

# Infeksjoner med atypiske mykobakterier hos barn

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Atypiske mykobakterier finnes i miljøet og infiserer mennesker verden over. Mikrobenes betraktes som opportunistiske da de gir alvorlige infeksjoner primært hos individer med svekket immunforsvar. Insidens og prevalens av slike infeksjoner har økt de siste tiårene, som følge av AIDS-pandemien. Insidensen av infeksjoner hos immunkompetente ser imidlertid også ut til å øke. I denne artikkelen beskrives de atypiske mykobakteriene, deres epidemiologi og deres patogene betydning særlig hos barn.

**Metode.** Vi presenterer seks kasuistikker og hovedpunkter fra nyere internasjonal litteratur om diagnostikk og behandling av infeksjoner med atypiske mykobakterier.

**Resultater.** Isolert lymfadenitt hos ellers friske individer, pulmonal superinfeksjon hos pasienter med cystisk fibrose og disseminert infeksjon hos immunkompromitterte utgjør de vanligste kliniske problemstillinger hos barn.

**Fortolkning.** Diagnostikk og behandling av disse infeksjonene kan ofte være problematisk og må utføres ved nært samarbeid mellom spesialister fra flere fagfelt.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

### Ingvild Heier

[ingvild.heier@hotmail.com](mailto:ingvild.heier@hotmail.com)

### Per Kristian Knudsen

Norsk senter for cystisk fibrose  
Barnemedisinsk avdeling

### Karl-Olaf Wathne

Barnemedisinsk avdeling

Ullevål universitetssykehus  
0407 Oslo

Etter hvert som utbredelsen av tuberkulose gikk tilbake på 1900-tallet, ble man klar over at det fantes andre humanpatogene mykobakterier enn *Mycobacterium tuberculosis*. I Norge kalles disse atypiske mykobakterier

(1); i internasjonal litteratur «*Mycobacteria other than tuberculosis*». Disse utgjør en heterogen gruppe bakterier med varierende virulens. Oppvekst av slike bakterier i prøver fra pasienter kan være uttrykk for kolonisering og betyr ikke nødvendigvis at det foreligger en behandlingsskrevende infeksjon.

Organismene er, som *M tuberculosis*, obligat intracellulære og langsomtvoksende. Ved infeksjon dannes som regel granulomer med sentral nekrose som ved tuberkulose. Differensieringen mellom ulike typer mykobakterier gjøres ved DNA-hybridisering. Denne testen tar et par timer å utføre, men forutsetter at det foreligger en positiv kultur. I praksis vil dette bety at diagnostikken tar fra 1–6 uker å utføre, avhengig av hvor raskt de aktuelle bakteriene vokser.

Til hudtesting benyttes ekstrakter («sensitiner») av antigener fra de vanligste atypiske mykobakteriene. Testen er svært usikker og anbefales ikke i nyere retningslinjer (2).

## Epidemiologi

Insidens av cervikal lymfadenitt og lunge sykdom forårsaket av atypiske mykobakterier hos immunkompetente personer ser ut til å øke (2–4). Atypiske mykobakterier har mange overflateantigener felles med *M tuberculosis* og *Mycobacterium tuberculosis bovis*. Dette kan medføre falskt positive svar i forbindelse med tuberkulintesting. Man regner med at en del av dem som blir klassifisert som omslagere ved skolebarnundersøkelser, i virkeligheten har gjennomgått en infeksjon med atypiske mykobakterier (5).

Den reelle forekomsten av infeksjoner med atypiske mykobakterier er vanskelig å anslå, bl.a. fordi de kan forløpe subklinisk. Mange lokale lesjoner blir sannsynligvis også fjernet kirurgisk uten å bli sendt til dyrking, slik at man ikke får en endelig, sikker diagnose. I Norge er alle erkjente infeksjoner med mykobakterier meldingspliktige. I perioden 1.1. 1996–26.2. 2002 ble 250 tilfeller med atypiske mykobakterier i aldersgruppen 0–18 år meldt til Det sentrale tuberkuloseregister. Av disse var 167 av tilfellene *M avium complex*, mens det i 34 tilfeller dreide seg om *M malmoense*. (E. Heldal, Nasjonalt folkehelseinstitutt, personlig meddelelse).

Atypiske mykobakterier kan overleve i miljøet over lang tid og er svært motstandsdyktige mot ytre påvirkning. De vokser spesielt godt i fuktige omgivelser og er påvist i drikkevannskilder og svømmebasseng, men er også dyrket fra jord og støv. Mikrobenes

## Hovedbudskap

- Atypiske mykobakterier er opportunistiske, potensielt patogene mikrober. Oppvekst av slike bakterier i kulturer betyr ikke nødvendigvis at det foreligger en behandlingsskrevende infeksjon
- Den vanligste manifestasjonen hos barn er cervikal adenitt, en tilstand som krever kirurgisk behandling
- Lungeinfeksjoner forekommer hos pasienter med kronisk lungesykdom som cystisk fibrose. Invasive infeksjoner sees hos pasienter med avansert AIDS
- Den medikamentelle behandlingen av infeksjoner med atypiske mykobakterier er fortsatt gjenstand for klinisk utprøving. Man benytter kombinasjoner av klassiske tuberkulostatika og andre typer antibiotika, og behandlingen vil alltid strekke seg over måneder til år

smitter ikke mellom individer, men akvires fra miljøet. De kan trenge inn i organismen ved inhalasjon, inokulasjon og gjennom gastrointestinaltraktus. De kan spres i aerosoler i vannanlegg som f.eks. svømmebasseng og dusjer, og man har spekulert på om en av årsakene til den økte insidensen av infeksjoner, med f.eks. *M avium complex*, kan være overgang fra bad til dusj i husholdninger (6). Den økte insidensen har også vært forsøkt forklart ut fra økt virulens hos mikrobenes (7). Små barn infiseres sannsynligvis ved at de putter kontaminerte gjenstander i munnen, som ved lek i sandkasser o.l. Dette forklarer infeksjonens hyppigste lokalisasjon i øre-nese-hals-området, som man mener skyldes direkte bakteriell invasjon i vevet, og derfra intracellulær transport til regionale lymfeknuter (8).

Vi presenterer i denne artikkelen seks pasienter med sykehistorier som illustrerer differensialdiagnostiske og terapeutiske aspekter ved infeksjoner med atypiske mykobakterier.

*Pasient 1. Fire år gammel jente med atopisk eksem og residiverende otitter, som hadde tre ukers sykehistorie med en gradvis voksende hevelse under venstre mandibula. Hun var afebril og i god allmentilstand. Ved undersøk-*

kelse fant man en 2 cm x 2 cm stor tumor, fast i konsistensen, adherent til hud, men ikke til underlaget. Det var ingen rubor eller varmeøkning og upåfallende klinisk undersøkelse for øvrig. SR, CRP, Hb og leukocytter var i normalområdet. Ultralyd collum viste to-tre forstørrede kjertler, ingen abscedering. Ultralyd abdomen og røntgen thorax gav normale funn. Pasienten ble henvist til øre-nese-hals-avdeling, hvor man utførte sensitivitetstest, som var negativ. Pirquetprøve ble ikke utført. Det ble gjort punksjon og aspirert gult, seigt puss. Det ble ikke sett syrefaste staver ved direkte mikroskopi. I påvente av dyrkingssvar økte kulen i størrelse og man behandlet med penicillin uten effekt. Etter ca. tre uker fikk man positivt dyrkingssvar på mykobakterier, og DNA-hybridisering bekreftet funn av *M avium complex*. Kulen ble ekstirpert, men hadde ved dette tidspunktet vokst, og det var usikkert om man fikk fjernet alt infisert vev. Inngrepet måtte gjentas etter en måned på grunn av residiv, og såret har tilhelet etter dette.

**Pasient 2.** To år gammel gutt med atopisk eksem som i ca. tre uker hadde to gradvis voksende tumorer, en under venstre clavícula og en i venstre aksille. Han var afebril og i god allmenntilstand. Man mistenkte primært malignitet og startet utredning. SR, CRP, Hb og leukocytter var normale. Ultralyd av området viste velavgrensede lymfeknuder. MR viste, i tillegg til de allerede erkjente tumorer, en tredje, subkutant på distale, mediale humerus. Det var kontrastoppladende kapsler med sentralt bortfall. Punksjonscytologi viste granulomatøs betennelse med sentral nekrose, og man påviste syrefaste staver. Sensitivitetstest var negativ. Etter tre uker kom positivt dyrkingssvar på *M avium complex* med resistensbestemmelse. Pasienten hadde da sekresjon fra to av lymfeknutene man hadde punktert. Alle sårene er tilhelet fire måneder senere.

**Pasient 3.** 12 år gammel jente, født i Norge av somaliske foreldre. Hun oppholdt seg i Somalia i sju måneder inntil januar 2001, bor i storfamilie med totalt ni personer i husholdet. Hun fikk ikke BCG-vaksine som resten av klassen, da hun var bortreist. Hun hadde en seks ukers sykehistorie med en gradvis økende hevelse under haken og ble henvist til øre-nese-hals-poliklinikk. Hun var uten feber, hoste eller andre allmenntilstandssymptomer. Punksjonscytologi viste granulomatøs betennelse med sentral nekrose, ingen syrefaste staver. Pirquetprøve var kraftig positiv. Røntgen thorax viste forstørrede hilumlymfeknuder. SR, CRP, Hb og leukocytter viste normale verdier. Hun ble innlagt ved Barnesenteret for utredning med tanke på tuberkulose. Gastrisk aspirat for direkte mikroskopi var negativ ved tre anledninger. Den affiserte lymfeknuten ble ekstirpert og histologisk prøve bekreftet funnet fra cytologundersøkelsen, men heller ikke her påviste man syrefaste staver. På grunn av mistanke

**Tabell 1** Potensielt patogene mykobakterier

Infeksjonsfokus	Spesies
Lunge	<i>M avium complex</i> , <i>M kansasii</i> , <i>M xenopi</i> , <i>M malmoense</i> , <i>M abscessus</i> , <i>M fortuitum</i> , <i>M chelonae</i>
Lymfeknuder	<i>M avium complex</i> , <i>M malmoense</i> , <i>M scrofulaceum</i>
Hud/muskel/skjelett	<i>M marinum</i> , <i>M ulcerans</i> , <i>M fortuitum</i> , <i>M abscessus</i> , <i>M chelonae</i>
Disseminert	<i>M avium complex</i> , <i>M kansasii</i> , <i>M genavense</i> , <i>M chelonae</i> , <i>M abscessus</i>

om tuberkulose, valgte man imidlertid å starte anti-tuberkuløs behandling. Etter noen uker kom positivt dyrkingssvar og hybridiseringstest på *M tuberculosis*. Pasienten er frisk etter totalt seks måneders behandling.

**Pasient 4.** 16 år gammel gutt med cystisk fibrose. Over en periode på to-tre år hadde han betydelig progrediering av lungesykdommen med fall i lungefunksjonen bedømt ved spirometri. Fra sommeren 2000 fikk han langvarig behandling med itrakonazol og systemiske steroider mot allergisk bronkopulmonal aspergillose. Han fikk repeterte perorale og intravenøse antibiotikakurer, inhalasjonsantibiotika og intensivert lungefysioterapi. Våren 2001 hadde han ved tre anledninger oppvekst av *M avium complex* i ekspektorat. CT thorax viste progredierende bronkiektasier, men ingen nodulære infiltrater eller kaverner. Han hadde i en periode hatt episoder med uforklarlig feber og redusert allmenntilstand, men ikke vekttap. Etter som pasientens tilstand forverret seg på tross av optimal konvensjonell behandling, valgte man å starte antimykobakteriell behandling med rifabutin, etambutol og klaritromycin. Etter seks måneders behandlingstid er lungefunksjonen stabilisert og pasientens allmenntilstand bedret. To dyrkingsprøver på mykobakterier har vært negative.

**Pasient 5.** 12 år gammel gutt med cystisk fibrose. Han ble operert i bihulene tre ganger pga. kronisk sinusitt. I forbindelse med slik operasjon i juni 2001 ble det i bronkialsekret påvist syrefaste staver. Disse var hurtigvoksende og DNA-hybridisering viste at det dreide seg om *M abscessus*. Pasientens tilstand var på dette tidspunkt tilfredsstillende, slik at man valgte ikke å behandle på bakgrunn av dette funnet. En måned senere var det ingen oppvekst, men etter to og tre måneder ble det igjen påvist *M abscessus* i sekret fra nedre luftveier. I september ble han innlagt pga. økende mengde ekspektorat og redusert allmenntilstand. I nedre luftveisekret var det rik vekst av *Staphylococcus*

*aureus*. CT thorax viste bronkiektasier samt et infiltrat i høyre overlapp, men ingen nodulære infiltrater eller kaverner. Han fikk behandling med antibiotika intravenøst og intensiv lungefysioterapi med god klinisk respons. Lungefunksjonen bedømt ved spirometri har vært uforandret. Man har foreløpig valgt ikke å igangsette behandling mot mykobakterier.

**Pasient 6.** 12 år gammel jente med kongenitt HIV-infeksjon og første AIDS-definerende sykdom i april 1998, ti år gammel. Hun hadde kroniske plager med oral candidose og hyppige bakterielle pneumonier. Fra august 2000 fikk hun økende symptomer fra luftveiene med hoste og dyspné, samt magesmerter. Røntgen thorax viste ingen infiltrater. Hun ble innlagt med spørsmål om pneumoni i september 2000 og behandlet med diverse antibiotika, men uten effekt. Man fikk positivt dyrkingssvar på *M avium complex* i sputum og startet behandling med klaritromycin og etambutol. Hun hadde på dette tidspunktet < 100 CD4-positive celler/ml og > 600 000 HIV-RNA-kopier/ml. Hun hadde i tillegg invasiv soppinfeksjon, som responderte på amfotericin B. Tilstanden forverret seg likevel, hun fikk hepatosplenomegali, økende ernæringsvansker og transfusjonskrevende anemi. Allmenntilstanden ble gradvis mer redusert og hun døde i desember 2000.

## Diskusjon

### Lymfadenitt

Den typiske pediatrike pasient med infeksjon med atypiske mykobakterier er et ellers friskt barn i alderen 1–5 år som uten feber eller allmenntilstandssymptomer for øvrig utvikler en solitær tumor på halsen. Ved legekontakt har hevelsen gjerne vært til stede i tre til fire uker etter å ha utviklet seg relativt raskt, den har fast konsistens og er som regel uømt. Fluktusjon kan forekomme. Den er ikke adherent til underlaget, det er ingen omkringliggende rubor eller varmeøkning, men huden direkte over tumor kan bli rødlig misfarget. Uten behandling kan kulen forbli uendret over tid eller den kan vokse, abscedere og ev. dreneres spontant. Det tømmes da seigt gullig sekret og det kan utvikle seg kronisk drenerende fistler eller kronisk ulcererende sår. Infeksjonsparametere er som regel normale.

Lokalisasjon til øre-nese-hals-området er det vanligste, men infeksjonene kan også sees i andre områder, slik tilfellet var med vår pasient 2.

Forstørrede lymfeknuder på halsen er et relativt vanlig funn hos barn og trenger som regel ikke utredning. Ved cervikal lymfadenopati vil man differensialdiagnostisk tenke på ulike former for reaktiv eller infeksøs adenitt eller abscess forårsaket av konvensjonelle bakterier som f.eks. stafylokokker. Funnene ved disse infeksjonene vil imidlertid ofte være ledsaget av hissigere

inflammasjon, ev. også feber og forhøyet CRP-verdi, enn ved det som sees ved atypiske mykobakterier. Mange barn med atypiske mykobakterier har vært gjennom flere antibiotikakurer før riktig diagnose blir stilt.

Maligne sykdommer, spesielt lymfomer, kan debutere med tumor på halsen. Dersom man har et ellers friskt barn, med normal klinisk status for øvrig, og normale blodprøver, skulle mistanken om dette imidlertid være relativt liten.

En av de viktigste differensialdiagnosene, illustrert ved vår pasient 3, er scrofula, eller lymfeknutetuberkulose. Histologisk vil lesjonene ved scrofula og adenitt forårsaket av atypiske mykobakterier se identiske ut og i begge former vil man kunne påvise syrefaste staver ved direkte mikroskopi og kultur. Etter et positivt svar fra histologisk undersøkelse og direkte mikroskopi, vil man i påvente av dyrkingssvar, måtte trekke inn epidemiologiske aspekter når man skal avgjøre om man skal behandle med tuberkulostatika eller ikke, slik det ble gjort hos vår pasient. Tuberkulose hos barn forekommer nesten utelukkende som følge av smitte fra voksne, syke individer. I Norge vil dette si at barn med innvandrerbakgrunn er den største risikogruppen. Etnisk norske barn kan tenkes å kunne smittes fra gamle besteforeldre med reaktivert tuberkuløs sykdom, men dette forekommer svært sjelden (9).

Ved isolert cervikal adenitt bør barnet henvises til spesialist i øre-nese-hals-sykdommer. Diagnostikk og behandling består i total ekstirpasjon av lesjonen (2). Prøver sendes til patolog for histologisk undersøkelse og til mikrobiolog for direkte mikroskopi og dyrking. Ved oppvekst av atypiske mykobakterier foretar laboratoriene som regel ikke automatisk resistensbestemmelse. Man må be spesielt om dette dersom man tror det kan bli aktuelt med adjuvant antibiotika. Dersom lesjonen er utilgjengelig lokalisert eller av et slikt omfang at fullstendig fjerning ikke lar seg gjennomføre, kan det være aktuelt med antibiotikabehandling. Behandlingsvarigheten kan være opptil to år (2).

#### Pasienter med cystisk fibrose

Pasienter med cystisk fibrose har unormalt luftveissekret og svekket lokalt slimhinneforvar i luftveiene. Dette disponerer for kolonisering og infeksjon med ulike mikrober som sjelden gir sykdom hos friske personer. De fleste pasientene trenger hyppig og langvarig antibiotikabehandling mot bakterielle infeksjoner og kolonisering i luftveiene.

Vi foretar årlig rutinemessig dyrking av luftveissekret hos disse pasientene med tanke på atypiske mykobakterier, samt ved uforklarlig forverring av lungesyndromene. Den vanligste mykobakterien man finner hos denne gruppen, er *M avium complex* og de hurtigvoksende *Mycobacterium chelonae* og *Mycobacterium fortuitum* (10). Rapportert prevalens av atypiske mykobakterier ved cystisk fibrose er angitt til 3–14% (10, 11).

Spørsmålet vil ofte være om oppvekst er uttrykk for en klinisk relevant infeksjon som krever behandling eller om det kun dreier seg om ufarlig kolonisering. En patologistudie av avdøde pasienter med cystisk fibrose som alle hadde kronisk oppvekst av atypiske mykobakterier, viste at kun et mindretall også hadde histologiske forandringer i luftveiene forenlig med slik infeksjon (12).

Invasiv lungeinfeksjon med atypiske mykobakterier kan verken røntgenologisk eller klinisk skilles fra tuberkulose. Det kan sees fibrose, nodulære infiltrater og kaverner og et klinisk bilde som ved tuberkulose. Det kliniske bildet og de røntgenologiske forandringene kan også være svært vanskelig å skille fra andre lungeinfeksjoner hos disse pasientene.

Kriterier for å behandle pasienter med cystisk fibrose for atypiske mykobakterier vil være: Tre positive kulturer fra tre forskjellige tidspunkt, og progredierende klinisk forverring på tross av optimalisert antibiotikabehandling av andre bakterier, optimalisert mukolytisk behandling og lungefysioterapi. Klassiske røntgenologiske lungeforandringer (nodulære infiltrater, kaverner, progrediering av multifokale bronkiektasier) vil styrke behandlingsindikasjonen (13).

Invasive infeksjoner med atypiske mykobakterier krever svært langvarig behandling. Ved symptomgivende lungeinfeksjon anbefales det at man gir antibiotika frem til ett år etter dyrkningsnegativitet (13).

#### Pasienter med HIV/AIDS

Disseminert infeksjon med *M avium complex* er en av de vanligste opportunistiske infeksjoner hos AIDS-pasienter og er en av de AIDS-definerende sykdommer. Opptil 40% av AIDS-syke fikk slik infeksjon før man begynte å anbefale profylakse til særlig utsatte pasienter (14).

Hoveddelen av forsvaret mot mykobakterier er avhengig av de cellulære komponentene i immunsystemet. Pasienter med AIDS vil således være spesielt utsatt for slike infeksjoner. Man ser sjelden lokalisert infeksjon, og der dette påvises, vil man relativt raskt i forløpet se invasivitet og mer alvorlige symptomer. CD4-celler < 100 er identifisert som den viktigste risikofaktoren (15). De hyppigste kliniske manifestasjonene er feber, nattesvette, kronisk diaré, anoreksi og hepatosplenomegali. Vanlige laboratoriefunn er anemi, nøytropeni og forhøyet ALP-nivå (15).

Histopatologisk skiller funnene hos AIDS-syke seg fra dem man ser hos immunkompetente. På grunn av lavt antall T-lymfocytter får man mindre inflammatorisk respons. Granulomer vil derfor, hvis i det hele tatt til stede, være mindre uttalt. Av samme årsak ser man ofte anergi ved pirquet- eller sensitintesting. Det anbefales nå å gi både voksne og barn med AIDS profylaktisk behandling mot atypiske mykobakterier ved lave CD4-celletall (16). Behandlingen vil måtte være livslang (13).

#### Medikamentell behandling

Behandlingen av disse langsomtvoksende mikroben er langvarig. Antibiotikafølsomheten skiller seg fra den hos tuberkelbakterier og ofte sees diskrepans mellom in vitro- og in vivo-effekt. Standardiserte behandlingsregimer er under utarbeiding etter prinsipper for kunnskapsbasert medisin. Her skisseres kort enkelte prinsipper, for øvrig henvises det til spesiallitteratur (2, 17).

Atypiske mykobakterier er som regel følsomme for rifampicin og etambutol, men ofte helt eller delvis resistente mot isoniazid. Makrolidene klaritromycin og azitromycin har vist beskjeden in-vitro aktivitet, men har likevel gitt god behandlingsrespons ved *M avium complex*-infeksjoner. Årsaken er sannsynligvis at disse medikamentene akkumuleres intracellulært i makrofager, hvor bakteriene befinner seg. Et av disse makrolidene, som regel klaritromycin, inngår i de fleste nyere behandlingsanbefalinger, som regel i kombinasjon med et rifampicin-derivat og eventuelt etambutol. Behandlingen må evalueres med tanke på klinisk respons og eventuell toksisitet.

#### Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

- Jentoft HF. Lungeinfeksjoner med atypiske mykobakterier. I: Tuberkulose; oppfølging, utredning og behandling. En utredning ved Tuberkuloseutvalget, Norsk forening for lungemedisin. 2. utg. Oslo: Norsk forening for lungemedisin, Den norske lægeförening, 1998.
- Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Management of opportunistic mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee guidelines 1999. *Thorax* 2000; 55: 210–8.
- Handeland M, Watne KO. Barn og tuberkulose – diagnostikk, behandling og oppfølging. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 51–8.
- Pinto-Powell R, Olivier KN, Marsh BJ, Donaldson S, Worth Parker H, Boyle W. Skintesting with *Mycobacterium avium* sensitin to identify infection with *M. Avium complex* in patients with cystic fibrosis. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 560–2.
- Thomashefski JF, Stern RC, Demko CA, Doershuk CF. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. An autopsy study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 323–8.
- American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156 (2 Pt 2): S1–S25.
- Shinners D, Yeager H. Nontuberculous mycobacterial infection. Clinical syndromes and diagnosis: Overview. I: Schlossberg D, red. Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. 4. utg. Philadelphia: Saunders, 1999: 341–50.
- Lewis LL, Horsburgh CR jr. Nontuberculous mycobacterial infections. I: Pizzo PA, Wilfert CM, red. Pediatric AIDS – the challenge of HIV infections in infants, children and adolescents. 3. utg. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
- USPHS/IDSA Prevention of opportunistic infections working group. 1997 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46 (RR-12): 1–46.
- Research Committee of the British Thoracic Society. First randomised trial of treatments for pulmonary disease caused by *M avium intracellulare*, *M malmoense*, and *M xenopi* in HIV negative patients: rifampicin, ethambutol and isoniazid versus rifampicin and ethambutol. *Thorax* 2001; 56: 167–72.