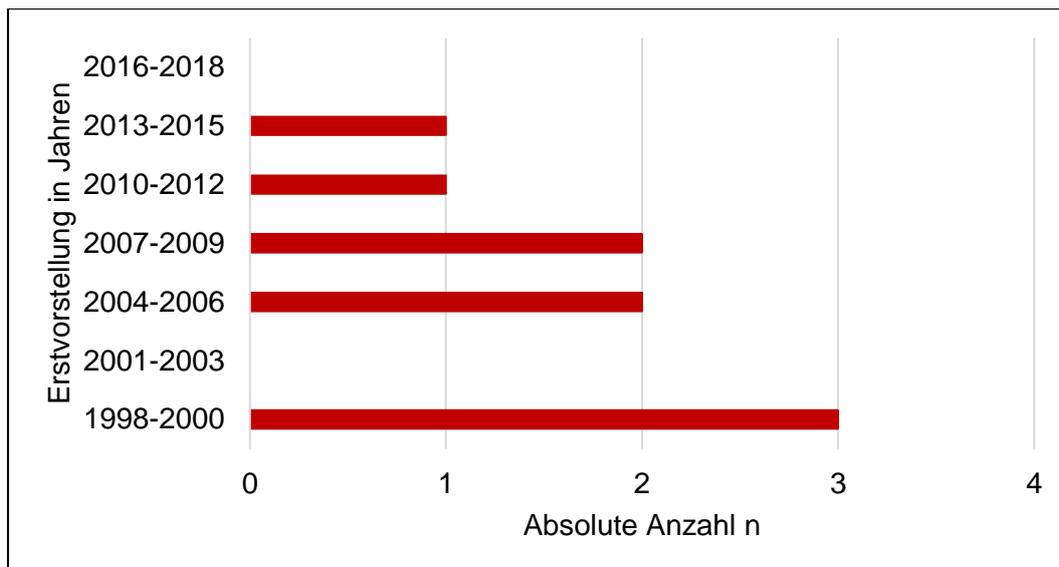


Abbildung 2b: Häufigkeitsverteilung der NTM außer *M. marinum*-Infektionen zwischen 1998-2018.

Ein Lepra-Fall stammt aus dem Jahr 2005, ein weiterer Fall aus dem Jahr 2015 (im dritten Fall konnten hierzu keine Angaben gemacht werden), die beiden Tuberkulose-Infektionen aus dem Jahr 2004.

4.1.1 Geschlecht und Nationalität

13 Männer (72 %) und 5 Frauen (28 %) wurden im Zeitraum von 1998 bis 2018 mit einer *M. marinum*-Infektion identifiziert. Unter den Patienten der zweiten Gruppe (NTM außer *M. marinum*) waren 7 weiblich (78 %) und 2 männlich. In der Lepra-Gruppe waren 2 Männer und eine Frau betroffen, in der Tuberkulose-Gruppe ein Mann und eine Frau.

Fasst man die 4 Gruppen zusammen, so waren 18 Männer (56 %) und 14 Frauen (44 %) erkrankt.

27 der 32 Patienten waren Deutsche (84 %), lediglich 5 Patienten waren anderer Nationalität (16 %). Hierbei handelte es sich um je einen philippinischen, brasilianischen und nepalesischen Patienten (jeweils *M. leprae*) sowie eine Vietnamesin und ein Chilene, jeweils aus der Gruppe der NTM außer *M. marinum*-Infektionen.

4.1.2 Alter

Bei der Datenerhebung wurde das Patientenalter zum Zeitpunkt der Erstvorstellung mit einer mykobakteriellen Infektion untersucht.

Der jüngste unter allen erfassten Patienten war 13 Jahre alt (*M. leprae*), der älteste Patient war 84 Jahre alt und gehörte der Gruppe der *M. marinum*-Infektionen an. Das Durchschnittsalter dieser Gruppe betrug 52,2 Jahre mit einem nahezu identischen Median von 52 Jahren und einer Standardabweichung von 16,5.

In der Gruppe der NTM außer *M. marinum*-Mykobakteriosen ergab sich im Mittel ein Alter von 53 Jahren (Median 49 Jahre). Hier lag die Standardabweichung bei 16,9.

Am häufigsten konzentrierten sich die Patienten mit je 7 von 32 Fällen und einem Anteil von 22 % auf die Altersgruppen von 40 bis 49 bzw. 50 bis 59 Jahren (Abbildung 3). Die Mehrheit innerhalb dieses Bereichs stellte mit 4 bzw. 6 Fällen die Gruppe der *M. marinum*-Infektionen dar.

Die 3 Patienten mit einer Lepraerkrankung waren 13, 24 und 26 Jahre alt und gehörten folglich den beiden jüngsten Altersgruppen an. Die Patienten mit einer kutanen Tuberkulose waren 61 bzw. 63 Jahre alt. Das Alter der Patienten mit einer *M. marinum*-Infektion lag im Bereich von 19 bis ≥ 70 Jahren, das Alter der Patienten mit einer NTM außer *M. marinum*-Infektion in dem Bereich von 36 bis ≥ 70 Jahren.

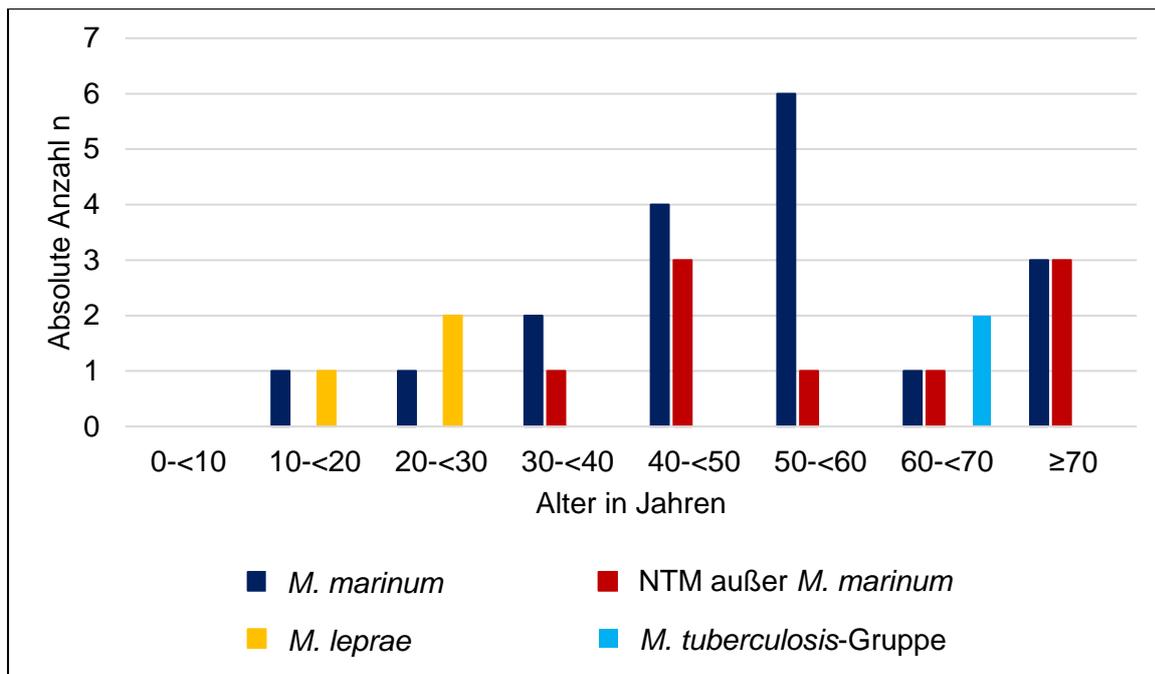


Abbildung 3: Verteilung der 4 Erreger auf die einzelnen Altersgruppen.

4.1.3 Prädisposition

Im Rahmen der Analyse wurde die dokumentierte Anamnese der Patienten auf mögliche Immunsuppressionen untersucht, da diese einen Risikofaktor für eine Infektion mit Mykobakterien darstellen können und möglicherweise mit einem schlechteren Therapieansprechen einhergehen. Dabei wurde zwischen medikamentösen und unmittelbar krankheitsbedingten, beispielsweise durch HIV oder Leukämie verursachten Immunsuppressionen unterschieden.

Innerhalb der *M. marinum*-Gruppe gab es 4 immunsupprimierte Patienten (22 %). Die Immunsuppression beruhte auf verschiedenen ärztlich verordneten Medikamenten: in einem Fall wurden im zeitlichen Zusammenhang aufgrund eines Mamma-Karzinoms Epirubicin und Cyclophosphamid verabreicht, 2 weitere Patienten erhielten wegen eines Lungenemphysems bzw. einer Polyneuropathie Prednisolon. Der vierte Patient erhielt eine regelmäßige Hämodialyse und war nach einer Nierentransplantation immunsupprimiert.

Unter den NTM außer *M. marinum*-Infektionen befanden sich insgesamt 4 Patienten mit einer Immunsuppression (44 %), die in 3 Fällen medikamentös induziert war: hierunter befand sich eine Patientin, die Methylprednisolon, Azathioprin und Methotrexat zur Behandlung einer rheumatoiden Arthritis einnahm, in den beiden

anderen Fällen wurde aufgrund einer chronischen Atemwegserkrankung (COPD bzw. Asthma bronchiale) Prednison verabreicht. Ein weiterer Patient war infolge einer HIV-Infektion immunsupprimiert.

In der dritten Gruppe lagen vor der Infektion mit *M. leprae* keine Immunsuppressionen vor. Lediglich eine Patientin erhielt im Verlauf der Therapie der Mykobakteriose Prednison in absteigender Dosierung.

In der Gruppe der Tuberkuloseinfektionen fanden sich keine immunsupprimierten Patienten.

4.2 Infektionsquelle und Zeitraum der Infektion

Innerhalb der ersten Gruppe zeigte sich mehrheitlich eine für *M. marinum* typische Infektionsquelle. Demnach waren bei 12 der 18 Patienten ein Zierfischaquarium oder Teich die mutmaßliche Quelle der Infektion (67 %). Ein weiterer Patient zog sich die Infektion mutmaßlich bei einem Thermenbesuch während eines Kururlaubs im südeuropäischen Ausland zu, bei einem anderen wurde vom Patienten die Verletzung an einem zerbrochenen Spiegel als Ursache vermutet. In 4 Fällen lagen keine Informationen bezüglich einer möglichen Infektionsquelle vor (22 %).

Bei 6 der 9 NTM außer *M. marinum*-Infektionen war ein Rückschluss auf die Infektionsquelle nicht möglich (67 %). Ein Patient zog sich die Infektion mit *M. avium* in Nepal bzw. Indien zu, wo dieser lebte und mit Straßenkindern arbeitete, eine andere mit *M. wolinskyi mageritense* infizierte Patientin berichtete zwar von der Reinigung eines Aquariums ohne Schutzhandschuhe, jedoch stellt dieses eine ungewöhnliche Quelle für den ermittelten Erregertypen dar. Ein Fall einer *Mycobacterium avium*-Infektion trat im Kontext einer HIV-Erkrankung auf.

Der Infektionszeitraum umfasste die Anzahl der Wochen vom Auftreten erster Symptome bis zum Diagnosedatum. Letzteres wurde als der Zeitpunkt der Materialgewinnung für die Labordiagnostik definiert.

In der Gruppe der *M. marinum*-Infektionen vergingen im Durchschnitt 15 Wochen bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (Standardabweichung: 13). Der Median lag bei 12 Wochen. In dieser Statistik sind 4 Patienten nicht erfasst, da bei 2 Patienten ein mikrobiologischer Nachweis ausblieb, ein weiterer mit einem Rezidiv vorstellig wurde

und der vierte Patient zu Beginn der Infektion andernorts therapiert wurde, weshalb nur unzureichende Informationen zum zeitlichen Verlauf vorlagen.

Unter den Patienten mit einer NTM außer *M. marinum*-Infektion war dieser Zeitraum mit durchschnittlich 13 Wochen etwas kürzer. Die Standardabweichung betrug hierbei acht, der Median 10 Wochen. Bei 2 Patienten waren keine Wochenangaben möglich.

Der Zeitraum vom Beginn der ersten Symptome bis zur Diagnose war bei den Lepra-Patienten in 2 Fällen bekannt und betrug 36 bzw. 24 Wochen (Mittelwert 30 Wochen).

Bei einem Patienten mit einer Tuberkulose (*M. bovis caprae*) war dieser Zeitraum auffallend lange und lag bei etwa 3.024 Wochen (54 Jahre), da dieser bereits im Kindesalter erste Symptome zeigte und seinerzeit auf einem Bauernhof mit Rinderhaltung lebte. Der zweite Patient wurde bereits mit bekannter Mykobakteriose vorgestellt, weshalb hierzu keine Angaben möglich waren.

4.3 Lokalisation der Infektion, Organbeteiligung

Bei der Mehrheit der Patienten mit *Mycobacterium marinum*-Infektion waren die oberen Extremitäten betroffen (16 Fälle, 89 %). Von diesen 16 Patienten wiederum befand sich die Infektion bei 13 an den Händen (81 %). In den 3 anderen Fällen waren ausschließlich die Unterarme betroffen (19 %). Nur bei 2 Patienten bildeten sich die Effloreszenzen an anderen Körperstellen aus: in einem Fall fanden sich die Läsionen infraorbital sowie entlang des Nasenabhangs, in dem anderen am Fußrücken.

Einen Überblick über die Lokalisation der mykobakteriellen Infektionen dieser Gruppe gibt das folgende Schema, wobei zum einen die betroffenen Hautareale (rote Markierungen) und zum anderen deren absolute Häufigkeit dargestellt sind (Abbildung 4).

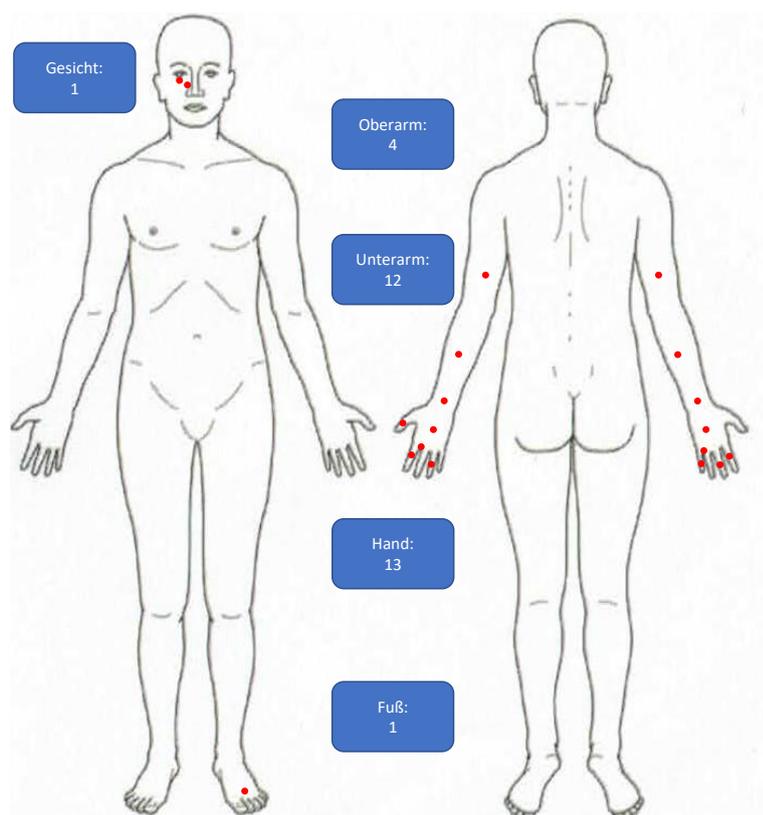


Abbildung 4: Lokalisation der *M. marinum*-Infektionen in absoluter Häufigkeit (Zahl der Patienten mit betroffener Lokalisation. Quelle der Abbildung: Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Würzburg.)

Wie in Abbildung 5 zu erkennen ist, befanden sich die Hautläsionen bei allen Patienten mit einer NTM außer *M. marinum*-Mykobakteriose im Bereich der oberen und unteren Extremitäten. Lediglich bei 2 Patienten zeigten sich darüber hinaus weitere infizierte Areale: bei einem Patienten war zusätzlich das Gesicht mit Wange und Kinn betroffen, in dem anderen Fall waren es die Hüfte und das Abdomen.

In dieser Gruppe konnten häufiger disseminierte Effloreszenzen beobachtet werden als in der Gruppe der *M. marinum*-Infektionen. Letztere konzentrierten sich stets auf ein bestimmtes Körpersegment.

In beiden Gruppen zeigten die Läsionen ausnahmslos eine asymmetrische Verteilung.

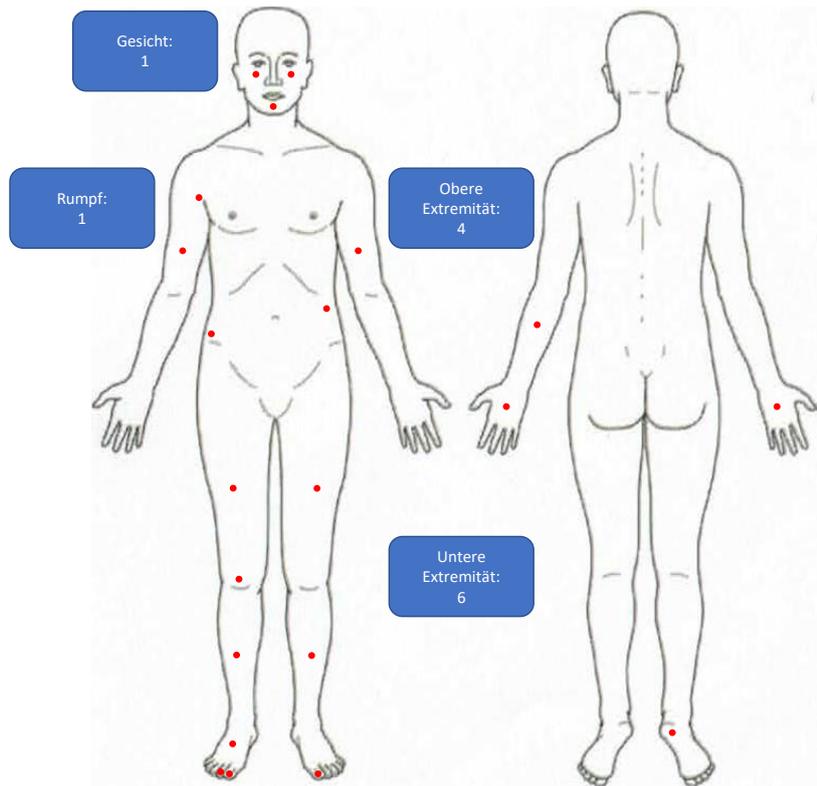


Abbildung 5: Lokalisation der Infektionen mit NTM außer *M. marinum* in absoluter Häufigkeit (Zahl der Patienten mit betroffener Lokalisation. Quelle der Abbildung: Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Würzburg.)

Eine zusätzliche Organbeteiligung gab es unter den gesamten 32 Fällen ausschließlich bei einem Patienten. Dieser gehörte zur Gruppe der NTM außer *M. marinum*-Mykobakterien und wies neben der Hautinfektion mit dem Erreger *M. chelonae* auch eine pulmonale Manifestation auf. Der Patient litt unter einer COPD und wurde mit Prednison therapiert.

4.4 Klinisches Erscheinungsbild und subjektive Symptome

Die häufigste Effloreszenz der *M. marinum*-Infektionen waren erythematöse, livide Knoten (Abbildung 6), die teilweise schuppten. Dies war bei 10 der 18 Patienten der Fall (56 %). Je 3 weitere Patienten wiesen erythematöse, derbe, verschiebliche Papeln bzw. erythematöse Plaques auf (Abbildung 7). Bei 2 Patienten waren Rötungen vorhanden, in einem Fall mit zusätzlicher Schuppung. Subjektive Symptome wie Druckdolenz, Brennen, Fieber und Juckreiz gaben insgesamt 6 der 18 Patienten an (33 %).

Auch die NTM außer *M. marinum*-Infektionen manifestierten sich vorwiegend in Form von knotigen Hautveränderungen. Diese traten in insgesamt 6 Fällen auf und waren häufig erythematös (Abbildung 8), zum Teil aber auch ulzeriert oder von einer zusätzlichen Schuppung oder Schwellung begleitet. Jeweils ein Patient zeigte livid-rote, teilweise erodierte Papeln und Blasen mit Umgebungsrötung bzw. mehrere Furunkel mit Fistelbildung und unterminierten Ulcera. Bei einem weiteren Patienten trat die Mykobakteriose im Laufe einer HIV-Infektion auf und äußerte sich in Form eines Lymphknotenabszesses mit Fistelung. Insgesamt klagten 4 Patienten über Druckschmerzen und Brennen bzw. in einem Fall über Fieber und Schüttelfrost (44 %).

Die beiden Patienten mit Tuberkulose zeigten atroph imponierende Plaques mit groblamellöser Schuppung bzw. gerötete Plaques mit solitären Papeln.

Einer der Lepra-Patienten wies schuppene, livid-rote und teilweise ulzerierte Plaques auf, ein anderer zeigte hypopigmentierte Papeln und Maculae sowie hyperpigmentierte Hautareale mit deutlicher Schwellung. Bei einem weiteren Patienten traten subkutane Papeln und bräunlich-rote Plaques, häufiges Niesen mit Epistaxis sowie eine bilaterale Schwellung der Ohrläppchen auf. Die dokumentierten subjektiven Symptome umfassten starken Juckreiz, Schmerzen, Taubheitsgefühl, Abgeschlagenheit und Leistungsschwäche.



Abbildung 6: Patientin mit einer *M. marinum*-Infektion am rechten Unterarm. (a) Mehrere vom Handgelenk bis zum Ellenbogen reichende Knoten mit Umgebungsrötung; (b) Rote, erodierte, stark infiltrierte und blutende Knoten (Foto: Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Würzburg).



(a)

(b)

Abbildung 7: Patient mit einer *M. marinum*-Infektion nach Bagatellverletzung. (a) Lokalisation am Grundgelenk des Digitus III der rechten Hand; (b) 2,5 x 2 cm große, erythematöse Plaque mit zentraler Schuppung (Foto: Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Würzburg).

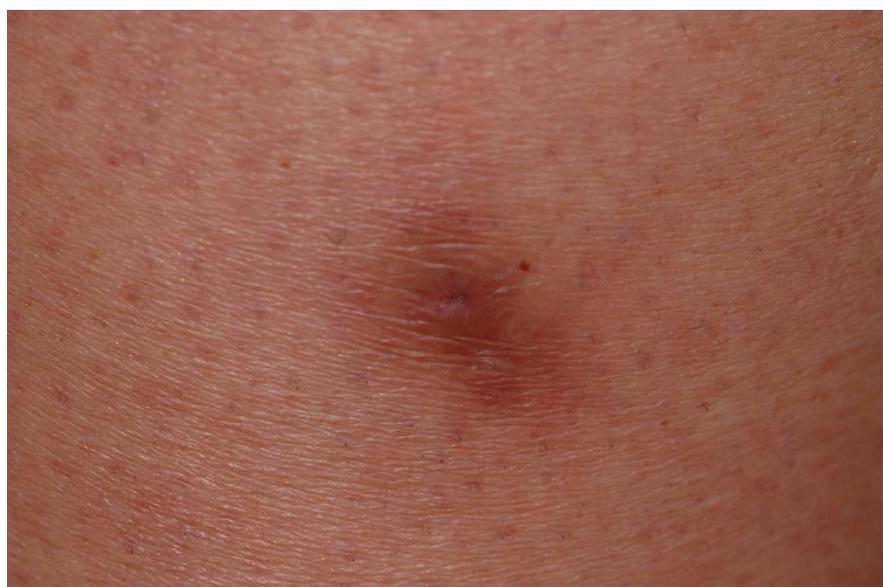


Abbildung 8: Patientin mit einer Infektion durch *M. chelonae* am linken Unterschenkel: 2,2 x 1,5cm großer erythematöser, teilweise gelblicher Knoten (Foto: Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Würzburg).

4.5 Dermatohistopathologie und mikrobiologischer Erregernachweis

Wie Tabelle 2 veranschaulicht, lag ein histopathologischer Hinweis (granulomatöse Entzündungsreaktion) auf eine Infektion mit *Mycobacterium marinum* bei 14 der 18 Patienten vor (78 %). Drei weitere histologische Untersuchungen wiesen lediglich lymphozytäre bzw. neutrophilenreiche Entzündungsinfiltrate auf (17 %). In einem Fall waren keine Informationen zur Histologie bekannt. Säurefeste Stäbchen konnten mithilfe der Ziehl-Neelsen-Färbung bei lediglich 2 der 14 Patienten mit histologischem Hinweis auf eine Mykobakteriose nachgewiesen werden.

Abbildung 9 zeigt die histopathologische Darstellung einer *M. marinum*-Infektion.

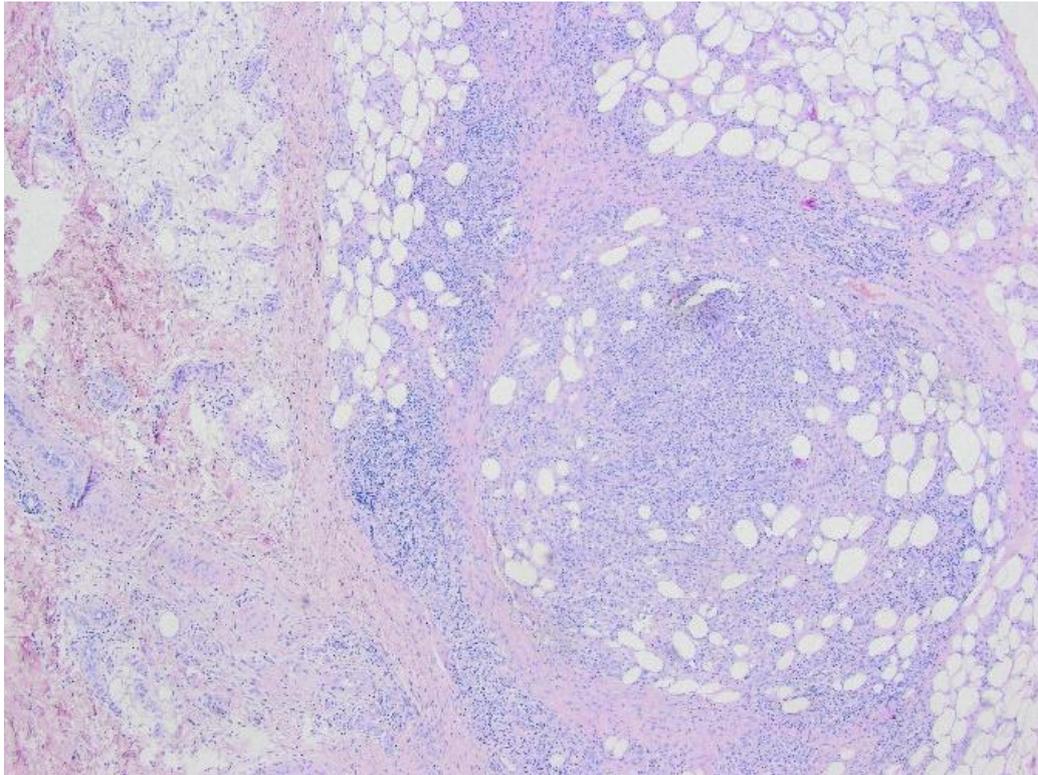


Abbildung 9: Histopathologisches Bild einer Spindelbiopsie vom Handgelenk eines Patienten mit *M. marinum*-Infektion. Koriales und subkutanes noduläres Infiltrat mit teils granulomatöser, teils abszedierender Entzündungsreaktion ohne Hinweis auf Nekrosen. Zwischengelagert finden sich lymphoplasmazelluläre Infiltrate (Foto: Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Würzburg; Dr. med. Hermann Kneitz).

Der Erreger *M. marinum* wurde bei 16 der 18 Fälle mikrobiologisch nachgewiesen (89 %), bei 2 Patienten gelang der Nachweis nicht. Letztere wurden dennoch in dieser Statistik erfasst, da ihre Anamnese, das klinische Erscheinungsbild sowie die Histologie und durchgeführte Therapie für eine Infektion mit *M. marinum* sprachen. Einer dieser beiden Patienten wies einzelne erythematöse, teilweise exkorierte Papeln mit diskreter Schuppung am linken Handgelenk und Unterarm auf. Der Patient berichtete von einer etwa 4 Wochen zurückliegenden Reinigung seines Gartenteichs, bei der er sich kleinere Hautverletzungen an der linken Hand zuzog. Der zweite Patient gab eine Hautverletzung der rechten Hand an bei zeitgleicher Reinigung seines Zierfischaquariums. Er entwickelte mehrere livide und teilweise schuppene Knoten mit einer sporotrichoiden Verteilung am rechten Ober- und Unterarm sowie am Digitus V der rechten Hand. Die histopathologische Untersuchung ergab in beiden Fällen eine granulomatöse Entzündungsreaktion. Säurefeste Stäbchen konnten in der Ziehl-Neelsen-Färbung hingegen nicht nachgewiesen werden.

In der Gruppe der NTM außer *M. marinum*-Infektionen war die Anzahl histopathologischer Hinweise deutlich geringer. Demnach zeigte die histologische Untersuchung bei lediglich 3 Patienten eine granulomatöse Entzündungsreaktion (33 %). Vier Patienten zeigten histologisch entzündliche Infiltrate (44 %), in 2 Fällen war eine Histologie nicht dokumentiert.

Der Nachweis säurefester Stäbchen mittels Ziehl-Neelsen-Färbung gelang bei allen 3 Patienten (100 %).

Ein histologischer Hinweis auf eine Mykobakteriose fand sich bei einem der 3 Patienten mit einer Lepra-Infektion. Der histologische Nachweis säurefester Stäbchen sowie der mikrobiologische Erregernachweis gelangen in allen untersuchten Fällen. Beide Patienten mit kutaner Tuberkulose zeigten einen histologischen Hinweis, jedoch konnten bei keinem der beiden säurefeste Stäbchen nachgewiesen werden. Zudem gelang in nur einem Fall ein mikrobiologischer Nachweis des Erregers, allerdings war die Tuberkulose-Infektion des anderen Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bereits bekannt.

Tabelle 2: Histologischer und mikrobiologischer Erregernachweis.

Erregergruppe	Histologie		Mikrobiologischer Nachweis; n (Prozent)
	Histologischer Nachweis einer granulomatösen Entzündungsreaktion; n (Prozent)	Nachweis säurefester Stäbchen mittels Ziehl-Neelsen-Färbung; n (Prozent)	
<i>M. marinum</i>	14/18 (78 %)	2/14 (14 %)	16/18 (89 %)
NTM außer <i>M. marinum</i>	3/9 (33 %)	3/3 (100 %)	9/9 (100 %)
<i>M. leprae</i>	1/3 (33 %)	1/1 (100 %)	3/3 (100%)
<i>M. tuberculosis</i> -Gruppe	2/2 (100 %)	0/2 (0 %)	1/2 (50 %)

Die beiden folgenden Tabellen geben eine zusammenfassende Übersicht über die Lokalisation, Histologie und den mikrobiologischen Erregernachweis der Patienten mit einer *M. marinum*-Infektion (Tabelle 3) sowie einer Infektion mit NTM außer *M. marinum* (Tabelle 4).

Tabelle 3: Übersicht über die Ergebnisse der Diagnostik bei Patienten mit *M. marinum*-Infektion.

Patientennummer	Alter bei Erstvorstellung (Jahre), Geschlecht	Lokalisation	Histologie		Mikrobiologischer Nachweis
			Histologischer Hinweis für Mykobakteriose	Nachweis säurefester Stäbchen mittels Ziehl-Neelsen-Färbung	
1	45, W	Hand, Ober-, Unterarm links	Kein Hinweis	Positiv	Positiv (Kultur)
2	54, M	Unterarm links, Hand beidseits	Granulomatöse Entzündung	Negativ	Positiv (Kultur)
3	38, M	Hand, Oberarm rechts	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Positiv (Kultur)
4	55, M	Hand, Unterarm links	Granulomatöse Entzündung	Nicht bekannt	Positiv (Kultur, PCR)
5	84, M	Hand rechts	Granulomatöse Entzündung	Negativ	Positiv (Kultur)
6	27, W	Hand, Unterarm rechts	Granulomatöse Entzündung	Nicht bekannt	Positiv (Kultur)
7	55, W	Infraorbital, Nasenabhang rechts	Granulomatöse Entzündung	Positiv	Positiv (PCR)
8	45, W	Unterarm rechts	Granulomatöse Entzündung	Negativ	Positiv (Kultur, PCR)
9	59, M	Ober-, Unterarm, Hand rechts	Granulomatöse Entzündung	Negativ	Negativ
10	72, M	Unterarm rechts	Granulomatöse Entzündung	Positiv	Positiv (Kultur)
11	39, M	Hand, Handgelenk links	Granulomatöse Entzündung	Negativ	Positiv (Kultur)
12	48, M	Unterarm, Handgelenk links	Granulomatöse Entzündung	Negativ	Negativ
13	79, M	Unterarm links	Kein Hinweis	Positiv	Positiv (Kultur)
14	64, M	Hand rechts	Granulomatöse Entzündung	Negativ	Positiv (Kultur)
15	50, W	Unterarm, Hand rechts	Granulomatöse Entzündung	Negativ	Positiv (Kultur)

4. Ergebnisse

Patientennummer	Alter bei Erstvorstellung (Jahre), Geschlecht	Lokalisation	Histologie		Mikrobiologischer Nachweis
			Histologischer Hinweis für Mykobakteriose	Nachweis säurefester Stäbchen mittels Ziehl-Neelsen-Färbung	
16	58, M	Ober-, Unterarm, Hand rechts	Kein Hinweis	Negativ	Positiv (Kultur)
17	19, M	Fuß links	Granulomatöse Entzündung	Negativ	Positiv (Kultur)
18	48, M	Unterarm, Hand, Handgelenk links	Granulomatöse Entzündung	Negativ	Positiv (PCR)

Tabelle 4: Übersicht über die Ergebnisse der Diagnostik bei Patienten mit einer Infektion mit NTM außer *M. marinum*.

Patientennummer	Alter bei Erstvorstellung (Jahre), Geschlecht	Erreger	Lokalisation	Histologie		Mikrobiologischer Nachweis
				Histologischer Hinweis für Mykobakteriose	Nachweis säurefester Stäbchen mittels Ziehl-Neelsen-Färbung	
1	74, W	<i>M. chelonae</i>	Unterschenkel links	Granulomatöse Entzündung	Positiv	Positiv (PCR)
2	72, W	<i>M. chelonae</i>	Unter-, Oberarm, Hand links	Kein Hinweis	Negativ	Positiv (PCR)
3	59, M	<i>M. chelonae</i>	Flanke, Abdomen, Oberschenkel links, Hüfte, Oberarm rechts	Granulomatöse Entzündung	Positiv	Positiv (Kultur)
4	46, W	<i>M. chelonae</i>	Unterschenkel links	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Positiv (Kultur)
5	69, W	<i>M. haemophilum</i>	Ober-, Unterschenkel, Patella rechts, Fuß beidseits	Granulomatöse Entzündung	Positiv	Positiv (Kultur)
6	36, W	<i>M. avium</i>	Fuß beidseits	Kein Hinweis	Negativ	Positiv (PCR)
7	49, M	<i>M. avium</i>	Axillär rechts	Kein Hinweis	Positiv	Positiv (Kultur)
8	71, W	<i>M. fortuitum</i>	Fuß rechts, Unterschenkel beidseits	Kein Hinweis	Nicht bekannt	Positiv (Kultur)
9	46, W	<i>M. wolinskyi/mageritense</i>	Gesicht beidseits, Hand beidseits	Kein Hinweis	Negativ	Positiv (Kultur)

Über die Testverfahren IGRA- und Tine-Test lagen innerhalb des gesamten Patientenkollektivs zumeist keine Informationen vor. Bei lediglich 4 Patienten wurde ein solcher Test angewandt. Bei einem Patienten mit *M. leprae*-Infektion wurde der

Tine-Test durchgeführt, bei einem weiteren Patienten mit einer nichttuberkulösen Mykobakteriose (*M. avium*) kam das Testverfahren IGRA zur Anwendung. In beiden Fällen fiel das Testergebnis negativ aus. Bei den beiden Tuberkulose-Patienten waren ein positiver IGRA- bzw. ein positiver IGRA- und Tine-Test dokumentiert.

4.6 Therapieart und -dauer

In dem nun folgenden Abschnitt sollen sowohl die Art der Therapie als auch deren Dauer und gegebenenfalls die Zeiträume bis zu einer partiellen Remission und Abheilung beschrieben werden.

Die in dieser Studie erfassten Patienten erhielten ohne Ausnahme eine antibiotische Therapie, wobei die adjuvant angewendeten Lokalthérapeutika in dieser Studie nicht berücksichtigt wurden. Bei keinem Patienten wurde im Rahmen der antimykobakteriellen Behandlung eine Kryotherapie durchgeführt. Von den 18 Patienten mit einer *M. marinum*-Infektion erhielten 14 eine Monotherapie (78 %).

Die am häufigsten eingesetzte Medikation umfasste Clarithromycin, welches 11 dieser 14 Patienten verordnet wurde (79 %). Die 3 anderen Patienten erhielten monotherapeutisch Doxycyclin, welches in einem Fall während der gesamten Therapie verabreicht wurde. In einem anderen Fall wurde eine Umstellung von Doxycyclin auf Clarithromycin vorgenommen. In dem dritten Fall traten unter der Gabe von Minocyclin Nebenwirkungen auf (Kopfschmerzen und Schwindel), woraufhin die Therapie auf Doxycyclin umgestellt wurde.

Doxycyclin, das insgesamt 5 Patienten erhielten (28 %), wurde im Verlauf der Therapie in 3 Fällen auf Clarithromycin bzw. in einem Fall zunächst auf eine Kombinationstherapie und anschließend auf eine Monotherapie mit Clarithromycin umgestellt. Somit erfolgte bei 4 der 5 mit Doxycyclin behandelten Patienten eine Therapieumstellung (80 %), welche einem Rezidiv, dem Auftreten von Nebenwirkungen (Müdigkeit, Abgeschlagenheit) bzw. in 2 Fällen einer vorhandenen Resistenz (Detektion mittels Antibiotika-Resistenzbestimmung) geschuldet war. Der Patient, bei dem eine Umstellung von Minocyclin auf Doxycyclin erfolgte, wurde in diesem Fall nicht berücksichtigt, da nach der Therapieumstellung keine Wiedervorstellung erfolgte.

Die Therapie mit Clarithromycin wurde hingegen bei keinem Patienten dieser Gruppe umgestellt.

Zwei Patienten wurden mit einer Kombination aus 3 Antibiotika behandelt, nämlich Clarithromycin, Ethambutol (EMB) und Rifampicin. Eine Patientin wies einen ausgedehnten Lokalbefund auf mit mehreren aufgereihten, vom Handgelenk bis zum Ellenbogen reichenden Knoten, die nässten und bluteten. Der andere Patient war nach vorausgegangener Hämodialyse und einer anschließenden Nierentransplantation dauerhaft immunsupprimiert und zeigte überdies eine sporotrichoide Verteilung der Effloreszenzen.

Zwei weitere Patienten erhielten sowohl eine Kombinations-, als auch eine Monotherapie. Einer von ihnen wurde anfangs mit Doxycyclin bei einem Hautfacharzt behandelt und erhielt im Anschluss in der Würzburger Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie aufgrund einer nur geringen Besserung des Hautbefundes eine Zweifachkombination (EMB, Rifampicin), welche jedoch aufgrund von Nebenwirkungen (starkes Schwitzen, Dyspnoe bei Anstrengung, Kopfschmerzen, leichte Übelkeit und Appetitlosigkeit) abgesetzt und auf Clarithromycin umgestellt wurde. Der zweite Patient erhielt zunächst andernorts Clarithromycin und im Anschluss Doxycyclin. Aufgrund des Verdachts auf ein Rezidiv erhielt er vorübergehend eine Kombination aus EMB, Rifampicin und Clarithromycin, die zu einer Erhöhung der Transaminasen führte. Diese wurde daher in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Würzburg auf eine Kombination aus Clarithromycin und Doxycyclin umgestellt. Abschließend wurde Doxycyclin als Monotherapie 8 Wochen über die Abheilung hinaus verabreicht.

Die Therapiedauer der *M. marinum*-Infektionen mit einer Einfachtherapie betrug im Mittel 12 Wochen (Standardabweichung 6, Median 10 Wochen). Fünf Patienten und damit 36 % der Gruppe wurden bei dieser Berechnung nicht berücksichtigt, da sie nicht erneut vorstellig wurden bzw. ihre Therapie andernorts fortgeführt wurde („lost to follow-up“).

Demgegenüber wurden die 2 Patienten mit einer Kombinationstherapie durchschnittlich etwas länger therapiert (16 Wochen).

Bei den Patienten, die sowohl eine Mono-, als auch eine kombinierte Therapie erhielten, dauerte die Behandlung durchschnittlich 36 Wochen, von denen die ersten 6 bzw. 12 Wochen allerdings nicht in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie durchgeführt wurden.

Der Zeitraum bis zum Eintreten einer partiellen Remission des Hautbefundes lag bei den monotherapeutisch behandelten *M. marinum*-Fällen im Durchschnitt bei 6 Wochen, der Zeitraum bis zur Abheilung bei 12 Wochen. Bei den Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten, vergingen bis zu einer partiellen Remission durchschnittlich 4 Wochen, bis zur Abheilung 16 Wochen. Die gleichen Zeiträume betragen bei den Fällen mit einer Mono- und Kombinationstherapie 12 Wochen bis zur partiellen Remission und 32 Wochen bis zur Abheilung.

Weiterhin war unter den immunsupprimierten Patienten eine deutlich längere Therapiedauer zu verzeichnen als unter den immunkompetenten Patienten. Letztere wurden durchschnittlich über einen Zeitraum von 15 Wochen behandelt, wohingegen die Therapie der Patienten mit einer Immunsuppression im Durchschnitt 21 Wochen dauerte. Unter den immunkompetenten Fällen befand sich eine Patientin mit einem Rezidiv sowie ein Patient mit einem ausgedehnten Lokalbefund, die mit 24 und 31 Wochen überdurchschnittlich lange therapiert wurden.

Die Patienten mit einer *M. marinum*-Infektion wurden zumeist ambulant therapiert, was bei 17 Patienten der Fall war (94 %). Nur eine Patientin mit einer Arthrose der Sprung- und Kniegelenke und einer arteriellen Hypertonie stand zur weiteren Diagnostik (Rö-Thorax, EKG, Sonographie des Abdomens) in stationärer Behandlung. Klinisch wurden zunächst eine atypische Mykobakteriose sowie eine Sporotrichose in Betracht gezogen.

Nachstehend sind die Therapieart und -dauer sowie das Therapieergebnis und die Form der Immunsuppression der Patienten mit einer *M. marinum*-Mykobakteriose tabellarisch zusammengefasst (Tabelle 5).

Tabelle 5: Therapieform, -dauer und -ergebnis der Patienten mit einer *M. marinum*-Infektion.

Patientennummer	Alter bei Erstvorstellung (Jahre)	Immunsuppression	Therapie, Dauer (Wochen)	Therapieergebnis
1	45, W	Keine	a) Minocyclin, (1) b) Doxycyclin, nicht bekannt	Nicht bekannt

4. Ergebnisse

Patientennummer	Alter bei Erstvorstellung (Jahre)	Immunsuppression	Therapie, Dauer (Wochen)	Therapieergebnis
2	54, M	Keine	Doxycyclin, (2)	Abheilung
3	38, M	Keine	a) Doxycyclin, (6) b) EMB, Rifampicin, (3) c) Clarithromycin, (22)	Abheilung
4	55, M	Medikamentös bei Hämodialyse und Zustand nach Nierentransplantation, (Wirkstoff nicht bekannt)	Clarithromycin, Rifampicin, EMB, (12)	Abheilung
5	84, M	Keine	Clarithromycin, nicht bekannt	Nicht bekannt
6	27, W	Keine	a) Doxycyclin, (8) b) Clarithromycin, (16)	Abheilung
7	55, W	Keine	Clarithromycin, (15)	Abheilung
8	45, W	Keine	Clarithromycin, Rifampicin, EMB, (20)	Abheilung
9	59, M	Keine	Clarithromycin, (16)	Abheilung
10	72, M	Medikamentös: Methylprednisolon 8 mg/d, Ciclosporin A (abgesetzt), Azathioprin (abgesetzt)	a) Doxycyclin, (5) b) Clarithromycin, (5) c) Clarithromycin, EMB, Rifampicin, (2) d) Clarithromycin, (6) e) Clarithromycin, Doxycyclin, (15) f) Doxycyclin, (8)	Abheilung
11	39, M	Keine	a) Doxycyclin, (4) b) Clarithromycin, nicht bekannt	Nicht bekannt
12	48, M	Keine	Clarithromycin, (8)	Abheilung
13	79, M	Medikamentös: Prednisolon	a) Clarithromycin, (14) b) Clarithromycin, nicht bekannt	Nicht bekannt
14	64, M	Keine	Clarithromycin, (8)	Abheilung
15	50, W	Medikamentös: Epirubicin, Cyclophosphamid	Clarithromycin, (10)	Abheilung
16	58, M	Keine	Clarithromycin, (6)	Nicht bekannt
17	19, M	Keine	Clarithromycin, (10)	Abheilung
18	48, M	Keine	Clarithromycin, (12)	Abheilung

Abbildung 10 stellt die Therapieart und -dauer der Patienten mit *M. marinum*-Infektion grafisch dar. Weiterhin sind die Zeitpunkte der partiellen Remission sowie der Abheilung bzw. der letzten Wiedervorstellung der Patienten („lost to follow-up“) angegeben.

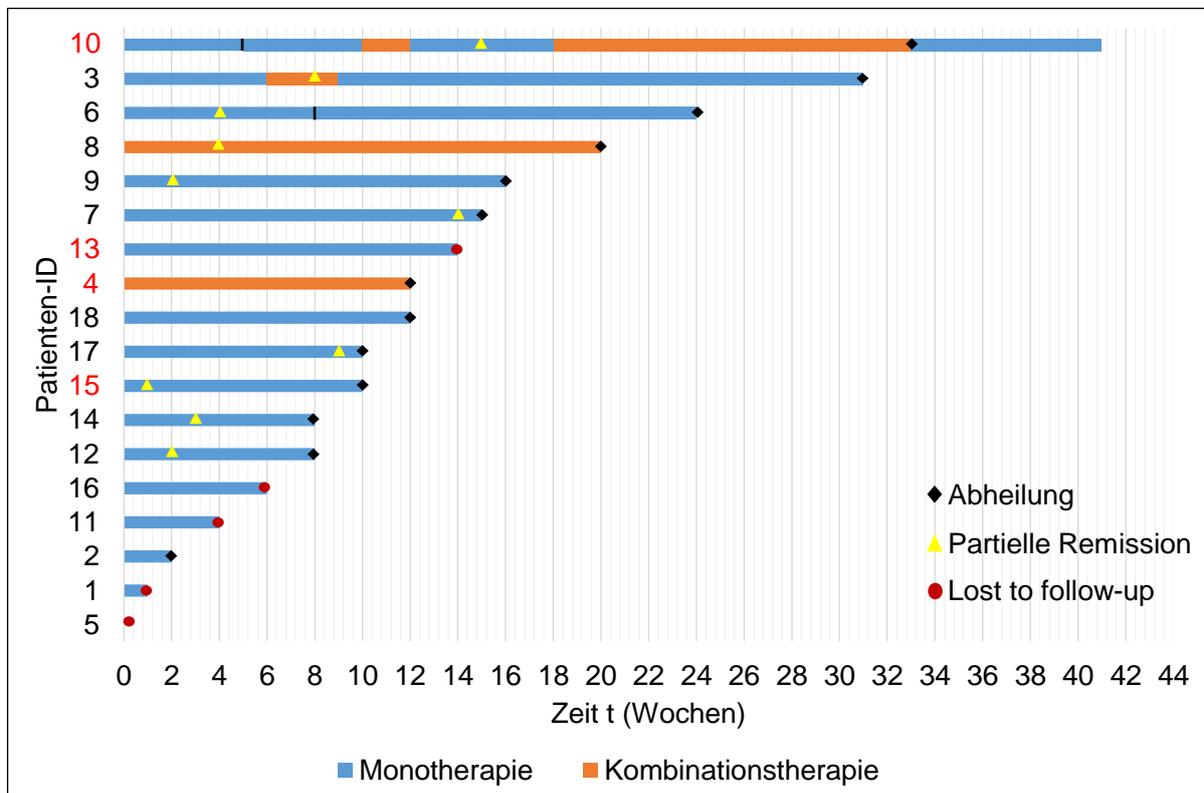


Abbildung 10: Therapieart und -dauer der Patienten mit *M. marinum*-Infektion. Die roten Patienten-IDs geben die Fälle mit Immunsuppression an. Die schwarze Markierung (Patienten-ID 6 und 10) kennzeichnet eine Modifikation innerhalb der Monotherapie (Umstellung des Antibiotikums oder der Dosis).

Unter den Patienten mit einer NTM außer *M. marinum*-Infektion war der Anteil der Monotherapien geringer (4 Fälle, 44 %). Hierbei kamen Azithromycin, Minocyclin und Clindamycin zur Anwendung. Bei einem weiteren Patienten wurde die Therapie von Doxycyclin auf Clarithromycin umgestellt. Eine Mehrfachtherapie erhielten 3 der 9 Patienten mit einer NTM außer *M. marinum*-Infektion (33 %). Demnach war der Anteil der Patienten, die ausschließlich mittels kombinierter Antibiotika behandelt wurden, in dieser Gruppe dreimal so hoch wie jener unter den *M. marinum*-Fällen (11 %). Eine Umstellung von einer Mehrfach- auf eine Einfachtherapie (Clarithromycin) wurde bei 2 Patienten vorgenommen. In einem Fall trat unter der Gabe von EMB und Rifabutin eine Uveitis mit akutem Sehverlust des rechten Auges auf.

Zu den NTM außer *M. marinum*-Fällen lagen bezüglich der Dauer der Einfachtherapien nur wenige Informationen vor. Lediglich zu 2 Patienten waren hierzu Angaben möglich. In diesen beiden Fällen wurde durchschnittlich über einen Zeitraum von 9 Wochen therapiert. Die anderen Patienten stellten sich im Verlauf nicht mehr vor oder wurden in einer anderen Klinik betreut. Ebenso verhielt es sich bei den Patienten mit einer Mehrfachtherapie. Hier lag die durchschnittliche Behandlungsdauer bei 25 Wochen. Bei den übrigen 2 Patienten, die beide Therapieformen erhielten, zog sich die Behandlung im Durchschnitt über einen Zeitraum von 71 Wochen.

Bis zu einer partiellen Remission vergingen bei den NTM außer *M. marinum*-Fällen durchschnittlich 9 Wochen, der Zeitraum der Abheilung betrug im Durchschnitt 35 Wochen.

Auch in dieser Gruppe wurden immunsupprimierte Patienten durchschnittlich länger behandelt als immunkompetente Patienten (71 versus 17 Behandlungswochen).

Die Therapie erfolgte bei 4 der 9 Fälle ambulant (44 %) und in 3 Fällen stationär (33 %). Die beiden übrigen Patienten wurden sowohl ambulant als auch stationär behandelt.

Tabelle 6 veranschaulicht die Therapie und die Form der Immunsuppression der Patienten mit einer Infektion mit NTM außer *M. marinum*.

Tabelle 6: Therapieform, -dauer und -ergebnis der Patienten mit einer Infektion mit NTM außer *M. marinum*.

Pa-tienten-nummer	Alter bei Erstvorstellung (Jahre), Geschlecht	Erreger	Immunsuppression	Therapie, Dauer (Wochen)	Therapieergebnis
1	74, W	<i>M. chelonae</i>	Keine	Azithromycin, nicht bekannt	Nicht bekannt
2	72, W	<i>M. chelonae</i>	Medikamentös: Methylprednisolon	Minocyclin, nicht bekannt	Nicht bekannt
3	59, M	<i>M. chelonae</i>	Medikamentös: Prednison	Clarithromycin, Ciprofloxacin, Ethambutol, (12)	Nicht bekannt
4	46, W	<i>M. chelonae</i>	Keine	a) Doxycyclin, (5) b) Clarithromycin, (9)	Abheilung
5	69, W	<i>M. haemophilum</i>	Medikamentös: Methylprednisolon, Azathioprin, Methotrexat	a) Clarithromycin, Ciprofloxacin, (38) b) Rifabutin, Clarithromycin, EMB, (39) c) Clarithromycin, (34)	Abheilung
6	36, W	<i>M. avium</i>	Keine	Clarithromycin, EMB, Rifampicin, (12)	Abheilung
7	49, M	<i>M. avium</i>	Krankheitsbedingt: HIV Medikamentös: Prednisolon	a) Rifabutin, Clarithromycin, Moxifloxacin, (7) b) Clarithromycin, (24)	Abheilung
8	71, W	<i>M. fortuitum</i>	Keine	Clindamycin, (3)	Abheilung
9	46, W	<i>M. wolinskyi/mageritense</i>	Keine	a) Clarithromycin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, (2) b) Amikacin, Linezolid, Doxycyclin, Moxifloxacin, (7) c) Amikacin, Linezolid, Doxycyclin, Moxifloxacin, (4) d) Linezolid, Doxycyclin, Moxifloxacin, (24)	Abheilung

Sowohl die Patienten mit einer Tuberkulose- als auch einer Lepra-Infektion wurden ausschließlich mit einer Kombinationstherapie behandelt.

Alle 3 Patienten mit einer Lepra erhielten eine Dreifachtherapie nach dem WHO-Schema mit den Antibiotika Rifampicin, Clofazimin und Dapson. In einem Fall wurden zuvor die Antibiotika Dapson, Rifampicin und Levofloxacin über einen Zeitraum von 3 Wochen verabreicht. Zwei Patienten mit Lepraerkrankung waren sowohl in ambulanter als auch stationärer Behandlung. Bezüglich des dritten Patienten waren keine Angaben verfügbar.

Die Therapie der Tuberkulose-Infektionen wurde in einem Fall von einer Vierfach- auf eine Dreifachtherapie umgestellt. Grund hierfür war das Vorliegen einer Resistenz

gegen 2 der anfangs verabreichten Antibiotika (Pyrazinamid, Isoniazid). In dem anderen Fall wurde eine Umstellung von einer Vierfach- auf eine Zweifachtherapie vorgenommen, die auf starke Nebenwirkungen mit Diarrhoe und Exsikkose unter der Gabe von Pyrazinamid zurückzuführen war. Einer der Patienten mit Tuberkulose wurde ambulant, der andere zunächst stationär therapiert.

Die durchschnittliche Therapiedauer bei den Lepra- und Tuberkulose-Fällen lag deutlich höher (Lepra: 77 Wochen, Tuberkulose: 60 Wochen).

Bei den Lepra-Fällen vergingen im Mittel 20 Wochen bis zu einer partiellen Remission und 63 Wochen bis zur Abheilung.

Unter den Patienten mit Tuberkulose konnten diese Zeiträume nur in einem Fall ermittelt werden und lagen bei 28 Wochen bis zu einer partiellen Remission bzw. 56 Wochen bis zur Abheilung.

4.7 Therapieerfolg

Die Therapie der *M. marinum*-Infektionen war in der Mehrheit der Fälle erfolgreich. Demnach führte sie bei 13 der 18 Patienten zu einer Abheilung (72 %). Hierzu zählten auch die beiden Patienten, bei denen der mikrobiologische Erregernachweis ausblieb. Die Gabe von Clarithromycin über einen Zeitraum von 8 bzw. 16 Wochen führte in beiden Fällen zu einer vollständigen Abheilung der Hautläsionen. Bei den 5 anderen Patienten hingegen kam es im Verlauf der Therapie zu keiner erneuten Wiedervorstellung (28 %), weshalb der schlussendliche Therapieerfolg nicht bekannt war („lost to follow-up“). Unter ihnen zeigten 2 Patienten zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung keine Veränderung des Hautbefundes („stable disease“), bei einem weiteren traten neue Läsionen auf („progress“). In den beiden anderen Fällen gab es hierzu keine Informationen.

Innerhalb der Gruppe der 9 Patienten mit einer NTM außer *M. marinum*-Infektion konnte in 6 Fällen eine Abheilung festgestellt werden (67 %). Auch in dieser Gruppe gab es Patienten, die während der Therapie nicht erneut vorgestellt wurden und daher der Kategorie „lost to follow-up“ zugeordnet wurden (3 Patienten, 33 %). Darunter zeigte ein Patient bei der letzten Vorstellung eine partielle Remission des

Hautbefundes, ein weiterer keine Veränderungen („stable disease“) und in einem Fall gab es diesbezüglich keine Informationen.

In der Gruppe der Tuberkuloseerkrankungen kam es in einem Fall zur Abheilung, wohingegen in dem anderen Fall das Therapieergebnis aufgrund einer notfallmäßigen Einweisung in eine andere Klinik nicht bekannt war („lost to follow-up“).

Die 3 Leprainfektionen heilten vollständig aus.

4.8 Rezidiv

Unter den insgesamt 32 Patienten befanden sich lediglich 2 Fälle mit einem Rezidiv. Darunter waren ein Mann und eine Frau, die beide an einer *M. marinum*-Infektion erkrankt waren (Tabelle 7). Der männliche Patient war zum Zeitpunkt der Erstvorstellung 72 Jahre alt und aufgrund der Therapie einer Polyneuropathie mit Methylprednisolon immunsupprimiert. Die Behandlung der *M. marinum*-Infektion wurde zuvor auswärts mit Doxycyclin und Clarithromycin begonnen, woraufhin sich zunächst eine partielle Remission einstellte und die Läsionen nach 10 Wochen abheilten. Das Rezidiv trat nach einem Zeitraum von 2 Wochen auf und wurde anfangs mit einer Kombination aus Clarithromycin, Rifampicin und EMB therapiert, die letzteren beiden wurden jedoch aufgrund erhöhter Leberwerte nach 2 Wochen abgesetzt. Im Verlauf wurde der Patient in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Würzburg vorstellig, wo zunächst eine Gabe von Clarithromycin über 6 Wochen und anschließend eine Kombination aus Clarithromycin und Doxycyclin (15 Wochen) erfolgten. Das Rezidiv heilte nach einer Therapiedauer von 23 Wochen ab. Im Anschluss erhielt der Patient Doxycyclin, welches 8 Wochen über die Abheilung hinaus eingenommen wurde.

Die zweite Patientin wurde bereits mit einem Rezidiv vorstellig und war zu diesem Zeitpunkt 27 Jahre alt. Die Erstinfektion wurde durch einen Hautfacharzt mittels Doxycyclin über einen Zeitraum von 8 Wochen erfolgreich therapiert. Die Behandlung des Rezidivs, das nach einem Zeitraum von 20 Wochen auftrat, erfolgte mit Clarithromycin und führte nach 16 Wochen zu einer vollständigen Abheilung. Diese Patientin war nicht immunsupprimiert.

Tabelle 7: Übersicht über die Rezidiv-Fälle.

	Patient Nr. 10	Patient Nr. 6
Patientenalter; Geschlecht	72 Jahre; männlich	27 Jahre; weiblich
Erreger; Lokalisation	<i>M. marinum</i> ; Unterarm rechts	<i>M. marinum</i> ; Hand, Unterarm rechts
Immunsuppression	Methylprednisolon	Keine
Therapie der Erstinfektion	1. Doxycyclin 2. Clarithromycin	Doxycyclin
Therapiedauer der Erstinfektion	10 Wochen	8 Wochen
Zeitraum bis Rezidiv	2 Wochen	20 Wochen
Therapie des Rezidivs	1. Clarithromycin, EMB, Rifampicin 2. Clarithromycin 3. Clarithromycin, Doxycyclin 4. Doxycyclin	Clarithromycin
Therapiedauer des Rezidivs	31 Wochen	16 Wochen
Therapieerfolg	Abheilung	Abheilung

4.9 Differentialdiagnosen

Die häufigste bei der Erstvorstellung erwogene Differentialdiagnose bei den Patienten mit *Mycobacterium marinum*-Infektionen lautete Sporotrichose, welche in 7 Fällen genannt wurde (39 %). Weitere Differentialdiagnosen, die anhand des klinischen Bildes in Erwägung gezogen wurden, waren Morbus Bowen, Trichophytie, postinflammatorische Residuen bzw. Granulome, Sarkoidose und Pseudoporphyrie. Bei 6 Patienten waren keine weiteren Differentialdiagnosen als eine atypische Mykobakteriose benannt worden (33 %). Zwei dieser 6 Patienten wurden bereits mit diagnostizierter *M. marinum*-Infektion vorstellig. In den anderen 4 Fällen bestand aufgrund der Symptomatik und Anamnese (Besitz eines Zierfischaquariums oder Gartenteichs) der Verdacht auf eine atypische Mykobakteriose. Hierzu zählten auch

die beiden Fälle ohne mikrobiologischen Erregernachweis, die in Tabelle 8 dargestellt sind.

Tabelle 8: Übersicht über die *M. marinum*-Fälle ohne mikrobiologischen Nachweis.

	Patient Nr. 9	Patient Nr. 12
Anamnestiche Angaben	Hautverletzung mit aquatischem Kontakt (Zierfischaquarium)	Hautverletzung mit aquatischem Kontakt (Gartenteich)
Symptomatik	Sporotrichoid angeordnete, livide und teilweise schuppene Knoten	Erythematöse Papeln mit partieller Exkoration und diskreter Schuppung
Lokalisation	Ober- und Unterarm, Digitus V rechts	Handgelenk, Unterarm links
Histopathologisches Untersuchungsergebnis	Granulomatöse Entzündungsreaktion; Kein Nachweis säurefester Stäbchen mittels Ziehl-Neelsen-Färbung	Granulomatöse Entzündungsreaktion; Kein Nachweis säurefester Stäbchen mittels Ziehl-Neelsen-Färbung
Therapieart, Dauer (Wochen)	Clarithromycin, (16)	Clarithromycin, (8)
Therapieergebnis	Abheilung	Abheilung
Differentialdiagnosen	Atypische Mykobakteriose	Atypische Mykobakteriose

In der Gruppe der NTM außer *M. marinum*-Mykobakteriosen zeigte sich eine größere Heterogenität der Differentialdiagnosen: genannt wurden hier unter anderem Sporotrichose, Histiozytom, mikroskopische Polyangiitis, Kryoglobulinämie und Tuberkulose. Bei 3 Patienten wurden keine Differentialdiagnosen dokumentiert (33 %), wobei ein Patient mit einer bereits bekannten mykobakteriellen Infektion vorstellig war.

Unter den Lepra- und Tuberkulose-Fällen wurde bei einem Patienten (*M. leprae*) eine Sarkoidose als Differentialdiagnose in Betracht gezogen.

5. Diskussion

In dieser Arbeit wurden insgesamt 32 Patienten der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg sowie der Fachabteilung für Tropenmedizin der Missioklinik Würzburg mit einer kutanen Mykobakteriose aus dem Zeitraum zwischen 1998 und 2018 retrospektiv untersucht. Die Patientenfälle wurden den Gruppen *M. marinum*, NTM außer *M. marinum*, *M. leprae* sowie der *M. tuberculosis*-Gruppe zugeordnet. In der Gruppe mit dem häufigsten Erreger *M. marinum* waren mit 72 % mehrheitlich Männer betroffen. Bei 22 % der Patienten dieser Gruppe lag eine Immunsuppression vor. In der NTM außer *M. marinum*-Gruppe war der Anteil immunsupprimierter Patienten höher (44 %). In unserer Untersuchung stellte der Kontakt zu Zierfischaquarien den größten Risikofaktor für eine *M. marinum*-Infektion dar. Die kutanen Läsionen traten bei dieser Gruppe zu 89 % an den oberen Extremitäten auf. Bei einem Patienten war das Gesicht betroffen. Die histopathologische Untersuchung gab in 78 % der Fälle einen Hinweis auf eine *M. marinum*-Infektion. In der NTM außer *M. marinum*-Gruppe lag dieser Anteil bei nur 33 %. Bei insgesamt 2 Patienten mit einer *M. marinum*-Mykobakteriose blieb der mikrobiologische Erregernachweis aus. Die Mehrheit der Patienten dieser Gruppe wurde monotherapeutisch behandelt (78 %). Der Wirkstoff Clarithromycin wies in unserer Analyse eine hohe Effektivität gegen *M. marinum* auf. Die Therapie mit Doxycyclin musste hingegen aufgrund von Nebenwirkungen oder einer ausbleibenden Befundverbesserung zumeist umgestellt werden. In beiden Gruppen nichttuberkulöser Mykobakterien konnten die Monotherapien früher beendet werden als die Kombinationstherapien. Letztere wurden bei Patienten angewandt, die immunsupprimiert waren oder eine hohe Krankheitsaktivität aufwiesen.

5.1 Aktuelle Studienlage zur kutanen Mykobakteriose

Die nachstehend aufgeführten Studien beschrieben kutane nichttuberkulöse Mykobakteriosen verschiedenster Spezies und umfassten auch den Erreger *M. marinum*.

In der Literatur finden sich hierzu insbesondere Studien aus dem asiatischen Raum: 3 Studien aus Taiwan mit einer Fallzahl zwischen 50 und 63 Patienten, die neben

Hautinfektionen auch Patienten mit einem Befall tieferer Strukturen, wie Sehnen und Knochen, untersuchten [Chen et al. 2011, Hsiao et al. 2011, Liao et al. 2007]. Je eine Untersuchung stammt aus Singapur [Yeo et al. 2019], Südkorea [Lee et al. 2010] und Israel [Dodiuk-Gad et al. 2007], die ebenfalls sowohl kutane wie auch Infektionen tieferer Strukturen (Muskulatur, Sehnen und Gelenke) umfassten. Eine Studie zu 17 kutanen NTM-Infektionen stammt aus dem Libanon [Abbas et al. 2011], 3 weitere Studien zu NTM-Infektionen der Haut aus China [Ho et al. 2006, Jin et al. 2015, Mei et al. 2019]. Die Studie von Jin et al. wurde jedoch nicht in englischer Sprache veröffentlicht [Jin et al. 2015]. Mei et al. untersuchten insgesamt 114 Fälle kutaner Mykobakteriosen, von denen aber nur 25 mit einem nichttuberkulösen Mykobakterium infiziert waren. Bei den übrigen Fällen handelte es sich um Erkrankungen, die durch den Erreger *M. tuberculosis* hervorgerufen wurden [Mei et al. 2019]. Eine weitere Studie aus Bangkok, Thailand, analysierte 88 mikrobiologisch nachgewiesene sowie 61 anhand der Klinik und histopathologischen Untersuchung vermutete kutane NTM-Infektionen. In einzelnen Fällen waren zusätzlich beispielsweise Gelenke, Knochen oder die Lunge befallen [Chirasuthat et al. 2020]. Im europäischen Raum wurden ebenfalls Untersuchungen zu NTM-Infektionen durchgeführt. So wurden 2 Studien aus Spanien zu Infektionen der Haut [Escalonilla et al. 1998] bzw. der Haut mit tieferen Strukturen (Muskulatur und Gelenke) sowie mit viszeraler Beteiligung (Lunge, zentrales Nervensystem) publiziert [Bartralot et al. 2005]. Weiterhin wurden 2 Studien aus Frankreich veröffentlicht. Blanc et al. untersuchten hierbei NTM-Infektionen der Haut, Knochen und Gelenke [Blanc et al. 2016]. Die Studie von Bonafé et al. zu 92 nichttuberkulösen kutanen Infektionen existiert allerdings nur in französischer Sprache [Bonafé et al. 1992]. Aus anderen Teilen Europas ließen sich in der Literatur keine Fallserien finden. Je eine Analyse stammte aus den US-Bundesstaaten Minnesota zu 40 NTM-Infektionen der Haut [Wentworth et al. 2013] sowie aus Texas zu 78 kutanen und extrakutanen Mykobakteriosen, wie z.B. pulmonale Infektionen, Osteomyelitiden und Myositiden [Philips et al. 2019]. Eine weitere US-amerikanische Studie aus Pennsylvania untersuchte 33 NTM-Infektionen, von denen 7 auf die Haut beschränkt waren [Kozin und Bishop 1994]. Diaz et al. untersuchten in Florida, USA, 15 Patienten mit NTM-Infektionen von Haut und Weichgewebe sowie 9 Patienten mit einem Befall der Knochen und Gelenke [Diaz et al. 2019]. Weiterhin wurde eine Studie in Sydney, Australien, erhoben. Die Autoren beschrieben 22 Mykobakteriosen der Haut, die in einzelnen Fällen auf Muskeln, Sehnen und Knochen extendiert waren [Moreno et al.

2018]. In einer Untersuchung aus Alberta, Kanada, konnten aus einem Zeitraum von 11 Jahren insgesamt 117 Hautinfektionen mit nichttuberkulösen Mykobakterien erfasst werden [Sander et al. 2018]. El-Khalawany untersuchte in Kairo, Ägypten, 46 Fälle kutaner NTM-Infektionen [El-Khalawany 2014]. Andere Publikationen aus dem afrikanischen Raum, wie z.B. aus Kamerun oder Ghana und Benin, beschrieben zumeist Infektionen mit nur einem spezifischen Erreger, wie beispielsweise *M. ulcerans* [Pouillot et al. 2007, Wadagni et al. 2019]. Aus Deutschland wurden bisher lediglich Einzelfallberichte, jedoch keine Fallserien zu kutanen NTM-Infektionen veröffentlicht.

Ähnlich stellt sich die aktuelle Studienlage zu dem Erreger *M. marinum* dar. Die meisten Untersuchungen wurden im asiatischen Raum durchgeführt, wie beispielsweise in Singapur [Ang et al. 2000] und Thailand [Kullavanijaya et al. 1993]. In diesen beiden Studien wurden ausschließlich kutane Infektionen berücksichtigt. Weiterhin existieren Fallserien aus dem ostasiatischen Raum: je eine Studie aus China und Japan mit 18 bzw. 75 Patienten mit kutanen Infektionen [Feng et al. 2011, Arai et al. 1984] sowie 2 Studien aus Taiwan. Eine dieser beiden Studien untersuchte 13 Fälle mit einer Infektion der Haut sowie einen Fall mit einer septischen Arthritis. Ein Patient wies neben der Hautinfektion eine Tendovaginitis auf [Wu et al. 2002]. Die andere taiwanesische Studie analysierte 27 Patienten, von denen 24 eine Infektion von Haut oder Weichgewebe aufwiesen [Wu et al. 2012]. Zwei weitere Studien wurden in Israel bzw. im Iran durchgeführt, die 10 bzw. 75 kutane *M. marinum*-Infektionen analysierten [Even-Paz et al. 1976, Fata et al. 2019]. Auch aus dem europäischen Raum wurden Fallserien zu dieser Spezies untersucht. Vornehmlich stammten diese aus Südwesteuropa, wie beispielsweise jeweils eine Studie aus Spanien [Casal und Casal 2001] und Frankreich [Aubry et al. 2002] sowie 2 Studien aus Italien [Bonamonte et al. 2013, Veraldi et al. 2014], die alle kutane *M. marinum*-Infektionen untersuchten. In der Studie von Aubry et al. zeigten einige Patienten zusätzlich eine Ausdehnung auf Knochen, Sehnen oder Gelenke [Aubry et al. 2002]. Eine weitere französische Analyse erfasste 35 Patienten, von denen 10 eine Infektion tieferer Strukturen (Sehnen und Gelenke) oder eine Infektion der Haut mit Befall tieferer Strukturen aufwiesen [Eberst et al. 2012]. In Dänemark wurde eine Untersuchung zu 55 *M. marinum*-Fällen mit einer Infektion der Haut oder tieferer Strukturen publiziert [Holden et al. 2018]. Die insgesamt 6 Fallserien aus den USA wurden in New York

[Sia et al. 2016], zweimal in Minnesota [Hurst et al. 1987, Castillo et al. 2020], Kalifornien [Edelstein 1994], New Hampshire [Lewis et al. 2003] sowie in North Carolina [Johnson und Stout 2015] untersucht und analysierten sowohl *M. marinum*-Infektionen der Haut wie auch von Weichgewebe, Knochen und Gelenken. Eine weitere Studie wurde in Queensland, Australien, veröffentlicht, die 26 Patientenfälle mit einer Infektion der Haut oder tieferer Strukturen auswertete [Iredell et al. 1992]. Aus dem afrikanischen und südamerikanischen Raum existieren keine Untersuchungen zu Infektionen mit *M. marinum*. Weiterhin wurden bislang keine Fallserien aus Deutschland publiziert.

5.2 Patientenkohorte, Klinik und Diagnostik

In dieser Studie konnten 27 Patientenfälle mit atypischer kutaner Mykobakteriose aus einem Untersuchungszeitraum von 21 Jahren erfasst werden. Eine Studie der dermatologischen Abteilung eines Krankenhauses in Alufa, Israel, konnte zwischen 1991 und 2005 25 Patienten mit einer NTM-Infektion ermitteln und lag mit dieser Fallzahl in einem vergleichbaren Bereich. Ihr Anteil von *M. marinum*-Infektionen lag bei 64 % und war mit unserer Studie nahezu identisch (67 % unserer nichttuberkulösen Mykobakterien waren *M. marinum*). Weiterhin erfassten die Autoren je einmal die Erreger *M. chelonae*, *M. xenopi*, *M. abscessus*, *M. goodii* und *M. fortuitum*. Ein Patient mit einer *M. marinum*-Infektion entwickelte zusätzlich eine Tendovaginitis. In 3 Fällen wurde die Spezies nicht klassifiziert [Dodiuk-Gad et al. 2007]. Ho et al. führten eine Untersuchung zu nichttuberkulösen kutanen Mykobakteriosen in Hong Kong durch, die den Zeitraum von 1993 bis einschließlich 2002 umfasste. Hierbei konnte eine ähnlich hohe Anzahl verzeichnet werden (33 Patienten). Der Anteil des Erregers *M. marinum* war zwar mit knapp 52 % etwas geringer, dennoch stellte er ebenfalls das am häufigsten identifizierte Mykobakterium dar. Weiterhin wurden die Erreger *M. avium-intracellulare* sowie *M. chelonae* identifiziert [Ho et al. 2006]. Eine deutlich höhere Fallzahl erreichte eine französische Studie zu kutanen *M. marinum*-Infektionen. Aubry et al. konnten hierbei in einem Zeitraum von 3 Jahren (1996-1998) 63 Patienten ermitteln. Allerdings war diese Analyse nicht nur auf eine oder wenige medizinische Einrichtungen beschränkt, sondern wurde landesweit durchgeführt. Das National Reference Center for Mycobacterial Disease and Drug Resistance (NRC) in Paris führte die Studie durch

und erfasste Patientenfälle mit mykobakterieller Hautinfektion und positiver Kultur. Die Daten stammten von Dermatologen, Spezialisten für Infektionskrankheiten und Mikrobiologen in Universitätskrankenhäusern aus ganz Frankreich. Bei 18 Patienten waren zusätzlich Sehnen, Knochen oder Gelenke von der Infektion betroffen [Aubry et al. 2002].

Der zweithäufigste Erreger unserer Studie stellte *M. chelonae* mit einem Anteil von 15 % dar. Ähnlich verhielt es sich in einer spanischen Studie, die 51 NTM-Fälle aus dem Zeitraum von 1983 bis 2003 untersuchte. Bei 15 Patienten lag zusätzlich ein Befall tiefer Strukturen, wie Knochen und Gelenke, oder eine Infektion mit viszeraler Beteiligung vor. *M. chelonae* war hier mit einem Anteil von 18 % nach *M. marinum* der zweithäufigste Erreger [Bartralot et al. 2005]. In einer aktuellen Studie aus Singapur erfassten Yeo et al. aus den Jahren 2005 bis 2014 insgesamt 58 Patienten mit einer NTM-Infektion. Der Erreger *M. abscessus* kam am häufigsten vor (52 %), gefolgt von *M. marinum* (22 %). Je 2 Patienten wiesen zusätzlich eine Infektion tiefer Strukturen (Sehnen, Muskeln) bzw. eine systemische Infektion auf [Yeo et al. 2019]. In einer Studie aus Seoul, Südkorea, zu 29 NTM-Infektionen, die aus einem Zeitraum von 14 Jahren stammten, wurden schnell wachsende Mykobakterien am häufigsten isoliert (*M. fortuitum* und *M. abscessus* zu je 31 %, *M. chelonae* zu 21 %). *M. marinum* war nur in 2 der 29 Fälle ursächlich für die Infektion. Bei 8 Patienten lag zusätzlich ein Befall von Sehnen, Knochen, Muskeln oder Gelenken vor [Lee et al. 2010]. Der Erreger *M. haemophilum*, der in unserer Untersuchung einmal vorkam, wurde auch in Vergleichsstudien nur selten erfasst. Yeo et al. identifizierten beispielsweise von insgesamt 58 Patienten 2 Fälle mit *M. haemophilum* [Yeo et al. 2019]. Li et al. untersuchten in Liverpool, Australien, über einen Zeitraum von 14 Jahren insgesamt 13 Patienten mit einer mittels Kultur oder PCR nachgewiesenen kutanen NTM-Infektion. Sie konnten zwar einen etwas höheren Anteil von *M. haemophilum* verzeichnen (15 %), dennoch erfassten sie insgesamt ebenfalls nur 2 Fälle mit diesem Erreger [Li et al. 2017]. Eine Infektion mit *M. wolinskyi* bzw. *M. mageritense* war in keiner vergleichbaren Analyse beschrieben, was auf die Seltenheit solcher Infektionen hinweist.

In der NTM außer *M. marinum*-Gruppe unserer Studie waren mehrheitlich Frauen betroffen. Jedoch lag die Gesamtzahl bei nur 9 Fällen. In der Literatur finden sich variable Angaben bezüglich der Geschlechterverhältnisse. Eine ägyptische Studie zu

46 nichttuberkulösen kutanen Mykobakteriosen aus den Jahren 2002 bis 2012 zeigte mit 74 % eine erhöhte Prävalenz bei Männern [El-Khalawany 2014]. Dieses Ergebnis bestätigte sich in der Studie von Dodiuk-Gad et al., in der der Anteil bei 68 % lag [Dodiuk-Gad et al. 2007]. In Minnesota, USA, untersuchten Wentworth et al. 40 kutane NTM-Fälle aus den Jahren 1980 bis 2009. Sie erfassten mit einem Anteil von 58 % mehr Frauen als Männer [Wentworth et al. 2013]. Hervorzuheben ist jedoch, dass in den meisten zu kutanen *M. marinum*-Infektionen publizierten Studien mehrheitlich Männer betroffen waren. Auch in der vorliegenden Untersuchung waren in der *M. marinum*-Gruppe 72 % Männer. Möglicherweise lässt sich dieses Resultat durch die bei Männern vermehrte Durchführung bestimmter häuslicher Aktivitäten erklären (Gartenarbeit, Säubern von Aquarien). Eine geschlechtsspezifische Prävalenz mykobakterieller Hautinfektionen ist aber nicht bekannt.

Berichte über eine Altersprädisposition existieren in der Literatur ebenfalls nicht. Entsprechend groß war die Altersspanne unserer Patienten, die sich zwischen 13 und 84 Jahren erstreckte.

Lediglich 2 der 27 Patienten mit einer nichttuberkulösen Mykobakteriose (*M. avium* sowie *M. wolinskyi/ mageritense*) waren nicht in Deutschland geboren. Demgegenüber waren alle 3 Patienten mit *M. leprae*-Infektion Immigranten. In ihren Herkunftsländern (Brasilien, Nepal, Philippinen) ist Lepra endemisch. Die wenigen in Deutschland auftretenden Lepra-Infektionen haben ihren Ursprung zumeist in Ländern mit einer höheren Prävalenz [Arbeitskreis Blut 2016].

Die Anzahl immunsupprimierter Patienten in dieser Studie lag mit 8 Fällen bei 25 %. Dies könnte auf ein erhöhtes Risiko für Infektionen mit Mykobakterien bei nicht immunkompetenten Patienten hinweisen. Andere Studien zeigten ähnliche Ergebnisse. In der Studie von Yeo et al. waren von 58 Patienten 13 immunsupprimiert, was einen Anteil von 22 % ergab [Yeo et al. 2019]. In der Studie von Dodiuk-Gad et al. lag der Anteil immunsupprimierter Patienten demgegenüber nur bei 4 % [Dodiuk-Gad et al. 2007].

In der vorliegenden Studie ergab sich, dass die Gruppe der NTM außer *M. marinum*-Infektionen mit 44 % einen höheren Anteil an Patienten mit Immunsuppressionen aufwies als die Gruppe der Patienten mit *M. marinum*-Infektionen (22 %).

Diese Resultate belegen andererseits auch, dass alleinig der Kontakt immunkompetenter Patienten zu kontaminiertem Wasser in Kombination mit kleinsten

Hautverletzungen bereits zu einer Infektion mit *M. marinum* führen kann. Der Erreger weist folglich eine ausreichend hohe Pathogenität auf, um auch ohne eine zugrundeliegende Immunsuppression eine Erkrankung hervorzurufen.

In unserer Studie wurde für *M. marinum* in den meisten Fällen eine typische Infektionsquelle registriert. Demnach konnten 13 der 18 Erkrankungen (72 %) auf den Kontakt mit kontaminiertem Wasser zurückgeführt werden. Dennoch war der Anteil der anamnestisch eindeutig auf einen Wasserkontakt zurückzuführenden Ursachen vergleichsweise gering. In einer nationalen Studie aus Dänemark zu 55 kulturell nachgewiesenen *M. marinum*-Infektionen lag dieser Anteil mit 91 % deutlich höher. Die Patientenfälle, die aus den Jahren 2004 bis 2017 stammten, wurden am International Reference Laboratory of Mycobacteriology in Kopenhagen registriert und ausgewertet. Vier Patienten wiesen zusätzlich oder alleinig eine Infektion tiefer Strukturen, wie beispielsweise der Gelenke, auf [Holden et al. 2018]. In der Literatur wurde der Besitz von Zierfischaquarien als größter Risikofaktor für eine Infektion mit *M. marinum* benannt [Slany et al. 2013]. Auch in der vorliegenden Studie war in 11 der 18 Fälle der Umgang von Zierfischaquarien ursächlich für die Infektion (61 %). Letzterer stellte somit den größten Risikofaktor für eine Infektion dar.

Allerdings gelingt es nicht in jedem Fall, die Ursache der Erkrankung zu ermitteln [Nguyen et al. 2015]. So lagen diesbezüglich in 22 % unserer *M. marinum*-Fälle keine anamnestischen Angaben vor. Auch in der Gruppe der NTM außer *M. marinum*-Infektionen war in der Mehrheit der Fälle keine Infektionsquelle bekannt (67 %). In der Studie von Lee et al. konnte in nur 45 % der Fälle eine Ursache für die Inokulation des Erregers eruiert werden [Lee et al. 2010].

Unsere Ergebnisse ergaben eine bei *M. marinum*-Infektionen vielfach auftretende Verzögerung bis zur Diagnosestellung. Der Zeitraum zwischen dem Beginn erster Symptome und dem Erregernachweis betrug hierbei im Durchschnitt 15 Wochen. Johnson und Stout erfassten am Duke University Medical Center in North Carolina, USA, 28 Patienten mit einer *M. marinum*-Infektion aus dem Zeitraum von Januar 1996 bis Ende April 2014. Ein Befall tieferer Strukturen (Sehnen oder Gelenke) lag in 18 Fällen vor. Die Autoren konnten einen ähnlich langen durchschnittlichen Zeitraum von 14 Wochen ermitteln [Johnson und Stout 2015]. Zwar wurden in der Literatur durchschnittliche Werte zwischen 12 und 16 Wochen angegeben [Jernigan und Farr

2000], dennoch zeigten Fallstudien im internationalen Vergleich größere zeitliche Differenzen. So lag der Zeitraum in der dänischen Studie von Holden et al. bei durchschnittlich 28 Wochen [Holden et al. 2018]. Der Großteil der Dänen ist nach dem sogenannten Hausarztmodell krankenversichert. Demnach wird jeder Patient einem niedergelassenen Allgemeinmediziner zugewiesen, durch den der Kontakt zu einem Facharzt, wie beispielsweise einem Dermatologen, erfolgt. Daher könnte eine verzögerte hausärztliche Überweisung der Patienten den langen Zeitraum in der Studie von Holden et al. bedingt haben. Als weitere Ursache wäre ein Zuwarten des Hautfacharztes bis zur ersten Probeentnahme denkbar. Um solche langen Zeiträume bis zur definitiven Diagnose zu vermeiden, sollte der behandelnde Hautfacharzt bei passendem Befund stets eine mykobakterielle Infektion differentialdiagnostisch berücksichtigen. Eine gezielte Anamneseerhebung kann richtungsweisend sein. Bei bestehendem Verdacht empfiehlt sich eine frühzeitige Probeentnahme für eine histopathologische und mikrobiologische Untersuchung. In der Literatur sind aber auch kürzere Intervalle vom Beginn erster Symptome bis zur Diagnosestellung von nur 8 Wochen bekannt, wie beispielsweise aus einer Untersuchung zu *M. marinum*-Infektionen an einem Krankenhaus in Taiwan, bei der 14 Patientenfälle aus dem Zeitraum von Juni 1999 bis November 2000 erfasst wurden. Bei einem Patienten lag eine septische Arthritis vor, die anderen 13 Patienten wiesen eine kutane Infektion und/oder eine Tenosynovitis auf. In einem Fall war neben der Haut auch die Sehnscheide betroffen. Trotz dieses vergleichsweise kurzen Zeitraumes wurden klinische Fehldiagnosen sowie eine anschließende Inkubation der Proben bei einer für den Erreger zu hohen Temperatur von 37 °C beschrieben [Wu et al. 2002].

Die Zeit bis zur Diagnosestellung betrug in der Gruppe der NTM außer *M. marinum*-Infektionen im Durchschnitt 13 Wochen. In einer spanischen Studie von Escalonilla et al. zu kutanen nichttuberkulösen Mykobakteriosen lag dieser Zeitraum bei durchschnittlich 54 Wochen. Allerdings war der Wert mit 9 Jahren bei einem Patienten auffallend hoch – vermutlich aufgrund einer späten Konsultation des Arztes. Im Rahmen der Studie wurden in der Abteilung für Dermatologie der Universität Madrid 13 Infektionen mit den Erregern *M. chelonae*, *M. avium*, *M. fortuitum* und *M. marinum* analysiert [Escalonilla et al. 1998].

Die oberen Extremitäten waren häufiger von der *M. marinum*-Infektion betroffen als die unteren Extremitäten. Wu et al. kamen in ihrer Untersuchung von 14 *M. marinum*-Fällen zu einem vergleichbaren Ergebnis [Wu et al. 2002]. Ein wesentlicher Grund hierfür ist, dass es bei manuellen Tätigkeiten gehäuft zu Hautverletzungen kommt, die eine direkte Infektion begünstigen.

Bei einem Patienten unserer Untersuchung zeigten die kutanen Läsionen einen seltenen Befall des Gesichts. In der Literatur wurden vereinzelt Berichte über *M. marinum*-Infektionen des Gesichts publiziert. So wurde jeweils ein Fall aus Korea und Australien beschrieben, denen eine vorbestehende Hautverletzung sowie der Kontakt zu einem Schwimmbad bzw. einem Aquarium vorausging [Oh et al. 2015, Phan und Relic 2010]. In Südostasien wurden 38 kutane Mykobakteriosen mit *M. marinum* analysiert, von denen 3 Infektionen ebenfalls das Gesicht betrafen. Die Patientenfälle waren am National Skin Centre in Singapur registriert und wurden aus einem Zeitraum von 3 Jahren untersucht [Ang et al. 2000]. Folglich sollte auch bei knotigen Hautveränderungen in einem für *M. marinum* uncharakteristischen Körperareal wie dem Gesicht eine Infektion mit dem Erreger differentialdiagnostisch erwogen werden.

In der Gruppe der NTM außer *M. marinum*-Infektionen waren die oberen und unteren Extremitäten ebenfalls die primär betroffenen Hautareale. Weitere infizierte Körperregionen waren der Rumpf und das Gesicht. In der Studie von Lee et al. waren neben den oberen und unteren Extremitäten ebenfalls das Gesicht sowie der Rumpf infiziert [Lee et al. 2010].

Dass die durch *M. marinum* verursachten Hautläsionen seltener disseminiert in Erscheinung traten, korrespondiert mit den Beobachtungen von Bartralot et al. Alle 22 *M. marinum*-Infektionen manifestierten sich in nur einem Körperbereich, wohingegen bei 15 der 29 NTM außer *M. marinum*-Infektionen mehrere Areale betroffen waren (52 %). Ein Grund hierfür war der hohe Anteil immunsupprimierter Patienten (12 der 15 Fälle) [Bartralot et al. 2005].

In der vorliegenden Studie war nur ein Patient mit viszeraler Beteiligung bekannt (pulmonale Infektion mit *M. chelonae* bei einem immunsupprimierten Patienten). Bartralot et al. erfassten in ihrer Untersuchung bei 7 von 51 Patienten einen Befall der Lunge bzw. des zentralen Nervensystems (14 %); alle Betroffenen waren immunsupprimiert [Bartralot et al. 2005].

M. marinum-Infektionen mit ausschließlich extrakutaner Ausprägung sind dagegen äußerst selten. So berichteten Lai et al. von einer taiwanesischen Patientin mit einer pulmonal manifestierten *M. marinum*-Infektion. Die Aspiration des Erregers sowie eine hämatogene Ausbreitung nach einer Bagatellverletzung wurden als mögliche Ursachen diskutiert. Die Patientin war weder immunkomprimiert noch -supprimiert [Lai et al. 2005]. Wu et al. beschrieben einen Patienten mit einer *M. marinum*-Infektion des Auges (Keratitis). Der Patient hatte sich während des Fischens mit einem Angelhaken am Auge verletzt. Bei einer weiteren Patientin mit einer chronischen Hepatitis-C-Infektion wurde eine *M. marinum*-Mykobakteriose der Lunge nachgewiesen [Wu et al. 2012].

Das klinische Erscheinungsbild unserer Patienten war analog zu jenem anderer Studien. Mehrheitlich manifestierten sich die nichttuberkulösen Mykobakteriosen in knotigen Hautveränderungen, Papeln oder Plaques. Ähnlich stellten sich die Effloreszenzen in einer libanesischen Studie mit 17 kutanen NTM-Infektionen dar (*M. marinum*, *M. chelonae*, *M. abscessus* und *M. fortuitum*). Ein Abszess trat, wie in unserer Studie, nur einmal auf und auch Ulzerationen waren mit 4 Fällen eher selten. Die Patienten der Studie wurden an der Universitätsklinik Beirut zwischen 2005 und 2008 vorstellig [Abbas et al. 2011].

Subjektive Symptome wie Leistungsschwäche, Druckdolenz, Brennen, Juckreiz, Schmerzen und Taubheitsgefühl gaben in beiden Gruppen weniger als die Hälfte unserer Patienten an (33 % in der *M. marinum*-Gruppe, 44 % in der NTM außer *M. marinum*-Gruppe). Dieser geringe Anteil lässt sich möglicherweise darauf zurückführen, dass subjektive Symptome vom Behandler nicht erfragt bzw. diese nicht dokumentiert wurden. In der Untersuchung von Dodiuk-Gad et al. klagten hingegen 80 % aller Patienten mit einer nichttuberkulösen Mykobakteriose über Schmerzen, Druckdolenz oder Juckreiz [Dodiuk-Gad et al. 2007]. Die subjektiven Symptome unserer Patienten mit einer kutanen NTM-Infektion ergaben ein unspezifisches Bild und hatten somit keinen wegweisenden Charakter für die Diagnostik.

In der Literatur wurde immer wieder darauf hingewiesen, dass niedergelassene Hausärzte Schwierigkeiten haben, eine NTM-Infektion zu diagnostizieren [Dodiuk-Gad et al. 2007].

Fallberichte wie auch Fallserien belegen, dass auch bei bereits bestehendem Infektionsverdacht der Nachweis mykobakterieller Infektionen erschwert sein kann [Li et al. 2017]. Cummins et al. beschrieben einen Patienten mit einer für *M. marinum*-Infektionen charakteristischen Anamnese, Klinik und Histopathologie. Der Erregernachweis mittels Kultur gelang jedoch erst nach der dritten Biopsie [Cummins et al. 2005]. In unserer Studie misslang dieser bei 2 von 18 *M. marinum*-Fällen. Ähnlich verhielt es sich in der italienischen Studie von Bonamonte et al. Hier blieb der kulturelle Nachweis von *M. marinum* ebenfalls in 2 von insgesamt 15 Fällen aus. Allerdings konnte der Erreger mittels PCR identifiziert werden. Berücksichtigt wurden Patientenfälle aus einem Zeitraum von 25 Jahren. Alle erfassten Patienten waren immunkompetent und gaben überdies keine in der Vergangenheit durchgeführten Transplantationen oder immunsuppressiven Therapien an [Bonamonte et al. 2013]. Wie Sia et al. in ihrer Fallserie zu 29 *M. marinum*-Infektionen beschrieben, kommt der PCR insbesondere in Fällen ohne mikrobiologische Kultur eine große diagnostische Bedeutung zu. Insgesamt lag in 8 Fällen zusätzlich eine Tendovaginitis vor. Der kulturelle Nachweis fiel bei ihren Patienten nur in 41 % der Fälle positiv aus. Die ausgewerteten Fälle stammten aus einem Zeitraum von einem Jahr und ließen sich alle auf den Kontakt zu Fischmärkten in New York City (Chinatown) zurückführen [Sia et al. 2016]. Zukünftig könnten molekular diagnostische Verfahren wie die PCR eine gewichtigere Rolle in der Detektion nichttuberkulöser Mykobakterien spielen [Ang et al. 2000].

In einer britischen Publikation zu 3 *M. marinum*-Infektionen konstatierten Bhatti et al., dass der kulturelle Nachweis nicht in jedem Fall gelingt, die Diagnose aber dennoch anhand bezeichnender Parameter wie Anamnese, klinisches Erscheinungsbild sowie Histologie gestellt werden kann [Bhatti et al. 2000]. So wurde in unseren beiden Fällen trotz des fehlenden Erregernachweises nach passender Anamnese, Klinik und Histologie unter Gabe einer adäquaten Antibiose eine vollständige Abheilung der Läsionen erzielt. Sia et al. schilderten das gleiche Prozedere. Von den 29 Fällen blieben 9 ohne Nachweis (31 %). Bei diesen 9 Patienten sprachen die anamnestischen Angaben, das klinische Bild sowie der histopathologische Befund für eine mykobakterielle Infektion. Mittels antibiotischer Behandlung heilten die Läsionen aller 9 Patienten ab [Sia et al. 2016]. Ang et al. stellten die Diagnose ihrer Patienten anhand passender Parameter wie der Anamnese, Klinik und Histopathologie sowie dem Ansprechen auf die antibiotische Therapie. Eine Kultur wurde bei 35 der 38

Patienten angelegt. Die Infektion konnte aber in nur einem Fall mikrobiologisch bestätigt werden [Ang et al. 2000].

Wu et al. folgerten aus ihren Resultaten, dass bei jeder schlecht heilenden Wunde mit vorausgegangenem aquatischen Kontakt eine Infektion mit *M. marinum* stets differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden sollte [Wu et al. 2002].

Die Auswertung der histopathologischen Untersuchungen ergab in der Gruppe NTM außer *M. marinum* nur selten einen Hinweis auf eine mykobakterielle Erkrankung (3 Fälle, 33 %). In der Mehrheit der Fälle waren die Untersuchungsergebnisse wenig differenziert und zeigten lediglich ein entzündliches Geschehen auf. Auch der Nachweis säurefester Stäbchen fiel in beiden Gruppen unserer Untersuchung häufig negativ aus. Die Studie von Bonamonte et al. ergab ein ähnliches Bild. In nur einem der 15 Fälle zeigte die histopathologische Untersuchung eine granulomatöse Entzündung sowie säurefeste Stäbchen [Bonamonte et al. 2013]. Aus diesem Grund sind mikrobiologische Nachweisverfahren für die mykobakterielle Diagnostik obligat. Eine alleinige dermatohistopathologische Untersuchung ist oftmals nicht hinreichend aussagekräftig. Grund hierfür ist insbesondere die Abhängigkeit des Untersuchungsergebnisses vom Alter der Läsion zum Zeitpunkt der Probeentnahme.

Mykobakterielle Hauterkrankungen können unspezifische Krankheitsbilder evozieren, sodass klinisch oftmals zahlreiche weitere Dermatosen in Betracht kommen [Peters et al. 2016]. Insbesondere die NTM außer *M. marinum*-Gruppe unserer Studie wies ein auffallend breites Spektrum klinischer Differentialdiagnosen auf.

Unter den *M. marinum*-Fällen stellte die Sporotrichose die am häufigsten genannte Differentialdiagnose dar, was sich in der Literatur mehrfach bestätigte. In einer Studie zu 45 kutanen *M. marinum*-Mykobakteriosen resümierten die Autoren, dass das klinische Bild dieser Infektionen häufig Analogien zu dem einer Sporotrichose aufweist. Zudem machten sie auf die Gefahr möglicher fehlerhafter Diagnosestellungen aufmerksam. In ihrer Auswertung wurden Fälle aus insgesamt 23 Krankenhäusern in Spanien aus den Jahren 1991 bis 1998 berücksichtigt [Casal und Casal 2001]. Wu et al. erfassten in ihrer Studie zu *M. marinum*-Infektionen 4 von 14 Patienten (29 %), bei denen zunächst fälschlicherweise eine Sporotrichose diagnostiziert wurde [Wu et al. 2002]. AlKhodair et al. berichteten über einen Patienten, bei dem sich nach der anfänglichen Verdachtsdiagnose einer kutanen Leishmaniose letztendlich eine *M. marinum*-Infektion nachweisen ließ. Der Patient

stellte sich mit einem seit 4 Jahren bestehenden Ulkus am rechten Ellenbogen in einem Krankenhaus in Saudi-Arabien vor und hatte sich zuvor offenbar während eines Badeurlaubs in Thailand nach einer Schnittverletzung infiziert [AlKhadair und Al-Khenaizan 2010].

5.3 Therapie

Bei kutanen NTM-Infektionen stehen dem Behandler eine Reihe verschiedener Therapieoptionen zur Verfügung. So kann die systemische Gabe eines oder mehrerer kombinierter Antibiotika erfolgen. Weiterhin können chirurgische Interventionen durchgeführt werden, wie beispielsweise eine Exzision des läsionalen Areals, Débridement und Kürettage oder eine Inzision mit Drainage [Rallis und Koumantaki-Mathioudaki 2007]. In der Publikation von Yeo et al. über kutane nichttuberkulöse Mykobakteriosen wurden 4 Patienten beschrieben, deren *M. abscessus*- bzw. *M. haemophilum*-Infektion alleinig mittels Inzision und Drainage erfolgreich therapiert wurde [Yeo et al. 2019].

Wiegell et al. berichteten von einem mit *M. marinum* infizierten Patienten, dessen Läsionen nach der erfolglosen Gabe von Doxycyclin unter photodynamischer Therapie abheilten. Die Autoren nannten die geringeren Nebenwirkungen als Vorteil gegenüber der antibiotischen Therapie [Wiegell et al. 2006]. Allerdings weist die Literatur keine Fallserien auf, die diese Behandlung eingehend analysieren.

Weiterhin wurde in der Literatur über Patientenfälle berichtet, die mithilfe von Kryotherapien erfolgreich behandelt wurden [Rallis und Koumantaki-Mathioudaki 2007]. Bei keinem unserer Patienten wurde diese Behandlungsmodalität angewandt und auch in anderen Fallserien wurde sie kaum beschrieben.

Unsere Analyse wie auch die diskutierten Vergleichsstudien verdeutlichten, dass die antibiotische Behandlung kutaner nichttuberkulöser Mykobakteriosen als die Therapie der Wahl gilt. Aufgrund der Seltenheit des Krankheitsbildes fehlen kontrollierte Studien zur Effektivität antibiotischer Therapien bislang weitgehend. Daher ist die Behandlung nichttuberkulöser Hauterkrankungen – mit Ausnahme der Lepra – nicht standardisiert [Lamb und Dawn 2014]. Die Wahl der eingesetzten Antibiotika ist also weniger evidenzbasiert, sondern hängt vielmehr von der persönlichen Erfahrung des Behandlers ab [Rallis und Koumantaki-Mathioudaki 2007]. Folglich unterscheiden sich die in der Literatur dargestellten Behandlungskonzepte oftmals. Es wurden gehäuft *M.*

marinum-Fälle publiziert, die mittels antibiotischer Kombinationstherapie behandelt wurden. So erhielten in der Studie von Aubry et al. 63 % der Patienten eine Kombinations- und nur 37 % eine Monotherapie. Allerdings lag bei 18 und damit 29 % der Patienten eine Ausbreitung der Infektion in tiefere Strukturen wie Knochen, Sehnen und Gelenke vor. Diese Patienten erhielten ausnahmslos eine Kombinationstherapie. Die Monotherapie führte bei allen Patienten zur Abheilung. Unter den Monotherapeutika dominierten die Tetracykline Minocyclin und Doxycyclin. Clarithromycin wurde in nur 4 der 23 Fälle (17 %) verabreicht [Aubry et al. 2002]. Unsere Patienten mit *M. marinum*-Infektionen wurden hingegen meist monotherapeutisch behandelt (78 %). Insbesondere die Einfachtherapie mit Clarithromycin erwies sich in unserer Auswertung als durchaus effizient. Bei allen Patienten mit bekanntem Therapieergebnis führte sie zur Abheilung. Zudem musste Clarithromycin in keinem unserer Fälle umgestellt werden. Zwar existiert eine Veröffentlichung, die über das Auftreten von Nebenwirkungen unter der Gabe von Clarithromycin berichtet [Laing et al. 1994]. In der Literatur wurde dieser Wirkstoff jedoch wiederholt als effektives antimykobakterielles Therapeutikum beschrieben. So resümierten Dodiuk-Gad et al. in ihrer Untersuchung, dass Clarithromycin seltener Nebenwirkungen hervorruft als andere empfohlene Antibiotika [Dodiuk-Gad et al. 2007]. In der Untersuchung von Aubry et al. ergab die Therapie der auf Haut und Weichgewebe beschränkten Infektionen mittels Clarithromycin eine Erfolgsquote von 92 % [Aubry et al. 2002].

Auffallend waren dagegen die Therapieumstellungen, die unter der Gabe von Doxycyclin erforderlich waren (80 %). In der Literatur wurde die Umstellung von Doxycyclin ebenfalls beschrieben. Cummins et al. und Ljungberg et al. haben von 3 Patientenfällen mit *M. marinum*-Infektionen berichtet, deren Therapien aufgrund fehlender Wirksamkeit von Doxycyclin auf Minocyclin, Rifampicin/EMB bzw. Trimethoprim/Sulfamethoxazol umgestellt wurden [Cummins et al. 2005, Ljungberg et al. 1987]. Die Analyse von Wu et al. ergab eine nur geringe Empfindlichkeit von *M. marinum* gegenüber Doxycyclin (3,3 %). Die Autoren untersuchten 27 Patienten mit einer kulturell nachgewiesenen *M. marinum*-Infektion, die in einem taiwanesischen Krankenhaus zwischen 1999 und 2010 vorstellig wurden. In 24 Fällen lag eine Infektion von Haut und Weichgewebe vor. Bei 3 weiteren Patienten wurden jeweils eine Arthritis, Keratitis und eine pulmonale Infektion diagnostiziert [Wu et al. 2012]. Hinsichtlich dieser Untersuchungsergebnisse ist die Gabe von Doxycyclin als

Erstlinientherapie bei einer Infektion mit *M. marinum* nicht zu empfehlen. Die einleitende Behandlung mit Clarithromycin hat sich dagegen bewährt.

Die durchschnittliche Therapiedauer unserer mit *M. marinum* infizierten Patienten von 12 bzw. 16 Wochen war vergleichbar mit dem Ergebnis anderer Untersuchungen. In der Studie von Bonamonte et al. wurden die 15 Patienten im Durchschnitt über einen Zeitraum von 11 Wochen behandelt [Bonamonte et al. 2013]. Ang et al. konnten eine durchschnittliche Behandlungsdauer ihrer Patienten von 15 Wochen ermitteln [Ang et al. 2000]. In der Studie von Johnson und Stout wurden die Patienten im Durchschnitt etwas länger therapiert (20 Wochen). Allerdings erfassten die Autoren nicht nur kutane, sondern auch invasive *M. marinum*-Infektionen. So litten 68 % ihrer Patienten an einer Tendovaginitis oder septischen Arthritis. Letztere benötigten eine längere Therapiedauer als die Patienten mit einer auf die Haut beschränkten Mykobakteriose [Johnson und Stout 2015].

Weiterhin ergab unsere Auswertung, dass die Monotherapien im Durchschnitt früher erfolgreich beendet werden konnten als die Kombinationstherapien (12 versus 16 Wochen), was auf ein weniger ausgeprägtes Krankheitsgeschehen verweist. Unsere Patienten, die eine antibiotische Kombinationstherapie erhielten, zeigten demgegenüber einen ausgedehnteren Lokalbefund bzw. wiesen eine medikamentöse Immunsuppression auf, was eine Verlängerung der Behandlungsdauer erforderte. Ein Patient war nach einer Nierentransplantation immunsupprimiert. Die Infektion dieses Patienten führte zu sporotrichoid angeordneten Hautläsionen, die vom linken Zeigefinger bis zum linken Unterarm reichten. In diesem Fall wurde von einer Monotherapie abgesehen und stattdessen eine Kombination aus 3 Präparaten (Clarithromycin, Rifampicin, EMB) gewählt. In einer Studie aus Bangkok, Thailand, zu 18 kulturell nachgewiesenen, kutanen *M. marinum*-Infektionen war die Dauer der Monotherapien mit durchschnittlich 11 Wochen ebenfalls kürzer als die der Kombinationstherapien, die im Durchschnitt 18 Wochen betrug. Zumeist zeigten in dieser Studie Patienten, die einer Kombinationstherapie zugeführt wurden, einen ausgedehnten Befund mit sporotrichoidem Ausbreitungsmuster oder wiesen eine chronische, bis zu 7 Jahren vorbestehende Infektion auf. Angaben zu einer zugrundeliegenden Immunkompression bzw. -suppression der Patienten machten die Autoren jedoch nicht [Kullavanijaya et al. 1993].

Bei den Patienten ohne immunkomprimierende bzw. -supprimierende Grunderkrankungen und Medikationen, die einen milden Krankheitsverlauf zeigten, erwies sich die Monotherapie als suffiziente Behandlungsform. Bei all diesen Patienten mit bekanntem Therapieergebnis konnte in unserer Untersuchung eine Abheilung festgestellt werden. In der Studie von Holden et al. lag bei allen 24 Patienten, die monotherapeutisch behandelt wurden, eine oberflächliche *M. marinum*-Infektion vor. Bei 21 und damit 88 % der Patienten führte die Therapie zur Abheilung der Läsionen. Ein Patient dieser Gruppe zeigte bei der letzten Vorstellung eine nur geringe Befundbesserung. In 2 Fällen war das Therapieergebnis unbekannt [Holden et al. 2018].

In der Gruppe der NTM außer *M. marinum*-Infektionen wurde ein geringerer Anteil der Patienten monotherapeutisch behandelt als in der *M. marinum*-Gruppe (44 %). Clarithromycin erhielten in Kombination oder als Monotherapie insgesamt 6 unserer 9 Patienten (67 %). Die von Lee et al. erfassten Patienten mit einer NTM außer *M. marinum*-Infektion erhielten nur zu 19 % eine Monotherapie. Bis auf einen Fall („lost to follow-up“) führte diese bei allen Patienten zu einer Abheilung. Die Kombinationstherapien waren ebenfalls bei allen Patienten mit bekanntem Therapieergebnis erfolgreich (82 %) [Lee et al. 2010].

Eine kontrollierte, randomisierte Studie konnte die Effektivität von Clarithromycin gegen *M. avium* bei Patienten mit einer HIV-Infektion aufzeigen [Dautzenberg et al. 1991]. Auch unser HIV-positiver Patient (ebenfalls mit einer *M. avium*-Infektion) wurde mithilfe von Clarithromycin erfolgreich therapiert.

Eine therapeutische Herausforderung stellen multiresistente Erreger dar. In einem Fallbericht aus Italien wurde eine Patientin mit einer stark schmerzenden *M. marinum*-Infektion des linken Zeigefingers beschrieben. Nach erfolglosem Einsatz verschiedener Antibiotika musste letztlich die vollständige Amputation des Fingers vorgenommen werden [Veraldi et al. 2018].

Die Analyse der Patienten mit einer Immunsuppression ergab eine gegenüber den immunkompetenten Patienten längere Therapiedauer (12 Wochen länger in der *M. marinum*-Gruppe, 34 Wochen länger in der NTM außer *M. marinum*-Gruppe). Holden et al. kamen zu dem gleichen Ergebnis. Allerdings gaben sie in ihrer Veröffentlichung keine zeitliche Differenz an [Holden et al. 2018].

Die Therapiedauer der Lepra-Infizierten betrug in unserer Studie 19 und 20 Monate und lag damit über den von der WHO empfohlenen 6 bzw. 12 Monaten [Guragain et al. 2017]. In einer Fallserie aus Louisiana, USA, zu 5 *M. leprae*-Infektionen wurden ähnlich hohe Behandlungszeiträume von 24 Monaten angegeben [Chandranesan et al. 2018].

Die Therapie der Lepra, wie beispielsweise mittels Rifampicin, kann Schädigungen der Leber sowie des Gastrointestinaltrakts hervorrufen. Zudem lassen sich immer wieder gegen herkömmliche Antibiotika resistente Bakterienstämme beobachten. Daher beschäftigt sich die aktuelle Forschung mit der Entwicklung alternativer Therapieansätze. Eine kürzere Behandlungsdauer sowie eine geringere Toxizität der Medikamente werden hierbei angestrebt [Gomes Lima Santos et al. 2018].

5.4 Studiendesign und Methodik

Limitationen dieser Studie sind durch das retrospektive Studiendesign bedingt. Mehrere der für diese Arbeit relevanten Parameter waren in den vorliegenden Patientenakten teilweise nicht oder nur unzureichend dokumentiert und konnten somit nicht in die Analyse einfließen. So konnte beispielsweise die Auswertung histopathologischer Untersuchungen nicht bei jedem Patienten erfasst werden. In einigen Fällen wurden die Patienten im Verlauf der Therapie nicht erneut vorstellig, weshalb wichtige Aspekte wie die Therapiedauer sowie das -ergebnis nicht bekannt waren („lost to follow-up“). Im Hinblick auf die Analyse effektiver Therapiekonzepte stellt die retrospektive Auswertung daher ein nur bedingt geeignetes Studiendesign dar. Die Durchführung prospektiver, standardisierter Untersuchungen wäre zur Beantwortung der Fragestellung eine adäquatere Maßnahme, um die Verfügbarkeit und Vergleichbarkeit der benötigten Daten zu gewährleisten. Ein prospektives Studiendesign kam für die vorliegende Arbeit dennoch nicht in Betracht, da mykobakterielle Hauterkrankungen eine verglichen mit anderen kutanen Infektionskrankheiten geringe Prävalenz aufweisen und der nötige Zeitaufwand bis zum Erzielen einer ausreichend großen Patientenzahl unverhältnismäßig hoch gewesen wäre.

Infolge verstrichener Archivierungsfristen gab es einige Fälle kutaner Mykobakteriosen, die zwar die Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllten, zu denen jedoch aufgrund nicht mehr existenter Patientenakten keine Informationen vorlagen.

Dies traf auf 6 Fälle mit *M. marinum* –sowie auf 5 Fälle mit anderen NTM–Infektionen zu. Dieser Umstand trug neben der Seltenheit der Erkrankung zusätzlich zu der vergleichsweise geringen Fallzahl dieser Arbeit bei. Demzufolge konnten die Ergebnisse unserer Studie einer internen Vergleichsgruppe nicht gegenübergestellt, sondern lediglich mit anderen Untersuchungen verglichen werden.

Zu Beginn der Studie wurden ausschließlich das SAP-basierte Krankenhausinformationssystem, das Histologieprogramm Nexus-PAS sowie die archivierten Patientenakten der Universitätshautklinik Würzburg zur Datenerhebung herangezogen. Aufgrund der kleinen Anzahl geeigneter Fälle wurde die Recherche auf die Fachabteilung für Tropenmedizin der Missioklinik Würzburg ausgeweitet. Zwar konnten mithilfe dieser bizenrischen Untersuchungsmethodik weitere Daten bereits bekannter Fälle sowie 2 zusätzliche Patientenfälle erfasst werden. Die Missioklinik Würzburg verfügte im Untersuchungszeitraum jedoch nicht über ein computergestütztes Patienteninformationssystem, das eine digitale Datensuche nach definierten Diagnosen erlaubt hätte. Aus diesem Grund könnte die tatsächliche Anzahl relevanter Patientenfälle höher sein als sie in der vorliegenden Arbeit berichtet wird.

Aufgrund des bizenrischen Studiendesigns sowie extern begonnener Behandlungen sind in manchen Fällen Therapiekonzepte unterschiedlicher Kliniken in die Ergebnisse eingeflossen. Aus dem gleichen Grund ergab sich eine nicht einheitliche Datengrundlage bzw. -qualität.

Die vorliegende Studie ist weniger als hypothesenprüfende, sondern vielmehr als explorative Arbeit zu betrachten, die Hinweise auf potenzielle Zusammenhänge sowie auffallende Resultate geben konnte.

Da epidemiologische Studien zu kutanen Mykobakteriosen in Deutschland fehlen, war ein Vergleich unserer Studienergebnisse auf nationaler Ebene nicht möglich.

Für eine vergleichbare Auswertung verschiedener Therapieansätze nichttuberkulöser kutaner Mykobakteriosen bedarf es randomisierter und standardisierter Untersuchungen mit einer größeren Fallzahl. Hieraus ließen sich möglicherweise therapeutische Leitlinien entwickeln. Solche Untersuchungen könnten Gegenstand zukünftiger Forschung sein.

5.5 Fazit

Mykobakterielle Infektionen bedeuten häufig eine diagnostische Herausforderung, da der kulturelle Erregernachweis auch bei bestehendem Verdacht misslingen kann. Insbesondere bei einer Infektion mit *M. marinum* gilt es in solchen Fällen, die Anamnese, Klinik und Histopathologie zu berücksichtigen. Ergeben sie ein „passendes“ Bild, so kann auch ohne erfolgreichen mikrobiologischen Nachweis von einer Infektion mit diesem Erreger ausgegangen werden. Weiterhin konnte unsere Analyse zeigen, dass auch bei Hautläsionen in untypischen Körperbereichen, wie beispielsweise dem Gesicht, stets eine mykobakterielle Hautinfektion in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden sollte. Eine detaillierte Anamneseerhebung sowie eine zeitnahe Überweisung des Hausarztes an einen Dermatologen können den Zeitraum zwischen dem Symptombeginn und der Diagnosestellung vermutlich verkürzen. Zudem sollte ein Zuwarten bis zu einer ersten Gewebeprobe vermieden werden. Der dermatohistopathologische Befund ist abhängig vom Alter der Läsion zum Zeitpunkt der Probiopsie, weshalb dieser nicht in jedem Fall einen Anhalt für eine Mykobakteriose ergibt. Zwischen einer zugrundeliegenden Immunsuppression und dem Auftreten einer Hautinfektion mit *M. marinum* konnte diese Analyse keinen eindeutigen Zusammenhang belegen. Der Erreger besitzt folglich eine hinreichend humanpathogene Wirkung, um auch bei gesunden Patienten nach kleinsten Hautverletzungen und dem Kontakt zu kontaminiertem Wasser eine Infektion hervorzurufen. Die subjektiven Symptome stellen sich oftmals als unspezifisch dar und geben somit keinen Hinweis auf eine mykobakterielle Infektion. Unter Berücksichtigung unserer Untersuchungsergebnisse ist bei immunkompetenten Patienten mit einer oberflächlichen *M. marinum*-Infektion und moderater Verlaufsform der Einsatz von Clarithromycin als Erstlinienmonotherapie gerechtfertigt. Die Behandlung mit Doxycyclin erzielte bei unseren Patienten dagegen oftmals keine Befundverbesserung oder wies Nebenwirkungen auf. Bei ausgedehnten Hautläsionen sowie Patienten mit krankheitsbedingter oder medikamentöser Immunkompression bzw. -suppression ist eine antibiotische Kombinationstherapie anzuraten.

In der NTM außer *M. marinum*-Gruppe wurden aufgrund des variablen Krankheitsbildes zahlreiche Differentialdiagnosen in Erwägung gezogen. Im Vergleich zu einer *M. marinum*-Mykobakteriose wiesen die Patienten dieser Gruppe häufiger

eine disseminierte Verteilung der Effloreszenzen auf. Auch in der NTM außer *M. marinum*-Gruppe erwies sich die Monotherapie bei immunkompetenten Patienten mit geringer Krankheitsaktivität als effektiv. Jedoch war der Anteil der zumindest zeitweise verabreichten Kombinationstherapien in dieser Gruppe höher als unter den mit *M. marinum* infizierten Patienten.

Auch in der Gruppe der *M. leprae*-Infektionen ergab die histopathologische Untersuchung häufig keinen Hinweis auf das Vorliegen einer Mykobakteriose. Alle 3 Patienten dieser Gruppe hielten sich in Ländern auf, in denen Lepra endemisch ist. Wie die vorliegende Studie zeigte, kann die Therapie der Lepra die von der WHO empfohlene Dauer von 6 bzw. 12 Monaten übersteigen. Die Tuberkulose- und Lepra-Infektionen heilten bei allen Patienten mit bekanntem Therapieergebnis aus.

6. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die retrospektive Analyse von Patienten mit einer mykobakteriellen Hautinfektion, die sich an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg oder in der Fachabteilung für Tropenmedizin der Missioklinik Würzburg in dem Zeitraum zwischen 1998 und 2018 vorgestellt haben. Es wurden verschiedene Aspekte wie die Anamnese, der mutmaßliche Infektionsweg, klinische und diagnostische Daten sowie die durchgeführte Therapie untersucht. Hierfür wurden das SAP-basierte Krankenhausinformationssystem des Universitätsklinikums Würzburg, das Histologieprogramm Nexus-PAS der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums, Daten des Tuberkulose-Labors des Instituts für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg sowie die archivierten Patientenakten auch der Missioklinik Würzburg berücksichtigt. Es konnten insgesamt 32 Fälle erfasst werden, die in 4 erregerspezifische Gruppen unterteilt wurden. Die Gruppe der *Mycobacterium (M.) marinum*-Infektionen war mit 18 Fällen am größten, gefolgt von 9 Infektionen mit weiteren nontuberkulösen Mykobakterien (NTM; *M. chelonae*, *M. avium*, *M. fortuitum*, *M. wolinskyi/mageritense* sowie *M. haemophilum*), 3 Fällen mit dem Erreger *M. leprae* sowie 2 kutanen *M. tuberculosis*-Infektionen. Innerhalb der *M. marinum*-Gruppe waren 72 % der Betroffenen männlichen Geschlechts. Eine altersspezifische Prävalenz mykobakterieller Hautinfektionen ergab sich nicht. Der Anteil immunsupprimierter Patienten mit einer *M. marinum*-Infektion lag bei 22 %. In unserer Untersuchung stellte der Umgang mit Zierfischaquarien den größten Risikofaktor für eine Infektion mit *M. marinum* dar. Wie unsere Studie weiterhin zeigte, sollte auch bei knotigen Hautveränderungen in für kutane Mykobakteriosen untypischen Körperarealen, wie z.B. dem Gesicht, eine solche Infektion differentialdiagnostisch erwogen werden. Der histopathologische Befund ergab in der *M. marinum*-Gruppe bei 14 der 18 Fälle einen Hinweis auf die Infektion (78 %), in der NTM außer *M. marinum*-Gruppe lag dieser Anteil dagegen nur bei 33 %. Der kulturelle Nachweis misslang lediglich bei 2 Patienten mit einer *M. marinum*-Infektion. Die Diagnose konnte in diesen beiden Fällen anhand einer charakteristischen Anamnese, Klinik und Histopathologie gestellt werden. Zwischen dem Beginn erster Symptome und der Diagnosestellung einer kutanen

Mykobakteriose ergibt sich oftmals ein langer Zeitraum. Eine häufigere differentialdiagnostische Berücksichtigung der Erkrankung sowie eine detaillierte Anamneseerhebung können diesen verkürzen. In unseren beiden NTM-Gruppen vergingen durchschnittlich 13 bzw. 15 Wochen bis zur Diagnosestellung.

Die Therapie nichttuberkulöser Mykobakteriosen ist, mit Ausnahme der Lepra, nicht standardisiert, es fehlen weiterhin prospektive Studien. In der vorliegenden Untersuchung erfolgte die Therapie bei allen Patienten mittels einer Antibiose. Die *M. marinum*-Infektionen wurden in den meisten Fällen primär mittels Monotherapie behandelt (78 %). Insbesondere der Wirkstoff Clarithromycin erwies sich als effektiv. Unter der Gabe von Doxycyclin kam es dagegen in 80 % der Fälle zu einer Therapieumstellung. In beiden Gruppen nichttuberkulöser Mykobakteriosen konnten die Monotherapien im Durchschnitt früher erfolgreich beendet werden als die Kombinationstherapien. Letztere kamen allerdings zum Einsatz bei einer zugrundeliegenden Immunsuppression bzw. bei einem ausgedehnten Hautbefund sowie einer sporotrichoiden, entlang der Lymphabflusswege gerichteten Ausbreitung der Läsionen. Zudem konnte die Studie zeigen, dass die Patienten mit einer Immunsuppression über einen längeren Zeitraum behandelt wurden als die immunkompetenten Patienten.

7. Literaturverzeichnis

1. Abbas O., Marrouch N., Kattar M. M., Zeynoun S., Kibbi A. G., Rached R. A., Araj G. F., Ghosn S. Cutaneous non-tuberculous Mycobacterial infections: a clinical and histopathological study of 17 cases from Lebanon. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, 25(1), S. 33-42
2. Alkhodair R., Al-Khenaizan S. Fish tank granuloma: misdiagnosed as cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol*, 2010, 49(1), S. 53-5
3. Alugupalli S., Laneelle M. A., Larsson L., Daffe M. Chemical characterization of the ester-linked 3-hydroxy fatty acyl-containing lipids in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Bacteriol*, 1995, 177(15), S. 4566-70
4. Alves L., De Mendonca Lima L., Da Silva Maeda E., Carvalho L., Holy J., Sarno E. N., Pessolani M. C., Barker L. P. *Mycobacterium leprae* infection of human Schwann cells depends on selective host kinases and pathogen-modulated endocytic pathways. *FEMS Microbiol Lett*, 2004, 238(2), S. 429-37
5. Amrami K. K., Sundaram M., Shin A. Y., Bishop A. T. *Mycobacterium marinum* infections of the distal upper extremities: clinical course and imaging findings in two cases with delayed diagnosis. *Skeletal Radiol*, 2003, 32(9), S. 546-9
6. Ang P., Rattana-Apiromyakij N., Goh C. L. Retrospective study of *Mycobacterium marinum* skin infections. *Int J Dermatol*, 2000, 39(5), S. 343-7
7. Arai H., Nakajima H., Nagai R. *Mycobacterium marinum* infection of the skin in Japan. *J Dermatol*, 1984, 11(1), S. 37-42
8. Arbeitskreis Blut. *Mycobacterium leprae* – der Erreger von Lepra. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz, 2016, 59(11), S. 1508-1521
9. Aronson J. D. Spontaneous tuberculosis in salt water fish. *The Journal of Infectious Diseases*, 1926, 39(4), S. 315-320
10. Aubry A., Chosidow O., Caumes E., Robert J., Cambau E. Sixty-three cases of *Mycobacterium marinum* infection: clinical features, treatment, and antibiotic susceptibility of causative isolates. *Arch Intern Med*, 2002, 162(15), S. 1746-52
11. Aubry A., Mougari F., Reibel F., Cambau E. *Mycobacterium marinum*. *Microbiology Spectrum*, 2017, 5(2)
12. Barrow W. W. Treatment of mycobacterial infections. *Rev Sci Tech.*, 2001, 20(1), S. 55-70
13. Bartralot R., Garcia-Patos V., Sitjas D., Rodriguez-Cano L., Mollet J., Martin-Casabona N., Coll P., Castells A., Pujol R. M. Clinical patterns of cutaneous nontuberculous mycobacterial infections. *Br J Dermatol*, 2005, 152(4), S. 727-34
14. Bhatti M. A., Turner D. P. J., Chamberlain S. T. *Mycobacterium marinum* hand infection: case reports and review of literature. *Br J Plast Surg*, 2000, 53(2), S. 161-165
15. Blanc P., Dutronc H., Peuchant O., Dauchy F. A., Cazanave C., Neau D., Wirth G., Pellegrin J. L., Morlat P., Mercie P., Tunon-De-Lara J. M., Doutre M. S., Pelissier P., Dupon M. Nontuberculous Mycobacterial Infections in a French Hospital: A 12-Year Retrospective Study. *PLoS One*, 2016, 11(12), e0168290

16. Bonafé J. L., Grigorieff-Larrue N., Bauriaud R. Atypical cutaneous mycobacterium diseases. Results of a national survey. *Ann Dermatol Venereol*, 1992, 119(6-7), S. 463-70
17. Bonamonte D., De Vito D., Vestita M., Delvecchio S., Ranieri L. D., Santantonio M., Angelini G. Aquarium-borne *Mycobacterium marinum* skin infection. Report of 15 cases and review of the literature. *Eur J Dermatol*, 2013, 23(4), S. 510-6
18. Bossart S., Schnell B., Kerl K., Urosevic-Maiwald M. Ulcers as a Sign of Skin Infection with *Mycobacterium wolinskyi*: Report of a Case and Review of the Literature. *Case Rep Dermatol*, 2016, 8(2), S. 151-5
19. Bretzel G., Siegmund V., Nitschke J., Herbinger K. H., Thompson W., Klutse E., Crofts K., Massavon W., Etuaful S., Thompson R., Asamoah-Opore K., Racz P., Vloten F., Van Berberich C., Kruppa T., Ampadu E., Fleischer B., Adjei O. A stepwise approach to the laboratory diagnosis of Buruli ulcer disease. *Trop Med Int Health*, 2007, 12(1), S. 89-96
20. Burchard G. D. Lepra – Epidemiologie, Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl International*, 2006, 103(11), S. A 701- 704
21. Casal M., Casal M. M. Multicenter study of incidence of *Mycobacterium marinum* in humans in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001, 5(2), S. 197-9
22. Castillo N. E., Gurram P., Sohail M. R., Fida M., Abu Saleh O. Fishing for a Diagnosis, the Impact of Delayed Diagnosis on the Course of *Mycobacterium marinum* Infection: 21 Years of Experience at a Tertiary Care Hospital. *Open Forum Infect Dis*, 2020, 7(1), ofz550
23. Chandranesan A. S. J., Mada P. K., Ramos-Herberth F., Walsworth D., Penn R., Washburn R. Leprosy in Northwest Louisiana: A case series. *Int J Mycobacteriol*, 2018, 7(2), S. 173-177
24. Chauty A., Ardant M.-F., Adeye A., Euverte H., Guédénon A., Johnson C., Aubry J., Nuermberger E., Grosset J. Promising clinical efficacy of streptomycin-rifampin combination for treatment of buruli ulcer (*Mycobacterium ulcerans* disease). *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(11), S. 4029-4035
25. Chen H. Y., Chen C. Y., Huang C. T., Ruan S. Y., Chou C. H., Lai C. C., Liao C. H., Tan C. K., Huang Y. T., Yu C. J., Hsueh P. R. Skin and soft-tissue infection caused by non-tuberculous mycobacteria in Taiwan, 1997-2008. *Epidemiol Infect*, 2011, 139(1), S. 121-9
26. Chirasuthat P., Triyankulsri K., Rutnin S., Chanprapaph K., Vachiramom V. Cutaneous nontuberculous mycobacterial infection in Thailand: A 7-year retrospective review. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(10), e19355
27. Cook G. M., Berney M., Gebhard S., Heinemann M., Cox R. A., Danilchanka O., Niederweis M. Physiology of mycobacteria. *Adv Microb Physiol*, 2009, 5581-182
28. Cummins D. L., Delacerda D., Tausk F. A. *Mycobacterium marinum* with different responses to second-generation tetracyclines. *Int J Dermatol*, 2005, 44(6), S. 518-20
29. Dautzenberg B., Truffot C., Legris S., Meyohas M. C., Berlie H. C., Mercat A., Chevret S., Grosset J. Activity of clarithromycin against *Mycobacterium avium* infection in patients with the acquired immune deficiency syndrome. A controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis*, 1991, 144(3 Pt 1), S. 564-9

30. Diaz M. a. A., Huff T. N.,Libertin C. R. Nontuberculous mycobacterial infections of the lower extremities: A 15-year experience. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*, 2019, 15, 100091
31. Dodiuk-Gad R., Dyachenko P., Ziv M., Shani-Adir A., Oren Y., Mendelovici S., Shafer J., Chazan B., Raz R., Keness Y.,Rozenman D. Nontuberculous mycobacterial infections of the skin: A retrospective study of 25 cases. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 57(3), S. 413-20
32. Domenech P., Jimenez M. S., Menendez M. C., Bull T. J., Samper S., Manrique A.,Garcia M. J. *Mycobacterium mageritense* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol*, 1997, 47(2), S. 535-540
33. Dupont C., Terru D., Aguilhon S., Frapier J. M., Paquis M. P., Morquin D., Lamy B., Godreuil S., Parer S., Lotthe A., Jumas-Bilak E.,Romano-Bertrand S. Source-case investigation of *Mycobacterium wolinskyi* cardiac surgical site infection. *J Hosp Infect*, 2016, 93(3), S. 235-9
34. Eberst E., Dereure O., Guillot B., Trento C., Terru D., Van De Perre P.,Godreuil S. Epidemiological, clinical, and therapeutic pattern of *Mycobacterium marinum* infection: A retrospective series of 35 cases from southern France. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 66(1), e15-e16
35. Edelstein H. *Mycobacterium marinum* skin infections. Report of 31 cases and review of the literature. *Arch Intern Med*, 1994, 154(12), S. 1359-64
36. El-Khalawany M. A. Atypical mycobacterial cutaneous infections in Egyptians: a clinicopathological study. *J Dermatol*, 2014, 41(4), S. 303-10
37. Emmerich K., Kolb-Mäurer A.,Goebeler M. Kutane nichttuberkulöse Mykobakteriosen. *Akt Dermatol*, 2019, 45(01/02), S. 47-51
38. Escalonilla P., Esteban J., Soriano M. L., Farina M. C., Piqu E., Grilli R., Ramirez J. R., Barat A., Martin L.,Requena L. Cutaneous manifestations of infection by nontuberculous mycobacteria. *Clin Exp Dermatol*, 1998, 23(5), S. 214-21
39. Even-Paz Z., Haas H., Sacks T.,Rosenmann E. *Mycobacterium marinum* skin infections mimicking cutaneous leishmaniasis. *Br J Dermatol*, 1976, 94(4), S. 435-442
40. Falkinham J. O., 3rd Surrounded by mycobacteria: nontuberculous mycobacteria in the human environment. *J Appl Microbiol*, 2009, 107(2), S. 356-67
41. Fata A., Bojdy A., Maleki M., Hosseini Farash B. R., Ghazvini K., Tajzadeh P., Vakili V., Moghaddas E., Mastroeni P.,Rahmani S. Fish tank granuloma: An emerging skin disease in Iran mimicking Cutaneous Leishmaniasis. *PLoS One*, 2019, 14(9), e0221367
42. Feng Y., Xu H., Wang H., Zhang C., Zong W.,Wu Q. Outbreak of a cutaneous *Mycobacterium marinum* infection in Jiangsu Haiian, China. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2011, 71(3), S. 267-72
43. Fowler J.,Mahlen S. D. Localized cutaneous infections in immunocompetent individuals due to rapidly growing mycobacteria. *Arch Pathol Lab Med*, 2014, 138(8), S. 1106-9
44. Franco-Paredes C., Chastain D. B., Allen L.,Henao-Martínez A. F. Overview of cutaneous mycobacterial infections. *Curr Trop Med Rep*, 2018, 5(4), S. 228-232

45. Gira A. K., Reisenauer A. H., Hammock L., Nadiminti U., Macy J. T., Reeves A., Burnett C., Yakrus M. A., Toney S., Jensen B. J., Blumberg H. M., Caughman S. W., Nolte F. S. Furunculosis due to *Mycobacterium mageritense* associated with footbaths at a nail salon. *J Clin Microbiol*, 2004, 42(4), S. 1813-7
46. Gomes Lima Santos N., Perez Pereira Ramos K., Shanmugam S., Oliveira De Carvalho F., Garcez Barreto Teixeira L., Ramos Silva E., De Vasconcelos Cerqueira-Braz J., Santos Nunes P., Antunes De Souza Araujo A. New therapeutic patents used for the treatment of leprosy: a review. *Epidemiol Infect*, 2018, 146(14), S. 1746-1749
47. Griffith D. E., Aksamit T., Brown-Elliott B. A., Catanzaro A., Daley C., Gordin F., Holland S. M., Horsburgh R., Huitt G., Iademarco M. F., Iseman M., Olivier K., Ruoss S., Von Reyn C. F., Wallace R. J., Jr., Winthrop K., Subcommittee A. T. S. M. D., American Thoracic S., Infectious Disease Society Of A. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(4), S. 367-416
48. Guragain S., Upadhyay N., Bhattarai B. M. Adverse reactions in leprosy patients who underwent dapsone multidrug therapy: a retrospective study. *Clin Pharmacol*, 2017, 9S. 73-78
49. Ho M. H., Ho C. K., Chong L. Y. Atypical mycobacterial cutaneous infections in Hong Kong: 10-year retrospective study. *Hong Kong Med J*, 2006, 12(1), S. 21-6
50. Holden I. K., Kehrer M., Andersen A. B., Wejse C., Svensson E., Johansen I. S. *Mycobacterium marinum* infections in Denmark from 2004 to 2017: A retrospective study of incidence, patient characteristics, treatment regimens and outcome. *Sci Rep*, 2018, 8(1), S. 6738
51. Hsiao C. H., Tsai T. F., Hsueh P. R. Characteristics of skin and soft tissue infection caused by non-tuberculous mycobacteria in Taiwan. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011, 15(6), S. 811-7
52. Hurst L. C., Amadio P. C., Badalamente M. A., Ellstein J. L., Dattwyler R. J. *Mycobacterium marinum* infections of the hand. *J Hand Surg Am*, 1987, 12(3), S. 428-435
53. Ichihara A., Jinnin M., Fukushima S., Inoue Y., Ihn H. Case of disseminated cutaneous *Mycobacterium chelonae* infection mimicking cutaneous vasculitis. *J Dermatol*, 2014, 41(5), S. 414-7
54. Ichiki Y., Hirose M., Akiyama T., Esaki C., Kitajima Y. Skin infection caused by *Mycobacterium avium*. *Br J Dermatol*, 1997, 136(2), S. 260-3
55. Iredell J., Whitby M., Blacklock Z. *Mycobacterium marinum* infection: epidemiology and presentation in Queensland 1971-1990. *Med J Aust*, 1992, 157(9), S. 596-8
56. Jeong J. H., Seo Y. H., Kim K. H., Ahn J. Y., Park P. H., Park Y. K. *Mycobacterium wolinskyi* infection confirmed by *rpoB* gene sequencing. *J Clin Lab Anal*, 2012, 26(5), S. 325-7
57. Jernigan J. A., Farr B. M. Incubation Period and Sources of Exposure for Cutaneous *Mycobacterium marinum* Infection: Case Report and Review of the Literature. *Clin Infect Dis*, 2000, 31(2), S. 439-443
58. Jin J., Jia J., Ding X.-L., Chen X., Sun Q.-M., Xu J.-N., Xue C.-H., Du J., Cai L., Zhang J.-Z. Sporadic cutaneous infections due to nontuberculous mycobacteria: a retrospective study of 37 cases. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2015, 47(6), S. 939-944

59. Johnson M. G., Stout J. E. Twenty-eight cases of *Mycobacterium marinum* infection: retrospective case series and literature review. *Infection*, 2015, 43(6), S. 655-62
60. Johnson P. D., Stinear T., Small P. L., Pluschke G., Merritt R. W., Portaels F., Huygen K., Hayman J. A., Asiedu K. Buruli ulcer (*M. ulcerans* infection): new insights, new hope for disease control. *PLoS Med*, 2005, 2(4), e108
61. Kaneko S., Seishima M., Asano Y., Chinuki Y., Morita E. *Mycobacterium marinum* infection in a case of psoriasis treated with antitumor necrosis factor alpha antibody detected by QuantiFERON((R)) -TB test. *Int J Dermatol*, 2014, 53(3), e187-9
62. Kasang C., Kreibich S., Dietrich S. Lepra, nicht was Du denkst. *Epid Bull*, 2020, (4), S. 3-6
63. Kasperbauer S. H., Daley C. L. Diagnosis and treatment of infections due to *Mycobacterium avium* complex. *Semin Respir Crit Care Med*, 2008, 29(5), S. 569-76
64. Koh W.-J., Kwon O. J., Lee K. S. Nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases in immunocompetent patients. *Korean J Radiol.*, 2002, 3(3), S. 145-57
65. Kozin S. H., Bishop A. T. Atypical *Mycobacterium* infections of the upper extremity. *J Hand Surg Am*, 1994, 19(3), S. 480-487
66. Krooks J., Weatherall A., Markowitz S. Complete resolution of *Mycobacterium marinum* infection with clarithromycin and ethambutol. *J Clin Aesthet Dermatol.*, 2018, 11(12), S. 48-51
67. Kullavanijaya P., Sirimachan S., Bhuddhavudhikrai P. *Mycobacterium marinum* cutaneous infections acquired from occupations and hobbies. *Int J Dermatol*, 1993, 32(7), S. 504-7
68. Lai C. C., Lee L. N., Chang Y. L., Lee Y. C., Ding L. W., Hsueh P. R. Pulmonary infection due to *Mycobacterium marinum* in an immunocompetent patient. *Clin Infect Dis*, 2005, 40(1), S. 206-8
69. Laing R. B., Wynn R. F., Leen C. L. New antimicrobials against *Mycobacterium marinum* infection. *Br J Dermatol*, 1994, 131(6), S. 914
70. Lamb R. C., Dawn G. Cutaneous non-tuberculous mycobacterial infections. *Int J Dermatol*, 2014, 53(10), S. 1197-1204
71. Lastória J. C., Abreu M. a. M. M. D. Leprosy: review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects - part 1. *An Bras Dermatol*, 2014, 89(2), S. 205-218
72. Le Dantec C., Duguet J. P., Montiel A., Dumoutier N., Dubrou S., Vincent V. Chlorine disinfection of atypical mycobacteria isolated from a water distribution system. *Appl Environ Microbiol*, 2002, 68(3), S. 1025-32
73. Lee M. R., Sheng W. H., Hung C. C., Yu C. J., Lee L. N., Hsueh P. R. *Mycobacterium abscessus* Complex Infections in Humans. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21(9), S. 1638-46
74. Lee W. J., Kang S. M., Sung H., Won C. H., Chang S. E., Lee M. W., Kim M. N., Choi J. H., Moon K. C. Non-tuberculous mycobacterial infections of the skin: a retrospective study of 29 cases. *J Dermatol*, 2010, 37(11), S. 965-72
75. Lewis F. M., Marsh B. J., Von Reyn C. F. Fish tank exposure and cutaneous infections due to *Mycobacterium marinum*: tuberculin skin testing, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis*, 2003, 37(3), S. 390-7

76. Li J. J., Beresford R., Fyfe J., Henderson C. Clinical and histopathological features of cutaneous nontuberculous mycobacterial infection: a review of 13 cases. *J Cutan Pathol*, 2017, 44(5), S. 433-443
77. Liao C. H., Lai C. C., Ding L. W., Hou S. M., Chiu H. C., Chang S. C., Hsueh P. R. Skin and soft tissue infection caused by non-tuberculous mycobacteria. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2007, 11(1), S. 96-102
78. Lindeboom J. A., Bruijnesteijn Van Coppenraet L. E., Van Soolingen D., Prins J. M., Kuijper E. J. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of *Mycobacterium haemophilum* infections. *Clin Microbiol Rev*, 2011, 24(4), S. 701-17
79. Lindeboom J. A., Prins J. M., Bruijnesteijn Van Coppenraet E. S., Lindeboom R., Kuijper E. J. Cervicofacial lymphadenitis in children caused by *M. haemophilum*. *Clin Infect Dis.*, 2015, 41(11), S. 1569-75
80. Ljungberg B., Christensson B., Grubb R. Failure of doxycycline treatment in aquarium-associated *Mycobacterium marinum* infections. *Scand J Infect Dis*, 1987, 19(5), S. 539-43
81. Mei Y., Zhang W., Shi Y., Jiang H., Chen Z., Chokkakula S., Long S., Pan C., Wang H. Cutaneous Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections at a National Specialized Hospital in China. *Acta Derm Venereol*, 2019, 99(11), S. 997-1003
82. Misch E. A., Saddler C., Davis J. M. Skin and Soft Tissue Infections Due to Nontuberculous Mycobacteria. *Curr Infect Dis Rep*, 2018, 20(4), S. 6
83. Moreno G., Minocha R., Choy B., Jelfs P., Watts M., Fernandez-Penas P. Cutaneous non-tuberculous mycobacteria in Western Sydney, Australia. Population study 1996-2013. *Australas J Dermatol*, 2018, 59(4), S. 343-345
84. Nagpal A., Barth J., Berbari E., Aronhalt K., J Wright A., Krageschmidt D., L Wengenack N., Thompson R., K Tosh P. A Cluster of *Mycobacterium wolinskyi* Surgical Site Infections at an Academic Medical Center. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2014, 35(9), S. 1169-75
85. Nenoff P., Klapper B. M., Mayser P., Paasch U., Handrick W. Kutane Infektionen durch *Mycobacterium marinum*- Eine Übersicht. *Der Hautarzt*, 2011, 62(4), S. 266-271
86. Nguyen H. H., Fadul N., Ashraf M. S., Siraj D. S. Osteomyelitis Infection of *Mycobacterium marinum*: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Infect Dis*, 2015
87. Noguchi H., Hiruma M., Kawada A., Fujimoto N., Fujioka A., Ishibashi A. A pediatric case of atypical *M. avium* infection of the skin. *J Dermatol.*, 1998, 25(6), S. 384-90
88. O'brien D. P., Murrie A., Meggyesy P., Priestley J., Rajcoomar A., Athan E. Spontaneous healing of *Mycobacterium ulcerans* disease in Australian patients. *PLoS Negl Trop Dis*, 2019, 13(2), e0007178
89. Oh H. W., Youn S. H., Kim M. S., Na C. H., Jang S. J., Kim C. K., Shin B. S. *Mycobacterium marinum* Infection on the Face Diagnosed by Polymerase Chain Reaction Amplification and Direct Sequencing. *Ann Dermatol*, 2015, 27(5), S. 639-641
90. Okabe T., Sasahara T., Suzuki J., Onishi T., Komura M., Hagiwara S., Suzuki H., Morisawa Y. *Mycobacterium mageritense* Parotitis in an Immunocompetent Adult. *Indian J Microbiol*, 2018, 58(1), S. 28-32

91. Peters F., Batinica M., Plum G., Eming S. A., Fabri M. Bug or no bug: challenges in diagnosing cutaneous mycobacterial infections. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2016, 14(12), S. 1227-1235
92. Phan T. A., Relic J. Sporotrichoid *Mycobacterium marinum* infection of the face following a cat scratch. *Australas J Dermatol*, 2010, 51(1), S. 45-8
93. Philips R. C., Hoyer P. E., White S. M., Tinkey K. T., Loeffelholz M., Andersen C. R., Wilkerson M. G., Gibson B. R., Kelly B. C. Cutaneous nontuberculous mycobacteria infections: A retrospective case series of 78 patients from the Texas Gulf Coast region. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 81(3), S. 730-739
94. Philips R. C., Hunter-Ellul L. A., Martin J. E., Wilkerson M. G. *Mycobacterium fortuitum* infection arising in a new tattoo. *Dermatol Online J.*, 2014, 20(6)
95. Pouillot R., Matias G., Wondje C. M., Portaels F., Valin N., Ngos F., Njikap A., Marsollier L., Fontanet A., Eyangoh S. Risk factors for buruli ulcer: a case control study in Cameroon. *PLoS Negl Trop Dis*, 2007, 1(3), e101
96. Quinones C., Ramalle-Gomara E., Perucha M., Lezaun M. E., Fernandez-Vilarino E., Garcia-Morras P., Simal G. An outbreak of *Mycobacterium fortuitum* cutaneous infection associated with mesotherapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010, 24(5), S. 604-6
97. Rahman M. M., Rahim M. R., Khaled A., Nasir T. A., Nasrin F., Hasan M. A. Molecular Detection and Differentiation of *Mycobacterium Tuberculosis* Complex and Non-tuberculous *Mycobacterium* in the Clinical Specimens by Real Time PCR. *Mymensingh Med J*, 2017, 26(3), S. 614-620
98. Rallis E., Koumantaki-Mathioudaki E. Treatment of *Mycobacterium marinum* cutaneous infections. *Expert Opin Pharmacother*, 2007, 8(17), S. 2965-2978
99. Sander M. A., Isaac-Renton J. L., Tyrrell G. J. Cutaneous Nontuberculous Mycobacterial Infections in Alberta, Canada: An Epidemiologic Study and Review. *J Cutan Med Surg*, 2018, 22(5), S. 479-483
100. Santos J. B. D., Figueiredo A. R., Ferraz C. E., Oliveira M. H. D., Silva P. G. D., Medeiros V. L. S. D. Cutaneous tuberculosis: diagnosis, histopathology and treatment - Part II. *An Bras Dermatol*, 2014a, 89(4), S. 545-555
101. Santos J. B. D., Figueiredo A. R., Ferraz C. E., Oliveira M. H. D., Silva P. G. D., Medeiros V. L. S. D. Cutaneous tuberculosis: epidemiologic, etiopathogenic and clinical aspects - Part I. *An Bras Dermatol*, 2014b, 89(2), S. 219-228
102. Santos Lima A., Carneiro Neves M. M., Machado Gomes K., Miranda Guarines K., Luna C. F., Silva Duarte R., Lapa Montenegro L. M., Charifker Schindler H. First case report of infection by *Mycobacterium wolinskyi* after mammoplasty in Brazil. *Infect Dis Rep*, 2013, 5(2), S. 40-42
103. Schöffel N., Braun M., Volante G., Bendels M. H. K., Groneberg D. A. Lepra- Die humane Infektion mit *Mycobacterium leprae*. *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie*, 2018, 68(5), S. 270-273
104. Sebastian G., Nagaraja S. B., Vishwanatha T., Voderhobli M., Vijayalakshmi N., Kumar P. Non-Tuberculosis mycobacterium speciation using HPLC under Revised National TB Control Programme (RNTCP) in India. *J Appl Microbiol*, 2018, 124(1), S. 267-273

105. Seitz C. S., Trautmann A., Bröcker E. B., Abele-Horn M., Goebeler M. Skin nodules in rheumatoid arthritis due to infection with *Mycobacterium haemophilum*. *Acta Derm Venereol*, 2008, 88(4), S. 428-429
106. Sia T. Y., Taimur S., Blau D. M., Lambe J., Ackelsberg J., Yacisin K., Bhatnagar J., Ritter J., Shieh W. J., Muehlenbachs A., Shulman K., Fong D., Kung E., Zaki S. R. Clinical and Pathological Evaluation of *Mycobacterium marinum* Group Skin Infections Associated With Fish Markets in New York City. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(5), S. 590-5
107. Sizaire V., Nackers F., Comte E., Portaels F. *Mycobacterium ulcerans* infection: control, diagnosis, and treatment. *Lancet Infect Dis*, 2006, 6(5), S. 288-296
108. Slany M., Jezek P., Bodnarova M. Fish tank granuloma caused by *Mycobacterium marinum* in two aquarists: two case reports. *Biomed Res Int*, 2013
109. Sticht-Groh V., Bretzel G. Aktuelle Aspekte der Lepra. *Der Hautarzt*, 1997, 48(5), S. 297-302
110. Sugita Y., Ishii N., Katsuno M., Yamada R., Nakajima H. Familial cluster of cutaneous *Mycobacterium avium* infection. *Br J Dermatol.*, 2000, 142(4), S. 789-93
111. Tonjum T., Welty D. B., Jantzen E., Small P. L. Differentiation of *Mycobacterium ulcerans*, *M. marinum*, and *M. haemophilum*: mapping of their relationships to *M. tuberculosis* by fatty acid profile analysis, DNA-DNA hybridization, and 16S rRNA gene sequence analysis. *J Clin Microbiol*, 1998, 36(4), S. 918-25
112. Van Der Werf T. S., Van Der Graaf W. T., Tappero J. W., Asiedu K. *Mycobacterium ulcerans* infection. *Lancet*, 1999, 354(9183), S. 1013-8
113. Veraldi S., Cuka E., Nazzaro G. Treatment of sporotrichoid fish tank granuloma with pulsed clarithromycin. *Dermatology*, 2014, 229(2), S. 83-7
114. Veraldi S., Pontini P., Nazzaro G. Amputation of a finger in a patient with multidrug-resistant *Mycobacterium marinum* skin infection. *Infect Drug Resist*, 2018, 11, S. 2069-2071
115. Wadagni A. C., Steinhorst J., Barogui Y. T., Catraye P. M., Gnimavo R., Abass K. M., Amofa G., Frimpong M., Sarpong F. N., Van Der Werf T. S., Phillips R., Sopoh G. E., Johnson C. R., Stienstra Y. Buruli ulcer treatment: Rate of surgical intervention differs highly between treatment centers in West Africa. *PLoS Negl Trop Dis*, 2019, 13(10), e0007866
116. Walsh D. S., De Jong B. C., Meyers W. M., Portaels F. Leprosy and Buruli ulcer: similarities suggest combining control and prevention of disability strategies in countries endemic for both diseases. *Lepr Rev*, 2015, 86(1), S. 1-5
117. Wang M. S., Wang J. L., Wang X. F. The performance of interferon-gamma release assay in nontuberculous mycobacterial diseases: a retrospective study in China. *BMC Pulm Med*, 2016, 16(1), S. 163
118. Wentworth A. B., Drage L. A., Wengenack N. L., Wilson J. W., Lohse C. M. Increased incidence of cutaneous nontuberculous mycobacterial infection, 1980 to 2009: a population-based study. *Mayo Clin Proc*, 2013, 88(1), S. 38-45
119. Who World Health Organization. Global Buruli Ulcer Initiative. Provisional guidance on the role of specific antibiotics in the management of *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer). World Health Organization, 2004

120. Wiegell S. R., Kongshoj B., Wulf H. C. Mycobacterium marinum infection cured by photodynamic therapy. Arch Dermatol, 2006, 142(9), S. 1241-2
121. Wu T. S., Chiu C. H., Su L. H., Chia J. H., Lee M. H., Chiang P. C., Kuo A. J., Wu T. L., Leu H. S. Mycobacterium marinum infection in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect, 2002, 35(1), S. 42-6
122. Wu T. S., Chiu C. H., Yang C. H., Leu H. S., Huang C. T., Chen Y. C., Wu T. L., Chang P. Y., Su L. H., Kuo A. J., Chia J. H., Lu C. C., Lai H. C. Fish tank granuloma caused by Mycobacterium marinum. PLoS One, 2012, 7(7), e41296
123. Yeo P. M., Lee S. X., Tan Y. E., Sng L. H., Ang C. C. Epidemiology, risk factors, and outcomes of adult cutaneous non-tuberculous mycobacterial infection over a 10-year period in Singapore. Int J Dermatol, 2019, 58(6), S. 679-687

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigkeit der einzelnen Erregergruppen	16
Abbildung 2a: Häufigkeitsverteilung der <i>M. marinum</i> -Infektionen zwischen 1998-2018.	16
Abbildung 2b: Häufigkeitsverteilung der NTM außer <i>M. marinum</i> -Infektionen zwischen 1998-2018.....	17
Abbildung 3: Verteilung der 4 Erreger auf die einzelnen Altersgruppen	19
Abbildung 4: Lokalisation der <i>M. marinum</i> -Infektionen in absoluter Häufigkeit	22
Abbildung 5: Lokalisation der Infektionen mit NTM außer <i>M. marinum</i> in absoluter Häufigkeit	23
Abbildung 6: Patientin mit einer <i>M. marinum</i> -Infektion am rechten Unterarm	24
Abbildung 7: Patient mit einer <i>M. marinum</i> -Infektion nach Bagatellverletzung.....	25
Abbildung 8: Patientin mit einer Infektion durch <i>M. chelonae</i> am linken Unterschenkel.	25
Abbildung 9: Histopathologisches Bild einer Spindelbiopsie vom Handgelenk eines Patienten mit <i>M. marinum</i> -Infektion.....	26
Abbildung 10: Therapieart und -dauer der Patienten mit <i>M. marinum</i> -Infektion	35

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einordnung nichttuberkulöser Mykobakterien gemäß der Runyon-Klassifikation	2
Tabelle 2: Histologischer und mikrobiologischer Erregernachweis	27
Tabelle 3: Übersicht über die Ergebnisse der Diagnostik bei Patienten mit <i>M. marinum</i> -Infektion.....	28
Tabelle 4: Übersicht über die Ergebnisse der Diagnostik bei Patienten mit einer Infektion mit NTM außer <i>M. marinum</i>	30
Tabelle 5: Therapieform, -dauer und -ergebnis der Patienten mit einer <i>M. marinum</i> -Infektion.....	33
Tabelle 6: Therapieform, -dauer und -ergebnis der Patienten mit einer Infektion mit NTM außer <i>M. marinum</i>	37
Tabelle 7: Übersicht über die Rezidiv-Fälle.....	40
Tabelle 8: Übersicht über die <i>M. marinum</i> -Fälle ohne mikrobiologischen Nachweis.....	41

10. Abkürzungsverzeichnis

M.	Mycobacterium
NTM	Nichttuberkulöse Mykobakterien
MOTT	mycobacteria other than tuberculosis
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus (Human Immunodeficiency Virus)
AIDS	Erworbenes Immunschwächesyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
TNF	Tumornekrosefaktor
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction)
EMB	Ethambutol
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
MAC	Mycobacterium-avium-Komplex (mycobacterium avium complex)
RGM	Schnell wachsende Mykobakterien (rapidly growing mycobacteria)
IGRA	Interferon-Gamma-Release-Assay (Interferon-Gamma-Bluttest)
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
NRC	National Reference Center for Mycobacterial Disease and Drug Resistance

11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlichst bei Prof. Dr. med. Matthias Goebeler und Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Annette Kolb-Mäurer bedanken, die mir das Promotionsthema überlassen haben und mir mit vielen fachlichen Ratschlägen stets zur Seite standen.

Weiterhin gilt mein Dank Dr. med. Hermann Kneitz, der mir bei der histopathologischen Auswertung der Patientenfälle behilflich war.

Auch möchte ich Prof. Dr. med. August Stich, Chefarzt der Fachabteilung für Tropenmedizin der Missioklinik Würzburg, meinen herzlichen Dank aussprechen für die freundliche Unterstützung während meiner Datenerhebung.

Ebenso geht mein Dank an Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Christoph U. Schoen aus dem Institut für Hygiene und Mikrobiologie, der mir freundlicherweise einige Patientenlisten zur Verfügung gestellt hat.

Weiterhin danke ich Frau Düchs und Herrn Barral für die Hilfe bei der Archivarbeit.

Nicht zuletzt möchte ich mich ganz besonders bei meinen Eltern bedanken, die mich während meines Studiums bedingungslos unterstützt und mit vielen lieben und aufmunternden Worten zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.