

DGPI Workshop: 11.09.2014 Leipzig

Therapie der NTM Lymphadenitis: gut, schlecht oder hässlich?



Dr. med. Nicole Ritz, PhD
Oberärztin Kinderheilkunde und Infektiologie
Universitätskinderspital beider Basel (UKBB)

Erkrankungen mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien

Therapie Optionen für NTM Lymphadenitis
(Chirurgie, Antibiotika, watch-and- wait)

Risiken der Therapie

Heilungschancen

Ausblick

Manifestationen von NTM Infektionen

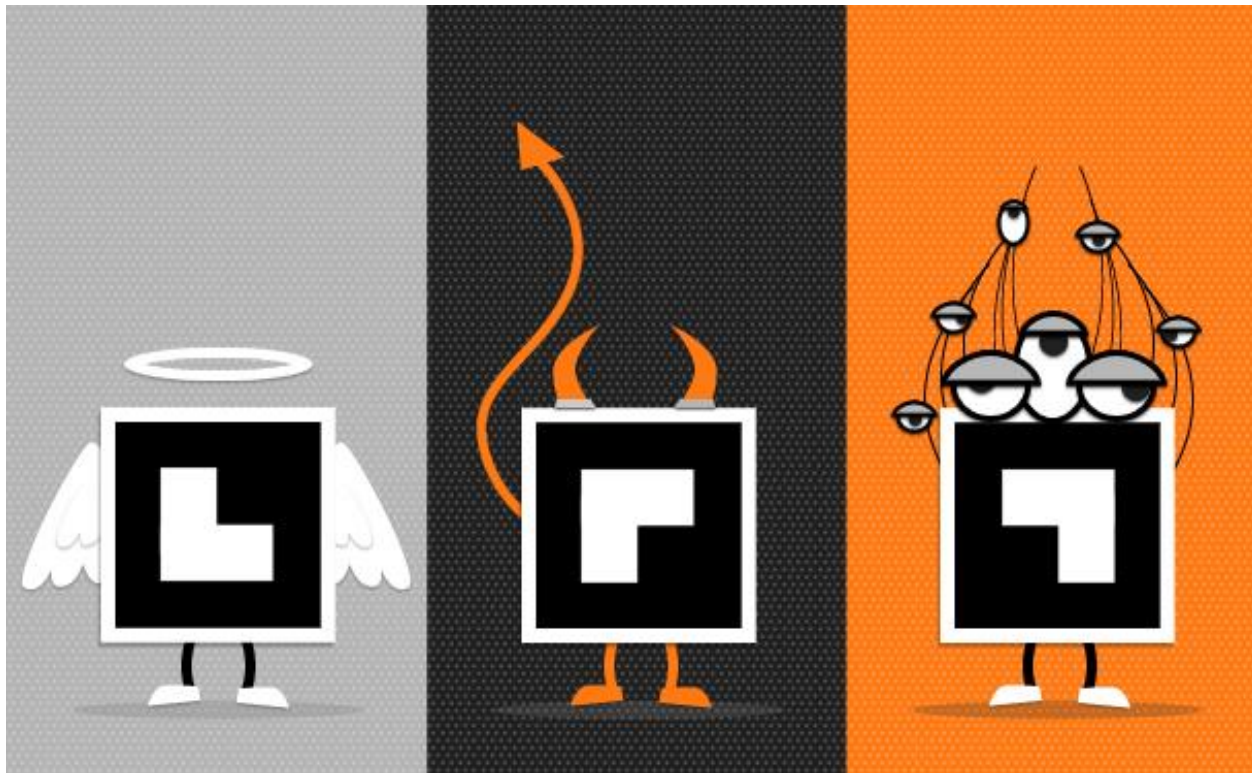
Manifestation	Risikofaktoren	Typische Erreger
Lymphadenitis	Kinder < 12 Jahre (1-5 jährig)	<i>M. avium</i> , <i>M. intrazellulare</i> , <i>M. haemophilum</i>
Pulmonale Infektion	Cystische Fibrose, Bronchiektasen	<i>M. abscessus</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. fortuitum</i>
Hautinfektion	Trauma im Wasser (Pool, Aquarium, Meerwasser) Aufenthalt in Endemie Gebiet	<i>M. marinum</i> , <i>M. fortuitum</i> <i>M. ulcerans</i>
Osteogene Infektion	Penetrierendes Trauma, chirurgische Intervention	<i>M. fortuitum</i> , <i>M. terrae</i> , <i>M. avium</i> , <i>M. intrazellulare</i>
Disseminiert	Immundefizienz primär oder sekundär	<i>M. chelonae</i> , <i>M. abscessus</i>
Fremdkörper- assoziiert	ZVK Paukenröhrchen	<i>M. abscessus</i> , <i>M. fortuitum</i>

Therapie-Optionen

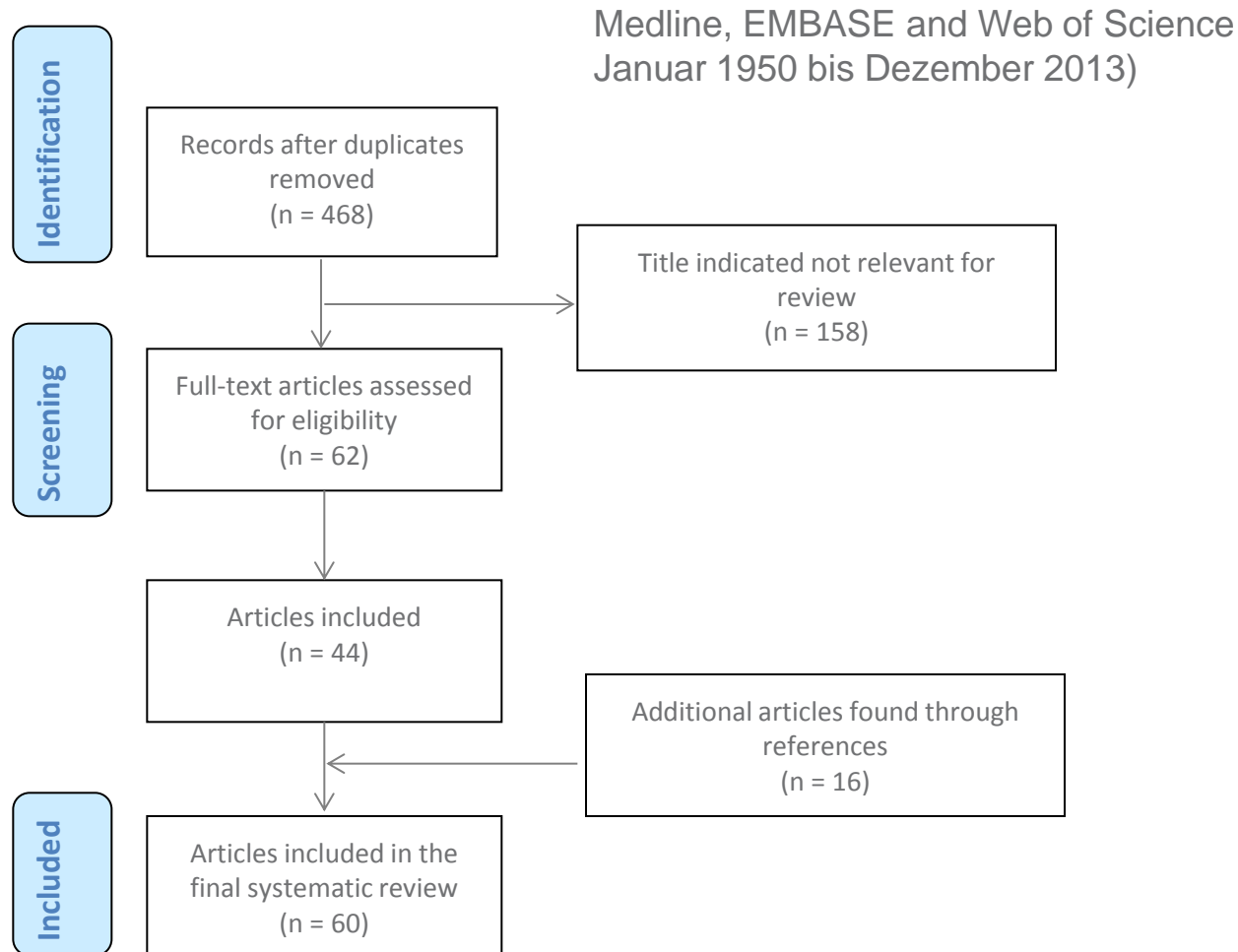
Antibiotika

Chirurgisch

Abwarten



Systematische Literatur-review und Metanalyse



Aktuelle Studienlage

1951 Kinder, durchschnittliches Alter 3.4 Jahre

3 randomisierte, kontrollierte Studien

Alle aus einem Zentrum in Holland (Amsterdam)

2001-2004: Chirurgie vs Antibiotika (n = 100)

2005-2007: Antibiotika vs keine Therapie (n =50)

2007-2008: Komplette Exzision vs Curretage (n = 50)

4 Prospektive Kohortenstudien

38 Retrospektive Kohortenstudien (3-118 Kinder)

15 Case Reports (1-4 Kinder)

Chirurgische Therapie

Treatment modality	Number of studies	Number of patients (% of total)	Pooled cure rate % (95% CI)**
Complete excision	43	1077 (55)	88.5 (86.5 - 90.3)
Incomplete excision	4	15 (<1)	100 (84.8 - 100)
Curettage	10	121 (6)	61.2 (52.3 - 69.5)
Incision and drainage	24	246 (13)	34.2 (28.4 - 40.2)

Surgical Treatment for Nontuberculous Mycobacterial (NTM) Cervicofacial Lymphadenitis in Children

Table 1. BASELINE CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHILDREN WITH NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIAL (NTM) CERVICOFACIAL LYMPHADENITIS

Characteristic	Excision Group	Curettage Group
Sex, n		
Male	10	12
Female	12	13
Median age, months (range)	37 (17–120)	33 (14–96)
Location of NTM		
Cervicofacial		
Lymphadenitis		
Right submandibular	11	6
Left submandibular	11	14
Right preauricular	0	2
Left preauricular	1	0
Multiple locations (both preauricular and submandibular)	2	3
Size of infected node (cm, mean ± SD)	3.3 ± 0.8	3.4 ± 0.9
Mycobacterium species		
<i>M. avium</i>	17 (68%)	20 (80%)
<i>M. haemophilum</i>	7 (28%)	4 (16%)
<i>M. malmoense</i>	0 (0%)	1 (4%)
<i>M. kansasii</i>	1 (4%)	0 (0%)
Positive cultures (%)	18 (72%)	20 (80%)
Susceptibility to clarithromycin, proportion of patients (%)		
	100	96
Susceptibility to rifabutin, proportion of patients (%)		
	100	96

, MD, DDS, PhD*

curettage in the treatment of nontuberculous children.

128 girls, with a PCR- or cultured-confirmed in the study. Twenty-five children were randomized and 25 children to surgical curettage.

Durchschnittliche Heilungszeit
 Exzision 3.6 +/- 1.2 Wochen
 Curettage 11.4 +/- 5.1 Wochen
 (p ≤ 0.5)

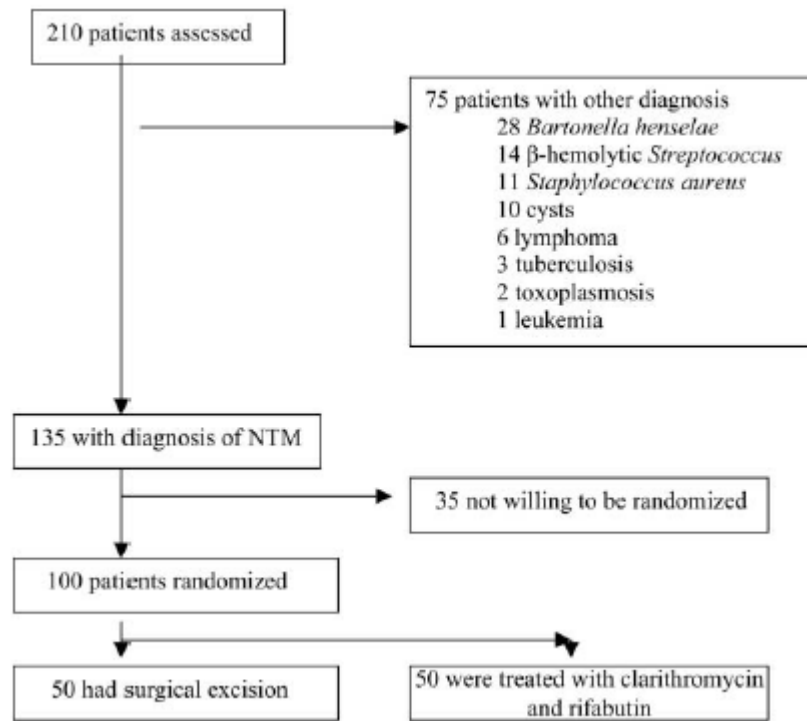
Transiente Fazialisparese (Ramus mandibularis) bei 4 Patienten (16%) mit Exzision.

Chirurgische Therapie: Nebenwirkungen

Treatment modality	Number of studies	Number of patients (% of total)	Pooled cure rate % (95% CI)**	Facial nerve palsy (%) ***	Fistula formation (%) ***	Wound infection (%) ***	Scar formation (%) ***	Additional surgical intervention (%)***
Complete excision	43	1077 (55)	88.5 (86.5 - 90.3) ¹	105 (10)	24 (2)	17 (2)	15 (2)	81 (8)
Incomplete excision	4	15 (<1)	100 (84.8 - 100)	1 (7)	4 (27)	0	1 (7)	0
Curettage	10	121 (6)	61.2 (52.3 – 69.5) ³	0	20 (19)	0	0	22 (18)
Incision and drainage	24	246 (13)	34.2 (28.4 - 40.2) ²	1 (0.4)	68 (28)	2 (1)	14 (6)	48 (20)

Chirurgie vs Antibiotika, RCT

Kinder mit > 3 Wochen Lymphadenitis in Holland (2001-2004)
Negative Serologie für CMV, EBV, Adenovirus, Toxoplasmose und Bartonellose



Chirurgie vs Antibiotika: RCT Gruppen

Characteristic	Patients treated surgically	Patients treated with antibiotics
Sex, no. of patients		
Male	25	25
Female	25	25
Age, median months (range)	48.5 (15–168)	42.5 (9–148)
Duration of swelling before presentation, mean weeks \pm SD	11.1 \pm 4.8	11.4 \pm 6.1
Location of NTM cervicofacial lymphadenitis		
Right submandibular	21 (42)	16 (32)
Left submandibular	21 (42)	19 (38)
Right preauricular	2 (4)	1 (2)
Left preauricular	0 (0)	6 (12)
Submental	1 (2)	2 (4)
Multiple locations	5 (10)	6 (12)
Stage of NTM cervicofacial lymphadenitis		
Early, with no skin discoloration	11 (22)	7 (14)
Skin discoloration	39 (78)	43 (86)
Size of infected nodes, mean cm \pm SD	3.1 \pm 0.8	3.2 \pm 0.9
<i>Mycobacterium</i> species		
<i>M. avium</i>	38 (76)	33 (66)
<i>M. haemophilum</i>	8 (16)	14 (28)
<i>M. malmoense</i>	3 (6)	0 (0)
<i>M. kansasii</i>	1 (2)	0 (0)
<i>M. fortuitum</i>	0 (0)	1 (2)
<i>M. chelonae</i>	0 (0)	1 (2)

Chirurgie vs Antibiotika: RCT Heilungsrate

Chirurgie

96% Heilungsrate (1 Rezidiv, 1 neue Läsion submental)

14/50 (28%) Komplikationen (v.a. Wundinfekte)

7 (14%) Fazialis-schwäche

1 (4%) bleibende Parese

Antibiotische Therapie

66% Heilungsrate

2 Nebenwirkungen (Allergie, Ikterus) -> Stopp Antibiotika

Nach 3 Monaten 22/50 (44%) geheilt,

10/50 (20%) keine Besserung -> Chirurgie

16/50 (32%) Besserung -> weitere antibiotische Therapie
(zwischen 4-6 Monaten Dauer)

Chirurgie vs Antibiotika: Meta-Analyse

Treatment modality	Number of studies	Number of patients (% of total)	Pooled cure rate % (95% CI)**	Facial nerve palsy (%) ***	Fistula formation (%) ***	Wound infection (%) ***	Scar formation (%) ***	Additional surgical intervention (%)***
Complete excision	43	1077 (55)	88.5 (86.5 - 90.3) ¹	105 (10)	24 (2)	17 (2)	15 (2)	81 (8)
Anti-mycobacterial Antibiotics	19	171 (9)	67.8 (60.6 – 74.5) ⁵	0	7 (4)	0	9 (5)	53 (31)
No intervention	9	157 (8)	89.8 (84.4 – 93.8)	0	91 (60)	0	3 (2)	5 (3)

Antibiotika vs watch-and wait

50 Kinder, 0-15 Jahre in Holland 2005-2007

Nur fortgeschrittenes Stadium (fluktuierender LK, Hautrötung)

Nur kulturell gesicherte NTM Fälle (Feinnadelaspiration)

Antibiotische Therapie: mindestens 12 Wochen Clarithromycin (2 x 7.5 mg/kg) plus Rifampicin (1 x 5 mg/kg), längere Therapie wenn keine Besserung

Characteristic	Antibiotic group	Wait-and-see group
Sex, no of patients		
Male	7	12
Female	18	13
Median age in months (range)	36 (17–114)	29 (14–86)
Duration of NTM cervicofacial lymphadenitis (weeks)	8.3 ± 4.6	9.7 ± 2.8
Location of NTM cervicofacial lymphadenitis		
Right submandibular	10 (40%)	8 (32%)
Left submandibular	8 (32%)	10 (40%)
Right preauricular	2 (8%)	2 (8%)
Left preauricular	3 (12%)	2 (8%)
Multiple locations	2 (4%)	3 (6%)
Size of infected node (cm, mean ± SD)	2.68 ± .9	2.8 ± .8
<i>Mycobacterium</i> species		
<i>M. avium</i>	19 (76%)	16 (64%)

Antibiotika vs watch-and wait: Resultate

Mittlere Zeit bis zur Heilung (median)

Antibiotika Gruppe 36 Wochen (range, 20–64; IQR, 28–52)

Watch-and-wait Gruppe 40 Wochen (range, 20-68 ; IQR, 31-47) weeks)

$P = 0.38$



Chirurgie vs Antibiotika: Meta-Analyse

Treatment modality	Number of studies	Number of patients (% of total)	Pooled cure rate % (95% CI)**	Facial nerve palsy (%) ***	Fistula formation (%) ***	Wound infection (%) ***	Scar formation (%) ***	Additional surgical intervention (%)***
Complete excision	43	1077 (55)	88.5 (86.5 - 90.3) ¹	105 (10)	24 (2)	17 (2)	15 (2)	81 (8)
Anti-mycobacterial Antibiotics	19	171 (9)	67.8 (60.6 – 74.5) ⁵	0	7 (4)	0	9 (5)	53 (31)
No intervention	9	157 (8)	89.8 (84.4 – 93.8)	0	91 (60)	0	3 (2)	5 (3)

Zusammenfassung Exzision

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none">• Hohe Heilungsraten• Schnelle Heilung• Mikrobiologische und Histologische Untersuchung möglich• Geringe Rezidivraten• Gute kosmetische Resultate	<ul style="list-style-type: none">• Kosten durch OP und Hospitalisation• Braucht Vollnarkose• Technisch schwierig bei fortgeschrittener Ausdehnung• Resultat abhängig von der Erfahrung des chirurgischen Teams• Komplikationsrisiko (Wundinfektion, Fazialisparese)• Falls nur inkomplette Exzision möglich Risiko für Rezidiv

Zusammenfassung Antibiotische Therapie

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none">• Eher tiefe Kosten• Kein Risiko für eine Fazialisparese• Keine Vollnarkose nötig	<ul style="list-style-type: none">• Lange Heilungsdauer• Diagnose bleibt unbestätigt ohne Histologie und Mikrobiologie• Risiko der Einschmelzung und Narbenbildung• Nebenwirkung durch Antibiotika Einnahme (Allergisch, Zahnverfärbungen)

Zusammenfassung Antibiotische Therapie

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none">• Tiefste Kosten• Kein Risiko für chirurgische Komplikationen oder medikamentöse Nebenwirkungen• Keine Vollnarkose	<ul style="list-style-type: none">• Lange Heilungsdauer• Diagnose bleibt unsicher ohne Histologie und Mikrobiologie• Risiko der Einschmelzung und Narbenbildung