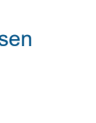




Chronisch pulmonale Aspergillose

2. Auflage 2023

Wer bekommt eine chronisch pulmonale Aspergillose (CPA)?^{1,2}



Immunsupprimierte wie auch immunkompetente Patient*innen mit chronischen Lungenerkrankungen oder Lungenparenchymschaden

Symptome einer CPA

- Asymptomatisch in 6–23 %
- Klinisches Erscheinungsbild unspezifisch
- Mögliche Symptome:
 - Husten (40–100 % d.F.)
 - Hämoptysen (15–93 %, fulminante und letale Hämoptysen möglich)
 - Fatigue (15–50 %)
 - Fieber (15–50 %)
 - Gewichtsverlust (0–51 %)
 - Dyspnoe (7–40 %)

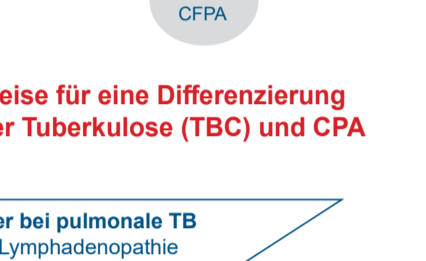
Phänotypen der CPA basierend auf dem radiologischen Erscheinungsbild³

1. Chronisch kavernöse pulmonale Aspergillose (CCPA)
2. Aspergillus Nodulus(-i)
3. Single/Simple Aspergilloma
4. Subakut invasive Aspergillose (SAIA) (früher chronisch nekrotisierende pulmonale Aspergillose)
5. Chronisch fibrosierende pulmonale Aspergillose (CFPA)

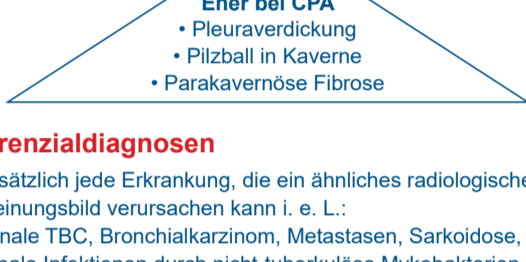


Abbildung 1: A) CCPA bei Zustand nach Lungentuberkulose, B) Traktionsbronchiektasen mit Pilzbällen bei Lungenfibrose, C) Singuläres Aspergillom, D) Aspergillus Noduli

Alle diese CPA Phänotypen können überlappen (Abbildung 2):



Radiologische Hinweise für eine Differenzierung zwischen pulmonaler Tuberkulose (TBC) und CPA (Abbildung 3)



Differenzialdiagnosen

Grundsätzlich jede Erkrankung, die ein ähnliches radiologisches Erscheinungsbild verursachen kann i. e. L.: Pulmonale TBC, Bronchialkarzinom, Metastasen, Sarkoidose, pulmonale Infektionen durch nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM), Autoimmunerkrankungen mit pulmonaler Beteiligung, endemische Mykosen (z. B. Histoplasmose, Coccidioidomykose, etc.).

Diagnostische Kriterien der ESCMID/ERS/ECMM/IDSA Leitlinie (Abbildung 4)^{1,3}

Kriterium 1 Pulmonale Rundherde und/oder ≥1 pulmonale Kaverne(-n) +/- Pilzball	Kriterium 2 <u>Direkter Erregernachweis von Aspergillus</u> • Mikroskopie aus BS • Pilz-Kultur aus BS • Histologie aus TBB • PCR aus BS und/oder TBB und/oder <u>Indirekter Erregernachweis Aspergillus IgG Antikörper Serum Galactomannan Test aus BS</u>
Kriterium 3 Ausschluss alternativer Diag-	
Kriterium 4	

Diagnostischer Algorithmus zur Diagnosesicherung der CPA (Abbildung 5)⁴

Schritt 1: Bildgebung (ESCMID/ERS/ECMM Kriterium 1)
 CT Thorax:
 • Kavere(-n) mit oder ohne „Inhalt“ (Pilzball)
 • Nodulus/ Noduli

Schritt 2: Aspergillus Nachweis (Kriterium 2)
 • Serum **und** Bronchoskopie (BAL und TBB)

Schritt 2a: Aspergillus IgG Antikörper im Serum

Schritt 2b: Bronchoskopie mit BAL und TBB
 • Mikroskopie aus BAL
 • Kultur aus BAL
 • Galactomannan Test aus BAL
 • Histologie aus TBB
 • Ggf. PCR aus BAL und/oder TBB

Schritt 3: Ausschluss von Differentialdiagnosen (Kriterium 3)
 • Pulmonale Tuberkulose
 • Pulmonale Infektion durch NTM
 • Bronchialkarzinom/ Metastasen/ Lymphome
 • Sarkoidose
 • Autoimmunerkrankungen
 • etc.

Schritt 4: Chronischer Verlauf (Kriterium 4)
 Radiologische Veränderungen nachweisbar und/oder Klinische Symptome } ≥ 3 Monate

Abkürzungen: BAL, bronchoalveoläre Lavage; NTM, nicht-tuberkulöse; Mykobakterien; PCR, Polymerasekettenreaktion; TBB, transbronchiale Biopsie

Therapieempfehlung für die CPA^{3,4,5}

Sehr unterschiedliche Krankheitsverläufe von „stabil“ bis fulminant (*Dynamik der Erkrankung nicht verstanden*). Grundsätzlich bestehen drei Optionen⁵:

6. „Watch and wait“
 - Stabile klinische/ radiologische/ funktionelle Situation
 - Abkehr bei Co-Infektion mit M. tuberculosis (wenn möglich)
7. Medikamentöse Therapie
 - Klinische Indikation (z.B. Hämoptysen)
 - Ausgeprägter radiologischer Befund
 - Progredienter radiologischer Befund
8. Chirurgische Intervention
 - Singuläres/ simples Aspergillom
 - Ggf. Kavere, wenn restliches Lungenparenchym nicht betroffen
 - Ggf. schwere, anders nicht beherrschbare Hämoptysen

Tabelle 1: Medikamentöse Therapieoptionen, Applikationsart, Dosierungen, Therapiedauer, wichtige Nebenwirkungen und Wechselwirkungen⁴

Therapie	Applikation	Dosierung	Dauer	Wichtige Nebenwirkungen (NW)	Kommentar/Besonderheiten
Voriconazol (Vori)	i.v. oder p.o. (Tbl. oder Suspension)	Tag 1: 400mg p.o. 2x/d Ab Tag 2: 200mg 2x/d Tag 1: 6mg/kg i.v. 2x/d Ab Tag 2: 4mg/kg 2x/d	6-12 Monate	Hepatitis (i.e.L. Itra/Vori) • Übelkeit, Durchfall, Bauchschmerzen • Kopfschmerzen • Periphere Neuropathie (i.e.L. Itra/Vori) • Sehstörungen (i.e.L. Vori) • Hautausschlag • Phototox. (i.e.L. Vori) • Alopezie (i.e.L. Vori) • Mineralkortikoid-Excess (i.e.L. Itra/Posa) • Lufmo/Husten (i.e.L. Isa) • QTc-Alteration (torsade de pointes) • Schmerzhaftes Periostritis (i.e.L. Vori)	Einnahme von Vori: 1h vor/nach Mahlzeit • Einnahme von Itra: Kps. mit Mahlzeit oder CO ₂ -haltigen Getränken; Lösung nüchtern einnehmen • Einnahme von Posa: Tbl. und Suspension mit fetthaltiger Mahlzeit oder CO ₂ -haltigen Getränken • GFR < 50: keine i.v. Therapie und Dosisanpassung notwendig bei Vori/Posa • Arzneimittelinteraktionen über CYP2C9/19 und/oder CYP3A4 ausgeprägt bei Vori/Itra/Posa und weniger bei Isa; mit PPI wird Itra schlechter resorbiert • TDM (Drug-Monitoring) notwendig bei Vori, Itra, Posa; TDM nicht notwendig bei Isa • Herzensuffizienz: Cave mit Itra • Hereditäre Fruktoseintoleranz: Posa kontraindiziert
Itraconazol (Itra)	p.o. (Kps. oder orale Lösung)	200mg 2x/d	6-12 Monate	Hepatitis • Selten: Übelkeit, Kopfschmerzen, Gelenks- • Selten: Juckreiz, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Durchfall	Für 2-3 Wochen als „Salvage“-Therapie, dann weiter mit Azol-Therapie für insgesamt 6-12 Monate • Weniger Arzneimittelinteraktionen als Vori/Itra/Posa (aber Cave bzgl. Immunsuppressiva)
Posaconazol (Posa)	i.v. oder p.o. (Tbl. oder Suspension; Tbl. bevorzugt)	400mg Suspension 2x/d Tag 1: 300mg p.o. 2x/d Ab Tag 2: 300mg 1x/d	6-12 Monate	Hepatitis • Selten: Übelkeit, Kopfschmerzen, Gelenks- • Selten: Juckreiz, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Durchfall	Für 2-3 Wochen als „Salvage“-Therapie, dann weiter mit Azol-Therapie für insgesamt 6-12 Monate • Weniger Arzneimittelinteraktionen als Vori/Itra/Posa (aber Cave bzgl. Immunsuppressiva)
Isavuconazol (Isa)	i.v. oder p.o.	Tag 1 und 2: 200mg i.v. oder p.o. 3x/d Ab Tag 3: 200mg 1x/d	6-12 Monate	Hepatitis • Selten: Übelkeit, Kopfschmerzen, Gelenks- • Selten: Juckreiz, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Durchfall	Für 2-3 Wochen als „Salvage“-Therapie, dann weiter mit Azol-Therapie für insgesamt 6-12 Monate • Weniger Arzneimittelinteraktionen als Vori/Itra/Posa (aber Cave bzgl. Immunsuppressiva)
Micafungin (Mica)	i.v.	150mg 1x/d	6-12 Monate	Hepatitis • Selten: Übelkeit, Kopfschmerzen, Gelenks- • Selten: Juckreiz, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Durchfall	Für 2-3 Wochen als „Salvage“-Therapie, dann weiter mit Azol-Therapie für insgesamt 6-12 Monate • Weniger Arzneimittelinteraktionen als Vori/Itra/Posa (aber Cave bzgl. Immunsuppressiva)
Caspofungin (Casp)	i.v.	Tag 1: 70mg loading Ab Tag 2: 50mg 1x/d	6-12 Monate	Hepatitis • Selten: Übelkeit, Kopfschmerzen, Gelenks- • Selten: Juckreiz, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Durchfall	Für 2-3 Wochen als „Salvage“-Therapie, dann weiter mit Azol-Therapie für insgesamt 6-12 Monate • Weniger Arzneimittelinteraktionen als Vori/Itra/Posa (aber Cave bzgl. Immunsuppressiva)
Liposomales Amphotericin B (LAB)	i.v.	5mg/kg 1x/d	6-12 Monate	Hepatitis • Selten: Übelkeit, Kopfschmerzen, Gelenks- • Selten: Juckreiz, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Durchfall	Für 2-3 Wochen als „Salvage“-Therapie, dann weiter mit Azol-Therapie für insgesamt 6-12 Monate • Weniger Arzneimittelinteraktionen als Vori/Itra/Posa (aber Cave bzgl. Immunsuppressiva)

Verlaufsbeurteilung nach Therapieende bzw. bei Verlaufskontrollen

- Klinische Beurteilung (Gewicht, Symptome, ggf. Fragebögen wie z.B. CAT Score, MMRC dyspnea scale, SGRQ, etc.)
- Radiologische Beurteilung (bevorzugt natives low dose CT-Thorax)
- Funktionelle Beurteilung (Lungenfunktion, BGA, 6-Minuten-Gehtest)
- Mikrobiologische Beurteilung (Sputum, Aspergillus IgG Antikörper)

Beispiel eines radiologischen Therapieerfolges⁵:

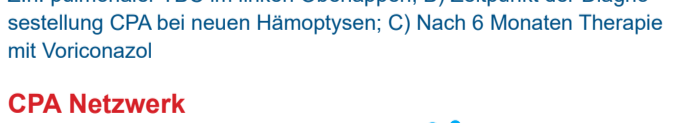
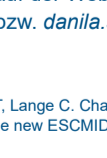


Abbildung 6: A) CT Thorax mit residualer dünnwandiger Kavere bei z.n. pulmonaler TBC im linken Oberlappen; B) Zeitpunkt der Diagnosestellung CPA bei neuen Hämoptysen; C) Nach 6 Monaten Therapie mit Voriconazol

CPA Netzwerk

Werde wissenschaftlich aktiv im Chronisch pulmonale Aspergillose Forschungsnetzwerk „CPAnet“^{6,7}



CPAnet
 Chronic Pulmonary Aspergillosis Network

www.cpanet.eu
 Beteilige dich z.B. am internationalen CPAnet Register und werde Co-Autor*in⁷. Nähere Informationen auf der Webseite oder unter helmut.salzer@kepleruniklinikum.at bzw. danila.seidel@uk-koeln.de

Referenzen

- 1 Salzer HJ, Heyckendorf J, Kalsdorf B, Rolling T, Lange C. Characterization of patients with chronic pulmonary aspergillosis according to the new ESCMID/ERS/ECMM and IDSA guidelines. *Mycoses* 2017; 60(2):136-142.
- 2 Maitre T, Cottene J, Godet C, Roussot A, Abdoul Carime N, Ok V, Parrot A, Bonniaud P, Quantin C, Cadranet J. Chronic pulmonary aspergillosis: Prevalence, favouring pulmonary diseases and prognosis. *Eur Respir J* 2021; 21:2003345.
- 3 Denning DW, Cadranet J, Beigelman-Aubry C, Ader F, Chakrabarti A, Blot S, Ullmann AJ, Dimopoulos G, Lange C. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016; 47(1):45-68.
- 4 Salzer HJ, Lange C, Hoenigl M. *Intermist* (Berl) 2017; 58(11):1150-1162.
- 5 Alastruey-Izquierdo A, Cadranet J, Flick H, Godet C, Hennequin C, Hoenigl M, Kosmidis C, Munteanu O, Page I, Salzer HJ on behalf of CPAnet. Treatment of chronic pulmonary aspergillosis: current standards and future perspectives. *Respiration* 2018; 6:1-12.
- 6 Godet C, Alastruey-Izquierdo A, Flick H, Hennequin C, Mikilips-Mikgelbs R, Munteanu O, Page I, Seidel D, Salzer HJ on behalf of CPAnet. A CPAnet consensus statement on research priorities for chronic pulmonary aspergillosis: a neglected fungal infection that requires attention. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73(2):280-286.
- 7 Laursen CB, Davidsen JR, Van Acker L, Salzer HJ, Seidel D, Cornely OA, Hoenigl M, Alastruey-Izquierdo A, Hennequin C, Godet C, Barac A, Flick H, Munteanu O, Van Braeckel E. CPAnet Registry-An International Chronic Pulmonary Aspergillosis Registry. *J Fungi* (Basel) 2020; 29(6):3:96.

Impressum

Medieninhaber: Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP)
 Erstellt vom Arbeitskreis Infektiologie und Tuberkulose
 Autor*innen: Dr. Helmut J.F. Salzer, MPH, FECMM; Dr. Holger Flick; Dr. Michael Meilinger MBA; PDⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Ingrid Stelzmüller

Mit freundlicher Unterstützung:

