

4 Ergebnisse

4.1 Inzidenz der „nichttuberkulösen“ Mykobakterien

Im Institut für Mikrobiologie und Immunologie der Lungenklinik Heckeshorn wurden im Untersuchungszeitraum von August 1986 bis Ende 1998 insgesamt 103 klinisch relevante Infektionen durch „nichttuberkulöse“ Mykobakterien nachgewiesen. Davon waren **62 pulmonale Infektionen, 35 Lymphadenitiden und 6 granulomatöse Hauterkrankungen**. In Tabelle 2 wird die Anzahl der pulmonalen Infektionen durch die einzelnen „nichttuberkulösen“ Mykobakterienspezies im gesamten Untersuchungszeitraum dargestellt. Häufigste Erreger der pulmonalen Infektionen waren *M. avium* complex (20), *M. xenopi* (15) und *M. kansasii* (11), gefolgt von *M. szulgai* (4), *M. malmoense* (4), *M. chelonae* / *M. abscessus* (2) und *M. simiae* (2). Die übrigen Spezies *M. celatum*, *M. shimoidei*, *M. gordonae* und *M. heckeshornense* [100] wurden im Untersuchungszeitraum jeweils nur einmal als Krankheitserreger identifiziert. Der Anteil der „nichttuberkulösen“ Mykobakterien an allen pulmonalen Mykobakterien in der Lungenklinik Heckeshorn betrug 2,33%. Es ist eine Zunahme der „nichttuberkulösen“ pulmonalen Infektionen von durchschnittlich 4,1 Fällen pro Jahr in der ersten Hälfte des Untersuchungszeitraums gegenüber durchschnittlich 6 Fällen pro Jahr in der zweiten Hälfte zu verzeichnen (siehe Tabelle 3). Im selben Zeitraum wurden in der Lungenklinik Heckeshorn durchschnittlich jährlich etwa 200 pulmonale Tuberkulose-Neuerkrankungen diagnostiziert. Laut Angaben der Statistischen Jahrbücher für Berlin wurde in den westlichen Stadtteilen Berlins (dem Einzugsgebiet der Lungenklinik) ein Rückgang der Inzidenz der pulmonalen Tuberkulose von 791 auf 297 Fälle pro Jahr, bzw. der Rate von 4,2 auf 1,4 pro 10.000 Einwohner und Jahr beobachtet (siehe Tabelle 34 im Anhang).

Tabelle 2: Anzahl der pulmonalen Infektionen durch die verschiedenen „nichttuberkulösen“ Mykobakterienspezies

nachgewiesen im Institut für Mikrobiologie und Immunologie der Lungenklinik Berlin-Heckeshorn
8/1986 - 12/1998

Mykobakterien-Spezies	Pulmonale Infektionen	
	Anzahl	%
<i>M. avium</i> complex	20	32,3
<i>M. xenopi</i>	15	24,2
<i>M. kansasii</i>	11	17,7
<i>M. szulgai</i>	4	6,5
<i>M. malmoense</i>	4	6,5
<i>M. chelonae</i> / <i>M. abscessus</i>	2	3,2
<i>M. simiae</i>	2	3,2
<i>M. celatum</i>	1	1,6
<i>M. shimoidei</i>	1	1,6
<i>M. gordonae</i>	1	1,6
<i>M. heckeshornense</i> [100]	1	1,6
gesamt	62	100

Tabelle 3: Anzahl der pulmonalen Infektionen durch „nichttuberkulöse“ Mykobakterien und durch *M. tuberculosis* pro Jahr

nachgewiesen im Institut für Mikrobiologie und Immunologie der Lungenklinik Berlin-Heckeshorn
8/1986 - 12/1998

Spezies	<i>M. Tbc</i>	NTM	Anteil NTM (%) ¹	<i>M. avium</i> ²	<i>M. xenopi</i>	<i>M. kans.</i>	<i>M. szulgai</i>	<i>M. malm.</i>	<i>M. simiae</i>	<i>M. chel.</i> ³	andere
1986 ⁴	119	4	3,2	2	1	1	0	0	0	0	0
1987	213	4	1,8	0	0	2	0	0	1	1	0
1988	228	2	0,9	0	1	1	0	0	0	0	0
1989	204	3	1,4	1	1	1	0	0	0	0	0
1990	250	4	1,6	1	1	0	1	1	0	0	0
1991	234	2	0,8	0	1	0	0	1	0	0	0
1992	185	6	3,1	4	0	0	1	1	0	0	0
1993	192	6	3,0	0	3	1	0	0	0	1	<i>M. shimoidei</i>
1994	202	6	2,9	1	3 (1)	0	1	0	0	0	<i>M. heckesh.</i>
1995	283	4	1,4	1 (1)	1	1	1	0	0	0	0
1996	173	9	4,9	6	2 (1)	1	0	0	0	0	0
1997	186	6	3,1	2 (2)	1	2	0	0	0	0	<i>M. celatum</i>
1998	195	6	3,0	2 (1)	0	1	0	1	1	0	<i>M. gordonae</i>
gesamt	2664	62	2,33	20	15	11	4	4	2	2	4

1 prozentualer Anteil der „nichttuberkulösen“ Mykobakterien an allen pulmonalen Mykobakterien

2 *M. avium* complex

3 *M. chelonae* und *M. abscessus*

4 August bis Dezember 1986

(n) Anzahl der Patienten aus dem Ostteil Berlins

Tabelle 4 zeigt die Häufigkeit der Lymphadenopathien durch Infektion mit „nicht-tuberkulösen“ Mykobakterien pro Jahr. Auch bei den Lymphadenopathien war *M. avium* complex (29) der häufigste Erreger, *M. scrofulaceum* (3) und *M. malmoense* (3) folgten mit deutlich geringerer Häufigkeit. Lymphadenitiden wurden unverändert mit einer Häufigkeit von 3 - 4 pro Jahr nachgewiesen.

Tabelle 4: Anzahl der Lymphadenitiden durch „nichttuberkulöse“ Mykobakterien pro Jahr

nachgewiesen im Institut für Mikrobiologie und Immunologie der Lungenklinik Berlin-Heckeshorn
8/1986 - 2/1998

Spezies	NTM <i>gesamt</i>	<i>M. avium complex</i>	<i>M. scrofulaceum</i>	<i>M. malmoense</i>
1986	0	-	-	-
1987	3	2	1	-
1988	3	1	-	2
1989	3	2	1	-
1990	2	1	-	1
1991	3	3	-	-
1992	6	5	1	
1993	2	2	-	-
1994	4	4	-	-
1995	0	-	-	-
1996	3	3	-	-
1997	3	3	-	-
1998	3	3	-	-
gesamt	35	29	3	3

Im gesamten Untersuchungszeitraum wurde in 6 Fällen bei granulomatösen Hauterkrankungen in den eingesandten Probeexzisionen eine Infektion durch *M. marinum* nachgewiesen. Pro Jahr waren 0 bis 1 Fall zu verzeichnen (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Anzahl der granulomatösen Hautentzündungen durch *M. marinum*

nachgewiesen im Institut für Mikrobiologie und Immunologie der Lungenklinik Berlin-Heckeshorn
8/1986 - 12/1998

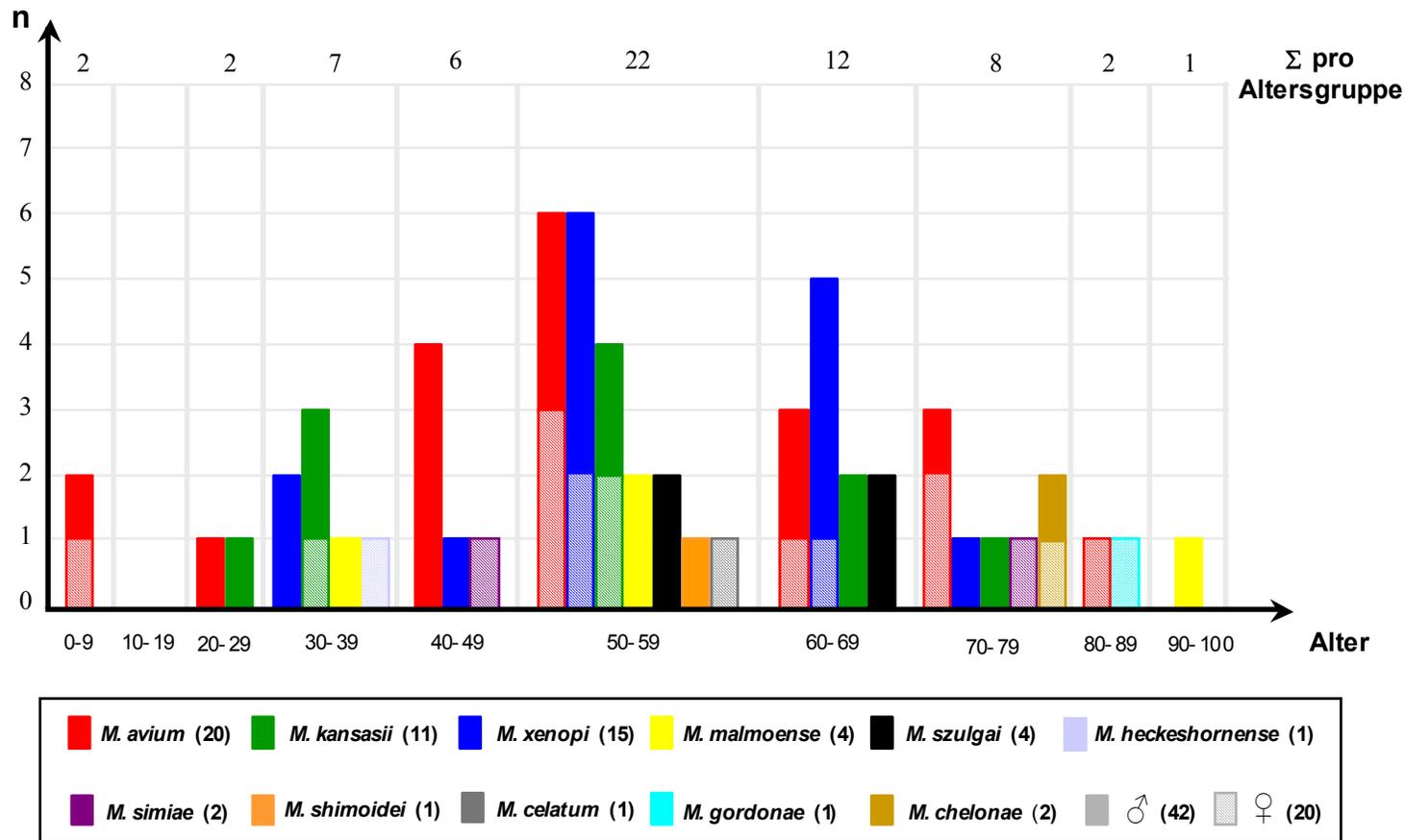
Spezies	<i>M. marinum</i>	Lokalisation des Granuloms
1990	1	Rechter Unterarm
1991	1	Linke Hand
1992	1	Fußrücken
1994	1	Daumen
1995	1	Haut PE ohne Angabe der Lokalisation
1997	1	Haut PE ohne Angabe der Lokalisation

4.2 Charakteristika und klinische Befunde der pulmonalen Mykobakteriosen

4.2.1 Verteilung nach Alter und Geschlecht

Von den 62 Patienten, die an einer pulmonalen Infektion erkrankten, waren 60 Erwachsene, davon 41 Männer (68%) und 19 Frauen (32%), sowie zwei Kinder. Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Erwachsenen lag bei 56,4 Jahren (27 - 92 Jahre), die Kinder waren 15 Monate und 5 Jahre alt. 9 Patienten (14,5%) erkrankten zwischen dem 20. und 39. Lebensjahr, 11 Patienten (18%) waren älter als 70 Jahre, davon 6 Männer und 5 Frauen. Abbildung 3 zeigt die Verteilung der Infektionen durch die verschiedenen Spezies auf die Geschlechter und Altersgruppen.

Abbildung 3:
Verteilung der pulmonalen Infektionen durch die verschiedenen „nichttuberkulösen“ Mykobakterienspezies nach Alter und Geschlecht



4.2.2 Prädisponierende Erkrankungen der erwachsenen Patienten

Bei den erwachsenen Patienten mit pulmonalen Infektionen wurden als häufigste prädisponierende Erkrankungen die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (55%) und das Emphysem (43%) gefunden; Zustand nach Tuberkulose (28%) und Bronchiektasen (13%) folgten vor malignen Erkrankungen (6%) (davon 2 Bronchial-Carcinome), *M. Bechterew* (5%) und chronisch interstitiellen Lungenerkrankungen (3%). Marasmus lag bei 2, Diabetes mellitus bei einem Patienten vor. Nikotinabusus wurde von 67%, Alkoholabusus von 27% der erwachsenen Patienten angegeben. Zwei erwachsene Patientinnen mit pulmonaler Infektion durch *M. avium* complex wiesen keine der klassischen prädisponierenden Erkrankungen auf und gaben weder Nikotin- noch Alkoholkonsum an (siehe Tabelle 35 im Anhang: Prädisponierende Faktoren bei den erwachsenen Patienten).

4.2.3 Klinische Symptome der erwachsenen Patienten

Husten war bei 75% der Patienten Symptom der pulmonalen Infektion, davon bei 60% mit Auswurf (11% mit Hämoptysen). 3 dieser Patienten waren gleichzeitig an einer bakteriellen Pneumonie erkrankt. Gewichtsverlust beklagten 38%, Fieber bestand bei 15%, subfebrile Temperaturen wurden bei 13% gemessen. Eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes gaben 15% an, Thoraxschmerzen 8% und Dyspnoe 6,5%. Eine pulmonale Infektion wurde bei 10% der Patienten zufällig bei Röntgen-Diagnostik aus einem anderen Grund entdeckt. Bei den verschiedenen Spezies wurden keine wesentlichen Unterschiede in der Symptomatik gefunden (siehe Tabelle 36 im Anhang: Klinische Symptome der erwachsenen Patienten).

4.2.4 Röntgenbefunde der erwachsenen Patienten

Der Typ der klassischen Infektion nach Miller et al. [81] (siehe 2.4) wurde bei 56 der 60 erwachsenen Patienten vorgefunden. In 37 Fällen (62%) wurde ein kavernöser Befund, in 19 Fällen (32%) eine Infiltration nachgewiesen. Die Infektion manifestierte sich bei mehr Dreiviertel der Patienten in den Oberlappen (bei 55% der Patienten vorwiegend im rechten, bei 21% im linken Oberlappen). Bei 2 Patienten lag ein beidseitiger kavernöser Befund, bei einem Patienten ein beidseitig infiltrativer Befund in den Oberlappen vor. Der Mittellappen war in 5 (8%) Fällen hauptsächlich betroffen (3x infiltrativ, 2x kavernös). Hinsichtlich der verschiedenen Spezies fiel eine unterschiedliche Verteilung der infiltrativen und kavernösen Befunde auf: *M. avium* complex 7 versus 8, *M. xenopi* 3 versus 12, *M. kansasii* 3 versus 8, *M. szulgai* 3 versus 1, *M. malmoense* 0 versus 4. Bei zwei Patientinnen mit einer Infektion durch *M. avium* wurde der nicht-klassische Typ mit nodulären disseminierten Verschattungen und Bronchiektasen ohne prädisponierende Erkrankungen nachgewiesen. Eine weitere Patientin wies bei *M.-avium*-Infektion und COLD einen disseminiert klein-kavernösen Befund auf. Und bei einer 74-jährigen Patientin mit Bronchiektasen, gastroösophagealem Reflux und Vorliegen einer Infektion durch *M. chelonae* fand sich das Bild einer disseminiert herdförmig konfluierenden Infiltration wie bei einer Aspirationspneumonie (siehe Tabelle 37 im Anhang: Röntgenbefunde der erwachsenen Patienten).

4.2.5 Klinische Befunde der Kinder

Fall 1: Bei einem 15 Monate alten Mädchen (SS, *M. avium*) wurde bei anhaltendem Husten ohne Fieber und Reduktion des Allgemeinbefindens ein Röntgenbild des Thorax angefertigt. Es zeigte sich eine Verbreiterung des rechten Hilus, eine Verziehung des Mediastinums, der Trachea und des Hauptbronchus. Bronchoskopisch konnte eine komplette Okklusion des

Bronchus intermedius durch die Perforation von Lymphknoten dargestellt werden. Mikroskopisch wurden weder im Bronchialsekret noch im Lymphknotenmaterial säurefeste Stäbchen nachgewiesen. 6 Wochen nach Einleitung einer tuberkulostatischen Therapie (Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid) zeigte sich bei unverändertem klinischen Befinden eine Verschlechterung des Röntgenbefundes mit zusätzlicher Verschattung des Mittellappens und von Teilen des rechten Unterlappens, die als Atelektasen gewertet wurden. Bei kulturellem Nachweis von *M. avium* im bronchoskopisch gewonnenen Lymphknotenmaterial wurde die Diagnose einer primär pulmonalen Infektion durch *M. avium* gestellt. Trotz intensiver Diagnostik fand sich kein Anhalt für prädisponierende Erkrankungen oder Immunsuppression [76].

Fall 2: Ein 5 4/12 Jahre alter Junge (GB, *M. avium*) wurde bei anhaltendem Husten und Fieber bis 40°C – trotz ambulant eingeleiteter antibiotischer Therapie – stationär aufgenommen und bei Verdacht auf rechtsseitige Hilus-Lymphknotentuberkulose aus einem auswärtigen Krankenhaus in die Lungenklinik Heckeshorn überwiesen. Seit 2 Monaten vor Aufnahme bestanden Blässe, Müdigkeit und Appetitlosigkeit, es war zu einem Gewichtsverlust von 2 kg gekommen. Entzündungszeichen wie CRP, BSG und Leukozytenzahl waren deutlich erhöht. Im Röntgenbild des Thorax und der Tomographie zeigten sich rechtsseitige Hiluslymphome und Infiltrate im rechten Mittellappen und im rechten posterioren Oberlappensegment. Bronchoskopisch zeigte sich eine Okklusion des Bronchus intermedius. Im bronchoskopisch gewonnenen Lymphknotenmaterial wurde kulturell *M. avium* nachgewiesen. Es wurde die Diagnose einer bronchopulmonalen Infektion durch *Mycobacterium avium* gestellt. Eine Immunsuppression konnte nicht nachgewiesen werden, es bestanden jedoch seit dem 7. Lebensmonat rezidivierende Bronchitiden [103].

4.3 Mikrobiologische Befunde

4.3.1 Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung und der Kultivierung

Die im Untersuchungszeitraum 1986 bis 1998 in der Lungenklinik Heckeshorn gestellten Diagnosen einer pulmonalen Infektion durch „nichttuberkulöse“ Mykobakterien wurden anhand der 1997 veröffentlichten diagnostischen Kriterien der American Thoracic Society (ATS) überprüft. Die ATS fordert – wie in Abbildung 2 gezeigt –, dass klinische, radiologische und bakteriologische Kriterien erfüllt sein müssen. Aufgrund der retrospektiven Datenerhebung konnte hinsichtlich der klinischen und radiologischen Kriterien die Dauer des Symptoms oder des Befundes nicht immer ermittelt werden. Dennoch wurde bei 62 Patienten die Diagnose als gesichert oder als sehr wahrscheinlich angesehen. In den folgenden Tabellen 6 - 11 werden die mikrobiologischen Befunde der einzelnen Patienten im Zusammenhang mit der klinischen Symptomatik und den radiologischen Befunden dargestellt.

4.3.1.1 *M. avium* complex

Bei 20 Patienten wurde die Diagnose einer pulmonalen Infektion mit *M. avium* complex als gesichert eingestuft (siehe Tabelle 6). Bei 50% der Patienten konnten mikroskopisch säurefeste Stäbchen im Sputum oder Bronchialsekret nachgewiesen werden.

Tabelle 6: Mikrobiologische, radiologische und klinische Befunde: *M. avium* complex

Pat.	Substrat	Mikroskopie ⁺	Kultur [*]	Röntgenstadium [©]	Klinik
AB	Sputum Br.-skop. Absg.	+ +	+ fl. +	B	Husten ↑
GB	Br.-skop. Absg. PE bronchial	neg neg	50 ++	A Ia	Husten ↑ Fieber
DB	Br.-skop. Absg.	3x neg	3x fl. +	A Ib	Husten ↑
PB	Sputum Sputum Br.-skop. Absg.	neg neg neg	++ fl. + fl. +	A IIa	produktiver Husten ↑
SC	Br.-skop. Absg.	4x neg	4x pos (5 - 40)	A Ia	nicht zu ermitteln
EC	Sputum Sputum Sputum Pleurapunktat	+++ +++ +++ neg	++ 35 8 2	A IIb	produktiver Husten ↑ AZ ↓
RD	Sputum Sputum Sputum	neg neg neg	++ ++ ++	B	Husten ↑ Fieber
JG	Sputum Sputum Sputum	+++ +++ +++	fl. + fl. + fl. +	A IIc	AZ ↓ wenig Husten
MH	Sputum Sputum Sputum	neg neg neg	++ ++ ++	A IIa	Husten ↑
GK	Br.-skop. Absg.	+++	++	A IIa	Dyspnoe, AZ ↓↓
HL	Sputum Sputum Sputum	+++ +++ +++	fl. + fl. + fl. +	A IIa	AZ ↓
AM	PE bronchial	neg	30	A IIa	AZ ↓ wenig Husten
HM	Sputum Sputum Sputum	+++ ++ +	20 3 neg	A IIb	produktiver Husten↑

⁺ **semiquantitative Bewertung der fluoreszenzmikroskopischen Befunde** (siehe Tabelle 1):

+ 4-9 säurefeste Stäbchen / Ausstrich: ++ 5-49/10 Gesichtsfelder

+++ 5-49/1 Gesichtsfeld: +++++ ≥ 50/1 Gesichtsfeld:

^{*} **semiquantitative Bewertung der Kolonienanzahl auf festen Kulturmedien**

(a) weniger als 50 Kolonien/Nährboden: aktuelle Zahl (b) 50-100 Kolonien: + (c) > 100: ++

[©] **Röntgenstadien siehe 3.3, Seite 20**

fl. +: Flüssigkultur positiv

Fortsetzung der Tabelle auf der folgenden Seite.

Tabelle 6 (Forts.): Mikrobiologische, radiologische und klinische Befunde: *M. avium* complex

Pat.	Substrat	Mikroskopie ⁺	Kultur [*]	Röntgen stadium [©]	Klinik
KM †	Br.-skop. Absg. Bürste	(+) (+)	fl. + fl. +	AIIa	produktiver Husten ↑
JN	Sputum Sputum Br.-skop. Absg.	neg neg neg	10 fl. + fl. +	AIa	produktiver Husten ↑ Dyspnoe
TS	Sputum Sputum Br.-skop. Absg.	+ ++ ++	fl. + fl. + fl. +	AIa	Keine Angaben
KS	Sputum Br.-skop. Absg.	neg +++	30 ++	AIa	Fieber AZ ↓
ES	Sputum Br.-skop. Absg. Br.-skop. Absg.	+++ +++ +	++ fl. + ++	AIa	Husten ↑ AZ ↓
JS	3x transthorakale PE	neg neg neg	+ + ++	AIb	Hämoptysen
SS	Br.-skop. Absg. PE bronchial	neg neg	fl. + 10	AIb	Husten Nachtschweiß

⁺ semiquantitative Bewertung der fluoreszenzmikroskopischen Befunde (siehe Tabelle 1):

+ 4-9 säurefeste Stäbchen / Ausstrich: ++ 5-49/10 Gesichtsfelder

+++ 5-49/1 Gesichtsfeld +++++ ≥ 50/1 Gesichtsfeld:

^{*} semiquantitative Bewertung der Kolonienanzahl auf festen Kulturmedien

(a) weniger als 50 Kolonien/Nährboden: aktuelle Zahl (b) 50-100 Kolonien: + (c) > 100: ++

© Röntgenstadien siehe 3.3, Seite 20

fl. +: Flüssigkultur positiv

† histologisch: epitheloidzellige Granulomatose

4.3.1.2 *M. xenopi*

Bei 13 der 15 Patienten mit einer pulmonalen Infektion durch *M. xenopi* (siehe Tabelle 7) waren die bakteriologischen und radiologischen Diagnosekriterien der ATS vollständig, die klinischen Kriterien weitestgehend erfüllt. In den Fällen KP und WSo sind die Erreger zwar nicht in der geforderten Anzahl nachgewiesen worden, angesichts der Begleiterkrankungen (Zustand nach Tuberkulose und *M. Bechterew*) und der Ausdehnung des röntgenologischen Befundes (jeweils mit multiplen Kavernen) ist die Diagnose dennoch als sehr wahrscheinlich anzusehen. Bei 53,3% der Patienten waren Sputum oder Bronchialsekret mikroskopisch positiv. Bei 6 der 15 Patienten wurde die Diagnose postoperativ im Resektat bestätigt.

Tabelle 7: Mikrobiologische, radiologische und klinische Befunde: *M. xenopi*

Pat.	Substrat	Mikroskopie ⁺	Kultur [*]	Röntgenstadium [©]	Klinik
RB	Sputum Sputum Br.-skop. Absg.	+++ (+) (+)	fl. + fl. + fl. +	AIa	Fieber AZ ↓
EB	Sputum Sputum Sputum	neg (+) +	+ 20 +	AIIa	produktiver Husten ↑
CE	Abstr. Kaverne Sputum	++++ neg	fl. + fl. +	AIIa	Rezidivierend Spontanpneu
HG	Sputum Sputum Sputum	++++ +++ (+)	++ ++ +	AIb	AZ ↓
MH	Sputum Abstr. OL re	neg ++++	40 ++	AIIb	Keine spez. Symptomatik
HK	Sputum Br.-skop. Absg. Bürste	neg neg neg	10 10 10	AIIb	Husten ↑ AZ ↓
GM	3x Sputum Br.-skop. Absg.	3x neg 3x neg	3x fl. + 3x fl. +	AIIa	produktiver Husten, AZ ↓
KP ‡	Br.-skop. Absg.	(+)	+	AIIa	Fieber AZ ↓
US	Sputum Br.-skop. Absg.	+++ ++	++ 15	AIIb	produktiver Husten
RS †	Br.-skop. Absg. PE OL rechts	neg ++	4 fl. +	AIIa	produktiver Husten, AZ ↓
MS	PE Zyste	neg	12	AIIa	Schmerzen re thorakal
JS †	Keil OL links	+++	fl. +	AIIa	Husten Fieber
WS †	Keil ML re	++++	30	AIa	Keine spez. Symptomatik
WSo ‡	Sputum Br.-skop. Absg.	(+) neg	1 +	AIIb	produktiver Husten
WW	Sputum Br.-skop. Absg.	++ +++	30 ++	AIIa	produktiver Husten

⁺ **semiquantitative Bewertung der fluoreszenzmikroskopischen Befunde** (siehe Tabelle 1):

+ 4-9 säurefeste Stäbchen / Ausstrich: ++ 5-49/10 Gesichtsfelder

+++ 5-49/1 Gesichtsfeld: ++++ ≥ 50/1 Gesichtsfeld:

^{*} **semiquantitative Bewertung der Kolonienanzahl auf festen Kulturmedien**

(a) weniger als 50 Kolonien/Nährboden: aktuelle Zahl (b) 50-100 Kolonien: + (c) > 100: ++

[©] **Röntgenstadien siehe 3.3, Seite 20**

fl. +: Flüssigkultur positiv

‡ Diagnose entspricht nicht ATS-Kriterien, ist aufgrund der Klinik und des Rö-Befundes sehr wahrscheinlich

† histologisch: epitheloidzellige Granulomatose

4.3.1.3 *M. kansasii*Tabelle 8: Mikrobiologische, radiologische und klinische Befunde: *M. kansasii*

Pat.	Substrat	Mikroskopie ⁺	Kultur [*]	Röntgenstadium [©]	Klinik
PC	Sputum	++++	39	AIa	Dyspnoe ↑
	Sputum	++++	49		
	Sputum	+++	26		
HD ‡	Sputum	neg	1	AIIa	Husten AZ ↓
	Br.-skop. Absg.	neg	14		
EF	Sputum	++++	++	AIa	Dyspnoe ↑
	Sputum	+++	++		
	Sputum	+++	++		
JF †	PE Oberlappen	+	fl. +	AIa	Husten
HH	Sputum	+++	20	AIIb	Dyspnoe ↑ Husten
	Sputum	+++	16		
	Sputum	+++	7		
MH	Sputum	++++	8	AIIa	Schmerzen tho- rakal rechts
	Sputum	neg	fl. +		
KL	Sputum	pos	pos	AIIb	Dyspnoe ↑ produktiver Husten
	Br.-skop. Absg.	pos	pos §		
	Sputum	neg	1		
SL	Br.-skop. Absg.	neg	fl. +	AIIa	Keine Angaben
	Br.-skop. Absg.	neg	40 §		
EM	Sputum	+++	100	AIIb	produktiver Husten AZ ↓
	Sputum	+++	18		
	Sputum	+++	13		
GP ‡	Sputum	neg	5	AIa	Husten
	Br.-skop. Absg.	neg	30		
HR	Sputum	+++	+	AIa	Dyspnoe ↑ produktiver Husten, AZ ↓
	Sputum	+++	35		
	Sputum	+++	11		

⁺ **semiquantitative Bewertung der fluoreszenzmikroskopischen Befunde** (siehe Tabelle 1):

+ 4-9 säurefeste Stäbchen / Ausstrich: ++ 5-49/10 Gesichtsfelder

+++ 5-49/1 Gesichtsfeld: ++++ ≥ 50/1 Gesichtsfeld:

^{*} **semiquantitative Bewertung der Kolonienanzahl auf festen Kulturmedien**

(a) weniger als 50 Kolonien/Nährboden: aktuelle Zahl (b) 50-100 Kolonien: + (c) > 100: ++

© **Röntgenstadien siehe 3.3, Seite 20**

fl. +: Flüssigkultur positiv

‡ Diagnose entspricht nicht ATS-Kriterien, ist jedoch sehr wahrscheinlich (siehe Text)

† histologisch: epitheloidzellige Granulomatose

§ nicht quantifizierte Befunde aus zuweisendem Krankenhaus

§ Diagnose ambulant gesichert, Patient hat keine Akteneinsicht gewährt.

Bei den pulmonalen Mykobakteriosen durch *M. kansasii* (siehe Tabelle 8) wurden die Diagnose in 9 von 11 Fällen als gesichert angesehen. Bei den Patienten (HD und GP) ist die Diagnose pulmonale Mykobakteriose sehr wahrscheinlich, Begleiterkrankungen (Anorexia nervo-

sa und Morbus Hodgkin) sowie die Ausdehnung der röntgenologischen Befunde (Rundherd und Infiltrate) sprachen für die Diagnosestellung. Bei 64% der Fälle ließen sich mikroskopisch säurefeste Stäbchen nachweisen. In einem Fall wurde die Diagnose postoperativ gestellt.

4.3.1.4 Weitere langsam wachsende Mykobakterien

Tabelle 9: Mikrobiologische, radiologische u. klinische Befunde: *M. malmoense* und *M. szulgai*

Pat.	Substrat	Mikroskopie ⁺	Kultur [*]	Röntgenstadium [©]	Klinik
<i>M. malmoense</i>					
HB	Sputum	+++	++	AIIa	produktiver Husten, AZ ↓
	Sputum	+++	fl. +		
OK	Sputum	++++	fl. +	AIIa	persistierender Husten
	Sputum	++++	fl. +		
	Sputum	++++	fl. +		
AS	Sputum	++++	++	AIIa	produktiver Husten AZ ↓
	Sputum	+++	++		
	Sputum	+++	10		
HM	Sputum	+++	neg	AIIa	produktiver Husten Dyspnoe
	Sputum	+++	5		
	Sputum	++	fl. +		
<i>M. szulgai</i>					
JB	Sputum	+++	++	AIIb	produktiver Husten Fieber, AZ ↓
	Sputum	+++	++		
	Sputum	++++	++		
WG	PE OL Spitze rechts	+	fl. +	A Ia	AZ ↓ wenig Husten
DK	Sputum	Keine Angaben	pos [§]	A Ia	produktiver Husten
	Sputum		pos		
	Sputum		pos		
HJS	Sputum	++	+	AIIa	persistierend produktiver Husten, AZ ↓
	Sputum	++	++		
	Sputum	+++	40		

⁺ **semiquantitative Bewertung der fluoreszenzmikroskopischen Befunde** (siehe Tabelle 1):

+ 4-9 säurefeste Stäbchen / Ausstrich: ++ 5-49/10 Gesichtsfelder

+++ 5-49/1 Gesichtsfeld: +++++ ≥ 50/1 Gesichtsfeld:

^{*} **semiquantitative Bewertung der Kolonienanzahl auf festen Kulturmedien**

(a) weniger als 50 Kolonien/Nährboden: aktuelle Zahl (b) 50-100 Kolonien: + (c) > 100: ++

© **Röntgenstadien siehe 3.3, Seite 20**

fl. +: Flüssigkultur positiv

§ nicht quantifizierte Befunde bei ambulanter Diagnostik

Bei allen Patienten mit pulmonaler Mykobakteriose mit *M. malmoense* und mit *M. szulgai* (siehe Tabelle 9) waren die Diagnosekriterien der ATS vollständig erfüllt. In allen 4 Fällen einer Infektion mit *M. malmoense* und bei 2 der 4 Fälle mit *M. szulgai* wurden mikroskopisch säurefeste Stäbchen in großer Anzahl nachgewiesen.

Die zur Diagnose weisenden Befunde bei den übrigen pulmonalen Infektionen durch langsam wachsende „nichttuberkulöse“ Mykobakterien werden in der Tabelle 10 dargestellt. Die ATS-Kriterien wurden in allen Fällen erfüllt.

Tabelle 10: Mikrobiologische, radiologische u. klinische Befunde: weitere langsame wachsende „nichttuberkulöse“ Mykobakterien

Pat.	Substrat	Mikroskopie ⁺	Kultur [*]	Röntgenstadium [©]	Klinik
<i>M. simiae</i>					
UH	Sputum	++++	++	AIIb	AZ ↓, produktiver Husten
	Sputm Br.-skop. Absg.	neg +	fl. + neg		
CH	Br.-skop. Absg.	neg	30	AIa	AZ ↓
	Bürste	neg	fl. +		
	Br.-skop. Absg.	++	fl. +		
<i>m. celatum</i>					
HW	Sputum	+++	++	AIIa	produktiver Husten
	Sputum	+++	++		
	Sputum	+++	fl. +		
<i>M. gordonae</i>					
MA	Br.-skop. Absg.	neg	+	AIa	AZ ↓, persistierender Husten
	Br.-skop. Absg.	+++	fl. +		
	Br.-skop. Absg.	neg	5		
<i>M. shimoidei</i>					
PM [†]	Abstrich re OL	neg	30	AIa	Husten
<i>M. heckeshornense</i>					
PR	Sputum	+++	++	AIIa	AZ ↓, persistierender Husten
	Sputum	+++	++		
	Sputum	++	fl. +		

⁺ **semiquantitative Bewertung der fluoreszenzmikroskopischen Befunde** (siehe Tabelle 1):

+ 4-9 säurefeste Stäbchen / Ausstrich: ++ 5-49/10 Gesichtsfelder

+++ 5-49/1 Gesichtsfeld: +++++ ≥ 50/1 Gesichtsfeld:

^{*} **semiquantitative Bewertung der Kolonienanzahl auf festen Kulturmedien**

(a) weniger als 50 Kolonien/Nährboden: aktuelle Zahl (b) 50-100 Kolonien: + (c) > 100: ++

[©] **Röntgenstadien siehe 3.3, Seite 20**

fl. +: Flüssigkultur positiv

[†] histologisch: epitheloidzellige Granulomatose

4.3.1.5 Schnell wachsende Mykobakterienspezies

Die folgende Tabelle 11 zeigt die Befunde bei 2 pulmonalen Infektionen mit dem schnell wachsenden Mykobakterium *M. chelonae*. Die ATS-Kriterien waren in beiden Fällen erfüllt.

Tabelle 11: Mikrobiologische, radiologische u. klinische Befunde: *M. chelonae* / *M. abscessus*

Pat.	Substrat	Mikroskopie ⁺	Kultur [*]	Röntgenstadium [©]	Klinik
<i>M. chelonae</i>					
EK	Sputum	++	20	C	wenig produktiver Husten, AZ ↓
	Sputm	+	1		
	Br.-skop. Absg.	neg	+		
KZ	Sputum	+	fl. +	C	Dyspnoe AZ ↓
	Sputm	++	neg		
	Trachealwasser	+	fl. +		

Legende siehe Tabellen 6 - 10

4.3.2 Identifizierung und Empfindlichkeitsprüfung

Die Ergebnisse der Identifizierung der Mykobakterien-Spezies nach biochemischen Merkmalen und mittels DNA-Sequenzierung sind in den Tabellen 38 - 44 (im Anhang) aufgeführt. Die Ergebnisse der Empfindlichkeitsprüfung werden in den folgenden Tabellen dargestellt.

4.3.3 *M. avium* complex

In der Tabelle 12 werden die Ergebnisse der Empfindlichkeitsprüfung für *M. avium* complex dargestellt. Für Clarithromycin bestand *In-vitro*-Empfindlichkeit bei 94%, für Clofazimin bei 93%, für Rifabutin bei 87%, für Prothionamid und Cycloserin für 75% und für Rifampicin bei 30% der untersuchten Stämme. Alle Stämme waren resistent gegenüber EMB.

Tabelle 12: *In-vitro*-Empfindlichkeit: *M. avium* complex

Pat.:	AB	GB	DB*	PB	SC	EC	RD	JG	MH	GK	HL	AM	HM	KM	JN*	TS	KS	ES*	JS	SS	gesamt			sensibel ⁺ (%)
																					R	I	S	
Cla	S	I	S	I	S	-	S	R	I	-	S	S	-	S	S	S	S	S	-	S	1	3	12	94
RMP	R	R	R	R	S	I	R	R	R	I	I	R	I	R	R	R	R	R	I	R	14	5	1	30
Rfb	S	S	S	S	S	-	R	S	S	-	S	R	-	S	S	S	S	-	-	2	-	13	87	
EMB	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	20	-	-	0
SM	R	R	R	R	S	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	19	-	1	5
INH	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	20	-	-	0
Cip	R	R	R	R	I	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	19	1	-	5
PTH	S	S	S	S	I	S	R	R	I	I	S	S	R	R	S	S	S	R	S	S	5	3	12	75
Cyc	R	S	S	S	S	S	I	S	S	S	S	S	S	R	S	S	R	R	S	R	5	1	14	75
Clo	S	S	S	S	I	-	S	S	S	-	S	S	-	S	S	S	S	R	-	-	1	1	13	93
SMX	I	R	-	-	-	S	-	-	-	S	-	-	S	-	-	-	-	S	-	1	1	4	83	
Amk	I	I	I	I	I	S	R	I	R	R	I	R	R	I	I	R	I	I	R	-	7	11	1	63
PZA	R	R	R	R	-	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	20	-	-	0
PAS	R	-	-	-	-	R	R	-	-	R	-	-	R	-	-	-	-	-	R	-	6	-	-	0
TC	R	-	-	-	-	I	-	-	-	R	-	-	R	-	-	-	-	-	R	-	4	1	-	20
CM	-	-	-	-	-	S	-	-	-	R	-	-	R	-	-	-	-	-	R	-	3	-	1	25

* *M. intracellulare*

S: sensibel

I: intermediär

R: resistent

⁺zusammengefasst: alle Stämme sensibel oder intermediär

Amk Amikacin – Cip Ciprofloxacin – Cla Clarithromycin – Clo Clofazimin – CM Capreomycin – Cyc Cycloserin – EMB Ethambutol –

INH Isoniazid – PTH Prothionamid – PZA Pyrazinamid – Rfb Rifabutin – RMP Rifampicin – Rox Roxithromycin – SM Streptomycin – SMX Sulfamethoxazol –

TC Tetracyclin

4.3.4 *M. xenopi*

Tabelle 13 stellt die Ergebnisse der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung für *M. xenopi* dar. Alle 15 *M. xenopi*-Stämme waren *in vitro* sensibel für Rifampicin, Streptomycin und Ciprofloxacin, 5 von 5 untersuchten Stämmen für Clarithromycin und Rifabutin, 14 (93%) für PTH, 8 (53%) für Isoniazid und Ethambutol.

Tabelle 13: *In-vitro*-Empfindlichkeit: *M. xenopi*

Patienten:	RB	EB	CE	HG	MH	HK	GM	KP	US	RS	MS	JS	WS	WSo	WW	gesamt			sensibel ⁺ (%)
																R	I	S	
Rifampicin	S	S	S	I	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-	1	14	100
Ethambutol	R	S	R	R	S	R	S	R	S	R	S	S	S	R	S	7	-	8	53
Isoniazid	I	R	R	R	R	R	R	I	R	I	I	I	I	I	I	7	8	-	53
Streptomycin	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-	-	15	100
Ciprofloxacin	S	S	S	S	I	I	I	S	I	I	S	I	S	S	S	-	6	9	100
Prothionamid	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	1	-	14	93
Clarithromycin	S	-	S	-	-	S	-	S	-	-	-	-	-	S	-	-	-	5	100
Sulfamethoxazol	S	-	S	S	-	S	-	-	-	-	S	-	S	-	S	-	-	7	100
Cycloserin	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-	-	15	100
Amikacin	S	-	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-	-	14	100
Rifabutin	S	-	S	-	-	S	-	S	-	-	-	-	-	S	-	-	-	5	100
Clofazimin	-	-	S	-	-	S	-	S	-	-	-	-	-	S	-	-	-	4	100
Pyrazinamid	R	R	R	I	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	-	13	1	-	7
PAS	-	S	R	R	-	-	-	-	-	-	-	-	S	-	S	2	-	3	60
Tetracyclin	R	-	-	R	-	S	-	-	-	-	S	-	R	-	R	4	-	2	33

S: sensibel

I: intermediär

R: resistent

⁺zusammengefasst: alle Stämme sensibel oder intermediär

Legende siehe Tabelle 12

4.3.5 *M. kansasii*

M. kansasii war der sensibelste Keim. Tabelle 14 stellt die Ergebnisse der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung dar. Alle *M. kansasii*-Stämme von 11 Patienten waren *in vitro* sensibel für Ethambutol und Prothionamid, 10 von 11 für Rifampicin, sowie 5 der 5 untersuchten Stämme für Clarithromycin und Rifabutin. Gegenüber Isoniazid waren 10 von 11 resistent.

Tabelle 14: *In-vitro*-Empfindlichkeit: *M. kansasii*

Pat.:	PC	HD	EF	JF	HH	MH	KL	SL	EM	GP	HR	gesamt			sensibel ⁺ (%)
												R	I	S	
RMP	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	1	-	10	91
EMB	I	I	S	S	S	S	S	S	S	S	S	0	2	9	100
INH	R	R	R	R	R	S	R	R	R	R	R	10	-	1	9
SM	R	R	R	R	R	R	R	R	I	R	R	10	1	-	9
Cip	R	R	I	-	S	-	I	S	R	R	R	5	2	2	44
PTH	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-	-	11	100
Cl	-	-	S	S	S	-	S	S	-	-	-	-	-	5	100
SMX	S	S	-	-	-	S	-	-	S	-	S	-	-	5	100
Cyc	S	S	S	S	S	-	S	S	S	S	S	-	-	10	100
Amk	R	R	S	I	S	I	S	S	I	S	R	3	3	5	73
Rfb	-	-	S	S	S	-	S	S	-	-	-	-	-	5	100
Clo	-	-	S	S	S	-	-	S	-	-	-	-	-	4	100
PAS	R	R	R	-	-	-	-	-	R	R	R	5	-	-	0
TC	R	R	-	-	-	-	-	-	R	-	R	4	-	-	0
PZA	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	11	-	-	0

S: sensibel I: intermediär R: resistent ⁺zusammengefasst: alle Stämme sensibel oder intermediär
Legende siehe Tabelle 12

4.3.6 *M. malmoense*

Tabelle 15 stellt die Ergebnisse der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung für *M. malmoense* dar. Bei *M. malmoense*-Stämmen von 4 Patienten wurde *In-vitro*-Empfindlichkeit für Rifampicin, Prothionamid, Ciprofloxacin, Rifabutin, Clarithromycin und Amikacin nachgewiesen. Gegenüber Ethambutol waren 2 von 4 Stämmen resistent.

4.3.7 *M. szulgai*

Tabelle 16 stellt die Ergebnisse der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung für *M. szulgai* dar. Alle untersuchten *M. szulgai*-Stämme zeigten *In-vitro*-Empfindlichkeit für Ethambutol, Rifampicin, Clarithromycin und Amikacin. Gegenüber Isoniazid und Pyrazinamid waren sie resistent.

Tabelle 15: In-vitro-Empfindlichkeit: *M. malmoense*

Patienten:	HB	OK	HM	AS	gesamt			sensibel ⁺ (%)
					R	I	S	
Rifampicin	S	S	S	S	-	-	4	100
Ethambutol	R	R	S	S	2	-	2	50
Isoniazid	R	R	R	R	4	-	-	0
Streptomycin	S	R	S	S	1	-	3	75
Ciprofloxacin	I	S	I	S	-	2	2	100
Prothionamid	S	S	S	S	-	-	4	100
Clarithromycin	S	S	S	-	-	-	3	100
Sulfamethoxazol	R	-	S	S	1	-	2	66,6
Cycloserin	R	R	R	-	3			0
Amikacin	S	S	S	S	-	-	4	100
Rifabutin	S	S	S	-	-	-	3	100
Clofazimin	S	S	S	-	-	-	3	100
Tetracyclin	R	-	R	-	2	-	-	0
Pyrazinamid	R	R	R	S	3	-	1	25

S: sensibel I: intermediär R: resistent

⁺zusammengefasst: alle Stämme sensibel oder intermediär

Legende siehe Tabelle 12

Tabelle 16: In-vitro-Empfindlichkeit: *M. szulgai*

Patienten:	JB	WG	DK	HJS	gesamt			sensibel ⁺ (%)
					R	I	S	
Rifampicin	S	S	S	S	-	-	4	100
Ethambutol	S	S	I	S	-	1	3	100
Isoniazid	R	R	R	R	4	-	-	0
Streptomycin	S	R	R	I	2	1	1	50
Ciprofloxacin	-	I	R	R	2	1	-	33,3
Prothionamid	R	S	S	R	2	-	2	50
Clarithromycin	-	S	S	S	-	-	3	100
Sulfamethoxazol	S	-	-	S	-	-	2	50
Cycloserin	I	R	R	R	3	1	-	25
Amikacin	S	S	S	S	-	-	4	100
Rifabutin	-	-	S	-	-	-	1	100
Clofazimin	-	-	S	-	-	-	1	100
Tetracyclin	-	-	-	R	1	-	-	0
Pyrazinamid	R	R	R	R	4	-	-	0

S: sensibel I: intermediär R: resistent

⁺zusammengefasst: alle Stämme sensibel oder intermediär

Legende siehe Tabelle 12

4.3.8 Weitere langsam wachsende Mykobakterien

Die folgende Tabelle 17 zeigt die Ergebnisse der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung für die seltenen langsam wachsenden Mykobakterien *M. simiae*, *M. celatum*, *M. gordonae*, *M. shimoidei*, *M. heckeshornense*.

Tabelle 17: *In-vitro*-Empfindlichkeit: *M. simiae*, *M. celatum*, *M. gordonae*, *M. shimoidei*, *M. heckeshornense*

Spezies:	<i>M. simiae</i>		<i>M. celatum</i>	<i>M. gordonae</i>	<i>M. shimoidei</i>	<i>M. heckeshornense</i>
Patienten:	UH	CH	HW	MA	PM	PR
Rifampicin	R	R	R	R	S	S
Ethambutol	R	R	S	R	S	S
Isoniazid	R	R	R	R	R	R
Streptomycin	R	R	S	R	S	S
Ciprofloxacin	I	S	S	I	I	I
Prothionamid	I	S	S	R	S	S
Clarithromycin	S	R	S	S	-	S
Sulfamethoxazol	S	-	-	R	S	S
Cycloserin	S	S	S	R	S	S
Amikacin	S	R	S	I	S	S
Rifabutin	I	R	R	I	-	S
Clofazimin	S	I	R	I	S	S
Tetracyclin	R	-	-	-	-	R
Pyrazinamid	S	R	R	R	R	R
PAS	R	-	-	-	S	-

S: sensibel I: intermediär R: resistent
 Legende siehe Tabelle 12

4.3.9 Schnell wachsende Mykobakterien: *M. chelonae* und *M. abscessus*

Die folgende Tabelle 18 zeigt die Ergebnisse der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung für die schnell wachsenden Mykobakterien *M. chelonae* und *M. abscessus*. Alle drei untersuchten Stämme waren resistent gegen die klassischen Antituberkulotika. Für Ciprofloxacin wurde in 2 von 3 Fällen, für Clarithromycin in einem von zwei Fällen Empfindlichkeit nachgewiesen. Für Amikacin bestand zweimal, für Imipenem, Gentamycin und Tobramycin je einmal Empfindlichkeit.

Tabelle 18: *In-vitro*-Empfindlichkeit: *M. chelonae* und *M. abscessus*

Spezies	<i>M. abscessus</i>		<i>M. chelonae</i>	gesamt			sensibel ⁺ (%)
	Patienten: LH*	KZ	EK	R	I	S	
Rifampicin	R	R	R	3	-	-	0
Ethambutol	-	R	R	2	-	-	0
Isoniazid	-	R	R	2	-	-	0
Streptomycin	-	R	R	2	-	-	0
Ciprofloxacin	I	S	R	1	1	1	66,6
Prothionamid	-	R	R	2	-	-	0
Clarithromycin	S	-	R	1	-	1	50
Sulfamethoxazol	-	R	R	2	-	-	0
Amikacin	-	S	S	-	-	2	100
Rifabutin	-	-	R	1	-	-	0
Clofazimin	-	-	R	1	-	-	0
PAS	-	R	R	2	-	-	0
Pyrazinamid	-	R	R	2	-	-	0
Gentamycin	I	-	R	1	1	-	50
Tobramycin	I	-	R	1	1	-	50
Tetracyclin	-	R	R	2	-	-	0
Doxycyclin	-	R	R	2	-	-	0
Cefoxitin	-	-	S	-	-	1	100
Imipenem	S	-	I	-	1	1	100

S: sensibel I: intermediär R: resistent

⁺zusammengefasst: alle Stämme sensibel oder intermediär

* Diagnose nicht gesichert

Legende siehe Tabelle 12

4.4 Ergebnisse der Therapie

4.4.1 *M. avium* complex

4.4.1.1 *M.-avium*-Infektionen bei erwachsenen Patienten

Von 18 erwachsenen Patienten, bei denen eine pulmonale Infektion mit *M. avium* complex nachgewiesen wurde, konnten 11 im Verlauf beobachtet werden. 7 der 18 Patienten konnten hinsichtlich der Therapieergebnisse nicht beurteilt werden. Zwei von ihnen sind vor Diagnosestellung verstorben, eine hochbetagte Patientin ist wegen geringer Symptomatik und bei gleichzeitig bestehender Tumorerkrankung nicht behandelt worden, ein Patient ist unter Therapie aus einem anderen Grund verstorben, ein Patient hat unmittelbar nach Diagnosestellung das Land verlassen und zwei Patienten, bei denen eine Oberlappenresektion durchgeführt worden war, konnten nach Entlassung nicht aufgefunden werden.

In Tabelle 19 werden Therapie und Verlauf der erwachsenen Patienten mit *M.-avium*-Infektionen dargestellt, die klinischen Befunde wurden im Abschnitt 4.2 beschrieben. 10 der 11 Patienten wurden allein medikamentös behandelt, bei einem wurde zusätzlich eine Pleuradrainage durchgeführt. Von den 11 medikamentös behandelten Patienten erhielten 8 bei *In-vitro*-Empfindlichkeit für Clarithromycin eine Clarithromycin-haltige Dreifach- bzw. Vierfachkombinationstherapie. Ein Patient (JG) erhielt bei Resistenz für Clarithromycin ein resistenzgerechtes Alternativschema. Bei 2 Patienten wurde (vor 1990, d. h. vor Einführung des Clarithromycins) eine resistenzgerechte Vierfach- bzw. Siebenfachkombinationstherapie durchgeführt (HM und EC). Rifabutin oder Rifampicin wurden bis auf eine Ausnahme (RD Multiresistenz und multiple Medikamentenunverträglichkeiten) nur bei *In-vitro*-Empfindlichkeit eingesetzt. Ethambutol wurde auch bei *In-vitro*-Resistenz aufgrund seiner bekannten Schlüsselfunktion bei der Durchdringung der Zellwand der Mykobakterien in die Therapiekombinationen aufgenommen (siehe Diskussion 5.3.1 [31; 63]). Ciprofloxacin wurde trotz *In-vitro*-Resistenz bei Multiresistenz in 2 Fällen eingesetzt. Alle anderen Substanzen wurden nur bei *In-vitro*-Empfindlichkeit in die Therapiekombination aufgenommen.

Alle 11 Patienten sprachen auf die eingesetzte Therapiekombination mit Sputumkonversion innerhalb von 1 - 3 Monaten, Remission des röntgenologischen Befundes und klinischer Besserung an. Bei 9 von ihnen wurde die Therapie wie geplant über 6 bis 24 Monate (im Mittel 12 Monate) durchgeführt und eine komplette Remission erzielt. In einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 21,5 (5 - 40) Monaten wurde kein Rezidiv festgestellt. Zwei Patientinnen wurden bei geringer Symptomatik und Medikamentenunverträglichkeit nur zwei bzw. drei Monate lang behandelt. Nach kurzfristigem Behandlungserfolg wurde bei einer Patientin nach 3 Jahren ein Rezidiv, bei der anderen nach 3,5 Jahren eine Kolonisation mit unverändertem Röntgenbefund nachgewiesen.

Bei dem einzigen Patienten mit Pleuraerguss wurde zusätzlich zu einer resistenzgerechten Therapie eine Pleuradrainage durchgeführt. 12 Monate nach Abschluss der Behandlung war der Patient rezidivfrei.

Tabelle 19: Pulmonale Infektionen mit *M. avium* complex bei erwachsenen Patienten: Röntgenstadium, Therapie und Verlauf

Pat.:	Röntgenstadium	Therapie			Ergebnisse			Follow up (Monate)
		Beginn	Medikamente (<i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit)	Dauer (Monate)	Sputumkonvers. (Monate)	Röntgen Remission	Rezidiv	
Clarithromycin plus Ethambutol und Rifampicin / Rifabutin (ATS-Empfehlung)								
ES*	AIa	1996	Cla(S) EMB(R) Rfb(S)	2	2	ja	ja	36
ES ¹	AIa	4/2000	Cla(I) EMB(R) Rfb(I)	4	n.d.	nein klin Besserg.	nein	4
DB*	AIIb	1998	Cla(S) EMB(R) RMP(R) PTH(S) Cla(S) EMB(R) Rfb(S)	3 3	-	ja	nein	20
PB	AIIa	1997	Cla(I) EMB(R) Rfb(S)	9	2	ja	nein	40
RD	B	1995	Cla(S) EMB(R) RMP(R) Cip(R)	13	2	ja	nein	36
Clarithromycin plus EMB oder RMP / Rfb und / oder Medikamente der 2. Wahl								
TS	AIa	1996	Cla(S) Rfb(S) PTH(S)	3	2	ja	Kolon.	40
HL	AIIa	1997	Cla(S) RMP(I) PTH(S)	6	2	ja	nein	23
AM ²	AIIa	1996	Cla(S) PTH(S) Cyc(S)	24	2	ja	nein	19
AB	B	1997	Cla(I) EMB(R) SMX(I)	18	n.d.	ja	nein	19
Clarithromycin-freie Kombination gemäß <i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit								
JG	AIIc	1997	Rfb(S) Clo(S) Cyc(S) Amk(S)	15	2	ja	nein	5
HM	AIIb	1988	{Cip(R) SMX(S) PTH(I) RMP(I)} [‡]	15	-	ja	nein	19
Clarithromycin-freie Kombination gemäß <i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit plus Pleuradrainage								
EC	AIIb	1987	SMX(S) CM(S) TC(S) Cyc(S) PTH(S) EM(S) SM(S)	3	3	ja	nein	12

* *M. intracellulare*

1 Therapie des Rezidivs

2 Wegen Leberwerterhöhungen unter Clarithromycin Therapie wiederholt unterbrochen, Gesamttherapiedauer: 24 Monate.

n.d.: Sputumkontrolle bei klinischer Besserung und Sputumreduktion nicht durchgeführt

- Nachweis nur im Bronchialsekret, Sputum neg.

‡ *In-vitro*-Empfindlichkeit in der Kombinationstestung

Cla Clarithromycin **EMB** Ethambutol **RMP** Rifampicin **Rfb** Rifabutin **SMX** Sulfamethoxazol **Cip** Ciprofloxacin

PTH Prothionamid **SM** Streptomycin **Cyc** Cycloserin **Clo** Clofazimin **Amk** Amikacin **CM** Capreomycin

TC Tetracyclin **EM** Erythromycin

Röntgenbefunde (siehe 2.4)

A Klassische Infektion

AI	Infiltrate	AII	Kavernen
AIa	unilateral in 1-2 Segmenten	AIIa	mit Infiltraten in 1-2 Segmenten unilateral
AIb	uni- oder bilateral in > 2 Segmenten	AIIb	mit Infiltraten in > 2 Segmenten uni- oder bilateral
		AIIc	Kavernen bilateral

B Nicht-klassische Infektion: multiple noduläre Infiltrate und Bronchiektasen

C Disseminierte Verschattungen, wie bei Aspirationspneumonie (Patienten mit gastro-ösophagealem Reflux)

4.4.1.2 *M.-avium*-Infektionen bei Kindern

In Tabelle 20 werden Röntgenstadium, Therapie und Verlauf bei zwei Kindern mit *M.-avium*-Infektionen dargestellt, die klinischen Befunde sind im Abschnitt 4.2.5 beschrieben.

Fall 1 (SS): Bei *In-vitro*-Empfindlichkeit nur für Clarithromycin und Prothionamid wurde die begonnene tuberkulostatische Therapie mit Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid auf Rifampicin, Clarithromycin und Prothionamid umgestellt. Nach erneuter Bronchoskopie 4 Monate später konnte im Bronchialsekret weder mikroskopisch noch kulturell *M. avium* nachgewiesen werden. Nach 12 Monaten Therapie zeigte sich ein weitgehend normalisierter Röntgenbefund, 2 Jahre nach Ende der Therapie fand sich kein Hinweis auf ein Rezidiv.

Fall 2 (GB): Es bestand *In-vitro*-Empfindlichkeit für Prothionamid, Cycloserin, Rifabutin und Clofazimin, intermediäre Empfindlichkeit für Clarithromycin und Amikacin. Es wurde über 6 Monate eine Therapie mit Clarithromycin, Ethambutol, Rifampicin und Prothionamid durchgeführt und anschließend auf Clarithromycin und Rifampicin reduziert. Nach 12 Monaten Therapie war der röntgenologische Befund normalisiert und 2 Jahre nach Beendigung der Therapie wurde kein Rezidiv beobachtet.

Tabelle 20: Pulmonale Infektionen mit *M. avium* complex bei Kindern: Röntgenstadium, Therapie und Verlauf

Pat.	Röntgenstadium	Therapie			Ergebnisse			Follow up (Monate)
		Beginn	Medikamente (<i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit)	Dauer (Monate)	Sputumkonvers. (Monate)	Röntgen Remission	Rezidiv	
GB	Ala	1998	Cla(I) EMB(R) RMP(R) PTH(S)	12	n.d.	ja	nein	24
SS	Alb	1992	Cla(S) RMP(R) PTH(S)	12	4	ja	nein	24

Cla Clarithromycin **EMB** Ethambutol **RMP** Rifampicin **PTH** Prothionamid
n.d.: Sputumkontrolle bei klinischer Besserung und Sputumreduktion nicht durchgeführt

Röntgenbefunde (siehe 2.4)

A Klassische Infektion

AI	Infiltrate	AII	Kavernen
Ala	unilateral in 1-2 Segmenten	AIIa	mit Infiltraten in 1-2 Segmenten unilateral
Alb	uni- oder bilateral in > 2 Segmenten	AIIb	mit Infiltraten in > 2 Segmenten uni- oder bilateral
		AIIc	Kavernen bilateral

B Nicht-klassische Infektion: multiple noduläre Infiltrate und Bronchiektasen

C Disseminierte Verschattungen, wie bei Aspirationspneumonie (Patienten mit gastro-ösophagealem Reflux)

4.4.2 *M. xenopi*

Von 15 Patienten, die an einer *M. xenopi*-Infektion erkrankt waren, konnten 14 nach Therapie im Verlauf erfasst werden. Ein Patient konnte nach Entlassung nicht aufgefunden werden. 7 der 14 Patienten wurden allein medikamentös behandelt, bei einem Patienten wurde nach Lungenspitzenresektion bei bullösem Emphysem und postoperativem kulturellem und röntgenologischen Nachweis einer Mykobakteriose eine medikamentöse Behandlung eingeleitet, bei 2 Patienten wurde zur Herdsanierung nach Sputumkonversion eine Oberlappenteilresektion angeschlossen. 4 Patienten wurden primär chirurgisch behandelt bei röntgenologischem Nachweis von Rundherden unklarer Dignität. Bei allen Patienten wurde *In-vitro*-Empfindlichkeit für Rifampicin nachgewiesen. Für die antimykobakterielle Therapie wurden Rifampicin-haltige Dreifach- oder Vierfachkombinationen gemäß den Ergebnissen der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung ausgewählt. Nur Ethambutol und Isoniazid wurden in je einem Fall trotz *In-vitro*-Resistenz eingesetzt. Die Kombinationen enthielten Prothionamid (10), Ciprofloxacin (7), Ethambutol (4), Isoniazid (2), Streptomycin (2) und Clarithromycin (1). Die Therapiekombinationen führten bei allen Patienten zu Sputumkonversion in 1 bis 3 Monaten und röntgenologischem Regress.

Die Therapiedauer betrug bei den 7 nur medikamentös behandelten Patienten 12 bis 18 (im Durchschnitt 14) Monate. 6 von diesen 7 Patienten blieben in einem Nachbeobachtungszeitraum von 13 bis 49 (durchschnittlich 28) Monaten rezidivfrei. Nur eine Patientin erlitt nach 4,5 Jahren ein Rezidiv. Bei dieser Patientin konnte mit einer erneuten Behandlung mit einer Kombination aus den Substanzen Rifabutin, Roxithromycin und Ethambutol wiederum eine Sputumkonversion und klinische Besserung erreicht werden.

Bei dem Patienten, bei dem nach chirurgischer Teilsanierung eine medikamentöse Behandlung eingeleitet wurde, wurde nach 18 Monaten Therapie eine komplette röntgenologische Remission erzielt. Über 23 Monate ließ sich ein rezidivfreier Verlauf nachbeobachten.

Bei den 2 Patienten, bei denen nach Sputumkonversion eine chirurgische Herdsanierung angeschlossen wurde, konnte eine rezidivfreie Zeit von 2 und 3 Jahren ermittelt werden.

Die 4 primär chirurgisch behandelten Patienten blieben rezidivfrei in einem Nachbeobachtungszeitraum von 3 - 9 Jahren.

Die Therapieergebnisse bei pulmonaler Infektionen mit *M. xenopi*, die primär medikamentös behandelt wurden, werden in der nachfolgenden Tabelle 21 dargestellt. Die Therapieergebnisse nach chirurgischer Sanierung werden für alle Spezies in der Tabelle 25 zusammengefasst.

Tabelle 21: Pulmonale Infektionen mit *M. xenopi*: Röntgenstadium, Therapie und Verlauf

Pat.:	Röntgenstadium	Beginn	Therapie		Ergebnisse			Follow up (Monate)
			Medikamente (<i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit)	Dauer (Monate)	Sputum-konvers. (Monate)	Röntgen Remission	Rezidiv	
Rifampicin-haltige Kombination gemäß <i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit								
RB	A1a	1996	RMP(S) PTH(S) INH(I) Cla(S)	11,5	3	ja	nein	22
HG	A1b	1992	RMP(S) PTH(S) SM(S) Cip(S)	15	1	ja	nein	24 ¹
EB	A11a	1991	RMP(S) EMB(S) PTH(S) Cip(S)	12	n.d.	ja	nein	10 ¹
KP	A11a	1997	RMP(S) PTH(S) Cip(S)	15	n.d.	ja	nein	13
GM	A11a	1995	RMP(S) PTH(S) INH(R)	15	1	ja	nein	22 ¹
WSo	A11b	1994	RMP(S) PTH(S) Cip(S) Cyc(S)	12	n.d.	ja	nein	49
US	A11b	1993	RMP(S) EMB(S) PTH(S) Cip(I)	18	n.d.	ja	ja	54
US ²	A11a	1999	Rfb(S) EMB(R) Rox(S)	14	2	nein	Kolon.	3
Rifampicin-haltige Kombination gemäß <i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit plus Resektion								
MH	A11b	1993	RMP(S) EMB(S) PTH(S) SM(S)	8	1	ja	nein	24
HK	A11b	1995	RMP(S) PTH(S) Cip(S)	11	n.d.	ja	nein	36
Resektion plus Rifampicin-haltige Kombination gemäß <i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit (außer EMB)								
CE ³	A11a	1996	Lungenspitzenresektion + RMP(S) EMB(R) PTH(S) Cip(S)	18	n.d.	ja	nein	23

1 verstorben ohne Anhalt für Rezidiv

2 Therapie des Rezidivs

3 Lungenspitzenresektion bei bullösem Emphysem, Nachweis von *M. xenopi* im Resektat

n.d.: Sputumkontrolle bei klinischer Besserung und Sputumreduktion nicht durchgeführt

RMP Rifampicin **Rfb** Rifabutin **EMB** Ethambutol **INH** Isoniazid **SM** Streptomycin **PTH** Prothionamid
Cip Ciprofloxacin **Cla** Clarithromycin **Rox** Roxithromycin **Clo** Clofazimin **Cyc** Cycloserin

Röntgenbefunde (siehe 2.4)

A Klassische Infektion

AI	Infiltrate	AII	Kavernen
A1a	unilateral in 1-2 Segmenten	A11a	mit Infiltraten in 1-2 Segmenten unilateral
A1b	uni- oder bilateral in > 2 Segmenten	A11b	mit Infiltraten in > 2 Segmenten uni- oder bilateral
		A11c	Kavernen bilateral

B Nicht-klassische Infektion: multiple noduläre Infiltrate und Bronchiektasen

C Disseminierte Verschattungen, wie bei Aspirationspneumonie (Patienten mit gastro-ösophagealem Reflux)

4.4.3 *M. kansasii*

Von 11 Patienten mit *M.-kansasii*-Infektion konnten 9 im Verlauf beobachtet werden. Ein Patient verstarb vor Therapiebeginn an einer anderen Erkrankung, ein Patient untersagte die Akteneinsicht beim behandelnden Pulmonologen.

Bei 8 Patienten wurde eine Therapie mit antimykobakteriell wirksamen Substanzen eingeleitet, für die *In-vitro*-Empfindlichkeit nachgewiesen wurde. Bei 7 Patienten waren die Erreger empfindlich für Rifampicin und Ethambutol, bei einer Patientin wurde ein Rifampicin-resistenter Stamm nachgewiesen.

Die sieben erstgenannten Patienten wurden mit Kombinationstherapien aus Rifampicin und Ethambutol mit Prothionamid, Sulfamethoxazol, Clarithromycin oder Isoniazid behandelt. Die Behandlungsdauer betrug 6 bis 22 Monate. In allen 7 Fällen führte die Behandlung zu Sputumkonversion innerhalb von 1 bis 5 Monaten und röntgenologischem Regress. Bei einer Patientin wurde nach abgeschlossener Chemotherapie mit Sputumkonversion und röntgenologischem Regress eine relative Indikation zur operativen Herdsanierung gesehen. Von diesen 7 Patienten konnten 6 langfristig saniert werden (Nachbeobachtungszeit 18 bis 108 Monate). Bei einem Patienten mit Swyer-James-Syndrom (einseitiges Lungenemphysem mit Pulmonalishypoplasie) der entgegen der geplanten Therapiedauer von 15 Monaten die Behandlung nach 11 Monaten abbrach, trat 7 Monate später ein Rezidiv auf. Bei unverändertem Resistenzspektrum wurde eine erneute Behandlung mit einer Kombination aus Rifampicin, Ethambutol, Prothionamid und Sulfamethoxazol über 15 Monate durchgeführt. Mit diesem Vorgehen konnte ein anhaltender Therapieerfolg (8,5 Jahre rezidivfrei) erzielt werden.

Ein Rifampicin-resistenter *M. kansasii*-Stamm wurde bei einer Patientin nachgewiesen, die mehrfach mit Rifampicin vorbehandelt worden war. Eine Behandlung mit den *in vitro* wirksamen Substanzen Ethambutol, Prothionamid und Sulfamethoxazol führte zu Sputumkonversion und röntgenologischem Regress, im weiteren Verlauf kam es aber zu einem Rezidiv unter Therapie. Ein erneuter Behandlungsversuch mit Prothionamid, Sulfamethoxazol, Rifampicin und Ciprofloxacin, die in der Kombinationsprüfung *In-vitro*-Wirksamkeit zeigten, führte zu erneuter klinischer Besserung und röntgenologischem Regress, konnte aber wegen anderer Begleiterkrankungen nicht fortgesetzt werden. Die Patientin verstarb 5 Monate nach Therapieende.

Ein Patient wurde bei Nachweis eines Rundherdes unklarer Dignität primär chirurgisch behandelt. Ein rezidivfreier Verlauf konnte über 3 Jahre nachbeobachtet werden.

Röntgenstadium, Therapie und Verlauf bei primär medikamentöser Behandlung von Infektionen durch *M. kansasii* werden in der nachfolgenden Tabelle 22 zusammengefasst. Die Therapieergebnisse bei chirurgischer Therapie sind für alle Spezies in Tabelle 25 gemeinsam dargestellt.

Tabelle 22: Pulmonale Infektionen mit *M. kansasii*: Röntgenstadium, Therapie und Verlauf

Pat.:	Röntgenstadium	Therapie			Ergebnisse			Follow up (Monate)
		Beginn	Medikamente (<i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit)	Dauer (Monate)	Sputumkonvers. (Monate)	Röntgen Remission	Rezidive	
Rifampicin und Ethambutol plus Medikament der 2. Wahl gemäß <i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit								
HR	A1a	1987	RMP(S) EMB(S) PTH(S)	11	2	ja	ja	7
HR ¹	A1a	1989	RMP(S) EMB(S) PTH(S) SMX(S)	15	1	ja	nein	102
PC	A1a	1989	RMP(S) EMB(I) PTH(S) SMX(S) Cycloserin (S)	18	2	ja	nein	60
GP	A1a	1993	RMP(S) EMB(S)	22	n.d.	ja	nein	18
MH	A1Ia	1987	RMP(S) EMB(S) PTH(S) INH(S)	7,5	5	ja	nein	18
HH	A1Ib	19/97	RMP(S) EMB(S) PTH(S) Cla(S)	6	2	ja	nein	26
KL	A1Ib	1996	RMP(S) EMB(S) Cla(S)	12	2	ja	nein	40
Kombination gemäß <i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit bei Rifampicin-Resistenz								
EM	A1Ib	1986	EMB(S) PTH(S) SMX(S)	12	2	ja	ja	0
EM ¹	A1Ib	1987	[PTH(S) SMX(S) RMP(R) Cip(R)] ‡	12	-	ja	ja	5
Rifampicin und Ethambutol plus Medikament der 2. Wahl gemäß <i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit plus OL-Resektion								
HD	A1Ia	1988	RMP(S) EMB(S) PTH(S) SMX(S)	22	n.d.	ja	nein	108

¹ Therapie des Rezidivs

‡ Empfindlichkeit bei *In-vitro*-Kombinationstestung

- : Nachweis nur im Bronchialsekret, Sputum neg

n.d.: Sputumkontrolle bei klinischer Besserung und Sputumreduktion nicht durchgeführt

EMB Ethambutol **RMP** Rifampicin **PTH** Prothionamid **SM** Streptomycin **INH** Isoniazid **SMX** Sulfamethoxazol
Cla Clarithromycin **Cip** Ciprofloxacin **Rfb** Rifabutin **Cyc** Cycloserin

Röntgenbefunde (siehe 2.4)

A Klassische Infektion

AI Infiltrate

A1a unilateral in 1-2 Segmenten

A1b uni- oder bilateral in > 2 Segmenten

AII Kavernen

AIIa mit Infiltraten in 1-2 Segmenten unilateral

AIIb mit Infiltraten in > 2 Segmenten uni- oder bilateral

AIIc Kavernen bilateral

B Nicht-klassische Infektion: multiple noduläre Infiltrate und Bronchiektasen

C Disseminierte Verschattungen, wie bei Aspirationspneumonie (Patienten mit gastro-ösophagealem Reflux)

Andere langsam wachsende Mykobakterien

Röntgenstadium, Therapie und Verlauf der pulmonale Infektionen durch die langsam wachsende Mykobakterienspezies *M. malmoense*, *M. szulgai*, *M. simiae*, *M. gordonae*, *M. celatum*, *M. heckeshornense* und *M. shimoidei* werden in der Tabelle 23 dargestellt.

4.4.4 *M. malmoense*

Im Untersuchungszeitraum wurde bei vier Patienten eine pulmonale Infektion mit *M. malmoense* nachgewiesen. Die 4 Patienten sprachen mit klinischer Besserung und Sputumkonversion auf eine Behandlung mit Dreifach- bzw. Vierfachkombinationen gemäß *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung an. Die Kombinationen enthielten Clarithromycin (4), Rifampicin (3), Ethambutol (3), Ciprofloxacin (2) und Streptomycin, Prothionamid und Rifabutin je einmal. Bei 3 Patienten betrug die Behandlungsdauer 8 bis 12 Monate. Ein Patient setzte die 5-wöchige Behandlung nach Entlassung aus der Klinik nicht fort und verstarb 9 Monate später, die Todesursache war nicht zu ermitteln. Von den übrigen 3 Patienten konnte nur einer nach Beendigung der Therapie über längere Zeit nachbeobachtet werden. Er blieb 36 Monate rezidivfrei. Ein Patient war 3 Monate nach Therapieende rezidivfrei. Der dritte Patient brach nach 12 Monaten gegen ärztlichen Rat die Therapie ab und war nicht mehr nachzuverfolgen.

4.4.5 *M. szulgai*

Die vier Patienten mit pulmonaler Infektion durch *M. szulgai* konnten über vier bis fünf Jahre nachbeobachtet werden. Ein Patient wurde 15 Monate lang resistenzgerecht mit Rifampicin, Ethambutol und Clarithromycin erfolgreich therapiert. Einer verstarb unter Therapie aus einem anderen Grund. Bei einem Patienten wurde durch Oberlappenresektion eine anhaltende Sanierung erreicht. Bei einem weiteren Patienten wurde nach 5-wöchiger tuberkulostatischer Therapie (Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid) bei Nachweis von *M. szulgai* die Behandlung abgebrochen und ohne spezifische Therapie eine komplette Remission im Verlauf beobachtet. Die drei überlebenden Patienten blieben rezidivfrei in einem Nachbeobachtungszeitraum von vier bzw. fünf Jahren.

4.4.6 *M. simiae*

Bei zwei Patientinnen wurde eine pulmonale Infektion durch *M. simiae* nachgewiesen. Beide wurden gemäß *In-vitro*-Empfindlichkeit behandelt, eine mit der Kombination Ciprofloxacin, Cycloserin und Prothionamid über 6 Monate, die andere mit Clofazimin, Ciprofloxacin, Cycloserin und Prothionamid über 12 Monate. Sputumkonversion und röntgenologische Remission wurde bei beiden erreicht. Die erste Patientin erlitt ein Rezidiv nach 17 Monaten und unter verschiedenen Therapieregimen konnte bei multiresistentem Erreger keine dauerhafte Remission erzielt werden. Die zweite Patientin blieb rezidivfrei bei 6 Monaten Nachbeobachtungszeit.

4.4.7 *M. shimoidei*

Bei einem Patienten mit Infektion durch *M. shimoidei* wurde bei Verdacht auf einen malignen Prozess der rechte Oberlappen reseziert, im Operationspräparat wurde der Erreger nachgewiesen. Eine resistenzgerechte antimykobakterielle Therapie wurde angeschlossen. In einer Nachbeobachtungszeit von vier 4 Jahren blieb der Patient rezidivfrei.

4.4.8 *M. gordonae*

Eine Patientin mit pulmonaler Infektion durch *M. gordonae* wurde bei Multiresistenz, aber *In-vitro*-Empfindlichkeit für Clarithromycin mit der Kombination Clarithromycin, Ethambutol(R), Sparfloxacin(R) über 18 Monate behandelt. Sputumkonversion, röntgenologische Remission und klinische Besserung wurden nach wenigen Wochen erreicht und 9 Monate nach Therapieende war die Patientin rezidivfrei.

4.4.9 *M. celatum*

Eine Patientin mit Infektion durch *M. celatum* wurde resistenzgerecht antimykobakteriell behandelt, bei Ausbildung einer medikamenteninduzierten Thrombozytopenie wurde die Therapie nach 2 Monaten abgebrochen. Ohne weitere spezifische Therapie kam es im Verlauf zu Sputumkonversion und röntgenologischer Remission. Die Patientin blieb rezidivfrei über drei Jahre.

4.4.10 *M. heckeshornense*

Eine Patientin erkrankte an einer pulmonalen Infektion durch *M. heckeshornense*. Trotz einjähriger resistenzgerechter Therapie konnte keine anhaltende Sputumkonversion oder röntgenologische Befundverbesserung erreicht werden. Bei Progress der Erkrankung und Nachweis eines Aspergilloms erfolgte im Verlauf erst eine rechtsseitige, dann – nach einem erneuten medikamentösen Behandlungsversuch – eine linksseitige Oberlappen-Resektion. In den Oberlappen-Resektaten wurde jeweils eine aktive Mykobakteriose nachgewiesen. Die verbliebenen Lungenabschnitte zeigten keine Infiltration, es wurde sicherheitshalber eine medikamentöse Nachbehandlung durchgeführt. Bei Unverträglichkeit von Clarithromycin, Rifampicin/Rifabutin und Ciprofloxacin wurde eine 12-monatige Therapie mit Ethambutol und Isoniazid angeschlossen. 12 Monate nach Therapieabschluss war die Patientin rezidivfrei.

Tabelle 23: Pulmonale Infektionen durch weitere langsam wachsende Mykobakterienspezies *M. malmoense*, *M. szulgai*, *M. simiae*, *M. gordonae*, *M. celatum*, *M. shimoidei*, *M. heckeshornense*: Röntgenstadium, Therapie und Verlauf

Pat.	Röntgenstadium	Beginn	Therapie		Ergebnisse			Follow up (Monate)
			Medikamente (<i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit)	Dauer (Monate)	Sputum-konvers. (Monate)	Röntgen Remission	Rezidiv	
<i>M. malmoense</i>								
HB	AIIa	1991	RMP(S) PTH(S) Cla(S) Cip(I)	9	2	ja	nein	36
AS	AIIa	1990	EMB(S) RMP(S) Cla(S)	8	2	ja	nein	3
MH	AIIa	1993	RMP(S) EMB(S) Cla(S) Cip(S) SM(S)	1	1,2	ja	?	0
OK	AIIa	1998	EMB(R) Cla(S) Rfb(S)	12	6	ja	?	0
<i>M. szulgai</i>								
DK	AIa	1995	EMB(I) RMP(S) Cla(S)	15	2	ja	nein	48
HJS	AIIa	1992	RMP(S) INH(R) PZA(R)	5 Wo	2	ja	nein	60
JB	AIIb	1990	RMP(S) SMX(S) Cip(S)	2,5	2	nein	-	ex let.
<i>M. simiae</i>								
UH	AIIb	11/87	PTH(I) Cip(I) Cyc(S)	6	2	ja	ja	17
UH	AIIb	10/90	EMB(R) RMP(R) PTH(R) Cip(R) ⁺	11	-	ja	ja*	-
UH	AIIb	9/91	EMB(R) RMP(R) PTH(R) Cla(I)	21	nein	ja	ja*	10
CH	AIa	1998	PTH(S) Clo(I) Cip(S) Cyc(S)	12	6	ja	nein	6
<i>M. gordonae</i>								
MA	AIa	1998	EMB(R) Cla(S) Sparfloxacin(R)	18	2	ja	nein	9
<i>M. celatum</i>								
HW	AIIa	1997	EMB(S) SM(S) Cla(S) Cip(S)	2	2	ja	nein	36
<i>M. heckeshornense</i>								
PR	AIIa	1994	EMB(S) RMP(S) PTH(S) Cip(S)	12	2	gering	Progress	48
<i>M. shimoidei</i> Oberlappen-Resektion plus medikamentöse Nachbehandlung								
PM	AIa	1993	RMP(S) EMB(S) PTH(S)	12	-	ja	nein	48

+ sensibel in Kombinationstestung * Rezidiv unter Therapie - Nachweis im Resektat, Sputum neg.

Röntgenbefunde (siehe Tabelle 19-22 und Abschnitt 2.4)

EMB Ethambutol **RMP** Rifampicin **PTH** Prothionamid **SM** Streptomycin **CM** Capreomycin **PZA** Pyrazinamid
SMX Sulfamethoxazol **Cla** Clarithromycin **Cip** Ciprofloxacin **Rfb** Rifabutin **Cyc** Cycloserin **Clo** Clofazimin
Amk Amikacin

Schnell wachsende Mykobakterienspezies

4.4.11 *M. chelonae* und *M. abscessus*

Bei zwei Patienten wurde eine pulmonale Infektion mit schnell wachsenden Mykobakterien nachgewiesen. Eine Patientin mit Infektion durch einen multiresistenten *M. chelonae*-Stamm wurde ohne Erfolg antimykobakteriell behandelt. Eine konsequente Therapie des gastroösophagealen Reflux und der bronchitischen Symptomatik führte zu Sputumkonversion und anhaltender röntgenologischer Remission (Nachbeobachtungszeit viereinhalb Jahre). Ein Patient mit Infektion durch *M. abscessus* entzog sich der Behandlung und konnte nicht weiter verfolgt werden. Bei einem Mukoviszidose-Patienten wurde im Sputum mehrfach in signifikanter Keimzahl *M. abscessus* nachgewiesen, röntgenologische Veränderungen bestanden nicht. Bei Verdacht auf eine Infektion wurde eine resistenzgerechte Therapie mit Clarithromycin und Ciprofloxacin über sechs Wochen durchgeführt und eine anhaltende Sputumkonversion erreicht (Nachbeobachtungszeit zwei Jahre). Röntgenstadium, Therapie und Verlauf einer pulmonalen Infektion durch die schnell wachsende Mykobakterienspezies *M. chelonae* werden in der Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 24: Pulmonale Infektion mit *M. chelonae*: Röntgenstadium, Therapie und Verlauf

Pat.	Röntgenstadium	Therapie			Ergebnisse			Follow up (Monate)
		Beginn	Medikamente (<i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit)	Dauer (Monate)	Sputumkonvers. (Monate)	Röntgen Remission	Rezidiv	
EK	C	1991	RMP(R) EMB(R) Cip(R) Cla(R)	12	2	nein	ja	56

EMB Ethambutol RMP Rifampicin Cla Clarithromycin Cip Ciprofloxacin

Röntgenbefunde (siehe Abschnitt 2.4)

C Disseminierte Verschattungen, wie bei Aspirationspneumonie (Patienten mit gastro-ösophagealem Reflux)

4.4.12 Therapieergebnisse bei chirurgischer Therapie

Bei 8 Patienten wurde ein rein operatives Vorgehen gewählt, 6 dieser Patienten konnten nach Entlassung aus dem Krankenhaus nachbeobachtet werden. In 6 Fällen wurde zur Klärung von röntgenologisch unklaren Rundherden bei fehlendem kulturellem Nachweis von pathogenen Keimen eine Keil- oder Segmentresektion durchgeführt. In 2 Fällen erfolgte bei erfolgloser tuberkulostatischer Therapie bzw. antibiotischer Therapie eine Herdsanierung bei Defektheilung nach Pneumonie. Erst im Resektat wurde die „nichttuberkulöse“ Mykobakteriose nachgewiesen. Der postoperative Verlauf war bei zwei Patienten kompliziert durch eine bronchopulmonale Fistelbildung, die eine Rethorakotomie erforderlich machte. In einem Nachbeobachtungszeitraum von 4 bis 9 Jahren waren bei 6 Patienten keine Rezidive zu verzeichnen. Röntgenstadium, Therapie und Verlauf der pulmonalen Infektionen, die nur chirurgisch behandelt wurden, werden in Tabelle 25 dargestellt.

**Tabelle 25: Therapieergebnisse bei chirurgischer Therapie ohne Nachbehandlung
M. avium complex, *M. xenopi*, *M. kansasii*, *M. szulgai***

Pat.	Röntgen- stadium	Therapie	Fistel	Rezidiv	Follow up
<i>M. avium</i>					
KM	AIIa	anatom. Resektion S1+2 rechts	nein	?	0
KS	AIa	atyp. Resektion linker OL apikal	ja	?	0
<i>M. xenopi</i>					
MS	AIIa	Segment 1 rechts	nein	nein	67
JS	AIIa	Keilresektion li OL	nein	nein	54
WS	AIa	Keilresektion re ML	ja	nein	108
RS	AIIa	Keilresektion re OL	nein	nein	72
<i>M. kansasii</i>					
JF	AIa	Keilresektion re OL	nein	nein	42
<i>M. szulgai</i>					
WG	AIa	Keilresektion re OL	nein	nein	48

Röntgenbefunde (siehe 2.4)

A Klassische Infektion

AI	Infiltrate	AII	Kavernen
AIa	unilateral in 1-2 Segmenten	AIIa	mit Infiltraten in 1-2 Segmenten unilateral
AIb	uni- oder bilateral in > 2 Segmenten	AIIb	mit Infiltraten in > 2 Segmenten uni- oder bilateral
		AIIc	Kavernen bilateral

B Nicht-klassische Infektion: multiple noduläre Infiltrate und Bronchiektasen

C Disseminierte Verschattungen, wie bei Aspirationspneumonie (Patienten mit gastro-ösophagealem Reflux)

4.5 Zusammenfassung aller Therapieergebnisse

Im Untersuchungszeitraum von 1986 bis 1998 wurde in der Lungenklinik Heckeshorn bei 60 Patienten eine pulmonale Infektion durch langsam wachsende „nichttuberkulöse“ Mykobakterien und in 2 Fällen eine Infektion durch schnell wachsende Spezies nachgewiesen. Bei 51 von 62 Patienten konnten die Wirksamkeit der Therapie und der Krankheitsverlauf bei einer medikamentösen, chirurgischen oder kombiniert medikamentös-chirurgischen Therapie ausgewertet werden (siehe Tabelle 26).

Antimykobakterielle Kombinationstherapien bei langsam wachsenden „nichttuberkulösen“ Mykobakterien

Von den 50 Patienten mit Infektionen durch langsam wachsende Mykobakterienspezies wurden 42 primär chemotherapeutisch behandelt. Gemäß den Ergebnissen der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung wurden Drei- oder Vierfachkombinationen mit den Substanzen Clarithromycin, Rifampicin oder Rifabutin, Ethambutol, Chinolonen, Streptomycin und den second-line Medikamenten Prothionamid, Clofazimin, Cycloserin und Amikacin eingesetzt. Ethambutol, Rifampicin und Chinolone wurden bei einzelnen Patienten bei Multiresistenz der Erreger (*M. avium*, *M. malmoense* und *M. gordonae*) oder Kontraindikationen für *in vitro* wirksame Substanzen auf Grund ihrer synergistischen und additiven Wirkung in Kombinationstherapien auch bei *In-vitro*-Resistenz eingesetzt. **Alle 42 Patienten haben mit Sputumkonversion und klinischer Besserung auf die Therapie angesprochen.** Die alleinige medikamentöse Behandlung wurde bei 37 Patienten über mindestens 3 Monate durchgeführt. Bei 3 von 42 Patienten wurde die medikamentöse Therapie nach Sputumkonversion durch eine chirurgische Herdsanierung ergänzt. Ein Patient verstarb 6 Wochen nach Therapiebeginn an thrombembolischen Komplikationen. Ein weiterer Patient setzte die Therapie nach 5 Wochen nicht fort und verstarb mit unbekannter Todesursache nach 9 Monaten.

Von den 37 Patienten, die nur medikamentös behandelt wurden, konnten 30 dauerhaft geheilt werden, 6 Patienten erlebten unter oder nach medikamentöser Therapie ein Rezidiv. Ein Patient konnte nach erfolgreicher 12-monatiger Therapie nicht nachbeobachtet werden.

Antimykobakterielle Kombinationstherapien bei schnell wachsenden „nichttuberkulösen“ Mykobakterien

In einem der beiden Fälle einer Infektion durch schnell wachsende Spezies wurde ein Therapieversuch unternommen (*M. chelonae*); bei Multiresistenz gegenüber allen antimykobakteriell wirksamen Medikamenten blieb ein Behandlungsversuch mit den Substanzen Clarithromycin, Ciprofloxacin, Rifampicin und Ethambutol ohne Erfolg.

Kombiniert medikamentös-chirurgische Therapie bei langsam wachsenden „nichttuberkulösen“ Mykobakterien

Ein primär medikamentöses Vorgehen wurde in 3 von 42 Fällen mit einer chirurgischen Herdsanierung kombiniert. In 2 Fällen der insgesamt 51 Fälle wurde eine medikamentöse Therapie erst nach primär operativem Vorgehen eingeleitet. In allen 5 Fällen wurde eine andauernde Sanierung (> 24 Monate) erreicht.

Chirurgische Therapie bei langsam wachsenden „nichttuberkulösen“ Mykobakterien

Bei 6 der 51 Patienten wurde nur eine Resektion des betroffenen Lungenabschnittes durchgeführt. Die chirurgische Therapie war in allen 6 Fällen erfolgreich und es wurde Rezidivfreiheit (> 4 Jahre) erreicht.

Tabelle 26: Zusammenfassung aller Therapieergebnisse

Pulmonale Mykobakterien durch	Follow up bei ¹		nur Chemotherapie					Chemotherapie + Resektion				nur Resektion				
			Sputumkonvers. ²			Rezidiv ³	rezidivfrei > 6 Mo.	n	Sanierung	Rezidiv	rezidivfrei > 24 Mo.	n	Sanierung	Rezidiv	rezidivfrei > 4 Jahre	
			n	≤ 2 Mon	≥ 3 Mon											
<i>M. avium</i> complex	20	13	13	11	2	1	12 (92%)	0				0				
<i>M. xenopi</i>	15	14	7	6	1	1	6 (86%)	3	3	0	3 (100%)	4	4	0	4 (100%)	
<i>M. kansasii</i>	11	9	7	6	1	2	5 (71%)	1	1	0	1 (100%)	1	1	0	1 (100%)	
<i>M. malmoense</i>	4	4	4	3	1	-	2 (66%)	0				0				
<i>M. szulgai</i>	4	4	3	3	0	0	2 (66%)	0				1	1	0	1 (100%)	
<i>M. simiae</i>	2	2	2	1	1	1	1 (50%)	0				0				
<i>M. shimoidei</i>	1	1	0					1	1	0	1 (100%)	0				
<i>M. celatum</i>	1	1	1	1	0	0	1 (100%)	0				0				
<i>M. goodnae</i>	1	1	1	1	0	0	1 (100%)	0				0				
<i>M. heckeshornense</i> *	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1 (100%)	0				
<i>M. chelonae</i>	2	1	1	0	0	1	0	0				0				

1 nachbeobachtet mindestens bis Therapieende

2 Wenn bei klinischer Besserung und Sputumreduktion keine Sputumkontrolle nicht durchgeführt wurde, wurde eine Konversionszeit von ≤ 2 Monaten angenommen.

3 Rezidive: (Anzahl): nachbeobachtet mindestens 6 Monate nach Therapieende

-: kein Rezidiv bekannt, Nachbeobachtung < 6 Monate

* **Anmerkung** zu *M. heckeshornense* 1 Fall: Rezidiv unter Chemotherapie, anschließend Resektion (siehe Abschnitte 4.4.10 und 5.3.10)