

Pilzpneumonien: Gibt's die?

Fungal Pneumonias: Do They Exist?

Autor

H. Hof

Institut

Labor Limbach, Heidelberg

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1344491>
 Pneumologie 2013; 67: 509–512
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Prof. Dr.med. Herbert Hof
 Labor Limbach
 Im Breitspiel 15
 69126 Heidelberg
herbert.hof@labor-limbach.de

Zusammenfassung

Als typische Opportunisten infizieren Pilze, z.B. *Pneumocystis jirovecii*, hauptsächlich abwehrgeschwächte Personen. Aber einige Pilze, wie z.B. *Coccidioides immitis* und *Cryptococcus neoformans*, bedrohen auch Abwehrtüchtige. Pilze werden in der deutschen Leitlinie zur ambulant erworbenen Pneumonie als mögliche Erreger gar nicht erwähnt. In der deutschen Leitlinie für nosokomiale Infektionen werden Pilze – aber auch nur wenige, nämlich *Aspergillus* und *Candida* – kurz gestreift. Zumindest aber bei schweren Verläufen von Pneumonien und besonders bei Patienten mit Komorbiditäten, die auf die übliche antibakterielle Therapie nicht ansprechen, muss man als Differenzialdiagnose an Pilze denken.

Einleitung

Im Grunde gibt es viele Pilze, die als Ursache einer Pneumonie in Frage kommen (☉ **Tab. 1**). Die meisten sind typische Opportunisten und infizieren hauptsächlich abwehrgeschwächte Personen; aber bis zu einem gewissen Grad sind im Prinzip auch sonst Gesunde durch einige Pilze bedroht. Solche Erreger von Pilzpneumonie können einerseits während einer Hospitalisation übertragen werden, z.B. *Aspergillus* spp. [1,2] oder *Pneumocystis jirovecii* [3,4]; die meisten Pilzpneumonien werden jedoch von nicht stationären Patienten erworben. Während einige Pilze, wie z.B. *Coccidioides immitis*, als exotische, importierte Erreger bei uns nur sporadisch auftreten [5], sind andere, wie z.B. *Pneumocystis jirovecii*, durchaus häufig zu finden [6]. Auch *Aspergillus fumigatus* wird zunehmend bei Patienten mit COPD als Erreger identifiziert [7]. Bei Patienten mit Mukoviszidose kann die Lunge darüber hinaus auch noch von vielen anderen Pilzen kolonisiert sein, wie etwa

Abstract

As typical opportunistic pathogens fungi, for example *Pneumocystis jirovecii*, infect predominantly immunocompromised hosts. There are, however, others, for example *Coccidioides immitis* and *Cryptococcus neoformans*, which endanger otherwise healthy people, too. Fungi are not mentioned as causative agents of pneumonias in the german guidelines for community acquired pneumonia. In the german guidelines for nosocomial pneumonia only very few, namely *Aspergillus* spp. and *Candida* spp., are shortly discussed. In case of severe courses of community-acquired pneumonias especially in patients with co-morbidities, which do not respond adequately to antibacterial therapy, fungi have to be included in the differential diagnostic considerations.

Geosmithia (*Rasamsonia*) *argillacea* und *Graphium* spp. [8], was zu entzündlichen pneumonischen Reaktionen führen kann.

Die Rolle von *Pneumocystis jirovecii*

Die Perzeption von *P. jirovecii*

In einer Umfrage des RKI unter Experten für Infektiologie in Deutschland über die Relevanz von Infektionserregern in Deutschland wurde kein einziger Pilz als Problemkeim in die Kategorie mit der höchsten Priorität eingestuft; *P. jirovecii* wurde sogar nur der Gruppe mit der niedrigsten Priorität zugeordnet [9]. In der S3-Leitlinie für ambulant erworbene Pneumonie [10] sowie in der S3-Leitlinie für nosokomiale Pneumonie [2] wurde *P. jirovecii* überhaupt nicht erwähnt.

Tab. 1 Einige Pilze, die als mögliche Ursache von pneumonischen Infiltraten beim sonst Gesunden bzw. bei Abwehrschwäche in Frage kommen.

Aspergillus fumigatus
Aspergillus spp. (z. B. A. terreus, A. flavus)
Blastomyces dermatitidis
Candida albicans (in einzelnen, besonderen Fällen)
Candida spp. (in einzelnen, besonderen Fällen)
Coccidioides immitis
Coccidioides posadasii
Cryptococcus neoformans (var. neoformans, var. gattii)
Fusarium spp.
Geosmithia (Rasamsonia) argillacea
Graphium spp. (Scedosporium spp. bzw. Pseudallescheria spp.)
Histoplasma capsulatum
Lichtheimia (früher Absidia) spp.
Mucor spp.
Paracoccidioides brasiliensis
Pneumocystis jirovecii
Rhizomucor spp.
Rhizopus spp.

Die tatsächliche Bedeutung von *P. jirovecii* als Erreger von Pneumonie

Dabei kommt diesem eigentümlichen Pilz, der am ehesten in die Gruppe der Hemiascomyzeten einzureihen ist [3,4], eine erhebliche Rolle als Erreger von Pneumonie zu, denn in einem Jahr wurden bei mehr als 400 Patienten der positive Nachweis allein von einer Gruppe von mikrobiologischen Labors aus verschiedenen Regionen Deutschlands erbracht [6]. Man kann somit davon ausgehen, dass pro Jahr schätzungsweise weit mehr als 1000 Fälle an Pneumocystispneumonie in Deutschland auftreten; eine exakte Erfassung erfolgt leider nicht, da eine Meldepflicht dieses missachteten Erregers nicht besteht. Auf alle Fälle ist die Inzidenz von Pneumocystispneumonie höher als die der Pneumonie, bedingt durch *Legionella pneumophila*, die von den Experten [9] in die höchste Prioritätsliste aufgenommen wurde und für die sogar eine gesetzliche Meldepflicht besteht, obwohl davon nur 500–700 Fälle pro Jahr nach Infektionsschutzgesetz registriert werden [11].

Die Pilze kommen in der Umgebung des Menschen sehr häufig vor, sodass die Exposition von ambulanten als auch von hospitalisierten Personen hoch ist und bei Abwehrschwäche auch manifeste Erkrankungen – und dabei vor allem die Pneumonie – auftreten [3,4]. Die Verläufe von Pneumocystispneumonie können sehr schwer sein; insgesamt rechnet man mit einer Mortalität von ca. 30% und auch mit schwerem fibrotischem Umbau, vor allem wenn die Therapie nicht rechtzeitig begonnen wird, sodass bleibende Schäden entstehen [3,4]. In den S3-Leitlinien [2,10] fehlt jedoch jeglicher Hinweis auf die Notwendigkeit, an eine mögliche Infektion mit *P. jirovecii* zu denken, selbst wenn zumal bei schwerstkranken, intensivmedizinisch versorgten Patienten mit fortgeschrittener Komorbidität eine starke Dyspnoe und Tachypnoe – geradezu pathognomonische Zeichen für eine Pneumocystispneumonie wegen der verminderten Oxygenation des Blutes bei der interstitiellen Pneumonie – beobachtet wird. Eine gezielte Diagnostik mittels bildgebender wie mikrobiologischer Verfahren mit hoher Sensitivität und Spezifität könnte jedoch in kurzer Zeit eine Klärung bringen [3,4], sodass dann sofort eine gezielte, effektive antimikrobielle Therapie begonnen werden kann. Dieser besondere Pilz erfordert in der Tat eine ganz außergewöhnliche Therapie [3,4], weil von den verfügbaren Anti-

mykotika allenfalls die Echinocandine einen therapeutischen Effekt haben [12].

Die Rolle von *Candida* spp.

In der S3-Leitlinie für ambulant erworbene Pneumonie [10] fehlt eine Diskussion über die Deutung des Nachweises von *Candida* spp., welcher ja ganz häufig ist. Diese Sprosspilze können nach Therapie mit Breitspektrumantibiotika in Sekreten der oberen Luftwege – selbst in großer Zahl – nachgewiesen werden, wodurch womöglich in vielen Fällen Ärzte unnötigerweise zu einer belastenden und auch teuren antimykotischen Therapie verleitet werden. Denn in der Tat liegt, wie in der Leitlinie für nosokomiale Pneumonie [2] dargelegt, in den allermeisten Fällen nur eine Kolonisierung der Atemwege vor, und eine aufsteigende Infektion geschieht selten. Aber in Einzelfällen, z.B. bei Alkoholikern [13], kann man nicht kategorisch ausschließen, dass auch *Candida* spp. schwere Pneumonien hervorrufen. Weiterhin bleibt in der S3-Leitlinie für nosokomiale Pneumonie [2] die Gefahr unerwähnt, dass durch eine bloße Kolonisierung der Atemwege mit *Candida* spp. einer Pneumonie durch *Pseudomonas aeruginosa* und andere Hospitalkeime der Weg geebnet werden kann [14, 15,16]. Die Funktion der Makrophagen in der Lunge wird nämlich durch *Candida* vermindert [17]; folglich ist eine Kolonisierung mit *Candida* ernst zu nehmen und bei beatmeten Patienten auf einer Intensivstation eine antimykotische Therapie zur Reduktion der Keimlast durchaus zu überlegen, wenn andere präventive Maßnahmen nicht greifen.

Die Rolle von *Cryptococcus neoformans*

Zwar können Stämme von *C. neoformans* variatio *neoformans* sowie *C. neoformans* variatio *grubii* nach Inhalation von Taubenkot überwiegend beim abwehrgeschwächten Patienten Lungenherde erzeugen, die differenzialdiagnostische Probleme erzeugen können. Allerdings ist es durchaus möglich, dass auch Immunkompetente an einer Lungenaffektion erkranken [18]. Dagegen ist *C. neoformans* variatio *gattii* gerade für immunkompetente Personen ein Risiko. Dieser Sprosspilz aus der Gruppe der Basidiomyzeten, der bevorzugt auf Eukalyptusbäumen wächst, ist in manchen tropischen und subtropischen Gegenden der Erde, nämlich Australien, Kalifornien, Vancouver, aber auch in Spanien, endemisch [19]. Nur in wenigen Fällen wird dieser exotische Pilz auch in Deutschland bzw. Europa erworben [19,20]; aber die Inzidenz steigt.

Die Lungenmanifestation der Kryptokokkose ist die zweithäufigste nach Meningitis bzw. Enzephalitis, die erst infolge der Lungenherde nach Disseminierung resultieren, wenn die ersten Stadien übersehen wurden und nicht umgehend eine antimykotische Therapie eingeleitet wurde.

Die Rolle von *Aspergillus* bei COPD

Aspergillosen treten nicht nur bei neutropenischen Patienten bzw. bei Organtransplantierten auf; speziell Patienten mit COPD, vor allem wenn sie mit Steroiden behandelt werden müssen, leiden unter Komplikationen durch Pilze, speziell Aspergillen [7, 21,22], und nicht nur durch diverse Bakterien [10].

Die Rolle von *Aspergillus*, *Geosmithia*, *Pseudallescheria*, *Candida* et al. bei der Mukoviszidose

Die Mukoviszidose ist eine der häufigsten genetischen Lungenerkrankungen weltweit. Neben bestimmten pathogenen Bakterien sind auch diverse Pilze, nämlich *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Pseudallescheria* spp. (kann in zwei verschiedenen Anamorphosen, nämlich *Scedosporium* oder *Graphium*, vorkommen), *Geosmithia* spp. (leicht zu verwechseln mit dem apathogenen Pilz *Paecilomyces* spp.), *Exophiala* spp. u.v.a.m., in dem zähen Schleim der Atemwege von betroffenen Patienten zu finden [8]. Sie dürften eine beträchtliche Rolle bei den nachfolgenden entzündlichen Reaktionen des Lungengewebes spielen [23,24].

Coccidioidomykose

In den USA, wo *Coccidioides immitis* in manchen Gegenden endemisch vorkommt, treten pro Jahr >20000 Fälle auf, sodass dieser Pilz zu einer der häufigsten Ursachen von ambulant erworbener Pneumonie geworden ist [25,26]. Solche Infektionen werden zwar überwiegend bei Abwehrschwäche manifest und verlaufen dann schwer. Aber in einigen Fällen wird er auch beim sonst gesunden Menschen gefährlich [5], wobei allerdings – ähnlich wie bei Kontakt mit *M. tuberculosis* – nicht jeder Infizierte auch manifest krank wird. Dennoch muss man gezielt nach dem Pilz suchen, um frühzeitig zu intervenieren. Die Möglichkeit der Einschleppung dieses exotischen Pilzes sowie anderer außereuropäischer Systemmykosen nach Deutschland besteht durchaus [1,27].

Fazit

In der ausführlichen S3-Leitlinie für ambulant erworbene Pneumonie werden definitionsgemäß akute mikrobielle Infektionen des Lungenparenchyms bei erwachsenen Patienten ohne Abwehrschwäche besprochen [10]. Pilze sind als mögliche Erreger nicht erwähnt, weil diese opportunistischen Keime vermeintlich nur beim abwehrgeschwächten Patienten auftreten, was nicht stimmt, denn manche Pilze, etwa *Coccidioides immitis* und *Cryptococcus neoformans*, können auch bei immunkompetenten Menschen Pneumonie erzeugen. Dagegen werden manche Bakterien, wie Legionellen, Nocardien und atypische Mykobakterien, aufgeführt, obwohl auch diese Erreger ähnlich wie die meisten Pilze eigentlich nur beim Abwehrgeschwächten eine manifeste Pneumonie erzeugen. Die bakteriellen Ursachen schwerer Verläufe von COPD – speziell nach immunsuppressiver Therapie mit Steroiden – werden allerdings ausführlich dargestellt, während die Bedeutung der Aspergillen für solche Patienten dagegen nicht besprochen werden, obwohl diese Patienten gerade auch für Aspergillen empfänglich sind [7,21,22]. Eine Komplikation durch Pilze erfordert eben keine breite antibakterielle, sondern eine gezielte antimykotische Therapie. Wenn man bei ambulant erworbener Pneumonie nicht an Pilze denkt, droht also die Gefahr, dass lebensbedrohliche Pilzpneumonien womöglich zu spät erkannt oder sogar ganz übersehen werden. Palliativmaßnahmen wären manchmal vermeidbar.

In der S3-Leitlinie für nosokomiale Pneumonien [2] wird die Problematik des Nachweises von *Candida* spp. im Sputum angesprochen. Auch die Aspergillose wird kurz gestreift. Andere Pilzinfektionen, z.B. Mukormykosen, bleiben dagegen völlig unerwähnt.

Da Infektionen mit Mukorazeen rasch progredient sind, mit hoher Mortalität (>90%) verlaufen können [28] und zudem manche der gegen *Aspergillus* wirksamen Antimykotika, z.B. Itracozazol und auch Voriconazol, nicht greifen [29], muss man frühzeitig daran denken, um überhaupt die kleine Chance für den betroffenen Patienten zu nutzen. Ebenso sind manche Infektionen mit *Pneumocystis jirovecii* nosokomial erworben [3,4]. Wenn die Ursache der Pneumonie nicht rechtzeitig erkannt ist und eine gezielte Therapie nicht umgehend beginnt, hat dies möglicherweise fatale Folgen.

Auch wenn die Leitlinien nicht extra darauf hinweisen, sollte man sowohl bei ambulant als auch bei nosokomial erworbener Pneumonie an die mögliche Beteiligung von diversen Pilzen (☛ Tab. 1) denken und gezielt eine mikrobiologische Klärung anfordern! Die Bildgebung kann ebenfalls Hinweise zur Ätiologie geben [30].

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Hof H, Heinz W Hrsg. Kompendium Medizinische Mykologie. Ein Ratgeber für Klinik, Praxis und Labor. Linkenheim-Hochstette: Aesopus Verlag; 2010
- Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S et al. S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie. S-3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V., der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V. *Pneumologie* 2012; 66: 707–765
- Hof H. *Pneumocystis jirovecii* – ein besonderer Pilz. *Pneumocystose* – eine Infektion bei Abwehrschwäche. *Der bayerische Internist* 2011; 31: 6–10
- Hof H. *Pneumocystis jirovecii*: a peculiar fungus posing particular problems for therapy and prophylaxis. *Mycoses* 2012; 54 (Suppl. 01): 1–7
- Hof H. Dimorphe Pilze. In: Mittermayer H, Allerberger F, eds. *Spektrum der Infektionskrankheiten*. Bd. 1: Allgemeine Infektionslehre und Krankheitserreger. Balingen: Spitta Verlag; 2006: 798–822
- Hof H, Oberdorfer K, Mertes T et al. Ergebnisse einer Laborerhebung: Häufigkeit von *Pneumocystis jirovecii*. Zwar ein besonderer Pilz, aber auch ein seltener Erreger? *DMW* 2012; 137: 2229–2231
- Guinea J, Torres-Narbona M, Gijón P et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 870–877
- Masoud-Landgraf L, Badura A, Eber E et al. Modified culture method detects a high diversity of fungal species in cystic fibrosis patients. *Med Mycol* 2013 May. [Epub ahead of print]
- Balabanova Y, Gilsdorf A, Buda S et al. Communicable diseases prioritized for surveillance and epidemiological research: results of a standardized prioritization procedure in Germany, 2011. *PLoS One* 2011; 6: e25691
- Höffken G, Lorenz J, Kern W et al. Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbenen unteren Atemwegsinfektionen sowie ambulant erworbener Pneumonie – Update 2009. S3-Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie und vom Kompetenznetzwerk CAPNETZ. *Pneumologie* 2009; 63: e1–e68
- RKI. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2010. 2011
- Hof H, Schnülle P. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in a patient with Wegener's granulomatosis efficiently treated with caspofungin. *Mycoses* 2008; 51 (Suppl. 01): 65–67

- 13 Tamai K, Tachikawa R, Tomii K et al. Fatal community-acquired primary *Candida* pneumonia in an alcoholic patient. *Intern Med* 2012; 51: 3159–3161
- 14 Azoulay E, Timsit JF, Tafflet M et al. *Candida* colonization of the respiratory tract and subsequent *Pseudomonas* ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006; 129: 110–117
- 15 Ader F, Faure K, Guery B et al. *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans* interaction in the respiratory tract: from pathophysiology to a therapeutic perspective. *Pathol Biol (Paris)* 2008; 56: 164–169
- 16 Hamet M, Pavon A, Dalle F et al. *Candida* spp. airway colonization could promote antibiotic-resistant bacteria selection in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1272–1279
- 17 Roux D, Gaudry S, Dreyfuss D et al. *Candida albicans* impairs macrophage function and facilitates *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in rat. *Crit Care Med* 2009; 37: 1062–1067
- 18 Casadevall A, Perfect JR. *Cryptococcus neoformans*. Washington: ASM Press; 1998
- 19 Hagen F, Colom MF, Swinne D et al. Autochthonous and dormant *Cryptococcus gattii* infections in Europe. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 1618–1624
- 20 Kohl K-H, Hof H, Schrettenbrunner A et al. *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in Europe. *Lancet I* 1985: 1515
- 21 Rello J, Esandi ME, Mariscal D et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: report of eight cases and review. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1473–1475
- 22 Vandewoude KH, Blot SI, Depuydt P et al. Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. *Crit Care* 2006; 10: R31
- 23 Pihet M, Carrere J, Cimon B et al. Occurrence and relevance of filamentous fungi in respiratory secretions of patients with cystic fibrosis – a review *Med Mycol* 2009; 47: 387–397
- 24 Liu JC, Modha DE, Gaillard EA. What is the clinical significance of filamentous fungi positive sputum cultures in patients with cystic fibrosis? *J Cyst Fibros* 2013; 12: 187–193
- 25 Hage CA, Knox KS, Wheat LJ. Endemic mycoses: overlooked causes of community acquired pneumonia. *Respir Med* 2012; 106: 769–776
- 26 CDC. Fungal pneumonia: a silent epidemic. *Coccidioidomycosis (valley fever)*. www.cdc.gov/fungal/. 2013
- 27 RKI. Infektionen A-Z, Mykosen, Kokzidiodomykose. 2013
- 28 Smith JA, Kauffman CA. Pulmonary fungal infections. *Respirology* 2012; 17: 913–926
- 29 Hof H. Antimykotika pocketcard. Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag; 2010
- 30 Heckmann M, Uder M, Bautz W et al. Diagnostik der Pilzpneumonie durch Thorax CT. *Röntgenpraxis* 2008; 56: 207–218