

Fallbeschreibung: Raucherin mit ungewöhnlicher Hustenursache

## Blutig tingierter Auswurf

### Ausgangssituation

Die damals 46-jährige starke Raucherin stellte sich wegen eines blutig tingierten Auswurfs ohne Aggravation des chronischen Raucherhustens bei normalem Allgemeinbefinden bei ihrer Hausärztin vor. Im Labor war ein leicht erhöhtes CRP von 20 mg/l festzustellen. Wegen eines Infiltrates im rechten Oberlappen im Thoraxröntgen und der Raucheranamnese (aktuell 1–1.5 P/Tag, kumulativ ca. 30PY) wurde ein CT Thorax veranlasst, welches eine kavernöse Läsion in diesem Bereich zeigte (Abb. 1 und 2). Nebenbefundlich fand sich ein leichtes Oberlappen-betontes zentrilobuläres Lungenemphysem (die im späteren Verlauf durchgeführte Lungenfunktion war normal). Die Patientin wurde uns umgehend zur weiterführenden Abklärung zugewiesen.

### Diagnosestellung

Differentialdiagnostisch wurde basierend auf dem CT-Befund an eine Tuberkulose, einen bakteriellen Lungenabszess (u. a. Actinomyces, Nocardien) oder eine Neoplasie gedacht und eine Bronchoskopie durchgeführt. Ein Interferon-Gamma-Release-Assay-Test im Blut (Quantiferon) war bei negativer Mitogenkontrolle nicht verwertbar (normale Lymphozytenzahl, normaler Immunglobulinstatus, HIV-Screening negativ).

Schliesslich konnten in der Bronchialspülflüssigkeit direktmikroskopisch mässig viele säurefeste Stäbchen bei negativer PCR für den *M. tuberculosis*-Komplex nachgewiesen werden, während die Sputumprobe vom vorgehenden Tag negativ blieb. In den transbronchialen Biopsien fand sich passend zur Mykobakteriose eine granulomatöse, angedeutet nekrotisierende Entzündung. Nach knapp 2 Wochen war in der Mykobakterienkultur *M. kansasii* nachweisbar. Die nachfolgende Resistenzprüfung zeigte keine Resistenzen gegenüber den üblichen Therapeutika. In einem eine Woche nach der Bronchoskopie abgenommenem Sputum konnte ebenfalls *M. kansasii* nachgewiesen werden (direktmikroskopisch reichlich säurefeste Stäbchen). Diagnose: nichttuberkulöse pulmonale Mykobakteriose (NTM)

### Therapie und Verlauf

Kurz nach Diagnosestellung wurde eine Dreiertherapie mit Isoniazid, Rifampicin und Ethambutol entsprechend der Empfehlung der aktuellen amerikanischen Fachleitlinie begonnen. Zur Prophylaxe neurotoxischer Nebenwirkungen wurde zusätzlich Vitamin B6 verschrieben. Die Patientin konnte erfreulicherweise das Rauchen komplett sistieren.

Nach einer initialen Verschlechterung unmittelbar nach der Bronchoskopie mit Fieber, Nachtschweiss und CRP-Anstieg (vorübergehende Antibiotikatherapie vor Beginn der Dreiertherapie) klangen die Allgemeinsymptome und der Husten innerhalb von 2–3 Wochen ab. Es waren bei fehlendem Auswurf keine weiteren Sputumproben mehr möglich.

Die Patientin tolerierte die Therapie bei mässig ausgeprägten Nebenwirkungen (leichte Übelkeit sowie leichte, gut mit PPI therapierbare Dyspepsie) recht ordentlich.



Dr. med. Tobias Herren

Zürich

Nach einem Jahr Therapie war die Patientin weiterhin beschwerdefrei. Im CT Thorax zeigte sich im linken Oberlappen eine nur noch kleine Resthöhle mit narbigen Veränderungen. Die begleitenden kleinnodulären Veränderungen waren nicht mehr nachweisbar. Wegen der kleinen Resthöhle wurde die Dreiertherapie fortgeführt, dann aber 3 Monate später, bei computertomografisch stationärem Befund ohne weitere Rückbildung und als rein narbig interpretierter Läsion, gestoppt. Ein halbes Jahr später zeigte sich bei weiterhin bestehender Beschwerdefreiheit computertomografisch eine unveränderte Narbe (Abb. 3). Ein Jahr später bestand bei anhaltender Beschwerdefreiheit weiterhin kein Hinweis für ein Rezidiv, so dass von einer kurativ erfolgreichen Therapie ausgegangen werden kann.

### Diskussion

#### Epidemiologie und Pathogenese

Von nichttuberkulösen Mykobakteriosen (NTM) spricht man bei einem Mykobakterieninfekt, durch Mykobakterien, welche nicht dem *Mycobacterium tuberculosis*-Komplex (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*) und nicht *M. leprae* zugerechnet werden. Weltweit, besonders in Ländern mit niedriger Tuberkuloseprävalenz, wurde in den letzten drei Dekaden eine Zunahme der nichttuberkulösen Mykobakteriosen beobachtet. Eine alternde Bevölkerung mit vermehrten Komorbiditäten, Immunsuppression durch HIV-Infektion oder die häufigere Anwendung von Immunsuppressiva, eine sensitivere Labordiagnostik und möglicherweise eine geringere kreuzreaktive Immunität gegenüber Mykobakterien als Folge der tieferen Tuberkuloseprävalenz werden als Gründe hierfür diskutiert. Die Übertragung von in der Regel ubiquitär vorkommenden NTM erfolgt vermutlich vorwiegend durch Aerosole oder durch Staubpartikel. Sie können aber auch durch kontaminiertes Wasser oder kontaminierten Boden direkt aufgenommen werden. Für eine direkte Übertragung der NTM von Mensch zu Mensch gibt es bis anhin keine klaren Hinweise.

An einer nichttuberkulösen pulmonalen Mykobakteriose erkranken einerseits vor allem ältere Personen ohne vorbestehende Lungenerkrankheiten, andererseits Patienten mit cystischer Fibrose, COPD, Bronchiektasen, Pneumokoniosen sowie schwerem Asthma. Eine weitere Risikogruppe stellen Immunsupprimierte dar (HIV, Transplantierte).

Es wurden mittlerweile mehr als 140 Mykobakterienarten identifiziert. Der häufigste Erreger einer nichttuberkulösen pulmonalen Mykobakteriose ist der *M. avium*-Komplex (MAC), welcher *M. avium* und *M. intracellulare* beinhaltet. Typischerweise tritt die



Abb. 1: CT Thorax vor Therapie

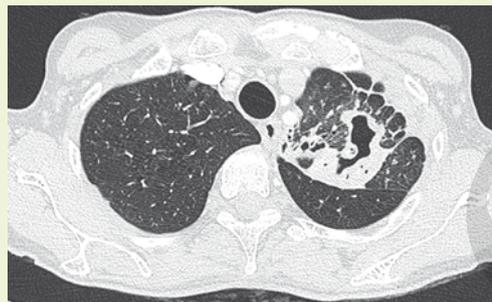


Abb. 2: CT Thorax vor Therapie

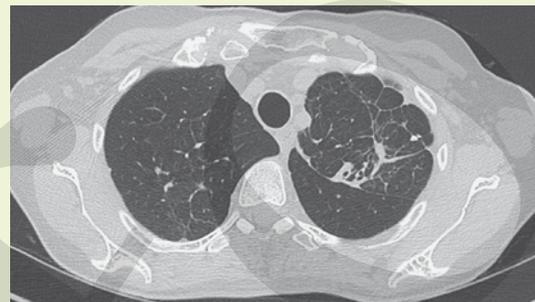


Abb. 3: CT Thorax nach Therapie

pulmonale Mykobakteriose mit MAC entweder bei vorbestehender Lungenkrankheit (vor allem ältere Raucher mit bekannter COPD, Alkoholiker) oder bei vorwiegend älteren Frauen (>50 Jahre), die nie geraucht haben und nicht an einer Lungenkrankheit leiden, auf. Die Patienten leiden meist an vorwiegend trockenem Husten, Müdigkeit, Unwohlsein, Schwäche, Anstrengungsatemnot sowie leichten Thoraxschmerzen und gelegentlich auch Hämoptoe. Systemische Symptome wie Fieber und Gewichtsverlust sind selten. Bei Immunsupprimierten ist MAC ebenfalls das häufigste krankheitsverursachende Mykobakterium und es findet sich häufig eine disseminierte Erkrankung.

Im Gegensatz zur pulmonalen MAC-Infektion treten pulmonale Mykobakteriosen mit dem ebenfalls häufig vorkommenden *M. kansasii* meist endemisch in Städten mit infiziertem Leitungswasser auf. Die Klinik ähnelt der pulmonalen Tuberkulose: Husten, Hämoptyse, Fieber und Nachtschweiss. In der thorakalen Bildgebung findet man oft Kavernen, gegebenenfalls begleitet von Infiltraten im umgebenden Lungenparenchym und nodulären Veränderungen bei Bronchiektasen.

Bei durch schnell wachsende Mykobakterien bedingten pulmonalen nichttuberkulösen Mykobakteriosen ist der *M. abscessus*-Komplex (MABC) die am häufigsten vorkommende Spezies. Die Betroffenen sind meist ältere, nichtrauchende Kaukasierinnen, welche an Husten, Fieber, Gewichtsverlust, Hämoptyse und Dyspnoe leiden. Das Thoraxröntgen kann interstitielle, alveoläre oder retikulonoduläre Infiltrate zeigen.

Es bestehen grosse Unterschiede bezüglich Pathogenität der verschiedenen Spezies. Arten wie *M. gordonae* oder *M. fortuitum*, die häufig in der Umwelt vorkommen, haben eine sehr geringe Pathogenität. Andere Arten wie *M. ulcerans* oder *M. marinum* sind in den meisten Fällen mit einer Erkrankung assoziiert. *M. kansasii* ist ebenfalls oft mit einer Krankheit verbunden. Bei *M. avium* hingegen gilt es das Vorliegen einer behandlungsbedürftigen Erkrankung stets individuell gut zu prüfen.

### Diagnostik

Die Diagnosestellung einer Erkrankung durch NTM ist komplex. Der Nachweis von NTM in nicht sterilen Proben wie z.B. Sputum kann durch eine Kontamination bedingt sein, und bedeutet nicht zwingend das Vorliegen eines Infektes.

Die diagnostischen Kriterien für eine nichttuberkulöse Mykobakteriose sind in dem Statement der ATS und der IDSA aus dem Jahre 2007 zusammengefasst (Tab.1). Gefordert werden ein (wiederholter) Erregernachweis mit passender Klinik und Bildgebung sowie der Ausschluss einer anderweitigen plausiblen Erkrankungsursache.

In der Regel erfolgt der Erregernachweis im Sputum, im Bronchialsekret, in der bronchoalveolären Lavage und/oder einer peripheren transbronchialen Zangenbiopsie. Histologisch zeigt sich das typische Bild einer epitheloidzelligen Granulomatose mit oder ohne Nekrosen, das von der Tuberkulose nicht zu unterscheiden ist. Wenn Gewebeproben entnommen und nicht in Formalin fixiert wurden, kann bei Verdacht auf eine nichttuberkulöse Mykobakteriose neben der kulturellen Diagnostik auch ein spezifischer DNA-Test zum Nachweis von NTM durchgeführt werden. Die Diagnose einer nichttuberkulösen Mykobakteriose verlangt eine genaue Identifizierung der NTM-Spezies. Der Interferon-gamma Release Assay im Blut (IGRA) fällt meist (richtig-) negativ aus, bei wenigen NTM-Spezies (*M. flavescens*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai*) kann auch der IGRA falsch-positiv reagieren.

Die Symptome bei pulmonaler nichttuberkulöser Mykobakteriosen mit pulmonaler Grundkrankheit oder einer systemischen Immunsuppression sind unspezifisch (Husten, Auswurf (gelegentlich auch blutig), Dyspnoe, Fieber, Gewichtsverlust und Allgemeinzustandsverminderung), und lassen sich nicht selten nur der Grundkrankheit zuordnen. Die Symptome ähneln denjenigen einer Tuberkulose, sind jedoch häufig geringer ausgeprägt und lassen sich ohne Erregeridentifikation nicht einer Spezies zuordnen, weswegen eine Erregerdiagnostik schnellstmöglich erfolgen sollte.

Die thorakale Bildgebung hilft zu klären, ob eine behandlungsbedürftige Erkrankung vorliegt. Es lassen sich zwei typische Formen unterscheiden: eine vorwiegend fibrokavernöse Form ähnlich wie bei Tuberkulose und eine nodulär/bronchiektatische Form. Beide können sich aber auch überlappen. Typische Befunde von nichttuberkulösen Mykobakteriosen sind flächige Infiltrate, Kavernen mit verdickten Wänden, Bronchiektasen mit umgebenden Infiltraten, disseminierte kleinleckige Infiltrate, desweiteren auch Lymphknotenvergrößerungen.

### Therapie

Aufgrund der langen Therapiedauer und der häufig einhergehenden Nebenwirkungen ist eine sorgfältige Indikationsstellung unabdingbar. Selbes gilt wegen der damit verbundenen möglichen Risiken auch für die Entscheidung zu einer chirurgischen Therapie. Neben der Speziesbestimmung entscheidet sich die Behandlungsbedürftigkeit nach semiquantitativen Kriterien wie sie 2007 von ATS und IDSA publiziert wurden. Je zahlreicher und je öfter die Keime aus dem Sputum nachgewiesen werden, also je höher die Keimzahl ist, desto eher liegt Behandlungsbedarf vor. Wenn das Sputum mikroskopisch negativ ist und die Mykobakterien ausschliesslich kultu-

TAB. 1	Diagnosekriterien für nichttuberkulöse mykobakterielle Lungenerkrankungen
<b>Klinische Kriterien (beide erforderlich):</b>	
1. Lungensymptome, knotenförmige oder kavitätäre Läsion im Thoraxröntgen oder multifokale Bronchiektasie mit multiplen kleinen Knötchen im CT Thorax	
<b>und</b>	
2. Ausschluss anderer Diagnosen	
<b>Mikrobiologische Kriterien:</b>	
1. Positive Kultur aus mindestens zwei getrennten Sputumproben. Wenn die ersten Sputumproben nicht diagnostisch sind, sollte die Wiederholung von weiteren Sputumproben in Erwägung gezogen werden.	
<b>oder</b>	
2. Positive Kultur resultierend aus einer Bronchialspülung oder Bronchoalveolären Lavage (BAL).	
<b>oder</b>	
3. Transbronchiale oder chirurgische Lungenbiopsie mit histopathologischen Merkmalen (granulomatöse Entzündung oder Nachweis säurefester Stäbchen) und positiver Kultur für NTM ODER Biopsie mit histopathologischen Merkmalen (granulomatöse Entzündung oder AFB) und positiver Kultur in einer oder mehreren Sputumprobe(n) oder in der Bronchialspülflüssigkeit/BAL.	
<b>Zusätzliche Gesichtspunkte:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Nachweis von seltenen oder in der Regel apathogenen NTM sollte eine Beurteilung durch einen erfahrenen Experten eingeholt werden.</li> <li>• Patienten, die im Verdacht stehen, an einer NTM-Lungenerkrankung zu erkranken, aber die diagnostischen Kriterien nicht erfüllen, sollten weiter abgeklärt resp. nachkontrolliert werden bis die Diagnose entweder gestellt oder ausgeschlossen ist.</li> <li>• Die Diagnose der NTM-Lungenerkrankung erfordert nicht per se eine Therapie. Die Therapieentscheidung basiert auf der Abwägung von potenziellen Risiken und den zu erwartenden Vorteilen der Therapie für den einzelnen Patienten.</li> </ul>	
American Thoracic Society. Copyright © 2015 American Thoracic Society.	

rell nachgewiesen wurden, ist von einer relativ niedrigen Keimzahl auszugehen, d. h. die Behandlungsbedürftigkeit ist umso sorgfältiger zu prüfen. Gleiches gilt für den ausschliesslichen Nachweis aus bronchoskopischen Materialien bei mikroskopisch und kulturell negativem oder nicht vorhandenem Sputum.

Eine Behandlungsbedürftigkeit kann auch bei niedriger Keimzahl gegeben sein, wenn radiologisch ein eindeutig pathologischer und fortschreitender Krankheitsprozess vorliegt, z. B. einer dickwandigen, also frisch entzündlichen Kaverne oder bei disseminierten Infiltraten. Bei Vorliegen einer nichttuberkulösen Mykobakteriose ohne erkennbare lokale prädisponierende Lungenerkrankung sollte zur Vermeidung einer dauerhaften strukturellen Schädigung die Therapieindikation grosszügiger gestellt werden. Bei nichttuberkulösen Mykobakterien auf dem Boden einer vorbestehenden strukturellen Lungenerkrankung muss eine sorgfältige Unterscheidung zwischen einer behandlungsbedürftigen Erkrankung von einer Besiedlung (Kolonisation) erfolgen.

Die medikamentöse Behandlung von NTM-Lungenerkrankungen besteht meist aus einer Dreifachtherapie, in der Regel ist eine Therapiedauer von mindestens 12 Monaten nach Sputumkonversion empfohlen. Die Kombinationstherapie ist speziesabhängig (*M. kansasii* siehe oben; für eine MAC-Lungenerkrankung wird eine makrolidbasierte Therapie empfohlen).

Nach Einleiten der medikamentösen Therapie sollten die Patienten initial monatlich, je nach möglichem Nebenwirkungsprofil der verordneten Medikamente, klinisch (gastrointestinal, Polyneuropathie, Visus-/Farbsinnverschlechterung, Gehör) und laborchemisch (Leber-, Nierenwerte und Blutbild) nachkontrolliert werden. Monatlich sollte mittels Kultur des Sputums das Therapieansprechen überwacht werden.

Die chirurgische Therapie sollte grundsätzlich mit einer kurativen Absicht verbunden sein. Bei pulmonalen nichttuberkulösen Mykobakterien ist eine Resektion des erkrankten Lungenareals zu erwägen,

wenn sich unter einer medikamentösen Therapie ein ungenügendes Therapieansprechen zeigt oder bei Vorliegen einer Restkaverne resp. eines zerstörten Lungenareals Komplikationen wie Infektionen durch Bakterien (*P. aeruginosa* u. a.) oder Pilze (*Aspergillus spp.*) mit rezidivierenden Pneumonien oder Hämoptysen auftreten.

**Dr. med. Tobias Herren**

LungenZentrum Hirslanden, Witellikerstrasse 40, 8032 Zürich  
t.herren@lungenzentrum.ch

**+** **Interessenskonflikt:** Der Autor hat in Zusammenhang mit diesem Beitrag keine Interessenskonflikte deklariert.

### Take-Home Message

- ◆ Die Inzidenz pulmonaler Mykobakterien ist weltweit steigend. Bei nodulo-bronchiektatischen Veränderungen daran denken!
- ◆ MAC (*M. avium-Komplex*), *M. kansasii* sowie MABC (*M. abscessus-Komplex*) sind die häufigsten pathogenen Mykobakterien.
- ◆ Die korrekte Diagnosestellung mit Spezies-Identifikation ist von höchster Wichtigkeit.
- ◆ Der Therapieentscheid basiert auf der sorgfältigen Abwägung von potenziellen Risiken und zu erwartenden Vorteilen der Therapie für den einzelnen Patienten.

### Literatur:

Latshang T et al. Atypische Mykobakteriose der Lunge. Therapeutische Umschau 2011;68(7):402-6  
 Schönfeld N et al. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie nichttuberkulöser Mykobakterien der DZK und DGP. Pneumologie 2013;67:605-33  
 Griffith DE et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med 2007;175(4):367-416