

## 5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden Labordaten und Krankenakten von Patienten aus der Lungenklinik Berlin-Heckeshorn mit Infektionen durch „nichttuberkulöse“ Mykobakterien im Zeitraum von August 1986 bis Ende 1998 ausgewertet. Im Mittelpunkt des Interesses stand die prädiktive Bedeutung der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung für die Ergebnisse der Therapie bei pulmonalen Infektionen.

### 5.1 Inzidenz der pulmonalen Mykobakteriosen

In dem nahezu 12-jährigen Untersuchungszeitraum wurden insgesamt 62 pulmonale Infektionen nachgewiesen. Es war eine Zunahme der Fälle von durchschnittlich 4,1 pro Jahr in der ersten Hälfte des Untersuchungszeitraums gegenüber durchschnittlich 6 pro Jahr in der zweiten Hälfte zu verzeichnen. Diese Zahlen müssen vor dem Hintergrund der historischen Entwicklung in Berlin gesehen werden. Bis 1989 stammten alle Einsendungen aus der Lungenklinik Heckeshorn oder aus Westberliner Praxen. Durch die Wiedervereinigung ist die Bevölkerung in Berlin auf das 1,8-fache angewachsen (1986: 1,9 Mio. Einwohner in Westberlin, 1998: 3,4 Mio. Einwohner in Gesamtberlin). Während die stationäre Versorgung der Patienten aus den östlichen Stadtbezirken weiterhin im Forschungsinstitut für Lungenkrankheiten und Tuberkulose in Berlin-Buch erfolgte, wurde das Heckeshorner Labor zunehmend auch von Pulmologen aus den östlichen Stadtbezirken in Anspruch genommen. Von 1994 bis 1998 wurde bei 6 Patienten aus dem Ostteil der Stadt eine Infektion durch „nichttuberkulöse“ Mykobakterien nachgewiesen. Amtliche Zahlen über die Häufigkeit von Infektionen durch „nichttuberkulöse“ Mykobakterien liegen nicht vor, da keine Meldepflicht besteht. Die erhöhte Fallzahl in der zweiten Hälfte des Untersuchungszeitraumes ist daher am ehesten auf das vergrößerte Einzugsgebiet zurückzuführen. Andererseits könnte die Zunahme auch den international geschilderten steigenden Inzidenzraten von pulmonalen Mykobakteriosen entsprechen. Berichte über einen Anstieg der Fallzahlen aller „nichttuberkulösen“ Mykobakterien gibt es aus der Schweiz [30] und aus Irland [67]. Steigende Zahlen von Infektionen mit *M. kansasii* werden auch aus den USA, sowie von Infektionen mit *M. avium* complex aus England, Wales und Japan gemeldet [15; 73; 138].

#### 5.1.1 Inzidenz pro Spezies

Von den 62 in Berlin-Heckeshorn nachgewiesenen pulmonalen Infektionen waren 20 verursacht durch *M. avium* complex (32,3%), 15 durch *M. xenopi* (24,2%), 11 durch *M. kansasii* (17,7%), je 4 durch *M. szulgai* und *M. malmoense* (6,4%) sowie je 2 durch *M. simiae* und *M. chelonae/M. abscessus. M. celatum, M. shimoidei, M. gordonae* und *M. heckeshornense* waren im untersuchten Zeitraum jeweils einmal Erreger einer pulmonalen Infektion. Epidemiologische Daten über Infektionen mit „nichttuberkulösen“ Mykobakterien in Deutschland existieren nicht. Vergleicht man die Zahlen mit den wenigen Studien aus dem deutschsprachigen Raum, zeigen sich regionale Unterschiede in der Häufigkeit der Infektionen durch die einzelnen Spezies in der Bundesrepublik Deutschland, der ehemaligen DDR und der Schweiz. P. Fischer et al. [42] berichten von 54 Patienten mit pulmonalen Infektionen in einem Zeitraum von 17 Jahren (1972 - 1988) im Forschungsinstitut für Lungenkrankheiten und Tuberkulose in Berlin-Buch. Bei 28 von ihnen wurde *M. avium* complex (51,8%), bei 17 *M. kansasii* (31,5%) und bei 5 *M. xenopi* (9,3%) nachgewiesen. G. Probst et al. [93] erfassten in der Pneumologischen Abteilung der Thoraxklinik Heidelberg-Rohrbach in 7 Jahren (1986 - 1992) bei 31 Patienten 13 pulmonale Infektionen durch *M. xenopi* (41,9%), 11 durch

*M. kansasii* (35,5%), 5 durch *M. avium* complex (16,1%) und 2 durch *M. malmoense* (6,4%). In einer schweizerischen Studie von M. Debrunner et al. [30] werden für den Zeitraum von 1983 - 1988 in der Züricher Region 23 pulmonale Infektionen beschrieben. *M. kansasii* und *M. avium* complex wurden je achtmal (34,8%) als Erreger identifiziert. *M. xenopi* bei 4 Patienten (17,4%), *M. malmoense* bei 2 Patienten (8,7%) und *M. simiae* bei einer Patientin.

**Tabelle 27: Häufigkeit der pulmonalen Mykobakteriosen in Deutschland und der Schweiz**

Spezies	NTM Anzahl	<i>M. avium</i> %	<i>M. kansasii</i> %	<i>M. xenopi</i> %	<i>M. malmoense</i> %
Berlin-Heckeshorn 1986-1998	62	32,3	17,7	24,2	6,4
Berlin-Buch 1972-1988	54	51,8	31,5	9,3	0
Heidelberg 1986-1992	31	16,1	35,5	41,9	6,4
Zürich 1983-1988	23	34,8	34,8	17,4	8,7

Quellen: [30; 42; 93]

Regionale Häufungen von Infektionen durch einzelne Spezies sind auch in anderen Ländern beschrieben. In den USA und Großbritannien dominieren die pulmonalen Infektionen mit *M. kansasii*, ebenso in den Bergbaugengebieten in Südafrika [27] und der Tschechischen Republik [25]. In Japan wird *M. avium* complex als häufigster Erreger nachgewiesen. Infektionen mit *M. xenopi* werden oft im Südosten Englands und im Nordwesten Europas gefunden, in den USA sind sie selten. *M. malmoense* ist weltweit ein seltener Erreger pulmonaler Infektionen. Häufungen werden in Schottland, England und Skandinavien beschrieben. In Schweden ist es der zweithäufigste Erreger nach *M. avium* complex [38; 88].

## 5.2 Charakteristika und klinische Befunde

Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Erwachsenen lag bei 56,4 Jahren mit einer Spanne vom 27. bis zum 92. Lebensjahr. 67,2% der Patienten waren Männer, 31,2% Frauen. Der Altersgipfel in der sechsten Lebensdekade sowie die Verteilung auf die Geschlechter im Verhältnis 2:1 zugunsten der Männer wird auch in der internationalen Literatur beschrieben [38].

Selten ist eine pulmonale Erkrankung im Kindesalter, die im Gegensatz zur chronischen pulmonalen Infektion des Erwachsenen in Form der primären Tuberkulose verläuft. Lincoln und Gilbert [75] berichteten 1972 von 13 gesicherten pulmonalen Infektionen im Zeitraum von 1930 bis 1969, Fergie [41] schildert 3 weitere Fälle zwischen 1969 und 1996. Bei den beiden in Heckeshorn nachgewiesenen Fällen war der Erreger jeweils *M. avium* complex [76].

### 5.2.1 Prädisponierende Erkrankungen

Bei den prädisponierenden Erkrankungen steht die chronisch obstruktive Lungenerkrankung im Vordergrund, was auch in zahlreichen anderen Studien belegt ist [30; 38; 132]. Zustand nach Tuberkulose und Emphysem folgen in der Häufigkeit. Bemerkenswert ist die Häufung von Emphysemerkmalen bei den 7 erwachsenen Patienten, die jünger als 40 Jahre alt waren. Ein Patient litt an einem schweren generalisierten Lungenemphysem unklarer Genese, ein anderer Patient wies das seltene Swyer-James-Syndrom mit einseitigem Lungenemphy-

sem und Pulmonalishypoplasie auf. Bei zwei weitere Patienten waren bullöse Emphyseme mit Spontanpneumothoraces lokale resistenzmindernde Faktoren. bullösem Emphysem. Bei den übrigen jüngeren Patienten stellten Nikotin- und Alkoholabusus Risikofaktoren dar. Weiterhin erwähnenswert sind drei Patienten mit *M. Bechterew*, von denen jeweils einer an einer Infektion mit *M. xenopi*, *M. kansasii* und *M. malmoense* erkrankte. Zwei Patientinnen ohne prädisponierende Erkrankungen mit pulmonaler Infektion durch *M. avium* complex können der von Prince et al. [91] erstmals beschriebenen Gruppe der nicht-klassischen Infektionen zugeordnet werden, die überwiegend ältere Frauen betrifft und durch multiple noduläre Verschattungen und Bronchiektasen gekennzeichnet ist [114; 129].

### 5.2.2 Röntgenbefunde

Bei 56 der 60 erwachsenen Patienten wurde die klassische Infektion mit Kavernen (61%) und Infiltraten (31%) überwiegend in den Oberlappen nachgewiesen. Der rechte Oberlappen war dabei mehr als doppelt so häufig betroffen wie der linke (60% versus 27%). Der bevorzugte Befall der Oberlappen bei der klassischen Infektion wird von mehreren Autoren mit einer Häufigkeit von 80 - 90% beschrieben [81; 137]. In der vorliegenden Untersuchung fallen Unterschiede in der Häufigkeit von kavernösen Befunden bei unterschiedlichen Spezies auf. Häufig liest man, dass es keine wesentlichen Unterschiede bei den röntgenologischen Befunden zwischen den verschiedenen Spezies gibt, betrachtet man jedoch die Untersuchungen im einzelnen, findet man doch unterschiedliche Ergebnisse. Bei den Untersuchungen, in denen Infektionen mit *M. avium* complex dominieren, werden kavernöse Veränderungen bei 40 - 50% der Patienten beschrieben [3; 135; 136]. Über ein gehäuftes Auftreten von Kavernen in den Oberlappen (75% - 96%) bei Infektionen durch *M. kansasii* und *M. xenopi* berichten mehrere Autoren (Banks [7], Christensen [26], Evans [37], Wittram [131]). Banks et al.[9] fanden 1985 bei 34 Patienten mit pulmonaler Mykobakteriose durch *M. malmoense* sogar 100% kavernöse Befunde. Evans [36] sah bei 69% von 16 *M.-malmoense*-Infektionen Kavernen. Für die wenigen dokumentierten Fälle einer pulmonalen Infektion durch *M. szulgai* wurde in den Reviews von Benator [13] und von Yamamoto [138] ebenso ein Überwiegen der kavernösen Veränderungen beschrieben.

Eine Dominanz der kavernösen Befunde bei den Spezies *M. kansasii*, *M. xenopi* und *M. malmoense* wurde auch in der vorliegenden Arbeit gefunden. Unterschiede in der Pathogenese der Infektion durch verschiedene Spezies sind nicht bekannt. Auch bei den hier untersuchten Patienten konnte keine Erklärung für dieses Phänomen gefunden werden. Vorerkrankungen, prädisponierende Faktoren, Alter oder Geschlecht zeigten keine bedeutsamen Unterschiede.

Der nicht-klassische Infektionstyp bei pulmonaler Mykobakteriose wurde in der vorliegenden Untersuchung nur zweimal nachgewiesen, 3,3% von 60 Patienten. In der Literatur (Prince [91], Miller [81] Patz [87]) werden Häufigkeiten zwischen 10% und 30% angegeben. In Übereinstimmung mit den genannten Autoren wurde das Bild der multiplen kleinherdigen Verschattungen und Bronchiektasen nur bei Infektionen durch *M. avium* complex gefunden. In einer Arbeit von Tanaka [114] wurden allerdings auch schnell wachsende Mykobakterien (*M. fortuitum* und *M. abscessus*) in Lungenbiopsaten bei nodulärer Bronchiektasie gefunden. Die geringere Häufigkeit der Diagnose bronchonoduläre Bronchiektasie in dem von uns untersuchten Krankengut könnte darauf zurückzuführen sein, dass angesichts der geringen Symptomatik und des oft langsamen chronischen Verlaufs nicht bei allen Patienten eine intensive Diagnostik mittels Computertomographie und Bronchoskopie durchgeführt wurde.

Bei zwei Kindern mit Infektion durch *M. avium* wurden flächige Verschattungen in den poststenotischen Lungensegmenten bei Hiluslymphadenopathie nachgewiesen. Sie wurden als Ausdruck von Atelektasen und Infiltrationen gewertet. Die segmentale Infiltration durch Mykobakterien ist selten, jedoch in einzelnen Fällen durch die histopathologische Aufarbeitung von Lungenresektaten belegt [71]. Als Erreger wird am häufigsten *M. avium* complex genannt [41].

### 5.3 Diskussion der Therapieergebnisse in Bezug auf die einzelnen „nichttuberkulösen“ Mykobakterien-Spezies

#### 5.3.1 *M. avium* complex

##### **Aktuelle Therapieempfehlungen der American Thoracic Society und der British Thoracic Society für die Therapie der pulmonalen Infektionen mit *M. avium* complex**

Die first-line Therapie bei pulmonaler Infektion mit *M. avium* complex ist nach wie vor Gegenstand lebhafter Diskussionen, wie sich in den unterschiedlichen aktuellen Empfehlungen der American Thoracic Society (ATS) von 1997 [128] und der British Thoracic Society (BTS) von 2001 [22] zeigt.

Die American Thoracic Society empfiehlt als Standardkombination Clarithromycin oder Azithromycin, Rifabutin oder Rifampicin und Ethambutol (bei extensive disease evtl. ergänzt durch Streptomycin). Diese Empfehlung gründet auf den Erfahrungen mit dieser Therapiekombination bei disseminierten *M.-avium*-complex-Infektionen bei AIDS-Patienten [24; 57; 108; 113] und auf den Ergebnissen der prospektiven offenen Untersuchungen von Wallace [125] und Dautzenberg [29] mit jeweils rund 50 immunkompetenten Patienten mit pulmonalen Infektionen. In diesen Arbeiten – und aktuelleren Veröffentlichungen z. B. von Tanaka [115] – wird bei Clarithromycin-Empfindlichkeit von Ansprechraten von 85 bis 92% und Rezidivraten von ca. 10% berichtet. Die ATS empfiehlt keine Routine-Empfindlichkeitsprüfungen, da *M. avium* complex bei Erstbehandlung mit Makroliden für Clarithromycin empfindlich und die prädiktive Bedeutung der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung für Ethambutol und Rifampicin unsicher ist. Die Therapiedauer sollte 12 Monate betragen.

Die British Thoracic Society empfiehlt 2001 als Standardkombination Rifampicin und Ethambutol über 18 bis 24 Monate unabhängig von Ergebnissen der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung. Die Empfehlungen werden begründet mit den Ergebnissen der retrospektiven Untersuchungen von Hunter u. a. [58] aus den 80er Jahren und den Ergebnissen der ersten randomisierten prospektiven multizentrischen Studie zur Therapie pulmonaler Mykobakteriosen, die im März 2001 veröffentlicht wurden [22]. In diese Untersuchung wurden von Oktober 1987 bis Dezember 1992 insgesamt 223 Patienten mit Infektionen durch *M. avium-intracellulare*, *M. malmoense* und *M. xenopi* einbezogen. Es wurde die Wirksamkeit der Kombinationen Rifampicin und Ethambutol versus Rifampicin, Ethambutol und Isoniazid bei einer Therapiedauer von 24 Monaten untersucht. Das Follow-up betrug 3 Jahre. Von den 223 Patienten waren 75 an einer *M.-avium-intracellulare*-Infektion erkrankt, von diesen wurden 81% gemäß Studienprotokoll behandelt und nachbeobachtet. Die Ansprechrates lag bei 88%. Nach Beendigung der Beobachtungszeit lebten 31% der Patienten und waren geheilt, bei 28% der Patienten war es zu Therapieversagen oder Rezidiven gekommen, 31% waren verstorben, davon 4% an der Mykobakteriose. In einer zusammenfassenden Bewertung der drei Mykobakterienspezies *M. avium-intracellulare*, *M. malmoense* und *M. xenopi* wurde keine Relation zwischen den Ergebnissen der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung für die einzelnen Substanzen Rifampicin, Ethambutol und Isoniazid und den Therapieergebnissen gefunden. Der Einsatz von Isoniazid führte bei Infektionen mit *M. avium-intracellulare* zu besseren Ansprechraten und weniger Rezidiven, war jedoch mit höheren Todesraten assoziiert. Die British Thoracic Society bewertet die Therapieergebnisse als nicht zufriedenstellend, empfiehlt aber bis zur Auswertung einer aktuellen randomisierten multizentrischen Studie über die Wirksamkeit der neueren Substanzen Clarithromycin und Ciprofloxacin die Kombination Rifampicin und

Ethambutol über 18 - 24 Monate. Der Einsatz von Isoniazid wird nur bei Ausbleiben der Sputumkonversion bei Therapie mit Ethambutol und Rifampicin empfohlen.

### Diskussion der Therapieergebnisse bei pulmonalen Infektionen durch *M. avium* complex in der Lungenklinik Heckeshorn

In der Lungenklinik Heckeshorn werden bei allen klinisch relevanten pulmonalen Infektionen durch „nichttuberkulöse“ Mykobakterien *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfungen durchgeführt. Sie dienen als Grundlage für die Entscheidung über die einzusetzende Therapiekombination. Von den 20 Patienten mit gesicherter Infektion durch *M. avium* complex konnten 13 im Verlauf nach Therapie beobachtet werden, 7 von ihnen wurden nicht behandelt oder konnten nicht nachbeobachtet werden (siehe unter Ergebnisse 4.4.1.1). Diagnostik, Therapie und Verlauf von 13 medikamentös behandelten Patienten (11 Erwachsene und 2 Kinder) mit medikamentöser Behandlung konnten ausgewertet werden.

**Tabelle 28: Therapieergebnisse nach Therapiegruppen bei Infektion mit *M. avium* complex**

Therapie	n (13)	Therapie- dauer (Monate)	Ergebnisse			Follow up (Monate)
			Remission	ohne Rezidiv	mit Rezidiv	
<b>A Kombinationstherapien mit Clarithromycin</b>						
<b>A1</b> Clarithromycin plus EMB und RMP/Rfb (ATS-Empfehlung)	5	2 - 13	5	4	1	18 - 36
<b>A2</b> Clarithromycin plus EMB oder RMP/Rfb und 2. Wahl-Medikamente	5	3 - 24	5	5	0	19 - 40
<b>B Kombinationstherapien ohne Clarithromycin</b>						
<b>B1</b> Clarithromycin-freie Kombination gemäß <i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit	2	15	2	2	0	5 - 19
<b>B2</b> Clarithromycin-freie Kombination gemäß <i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit plus Pleuradrainage	1	3	1	1	0	12

Die 13 Patienten, die antimykobakteriell behandelt wurden, erhielten, soweit es bei Multiresistenzen und individuellen Kontraindikationen möglich war, Kombinationstherapien, die den Ergebnissen der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung entsprachen (siehe Tabelle 19 und 20). Bei 10 Patienten wurden Clarithromycin-sensible Stämme nachgewiesen, 8 waren sensibel für Rifabutin, zwei für Rifampicin, bei allen bestand *In-vitro*-Resistenz für Ethambutol.

Von diesen 10 Patienten erhielten 5 (siehe Tabelle 28, Gruppe A1) Kombinationstherapien, die den heute aktuellen Empfehlungen der ATS entsprechen. Clarithromycin wurde mit Rifabutin bzw. Rifampicin und Ethambutol kombiniert. Rifabutin wurde nur bei *In-vitro*-Empfindlichkeit eingesetzt, Rifampicin in 2 Fällen bei *In-vitro*-Empfindlichkeit und in 3 Fällen bei *In-vitro*-Resistenz. Ethambutol wurde bei allen 5 Patienten bei bekannter synergistischer Wirkung mit Clarithromycin kombiniert. Bei allen 5 Patienten war ein Ansprechen auf die Therapie mit klinischer Besserung und Sputumkonversion zu verzeichnen. Vier Patienten wurden 9 - 13 Monate therapiert und blieben rezidivfrei. Bei einer Patientin wurde die Thera-

pie wegen Medikamentenunverträglichkeit nach zwei Monaten abgesetzt. Sie erlebte ein Rezidiv nach 3 Jahren.

Fünf weitere Patienten mit pulmonarer Infektion mit *M. avium* complex erhielten bei *In-vitro*-Empfindlichkeit für Clarithromycin (siehe Tabelle 28, Gruppe A2) Dreifachkombinationen mit Clarithromycin und Medikamenten der 1. und 2. Wahl, die die Ergebnisse der Empfindlichkeitsprüfung berücksichtigten, jedoch nicht den aktuellen ATS-Empfehlungen entsprachen. Rifampicin und Rifabutin wurden in je einem Fall bei *In-vitro*-Empfindlichkeit eingesetzt, bei einem Kind wurde Rifampicin trotz *In-vitro*-Resistenz bei Multiresistenz für alle anderen Substanzen eingesetzt. Ethambutol wurde in einem Fall in die Kombinationen aufgenommen. Auch diese 5 Patienten sprachen mit Sputumkonversion und klinischer Besserung auf die Therapie an. Vier Patienten wurden 6 - 24 Monate therapiert und blieben rezidivfrei. Bei einer Patientin wurde die Therapie wegen Medikamentenunverträglichkeit nach drei Monaten abgesetzt. Bei ihr war nach 3,5 Jahren eine Kolonisation ohne Krankheitssymptome nachweisbar.

Kombinationen ohne Clarithromycin erhielten ein Patient bei *In-vitro*-Resistenz für Clarithromycin und zwei Patienten, die vor Einführung der Makrolide in die Therapie der „nicht-tuberkulösen“ Mykobakterien behandelt wurden. Alle drei Patienten sprachen auf Therapiekombinationen an, die den Ergebnissen der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung entsprachen. Zwei Patienten wurden 15 Monate lang allein medikamentös behandelt, ein Patient erhielt zusätzlich zu einer 3-monatigen Therapie eine Pleuradrainage. Alle drei blieben rezidivfrei (siehe Tabelle 28 Gruppe B1 und 2).

Hervorhebenswert ist die kurze Behandlungsdauer von 1 bis 3 Monaten bis zur Sputumkonversion, die bei 10 von 13 Patienten nachgewiesen werden konnte, bei den übrigen 3 wurden bei klinischer Besserung und reduziertem Sputum keine weiteren Kontrollen durchgeführt. Diese Zeitdauer bis zur Sputumkonversion ist kürzer als in vergleichbaren Studie mit einer Clarithromycinhaltigen Drei- oder Vierfachkombination von Tanaka et al., die Sputumkonversionen in einem Median von  $3,6 \pm 1,9$  Monaten beobachteten [115] und von Wallace et al. mit einem Median von  $4,7 \pm 5,2$  Monaten [125].

***Die hier dargestellten Therapieergebnisse mit einem hundertprozentigen Ansprechen auf die gewählte Therapiekombination und Rezidivfreiheit bei ausreichender Therapiedauer (mehr als 6 Monaten) sprechen für die Bedeutung der In-vitro-Empfindlichkeitsprüfung. Die prädiktive Bedeutung der Empfindlichkeitsprüfung in Hinblick auf den zu erwartenden Behandlungserfolg ist jedoch unterschiedlich für die einzelnen Medikamente zu bewerten.***

Die Isolate der untersuchten Patienten zeigten zu 94% *In-vitro*-Empfindlichkeit für **Clarithromycin**. In den 10 Fällen, in denen Clarithromycin eingesetzt wurde, wurden bei ausreichender Therapiedauer rezidivfreie Behandlungserfolge erzielt. Die prädiktive Bedeutung der Empfindlichkeitsprüfung für Clarithromycin ist unumstritten und wird durch die aufgeführten Ergebnisse bestätigt. Bei *In-vitro*-Empfindlichkeit für Clarithromycin zeigten Wallace et al. eine 90-prozentige Wirksamkeit, bei *In-vitro*-Resistenz (Breakpoint  $>32\mu\text{g/ml}$ ) ist die Wirkungslosigkeit belegt [126]. ***Die Therapieergebnisse in unserer Untersuchung bestätigen die hohe Wirksamkeit des Clarithromycins bei In-vitro-Empfindlichkeit in der Kombination mit Rifampicin / Rifabutin und Ethambutol***, wie sie von der ATS empfohlen wird.

Ebenso effektiv ist Clarithromycin in den hier dargestellten Fällen in der Kombination mit anderen antimykobakteriellen Substanzen, die als *in vitro* wirksam getestet worden sind.

Für **Rifabutin** wurde bei 87% der Patienten in der Lungenklinik Heckeshorn *In-vitro*-Empfindlichkeit nachgewiesen, und es wurde in 5 Fällen in Kombinationstherapien erfolgreich eingesetzt. Diese Daten sprechen für einen hohen positiven Vorhersagewert der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung für den zu erwartenden Therapieerfolg. Diese Beobachtungen stimmen mit Untersuchungen von Shafran et al. [109] überein, die Hinweise für die prädiktive Bedeutung der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung von Kombinationstherapien mit Rifabutin bei AIDS-Patienten *M.-avium*-complex-Bakteriämie fanden.

Bei der hier untersuchten Patientengruppe wurde für *M. avium* complex *In-vitro*-Empfindlichkeit für **Rifampicin** in 30% der Fälle nachgewiesen. Es wurde in 2 Fällen erfolgreich bei *In-vitro*-Empfindlichkeit und in 3 Fällen erfolgreich bei *In-vitro*-Resistenz in Kombinationstherapien eingesetzt. Die prädiktive Bedeutung der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung der Einzelsubstanz Rifampicin muss also als unsicher bewertet werden. Sison et al. [111] fanden bei AIDS-Patienten mit *M.-avium*-complex-Bakteriämie für Rifampicin einen Vorhersagewert von 55%. In mehreren Untersuchungen u. a. von Mauch et al. [78] konnte jedoch gezeigt werden, dass bei Empfindlichkeitsprüfungen oberhalb der „breakpoint“-Konzentration und / oder von Medikamenten-Kombinationen für Rifampicin *in vitro* eine deutliche Wirkungssteigerung nachweisbar ist. Es gibt Hinweise dafür, dass die Berücksichtigung der minimalen Hemmkonzentrationen bei *M. avium* complex und der additiven und synergistischen Wirkungen den Vorhersagewert der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung für Rifampicin erhöhen kann [50]. Die erfolgreiche Behandlung der Patientin HM (siehe Tabelle 19) mit der Kombination Ciprofloxacin (R), Sulfamethoxazol (S), Prothionamid (I) und Rifampicin (I) bei Empfindlichkeit in der Kombinationstestung liefert einen weiteren Hinweis für die prädiktive Bedeutung der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung von Substanzkombinationen mit Rifampicin.

Bei allen hier untersuchten Patienten mit pulmonaler Infektion durch *M. avium* complex bestand *In-vitro*-Resistenz für **Ethambutol** und es wurde in 6 von 10 Fällen erfolgreich in Medikamentenkombinationen eingesetzt. Wie u. a. in Untersuchungen von Källenius et al. [63] beschrieben, sprechen auch die Ergebnisse dieser Studie dafür, dass Ethambutol eine additive und synergistische Wirkung auch bei *In-vitro*-Resistenz für die Einzelsubstanz besitzt. Für Ethambutol wurde nachgewiesen, dass es die Synthese der mykobakteriellen Zellwand hemmt [31] und eine Steigerung der Empfindlichkeit von *M. avium* für andere antimykobakteriell wirksame Substanzen bewirkt [51; 95]. Dubé et al. konnten zeigen, dass die Kombination von Ethambutol mit Clarithromycin *in vivo* zu einer Verringerung von Resistenzentwicklung und Rezidiven bei *M.-avium*-complex-Bakteriämien bei AIDS-Patienten führt und empfehlen Ethambutol als essentielle Komponente von Clarithromycin-haltigen Kombinationstherapien [34]. Die prädiktive Bedeutung der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung für Ethambutol als Einzelsubstanz muss auch nach unseren Beobachtungen als gering angesehen werden.

Bei der hier untersuchten Patientengruppe bestand bei 95% der Patienten mit pulmonaler Infektion durch *M.-avium*-complex-Resistenz für **Ciprofloxacin**. Ciprofloxacin wurde in 2 Fällen trotz Resistenz in der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung der Einzelsubstanz erfolgreich in Medikamentenkombinationen eingesetzt. In einem dieser beiden Fälle wurde Empfindlichkeit in der Kombinationstestung nachgewiesen. Diese Ergebnisse entsprechen den Beobachtungen von Hoffner et al. [56], die bei *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfungen mit *M. avium* complex für

Ciprofloxacin überwiegend Resistenz fanden, jedoch bei Kombination von Ciprofloxacin mit Ethambutol für 75% der Stämme Empfindlichkeit zeigen konnten. Auch für die neueren Chinolone, wie Sparfloxacin und Moxifloxacin, die auch als Einzelsubstanzen eine höhere Wirksamkeit als Ciprofloxacin gegen *M. avium* complex aufweisen, ist eine deutliche Wirkungssteigerung in der Kombination mit Ethambutol und Rifampicin vielfach belegt [14; 64; 118]. Der hier dargestellte Fall der erfolgreichen Behandlung mit der Substanzkombination Ciprofloxacin(R), Sulfamethoxazol(S), Prothionamid(I) und Rifampicin(I) (siehe Tabelle 19, Fall HM), für die *In-vitro*-Empfindlichkeit in der Kombinationsprüfung bestand, liefert einen weiteren Hinweis auf die prädiktive Bedeutung der *In-vitro*-Kombinations-Empfindlichkeitsprüfung.

Die erfolgreichen Behandlungen mit **Clofazimin, Prothionamid, Cycloserin und Amikacin** bei *In-vitro*-Empfindlichkeit sprechen auch für die prädiktive Relevanz der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung für diese second-line Substanzen (siehe Tabellen 19 und 28). In der Therapiegruppe A2, in der Clarithromycin mit den *in vitro* wirksamen second-line Substanzen kombiniert wurde, wurden ebenso gute Therapieergebnisse erzielt wie in der Therapiegruppe A1 (Clarithromycin plus Ethambutol und Rifampicin bzw. Rifabutin). ***Die vorgestellten Ergebnisse zeigen, dass es wirkungsvolle Alternativschemata zu der von der ATS empfohlenen Kombination Clarithromycin plus Ethambutol und Rifampicin bzw. Rifabutin gibt, die bei Resistenzen, Kontraindikationen oder Medikamentenunverträglichkeiten eingesetzt werden können.***

Je ein **Rezidiv** und eine Re-Kolonisation traten bei den beiden Patientinnen auf, bei denen die Therapie frühzeitig nach 2 bzw. 3 Monaten wegen Medikamentenunverträglichkeiten abgebrochen wurde. Die Verläufe der hier beschriebenen Patienten bestätigen ***die Notwendigkeit einer kontinuierlichen, mindestens 6-monatigen Behandlung.***

Im Unterschied zu der eingangs dargestellten Studie der British Thoracic Society [22], die Therapieversagen oder Rezidive bei 28% der behandelten Patienten beobachtete, wurde mit dem in der Lungenklinik Heckeshorn bewährten Vorgehen einer Behandlung gemäß den Ergebnissen der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfungen bei allen Patienten ein rezidivfreier Verlauf erzielt, die mehr als 6 Monate behandelt worden waren.

***Zusammenfassend sprechen die hier vorgestellten Ergebnisse für die hohe Relevanz der In-vitro-Empfindlichkeitsprüfung der antimykobakteriell wirksamen Substanzen für die Auswahl einer effektiven Medikamentenkombination zur Behandlung der pulmonalen Infektion mit M. avium complex. Die prädiktive Bedeutung muss jedoch für die einzelnen Substanzen differenziert betrachtet werden.*** Clarithromycin, Rifabutin und die second-line Medikamente wurden nur bei *In-vitro*-Empfindlichkeit eingesetzt und führten in allen Fällen zu Therapieerfolg und Rezidivfreiheit. Für diese Substanzen kann von einem hohen positiven Vorhersagewert ausgegangen werden. Rifampicin wurde sowohl bei *In-vitro*-Empfindlichkeit als auch bei *In-vitro*-Resistenz in der Kombination erfolgreich eingesetzt. Die prädiktive Bedeutung der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung für Rifampicin als Einzelsubstanz ist nach unseren Untersuchungsergebnissen unsicher. Die Kombinationstherapien mit Ethambutol war in allen Fällen trotz *In-vitro*-Resistenz für Ethambutol effektiv. *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfungen von Substanzkombinationen können den Vorhersagewert erhöhen.

### 5.3.2 *M. xenopi*

#### **Aktuelle Therapieempfehlungen der American Thoracic Society und der British Thoracic Society für die Therapie der pulmonalen Infektionen mit *M. xenopi***

Es liegen nur wenige Studien über die Therapie der pulmonalen Infektionen mit *M. xenopi* vor. In den USA ist es ein seltener Erreger, und aus Europa, wo diese Spezies besonders im Südwesten Englands gefunden wird, gab es bisher nur eine größere retrospektive Untersuchung von Banks und Mitarbeitern [8] aus dem Jahr 1984. Sie sahen die besten Therapieergebnisse (bei 11 von 47 Patienten (23%) dauerhafte Heilung) bei Einsatz von Rifampicin und Isoniazid, kombiniert mit Ethambutol oder Streptomycin. Radenbach empfahl 1985 auf Grund eigener klinischer Erfahrungen mit 5 Fällen eine Vierfachkombination mit den Substanzen Rifampicin, Streptomycin, Prothionamid, Ethambutol und evtl. Isoniazid [94]. Dautzenberg et al. berichteten 1993 [28] über eine Sputumkonversionsrate von 82% bei 11 Patienten, die eine Clarithromycin-haltige Kombination erhielten; Ergebnisse von Langzeitbeobachtungen wurden nicht veröffentlicht. In der aktuellen Untersuchung der BTS [22] wurden 42 Patienten mit pulmonaler Mykobakteriose durch *M. xenopi* über 24 Monate mit Rifampicin und Ethambutol mit oder ohne Isoniazid behandelt und 3 Jahre nachbeobachtet. Die Ansprechrate lag bei 88%. Nach Beendigung der Untersuchung lebten 17% und waren geheilt, 57% waren verstorben, davon 7% an der Mykobakteriose; *Therapieversagen oder Rezidive wurden bei 12% beobachtet*. Der Einsatz des Isoniazids führte nicht zu überzeugenden Verbesserungen der Behandlungsergebnisse. Ein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfungen der Substanzen Rifampicin, Ethambutol und Isoniazid und der Anzahl der Fälle von Therapieversagen und Rezidiven konnte in der BTS-Studie nicht nachgewiesen werden. Für die Kombinationen von Clarithromycin und Ciprofloxacin mit Ethambutol und Rifampicin liegen aus der genannten BTS-Studie noch keine Ergebnisse vor. Die BTS empfiehlt aktuell die Kombination Ethambutol und Rifampicin über 24 Monate als first-line Therapie. Von der ATS [128] wird als first-line Medikation eine Kombinationstherapie aus einem Makrolid, Rifampicin oder Rifabutin und Ethambutol, eventuell ergänzt durch Streptomycin, über 18 - 24 Monate empfohlen. Wegen der geringen Erfahrungen mit *M. xenopi* wird von der ATS eine Routine-*In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung für Ethambutol, Isoniazid, Rifampicin, Clarithromycin und Ciprofloxacin empfohlen. Bei Therapieversagen sollten die Möglichkeiten eines chirurgischen Vorgehens geklärt werden [62].

#### **Diskussion der Therapieergebnisse bei pulmonalen Infektionen durch *M. xenopi* in der Lungenklinik Heckeshorn**

Von 15 der hier untersuchten Patienten, die an einer *M. xenopi*-Infektion erkrankt waren, konnten 14 nach Therapie im Verlauf erfasst werden, ein Patient wurde nur 10 Tage stationär behandelt und konnte nach Entlassung nicht aufgefunden werden. Sieben von ihnen wurden allein medikamentös behandelt, bei 2 Patienten wurde nach Sputumkonversion und röntgenologischem Regress eine chirurgische Herdsanierung angeschlossen, bei einem Patienten wurde nach chirurgischer Teilsanierung eine medikamentöse Therapie eingeleitet. Bei 4 Patienten wurde nur eine Segment- oder Lappenresektion durchgeführt (siehe 4.4.2).

Bei den 14 Patienten mit pulmonaler Infektion mit *M. xenopi* wurde für Rifampicin, Ciprofloxacin und Streptomycin zu 100%, für Prothionamid zu 93% und für Ethambutol und Isoniazid zu 50% *In-vitro*-Empfindlichkeit nachgewiesen. Bei 10 Patienten wurde eine antimykobakterielle Therapie mit **Rifampicin**-haltigen Dreifach- oder Vierfachkombinationen gemäß *In-vitro*-Empfindlichkeit ausgewählt (siehe Tabellen 21 und 29). Alle Patienten sprachen mit

einer Sputumkonversion innerhalb von 2 bis 3 Monaten und röntgenologischer Befundbesserung auf die Therapie an. Nach 12- bis 18-monatiger Therapie blieben alle nur medikamentös behandelten Patienten 3 Jahre lang rezidivfrei. Nur eine Patientin (siehe Tabelle 21: Fall US) erlitt nach 4,5 Jahren nach Beendigung der Therapie ein Rezidiv. Sie war 18 Monate lang mit den *in vitro* wirksamen Substanzen Rifampicin, Ethambutol, Prothionamid und Ciprofloxacin behandelt worden. In der Empfindlichkeitsprüfung nach erneuter Erkrankung zeigte sich eine Resistenzentwicklung nur gegenüber Ethambutol. Eine erneute Behandlung mit Rifabutin, Ethambutol und Roxithromycin über 14 Monate führte zu Sputumkonversion, aber nur geringem röntgenologischem Regress. Gründe für Auftreten eines Rezidivs nach 4,5 Jahren lassen sich in der lokalen Resistenzminderung vermuten, da ein Zustand nach Oberlappen-Segmentresektion nach Tuberkulose und ein langjähriger Nikotinabusus bestand. Außerdem entsprach die Therapiedauer von 18 Monaten nur der minimalen von ATS und BTS empfohlenen Dauer.

**Tabelle 29: Therapieergebnisse nach Therapiegruppen bei Infektion mit *M. xenopi***

Therapie	n (14)	Therapie- dauer (Monate)	Ergebnisse			Follow up (Monate)
			Remission	ohne Rezidiv nach 3 J.	mit Rezidiv nach >3 J.	
A Rifampicin-haltige Kombination gemäß <i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit	7	12 - 18	7	7	1	10 - 53
B Rifampicin-haltige Kombination gemäß <i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit plus Resektion	2	8 - 11	2	2	0	24 -36
C Resektion plus Rifampicin-haltige Kombination gemäß <i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit	1	18	1	1	0	23
D Resektion ohne antimykobakterielle Therapie	4	0	4	4	0	72 - 108

Die second-line Medikamente **Prothionamid** und **Ciprofloxacin** waren bei *In-vitro*-Empfindlichkeit in 10 bzw. 7 Therapiekombinationen enthalten. Die Wirksamkeit von Prothionamid ist bekannt, doch der Einsatz als first-line Medikament wird wegen seiner Toxizität in der anglo-amerikanischen Literatur nicht empfohlen. Bei den hier untersuchten Patienten wurden keine therapielimitierenden Komplikationen durch den Einsatz von Prothionamid angegeben. Die Wirksamkeit der **Fluorchinolone** in der Therapie der Mykobakterien ist in *In-vitro*-Studien und Tierversuchen gut belegt [60; 64].

Unsere Untersuchungen weisen auf einen hohen Vorhersagewert der Ergebnisse der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfungen für Rifampicin. Bei 100% der untersuchten Stämme wurde *In-vitro*-Empfindlichkeit für Rifampicin nachgewiesen, und in allen Fällen war ein Therapieerfolg bei Rifampicin-haltigen Therapiekombinationen zu verzeichnen. Auch für Prothionamid und Chinolone, sowie Streptomycin und Clarithromycin bestand eine hundertprozentige Korrelation zwischen den Ergebnissen der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfungen und dem Therapieerfolg. Die untersuchten Stämme zeigten zu 53% *In-vitro*-Empfindlichkeit für **Ethambutol**, es wurde in 3 von 3 Fällen erfolgreich eingesetzt. Therapieerfolge wurden auch in 2 Fällen verzeichnet, in denen für Ethambutol Resistenz nachgewiesen wurde. Welche Bedeutung der Einsatz des Ethambutols in diesen Kombinationen hat, kann bei der geringen Fallzahl nicht sicher beurteilt werden. Es kann nur vermutet werden, dass Ethambutol bei *M. xenopi* – wie bei den Mykobakterienspezies *M. avium* complex und *M. kansasii* – neben der eigenen bakteriostatischen Wirkung durch Hemmung der Zellwandsynthese das Eindringen anderer Substanzen erleichtert.

Auch bei der Behandlung von Infektionen durch *M. xenopi* wurde eine Sputumkonversion innerhalb kurzer Zeit erreicht. In der Hälfte der Fälle lagen negative Sputumkontrollen nach 2 bis 3 Monaten vor. Bei den übrigen wurden bei klinischer Besserung und reduziertem Sputum keine Kontrollen mehr durchgeführt. Vergleichszahlen über die Behandlungsdauer bis zur Sputumkonversion liegen für größere Patientengruppen mit Infektionen durch *M. xenopi* nicht vor.

Die hier vorgestellten Behandlungsergebnisse stehen im Gegensatz zu den Schlussfolgerungen der BTS-Studie, in der kein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfungen für Rifampicin, Ethambutol und Isoniazid und den Therapieergebnissen nachgewiesen werden konnte. Die von der BTS getroffene Aussage bezieht sich allerdings undifferenziert auf die drei untersuchten Spezies *M. avium* complex, *M. xenopi* und *M. malmoense* (siehe 5.5.2). In Übereinstimmung mit den Empfehlungen der American Thoracic Society sprechen unsere Studienergebnisse für die Notwendigkeit der differenzierten Betrachtung der Spezies und Substanzen.

Die von der BTS empfohlene Zweierkombination Rifampicin und Ethambutol wurde bei diesem Patientenkollektiv immer in Kombination mit weiteren Substanzen eingesetzt. Die Empfehlung zum Einsatz von Rifampicin und Ethambutol kann unterstützt werden, jedoch kann die Wirksamkeit der Zweierkombination ohne weitere Medikamente anhand unserer Untersuchungsergebnisse nicht kommentiert werden. Auch die von der ATS empfohlene Standardtherapiekombination Makrolide, Rifampicin / Rifabutin und Ethambutol ist in der Lungenklinik Heckeshorn nicht eingesetzt worden und kann daher nicht beurteilt werden. ***In unserem Patientenkollektiv haben sich Drei- und Vierfachkombinationen von Rifampicin mit in vitro wirksamen Substanzen bewährt.*** Gegenüber einer Ansprechrate von 88% in der BTS-Studie wurde in unserem Kollektiv eine Ansprechrate von 100% erreicht. Die Notwendigkeit einer kontinuierlichen, langandauernden Therapie kann anhand der dargestellten Fälle bestätigt werden. Die hier erfolgreich behandelten Patienten haben mindestens 12 - 15 Monate eine Kombinationstherapie erhalten.

Bei den 7 **chirurgisch** behandelten Patienten war ein Versagen der medikamentösen Therapie in keinem Fall die Indikation für ein operatives Vorgehen. Bei einem Patienten wurde bei Infektion auf dem Boden einer posttuberkulösen destroyed lung ein kombiniert medikamentös-chirurgisches Vorgehen geplant, nach 2 Monaten Therapie und Sputumkonversion wurde reseziert und anschließend 6 Monate nachbehandelt. Bei einem zweiten Patienten war es unter der medikamentösen Behandlung zur Befundbesserung gekommen, es bestand jedoch ein Defektheilungszustand, der zur Herdsanierung reseziert wurde. Säurefeste Stäbchen wurden im Resektat nicht nachgewiesen. In einem Fall wurde die Resektion zur Therapie rezidivierender Pneumothoraces bei bullösem Emphysem durchgeführt und erst postoperativ eine Mykobakteriose nachgewiesen. In vier Fällen erfolgte die Resektion bei Verdacht auf einen malignen Prozess. Alle 7 Patienten blieben rezidivfrei. ***Die positiven Ergebnisse des chirurgischen Vorgehens bestätigen die Bedeutung der Resektion bei lokalisierten Prozessen und vorgeschädigten Lungenabschnitten.***

***Zusammenfassend zeigen die vorgestellten Ergebnisse für Infektionen durch M. xenopi eine Ansprechrate von 100% bei Rifampicin-haltigen Dreifach- oder Vierfachkombinationen gemäß In-vitro-Empfindlichkeit. Dies kann als Hinweis für einen hohen positiven Vorhersagewert der In-vitro-Empfindlichkeitsprüfungen, insbesondere für Rifampicin, Prothionamid, Chinolone, Streptomycin und Makrolide gelten. Auch für Ethambutol bestätigte sich eine positive prädiktive Bedeutung.*** Bemerkenswert ist der häufig erfolgreiche Einsatz der *in vitro* wirksamen second-line Medikamente Prothionamid und Ciprofloxacin in der Kombination mit Rifampicin und Ethambutol. Die eigenen Untersuchungen widersprechen den Ergebnissen der BTS-Studie und können in Übereinstimmung mit den ATS-Empfehlungen als Hinweis gewertet werden, dass pulmonale Mykobakterien mit dem relativ sensiblen *M. xenopi* einer empirischen Therapie mit den voraussichtlich wirksamen Medi-

kamenten Rifampicin, Prothionamid, Chinolonen, Makroliden und sehr wahrscheinlich auch Ethambutol zugeführt werden können. Die Empfehlung zu einer Therapiedauer von mindestens 12 - 15 Monaten kann unterstützt werden.

Die **chirurgische Therapie** mit und ohne Kombination mit einer Chemotherapie führte in allen Fällen zum Erfolg und sollte als **Therapieoption gerade bei Faktoren der lokalen Resistenzminderung** rechtzeitig erwogen werden.

### 5.3.3 *M. kansasii*

#### **Aktuelle Therapieempfehlungen der American Thoracic Society und der British Thoracic Society für die Therapie der pulmonalen Infektionen mit *M. kansasii***

Pulmonale Infektionen durch *M. kansasii* gelten als gut behandelbar mit Rifampicin und Ethambutol. Wildstämme von *M. kansasii* sind immer empfindlich für Rifampicin; Resistenz entwickelt sich erst unter Therapie. Empfindlichkeit für Ethambutol besteht sehr oft, aber auch bei Resistenz konnte *in vitro* eine Wirkungsverstärkung bei Kombination mit anderen antimykobakteriell wirksamen Substanzen gezeigt werden [53]. Die Wirksamkeit der Kombination Rifampicin und Ethambutol *in vivo* ist durch wenige prospektive und einige retrospektive Studien belegt. Es wird von Ansprechraten bis zu 100% und recht geringen Rezidivraten von 2,5% - 10% berichtet [2; 7; 27; 61; 107] [37].

Die Wirksamkeit von Isoniazid ist nicht gesichert. Hinsichtlich einer Steigerung der Effektivität durch eine zusätzliche Gabe von Isoniazid liegen unterschiedliche Daten vor, in der randomisierte vergleichende Studie der British Thoracic Society von 2001 wurden Infektionen durch *M. kansasii* nicht berücksichtigt. In einer Untersuchung der BTS von 1994 [61] mit 154 Patienten bestand bei allen Patienten *In-vitro*-Empfindlichkeit für Rifampicin und Ethambutol und *In-vitro*-Resistenz für Isoniazid. Bei Einsatz der Zweierkombination Rifampicin und Ethambutol wurden hohe Ansprechraten (> 90%) und eine Rezidivrate von rund 10% gefunden, die zur Hälfte auf Non-compliance zurückzuführen waren. Der Einsatz von Isoniazid wurde bei ungesicherter Wirksamkeit als nicht erforderlich angesehen. Die BTS beschränkt sich also in ihrer aktuellen Empfehlung auf die Kombination Rifampicin und Ethambutol [21]. Die ATS empfiehlt jedoch die Dreifachkombination Isoniazid mit Rifampicin und Ethambutol [128].

Die *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung für Rifampicin wird von der American Thoracic Society empfohlen. Bei Empfindlichkeit gegenüber Rifampicin sind die Behandlungsergebnisse unabhängig von den Ergebnissen der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung für Ethambutol und Isoniazid [128]. Bei Rifampicin-Resistenz sollte es durch ein *in vitro* wirksames second-line Medikament ersetzt werden, z. B. Sulfamethoxazol, Clarithromycin, Chinolone, Amikacin oder Rifabutin. Weiterhin sollte berücksichtigt werden, dass bei einigen Stämmen für Isoniazid und Ethambutol *In-vitro*-Resistenz gegenüber den Standardkonzentrationen, jedoch Empfindlichkeit gegenüber erhöhten Konzentrationen besteht. Für diesen Fall empfehlen Wallace et al. [127] eine Dosiserhöhung für Isoniazid auf 900 mg/d, und für Ethambutol auf 25 mg/kg/d.

Auch hinsichtlich der Therapiedauer gibt es unterschiedliche Empfehlungen. Nach Ansicht der ATS sollte sie 18 Monate betragen, mindestens jedoch 12 Monate ab Sputumkonversion, die BTS hält auf Grund oben geschilderter Therapieergebnisse 9 Monate für die meisten Patienten für ausreichend und empfiehlt eine längere Behandlung nur bei Patienten mit reduzierter Immunabwehr.

### **Diskussion der Therapieergebnisse bei pulmonalen Infektionen durch *M. kansasii* in der Lungenklinik Heckeshorn**

Von den hier untersuchten 11 Patienten mit pulmonaler Infektion durch *M. kansasii* konnten 9 im Verlauf verfolgt werden. Ein Patient verstarb vor Therapiebeginn an einer anderen Erkrankung, ein Patient untersagte die Akteneinsicht beim behandelnden Pulmologen. Von den 9 Patienten erhielten 7 nur eine antimykobakterielle Kombinationstherapie, bei einer Patientin wurde zusätzlich eine Oberlappenresektion durchgeführt, ein Patient wurde primär chirurgisch behandelt.

Bei allen 11 Patienten bestand *In-vitro*-Empfindlichkeit für Ethambutol und Prothionamid, für 10 von 11 für Rifampicin, bei 100% der untersuchten Patienten (5) bestand *In-vitro*-Empfindlichkeit für Clarithromycin und Sulfomethoxazol. Für Streptomycin und Isoniazid bestand zu 90% *In-vitro*-Resistenz (siehe Tabelle 14).

Bei 7 Patienten wurden *M. kansasii*-Stämme nachgewiesen, die Empfindlichkeit für Rifampicin und Ethambutol zeigten. Daher wurden Drei- oder Vierfachkombinationen mit Rifampicin und Ethambutol eingesetzt. Kombiniert wurden die Substanzen Prothionamid, Sulfamethoxazol, Clarithromycin und Cycloserin, insofern sie *in vitro* wirksam waren (siehe Tabelle 22). Bei der Wahl der Therapiekombination und der angestrebten Behandlungsdauer wurden die Ausdehnung des Befundes, lokale resistenzmindernde Bedingungen und Vorerkrankungen berücksichtigt. Bei einem Patienten (PC) bestanden blasig-zystische Veränderungen der Lunge bei M. Bechterew, bei einem anderen Patienten (HR) lag ein Swyer-James-Syndrom (einseitiges Lungenemphysem mit Pulmonalishypoplasie) vor. Eine Therapiedauer von mindestens 12 Monaten wurde bei allen Patienten empfohlen, drei Patienten brachen die Therapie vorzeitig ab. ***Alle 7 Patienten mit Rifampicin-sensiblen M. kansasii-Stämmen sprachen auf die Therapie mit in vitro wirksamen Substanzen bereits nach 2 Monaten mit Sputumkonversion und röntgenologischer Remission an.*** Bei einer Patientin wurde nach 12-monatiger erfolgreicher Therapie bei relativer Therapieindikation eine Oberlappenresektion angeschlossen. Von den genannten 7 Patienten blieben 6 rezidivfrei in einem Nachbeobachtungszeitraum von 18 bis 40, im Durchschnitt 32 Monaten. Der 7. Patient (HR) erlitt bei *frühzeitigem Therapieabbruch und lokaler Resistenzminderung* durch das Vorliegen eines Swyer-James-Syndroms ein *Rezidiv*. Nach erneuter Behandlung mit einer Vierfachtherapie mit den *in vitro* wirksamen Substanzen Rifampicin, Ethambutol Prothionamid und Sulfamethoxazol über 15 Monate ließ sich erneut eine klinische Remission erzielen und ein rezidivfreier Verlauf über achteinhalb Jahre nachbeobachten.

Das zweite *Rezidiv* trat bei einer Patientin mit einem *Rifampicin resistenten* Erreger auf. Nach jahrelanger mehrfach unterbrochener Therapie vor Aufnahme in der Lungenklinik Heckeshorn hatte sich bei einer Patientin mit Zustand nach Tuberkulose und zerstörtem linken Oberlappen ein Rifampicin-resistenter *M. kansasii*-Stamm entwickelt. Es wurde eine resistenzgerechte Therapie mit Ethambutol, Prothionamid und Sulfamethoxazol über 12 Monate eingeleitet, nach vorübergehendem Ansprechen kam es zu einem *Rezidiv* unter Therapie mit Resis-

tenzentwicklung gegenüber Ethambutol. Es wurde ein erneuter Therapieversuch mit der Vierfachkombination Rifampicin, Prothionamid, Sulfamethoxazol und Ciprofloxacin unternommen, die in der Kombinationstestung (Rifampicin plus Ciprofloxacin) Wirksamkeit zeigte. Nach klinischer und radiologischer Befundbesserung musste nach 12 Monaten die Therapie bei Niereninsuffizienz abgebrochen werden. Die Genese der Glomerulonephritis, die zur Niereninsuffizienz führte, konnte nicht geklärt werden. Innerhalb von 5 Monaten entwickelte sich wiederum das Bild einer invasiven Mykobakteriose, und die Patientin verstarb bei Multimorbidität (biventrikulärer Herzinsuffizienz, Cor pulmonale und nephrotischem Syndrom). Eine Veränderung im Resistenzspektrum wurde nicht nachgewiesen.

**Tabelle 30: Therapieergebnisse nach Therapiegruppen bei Infektion mit *M. kansasii***

Therapie	n (9)	Therapie- dauer (Monate)	Ergebnisse			Follow up (Monate)
			Remission	ohne Rezidiv	mit Rezidiv	
A1 RMP- u. EMB-haltige Kombination gemäß <i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit Dauer < 12 Monate	3	6 - 11	3	2	1	7 -26
A2 RMP- u. EMB-haltige Kombination gemäß <i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit Dauer > 12 Monate	3	12 - 22	3	3	0	18 - 60
B Kombination gemäß <i>In-vitro</i> - Empfindlichkeit bei RMP-Resistenz	1	12	1	0	1	0
C RMP- u. EMB-haltige Kombination gemäß <i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit plus Oberlappenresektion	1	22	1	1	0	108
D Oberlappenresektion ohne antimykobakterielle Therapie	1	-	1	1	0	36

Eine primär **chirurgische Therapie** wurde in einem Fall durchgeführt zur Abklärung eines Rundherdes unklarer Dignität. Er blieb ohne medikamentöse Nachbehandlung rezidivfrei.

Die hohe Wirksamkeit der Medikamente **Rifampicin** und **Ethambutol** wird bei den hier untersuchten Patienten mit pulmonaler Infektion durch *M. kansasii* bestätigt. Dreifach- bzw. Vierfachtherapiekombinationen gemäß den Ergebnissen der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung führten bei allen 7 Patienten (100%) mit Rifampicin-sensiblen *M. kansasii*-Stämmen zu Sputumkonversion und klinischer Besserung (siehe Tabelle 30). Bei ausreichender Therapiedauer von 12 - 18 Monaten, insbesondere bei lokaler Resistenzminderung, wurde in 6 Fällen allein mit chemotherapeutischer Behandlung Rezidivfreiheit erzielt (im 7. Fall wurde zusätzlich eine Oberlappenresektion durchgeführt). Die Therapie einer Infektion mit einem Rifampicin-resistenten Stamm war kompliziert durch Resistenzentwicklung nach mehrfachen Vorbehandlungen und Multimorbidität. Eine Therapiekombination mit den *in vitro* wirksamen Substanzen Prothionamid, Sulfamethoxazol, Rifampicin und Ciprofloxacin führte aber auch in diesem Fall zu Sputumkonversion und klinischer Besserung, solange die Therapie bei Niereninsuffizienz durchgeführt werden konnte. Die Berücksichtigung der Ergebnisse der *In-vitro*-

Empfindlichkeitsprüfung hat in allen Fällen zur Auswahl eines effektiven Therapieschemas geführt.

**Zusammenfassend zeigen die Therapieergebnisse der Patienten mit Infektionen durch *M. kansasii* aus der Lungenklinik Heckeshorn und die zitierten Studien für Rifampicin und Ethambutol eine gute Korrelation zwischen den Ergebnissen der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung und den Therapieerfolgen *in vivo*. Nach unseren Beobachtungen erscheinen auch die anderen Medikamente bei *In-vitro*-Empfindlichkeit – Prothionamid, Clarithromycin, Sulfamethoxazol und Cycloserin – für die Therapie der pulmonalen Infektion mit *M. kansasii* geeignet.**

#### 5.3.4 *M. malmoense*

##### **Aktuelle Therapieempfehlungen der American Thoracic Society und der British Thoracic Society für die Therapie der pulmonalen Infektionen mit *M. malmoense***

*Mycobacterium malmoense* ist ein seltener Erreger einer pulmonalen Infektion. Am häufigsten wird dieses Mykobakterium in Schweden, Finnland und Großbritannien nachgewiesen. Bisher gab es nur eine größere Untersuchung über Therapieergebnisse aus Wales von Banks et al. aus dem Jahr 1985 [9]. Darüber hinaus liegen Fallbeschreibungen aus Schweden [52], der Schweiz [10], Deutschland [35] und Italien [121], sowie Kanada [17] und den USA [4] vor. In der aktuellen multizentrischen Untersuchung der British Thoracic Society [22] wurden 106 Patienten mit pulmonaler Infektion durch *M. malmoense* mit Rifampicin und Ethambutol mit oder ohne Isoniazid über 24 Monate behandelt und 3 Jahre lang nachbeobachtet. Die Ansprechrate lag bei 88%. Nach Beendigung der Untersuchung lebten 42% und waren geheilt, 25% waren verstorben, davon 4% an der Mykobakteriose, Therapieversagen oder Rezidive wurden bei 10% beobachtet. Der Einsatz des Isoniazids führte nicht zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse. Ein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung für Rifampicin, Ethambutol und Isoniazid und den Behandlungsergebnissen aller drei Spezies *M. avium* complex, *M. xenopi* und *M. malmoense* (ohne Differenzierung) wurde in der Untersuchung der BTS nicht festgestellt (siehe 5.4.2).

Aus *In-vitro*-Untersuchungen ist eine hohe Empfindlichkeit von *M. malmoense* für Clarithromycin und Ethionamide, gefolgt von Clofazimin und Rifampicin bekannt. Für Ethambutol ist auch bei *In-vitro*-Resistenz eine potenzierende Wirkung in Kombination mit anderen antimykobakteriell wirksamen Substanzen nachzuweisen. Gegenüber Isoniazid besteht *in vitro* immer Resistenz [54]. Von Heginbothom et al. [49] wird die Empfindlichkeitsprüfung unter optimalen Wachstumsbedingungen, d. h. bei einem pH von 6,0 empfohlen; unter dieser Voraussetzung könnten *In-vitro*-Testergebnisse der *In-vivo*-Aktivität entsprechen. Angesichts der geringen Erfahrungen mit den neueren Substanzen Clarithromycin und Rifabutin werden von der ATS und BTS als first-line Therapie Rifampicin und Ethambutol, eventuell ergänzt durch Isoniazid, über 18 bis 24 Monate empfohlen. Bei Einsatz von Clarithromycin wird in Anlehnung an die Erfahrungen mit *M. avium* complex über eine Therapiedauer von 9 bis 12 Monaten diskutiert [35]. Die Wirksamkeit der Kombination von Clarithromycin oder Ciprofloxacin mit Rifampicin und Ethambutol wird in einer zur Zeit noch laufenden aktuellen Studie der BTS untersucht.

### **Diskussion der Therapieergebnisse bei pulmonalen Infektionen durch *M. malmoense* in der Lungenklinik Heckeshorn**

Im Untersuchungszeitraum von knapp 12 Jahren wurden vier pulmonale Infektionen mit *M. malmoense* nachgewiesen. Bei allen 4 Patienten bestand *In-vitro*-Empfindlichkeit für Rifampicin, Rifabutin, Prothionamid und Clarithromycin, bei 2 (50%) für Ethambutol. Alle vier Patienten wurden mit Clarithromycin- und Rifampicin / Rifabutin-haltigen Dreifach- bis Vierfachkombinationen gemäß *In-vitro*-Empfindlichkeit behandelt und 3 von 4 Patienten sprachen innerhalb kurzer Zeit (1 - 2 Monaten) mit Sputumkonversion auf die Therapie an (siehe Tabelle 23). Bei drei Patienten betrug die Behandlungsdauer acht bis zwölf Monate, bei einem Patienten nur 5 Wochen. Nur ein Patient konnte über einen längeren Zeitraum nachbeobachtet werden. Er blieb über 36 Monate rezidivfrei. Der zweite Patient (AS) war drei Monate nach Therapieende rezidivfrei und konnte danach nicht weiter verfolgt werden. Der dritte Patient (OK) brach die Therapie nach 12 Monaten ab und suchte den behandelnden Pulmologen in den nachfolgenden 9 Monaten nicht mehr auf. Der vierte Patient (HM) hat die Therapie nach 5-wöchiger stationärer Behandlung abgebrochen und nach Entlassung seinen behandelnden Pulmologen nicht aufgesucht. Über ihn konnte nur in Erfahrung gebracht werden, dass er 9 Monate später verstarb. Die Todesursache war nicht zu ermitteln.

Die hier dargestellten Ergebnisse stimmen überein mit den Beobachtungen von Enzensberger et al. [35], die in einzelnen Fällen erfolgreiche Behandlungen von pulmonalen Infektionen durch *M. malmoense* mit den *in vitro* wirksamen Substanzen Clarithromycin, Rifampicin und Ethambutol beschreiben.

Die Aussage der Studie der British Thoracic Society, die einen Zusammenhang zwischen der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung für die Einzelsubstanzen Rifampicin, Ethambutol und Isoniazid und den Behandlungsergebnissen nicht feststellen konnte, bezieht sich wie oben beschrieben undifferenziert auf alle drei untersuchten Spezies *M. avium* complex, *M. xenopi* und *M. malmoense*. Angesichts der hohen Empfindlichkeit von *M. malmoense* für Rifampicin in unserer Untersuchung und des Ansprechens auf Kombinationstherapien mit *in vitro* wirksamen Substanzen stellen wir die globale Aussage über den fehlenden Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung und dem Behandlungserfolg ohne Differenzierung für die einzelnen Spezies in Frage (siehe 5.5.2).

***Zusammenfassend zeigen die hier untersuchten Fälle von Infektionen mit *M. malmoense* ein gutes Ansprechen auf Dreifach- bis Fünffachtherapiekombinationen mit den *in vitro* wirksamen Substanzen Rifampicin (oder Rifabutin) Clarithromycin, Ethambutol, Ciprofloxacin und Prothionamid. Ein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfungen und den Therapieergebnissen erscheint wahrscheinlich. Auf Grund der geringen Anzahl der Patienten können die Ergebnisse jedoch nicht verallgemeinert werden.***

**Tabelle 31: Therapieergebnisse nach Therapiegruppen bei Infektion mit *M. malmoense*, *M. szulgai* und *M. simiae***

Therapie	n	Therapie- dauer (Monate)	Ergebnisse			Follow up (Monate)
			Remission	ohne Rezidiv	mit Rezidiv	
<i>M. malmoense</i>						
A Kombination mit Clarithromycin- und Rifampicin gemäß <i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit	4	1,2 - 12	4	0*	0*	0 - 36
<i>M. szulgai</i>						
A Kombination mit Clarithromycin- und Rifampicin gemäß <i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit	1	15	1	1	0	48
B Oberlappenresektion ohne antimy- kobakterielle Therapie	1	-	1	1	0	60
<i>M. simiae</i>						
A Kombination gemäß <i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit	2	6 - 12	2	1	1	6 - 17

\* nur ein Patient konnte langfristig nachbeobachtet werden

### 5.3.5 *M. szulgai*

Pulmonale Infektionen durch *M. szulgai* sind selten. In der Literatur sind etwa 35 einzelne Fälle beschrieben, zusammengefasst in den Reviews von Benator [13], Tortoli [120] und Yamamoto [138]. *M. szulgai* ähnelt in seinem Resistenzverhalten *M. kansasii*. Es wird von *In-vitro*-Empfindlichkeit von 74% für Isoniazid, 72% für Rifampicin und 68% für Ethambutol berichtet. Bis 1998 wurde in nur zwei Fällen eine Empfindlichkeitsprüfung für Clarithromycin dokumentiert, die beide ein positives Ergebnis erbrachten. Auf den bisherigen Erfahrungen gründend (nur 20 Verläufe von pulmonalen Infektionen durch *M. szulgai* sind beschrieben), wird von der American Thoracic Society eine Dreifachkombinationstherapie aus Rifampicin, Ethambutol und Isoniazid bei *In-vitro*-Empfindlichkeit empfohlen. Es sollte für Isoniazid berücksichtigt werden, dass häufig Empfindlichkeit für höhere Konzentrationen (5.0 µg/ml statt 1.0 µg/ml) besteht. Die Bedeutung der neueren Makrolide und Chinolone ist noch wenig untersucht. Bei Rifampicin-Resistenz können sie eine erfolgversprechende Alternative sein. Einzelne erfolgreiche Behandlungen mit Clarithromycin- und Ciprofloxacin-haltigen Regimen sind beschrieben [82]. Die Therapiedauer sollte 9 - 12 Monate nach Sputumkonversion betragen, Benator et al. empfehlen sogar bis zu 2 Jahre.

Die hier untersuchten *M. szulgai*-Stämme zeigten *In-vitro*-Empfindlichkeit für Rifampicin, Ethambutol, Clarithromycin und Amikacin. Gegenüber Ciprofloxacin bestand zweimal Resistenz, einmal Empfindlichkeit. Gegenüber Isoniazid (1,0 µg/ml) und Pyrazinamid waren alle vier Stämme resistent.

Drei Patienten wurden chemotherapeutisch behandelt (siehe Tabelle 23) und zeigten bereits nach 2 Monaten eine Sputumkonversion. Ein Patient erhielt über 15 Monate eine Kombi-

nationstherapie gemäß den Ergebnissen der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung aus Rifampicin, Ethambutol und Clarithromycin. Er zeigte ein gutes Ansprechen, sowie einen rezidivfreien Verlauf über vier Jahre. Ein weiterer Patient sprach auf die Kombination aus den *in vitro* wirksamen Substanzen Rifampicin, Sulfamethoxazol und Ciprofloxacin mit Sputumkonversion an, verstarb aber bei deutlich reduziertem Allgemeinzustand, Klebsiellen-Pneumonie, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und phlebothrombotischen Komplikationen nach 6 Wochen an Rechtsherzversagen. Der dritte Patient zeigte nach fünf Wochen tuberkulostatischer Therapie mit Rifampicin, Isoniazid und Pyrazinamid (bei *In-vitro*-Empfindlichkeit nur für Rifampicin) Sputumkonversion und im Verlauf ohne weitere Therapie eine röntgenologische Remission. Nach einem Jahr war eine komplette Vernarbung nachweisbar und in einem Zeitraum von fünf Jahren trat kein Rezidiv auf. Die Diagnose der pulmonalen Mykobakteriose durch *M. szulgai* bei dem letztgenannten Patienten entspricht den Kriterien der ATS. Sie basiert auf mehrfachem kulturellem Nachweis mit mehr als 100 Kolonien im Sputum, Dokumentation eines progredienten Infiltrates mit kleinen Einschmelzungen im linken Oberlappen sowie typischer klinischer Symptomatik: *Ein vergleichbarer Verlauf ist in den aufgeführten Reviews nicht dokumentiert.*

Bei Verdacht auf einen malignen Prozess wurde bei einem vierten Patienten eine Keilresektion durchgeführt. Ohne ergänzende medikamentöse Therapie blieb er 5 Jahre ohne Rezidiv.

Zusammenfassend steht der ***positive Verlauf der hier durchgeführten Behandlung einer pulmonalen Infektion durch M. szulgai mit den in vitro wirksamen Substanzen Rifampicin, Ethambutol und Clarithromycin*** im Einklang mit den Erfahrungen der in den zitierten Veröffentlichungen beschriebenen Fälle. Er bestätigt die Bedeutung der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung und die Wirksamkeit der modernen Makrolide.

### 5.3.6 *M. simiae*

*M. simiae* ist ein seltener Erreger pulmonaler Infektionen mit geringer Virulenz. In einzelnen Regionen – Israel, Kuba und im Süden der USA – wurde diese Spezies relativ häufig in klinischen Untersuchungsmaterialien nachgewiesen, doch nur in wenigen Fällen hatte er eine pathogene Relevanz [104; 124]. Nur einzelne Therapieverläufe sind veröffentlicht. *M. simiae* gilt als resistent gegenüber den klassischen antituberkulösen Substanzen (Isoniazid, Ethambutol, Rifampicin, Streptomycin und *p*-Aminosalicylsäure). Es wird über unterschiedliches *In-vitro*-Resistenzverhalten gegenüber den Makroliden, Chinolonen, Clofazimin und Ethionamid berichtet [11; 12; 123]. Die Therapie ist angesichts der Multiresistenz problematisch. Von der ATS und der BTS werden eine Drei- bis Vierfachkombination aus Clarithromycin, Rifampicin oder Rifabutin und Ethambutol und eventuell Streptomycin empfohlen. Weitere erfolgversprechende Substanzen sind Azithromycin, Ofloxacin, Ciprofloxacin, Ethambutol und Clofazimin. Angesichts der fehlenden Standardisierung der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung wird eine kritische Bewertung der Testergebnisse empfohlen [123]. *M. simiae* wird in der Literatur wegen seiner multiplen Resistenzen mit *M. avium* complex verglichen und ein entsprechendes therapeutisches Vorgehen empfohlen. Die Dauer der Behandlung sollte 18 bis 24 Monate betragen [128].

Im Untersuchungszeitraum von 1986 bis 1998 wurden in der Lungenklinik Heckeshorn bei vier Patienten im Sputum oder Bronchialsekret *M. simiae* nachgewiesen, bei zwei Patientinnen waren die ATS-Kriterien für eine pulmonale Infektion erfüllt. Bei beiden wurden multiresistente Erreger nachgewiesen (siehe Tabelle 17). Die erste Patientin, eine 70-jährige Frau mit

chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und perniziöser Anämie, wurde mit einer Kombination aus den Substanzen Ciprofloxacin, Cycloserin und Prothionamid behandelt, für die *In-vitro*-Empfindlichkeit bestand (siehe Tabelle 23). Nach sechsmonatiger Therapie waren Sputumkonversion und röntgenologische Remission nachweisbar. Siebzehn Monate nach Therapie erlitt die Patientin ein Rezidiv. Unter verschiedenen Therapieregimen konnte keine dauerhafte Remission mehr erzielt werden. *Es kam zu einer Resistenzentwicklung gegen Prothionamid, Ciprofloxacin und Clarithromycin.* Bei Behandlungsabbruch zeigte sich das Bild einer „destroyed lung“. Als mögliche Ursache für das Therapieversagen kommt insbesondere die zu kurze Dauer der ersten Behandlung in Betracht.

Die zweite Patientin wurde erfolgreich zwölf Monate lang mit einer Kombination aus den Substanzen Clofazimin, Ciprofloxacin, Cycloserin und Prothionamid behandelt, für die *In-vitro*-Empfindlichkeit bestand. Sechs Monate nach Therapieende war die Patientin rezidivfrei.

Zusammenfassend weisen die beiden beschriebenen Fälle auf die ***Bedeutung der In-vitro-Empfindlichkeitsprüfung für die Auswahl einer effektiven Medikamentenkombination zur Behandlung einer pulmonaler Infektionen durch M. simiae*** hin. Das Auftreten eines Rezidivs nach nur 6-monatiger Behandlung legt vor dem Hintergrund der Erfahrungen mit *M. avium* complex die Notwendigkeit einer langfristigen ***Therapiedauer von mindestens 12 Monaten*** nahe.

**Tabelle 32: Therapieergebnisse bei Infektionen mit *M. shimoidei*, *M. celatum*, *M. gordonae* und *M. heckeshornense***

Therapie	n	Therapie- dauer (Monate)	Ergebnisse			Follow up (Monate)
			Remission	ohne Rezidiv	mit Rezidiv	
<i>M. shimoidei</i>						
Oberlappenresektion plus antimykobakterielle Therapie gemäß <i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit	1	12	1	1	0	48
<i>M. celatum</i>						
Clarithromycin-haltige Kombination gemäß <i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit	1	2	1	1	0	36
<i>M. gordonae</i>						
Clarithromycin-haltige Kombination bei Multiresistenz	1	18	1	1	0	9
<i>M. heckeshornense</i>						
Antimykobakterielle Therapie gemäß <i>In-vitro</i> -Empfindlichkeit	1	12	0	0	1	-

### 5.3.7 *M. shimoidei*

Pulmonale Infektionen mit *M. shimoidei* sind eine Seltenheit. In einer aktuellen Literaturübersicht von Mayall [79] wurden neun von 1968 bis 1996 veröffentlichte Fälle zusammengetragen, in denen *M. shimoidei* nachgewiesen und typische röntgenologische Befunde erhoben worden waren. Bei den untersuchten Stämmen bestand *In-vitro*-Empfindlichkeit gegenüber Rifabutin zu 100%, Ethambutol zu 88%, Streptomycin zu 60%, und Resistenz zu 100% gegenüber Isoniazid und zu 88% gegenüber Rifampicin. Nur sechs Patienten wurden behandelt, davon nur drei länger als drei Monate und nur eine über zwei Jahre. Diese Patientin wurde erfolgreich therapiert mit einer Kombination aus Ethambutol(S), Rifabutin(S), Clarithromycin und Streptomycin, nach 4 Monaten – bei Unverträglichkeit des Clarithromycins – umgesetzt auf Ethambutol, Rifabutin und Ciprofloxacin.

Allgemeine Therapieempfehlungen werden angesichts der geringen Erfahrungen mit Infektionen durch *M. shimoidei* nicht gegeben, ein Vorgehen wie bei *M. avium* complex wird diskutiert.

In dem hier vorliegenden Fall wurde bei einem 55-jährigen asymptomatischen Patienten mit Emphysem bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und langjährigem Nikotinabusus eine pulmonale Infektion mit *M. shimoidei* nachgewiesen. Zufällig war röntgenologisch ein Rundherd im rechten Oberlappen dargestellt worden. Nach diagnostischer Thorakotomie wurde im Keilresektat histopathologisch eine epitheloidzellige Granulomatose mit größeren Nekrosebezirken nachgewiesen, und im Abstrich wurde *M. shimoidei* mittels DNA-Sequenzierung identifiziert. Wegen einer persistierenden Fistel musste eine Rethorakotomie durchgeführt werden. Für eine Nachbehandlung nach Resektion bei pulmonalen Mykobakterien gibt es keine einheitlichen Empfehlungen (siehe Abschnitt 5.4.3). In diesem Fall wurde eine Therapie mit einer Kombination aus den *in vitro* wirksamen Substanzen Rifampicin, Ethambutol und Prothionamid über ein Jahr angeschlossen (siehe Tabelle 23). Der Patient blieb in einer Nachbeobachtungszeit von vier Jahren rezidivfrei.

Zusammenfassend spricht die erfolgreiche Behandlung eines Patienten mit einer pulmonalen Infektion durch *M. shimoidei* für die ***Effektivität der chirurgischen Therapie mit anschließender Nachbehandlung mit einer Kombination aus in vitro wirksamen Substanzen.***

### 5.3.8 *M. gordonae*

*M. gordonae* wird in der Regel als saprophytär und nichtpathogen bei Menschen angesehen. Es wird relativ häufig in Sputum, Urin und Magensaft nachgewiesen, ohne dass eine Infektion vorliegt. Nur wenige Fälle sind in der Literatur beschrieben, in denen disseminierte, pulmonale oder Weichteil-Infektionen als gesichert angesehen wurden [6; 97; 130]. Der histopathologische Nachweis von epitheloidzelligen Granulomaten mit zentraler Verkäsung bei pulmonaler Infektion durch *M. gordonae* wurde in Einzelfällen erbracht [1; 77]. In dem Review von Weinberger et al. [130] wurden die Ergebnisse der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung in 19 Fällen einer Infektion unterschiedlicher Lokalisation zusammengetragen. Empfindlichkeit bestand für Ethambutol in 72%, für Rifampicin in 61%, für Cycloserin in 88%, für Kanamycin in 71% und für Streptomycin in 54% der Fälle. Bei Dreiviertel der Patienten (76%) wurde Resistenz gegenüber Isoniazid nachgewiesen. Therapien mit Rifampicin(S), Isoniazid(R) und Ethambutol(R) führten in 3 von 5 Fällen einer pulmonalen Infektion zu Sputumkonversion und röntgenologischer Remission. *In-vitro*-Wirksamkeit von Clarithromycin wurde von

Brown et al. [16] nachgewiesen. Resch und Bagarazzi berichten jeweils über einzelne erfolgreiche Behandlungen von pulmonalen Infektionen mit Clarithromycin-haltigen Kombinationen.

In dem hier untersuchten Fall wurden bei einer 84-jährigen Frau bei über einem Jahr anhaltender Beschwerdesymptomatik mit Husten und Abgeschlagenheit im Thorax-Röntgenbild eine Verschattung im Mittellappen dargestellt und im Bronchialsekret *M. gordonae* dreimal kulturell nachgewiesen. Die biochemische Identifizierung wurde durch Sequenzierung bestätigt. Bei Multiresistenz, aber *In-vitro*-Empfindlichkeit für Clarithromycin wurde eine Dreifachkombinationstherapie aus Clarithromycin(S), Sparfloxacin(R) und Ethambutol(R) eingeleitet (siehe Tabelle 23). Diese führte bereits nach 6 Wochen zu Sputumkonversion und einer deutlichen röntgenologischen Befundbesserung. Die Therapie wurde über 18 Monate durchgeführt (davon 4 Monate mit und 14 Monate ohne Ethambutol). Klinische Besserung und eine weitere Rückbildung des röntgenologischen Befundes konnten im Verlauf beobachtet werden. 9 Monate nach Therapieende war die Patientin rezidivfrei.

Bei typischer Symptomatik, röntgenologischem Progress und viermaligem kulturellem Nachweis von *M. gordonae* in Sputum und Bronchialsekret entspricht die Diagnose den Kriterien der ATS für eine pulmonale Infektion durch „nichttuberkulöse“ Mykobakterien. Das gute Ansprechen auf die Clarithromycin-haltige Dreifachkombination bestätigt die gute antimykobakterielle Wirksamkeit des Clarithromycins bei *In-vitro*-Empfindlichkeit und steht im Einklang mit den Berichten über erfolgreiche Therapien von Resch und Bagarazzi. Eine synergistische Wirkungssteigerung von Clarithromycin durch Ethambutol – unabhängig von den Ergebnissen der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung – ist für andere langsam wachsende Mykobakterien mehrfach gezeigt worden und kann auch für *M. gordonae* angenommen werden. Sparfloxacin gilt als antimykobakteriell stark wirksames Fluorchinolon, das durch die Kombination mit Ethambutol *in vitro* eine deutliche Wirkungssteigerung erfährt [60].

Auch wenn es sich hier um eine Einzelfallbeschreibung handelt, spricht die erfolgreiche Behandlung einer pulmonaler Infektion durch einen multiresistenten *M. gordonae*-Stamm für die **Wirksamkeit der medikamentösen Therapie auf der Basis der Ergebnisse der *In-vitro*-Kombinationsempfindlichkeitsprüfung.**

### 5.3.9 *M. celatum*

*Mycobacterium celatum* wurde erstmals 1993 von Butler et al. [19] beschrieben. Über einzelne Fälle von lokalisierten und disseminierten Infektionen bei AIDS-Patienten in fortgeschrittenem Stadium wird berichtet. Bei Immunkompetenten ist bisher nur ein Fall einer cervikalen Lymphadenitis von Haase et al. [45] und einer pulmonalen Infektion von Bux-Gewehr et al. [20] dokumentiert. Möglicherweise sind Infektionen mit dieser Spezies bisher übersehen worden, da *M. celatum* anhand seiner biochemischen Eigenschaften nicht sicher von *M. avium* zu unterscheiden und das Mykolsäuremuster dem von *M. xenopi* sehr ähnlich ist. Die sichere Differenzierung ist nur möglich durch Analyse des Restriktions-Fragmentlängen-Polymorphismus der Sequenz des Hsp65 Gens, der Multilocus Enzym Elektrophorese und 16S rDNA Sequenzanalyse. *In vitro* ist *M. celatum* resistent gegenüber Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid [19]. Eine aktuelle Untersuchung von Fattorini et al. [39] weist zwei unterschiedliche Varianten mit Übergangsformen nach, die sich in der Morphologie der Kolonien, ihrer Virulenz und ihrem Resistenzverhalten unterscheiden. Für die virulentere Variante mit glatten transparenten Kolonien wurden in *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfungen deutlich höhere

minimale Hemmkonzentrationen für die meisten antimykobakteriell wirksamen Substanzen (außer für Rifampicin und Rifabutin) gemessen als bei der weniger virulenten Variante mit glatten lichtundurchlässigen Kolonien. In *In-vivo*-Untersuchungen im beige-mouse Modell wurde für die erste Variante die höchste Wirksamkeit für Clarithromycin, Azithromycin und Ethambutol gezeigt. Rifampicin und Rifabutin waren unwirksam, Ciprofloxacin nur wenig wirksam. Die Autoren halten die These für wahrscheinlich, dass unterschiedliche Ergebnisse der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung für *M. celatum* von verschiedenen Arbeitsgruppen auf unterschiedliche Proportionen der beiden Varianten in klinischen Untersuchungsmaterialien zurückzuführen sind. Ebenso wären Diskrepanzen zwischen *In-vitro*-Empfindlichkeit und fehlender *In-vivo*-Wirksamkeit zu erklären.

In der Lungenklinik Heckeshorn wurde bei einer 49-jährigen immunkompetenten Frau mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und Emphysem eine pulmonale Infektion mit *M. celatum* nachgewiesen. In den 5 Jahren vor Diagnosestellung war die Patienten bei Verdacht auf Tuberkulose zweimal tuberkulostatisch behandelt worden. Beim zweiten Mal wurde zwar *M. celatum* nachgewiesen, jedoch eine konventionelle tuberkulostatische Therapie fortgeführt worden, da die Rückbildung einer Kaverne im linken Oberlappen bei Eingang des mikrobiologischen Befundes bereits nachweisbar war. Bei erneutem Verdacht auf ein Tuberkulose-Rezidiv erfolgte die Einweisung in die Lungenklinik Heckeshorn. Röntgenologisch wurde eine große Kaverne mit streifigen Ausläufern und kleinen Verdichtungsherden im linken Oberlappen dargestellt. Kulturell wurden Mykobakterien in signifikanter Zahl mehrfach nachgewiesen und die Identifizierung erfolgte durch 16S-rDNA-Sequenzanalyse und durch Analyse des Restriktions-Fragmentlängen-Polymorphismus der Sequenz des Hsp65 Gens. Es wurde eine Behandlung mit einer Kombination aus den *in vitro* wirksamen Substanzen Ethambutol, Streptomycin, Ciprofloxacin und Clarithromycin eingeleitet (siehe Tabelle 23), die nach 8 Wochen wegen medikamenteninduzierter Thrombozytopenie abgesetzt werden musste. Sputumkonversion und Besserung des radiologischen Befundes waren zu diesem Zeitpunkt schon nachweisbar. Um eine operative Sanierung vorzubereiten, wurde eine intensive funktionelle Therapie eingeleitet. Im Verlauf wurde eine Stabilisierung des Allgemeinbefindens sowie eine Schrumpfung der Kaverne beobachtet. Daher wurde auf ein operatives Vorgehen verzichtet. Ein Jahr nach Therapieende bestand eine anhaltende Sputumkonversion, und in einem Nachbeobachtungszeitraum von insgesamt drei Jahren blieb die Patientin rezidivfrei.

Die Diagnose einer pulmonalen Infektion bei dieser Patientin entspricht den Kriterien der American Thoracic Society in Hinblick auf die klinischen, röntgenologischen und bakteriologischen Befunde. *Bemerkenswert ist die Sanierung infolge einer nur zweimonatigen resistenzgerechten Therapie.* Möglicherweise handelte es sich um die sekundäre Besiedlung einer posttuberkulösen Kaverne mit nur gering gradiger Infiltration des umliegenden Gewebes.

Bux-Gewehr et al. berichten von einer 73-jährige immunkompetente Patientin, die an einer pulmonalen Infektion durch *M. celatum* verstarb. Bei einem ausgedehnten kavernösen Befund im linken Oberlappen und Nachweis von säurefesten Stäbchen im Sputum war eine klassische tuberkulostatische Therapie (Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol und Pyrazinamid) eingeleitet und nach Empfindlichkeitsprüfung nach vier Wochen auf eine Vierfachkombination mit Clarithromycin(S), Ethambutol(S), Ciprofloxacin(R) und Pyrazinamid(R) umgestellt worden. Nach kurzfristiger Besserung verstarb die Patientin nach insgesamt 10 Wochen mit deutlichem Progress des radiologischen Befundes. Die Identifizierung des Erregers erfolgte erst posthum. Außer einem milden Diabetes lagen keine infektionsbegünstigenden Vorerkrankun-

gen vor. Als mögliche Ursachen für den tödlichen Ausgang der Erkrankung diskutieren die Autoren den verzögerten Behandlungsbeginn und den Einsatz von Substanzen, gegen die das Mykobakterium resistent war. Die unterschiedlichen Verläufe in diesen beiden Fällen sprechen für die ***Bedeutung einer frühzeitigen Spezies-Differenzierung und einer Therapie gemäß den Ergebnissen der In-vitro-Empfindlichkeitsprüfung.***

### 5.3.10 *M. heckeshornense*

Im Untersuchungszeitraum wurde eine pulmonale Infektion durch eine *M. xenopi*-ähnliche Mykobakterienspezies nachgewiesen, die als *M. heckeshornense* bezeichnet wurde (Identifizierungsmerkmale siehe Tabelle 43) [100]. Bei einer 30-jährigen immunkompetenten Patientin hatte sich in der Folge einer abszedierenden Pneumonie durch *Haemophilus influenzae* eine Kaverne im rechten Oberlappen entwickelt. Eine sekundäre Infektion durch *M. heckeshornense* führte zur Vergrößerung der Kaverne und einer Infiltration des linken Oberlappens. Im Sputum und in der bronchoalveolären Lavage wurde der Erreger mikroskopisch und kulturell mehrfach nachgewiesen. Es wurde eine Therapie mit einer Kombination aus den *in vitro* wirksamen Substanzen Rifampicin, Ethambutol, Prothionamid und Ciprofloxacin eingeleitet (siehe Tabelle 23). Nach 2 Monaten zeigte sich eine Reduktion der Kolonienzahl von 100 auf ca. 20 pro Probe und eine diskrete röntgenologische Befundbesserung. Nach zwölf Monaten Therapie beklagte die Patientin jedoch anhaltenden Husten, Auswurf und Nachtschweiß und es erfolgte ein erneuter Nachweis des Mykobakteriums im Sputum. Nach einer Therapiepause von 18 Monaten, Befundprogredienz und erneutem Nachweis von *M. heckeshornense* sowie *Aspergillus fumigatus* wurde die Behandlung in einem anderen Krankenhaus fortgesetzt und erneut eine resistenzgerechte antimykobakterielle Therapie mit Rifampicin, Ethambutol und Prothionamid sowie eine antimykotische Therapie eingeleitet. Röntgenologisch zeigte sich eine Befundbesserung, die Sputumproben blieben jedoch positiv für säurefeste Stäbchen und rechtsseitig kam es zur Ausbildung eines Aspergilloms. 6 Monate nach Wiederaufnahme der Therapie wurde eine rechtsseitige Oberlappenresektion durchgeführt und eine floride Mykobakteriose nachgewiesen. Die antimykobakterielle Therapie wurde weitere fünfzehn Monate fortgesetzt. Bei Befundprogredienz im linken Oberlappen wurde auch eine linksseitige Oberlappenresektion notwendig. Es wurde eine Nachbehandlung mit Ethambutol, Rifabutin und Clarithromycin begonnen, jedoch bei Unverträglichkeit für Rifabutin und Clarithromycin durch Ethambutol und Isoniazid ersetzt. Nach 18 Monaten Nachbehandlung und zwölf Monaten ohne Therapie war die Patientin geheilt und rezidivfrei.

Dieser Krankheitsverlauf zeigt ein Therapieversagen einer Kombination aus den Substanzen Rifampicin, Ethambutol, Prothionamid und Ciprofloxacin, für die *In-vitro*-Empfindlichkeit bestand. Die Behandlung war in diesem Fall erschwert durch die lokale Vorschädigung der Lunge mit einer 5 x 4 x 5 cm großen Kaverne im rechten Oberlappen. Am ehesten ist die unzureichende Wirksamkeit der gewählten Kombination auf die erschwerte Diffusion der antimykobakteriell wirksamen Substanzen in den abgekapselten Prozess zurückzuführen. ***Dieser komplizierte Fall weist auf die Grenzen der Möglichkeiten der antimykobakteriellen Chemotherapie und die Notwendigkeit der rechtzeitigen Diskussion eines chirurgischen Vorgehens hin.***

### 5.3.11 Schnell wachsende Mykobakterienspezies: *M. chelonae* und *M. abscessus*

Die schnell wachsenden Mykobakterien unterscheiden sich von den bisher beschriebenen langsam wachsenden Spezies in Wachstumsverhalten, Empfindlichkeit gegenüber antibioti-

schen Substanzen und im radiologischen Bild der pulmonalen Infektionen, die sie hervorrufen. Sie sind schon nach 2 bis 3 Tagen auf dem Kulturmedium nachweisbar, während die langsam wachsenden Spezies erst nach 2 bis 3 Wochen sichtbar werden. Sie sind resistent gegenüber den konventionellen antituberkulösen Substanzen, aber sensibel gegenüber einigen klassischen Antibiotika. Pulmonale Infektionen sind selten und werden in erster Linie bei Patienten mit prädisponierenden Erkrankungen gefunden. Zusätzlich zu den bisher genannten ist die gastroösophageale Motilitätsstörung zu nennen, die zu Aspirationspneumonien führen kann [44]. Die klinische Symptomatik ist unspezifisch, langsam progredient, radiologisch werden überwiegend feinfleckige Infiltrate in drei oder mehr Lungenlappen nachgewiesen, kavernöse Veränderungen sind selten [47]. Bei leichteren Krankheitsverläufen sind Sanierungen mit symptomatischen Maßnahmen erzielt worden, bei ausgedehnten Infiltrationen kann die Erkrankung zum Tode führen. Erreger sind die Spezies *M. fortuitum*, *M. abscessus* und *M. chelonae*. Infektionen durch *M. fortuitum* machen etwa 15% der Fälle aus und gelten als gut behandelbar, da *M. fortuitum* in der Regel sensibel ist für die gut verträglichen, oral zu-führbaren Sulfonamide und neuen Chinolone, für Clarithromycin (zu 80%) und für Doxycyclin und Minocyclin (zu 50%) [44]. Zweifachkombinationstherapien gemäß *In-vitro*-Empfindlichkeit über sechs bis zwölf Monate führen meist zur Sanierung. Infektionen mit *M. chelonae* und *M. abscessus* sind wegen ihrer Multiresistenz schwer behandelbar. Sie sind zwar *in vitro* oft sensibel für Clarithromycin und für die nur parenteral zu applizierenden Antibiotika Amikacin, Cefoxitin und Imipenem, aber nach Ansprechen auf antibiotische Behandlung mit Amikacin und Cefoxitin oder Clarithromycin kommt es meist zu Rezidiven nach Therapieende. Für diesen Fall wird ein chirurgisches Vorgehen bei lokalisierter Erkrankung und Operabilität empfohlen, oder es wird eine Symptomkontrolle durch periodische Behandlung angestrebt [44; 128].

In dem hier untersuchten Krankengut wurde bei zwei Patienten eine Infektion mit schnell wachsenden Mykobakterien nachgewiesen. Bei einer 75-jährigen Frau mit Bronchiektasen und gastroösophagealem Reflux wurden computertomographisch diffus verteilte, fleckige Infiltrate in allen Lungenlappen dargestellt und in Sputum und Bronchialsekret mehrfach kulturell *M. chelonae* nachgewiesen (siehe Tabelle 24). Zwei Therapieversuche mit Therapiekombinationen aus Clarithromycin, Ciprofloxacin, Rifampicin und Ethambutol bei *In-vitro*-Resistenz blieben ohne Erfolg. Daraufhin wurde die spezifische Medikation abgesetzt und eine konsequente symptomatische Therapie des gastroösophagealen Reflux und der Bronchitis eingeleitet. Es konnte eine anhaltende Remission des radiologischen Befundes und eine Sputumkonversion erzielt werden, die noch viereinhalb Jahre später bestätigt werden konnte.

Der zweite Fall betraf einen 79-jährigen Patienten mit Marasmus, koronarer Herzerkrankung und biventrikulärer Herzinsuffizienz. Es zeigte sich röntgenologisch ein ausgedehntes kleinkavernöses Infiltrat im rechten Ober- und Mittelfeld mit einer größeren Kaverne. Im Sputum wurden mehrfach säurefeste Stäbchen nachgewiesen, und aus einer Trachealsekret-Probe konnte ein multiresistenter *M. abscessus*-Stamm angezüchtet werden. Vor der Spezies-Differenzierung wurde eine tuberkulostatische Therapie eingeleitet, nach drei Wochen verließ der Patient trotz Befundverschlechterung die Klinik gegen ärztlichen Rat. Der weitere Verlauf konnte nicht ermittelt werden.

Bei einem dritten 40-jährigen Patienten mit zystischer Fibrose bestand der Verdacht einer Infektion mit *M. abscessus*. Bei Verschlechterung des Allgemeinbefindens, Husten und Auswurf und mehrfachem Erregernachweis im Sputum lag ein unauffälliger Thorax-

Röntgenbefund vor. Sicherheitshalber wurde eine sechswöchige resistenzgerechte Therapie mit Clarithromycin und Ciprofloxacin durchgeführt und eine inzwischen seit zwei Jahren anhaltende Sputumkonversion erreicht.

Die beschriebenen Fälle bestätigen die Multiresistenz der Spezies *M. chelonae* und *M. abscessus*, die nur wenige therapeutische Optionen offen lässt. Behandlungserfolge durch symptomatische, bronchodilatatorische und mukolytische Therapie werden auch von anderen Autoren beschrieben [44]. Bei den häufig hochbetagten Patienten mit unspezifischer Symptomatik und langsam progressivem Krankheitsverlauf wird die Diagnose oft erst spät gestellt. Es ist zu vermuten, dass bei frühzeitigem Behandlungsbeginn bessere Ergebnisse zu erzielen sind. Bei der Empfindlichkeitsprüfung müssen neben den antimykobakteriell wirksamen Substanzen die Tetracykline, Aminoglykoside, Cephalosporine und Imipenem berücksichtigt werden.

## **5.4 Zusammenfassende Diskussion aller Therapieergebnisse**

### **5.4.1 Allgemeine Aspekte**

Diese retrospektive Untersuchung von 62 Fällen einer pulmonalen „nichttuberkulösen“ Mykobakteriose durch 11 verschiedene Spezies bezieht sich auf den Zeitraum von 1986 bis 1998. Im Laufe dieses Zeitabschnittes haben sich die therapeutischen Möglichkeiten insbesondere mit der Einführung der modernen Makrolide (Clarithromycin, Azithromycin und Roxithromycin) und Chinolone (Ciprofloxacin und Sparfloxacin) verändert. Es gab zu keiner Zeit ein standardisiertes bzw. klinisch validiertes therapeutisches Vorgehen. Das therapeutische Konzept wurde im Einzelfall auf der Grundlage der jeweils aktuellen Therapieempfehlungen in enger Absprache zwischen Mikrobiologen und klinisch tätigen Infektiologen festgelegt. Die Ergebnisse der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung waren stets die Grundlage für die Auswahl der einzusetzenden Medikamentenkombination.

Es können nur Einzelfälle oder im günstigsten Fall eine begrenzte Anzahl von häufiger vorkommenden Einzelfällen – *M. avium* complex (5.3.1), *M. xenopi* (5.3.2) und *M. kansasii* (5.3.3) – diskutiert werden. Die Bewertung und Diskussion bezieht sich auf jede einzelne Mykobakterienspezies.

Belastbare Daten über die unterschiedliche Wirksamkeit von Therapiekombinationen für die einzelnen Spezies können letztlich nur in prospektiven randomisierten Studien ermittelt werden. Angesichts der geringen Inzidenz von pulmonalen „nichttuberkulösen“ Mykobakteriosen – in 12 Jahren sind in dieser auf Lungenerkrankungen spezialisierten Klinik in der Großstadt Berlin nur 62 Fälle diagnostiziert worden – wird jedoch eine ausreichende Anzahl von Patienten für eine prospektive randomisierte Studie nur selten erreicht. Daher erscheint es sinnvoll, auch bei niedrigen Fallzahlen und bei nicht standardisierten Therapieverfahren, die hier erzielten Therapieergebnisse darzustellen und die Korrelation zwischen den Ergebnissen der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung und dem Behandlungserfolg oder -versagen zu diskutieren.

### **5.4.2 Diskussion der Therapieergebnisse in Bezug auf die einzelnen antimykobakteriellen Substanzen**

Die prädiktive Bedeutung der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung für die unterschiedlichen „nichttuberkulösen“ Mykobakterienspezies und die einzelnen antimykobakteriell wirksamen Substanzen wurde in den vorangehenden Abschnitten (5.4.1 bis 5.4.10) differenziert erörtert.

Zusammenfassend ergibt sich, dass in unserer Untersuchung **Clarithromycin** bei *In-vitro*-Empfindlichkeit in der Kombination mit Rifampicin bzw. Rifabutin und Ethambutol oder mit *in vitro* wirksamen Substanzen der 2. Wahl bei insgesamt 22 Fällen einer Infektion mit „nichttuberkulösen“, Mykobakterien wirksam war, wenn die empfohlene Behandlungsdauer erreicht wurde. Im einzelnen handelte es sich um Infektionen mit *M. avium* (10), *M. kansasii* (2), *M. xenopi* (1), *M. malmoense* (3), *M. szulgai* (1), *M. gordonae* (1). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Studien von Wallace [125], Dautzenberg [29] und Tanaka [115]. Die prädiktive Bedeutung der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung für die Makrolide ist unbestritten und wird durch unsere Beobachtungen bestätigt.

**Rifabutin** führte bei *In-vitro*-Empfindlichkeit in der Kombination mit Clarithromycin, Ethambutol oder mit *in vitro* wirksamen Substanzen der 2. Wahl bei Infektionen mit *M. avium* in allen 5 Fällen zu rezidivfreien Verläufen. Auch Schafran [109] fand Hinweise dafür, dass bei *In-vitro*-Empfindlichkeit für Rifabutin ein Ansprechen auf eine Kombinationstherapie mit Clarithromycin und Ethambutol erwartet werden kann.

Für **Rifampicin** bestand *In-vitro*-Empfindlichkeit zu 100% der Patienten bei Infektion mit *M. xenopi* (15), *M. malmoense* (4) und *M. szulgai* (4), zu 91% bei *M. kansasii* (10 von 11) und zu 30% bei *M. avium* complex. Bei *In-vitro*-Empfindlichkeit und ausreichender Behandlungsdauer war die Therapie mit Rifampicin-haltigen Kombinationen in insgesamt 17 von 19 Fällen erfolgreich. Rezidivfreie Verläufe waren in 2 von 2 Fällen einer Infektion mit *M. avium* complex, bei *M. xenopi* in 6 von 7, bei *M. kansasii* in 6 von 6, bei *M. malmoense* in 2 von 2 Fällen, bei *M. szulgai* in einem Fall zu beobachten. Zu Therapieversagen und einem Rezidiv kam es bei einer Infektionen mit *M. heckeshornense* und einer Infektion mit *M. xenopi*. In diesen beiden Fällen war die Behandlung erschwert durch ausgedehnte Zerstörungen des Lungengewebes (siehe ausführliche Diskussion unter 5.3.3 und 5.3.10). Rifampicin wurde bei Multiresistenz, Medikamentenunverträglichkeiten oder Kontraindikationen in wenigen Fällen auch bei *In-vitro*-Resistenz eingesetzt: Bei Infektion mit *M. avium* complex führte die Behandlung in 3 Fällen in Drei- bis Vierfachkombinationen mit Clarithromycin und Ethambutol dennoch zu einem Therapieerfolg. Bei einer Infektion mit der multiresistenzen Spezies *M. simiae* blieb die Behandlung erfolglos.

Diese Beobachtungen sprechen für die Bedeutung der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung auch für Rifampicin. Insbesondere bei dem gut behandelbaren, als Wildstamm immer auf Rifampicin sensiblen *M. kansasii* kann ein Behandlungserfolg bei *In-vitro*-Empfindlichkeit erwartet werden. Auch die erfolgreiche Therapie der Infektionen durch *M. xenopi* in 6 von 7 Fällen spricht für einen hohen positiven Vorhersagewert. Bei Infektionen durch *M. avium* complex bleibt die prädiktive Bedeutung der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung für Rifampicin unsicher. Auch Sison et al. [111] fand bei disseminierten Infektionen bei AIDS-Patienten einen Vorhersagewert von nur 50%.

Die British Thoracic Society hat in ihrer multizentrischen Studie die Wirksamkeit der fixen Kombination Rifampicin, Ethambutol mit oder ohne Isoniazid bei den Spezies *M. avium* complex, *M. xenopi* und *M. malmoense* untersucht und ist zu dem Ergebnis gekommen, dass ein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung und den Therapieerfolgen bei allen 3 Spezies nicht hergestellt werden kann. Diese Aussage kann in ihrer Absolutheit anhand der vorgestellten Daten allerdings nicht ohne weiteres nachvollzogen werden. So werden bei Rifampicin-sensiblen Stämmen weniger Fälle von Therapieversa-

gen und Rezidiven (14%) angegeben als bei den Rifampicin-resistenten (21%). Dasselbe gilt für Ethambutol mit Therapieversagen und Rezidiven in 15% der Fälle bei *In-vitro*-Empfindlichkeit für Ethambutol vs. 24% bei *In-vitro*-Resistenz. Diese Korrelationen werden in der Veröffentlichung nicht diskutiert. Außerdem werden die Daten nicht nach Spezies differenziert. Wie in unserer Untersuchung gezeigt und vielfach nachgewiesen wurde, bestehen erhebliche Unterschiede in der *In-vitro*-Empfindlichkeit für Rifampicin bei den verschiedenen Spezies (bei unseren Patienten: 30% *In-vitro*-Empfindlichkeit bei *M. avium* complex, 100% bei *M. xenopi* und *M. malmoense*, 91% bei *M. kansasii*). Die hier vorgestellten guten Behandlungsergebnisse sprechen für die Effektivität des Einsatzes von Rifampicin bei *In-vitro*-Empfindlichkeit.

Von der BTS werden Faktoren wie vorbestehende pulmonale Erkrankungen und das hohe Alter der behandelten Patienten für die relativ schlechten Behandlungsergebnisse angeführt. Die Bedeutung der Vorerkrankungen oder die Ausdehnung des pulmonalen Befundes werden jedoch nicht im einzelnen in Hinblick auf ihren Einfluss auf den Vorhersagewert der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung diskutiert.

Die Wirksamkeit der Zweifachkombination Rifampicin und Ethambutol in der Behandlung der pulmonalen „nichttuberkulösen“ Mykobakteriosen muss – in Übereinstimmung mit der BTS – als nicht zufriedenstellend angesehen werden. Insbesondere bei der Behandlung der Infektionen mit *M. avium* complex können mit der Dreifachkombination Clarithromycin, Rifampicin / Rifabutin und Ethambutol deutlich bessere Behandlungsergebnisse erzielt werden. In den Untersuchungen von Wallace und Dautzenberg werden höhere Ansprechraten 92% vs. 88% und niedrigere Rezidivraten 18% vs. 28% beschrieben. Bei unserem Patientenkollektiv betrug die Ansprechrate 100% ohne Rezidive bei ausreichender Therapiedauer (mehr als 6 Monate).

Andererseits ist es erklärlich, dass Rifampicin auch bei *In-vitro*-Resistenz wirksam sein kann, da die Kombination mit Ethambutol die Wirksamkeit des Rifampicins erheblich erhöht [78] [63]. *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfungen von Substanzkombinationen können den Vorhersagewert für die *In-vivo*-Wirksamkeit erhöhen.

Angesichts der unterschiedlichen Faktoren, die den Behandlungserfolg bei der Therapie pulmonaler „nichttuberkulöser“ Mykobakteriosen beeinflussen – (i) speziesspezifische Unterschiede, (ii) synergistische und additive Wirkungen in Substanzkombinationen, (iii) lokale Behinderungen der Diffusion der Medikamente in vorgeschädigtem Lungengewebe und (iv) andere Begleiterkrankungen – ist es erklärlich, dass die BTS in ihrer globalen Betrachtung keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung für die einzelnen Substanzen Rifampicin und Ethambutol und den Behandlungsergebnissen herstellen konnte. Aussagekräftigere Ergebnisse über die Bedeutung der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung für Rifampicin sind von der noch laufenden multizentrischen Studie der BTS über die Wirksamkeit der Kombination von Clarithromycin oder Ciprofloxacin mit Rifampicin und Ethambutol zu erwarten.

Für **Ethambutol** bestand *In-vitro*-Empfindlichkeit zu 100% bei *M. kansasii*, *M. szulgai*, und bei den Einzelfällen *M. celatum*, *M. shimoidei* und *M. heckeshornense*, zu 50% bei *M. xenopi* und *M. malmoense*. *In-vitro*-Resistenz bestand zu 100% bei *M. avium* complex und bei den einzelnen *M. simiae* und *M. gordonae*. Ethambutol wurde bei *In-vitro*-Empfindlichkeit in insgesamt 12 von 14 Fällen in Drei- oder Vierfachkombinationen mit den *in vitro* wirksamen

Substanzen Rifampicin, Clarithromycin und antimykobakteriellen Therapeutika der 2. Wahl erfolgreich eingesetzt. Rezidivfreie Verläufe waren bei Infektionen mit *M. kansasii* in 7 von 8 Fällen, bei Infektionen mit *M. xenopi* in 3 von 3 Fällen, bei *M. szulgai* und *M. malmoense* in je einem Fall zu beobachten. In je einem Fall war bei einer Infektion mit *M. kansasii* und *M. heckeshornense* bei ausgedehnter Vorschädigung der Lunge ein Therapieversagen zu beobachten (siehe Diskussion 5.3.2 und 5.3.10). Ethambutol wurde bei *In-vitro*-Resistenz in insgesamt 7 von 8 Fällen erfolgreich eingesetzt. Bei Infektionen mit *M. avium* complex wurde in 5 Fällen und bei einer Infektion mit *M. malmoense* und *M. gordonae* in je einem Fall ein rezidivfreier Verlauf beobachtet. Die Kombinationen enthielten Clarithromycin, Rifampicin / Rifabutin, Chinolone und Prothionamid. Die Behandlungsdauer betrug mindestens 6 Monate. Zu Therapieversagen kam es bei einer Infektion mit einem multiresistenten *M. simiae*-Stamm.

Bei der Beurteilung der prädiktiven Bedeutung der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung für Ethambutol muss berücksichtigt werden, dass Ethambutol sowohl als Einzelsubstanz bakterizid wirksam ist, was von Kemper et al. bei Bakteriämie mit *M. avium* complex bei AIDS-Patienten gezeigt werden konnte [66], als auch eine zusätzliche synergistische Wirkung in der Kombination mit Rifampicin / Rifabutin, Clarithromycin und den Chinolonen hat. Es gibt eine Reihe von Untersuchungen, die die synergistische Wirkung des Ethambutols *in vitro* belegen: für *M. avium* complex [51; 55; 56; 78], für *M. malmoense* [54] und für *M. kansasii* [53]. Deng et al. [31] beschreiben in ihrer Arbeit den Einfluss des Ethambutols auf die Zellwandsynthese der Mykobakterien. Sie fanden eine Schädigung der Zellwand, die nicht die bakterizide Wirkung des Ethambutols selbst erklärt, jedoch auf molekularer Ebene eine Erklärung für den synergistischen Effekt des Ethambutols in der Kombination mit anderen antimykobakteriellen Substanzen anbietet. Diese Untersuchungen machen die *In-vivo*-Wirksamkeit des Ethambutols trotz *In-vitro*-Resistenz verständlich.

Unsere Untersuchungsergebnisse bestätigen die hohe Wirksamkeit des Ethambutols in der Kombination mit Clarithromycin, den Rifamycinen, den Chinolonen und anderen antimykobakteriellen Substanzen der 2. Wahl. Dube et al. [34] empfehlen Ethambutol als essentielle Komponente von Clarithromycin-haltigen Kombinationen in der Therapie von *M.-avium*-complex-Bakteriämien bei AIDS Patienten. Inwiefern die *In-vitro*-Empfindlichkeit für Ethambutol die Ergebnisse der Behandlung von pulmonalen „nichttuberkulösen“ Mykobakteriosen mit der relativ gut wirksamen Kombination Clarithromycin und Rifampicin beeinflusst, kann die zur Zeit noch laufende multizentrische Studie der BTS zeigen.

Bei den **Chinolonen** wurde im Untersuchungszeitraum zwischen 1986 und 1998 überwiegend die *In-vitro*-Empfindlichkeit der „nichttuberkulösen“ Mykobakterien für **Ciprofloxacin** untersucht, in wenigen Fällen auch für **Sparfloxacin**. Die Ergebnisse der Empfindlichkeitsprüfungen sind in den Tabellen 12 bis 18 dargestellt. In allen Fällen einer Infektion mit *M. xenopi* (15), *M. malmoense* (4), *M. simiae* (2) und den Einzelfällen einer Infektion mit *M. celatum*, *M. gordonae*, *M. shimoidei* und *M. heckeshornense* wurde *In-vitro*-Empfindlichkeit für Ciprofloxacin nachgewiesen. Bei *M. kansasii* bestand *In-vitro*-Empfindlichkeit in 4 von 9, bei *M. szulgai* in einem von drei Fällen. Für *M. avium* complex bestand *In-vitro*-Resistenz zu 95%, d. h. in 19 von 20 Fällen.

Ciprofloxacin wurde bei *In-vitro*-Empfindlichkeit in insgesamt 7 von 9 Fällen (bei Infektionen mit *M. xenopi* in 5 Fällen, mit *M. malmoense* und mit *M. simiae* in je einem Fall) in Kombinationen mit Clarithromycin, den Rifamycinen, Ethambutol und anderen antimykobak-

teriellen Substanzen der 2. Wahl erfolgreich eingesetzt. In einem Fall kam es zu einem Rezidiv in einem zweiten Fall zu Therapieversagen, beide Ereignisse sind nicht auf die Unwirksamkeit der Therapiekombination zurückzuführen (siehe Diskussionen in Abschnitt 4.4.2 und 4.4.10). In 2 Fällen wurde bei Infektionen mit *M. avium* complex trotz *In-vitro*-Resistenz erfolgreich behandelt (siehe Tabelle 19), in einem dieser Fälle wurde *In-vitro*-Empfindlichkeit für die Kombination nachgewiesen. In je einem Fall eines multiresistenten *M. simiae*-Stammes (siehe Tabelle 31: UH) und eines multiresistenten *M. kansasii*-Stammes (siehe Tabelle 30: EH) blieb die Therapie mit einer Kombination aus *in vitro* unwirksamen Substanzen auch *in vivo* ohne Erfolg.

Für Sparfloxacin bestand *In-vitro*-Empfindlichkeit bei *M. xenopi* in 3 Fällen, bei *M. kansasii* in 2, bei *M. malmoense*, *M. simiae* und *M. shimoidei* in je einem Fall, *In-vitro*-Resistenz bei *M. avium* complex in 2 Fällen und in einem Fall bei *M. gordonae*. Nur einmal, bei einer Infektion mit *M. gordonae*, wurde Sparfloxacin eingesetzt. Mit der Kombination Clarithromycin (S), Sparfloxacin (R) und Ethambutol (R) wurde ein Behandlungserfolg mit rezidivfreiem Verlauf erzielt.

Diese Ergebnisse sprechen für die gute *In-vivo*-Wirksamkeit der Chinolone bei *In-vitro*-Empfindlichkeit. Durch die Kombination mit Ethambutol und den Rifamycinen kann die Wirksamkeit der Chinolone auch bei *In-vitro*-Unwirksamkeit als Einzelsubstanz erheblich erhöht werden [14; 64; 118].

**Prothionamid** wurde nur bei *In-vitro*-Empfindlichkeit eingesetzt. Bei Infektionen mit *M. avium* complex wurde in allen 10 Fällen, bei *M. xenopi* in 6 von 7, bei *M. kansasii* in 4 von 5, bei *M. malmoense* und *M. simiae* in je einem Fall ein rezidivfreier Behandlungserfolg erzielt. Zu Rezidiven und Therapieversagen kam es in den schon mehrfach erwähnten Fällen einer Infektionen mit *M. xenopi* und *M. heckeshornense* bei ausgedehnten Zerstörungen des Lungengewebes und einem Fall eines multiresistenten *M. kansasii*-Stammes. Die erfolgreiche Behandlung mit Prothionamid in 22 von 25 Fällen in Kombinationen mit Clarithromycin, den Rifamycinen, Ethambutol und anderen Substanzen der 2. Wahl sprechen für einen hohen positiven Vorhersagewert der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung.

### 5.4.3 Diskussion der Ergebnisse bei chirurgischer Therapie

Nach Einführung der modernen antimykobakteriellen Substanzen besteht im Allgemeinen keine Indikation mehr zur primären Resektionsbehandlung [128]. Die in der Prä-Antibiotika-Ära relativ häufig und teilweise auch erfolgreich angewandte chirurgische Therapie erlebt jedoch eine Wiederentdeckung nicht nur bei den häufiger auftretenden multiresistenten Tuberkulosen. Sie stellt besonders bei den multiresistenten „nichttuberkulösen“ Mykobakteriosen eine Behandlungsoption dar, wenn die medikamentöse Therapie nicht zum Erfolg führt und wenn die Infektion lokalisiert ist. Es werden Keil-, Segment- und Lappenresektionen oder Pneumektomien durchgeführt. Es wird von sehr guten Ergebnissen hinsichtlich einer anhaltenden Sputumkonversion (um 90%) berichtet [83; 85; 110]. Eine wichtige Komplikation der chirurgischen Behandlung ist die Entstehung bronchopleuraler Fisteln, die eine Rethorakotomie erforderlich macht. Die Häufigkeit dieser Komplikation kann durch den Einsatz neuerer Verfahren wie die Transposition extrathorakaler Skelettmuskulatur bei gefährdeten Patienten reduziert werden [90].

Die Möglichkeiten der chirurgischen Therapie sind häufig durch die eingeschränkte Operationsfähigkeit der Patienten in höherem Lebensalter, bei vorbestehenden Lungenerkrankungen und durch die Manifestation der Infektion in mehreren Lungenlappen begrenzt. Bei Versagen der Chemotherapie wird eine frühzeitige Entscheidung zum chirurgischen Vorgehen empfohlen. Anschließend sollte nach Shiraishi eine Nachbehandlung über 6 Monate erfolgen [110], Nelson [83] folgt der ATS-Empfehlung: 12 Monate antimykobakterielle Therapie nach Sputumkonversion.

**Tabelle 33: Indikationen und Therapieergebnisse bei chirurgischer Therapie**

Spezies	n	Indikationen für primäre Resektion	Indikationen für Resektion nach antimykob. Therapie	Indikationen für antimykob. Therapie nach Resektion	Rezidiv	Follow up (Monate)
<i>M. xenopi</i>	7	4x Tm-Verdacht 1x Emphysebullae	2x Herdsanierung	1x Restinfiltrat nach Lugenspitzenresektion	0	21-105
<i>M. kansasii</i>	2	1x Tm-Verdacht	1x Herdsanierung	1x Nachbehandlung nach Herdsanierung	0	29-108
<i>M. szulgai</i>	1	1x Tm-Verdacht			0	60
<i>M. shimoidei</i>	1	1x Tm-Verdacht		1x Nachbehandlung nach Keilresektion	0	48
<i>M. heckeshornense</i>	1		1x bds. OL-Resektion bei Therapieversagen	1x Nachbehandlung nach bds. OL-Resektion	0	12

Von den hier untersuchten Patienten mit pulmonalen Mykobakteriosen, die im Verlauf beobachtet werden konnten, sind 12 chirurgisch behandelt worden (siehe Tabelle 33). Nur in einem Fall war die Indikation für das chirurgische Vorgehen Therapieversagen der antimykobakteriellen Therapie (siehe *M. heckeshornense* 4.4.10). Es erfolgte eine beidseitige Oberlappenresektion mit 12-monatiger Nachbehandlung.

Die Indikation zur Operation war bei 7 Patienten ein unklarer Rundherd mit negativem Sputum bzw. BAL-Befund. Bei ihnen wurden Keil-, Segment- oder Oberlappenresektionen durchgeführt. In den Resektaten wurde viermal *M. xenopi* und je einmal *M. kansasii*, *M. szulgai* und *M. shimoidei* nachgewiesen. Bronchopleurale Fisteln traten zweimal auf (je einmal bei Infektion mit *M. xenopi* und *M. shimoidei*). Eine Chemotherapie wurde nur bei einem Patienten mit Infektion durch *M. shimoidei* angeschlossen, die übrigen sechs wurden ohne spezifische Nachbehandlung entlassen.

Bei einem weiteren Patienten wurde eine Oberlappenspitzenresektion bei rezidivierenden Spontanpneumothoraces durchgeführt und die Diagnose einer Mykobakteriose durch *M. xenopi* erst nach Untersuchung des Resektats gestellt. Eine antimykobakterielle Therapie wurde bei Nachweis eines Infiltrates im verbleibenden Lungengewebe eingeleitet. Bei 3 Patienten wurde nach medikamentöser Behandlung mit Sputumkonversion und röntgenologisch nachweisbarer Befundbesserung bei Defektheilung oder verzögerter Remission zur Herdsanierung eine Oberlappenresektion durchgeführt.

Von 12 Patienten, die entweder nur chirurgisch (6) oder kombiniert chemotherapeutisch und chirurgisch (6) behandelt wurden, blieben alle in einem Nachbeobachtungszeitraum von 2 bis 9 Jahren rezidivfrei.

***Die geschilderten Verläufe bestätigen die guten Ergebnisse der chirurgischen Therapie bei pulmonalen „nichttuberkulösen“ Mykobakteriosen und lokalisiertem Krankheitsgeschehen.*** Alle 12 Patienten blieben rezidivfrei. Angesichts der hier beobachteten Verläufe lässt sich nicht entscheiden, ob bei lokalisiertem Prozess ohne Erregernachweis in Sputum oder BAL auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann.

#### 5.4.4 Diskussion von Therapieversagen und Rezidiven

Von 62 Patienten, bei denen eine pulmonale Infektion durch „nichttuberkulöse“ Mykobakterien nachgewiesen wurde, konnten 51 Patienten hinsichtlich Therapie und Verlauf ausgewertet werden. Bei 11 Patienten wurde entweder keine Therapie eingeleitet oder eine Nachbeobachtung war nicht möglich (siehe Darstellung der Therapieergebnisse bei den einzelnen Spezies). Von diesen 51 Patienten wurden 40 *nur* mit antimykobakteriell wirksamen Substanzen therapiert, bei den übrigen wurde ein chirurgisches oder kombiniert chirurgisch-medikamentöses Vorgehen gewählt. Bei 7 dieser 40 Fälle kam es zu einem Fall von Therapieversagen und 6 Rezidiven nach vorübergehender Sputumkonversion (oder zumindest deutlicher Reduktion der Keimzahl) und klinischer Besserung.

Folgende Faktoren haben diese Verläufe kompliziert und sind wahrscheinlich als Ursachen für das Ausbleiben des Behandlungserfolgs anzusehen: **(i) zu kurze Behandlungsdauer, (ii) ausgedehnte Vorschädigungen oder Begleiterkrankungen der Lunge, (iii) schwerwiegende Begleiterkrankungen, und / oder (iv) Multiresistenz der Erreger.**

- (1) Bei einer Infektion mit *M. avium* complex bei einer 76-jährigen Patientin mit kleinfleckiger Infiltration im rechten Oberlappen (siehe Tabelle 19: ES) wurde nach Sputumkonversion und Besserung des Allgemeinzustandes nach 2 Monaten Therapie mit Clarithromycin(S), Ethambutol(R) und Rifabutin(S) auf Grund von Medikamentenunverträglichkeit die Behandlung abgebrochen. 3 Jahre später kam es zu einem behandlungsbedürftigen Rezidiv. Mit der gleichen Medikamentenkombination wurde erneut eine Remission erzielt **(ii)**.
- (2) In einem Fall einer Infektion mit *M. kansasii* (siehe Tabelle 22: HR) bei einem Patienten mit Swyer-James-Syndrom (einseitiges Lungenemphysem mit Pulmonalishypoplasie) mit Nikotin- und Alkoholabusus wurde bei *In-vitro*-Empfindlichkeit mit den Substanzen Rifampicin, Ethambutol und Prothionamid 11 Monate lang erfolgreich behandelt. Dann hat der Patient entgegen der ärztlichen Empfehlung die Therapie abgebrochen. Nach weiteren 7 Monaten wurde ein Rezidiv nachgewiesen und mit dergleichen Medikamentenkombination – ergänzt durch Sulfamethoxazol – über 15 Monate behandelt und ein langfristig rezidivfreier Verlauf (8,5 Jahre) erzielt **(i+ii)**.
- (3) Bei einer 30-jährigen immunkompetenten Patientin (siehe ausführliche Darstellung unter 4.4.10) bestand in der Folge einer abszedierenden Pneumonie eine Kaverne im rechten Oberlappen. Eine sekundäre Infektion durch *M. heckeshornense* führte zur Vergrößerung der Kaverne auf eine Größe von 5 x 4 x 5 cm und einer Infiltration des linken Oberlappens. Die Behandlung mit den *in vitro* wirksamen Substanzen Ethambutol, Rifampicin, Prothionamid und Ciprofloxacin führte anfangs zu einer Reduzierung der Erreger und klinischer Besserung. Im Verlauf kam es jedoch zum Progress der mykobakteriellen Infiltrationen und zu einer begleitenden mykotischen Infektion mit Ausbildung eines Aspergilloms. Dieser Verlauf spricht dafür, dass es sich in diesem Fall um einen abgekapselten Prozess handelte, der – wie bei anderen bakteriellen oder mykotischen Infektionen – medikamentös nicht zu sanieren ist **(ii)**.
- (4) In einem Fall einer Infektion mit *M. xenopi* bei einer 65-jährigen Frau mit Zustand nach Oberlappenresektion nach Tuberkulose kam es nach einer effektiven Behandlung mit den

Substanzen Rifampicin(S), Ethambutol(S), Prothionamid(S) und Ciprofloxacin(S) über 18 Monate 4,5 Jahre nach Therapieende zu einem Rezidiv. Die Wirksamkeit der gewählten Therapiekombinationen kann in diesem Fall nicht angezweifelt werden. Möglicherweise hätte durch eine längere Behandlungsdauer bei vorbestehender Schädigung der Lunge ein Rezidiv verhindert werden können. Die beiden großen pulmologischen Gesellschaften, die British Thoracic Society und die American Thoracic Society, empfehlen eine Behandlung von bis zu 24 Monaten bei Infektionen mit *M. xenopi* (ii).

- (5) Es wurde ein Fall einer rezidivierenden Infektion mit *M. kansasii* bei einer multimorbiden 65-jährigen Patientin mit Zustand nach Tuberkulose und Pneumothorax-Behandlung, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, Cor pulmonale sowie einem nephrotischem Syndrom beobachtet (siehe Tabelle 22: EM). Die Patientin war vor Aufnahme in der Lungenklinik Heckeshorn jahrelang mehrfach über einige Monate mit Therapiekombinationen aus Rifampicin, Isoniazid, Prothionamid und Cycloserin behandelt worden. Bei inkonsequenter Medikamenteneinnahme war es zu einer Krankheitsprogression mit bilateralem Befall der Lunge und Ausbildung mehrerer Kavernen gekommen. *Außerdem hat sich eine Rifampicin-Resistenz entwickelt.* In diesem fortgeschrittenen Stadium wurde die Behandlung mit den Substanzen Ethambutol, Prothionamid und Sulfamethoxazol eingeleitet, für die *In-vitro*-Empfindlichkeit nachgewiesen wurde. Nach vorübergehendem Ansprechen kam es zu einem Rezidiv unter Therapie mit Resistenzentwicklung gegenüber Ethambutol. Die Behandlung mit der Kombination Rifampicin, Ciprofloxacin, Prothionamid und Sulfamethoxazol, für die in der Kombinationstestung Empfindlichkeit bestand, führte zu klinischer und radiologischer Befundbesserung, konnte jedoch bei dekompensierter Niereninsuffizienz nicht fortgesetzt werden. Wenige Monate nach Absetzen der Therapie verstarb die Patientin mit progredienter Mykobakteriose. In diesem Fall war die Behandlung durch die inkonsequente Vorbehandlung mit Resistenzentwicklung, die ausgedehnte Lungenschädigung und die Begleiterkrankungen erschwert (i+ii+iii+iv).
- (6) In einem Fall einer Infektion mit *M. simiae* (siehe Tabelle 23: UH) bei einer 70-jährigen Frau mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und perniziöser Anämie wurde mit einer Kombination aus den Substanzen Ciprofloxacin, Cycloserin und Prothionamid behandelt, für die *In-vitro*-Empfindlichkeit bestand. Nach sechsmonatiger Therapie waren Sputumkonversion und röntgenologische Remission nachweisbar. Siebzehn Monate nach Therapie erlitt die Patientin ein Rezidiv. Unter verschiedenen Therapieregimen konnte keine dauerhafte Remission mehr erzielt werden. Es kam zu einer Resistenzentwicklung gegen Prothionamid, Ciprofloxacin und Clarithromycin. Bei Behandlungsabbruch zeigte sich das Bild einer „destroyed lung“. Die Behandlung war in diesem Fall erschwert durch die Multiresistenz des Erregers *M. simiae*. Die zu kurze Dauer der ersten Behandlung ist als wahrscheinlichste Ursache für das Auftreten eines Rezidivs anzusehen. Die British Thoracic Society und die American Thoracic Society, empfehlen eine Behandlung von bis zu 18 Monaten bei Infektionen mit *M. simiae* (i+iv).
- (7) Der Behandlungsversuch bei einer Infektion mit *M. chelonae*, einer schnell wachsenden Mykobakterienspezies, bei einer 75-jährigen Patientin (siehe Tabelle 24) mit Bronchiektasen und gastroösophagealem Reflux blieb erfolglos. Die Therapiekombination bestand aus Clarithromycin, Ciprofloxacin Rifampicin und Ethambutol, für die alle *In-vitro*-Resistenz bestand. Die Unwirksamkeit der Therapie beruht auf der Multiresistenz der Erreger (iv).

Bei den hier dargestellten 6 Fällen von Rezidiven und Therapieversagen bei Infektionen durch *langsam wachsende* „nichttuberkulöse“ Mykobakterien wurde bei allen die Auswahl der Therapiekombinationen gemäß den Ergebnissen der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung getroffen und Sputumkonversion bzw. Keimreduktion und klinische Besserung erreicht, was im Grundsatz den Zusammenhang zwischen *In-vitro*-Empfindlichkeit und *In-vivo*-Wirksamkeit bestätigt. Rezidive sind in 2 Fällen auf eine zu kurze Behandlungsdauer zurückzuführen (Rezidiv Fall 1 und 2). Im Fall 3 ist das Therapieversagen durch eine schwere kavernöse Lungenschädigung bedingt. Im Fall 4 trat ein Rezidiv erst nach 4,5 Jahren auf, das Behandlungsschema muß also dennoch als effektiv angesehen werden. In den Fällen 5 und 6 sind Multiresistenz der Erreger, inkonsequente Behandlung, Ausdehnung des Befundes und Begleiterkrankungen als komplizierend für den Krankheitsverlauf anzusehen. Da in allen Fällen ein primäres Ansprechen (Sputumkonversion bzw. Keimreduktion, röntgenologischer Regress und klinische Besserung) auf die gewählten Therapieschemata zu verzeichnen war und z. T. jahrelange Therapieerfolge erzielt wurden, verweisen auch diese Fälle auf die Bedeutung der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung für das Therapieergebnis. Bei zusätzlichen Risikofaktoren in Form von schweren Lungenverschädigungen und multiresistenten Erregern sollten regelmäßige Sputumkontrollen durchgeführt werden und die je Spezies empfohlene maximale Therapiedauer bis zu 24 Monaten eingehalten werden.

In dem einzigen Fall (Fall 7) einer Infektion durch *schnell wachsende* „nichttuberkulöse“ Mykobakterien (*M. chelonae*), der einer medikamentösen Therapie zugeführt wurde, bestätigt sich die Unwirksamkeit einer Medikamentenkombination mit *In-vitro*-Resistenz. Bei Infektionen mit *M. chelonae* wird auf die Notwendigkeit einer rechtzeitigen Diagnostik und Therapie gemäß den Ergebnissen der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung verwiesen sowie auf die Bedeutung symptomatischer Maßnahmen zur Therapie der Bronchitis und des gastroösophagealen Refluxes [44] (siehe ausführliche Diskussion unter 5.3.11).

## 6 Zusammenfassung

Eine pulmonale Infektion durch „nichttuberkulöse“ Mykobakterien ist eine seltene Erkrankung. In den letzten Jahrzehnten werden jedoch in den hochentwickelten Ländern zunehmend Infektionen durch „nichttuberkulöse“ Mykobakterien bei nicht-HIV-infizierten Patienten beschrieben. Trotz der Fortschritte in der Entwicklung moderner molekulargenetischer mikrobiologischer Diagnostik und neuer hochwirksamer Medikamente (Makrolide und Chinolone) bleibt die Suche nach einer effizienten Behandlung der pulmonalen „nichttuberkulösen“ Mykobakteriose eine Herausforderung für Mikrobiologen, Infektiologen und Chirurgen. Über die Relevanz der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfungen für die einzelnen antimykobakteriell wirksamen Substanzen in Hinblick auf die zu erwartende *In-vivo*-Wirksamkeit einer Kombinationstherapie wird von den internationalen Fachgesellschaften für Lungenerkrankungen kontrovers diskutiert. Von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie liegen keine Leitlinien für die Diagnostik und Therapie der pulmonalen „nichttuberkulösen“ Mykobakteriosen vor und in den vergangenen 15 Jahren wurden keine systematischen Auswertungen von Behandlungsergebnissen in Deutschland durchgeführt. In der vorliegenden Arbeit werden die Krankheitsverläufe von Patienten aus der Lungenklinik Heckeshorn in Berlin-Zehlendorf unter der Fragestellung untersucht, ob zumindest gut begründete Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfungen und den Behandlungserfolgen oder -mißerfolgen gefunden werden können.

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. 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). *M. celatum*, *M. shimodei*, *M. gordonae* und *M. heckeshornense* [100] wurden jeweils einmal als Krankheitserreger identifiziert. Der Anteil der „nichttuberkulösen“ Pneumonien an allen pulmonalen Mykobakteriosen in der Lungenklinik Heckeshorn in diesem Zeitraum betrug 2,33%.

Das durchschnittliche Alter der erwachsenen Patienten (n=60) lag bei 56,4 Jahren. Zwei erkrankte Kinder waren 15 Monate und 5 Jahre alt. Die häufigste prädisponierende Erkrankung war die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (55%), Husten war bei 75% der Patienten das Leitsymptom. Bei Dreiviertel der Patienten manifestierte sich die Erkrankung mit Kavernen und Infiltrationen in den Oberlappen (55% rechts, 21% links).

In den *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfungen mit der konventionellen Proportionsmethode wurde bei *M. avium* complex Empfindlichkeit für Clarithromycin in 94%, Clofazimin in 93%, Rifabutin in 87% und Rifampicin in 30% der untersuchten Fälle (n=20) gefunden. Resistenz bestand für Ethambutol. Bei *M. xenopi* bestand zu 100% Empfindlichkeit für Rifampicin, Streptomycin, Ciprofloxacin, Clarithromycin und Rifabutin, zu 53% für Ethambutol. *M. kansasii* war der sensibelste Keim mit 100% Empfindlichkeit für Ethambutol, Prothionamid, Clarithromycin und Rifabutin, sowie 90% für Rifampicin.

Der Verlauf von 51 der 62 Patienten konnte ausgewertet werden. Von denen übrigen 11 wurde bei 4 Patienten keine Therapie eingeleitet und bei 7 konnten die Behandlungsergebnisse nicht ermittelt werden. Es wurde bei 40 der 51 Patienten nur eine medikamentöse Therapie, bei 6 nur eine chirurgische und bei 5 eine kombiniert medikamentös-chirurgische Therapie (davon 3 primär medikamentös) durchgeführt. Insgesamt wurden 43 Patienten primär medikamentös behandelt. Die Kombinationstherapien wurden gemäß den Ergebnissen der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfungen ausgewählt. Es 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. goodii*) oder Kontraindikationen für *in vitro* wirksame Substanzen auf Grund ihrer synergistischen und additiven Wirkung in Kombinationstherapien auch bei *In-vitro*-Resistenz eingesetzt. ***Mit diesem Vorgehen haben alle 42 Patienten mit Infektionen durch langsam wachsende Spezies mit Sputumkonversion innerhalb von durchschnittlich 2,2 Monaten und klinischer Besserung auf die Therapie angesprochen. Eine Patientin mit einer Infektion durch ein multiresistentes schnell wachsendes Mycobacterium chelonae zeigte ein komplettes Therapieversagen.***

Von diesen 42 Patienten mit kurzfristiger Sputumkonversion wurde bei 3 Patienten im Verlauf zur Herdsanierung eine Teilresektion angeschlossen. Es wurden also 39 Patienten nur medikamentös behandelt. Davon konnten 37 längerfristig nachbeobachtet werden, einer verstarb nach 6 Wochen an einer anderen Erkrankung und einer brach die Therapie nach 5 Wochen ab. ***Von 37 Patienten mit Infektionen durch langsam wachsende Mykobakterien, die mehr als 2 Monate lang nur medikamentös behandelt wurden, konnten 30 dauerhaft geheilt werden und eine Rezidivfreiheit von 6 bis 102 Monaten bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 26 Monaten ermittelt werden. Bei 6 Patienten kam es zu Therapieversagen oder Rezidiven.*** Ein Patient konnte nach Abschluss einer erfolgreichen einjährigen Behandlung nicht nachbeobachtet werden. Die Rezidive konnten auf zu kurze Behandlungsdauer, vorbestehende schwerwiegende Lungen- und/oder andere Begleiterkrankungen, sowie die Multiresistenz der Erreger zurückgeführt werden. Die Patienten, die nur chirurgisch (n=6) oder kombiniert medikamentös-chirurgisch (n=5) behandelt wurden, zeigten alle einen rezidivfreien Verlauf über mehr als 24 Monate.

### **Schlussfolgerungen:**

Bei der Bewertung der Ergebnisse dieser Studie muss zum einen berücksichtigt werden, dass es sich um eine retrospektive Untersuchung handelt, des Weiteren, dass in dem untersuchten Zeitraum von 15 Jahren kein standardisiertes diagnostisches und therapeutisches Vorgehen festgelegt war, und schließlich, dass aufgrund niedriger Fallzahlen und fehlender Vergleichsgruppen keine statistischen Auswertungen vorgenommen werden konnten. Diese Untersuchung bezieht sich jedoch auf eine Abbildung der praktischen Realität der Diagnostik und Therapie pulmonaler Infektionen durch „nichttuberkulöse“ Mykobakterien auf der Grundlage einer engen Zusammenarbeit zwischen einer Großstadt-Lungenklinik mit einem hochspezialisierten mikrobiologischen Institut und niedergelassenen Pulmologen. Es werden Aspekte herausgearbeitet, die bei der Entwicklung eines Behandlungskonzeptes berücksichtigt werden sollten.

Die hier dargestellten Krankheitsverläufe von Patienten mit gesicherter pulmonaler Infektionen durch „nichttuberkulöse“ Mykobakterien sprechen trotz der methodologischen Einschränkungen dafür, dass ein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der *In-vitro*-Empfindlichkeitsprüfung und Therapieerfolg oder -versagen besteht.

***Es konnte bei den hier untersuchten Patienten gezeigt werden, dass bei In-vitro-Empfindlichkeit der Mykobakterienspezies für Clarithromycin, Rifabutin, Rifampicin, Ethambutol, Ciprofloxacin, Prothionamid und andere Medikamente der zweiten Wahl, bei Einsatz von Drei- bis Vierfachkombinationen eine rasche Sputumkonversion und ein langfristiger Behandlungserfolg erwartet werden können.***

Der Einsatz des Ethambutols ist auch bei *In-vitro*-Resistenz aufgrund seiner synergistischen Wirkungsweise (Schlüsselfunktion) sinnvoll; hier bei *M. avium*, *M. malmoense* und *M. goodii*.

Inwiefern Rifampicin und Chinolone in Kombinationstherapien mit Clarithromycin und Ethambutol *in vivo* aufgrund synergistischer Effekte wirksam sein können, auch wenn sie als Einzelsubstanzen *in vitro* unwirksam sind – wie *In-vitro*-Kombinationsprüfungen und klinische Beobachtungen (hier bei *M. avium* und *M. goodii*) es vermuten lassen, kann angesichts der niedrigen Fallzahlen und bei Fehlen einer Vergleichsgruppe nicht entschieden werden. Eine zur Zeit noch laufende Untersuchung der British Thoracic Society [22] verspricht Antworten auf diese Fragestellung.

Neben der *In-vitro*-Empfindlichkeit der einzelnen Spezies haben Krankheitsstadium, vorbestehende Lungen- und Begleiterkrankungen, sowie die Behandlungsdauer und die Compliance der Patienten einen entscheidenden Einfluss auf das Therapieergebnis. Je nach Spezies, Ausdehnung des Befundes und zusätzlich bestehender Risikofaktoren sollte 12 bis 24 Monate lang behandelt werden.

Bei Therapieversagen unter medikamentöser Therapie ist bei lokalisiertem Krankheitsgeschehen ein chirurgisches Vorgehen eine erfolgversprechende Alternative.

***Für die Entwicklung des bestmöglichen Behandlungskonzeptes für den einzelnen Patienten, der an einer pulmonalen „nichttuberkulösen“ Mykobakteriose erkrankt ist, ist eine enge Zusammenarbeit zwischen klinisch orientierten Mikrobiologen, Infektiologen und Thoraxchirurgen erforderlich.***