

Versorgung von Patienten/innen mit einer durch nichttuberkulöse Mykobakterien verursachten Lungenerkrankung in Deutschland – ein transektorales patientenorientiertes Versorgungskonzept

Patients with lung disease caused by non-tuberculous mycobacteria in Germany: a trans-sectoral patient-oriented care concept



Authors

Tobias Welte¹, Julien Dinkel², Florian Maurer³, Elvira Richter⁴, Gernot Rohde⁵, Carsten Schwarz⁶, Christian Taube⁷, Roland Diel⁸

Institute

- 1 Klinik für Pneumologie, 1. Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany
- 2 Radiologie, 2. Asklepios Fachkliniken München-Gauting, München, Germany
- 3 Nationales Referenzzentrum für Mykobakterien, Forschungszentrum Borstel Leibniz Lungenzentrum, Borstel, Germany
- 4 Laboratory, MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen, Heidelberg, Germany
- 5 Med. Klinik 1 – Schwerpunkt Pneumologie und Allergologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany
- 6 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, CF-Zentrum Westbrandenburg, Klinikum Westbrandenburg, Postdam, Germany
- 7 Ruhrlandklinik – Klinik für Pneumologie, Universitätsmedizin Essen, Essen, Germany
- 8 Pneumologie, LungenClinic Grosshansdorf GmbH, Grosshansdorf, Germany

Schlüsselwörter

NTM, atypische Mykobakteriose, Versorgung, Deutschland

Keywords

NTM, atypical mycobacterial infection, treatment, Germany

eingereicht 12.1.2022

akzeptiert nach Revision 2.5.2022

online publiziert 25.7.2022

Bibliografie

Pneumologie 2022; 76: 534–546

DOI 10.1055/a-1855-0858

ISSN 0934-8387

© 2022. This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Christian Taube, Universitätsmedizin Essen, Ruhrlandklinik – Klinik für Pneumologie, Tüschener Weg 40, 45239 Essen, Germany
Christian.Taube@rlk.uk-essen.de

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung Die heutige Versorgungssituation von Patienten mit einer durch nichttuberkulöse Mykobakterien verursachten Lungenerkrankung (NTM-LD) in Deutschland ist durch eine späte Diagnose, eine zumeist schlechte Prognose, vorzeitige Behandlungsabbrüche und hohe Folgekosten gekennzeichnet. V.a. bedingt durch eine erhöhte Anzahl von Krankenhausaufenthalten, sind die GKV-relevanten direkten Kosten (9.093,20€ Patient/Jahr) gegenüber typischen zugrundeliegenden Erkrankungen (z.B. Asthma: 706,00€ Patient/Jahr) erhöht. Ursachen einer Fehlversorgung sind eine unzureichende Differenzialdiagnostik, zumeist fehlende Überweiserstrukturen sowie eine eingeschränkte transektorale Kommunikation aufgrund fehlender Vergütungsstrukturen. Die Befolgung von Behandlungsempfehlungen ist oft unzureichend und er-

schwert zusätzlich eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung.

Methodik Zur Entwicklung des Versorgungskonzeptes wurden relevante Fachgesellschaften und Patientenorganisationen zur Versorgungssituation von NTM-LD befragt. Darauf folgend wurden 20 NTM-LD-Patienten, 5 niedergelassene Pneumologen und 8 Experten zur Ermittlung des derzeitigen Patientenweges in einem explorativen qualitativen Gespräch interviewt. Auf Grundlage der gewonnen Erkenntnisse wurde das vorliegende Versorgungskonzept durch die Autoren in einem Expertengremium entwickelt.

Ergebnis Regionale Kompetenzzentren sollen Expertise bündeln und die Versorgungsqualität durch routinemäßige Konsultation und Einbeziehung in die Diagnose, Entscheidung der Behandlungsbedürftigkeit, Therapieeinleitung, Kontrolluntersuchungen und Feststellung des Therapieerfolges sowie durch eine adäquate Nachverfolgung der Patienten sicherstellen. Der überweisende Pneumologe wird weiterhin fallspezifisch die wohnortnahe Therapiebegleitung in einem präferierten Konzept der gemeinsamen Versorgung („shared-care“) übernehmen. Die Etablierung von klaren Überweiserstrukturen und Fallidentifikationskriterien helfen den niedergelassenen Leistungserbringern, Patienten unter Risiko frühzeitig in das Versorgungssystem einzu beziehen. Patienten und Pneumologen ohne spezielle NTM-Expertise müssen auf die Versorgungswege und die Schwere von NTM-LD sensibilisiert werden.

Fazit Der erhöhten Morbidität und Mortalität von NTM-LD-Patienten muss mit einem patientenorientierten, interdisziplinären und transsektoralen Versorgungskonzept begegnet werden. Für ein bundesweites Pilotprojekt einer optimierten Versorgung von NTM-LD-Patienten wird daher ein Versorgungssystem mit klaren Überweiserstrukturen und Behandlungsabläufen vorgeschlagen

ABSTRACT

Introduction Management of patients with lung disease caused by non-tuberculous mycobacteria (NTM-LD) in Germany is currently characterized by delayed diagnosis, frequently poor prognosis and high follow-up costs. Mainly

due to an increased number of hospitalizations, the SHI-relevant direct costs (€ 9,093.20 patient/year) are higher compared to typical underlying diseases (e. g. asthma: € 706.00 patient/year). This less than optimal NTM care is mainly caused by lack of awareness of the disease at primary care and out-patient specialist care level, largely absent structured referral structures and limited communication between specialists out of hospital with specialized NTM clinics. Lack of incentives to support these communication pathways is part of the problem. Sufficient, appropriate and economically sustainable care is hampered by poor adherence to treatment recommendations.

Methods For the development of the NTM care concept, relevant professional societies and patient organizations were interviewed about the care situation. Thereafter, 20 NTM-LD patients, 5 residential pulmonologists and 8 experts were interviewed in an explorative qualitative interview to determine the current patient pathway. Based on the findings, the NTM care concept was developed in an advisory board by the authors.

Results Regional management centers should concentrate specific expertise and ensure quality of care through routine consultation and involvement in diagnosis, decision-making on treatment necessity, initiation of therapy, follow-up examinations, and determination of the therapy success, as well as adequate follow-up of patients. The referring pulmonologist should continue to provide case-specific therapy support close to the patient's home in preferred shared-care concept. The establishment of clear referral structures and case identification criteria will help residential physicians to include patients at risk in the NTM-care system early. Patients and pulmonologists without specific expertise need to be made aware of the care pathway and severity of NTM-LD.

Conclusion The increased morbidity and mortality of NTM-LD patients must be addressed with patient-oriented, interdisciplinary and trans-sectoral care concept. An NTM care system with clear treatment procedures and referral structures is proposed for a nationwide pilot project.

Einleitung

Nichttuberkulöse mykobakterielle Lungenerkrankungen

Nichttuberkulöse Mykobakterien (NTM) kommen ubiquitär, u. a. in Naturgewässern, Leitungswasser und in Erdböden vor [1, 2]. Die verschiedenen Spezies unterscheiden sich stark bez. ihrer Virulenz, Wachstumsraten sowie Temperatur- und Antibiotikaempfindlichkeiten, weshalb die diagnostische Bestimmung für eine Therapie von hoher klinischer Relevanz ist [3, 4]. Ausgelöst werden NTM-Infektionen durch kontaminierte Aerosole und Staubpartikel, wobei in Deutschland Lungenerkrankungen

durch einen Erreger aus dem *Mycobacterium avium*-Komplex (MAC) am häufigsten vorkommen [3, 5].

Epidemiologie

Die Zahl der an einer NTM-Lungenerkrankung (NTM-LD) erkrankten Patienten in Europa wird von der EMA auf ca. 31.000 geschätzt, entsprechend einer Prävalenz von 6/100.000 Einwohner [6]. Ein Expertenpanel schätzte die Prävalenz auf 6,2/100.000 Einwohner, während eine Analyse deutscher Routinedaten einen Anstieg der ICD-10 codierten (A31.0 „Infektion der Lunge durch sonstige Mykobakterien“)-Prävalenz von 2,3 im Jahr 2009 auf 3,3/100.000 Einwohner im Jahr 2014 aufzeigte [7, 8]. Eine aktuellere Routinedatenanalyse von Ringshausen et

al. zeigt zudem, dass die Prävalenz bei 3,8 im Jahr 2016 lag [9]. Die jährliche Inzidenz der NTM-LD lag im Jahr 2011 bei 1,5/100.000 Einwohner [10].

Besonders Patienten mit vorbestehender Lungenerkrankung haben ein erhöhtes Risiko an NTM-LD zu erkranken [4, 11, 12]. Mit 62–79% sind chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) und Lungenemphyseme die häufigsten Begleitdiagnosen bei diagnostizierten Patienten [7]. Auch sind ältere Menschen, Raucher, Personen mit niedrigem Körpergewicht, einer genetisch bedingten Disposition sowie immungeschwächte Personen besonders anfällig [11, 13].

Allgemein sind Frauen und Männer etwa gleich häufig betroffen. Das Durchschnittsalter in Deutschland liegt bei ca. 58 Jahren [7].

Ungeachtet der Ursachen einer steigenden Prävalenz werden Ärztinnen und Ärzte in den kommenden Jahren häufiger NTM-LD-Patienten begegnen [4].

Diagnostik und Therapie

Aufgrund von unspezifischen Symptomen und zumeist vorhandener Vorerkrankungen der Lunge gestaltet sich die Diagnostik einer NTM-LD als komplex und schwierig [3]. Neben klinischen Faktoren und einem entsprechenden klinisch-radiologischen Bild muss zusätzlich der wiederholte Nachweis des Erregers aus nicht-sterilem Sputum oder mindestens einmal aus Bronchialsekret unter Ausschluss anderer plausibler Erkrankungsursachen erfolgen [4, 14].

Die medikamentöse Therapie besteht aus einer Mehrfach-Antibiotika-Therapie und sollte nach erfolgreicher Sputumkonversion mindestens 12 Monate weiter fortgesetzt werden. Eine Sputumkonversion wird definiert als 3 aufeinanderfolgende Sputumkulturen ohne mikrobiologischen Nachweis des NTM-Erregers. Dies führt i. d. R. zu einer Therapiedauer von ca. 18 Monaten [4, 14]. Wirkmechanismen, Dosierungen, Kontraindikationen, Resistenzen und Nebenwirkungen müssen sorgfältig beachtet werden und in die Therapiegestaltung einfließen.

Zur leitliniengerechten Behandlung von NTM-LD steht seit Mitte 2020 die gemeinschaftlich erstellte Behandlungsleitlinie der American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) und Infectious Diseases Society of America (IDSA) zur Verfügung [4].

Ergänzend besteht eine frühere im November 2017 überarbeitete Leitlinie seitens der British Thoracic Society (BTS) sowie eine Konsensempfehlung zur Behandlung der NTM-LD bei Patienten mit Mukoviszidose der US Cystic Fibrosis Foundation und der European Cystic Fibrosis Society [15, 16].

Krankheitslast

Die häufigsten Symptome einer NTM-LD sind chronisch wiederkehrender Husten, teils mit Auswurf oder Bluthusten, Abgeschlagenheit, Belastungsintoleranz sowie die Schwächung des Gesamtorganismus. Anzeichen einer fortgeschrittenen Infektion können Gewichtsverlust, Fieber und Nachtschweiß sein [3]. Eine telefonische Patientenbefragung in Deutschland (N=20, Apr 2019–Feb 2020) zeigte, dass insbesondere die Symptome „Müdigkeit“, „Kurzatmigkeit/andere Atembeschwerden“, und

„chronischer Husten“ für Patienten besonders belastend sind. Zusätzlich gaben 85% der befragten Patienten an im Alltag eingeschränkt zu sein. Hierbei war das „Nachgehen einer Arbeit außer Haus“, „körperliches Training“ sowie die „Beziehung zu Familie und Freunden“ besonders betroffen [17].

Eine erhöhte NTM-LD-bedingte Mortalität konnte die Routinedatenanalyse deutscher Krankenkassendaten von Diel et al. 2017 verdeutlichen, in der neu diagnostizierte Patienten (ICD-10 GM A31.0) aus den Jahren 2010 und 2011 für jeweils 39 Monate betrachtet wurden und gegenüber einer morbiditätsadjustierten Kontrollgruppe ein 3,7-fach höheres Sterblichkeitsrisiko aufwiesen (22,4% NTM-LD zu 6% Kontrollgruppe). Ebenso ließ sich belegen, dass eine NTM-LD mit mehr Krankheitstagen, Arztbesuchen, Krankenhausaufenthalten und Notfällen einhergeht [9]. Hinzu kommt, dass viele Patienten erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden und gegenwärtige Therapieoptionen nicht ausreichend sind [18, 19].

Dies führt neben einer hohen Krankheitslast auch zu einer überdurchschnittlichen Belastung des Gesundheitssystems.

Krankheitskosten

Basierend auf derselben Analyse von Diel et al. 2017 liegen die durchschnittlichen direkten Kosten eines NTM-LD-Patienten jährlich bei 12.172,18€ [9]. Im Vergleich dazu liegen die Kosten eines Patienten aus der gematchten Kontrollgruppe bei 3.078,99€. Daraus ergeben sich die der NTM-LD zugeordneten direkten Kosten von 9.093,20€, wobei der größte Anteil auf die Hospitalisierung entfällt [9]. Unter Berücksichtigung von geschätzten Produktivitätsverlusten in Höhe von 1.221,05€ pro Patient pro Jahr ergeben sich systemisch gesellschaftliche Kosten in Höhe von 10.314,25€ pro NTM-LD-Patient pro Jahr. Zum Vergleich, die jährlichen direkten Kosten verursacht durch Asthma liegen bei 706,00€ und bei COPD-Gold-Stadium I bei 2.595,00€ bzw. Gold-Stadium IV bei 8.924,00€ [20, 21].

Die Krankheitslast der Patienten, die systemischen Krankheitskosten, die steigende Prävalenz sowie die Herausforderungen in Diagnostik und Therapie erfordern es, die bestehende Versorgung von Patienten mit NTM-LD zu optimieren. Um eine flächendeckende, gut erreichbare, bedarfsgerechte und zweckmäßige medizinische Versorgung bereitzustellen, muss die Versorgung im Rahmen eines umfassenden Versorgungskonzepts weiterentwickelt werden.

Methodik

Ziel

Das Versorgungskonzept verfolgt mehrere Ziele, die zusammen betrachtet die Verbesserung der Behandlungssituation für Patienten im Sinne eines längeren Überlebens, weniger Hospitalisierung und mehr Lebensqualität durch eine Optimierung der Diagnostik und Therapie zum Hauptziel haben.

Folgende Ziele stehen im Fokus des Versorgungskonzeptes:

- Die frühe und korrekte Diagnose einer NTM-LD
 - Verbesserung der Diagnosequalität durch Verringerung der Anzahl falsch oder nicht diagnostizierter NTM-LD-Patienten

- Vermeidung von Fehl- und Unterversorgung in der Diagnostik
- Sachgerechte Therapie
 - Frühere, empfehlungsgerechte Einleitung, Überwachung und Steuerung der Therapie
 - Vermeidung von Fehl-, Unter- und Überversorgung durch überflüssige nicht indikationsgerechte Therapie und hierdurch bedingte Schäden (z. B. Antibiotikaresistenzbildung)
 - Partnerschaftliche Zusammenarbeit mit den Patienten und ausreichend enge Betreuung, um eine hohe Adhärenz zur Therapie sicherzustellen
 - Abgestimmte interdisziplinäre und transsektorale Kommunikation
 - Empfehlungsgerechte Feststellung des Therapieerfolgs
 - Bedarfsgerechte Patientenfzade durch klare Überweisungsstrukturen zur Optimierung des intersektoralen Schnittstellenmanagements
 - Konkrete Ansprechpartner in Kompetenzzentren
- Verringerung der NTM-LD bedingten Mortalität und Morbidität
 - Minderung der Krankheitslast
- Steigerung gesundheitsbezogener Lebensqualität

Entwicklungsprozess

Zur Sicherstellung eines ganzheitlichen Ansatzes, welcher auch transsektorale und interdisziplinäre Aspekte abdeckt, wurden in die Entwicklung des Versorgungskonzeptes unterschiedliche Akteure der Gesundheitsversorgung einbezogen.

In einem ersten Schritt wurden relevante Fachgesellschaften und Patientenorganisationen involviert und zu ihrer Einschätzung hinsichtlich der derzeitigen Versorgungssituation befragt. Darauf folgend wurden 20 NTM-LD-Patienten, 5 niedergelassene Pneumologen und 8 führende NTM-Experten zur Ermittlung des derzeitigen Patientenweges und zu den jeweiligen Erfahrungen im Umgang mit NTM-LD in einem explorativen qualitativen Gespräch interviewt. Einschlägige Fachliteratur wurde herangezogen, um die derzeitige Versorgungssituation aufzuzeigen und spezifische Merkmale des derzeitigen Patientenweges zu bestimmen sowie relevante Gesundheitssystemlücken zu benennen.

Auf Grundlage der gewonnenen Erkenntnisse wurde das Versorgungskonzept in Zusammenarbeit durch die Autoren in einem Expertengremium in folgenden Schritten entwickelt.

1. Konsentierung der Grundlagen des Versorgungskonzeptes
 - Derzeitige Versorgungssituation der NTM-LD
 - Ziele einer optimierten Versorgung
 - Aspekte des optimierten Versorgungskonzeptes
 - Modellhafte Umsetzung
2. Entwicklung und Erstellung des Versorgungskonzeptes in Form eines Konzeptpapieres
 - Erarbeitung der einzelnen Kapitel
 - Erstellung fachspezifischer Elemente
 - Zusammenstellung der Inhalte und erneute Konsentierung
3. Veröffentlichung des Versorgungskonzeptes

Darüber hinaus wurden mehrere Gespräche mit Krankenkassen zur möglichen Pilotierung geführt, um das Versorgungskonzept um die Umsetzungsperspektive zu erweitern.

Ergebnis

Grundzüge des Versorgungskonzeptes

Für die komplexe Diagnostik und Therapie ist eine hohe Spezialisierung und sektorenübergreifende Abstimmung erforderlich. Eine qualitativ hochwertige Versorgung ist daher über die Verbindung regionaler Kompetenzzentren mit einem Konzept der gemeinsamen Versorgung der Patienten („shared-care“) durch niedergelassene Vertragsfachärzte umsetzbar. Zudem sind gezielte Fortbildungsangebote und Maßnahmen zur Steigerung des Bewusstseins für das mögliche Vorliegen einer NTM-LD bei den zuweisenden Vertragsärzten notwendig. Eine wichtige Rolle spielt die Etablierung effizienter Überweiserstrukturen und eine erfolgreiche Nachsorge/Langzeitbehandlung.

Das entwickelte Versorgungskonzept zeichnet sich durch acht wesentliche Maßnahmen aus:

1. Steigerung des Bewusstseins für eine NTM-LD bei Haus- und Fachärzten sowie Patienten
2. Optimierung der Diagnostik
3. Optimierung der Therapie unter Anwendung der ATS/ERS/ESCMID/IDSA-Behandlungsleitlinie
4. Etablierung von klaren Überweiserstrukturen
5. Definition und bedarfsgerechte Ausweisung regionaler Kompetenzzentren
6. Vernetzung regionaler Kompetenzzentren
7. Integration der gemeinsamen Versorgung („shared-care“)
8. Integration von unterstützenden Maßnahmen

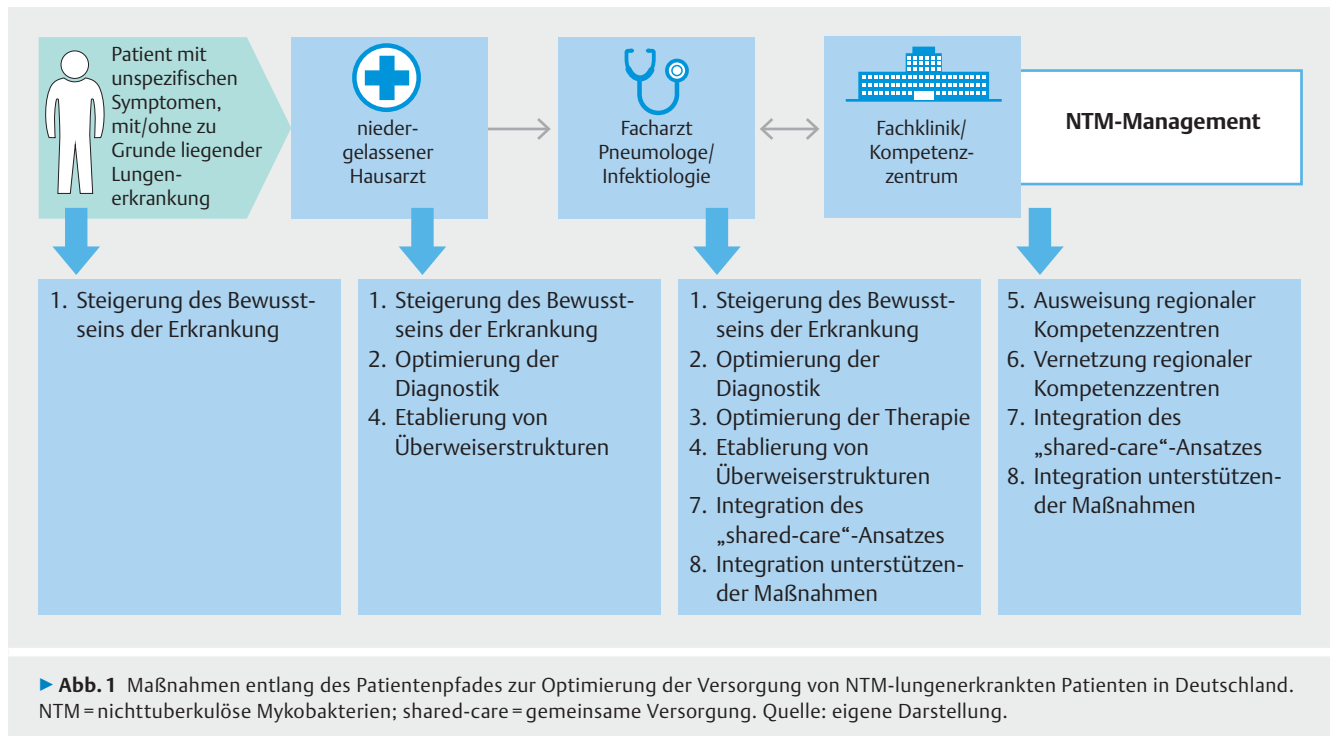
Diese Maßnahmen wirken an verschiedenen Punkten des Patientenpfades auf die Versorgung der NTM-LD-Patienten ein (► **Abb. 1**).

Interdisziplinärer transsektoraler Diagnoseweg

Der erste Schritt zu einer optimalen NTM-Diagnostik ist ein Bewusstsein dafür zu haben, dass NTM-LD überhaupt vorliegen könnte. Eine NTM-Infektion sollte bei bestimmten Risikopatienten routinemäßig ausgeschlossen werden [3].

Folgende Fallidentifikationskriterien sollten kumulativ zu einer solchen Verdachtsdiagnose führen:

1. Vorliegen von chronisch persistierendem Husten in der Anamnese
2. Zusätzliches Vorliegen von mindestens einem der folgenden typischen Symptome [3]:
 - Bluthusten
 - Atemnot/Dyspnoe
 - Fieber/Nachtschweiß
 - Progredienter nicht-intendierter Gewichtsverlust
 - Belastungsintoleranz
3. Zusätzliches Vorliegen mindestens einer der folgenden typischen Begleiterkrankungen [11, 16]:
 - COPD
 - Strukturelle Lungenveränderungen (z. B. Kavernenbildung, Bronchiektasen)



- Mukoviszidose
- Chronisches Asthma
- Staublunge
- Alpha-1-Antitrypsin-Mangel
- Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)
- Andere Immundefekte

Der optimierte Diagnoseweg umfasst mehrere Stationen.

Im hausärztlichen Versorgungsbereich sollten Patienten bei Vorliegen der Fallidentifikationskriterien an einen Pneumologen zur Abklärung einer NTM-Infektion überwiesen werden.

Der niedergelassene Pneumologe bzw. nicht-NTM-spezialisierte pneumologische Kliniken/Abteilungen führen weitere Schritte zur Abklärung einer möglichen NTM-Infektion sowie eine entsprechende Differenzialdiagnostik durch. Folgende Punkte sollten Beachtung finden:

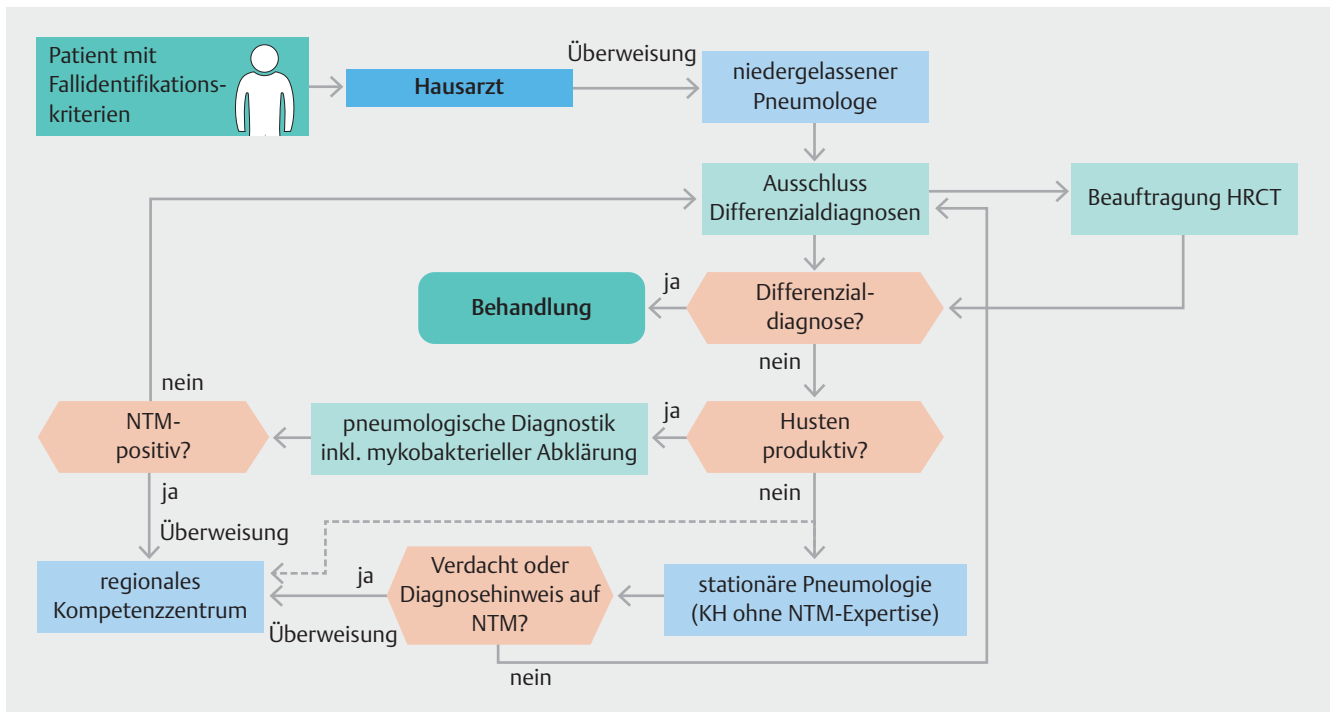
1. Überprüfung des Vorliegens der Fallidentifikationskriterien
2. Ausschluss von Differenzialdiagnosen (z. B. Tumorerkrankung)
3. Optimierung der Therapie der Grunderkrankung
4. Bei weiterhin persistierender Symptomatik Beauftragung einer hochauflösenden Computertomografie (HRCT) der Lunge
 - Es gibt keine radiologischen Veränderungen, die eine NTM-LD eindeutig kennzeichnen, jedoch treten typische Veränderungen auf, die eine weitere diagnostische Abklärung zum Nachweis oder Ausschluss einer Mykobakteriose erfordern. Es ist nicht möglich eine nichttuberkulöse Mykobakteriose von einer postprimären Lungentuberkulose bildmorphologisch sicher zu differenzieren.

5. Zusätzlich zu 4. die Beauftragung eines mikrobiologischen Labors mit Anforderung der mykobakteriellen Diagnostik aus einer Sputum-Probe
 - Die kulturelle Untersuchung zur Mykobakteriendiagnostik kann in einem mikrobiologischen Labor durchgeführt werden, welches die Qualitätsanforderung zur Kultur und zum Nachweis von Mykobakterien gemäß DIN-Normen und mikrobiologisch-infektiologischen Qualitätsstandards (MIQ) erfüllt.
 - Ein molekularbiologischer Nachweis (PCR; DNA-Nachweis) von NTM wird nicht als Standardverfahren empfohlen.

Bei positivem NTM-Nachweis sollte die Fallvorstellung in einem NTM-Kompetenzzentrum zur Überprüfung der klinischen Relevanz im Befundkommentar empfohlen werden. Auch bei nicht produktivem Husten und klinisch/radiologisch weiter bestehendem Verdacht auf eine mykobakterielle Infektion sollte der Pneumologe den Patienten an ein regionales NTM-Kompetenzzentrum überweisen.

Dieses Zusammenspiel der verschiedenen Stationen bedarf klarer Überweiserstrukturen (► **Abb. 2**).

Das regionale NTM-Kompetenzzentrum bestätigt bzw. stellt die Diagnose auf Basis des positiven Laborbefundes, der Bildgebung und des klinischen Bildes. Zur mikrobiologischen Bestätigung einer NTM-LD sollten innerhalb eines Intervalls von mindestens einer Woche ≥ 2 von 3 positive Sputumproben mit derselben NTM-Spezies vorliegen, um so eine Umweltkontamination auszuschließen [4]. Ist eine spontane Sputumgewinnung oder eine Sputuminduktion nicht möglich und wird weiterhin eine NTM-LD vermutet, sollte zur Probengewinnung eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) durchgeführt werden [4].



► **Abb. 2** Darstellung der Überweiserstrukturen und Schritte in der NTM-Diagnostik zur Optimierung der Versorgung von NTM-lungenerkrankten Patienten in Deutschland. HRCT = hochauflösende Computertomografie; NTM = nichttuberkulöse Mykobakterien. Quelle: eigene Darstellung.

Bestätigt sich ein Verdacht auf eine NTM-LD nicht, soll der Patient vom Kompetenzzentrum an den überweisenden Pneumologen zurücküberwiesen werden. In solchen Fällen wird eine zunächst intensive Verlaufsbeobachtung durch den niedergelassenen Pneumologen empfohlen.

Sollte sich der Verdacht einer NTM-LD bestätigen, muss darauf folgend die Behandlungsbedürftigkeit bestimmt werden, da die Diagnose einer NTM-LD nicht automatisch eine Behandlung indiziert (► **Abb. 3**) [4].

Qualitätsgesicherte Behandlungsabläufe im „shared-care“-Ansatz

Ob eine Behandlung angezeigt ist, entscheidet sich nach der Bestimmung der Behandlungsbedürftigkeit. Folgende Kriterien sollten in der Bestimmung der Behandlungsbedürftigkeit eine zentrale Rolle spielen:

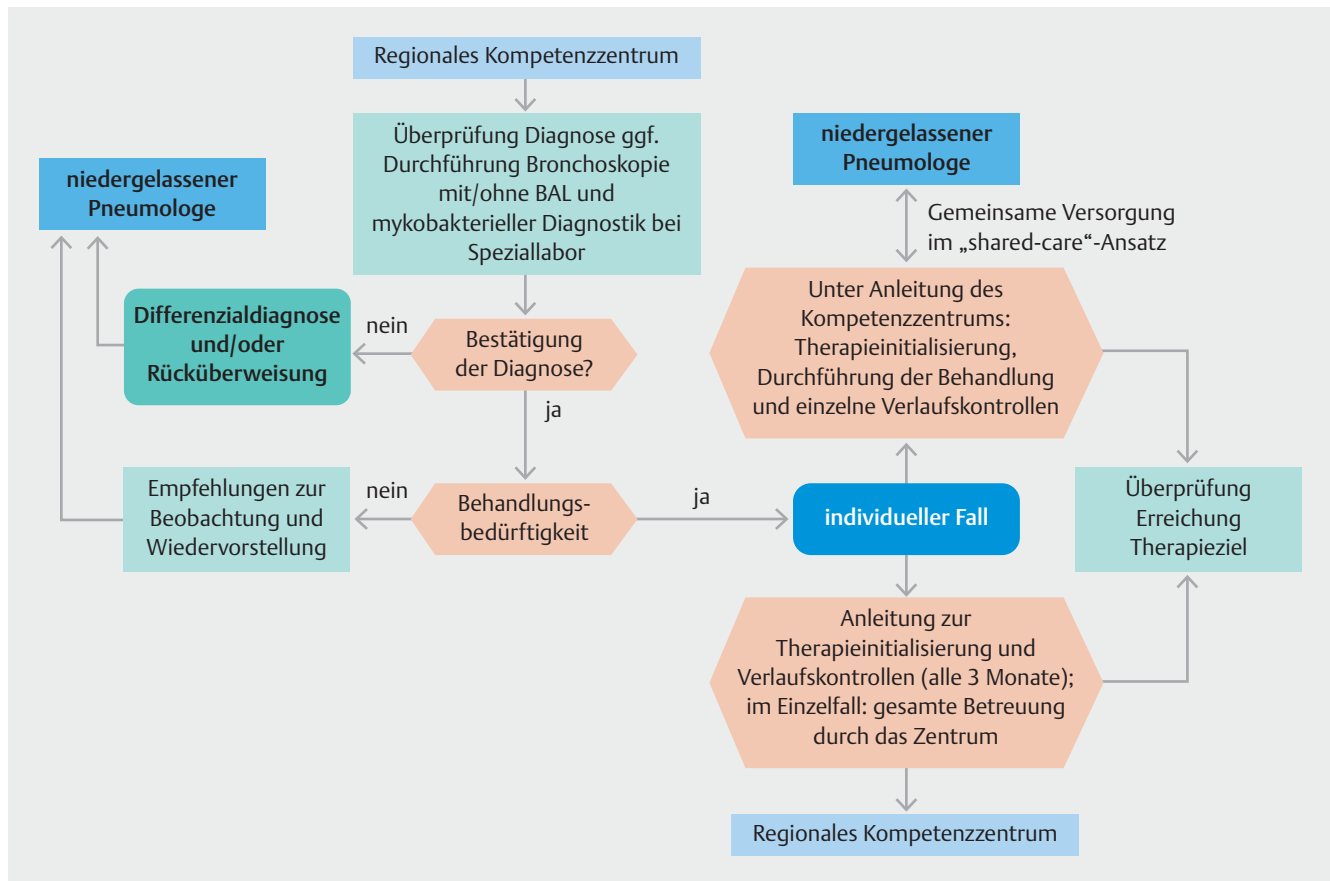
- NTM-Spezies
- Keimlast
- Stadium der Erkrankung und Progression
- Erfolgte Vortherapien
- Allgemeiner Gesundheitsstatus und Alter
- Prognose Therapieerfolgswahrscheinlichkeit unter Einbeziehung der Faktoren Spezies und voraussichtliche Adhärenz
- Leidensdruck des Patienten/Symptomschwere
- Komorbiditäten
- Ko-Medikation aufgrund dieser Komorbiditäten (Cave: Interaktionen, ggf. Erhöhung des Risikos von unerwünschten Arzneimittelwirkungen)
- Patientenwunsch, ob eine Therapie eingeleitet werden soll

Nach derzeitigen Empfehlungen muss eine Behandlungsbedürftigkeit sorgfältig abgewogen werden [4]. Abhängig vom individuellen Schweregrad der Erkrankung kann empfohlen sein, vor Initiierung einer Therapie zunächst eine Beobachtungsphase der Symptome und des Fortschreitens der Erkrankung zu implementieren [4, 15]. Unter Annahme einer gesicherten Diagnose und insbesondere bei positiver Sputum-Probe und/oder kaverner Lungenstruktur ist i. d. R. eine Behandlung einer Beobachtungsphase vorzuziehen [4].

Die Abklärung der Behandlungsbedürftigkeit sollte in einem regionalen Kompetenzzentrum durchgeführt werden.

Eine optimale Therapie beginnt mit der patientengerechten Aufklärung und Kommunikation. Eine medikamentöse Therapie der NTM-LD ist langwierig und geht mit hoher Wahrscheinlichkeit mit therapiebedingten Nebenwirkungen einher. Patienten müssen, u. U. zusätzlich zur Medikation ihrer Grunderkrankung, bis zu 4 weitere Arzneimittel über einen Zeitraum von etwa 12–18 Monaten einnehmen. Dies kann nur gelingen, wenn der Patient die Therapie vollständig versteht und im Sinne der Adhärenz unterstützt. Die gemeinsame Festlegung eines eindeutigen Therapiezieles ist dabei ein wichtiger Bestandteil zur Vermeidung verfrühter Therapieabbrüche aufgrund unterschiedlicher Erwartungshaltungen.

Hierzu bedarf es zum einen einer gründlichen Aufklärung, was den Patienten erwartet, und zum anderen einer kontinuierlichen Kommunikation und Betreuung während der Therapie. Rückfragen müssen zeitnah beantwortet werden, sodass Bedenken geklärt werden können und Abbrüchen vorgebeugt werden kann. Zu berücksichtigen ist auch, ob der Patient in



► **Abb. 3** Darstellung der Prozessabläufe eines NTM-Kompetenzzentrums und Integration des „shared-care“-Ansatzes zur Optimierung der Versorgung von NTM-lungenerkrankten Patienten in Deutschland. BAL = bronchoalveoläre Lavage. Quelle: eigene Darstellung.

der Lage ist, eine langwierige Therapie durchzuhalten. Dieses ausführliche Arztgespräch dürfte i. d. R. über den Umfang eines üblichen Beratungsgesprächs hinausgehen.

Patienten mit einer Mukoviszidose als Grunderkrankung sollten immer von einem im muko.zert-Verfahren mit dem Zertifikat PLUS zertifizierten Zentrum für Kinder und Erwachsene bzw. Erwachsene behandelt werden (vgl.: <https://www.muko.info/angebote/qualitaetsmanagement/zertifizierung/>).

Vor Einleitung einer NTM-Therapie sollte eine phänotypische Resistenztestung, insbesondere auf Makrolidresistenz, durchgeführt werden. Diese Testung gehört nicht zur Routinediagnostik und ist anspruchsvoll. Sie sollte ausschließlich in Laboratorien mit weitreichender Erfahrung in der NTM-Testung und bei Vorliegen einer Behandlungsbedürftigkeit durchgeführt werden. Die Einführung einer Mindestmengenanforderung für spezialisierte Labore von mind. 20 NTM-Empfindlichkeitsprüfungen pro Monat ist zur Sicherstellung der diagnostischen Qualität empfehlenswert.

Alle behandlungsbedürftigen Patienten sollten in einem optimalen Versorgungssystem gemeinsam durch das regionale Kompetenzzentrum und den niedergelassenen Pneumologen betreut werden können (► **Abb. 3**). Dabei kann die Art des „shared-care“-Ansatzes abhängig von der individuellen Ausprägung und dem Verlauf der Erkrankung eines Patienten sein. Die Integration unterstützender Maßnahmen wie virtuelle NTM-Boards

und Telekonsile können einem hohen transektoralen Abstimmungsaufwand entgegenwirken und vermeiden unnötige Wege der Patienten.

Der niedergelassene Pneumologe kann nach Empfehlung und unter Anleitung des Kompetenzzentrums die Behandlung initiieren sowie weiterführen. Regelmäßige Verlaufskontrollen (alle 4–12 Wochen) können nach Therapiebeginn unter sorgfältiger Anleitung auch durch den niedergelassenen Pneumologen erfolgen. Eine engmaschige Verlaufskontrolle ist insbesondere aufgrund der zu erwartenden Nebenwirkungen und zur Vorbeugung dadurch bedingter Therapieabbrüche besonders von Relevanz [4]. Zusätzlich findet eine Wiedervorstellung des Patienten alle 12 Wochen im Kompetenzzentrum statt. Es ist jedoch von Patient zu Patient abzuwägen, ob einzelne Fälle auch direkt durch das Kompetenzzentrum behandelt werden sollten.

Um eine dauerhafte Sputumkonversion nachzuhalten, sollte der Patient engmaschig in Verlaufskontrollen betreut werden und alle 4–8 Wochen eine Sputum-Probe zur Untersuchung abgeben, wobei die Frequenz vom Stadium der Therapie abhängig ist [15]. Ein engmaschiges Monitoring der Nebenwirkungen ist ebenfalls notwendig. Zusätzlich kann ein HRCT oder eine BAL während des Therapieverlaufs zur Kontrolle notwendig werden [15, 22]. Auch weitere validierte Instrumente zur Messung der Verbesserung von Symptomen und Lebensqualität können hilfreich sein [22]. Nach Therapieende, i. d. R. 12 Monate nach er-

folgreicher Sputumkonversion, sollte der Patient weiterhin in der Nachsorge auf einen Wiederbefall/Rückfall hin regelmäßig kontrolliert werden. Diese Nachsorge sollte idealerweise einmal jährlich durch Wiedervorstellung im regionalen Kompetenzzentrum erfolgen.

Die Integration eines nationalen Patientenregisters kann eine adäquate Verlaufskontrolle und Nachsorge der Patienten unterstützen und zudem neue wissenschaftliche Erkenntnisse fördern.

Rolle und Kriterien eines Kompetenzzentrums

Aufgrund der Seltenheit und beschriebenen Komplexität von NTM-LD wird in Deutschland eine begrenzte Zahl von regionalen Kompetenzzentren benötigt. Dabei handelt es sich entweder um Krankenhäuser oder um vertragsärztliche Pneumologen mit besonderer NTM-Expertise.

Folgende Aufgaben sollten durch das Kompetenzzentrum abgedeckt werden:

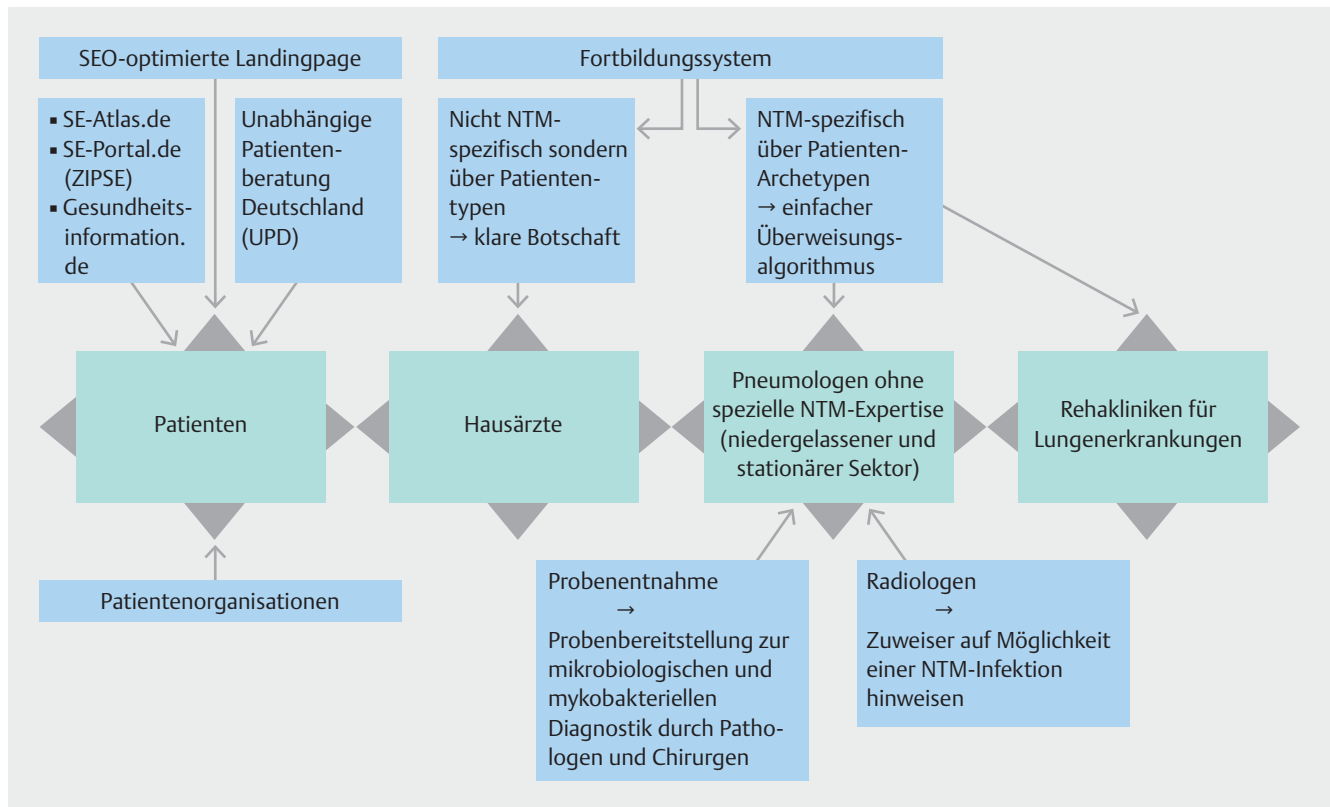
- Bereitstellung von regionalen Ansprechpartnern zur medizinischen Konsultation
- Bestätigung/Stellen der Diagnose
- Abklärung der Behandlungsbedürftigkeit
- Ausführliche Patientenaufklärung
- Auswahl des Antibiotikaschemas und ggf. Beantragung der Kostenerstattung
- Anleitung der niedergelassenen Pneumologen zur Einleitung der Therapie oder Initialisierung der Therapie durch das Kompetenzzentrum
- Kontrolluntersuchungen (mind. alle 3 Monate, im „shared-care“-Ansatz)
- Beratung im Nebenwirkungsmanagement
- Ggf. Umstellung der Therapie
- Feststellung des Therapieerfolges
- Durchführung von Arbeitsgruppen, Fortbildungen und Informationsveranstaltungen
- Aktiver Austausch mit niedergelassenen Pneumologen
- Ausbau und Unterstützung der internationalen Forschung
- Elektronische Erfassung der NTM-LD-Patienten
- Ggf. Nachsorgeuntersuchungen

Um diesen Aufgaben gerecht zu werden, sollten Kompetenzzentren Mindeststandards in der Struktur- und Prozessqualität befolgen, die denen in der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ambulante spezialfachärztliche Versorgung (ASV) „Tuberkulose und atypische Mykobakteriose“ i. d. F. v. 4.7.2019 entsprechen. Die dort genannte Mindestmenge von 20 behandelten Patienten mit Verdachts- oder gesicherter Diagnose bezieht sich allerdings auf sämtliche in der Richtlinie aufgeführte mykobakterielle Infektionen einschließlich der TB. Im Sinne einer Kompetenzbündelung ist anzustreben, dass NTM-Kompetenzzentren mindestens 20 NTM-LD-Patienten jährlich behandeln.

Zusätzlich sollten NTM-Kompetenzzentren Anforderungen erfüllen, wie sie vom Nationalen Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) für die „B-Zentren“ aufgestellt wurden [23]. Für nicht am Krankenhaus angesiedelte Zentren gelten diese Kriterien mit Ausnahme der stationären Ver-

sorgung analog und sind damit „NAMSE C-Zentren“ vergleichbar. Hierzu gehören insbesondere neben den durch die Erfüllung der ASV-Richtlinie ohnehin bereits abgedeckten Kriterien die folgenden Punkte, wovon einige als „Muss-Kriterien“, andere als Qualitätsziele bzw. „Kann-Kriterien“ auszugestaltet sind. Dies sollte Gegenstand einer Diskussion mit beteiligten potenziellen regionalen Kompetenzzentren sowie den Krankenkassen sein.

- Erfüllt Anforderungen der ASV-Richtlinie Tuberkulose und atypische Mykobakteriose mit mindestens 20 NTM-LD-Patienten pro Jahr
- Vorhandensein einer Thoraxchirurgie
- Nachgewiesene NTM-Expertise durch Listung im SE-Atlas und/oder in der Orphanet Datenbank (Selbstauskunft)
- Durchführung einer Patientenzufriedenheitsumfrage alle 3 Jahre
- Beteiligung an einem zukünftigen Patientenregister
- Beschreibung des Diagnoseprozesses in einer Standard Operating Procedure (SOP)
- Diagnostik und Therapie orientieren sich an Leitlinien, die innerhalb des Zentrums, idealerweise auch zwischen Zentren, abgestimmt sind.
- Es werden interdisziplinäre NTM-Besprechungen durchgeführt.
- Das Therapiekonzept berücksichtigt die Lebens- und Berufssituation des Patienten und wird entsprechend dokumentiert.
- Es erfolgen regelmäßige Verlaufskontrollen, ggf. „shared-care“-Ansatz gemeinsam mit einem niedergelassenen mitbetreuenden Pneumologen.
- Patienten und Mitbehandelnde erhalten zeitnah einen (elektronischen) Arztbrief.
- Das Zentrum arbeitet mit in der Mykobakteriendiagnostik erfahrenen mikrobiologischen Laboratorien zum Nachweis von NTM zusammen. Zur Resistenzprüfung von NTM sollte das Zentrum dagegen mit einem in dieser Untersuchung ausgewiesenen Speziallabor zusammenarbeiten.
- Das Zentrum verfügt über entsprechende SOPs, die die Vernetzung und die Erfassung, Bearbeitung und Rückmeldung allgemeiner und fallbezogener Anliegen der mitbehandelnden weiteren Leistungserbringer dokumentieren.
- Das Zentrum ist mit den anderen NTM-Kompetenzzentren national sowie mit einschlägigen Europäischen Zentren und dem European Reference Network Lunge (ERN LUNG) vernetzt.
- Es besteht eine Zusammenarbeit mit einschlägigen Reha-Einrichtungen für Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen.
- Eine Zusammenarbeit des Zentrums mit einschlägigen Patientenorganisationen ist wünschenswert.
- Das Zentrum stellt sich und seine Behandlungsmöglichkeiten nach innen und außen dar. Dabei wird auch die Kooperation mit der Selbsthilfe abgebildet.
- Patienten können über das Zentrum regelhaft Informationen über klinische Studien erhalten.
- Das Zentrum nimmt regelmäßig an Qualitätszirkeln teil oder organisiert diese oder ähnliche Veranstaltungen gemeinsam



► **Abb. 4** Maßnahmen zur Steigerung des Bewusstseins für eine NTM-Lungenerkrankung entlang des Versorgungssystems von NTM-lungenerkrankten Patienten in Deutschland. NTM = nichttuberkulöse Mykobakterien; SEO = Suchmaschinenoptimierung; UPD = Unabhängige Patientenberatung Deutschland; ZIPSE = Zentrales Informationsportal über seltene Erkrankungen. Quelle: eigene Darstellung.

mit anderen NTM-Kompetenzzentren (national oder international) mit dem Ziel, die Versorgungsqualität und den Wissenstransfer zu verbessern.

Ziel der Errichtung von Kompetenzzentren ist es, durch eine größere Anzahl an behandelten Patienten innerhalb einer Einrichtung die entsprechende Expertise entwickeln zu können und eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zu gewährleisten. Ebenso sollte neben der Beteiligung an Forschung auch die Möglichkeit der Initiierung und Organisation internationaler Studien gefördert werden [4, 24].

Maßnahmen zur Steigerung des Bewusstseins für die Erkrankung

Aufgrund des oft geringen spezialisierten Hintergrundwissens bzgl. Diagnostik und Therapie sowie geringen Bewusstseins für NTM-LD können niedergelassene Leistungserbringer eine NTM-Infektion leicht übersehen oder falsch behandeln. Aus diesem Grund muss das Bewusstsein für NTM-LD insbesondere bei Risikopatienten und deren versorgenden Ärzten gestärkt werden.

Eine Steigerung des Bewusstseins sollte an verschiedenen Punkten entlang des Versorgungssystems einsetzen (► **Abb. 4**).

Steigerung des Bewusstseins für NTM-LD bei Patienten

Um das Bewusstsein insbesondere bei Risikopatienten zu erhöhen, sollten zum einen betroffene Patientenorganisationen involviert werden, aber auch niederschwellige Informationsmöglichkeiten für potenzielle Patienten geschaffen werden. Dies könnte mithilfe einer zentralen Website mit patientenfreundlichen und verständlichen Materialien geschehen sowie unter Einbezug bestehender Informationsplattformen, wie bspw. das „Zentrale Informationsportal für Seltene Erkrankungen“ (ZIPSE, www.portal-se.de).

Darüber hinaus kann das Bewusstsein für NTM-LD durch Patientenorganisationen erhöht werden. Diese könnten entsprechende Informationen auf ihren Internetseiten sowie in ihre Informationsmaterialien aufnehmen. Im Rahmen dieses Projektes wurden einschlägige Patientenorganisationen identifiziert, die dazu bereit sind.

Eine weitere Möglichkeit der Steigerung des Bewusstseins ist die Informationsweitergabe an Patienten über Kompetenzzentren, welche bspw. mithilfe von Patientenbroschüren weiterführend aufklären könnten.

Steigerung des Bewusstseins bei Hausärzten

Hausärztliche Vertragsärzte sollten angehalten werden, Patienten mit einer NTM-assoziierten Grunderkrankung (z. B. Bronchiektasen oder COPD), welche chronisch persistierenden Husten sowie weitere Symptome wie progredienten nicht-inten-

dierten Gewichtsverlust oder Belastungsintoleranz aufweisen, an einen Pneumologen zu überweisen.

Steigerung des Bewusstseins bei Pneumologen ohne spezielle NTM-Expertise

Niedergelassene Pneumologen und pneumologische Kliniken bzw. Abteilungen ohne spezielle NTM-Expertise haben eine wichtige Rolle bei der rechtzeitigen Diagnostik von NTM-LD. Die Aufmerksamkeit für NTM-LD sollte über Tagungen, Kongresse und Veröffentlichungen sowie Vorstellung in regionalen Qualitätszirkeln weiterhin gesteigert werden. Zentrale Fragen wie: „Wohin kann ich mich bei Problemen wenden?“ und „Wer sind meine Ansprechpartner?“ müssen für Ärzte sicher geklärt sein.

Eine weitere Option ist die Etablierung von Arbeitsgruppen, Fortbildungen und Informationsveranstaltungen durch regionale Kompetenzzentren. Zuweisende Ärzte haben bei diesen Veranstaltungen die Möglichkeit, regionale Ansprechpartner persönlich kennenzulernen. Dies mindert Hemmschwellen bei der Überweisung sowie Konsultation in schwierigen Fällen und stärkt das Versorgungsnetzwerk.

Steigerung des Bewusstseins bei pneumologischen Rehakliniken und Radiologen

Auch auf Lungenerkrankungen spezialisierte Rehakliniken sollten kontinuierlich in die Fortbildung einbezogen werden. Dort werden Patienten mit einschlägigen Grunderkrankungen (z. B. COPD) behandelt, auf deren Boden eine NTM-Infektion symptomatisch und behandlungsbedürftig werden kann.

Ebenfalls können Radiologen insbesondere im Fall einer Überweisung durch Hausärzte bei einschlägigen bildgebenden Befunden im HRCT differenzialdiagnostisch auf die Möglichkeit einer NTM-Infektion hinweisen und eine fachärztliche Abklärung mit Überweisung zum Pneumologen empfehlen.

Steigerung des Bewusstseins bei der Probenentnahme durch Pathologen und Chirurgen

Pathologen und Chirurgen können ihrerseits zur Aufmerksamkeit beitragen, indem sie sensibilisiert werden, dass neben der pathologischen ebenfalls eine mikrobiologische und mykobakterielle Diagnostik durchgeführt werden sollte.

Diskussion

Die heutige Versorgungssituation von NTM-LD-Patienten (ICD-10: A 31.0; A 31.8, A 31.9) in Deutschland ist von einer schwierigen Diagnosestellung, einer schlechten Prognose und hohen Folgekosten gezeichnet [3, 10, 19, 25, 26].

Aufgrund der Seltenheit und Komplexität einer NTM-LD geht eine zeitnahe und korrekte Diagnostik mit verschiedenen Herausforderungen einher. Zuallererst muss das Bewusstsein für die Erkrankung massiv gestärkt werden, um eine mögliche NTM-Infektion überhaupt erst einmal in Erwägung zu ziehen. Aus den geführten Gesprächen mit Patienten und Patientenorganisationen von unter Risiko stehenden Grunderkrankungen (z. B. COPD) ergab sich jedoch, dass das Bewusstsein einer Lungeninfektion durch NTM noch sehr gering ist. Auch eine Online-

Befragung von europäischen Ärzten (Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien und Großbritannien) zeigte, dass in den EU5-Ländern der Großteil der NTM-LD bei Diagnose bereits fortgeschritten waren (59% mittelschwer, 19% schwer), was ebenfalls darauf hindeutet, dass die Erkrankung zunächst übersehen wird [18].

Zusätzlich sollte insbesondere die Möglichkeit der Differenzialdiagnostik bei der radiologischen Bildgebung einen höheren Stellenwert erlangen. In vielen Fällen ist die Verdachtsdiagnose einer Mykobakteriose ein reiner HRCT-Zufallsbefund insbesondere bei Patienten mit einer vorbestehenden pulmonalen oder immunologischen Grunderkrankung.

Eine weitere Herausforderung stellt die fachgerechte mikrobiologische Diagnostik dar. Ein Mehrfachnachweis des Erregers im Sputum muss entsprechend Standard sein und eine Kontamination sollte durch Anleitung zur korrekten Sputumabgabe gemindert werden. Bei einer klinisch-relevanten Infektion ist die entsprechende Speziesbestimmung und Resistenztestung eine zwingende Voraussetzung für die Wahl des geeigneten Antibiotikaschemas.

Van Ingen et al. 2017 zeigten in ihrer Online-Befragung von europäischen Ärzten, dass nur etwa 9% der NTM-LD-MAC-Infektionen die empfohlene 3-Fach-Antibiotikatherapie über 6 Monate erhielten [18]. Die Tendenz einer zu geringen Therapiedauer konnten Diel et al. 2020 in einer retrospektiven Auswertung von Patientendaten weiter bestätigen, in der 24% der Patienten über 12 Monate und 8% über 18 Monate leitliniengerecht antibiotisch behandelt wurden [26].

Eine lange Therapiedauer mit wahrscheinlichen Nebenwirkungen, eingeschränktem Therapieerfolg und zusätzlicher Morbidität bedingt durch die Grunderkrankung fordern darüber hinaus eine sehr hohe Adhärenz des Patienten [13]. Zum Erreichen eines möglichst hohen Behandlungserfolgs ist die kontinuierliche Aufklärung und Information der Ärzteschaft, der Patienten sowie die Kommunikation zwischen Patienten und ärztlichen Leistungserbringern von zentraler Bedeutung. Eine Meta-Analyse von Kwak et al. 2017 berichtet von einer Abbruchquote von ca. 16% [27], wesentliche Gründe für den Abbruch der Therapie können einerseits nicht zu tolerierende Nebenwirkungen und Arzneimittelwechselwirkungen sowie fehlende Erfahrung bei Ärzten im Hinblick auf den fachgerechten Umgang mit NTM-LD sein [26].

Ein engmaschiges Monitoring und regelmäßige Betreuung sollte während der gesamten Therapiedauer gewährleistet sein, um Interaktionen zwischen verabreichten Medikamenten sowie auftretende Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen [4]. Ebenfalls ist ein regelmäßiger Kontakt zwischen behandelndem Arzt und Mikrobiologie zur Verlaufskontrolle und Interpretation der Ergebnisse wünschenswert [3].

Es ist daher notwendig, vor Behandlungsbeginn den Therapieerfolg zu definieren und ein entsprechendes Bewusstsein für die Therapieadhärenz zu schaffen. Eine Publikation von van Ingen et al. Im Jahr 2018 erzielte zum Thema Ergebnisparameter der NTM-Behandlung ersten Konsens. 23 Mitglieder der Nontuberculous Mycobacteria Network European Trialsgroup (NTM-NET) einigten sich in einem mehrstufigen Angleichungs- und Abstimmungsverfahren auf Definitionen für zentrale Be-

griffe der NTM-Behandlung. So wurden u. a. Sputumkonversion¹, mikrobiologische Heilung² und klinische Heilung³ sowie Heilung⁴ definiert [22].

Diese Definitionen müssen jedoch ebenfalls erst in die Praxis übertragen werden, um Behandlungsentscheidungen besser steuern zu können. Gleichwohl ist der Behandlungserfolg selbst bei empfehlungsgerechter Behandlung derzeit begrenzt [19, 25]. Hieraus ergibt sich ebenfalls die Schwierigkeit des Umgangs mit Rezidiven (Reinfektionen und Relapse) und der erneuten Therapieeinstellung. Im Vergleich berichtet das Robert Koch-Institut von lediglich 497 (9,9%) nicht erfolgreich behandelten TB-Fällen im Jahr 2016 [28].

Aufgrund der herrschenden Herausforderungen in der Therapie von NTM-LD, formulieren die Autoren der ATS/ERS/ESCMID/IDSA-Behandlungsleitlinie folgende Forschungsschwerpunkte [4]:

- Neue medikamentöse Therapieoptionen und Regime mit kürzerer Behandlungsdauer und besserer Toleranz
- Standardisierung von Falldefinitionen, Messgrößen und Vergleichstherapien zur besseren Evaluation von neuen Therapieoptionen
- Verbesserte Möglichkeiten zur Durchführung multizentrischer Studien

Die Einbindung von Kompetenzzentren zur Abstimmung, welche Patienten überwiesen und langfristig betreut werden müssen, sollte gängige Praxis werden. Diese sektorenübergreifende Kommunikation und Zuweisungen scheinen jedoch in der Praxis eine erhebliche Herausforderung darzustellen. Es handelt sich um typische Schnittstellenprobleme im deutschen sektoral-getrennten Gesundheitssystem, wie sie auch im Nationalen Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen beschrieben werden [23].

Die dort aufgeführten und auch im Rahmen dieses Projekts offenkundigen Hindernisse sind:

- Geringes Bewusstsein für die Erkrankung
- Komplexe Zusammenhänge werden nicht erfasst oder unterschätzt
- Geringes Interesse von Leistungserbringern im Rahmen der vertragsärztlichen Regelversorgung
- Zeitliche Engpässe in der hausärztlichen und fachärztlich pneumologischen Versorgung
- Hoher Fortbildungsdruck zugunsten häufiger Erkrankungen

im hausärztlichen Bereich

- Geringe Fallzahlen auch im fachärztlichen niedergelassenen Bereich
- Kommunikationsprobleme zwischen niedergelassenem Sektor und krankenhausgebundenen Kompetenzzentren (intersektorale Schnittstelle)
- Geringe Nutzung telemedizinischer Angebote zur gemeinsamen Befundung
- Unklare oder nicht auskömmliche Finanzierung von Leistungen in der ambulanten Behandlung am Krankenhaus
- Mangelnde Information und Partizipation von Patienten
- Fehlende gemeinsame IT-Infrastruktur

Die erforderliche persönliche Involvierung von niedergelassenen Fachärzten/Fachärztinnen und deren Mitarbeitenden im Schnittstellenmanagement sowie die Inanspruchnahme von personellen Ressourcen in den Kompetenzzentren zur Übernahme oder konsiliarischen Mitbetreuung des Patienten sind darüber hinaus nicht befriedigend im einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) bzw. in den Krankenhausentgelten abgebildet [29].

► **Abb. 5** zeigt Leistungen in Anbetracht einer fehlenden Finanzierung auf.

Gerade die interdisziplinäre NTM-Besprechung und die ausführliche Patientenaufklärung sichern letztlich die Qualität der Behandlung und sollten daher gezielt definiert und vergütet werden. Ebenso muss die ausreichende Vergütung der Molekulardiagnostik berücksichtigt werden, um eine qualitativ hochwertige Diagnostik sicherzustellen.

Eine selektivvertraglich zu vereinbarende Besondere Versorgung gem. §140a SGB V könnte sich zur Finanzierung anbieten, idealerweise als kassenartübergreifender Vertrag mit bundesweiter Geltung, da sich aufgrund der geringen Fallzahl ein wettbewerbliches Modell verbietet. Um einem solchen Selektivvertrag ein ausbalanciertes Kosten-Nutzen-Verhältnis zugrunde zu legen, sollten die Prozesse möglichst effizient gestaltet sein. Dies kann u. a. durch die Integration von Abrechnungs- und Management-Dienstleistungen erreicht werden, indem Einschreibungen von Patienten und Leistungserbringern sowie Abrechnungen gebündelt und digitalisiert werden. Zusätzlich ist eine einfache und intuitive Dokumentation der Leistungserbringung zu Abrechnungszwecken Grundvoraussetzung einer niederschweligen Teilnahmebereitschaft der Leistungserbringer. Eine softwaregestützte Unterstützung zur Identifikation geeigneter Patienten aufgrund von Fallidentifikationskriterien wäre wünschenswert.

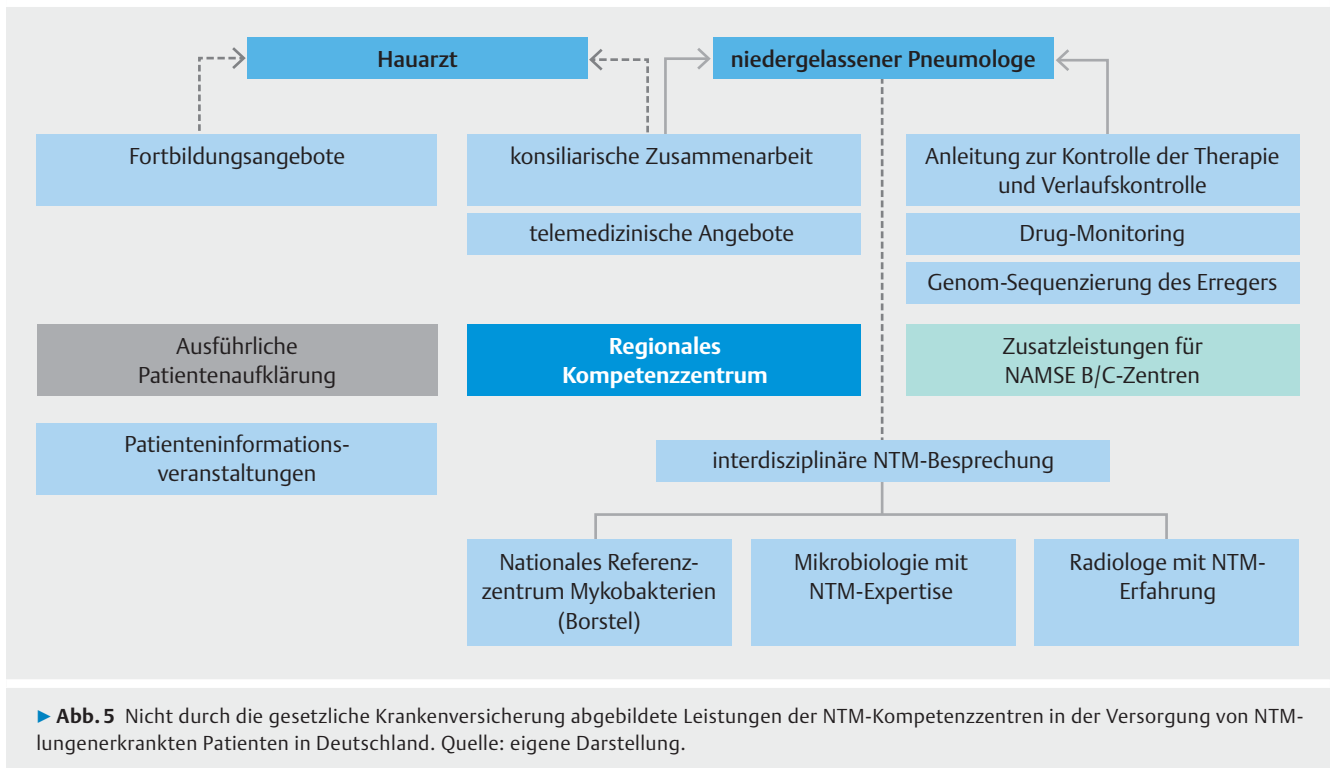
Aufgrund der hohen Komplexität der Diagnose und Versorgung seltener Erkrankungen ist eine Bündelung ähnlich gelagerter seltener Erkrankungen in einem indikationsübergreifenden „Rahmen“-Selektivvertrag ebenfalls im Sinne der Effizienzsteigerung denkbar. Weitere Indikationen unter Einhaltung vordefinierter Kriterien könnten zusammen mit einem bestehenden Kompetenznetzwerk vertraglich aufgenommen werden. Ein solcher Vertrag würde eine indikationsbasierte Pauschalvergütung des sektorenübergreifenden Koordinationsaufwandes der Kooperationspartner mittels eines bundesweiten sektorenübergreifenden Selektivvertrages implementieren.

¹ Im Originaltext nach van Ingen et al. 2018 [21]: “Culture conversion: the finding of at least three consecutive negative mycobacterial cultures from respiratory samples, collected at least 4 weeks apart, during antimycobacterial treatment (the sampling date of the first negative culture is then the date of culture conversion).”

² “Microbiological cure: finding multiple consecutive negative but no positive cultures with the causative species from respiratory samples after culture conversion and until the end of antimycobacterial treatment.”

³ “Clinical cure: patient-reported and/or objective improvement of symptoms during antimycobacterial treatment, sustained until at least the end of treatment, but no cultures available to prove culture conversion or microbiological cure.”

⁴ “Cure: antimycobacterial treatment completed, with fulfilment of criteria for both microbiological and clinical cure.”



Eine zusätzliche Option könnte eine Förderung im Rahmen des Innovationsfonds gem. §92a SGB V zur Förderung von neuen Versorgungsformen zur Weiterentwicklung der Versorgung und von Versorgungsforschung bieten.

Schlussendlich birgt das vorgestellte Versorgungskonzept die Möglichkeit die ambulante, wohnortnahe und flächendeckende Versorgung maßgeblich zu stärken und gleichzeitig eine hohe Versorgungsqualität zu gewährleisten.

Fazit

Die heutige Versorgungssituation von NTM-LD-Patienten (ICD-10: A 31.0; A 31.8, A 31.9) in Deutschland ist von einer schwierigen Diagnosestellung, einer schlechten Prognose und hohen Folgekosten gezeichnet [3, 10, 19, 25, 26]. Ein zumeist langer Weg bis zur Diagnose führt dazu, dass sich NTM-LD-Patienten bereits bei Therapiebeginn oft in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden [18]. Eine fortschreitende Verschlechterung der Grunderkrankung und hohe Kosten durch Hospitalisierungen könnten durch eine frühere Diagnose und strukturiertere Behandlungsabläufe positiv beeinflusst und sogar teilweise vermieden werden. Zusätzlich ist ein koordiniertes Versorgungssystem Grundvoraussetzung einer ökonomisch effizienten Ressourcenallokation im solidarischen Gesundheitssystem. Zentral hierbei ist die Entwicklung einer integrativen Versorgung mit zugehörigen Abrechnungsmöglichkeiten für stationäre und ambulante Leistungserbringer. Zeitliche Ersparnisse, Umgehung von Fehlleistungen sowie Vermeidung von Spätfolgen und Komplikationen durch eine verzögerte Diagnose und nicht adäquat durchgeführte Therapie müssen in einer

solchen Berechnung Beachtung finden und einen Umsetzungskorridor formen.

Das vorgestellte transsektorale patientenorientierte Konzept zur Versorgung von NTM-LD-Patienten in Deutschland schlägt ein Versorgungssystem mit klaren Überweiserstrukturen und Behandlungsabläufen zur Pilotierung vor.

Danksagung

Die Erstellung des Versorgungskonzeptes wurde finanziell durch Insmmed Germany unterstützt. Die Autoren danken Dr. Andreas Reimann und Christian Hoenig von admedicum Business for Patients für die operative Unterstützung in der Erstellung des Versorgungskonzeptes und der Publikation.

Funding

INSMED Deutschland

Interessenkonflikt

T. W. erhielt Forschungsgelder vom DFG und BMBF sowie Forschungsgelder und Honorare für Vorträge/Advisory Boards von Insmmed. J. D. erhielt Honorare für Vorträge/Advisory Board von Insmmed sowie Forschungsgelder von Siemens. F. M. und E. R. erhielten Honorare von Insmmed für ein Advisory Board. G. R. erhielt Honorare für Advisory Boards von Boehringer Ingelheim, GKS, Grifols, Insmmed, MSD/Merck und Vertex sowie Honorare für Vorträge/Schulungstätigkeit von AstraZeneca, Bayer, Berlin Chemie, BMS, Boehringer Ingelheim, GSK, Gilead, Grifols, Insmmed, med update europe GmbH, MSD, Novartis, Pfizer, PulmonX, Roche, Sanofi, Takeda und Vertex. R. D. erhielt Honorare

von Insmed für Vortrags- und Beratungstätigkeit/Advisory Boards. C. S. erhielt Honorare für Vorträge/Advisory Boards von Abbvie, Chiesi, Insmed, Novartis, TFF und Vertex sowie Forschungsgelder von Chiesi, Mukoviszidose e. V. und Vertex.

Literatur

- [1] Falkinham JO. Nontuberculous mycobacteria in the environment. *Clin Chest Med* 2002; 23: 529–551 doi: 10.1016/s0272-5231(02)00014-x
- [2] Johnson MM, Odell JA. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *J Thorac Dis* 2014; 6: 210–220 doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.12.24
- [3] van Ingen J. Diagnosis of Nontuberculous Mycobacterial Infections. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 103–109 doi: 10.1055/s-0033-1333569
- [4] 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: 1–36 doi: 10.1093/cid/ciaa241
- [5] Hoeflott W, van Ingen J, Andrejak C et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacterial isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J* 2013; 42: 1604–1613 doi: 10.1183/09031936.00149212
- [6] European Medicines Agency. Committee of Orphan Medicinal Products EU/3/14/1259. Zugriff am 17. Juli 2019: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141259>
- [7] Ringshausen FC, Wagner D, de Roux A et al. Prevalence of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease, Germany, 2009–2014. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 1102–1105 doi: 10.3201/eid2206.151642
- [8] 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 doi: 10.1016/j.rmed.2020.106164
- [9] Ringshausen FC, Ewen R, Multmeier J et al. Predictive modeling of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease epidemiology using German health claims data. *Int J Infect Dis* 2021; 104: 398–406 doi: 10.1016/j.ijid.2021.01.003
- [10] Diel R, Jacob J, Lampenius N et al. Burden of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease in Germany. *Eur Respir J* 2017; 49: 1602109 doi: 10.1183/13993003.02109-2016
- [11] Chan ED, Iseman MD. Underlying Host Risk Factors for Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 110–123 doi: 10.1055/s-0033-1333573
- [12] Verregghen M, Heijerman HG, Reijers M et al. Risk factors for Mycobacterium abscessus infection in cystic fibrosis patients; a case-control study. *J Cyst Fibros* 2012; 11: 340–343 doi: 10.1016/j.cf.2012.01.006
- [13] Schönfeld N, Haas W, Richter E et al. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie nichttuberkulöser Mykobakteriosen des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). *Pneumologie* 2013; 67: 605–633 doi: 10.1055/s-0033-1344790
- [14] Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliot BA et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367–416 doi: 10.1164/rccm.200604-571ST
- [15] Haworth CS, Banks J, Capstick T et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax* 2017; 72: ii1–ii64 doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210927
- [16] Floto RA, Olivier KN, Saiman L et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. *Thorax* 2016; 71: ii1–ii22 doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207360
- [17] Gross C, Reimann A, Rempel M et al. Patient reported burden of Nontuberculous Mycobacterial Lung Diseases (NTM-LD) – a patient survey in Germany. ABSTRACTS 4th World Bronchiectasis & NTM Conference, Virtual Edition, 16–19 December 2020. *European Respiratory & Pulmonary Diseases* 2020; 6: 12–13
- [18] van Ingen J, Wagner D, Gallagher J et al. Poor adherence to management guidelines in nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601855 doi: 10.1183/13993003.01855-2016
- [19] Diel R, Ringshausen F, Richter E et al. Microbiological and Clinical Outcomes of Treating Non-Mycobacterium Avium Complex Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. *Chest* 2017; 152: 120–142 doi: 10.1016/j.chest.2017.04.166
- [20] Jacob C, Bechtel B, Engel S et al. Healthcare costs and resource utilization of asthma in Germany: a claims data analysis. *Eur J Health Econ* 2016; 17: 195–201 doi: 10.1007/s10198-015-0671-3
- [21] Wacker ME, Jörres RA, Schulz H et al. Direct and indirect costs of COPD and its comorbidities: Results from the German COSYCONET study. *Respir Med* 2016; 111: 39–46 doi: 10.1016/j.rmed.2015.12.001
- [22] van Ingen J, Askamit T, Andrejak C et al. Treatment outcome definitions in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an NTM-NET consensus statement. *Eur Respir J* 2018; 51: 1800170 doi: 10.1183/13993003.00170-2018
- [23] Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE). Nationaler Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen. Bonn: Bundesministerium für Gesundheit; 2013
- [24] von Bandemer S, Salewski K, Schwanitz R. Integrative Versorgungskonzepte bei seltenen Erkrankungen: Der Ansatz von Shared-Care. *Forschung Aktuell* 2010. Band 03/2010. Gelsenkirchen: Institut der Arbeit und Technik der Fachhochschule Gelsenkirchen;
- [25] Diel R, Nienhaus A, Ringshausen FC et al. Microbiologic Outcome of Interventions Against Mycobacterium avium Complex Pulmonary Disease. *Chest* 2018; 153: 888–921 doi: 10.1016/j.chest.2018.01.024
- [26] Diel R, Obradovic M, Tyler S et al. Real-world treatment patterns in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease in general and pneumologist practices in Germany. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis* 2020; 20: 100178 doi: 10.1016/j.jctube.2020.100178
- [27] Kwak N, Park J, Kim E et al. Treatment Outcomes of Mycobacterium avium Complex Lung Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 1077–1084 doi: 10.1093/cid/cix517
- [28] Robert Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2017. Berlin: Robert Koch-Institut; 2018: doi: 10.17886/rkipubl-2018-002
- [29] Diel R, Mertsch P. Intersectoral Cost of Treating Pulmonary Non-Tuberculosis Mycobacterial Disease (NTM-PD) in Germany – A Change of Perspective in Disease Management. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16: 3795 doi: 10.3390/ijerph16203795