

**Aus der Zentralklinik Emil von Behring,
Department Lungenklinik Heckeshorn
Institut für Mikrobiologie, Immunologie und Laboratoriumsmedizin
Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. H. Mauch**

**Klinik, Diagnostik, Therapie und Verlauf pulmonaler Infektionen durch
„nichttuberkulöse“ Mykobakterien
bei HIV-negativen Patienten in Berlin 1986 - 1998**

**Inaugural Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Charité-Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin**

vorgelegt von: Antje Gößwald
aus: Köln-Lindenthal

Referent: Prof. Dr. med. H. Mauch

Korreferent: Prof. Dr. med. H. Hahn

Gedruckt mit Genehmigung der Charité-Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 17.12.2004

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
2	Definitionen, Klinik, Diagnostik und Therapie	10
2.1	Eigenschaften und Stammbaum der „nichttuberkulösen“ Mykobakterien.....	10
2.2	Historische Aspekte	13
2.3	Epidemiologie der pulmonalen Mykobakteriosen	14
2.4	Klinik und diagnostische Kriterien	14
2.5	Mikrobiologische Diagnostik und Empfindlichkeitsprüfung	17
2.6	Therapie der pulmonalen Infektionen durch „nichttuberkulöse“ Mykobakterien.....	18
2.7	Problemstellungen	19
3	Material und Methoden	20
3.1	Patienten	20
3.2	Mikrobiologische Diagnostik	20
3.3	Klinisch-radiologische Einteilung	22
3.4	Behandlungsergebnis und Verlauf	22
4	Ergebnisse	23
4.1	Inzidenz der „nichttuberkulösen“ Mykobakteriosen	23
4.2	Charakteristika und klinische Befunde der pulmonalen Mykobakteriosen	26
4.2.1	Verteilung nach Alter und Geschlecht.....	26
4.2.2	Prädisponierende Erkrankungen der erwachsenen Patienten	28
4.2.3	Klinische Symptome der erwachsenen Patienten	28
4.2.4	Röntgenbefunde der erwachsenen Patienten	28
4.2.5	Klinische Befunde der Kinder.....	28
4.3	Mikrobiologische Befunde	29
4.3.1	Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung und der Kultivierung	29
4.3.1.1	<i>M. avium</i> complex.....	29
4.3.1.2	<i>M. xenopi</i>	31
4.3.1.3	<i>M. kansasii</i>	33
4.3.1.4	Weitere langsam wachsende Mykobakterien.....	34
4.3.1.5	Schnell wachsende Mykobakterienspezies.....	36
4.3.2	Identifizierung und Empfindlichkeitsprüfung.....	36
4.3.3	<i>M. avium</i> complex.....	36
4.3.4	<i>M. xenopi</i>	38
4.3.5	<i>M. kansasii</i>	39
4.3.6	<i>M. malmoense</i>	39
4.3.7	<i>M. szulgai</i>	39
4.3.8	Weitere langsam wachsende Mykobakterien.....	41
4.3.9	Schnell wachsende Mykobakterien: <i>M. chelonae</i> und <i>M. abscessus</i>	42
4.4	Ergebnisse der Therapie	43
4.4.1	<i>M. avium</i> complex.....	43
4.4.1.1	<i>M.-avium</i> -Infektionen bei erwachsenen Patienten	43
4.4.1.2	<i>M.-avium</i> -Infektionen bei Kindern	45
4.4.2	<i>M. xenopi</i>	46
4.4.3	<i>M. kansasii</i>	48
4.4.4	<i>M. malmoense</i>	50
4.4.5	<i>M. szulgai</i>	50

4.4.6	<i>M. simiae</i>	50
4.4.7	<i>M. shimoidei</i>	50
4.4.8	<i>M. gordonae</i>	51
4.4.9	<i>M. celatum</i>	51
4.4.10	<i>M. heckeshornense</i>	51
4.4.11	<i>M. chelonae</i> und <i>M. abscessus</i>	53
4.4.12	Therapieergebnisse bei chirurgischer Therapie	53
4.5	Zusammenfassung aller Therapieergebnisse	55
5	Diskussion	57
5.1	Inzidenz der pulmonalen Mykobakteriosen	57
5.1.1	Inzidenz pro Spezies	57
5.2	Charakteristika und klinische Befunde	58
5.2.1	Prädisponierende Erkrankungen	58
5.2.2	Röntgenbefunde	59
5.3	Diskussion der Therapieergebnisse in Bezug auf die einzelnen „nichttuberkulösen“ Mykobakterien-Spezies	61
5.3.1	<i>M. avium</i> complex	61
5.3.2	<i>M. xenopi</i>	66
5.3.3	<i>M. kansasii</i>	70
5.3.4	<i>M. malmoense</i>	73
5.3.5	<i>M. szulgai</i>	75
5.3.6	<i>M. simiae</i>	76
5.3.7	<i>M. shimoidei</i>	78
5.3.8	<i>M. gordonae</i>	78
5.3.9	<i>M. celatum</i>	79
5.3.10	<i>M. heckeshornense</i>	81
5.3.11	Schnell wachsende Mykobakterienspezies: <i>M. chelonae</i> und <i>M. abscessus</i>	81
5.4	Zusammenfassende Diskussion aller Therapieergebnisse	83
5.4.1	Allgemeine Aspekte	83
5.4.2	Diskussion der Therapieergebnisse in Bezug auf die einzelnen antimykobakteriellen Substanzen	83
5.4.3	Diskussion der Ergebnisse bei chirurgischer Therapie	87
5.4.4	Diskussion von Therapieversagen und Rezidiven	90
6	Zusammenfassung	93
7	Anhang	96
7.1	Klinisch-diagnostische Daten	96
7.2	Identifizierung	100
8	Literaturverzeichnis	107

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Phylogenetischer Stammbaum der Mykobakterien	11
Abbildung 2: Diagnostische Kriterien der American Thoracic Society für pulmonale Infektionen durch „nichttuberkulöse“ Mykobakterien	16
Abbildung 3: Verteilung der pulmonalen Infektionen durch die verschiedenen „nichttuberkulösen“ Mykobakterienspezies nach Alter und Geschlecht	27

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bewertungsschema für mikroskopische Befunde	21
Tabelle 2: Anzahl der pulmonalen Infektionen durch die verschiedenen „nichttuberkulösen“ Mykobakterienspezies	23
Tabelle 3: Anzahl der pulmonalen Infektionen durch „nichttuberkulöse“ Mykobakterien und durch <i>M. tuberculosis</i> pro Jahr	24
Tabelle 4: Anzahl der Lymphadenitiden durch „nichttuberkulöse“ Mykobakterien pro Jahr	25
Tabelle 5: Anzahl der granulomatösen Hautentzündungen durch <i>M. marinum</i>	25
Tabelle 6: Mikrobiologische, radiologische und klinische Befunde: <i>M. avium</i> complex	30
Tabelle 7: Mikrobiologische, radiologische und klinische Befunde: <i>M. xenopi</i>	32
Tabelle 8: Mikrobiologische, radiologische und klinische Befunde: <i>M. kansasii</i>	33
Tabelle 9: Mikrobiologische, radiologische und klinische Befunde: <i>M. malmoense</i> und <i>M. szulgai</i>	34
Tabelle 10: Mikrobiologische, radiologische und klinische Befunde: weitere langsame wachsende „nichttuberkulöse“ Mykobakterien	35
Tabelle 11: Mikrobiologische, radiologische u. klinische Befunde: <i>M. chelonae</i> / <i>M. abscessus</i>	36
Tabelle 12: <i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit: <i>M. avium</i> complex	37
Tabelle 13: <i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit: <i>M. xenopi</i>	38
Tabelle 14: <i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit: <i>M. kansasii</i>	39
Tabelle 15: <i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit: <i>M. malmoense</i>	40
Tabelle 16: <i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit: <i>M. szulgai</i>	40
Tabelle 17: <i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit: <i>M. simiae</i> , <i>M. celatum</i> , <i>M. gordonae</i> , <i>M. shimoidei</i> , <i>M. heckeshornense</i>	41
Tabelle 18: <i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit: <i>M. chelonae</i> und <i>M. abscessus</i>	42
Tabelle 19: Pulmonale Infektionen mit <i>M. avium</i> complex bei erwachsenen Patienten: Röntgenstadium, Therapie und Verlauf	44
Tabelle 20: Pulmonale Infektionen mit <i>M. avium</i> complex bei Kindern: Röntgenstadium, Therapie und Verlauf	45
Tabelle 21: Pulmonale Infektionen mit <i>M. xenopi</i> : Röntgenstadium, Therapie und Verlauf	47
Tabelle 22: Pulmonale Infektionen mit <i>M. kansasii</i> : Röntgenstadium, Therapie und Verlauf	49
Tabelle 23: Pulmonale Infektionen durch weitere langsam wachsende Mykobakterienspezies	52
Tabelle 24: Pulmonale Infektion mit <i>M. chelonae</i> : Röntgenstadium, Therapie und Verlauf	53
Tabelle 25: Therapieergebnisse bei chirurgischer Therapie ohne Nachbehandlung	54
Tabelle 26: Zusammenfassung aller Therapieergebnisse	56
Tabelle 27: Häufigkeit der pulmonalen Mykobakteriosen in Deutschland und der Schweiz	58
Tabelle 28: Therapieergebnisse nach Therapiegruppen bei Infektion mit <i>M. avium</i> complex	62
Tabelle 29: Therapieergebnisse nach Therapiegruppen bei Infektion mit <i>M. xenopi</i>	68
Tabelle 30: Therapieergebnisse nach Therapiegruppen bei Infektion mit <i>M. kansasii</i>	72
Tabelle 31: Therapieergebnisse nach Therapiegruppen bei Infektion mit <i>M. malmoense</i> , <i>M. szulgai</i> und <i>M. simiae</i>	75
Tabelle 32: Therapieergebnisse bei Infektionen mit <i>M. shimoidei</i> , <i>M. celatum</i> , <i>M. gordonae</i> und <i>M. heckeshornense</i>	77
Tabelle 33: Indikationen und Therapieergebnisse bei chirurgischer Therapie	88

Tabelle 34: Inzidenz der pulmonalen Infektionen durch <i>M. tuberculosis</i> und NTM in Berlin	96
Tabelle 35: Prädisponierende Faktoren bei den erwachsenen Patienten	97
Tabelle 36: Klinische Symptome der erwachsenen Patienten.....	98
Tabelle 37: Röntgenbefunde der erwachsenen Patienten	99
Tabelle 38: Identifizierung: <i>M. avium</i> complex	100
Tabelle 39: Identifizierung: <i>M. xenopi</i>	101
Tabelle 40: Identifizierung: <i>M. kansasii</i>	102
Tabelle 41: Identifizierung: <i>M. malmoense</i>	103
Tabelle 42: Identifizierung: <i>M. szulgai</i>	104
Tabelle 43: Identifizierung: <i>M. simiae</i> , <i>M. celatum</i> , <i>M. gordonae</i> , <i>M. shimoidei</i> , <i>M. heckeshornense</i>	105
Tabelle 44: Identifizierung: <i>M. chelonae</i> und <i>M. abscessus</i>	106

Danksagungen

Herrn Prof. Dr. med. H. Mauch, Abteilungsleiter des Instituts für Mikrobiologie, Immunologie und Laboratoriumsmedizin der Zentralklinik Emil von Behring, Department Lungenklinik Heckeshorn, möchte ich für die fachliche Beratung und kritische Begleitung bei der Erstellung dieser Arbeit danken.

Herrn Dr. med. A. Roth danke ich für inhaltliche Anregungen und praktische Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Frau Sabine Scherer sei an dieser Stelle besonders gedankt für ihre geduldige Begleitung und ihren Einsatz bei der Textgestaltung und -bearbeitung sowie bei der Erstellung von Grafiken.