

» Pulmonale Mycobacterium-avium-Infektion bei nicht-immungeschwächten Patienten: Eine neue Krankheit?¹

N. Konietzko

Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Ruhrlandklinik, Essen

Zusammenfassung

Infektionen mit *Mycobacterium avium intracellulare* (MAC-Komplex) werden in den letzten 10 Jahren gehäuft beobachtet. Sie treten typischerweise bei HIV-Infektionen bei einer CD4-Zahl unter 100/μl gehäuft auf, aber auch bei anderweitig Immunsupprimierten (Haar-Zell-Leukämie, Steroidtherapie). Darüber hinaus ist seit langem bekannt, dass vermehrt MAC-Infektionen bei präexistenten Lungenerkrankungen auch ohne einen nachweisbaren generalisierten Immundefekt auftreten können. In den letzten Jahren hat sich ein „neues Krankheitsbild“ von pulmonaler MAC-Infektion ohne Immunsuppression herauskristallisiert. Dabei handelt es sich überwiegend um ältere, nichtrauchende Frauen mit jahrelang bestehender bronchitischer Symptomatik. Charakteristisch ist das hochauflösende Computertomogramm des Thorax mit Nachweis von zylindrischen Bronchiektasen in Mittellappen und/oder Lingula und pleuranahen, knotigen Herdbildungen. Kavernen sind selten, Pleurabeteiligung wird nicht beobachtet. Ein selektiver T-Zell-Defekt mit verminderter Gamma-Interferon-Produktion als Ursache wird diskutiert. Unbehandelt ist die Krankheit in der Regel progredient. Bei Einsatz einer antituberkulotischen Drei- bis Vierfachtherapie und residualchirurgischen Maßnahmen bei komplizierenden Kavernen ist die Prognose günstig.

Einleitung

Obwohl *Mycobacterium avium* bereits vor über hundert Jahren von erkrankten Tieren isoliert wurde, hat man seine Bedeutung als pathogenen Organismus erst spät erkannt. Die Erstbeschreibung des klinischen Bildes einer Siliko-Tuberkulose mit *M. avium*-Infektion erfolgte 1943 durch Feldmann et al. [1]. In den folgenden Jahrzehnten schwankte die Quote des Nachweises von atypischen Mykobakterien in Lungensanatorien zwischen 1 und 2% mit erheblichen geographischen Unterschieden. Das Bild änderte sich dramatisch mit der HIV-/AIDS-Epidemie: Heute steht die nicht-tuberkulöse Mykobakteriose (NTM) bei den opportunistischen Infektionen mit 13,2% aller gemeldeten AIDS-Fälle an vierter Stelle, übertroffen nur von *Candida*-Ösophagitis, *Pneumocystis carinii*-Pneumonie und Infektionen mit Zytomegalie-Virus [2]. Auch andere Immundefekte können *M. avium*-Infektionen den Weg bereiten, z. B. die Haar-Zell-Leukämie [3]. Im folgenden

sollen Immundefekte jedoch ausgespart bleiben, insbesondere auch die meist disseminiert auftretende *M. avium*-Infektion bei AIDS und speziell auf Patienten eingegangen werden, die eine pulmonale *M. avium*-Infektion haben, ohne dass nach unseren heutigen klinischen Erkenntnissen ein Immundefekt vorliegt.

Definition

Mycobacterium avium und *Mycobacterium intercellulare* haben vielerlei gemeinsame Charakteristika, so dass es gerechtfertigt ist, sie unter der Gruppe des *M. avium*-Komplexes (MAC) zusammenzufassen. Der oft gebrauchte Begriff MAIS steht für *Mycobacterium avium intercelluläre* und *scrofulaceum*. Letzteres ist ein klinisch nicht bedeutsames Bakterium und der Begriff deswegen obsolet. Der Begriff der nicht-tuberkulösen Mykobakteriose (NTM) hat sich durchgesetzt, der Ausdruck MOTT („*Mycobacteria other than tuberculosis*“) sollte nicht mehr verwandt werden.

Gemeinsam mit der Tuberkulose haben die nicht-tuberkulösen Mykobakterien typische histologische Veränderungen mit epitheloidzelligen Granulomen, die Tuberkel. Daher rührt auch der Name „spezifische“ Erkrankung, diese Krankheiten haben ein gewebstypisches Substrat. Dies trifft jedoch nicht zu für die tuberkulösen und nicht-tuberkulösen Mykobakterien bei immundefizienten Patienten, wo sich in der Regel keine oder sehr „unreife“ tuberkulöse Granulome finden [4].

Die Eintrittspforten für MAC-Infektionen sind sowohl der Respirationstrakt wie auch der Magen-Darm-Trakt. Das Reservoir für MAC-Organismen ist der Erdboden, welcher über die Exkremente von Vögeln und Geflügel infiziert wird. Von dort erfolgt die Infektion zumeist über aerolisierte Staubpartikel.

Epidemiologie

Aktuelle Angaben zum Vorkommen nicht-tuberkulöser Mykobakterien, die im Gegensatz zur Tuberkulose keiner Meldepflicht unterliegen, gibt es nicht. In der Vor-AIDS-Aera gab es verlässliche Daten für die Inzidenz von nicht-tuberkulösen Mykobakterien in der DDR (1,2 pro 100 000 Einwohner und Jahr) und für die Prävalenz aus den USA (1,8 pro 100 000). Die Mehrzahl der atypischen Mykobakterien war in beiden Fällen

M. avium [5]. Mit abnehmender Tuberkuloseinzidenz nehmen die Isolate von nicht-tuberkulösen Mykobakterien heute in den meisten Laboratorien ein Drittel der gesamten Mykobakterienisolate ein. Eine absolute Zunahme für „HIV + nicht-tuberkulöse Mykobakteriose“ ist erwiesen, eine solche bei non-AIDS-Patienten wahrscheinlich.

Pathogenese und Pathologie

Im Gegensatz zur Pathogenese bei HIV-infizierten Patienten, bei denen eine klare Abhängigkeit in der Häufung opportunistischer Infekte von der CD4-Zell-Zahl im peripheren Blut besteht, insbesondere ab einer Erniedrigung von $CD4 < 50/\mu l$, ist die Pathogenese bei „non-AIDS“-Patienten nach wie vor unklar. Es ist vorstellbar, dass bei präexistierenden bronchopulmonalen Erkrankungen die Abwehrmechanismen der Lunge gestört sind, so etwa das tracheobronchiale Klärsystem bei Bronchiektasen oder die Alveolarmakrophagenfunktion bei Pneumokoniose. Die Voraussetzungen für eine Kolonisation mit opportunistischen Keimen sind damit gegeben, der Übergang von der Kolonisation zur invasiven Infektion ist jedoch ungeklärt.

Bei Patienten ohne präexistente bronchopulmonale Erkrankungen und ohne ersichtliche Immundefekte haben neuere Untersuchungen Hinweise auf einen selektiven Defekt der T-Lymphozyten bei der Produktion von Gamma-Interferon erbracht. Dieses Lymphokin ist für die Bildung von epitheloidzelligen Granulomen entscheidend und damit die wichtigste Immunantwort des Organismus gegenüber Mykobakterien. Es ist unklar, ob es sich um einen erworbenen oder angeborenen Defekt handelt, ob dieser auch für andere Erkrankungen bedeutsam ist und ob eine Substitution mit Gamma-Interferon sinnvoll ist [6]. In jedem Fall kommt es jedoch zur Ausbildung spezifischer, epitheloidzelliger Granulome („Tuberkel“), wie es für Infektionen mit Mykobakterien charakteristisch ist, solange die Funktion der Helferlymphozyten nicht erheblich gestört ist und die CD4-Zell-Zahl im peripheren Blut $100/\mu l$ nicht unterschreitet [7].

Klinik

In den letzten Jahren hat sich zum klassischen Krankheitsbild der nicht-tuberkulösen Mykobakteriose bei vorbestehenden bronchopulmonalen Erkrankungen, das in vielen Aspekten der Tuberkulose gleicht, ein zweites Krankheitsbild hinzugesellt, das sich klinisch recht gut charakterisieren lässt (Tab. 1).

Bei dem ersten Krankheitsbild, der NTM von nicht-defizienten Patienten mit präexistenten Lungenerkrankungen handelt es sich in der Regel um Männer in der 6. Lebensdekade. Im Röntgenbild des Thorax oder im Computertomogramm des Thorax lassen sich umschriebene oder generalisierte, zuvor existente Läsionen, nachweisen. Dabei handelt es sich um Bronchiektasen, Pneumokoniosen, Lungenfibrose, Bronchialkarzinome oder inaktive Tuberkulosen. Zumeist besteht auch eine chronisch obstruktive Bronchitis mit oder ohne Lungenemphysem. Letzteres kann bullös sein. Die Mehrzahl der Patienten ist Raucher. In der Lungenfunktion lassen sich obstruktive Ventilationsstörungen feststellen. Der Tuberkulintest ist zumeist positiv. Die NTM-spezifischen Veränderungen sind im Röntgenbild in der Regel in der Lungenspitze loka-

Tab. 1 Klinische Charakteristika bei „non-AIDS“-Patienten mit pulmonaler MAC-Infektion

	„klassische MAC-Infektion“	„neue MAC-Krankheit“
Alter	alle Altersklassen	5. – 7. Lebensdekade
Geschlecht	überwiegend Männer	überwiegend Frauen
Raucherstatus	Raucher/Exraucher	fast nur Nieraucher
Vorerkrankung	immer vorhanden	nicht vorhanden
chronische Bronchitis	über Jahrzehnte nachweisbar	2 – 5 Jahre vor Manifestation der MAC-Infektion auf-tretend
Röntgen-Thorax	Vorerkrankung plus apikale, TB-ähnliche Läsionen häufig mit Kavernen	Mittellappen-/Lingulabefall, weichfleckige Herdschatten, selten Kavernen
HRCT-Thorax	bringt meist keine neuen Aspekte, bestätigt Nativ-Röntgenaufnahme	zylindrische Bronchiektasen (präferentiell ML/Lingula) plus pleuranahe, z. T. konfluierende Knötchen

lisiert, ähneln vom Röntgenaspekt her der Lungentuberkulose; Kavernen sind häufig [8].

Im Gegensatz dazu handelt es sich bei dem „neuen Krankheitsbild der pulmonalen MAC-Infektion“ um meist nicht-rauchende ältere Frauen ohne prädisponierende bronchopulmonale und sonstige Erkrankungen. Zeichen der chronischen Bronchitis mit wenig eitrigem Auswurf sind – trotz fehlender Raucheranamnese – in der Regel vorhanden und reichen über Jahre zurück. Gelegentlich sind diese Symptome erst nach wiederholtem Nachfragen eruierbar, da Husten und „Spucken“ bei diesen älteren Damen sozial nicht akzeptiert wird.

Entsprechend hat diese Erkrankung auch in Anlehnung an die Novelle von Oscar Wilde die Bezeichnung „Lady Windermere Syndrom“ bekommen („How do you do, Lord Darlington? No, I can not shake hands with you, my hands are wet with roses“). Die Röntgenveränderungen sind zumeist diskret und weisen auf einen Befall von Lingula und Mittellappen hin. Im Computertomogramm, speziell in der hochauflösenden Form (HRCT), erweisen sich diese Veränderungen als weit ausgeprägter als nach dem Röntgenbild anzunehmen. Das röntgenmorphologische Substrat ist so typisch, dass man umgekehrt aufgrund des HRCT-Befundes auf die Diagnose MAC-Infektion schließen kann. Charakteristische HRCT-Befunde sind (Abb. 1):

1. zylindrische Bronchiektasen (Mittellappen und Lingula!)
2. pleuranahe, teils konfluierende multiple Knötchen
3. selten Kavernen in der Lungenspitze (bei maximal 25%)
4. noch seltener Pleurabeteiligung (im Gegensatz zur Tuberkulose)

Die klinischen Kardinalsymptome sind Husten, eitrigem Auswurf und Müdigkeit, seltener werden Fieber, Nachtschweiß, Schüttelfrost, Gewichtsverlust oder Hämoptysen berichtet.

Bronchoskopisch finden sich in der Regel Schleimhautveränderungen wie bei chronischer Bronchitis und bei Bronchiektasen, bei letzteren findet sich noch eitriges Sekret.

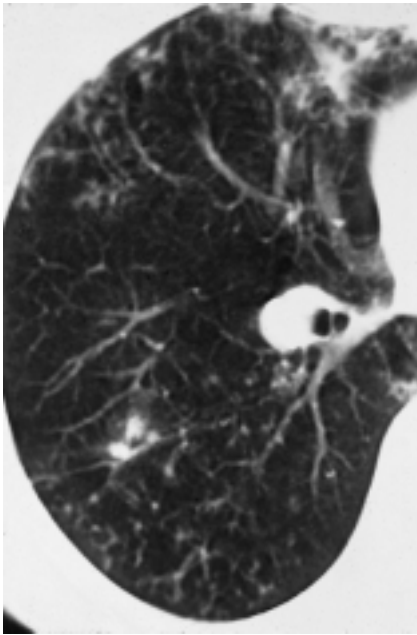


Abb. 1 a Teils konfluierende, pleuranahe Knötchen.

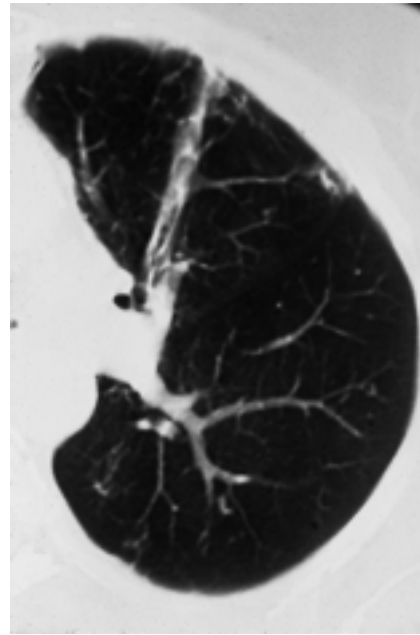


Abb. 1 b Zylindrische Bronchiektasen.

Verlauf und Prognose

Während der Nachweis von MAC im Sputum bis vor kurzem noch als Zeichen der Kolonisierung mit diesen Keimen, nicht aber als Infektion angesehen wurden, wissen wir aus Langzeitkontrollen mit computertomographischen Untersuchungen, dass die Infiltrate, wenn auch sehr langsam, über Jahre fortschreiten. Die Bronchiektasen sind wahrscheinlich in den meisten Fällen Folge der Infektion mit MAC und nicht, wie früher geglaubt, Voraussetzung, quasi der „Nährboden“ für die Kolonisierung. Unbehandelt kann die pulmonale MAC-Infektion über Jahre progredient sein und zum Tod in der respiratorischen Insuffizienz führen [10].

Therapie

Die Behandlung der pulmonalen MAC-Infektion bei immunkompetenten Patienten ist langwierig und von mancherlei Nebenwirkungen gekennzeichnet. Sie verlangt der Geduld von Arzt und Patienten vieles ab. Trotzdem ist sie, insbesondere seit Einführung von Clarithromycin in das Therapieregime, wirksam und dankbar. Vor Therapieeinleitung sollten die diagnostischen Kriterien (Tab. 2) erfüllt sein. In der Initialphase empfiehlt sich neben der oralen Dreifachtherapie (Clarithromycin, Rifabutin und Ethambutol) die Gabe von Streptomycin als intravenöse Kurzinfusion über 30 Minuten (s. Tab. 3). Die Dauer der Behandlung liegt zwischen 18 und 24 Monaten. Ist während des gesamten Zeitraums der Therapie Clarithromycin mit im Therapieregime, kann die Behandlung 12 Monate nach Sputumkonversion beendet werden. Bei fehlender Rückbildung von kavernenösen Prozessen sind chirurgische Maßnahmen, zumeist in Form der atypischen Resektion, gelegentlich auch in Form der Lappenresektion, zu erwägen. Voraussetzung für eine sinnvolle chirurgische Intervention sind ein mindestens 6-monatiger konservativer Therapieversuch und funktionelle Operabilität [11].

Tab. 2 Diagnostische Kriterien bei MAC-Infektion (modifiziert nach ATS, 1997)

- Bei negativem Ausstrich mindestens 3 positive Kulturen
- Wenn wenigstens 1 Direktpräparat positiv ist, reichen 2 positive Kulturen aus
- Wenn kein Sputum zu gewinnen ist und nur eine Bronchialabsaugung vorliegt, ist ausreichendes kulturelles Wachstum zu fordern (mindestens ++ nach DIN) oder bei klar positivem Ausstrich (++) eine positive Kultur ohne Berücksichtigung der Wachstumsstärke
- Bei morphologischem Nachweis einer epitheloidzelligen Granulomatose reicht einmaliger kultureller Nachweis pathogener Mykobakterien

Tab. 3 Medikamentöse Therapie bei pulmonaler MAC-Infektion

Clarithromycin	2×500 mg/Tag
Rifabutin	1×300 mg/Tag
Ethambutol	1×15 mg/kg KG/Tag
Streptomycin (in der Anfangsphase)	1 g als intravenöse Kurzinfusion (bei Körpergewicht unter 50 kg 0,75 g)

Tab. 4 Nebenwirkung der Antimykobakterien-Antibiotika

Clarithromycin:	Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksstörungen
Rifabutin:	Uveitis (insbesondere in Kombination mit Clarithromycin), Transaminasenerhöhung, Leukopenie, Arthropathie
Ethambutol:	Opticusneuritis
Streptomycin:	Vestibularisstörung, Niereninsuffizienz

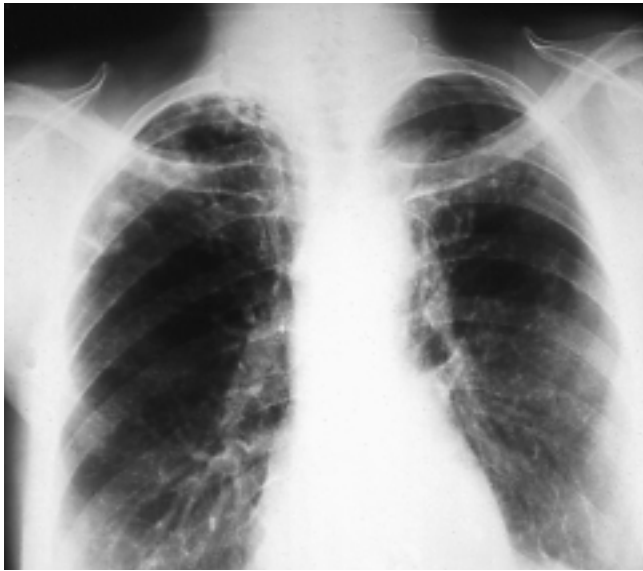


Abb. 2 Röntgen-Thorax bei 70-jähriger Patientin mit pulmonaler MAC-Manifestation vor und 2 Jahre nach antimikrobieller Dreifachtherapie und atypischer Resektion einer Kaverne im linken Oberlappen.

Die Nebenwirkungen der Therapie sind nicht unerheblich (Tab. 4), gelegentlich muss man auf andere, schwächer wirksame antibakterielle Antibiotika (Chinolone, Clofazimine) ausweichen [12]. Die Rolle von adjuvanter Gamma-Interferon-Gabe ist noch nicht definiert. Mit dem kombinierten Einsatz der genannten konservativen und operativen Maßnahmen ist die pulmonale MAC-Infektion bei nicht immunsupprimierten Patienten in bis zu 80% erfolgreich [9,13], (Abb. 2).

Literatur

- ¹ Feldmann et al. An unusual mycobacterium isolated from sputum of a man suffering from pulmonary disease of long duration. *Amer Rev of Tuberculosis* 1943; 48: 82–93
- ² Fätkenheuer et al. Atypische Mykobakteriosen. *Medizinische Klinik* 1999; 93: 360–364
- ³ Radenbach KL. Diagnostische und therapeutische Fortschritte bei nichttuberkulösen Mykobakteriosen. *Klin Pneumol* 1985; 39: 43–49
- ⁴ Schaberg T. HIV und Tuberkulose. In: Konietzko N, Loddenkemper R (Hrsg), *Tuberkulose*. Stuttgart, New York: Thieme, 1999
- ⁵ Schönfeld N, Matthiessen W. Nichttuberkulöse Mykobakteriosen. In: Konietzko N, Loddenkemper R (Hrsg), *Tuberkulose*. Stuttgart, New York: Thieme, 1999
- ⁶ Greinert U, Ernst M, Schlaak M. Lungentuberkulose und atypische Mykobakteriosen: Verminderte in vitro-T-Lymphozytenfunktion in mononukleären peripheren Blutzellen (PBMC) von Patienten mit atypischer Mykobakteriose. *Pneumologie* 1996; 50: 151
- ⁷ Kaufmann SHE. Die Immunantwort gegen Tuberkulose. In: Konietzko N, Loddenkemper R (Hrsg), *Tuberkulose*. Stuttgart, New York: G Thieme Verlag, 1999
- ⁸ Konietzko N, Kassen U. Atypische Mykobakteriosen. *Atemw.- u. Lungenkrkh* 1990; 16: 109–115
- ⁹ Tanaka E et al. Yield of computed tomography and bronchoscopy for the diagnosis of MAC pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 2041–2046
- ¹⁰ Pomerantz M, Madsen L, Goble M, Isermann M. Surgical management of resistant mycobacterial tuberculosis and other myco-

- bacterial pulmonary infection. *Am Thorac Surg* 1991; 52: 1108–1112
- ¹¹ ATS. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am Rev Respir Crit Care Med* 1997; 156 (Suppl): 1–25
- ¹² Chaisson RE et al. Clarithromycin therapy for bacteremic MAC disease. *Am Intern Med* 1994; 121: 905–911
- ¹³ Dautzenberg B et al. Activity of Clarithromycin against *M. avium* infection in patients with AIDS. *Am Rev Resp Dis* 1991; 144: 564–569

Dr. med. N. Konietzko

Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie
Ruhrlandklinik
Tüschener Weg 40
45239 Essen