

Statusartikel

Lungeinfektioner med nontuberkuløse mykobakterier

Andreas Arnholdt Pedersen¹, Victor Næstholt Dahl², Ole Hilberg¹, Anders Løkke¹ & Andreas Fløe³

1) Medicinsk Afdeling, Vejle Sygehus, 2) Infektionssygdomme, Aarhus Universitetshospital, 3) Lungesygdomme, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2024;186:V06230603. doi: 10.61409/V06230603

HOVEDBUDSKABER

- Nontuberkuløse mykobakterier (NTM) giver oftere anledning til svære lungeinfektioner med høj dødelighed.
- Patientinddragelse er vigtig, da behandlingen er kompliceret, langvarig og bivirkningstung.
- Behandlingen bør varetages i en afdeling med NTM-eksperise og skræddersyes til den enkelte patient.

Nontuberkuløse mykobakterier (NTM) er en heterogen gruppe af mykobakterier, der findes udbredt i miljøet omkring os. Der er beskrevet knap 200 arter af mykobakterier, men det er kun en mindre andel, der giver sygdom hos mennesker [1]. Blandt de klinisk mest relevante er *Mycobacterium avium* og *M. abscessus*. Hyppigst afficeres lungerne hos patienter med eksisterende lungesygdom, efterfulgt af lymfeknuder, hud og bløddele, og sjældnere ses dissemineret infektion – helt overvejende hos immunsupprimerede patienter. NTM smitter i modsætning til tuberkulose ikke fra person til person.

Incidensen af NTM-infektioner er i perioden 2011-2021 steget med ca. 5% om året fra 1,3 til 2,5 pr. 100.000 i Danmark. Stigningen er drevet af lungeinfektioner og udgør et stigende klinisk problem [2, 3]. Dermed nærmer forekomsten sig tuberkulose, der i 2021 var 3,5 pr. 100.000 indbyggere. Trods behandling medfører infektionerne en betydelig dødelighed på 40% [4] og væsentlig påvirkning af livskvaliteten [5, 6]. Kun 45% af patienterne opnår mikrobiologisk verificerbar helbredelse efter behandlingen [7].

I denne statusartikel fokuseres på behandlingen af lungeinfektioner med *M. avium* complex og *M. abscessus*, hvor behandlingsindikationer, valg af antibiotika samt resistensproblemer og bivirkninger gennemgås. Udredning og behandling baserer sig på den internationale guideline udgivet af American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)/European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)/Infectious Diseases Society of America (IDSA), som også ligger til grund for den aktuelle danske behandlingsvejledning [1, 8].

UDREDNING

Diagnosen NTM-lungeinfektion stilles på baggrund af en kombination af symptomer, radiologiske samt patologiske og/eller mikrobiologiske fund. De diagnostiske kriterier er angivet i **Tabel 1**. Den radiologiske præsentation på high resolution-CT (HRCT) opdeles i to hovedgrupper: bronkiektatisk/nodulær samt fibroserende/kaviterende sygdom. Når mistanken rejses, er korrekt prøvetagning afgørende. Gentagne

ekspektorater sendes til mikroskopi, PCR og dyrkning for mykobakterier, som i Danmark er centraliseret på Statens Serum Institut. Hvis der i prøven påvises syrefaste stave ved mikroskopi, kan der suppleres med PCR for NTM for at fremskynde diagnostikken. Hvis patienten ikke kan producere repræsentative ekspektorater, bør der udføres fleksibel bronkoskopi med bronkoalveolær lavage fra et afficeret lungeafsnit. Udredningen kan være kompliceret, og diagnostikken er afhængig af, at mistanken rejses i tide, og af korrekt prøvetagning. Faktorer, der bør øge mistanken til NTM-lungeinfektion, er angivet i **Tabel 2**.

TABEL 1 Diagnostiske kriterier for lungeinfektion med nontuberkuløse mykobakterier i henhold til American Thoracic Society/European Respiratory Society/European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases/Infectious Diseases Society of America. Reproduceret fra Dansk Lungemedicinsk Selskabs guideline [8].

Område	Kriterier
Klinisk	Lungesyntomer og/eller symptomer på systemisk sygdom
<i>Og</i>	
Radiologisk	Nodulære eller kaviterende forandringer på røntgenundersøgelse af thorax og/eller HRCT ofte med multifokale bronkiektasier
<i>Og</i>	
Mikrobiologisk	Positiv dyrkning fra ≥ 2 separate ekspektoratprøver <i>Eller</i> Positiv dyrkning fra ≥ 1 bronkialt skyl eller bronkoalveolær lavage <i>Eller</i> Lungebiopsi med karakteristisk histologi: granulomatøs inflammation eller syrefaste stave, og ≥ 1 luftvejsprøver med vækst af NTM
<i>Og</i>	Udelukkelse af relevante differentialdiagnoser

HRCT = high resolution-CT; NTM = nontuberkuløse mykobakterier.

TABEL 2 Risikofaktorer og symptomer, der bør øge mistanken om lungeinfektion med nontuberkuløse mykobakterier.

<p><i>Faktorer om patienter i risiko</i></p> <p>Eksisterende lungesygdom, især:</p> <p>Bronkiektase</p> <p>KOL</p> <p>Astma</p> <p>Cystisk fibrose</p> <p>Tidligere tuberkulose</p> <p>Anden strukturel lungesygdom</p> <p>Pectus excavatum</p>
<p>Nedsat immunforsvar:</p> <p>Primær immundefekt</p> <p>Erhvervet immundefekt:</p> <p>Hiv</p> <p>Biologisk og anden immunsupprimerende behandling, f.eks TNF-α-hæmmer</p> <p>Kemoterapi</p>
<p><i>Symptomer</i></p> <p>Vægttab</p> <p>Nattesved</p> <p>Træthed</p> <p>Hoste, evt. produktiv</p> <p>Hæmoptyse</p> <p>Dyspnø</p> <p>Sparsom effekt af empiriske antibiotika</p> <p>Infiltrater på røntgenundersøgelse af thorax</p>

TNF = tumornekrosefaktor.

BEHANDLING ELLER EJ

Da behandlingen af NTM-lungeinfektion er langvarig og forbundet med væsentlige bivirkninger, er det vigtigt at vurdere, hvorvidt der er indikation for opstart af antibiotisk behandling. Der er stadig ikke konsensus om, hvornår behandling skal startes. Kaviterende lungesygdom, dårlig ernæringstilstand (lavt BMI, lavt albuminniveau), forhøjede inflammationsparametre samt fund af syrefaste stave ved mikroskopi af ekspektorat er associeret med et dårligere udfald og bør derfor tale for behandling [9]. Ved begrænset sygdom, betydelige medicinske interaktioner og/eller udtalte bivirkninger kan »watchful waiting« med tæt kontrol være en god

strategi at vælge, specielt hvis der er tale om et tilfældigt fund. Tiden fra diagnose til behandlingsopstart synes ikke at være associeret med mortalitetsrisikoen, hvorimod det har betydning for overlevelsen, hvis der opnås dyrkningsnegativitet inden for seks måneder [10]. Faktorer, der taler for og imod opstart af antibiotisk behandling, er uddybet i Tabel 3.

TABEL 3 Faktorer, der taler for og imod opstart af antibiotisk behandling af nontuberkuløse mykobakterier. Modifieret efter [11].

	Taler for opstart af behandling	Taler for watchful waiting
<i>Patientrelaterede faktorer</i>		
Opfyldes diagnostiske kriterier?	Ja	Nej
Patientens præference?	Ja	Ja
Symptomer	Svære	Ingen
Immunstatus	Defekt	Normal
Komorbiditeter	Flere	Få
Progression i sygdommen?	Ja	Nej
Øvrigt	Lavt BMI/dårlig ernæringstilstand	Høj alder
Radiologiske faktorer	Kaviterende og udbredt sygdom	Lokaliseret nodulært bronkiektatisk mønster
<i>Mikrobiologiske faktorer</i>		
Patogenicitet af den fundne species	Høj	Lav
Isolater med samme species	Flere positive	Kun isoleret 1 ×
Behandlingssucces?	Forventet succes	Forventet svigt
Øvrigt	Fund af syrefaste stave ved mikroskopi	-

Generelt for alle patienter med NTM-lungeinfektion er det vigtigt med optimal behandling af eventuel underliggende sygdom, rygestop samt aggressiv sekretmobiliserende behandling med positive expiratory pressure (PEP)-fløjte, lungefysioterapi og continuous positive airway pressure (CPAP). Fokus bør i særlig grad være på at afdække og behandle en eventuel underliggende immundefekt. Tilrettelæggelse af den optimale behandlingsstrategi er kompleks og bør ske på centre med erfaring i behandling af NTM.

Mycobacterium avium complex

M. avium complex består hovedsageligt af *M. intracellulare* og *M. avium* og udgjorde den største gruppe af identificerede mykobakterier i Danmark i 1991-2015 med 1.757 positive dyrkninger (50,8% af alle NTM) [4].

Behandling af Mycobacterium avium complex-infektion

Fundamentet i behandlingen af *M. avium* complex-infektion er makrolider. Azithromycin anbefales som førstevalg på grund af en større tolerance og færre interaktioner end clarithromycin.

Ved fibrokaviterende eller svær, bronkiektatisk sygdom anbefales daglig behandling med azithromycin, ethambutol og rifampicin samt parenteral amikacin i de første måneder.

Ved nodulær, bronkiektatisk sygdom kan den perorale behandling gives tre gange ugentligt uden tillagt parenteral behandling. Behandlingsvarigheden er mindst 12 måneder efter opnåelse af dyrkningsnegativitet.

Ved fortsat positive dyrkninger efter seks måneders behandling er der tale om behandlingssvigt, og i disse tilfælde bør behandlingsstrategien revurderes. Hvis bakterierne fortsat er følsomme for makrolider, fortsættes kombinationen af makrolid, ethambutol og rifampicin. Derudover bør amikacin tillægges – enten intravenøst (i.v.) eller som inhalation med amikacin i liposomal inhalationssuspension (ALIS). ALIS er undersøgt i et fase 3-studie [12], hvor der sås signifikant øget andel af patienter med konvertering fra positiv til negativ dyrkning efter seks måneders behandling (29% mod 9%, oddsratio 4,2; 95% konfidens-interval: 2,1-8,6), hvorimod man ikke kunne vise bedring af symptomer eller lungefunktion. De hyppigste bivirkninger ved ALIS er tiltagende luftvejssymptomer, som i 17% af tilfældene er af en sådan karakter, at behandlingen må opgives [12]. Ud fra kliniske erfaringer er andelen med intolerable luftvejssymptomer noget højere.

I et open-label studie af ALIS til behandlingsrefraktær *M. avium* complex-infektion fandt man, at 86,3% oplevede bivirkninger under behandlingen, og 26,7% oplevede svære bivirkninger [13], hvilket er sammenligneligt med et lignende studie [14]. Som alternativ til ALIS kan anvendes parenteral formulering af amikacin givet på nebulisator. Dette er dog ikke baseret på data fra kliniske forsøg, men anbefales i internationale guidelines [1]. Behandlingen med ALIS og amikacin er dyr, og der kræves ofte godkendelse på direktionsniveau. Ved behandlingssvigt med standardkombinationen tre gange ugentligt skiftes til daglig administration. Clofazimin kan bruges som alternativ til rifampicin ved intolerance [5-17], og der er også en vis evidens, der støtter brugen af moxifloxacin ved behandlingssvigt [18].

Ved makrolidresistens skal makrolider ikke tælles med som et aktivt stof, men kan bibeholdes grundet den immunmodulerende effekt. I stedet kan clofazimin bruges i kombination med ethambutol og rifampicin, der eventuelt kan tillægges i.v. indgift af amikacin.

Bedaquilin har en god in vitro-effekt på *M. avium* [19], men den kliniske effekt er omdiskuteret og endnu ikke understøttet af kliniske studier [20].

Mycobacterium abscessus

M. abscessus-gruppen består af subspecies *abscessus*, *massiliense* og *bolletii*. *M. abscessus* blev fundet hos 131 patienter i 1991-2015 [4]. Det er således en relativt sjældent forekommende infektion, som til gengæld er særdeles vanskelig at behandle på grund af udbredt antibiotikaresistens [21, 22]. *M. abscessus* er den hyppigste årsag til NTM-infektioner hos patienter med cystisk fibrose og giver her anledning til nedsættelse af lungefunktionen [23].

Behandling af Mycobacterium abscessus-infektion

Et hyppigt problem ved behandlingen af infektion med *M. abscessus* subspecies *abscessus* og *massiliense* er makrolidresistens, der kan forekomme som mutation eller inducerbar resistens. Den inducerbare resistens kodes af genet *erm(41)*, som kan påvises ved PCR. Prognosen af infektion med *M. abscessus* er meget afhængig af, om der foreligger makrolidresistens, og behandlingen tilrettelægges på baggrund af resistensundersøgelse for makrolider.

Ved fravær af makrolidresistens anbefales behandling med ≥ 3 stoffer. Initialt startes med 1-2 parenteralt administrerede stoffer (amikacin, imipenem eller tigecyclin) sammen med peroralt givet azithromycin og 1-2 andre peroralt administrerede/inhalerede stoffer (clofazimin, linezolid eller inhaleret amikacin). Initialfasen efterfølges af ≥ 2 stoffer bestående af azithromycin samt 1-2 andre (clofazimin, linezolid, inhaleret amikacin).

Ved makrolidresistens anbefales initialt behandling med ≥ 4 stoffer efterfulgt af en kontinuationsfase med ≥ 2 stoffer. Ved makrolidresistens tælles makroliderne ikke med som aktive stoffer, men kan gives som følge af den immunmodulerende effekt. Behandlingsvarigheden er minimum 12 måneder efter den initiale fase [1, 8].

LUNGEINFEKTIONER MED ANDRE MYKOBakterIER

M. avium og *M. abscessus* er årsag til størstedelen af NTM-lungeinfektioner, mens andre arter forekommer i mindre omfang. *M. kansasii* kan indimellem ses som infektion hos ellers immunkompetente og raske personer, og sandsynligheden for et tilfredsstillende behandlingsresultat er væsentligt bedre end for lungeinfektion med *M. avium* complex. *M. malmoense* er også sporadisk årsag til NTM-lungeinfektion i det nordlige Europa, skønnes ofte at være sygdomsfremkaldende og kan i sin præsentation ligne tuberkulose [11]. *M. xenopi* giver hyppigst NTM-lungeinfektion og er associeret med dårligere prognose [4].

Påvisning af *M. gordonae*, der for alle praktiske formål kun forekommer som forurening eller som kolonisationsbakterie, skal kun undtagelsesvist føre til behandling. Vurdering og behandling af disse sjældnere forekommende mykobakterier tilrettelægges individuelt baseret på art samt den kliniske og radiologiske præsentation [11].

OPFØLGNING OG BIVIRKNINGER

Bivirkninger til behandlingen er hyppige og øger risikoen for afbrydelse af behandlingen, som det ses hos 20% af patienterne [12, 24].

Patienter i behandling bør regelmæssigt udspørges om forekomst af bivirkninger, især i den initiale fase. Gastrointestinale bivirkninger ses hyppigst ved makrolider. Ligeledes kan der ses forhøjede levertal – især med rifampicin og moxifloxacin. Hepatitis ses hos 0,1-1% af patienter behandlet med makrolider. Forhøjede niveauer af leverenzymen er som regel reversible efter behandlingspause/endt behandling – kun sjældent forekommer egentlig kemisk hepatitis. En frygtet bivirkning til ethambutol er opticusneuritis, som viser sig ved nedsat syn og påvirket farvesyn og forekommer hos ca. 1% [25]. Patienterne bør derfor synsvurderes ved øjenlæge – både initialt og ved øjensymptomer. Hvis ethambutolrelateret opticusneuritis opdages tidligt, og behandlingen stoppes, kan der være en vis grad af reversibilitet. Makrolider og aminoglykosider kan give kortvarigt eller permanent høretab, og ved langtidsbehandling med aminoglykosid bør patienterne vurderes af ørelæge. ALIS kan give dysfoni, ototoksicitet, nefrotoksicitet, vestibularistoksicitet, hoste og åndenød, men tolereres bedre end i.v.-behandling [1, 13].

Patienterne bør initialt følges med ugentlige blodprøver ved parenteral behandling og med månedlige prøver ved peroral behandling [1, 8]. Der bør sendes materiale til dyrkning af mykobakterier hver måned, indtil der er opnået første negative dyrkning, og herefter hver 2.-3. måned.

KONKLUSION

Behandling af lungeinfektioner forårsaget af NTM er nødvendig, da de ubehandlet er forbundet med høj sygelighed og dødelighed; men behandlingen er ofte kompliceret, langvarig og bivirkningstung – ikke mindst fordi mange af patienterne er ældre og med høj grad af komorbiditet. Samtidig er der behov for bedre dokumentation af effekten. Forekomsten af lungeinfektioner med NTM er stigende på verdensplan og i Danmark, og det forventes, at disse infektioner kommer til at fylde mere i den kliniske praksis fremover. Aktuelt foregår en række kliniske studier, som i de kommende år forhåbentlig vil føre til mere effektive behandlingsregimer. Introduktionen af ALIS udgør den første behandling, som er understøttet af evidens fra randomiserede, kliniske studier.

Konsekvenserne ved NTM-infektioner er store, og sygeligheden er høj. Derfor er der behov for øget opmærksomhed på NTM – især hos de læger, der behandler patienter i øget risiko. Udredning og behandling bør foregå i et multidisciplinært samarbejde for at sikre den bedst mulige behandling, der kan tage højde for den

store heterogenitet, der ses – både hos patienterne og mykobakterierne.

Korrespondance *Andreas Arnholdt Pedersen*. E-mail: Andreas.Arnholdt.Pedersen@rsyd.dk

Antaget 4. januar 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 1. april 2024

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V06230603

doi [10.61409/V06230603](https://doi.org/10.61409/V06230603)

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Pulmonary infections with nontuberculous mycobacteria

This review focuses on the treatment of nontuberculous pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium* complex and *M. abscessus*. It covers treatment indications, antibiotic choice, resistance and side effects. Treatment of nontuberculous pulmonary disease is complex, lengthy, and fraught with side effects. Increased attention on this disease is needed in order to alleviate the severe consequences of this growing disease. Cooperation between pulmonologists and infectious disease specialists is needed to ensure uniform treatment, and to account for the heterogeneity seen in patients and mycobacteria alike.

REFERENCER

1. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2020;71(4):e1-e36. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa241>
2. Dahl VN, Fløe A, Wejse C. Nontuberculous mycobacterial infections in a Danish region between 2011 and 2021: evaluation of trends in diagnostic codes. *Infect Dis (Lond)*. 2023;55(6):439-443. doi: <https://doi.org/10.1080/23744235.2023.2194411>
3. Dahl VN, Mølhave M, Fløe A et al. Global trends of pulmonary infections with nontuberculous mycobacteria: a systematic review. *Int J Infect Dis*. 2022;125:120-131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.10.013>
4. Andrzejak C, Thomsen VØ, Johansen IS et al. Nontuberculous pulmonary mycobacteriosis in Denmark: incidence and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(5):514-21. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200905-0778OC>
5. Nakayasu H, Shirai T, Hirai K et al. Impaired cough-related quality of life in patients with nontuberculous mycobacteriosis. *Respir Investig*. 2023;61(1):45-51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2022.09.001>
6. Mehta M, Marras TK. Impaired health-related quality of life in pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Respir Med*. 2011;105(11):1718-25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.08.004>
7. Chen J, Zhao L, Mao Y et al. Clinical efficacy and adverse effects of antibiotics used to treat *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease. *Front Microbiol*. 2019;10:1977. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01977>
8. Dahl VN, Jensen SG, Svendsen KJ et al. Lungeinfektioner med nontuberkuløse mykobakterier (NTM). 2022. <https://lungemedicin.dk/lungeinfektioner-med-nontuberkuloese-mykobakterier-ntm/> (31. aug 2023).
9. Kim H-J, Kwak N, Hong H et al. BACES Score for Predicting Mortality in Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(2):230-236. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1418OC>
10. Im Y, Hwang NY, Kim K et al. Impact of time between diagnosis and treatment for nontuberculous mycobacterial pulmonary disease on culture conversion and all-cause mortality. *Chest*. 2022;161(5):1192-1200. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.10.048>
11. Lange C, Böttger EC, Cambau E et al. Consensus management recommendations for less common non-tuberculous mycobacterial pulmonary

- diseases. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(7):e178-e190. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00586-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00586-7)
12. 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(12):1559-1569. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1318OC>
 13. Winthrop KL, Flume PA, Thomson R et al. Amikacin liposome inhalation suspension for *Mycobacterium avium* complex lung disease: a 12-month open-label extension clinical trial. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(7):1147-1157. doi: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202008-925OC>
 14. Bilton D, Fajac I, Pressler T et al. Long-term amikacin liposome inhalation suspension in cystic fibrosis patients with chronic *P. aeruginosa* infection. *J Cyst Fibros.* 2021;20(6):1010-1017. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.05.013>
 15. Jarand J, Davis JP, Cowie RL et al. Long-term follow-up of *Mycobacterium avium* complex lung disease in patients treated with regimens including clofazimine and/or rifampin. *Chest.* 2016;149(5):1285-93. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.15-0543>
 16. Martiniano SL, Wagner BD, Levin A et al. Safety and effectiveness of clofazimine for primary and refractory nontuberculous mycobacterial infection. *Chest.* 2017;152(4):800-809. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.04.175>
 17. Field SK, Cowie RL. Treatment of *Mycobacterium avium*-intracellulare complex lung disease with a macrolide, ethambutol, and clofazimine. *Chest.* 2003;124(4):1482-6. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.124.4.1482>
 18. Koh WJ, Hong G, Kim SY et al. Treatment of refractory *Mycobacterium avium* complex lung disease with a moxifloxacin-containing regimen. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(5):2281-5. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.02281-12>
 19. Kim DH, Jhun BW, Moon SM et al. In vitro activity of bedaquiline and delamanid against nontuberculous mycobacteria, including macrolide-resistant clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(8):e00665-19. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.00665-19>
 20. Phillely JV, Wallace RJ Jr., Benwill JL et al. Preliminary results of bedaquiline as salvage therapy for patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *Chest.* 2015;148(2):499-506. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.14-2764>
 21. Nessar R, Cambau E, Reytrat JM et al. *Mycobacterium abscessus*: a new antibiotic nightmare. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(4):810-8. doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dkr578>
 22. Lee MR, Sheng WH, Hung CC et al. *Mycobacterium abscessus* complex infections in humans. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(9):1638-46. doi: <https://doi.org/10.3201/2109.141634>
 23. Qvist T, Pressler T, Taylor-Robinson D et al. Serodiagnosis of *Mycobacterium abscessus* complex infection in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2015;46(3):707-16. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00011815>
 24. Jenkins PA, Campbell IA, Banks J et al. Clarithromycin vs ciprofloxacin as adjuncts to rifampicin and ethambutol in treating opportunist mycobacterial lung diseases and an assessment of *Mycobacterium vaccae* immunotherapy. *Thorax.* 2008;63(7):627-34. doi: <https://doi.org/10.1136/thx.2007.087999>
 25. Chamberlain PD, Sadaka A, Berry S et al. Ethambutol optic neuropathy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017;28(6):545-551. Doi: <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000416>