

Internist

<https://doi.org/10.1007/s00108-017-0334-9>

© Springer Medizin Verlag GmbH 2017

Redaktion

B. Salzberger, Regensburg

C.F. Vogelmeier, Marburg

T. Welte, Hannover



CrossMark

H. J. F. Salzer^{1,2} · C. Lange^{1,2,3,4} · M. Hönigl^{5,6,7,8}

¹ Klinische Infektiologie, Medizinische Klinik, Forschungszentrum Borstel, Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften, Borstel, Deutschland

² Hamburg – Borstel – Lübeck – Riems DZIF-Standort, Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Borstel, Deutschland

³ International Health and Infectious Diseases, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland

⁴ Department of Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Schweden

⁵ Klinische Abteilung für Pulmonologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

⁶ Sektion für Infektionserkrankungen und Tropenmedizin, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

⁷ Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of California – San Diego, San Diego, USA

⁸ CBmed – Center for Biomarker Research in Medicine, Graz, Österreich

Aspergillus-Nachweis im Atemwegsmaterial

Ignorieren oder behandeln?

Sporen des Schimmelpilzes der Gattung *Aspergillus* werden täglich von uns allen inhaled, dennoch entwickeln nur wenige Menschen eine schwere respiratorische Infektion. Je nach Risikofaktoren und Immunantwort kann es zu einer invasiven Aspergillose oder zu einer chronischen pulmonalen Aspergillose (CPA) kommen. Beide Erkrankungen sind charakterisiert durch eine ausgeprägte Morbidität und eine sehr hohe Mortalität. Die Diagnostik ist häufig schwierig, insbesondere die Interpretation des *Aspergillus*-Nachweises aus Atemwegsmaterial stellt Ärzte häufig vor eine große Herausforderung.

Chronische pulmonale Aspergillose: eine vielfach unterschätzte Infektionserkrankung

Wie der Name bereits impliziert, ist die chronische pulmonale Aspergillose (CPA) eine chronisch verlaufende Infektionserkrankung der Lunge, hervorgerufen durch Gießkannenschimmelpilze der Gattung *Aspergillus*. Die Schwere der Erkrankung wird häufig unterschätzt, denn die Fünfjahresmortalität liegt zwischen 40 und 60 % [1, 2]. Trotz antimykotischer Therapie muss die CPA als kaum kurativ

behandelbar angesehen werden. Davon ausgenommen sind Patienten mit einem singulären Aspergillom, sie haben nach vollständiger Resektion eine realistische Chance auf ein rezidivfreies Überleben [3]. Ob aus einer adäquaten antimykotischen Langzeittherapie mit Triazolen auch ein Überlebensvorteil entsteht, ist bisher nicht belegt. Bei symptomatischen Patienten wird aber eine Reduktion der Symptome (häufig auch eine Kontrolle von Hämoptysen) erzielt und somit eine deutlicher Verbesserung der Lebensqualität.

Sowohl der Verlauf der Erkrankung als auch die Ausprägung der Symptome können sehr unterschiedlich sein: von völlig asymptomatischen Patienten, die über Jahre stabil bleiben, bis hin zu fulminanten Verläufen mit fatalen Hämoptysen. Charakteristische Symptome sind ähnlich wie bei der Tuberkulose: ausgeprägte Müdigkeit und Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, langsam progrediente Dyspnoe und Hämoptysen [4].

Entgegen dem allgemeinen Verständnis ist die CPA aber keine Erkrankung des klassisch immunkompromittierten Patienten, sondern wird beinahe ausschließlich bei immunkompetenten Patienten mit Destruktion des Lungengerüsts gesehen.

Als Risikofaktoren gelten daher chronische Lungenerkrankungen, wie etwa

die chronisch obstruktive Bronchitis (COPD) und das Lungenemphysem, das Asthma bronchiale, die pulmonale Sarkoidose und andere, aber auch länger zurückliegende Erkrankungen, wie etwa eine ausgeheilte pulmonale Tuberkulose [4–7].

Nach aktuellen Verständnis führen die veränderten Ventilations-/Perfusionsverhältnisse in den geschädigten Lungengarealen zu einem Milieu, in welchem der Erreger eine chronische Infektion verursachen kann. Das Immunsystem ist zwar in der Lage, eine Invasion des Erregers in das umliegende Lungengparenchym bzw. eine Angioinvasion zu verhindern, doch die chronische Entzündungsreaktion führt im umliegenden Gewebe zu einer weiteren Destruktion des Lungengparenchyms mit fibrotischen Lungengerüstumbau und so letztlich zum Verlust von funktioneller Lungengkapazität.

Histologisch lassen sich häufig unspezifische Granulome darstellen, daher sollte bei solch einem pathologischen Befund nicht nur an Erkrankungen durch Mykobakterien oder an eine Sarkoidose gedacht werden, sondern auch an eine CPA, selbst wenn keine Pilzhyphen darstellbar sind. Letztlich ist die Histologie die einzige Möglichkeit, die CPA von einer subakuten invasiven Aspergillose („sub-

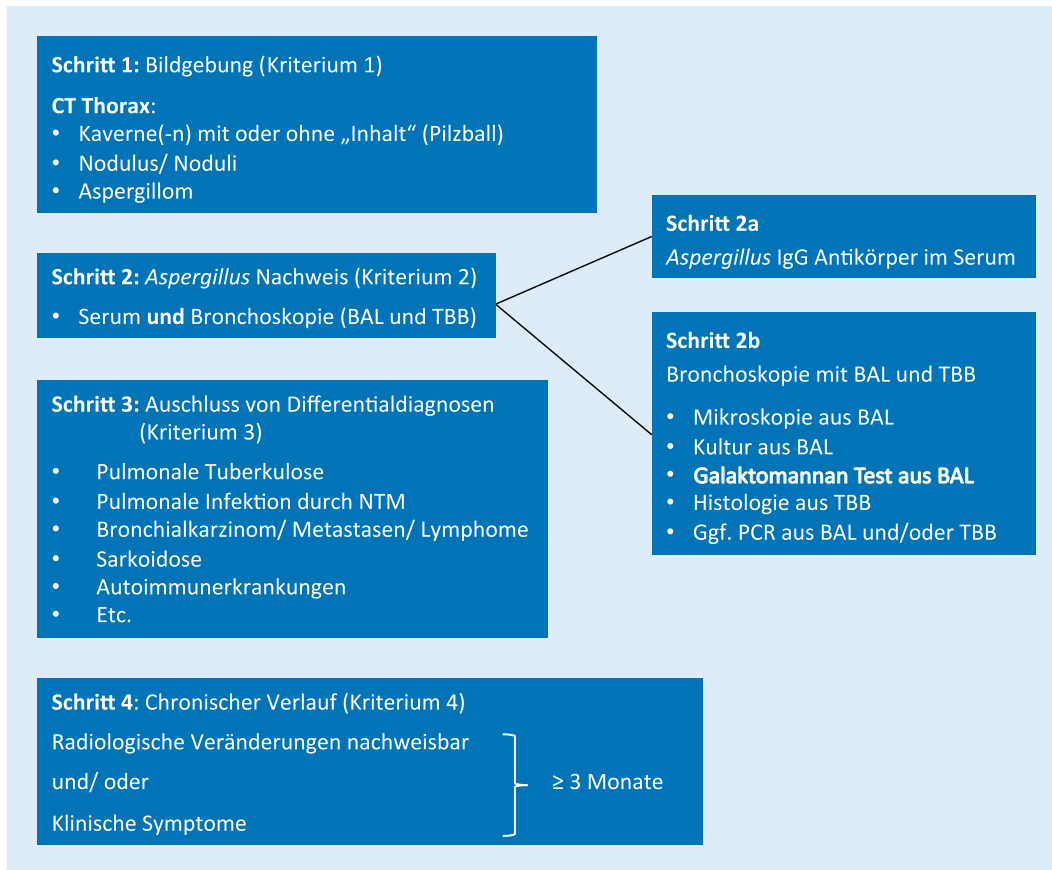


Abb. 1 ◀ Leitliniengerechtes Vorgehen bei Verdacht auf eine chronische pulmonale Aspergillose (CPA). (BAL bronchoalveoläre Lavage, NTM nichttuberkulöse Mykobakterien, PCR Polymerasekettenreaktion, TBB transbronchiale Biopsie)

acute invasive aspergillosis“, SAIA, früher auch: chronisch nekrotisierende pulmonale Aspergillose) abzugrenzen. Im Gegensatz zur CPA findet sich bei der SAIA-Pilzhyphen im Lungenparenchym, jedoch ohne eine Gefäßinvasion wie bei der invasiven Aspergillose [3].

Weltweit sind geschätzt 3 Mio. Menschen davon betroffen. Der überwiegende Teil von etwa 1,2 Mio. sind Patienten mit einer aktiven pulmonalen Tuberkulose oder einer ausgeheilten Tuberkulose [8]. Bisherige Daten legen nahe, dass etwa 10–20 % der Patienten mit pulmonaler Tuberkulose eine CPA als Koinfektion entwickeln [8, 9]. Allerdings basieren diese Daten auf nur wenigen Studien von mangelnder Qualität, die beiden relevantesten sind bereits historisch von 1969 und 1970 (Daten zusammengefasst in [8]). In diesen Studien erfolgte der Nachweis von *Aspergillus* als Bestätigung der Infektion durch die Bestimmung von *Aspergillus*-Präzipitinen im Blut. Neuere Studien zeigten, dass dieser Nachweis mit einer Sensitivität von 59 % den aktuellen Nachweismethoden (z. B. *Aspergil-*

lus-spezifische IgG-Antikörper) deutlich unterlegen ist [10, 11]. Die Spezifität der Präzipitine ist jedoch sehr hoch, stellenweise wird sie sogar mit 100 % angegeben [10]. In einer neueren Arbeit [9] aus dem Iran war bei 14 % von 124 untersuchten Tuberkulose Patienten (aktive Tuberkulose oder Zustand nach pulmonaler Tuberkulose) eine CPA durch eine mikroskopische- und kulturelle Untersuchung von Sputum und einen *Aspergillus*-spezifischen IgG-Antikörper Test aus dem Blut nachweisbar.

Diagnose der CPA

Seit 2016 stehen erstmals 2 international anerkannte Leitlinien zur Diagnose der CPA zur Verfügung [3, 12]; in beiden wird empfohlen, dass die Diagnose CPA anhand verschiedener Kriterien gestellt werden sollte. Ein einzelner Test, der die Diagnose ermöglicht, existiert nicht. Die diagnostischen Kriterien der beiden Leitlinien unterscheiden sich deutlich [4]. Während in der europäischen Leitlinie die radiologische Darstellung der CPA

ein zentrales diagnostisches Kriterium darstellt, spielt dies in der US-amerikanischen Leitlinie nur eine untergeordnete Rolle. Beide Leitlinien verlangen den direkten oder indirekten Nachweis von *Aspergillus*. So ermöglicht die US-amerikanische Leitlinie eine Diagnosestellung durch den Nachweis von *Aspergillus* im Sputum, während die europäische Leitlinie darin ein hohes Risiko für falsch-positive Befunde sieht und den alleinigen Nachweis im Sputum nicht als diagnostischen Nachweis befürwortet.

» Der Antikörpertest sollte stets durch einen mykologischen Nachweis ergänzt werden

Übereinstimmend empfehlen beide Leitlinien den indirekten Nachweis von *Aspergillus*-spezifischen IgG-Antikörpern im Blut. In Abhängigkeit vom verwendeten Testsystem wird eine Sensitivität von 75–96 % und eine Spezifität von 97–99 % in CPA-Patienten berichtet [10], allerdings stammen viele Arbeiten

aus derselben Forschergruppe [10, 11, 13, 14]. Die höchste Sensitivität wurde mit dem Nachweisverfahren ImmunoCAP® (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, USA) und Immulite® (Siemens, München, Deutschland) mit bis zu 96 % gezeigt [10]. Die Interpretation dieser Daten ist jedoch erschwert, da diese Testverfahren in einer sehr heterogenen CPA-Kohorte getestet wurden. Ein Vergleich der einzelnen Testsysteme gegenüber einem diagnostischen Goldstandard bzw. in einer Patientenkohorte mit histologisch gesicherter CPA existiert nicht. Auch die Spezifität des Antikörpertestes mit 97–99 % erscheint sehr hoch, da es sich bei IgG-Antikörpern um den Ausdruck eines immunologischen Langzeitgedächtnis handelt und bei einer täglichen inhalativen Belastung mit *Aspergillus*-Sporen häufiger falsch-positive Werte zu erwarten wären [10, 15]. Angegebene Referenzwerte können nicht unkritisch betrachtet werden, da diese Empfehlungen auf Daten von Patienten mit invasiver Aspergillose oder einer allergischen bronchopulmonalen Aspergillose (ABPA) basieren [14]. Dies spiegelt sich zum Teil auch in der Empfehlung der Leitlinienkommission wieder. Der Test wurde zwar bewertet mit der Empfehlung „A“ (höchste Empfehlungsklasse, „*ESCMID, ECMM and ERS strongly support a recommendation for use*“), aber die Qualität der Evidenzlage dazu nur mit II („*Evidence from at least one well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies [preferably from more than one center]; from multiple time series; or from dramatic results of uncontrolled experiments*“; [3]). Obwohl die Bedeutung des *Aspergillus*-spezifischen IgG-Antikörpers noch schwer einzuschätzen ist, erscheint er zum aktuellen Zeitpunkt als der sensitivste diagnostische Test [16]. *Aspergillus*-spezifische IgG-Werte sollten aber aktuell nicht durch strenge „cut-offs“ der Referenzwerte als positiv und negativ ausgegeben werden, sondern vielmehr in Zusammenschau aller Befunde interpretiert werden. Der Antikörpertest sollte daher immer durch einen zusätzlichen mykologischen Nachweis mit einer anderen Methode (z. B. Galaktomannan-Test aus

Internist <https://doi.org/10.1007/s00108-017-0334-9>
© Springer Medizin Verlag GmbH 2017

H. J. F. Salzer · C. Lange · M. Hönigl

***Aspergillus*-Nachweis im Atemwegsmaterial. Ignorieren oder behandeln?**

Zusammenfassung

Schimmelpilze der Gattung *Aspergillus* sind ubiquitär verbreitet. Obwohl *Aspergillus*-Sporen von Menschen unter natürlichen Bedingungen täglich eingeatmet werden, treten *Aspergillus*-assoziierte Erkrankungen nur unter bestimmten Bedingungen auf. Maßgeblich dafür, welche *Aspergillus*-assoziierte Erkrankung entsteht, ist die Konstitution des Wirts. Neben allergischen Krankheitsbildern, wie der exogen allergischen Aspergillose (EAA), treten allergisch-infektiöse Erkrankungen auf, wie die allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) oder die bronchozentrische Granulomatose, und auch infektiöse Erkrankungen, wie die invasive (IA), die semiinvasive (SIA) und die chronische pulmonale Aspergillose (CPA). Der alleinige Nachweis von *Aspergillus spp.* in Sputum oder Bronchialsekret ist für die Diagnose einer *Aspergillus*-assoziierten Erkrankung nicht ausschlaggebend. Für die assoziierten Infektionskrankheiten ist

der kulturelle oder histopathologische Nachweis von *Aspergillus* in Lungengewebe ausschlaggebend. Häufiger beruht die Einleitung einer Therapie aber auf einer Verdachtsdiagnose, die durch den Nachweis von *Aspergillus*-spezifischem IgG-Antikörpern im Blut oder von Galaktomannan-Antigen aus der bronchoalveolären Lavage gestellt wurde. Akute invasive oder semiinvasive Infektionen haben eine hohe Letalität und bedürfen einer raschen medikamentösen Therapie. Die CPA ist allein medikamentös praktisch nicht heilbar, durch eine antimykotische medikamentöse Therapie kann sie in Remission gebracht werden. Eine Eradikation der CPA gelingt i.d.R. nur durch ein kombiniertes antimykotisches/chirurgisches Vorgehen.

Schlüsselwörter

Chronische pulmonale Aspergillose · Invasive pulmonale Aspergillose · Sputum · Galaktomannan · Bronchoalveoläre Lavage

***Aspergillus* in airway material. Ignore or treat?**

Abstract

Fungi of the genus *Aspergillus* are ubiquitously present. Even though humans inhale *Aspergillus* spores daily under natural conditions, *Aspergillus*-associated pulmonary diseases only occur under special circumstances. Whether an *Aspergillus*-associated disease develops and which type of *Aspergillus*-associated disease develops depends on the constitution of the host. The spectrum of *Aspergillus*-associated pulmonary diseases ranges from allergic diseases, such as hypersensitivity pneumonitis to allergic infectious diseases, such as allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) and bronchocentric granulomatosis (BG) to infectious diseases, such as invasive (IA) or semi-invasive aspergillosis (SIA) and chronic pulmonary aspergillosis (CPA). Identification of *Aspergillus spp.* from sputum or bronchopulmonary secretions is not sufficient for a definitive diagnosis of *Aspergillus*-associated infections. The gold standard is the identification of

Aspergillus spp. from lung tissue by culture or by histopathological methods; however, in clinical practice the decision to initiate antifungal therapy is more often based on immunological methods, such as the detection of *Aspergillus*-specific IgG antibodies from peripheral blood or galactomannan antigens from bronchoalveolar lavages. Acute IA or SIA infections have a high mortality and require immediate antifungal therapy. With rare exceptions CPA cannot be cured by medicinal therapy alone; however, active CPA can be brought into remission with antifungal therapy. Eradication of *Aspergillus* in CPA can as a rule only be successful using a combined antimycotic and surgical intervention.

Keywords

Chronic pulmonary aspergillosis · Invasive pulmonary aspergillosis · Sputum · Galactomannan · Bronchoalveolar lavage



Abb. 2 ▲ CT (Computertomographie) des Thorax einer Patientin mit multiresistenter pulmonaler Tuberkulose und CPA (chronische pulmonale Aspergillose)-Koinfektion. Linke Lunge mit Darstellung eines Aspergilloms, rechte Lunge völlig destruiert mit Darstellung einer CCPA („chronic cavitary pulmonary aspergillosis“) mit Pleuraverdickung

der BAL oder Kultur) ergänzt werden. Ein pragmatischer Zugang anhand der aktuellen Evidenz unter Berücksichtigung der europäischen Leitlinie zum diagnostischen Vorgehen bei Verdacht auf CPA ist dargestellt in **Abb. 1**.

Europäische Leitlinie zur CPA

Die europäische Leitlinie wurde von der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID, <https://www.escmid.org>), der European Respiratory Society (ERS, <https://www.ersnet.org>) und der European Confederation of Medical Mycology (ECMM, <http://www.ecmm.eu>) unterstützt und empfiehlt 4 diagnostische Kriterien zur Diagnosestellung der CPA [3]:

Erstens, es sollte ein CPA-typisches radiologisches Bild vorliegen. Dazu zählt man eine oder mehrere Kavernen mit oder ohne „Pilzball“ und/oder Noduli (**Abb. 2**). Nach Möglichkeit sollte immer eine Computertomographie (CT) des Thorax durchgeführt werden, da Veränderungen differenzierter darstellbar sind als im Röntgenbild. Anhand des radiologischen Bildes wird die CPA in unterschiedliche Subtypen eingeteilt. Die häufigste Manifestation ist die chronische kavernöse pulmonale Aspergillose (CCPA, „chronic cavitary pulmonary aspergillosis“) charakterisiert durch wandverdickte Kavernen, häufig mit einer undulierenden Innenseite mit oder ohne Inhalt und häufig mit einer umschriebenen Pleuraverdi-

ckung. Unbehandelt kann die CCPA in eine chronische fibrosierende pulmonale Aspergillose (CFPA, „chronic fibrosing pulmonary aspergillosis“) übergehen, charakterisiert durch einen fibrotischen Lungengerüstumbau mindestens zweier Lungenlappen. Am bekanntesten ist das singuläre Aspergillom. Weniger bekannt ist, dass die CPA auch als kleine Noduli imponieren kann. Hier ist die Abgrenzung zu alternativen Diagnosen häufig schwierig. Eine Überlappung der einzelnen Subtypen ist häufig.

Zweitens, der direkte oder indirekte Nachweis von *Aspergillus*. Dabei gilt nahezu jeder Nachweis von *Aspergillus* als diagnostisches Kriterium, abgesehen vom *Aspergillus*-Nachweis aus Sputum (hohe Kontaminationsraten) und dem Galaktomannan-Test aus dem Serum (niedrige Sensitivität von 23 bzw. 67 %). Daten zum β -D-Glucan-Test oder neueren „point-of-care“ Tests, wie etwa dem „lateral flow device test“, bei CPA-Patienten gab es zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie noch nicht und wurden daher in dieser nicht berücksichtigt.

Drittens, Ausschluss von Differenzialdiagnosen, insbesondere von Erkrankungen, die auch zu Kavernenbildung führen, wie etwa die pulmonale Tuberkulose, pulmonale Infektionen mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien, kavernöse Sarkoidose, einschmelzende primär pulmonale Plattenepithelkarzinome und viele mehr, aber auch Erkrankungen, die zu pulmonalen Noduli führen, wie die rheumatoide Arthritis mit pulmonalen

Rheumaknoten, benigne und maligne Raumforderungen und viele mehr.

Viertens, es sollte ein chronischer Verlauf vorliegen. Bei fehlenden radiologischen Vorbefunden reicht dabei auch eine respiratorische Symptomatik ≥ 3 Monate.

Aspergillus-Nachweis im Atemwegsmaterial von CPA-Patienten

Bezieht man sich auf die aktuellen diagnostischen Leitlinien, ist für die Diagnosestellung der CPA der Nachweis von *Aspergillus* im Atemwegsmaterial nicht zwingend notwendig. Ein indirekter Nachweis von *Aspergillus*-spezifischen IgG-Antikörpern im Blut würde ausreichen [3]. Dies verleitet auf der einen Seite zu einer schnellen und nichtinvasiven Diagnosestellung, zum anderen birgt es aber auch Gefahren. Dabei sollte beachtet werden, dass es nur sehr wenige Studien zur Evaluierung des *Aspergillus*-spezifischen IgG-Antikörper Testes gibt und dieser in einer sehr heterogenen CPA-Patientenkohorten ohne Vergleich zu einem diagnostischen Goldstandard getestet wurde [10]. Weitere Studien sind dringend nötig, um die Sensitivität und Spezifität des Antikörpertestes zu überprüfen. Des Weiteren ist ohne kulturellen Nachweis von *Aspergillus* spp. aus Atemwegsmaterial keine Speziesdifferenzierung und vor allem keine phänotypische Resistenzbestimmung möglich. Häufig ist ohnehin eine Bronchoskopie zum Ausschluss möglicher Differenzialdiagnosen (z. B. Bronchialkarzinom) notwendig. Im Rahmen dieser Untersuchung sollte daher immer ein direkter Nachweis von *Aspergillus* aus der BAL oder aus transbronchialen Biopsien (TBB) angestrebt werden.

In den meisten Studien, in denen zwar Daten zu *Aspergillus*-Kulturen angegeben werden, wurde nicht zwischen den einzelnen respiratorischen Materialien wie Sputum, Trachealsekret, BAL, etc. unterschieden, sodass eine differenzierte Aussage bezüglich der Sensitivität des kulturellen Nachweises aus den entsprechenden Materialien nicht getroffen werden kann [17–19].

Tab. 1 Übersicht an publizierten Studien zum Nachweis von *Aspergillus ssp.* aus BAL bei CPA-Patienten

Studie	Anzahl an Patienten	Test	Positives Resultat (%)	Sensitivität/ Spezifität	Kommentar	Literatur
Denning D 2003	10	Kultur	4 (40 %)	N. a.	<i>A. fumigatus</i>	[13]
Kitasato Y 2009	28	Kultur	5 (18 %)	N. a.	Anzucht auf Candida CHROMagar™	[78]
Izumikawa K 2012	18	Kultur	17 (94 %)	N. a.	11 × <i>A. fumigatus</i> , 2 × <i>A. niger</i> bzw. <i>A. terreus</i> , 1 × <i>A. nidulans</i> bzw. <i>A. flavus</i> , 1 × nicht differenziert	[25]
	18	GM	13 (72 %)	77,2 %/77,0 %	≥0,4 ODI	[25]
Kono Y 2013	5	Kultur	0 (0 %)	N. a.	–	[79]
	5	GM	4 (80 %)	N. a.	≥0,5 ODI	[79]
Cucchetto G 2015	9	GM	9 (100 %)	N. a.	4,95 (±2,63) ODI	[80]
Urabe N 2017	30	Kultur	6 (20 %)	N. a.	–	[27]
	27	GM	21 (78 %)	77,8 %/90,0 %	≥0,5 ODI	[27]
	27	β-D-Glucan	21 (78 %)	77,8 %/72,5 %	≥100 ODI	[27]
	30	PCR 1 bzw. 2	26 (87 %) bzw. 20 (67 %)	86,7 %/84,2 % bzw. 66,7 %/94,2 %	–	[27]

N. a. nicht angeführt, GM Galaktomannan-Test, ODI „optical density index“, PCR Polymerasekettenreaktion, BAL bronchoalveoläre Lavage, CPA chronische pulmonale Aspergilliose; CHROMagar™ MAST DIAGNOSTICA, Reinfeld, Deutschland

» Durch serielle Sputumtests lassen sich u.U. Resistenzentwicklungen unter Triazolen früh erkennen

Der Nachweis von *Aspergillus* aus dem Sputum wird kontrovers diskutiert. Während die US-amerikanischen Leitlinien den Nachweis von *Aspergillus* im Sputum bei Patienten mit Verdacht auf CPA zur Erfüllung der diagnostischen Kriterien akzeptieren, reicht dies zur Diagnosestellung in den europäischen Leitlinien nicht aus [3, 12]. Dabei wird auf eine mögliche Kontamination und somit auf falsch-positive Ergebnisse verwiesen. Dies erscheint nachvollziehbar, wenn man bedenkt, dass Menschen in unterschiedlichen Lebenslagen täglich *Aspergillus*-Sporen inhalieren, aber nur wenige tatsächlich eine CPA entwickeln. Der Nach-

weis von *Aspergillus* im Sputum gelingt bei Patienten mit gesicherter CPA häufiger als bei lungengesunden Menschen. Ob der nachgewiesene Erreger im Sputum auch tatsächlich der Erreger der CPA ist oder abermals nur eine Kontamination bleibt unklar. Für das Langzeitmanagement von CPA-Patienten könnten regelmäßige Sputumuntersuchungen unter Umständen hilfreich sein. Voraussetzung dafür ist, dass der Patient Sputum produzieren kann, da dies eine nichtinvasive Möglichkeit bietet, frühzeitig Resistenzentwicklungen unter Langzeittherapie mit Triazolen festzustellen. Systematische Daten dazu fehlen aber.

Der Nachweis von *Aspergillus* in der BAL ist ein wichtiger Bestandteil in der Diagnosestellung der CPA. Eine Bronchoskopie mit BAL und TBB ermöglicht nicht nur den Nachweis von *Aspergillus*, sondern auch den Ausschluss von Differenzialdiagnosen. Eine Bronchoskopie

sollte daher nach Nutzen-/Risiko-Abwägung in jeder diagnostischen Abklärung bei Patienten mit Verdacht auf eine CPA integriert sein. Eine Kontamination in der BAL ist prinzipiell denkbar, aber vermutlich deutlich unwahrscheinlicher als im Sputum. Jeglicher direkter oder indirekter Nachweis von *Aspergillus* in der BAL wird daher zur Erfüllung der diagnostischen Kriterien in den Europäischen- und den US-amerikanischen Leitlinien akzeptiert. Der kulturelle Nachweis von *Aspergillus* aus der BAL ermöglicht nicht nur eine Diagnosestellung, sondern auch eine phänotypische Resistenztestung. Daten zur Resistenzlage in CPA-Patienten beschränken sich auf lediglich 4 Publikationen. Dabei zeigten 50–54 % der *Aspergillus*-Isolate in Großbritannien bereits mindestens eine Triazol-Resistenz, während es in einer französischen Publikation nur 2 % waren [1, 20–22].

Auch über die Speziesverteilung ist wenig bekannt. Dabei scheint erwartungsgemäß *Aspergillus fumigatus* am häufigsten zu sein. In der überwiegenden Mehrzahl an Studien wird das Atemwegsmaterial nicht näher differenziert, sodass eine Aussage zur Sensitivität und Spezifität des kulturellen Nachweises von *Aspergillus* aus der BAL nicht getroffen werden kann. Auch aus den wenigen publizierten Studien, in denen in 0–94 % (!) ein kultureller Nachweis aus der BAL gelang, lassen keine aussagekräftigen Rückschlüsse ziehen (■ Tab. 1). Die Fallzahlen in Studien waren gering, und Angaben zu den Anzuchtbedingungen fehlen. Der Nachweis gelingt häufiger, wenn pilzspezifische Nährmedien verwendet werden [23]. Auch mikroskopisch kann der Nachweis von *Aspergillus* in der BAL gelingen. Dazu steht eine Vielzahl unterschiedlicher Färbemethoden zur Verfügung (z. B. Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Grocott-Gomori-Methenamin-Silberfärbung, etc.); am sensitivsten sind Fluoreszenzfärbungen [24].

Der Galaktomannan-Antigentest aus der BAL als indirektes Nachweisverfahren ist eine weitere diagnostische Möglichkeit. Die Sensitivität und Spezifität für das Vorliegen einer CPA liegen zwischen 77–86 % bzw. 76–90 % (■ Tab. 1; [25–27]). Zum β-D-Glucan-Test aus der

BAL bei CPA-Patienten liegt bisher nur eine Publikation [27] vor. In dieser zeigte sich eine Sensitivität von 77 % und eine Spezifität von 72 %.

Molekulare Nachweismethoden wie die *Aspergillus*-spezifische Polymerasekettenreaktion (PCR) aus der BAL haben eine höhere Sensitivität als die Kultur, können aber je nach Nachweismethode große Unterschiede aufweisen, was eine Standardisierung erschwert [27, 28].

Management der CPA

Als Therapie der Wahl gelten Triazole wie Voriconazol und Itraconazol für 6 Monate, allerdings fehlen Biomarker, um Endpunkte der Therapie individuell festzusetzen. (■ **Tab. 2**). Gelegentlich ist auch eine längere Therapie indiziert, da es bei manchen Patienten nach Absetzen der antimykotischen Therapie rasch zu einer Exazerbation der Symptome kommt.

Die Dynamik der Erkrankung ist sehr unterschiedlich. So werden Fälle beobachtet, bei denen eine lebenslange Therapie gerechtfertigt erscheint, aber auch Patienten, die ohne Therapie über Jahre stabil bleiben. Diese Patienten sollten aber in regelmäßigen Abständen (z. B. halbjährlich) kontrolliert werden, um einen eventuellen fibrotischen Lungengerüstumbau frühzeitig zu erkennen. Die Therapie führt häufig zu einer Kontrolle der Symptome und zu einer Prävention des Fortschreitens der Lungenschädigung.

Zu beachten sind häufige Nebenwirkungen und Wechselwirkungen (insbesondere bei Voriconazol). Bei leichten Unverträglichkeiten (z. B. Kopfschmerzen, Exanthem, leichte Leberwerterhöhung, etc.) ist auch ein Wechsel innerhalb der Substanzklasse möglich. Regelmäßige Serumspiegelbestimmungen werden empfohlen. Ein Problem besteht bei gleichzeitiger Rifampicin-Therapie (z. B. bei pulmonaler Tuberkulose), da bei der gleichzeitigen Gabe von Triazolen und Rifampicin keinen adäquaten Wirkspiegeln im Serum erzielt werden. Es gibt nur wenige Daten zu alternativen Behandlungen mit Micafungin, Caspofungin oder liposomalen Amphotericin B. Dabei wurde auch eine Wirksamkeit

gezeigt, aber viele Fragen, etwa nach der Therapiedauer, bleiben unbeantwortet.

Beim Vorliegen eines Aspergilloms sollte eine chirurgische Resektion angestrebt werden. Ob eine begleitende antimykotische Therapie erfolgen sollte, ist unklar.

» Bei völlig destruierten Arealen ist eine chirurgische Intervention in Betracht zu ziehen

Auch beim Vorliegen einer CCPA, die zur völligen Destruktion eines Lappens oder einer Lunge geführt hat, sollte eine Resektion erwogen werden. Hier sollte eine begleitende Langzeittherapie erfolgen.

Bei persistierenden Hämoptysen trotz antimykotischer Therapie muss frühzeitig an eine Embolisation oder an ein chirurgisches Vorgehen gedacht werden.

Aspergillus-Nachweis in Atemwegsmaterial von Intensivpatienten

Bei Intensivpatienten mit *Aspergillus*-Nachweis aus dem unteren Respirationsstrakt sollte man auf jeden Fall an die Möglichkeit einer invasiven pulmonalen Aspergillose denken. Tatsächlich ist die Prävalenz der invasiven pulmonalen Aspergillose bei Intensivpatienten steigend und die Infektion geht mit einer sehr hohen Mortalität einher [29]. Während Intensivpatienten mit „altbekannten“ Risikofaktoren (z. B. prologierte Neutropenie, Status post Stammzell- oder Organtransplantation) nach wie vor einen wesentlichen Anteil der Patienten mit invasiver pulmonaler Aspergillose stellen, ist die Prävalenz der invasiven Aspergillose bei diesen klassischen Hochrisikopatienten vor allem durch die breite Anwendung einer hochwirksamen antimykotischen Prophylaxe und einer frühzeitigen empirischen antimykotischen Therapie über die letzten Jahre eher gesunken [30–34]. Dagegen kam es zu einer Zunahme der Prävalenz bei Patienten ohne klassische Hochrisikofaktoren [35, 36], insbesondere bei Patienten mit COPD, prolongierter sys-

temischer Steroidtherapie, fortgeschrittener Leberzirrhose, schwerer Sepsis und akutem Nierenversagen [37–44]. Während in einer der größten Studien eine Prävalenz von 5,8 % für die invasive pulmonale Aspergillose auf der Intensivstation berichtet wurde, liegen Prävalenzraten zwischen 0,2 und 11 %. Die höchste Prävalenz wurde beschrieben bei Intensivpatienten mit aus der klinischen Routine angeforderten Galaktomannan-Messung aus der BAL [42, 45–49]. Die tatsächliche Prävalenz der invasiven Aspergillose bei Intensivpatienten ist unbekannt [29, 35, 36, 50]. Zu bedenken ist auch, dass die Lunge zwar den häufigsten Manifestationsort einer invasiven Aspergillose darstellt, jedoch auch multiple andere Organe primär betroffen sein können [51].

Diagnose und Einteilung der invasiven pulmonalen Aspergillose auf der Intensivstation

Für die Einteilung der invasiven pulmonalen Aspergillose bei Intensivpatienten stehen insgesamt 3 Klassifikationssysteme zur Verfügung [52–54]:

- die 2008 publizierten EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)/MSG (National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group)-Kriterien,
- die Bulpa-Kriterien für COPD-Patienten und
- die BLOT-Kriterien.

Alle 3 haben jedoch Limitation und sind nur in Subgruppen anwendbar. Zu beachten ist auch, dass Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllen, sehr wohl eine CPA oder eine andere chronische Form der Aspergillose haben können. Weiterführende diagnostische Abklärungen, wie in den oben stehenden Abschnitten beschrieben, sind daher jedenfalls indiziert. Ähnlich definiert in den 3 Kriteriensystemen ist die Entität einer bewiesenen invasiven pulmonalen Aspergillose. Eine bewiesene Aspergillose ist jedoch auch bei Intensivpatienten selten, da sie eine biopsische Sicherung der Diagnose bedarf, die (wenn überhaupt) häufig erst

Tab. 2 Therapieempfehlung für die invasive und die chronische pulmonale Aspergillose

Therapie der Wahl	Applikation	Dosierung	Dauer	Wichtigste Nebenwirkungen	Kommentar
<i>Chronische pulmonale Aspergillose</i>					
Voriconazol	i. v., p. o. (Tbl. oder Suspension)	200 mg Tbl. 2 × tgl	6 Mon	Hepatotoxizität, neurologische Nebenwirkungen, Halluzinationen, gastrointestinale Nebenwirkungen, Verlängerung der QT-Zeit	Ggf. 150 mg bei Alter >70 Jahre oder niedrigem BMI Cave: multiple Arzneimittelinteraktionen (Metabolismus über CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4) Cave: orale Bioverfügbarkeit hoch variabel
Itraconazol	p. o. (Kps. oder orale Lösung)	200 mg 2 × tgl	6 Mon	Kopfschmerzen, gastrointestinale Nebenwirkungen	Starker Hemmer von CYP3A, bei gleichzeitiger Einnahme von PPI (reduzierte Absorption)
<i>Alternativ</i>					
Posaconazol	i. v., p. o. (Tbl. oder Suspension)	400 mg 2 × tgl. (Suspension) oder 300 mg 1 × tgl (Tbl.)	6 Mon	Hepatotoxizität	Wenige Daten [22, 81]
Micafungin	i. v.	150 mg 1 × tgl	Unklar, ggf. 2–3 Wochen	Blutbildstörungen (Leukopenie, Anämie) Stoffwechselstörungen (K, Mg, Ca), gastrointestinale Nebenwirkungen	Kaum Daten [82, 83], orale Erhaltungstherapie nach i. v. Gabe mit Triazolen
Caspofungin	i. v.	–	Unklar, ggf. alle 12–16 Wochen eine Infusion, dazwischen Triazole	Kopfschmerzen, Hepatotoxizität, gastrointestinale Nebenwirkungen	Kaum Daten [84], interagiert mit CYP450, orale Erhaltungstherapie nach i. v. Gabe mit Triazolen
Liposomales Amphotericin B	i. v.	1 × 3 mg/kg	Unklar, ggf. 2–3 Wochen	Nephrotoxizität	Kaum Daten [85], orale Erhaltungstherapie nach i. v. Gabe mit Triazolen
<i>Invasive pulmonale Aspergillose</i>					
Voriconazol	i. v., p. o. (Tbl. oder Suspension)	2 × 6 mg/kg i. v. am Tag 1, 2 × 4 mg/kg i. v. ab Tag 2	Je nach Verlauf mindestens 2 Mon, in der Regel länger (eine Umstellung auf p. o. ist im Verlauf möglich)	Hepatotoxizität, neurologische Nebenwirkungen, Halluzinationen, gastrointestinale Nebenwirkungen, Verlängerung der QT-Zeit	„Therapeutic drug monitoring“ mit Talspiegelbestimmungen ab Tag 4. Zielspiegel: 1,5–6 Cave: multiple Arzneimittelinteraktionen (Metabolismus über CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4) Cave: orale Bioverfügbarkeit hoch variabel
Liposomales Amphotericin B	i. v.	1 × 3 mg/kg	Je nach Verlauf mindestens 2 Mon, in der Regel länger (Umstellung auf ein orales Triazol ist im Verlauf möglich)	Nephrotoxizität	–
Posaconazol	i. v., p. o. (Tbl. oder Suspension)	2 × 300 mg i. v. am Tag 1, 1 × 300 mg i. v. ab Tag 2	Je nach Verlauf mindestens 2 Mon, in der Regel länger (eine Umstellung auf p. o. ist im Verlauf möglich)	Hepatotoxizität	Posaconazol orale Suspension ist eine weitere Alternative für eine orale Folgetherapie nach initialer i. v. Gabe
Isavuconazol	i. v. oder p. o.	3 × 200 mg i. v. am Tag 1 und 2; 1 × 200 mg i. v. ab Tag 3	Je nach Verlauf mindestens 2 Mon, in der Regel länger (eine Umstellung auf p. o. ist im Verlauf möglich)	Hepatotoxizität	–

PPI Protonenpumpeninhibitor(en), Mon Monate, tgl täglich

Tab. 3 Modifizierte Version der BLOT-Kriterien (mBLOT) für die putative invasive pulmonale Aspergillose (alle 4 Kriterien müssen erfüllt sein)

Kriterium	mBLOT-Kriterien
1	<i>Eingangskriterium (zumindest eins):</i> <i>Aspergillus</i> -positive Kultur aus dem unteren Respirationstrakt BAL-Galaktomannan-Test >1,0 ODI
2	<i>Klinische Zeichen und Symptome (zumindest eins der folgenden):</i> Refraktäres Fieber nach 3 Tagen antibakterieller Therapie mit einem Breitspektrumantibiotikum Rezidivierendes Fieber nach einer fieberfreien Zeit von mindestens 48 h, während Patient noch dasselbe Antibiotikum bekommt (Ausschluss anderer Ursachen) Pleuraschmerzen Pleurareiben Dyspnoe Hämoptysen Zunehmende respiratorische Insuffizienz trotz antibakterieller Therapie und mechanischer oder nichtinvasiver Beatmung
3	<i>Radiologische Zeichen:</i> Abnormale Befund in der Röntgenuntersuchung des oder der Thorax-CT vereinbar mit invasiver Aspergillose
4	<i>Hostfaktoren/Mykologische Faktoren (entweder 4a oder 4b müssen erfüllt sein):</i> 4a. Hostfaktoren (zumindest eins der folgenden) – Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl <500/mm ³) vorbestehend oder zum Zeitpunkt der Verlegung auf ICU – Hämatologische- oder onkologische Grunderkrankung mit zytotoxischer Therapie – Systemische Steroidtherapie (Prednisonäquivalent >20 mg/Tag) – Angeborene oder erworbene Immundefizienz 4b. Mykologische Faktoren (zumindest einen der folgenden): – Semiquantitative <i>Aspergillus</i> -positive BAL-Kultur (+ oder ++) ohne Wachstum von Bakterien und mit einem positive zytologischen Nachweis von sich aufzeigenden Hyphen – Positiver <i>Aspergillus</i>-spezifischer „lateral flow device test“ aus der BAL – Positive <i>Aspergillus</i>-PCR aus der BAL – Erfüllung beider Eingangskriterien (i. e. positive Kultur aus dem unteren Respirationstrakt und positiver BAL-Galaktomannan-Test >1,0 ODI)
<i>Aspergillus</i> -Kolonisation des Respirationstrakts/CPA oder andere nicht primär invasive Formen der Aspergillose:	
Wenn ≥1 der 4 Kriterien für die putative invasive Aspergillose nicht erfüllt ist, sollte eine weitere Abklärung hinsichtlich CPA erfolgen	
Änderungen zu den Originalkriterien sind fett gedruckt <i>BAL</i> Bronchoalveoläre Lavage, <i>CT</i> Computertomographie, <i>ICU</i> „intensiv care unit“, <i>ODI</i> „optical density index“, <i>PCR</i> Polymerasekettenreaktion, <i>CPA</i> chronische pulmonale Aspergillose	

nach dem Tod eines Patienten bei einer Obduktion erfolgt.

Die EORTC/MSG-Kriterien von 2008 wurden primär für Patienten mit zugrundeliegender hämato-onkologischer Grunderkrankung und/oder Organtransplantation entwickelt [52]. Bei der Anwendung der Kriterien bei Intensivpatienten treten jedoch 2 Probleme auf.

Erstens: das Hostfaktor-Problem. Die EORTC/MSG-Kriterien erfordern, dass Patienten einen von 5 Hostfaktoren erfüllen, die auf die oben genannten Patientenpopulationen ausgerichtet sind, um als mögliche oder wahrscheinliche invasive Aspergillose eingeteilt werden zu können [55]. Tatsächlich wurde in mehreren Studien gezeigt, dass etwa 30–40 % aller Intensivpatienten mit bewiesener invasiver pulmonaler Aspergillose die

EORTC/MSG-Host-Kriterien nicht erfüllen [42, 54]. Um diese Limitation zu umgehen und um zu bewirken, dass die EORTC/MSG-Kriterien für einen Großteil der Intensivpatienten anwendbar sind, wurde von Eigl et al. [42] die Einführung eines zusätzlichen Hostfaktors, nämlich ein Aufenthalt auf einer Intensivstation >4 Tage vorgeschlagen. Dieses geschieht vor dem Hintergrund, dass eine invasive Aspergillose im Median 2–4 Tage nach Intensivaufnahme auftritt [54, 56].

Es gibt auch ein zweites Problem der EORTC/MSG-Kriterien von 2008, das eine Anwendung bei Intensivpatienten erschwert: das Problem der radiologischen Kriterien. Um die klinischen EORTC/MSG-Kriterien erfüllen zu können, muss ein definiertes typisches radiologisches Zeichen einer invasiven Aspergillose vorliegen. Diese sind in erster Linie typischerweise bei neutropenischen Patienten zu finden, z. B. ein Halo-Zeichen, ein Air-Crescent-Zeichen oder eine Kaverne. Allerdings sind die häufigsten radiologischen Veränderung im CT des Thorax bei Intensivpatienten unspezifische Infiltrate oder Konsolidierungen, das Halo-Zeichen und das Air-Crescent-Zeichen werden nur bei 3–4 % der Intensivpatienten beobachtet [57]. Insgesamt wurde nur bei 50–70 % der Intensivpatienten mit bewiesener invasiver pulmonaler Aspergillose eine typische radiologische Veränderung beobachtet, welche die EORTC-Kriterien erfüllt [54].

Die Bulpa-Kriterien sind nur bei COPD-Patienten anwendbar [53]. Für eine wahrscheinliche invasive Aspergillose nach Bulpa sollten die Patienten zuletzt eine Exazerbation mit Dyspnoe erlebt haben die mit systemischen Steroiden behandelt wurde, außerdem sollten radiologische Auffälligkeiten in der Bildgebung des Thorax vorhanden sein. Zusätzlich werden weitere Kriterien (i. e., Nachweis von *Aspergillus spp.* im unteren Respirationstrakt oder 2-malig positiver Serum-Galaktomannan-Test) gefordert. Für die Diagnose einer möglichen invasiven Aspergillose nur Hostfaktoren aber keine mikrobiologischen Faktoren benötigt. Kolonisation wurde als Nachweis von *Aspergillus spp.* aus dem unteren

Infobox 1. Mehr Informationen zum Thema

- <http://www.gaffi.org>
- Homepage des Forschungsnetzwerkes CPAnet (online voraussichtlich Herbst 2017)
- <http://www.aspergillus.org.uk>
- <http://www.nrz-myk.de>
- <http://www.dmykg.de>
- <http://www.ecmm.info>
- <http://www.oegmm.at>

Respirationstrakt ohne Klinik definiert. Die Bulpa-Kriterien werden heute nur noch selten angewandt [58, 59].

Blot et al. [54] haben im Jahr 2012 den derzeit am häufigsten verwendeten Algorithmus entwickelt, der auf die Klassifizierung der invasiven Aspergillose bei Intensivpatienten fokussiert ist und dabei den Begriff „putative Aspergillose“ einführen. Das Eingangskriterium der BLOT-Kriterien ist eine positive *Aspergillus*-Kultur aus dem unteren Respirationstrakt. Dies stellt *per se* ein Problem dar und macht die Kriterien für viele Intensivpatienten mit invasiver Aspergillose nicht anwendbar, da die Sensitivität einer BAL-Kultur auch bei Intensivpatienten 65 % nicht übersteigt, wie in einer großen Studie von Meersseman et al. [35] gezeigt wurde. In dieser lag die Sensitivität des BAL-Galaktomannan-Antigentest bei 88 % (Spezifität 87 %), die Sensitivität der BAL-Kultur aber nur bei 62 % (bei einer Spezifität von 87 %). In aktuellen Studien [42, 43] lag die Sensitivität der BAL-*Aspergillus*-Kultur nur bei 38 und 50 %. Die niedrige Sensitivität der BAL-*Aspergillus*-Kultur kann vor allem mit der vermehrten Verschreibung von *Aspergillus*-aktiver systemischer Prophylaxe und frühzeitiger Therapie erklärt werden, welche die Sensitivität der BAL-Kultur dramatisch reduziert [60]. Durch diese Entwicklung und durch neue, verbesserte diagnostische Tests, die seit dem Erscheinen der Kriterien die BAL-Kultur als Goldstandard Diagnostikum abgelöst haben, sind die BLOT-Kriterien in ihrer ursprünglichen Form nicht mehr zeitgemäß.

Da das Eingangskriterium die wesentlichste Limitation der BLOT-Kriterien darstellt, schlagen wir eine modifizier-

te Version der BLOT-Kriterien vor: die mBLOT-Kriterien, welche Modifikationen in den Eingangskriterien und den mikrobiologischen Kriterien enthalten (Tab. 3).

Als wichtigsten Punkt enthalten die mBLOT-Kriterien als Eingangskriterium neben der *Aspergillus*-Kultur auch einen positive BAL-Galaktomannan-Test (>1,0 ODI), da die Galaktomannan-Testung aus der BAL die *Aspergillus*-Kultur als Goldstandard praktisch abgelöst hat [61–63]. Neben der semiquantitativen *Aspergillus*-positiven BAL-Kultur ohne Bakterienwachstum und einem zytologischen Nachweis von sich aufteilenden Hyphen treten als weitere Kriterien auch eine positive *Aspergillus*-spezifische PCR aus der BAL oder ein positiver *Aspergillus*-spezifischer „lateral flow device test“ aus der BAL auf [54]. Dies wird damit begründet, dass die *Aspergillus*-spezifische BAL-PCR eine relativ sensitive und vor allem auch hochspezifische Methode ist, eine invasive Aspergillose nachzuweisen [61, 63–66]. Das größte Manko der *Aspergillus*-spezifischen PCR ist derzeit noch die fehlende Standardisierung, daher kann die PCR aktuell nicht als Eingangskriterium dienen. Der *Aspergillus*-spezifische „lateral flow device test“ ist ein Point-of-care-Test, der direkt am Patientenbett durchgeführt werden kann und daher besonders für die Intensivstation interessant ist. Der Test wurde erfolgreich in mehreren multizentrischen Studien evaluiert [33, 42, 43, 63, 67–70]. Resultate bei der Anwendung auf Intensivstationen wurden Intensivpatienten wurden in einem 2017 publizierten Review [71] zusammengefasst und zeigen eine kumulative Sensitivität von 79 % bei einer Spezifität von 85 %. Der Test wird mit Ende 2017 erstmals kommerziell verfügbar sein und dann voraussichtlich eine wesentliche Rolle bei der Diagnose der invasiven Aspergillose einnehmen, daher haben wir den Test in die mikrobiologischen Kriterien eingeschlossen. Ein anderer, auch für die invasive Aspergillose vielversprechender diagnostischer Test, der Serum β -D-Glucan-Test [32], hat noch nicht Eingang in die modifizierten Kriterien gefunden. Der Vorteil des β -D-Glucan-Tests ist eine hohe Sensitivi-

tät [33], allerdings ist der panfungale Test unspezifisch [72–75]. Der Serum-Galaktomannan-Test hingegen ist weit weniger sensitiv bei nicht-neutropenischen Patienten. Das gleiche gilt für die *Aspergillus*-PCR aus dem Blut, zumindest für den mitteleuropäischen Raum, und ist erklärbar durch den vermehrten Gebrauch von antimykotischer Prophylaxe und empirischer Therapie in unseren Breiten [76].

Management der invasiven pulmonalen Aspergillose

Wenn sich der Verdacht auf eine invasive Aspergillose erhärtet, ist die frühzeitige antimykotische Therapie der entscheidende Faktor, um die Mortalität zu reduzieren [77]. Zur Verfügung stehen eine Reihe von Therapieoptionen, in erster Linie Schimmelpilz-aktive Triazole (Voriconazol, Posaconazol und Isavuconazol; Cave Arzneimittelinteraktionen insbesondere bei Voriconazol, ebenso sollte bei Voriconazol-Therapie eine regelmäßige Serumspiegelmessung erfolgen) und das liposomale Amphotericin B (Tab. 2; [50]).

Fazit für die Praxis

- Während die invasive Aspergillose als Erkrankung des immundefizienten Patienten anzusehen ist, wird die CPA vorwiegend bei immunkompetenten Patienten mit vorbestehender Lungenerkrankung (COPD, Bronchiektasen, ehemalige Tuberkulose, etc.) festgestellt.
- Die Diagnose der CPA basiert auf 4 Kriterien:
 - „CPA-typischer“ radiologischer Befund,
 - indirekter oder direkter Nachweis von *Aspergillus*,
 - Ausschluss alternativer Diagnosesmöglichkeiten und
 - chronischer Verlauf ≥ 3 Monate.
- Die antimykotische Therapie der CPA erfolgt mit Itraconazol 200 mg p. o. 2 $\times$ täglich oder mit Voriconazol 150–200 mg 2 $\times$ täglich für mindestens 6 Monate. Auch Posaconazol könnte künftig aufgrund des güns-

tigeren Nebenwirkungsprofils eine weitere Option darstellen.

- Bei Vorliegen eines singulären Aspergilloms ist eine chirurgische Resektion anzustreben.
- Die Prävalenz der invasiven Aspergillose nimmt bei Intensivpatienten zu.
- Bei *Aspergillus*-Nachweis mittels Kultur und/oder Galaktomannan-Test im unteren Respirationstrakt von Intensivpatienten muss eine invasive Aspergillose ausgeschlossen werden, z.B. mittels der im Beitrag erläuterten modifizierten BLOT-Kriterien (mBLOT).

Korrespondenzadresse

Dr. H. J. F. Salzer, MPH

Klinische Infektiologie, Medizinische Klinik, Forschungszentrum Borstel, Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften
Parkallee 35, 23845 Borstel, Deutschland
hsalzer@fz-borstel.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. Salzer gibt an, dass er eine Forschungsförderung der Firma Gilead erhalten hat sowie Referentenhonorare der Firma Chiesi. C. Lange gibt an, dass er Referentenhonorare der Firmen Chiesi, Gilead, Abbvie, MSD, Becton Dickinson, Janssen, Astra Zeneca, und Lucane erhalten hat. M. Hönigl gibt, dass er eine Forschungsförderung der Firma Gilead erhalten hat sowie der Firmen MSD, Gilead und Basilea.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Lowes D, Al-Shair K, Newton PJ, Morris J, Harris C, Rautemaa-Richardson R et al (2017) Predictors of mortality in chronic pulmonary aspergillosis. *Eur Respir J* 49(2)
2. Salzer HJ, Cornely OA (2017) Awareness of predictors of mortality may help improve outcome in chronic pulmonary aspergillosis. *Eur Respir J*. <https://doi.org/10.1183/13993003.02520-2016>
3. Denning DW, Cadranell J, Beigelman-Aubry C, Ader F, Chakrabarti A, Blot S et al (2016) Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J* 47(1):45–68
4. Salzer HJ, Heyckendorf J, Kalsdorf B, Rolling T, Lange C (2017) Characterization of patients with chronic pulmonary aspergillosis according to the new ESCMID/ERS/ECMM and IDSA guidelines. *Mycoses* 60(2):136–142
5. Camara B, Raymond E, Saint-Raymond C, Roth H, Brenier-Pinchart MP, Pinel C et al (2015) Characteristics and outcomes of chronic pulmonary aspergillosis: a retrospective analysis of a tertiary hospital registry. *Clin Respir J* 9(1):65–73
6. Ohba H, Miwa S, Shirai M, Kanai M, Eifuku T, Suda T et al (2012) Clinical characteristics and prognosis of chronic pulmonary aspergillosis. *Respir Med* 106(5):724–729
7. Koyama K, Ohshima N, Suzuki J, Kawashima M, Okuda K, Sato R et al (2015) Evaluation of clinical characteristics and prognosis of chronic pulmonary aspergillosis depending on the underlying lung diseases: emphysema vs prior tuberculosis. *J Infect Chemother* 21(11):795–801
8. Denning DW, Pleuvry A, Cole DC (2011) Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to pulmonary tuberculosis. *Bull World Health Organ* 89(12):864–872
9. Hedayati MT, Azimi Y, Droudinia A, Mousavi B, Khalilian A, Hedayati N et al (2015) Prevalence of chronic pulmonary aspergillosis in patients with tuberculosis from Iran. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 34(9):1759–1765
10. Page ID, Richardson MD, Denning DW (2016) Comparison of six aspergillus-specific IgG assays for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis (CPA). *J Infect* 72(2):240–249
11. Baxter CG, Denning DW, Jones AM, Todd A, Moore CB, Richardson MD (2013) Performance of two Aspergillus IgG EIA assays compared with the precipitin test in chronic and allergic aspergillosis. *Clin Microbiol Infect* 19(4):E197–E204
12. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R et al (2016) Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 63(4):e1–e60
13. Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, Sambatakou H (2003) Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. *Clin Infect Dis* 37(Suppl 3):S265–S280
14. Page ID, Richardson M, Denning DW (2015) Antibody testing in aspergillosis—quo vadis? *Med Mycol* 53(5):417–439
15. Uffredi ML, Mangiapan G, Cadranell J, Kac G (2003) Significance of aspergillus fumigatus isolation from respiratory specimens of nongranulocytopenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 22(8):457–462
16. van Toorenbergen AW (2012) Between-laboratory quality control of automated analysis of IgG antibodies against aspergillus fumigatus. *Diagn Microbiol Infect Dis* 74(3):278–281
17. Camuset J, Nunes H, Dombret MC, Bergeron A, Henno P, Philippe B et al (2007) Treatment of chronic pulmonary aspergillosis by voriconazole in nonimmunocompromised patients. *Chest* 131(5):1435–1441
18. Nam HS, Jeon K, Um SW, Suh GY, Chung MP, Kim H et al (2010) Clinical characteristics and treatment outcomes of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a review of 43 cases. *Int J Infect Dis* 14(6):e479–e482
19. Agarwal R, Vishwanath G, Aggarwal AN, Garg M, Gupta D, Chakrabarti A (2013) Itraconazole in chronic cavitary pulmonary aspergillosis: a randomised controlled trial and systematic review of literature. *Mycoses* 56(5):559–570
20. Cadranell J, Philippe B, Hennequin C, Bergeron A, Bergot E, Bourdin A et al (2012) Voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: a prospective multicenter trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31(11):3231–3239
21. Hogan C, Denning DW (2011) Allergic broncho-pulmonary aspergillosis and related allergic syndromes. *Semin Respir Crit Care Med* 32(6):682–692
22. Felton TW, Baxter C, Moore CB, Roberts SA, Hope WW, Denning DW (2010) Efficacy and safety of posaconazole for chronic pulmonary aspergillosis. *Clin Infect Dis* 51(12):1383–1391
23. Horvath JA, Dummer S (1996) The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Med* 100(2):171–178
24. Ruhnke M, Kofla G, Otto K, Schwartz S (2007) CNS aspergillosis: recognition, diagnosis and management. *CNS Drugs* 21(8):659–676
25. Izumikawa K, Yamamoto Y, Mihara T, Takazono T, Morinaga Y, Kurihara S et al (2012) Bronchoalveolar lavage galactomannan for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *Med Mycol* 50(8):811–817
26. Shin B, Koh WJ, Jeong BH, Yoo H, Park HY, Suh GY et al (2014) Serum galactomannan antigen test for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *J Infect* 68(5):494–499
27. Urabe N, Sakamoto S, Sano G, Suzuki J, Hebisawa A, Nakamura Y et al (2017) Usefulness of two aspergillus PCR assays and aspergillus galactomannan and beta-d-glucan testing of bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol* 55(6):1738–1746
28. Denning DW, Perlin DS (2011) Azole resistance in aspergillus: a growing public health menace. *Future Microbiol* 6(11):1229–1232
29. McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA, Phelan MA, Conn LA, Plikaytis BD et al (2001) Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980–1997. *Clin Infect Dis* 33(5):641–647
30. Patterson TF (2005) Advances and challenges in management of invasive mycoses. *Lancet* 366(9490):1013–1025
31. Cornely OA, Lass-Flörl C, Lagrou K, Arsic-Arsenijevic V, Hoenigl M (2017) Improving outcome of fungal diseases – guiding experts and patients towards excellence. *Mycoses* 60(7):420–425
32. Hoenigl M, Raggam RB, Salzer HJ, Valentin T, Valentin A, Zollner-Schwetz I et al (2012) Posaconazole plasma concentrations and invasive mould infections in patients with haematological malignancies. *Int J Antimicrob Agents* 39(6):510–513
33. Willinger B, Lackner M, Lass-Flörl C, Prattes J, Posch V, Seltsch B et al (2014) Bronchoalveolar lavage lateral-flow device test for invasive pulmonary aspergillosis in solid organ transplant patients: a semiprospective multicenter study. *Transplantation* 98(8):898–902
34. Lortholary O, Gangneux JP, Sitbon K, Lebeau B, de Monbrison F, Le Strat Y et al (2011) Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005–2007). *Clin Microbiol Infect* 17(12):1882–1889
35. Meersman W, Lagrou K, Maertens J, Wilmer A, Hermans G, Vanderschueren S et al (2008) Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 177(1):27–34
36. Baddley JW, Stephens JM, Ji X, Gao X, Schlamm HT, Tarallo M (2013) Aspergillosis in Intensive Care Unit (ICU) patients: epidemiology and economic outcomes. *BMC Infect Dis* 13:29
37. Lugosi M, Alberti C, Zahar JR, Garrouste M, Lemiale V, Descorps-Desclere A et al (2014) Aspergillus in the lower respiratory tract of immunocompetent critically ill patients. *J Infect* 69(3):284–292

38. Koulenti D, Garnacho-Montero J, Blot S (2014) Approach to invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Curr Opin Infect Dis* 27(2):174–183
39. Vandewoude K, Blot S, Benoit D, Depuydt P, Vogelaers D, Colardyn F (2004) Invasive aspergillosis in critically ill patients: analysis of risk factors for acquisition and mortality. *Acta Clin Belg* 59(5):251–257
40. Wauters J, Baar I, Meersseman P, Meersseman W, Dams K, De Paep R et al (2012) Invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients: a retrospective study. *Intensive Care Med* 38(11):1761–1768
41. Prattes J, Hoenigl M, Krause R, Buzina W, Valentin T, Reischies F et al (2017) Invasive aspergillosis in patients with underlying liver cirrhosis: a prospective cohort study. *Med Mycol*. <https://doi.org/10.1093/mmy/myx011>
42. Eigl S, Prattes J, Lackner M, Willinger B, Spiess B, Reinwald M et al (2015) Multicenter evaluation of a lateral-flow device test for diagnosing invasive pulmonary aspergillosis in ICU patients. *Crit Care* 19:178
43. Prattes J, Flick H, Pruller F, Koidl C, Raggam RB, Palfner M et al (2014) Novel tests for diagnosis of invasive aspergillosis in patients with underlying respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 190(8):922–929
44. Guinea J, Torres-Narbona M, Gijon P, Munoz P, Pozo F, Pelaez T et al (2010) Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome. *Clin Microbiol Infect* 16(7):870–877
45. Taccone FS, Van den Abele AM, Bulpa P, Misset B, Meersseman W, Cardoso T et al (2015) Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes. *Crit Care* 19:7
46. Klingspor L, Tortorano AM, Peman J, Willinger B, Hamal P, Sendid B et al (2015) Invasive Candida infections in surgical patients in intensive care units: a prospective, multicentre survey initiated by the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) (2006–2008). *Clin Microbiol Infect* 21(1):87.e1–87.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.08.011>
47. Tortorano AM, Dho G, Prigitano A, Breda G, Grancini A, Emmi V et al (2012) Invasive fungal infections in the intensive care unit: a multicentre, prospective, observational study in Italy (2006–2008). *Mycoses* 55(1):73–79
48. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Van Wijngaerden E (2004) Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 170(6):621–625
49. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Van Wijngaerden E (2007) Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 45(2):205–216
50. Hoenigl M, Duettmann W, Raggam RB, Seeber K, Troppan K, Fruhwald S et al (2013) Potential factors for inadequate voriconazole plasma concentrations in intensive care unit patients and patients with hematological malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 57(7):3262–3267
51. Reischies F, Hoenigl M (2014) The role of surgical debridement in different clinical manifestations of invasive aspergillosis. *Mycoses* 57(Suppl 2):1–14
52. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T et al (2008) Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 46(12):1813–1821
53. Bulpa P, Dive A, Sibille Y (2007) Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 30(4):782–800
54. Blot SI, Taccone FS, Van den Abele AM, Bulpa P, Meersseman W, Brusselaers N et al (2012) A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 186(1):56–64
55. Hoenigl M, Strenger V, Buzina W, Valentin T, Koidl C, Wolfler A et al (2012) European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Mycoases Study Group (EORTC/MSG) host factors and invasive fungal infections in patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 67(8):2029–2033
56. Vandewoude KH, Blot SI, Depuydt P, Benoit D, Temmerman W, Colardyn F et al (2006) Clinical relevance of aspergillus isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. *Crit Care* 10(1):R31
57. Barberan J, Alcazar B, Malmierca E, Garcia de la Llana F, Dorca J, Del Castillo D et al (2012) Repeated aspergillus isolation in respiratory samples from non-immunocompromised patients not selected based on clinical diagnoses: colonisation or infection? *Bmc Infect Dis* 12:295
58. Tutar N, Metan G, Koc AN, Yilmaz I, Bozkurt I, Simsek ZO et al (2013) Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Multidiscip Respir Med* 8(1):59
59. Delsuc C, Cottereau A, Frealle E, Bienvenu AL, Dessein R, Jarraud S et al (2015) Putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease: a matched cohort study. *Crit Care* 19:421
60. Eigl S, Prattes J, Reinwald M, Thornton CR, Reischies F, Spiess B et al (2015) Influence of mould-active antifungal treatment on the performance of the aspergillus-specific bronchoalveolar lavage fluid lateral-flow device test. *Int J Antimicrob Agents* 46(4):401–405
61. Eigl S, Hoenigl M, Spiess B, Heldt S, Prattes J, Neumeister P et al (2016) Galactomannan testing and aspergillus PCR in same-day bronchoalveolar lavage and blood samples for diagnosis of invasive aspergillosis. *Med Mycol* 55(5):528. <https://doi.org/10.1093/mmy/myw102>
62. Fortun J, Martin-Davila P, Gomez Garcia de la Pedrosa E, Silva JT, Garcia-Rodriguez J, Benito Del al (2016) Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive aspergillosis in non-hematological patients. *J Infect* 72(6):738–744
63. Hoenigl M, Prattes J, Spiess B, Wagner J, Pruller F, Raggam RB et al (2014) Performance of galactomannan, beta-D-glucan, aspergillus lateral-flow device, conventional culture, and PCR tests with bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol* 52(6):2039–2045
64. Boch T, Reinwald M, Postina P, Cornely OA, Vehreschild JJ, Heussel CP et al (2015) Identification of invasive fungal diseases in immunocompromised patients by combining an aspergillus specific PCR with a multifungal DNA-microarray from primary clinical samples. *Mycoses* 58(12):735–745
65. Johnson GL, Sarker SJ, Nannini F, Ferrini A, Taylor E, Lass-Flörl C et al (2015) Aspergillus-specific lateral-flow device and real-time PCR testing of bronchoalveolar lavage fluid: a combination biomarker approach for clinical diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol* 53(7):2103–2108
66. Spiess B, Postina P, Reinwald M, Cornely OA, Hamprecht A, Hoenigl M et al (2014) Incidence of Cyp51 A key mutations in aspergillus fumigatus—a study on primary clinical samples of immunocompromised patients in the period of 1995–2013. *PLOS ONE* 9(7):e103113
67. Prattes J, Heldt S, Eigl S, Hoenigl M (2016) Point of care testing for the diagnosis of fungal infections: are we there yet? *Curr Fungal Infect Rep* 10:43–50
68. Prattes J, Lackner M, Eigl S, Reischies F, Raggam RB, Koidl C et al (2015) Diagnostic accuracy of the aspergillus-specific bronchoalveolar lavage lateral-flow assay in haematological malignancy patients. *Mycoses* 58(8):461–469
69. Hoenigl M, Koidl C, Duettmann W, Seeber K, Wagner J, Buzina W et al (2012) Bronchoalveolar lavage lateral-flow device test for invasive pulmonary aspergillosis diagnosis in haematological malignancy and solid organ transplant patients. *J Infect* 65(6):588–591
70. Orasch T, Prattes J, Faserl K, Eigl S, Duettmann W, Lindner H et al (2017) Bronchoalveolar lavage triacetylefusarinine C (TAFIC) determination for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematological malignancies. *J Infect*. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2017.05.014>
71. Heldt S, Hoenigl M (2017) Lateral flow assays for the diagnosis of invasive aspergillosis: current status. *Curr Fungal Infect Rep* 11(2):45–51
72. Pruller F, Wagner J, Raggam RB, Hoenigl M, Kessler HH, Truschnig-Wilders M et al (2014) Automation of serum (1→3)-beta-D-glucan testing allows reliable and rapid discrimination of patients with and without candidemia. *Med Mycol* 52(5):455–461
73. Prattes J, Hoenigl M, Rabensteiner J, Raggam RB, Pruller F, Zollner-Schwetz I et al (2014) Serum 1,3-beta-D-glucan for antifungal treatment stratification at the intensive care unit and the influence of surgery. *Mycoses* 57(11):679–686
74. Prattes J, Raggam RB, Vanstraelen K, Rabensteiner J, Hoegenauer C, Krause R et al (2016) Chemotherapy-induced intestinal mucosal barrier damage: a cause of falsely elevated serum 1,3-beta-D-glucan levels? *J Clin Microbiol* 54(3):798–801
75. Hoenigl M, Perez-Santiago J, Nakazawa M, de Oliveira MF, Zhang Y, Finkelman MA et al (2016) (1→3)-beta-D-glucan: a biomarker for microbial translocation in individuals with acute or early HIV infection? *Front Immunol* 7:404
76. Springer J, Lackner M, Nachbaur D, Girschikofsky M, Risslegger B, Mutschlechner W et al (2016) Prospective multicentre PCR-based aspergillus DNA screening in high-risk patients with and without primary antifungal mould prophylaxis. *Clin Microbiol Infect* 22(1):80–86
77. Lass-Flörl C, Resch G, Nachbaur D, Mayr A, Gastl G, Auberger J et al (2007) The value of computed tomography-guided percutaneous lung biopsy for diagnosis of invasive fungal infection in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 45(7):e101–e104
78. Kitasato Y, Tao Y, Hoshino T, Tachibana K, Inoshima N, Yoshida M et al (2009) Comparison of aspergillus galactomannan antigen testing with a new cut-off index and Aspergillus precipitating antibody testing for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *Respirology* 14(5):701–708
79. Kono Y, Tsushima K, Yamaguchi K, Kurita N, Soeda S, Fujiwara A et al (2013) The utility of galactomannan antigen in the bronchial washing and serum for

- diagnosing pulmonary aspergillosis. *Respir Med* 107(7):1094–1100
80. Cucchetto G, Cazzadori A, Conti M, Cascio GL, Braggio P, Concia E (2015) Treatment of chronic pulmonary aspergillosis with voriconazole: review of a case series. *Infection* 43(3):277–286
81. Kohno S, Izumikawa K (2010) Posaconazole for chronic pulmonary aspergillosis: the next strategy against the threat of azole-resistant *Aspergillus* infection. *Clin Infect Dis* 51(12):1392–1394
82. Izumikawa K, Ohtsu Y, Kawabata M, Takaya H, Miyamoto A, Sakamoto S et al (2007) Clinical efficacy of micafungin for chronic pulmonary aspergillosis. *Med Mycol* 45(3):273–278
83. Kohno S, Izumikawa K, Takeya H, Miyazaki Y, Ogawa K, Amitani R et al (2011) Clinical efficacy and safety of micafungin in Japanese patients with chronic pulmonary aspergillosis: a prospective observational study. *Med Mycol* 49(7):688–693
84. Keir GJ, Garfield B, Hansell DM, Loebinger MR, Wilson R, Renzoni EA et al (2014) Cyclical caspofungin for chronic pulmonary aspergillosis in sarcoidosis. *Thorax* 69(3):287–288
85. Newton PJ, Harris C, Morris J, Denning DW (2016) Impact of liposomal amphotericin B therapy on chronic pulmonary aspergillosis. *J Infect* 73(5):485–495