

Ein ungewöhnlicher Erreger

Vorgeschädigte Lunge mit rezidivierenden Infekten

Sarah Dörig^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Philipp Kaiser^b; Dr. med. Andrea Azzola^c

^a Schlossberg Ärztezentrum AG, Frauenfeld; ^b Abteilung für Infektiologie und Spitalhygiene, Luzerner Kantonsspital, Luzern; ^c Abteilung für Pneumologie, Luzerner Kantonsspital, Luzern

Fallbeschreibung

Eine 35-jährige Patientin wurde zur Abklärung von ausgedehnten, zum Teil zystobullösen und bronchiektatischen Lungenveränderungen links bei Status nach kompliziertem Lungeninfekt in der Jugend sowie mindestens drei Pneumonien in den vorangegangenen sechs Monaten zugewiesen.

Frage 1

Welcher der folgenden Keime kommt für eine ambulant erworbene Pneumonie am wenigsten infrage?

- a) *Streptococcus pneumoniae*
- b) *Haemophilus influenzae*
- c) *Legionella pneumophila*
- d) *Moraxella catarrhalis*
- e) *Mycobacterium tuberculosis*

Pneumokokken sind die häufigsten Erreger ambulant erworbener Pneumonien (AEP). Weitere typische Erreger sind *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella* spp., *Chlamydia pneumoniae* und *Moraxella catarrhalis* [1]. Komplizierte Verläufe können strukturelle Spätschäden hinterlassen. Tuberkulosefälle sind in der Schweiz relativ selten und manifestieren sich meist subakut.

Aus der Vorgeschichte der Patientin war eine abszedierende *Haemophilus-influenzae*-Pneumonie mit Pleuraempyem im Alter von zwölf Jahren bekannt. Am ehestens als Spätkomplikation davon waren im Alter von 19 Jahren im Computertomogramm (CT) des Thorax eine grosse Bulla mit Flüssigkeitsspiegel im apikalen Unterlappen links sowie zystobullöse Läsionen beschrieben. Bis auf einen Lungeninfekt fünf Jahre zuvor war der Verlauf bis zur Erstkonsultation komplikationslos geblieben. Im Zuweisungsjahr war es zu rezidivierenden, ambulant erworbenen pulmonalen Infekten mit Fieberschüben gekommen, ohne Keimnachweis bei fehlendem Auswurf und mit Ansprechen auf eine Therapie mit Doxycyclin bei be-

kannter Allergie auf Clavulansäure. Schliesslich war die Zuweisung in unser Ambulatorium erfolgt.

In der Lungenauskultation fanden sich verminderte Atemgeräusche und eine perkutorisch leichte Dämpfung links. Konventionell-radiologisch ergab sich der Nachweis einer Bulla im Oberfeld links mit geringer Spiegelbildung und angrenzender Konsolidation. Laborchemisch fanden sich keine Infektszeichen, in der Lungenfunktion zeigte sich eine leichte, partiell reversible Obstruktion. Radiologisch fanden sich im CT des Thorax bei Eintritt die in Abbildung 1 A und B beschriebenen Befunde. Nach 14-tägiger Antibiotikatherapie mit Doxycyclin kam es zu einer partiellen Befundbesserung mit Restbefunden (Abb. 1 C und D).

Frage 2:

Was kommt als Ursache der radiologischen Befunde (Abb. 1) am ehesten infrage?

- a) Zystische Fibrose mit bakteriellem Infekt
- b) Bakterielle Superinfektion bei vorgeschädigter Lunge, Verdacht auf abszedierende Pneumonie
- c) Lungenkarzinom
- d) Aktive Tuberkulose
- e) Infektion mit nicht tuberkulösen Mykobakterien (NTM)

Der einseitig lokalisierte Lungenbefund sprach gegen eine Mukoviszidose (zystische Fibrose). Das rasche klinische Ansprechen und die radiologische Besserung der Konsolidationen (Infiltrate) auf die Antibiotikatherapie sprachen am ehesten für eine bakterielle Superinfektion, mit Verdacht auf eine abszedierende Pneumonie, bei vorgeschädigter Lunge. Die nach Therapie nur leichte Befundprogression im Vergleich zur Voruntersuchung vor sechs respektive 16 Jahren sprach gegen eine Neoplasie oder eine aktive Lungentuberkulose. Eine bei immunkompetenter Patientin lang-

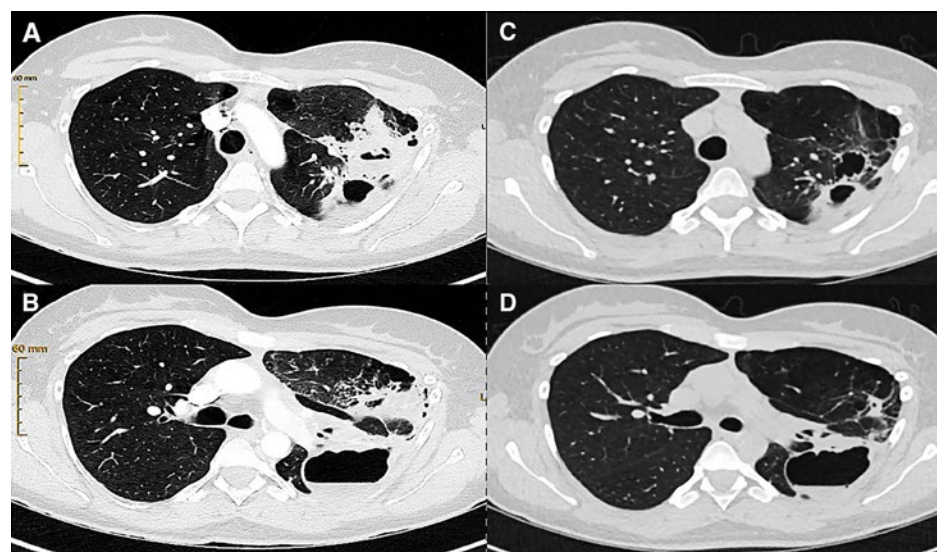


Abbildung 1: Computertomogramm des Thorax, Axialschnitte. Bei Eintritt, vor Therapie: Vorbestehende Bulla im apikalen Unterlappen links sowie zystobullöse Läsionen übergreifend in den Oberlappen (A); neu mediastinale Lymphadenopathie, Flüssigkeitsspiegel in der Bulla sowie zunehmende Konsolidationen und Volumenminderung des Oberlappens (B). Nach 14 Tagen Therapie mit Doxycyclin: Befundbesserung mit Restbefunden (C, D), die sich im Vergleich zu den computertomographischen Voruntersuchungen vor 16 respektive 6 Jahren leicht progredient zeigen.

sam progrediente NTM-Infektion oder mykotische Infektion blieb differentialdiagnostisch möglich. Eine reaktivierte Tuberkulose war unwahrscheinlich, jedoch nicht ausgeschlossen.

Diskussion

Aus den Akten der Patientin war bekannt, dass sechs Jahre zuvor eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) stattgefunden hatte. In der Mikrobiologie war ein schwacher Nachweis von *Haemophilus influenzae* erfolgt, im Verlauf ein Wachstum von *Mycobacterium simiae* (NTM; erstmaliger Nachweis, damals als mögliche Kolonisation, differentialdiagnostisch als Kontamination interpretiert). Man hatte die primäre Diagnose einer Pneumonie mit *Haemophilus influenzae* gestellt. Nach einwöchiger Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure war es zu einer klinischen und radiologischen Besserung gekommen. Pneumologische Verlaufskontrollen inklusive Sputumkontrollen (Kulturen für allgemeine mikrobiologische Keime, Pilze und Mykobakterien) bis fünf Jahre vor der aktuellen Aufnahme waren damals unauffällig geblieben.

Frage 3

Welche Aussage über NTM ist falsch?

- a) Weltweit steigt die Prävalenz von NTM-Erkrankungen an.
- b) Unter den NTM-Erkrankungen sind Infektionen mit *Mycobacterium avium* am häufigsten.
- c) Bei Personen mit strukturellen Lungenerkrankungen treten Infektionen mit NTM gehäuft auf.
- d) NTM-Infektionen bleiben asymptomatisch.
- e) Eine Kontamination mit *Mycobacterium simiae* ist denkbar.

Weltweit wird eine zunehmende Prävalenz von NTM-Infektionen auch bei Immungesunden beobachtet. Dies liegt zum Teil an den verbesserten diagnostischen Möglichkeiten, einer höheren Lebenserwartung und dem erhöhten Bewusstsein für die mögliche Pathogenität von NTM. Die meisten Infektionen können Erregern des *Mycobacterium-avium*-Komplexes (MAC) zugeordnet werden [2, 3]. Lungenerkrankungen durch NTM treten gehäuft bei immundefizienten Menschen auf, aber auch bei Personen mit strukturellen Lungenveränderungen (z.B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung [COPD], Bronchiektasen, zystische Fibrose). Typischerweise ist die Klinik unspezifisch (Verminderung des Allgemeinzustands, Husten, Atemnot, Thoraxschmerzen und Fieber). *Mycobacterium simiae* gehört zu den langsam wachsenden NTM. Der Nachweis von *Mycobacterium simiae* wird häufig als Kontamination interpretiert. Jedoch kann

Mycobacterium simiae Lungenaffektionen verursachen, und auch Einzelfälle disseminierter Infektionen wurden bereits beschrieben [2].

Frage 4

Welche ist die nächste diagnostische oder therapeutische Massnahme?

- a) Empirische tuberkulostatische Therapie
- b) Antibiotische Dauerprophylaxe
- c) Lungenresektion bei Status nach rezidivierenden Infekten und vorgeschädigter Lunge
- d) Computertomographie-gesteuerte Punktion
- e) Sputumkultur und/oder Bronchoskopie mit BAL

Eine empirische tuberkulostatische Therapie oder antibiotische Dauerprophylaxe sind ohne entsprechende Diagnosesicherung kontraindiziert. Ein chirurgisches Prozedere ist erst bei Persistenz der Erkrankung trotz adäquater medikamentöser Therapie oder bei Auftreten von Komplikationen (z.B. Empyem, Abszess, bronchopleurale Fistel) zu erwägen. Eine CT-gesteuerte Punktion ist aufgrund der möglichen Komplikationen nicht die erste Wahl unter den diagnostischen Massnahmen. Eine Sputumkultur für Bakterien, Pilze und Mykobakterien ist vor einer antibiotischen Therapie bei strukturell veränderter Lunge immer anzustreben. Falls auch induziert ein Sputumgewinn nicht möglich ist, sollte eine Bronchoskopie mit Gewinnung mikrobiologischer Proben erfolgen (BAL, ggf. «Brush», Biopsie). Bei unserer Patientin fand bei fehlendem Sputum eine Bronchoskopie statt. Makroskopisch fielen Zeichen einer akuten und chronischen Bronchitis mit vermehrtem, zähem Sekret auf. In der BAL erfolgte der Nachweis einer oropharyngealen Normalflora, die Mikroskopie und Polymerase-Kettenreaktions-(PCR-)Tes-

tung auf Erreger des *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplexes waren negativ. Nach circa vier Wochen ergab sich ein positiver Kulturnachweis für *Mycobacterium simiae* (zweiter BAL-Nachweis).

Frage 5

Was trifft auf einen pulmonalen Infekt mit NTM nicht zu?

- a) Bei unspezifischen (B-)Symptomen und passendem radiologischen Befund ist eine Infektion mit NTM differentialdiagnostisch zu berücksichtigen.
- b) Für die definitive Diagnosestellung müssen die diagnostischen Kriterien erfüllt und andere Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden.
- c) Die Therapie ist lang, komplex und potentiell nebenwirkungsreich, eine Resistenzprüfung ist nicht bei allen NTM zielführend.
- d) Wegen des Risikos von Komplikationen und der progredienten Lungendestruktion ist eine frühzeitige gezielte Therapie immer anzustreben.
- e) Personen, die die Diagnosekriterien für eine NTM-Infektion nicht erfüllen, sollten engmaschige Verlaufskontrollen erhalten.

Bei unspezifischen (B-)Symptomen und dazu passenden radiologischen Befunden sollte differentialdiagnostisch eine Infektion mit NTM in Betracht gezogen werden [4, 5]. Die Bedeutung eines NTM-Nachweises respektive die Diagnose einer NTM-Erkrankung der Lunge beruhen sowohl auf klinischen als auch radiologischen sowie mikrobiologischen Kriterien (Tab. 1). Kontaminationen der Sputumproben sind möglich.

Die Therapie ist komplex und gehäuft mit Nebenwirkungen assoziiert. Manche Betroffene

Tabelle 1: Klinische, radiologische und mikrobiologische Diagnosekriterien einer NTM-Erkrankung der Lunge

Klinik	Passende pulmonale oder systemische Symptome
Radiologie	Noduläre oder kavitäre Veränderungen im Röntgenbild des Thorax oder HR-CT mit Bronchiektasen und multiplen kleinen Noduli
und	Ausschluss einer anderen, erklärenden Diagnose
Mikrobiologie	1) Positive Kultur aus mindestens zwei unterschiedlichen Sputumproben. oder 2) Positive Kultur aus mindestens einer BS- oder BAL-Probe oder 3) Transbronchiale oder andere Lungenbiopsie mit Mykobakterien-typischen histologischen Veränderungen (granulomatöse Entzündung) und positiver Kultur für NTM oder Lungenbiopsie mit Mykobakterien-typischen Veränderungen und einer oder mehreren NTM-positiven Kulturen (Sputum, BS oder BAL)

BAL: Bronchiallavage; BS: Bronchialsekret; HR-CT: hochauflösendes Computertomogramm; NTM: nicht tuberkulöse Mykobakterien.
Aus [5]. © 2020 Oxford University Press. Nachdruck und Übersetzung mit freundlicher Genehmigung.

Was ist Ihre Diagnose?

nen weisen trotz NTM-Nachweis keine Krankheitsprogredienz auf. Die Dringlichkeit und das Risiko-Nutzen-Verhältnis einer Therapie sind patientenspezifisch abzuwägen, und eine infektiologische Mitbeurteilung ist anzustreben. Personen, die die Diagnosekriterien nicht erfüllen, sollten so lange verlaufskontrolliert werden, bis die Diagnose einer NTM-Infektion eindeutig gestellt oder ausgeschlossen werden kann.

Zur genaueren Charakterisierung der radiologischen Veränderungen wird häufig ein CT empfohlen. Aufgrund der Behandlungsimplicationen sind der mikrobiologische Erregernachweis sowie die Speziesbestimmung unabdingbar. Eine Resistenzprüfung ist empfohlen, auch wenn sich bei einigen NTM die Resistenz in vitro von derjenigen in vivo unterscheidet. Bei vielen NTM scheint jedoch insbesondere für Makrolide und Amikacin eine aussagekräftige Korrelation zwischen der Resistenz in vitro und der klinischen Wirksamkeit zu bestehen [2, 5].

Frage 6

Welche Aussage zum Prozedere ist für unseren Fall nicht korrekt?

- Eine parenterale Monotherapie mit Rifampicin ist indiziert.
- Formal besteht eine Therapieindikation.
- Ein Therapieentscheid bei NTM-Infektion ist von der individuellen Patientensituation abhängig.
- Eine Watchful-Waiting-Strategie mit regelmässigen Verlaufskontrollen wäre denkbar.
- Bei Isolation eines virulenten NTM-Typs und schwerem Erkrankungsverlauf ist eine antibiotische Therapie eher anzustreben.

Die NTM-Therapieempfehlungen werden nachfolgend nicht im Detail besprochen, genaue Angaben dazu finden sich in den letzten offiziellen klinischen Empfehlungen [5]. Die Therapie ist lang (in der Regel zwölf Monate oder länger), komplex (es werden meistens 3–4 Antibiotika oral und/oder parenteral kombiniert) und deswegen gehäuft mit Nebenwirkungen assoziiert. Die Therapieauswahl ist abhängig von der NTM-Spezies, dem Schweregrad der Erkrankung, den Komorbiditäten sowie in geringerem Masse vom Resultat der Resistenzprüfung. Die Empfehlungen bei seltenen NTM-Spezies basieren auf nur wenigen Fallberichten und orientieren sich häufig an denjenigen für die häufiger auftretenden NTM-Spezies oder -Gruppen wie MAC und *Mycobacterium kansasii* [5]. Aufgrund der langen Therapiedauer und möglichen Nebenwirkungen ist eine Nutzen-Risiko-Abwägung vor Therapiebeginn unabdingbar. Neben der korrekten Diagnosestellung beeinflusst die

individuelle Patientensituation den Therapieentscheid massgeblich. Insbesondere bei Infektionen mit seltenen NTM liegen kaum Studiendaten zu Überleben oder Lebensqualität nach Therapie vor. So ist bei schwerem Erkrankungsverlauf oder bei Isolation eines virulenten NTM-Typs eine Therapie eher anzustreben, während bei einem milden Verlauf und guten Allgemeinzustand der betroffenen Person auch ein abwartendes Prozedere vertretbar ist. Bei möglicher oder gesicherter NTM-Infektion sollte eine Mitbeurteilung durch Kollegen oder Kolleginnen der Infektiologie und/oder Pneumologie erfolgen und eine Therapieindikation durch dieselben gestellt werden.

Bei unserer Patientin waren die Diagnosekriterien für eine NTM-Infektion mit *Mycobacterium simiae* erfüllt. Es bestand eine ausgedehnte, am ehesten multifaktorielle Lungendestruktion links. Infektionen mit *Mycobacterium simiae* wurden bisher insbesondere bei Personen mit zugrunde liegender Erkrankung der Lungen oder des Immunsystems beschrieben (z.B. Bronchiektasen, COPD, Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus [HIV]). Disseminierte Infektionen sind nur bei Immunkompromittierten vorbeschrieben [2]. Prädisponierend für eine NTM-Infektion und für weitere rezidivierende Lungeninfekte waren in unserem Fall die vorbestehenden zystobullösen Lungenveränderungen, am ehesten als Folge eines komplizierten Lungeninfekts im Alter von zwölf Jahren.

Der Gesamtverlauf war bei dieser sonst immunkompetenten Patientin über die Jahre nur langsam progredient. Obwohl weniger wahrscheinlich, konnten wir nicht ganz ausschliessen, dass nur eine Kolonisation mit *Mycobacterium simiae* bestand und die langsam progredienten Lungenbefunde auf rezidivierende bakterielle Superinfektionen zurückzuführen waren.

Bei unserer Patientin bestand formal eine Therapieindikation, wobei am ehesten eine komplexe Therapie mit Moxifloxacin, Trimethoprim/Sulfamethoxazol und Clofazimin über mindestens 18 Monate zu erwägen gewesen wäre, bei Verdacht auf eine kavitäre Form eventuell initial für einige Wochen in Kombination mit Amikacin intravenös. Da es über die Jahre nur zu einer langsamen Befundprogression gekommen war, bei der Patientin ein Kinderwunsch bestand und diverse Allergien (u.a. auf Antibiotika) vorlagen, wurde bei klinisch und radiologisch stabiler pulmonaler Situation ohne erneuten respiratorischen Infekt jedoch ein exspektatives Prozedere mit regelmässigen pneumologischen Kontrollen vereinbart. Bis 18 Monate nach Erst-CT be-

stand eine klinische und radiologische Stabilität der Befunde.

Antworten

Frage 1: e. Frage 2: b. Frage 3: d. Frage 4: e. Frage 5: d. Frage 6: a.

Korrespondenz

Sarah Dörig
Schlossberg Ärztezentrum AG
Bahnhofstrasse 61
CH-8500 Frauenfeld
sarah.doerig[at]schlossberg-aerzte.ch

Verdankung

Wir bedanken uns bei der Radiologie-Abteilung des Luzerner Kantonsspitals für die Bereitstellung der Röntgenbilder.

Ethics Statement

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Conflict of Interest Statement

Die Autorin und die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45–e67.
- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, 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.
- Weiss CH, Glassroth J. Pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Expert Rev Respir Med*. 2012;6(6):597–613.
- van Ingen J, Boeree MJ, Dekhuijzen PN, van Soolingen D. Clinical relevance of *Mycobacterium simiae* in pulmonary samples. *Eur Respir J*. 2008;31(1):106–9.
- Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ Jr, Andrejak C, et al. Treatment of NTM pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Clin Infect Dis*. 2020;71(4):e1–e36. doi.org/10.1093/cid/ciaa241



Sarah Dörig, dipl. Ärztin
Schlossberg Ärztezentrum AG, Frauenfeld