

Aus dem
Akademischen Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen
Katharinenhospital

Zentrum Innere Medizin
Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie,
Hepatologie, Infektiologie und Pneumologie

Infektionen mit atypischen Mykobakterien bei Mukoviszidose

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Henseling, Silja Lilli

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. W. G. Zoller
2. Berichterstatter: Professorin Dr. K. Klingel

Tag der Disputation: 02.09.2020

Meinem Bruder Luiz

Inhalt

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis	VI
1 Einleitung.....	1
1.1 Allgemeines.....	1
1.2 Epidemiologie.....	2
1.3 Prädisponierende Faktoren	3
1.4 Diagnose	4
1.5 Symptomatik und klinische Relevanz	6
1.6 NTM-Behandlung bei Mukoviszidose	7
1.7 Zielsetzung.....	11
2 Methoden.....	12
2.1 Patientenkollektiv	12
2.2 Parameter	13
2.2.1 Allgemeine Parameter	13
2.2.2 NTM-Infektion und Verlauf.....	15
2.3 Datenerhebung und Datenmanagement	16
2.4 Statistische Methoden	16
3 Ergebnisse.....	17
3.1 Allgemeines.....	17
3.2 CFTR-Mutationsstatus	18
3.3 Leitkeime.....	20
3.4 CFRD	21
3.5 ABPA.....	22
3.6 Ambulanzbesuche.....	24
3.7 Stationärer Aufenthalt.....	25
3.8 i.v. Antibiosen	26
3.9 Body-Mass-Index	27
3.10 Vitamin D-Wert.....	28
3.11 Lungenfunktion.....	29

3.12	Screening-Untersuchungen.....	31
3.13	Radiologische Befunde	31
3.14	Mykobakterien-Unterarten.....	38
3.15	Resistenzen	40
3.16	Behandlung.....	43
3.16.1	MAC-Therapieschemata.....	48
3.16.2	MABSC-Therapieschemata.....	50
3.17	Sputumkonversion.....	54
3.18	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	56
4	Diskussion	58
5	Zusammenfassung	75
6	Literaturverzeichnis.....	77
7	Erklärung zum Eigenanteil.....	83
8	Danksagung.....	84

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: CFTR-Mutationsstatus.....	19
Abbildung 2: Leitkeime der Lungenbesiedlung.....	20
Abbildung 3: Anzahl Leitkeime der Lungenbesiedlung.....	21
Abbildung 4: Prozentualer Anteil der Patienten mit ABPA-Schüben	22
Abbildung 5: Anzahl an Ambulanzbesuchen im Jahr vor NTM-Nachweis	24
Abbildung 6: Anzahl an stationären Aufenthalten im Jahr vor NTM-Nachweis.....	25
Abbildung 7: Anzahl an i.v. Antibiosen im Jahr vor NTM-Nachweis	26
Abbildung 8: Mittelwerte des BMI in kg/m ²	27
Abbildung 9: Mittelwerte des Vitamin D-Werts in ng/ml.....	28
Abbildung 10: Verlauf der Lungenfunktion.....	29
Abbildung 11: Prozentuale Verteilung der NTM-Unterarten (n = 50).....	38
Abbildung 12: Prozentuale Verteilung der MAC-Unterarten (n = 26).....	38
Abbildung 13: Prozentuale Verteilung der MABSC-Unterarten (n = 23)	39
Abbildung 14: Prozentuale Häufigkeit der Antibiotika-Resistenzen	42
Abbildung 15: Latenzzeiten von MAC- und MABSC-Patienten	46
Abbildung 16: Therapiedauer von MAC- und MABSC-Patienten	47
Abbildung 17: Zeit bis zum Erreichen der Sputumkonversion	55
Abbildung 18: Prozentualer Anteil der Patienten mit UAW unter NTM-Therapie	56
Abbildung 19: Spektrum der UAW unter NTM-Therapie.....	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Allgemeine Patientenmerkmale	17
Tabelle 2: CFTR-Mutationen der NTM- und Kontrollpatienten.....	18
Tabelle 3: Anzahl der Patienten mit ABPA-Schüben vor und nach NTM-Nachweis.....	23
Tabelle 4: Anzahl der Patienten mit einem BMI < 18,5 kg/m ²	27
Tabelle 5: Anzahl der Patienten mit einem Vitamin D-Mangel (< 20 ng/ml).....	28
Tabelle 6: Jährliche mediane Veränderung der Lungenfunktion zwischen NTM-Nachweis und Ende der Datenerhebung in der NTM- und Kontrollgruppe.....	30
Tabelle 7: Jährliche durchschnittliche Veränderung der Lungenfunktion zwischen NTM-Nachweis und Ende der Datenerhebung bei MAC- und MABSC-Patienten	30
Tabelle 8: Jährliche durchschnittliche Veränderung der Lungenfunktion zwischen NTM-Nachweis und Ende der Datenerhebung bei NTM-Patienten mit und ohne Sputumkonversion.....	30
Tabelle 9: Anzahl an Screening-Untersuchungen im Jahr vor NTM-Nachweis	31
Tabelle 10: Radiologische Befundauswertung (CT-, MRT-Thorax) aller Patienten ein Jahr vor NTM-Nachweis	32
Tabelle 11: Radiologische Befundauswertung (CT-, MRT-Thorax) der NTM-Patienten ein Jahr vor NTM-Nachweis	33
Tabelle 12: Radiologische Befundauswertung (CT-, MRT-Thorax) aller Patienten zum Zeitpunkt des NTM-Nachweises.....	34
Tabelle 13: Radiologische Befundauswertung (CT-, MRT-Thorax) der NTM-Patienten zum Zeitpunkt des NTM-Nachweises.....	35
Tabelle 14: Radiologische Befundauswertung (CT-, MRT-Thorax) aller Patienten zum Ende der Datenerhebung	36
Tabelle 15: Radiologische Befundauswertung (CT-, MRT-Thorax) der NTM-Patienten zum Ende der Datenerhebung	37
Tabelle 16: MAC-Resistenzspektrum	40
Tabelle 17: MABSC-Resistenzspektrum	41

Tabelle 18: Positive Sputumproben, radiologische und Lungenfunktionsveränderungen bei behandelten NTM-Patienten.....	44
Tabelle 19: Positive Sputumproben, radiologische und Lungenfunktionsveränderungen bei behandelten NTM-Patienten.....	45
Tabelle 20: Therapieschemata der MAC-Patienten.....	49
Tabelle 21: Therapieschemata der MABSC-Patienten für die intensive Therapiephase	52
Tabelle 22: Therapieschemata der MABSC-Patienten für die Erhaltungstherapie	53
Tabelle 23: Sputumkonversionsraten der NTM-Patienten	54
Tabelle 24: Prozentuale Häufigkeiten der einzelnen UAW	57

Abkürzungsverzeichnis

ABPA	allergische bronchopulmonale Aspergillose
ATS	American Thorax Society
BMI	Body-Mass-Index
CF	Mukoviszidose
CFRD	Mukoviszidose assoziierter Diabetes mellitus
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CT	Computertomographie
FEV1	Einsekundenkapazität
IDSA	Infectious Diseases Society of America
HR-CT	hochauflösende Computertomographie
MABSC	Mycobacterium abscessus complex
MAC	Mycobacterium avium complex
MRT	Magnetresonanztomographie
NTM	atypische Mykobakterien
NTM-PD	Lungenerkrankung mit atypischen Mykobakterien
RGM	Rapidly Growing Mycobacteria
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

Die Gruppe der atypischen Mykobakterien (NTM) beinhaltet säurefeste Bakterien, die mit Tuberkulose- oder Lepraerregern verwandt sind. Gegenwärtig sind über 160 ubiquitär vorkommende Spezies bekannt (1). Wenige Spezies gelten als menschenpathogene Erreger, zu diesen zählen unter anderem *M. avium complex* (MAC), *M. abscessus complex* (MABSC), *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. malmoense* sowie *M. szulgai* (2).

Atypische Mykobakterien kommen in der Umwelt ubiquitär vor: Sie lassen sich in Böden, Staub, Leitungswasser, Aerosolen und Biofilmen nachweisen. Als Infektionsquellen werden zudem sanitäre Anlagen sowie Indoor-Swimmingpools beschrieben (3-5). Eine indirekte Übertragung durch kontaminierte Flächen, medizinische Geräte oder ähnliches ist denkbar. Eine direkte Mensch-zu-Mensch Übertragung scheint nach derzeitigem Forschungsstand unwahrscheinlich (6-9).

Atypische Mykobakterien lassen sich nach dem Wachstumsverhalten der Kolonien in zwei Gruppen untergliedern. Unterarten, die innerhalb von 7 Tagen Kolonien bilden, werden als Rapidly Growing Mycobacteria (RGM) bezeichnet. Zu dieser Gruppe zählen MABSC, *M. chelonae*, *M. fortuitum complex* und *M. peregrinum* (10, 11). MABSC wiederum besteht aus den drei Unterarten *M. abscessus ssp. abscessus*, *M. abscessus ssp. bolletii* und *M. abscessus ssp. massiliense* (12). Die Untergliederung von MABSC in seine Unterarten ist vor allem hinsichtlich Therapieentscheidung und Prognose wichtig (6). Alle NTM, bei denen Kolonien erst nach mehr als 7 Tage wachsen, werden als Slowly Growing Mycobacteria bezeichnet. Relevante Vertreter dieser Gruppe sind MAC, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. simiae*, *M. gordonae* und *M. malmoense* (10). MAC lässt sich zusätzlich in die Unterarten *M. avium* und *M. intracellulare* unterteilen (6, 11).

1.2 Epidemiologie

Weltweit wird ein Anstieg der NTM-Inzidenz beobachtet (5). Die geographische Verteilung der NTM unterscheidet sich stark zwischen den Kontinenten. Die weltweit mit Abstand am häufigsten nachgewiesene Unterart ist MAC, seltener werden *M. gordonae*, *M. xenopi*, *M. fortuitum complex*, *M. kansasii*, *M. abscessus* beschrieben (13).

In Europa wird MAC in 37% der Fälle nachgewiesen, gefolgt von *M. gordonae*, *M. xenopi* und den RGM mit jeweils etwa 15%. In Deutschland wird in mehr als der Hälfte aller NTM-Nachweise ein MAC diagnostiziert. Weitere häufig nachgewiesene NTM-Unterarten sind *M. gordonae* und die Gruppe der RGM (13). Jährlich erkranken in Deutschland durchschnittlich 3,3 von 100.000 Personen an NTM, die Prävalenz ist steigend (14).

Unter Patienten mit Mukoviszidose (CF) steigt die Prävalenz ebenfalls an. Weltweit finden sich bei etwa 12% der CF-Patienten NTM in Sputumproben; am häufigsten MAC und MABSC (15-21). Zum Zeitpunkt der Diagnose einer NTM-Infektion sind CF-Patienten durchschnittlich etwa 20 Jahre alt, NTM kommen also häufiger bei erwachsenen CF-Patienten vor (18, 20, 22). Da die Lebenserwartung der CF-Patienten steigt, gewinnen NTM in diesem Patientenspektrum zunehmend an Bedeutung.

1.3 Prädisponierende Faktoren

Strukturelle Lungenerkrankungen wie Bronchiektasen, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, CF, Alveolarproteinose, Störungen der Zilienfunktion, Pneumokoniose, ösophageale Dysfunktion und vorangegangene Tuberkuloseerkrankungen sind für Infektionen mit NTM prädisponierend (11, 23, 24). Negative Beeinflussungen des Immunsystems durch eine HIV-Infektion oder durch die Gabe von Immunsuppressiva nach Organtransplantation prädisponieren zusätzlich. Defekte im Interferon- γ / Interleukin-12 Signalweg sowie Mutationen des Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) oder α 1-Antitrypsin-Gens können ebenfalls eine NTM-Infektion begünstigen (11, 25). Ein erhöhtes Risiko wird außerdem für nicht-rauchende postmenopausale Frauen mit schlankem Körperbau und Anomalien des Thorax beschrieben, das sogenannte „Lady-Windermere-Syndrom“ (26, 27).

Aufgrund der vorgeschädigten Lunge durch die Grunderkrankung Mukoviszidose sind diese Patienten in besonderem Maße einem erhöhten Risiko ausgesetzt. In der Literatur werden für dieses Patientenkollektiv zahlreiche Faktoren beschrieben, die den Erwerb einer NTM-Infektion begünstigen: Eine Infektion mit *Aspergillus fumigatus* erhöht das Risiko, in einigen Studien wird dieser Zusammenhang auch für die allergisch bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) beschrieben (16, 22, 28-30). Der Einfluss von Kortikosteroiden auf NTM-Infektionen ist unklar, in der Literatur wird sowohl ein protektiver als auch prädisponierender Effekt in Betracht gezogen (18, 20, 21, 28, 31).

Weitergehend stehen ein erhöhtes Lebensalter, ein niedriger Body-Mass-Index (BMI) sowie ein niedriger Vitamin-D Wert in Verdacht, die NTM-Infektionsrate bei CF-Patienten zu erhöhen (6, 17, 22). Ob ein Zusammenhang zwischen NTM-Infektionen und einer Besiedlung der Lunge mit *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* oder *Stenotrophomonas maltophilia* besteht, wird in der Literatur unterschiedlich beurteilt (16, 17, 22, 28-30). Ebenso widersprüchlich wird beschrieben, dass sowohl eine hohe als auch eine niedrige Einsekundenkapazität (FEV1) eine NTM-Infektion begünstigen kann (17, 22).

Einen weiteren möglicherweise prädisponierenden Faktor stellt die Langzeittherapie mit Azithromycin dar. Renna et al. wiesen bei Mäusen nach, dass eine Langzeittherapie mit Azithromycin zu einer Blockade der Phagosomen führt. Somit können phagozytierte Mykobakterien nicht eliminiert werden; es resultiert eine chronische NTM-Infektion (32). In Studien zu NTM-Infektionen bei CF-Patienten konnte dieser Zusammenhang selten nachgewiesen werden, so dass die Rolle einer Langzeittherapie mit Azithromycin unklar bleibt (18, 20, 22, 28, 29).

1.4 Diagnose

Die Leitlinien empfehlen für alle CF-Patienten ein jährliches Screening auf NTM (6). Um eine Kolonisation der Lunge ohne Krankheitswert von einer Lungenkrankung mit NTM (NTM-PD) abzugrenzen, formulierten die American Thorax Society (ATS) und Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2007 folgende Erkrankungskriterien (11). Es ist zu beachten, dass diese Kriterien nicht spezifisch auf eine NTM-PD bei Mukoviszidose ausgelegt sind.

Klinische Kriterien

1. pulmonale Symptome und noduläre / kavitäre Veränderungen im Röntgen-Thorax oder der Nachweis multifokaler Bronchiektasen mit kleinen Noduli in der hochauflösenden Computertomographie (HR-CT)
2. Ausschluss anderer Diagnosen

Mikrobiologische Kriterien

1. zwei separate Sputumproben mit positivem NTM-Nachweis
2. positiver NTM-Nachweis in einer Bronchiallavage
3. eine positive Gewebeprobe (transbronchiale oder andere Lungenbiopsie) mit histologischen Veränderungen und kulturellem NTM-Nachweis; zusätzlich der NTM-Nachweis in einer weiteren Sputumprobe oder Bronchiallavage

Für die Diagnose einer NTM-PD müssen beide klinischen Kriterien sowie mindestens ein mikrobiologisches Kriterium erfüllt sein.

In der Bildgebung mittels Computertomographie (CT) lassen sich zwei unterschiedliche Typen einer NTM-PD voneinander abgrenzen. Der fibrokavernöse Typ ist Oberlappen betont und zeichnet sich durch dünnwandige Kavernen, vergleichbar mit einer Tuberkulose, aus. Der nodulär-bronchiektatische Typ dagegen ist Mittel- und Unterlappen betont und wird durch multifokale Bronchiektasen sowie Noduli geprägt (11).

Unabhängig vom radiologischen Typ werden bei einer NTM-PD häufig Bronchiektasen, Konsolidierungen, Nodi / Noduli, Tree-in-bud-Phänomene und Kavernen beobachtet. Seltener finden sich weitere strukturelle Veränderungen wie Atelektasen und Milchglasphänomene (21, 33, 34). Bisläng wurde kein eindeutiges computertomographisches Korrelat einer NTM-PD beschrieben, das eine sichere Abgrenzung zu anderen lungenstrukturverändernden Erkrankungen ermöglichen würde. Folglich ist bei CF diese Unterscheidung erschwert und eine definitive Aussage zur klinischen Relevanz eines NTM-Nachweises nicht zwangsläufig möglich (11).

1.5 Symptomatik und klinische Relevanz

Die häufigste klinische Manifestation der atypischen Mykobakteriose stellt mit 80-90% die Lungenerkrankung dar. Weitaus seltener sind der Befall von Lymphknoten, Haut- und Weichteilen sowie eine disseminierte Erkrankung (11). Klinisches Hauptsymptom einer NTM-PD ist vor allem chronischer oder rekurrender Husten, zusätzlich kann die Sputumproduktion erhöht sein. Als weitere Symptome sind Dyspnoe, Fieber, Gewichtsverlust, erhöhte Ermüdbarkeit und Hämoptysis zu nennen (11).

Die klinischen Symptome der NTM-PD sind vielgestaltig, unspezifisch und oft schwerlich von Symptomen einer zugrundeliegenden Erkrankung wie CF abzugrenzen (11). Die US Cystic Fibrosis Foundation und die European Cystic Fibrosis Society erarbeiteten klinische Kriterien, die auf eine NTM-PD bei Mukoviszidose hinweisen können. Dazu zählen eine Verschlechterung der respiratorischen Symptome sowie ein Abfall der Lungenfunktion. Zeigt eine pulmonale Verschlechterung kein Ansprechen auf antibiotische Behandlungen mit dem Fokus auf übliche CF-Erreger, muss eine NTM-PD in Betracht gezogen werden (6).

Die klinische Relevanz einer NTM-Infektion wird unter anderem durch die Studie von Qvist et al. aus dem Jahr 2016 verdeutlicht. Für MABSC-Infektionen wird im longitudinalen Verlauf ein Abfall der Lungenfunktion (FEV1 in %) von 2,2% pro Jahr beschrieben; bei *Pseudomonas aeruginosa* hingegen ein Abfall von 0,95% pro Jahr. Diese Studie zeigt die Relevanz von MABSC-Infektionen für CF-Patienten, da dieser Erreger den größten negativen Einfluss auf die Lungenfunktion nahm (35).

1.6 NTM-Behandlung bei Mukoviszidose

Eine Infektion mit NTM kann sowohl intermittierend als auch dauerhaft sein; neben einer NTM-PD treten auch transiente NTM-Besiedlungen auf, hierbei erreichen die Patienten ohne Behandlung eine Sputumkonversion (Spontan-konversion). Die Zeitspanne, bis eine NTM-Kolonisation in eine behandlungsbe-dürftige NTM-Erkrankung übergeht, schwankt stark und ist wenig erforscht. In der Literatur werden bei CF-Patienten mit NTM-Infektionen Latenzzeiten von 1-56 Monaten beschrieben (20, 30).

Erfüllen CF-Patienten die ATS/IDSA-Kriterien für eine NTM-PD, muss leitliniengemäß eine Behandlung initiiert werden (6, 11). Während dieser sollen alle 4-8 Wochen Sputumkontrollen sowie zu Beginn und am Ende der Behandlung eine HR-CT der Lunge erfolgen. Grundsätzlich sollen für die NTM-Behandlung Antibiotika-Kombinationen eingesetzt werden (6, 11). Das genaue Therapieschema hängt von der entsprechenden NTM-Unterart ab; nachfolgend sind Schemata für die beiden häufigsten bei CF vorkommenden Unterarten beschrieben.

Mycobacterium abscessus complex

Vor Therapiebeginn muss eine Identifikation der MABSC-Subspezies erfolgen, da sich aufgrund differenter Resistenzen die Therapie der Unterarten unter-scheiden kann. Die Therapie untergliedert sich in zwei Abschnitte: An eine intensive Behandlungsphase von 3-12 Wochen zu Beginn schließt sich eine Erhaltungstherapie an, die 12 Monate nach Sputumkonversion beendet wird (6).

Für die intensive Behandlungsphase werden folgende Medikamente empfohlen:

1. orales Makrolid (bevorzugt Azithromycin)
2. intravenöses Amikacin
3. ein oder mehrere weitere intravenöse Antibiotika, z.B. Cefoxitin, Imipenem, Tigecyclin

Für die Erhaltungstherapie werden folgende Medikamente empfohlen:

1. orales Makrolid (bevorzugt Azithromycin)
2. inhalatives Amikacin
3. 2-3 zusätzliche orale Antibiotika, z.B. Minocyclin, Clofazimin, Moxifloxacin, Linezolid

Vor Therapiebeginn soll eine Resistenztestung durchgeführt werden, die mindestens die Wirkstoffe Clarithromycin, Cefoxitin und Amikacin beinhaltet. Zusätzlich werden Resistenztestungen auf Tigecyclin, Imipenem, Minocyclin, Moxifloxacin und Linezolid empfohlen (6).

Mycobacterium avium complex

Eine genauere Klassifizierung von MAC in dessen Unterarten wird zu einer Therapieentscheidung nicht benötigt. Zur Behandlung der MAC NTM-PD wird eine tägliche oral applizierte Therapie eingesetzt, die für mindestens 12 Monate nach Sputumkonversion fortgesetzt wird und folgende Medikamente umfasst:

1. Makrolid (bevorzugt Azithromycin)
2. Rifampicin
3. Ethambutol

Liegt eine hohe Keimbelastung vor, kann die Therapie in den ersten 3 Monaten um intravenös appliziertes Amikacin oder Streptomycin ergänzt werden. Die Resistenztestung vor Therapiebeginn soll den Wirkstoff Clarithromycin beinhalten (6).

Das Hauptziel der Therapie bei allen NTM-Unterarten stellt die klinische Verbesserung des Patienten dar, diese sollte sich bereits nach 3-6 Monaten Therapiedauer einstellen. Ein weiteres Therapieziel ist eine Sputumkonversion spätestens 12 Monate nach Therapiebeginn, definiert als drei aufeinander folgende NTM-negative Sputumproben (11).

Wird keines dieser Ziele erreicht, muss von einem Therapieversagen ausgegangen werden. In diesem Fall müssen zügig die möglichen Gründe evaluiert werden. Dafür sollen besonders das Resistenzspektrum untersucht sowie eine mögliche Non-Compliance des Patienten abgeklärt werden (11). Da bei einer MABSC-Infektion die Therapieziele schwierig zu erreichen sind, können auch kleinere Behandlungserfolge wie eine symptomatische oder radiologische Verbesserung angestrebt werden (11). Die Behandlung der MABSC-Unterarten *M. abscessus* und *M. bolletii* wird durch eine genetisch bedingte induzierbare Makrolidresistenz erschwert: Werden die Unterarten mit Makroliden behandelt, kann diese Exposition das erm41-Gen aktivieren, wodurch eine Resistenz resultiert (36).

Die NTM-Therapie ist grundsätzlich sehr langwierig und nur unter aufwändiger und schwer tolerierbarer Antibiotikatherapie realisierbar. Der prozentuale Anteil an Patienten, die erfolgreich therapiert werden, schwankt in der Literatur von 34% bis 66% (37-40). Bei CF-Patienten muss die Behandlung zusätzlich zu einer zeitintensiven Dauertherapie der Grunderkrankung durchgeführt werden. Der hohe Therapieaufwand und auftretende Nebenwirkungen können die Therapieadhärenz des Patienten vermindern und bis hin zum Therapieabbruch führen. Auch pharmakologische Interaktionen zwischen antimykobakteriellen Medikamenten, allen voran Rifampicin als Enzym-Induktor, und CFTR-Modulatoren stellen eine Herausforderung dar (41).

Parallel auftretende Infektionen mit anderen CF-typischen Erregern wie *Pseudomonas aeruginosa* oder *Staphylococcus aureus* erschweren die Therapie. Hohe Schleimmengen in den Bronchien sowie die Bildung von Biofilmen lassen Antibiotika schlechter in das Lungengewebe penetrieren (42). Bei CF-Patienten mit gastrointestinaler Beteiligung können außerdem Absorption und Verteilung der Medikamente verändert sein und so eine Therapie erschweren (43).

Im Verlauf der NTM-Behandlung können Spiegelkontrollen der Antibiotika notwendig werden. Zum Einen, um zu gewährleisten, dass die Wirkstoffe in ausreichend hoher Konzentration im Blut vorliegen, zum Anderen für den Wirkstoff Amikacin aufgrund seiner geringen therapeutischen Breite (ausgeprägte Oto- und Nephrotoxizität) (6). Alle Wirkstoffe sollen hinsichtlich Medikamenteninteraktion und Toxizität beobachtet werden. Zu erwartende unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind gastrointestinale Beschwerden, Beeinträchtigung des Sehvermögens, Gehör- und Gleichgewichtsstörungen sowie Veränderungen der Leberwerte, des Blutbildes und der Nierenfunktion (11).

Nach einer fehlgeschlagenen antibiotischen Behandlung kann bei einer lokalisierten Form der NTM-PD der betroffene Teil der Lunge reseziert werden (11). Dieses Vorgehen verbietet sich allerdings bei Mukoviszidose aufgrund der bereits vorgeschädigten Lunge und dem erhöhten Operationsrisiko in den allermeisten Fällen und kommt daher sehr selten als Therapieoption in Frage (6).

Muss bei CF-Patienten eine Lungentransplantation in Erwägung gezogen werden, soll laut Leitlinie ein NTM-Screening durchgeführt werden. Mit 19,7% ist die NTM-Prävalenz in diesem Patientenspektrum erhöht (44, 45). Leitliniengemäß sollten weder eine NTM-Kolonisation noch eine zurückliegende erfolgreiche NTM-Behandlung den Patienten von einer Listung ausschließen. Auch eine dauerhafte Infektion mit MABSC oder MAC stellt keine absolute Kontraindikation für eine Lungentransplantation dar (6).

1.7 Zielsetzung

In den letzten Jahren hat sich das Spektrum der CF-relevanten Erreger um eine neue Gruppe, die atypischen Mykobakterien, erweitert. Diese Arbeit soll ein tiefgreifenderes Verständnis der NTM-Infektionen und der aktuellen Behandlungspraxis bei CF-Patienten schaffen. Vergleiche der Krankheitsverläufe von CF-Patienten mit und ohne NTM-Nachweis sollen zu Verbesserungen in Prävention, Früherkennung und Diagnostik führen. Ein Augenmerk soll dabei auch auf radiologische Befunde sowie Veränderungen in der Lungenfunktion gelegt werden. Zudem sollen Faktoren erforscht werden, die für eine NTM-Infektion prädisponieren. Außerdem sollen die Erfolge verschiedener Therapieregime verglichen, einzelne Therapieverläufe analysiert und Unterschiede hinsichtlich der verschiedenen NTM-Unterarten erkannt werden.

Folgenden Fragestellungen soll nachgegangen werden:

- Unterscheiden sich NTM- und Kontrollpatienten hinsichtlich CFTR-Mutation, Mukoviszidose assoziiertem Diabetes mellitus (CFRD) und ABPA?
- Unterscheiden sich NTM- und Kontrollpatienten hinsichtlich Leitkeimen der Lungenbesiedlung, Häufigkeit von ambulanten und stationären Klinikaufhalten, Anzahl an i.v. Antibiosen sowie Anzahl an Screening-Untersuchung auf atypische Mykobakterien?
- Unterscheiden sich NTM- und Kontrollpatienten hinsichtlich des Verlaufes von Lungenfunktion, BMI, Vitamin D-Wert und der radiologischen Befunde?
- Unterscheiden sich die NTM-Unterarten MAC und MABSC hinsichtlich Resistenzen, Latenzzeit bis zur Behandlung, Behandlungsdauer und Sputumkonversion?
- Orientieren sich die Behandlungsverläufe von MAC- und MABSC-Patienten an den Empfehlungen der Leitlinie und liegen Unterschiede hinsichtlich des Behandlungserfolges vor?

2 Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasste 94 Patienten aus 6 süddeutschen CF-Ambulanzen (Katharinenhospital Stuttgart, Universitätsklinikum Tübingen, Universitätsklinikum Heidelberg, Universitätsklinikum München, Universitätsklinikum Homburg, Universitätsklinikum Frankfurt am Main). Es wurden die Daten aller CF-Patienten ausgewertet, bei denen im Zeitraum von 2007 bis 2017 ein NTM-Nachweis vorlag. Jedem der 47 ausgewerteten Patienten mit positivem NTM-Nachweis wurde ein CF-Patient ohne NTM-Nachweis zugeordnet, sodass sich ein Gesamtkollektiv von 94 Patienten ergab. Ausgeschlossen wurden Patienten, die im Erhebungszeitraum nicht die Volljährigkeit erreichten, sich einer Lungentransplantation unterziehen mussten, oder deren Krankheitsverläufe zu unvollständig dokumentiert waren.

Die Kontrollgruppe wurde gebildet, indem jedem NTM-Patienten ein Kontrollpatient nach den folgenden Kriterien zugeordnet wurde:

- Grunderkrankung Mukoviszidose
- Behandlung in derselben CF-Ambulanz
- Geschlecht
- Alter (Differenz ≤ 10 Jahre)
- Lungenfunktion zu Beginn des Beobachtungszeitraums (Differenz der FEV1-Werte in % vom Sollwert $\leq 30\%$)
- Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa*

In 3 Fällen wurde eine höhere Altersdifferenz (≤ 13 Jahre) in Kauf genommen. Der Unterschied des FEV1-Wertes betrug bei einem Patientenpaar mehr als 30%. Bei 6 Patientenpaaren stimmte die Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* nicht überein.

2.2 Parameter

2.2.1 Allgemeine Parameter

Im Gesamtkollektiv wurden die Parameter Alter, Geschlecht, CFTR-Mutation sowie Leitkeime der Lungenbesiedlung erfasst. Als Leitkeime wurden zusätzlich zu *Pseudomonas aeruginosa* die Keime *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia* und *Achromobacter xylosoxidans* definiert.

Um den Krankheitsverlauf im Gesamtkollektiv zu beurteilen, wurden folgende Parameter ausschließlich im Jahr vor mikrobiologischem NTM-Nachweis erfasst:

- Anzahl der ambulanten und stationären Klinikaufenthalte
- Anzahl der intravenösen Antibiosen
- Anzahl der Screening-Untersuchungen auf atypische Mykobakterien

Darüber hinaus wurden an den folgenden 4 Zeitpunkten Lungenfunktion, BMI und Vitamin D-Wert erfasst:

1. ein Jahr vor mikrobiologischem NTM-Nachweis
2. zum Zeitpunkt des mikrobiologischen NTM-Nachweises
3. zum Zeitpunkt der mikrobiologischen Konversion
4. am Ende des Erfassungszeitraums

Die Erfassungszeitpunkte der Kontrollgruppe wurden mit einer möglichst geringen zeitlichen Differenz (maximal ein Jahr) zu den Erfassungszeitpunkten der zugehörigen Patienten der NTM-Gruppe ausgewählt. Blieb eine mikrobiologische Konversion bei einem NTM-Patienten aus, konnten die Werte bezüglich Punkt 3 für das entsprechende Patientenpaar nicht erhoben werden.

Die Lungenfunktion wurde als FEV1-Wert in Prozent vom Sollwert erfasst, der Vitamin D-Wert in ng/ml. Betrag der Abstand zwischen dem Erfassungszeitpunkt und dem tatsächlichen Datum der Messung mehr als 2 Monate bei den Parametern Lungenfunktion und BMI und mehr als 6 Monate bei Vitamin D, wurde der Wert nicht verwendet. Zusätzlich wurde als Komorbidität ABPA und CFRD erfasst. Bei ABPA wurde, getrennt nach zwei Zeiträumen, die Anzahl der Schübe dokumentiert. Der erste Zeitraum beinhaltet die Anzahl der Schübe im Jahr vor NTM-Nachweis, der zweite Zeitraum die Anzahl der Schübe seit NTM-Nachweis bis zum Ende des Erfassungszeitraums.

Außerdem wurden CT- beziehungsweise MRT-Thoraxaufnahmen der oben genannten Erfassungszeitpunkte **1, 2** und **4** ausgewertet. Eine Abweichung von Erfassungszeitpunkt und Datum der Bildgebung von bis zu 3 Jahren wurde toleriert, bei vier radiologischen Befunden musste ein Abstand > 3 Jahre akzeptiert werden. Folgende pathologische Veränderungen wurden erfasst:

- Bronchiektasen
- Nodi / Noduli
- Konsolidierungen
- Tree-in-bud-Phänomen
- Kavernen
- Atelektasen
- Milchglasphänomen
- pathologische Lymphknoten
- Infiltrate
- Emphysem

Die radiologischen Befunde der NTM- und der Kontrollgruppe wurden hinsichtlich obiger Merkmale verglichen. Für den Vergleich der radiologischen Befunde zum Zeitpunkt 4 (Ende des Erfassungszeitraums) wurde die NTM-Gruppe zusätzlich in Patienten mit und ohne Sputumkonversion getrennt. Darüber hinaus wurden zu den Zeitpunkten 1, 2 und 4 die radiologischen Befunde von im Verlauf behandelten NTM-Patienten und nicht behandelten NTM-Patienten verglichen.

Eine Besonderheit ergab sich für drei der NTM-Patienten: Bei ihnen wurden nach ausgeheilter NTM-Infektion erneut NTM nachgewiesen; bei allen drei Patienten war dieser positive Nachweis als unabhängig zu vorangegangenen Nachweis zu werten. Für die Analyse dieser drei Patienten sowie ihrer Kontrollpatienten wurden die Parameter Geschlecht, Alter, Mutationsstatus, Leitkeime und Komorbidität nur einmal berücksichtigt. Alle weiteren Parameter dieser Patienten wurden in beiden NTM-Erkrankungsverläufen unabhängig voneinander erfasst und ausgewertet.

2.2.2 NTM-Infektion und Verlauf

Nachfolgende Daten wurden nur für Patienten mit positivem NTM-Nachweis erhoben: Die Unterart und das antibiotische Resistenzspektrum des nachgewiesenen Mykobakteriums sowie die Anzahl der NTM-positiven Proben aus Sputum oder bronchoalveolärer Lavage.

Als Behandlungsindikation wurden nach ATS/IDSA-Leitlinie folgende drei Veränderungen definiert:

- mindestens zwei NTM-positive Sputumproben oder mindestens eine NTM-positive bronchoalveoläre Lavage
- radiologische Veränderungen
 - entweder Vorliegen mindestens einer der folgenden Veränderungen: Nodi / Noduli, Konsolidierungen, Tree-in-bud-Phänomen, Kavernen
 - oder Vorliegen mindestens zwei der anderen erfassten radiologischen Veränderungen (Atelektasen, Milchglasphänomen, pathologische Lymphknoten, Infiltrate, Emphysem)
- klinische Verschlechterung (Abfall der FEV1 im Jahr vor NTM-Nachweis)

Trat bei einem Patienten eine behandlungspflichtige NTM-PD auf, wurden Behandlungsbeginn und -dauer, Antibiotika sowie Nebenwirkungen der antibiotischen Therapie erfasst. War die Behandlung im Erfassungszeitraum nicht abgeschlossen, wurde die geplante Therapiedauer erhoben. Wies der Patient eine mikrobiologische Konversion auf, wurde diese mit zugehörigem Datum dokumentiert.

Als Latenzzeit wurde der Abstand des Zeitpunktes von NTM-Nachweis zu Behandlungsbeginn bezeichnet. Um die Dauer bis zu einer Sputumkonversion zu berechnen, wurden das Datum des NTM-Nachweises und das Konversionsdatum verwendet. Zur Berechnung der Zeit bis zu einer Konversion unter Therapie fanden das Datum des Behandlungsbeginns sowie das Konversionsdatum Verwendung.

2.3 Datenerhebung und Datenmanagement

Das Ethikvotum erfolgte unter der Projektnummer 243/2018BO2. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv unter Verwendung der jeweiligen klinikinternen Datenbanken sowie den in Papierform vorliegenden Patientenakten. Die Daten wurden vollständig pseudonymisiert und tabellarisch in das Programm Microsoft Excel 2016 (Version 16.0.11328.20286) überführt.

2.4 Statistische Methoden

Für die statistischen Berechnungen wurde das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics (Version 25) verwendet. Mithilfe des Programmes Microsoft Excel 2016 (Version 16.0.11328.20286) wurden zusätzliche Abbildungen erstellt. Die Ergebnisse der statistischen Berechnungen wurden als signifikant gewertet, wenn der p-Wert weniger als 0,05 betrug. Zur Berechnung wurden Chi-Quadrat-Tests, exakter Test nach Fischer, Mann-Whitney-U-Tests, T-Tests und die lineare Mixed-Models-Analyse verwendet. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte durch Häufigkeitstabellen, Liniendiagramme, Balkendiagramme, Kreisdiagramme sowie Box-Whisker-Plots.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeines

Das Patientenkollektiv umfasste 94 CF-Patienten aus 6 süddeutschen Mukoviszidose-Zentren. Bei der Hälfte aller Patienten wurden im Zeitraum von 2007 bis 2017 atypische Mykobakterien nachgewiesen. Diese 47 Patienten wurden mit einer Kontrollgruppe von 47 NTM-negativen Patienten verglichen. Zum Zeitpunkt des NTM-Nachweises betrug das mittlere Alter des Gesamtkollektives 31,3 Jahre. Die Altersspanne bei NTM-Nachweis reichte von 12 bis 58 Jahren. Die Geschlechterverteilung des Gesamtkollektives wies mit 63,8% einen höheren Anteil an männlichen Patienten auf. In jeder Gruppe waren 30 Patienten männlich und 17 Patienten weiblich. Da Alter und Geschlecht Zuordnungskriterien zwischen NTM- und Kontrollpatienten darstellten, waren die Gruppen in Alters- und Geschlechtsverteilung gleich ($p = 0,815$, $p = 1,000$). In der nachfolgenden Tabelle sind die einzelnen Merkmale des Gesamtkollektives sowie der NTM- und Kontrollgruppe aufgelistet (s. Tab. 1).

Tabelle 1: Allgemeine Patientenmerkmale

Merkmal	Gesamtkollektiv	NTM-Patienten	Kontrollpatienten
Patientenanzahl	94 Patienten	47 Patienten	47 Patienten
Alter bei NTM-Nachweis			
Mittelwert	31,3 Jahre	31,5 Jahre	31 Jahre
Median	29 Jahre	29 Jahre	30 Jahre
Spannweite	12-58 Jahre	16-56 Jahre	12-58 Jahre
Geschlecht			
männlich	60 (64%)	30 (64%)	30 (64%)
weiblich	34 (36%)	17 (36%)	17 (36%)
Mutationsstatus			
F508del homozygot	42 (48%)	21 (47%)	21 (49%)
F508del heterozygot	32 (36%)	15 (33%)	17 (39%)
keine F508del-Mutation	14 (16%)	9 (20%)	5 (12%)
Pseudomonas aeruginosa	57 (61%)	27 (57%)	30 (64%)
Staphylococcus aureus	56 (60%)	29 (62%)	27 (57%)
Achromobacter xylosoxidans	5 (5%)	3 (6%)	2 (4%)
Stenotrophomonas maltophilia	4 (4%)	3 (6%)	1 (2%)
CFRD	32 (34%)	17 (36%)	15 (32%)
ABPA	20 (21%)	13 (28%)	7 (15%)

3.2 CFTR-Mutationsstatus

Die CF-verursachende Mutation F508del wurde am häufigsten nachgewiesen, mit über 60% aller Mutationen stellte sie mit Abstand den größten Anteil dar. Alle anderen 37 nachgewiesenen Mutationen wurden jeweils mit geringer Häufigkeit beobachtet (s. Tab. 2).

Tabelle 2: CFTR-Mutationen der NTM- und Kontrollpatienten

CFTR-Mutation	Anzahl der Mutation in der NTM-Gruppe	Anzahl der Mutation in der Kontrollgruppe
F508del	59 (62,8%)	61 (64,9%)
G542X	3 (3,2%)	2 (2,1%)
R347P	2 (2,1%)	3 (3,2%)
M1101K	2 (2,1%)	2 (2,1%)
1717-1G->A	2 (2,1%)	1 (1,1%)
I336K	1 (1,1%)	2 (2,1%)
2183AA->G	1 (1,1%)	1 (1,1%)
2789+5G->A	2 (2,1%)	-
3272-26A->G	1 (1,1%)	1 (1,1%)
3849+10kbC->T	1 (1,1%)	1 (1,1%)
CFTRdele2,3	1 (1,1%)	1 (1,1%)
G551D	2 (2,1%)	-
N1303K	-	2 (2,1%)
R553X	-	2 (2,1%)
Y1092X	-	2 (2,1%)
1525-1G->A	1 (1,1%)	-
1774delCT	1 (1,1%)	-
3659delC	-	1 (1,1%)
3821delT	-	1 (1,1%)
5T;TG11	1 (1,1%)	-
621+1G->T	1 (1,1%)	-
A1506T	1 (1,1%)	-
E60X	1 (1,1%)	-
E92X	-	1 (1,1%)
G314E	-	1 (1,1%)
G85E	-	1 (1,1%)
L1077P	1 (1,1%)	-
p.T1299I	1 (1,1%)	-
Q220X	1 (1,1%)	-
Q39X	1 (1,1%)	-
Q493X	1 (1,1%)	-
R1066H	1 (1,1%)	-
R1158X	1 (1,1%)	-
R117H	1 (1,1%)	-
R709X	1 (1,1%)	-
R785X	-	1 (1,1%)
V603F	-	1 (1,1%)
W1282X	-	1 (1,1%)

Ordnete man den Mutationsstatus ein nach F508del homozygot, F508del heterozygot sowie keine F508del-Mutation, ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der NTM- und Kontrollgruppe ($p = 0,543$). Am häufigsten wurde in beiden Gruppen eine homozygote F508del-Mutation nachgewiesen. Insgesamt wiesen 48% des Gesamtkollektives ($n = 42$) eine homozygote F508del-Mutation auf, 36% ($n = 32$) eine heterozygote F508del-Mutation und bei 16% ($n = 14$) war keine F508del-Mutation nachzuweisen (s. Abb. 1).

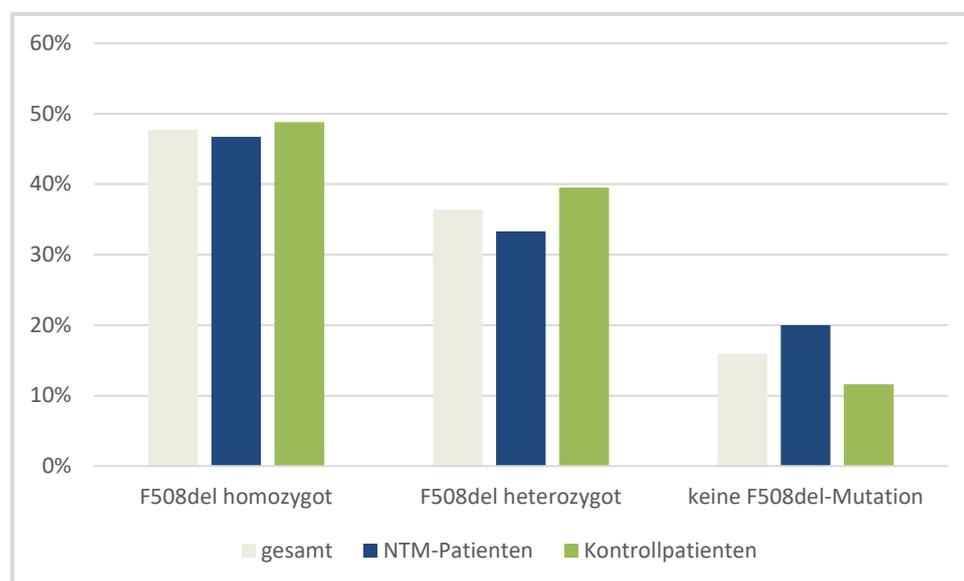


Abbildung 1: CFTR-Mutationsstatus

3.3 Leitkeime

Die Häufigkeit der chronischen Lungenbesiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* war in beiden Gruppen gleich ($p = 0,527$), da dieser Leitkeim ein Zuordnungskriterium darstellte. In der Gruppe der NTM-Patienten wurde *Pseudomonas aeruginosa* bei 57,4% der Patienten ($n = 27$) beobachtet. In der Kontrollgruppe wurde nach Zuordnung eine Rate von 63,8% ($n = 30$) *Pseudomonas aeruginosa* verzeichnet.

Die Lungenbesiedlung mit den anderen drei Leitkeimen (*Staphylococcus aureus*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia*) war ebenfalls in beiden Gruppen gleich (s. Abb. 2). Eine chronische Besiedlung mit *Staphylococcus aureus* wurde bei 59,6% aller Patienten ($n = 56$) beobachtet. *Achromobacter xylosoxidans* und *Stenotrophomonas maltophilia* wurden jeweils bei etwa 5% des Gesamtkollektives nachgewiesen (s. Tab. 1 und Abb. 2).

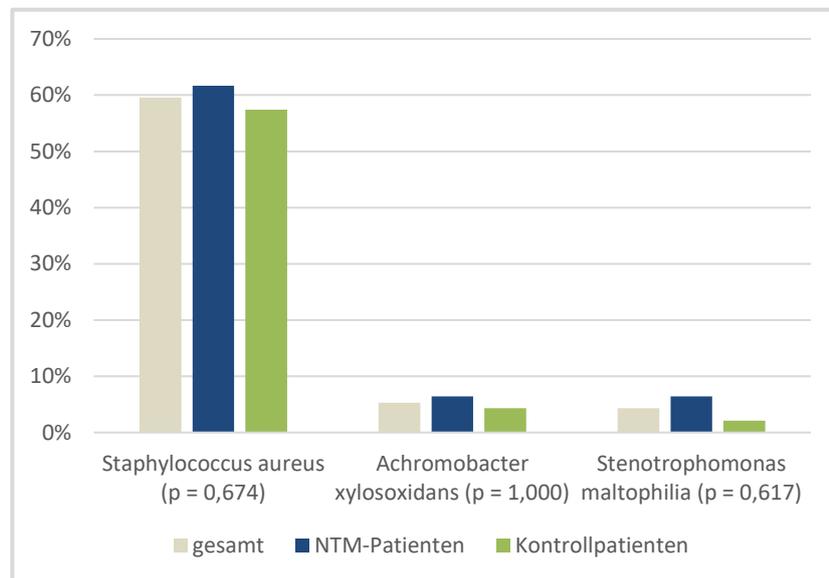


Abbildung 2: Leitkeime der Lungenbesiedlung

Eine chronische Besiedlung mit einem einzigen der erfassten Leitkeime wiesen 62,8% der Patienten des Gesamtkollektives (n = 59) auf. Bei 31,9% aller Patienten (n = 30) wurde eine Besiedlung mit 2 Leitkeimen nachgewiesen, ein Patient war sogar mit 3 der 4 Leitkeimen besiedelt. Die Anzahl an Leitkeimen war in NTM- und Kontrollgruppe gleich (p = 1,000, s. Abb. 3).

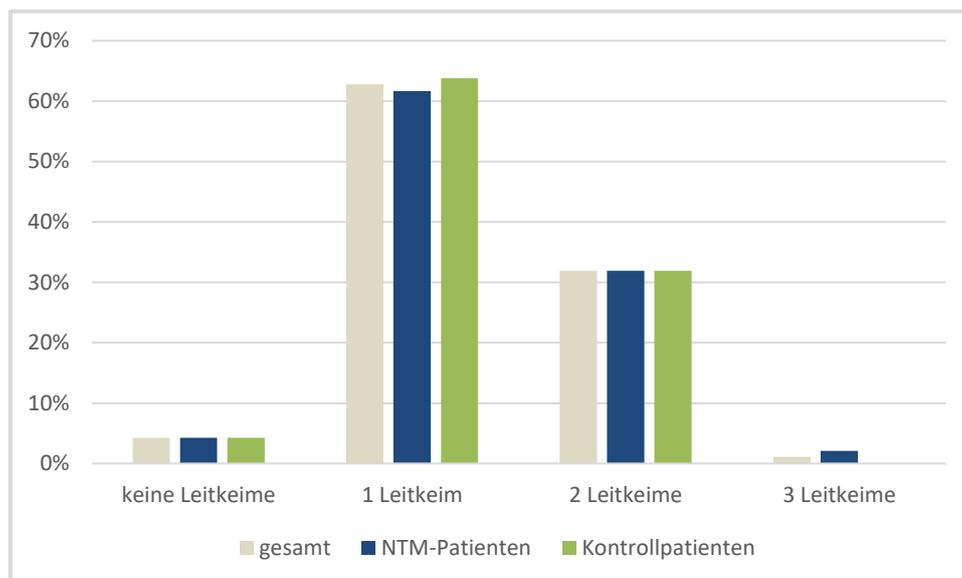


Abbildung 3: Anzahl Leitkeime der Lungenbesiedlung

3.4 CFRD

Im Gesamtkollektiv wiesen 34% der Patienten (n = 32) einen CFRD auf. In der NTM-Gruppe betrug der Anteil an Diabetikern 36,2% (n = 17), in der Kontrollgruppe lag dieser Anteil bei 31,9% (n = 15). Zwischen NTM- und Kontrollgruppe ergab sich für diese Komorbidität kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,663).

3.5 ABPA

Im Gesamtkollektiv hatten 21,3% der Patienten (n = 20) die Begleiterkrankung ABPA. Mit 27,7% (n = 13) wiesen in der NTM-Gruppe fast doppelt so viele Patienten eine ABPA auf als in der Kontrollgruppe (14,9%, n = 7). Aufgrund der geringen Stichprobengröße blieb dieser Unterschied mit einem p-Wert von 0,131 unter Signifikanzniveau.

Im Jahr vor NTM-Nachweis war die Anzahl an ABPA-Schüben in der NTM-Gruppe höher als in der Kontrollgruppe. 57,1% der NTM-Patienten mit ABPA (n = 8) hatten in diesem Zeitraum mindestens einen Schub, in der Kontrollgruppe lediglich 42,9% (n = 3). Gleiches trifft auch auf den Zeitraum von NTM-Nachweis bis zum Ende der Datenerhebung zu; in diesem Zeitraum (im Median 15,5 Monate) hatten 50% der NTM-Patienten mit ABPA (n = 7) mindestens einen Schub, in der Kontrollgruppe nur 28,6% (n = 2). Allerdings konnte für beide Zeiträume aufgrund der geringen Stichprobengröße keine statistisch signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (s. Abb. 4).

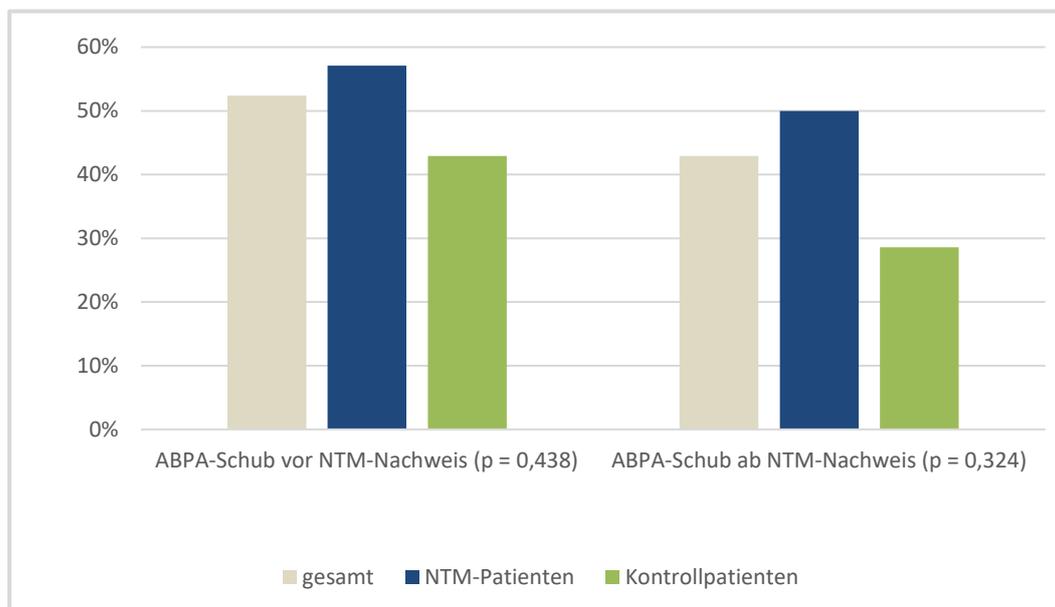


Abbildung 4: Prozentualer Anteil der Patienten mit ABPA-Schüben

Auch in der Anzahl an ABPA-Schüben unterschied sich die NTM-Gruppe nicht von der Kontrollgruppe (s. Tab. 3, Zeitraum vor NTM-Nachweis: $p = 0,379$, Zeitraum ab NTM-Nachweis: $p = 0,872$).

Tabelle 3: Anzahl der Patienten mit ABPA-Schüben vor und nach NTM-Nachweis

Anzahl ABPA-Schübe	Gesamtkollektiv		NTM-Gruppe		Kontrollgruppe	
	vor NTM-Nachweis	ab NTM-Nachweis	vor NTM-Nachweis	ab NTM-Nachweis	vor NTM-Nachweis	ab NTM-Nachweis
0 Schübe	10 Patienten (47,6%)	12 Patienten (57,1%)	6 Patienten (42,9%)	7 Patienten (50%)	4 Patienten (57,1%)	5 Patienten (71,4%)
1 Schub	8 Patienten (38,1%)	5 Patienten (23,8%)	6 Patienten (42,9%)	4 Patienten (28,6%)	2 Patienten (28,6%)	1 Patient (14,3%)
2 Schübe	1 Patient (4,8%)	0 Patienten (0%)	0 Patienten (0%)	0 Patienten (0%)	1 Patient (14,3%)	0 Patienten (0%)
3 Schübe	2 Patienten (9,5%)	3 Patient (14,3%)	2 Patienten (14,3%)	2 Patienten (14,3%)	0 Patienten (0%)	1 Patient (14,3%)
4 Schübe	0 Patienten (0%)	1 Patient (4,8%)	0 Patienten (0%)	1 Patient (7,1%)	0 Patienten (0%)	0 Patienten (0%)

3.6 Ambulanzbesuche

Im Jahr vor NTM-Nachweis stellten sich die Patienten des Gesamtkollektives im Median 4-mal in einer Mukoviszidose-Ambulanz vor. Die minimale Anzahl an Ambulanzbesuchen in diesem Jahr belief sich auf 0, die maximale Anzahl auf 15 Besuche. In der NTM-Gruppe wurde eine CF-Ambulanz im Median 3-mal, in der Kontrollgruppe dagegen 4-mal aufgesucht ($p = 0,219$). Eine Unterteilung in ≤ 4 oder > 4 Ambulanzbesuche im Jahr vor NTM-Nachweis ergab keinen Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,188$). 69% des Gesamtkollektives ($n = 68$) stellten sich im beobachteten Jahr höchstens 4-mal in der jeweiligen CF-Ambulanz vor (s. Abb. 5).

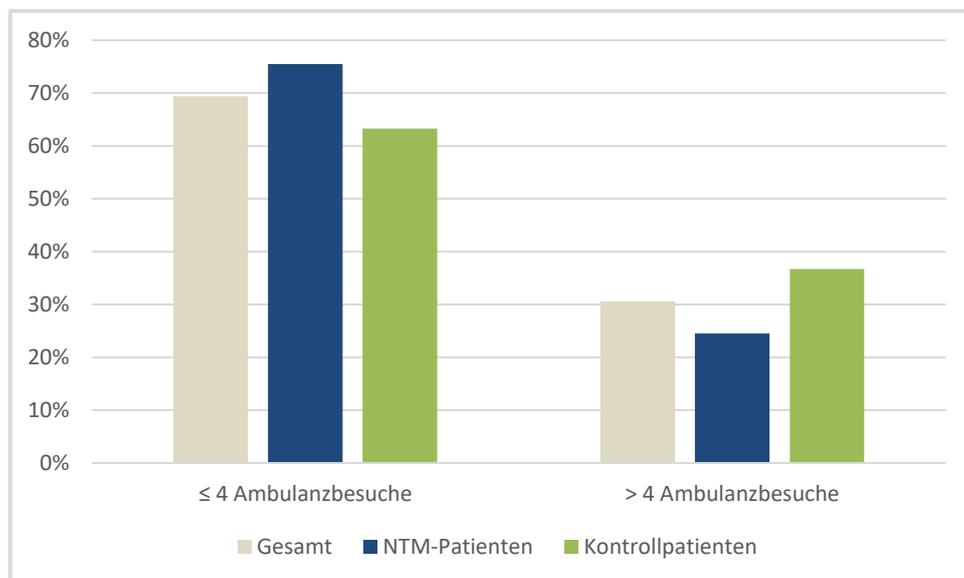


Abbildung 5: Anzahl an Ambulanzbesuchen im Jahr vor NTM-Nachweis

3.7 Stationärer Aufenthalt

Ähnlich stellten sich die Ergebnisse bei der Anzahl an stationären Aufenthalten dar. Sowohl das Gesamtkollektiv als auch die NTM- beziehungsweise Kontrollgruppe wurden im Median seltener als 1-mal im Jahr vor NTM-Nachweis stationär aufgenommen; die beiden Gruppen unterschieden sich nicht voneinander ($p = 0,663$). Die Anzahl an stationären Aufenthalten rangierte von 0 bis 4 Aufenthalte pro Jahr. Circa zwei Drittel aller Patienten ($n = 67$) wurden im Jahr vor NTM-Nachweis nicht stationär behandelt. Eine Unterteilung getrennt nach keinem, einem und mehr als einem stationären Aufenthalt ergab ebenfalls keinen Unterschied zwischen den Patientengruppen ($p = 0,847$, s. Abb. 6).

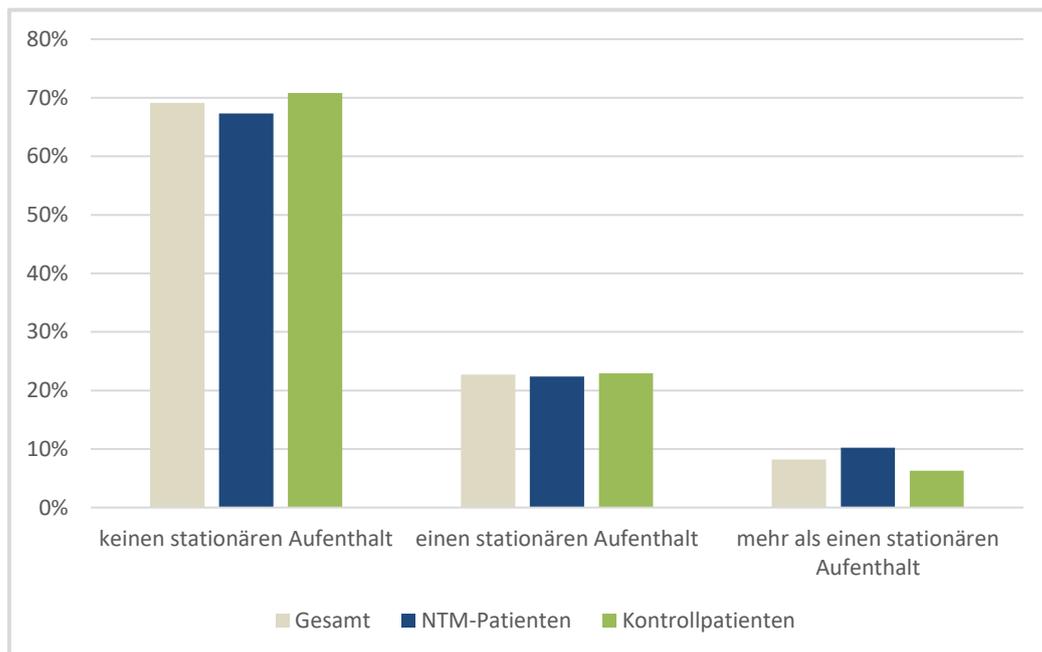


Abbildung 6: Anzahl an stationären Aufenthalten im Jahr vor NTM-Nachweis

3.8 i.v. Antibiosen

Die Anzahl an i.v. Antibiosen im Jahr vor NTM-Nachweis war bei NTM- und Kontrollpatienten gleich, beide Gruppen erhielten im Median 0 i.v. Antibiosen ($p = 0,625$). Maximal wurden in beiden Gruppen 6 i.v. Antibiosen verabreicht.

Im Jahr vor NTM-Nachweis benötigten 23% der NTM-Patienten ($n = 11$) mehr als 2 i.v. Antibiosen, in der Kontrollgruppe dagegen wurden nur bei 13% ($n = 6$) mehr als 2 i.v. Antibiosen eingesetzt. 62% aller Patienten ($n = 59$) erhielten keine i.v. Antibiose im beobachteten Zeitraum, dieser Anteil setzte sich gleichmäßig aus Patienten der NTM- und der Kontrollgruppe zusammen. Die Anzahl an Patienten pro Gruppe, die keine, 1-2 oder mehr als 2 i.v. Antibiosen erhielten, war gleich ($p = 0,319$, s. Abb. 7).

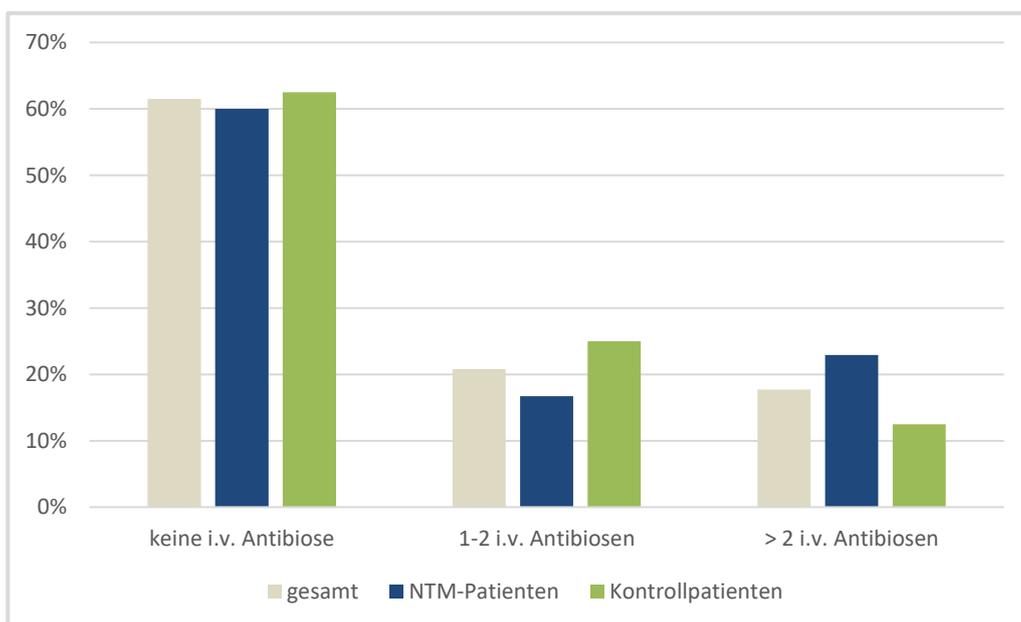


Abbildung 7: Anzahl an i.v. Antibiosen im Jahr vor NTM-Nachweis

3.9 Body-Mass-Index

Im Gesamtkollektiv betrug der durchschnittliche BMI 21,9 kg/m²; in der NTM-Gruppe lag er bei durchschnittlich 21,7 kg/m² und in der Kontrollgruppe bei 22 kg/m². In Abbildung 8 sind für jeden der vier Erfassungszeitpunkte die Mittelwerte des BMIs dargestellt. Zu keinem der Zeitpunkte unterschieden sich die beiden Gruppen signifikant. Die größte Differenz von 0,4 BMI-Punkten wurde im Jahr vor NTM-Nachweis und zum Zeitpunkt des NTM-Nachweises verzeichnet (s. Abb. 8).

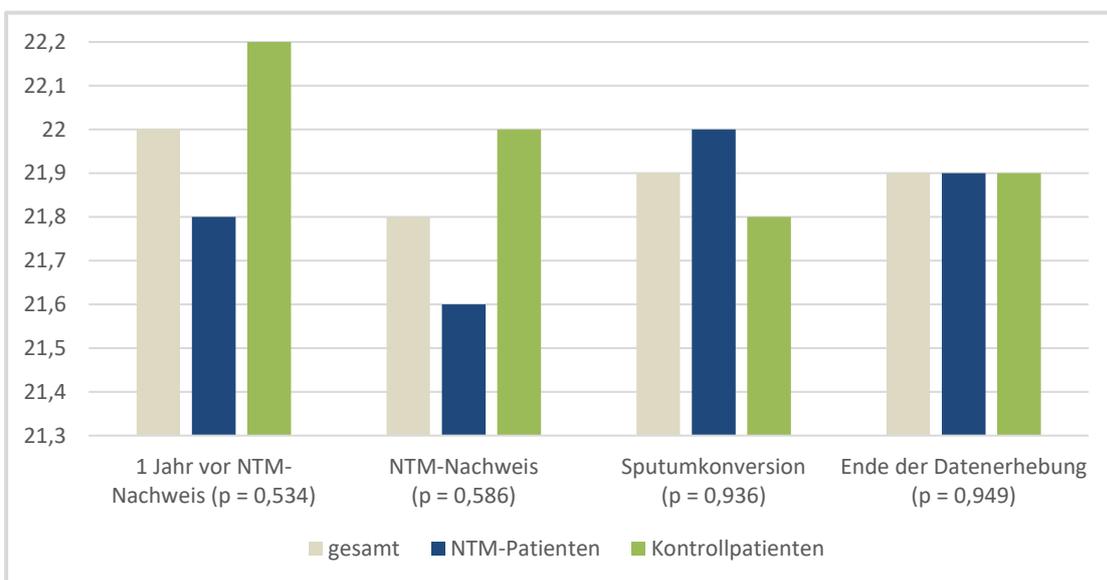


Abbildung 8: Mittelwerte des BMI in kg/m²

Untergewichtige Patienten waren zu allen vier Erfassungszeitpunkten in der NTM- und in der Kontrollgruppe gleich häufig vertreten (s. Tab. 4).

Tabelle 4: Anzahl der Patienten mit einem BMI < 18,5 kg/m²

Zeitpunkt	NTM-Patienten	Kontrollpatienten	n ¹	p-Wert
1 Jahr vor NTM-Nachweis	6 (13%)	6 (13%)	92	1,000
NTM-Nachweis	8 (16,7%)	5 (11,4%)	92	0,466
Sputumkonversion	4 (12,5%)	2 (6,3%)	64	0,672
Ende der Datenerhebung	4 (9,3%)	4 (8,9%)	88	1,000

¹ = Anzahl der in die Berechnung einfließenden Patienten

3.10 Vitamin D-Wert

Durchschnittlich belief sich Vitamin D-Wert des Gesamtkollektives auf 23,4 ng/ml (Normwert 30 - 70 ng/ml). Unter NTM-Patienten betrug dieser Wert 23,8 ng/ml, in der Kontrollgruppe 23,0 ng/ml. Grundsätzlich war der Vitamin D-Wert in beiden Gruppen ähnlich niedrig, zu keinem Zeitpunkt ergab sich ein signifikanter Unterschied. In der NTM-Gruppe waren durchschnittliche Werte von 23,1 ng/ml bis 25,6 ng/ml zu beobachten, in der Kontrollgruppe von 22,6 ng/ml bis 24,4 ng/ml (s. Abb. 9).

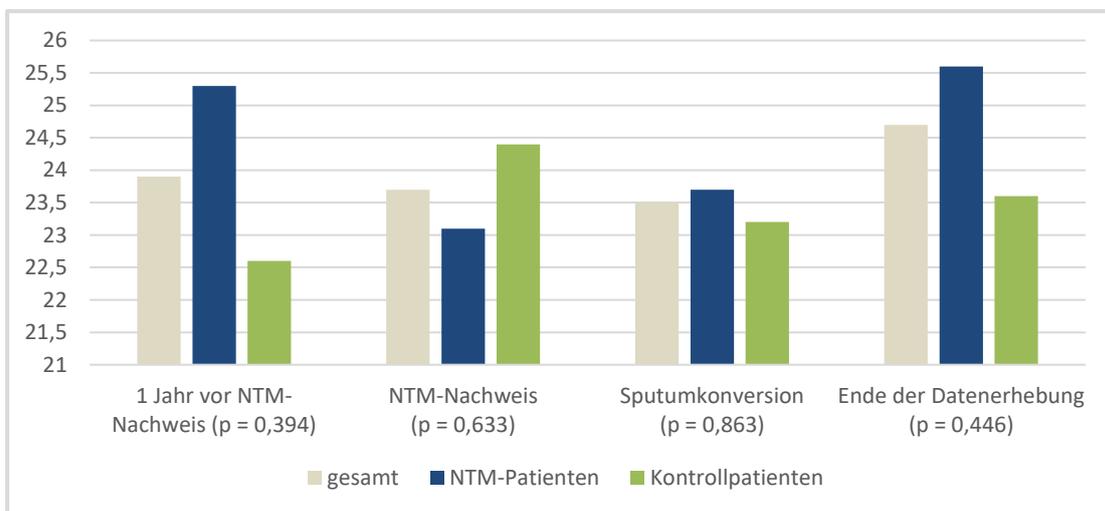


Abbildung 9: Mittelwerte des Vitamin D-Werts in ng/ml

64,2% der Patienten (n = 61) wiesen an mindestens einem der vier Erfassungszeitpunkte einen Vitamin D-Mangel (< 20 ng/ml) auf. Zu keinem der vier Zeitpunkte ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen NTM- und Kontrollgruppe (s. Tab. 5).

Tabelle 5: Anzahl der Patienten mit einem Vitamin D-Mangel (< 20 ng/ml)

Zeitpunkt	NTM-Patienten	Kontrollpatienten	n ¹	p-Wert
1 Jahr vor NTM-Nachweis	12 (36,4%)	15 (44,1%)	67	0,516
NTM-Nachweis	14 (34,1%)	15 (41,7%)	77	0,328
Sputumkonversion	10 (38,5%)	11 (44%)	51	0,688
Ende der Datenerhebung	18 (43,9%)	12 (34,3%)	76	0,393

¹ = Anzahl der in die Berechnung einfließenden Patienten

3.11 Lungenfunktion

Zu Beginn der Datenerhebung betrug die durchschnittliche Lungenfunktion der NTM-Gruppe 68,4%, die der Kontrollgruppe 72,4%. Am Ende der Datenerhebung belief sich die durchschnittliche Lungenfunktion der NTM-Patienten ohne Sputumkonversion auf 60,2%, die der NTM-Patienten mit Sputumkonversion auf 67,2% und die der Kontrollgruppe auf 70,4% (s. Abb. 10). Zum Ende der Datenerhebung ergibt sich somit zwischen NTM-Patienten mit beziehungsweise ohne Sputumkonversion eine Differenz der FEV1 von 7%. Zwischen der Kontrollgruppe und NTM-Patienten ohne Sputumkonversion betrug diese Differenz sogar 10,2%. Aufgrund der geringen Fallzahlen blieben diese Differenzen unterhalb des Signifikanzniveaus (s. Abb. 10).

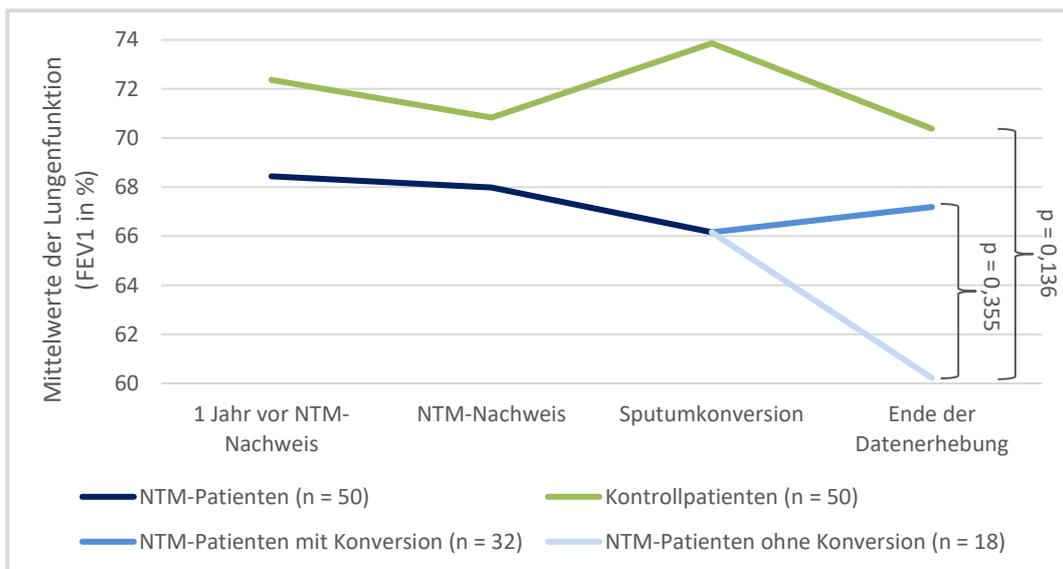


Abbildung 10: Verlauf der Lungenfunktion

In der Mixed-Models-Analyse zeigte sich, dass die Lungenfunktion der NTM-Gruppe signifikant durch die Zeitvariable beeinflusst wurde und im Verlauf abnahm ($p = 0,002$). In der Kontrollgruppe dagegen wirkte sich die Zeitvariable nicht auf die Lungenfunktion aus ($p = 0,448$).

Die jährliche Veränderung der Lungenfunktion zwischen NTM-Nachweis und Ende der Datenerhebung zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der NTM- und der Kontrollgruppe. Allerdings fiel die Lungenfunktion mit 0,88% pro Jahr bei NTM-Patienten doppelt so stark ab wie bei Kontrollpatienten (s. Tab. 6). Besonders gravierend zeigte sich dies bei MABSC-Patienten: Sie wiesen einen durchschnittlichen Abfall der FEV1 um 3,18% pro Jahr auf (s. Tab. 7). In der NTM-Gruppe wurde bei Patienten ohne Sputumkonversion mit 3,12% ebenfalls ein hoher jährlicher Abfall der Lungenfunktion beobachtet. Hingegen betrug bei NTM-Patienten mit Sputumkonversion der jährliche Abfall der Lungenfunktion lediglich 0,39% (s. Tab. 8). Aufgrund der geringen Stichprobengröße blieben diese Unterschiede allerdings unterhalb des Signifikanzniveaus.

Tabelle 6: Jährliche mediane Veränderung der Lungenfunktion zwischen NTM-Nachweis und Ende der Datenerhebung in der NTM- und Kontrollgruppe

Patientengruppe	mediane Veränderung der FEV1 in % pro Jahr	Anzahl der Patienten	p-Wert
NTM-Gruppe	-0,88	45	0,276
Kontrollgruppe	-0,40	45	

Tabelle 7: Jährliche durchschnittliche Veränderung der Lungenfunktion zwischen NTM-Nachweis und Ende der Datenerhebung bei MAC- und MABSC-Patienten

Patientengruppe	durchschnittliche Veränderung der FEV1 in % pro Jahr	Anzahl der Patienten	p-Wert
MAC	+0,63	23	0,077
MABSC	-3,18	21	

Tabelle 8: Jährliche durchschnittliche Veränderung der Lungenfunktion zwischen NTM-Nachweis und Ende der Datenerhebung bei NTM-Patienten mit und ohne Sputumkonversion

Sputumkonversion	durchschnittliche Veränderung der FEV1 in % pro Jahr	Anzahl der Patienten	p-Wert
ja	-0,39	28	0,217
nein	-3,12	17	

3.12 Screening-Untersuchungen

Laut Leitlinie der US Cystic Fibrosis Foundation und der European Cystic Fibrosis Society aus dem Jahr 2016 wird empfohlen, das Sputum aller CF-Patienten einmal jährlich auf atypische Mykobakterien zu screenen. Die NTM-Patienten wurden im Median einmal im beobachteten Jahr auf NTM untersucht, in der Kontrollgruppe dagegen erfolgte im Median keine Screening-Untersuchung (s. Tab. 9).

Tabelle 9: Anzahl an Screening-Untersuchungen im Jahr vor NTM-Nachweis

Screening-Anzahl	NTM-Patienten (n = 50)	Kontrollpatienten (n = 50)
kein Screening	0 (0%)	31 (62%)
ein Screening	30 (60%)	9 (18%)
mehr als ein Screening	20 (40%)	10 (20%)

3.13 Radiologische Befunde

Die radiologischen Befunde (CT- und MRT-Thorax) ein Jahr vor NTM-Nachweis (Zeitpunkt 1), zum Zeitpunkt des NTM-Nachweises (Zeitpunkt 2) und am Ende der Datenerhebung (Zeitpunkt 4) zeigten bei allen Patienten Bronchiektasen (s. Tab. 10, 12, 14). Bei 50% des Gesamtkollektives (n = 50) lag zum Zeitpunkt 1 eine Bildgebung vor, bei 54% (n = 54) zum Zeitpunkt 2 und bei 43% (n = 43) zum Zeitpunkt 4.

Die Bildgebung im Jahr vor NTM-Diagnose zeigte einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens vergrößerter Lymphknoten. Diese waren häufiger bei Patienten, bei denen 1 Jahr später eine Infektion mit atypischen Mykobakterien nachgewiesen wurde ($p = 0,044$). Alle anderen radiologischen Befunde unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (s. Tab. 10). Auffällig war jedoch, dass in der NTM-Gruppe die Rate an Atelektasen mehr als doppelt so hoch war wie in der Kontrollgruppe (20,8% zu 7,7%); auch Infiltrate zeigten sich häufiger bei NTM-Patienten (41,7% zu 26,9%).

Tabelle 10: Radiologische Befundauswertung (CT-, MRT-Thorax) aller Patienten ein Jahr vor NTM-Nachweis

1. Bildgebung	NTM-Patienten (n = 24)	Kontrollpatienten (n = 26)	p-Wert
Bronchiektasen	24 (100%)	26 (100%)	-
Nodi / Noduli	1 (4,2%)	0 (0%)	0,480
Konsolidierungen	4 (16,7%)	4 (15,4%)	0,601
Tree-in-bud-Phänomen	5 (20,8%)	8 (30,8%)	0,424
Kavernen	0 (0%)	0 (0%)	-
Atelektasen	5 (20,8%)	2 (7,7%)	0,177
Milchglasphänomen	1 (4,2%)	5 (19,2%)	0,114
vergrößerte Lymphknoten	11 (45,8%)	5 (19,2%)	0,044*
Infiltrate	10 (41,7%)	7 (26,9%)	0,272
Emphysem	1 (4,2%)	2 (7,7%)	0,531

In einem zweiten Schritt erfolgte die Auswertung der radiologischen Befunde getrennt nach NTM-Patienten, die im Verlauf eine Therapie erhielten und nach NTM-Patienten, die keine Therapie erhielten. 1 Jahr vor NTM-Nachweis waren die beiden Gruppen hinsichtlich der unten aufgeführten radiologischen Merkmale gleich (s. Tab. 11).

Tabelle 11: Radiologische Befundauswertung (CT-, MRT-Thorax) der NTM-Patienten ein Jahr vor NTM-Nachweis

1. Bildgebung	später behandelte NTM-Patienten (n = 16)	unbehandelte NTM-Patienten (n = 8)	p-Wert
Bronchiektasen	16 (100%)	8 (100%)	-
Nodi / Noduli	1 (6,3%)	0 (0%)	0,667
Konsolidierungen	3 (18,8%)	1 (12,5%)	0,593
Tree-in-bud-Phänomen	3 (18,8%)	2 (25%)	0,555
Kavernen	0 (0%)	0 (0%)	-
Atelektasen	4 (25%)	1 (12,5%)	0,445
Milchglasphänomen	0 (0%)	1 (12,5%)	0,333
vergrößerte Lymphknoten	8 (50%)	3 (37,5%)	0,444
Infiltrate	6 (37,5%)	4 (50%)	0,439
Emphysem	1 (6,3%)	0 (0%)	0,667

Zum Zeitpunkt des NTM-Nachweises wiesen die Patienten der NTM-Gruppe signifikant häufiger noduläre Veränderungen auf ($p = 0,023$). Es fiel auf, dass diese Veränderungen bei keinem der Kontrollpatienten beobachtet wurden. Tree-in-bud-Phänomene sowie Infiltrate wurden doppelt so häufig bei NTM-Patienten beschrieben, allerdings ergab sich für diese Unterschiede aufgrund der geringen Fallzahl keine statistische Signifikanz ($p = 0,162$, $p = 0,215$). Alle weiteren Veränderungen waren in beiden Gruppen gleich (s. Tab. 12).

Tabelle 12: Radiologische Befundauswertung (CT-, MRT-Thorax) aller Patienten zum Zeitpunkt des NTM-Nachweises

2. Bildgebung	NTM-Patienten (n = 37)	Kontrollpatienten (n = 17)	p-Wert
Bronchiektasen	37 (100%)	17 (100%)	-
Nodi / Noduli	9 (24,3%)	0 (0%)	0,023*
Konsolidierungen	9 (24,3%)	6 (35,3%)	0,301
Tree-in-bud-Phänomen	13 (35,1%)	3 (17,6%)	0,162
Kavernen	3 (8,1%)	0 (0%)	0,313
Atelektasen	3 (8,1%)	1 (5,9%)	0,672
Milchglasphänomen	7 (18,9%)	4 (23,5%)	0,478
vergrößerte Lymphknoten	15 (40,5%)	6 (35,5%)	0,713
Infiltrate	12 (32,4%)	3 (17,6%)	0,215
Emphysem	2 (5,4%)	1 (5,9%)	0,687

Zum Zeitpunkt des NTM-Nachweises wiesen NTM-Patienten, die zu einem späteren Zeitpunkt eine Therapie erhielten, signifikant häufiger Infiltrate auf ($p = 0,001$). Vergrößerte Lymphknoten wurden zudem mehr als doppelt so häufig in der Gruppe der später behandelten NTM-Patienten beobachtet. Aufgrund der geringen Fallzahl blieb dieser Unterschied unter Signifikanzniveau ($p = 0,065$). Die anderen radiologischen Veränderungen waren gleich häufig (s. Tab. 13).

Tabelle 13: Radiologische Befundauswertung (CT-, MRT-Thorax) der NTM-Patienten zum Zeitpunkt des NTM-Nachweises

2. Bildgebung	später behandelte NTM-Patienten (n = 23)	unbehandelte NTM-Patienten (n = 14)	p-Wert
Bronchiektasen	23 (100%)	14 (100%)	-
Nodi / Noduli	6 (26,1%)	3 (21,4%)	0,536
Konsolidierungen	7 (30,4%)	2 (14,3%)	0,241
Tree-in-bud-Phänomen	9 (39,1%)	4 (28,6%)	0,387
Kavernen	2 (8,7%)	1 (7,1%)	0,684
Atelektasen	2 (8,7%)	1 (7,1%)	0,684
Milchglasphänomen	5 (21,7%)	2 (14,3%)	0,459
vergrößerte Lymphknoten	12 (52,2%)	3 (21,4%)	0,065
Infiltrate	12 (52,2%)	0 (0%)	0,001*
Emphysem	2 (8,7%)	0 (0%)	0,380

Zum Zeitpunkt 4 (Ende der Datenerhebung) wurde, wie in der Methodik beschrieben, die NTM-Gruppe zur Auswertung der Bildgebung weiter untergliedert (in Patienten mit und ohne Sputumkonversion). Die Patienten beider NTM-Gruppen wiesen nach wie vor noduläre Veränderungen auf und unterschieden sich damit signifikant von den Kontrollpatienten ($p = 0,020$). Die weiteren unten abgebildeten Befunde unterschieden sich nicht zwischen den drei Gruppen (s. Tab. 14).

Tabelle 14: Radiologische Befundauswertung (CT-, MRT-Thorax) aller Patienten zum Ende der Datenerhebung

3. Bildgebung	NTM-Patienten ohne Konversion (n = 13)	NTM-Patienten mit Konversion (n = 12)	Kontrollpatienten (n = 18)	p-Wert
Bronchiektasen	13 (100%)	12 (100%)	18 (100%)	-
Nodi / Noduli	2 (15,4%)	4 (33,3%)	0 (0%)	0,020*
Konsolidierungen	3 (23,1%)	2 (16,7%)	1 (5,6%)	0,394
Tree-in-bud-Phänomen	4 (30,8%)	2 (16,7%)	4 (22,2%)	0,739
Kavernen	0 (0%)	1 (8,3%)	0 (0%)	0,279
Atelektasen	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Milchglasphänomen	2 (15,4%)	3 (25%)	3 (16,7%)	0,785
vergrößerte Lymphknoten	4 (30,8%)	5 (41,7%)	5 (27,8%)	0,716
Infiltrate	4 (30,8%)	1 (8,3%)	4 (22,2%)	0,459
Emphysem	2 (15,4%)	0 (0%)	1 (5,6%)	0,463

Zusammenfassend zeigten sich in der Kontrollgruppe zu keinem der drei Bildgebungszeitpunkte noduläre Veränderungen oder Kavernen (s. Tab 10, 12, 14).

Zum Zeitpunkt 4 wiesen behandelte NTM-Patienten signifikant häufiger Nodi beziehungsweise Noduli auf ($p = 0,045$). Auch Infiltrate und vergrößerte Lymphknoten waren nach wie vor bei behandelten NTM-Patienten häufiger nachweisbar, auch wenn dieser Unterschied aufgrund der geringen Fallzahl unterhalb des Signifikanzniveaus blieb (s. Tab. 15).

Tabelle 15: Radiologische Befundauswertung (CT-, MRT-Thorax) der NTM-Patienten zum Ende der Datenerhebung

3. Bildgebung	behandelte NTM-Patienten (n = 16)	unbehandelte NTM-Patienten (n = 9)	p-Wert
Bronchiektasen	16 (100%)	9 (100%)	-
Nodi / Noduli	6 (37,5%)	0 (0%)	0,045*
Konsolidierungen	3 (18,8%)	2 (22,2%)	0,609
Tree-in-bud-Phänomen	4 (25%)	2 (22,2%)	0,637
Kavernen	1 (6,3%)	0 (0%)	0,640
Atelektasen	0 (0%)	0 (0%)	-
Milchglasphänomen	5 (31,3%)	0 (0%)	0,082
vergrößerte Lymphknoten	7 (43,8%)	2 (22,2%)	0,264
Infiltrate	5 (31,3%)	0 (0%)	0,082
Emphysem	2 (12,5%)	0 (0%)	0,400

3.14 Mykobakterien-Unterarten

Im beobachteten Kollektiv der NTM-Patienten wurde bei 26 Patienten MAC, bei 23 Patienten MABSC und bei einem Patienten *M. chelonae* nachgewiesen (s. Abb. 11).

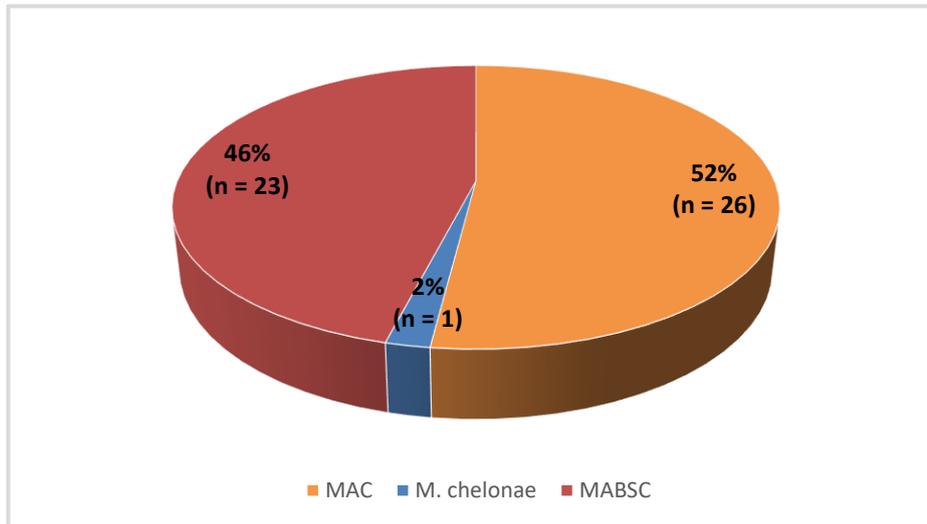


Abbildung 11: Prozentuale Verteilung der NTM-Unterarten (n = 50)

Betrachtet man die MAC-Unterarten, wiesen 7 Patienten *M. avium* und 9 Patienten *M. intracellulare* auf. Bei 10 MAC-Patienten wurden die Unterarten nicht differenziert (s. Abb. 12).

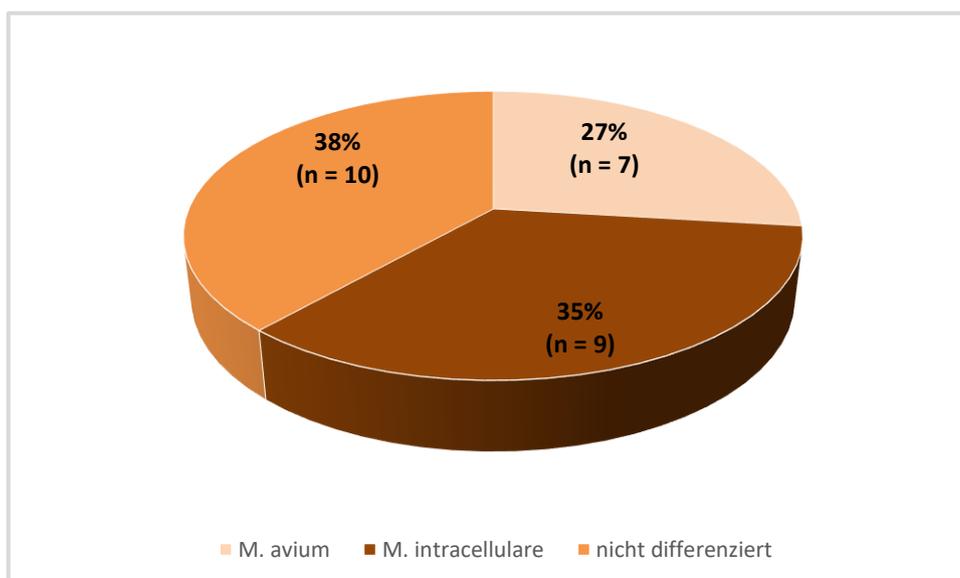


Abbildung 12: Prozentuale Verteilung der MAC-Unterarten (n = 26)

Die am häufigsten nachgewiesene MABSC-Unterart stellte mit 10 Patienten der *M. abscessus* ssp. *abscessus* dar. Bei 6 Patienten wurde die Subspezies *Massiliense* nachgewiesen, bei einem Patienten die Subspezies *Bolletii*. 6 MABSC-Patienten erhielten keine weitere Differenzierung des MABSC in dessen Unterarten (s. Abb. 13).

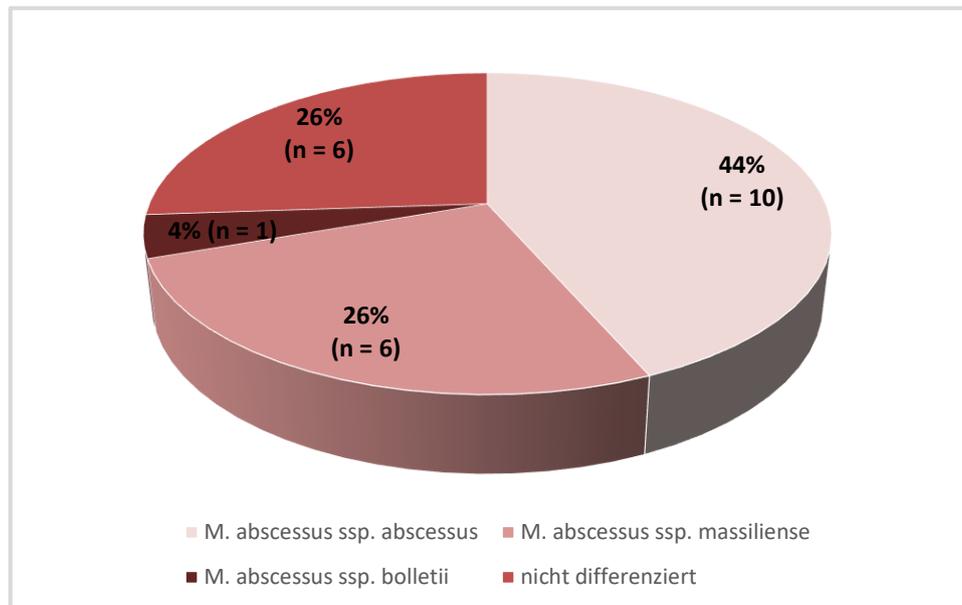


Abbildung 13: Prozentuale Verteilung der MABSC-Unterarten (n = 23)

3.15 Resistenzen

Bei 22 von 50 Patienten (44%) lag eine Resistenztestung des jeweiligen Mykobakteriums vor. 15 dieser Patienten wurden anschließend therapiert, bei 7 Patienten erfolgte die Resistenztestung, ohne dass sich eine Therapie anschloss. Dagegen wurden 11 Patienten ohne vorherige Resistenztestung therapiert, von diesen Patienten litten sechs an einer MAC-PD, fünf an einer MABSC-PD.

Bei 8 der 22 getesteten Patienten wurde das Resistenzspektrum des MAC untersucht. Dabei zeigten sich lediglich für die Antibiotika Linezolid und Moxifloxacin Resistenzen; mit 71,4% war eine Resistenz gegenüber Moxifloxacin besonders stark ausgeprägt. MAC zeigte sich auf die restlichen 7 getesteten Antibiotika vollständig sensibel (s. Tab. 16). Hervorzuheben ist, dass nicht bei allen 8 MAC-Patienten alle in der Tabelle aufgeführten Antibiotika getestet wurden.

Tabelle 16: MAC-Resistenzspektrum

Antibiotikum	sensibel		resistent		getestete Patienten
	Patienten	Prozent	Patienten	Prozent	
Amikacin	3	100%	0	0%	3
Cefoxitin	4	100%	0	0%	4
Ciprofloxacin	4	100%	0	0%	4
Clarithromycin	8	100%	0	0%	8
Cotrimoxazol	4	100%	0	0%	4
Doxycyclin	4	100%	0	0%	4
Imipenem	4	100%	0	0%	4
Linezolid	4	57,1%	3	42,9%	7
Moxifloxacin	2	28,6%	5	71,4%	7

Weitere 13 Patienten, bei denen eine Resistenztestung durchgeführt wurde, waren mit MABSC infiziert. Bei allen MABSC-Patienten wurden für alle in der Tabelle aufgeführten Antibiotika außer Amikacin Resistenztestungen durchgeführt (s. Tab. 17).

Tabelle 17: MABSC-Resistenzspektrum

Antibiotikum	sensibel		resistent		getestete Patienten
	Patienten	Prozent	Patienten	Prozent	
Amikacin	2	100%	0	0%	2
Cefoxitin	13	100%	0	0%	13
Ciprofloxacin	4	30,8%	9	69,2%	13
Clarithromycin	10	76,9%	3	23,1%	13
Cotrimoxazol	2	15,4%	11	84,6%	13
Doxycyclin	1	7,7%	12	92,3%	13
Imipenem	9	69,2%	4	30,8%	13
Linezolid	12	92,3%	1	7,7%	13
Moxifloxacin	1	7,7%	12	92,3%	13

Im Gegensatz zu MAC wurden bei MABSC multiple Resistenzen beobachtet. Besonders häufig zeigte sich MABSC resistent gegenüber den Wirkstoffen Moxifloxacin, Doxycyclin, Cotrimoxazol und Ciprofloxacin. Die beiden Wirkstoffe Cefoxitin und Linezolid wiesen bei über 90% der Patienten eine gute Wirksamkeit auf. MABSC zeigte sich auch für den Wirkstoff Amikacin sensibel, allerdings wurden nur 2 der 13 MABSC-Patienten auf diesen Wirkstoff getestet (s. Tab. 17).

Ein Vergleich der Resistenzen von MAC und MABSC zeigte für die Wirkstoffe Ciprofloxacin, Cotrimoxazol sowie Doxycyclin signifikante Unterschiede. Bei jedem dieser drei Wirkstoffe war MABSC signifikant häufiger resistent als MAC, der gegen keinen dieser Wirkstoffe eine Resistenz zeigte. Einzig gegen Linezolid wies MAC eine höhere Resistenz auf. Dieser Unterschied war jedoch mit einem p-Wert von 0,101 nicht statistisch signifikant. Gegen den Wirkstoff Moxifloxacin zeigten sowohl MAC als auch MABSC mit über 70% hohe Resistenzraten (s. Abb. 14).

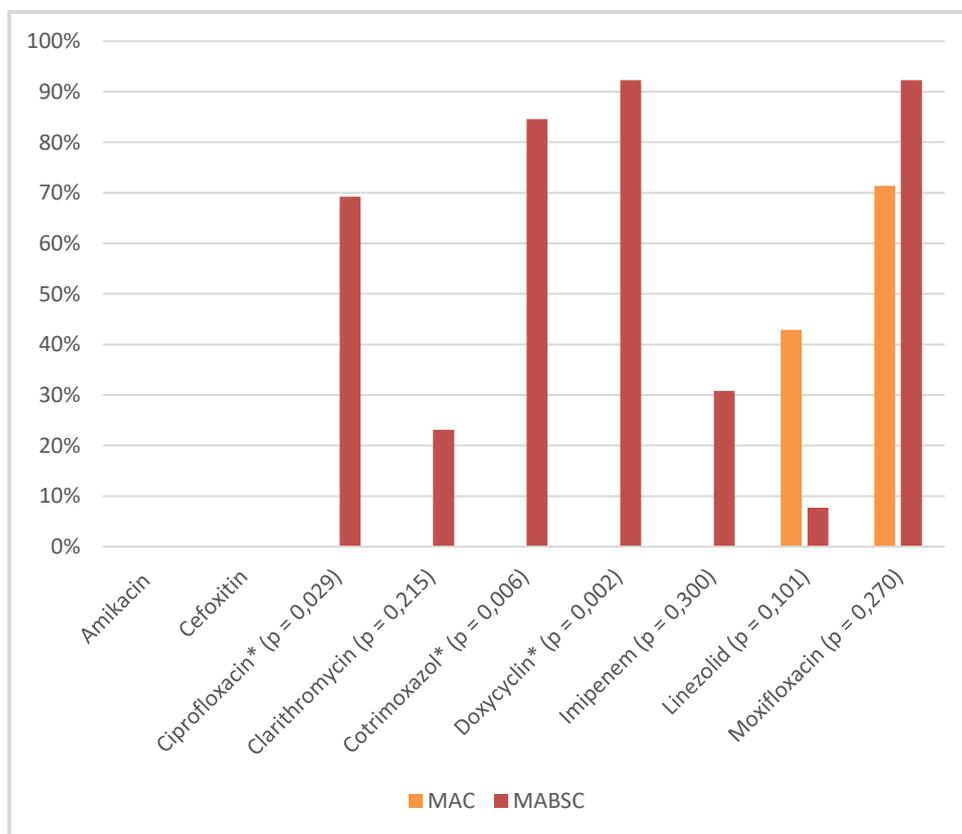


Abbildung 14: Prozentuale Häufigkeit der Antibiotika-Resistenzen

Ein Resistenztestung wurde außerdem für den Patienten mit einer *M. chelonae* Infektion durchgeführt, die Testung umfasste die Antibiotika Cefoxitin, Ciprofloxacin, Clarithromycin, Cotrimoxazol, Doxycyclin, Imipenem, Linezolid sowie Moxifloxacin. Dabei zeigte sich *M. chelonae* einzig gegen die Wirkstoffe Cefoxitin und Imipenem resistent.

3.16 Behandlung

Eine Behandlung wurde bei 52% aller NTM-Patienten ($n = 26 / 50$) durchgeführt; die übrigen Patienten wurden nicht therapiert. In der Gruppe der Patienten mit MAC-Nachweis belief sich der Anteil therapierter Patienten auf 53,8% ($n = 14 / 26$). Patienten mit MABSC-Infektionen wurden zu 52,2% ($n = 12 / 23$) behandelt. Die Behandlungshäufigkeit war bei MAC und MABSC gleich ($p = 0,907$). Der Patient mit *M. chelonae* wurde nicht behandelt.

Die Behandlungsindikationen ≥ 2 positive Sputumproben, radiologische Veränderungen durch NTM sowie ein Abfall der Lungenfunktion sind für jeden NTM-Patienten in den Tabellen 18 und 19 dargestellt. In der Gruppe der behandelten NTM-Patienten waren bei 92% ($n = 22$) vor Behandlungsbeginn zwei oder mehr Sputumproben NTM-positiv. Von den im Verlauf nicht behandelten Patienten wiesen lediglich 76% ($n = 16$) zwei oder mehr positive Sputumproben auf. Dieser Unterschied erwies sich mit einem p-Wert von 0,225 als statistisch nicht signifikant, vermutlich war dies der geringen Fallzahl geschuldet.

Wurden die radiologischen Befunde vor NTM-Therapie betrachtet, zeigten 64% der behandelten Patienten ($n = 14$) Veränderungen, die mutmaßlich auf NTM zurückzuführen waren. In der Gruppe der unbehandelten Patienten wiesen nur 40% ($n = 6$) entsprechende Veränderungen auf, der Unterschied war ebenfalls statistisch nicht signifikant ($p = 0,157$). Eine klinische Verschlechterung in Form eines Abfalls der Lungenfunktion (FEV1 in Prozent) war bei 50% der behandelten ($n = 13$) und bei 48% der nicht behandelten Patienten ($n = 11$) zu beobachten ($p = 0,879$). Die mediane Veränderung der Lungenfunktion im Jahr vor NTM-Nachweis betrug bei behandelten Patienten - 0,3% der FEV1, bei nicht behandelten Patienten dagegen + 1,8% ($p = 0,452$).

Tabelle 18: Positive Sputumproben, radiologische und Lungenfunktionsveränderungen bei behandelten NTM-Patienten

Patienten-ID	≥ 2 positive Sputumproben	radiologische Veränderungen	Veränderung FEV1 (in %)
1011	ja	ja	+ 3
1021	ja	ja	+ 10,5
1031	ja	nein	+ 4,7
1041	ja	ja	+ 2,6
1051	ja	nein	- 9,1
1061	ja	nein	+ 8,3
1101	ja	ja	- 3,2
1111	ja	ja	- 3,4
1121	ja	ja	- 8,6
1141	ja	ja	- 30,9
2021	ja	ja	+ 2
3031	-	-	+ 3,9
3051	-	-	- 4,1
4021	ja	-	- 6,1
5081	ja	ja	- 8,7
r5081	nein	ja	+ 6,6
5131	ja	nein	- 10,4
6011	ja	nein	+ 5
6021	ja	nein	+ 5,8
6031	ja	ja	+ 4,7
6041	ja	nein	+ 4
6051	ja	ja	- 4,2
6061	nein	nein	- 7,5
6071	ja	-	- 2,6
6081	ja	ja	+ 3
r6081	ja	ja	- 5,5

Tabelle 19: Positive Sputumproben, radiologische und Lungenfunktionsveränderungen bei behandelten NTM-Patienten

Patienten-ID	≥ 2 positive Sputumproben	radiologische Veränderungen	Veränderung FEV1 (in %)
1071	nein	-	+ 3,7
1081	ja	nein	- 7,3
1091	ja	ja	- 5,1
1131	ja	nein	- 3,8
1151	nein	ja	+ 1,8
2011	ja	nein	+ 2
2031	ja	ja	+ 20
3011	-	ja	+ 8,1
3021	-	nein	+ 13,8
3041	-	-	+ 7,8
4011	ja	ja	- 24
4031	ja	nein	-
5011	ja	-	+ 20,2
5021	ja	-	+ 0,3
5031	ja	nein	+ 6,2
5041	ja	-	- 7,9
5051	nein	-	+ 2,8
5061	nein	nein	+ 7,2
5071	ja	-	- 5,3
5091	nein	-	- 1,4
5101	ja	ja	- 5,8
5111	ja	-	- 5,8
5121	ja	nein	+ 20,8
r6041	ja	nein	- 10,9

Die Latenzzeit zwischen NTM-Nachweis und Behandlungsbeginn betrug im Median 77 Tage, der kürzeste Abstand betrug 12 Tage, der längste über 4 Jahre. Wurden Patienten aufgrund ihrer NTM-PD therapiert, begann bei lediglich 3,8% der Patienten (n = 1 / 26) die Therapie bereits im ersten Monat nach NTM-Nachweis. Im zweiten Monat wurde die Therapie bei 42,3% (n = 11 / 26) begonnen, nach drei Monaten waren 53,8% der Patienten (n = 14 / 26) in Behandlung. Innerhalb des ersten halben Jahres wurden 80% der Patienten (n = 21 / 26), die im Verlauf der Datenerhebung eine Therapie erhielten, behandelt.

Die mediane Latenzzeit zwischen NTM-Nachweis und Behandlungsbeginn betrug für MAC 59 Tage, für MABSC hingegen 122,5 Tage. Bei Patienten mit MABSC wurde eine Therapie also später initiiert, aufgrund der geringen Stichprobengröße blieb dieser Unterschied allerdings unterhalb des Signifikanzniveaus (s. Abb. 15, $p = 0,106$).

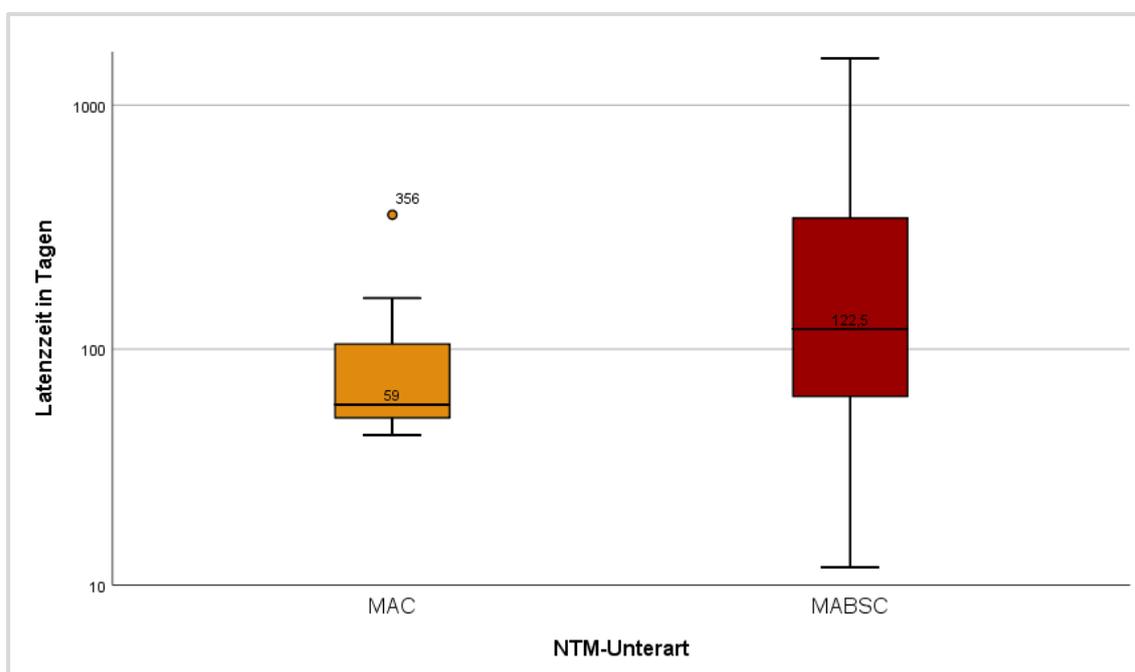


Abbildung 15: Latenzzeiten von MAC- und MABSC-Patienten

Die Therapiedauer betrug im Median 15,8 Monate. In der Gruppe der MAC-Patienten belief sie sich auf 14 Monate, in der Gruppe der MABSC-Patienten hingegen auf 18 Monate (s. Abb. 16). Der Unterschied von 4 Monaten in der Behandlungsdauer zeigte sich als statistisch signifikant ($p = 0,003$).

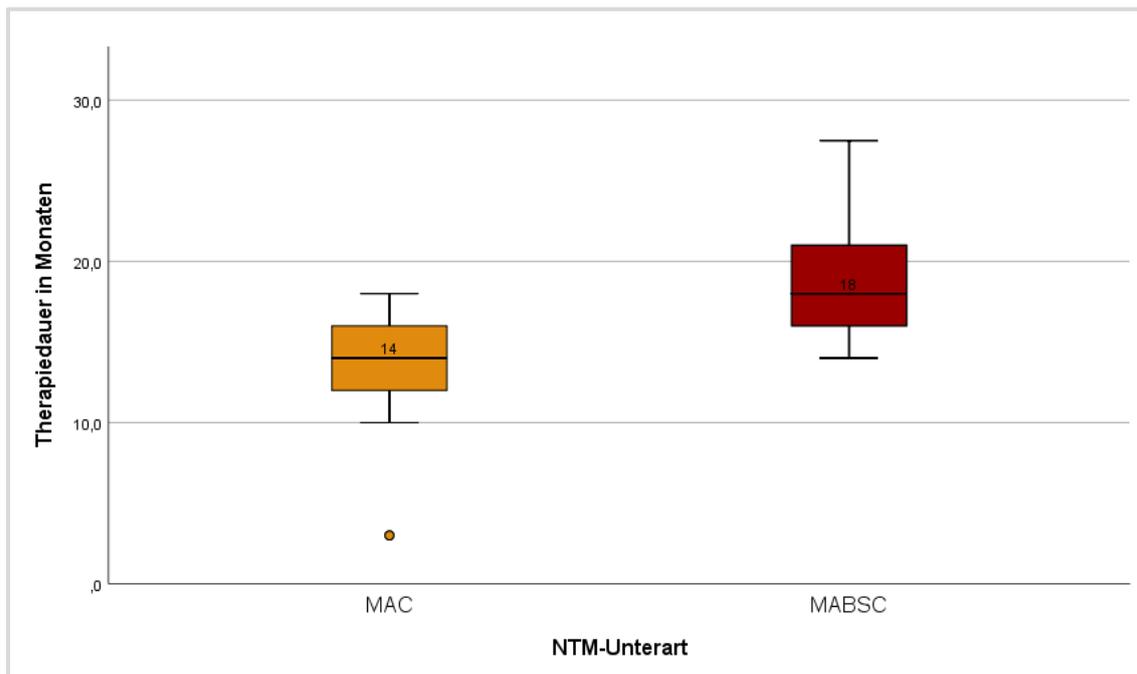


Abbildung 16: Therapiedauer von MAC- und MABSC-Patienten

3.16.1 MAC-Therapieschemata

Die MAC-Behandlung umfasste bei allen der 14 behandelten Patienten (53,8%) mindestens eine oral applizierte 3-fach Therapie aus Azithromycin oder Clarithromycin sowie Rifampicin und Ethambutol. Azithromycin wurde gegenüber Clarithromycin präferiert. Ein Patient erhielt anstelle von Rifampicin den Wirkstoff Rifabutin. Zwei Behandlungen wurden durch eine 3-wöchige i.v. Therapie mit Amikacin und Meropenem ergänzt (s. Tab. 20).

Bei 4 der 14 Patienten wurde die von der CF-Leitlinie empfohlene Therapiedauer von mindestens 12 Monaten nach Sputumkonversion stark unterschritten (s. Tab. 20). Gründe hierfür waren, dass bei Patient 1061 die Therapie aufgrund massiver Nebenwirkungen (thorakales Engegefühl, Polyneuropathie, gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen und Schwäche) bereits nach 3 Monaten abgebrochen werden musste. Der Behandlungsbeginn von Patient 6041 lag im Jahr 2008, zu diesem Zeitpunkt existierte noch keine Leitlinie zur NTM-Therapie bei CF-Patienten, somit fehlten die Leitlinienempfehlungen zur Therapiedauer.

Bei 5 Patienten konnte nur die geplante Therapiedauer erfasst werden, da ihre Behandlung zum Ende der Datenerhebung noch nicht abgeschlossen war. Die Patientennummern r5081 und r6081 beschreiben jeweils erneute NTM-Infektionen bei den Patienten 5081 und 6081, die jedoch nicht im Zusammenhang mit den vorherigen NTM-Infektionen standen und als eigenständige Verläufe ausgewertet wurden.

Eine Sputumkonversion konnte bei 85,7% der behandelten MAC-Patienten (n = 12 / 14) beobachtet werden. Die Zeit von Therapiebeginn bis zur Sputumkonversion belief sich bei diesen Patienten im Median auf 113,5 Tage (3,7 Monate). Tabelle 20 bildet die genauen Behandlungsverläufe der beschriebenen MAC-Patienten ab. Zum Vergleich ist die leitliniengerechte Behandlung einer MAC-PD nach der US Cystic Fibrosis Foundation und der European Cystic Fibrosis Society dargestellt.

Tabelle 20: Therapieschemata der MAC-Patienten

MAC-Patienten (n = 14)	Azithromycin p.o.	Clarithromycin p.o.	Rifampicin p.o.	Rifabutin p.o.	Ethambutol p.o.	Amikacin i.v.	Meropenem i.v.	Behandlungsdauer in Monaten	Sputumkonversion	Behandlungsdauer ab Sputumkonversion in Monaten
Leitlinie	X	X ¹	X		X			mindestens bis 12 Monate nach Sputumkonversion		
1011	X		X		X			18 ²	X	13 ²
1051	X		X		X			16 ²	X	12 ²
1061	X		X		X			3	X	3
1111	X		X		X			14	X	13
1141		X		X	X			15	X	1
4021		X	X		X			12	X	12
5081		X	X		X			14	X	10
r5081	X		X		X			14	X	14
6011	X		X		X			14	X	12
6021	X		X		X			17 ²		
6041	X		X		X			3	X	0
6071	X		X		X			17 ²	X	14 ²
6081	X		X		X	X ³	X ³	10	X	1
r6081	X		X		X	X ³	X ³	14 ²		

- 1 alternative Behandlungsoption
 2 geplante Behandlungsdauer
 3 nur 3 Wochen lang verabreicht

3.16.2 MABSC-Therapieschemata

Bei 12 MABSC-Patienten (52,2%) erfolgte eine Behandlung der NTM-PD, bei 2 dieser Patienten war die Behandlung aber unzureichend dokumentiert, sodass der Behandlungsverlauf und die Therapiedauer für die Berechnungen nicht verwendet werden konnten. Bei 3 Patienten war die Behandlung zum Ende der Datenerhebung noch nicht abgeschlossen, sodass hier nur die geplante Therapiedauer erfasst wurde.

Die Patienten mit den Nummern 1121 und 5131 hatten mehrere Therapieansätze im Beobachtungszeitraum, die in den Tabellen 21 und 22 jeweils mit 1121.x und 5131.x gekennzeichnet wurden. Zwischen der Behandlung 5131.1 und der Behandlung 5131.2 lag eine Zeitspanne von 3,5 Jahren. Alle anderen Behandlungsansätze der Patienten 1121 und 5131 schlossen sich jeweils mit einem maximalen zeitlichen Abstand von 2 Wochen an die vorangegangene Therapie an.

Die Behandlung der MABSC-Patienten wich in mehreren Fällen von den Empfehlungen der Leitlinie der US Cystic Fibrosis Foundation und der European Cystic Fibrosis Society ab. 5 Patienten (Nummer 1021, 1041, 1121, 2021, 5131.2, 5131.4) wurden in der intensiven Therapiephase exakt nach diesen Empfehlungen behandelt. In der Erhaltungstherapie wurden die Patienten 1021, 1101, 1121 leitliniengerecht behandelt. Auf die gesamte MABSC-Therapie bezogen wurden also lediglich 2 der 10 Patienten in beiden Therapiephasen genau nach den Empfehlungen der CF-Leitlinie von 2016 behandelt (s. Tab. 21, 22).

Vor allem bei Patient 6051 wich die gewählte Therapie stark von der Leitlinie ab, es erfolgte lediglich eine kontinuierliche Behandlung mit inhalativem Amikacin über einen Zeitraum von 16 Monaten. Im Verlauf der intensiven Therapiephase von Patient 1121.2 wurde die Antibiose von inhalativem auf intravenöses Amikacin umgestellt. Die Behandlung des Patienten 2021 wurde nicht eindeutig in eine intensive Therapiephase und Erhaltungstherapie untergliedert; er erhielt während seiner 17 Monate andauernden Therapie zusätzlich intermittierend über einen Zeitraum von insgesamt 3,5 Monaten die Wirkstoffe Amikacin und Tigecyclin intravenös (s. Tab. 21, 22).

Eine Sputumkonversion wurde bei 58,3% der behandelten MABSC-Patienten (n = 7 / 12) beobachtet. Die mediane Dauer von Therapiebeginn bis zur Sputumkonversion betrug 100 Tage (3,3 Monate). Allerdings wurde bei einem Patienten eine deutlich längere Dauer von über 3,5 Jahren bis zu einer Sputumkonversion beobachtet. Diese Therapie wurde im Verlauf unterbrochen und bestand letztlich aus zwei Therapiezyklen innerhalb von 3,5 Jahren.

Tabelle 21: Therapieschemata der MABSC-Patienten für die intensive Therapiephase

MABSC-Patienten (n = 10) (intensive Therapie)	Azithromycin p.o.	Clarithromycin p.o.	Amikacin i.v.	Imipenem i.v.	Tigecyclin i.v.	Cefoxitin i.v.	Meropenem i.v.	Linezolid p.o.	Clofazimin p.o.	Minocyclin p.o.	Moxifloxacin p.o.	Amikacin inh.	Behandlungsdauer in Monaten
Leitlinie	X	X ¹	X	X ²	X ²	X ²							1-3
1021	X		X	X	X								3
1031			X	X				X	X				2
1041	X		X		X				X				2
1101	X			X	X			X					1,5
1121.1	X		X	X	X								1,5
1121.2	X		X ³	X	X				X			X ³	2,5
2021		X	X ⁴		X ⁴					X		X	17
5131.1	X		X				X						1
5131.2	X		X			X	X				X		0,5
5131.3			X	X	X	X							0,5
5131.4		X	X			X		X					3
6031			X		X		X					X	1
6051												X	16
6061						X							3

¹ alternative Behandlungsoption

² mindestens eines der aufgeführten Antibiotika ist zu verabreichen
³ im Therapieverlauf Wechsel von Amikacin inh. auf Amikacin i.v.

⁴ drei intravenöse antibiotische Behandlungen, intermittierend mit einer Dauer von zweimal 1 Monat und einmal 1,5 Monate in einem Gesamtbehandlungszeitraum von 17 Monaten

Tabelle 22: Therapieschemata der MABSC-Patienten für die Erhaltungstherapie

MABSC-Patienten (n = 10) (Erhaltungstherapie)	Azithromycin p.o.	Clarithromycin p.o.	Amikacin inh.	Linezolid p.o.	Clofazimin p.o.	Minocyclin p.o.	Moxifloxacin p.o.	Doxycyclin p.o.	Ciprofloxacin p.o.	Meropenem inh.	Behandlungsdauer in Monaten	Sputumkonversion	Behandlungsdauer ab Sputumkonversion in Monaten
Leitlinie	X	X ¹	X	X ²	X ²	X ²	X ²				bis 12 Monate nach Sputumkonversion		
1021	X		X	X	X						14 ³	X	17 ³
1031			X	X	X				X		17 ³		
1041	X		X		X						17	X	19
1101	X		X	X		X					14	X	14,5
1121.1	X		X	X		X					6		
1121.2	X		X	X	X	X					12		
2021													
5131.1	X							X	X		5		
5131.2	X		X				X			X	5,5		
5131.3		X	X			X				X	1		
5131.4	X ⁴		X ⁴	X						X	11	X	12
6031	X		X	X							13 ³	X	9 ³
6051												X	4
6061	X		X				X				18	X	18

1 alternative Behandlungsoption

2 2-3 der aufgeführten Antibiotika sind zu verabreichen

3 geplante Behandlungsdauer

4 beide Medikamente wurden noch 12 Monate länger verabreicht

3.17 Sputumkonversion

Insgesamt wiesen 64% der NTM-Patienten (n = 32) im Erfassungszeitraum eine Sputumkonversion auf. Die mediane Dauer bis zu einer Sputumkonversion betrug 185 Tage (6,1 Monate). Die kürzeste Dauer belief sich auf 53 Tage, die längste auf über 8 Jahre. Die Zeit bis zur Konversion unterschied sich nicht zwischen unbehandelten und im Verlauf behandelten Patienten (p = 0,677).

Ein Vergleich der Konversionsraten von MAC und MABSC zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied (p = 0,035): Mit 77% lag die Konversionsrate bei MAC-Patienten um knapp 30% höher als bei MABSC-Patienten (Konversionsrate 48%). Beobachtet man behandelte und unbehandelte Patienten der beiden Gruppen getrennt voneinander, blieb der Unterschied aufgrund der geringen Stichprobengröße unter Signifikanzniveau (s. Tab. 23).

Tabelle 23: Sputumkonversionsraten der NTM-Patienten

Patientengruppe	MAC-Patienten	MABSC-Patienten	p-Wert
alle NTM-Patienten	20 / 26 (76,9%)	11 / 23 (47,8%)	0,035*
unbehandelte NTM-Patienten	8 / 12 (66,7%)	4 / 11 (36,4%)	0,146
behandelte NTM-Patienten	12 / 14 (85,7%)	7 / 12 (58,3%)	0,190

Die mediane Dauer bis zu einer Sputumkonversion unterschied nicht signifikant sich zwischen MAC- und MABSC-Patienten ($p = 0,640$, s. Abb. 17). Sie betrug bei MAC-Patienten 173,5 Tagen (5,7 Monate), bei MABSC-Patienten dagegen 242 Tage (7,9 Monate). Der Patient mit nachgewiesenem *M. chelonae* zeigte eine Sputumkonversion nach 2,3 Monaten.

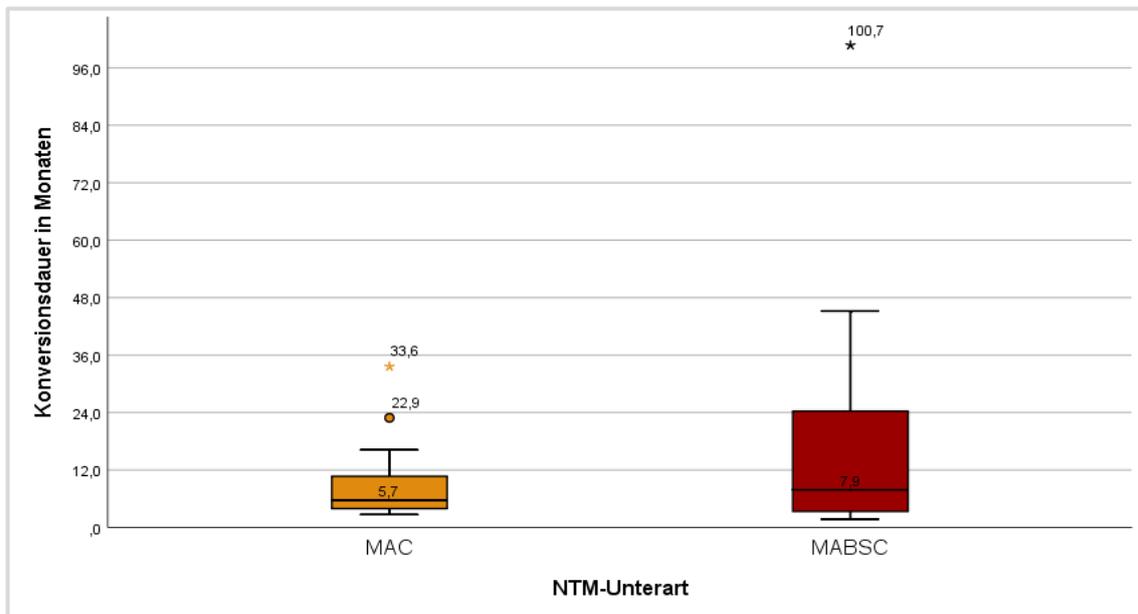


Abbildung 17: Zeit bis zum Erreichen der Sputumkonversion

3.18 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Insgesamt traten unter Therapie bei einem Drittel der NTM-Patienten ($n = 8 / 24$) UAW auf. In der MAC-Gruppe wurden bei 21,4% der behandelten Patienten ($n = 3 / 14$) UAW verzeichnet, bei MABSC traten dagegen bei 50% der behandelten Patienten ($n = 5 / 10$) UAW auf. Dieser Unterschied war aufgrund der geringen Fallzahl mit einem p-Wert von 0,204 statistisch nicht signifikant (s. Abb. 18).

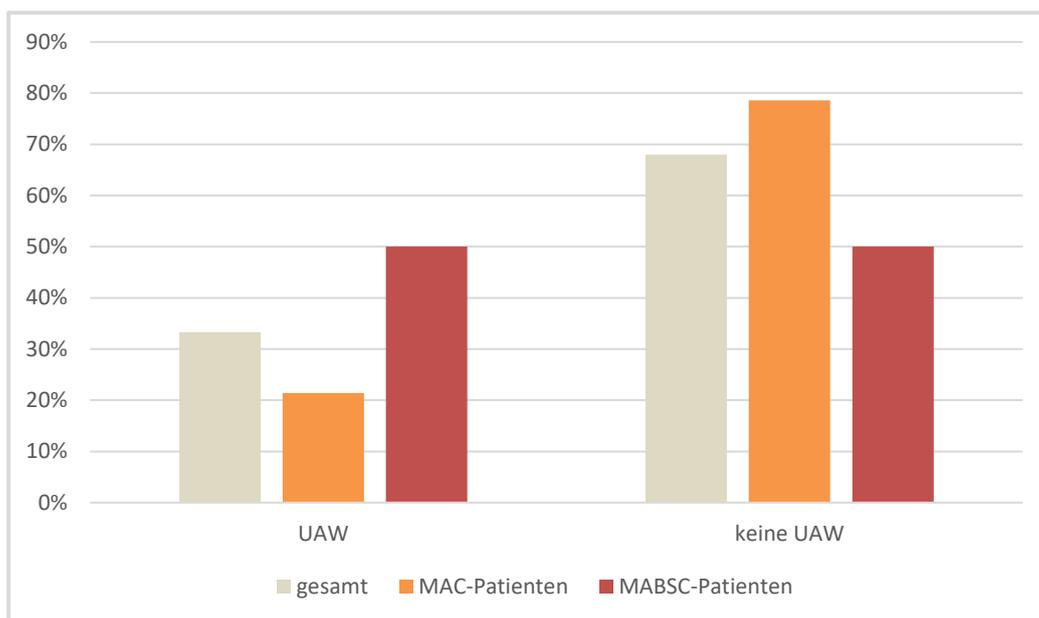


Abbildung 18: Prozentualer Anteil der Patienten mit UAW unter NTM-Therapie

Das Spektrum der UAW unter antibiotischer Therapie ist in Abbildung 19 dargestellt. Die Hälfte der Patienten hatten bis zu 2 unterschiedliche UAW, bei den restlichen vier Patienten traten 3 bis maximal 5 unterschiedliche UAW auf. Bei zwei Patienten musste aufgrund ausgeprägter UAW die Therapie umgestellt werden, ein weiterer Patient brach die Therapie aufgrund von UAW ab.

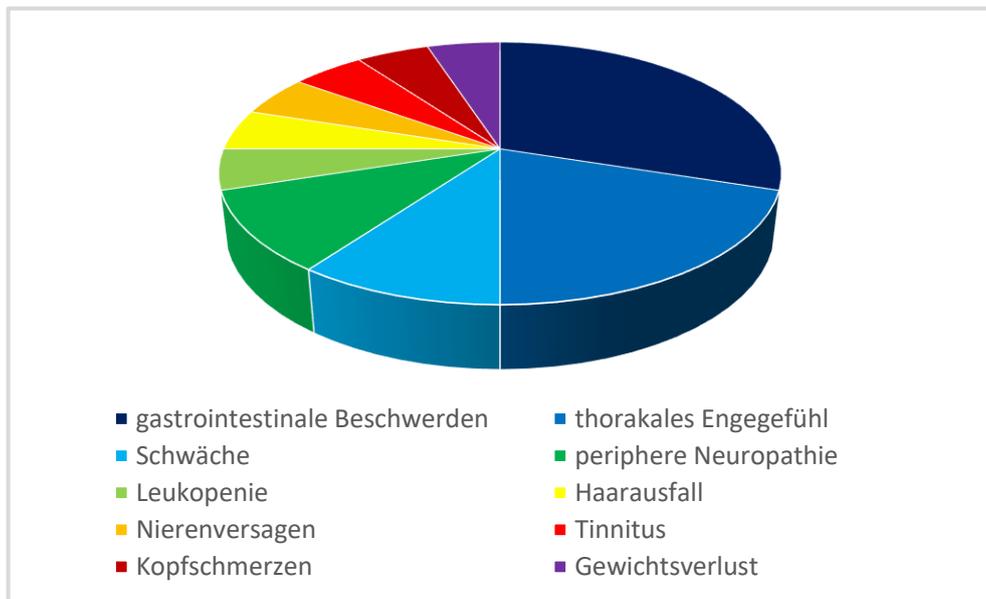


Abbildung 19: Spektrum der UAW unter NTM-Therapie

Gastrointestinale Beschwerden stellten die häufigste UAW dar, gefolgt von thorakalem Engegefühl. Mehr als die Hälfte der unterschiedlichen UAW wurden allerdings nur bei jeweils einem Patienten beobachtet (s. Tab. 24).

Tabelle 24: Prozentuale Häufigkeiten der einzelnen UAW

UAW	Patientenanzahl
gastrointestinale Beschwerden	6 / 24 (25%)
thorakales Engegefühl	4 / 24 (16,7%)
Schwäche	2 / 24 (8,3%)
periphere Neuropathie	2 / 24 (8,3%)
Leukopenie	1 / 24 (4,2%)
Haarausfall	1 / 24 (4,2%)
Nierenversagen	1 / 24 (4,2%)
Tinnitus	1 / 24 (4,2%)
Kopfschmerzen	1 / 24 (4,2%)
Gewichtsverlust	1 / 24 (4,2%)

4 Diskussion

Alter: Das Durchschnittsalter unseres Studienkollektives lag mit 31 Jahren etwa 10 Jahre über dem in der Literatur beschriebenen Alter von CF-Patienten mit NTM (18, 20, 22). Der Grund für diese Abweichung liegt in den Einschlusskriterien unserer Studie: Teilnehmen konnten nur Patienten, die spätestens zum Ende der Datenerhebung volljährig waren. Durch den Ausschluss von Patienten, die im Studienverlauf nicht die Volljährigkeit erreichten, wurde eine homogene Altersverteilung erreicht, woraus eine gute Vergleichbarkeit der Krankheitsverläufe resultierte. In ähnlicher Weise schloss die Studie von Olivier et al. lediglich Patienten ein, die zu Studienbeginn mindestens 10 Jahre alt waren. Mit einem Durchschnittsalter von 26 Jahren war dieses Patientenkollektiv ebenfalls älter (17).

Mutationsstatus: Das deutsche Mukoviszidose-Register erfasste 2017 unter anderem den CFTR-Mutationsstatus von ca. 6000 Patienten aus Deutschland. Bei 46,8% der Patienten lag der Genotyp F508del homozygot vor. Der Genotyp F508del heterozygot wurde bei 39,7% der Patienten beschrieben, 12,4% wiesen keine F508del Mutation auf (46). Diese Verteilung bildete sich in unserer Studie in ähnlicher Weise ab: Den Genotyp F508del homozygot wiesen 45% unserer Patienten auf, 34% waren F508del heterozygot und 15% wiesen keine F508del Mutation auf. Andere Studien, die den CFTR-Mutationsstatus von NTM- und Kontrollpatienten verglichen, kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Ein signifikanter Unterschied zwischen dem Mutationsstatus der beiden Gruppen konnte weder in unserer noch in den anderen Studien nachgewiesen werden (20, 22, 28), was darauf schließen lässt, dass der CFTR-Mutationsstatus keinen Risikofaktor für NTM-Infektionen darstellt.

Leitkeime: In der Gruppe der NTM-Patienten wiesen 57,4% eine Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* auf, die Infektionsrate der Kontrollgruppe ist nicht aussagekräftig, da dieser Keim ein Zuordnungskriterium darstellte. In der Literatur werden bei 40-70% der NTM-Patienten *Pseudomonas aeruginosa* Infektionen beschrieben (20, 22, 28, 29); unter CF-Patienten allgemein treten diese mit einer Häufigkeit von 50-60% auf (47-49). Da die Häufigkeit einer *Pseudomonas aeruginosa* Infektion bei CF-Patienten mit und ohne NTM-Infektionen ähnlich ist, scheint die von einigen Autoren beschriebene Einstufung von *Pseudomonas aeruginosa* als Risikofaktor für eine NTM Infektion fraglich. Bisher kann die Bedeutung des *Pseudomonas aeruginosa* für NTM-Infektionen bei CF nicht eindeutig beurteilt werden (6, 17, 20, 30).

Eine Infektion mit *Staphylococcus aureus* trat in der NTM- und in der Kontrollgruppe gleich häufig auf. Auch Viviani et al. konnten keinen Unterschied in der Auftretenswahrscheinlichkeit beobachten (22). Allerdings beschrieben einige Studien ein häufigeres Auftreten des *Staphylococcus aureus* in der NTM-Gruppe und stufen diesen Keim daher als Risikofaktor ein, dies konnte in unserer Studie nicht nachgewiesen werden (6, 17, 20, 28). Grundsätzlich wird bei 45-65% aller CF-Patienten in der Literatur eine Besiedlung mit *Staphylococcus aureus* beschrieben (47-50). Übereinstimmend wurde in unserem Gesamtkollektiv bei 60% aller Patienten ein *Staphylococcus aureus* beobachtet.

Auch *Stenotrophomonas maltophilia* wird in der Literatur als möglicher Risikofaktor für eine NTM-Infektion beschrieben (6, 16, 22). In unserer Studie wurde dieser Erreger allerdings gleich häufig in der NTM- und in der Kontrollgruppe beobachtet; auch in anderen Studien stellte *Stenotrophomonas maltophilia* keinen Risikofaktor für eine NTM-Infektion dar (20, 51). Die in unserer Studie beobachtete Häufigkeit des *Stenotrophomonas maltophilia* liegt mit 4,3% im Gesamtkollektiv etwas niedriger als die in der Literatur beschriebenen Häufigkeiten von 8-15% (47-49, 52).

Komorbidität: Ein Drittel der Patienten des Gesamtkollektives wies einen CFRD auf, ohne Unterschied zwischen der NTM- und Kontrollgruppe. Laut Literatur tritt unter Patienten mit Mukoviszidose ein CFRD ebenfalls bei 33% auf (53). In anderen Studien zu NTM-Infektionen bei CF-Patienten konnten Trends zu häufigerem Auftreten eines CFRD gleichermaßen in der NTM- als auch in der Kontrollgruppe beobachtet werden (18, 20, 28, 29, 54). Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass der CFRD keine Assoziation zu NTM-Infektionen aufweist, wie dies auch in unserer Studie abgebildet wurde.

Unter volljährigen CF-Patienten tritt eine ABPA mit einer Prävalenz von ca. 10% auf (55). In der Kontrollgruppe unserer Studie wurde bei 15% eine ABPA beobachtet; dies ist mit der allgemeinen ABPA-Prävalenz gut vergleichbar. Die NTM-Gruppe wies dagegen mit 28% eine auffallend höhere ABPA-Prävalenz auf, allerdings konnte aufgrund der geringen Stichprobengröße kein signifikanter Unterschied abgebildet werden. In der Literatur werden mit Prävalenzen von etwa 25% ähnlich hohe Auftretenswahrscheinlichkeiten von ABPA unter NTM-Patienten beschrieben, wobei sich signifikante Unterschiede zwischen den NTM- und Kontrollgruppen ergaben (22, 29, 31). Die ABPA kann somit als prädisponierender Faktor für eine NTM-Infektion eingestuft werden (6), diese Tendenz wurde auch in unserer Studie festgestellt.

Einen Erklärungsansatz bieten hierfür die immunologischen Veränderungen durch ABPA: Mehrere Studien konnten zeigen, dass ABPA eine erhöhte Sekretion der Interleukine 4, 5 und 10 bewirkt (31, 56, 57). Interleukin-10 wiederum inhibiert die Ausschüttung von Interferon- γ , welches für die Phagozytose von atypischen Mykobakterien essenziell ist (25, 58, 59). Zudem kann durch die vermehrte Schleimobstruktion aufgrund einer ABPA ein Milieu geschaffen werden, das eine Kolonisation mit NTM begünstigt. Es erscheint daher plausibel, dass die ABPA für eine NTM-Infektion einen prädisponierenden Charakter aufweist.

Ambulanzbesuche, stationäre Aufenthalte und i.v. Antibiosen: Die Patienten suchten im Median 4-mal pro Jahr eine CF-Ambulanz auf und entsprachen damit den Empfehlungen der European Cystic Fibrosis Society, die für alle CF-Patienten eine vierteljährliche ambulante Vorstellung vorsieht (60). Die Häufigkeit der Ambulanzbesuche sowie die der stationären Aufenthalte war in beiden Gruppen gleich, ebenso wurde dies auch in der Studie von Olivier et al. beschrieben (17).

Für atypischen Mykobakterien scheint eine indirekte Übertragung über kontaminierte Flächen und medizinische Instrumente möglich (6-9). In unserer Studie hatten NTM-Patienten keinen häufigeren Kontakt zu medizinischen Einrichtungen als nicht infizierte. Die Infektion ist also nicht als Resultat vermehrter Kontakte mit Krankenhäusern als potenziellen Kontaminationsherden zu werten. Die Anzahl intravenöser antibiotischer Therapien im Jahr vor NTM-Diagnose war in unserer Studie in beiden Gruppen gleich, genauso wie in den Studien von Cavalli et al. und Bar-On et al. (20, 29).

BMI und Vitamin D-Wert: Der durchschnittliche BMI unseres Studienkollektives betrug $21,9 \text{ kg/m}^2$ und ist gut mit dem altersentsprechenden BMI von $21,1 \text{ kg/m}^2$ des deutschen CF-Registers vergleichbar (46). In unserer Studie trat Untergewicht in der NTM-Gruppe nicht häufiger auf als in der Kontrollgruppe, in anderen Studien allerdings war Untergewicht in der NTM-Gruppe häufiger. Es scheint denkbar, dass aufgrund des schlechten Ernährungszustandes und mangelnder Reserven die Infektionsabwehr beeinträchtigt wird und deshalb diese Patienten anfälliger für NTM-Infektionen sind (17, 20, 22, 28).

Der durchschnittliche Vitamin D-Wert des Studienkollektives lag bei 23,4 ng/ml. Der Review von Hall et al. beschreibt für den Großteil der 29 ausgewerteten Studien einen ähnlich niedrigen Vitamin D-Wert bei CF-Patienten (61). Ein niedriger Vitamin D-Wert wird als mögliche Prädisposition für eine NTM-Infektion betrachtet, allerdings stellen sich die Daten lückenhaft dar (6). In unserer Studie war der Vitamin D-Spiegel in NTM- und Kontrollgruppe zu allen vier Erfassungszeitpunkten gleich; auch in der Studie von Bar-On et al. prädisponierte ein niedriger Vitamin D-Spiegel nicht für eine NTM-Infektion (29). Es wird diskutiert, dass Vitamin D eine Rolle bei der Immunabwehr spielt, indem es die Interleukin-Sekretion der Makrophagen anregt und so gegen Infektionen mit atypischen Mykobakterien schützt (6, 62). Hierdurch ist theoretisch erklärbar warum ein niedriger Vitamin D-Wert prädisponierend für NTM-Infektionen sein kann, dieser Zusammenhang konnte in unserer Studie nicht nachgewiesen werden.

Lungenfunktion: Der durchschnittliche FEV1-Wert der NTM-Gruppe bei Studienbeginn lag bei 68,4%. Dieser Wert liegt 4,4 Prozentpunkte über der Lungenfunktion des entsprechenden Alterskollektives im deutschen Mukoviszidose-Register (46). Dieser Umstand könnte darauf hindeuten, dass sich bevorzugt CF-Patienten mit einer vergleichsweise guten Lungenfunktion mit atypischen Mykobakterien infizieren. Zu diesem Ergebnis kamen auch Olivier et al., sie berichteten von einer steigenden NTM-Prävalenz bei höheren FEV1-Werten (17). Allerdings wurde dieser Zusammenhang in anderen Studien nicht oder in spiegelbildlicher Weise abgebildet, sodass zu diesem Thema weitere Studien notwendig erscheinen (22, 28). Ein Vergleich der Lungenfunktion mit der Literatur ist nur für die NTM-Gruppe sinnvoll, da die Lungenfunktion ein Zuordnungskriterium zwischen NTM- und Kontrollgruppe darstellte. Somit kann durch diese Studie nicht genauer evaluiert werden, ob und in welcher Weise die Lungenfunktion das Risiko für eine NTM-Infektion beeinflusst.

Die Lungenfunktion der NTM-Patienten verschlechterte sich im Beobachtungsverlauf signifikant. In Kontrollgruppe dagegen zeigte sich lediglich ein marginaler Abfall der FEV1 im Studienverlauf. Weiterhin zeigte sich in der NTM-Gruppe, dass durch eine Sputumkonversion der Abfall der Lungenfunktion fast gänzlich stagnierte, wohingegen NTM-Patienten ohne Sputumkonversion einen erheblichen FEV1-Abfall von 8% zwischen NTM-Nachweis und Ende der Datenerhebung aufwiesen. In der Literatur wird ebenfalls ein ausgeprägter Abfall der Lungenfunktion durch NTM-Infektionen beschrieben (16, 20, 35).

Mit einem jährlichen Abfall von 3,18% beeinträchtigte eine MABSC-Infektion die Lungenfunktion gravierend. Auch in der Studie von Qvist et al. verschlechterte MABSC mit 2,2% pro Jahr die Lungenfunktion in höherem Maße als alle anderen untersuchten Bakterien (35). Darüber hinaus ist zu beachten, dass NTM-Patienten, deren Sputum im Studienverlauf nicht konvertierte, einen jährlich um knapp 3% größeren Abfall der Lungenfunktion hinnehmen mussten als NTM-Patienten mit Sputumkonversion. Wurde eine Sputumkonversion erreicht, belief sich der FEV1-Abfall lediglich auf 0,4% pro Jahr. Auch die Studie von Qvist et al. zeigte, dass die Elimination des Mykobakteriums den Abfall der Lungenfunktion bremsen konnte (35). Diese Ergebnisse unterstreichen den hohen Stellenwert der Behandlung und Kontrolle von NTM-Infektionen bei CF-Patienten.

Screening: Screening-Untersuchungen auf NTM werden von der Leitlinie der US Cystic Fibrosis Foundation und der European Cystic Fibrosis Society einmal jährlich empfohlen (6). In unserem Patientenkollektiv fiel auf, dass bei über 60% der Kontrollpatienten kein jährliches Screening durchgeführt wurde. In der NTM-Gruppe dagegen wurden alle Patienten im Jahr vor NTM-Nachweis gescreent. Bei NTM-Patienten mit nur einer Sputum-Untersuchung im Jahr vor Diagnose konnte retrospektiv nicht unterschieden werden, ob der NTM-Nachweis aus einem regelhaften Screening resultierte, oder ob der Patient aufgrund einer pulmonalen Verschlechterung gezielt auf NTM untersucht worden war.

Trotz allem ist zu beachten, dass 31 von 50 Kontrollpatienten (62%) nicht nach Leitlinien-Empfehlung gescreent wurden und somit möglicherweise NTM-Infektionen unentdeckt blieben. Auch das deutsche Mukoviszidose-Register aus dem Jahr 2017 zeigte, dass lediglich 35,7% des beobachteten CF-Kollektives auf atypische Mykobakterien gescreent wurden (46). In Zukunft sollte ein Augenmerk darauf gelegt werden, dass CF-Patienten im Rahmen ihrer Jahresuntersuchungen auch standardmäßig auf atypische Mykobakterien gescreent werden.

Radiologische Befunde: Die häufigsten radiologischen Veränderungen durch NTM-Infektionen stellen Bronchiektasen sowie Nodi und Noduli dar, ein eindeutiges CT-morphologisches Korrelat existiert allerdings nicht (33, 63-65). Bronchiektasen waren in unserer Studie sowohl in der NTM- als auch in der Kontrollgruppe bei allen Patienten nachweisbar, was sich auf die Grunderkrankung CF zurückführen lässt, die ebenfalls Bronchiektasen verursacht. Die radiologische Diagnostik einer NTM-Infektion ist dadurch erschwert (11).

In der ersten CT- oder MRT-Bildgebung (1 Jahr vor NTM-Nachweis) waren in unserem Studienkollektiv bereits diverse Veränderungen sichtbar. Sie traten in beiden Gruppen gleich häufig auf und sind auf die Grunderkrankung CF zurückzuführen. Lediglich die Lymphknoten waren bei Patienten, die ein Jahr später einen NTM-Nachweis hatten, signifikant häufiger vergrößert. Möglicherweise hängt eine frühzeitige Vergrößerung der Lymphknoten mit einem späteren NTM-Nachweis zusammen. Während sich bei zwei Patienten die vergrößerten Lymphknoten nach erfolgreicher NTM-Therapie regressiv zeigten, persistierten sie bei zwei anderen. Aufgrund fehlender radiologischer Befunde ist der Verlauf der übrigen Patienten mit vergrößerten Lymphknoten nicht nachvollziehbar. Durch die geringe Stichprobengröße dieser Studie bedarf sowohl die Aussage, dass im Vorfeld geschwollene Lymphknoten für eine NTM-Infektion prädisponierend sein könnten, sowie der Einfluss einer Konversion auf die Lymphadenopathie einer genaueren Abklärung in weiteren Studien.

In der zweiten Bildgebung (zum Zeitpunkt der NTM-Infektion) wiesen die NTM-Patienten signifikant häufiger noduläre Veränderungen auf, auch das Tree-in-bud-Phänomen war bei ihnen tendenziell häufiger zu beobachten. Diese radiologischen Korrelate wurden auch in anderen Studien als häufigste Veränderungen durch NTM beschrieben (33, 63-65). Eine weitere Fragestellung war es, ob die Bildgebung bereits bei NTM-Nachweis Veränderungen zeigte, die auf eine später behandlungsbedürftige Infektion hinwiesen. Bei im Verlauf behandelten Patienten zeigten sich häufiger Infiltrate sowie vergrößerte Lymphknoten. Beide Befunde könnten auf eine erhöhte Aktivität der atypischen Mykobakteriose hindeuten, was erklärt, warum diese Patienten im Verlauf behandelt werden mussten.

Auch in der dritten Bildgebung (zum Ende der Datenerhebung) waren Nodi / Noduli signifikant häufiger in der NTM-Gruppe nachweisbar. In der Literatur wird beschrieben, dass sich bei CF-Patienten die radiologischen Veränderungen durch eine NTM-Infektion langsamer zurückbilden als bei Patienten mit anderen Lungenerkrankungen (64). Dies könnte erklären, warum auch zum Ende der Datenerhebung Nodi / Noduli noch häufig vorkamen, obwohl ein Teil dieser Patienten bereits behandelt und sogar teilweise eine Sputumkonversion erreicht worden war.

In der Gesamtschau zeigten sich in allen Bildgebungsbefunden der Kontrollgruppe weder noduläre Veränderungen noch Kavernen. Ist also mindestens eine dieser beiden Veränderungen nachweisbar, liegt die Vermutung nahe, dass der Patient eine NTM-Infektion aufweist.

Verteilung der NTM-Unterarten: Die NTM verteilten sich in unserer Studie auf einen Anteil von 52% MAC, 46% MABSC und 2% *M. chelonae*. Die Studien von Cavalli et al. und Esther et al. zeigten eine ähnliche Verteilung, sie untersuchten CF-Patienten aus Frankreich oder den USA (16, 20). In anderen Studien wiederum trat MABSC häufiger auf als MAC (18, 28). Zusammenfassend ist zu erkennen, dass bei CF-Patienten MAC und MABSC etwa 90% der NTM darstellen, während sie in der europäischen, nicht CF-spezifischen Gesamtbevölkerung nur etwa 50% der NTM ausmachen (13, 16-18, 20, 21, 28, 66).

Resistenzen: 43% der behandelten MAC- sowie 42% der behandelten MABSC-Patienten wurden vor Therapie nicht auf Resistenzen getestet. Die Gründe dieses Vorgehens, das den Empfehlungen der Leitlinien widerspricht, konnten nicht evaluiert werden (6, 11). Betrachtet man die MAC-Patienten, bei denen eine Resistenztestung vorlag, beinhaltete diese bei allen leitlinienkonform das Antibiotikum Clarithromycin. Eine Resistenz gegen Clarithromycin wurde in keinem Fall nachgewiesen. Auch in der Studie von Coolen et al. zeigte sich nur selten eine Resistenz des MAC gegenüber Clarithromycin (28). Das Resistenzspektrum des MABSC dagegen wird in zahlreichen Quellen als komplex und stark ausgeprägt bezeichnet (67-70). Die Ergebnisse unserer Studie stimmten damit überein: Wir beobachteten in besonderem Maße Resistenzen gegen Moxifloxacin, Doxycyclin, Cotrimoxazol und Ciprofloxacin.

Die Antibiotika in der MABSC-Behandlung mit der niedrigsten Resistenzrate waren sowohl in unserer Studie als auch in der Literatur Amikacin und Cefoxitin (69-71). Allerdings wurde in unserer Studie nur bei 2 der 13 Resistenztestungen des MABSC die Sensibilität gegenüber dem Wirkstoff Amikacin untersucht, obwohl dies die Leitlinie empfiehlt. Die Sensibilität gegenüber den Wirkstoffen Cefoxitin und Clarithromycin wurde dagegen wie empfohlen bei allen MABSC-Patienten getestet (6, 11).

Problematisch ist zudem, dass in vitro Sensibilität und tatsächliches klinisches Ansprechen auf eine NTM-Antibiose sich teilweise stark unterscheiden. In der MAC-Therapie wird einzig für die Gruppe der Makrolide ein Zusammenhang zwischen in vitro Effektivität und klinischem Ansprechen beobachtet (11, 72). Für die MABSC-Therapie ist die Studienlage lückenhaft, es sind kaum verlässliche Übereinstimmungen zwischen in vitro Sensibilität des Keims und klinischer Effektivität des Antibiotikums beschrieben (11, 73). Trotz allem kann die Resistenztestung frustrierten Behandlungsversuchen vorbeugen und sollte daher vor jeder NTM-Behandlung stattfinden. Ob Antibiotika, die in vitro eine Effektivität aufweisen, diese auch in vivo beibehalten, bleibt jedoch teils unvorhersehbar.

Latenzzeit: Der Abstand zwischen NTM-Nachweis und Behandlungsbeginn war bei MAC-Patienten kürzer als bei MABSC-Patienten. Als möglicher Grund ist hier zu nennen, dass das Therapieregime zur MAC-Behandlung ausschließlich orale Medikamente beinhaltet und eine Therapie somit schneller und mit weniger organisatorischem Aufwand begonnen werden kann. Grundsätzlich wurde eine Therapie in dieser Studie frühzeitig begonnen, bei 75% aller NTM-Patienten bereits innerhalb des ersten halben Jahres. Cavalli et al. sowie Campos-Herrero et al. beschrieben dagegen deutlich längere Latenzzeiten von bis zu 56 Monaten (20, 30).

Sputumkonversion: Bei Infektionen mit MAC war eine Sputumkonversion in unserer Studie wahrscheinlicher als bei Infektionen mit MABSC. Unbehandelte MAC-Patienten wiesen zu 67% im Beobachtungszeitraum eine Sputumkonversion auf, bei behandelten MAC-Patienten stieg diese Rate auf 86% an. Unbehandelte MABSC-Patienten dagegen zeigten lediglich zu 36% eine Sputumkonversion, diese Rate stieg unter Therapie auf 58% an. Die in der Literatur beschriebenen Konversionsraten von behandelten NTM-Patienten liegen bei 50-60% und entsprechen damit denen der MABSC-Patienten unserer Studie (37, 74-77). Für Patienten mit einer MAC-Infektion lagen die Konversionsraten unserer Studie allerdings höher als in der Literatur. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass es bei der Behandlung der MAC-Patienten deutlich weniger Abweichung von den Empfehlungen der Leitlinie verzeichnet wurden.

Bei genauerer Betrachtung der behandelten NTM-Patienten ergab sich für Infektionen mit MAC eine Dauer bis zur Konversion von 3,7 Monaten, für MABSC-Infektionen von 3,3 Monaten. Die Literatur beschreibt für MAC-Infektionen eine Konversionsdauer von ca. 4 Monaten unter antibiotischer Therapie (66, 78). Für behandelte Patienten mit einer MABSC-Infektion sind die Daten lückenhaft. Einzig Park et al. beschrieben bei behandelten MABSC-Patienten eine 3,5-monatige Dauer bis zu einer Sputumkonversion, allerdings bestand das Studienkollektiv nicht ausschließlich aus CF-Patienten, sodass sich unserer Daten schwierig mit diesen vergleichen lassen (77).

Therapiedauer: Die Therapiedauer belief sich im Median auf 14 Monate bei MAC-Patienten und auf 18 Monate bei MABSC-Patienten. Andere Studien beschrieben für MAC eine Therapiedauer von 13,4 Monate und für MABSC von 15,2 bis 24,4 Monate (76, 77, 79). Die Therapiedauer in unserer Studie entsprach größtenteils den Vorgaben der Leitlinien, die eine Dauer von mindestens 12 Monate nach Sputumkonversion vorgeben (6, 11). Auffällig ist jedoch, dass bei MAC-Patienten häufiger die empfohlene Therapiedauer unterschritten wurde. MABSC-Infektionen wurden also zwar konsequenter behandelt - die Therapie dauerte signifikant länger - erreichten aber dennoch geringere Sputumkonversionsraten. Die MABSC-Behandlung ist durch die zahlreichen Resistenzen, die notwendige i.v. Applikation und die lange Therapiedauer sehr herausfordernd für Patienten und Behandler. Nur mit einer konsequenten Therapie können akzeptable Konversionsraten erreicht werden.

Behandlung: In unserem Studienkollektiv zeigte sich die Tendenz, dass eine Behandlung häufiger dann eingeleitet wurde, wenn Patienten zwei oder mehr positive Sputumproben aufwiesen oder radiologische Veränderungen zeigten, die auf eine Infektion mit NTM zurückzuführen waren. Eine Veränderung der Lungenfunktion im Jahr vor NTM-Nachweis hatte keinen erkennbaren Einfluss auf eine spätere Behandlung. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass der Abfall der Lungenfunktion durch eine Vielzahl andere Faktoren der Mukoviszidose begründet werden kann als lediglich durch eine NTM-Infektion.

Außerdem konnte beobachtet werden, dass sich die Therapieschemata aller MAC-Patienten weitgehend an den Leitlinien orientierten. 4 der 14 behandelten MAC-Patienten wurden allerdings nach Sputumkonversion deutlich kürzer als die empfohlenen 12 Monate therapiert. Obwohl bei einem dieser Patienten die Therapie schon nach 3 Monaten aufgrund massiver Nebenwirkungen abgebrochen werden musste, stellte sich eine Sputumkonversion ein. Zwei dieser Patienten waren bis zur Sputumkonversion bereits 9 beziehungsweise 14 Monate behandelt worden. Möglicherweise wurden sie aus diesem Grund nach Sputumkonversion nur noch für jeweils einen Monat weiter behandelt. Der Grund für die Abweichung von der empfohlenen Therapiedauer lässt sich aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht sicher evaluieren. Der vierte Patient wies bereits nach 3 Monaten Therapie eine Sputumkonversion auf und wurde danach nicht weiter behandelt. Weshalb die Therapie so frühzeitig beendet wurde, lässt sich nicht nachvollziehen.

Im Gegensatz dazu wurden bei MABSC-Patienten häufig Abweichungen von den Therapieempfehlungen beobachtet. Vermutlich schlossen Resistenzen des MABSC den Einsatz der in der Leitlinie empfohlenen Antibiotika aus, so dass auf andere Wirkstoffe zurückgegriffen werden musste. Die von den Leitlinien differente Behandlung kann zudem die schlechteren Konversionsraten der MABSC-Patienten erklären.

Im Folgenden werden Behandlungsverläufe einzelner MABSC-Patienten genauer betrachtet, die teils erheblich von den Therapieempfehlungen abwichen:

- Die Antibiotikatherapie von Patient 1031 umfasste weder in der intensiven Therapiephase noch in der Erhaltungstherapie ein Makrolid. Der Patient wies eine Resistenz gegenüber Clarithromycin auf, was möglicherweise erklärt, weshalb für seine Therapie kein Makrolid eingesetzt wurde. Eine Sputumkonversion blieb in den 14 Monaten der Therapie gänzlich aus.
- Die Behandlung von Patient 1121 richtete sich weitgehend nach den Empfehlungen. Trotz einer ersten Therapie über 7,5 Monate konnte keine Sputumkonversion erreicht werden. Daraufhin wurden erneut die Resistenzen getestet und unter Berücksichtigung dieser weitere 14,5 Monate therapiert. Auch in dieser Zeit wurde keine Sputumkonversion erreicht. Derart frustrane Verläufe trotz intensiver Therapie werden auch in der Literatur für Infektion mit MABSC beschrieben (68).
- Die Therapie von Patient 2021 wurde nicht in eine intensive Therapiephase und eine Erhaltungstherapie unterteilt. Stattdessen wurde dieser Patient über eine Gesamtdauer von 17 Monaten sowohl oral als auch inhalativ therapiert, zusätzlich erhielt er intermittierend für zweimal 1 Monat und einmal 1,5 Monate eine i.v. Therapie mit Amikacin und Tigecyclin. Die Therapie wurde im Juli 2014 beendet, zu diesem Zeitpunkt sowie bis zum Ende der Datenerhebung (Dezember 2017) zeigte dieser Patient keine Sputumkonversion. Die eingesetzten Antibiotika orientierten sich weitgehend an den Leitlinien, vielmehr scheinen die Veränderungen des Therapieablaufs die ausbleibende Sputumkonversion zu bedingen.

- Patient 5131 hatte einen zweigeteilten Behandlungsverlauf. In einem ersten Ansatz 2011 wurde er für insgesamt 6 Monate therapiert, wobei vor allem in der Erhaltungstherapie deutliche Abweichungen von den Empfehlungen zu beobachten waren. Der Patient erhielt zu einem Makrolid weder inhalatives Amikacin noch eines der anderen empfohlenen oralen Antibiotika. Nachdem eine Sputumkonversion ausblieb, wurde die Therapie beendet, fast vier Jahre später folgte ein erneuter Therapieversuch. Dieser untergliederte sich in 3 Abschnitte, die Antibiose wurde zweimal umgestellt, um nach dem 3. Abschnitt schlussendlich eine Sputumkonversion zu erreichen. Die Therapiedauer bis zur Sputumkonversion betrug 9,5 Monate, im Anschluss wurde der Patient leitlinienkonform weitere 12 Monate behandelt. Zum Zeitpunkt des frustranen Therapieversuches 2011 lagen noch keine allgemeinen Empfehlungen zur NTM-Behandlung bei CF-Patienten vor, was den unkonventionellen Behandlungsansatz erklären könnte.

- Ein gänzlich anderer Therapieansatz wurde bei Patient 6051 verfolgt: Seine Therapie bestand alleinig aus inhalativem Amikacin. Nach 12 Monaten zeigte sich eine Sputumkonversion, daraufhin wurde der Patient noch weitere 4 Monate in gleicher Weise behandelt. Es ist bemerkenswert, dass lediglich mit einer inhalativen Monotherapie bei einer MABSC-Infektion eine Sputumkonversion erreicht werden konnte. In der Bildgebung wies dieser Patient als einzige pathologische Veränderung eine Konsolidierung auf, welche auch nach Sputumkonversion bestehen blieb. Es ist zu vermuten, dass die MABSC-Infektion dieses Patienten weniger stark ausgeprägt war, weshalb eine inhalative Therapie ausreichte. Vergleichbare Fälle wurden in dieser Studie nicht beobachtet.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten bei 50% der MABSC-Patienten und bei 21% der MAC-Patienten auf. Aufgrund der geringen Fallzahl von insgesamt nur 8 Patienten mit UAW blieb dieser Unterschied unterhalb des Signifikanzniveaus. Die Therapie des MABSC beinhaltete eine größere Anzahl unterschiedlicher Medikamente und dauerte länger. Diese beiden Faktoren erhöhen die Wahrscheinlichkeit von UAW, die auch in der Literatur bei der MABSC-Therapie häufiger beschrieben werden (76, 78-80). Gastrointestinale Beschwerden waren erwartungsgemäß die am häufigsten beobachtete UAW. Die Medikamente Rifampicin, Rifabutin, Azithromycin, Clarithromycin, Ciprofloxacin, Moxifloxacin, Doxycyclin, Minocyclin, Imipenem und Linezolid weisen alle als wahrscheinlichste UAW gastrointestinale Beschwerden auf (11).

Limitationen: Eine Schwierigkeit dieser Studie war es, eine ausreichend große Stichprobe zu generieren. Obwohl wir Patienten aus 6 süddeutschen CF-Zentren einschlossen, erreichten wir lediglich eine überschaubare Anzahl an Patienten. Aufgrund der geringen Fallzahl waren häufig Tendenzen, aber keine signifikanten Unterschiede zu beschreiben. Die Kontrollpatienten konnten in seltenen Fällen nur mit zufriedenstellender und nicht exakter Übereinstimmung ausgewählt werden, sodass auch hier ein Bias zu erwarten war. Zudem hatte jede der 6 Ambulanzen ihre individuelle Organisationsstruktur sowie teilweise unterschiedliche Vorgehensweisen, sodass in der Auswertung versucht werden musste, diese zu vereinheitlichen. Letztlich waren aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht bei jedem Patienten alle Parameter vorhanden oder es mussten größere zeitliche Abstände akzeptiert werden.

Ausblick: Atypische Mykobakterien gewinnen unter CF-Patienten zunehmend an Bedeutung (5, 20, 35). Aufgrund der bereits vorgeschädigten Lungenstruktur sind durch NTM verursachte Veränderungen in der Bildgebung nur schwer von denen der Grunderkrankung abzugrenzen (11). Noduläre Veränderungen können auf atypische Mykobakterien hinweisen, zudem stellen pathologisch vergrößerte Lymphknoten ein mögliches Frühzeichen einer NTM-Erkrankung dar. Da atypische Mykobakterien die Lungenfunktion maßgeblich verschlechtern, ist eine leitlinienkonforme Behandlung der NTM-PD bei CF-Patienten zwingend erforderlich, denn nur hierdurch können akzeptable Konversionsraten erreicht werden. Eine leitliniengerechte Therapie gestaltet sich oftmals aufgrund Resistenzen und oder Nebenwirkungen herausfordernd, sodass weitere Studien zur Therapie von NTM-Erkrankungen insbesondere bei CF-Patienten notwendig erscheinen.

5 Zusammenfassung

Einleitung:

Atypische Mykobakterien sind ubiquitär vorkommend. Aufgrund der steigenden Lebenserwartung von CF-Patienten, die häufig mit einer Vielzahl struktureller Lungenveränderungen einhergeht, gewinnen NTM-Infektionen in diesem Patientenspektrum zunehmend an Bedeutung. Ziel dieser Arbeit ist es, durch Vergleiche der Krankheitsverläufe von CF-Patienten mit und ohne NTM-Infektion prädisponierende Faktoren zu identifizieren. Der Einfluss von NTM auf die Lungenfunktion sowie radiologische Veränderungen durch NTM sollen erkannt und die Therapieeffektivität evaluiert werden.

Methoden:

Unter Beachtung der Zuordnungskriterien (Alter, Geschlecht, Lungenfunktion, Pseudomonas aeruginosa-Besiedlung) wurden 47 NTM positiven CF-Patienten aus 6 süddeutschen CF-Ambulanzen Kontrollpatienten zugeordnet. Für das Gesamtkollektiv wurden die Parameter CFTR-Mutation, Leitkeime, Klinikaufenthalte, i.v. Antibiosen, Screening-Untersuchungen, sowie ABPA und CFRD erhoben. Weitergehend wurde der Verlauf von Lungenfunktionen, BMI und Vitamin D-Werten sowie radiologische Veränderungen beschrieben. Für NTM-positive Patienten wurden darüber hinaus folgende Parameter erfasst: NTM-Unterart, Resistenzspektrum, Anzahl positiver Sputumproben, antibiotische Therapie und deren UAW, Behandlungsbeginn, Behandlungsdauer sowie gegebenenfalls die Dauer bis zur Konversion.

Ergebnisse:

Die NTM- und Kontrollgruppe unterschied sich nicht bezüglich Mutationsstatus, Leitkeimen, ambulanter und stationärer Klinikaufenthalte, i.v. Antibiosen, CFRD, ABPA, BMI sowie Vitamin D-Wert. Radiologische Veränderungen, die häufiger in der NTM-Gruppe auftraten, waren im Jahr vor NTM-Nachweis vergrößerte Lymphknoten ($p = 0,044$), zum Zeitpunkt des NTM-Nachweises und am Ende der Datenerhebung Nodi / Noduli ($p = 0,023$ und $p = 0,020$).

Die Lungenfunktion der NTM-Patienten wurde signifikant von der Zeit beeinflusst ($p = 0,002$), in der Kontrollgruppe dagegen verschlechterte sich diese im Verlauf nicht. In der NTM-Gruppe betrug die Lungenfunktion zu Beobachtungsbeginn 68,4% und verschlechterte bis zum Ende der Datenerhebung bei NTM-Patienten ohne Sputumkonversion auf 60,2%, bei Patienten mit Konversion lediglich auf 67,2%.

In der NTM-Gruppe wurde bei 52% die Unterart MAC, bei 46% die Unterart MABSC und bei 2% *M. chelonae* nachgewiesen. MAC wies Resistenzen allein gegen die Antibiotika Moxifloxacin und Linezolid auf, MABSC dagegen zeigte sich resistent gegen die Mehrzahl der Antibiotika. 52% der NTM-Patienten wurden aufgrund ihrer Infektion behandelt. Die Therapiedauer unterschied sich signifikant zwischen MAC- und MABSC-Patienten, sie betrug für MAC-Patienten 14 Monate, für MABSC-Patienten hingegen 18 Monate ($p = 0,003$). UAW unter Therapie traten bei einem Drittel der NTM-Patienten auf, am häufigsten gastro-intestinale Beschwerden. Die Behandlung der MAC-Patienten folgte weitgehend den Empfehlungen der Leitlinien, wohingegen bei der MABSC-Therapie häufig Abweichungen beobachtet wurden. Eine Sputumkonversion konnte häufiger bei MAC- als bei MABSC-Patienten erreicht werden (76,9% vs. 47,8%; $p = 0,035$).

Diskussion und Schlussfolgerung:

Das Spektrum der CF-relevanten Erreger hat sich um eine neue Gruppe, die atypischen Mykobakterien, erweitert. Atypische Mykobakterien verschlechtern die Lungenfunktion der CF-Patienten maßgeblich, daher ist eine Behandlung der NTM-PD bei CF-Patienten zwingend erforderlich. Eine leitliniengerechte Therapie gestaltet sich oftmals aufgrund Resistenzen und oder Nebenwirkungen herausfordernd, sodass prospektive Studien zur Therapie von NTM-Erkrankungen insbesondere bei CF-Patienten notwendig erscheinen.

6 Literaturverzeichnis

1. Wassilew N, Hoffmann H, Andrejak C, Lange C. Pulmonary Disease Caused by Non-Tuberculous Mycobacteria. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2016;91(5):p.386-402.
2. Stout JE, Koh W-J, Yew WW. Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria. *Int J Infect Dis*. 2016;45:p.123-34.
3. Falkinham III JO. Nontuberculous mycobacteria from household plumbing of patients with nontuberculous mycobacteria disease. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(3):p.419.
4. Prevots DR, Adjemian J, Fernandez AG, Knowles MR, Olivier KN. Environmental risks for nontuberculous mycobacteria. Individual exposures and climatic factors in the cystic fibrosis population. *Annals of the American Thoracic Society*. 2014;11(7):p.1032-8.
5. Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin Chest Med*. 2015;36(1):p.13-34.
6. Floto RA, Olivier KN, Saiman L, Daley CL, Herrmann J-L, Nick JA, et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. *Thorax*. 2016;71(Suppl 1):p.i1-i22.
7. Kapnadak SG, Hisert KB, Pottinger PS, Limaye AP, Aitken ML. Infection control strategies that successfully controlled an outbreak of *Mycobacterium abscessus* at a cystic fibrosis center. *Am J Infect Control*. 2016;44(2):p.154-9.
8. Bange F-C, Brown BA, Smaczny C, Wallace Jr RJ, Böttger EC. Lack of transmission of *Mycobacterium abscessus* among patients with cystic fibrosis attending a single clinic. *Clin Infect Dis*. 2001;32(11):p.1648-50.
9. Wallace Jr RJ, Brown BA, Griffith DE. Nosocomial outbreaks/pseudo outbreaks caused by nontuberculous mycobacteria. *Annu Rev Microbiol*. 1998;52(1):p.453-90.
10. Koh W-J. Nontuberculous Mycobacteria-Overview. *Microbiol Spectr*. 2017;5(1).
11. 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):p.367-416.
12. Tortoli E, Kohl TA, Brown-Elliott BA, Trovato A, Leão SC, Garcia MJ, et al. Emended description of *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* and *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* and designation of *Mycobacterium abscessus* subsp. *massiliense* comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2016;66(11):p.4471-9.
13. Hoefsloot W, Van Ingen J, Andrejak C, Ängeby K, Bauriaud R, Bemer P, et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *The European respiratory journal*. 2013;42(6):p.1604-13.
14. Ringshausen FC, Wagner D, de Roux A, Diel R, Hohmann D, Hickstein L, et al. Prevalence of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease, Germany, 2009–2014. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(6):p.1102.

15. Adjemian J, Olivier KN, Prevots DR. Nontuberculous mycobacteria among patients with cystic fibrosis in the United States. Screening practices and environmental risk. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(5):p.581-6.
16. Esther Jr CR, Esserman DA, Gilligan P, Kerr A, Noone PG. Chronic *Mycobacterium abscessus* infection and lung function decline in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2010;9(2):p.117-23.
17. Olivier KN, Weber DJ, Wallace Jr RJ, Faiz AR, Lee J-H, Zhang Y, et al. Nontuberculous mycobacteria: I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(6):p.828-34.
18. Qvist T, Gilljam M, Jönsson B, Taylor-Robinson D, Jensen-Fangel S, Wang M, et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria among patients with cystic fibrosis in Scandinavia. *J Cyst Fibros*. 2015;14(1):p.46-52.
19. Roux A-L, Catherinot E, Ripoll F, Soismier N, Macheras E, Ravilly S, et al. Multicenter study of prevalence of nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis in France. *J Clin Microbiol*. 2009;47(12):p.4124-8.
20. Cavalli Z, Reynaud Q, Bricca R, Nove-Josserand R, Durupt S, Reix P, et al. High incidence of non-tuberculous mycobacteria-positive cultures among adolescent with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017;16(5):p.579-84.
21. Olivier KN, Weber DJ, Lee J-H, Handler A, Tudor G, Molina PL, et al. Nontuberculous mycobacteria: II: nested-cohort study of impact on cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(6):p.835-40.
22. Viviani L, Harrison MJ, Zolin A, Haworth CS, Floto RA. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria (NTM) amongst individuals with cystic fibrosis (CF). *J Cyst Fibros*. 2016;15(5):p.619-23.
23. Corbett EL, Churchyard GJ, Clayton T, Herselman P, Williams B, Hayes R, et al. Risk factors for pulmonary mycobacterial disease in South African gold miners: a case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):p.94-9.
24. Thomson RM, Armstrong JG, Looke DF. Gastroesophageal reflux disease, acid suppression, and *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Chest*. 2007;131(4):p.1166-72.
25. Lake MA, Ambrose LR, Lipman MC, Lowe DM. "Why me, why now?" Using clinical immunology and epidemiology to explain who gets nontuberculous mycobacterial infection. *BMC Med*. 2016;14(1):p.54.
26. Kim RD, Greenberg DE, Ehrmantraut ME, Guide SV, Ding L, Shea Y, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease: prospective study of a distinct preexisting syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(10):p.1066-74.
27. Reich JM, Johnson RE. *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease Presenting as an Isolated Lingular or Middle Lobe Pattern: The Lady Windermere Syndrome. *Chest*. 1992;101(6):1605-9.
28. Coolen N, Morand P, Martin C, Hubert D, Kanaan R, Chapron J, et al. Reduced risk of nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis adults receiving long-term azithromycin. *J Cyst Fibros*. 2015;14(5):p.594-9.

29. Bar-On O, Mussaffi H, Mei-Zahav M, Prais D, Steuer G, Stafler P, et al. Increasing nontuberculous mycobacteria infection in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2015;14(1):p.53-62.
30. Campos-Herrero MI, Chamizo FJ, Caminero JA, Gilarranz R, Cabrera G, Cuyás J. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis patients on the Island of Gran Canaria. A population study. *J Infect Chemother*. 2016;22(8):p.526-31.
31. Mussaffi H, Rivlin J, Shalit I, Ephros M, Blau H. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis associated with allergic bronchopulmonary aspergillosis and steroid therapy. *The European respiratory journal*. 2005;25(2):p.324-8.
32. Renna M, Schaffner C, Brown K, Shang S, Tamayo MH, Hegyi K, et al. Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fibrosis patients to mycobacterial infection. *J Clin Invest*. 2011;121(9):p.3554-63.
33. Kwak N, Lee CH, Lee H-J, Kang YA, Lee JH, Han SK, et al. Non-tuberculous mycobacterial lung disease: diagnosis based on computed tomography of the chest. *Eur Radiol*. 2016;26(12):p.4449-56.
34. Lam DL, Kapnadak SG, Godwin JD, Kicska GA, Aitken ML, Pipavath SN. Radiologic computed tomography features of *Mycobacterium abscessus* in cystic fibrosis. *Clin Respir J*. 2018;12(2):p.459-66.
35. Qvist T, Taylor-Robinson D, Waldmann E, Olesen HV, Hansen CR, Mathiesen IH, et al. Comparing the harmful effects of nontuberculous mycobacteria and Gram negative bacteria on lung function in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2016;15(3):p.380-5.
36. Nash KA, Brown-Elliott BA, Wallace RJ. A novel gene, erm (41), confers inducible macrolide resistance to clinical isolates of *Mycobacterium abscessus* but is absent from *Mycobacterium chelonae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(4):p.1367-76.
37. Field SK, Fisher D, Cowie RL. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in patients without HIV infection. *Chest*. 2004;126(2):p.566-81.
38. Koh W-J, Jeong B-H, Kim S-Y, Jeon K, Park KU, Jhun BW, et al. Mycobacterial characteristics and treatment outcomes in *Mycobacterium abscessus* lung disease. *Clin Infect Dis*. 2016:ciw724.
39. Wallace Jr RJ, Dukart G, Brown-Elliott BA, Griffith DE, Scerpella EG, Marshall B. Clinical experience in 52 patients with tigecycline-containing regimens for salvage treatment of *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium chelonae* infections. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2014;69(7):p.1945-53.
40. Xu H-B, Jiang R-H, Li L. Treatment outcomes for *Mycobacterium avium* complex: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(3):p.347-58.
41. Jordan CL, Noah TL, Henry MM. Therapeutic challenges posed by critical drug–drug interactions in cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 2016;51(S44):S61-S70.
42. Hill D, Rose B, Pajkos A, Robinson M, Bye P, Bell S, et al. Antibiotic Susceptibilities of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Derived from Patients with Cystic Fibrosis under Aerobic, Anaerobic, and Biofilm Conditions. *J Clin Microbiol*. 2005;43(10):p.5085-90.

43. Rey E, Tréluyer J-M, Pons G. Drug Disposition in Cystic Fibrosis. *Clin Pharmacokinet.* 1998;35(4):p.313-29.
44. Chalermkulrat W, Sood N, Neuringer IP, Hecker TM, Chang L, Rivera MP, et al. Non-tuberculous mycobacteria in end stage cystic fibrosis: implications for lung transplantation. *Thorax.* 2006;61(6):p.507-13.
45. Smibert O, Snell GI, Bills H, Westall GP, Morrissey CO. Mycobacterium abscessus Complex - a Particular Challenge in the Setting of Lung Transplantation. Expert review of anti-infective therapy. 2016;14(3):p.325-33.
46. Nährlich LH, Burkhart M. Deutsches Mukoviszidose-Register Berichtsband 2017 Mukoviszidose e.V.2018 [updated 16.07.2019. Available from: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband_2017.pdf.
47. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(8):p.918-51.
48. Razvi S, Quittell L, Sewall A, Quinton H, Marshall B, Saiman L. Respiratory Microbiology of Patients With Cystic Fibrosis in the United States, 1995 to 2005. *Chest.* 2009;136(6):p.1554-60.
49. Valenza G, Tappe D, Turnwald D, Frosch M, König C, Hebestreit H, et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility of microorganisms isolated from sputa of patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2008;7(2):p.123-7.
50. Goss CH, Muhlebach MS. Review: Staphylococcus aureus and MRSA in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2011;10(5):p.298-306.
51. Levy I, Grisaru-Soen G, Lerner-Geva L, Kerem E, Blau H, Bentur L, et al. Multicenter cross-sectional study of nontuberculous mycobacterial infections among cystic fibrosis patients, Israel. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(3):p.378.
52. Goss C, Mayer-Hamblett N, Aitken M, Rubenfeld G, Ramsey B. Association between *Stenotrophomonas maltophilia* and lung function in cystic fibrosis. *Thorax.* 2004;59(11):p.955-9.
53. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care.* 2009;32(9):p.1626-31.
54. Torrens J, Dawkins P, Conway S, Moya E. Non-tuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. *Thorax.* 1998;53(3):p.182-5.
55. Maturu V, Agarwal R. Prevalence of Aspergillus sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(12):p.1765-78.
56. Knutsen, Mueller, Levine, Chouhan, Hutcheson, Slavin. Aspergillus CD4 + TH2-like T-cell lines in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;94(2, Part 1):p.215-21.
57. Skov M, Poulsen LK, Koch C. Increased antigen-specific Th-2 response in allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 1999;27(2):p.74-9.

58. Boehm U, Klamp T, Groot M, Howard J. Cellular responses to interferon- γ . *Annu Rev Immunol.* 1997;15(1):p.749-95.
59. Murray HW. Interferon-gamma and host antimicrobial defense: Current and future clinical applications. *Am J Med.* 1994;97(5):p.459-67.
60. Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, Foweraker J, Havermans T, et al. European cystic fibrosis society standards of care: framework for the cystic fibrosis centre. *J Cyst Fibros.* 2014;13:p.S3-S22.
61. Hall WB, Sparks AA, Aris RM. Vitamin D deficiency in cystic fibrosis. *Int J Endocrinol.* 2010;2010.
62. Eklund D, Persson HL, Larsson M, Welin A, Idh J, Paues J, et al. Vitamin D enhances IL-1 β secretion and restricts growth of *Mycobacterium tuberculosis* in macrophages from TB patients. *Int J Mycobacteriol.* 2013;2(1):p.18-25.
63. Chung MJ, Lee KS, Koh W-J, Lee JH, Kim TS, Kwon OJ, et al. Thin-section CT findings of nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases: comparison between *Mycobacterium avium-intracellulare* complex and *Mycobacterium abscessus* infection. *J Korean Med Sci.* 2005;20(5):p.777-83.
64. Kim JS, Tanaka N, Newell JD, DeGroot MA, Fulton K, Huitt G, et al. Nontuberculous Mycobacterial Infection: CT Scan Findings, Genotype, and Treatment Responsiveness. *Chest.* 2005;128(6):p.3863-9.
65. Koh W-J, Kwon OJ, Jeon K, Kim TS, Lee KS, Park YK, et al. Clinical significance of nontuberculous mycobacteria isolated from respiratory specimens in Korea. *Chest.* 2006;129(2):p.341-8.
66. Skolnik K, Kirkpatrick G, Quon BS. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2016;8(4):p.259-74.
67. Nessar R, Cambau E, Reyrat JM, Murray A, Gicquel B. *Mycobacterium abscessus*: a new antibiotic nightmare. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2012;67(4):p.810-8.
68. Sanguinetti M, Ardito F, Fiscarelli E, La Sorda M, D'Argenio P, Ricciotti G, et al. Fatal pulmonary infection due to multidrug-resistant *Mycobacterium abscessus* in a patient with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol.* 2001;39(2):p.816-9.
69. Yang S-C, Hsueh P-R, Lai H-C, Teng L-J, Huang L-M, Chen J-M, et al. High prevalence of antimicrobial resistance in rapidly growing mycobacteria in Taiwan. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(6):p.1958-62.
70. Park S, Kim S, Park EM, Kim H, Kwon OJ, Chang CL, et al. In vitro antimicrobial susceptibility of *Mycobacterium abscessus* in Korea. *J Korean Med Sci.* 2008;23(1):p.49-52.
71. Lee SM, Jeong J, Park YK, Bai G-H, Lee EY, Lee MK, et al. Evaluation of the broth microdilution method using 2, 3-diphenyl-5-thienyl-(2)-tetrazolium chloride for rapidly growing mycobacteria susceptibility testing. *J Korean Med Sci.* 2007;22(5):p.784-90.
72. Kobashi Y, Abe M, Mouri K, Obase Y, Kato S, Oka M. Relationship between clinical efficacy for pulmonary MAC and drug-sensitivity test for isolated MAC in a recent 6-year period. *J Infect Chemother.* 2012;18(4):p.436-43.

73. van Ingen J, Boeree MJ, van Soolingen D, Mouton JW. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. *Drug Resist Updat*. 2012;15(3):p.149-61.
74. Ito Y, Hirai T, Maekawa K, Fujita K, Imai S, Tatsumi S, et al. Predictors of 5-year mortality in pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* complex disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(3):p.408-14.
75. Griffith DE, Brown BA, Girard WM, Griffith BE, Couch LA, Wallace Jr RJ. Azithromycin-containing regimens for treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Clin Infect Dis*. 2001;32(11):p.1547-53.
76. Jeon K, Kwon OJ, Lee NY, Kim B-J, Kook Y-H, Lee S-H, et al. Antibiotic treatment of *Mycobacterium abscessus* lung disease: a retrospective analysis of 65 patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(9):p.896-902.
77. Park J, Cho J, Lee C-H, Han SK, Yim J-J. Progression and treatment outcomes of lung disease caused by *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense*. *Clin Infect Dis*. 2016:ciw723.
78. Tanaka E, Kimoto T, Tsuyuguchi K, Watanabe I, Matsumoto H, Niimi A, et al. Effect of clarithromycin regimen for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(3):p.866-72.
79. Kobashi Y, Matsushima T. The Effect of Combined Therapy According to the Guidelines for the Treatment of *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease. *Intern Med*. 2003;42(8):p.670-5.
80. Novosad SA, Beekmann SE, Polgreen PM, Mackey K, Winthrop KL. Treatment of *Mycobacterium abscessus* infection. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(3):p.511.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie und Pneumologie des Katharinenhospital, Klinikum Stuttgart unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfram G. Zoller durchgeführt. Die Zweitbetreuung erfolgte durch Herrn PD Dr. Hetzel des Universitätsklinikums Tübingen.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfram G. Zoller (Ärztlicher Direktor) und Frau Dr. Winiarska-Kiefer (Oberärztin Pneumologie).

Die Daten sämtlicher Patienten wurden durch mich mittels klinikinterner Datenbanken erfasst und vollständig durch mich ausgewertet.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung des Institutes für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie vollständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 20.03.2020

8 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfram Zoller für die Möglichkeit der Promotionsarbeit und die herausragende Betreuung bedanken.

Ein weiterer Dank gebührt Herrn Dr. Hetzel für die Zweitbetreuung und die guten Ratschläge während der Promotionszeit.

Ebenso dankbar bin ich Frau Dr. Winiarska-Kiefer. Die fachlich fundierte und gleichzeitig sehr verständnisvolle Betreuung während der gesamten Promotionszeit war mir stets eine große Hilfe.

Vielen Dank an Frau Prof. Wilkens, Frau Dr. Wege, Frau Dr. Nährig, Frau Dr. Smaczny, Frau Dr. Graepler-Mainka und Herrn Dr. Hector für die unkomplizierte und kooperative Zusammenarbeit in den jeweiligen CF-Ambulanzen.

Mein Dank gilt auch dem Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen, insbesondere möchte ich mich für die gute Beratung durch Frau Rösel bedanken.

Große Hilfestellung habe ich stets durch meinen Freund und meine Familie erhalten, die mich zu jeder Zeit bestmöglich unterstützt haben.