

Niet-tuberculeuze mycobacteriële longinfecties

Van diagnostiek tot behandeling

Arthur Lemson, Jakko van Ingen, Onno Akkerman, Wouter Hoefsloot

Samenvatting

Infecties met niet-tuberculeuze mycobacteriën (NTM) manifesteren zich vaak als longinfecties bij patiënten met een onderliggende longziekte of immuun-deficiëntie. Er zijn circa 200 verschillende NTM-species, waarvan slechts een klein percentage klinisch relevant is. Voor diagnosestelling moet er daarom sprake zijn van een trias van passende symptomen, kenmerkende radiologische bevindingen en meer-voudige microbiologische bevestiging. Een NTM-longinfectie presenteert zich vaak met chronische respiratoire en/of systemische symptomen die moeilijk te onderscheiden zijn van de predisponerende longziekte.

De microbiologische diagnostiek omvat microscopie, kweek, speciesidentificatie en gevoeligheidsbepalingen, waarvoor nauwe samenwerking tussen longartsen en arts-microbioloog vereist is. Radiologisch wordt onderscheid gemaakt tussen een nodulair-bronchiëctatisch en holtevormend ziektepatroon, gekenmerkt door een relatief trage en snelle progressie. Behandeling bestaat altijd uit ondersteunende, vaak uit antibiotische en soms uit adjuvante chirurgische therapie. Antibiotische therapie omvat langdurige behandeling met drie of meer middelen, variërend per species, en gaat vaak gepaard met bijwerkingen en interacties. Behandeluitkomsten variëren ook sterk per species, van slecht tot suboptimaal.

Dit artikel biedt een overzicht van de diagnostiek en behandeling van NTM-longinfecties door de meest voorkomende verwekkers, en behandelt recente therapeutische ontwikkelingen uit de nieuwe richtlijn.

Abstract

Nontuberculous mycobacterial infections often manifest as pulmonary disease in patients with a predisposing lung disease or immunological disorder. To date, some 200 species have been described, with varying clinical significance. To diagnose NTM pulmonary disease (NTM-PD), symptoms and

radiological features compatible with NTM-PD need to be confirmed with positive cultures of the causative NTM species. Clinical signs of NTM-PD comprise of respiratory symptoms such as (productive) cough and dyspnea, which are often hard to differentiate from the predisposing lung condition, and systemic symptoms such as fatigue and weight loss.

The role of the clinical microbiology laboratory is to perform direct microscopy of respiratory specimens to detect acid-fast bacilli, cultures, and organise species identification and drug susceptibility testing. Two major radiologic patterns exist: a nodular-bronchiectatic and fibrocavitary form, characterized by slow and rapid progression of disease, respectively. All patients receive best supportive care, often accompanied by long-lasting and multi-drug antibiotic regimens. Surgery can be indicated for select patients. Altogether, treatment outcomes vary from poor to suboptimal, depending on the causative species.

This article presents an overview of the diagnostic and therapeutic process of NTM-PD, including a closer look at the recently published guideline.

Inleiding

Het bacteriegeslacht *Mycobacterium* wordt opgedeeld in drie groepen, de obligate pathogenen van het *M. tuberculosis*-complex, *M. leprae* en de restgroep die als geheel de niet-tuberculeuze mycobacteriën (NTM) wordt genoemd. NTM-infecties manifesteren zich doorgaans als longinfecties en minder frequent als cervicale lymfadenitis bij kinderen, inoculatie-infecties

Radboud Universitair Medisch Centrum, afdeling Longziekten, Nijmegen, drs. A. Lemson, arts-onderzoeker, dr. W. Hoefsloot, longarts; afdeling Medische microbiologie, dr. J. van Ingen, arts-microbioloog. Universitair Medisch Centrum Groningen, afdeling Longziekten en tuberculose, dr. O.W. Akkerman, longarts. Correspondentieadres: A. Lemson (Arthur.lemson@radboudumc.nl).

van huid- en weke delen of gedissemineerde ziekte bij immuungecompromitteerden [1].

Van oudsher worden de NTM ingedeeld in snelle en langzame groeiers, gedefinieerd door zichtbare groei in respectievelijk minder of meer dan zeven dagen. Verwekkers van NTM-longinfecties behoren voornamelijk tot de laatste groep [2].

De NTM omvatten circa 200 species met uiteenlopende klinische relevantie. Mede doordat vele species in ons leefmilieu voorkomen, is het onderscheid tussen contaminatie na blootstelling uit het milieu en echte infectie cruciaal voor de diagnostiek. Om de diagnose NTM-longinfectie te stellen, moet worden voldaan aan een set van klinische, radiologische en microbiologische criteria (figuur 1) [3].

Figuur 1. Criteria voor het stellen van de diagnose NTM-longinfectie

Kliniek
<ul style="list-style-type: none">• Passende symptomen; en• Exclusie van andere diagnoses
Radiologie
<ul style="list-style-type: none">• Nodulair-bronchiëctatische of holtevormende afwijkingen
Microbiologie
<ul style="list-style-type: none">• 2 of meer separate sputum-monsters zijn positief voor dezelfde NTM-species; of• Indien sputumproductie niet lukt: 1 kweekpositieve BAL; of• Longbiopsie met passende histopathologische kenmerken (granulomateuze ontsteking of zichtbare zuurvaste staven) én 1 NTM positieve weefselkweek of 2) 1 of meer kweekpositieve sputa of BAL.

NTM = niet-tuberculeuze mycobacteriën;
BAL = broncho-alveolaire lavage.

Klinische diagnostiek

NTM zijn opportunisten en leiden daarom vaak tot infecties bij een verstoorde lokale of systemische immuniteit.

Belangrijke risicofactoren voor NTM-longinfecties zijn COPD, bronchiëctasieën, cystische fibrose (CF), astma, interstitiële longziekten, gebruik van inhalatiecorticosteroïden en immuundeficiënties. Daarnaast bestaat het zogenaamde 'Lady Windermere' syndroom [1], een uniek fenotype van NTM-longinfecties bij met name postmenopauzale vrouwen met een laag BMI, skeletafwijkingen met een marfanoid habitus, mitralisklepinsufficiëntie en bovenal de afwezigheid van pre-existent longlijden dat de klinische en radiologische afwijkingen verklaart. De verklaring voor de verhoogde gevoeligheid voor NTM-longinfecties lijkt te berusten op subtile immunologische én genetische afwijkingen [8].

De klinische presentatie van NTM-longinfecties is vaak aspecifiek en wordt dikwijls vertekend door het onderliggend longlijden. Vaak is sprake van langdurige respiratoire symptomen zoals sputumproductie, hoesten, hemoptoë en thoracale pijn.

Daarnaast worden systemische symptomen zoals vermoeidheid en gewichtsverlies frequent beschreven. Progressieve longklachten en onvoldoende reactie op conventionele therapie kunnen ook op een NTM-longinfectie wijzen.

Radiologische diagnostiek

We onderscheiden grofweg twee radiologische ziektepatronen binnen de NTM-longinfecties, al dan niet gecombineerd voorkomend: nodulair-bronchiëctatische en holtevormende ziekte [9].

De typische nodulair-bronchiëctatische verschijningsvorm bevindt zich in de middelste en onderste longvelden, heeft een lage bacteriële dichtheid, wordt frequent gezien bij Lady Windermere-patiënten en kent een stabiel ziektebeloop met een relatief laag mortaliteitsrisico [10].

Holtevormende ziekte manifesteert doorgaans in de bovenste longvelden bij mensen met COPD, longfibrose of gebruik van inhalatiecorticosteroïden en wordt gekenmerkt door een progressief ziektebeloop, hoge bacteriële dichtheid, verminderde reactie op antibiotische therapie en een relatief hoog mortaliteitsrisico [11-13].

Microbiologische diagnostiek

Microbiologische diagnostiek is essentieel voor het bepalen van de klinische relevantie en therapiekeuze van NTM-infecties. De betrouwbaarheid is echter sterk afhankelijk van de kwaliteit van het verkregen materiaal. Hieronder worden enkele laboratorium-technieken en belangrijke stappen binnen de NTM-longinfectie diagnostiek toegelicht.

Collectie

Differentiatie tussen infectie en contaminatie vereist twee of meer positieve sputumkweken op basis van drie afzonderlijke kweken met een minimaal tijdsinterval van zeven dagen, of een positieve broncho-alveolaire lavagekweek wanneer er geen sputumproductie is, ook niet na sputuminductie. *M. gordonae*, *M. chelonae*, *M. simiae* en *M. terrae* die aangetroffen worden in pulmonale isolaten van Nederlandse patiënten zijn NTM-species met een lage klinische relevantie en kunnen als contaminanten worden beschouwd [14].

Microscopie

Het sputum moet beoordeeld worden op purulentie en de aanwezigheid van plaveiselcelepitheel. De aanwezigheid van veel plaveiselcelepitheel duidt op een orofaryngeale origine en moet als niet-representatief worden beschouwd. De bacteriële dichtheid wordt bepaald met auramine en/of Ziehl-Neelsen kleuring en deze heeft zowel een prognostische als een vergelijkende functie [12]. Naast de microscopie worden steeds vaker PCR-technieken ingezet om snel een NTM-infectie van longtuberculose te onderscheiden.

Kweek

De sensitiviteit van de NTM-kweek wordt grotendeels bepaald door het kweekmedium en de incubatietemperatuur. NTM-species hebben hun groeioptimum bij verschillende incubatietemperaturen. Veroorzakers van huid- en lymfeklierinfecties (onder meer *M. fortuitum* en *M. marinum*) hebben een groeioptimum bij 30 graden Celsius, terwijl species die longinfecties veroorzaken gedijen bij 37 graden Celsius. Kortom, incubatie in het vloeibare MGIT ('Mycobacterial Growth Indicator Tubes') of BacTAlert én vaste Löwenstein-Jenssen medium bij 36-37 graden Celsius heeft de hoogste sensitiviteit voor pulmonale isolaten [15].

Kweekomslag is de eerste stap naar eradicatie van het pathogeen en wordt gedefinieerd door drie achtereenvolgende negatieve kweken met vierweeke tussentijdse intervallen, tijdens antibiotische therapie [16]. Een voorspeller van sputumkweekomslag is een lage bacteriële dichtheid, blijkend uit een lange 'time-to-positivity (TTP)', voorafgaand aan en drie maanden na start van de behandeling [13]. Het rapporteren van deze TTP is dus ook nuttig voor de kliniek.

Identificatie

Identificatie van het NTM-(sub)species is essentieel voor de bepaling van de klinische relevantie en therapiekeuze. Identificatie vindt voornamelijk plaats via moleculaire technieken, waaronder zogeheten line probe assays, partiële en multiplexe gensequentie-analyse en meer recentelijk whole-genome sequencing (WGS). Sequentieanalyse van onder meer de 16S-rRNA, 16S-23S ITS, hsp65 en rpoB-genen maakt identificatie op speciesniveau mogelijk. Identificatie tot subspeciesniveau is vooral relevant voor *M. abscessus*, waarbij behandeluitkomsten slechter zijn bij *M. abscessus* subsp. *abscessus* dan bij *M. abscessus* subsp. *massiliense* door verschillen in induceerbare macrolideresistentie [17]. WGS maakt het ook mogelijk genmutaties op te sporen die geassocieerd zijn met antibioticum-resistentie bij NTM, hoewel deze niet zo uitgebreid onderzocht zijn als bij *M. tuberculosis*.

Gevoeligheidsbepalingen

De gouden standaard voor gevoeligheidsbepalingen van NTM is de microdilutiemethode, met de door het Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) voorgestelde breekpunten (een EUCAST-methode is nog in ontwikkeling). Op basis van correlaties tussen in-vitrogevoeligheid en behandeluitkomsten wordt aanbevolen om de gevoeligheid te testen van macroliden (met claritromycine als vertegenwoordiger uit deze klasse) en amikacine bij MAC en *M. abscessus* en rifampicine bij *M. kansasii*; voor andere middelen en andere NTM-species is voorzichtigheid bij de interpretatie van in-vitrogevoeligheden geboden. Hoewel duidelijke correlaties tussen in vitro en in vivo ontbreken, zijn recent ook voorlopige breekpunten beschreven voor linezolid en moxifloxacin in de derde editie van de betreffende CLSI-richtlijn [18].

Behandeling

De behandeling van NTM-longinfecties begint altijd met ondersteunende zorg, wordt vaak aangevuld met antibiotische therapie en vereist in selecte gevallen adjuvante longchirurgie. Een multidisciplinaire evaluatie tussen longarts, arts-microbioloog, paramedicus en zo nodig infectioloog bepaalt de meest geschikte behandeling. Mogelijke behandeldoelen zijn symptoomreductie, eradicatie van het pathogeen en voorkomen van ziekteprogressie.

Een belangrijk verschil met tuberculose is dat 'watchful waiting' met ondersteunende therapie dus ook kan volstaan. De rol van de arts-microbioloog blijft ook tijdens de behandeling essentieel voor de evaluatie van kweekuitslagen, verandering in bacteriële dichtheid, het optreden van verworven resistentie en het samenstellen van (alternatieve) behandelregimes.

Eerstelijnsbehandeling

De internationale richtlijn uit 2020 adviseert over behandelindicaties, eerstelijns- en intensievere behandelregimes voor de vijf meest voorkomende verwekkers van NTM-longinfecties [3].

Figuur 2 (pag. 28) geeft een tijdlijn van een succesvolle eerstelijnsbehandeling weer en *tabel 1* vat de behandelregimes uit de internationale richtlijn samen. Gezien de verschillende behandelregimes tussen NTM-species dient de determinatie bekend te zijn voordat antibiotische behandeling wordt gestart. Indicaties voor het snel beginnen met antibiotische behandeling zijn de aanwezigheid van zuurvaste staven bij directe microscopie en holtevormende ziekte.

De eerstelijnsbehandeling bestaat uit drie of meer middelen die tot 12 maanden na kweekomslag gecontinueerd moeten worden om het risico op recidief te beperken. In de praktijk is een therapieduur van meer dan 18 maanden dus niet ongewoon.

Macroliden vormen de hoeksteen van de behandeling. De combinatie met rifampicine en ethambutol bewerkstelligt een synergistische interactie die de kans op macrolidenresistentie verkleint.

Lopende studies onderzoeken momenteel of rifampicine volledig weggelaten of vervangen kan worden door een even effectief middel met minder bijwerkingen en interacties zoals clofazimine. Longchirurgie moet bij ernstige of gelokaliseerde ziekte tijdig overwogen worden. Gezien de zeldzaamheid van NTM-longinfecties en de complexe perioperatieve zorg wordt geadviseerd hiervoor te verwijzen naar een NTM-expertisecentrum.

Intensivering

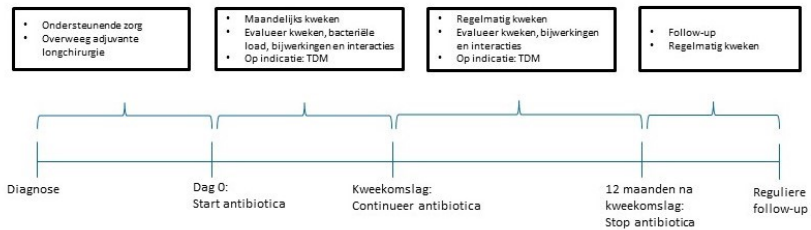
Intensivering wordt aanbevolen bij holtevormende, ernstige nodulair-bronchiëctatische, macrolide-resistente, refractaire en recidiverende longinfecties met MAC, *M. abscessus* en *M. xenopi*, *M. kansasii* en *M. malmoense*. Ook wordt intensivering aanbevolen voorafgaand aan adjuvante longchirurgie bij MAC-longinfecties, omdat deze geassocieerd is met een hogere postoperatieve kans op eradicatie van het pathogeen [19]. De definitie van refractaire ziekte is afwezigheid van kweekomslag ondanks zes maanden richtlijnconforme antibiotische therapie [16]. Intraveneuze of intramusculaire amikacine is een veel-

Tabel 1. Behandelregimes NTM-longinfecties

Verwekker	Behandelregime	Toevoegen bij ernstige ziekte
MAC	R-E-Azi	Ami / ALIS
<i>M. xenopi</i>	R-E-Azi	Ami
<i>M. kansasii</i>	R-E-H	Ami
<i>M. malmoense</i>	R-E-Azi	Ami / Mox
<i>M. abscessus</i>	Inductiefase (1-3 antibiotica): Ami-Ti-Imi	Oraal regime: Op basis van in vitro gevoeligheid en na overleg met een expertisecentrum

MAC = Mycobacterium avium complex; R = Rifampicine; E = Ethambutol; Azi = Azitromycine; H = Isoniazide; Ami = Amikacine; Ti = Tigecycline; Imi = Imipenem; Clo = Clofazimine; ALIS = Liposomale amikacine inhalatietherapie; Mox = Moxifloxacin.

Figuur 2. Tijdlijn van een succesvolle NTM-longinfectiebehandeling



TDM = Therapeutic drug monitoring

gebruikt intensiverend middel en recent wordt ook amikacine liposomale suspensie voor inhalatie (ALIS) bij MAC-longinfecties toegediend. Deze vernieuwde toe-dieningswijze verhoogt de beschikbaarheid in het longweefsel door toegenomen penetratie van biofilms en alveolaire macrofagen en vermindert tegelijkertijd de systemische bijwerkingen. Zo resulteerde de toevoeging van ALIS aan eerstelijns therapie bij patiënten met refractaire MAC-longinfecties in een significant hogere kweekomslag (29 versus 9 procent) en blijvende eradicatie van het pathogeen (63 versus 30 procent) ten opzichte van alleen eerstelijns therapie [20,21]. Op dit moment is ALIS geïndiceerd voor amikacinegevoelige, refractaire MAC-longinfectie en 'relapse' [16] na zes maanden richtlijnconforme therapie in het verleden [3].

In vitro studies tonen synergisme tussen amikacine en clofazimine, waardoor in potentie betere klinische uitkomsten behaald kunnen worden [22].

Een klinisch relevant verschil in eradicatie van het pathogeen tussen een regime met amikacine en clofazimine en eerstelijns therapie is retrospectief beschreven voor ernstige MAC-longinfecties (74 versus 52 procent, $p = 0,337$) en zal prospectief bevestigd moeten worden [23].

Behandeluïtkomsten

De kans op kweekomslag met de huidige eerstelijns-behandeling is sterk afhankelijk van het NTM-species, de antibioticumgevoeligheid en het ziektepatroon; gemiddeld 65 procent bij macrolide-gevoelige MAC, 21 procent bij macrolideresistente MAC, 41 procent bij *M. abscessus* subsp. *abscessus* en 70 procent bij *M. abscessus* subsp. *massiliense* [24-26]. Bijwerkingen

en geneesmiddelinteracties verhinderen dikwijls een optimaal behandelregime en dragen daarom bij aan de beperkte succeskans. Overige prognostisch ongunstige factoren zijn mannelijk geslacht, hogere leeftijd, laag BMI, roken, systemische symptomen, verhoogde ontstekings-parameters, anemie, hoge bacteriële dichtheid, chronische pulmonale aspergillose, actuele maligniteit, chronische hart- en leverziekte [10,12].

Conclusie

De diagnose NTM-longinfectie vereist een passende kliniek, herkenbaar radiologisch beeld én meerdere positieve sputumkweken. WGS is een nieuwe ontwikkeling binnen de NTM-diagnostiek waardoor nauwgezette identificatie plaatsvindt en mutatiegedreven resistentie opgespoord wordt. De eerstelijns-behandeling van NTM-longinfecties heeft slechte tot suboptimale uitkomsten, maar de komst van intensiverende en alternatieve middelen zoals liposomaal amikacine en clofazimine is een stap in de goede richting. Een doorlopende samenwerking tussen arts-microbioloog en longarts, bij voorkeur binnen een multidisciplinair team, is essentieel voor een adequaat diagnostisch en therapeutisch proces.

Referenties

1. Honda JR, Knight V, Chan ED. Pathogenesis and risk factors for nontuberculous mycobacterial lung disease. Clin Chest Med. 2015;36:1-11.
2. Tortoli E. Clinical manifestations of nontuberculous mycobacteria infections. Clin Microbiol Infect. 2009;15:906-10.
3. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of

- nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J.* 2020;56:2000535.
4. Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J.* 2013;42:1604-13.
 5. Schildkraut JA, Gallagher J, Morimoto K, et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in Europe and Japan by Delphi estimation. *Respir Med.* 2020;173:106164.
 6. Schildkraut JA, Zweijpfenning SMH, Nap M, et al. The epidemiology of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in the Netherlands. *ERJ Open Research.* 2021:00207-2021.
 7. Ingen J van. Diagnostiek en behandeling van infecties door nontuberculeuze mycobacteriën. *Ned Tijdschr Med Microbiol.* 2014;22:2.
 8. Olivier KN. Lady Windermere Dissected: More Form Than Fastidious. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13:1674-6.
 9. Anjos L, Parreira PL, Torres P, Kipnis A, Junqueira-Kipnis AP, Rabahi MF. Non-tuberculous mycobacterial lung disease: a brief review focusing on radiological findings. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020;53:e20200241.
 10. Jhun BW, Moon SM, Jeon K, et al. Prognostic factors associated with long-term mortality in 1445 patients with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: a 15-year follow-up study. *Eur Respir J.* 2020;55.
 11. Koh WJ, Moon SM, Kim SY, et al. Outcomes of Mycobacterium avium complex lung disease based on clinical phenotype. *Eur Respir J.* 2017;50.
 12. Hwang JA, Kim S, Jo KW, Shim TS. Natural history of Mycobacterium avium complex lung disease in untreated patients with stable course. *Eur Respir J.* 2017;49.
 13. Danho R, Schildkraut JA, Zweijpfenning SMH, et al. Mycobacterium Growth Indicator Tube Time-To-Positivity Can Serve As an Early Biomarker of Treatment Response in Mycobacterium avium Complex Pulmonary Disease. *Chest.* 2021.
 14. van Ingen J, Bendien SA, de Lange WC, et al. Clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria isolated in the Nijmegen-Arnhem region, The Netherlands. *Thorax.* 2009;64:502-6.
 15. Cruciani M, Scarparo C, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Mengoli C. Meta-analysis of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460 TB, with or without solid media, for detection of mycobacteria. *J Clin Microbiol.* 2004;42:2321-5.
 16. van Ingen J, Aksamit T, Andrejak C, et al. Treatment outcome definitions in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an NTM-NET consensus statement. *Eur Respir J.* 2018;51(3).
 17. Park J, Cho J, Lee C-H, Han SK, Yim J-J. Progression and Treatment Outcomes of Lung Disease Caused by Mycobacterium abscessus and Mycobacterium massiliense. *Clin Infect Dis.* 2016;64:301-8.
 18. Woods GL, Brown-Elliott BA, Conville PS, et al. CLSI Standards: Guidelines for Health Care Excellence. Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.
 19. Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B, et al. Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in Mycobacterium avium complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:928-34.
 20. Griffith DE, Eagle G, Thomson R, et al. Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by Mycobacterium avium Complex (CONVERT). A Prospective, Open-Label, Randomized Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198:1559-69.
 21. Griffith DE, Thomson R, Flume PA, et al. Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Refractory Mycobacterium avium Complex Lung Disease: Sustainability and Durability of Culture Conversion and Safety of Long-term Exposure. *Chest.* 2021;160:831-42.
 22. van Ingen J, Totten SE, Helstrom NK, Heifets LB, Boeree MJ, Daley CL. In vitro synergy between clofazimine and amikacin in treatment of nontuberculous mycobacterial disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:6324-7.
 23. Zweijpfenning SMH, Kops SEP, Boeree MJ, et al. Treatment of severe Mycobacterium avium complex pulmonary disease with adjunctive amikacin and clofazimine versus standard regimen alone, a retrospective study. *ERJ Open Research.* 2021:00466-2021.
 24. Diel R, Ringshausen F, Richter E, Welker L, Schmitz J, Nienhaus A. Microbiological and Clinical Outcomes of Treating Non- Mycobacterium Avium Complex Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest.* 2017;152:120-42.
 25. Park Y, Lee EH, Jung I, Park G, Kang YA. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with macrolide-resistant Mycobacterium avium complex pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2019;20:286.
 26. Diel R, Nienhaus A, Ringshausen FC, et al. Microbiologic Outcome of Interventions Against Mycobacterium avium Complex Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Chest.* 2018;153:888-921.