

Candida-Pneumonie: Ein harmloser Zuschauer oder ein leiser Mörder?

Durga Shankar Meena Deepak Kumar

Abteilung für Innere Medizin, All India Institute of Medical Sciences, Jodhpur, Indien

Highlights der Studie

- Die Existenz der *Candida*-Pneumonie ist aufgrund ihrer Seltenheit und der Schwierigkeit der Diagnose ein Streitpunkt.
- Aufgrund der häufigen *Candida*-Besiedlung der Atemwege ist die Entscheidung, eine antimykotische Therapie zu beginnen, immer eine große Herausforderung.
- Synergien zwischen *Candida* und Bakterien können die zugrunde liegende Krankheit verstärken; eine antimykotische Therapie kann in solchen Fällen das Ergebnis verbessern.

Schlüsselwörter

Candida · Besiedlung · Pneumonie · Antimykotische Therapie · Beta-D-Glucan

Zusammenfassung

Die invasive Candidose tritt vor allem bei immungeschwächten Patienten auf und ist mit einer hohen Mortalität verbunden. Das klinische Spektrum der invasiven Candidose umfasst die Candidämie und die disseminierte Infektion (intraabdominaler Abszess, Osteomyelitis, Endophthalmitis und *Candida*-Meningitis). Die Existenz der *Candida*-Pneumonie wurde im Laufe der Jahre aufgrund ihrer Seltenheit und der häufigen Besiedlung stark diskutiert. Der Nachweis von *Candida*-Spezies durch eine Lungenbiopsie zusammen mit Evidenz für eine Entzündung ist die einzige Möglichkeit, dieses Krankheitsbild zu bestätigen. Die Interpretation von *Candida* in Proben der Atemwege und die Entscheidung, eine antimykotische Therapie einzuleiten, ist aufgrund des Mangels an klinischer Evidenz umstritten. In diesem Kurzüberblick werden die derzeit verfügbaren klinischen Daten aus der Literatur zur *Candida*-Pneumonie und die zukünftigen Perspektiven hinsichtlich der Notwendigkeit einer antimykotischen Therapie bei solchen Patienten behandelt.

© 2021 Der/die Autor(en).

Published by S. Karger AG, Basel

Einleitung

Die Inzidenz von Pilzpneumonien steigt mit dem zunehmenden Einsatz von Immunsuppressiva, der versehentlichen Einnahme von antimikrobiellen Mitteln, neueren Diagnosemethoden und der höheren Überlebensrate von Patienten mit Immundefizienz [1]. Die häufigsten Organismen, die eine Pilzpneumonie verursachen, sind *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Mucor* und *Pneumocystis jirovecii* [2, 3]. Obwohl sie mehr als zwei Drittel aller Pilzinfektionen ausmacht, tritt eine invasive Candidose nur selten als *Candida*-Pneumonie auf. Invasive Candidose ist definiert als das Vorhandensein von *Candida* im Blut (Candidämie) oder von tiefsitzenden *Candida*-Infektionen wie intraabdominalem Abszess, Osteomyelitis oder Nierenabszess [4]. Das Vorhandensein von *Candida*, die aus Proben der Atemwege isoliert wurden, wird in der Regel als Besiedlung bewertet. Die Diagnose einer *Candida*-Pneumonie ist aufgrund der unspezifischen klinischen und radiologischen Merkmale und des Fehlens spezifischer Biomarker schwierig, sodass zur Bestätigung der Diagnose ein histopathologischer Nachweis des Organismus erforderlich ist. Die Seltenheit der *Candida*-Pneumonie macht die Existenz dieses Krankheitsbildes immer wieder zu einem Streitpunkt. In dieser Übersichtsarbeit beleuchten wir die aktuellen Evidenzdaten zur *Candida*-Pneumonie und diskutieren die Vor- und Nachteile einer antimykotischen Therapie.

Epidemiologie der *Candida*-Pneumonie

Candida gilt als Teil der normalen Mikroflora der Haut, der Mundhöhle, der Magen-Darm-Schleimhaut, der Atemwege und des Urogenitaltrakts [5]. Derzeit gibt es keine Methoden, die zwischen Kommensalismus, Besiedlung und Infektion mit *Candida*-Spezies unterscheiden können. Bei immungeschwächten Patienten wird *Candida* häufig aus Proben der Atemwege (Sputum oder bronchoalveolärer Lavage (BAL)) isoliert, was jedoch mit großer Vorsicht interpretiert werden muss. Klinische Daten zur Diagnose einer *Candida*-Pneumonie sind weitgehend anekdotisch, wobei die meisten Studien auf Autopsiebefunden beruhen. Die tatsächliche Inzidenz der *Candida*-Pneumonie liegt zwischen 0,23% und 0,4% [6, 7]. Diese Studien wurden jedoch an Hochrisikogruppen (Patienten mit hämatologischen Malignomen und schwerer Neutropenie) durchgeführt, was möglicherweise eine Auswahlverzerrung darstellt. Die tatsächliche Inzidenz ist möglicherweise viel geringer als die gemeldete, was die Existenz dieses Krankheitsbildes noch umstrittener macht. Eine Studie von Schnabel et al. [8] beleuchtete dieses Thema mit dem Versuch, die Inzidenz von *Candida*-Pneumonien bei kritisch kranken Patienten zu identifizieren. Sie analysierten 701 BAL-Proben und beschrieben *Candida* als Ätiologie der Pneumonie bei nur 5 Patienten (0,7%). Von diesen 5 Patienten war nur einer immunkompetent. In einer anderen prospektiven Studie wurde die tatsächliche Inzidenz der *Candida*-Pneumonie bei nicht-neutropenischen kritisch kranken Patienten mit 8% beschrieben [9], obwohl die *Candida*-Isolierung aus der Biopsieprobe in diesem Bericht 40% betrug. Die Existenz einer *Candida*-Pneumonie wird auch von Meersseman et al. [10] diskutiert, die keinen einzigen nachgewiesenen Fall bei Patienten mit dem Nachweis von *Candida* in der Histopathologie identifiziert haben. Trotz der hohen Inzidenz der *Candida*-Isolierung (40–56%) in Proben der Atemwege (BAL und Sputum) in allen oben genannten Studien gilt eine echte *Candida*-Pneumonie weiterhin als seltenes Krankheitsbild [8–10].

Pathophysiologie, klinische Präsentation und Diagnose

Die Besiedlung des Epithels der Atemwege durch *Candida*-Spezies ist eine Voraussetzung für invasive Infektionen. Die wichtigsten Risikofaktoren für eine invasive Candidose sind ein immungeschwächter Wirt, die wiederholte Einnahme eines Breitspektrumantibiotikums, eine schwere Neutropenie, eine chemotherapiebedingte Mukositis und ein verlängerter Krankenhausaufenthalt [11, 12]. Darüber hinaus gibt es mehrere andere intrinsische Faktoren wie die Freisetzung hydrolytischer Enzyme und die Fähigkeit, von der Hefeform in Hyphen überzugehen, die eine virulentere Form darstellen und invasive Krankheiten verursachen. Hämatogene Ausbreitung und Mikroaspiration von oropharyngealem und Mageninhalt sind die Hauptauslöser für die Infiltration der Lunge mit *Candida*. Die gleichzeitige ösophageale Candidose und die Besiedlung der oberen Atemwege wurden häufig bei Patienten mit pulmonaler Candidose festgestellt. Die klinische Darstellung ist vielfältig und unspezifisch, da viele

Patienten mit tiefer Neutropenie nur Fieber als präsentierendes Symptom haben. Auch die radiologischen Befunde sind unspezifisch, was die Diagnose noch schwieriger macht. Bronchopneumonie, knötchenförmige Trübungen, Lungenabszesse und kavitäre Läsionen werden als Röntgenbefund von Fällen beschrieben [13–15]. Im CT-Thorax ist der häufigste Befund das Vorhandensein von Knötchen. Fälle mit gleichzeitigem Vorhandensein von *Candida* im Blutkreislauf (Candidämie) oder Evidenz für eine disseminierte Candidose können durch Isolierung des Organismus aus einer Blut- oder Gewebeprobe identifiziert werden. Es ist jedoch schwierig, einen ursächlichen Zusammenhang zwischen *Candida* und Atemwegserkrankungen herzustellen, selbst wenn *Candida* spp. erfolgreich aus Proben der Atemwege isoliert wurde. Derzeit gibt es keine kultur- oder molekularbasierte Diagnose zur Unterscheidung zwischen einer Besiedlung und einer invasiven Candidose. Von der Isolierung von *Candida* aus Sputumproben sollte abgeraten werden, da dies immer auf eine Kontamination hinweist. Die Rolle eines serologischen Tests wie Beta-D-Glucan (BDG) bei invasiver Candidiasis wurde von Su et al. analysiert. [16]. Ihrem Bericht zufolge waren endotracheale Aspirationen und BAL-BDG im Vergleich zu Serum-BDG bessere Prädiktoren für eine vermutete pulmonale Candidose. Die Messung von BDG im Serum hat keinen Wert für die Vorhersage pulmonaler *Candida*-Infektionen, insbesondere wenn keine gleichzeitige Candidämie vorliegt. BDG kann jedoch auch bei anderen Pilzinfektionen (*Aspergillus* und *P. jirovecii*) positiv sein, was ein limitierender Faktor bei der Bestätigung der Diagnose sein könnte. Daher ist eine BDG-Positivität der BAL ohne Isolierung von *Candida* in einer Probe der Atemwege nicht von großer Bedeutung. Wir empfehlen die kombinierte Verwendung von BAL-BDG und die Isolierung von *Candida* aus Proben der Atemwege (BAL/Trachealaspirat) für die Diagnose einer *Candida*-Pneumonie, insbesondere in Fällen, in denen eine histopathologische Untersuchung nicht möglich ist. Darüber hinaus sollte der oben genannte Ansatz in Fällen mit einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit einer pulmonalen Candidose erstrebenswert sein. Zur Validierung dieses Ansatzes sind weitere prospektive Studien in großem Maßstab erforderlich. Die Keimbahnantigen-, Mannan-Antigen-/Antikörper-Nachweis- und PCR-Methoden sind für den Nachweis von *Candida*-Pneumonie nicht validiert worden. Die einzige Methode zur Bestätigung der Diagnose ist die Entnahme einer Lungenbiopsie und der Nachweis von Hefepilzen oder Hyphen zusammen mit Entzündungszellen, was bei schwerkranken Patienten manchmal nicht durchführbar ist.

Wann sollte eine *Candida*-Pneumonie behandelt werden?

Die Therapie der *Candida*-Pneumonie ist aufgrund der Seltenheit der Krankheit und der Schwierigkeit der Diagnose weitgehend umstritten, da es keine praktischen Leitlinien gibt. Die Isolierung von *Candida*-Spezies wird von Klinikern unterschiedlich interpretiert, wobei es sich um Kontamination, Kommensalismus, Besiedlung oder invasive Krankheit handeln kann. Die Entscheidung über eine antimykotische Therapie bei solchen Patienten

Table 1. Interaktion zwischen *Candida*-Spezies und Bakterien und ihre Auswirkungen auf den Verlauf von Atemwegsinfektionen

1. Verstärkte Adhäsion von *Candida* an das Epithel der Atemwege in Gegenwart von Bakterien
2. Bildung eines Biofilms aus verschiedenen Arten (z.B. *Candida albicans* mit *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus*)
3. Verzögerte Beseitigung von GNB durch Verstärkung der Antibiotikaresistenz bei *Candida*-Besiedlung
4. Fördert den Übergang von der Hefeform zur Hyphenform und verstärkt die Invasion des respiratorischen Epithels
5. *Candida albicans* steigert die Virulenz von GNB mit Hilfe von Quorum-Sensing-Molekülen wie Farnesol
6. Entzündungsreaktion (erhöhte Interleukine und Interferon gamma), die durch die *Candida*-Besiedlung hervorgerufen wird und

GNB weniger anfällig für die Phagozytose durch Alveolarmakrophagen macht.

bleibt daher umstritten. Zunehmende Arzneimittelresistenz (vor allem bei *Candida krusei* und *Candida auris*), unerwünschte Wirkungen und Behandlungskosten sind die Hauptprobleme bei einer unbeabsichtigten antimykotischen Therapie.

In Fällen mit einer durch Biopsie nachgewiesenen Candidose ist die Entscheidung einfach. Echinocandine sind das bevorzugte Medikament bei invasiver Candidiasis [4]. Allerdings kann der schlechte klinische Zustand der Patienten in den meisten Fällen eine histologische Diagnose ausschließen. Die Einleitung einer Therapie aufgrund eines positiven BAL-Befundes wird aufgrund der schlechten Korrelation zwischen BAL-Befunden und Biopsie nicht empfohlen [17]. In einer Studie von Wood et al. [17] wurde der positive und negative prädiktive Wert der BAL-Kultur mit 29% bzw. 89% beschrieben. Außerdem erhielten nur 2% der Patienten eine antimykotische Therapie, und keiner der Patienten entwickelte eine Candidämie, obwohl er keine antimykotische Behandlung erhielt. Auch die Mortalitätsrate war bei Patienten, die keine antimykotische Therapie erhielten, ähnlich hoch wie bei denen, die aufgrund der Isolierung von BAL-*Candida* behandelt wurden [17]. In einem anderen Bericht von Terraneo et al. [18] wird beschrieben, dass die Isolierung von *Candida* aus der Probe der Atemwege den anfänglichen Schweregrad der Erkrankung erhöhen kann, obwohl sich das Gesamtergebnis unabhängig von der antimykotischen Therapie nicht veränderte. Eine ähnliche Beobachtung wurde von Lindau et al. [19] gemacht, die zu dem Schluss kamen, dass die Therapie der *Candida*-Pneumonie das Ergebnis nicht verbessert. Eine weitere interessante Theorie war die Identifizierung von *Candida*-Spezies in einer Probe aus den Atemwegen und ihre Auswirkung auf das Ergebnis bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine Pneumonie. Barenfanger et al. [20] berichteten über die Vorteile einer Einschränkung der Identifizierung von *Candida*; durch diesen Ansatz konnten sie eine signifikante Verringerung der Mortalität, der Kosten, der Dauer des Krankenhausaufenthalts und der unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit einer antimykotischen Therapie nachweisen. Daher ist die Einleitung einer antimykotischen Therapie bei immunkompetenten Patienten nicht gerechtfertigt. Der Einsatz von Antimykotika bei immungeschwächten Patienten mit respiratorischen *Candida* ist allerdings nicht so eindeutig. Ob das Vorhandensein von *Candida* bei solchen Patienten ignoriert werden sollte, bleibt fraglich.

Es gibt Berichte über die Interaktion von *Candida*-Spezies und verschiedenen bakteriellen Organismen (insbesondere *Pseudo-*

monas- und *Staphylokokken*-Spezies), die auf der Intensivstation (beatmungsassoziierte Pneumonie) häufig vorkommen [21–23]. Der Nachweis von *Candida* im Rahmen einer beatmungsassoziierten Pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP) wurde als unabhängiger Prädiktor für einen Anstieg der Mortalität und der Dauer des Krankenhausaufenthalts ermittelt [21, 22]. In einem kürzlich erschienenen Bericht von Moss und Musher [24] wurde die Rolle von *Candida*-Spezies bei ambulant erworbener Pneumonie (community-acquired pneumonia, CAP) erläutert. Bei 6 von 154 konsekutiven CAP-Patienten wurde *Candida* aus hochwertigem Sputum isoliert. Alle Patienten hatten bakterielle Koinfektionen (*Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*). Drei Patienten hatten erhöhte BDG-Werte, und 1 Patient hatte eine Candidämie. Die klinische Verbesserung konnte jedoch nicht auf *Candida* zurückgeführt werden, da alle Patienten mit Antimykotika und Antibiotika behandelt wurden [24]. Roux et al. [21] berichteten über die synergistische Wirkung von *Candida albicans* und *Pseudomonas* bei Patienten mit Pneumonie, und bei Patienten mit *Candida*-Besiedlung war die Wahrscheinlichkeit einer VAP durch *Pseudomonas* größer. Die meisten der verfügbaren Daten sind retrospektiv und basieren auf Tiermodellen, die eine erhöhte Virulenz von *Pseudomonas*, *S. aureus* und *E. coli* bei Vorhandensein einer *Candida*-Besiedlung zeigten. Die Gültigkeit dieser Ergebnisse wurde von Kritikern angezweifelt, die behaupteten, dass das Vorhandensein von *Candida* in den Atemwegen nur ein Indikator für eine Lymphozytendysfunktion und eine schwere Immunschwäche ist [19, 25]. *Candida albicans* kann auch die Bildung von Biofilmen aus verschiedenen Spezies (zusammen mit *S. aureus*) fördern, was zu einer erhöhten antimikrobiellen Resistenz und Persistenz pathogener Bakterien in den Atemwegen führt [26]. Yu et al. [27] berichteten über die Wirkung einer antimykotischen Therapie auf die Senkung der Werte von Entzündungsmarkern (Interleukin-6, Tumornekrosefaktor- α und Interferon- γ) bei einer im Krankenhaus erworbenen bakteriellen Pneumonie (*Acinetobacter baumannii* und *P. aeruginosa*) mit *Candida*-Besiedlung. Außerdem berichteten sie über einen signifikanten Anstieg der CD4⁺-Lymphozyten nach einer antimykotischen Therapie [27]. Im Gegensatz dazu beschrieb ein Bericht von Ader et al. [28] die verringerte Epithelpermeabilität, die bakterielle Belastung (*Pseudomonas* spp.) und die Entzündung der Bronchiolen bei Mäusen mit vorbestehender *Candida-albicans*-Besiedlung. Interessanterweise wurde diese Auswirkung wieder aufgehoben, wenn ein Antimykotikum (Caspofungin)

hinzugefügt wurde [28]. Die Evidenz aus der Literatur über das Zusammenwirken von *Candida* und verschiedenen Bakterien ist in Tabelle 1 zusammengefasst. Die einzige randomisierte Studie wurde 2014 veröffentlicht (CANTREAT TRIAL), in der keine Rolle von Antimykotika bei der Senkung der Entzündungsmarker und der Verbesserung der angeborenen Immunität bei Patienten mit VAP mit *Candida*-Besiedlung festgestellt wurde [29].

Fazit

Aufgrund des Mangels an In-vivo-Daten und prospektiven und randomisierten Studien können die oben beschriebenen Ergebnisse nicht auf alle immungeschwächten Patienten mit einer *Candida*-Isolation extrapoliert werden. Die Entscheidung über den Beginn einer antimykotischen Behandlung sollte fallweise getroffen werden. Eine antimykotische Therapie kann bei Patienten mit Immunschwäche, die sich mit Antibiotika nicht bessern, mit positiven Biomarkern (BDG) und ohne alternative Ätiologie durchgeführt werden. Trotz der zahlreichen Daten aus Tiermodellen sind weitere klinische Evidenzen erforderlich; bis dahin bleibt die antimykotische Therapie der *Candida*-Pneumonie weiterhin umstritten.

Interessenskonflikte

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenskonflikte haben.

Finanzielle Quellen

Dieser Übersichtsartikel erhielt keine internen oder externen Finanzierung.

Beiträge der Autoren

D.S.M. trug zum Konzept und Design der Studie bei; D.S.M. und D.K. trugen zur Analyse der Daten und zum Verfassen des Manuskripts bei. Beide Autoren überarbeiteten das Manuskript kritisch, genehmigten die endgültige Version und erklären sich für alle Aspekte der Arbeit verantwortlich.

Lizenzangabe

Durga Shankar Meena, Deepak Kumar: *Candida* Pneumonia: An Innocent Bystander or a Silent Killer? *Med Princ Pract* 2022;31:98–102 (DOI: 10.1159/000520111). ©2021 Die Autoren (Übersetzung), lizenziert unter CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.de>).

Literatur

Die Literatur ist unter www.karger.com/Article/Fulltext/523979 abrufbar.