

Allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA)*

Allergic bronchopulmonary aspergillosis



Autoren

Günter Menz, Hans-Werner Duchna

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-119191>

Pneumologie 2017; 71: 173–182

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0934-8387

Die allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) ist die häufigste allergische bronchopulmonale Mykose beim Menschen. Dieser Beitrag soll einen Überblick zu Definition, Vorkommen und Häufigkeit, Ätiologie und Pathomechanismen der ABPA geben. Besondere Beachtung finden das klinische Bild der Erkrankung, die modernen diagnostischen Verfahren der Allergologie und der Bildgebung sowie die differenzierten Therapiemöglichkeiten.

Einleitung

Aspergillus (A.) gehört zu den ältesten und am häufigsten vorkommenden Pilzspezies. Aspergillusarten (spp.) kommen ubiquitär in der Umwelt vor, sie existieren im Wasser wie auch im Erdreich. Von den ca. 250 verschiedenen Aspergillus-Spezies sind nur wenige für den Menschen pathogen. Es sind dies A. fumigatus, A. flavus, A. niger und A. terreus.

In der Regel werden die inhalierten Schimmelpilzsporen durch Alveolarmakrophagen eliminiert. Anders ist die Situation bei Allergikern, immunsupprimierten Menschen und Patienten mit vorgeschädigter Bronchialschleimhaut. Abhängig von der Immunitätslage des Wirtsorganismus können so durch Aspergillus allergische, invasive und saprophytische Erkrankungen der Atemwege und der Lungen ausgelöst werden.

Die Aspergillus-assoziierten allergischen Erkrankungen der Atemwege und der Lunge, zu der die ABPA zählt (► **Tab. 1**), sind von der akuten invasiven Aspergillose, die nur bei immunsupprimierten Patienten vorkommt, und der chronischen pulmonalen Aspergillose (CPA) abzugrenzen. Zur CPA werden das Aspergillom, Aspergillus-Noduli, die chronische kavitär-verlaufende Aspergillose, die chronisch-fibrosierende Aspergillose und die subakute invasive Aspergillose gezählt [1, 2].

* Die vorliegende Arbeit ist Herrn Prof. Dr. Christian Virchow zum 90. Geburtstag gewidmet.

Definition

Die ABPA ist eine Erkrankung des Respirationstrakts und der Lunge, die durch komplexe immunologisch-entzündliche Reaktionen auf verschiedene Aspergillus-fumigatus-Allergene hervorgerufen wird. Die Patienten weisen gleichzeitig klinische Symptome einer allergischen Typ-I-Reaktion und solche einer verzögerten Typ-III/IV-Reaktion auf.

Merke

Die ABPA ist die häufigste allergische bronchopulmonale Mykose beim Menschen.

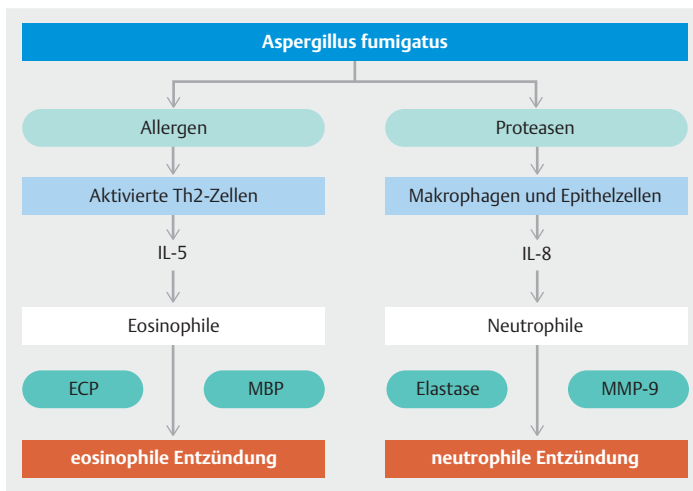
Vorkommen und Häufigkeit

Die ABPA wurde 1952 von Hinson und Mitarbeitern erstmals beschrieben und galt zunächst als seltene Erkrankung. Durch die jetzt verbesserten serologischen und radiologischen Untersuchungsmethoden ist sie in den letzten Jahren besser definiert und dadurch häufiger diagnostiziert worden.

Aus Deutschland liegen keine guten Angaben zur Prävalenz vor. In den Vereinigten Staaten kommt die ABPA bei 1–2% der Patienten mit Asthma und in 7–14% der Fälle mit schwerem, steroidpflichtigem Asthma bronchiale vor. Bei der zystischen Fibrose (Cystic Fibrosis, CF) wird die ABPA bei 2–15% und eine Aspergillus-fumigatus-Sensibilisierung bei 23% der Patienten gefunden [3]. Beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen. Die ABPA kann auch bei Kindern auftreten.

► **Tab. 1** Aspergillus-assoziierte allergische Erkrankungen der Atemwege und der Lunge.

Erkrankung	Immunstatus
allergisches Asthma bronchiale (IgE-vermittelt)	nicht immunsupprimiert, Atopiker
allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA)	Atopiker, zystische Fibrose (CF)
exogen allergische Alveolitis (EAA)	nicht immunsupprimiert
allergische Aspergillus-Sinusitis	nicht immunsupprimiert, Atopiker, Nasenpolypen
allergische Rhinitis	nicht immunsupprimiert, Atopiker



► **Abb. 1** Durch *Aspergillus fumigatus* induzierte Entzündungsreaktionen der Atemwege und der Lunge (mod. nach Gibson PG. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27: 185–191). ECP: Eosinophil Cationic Protein; IL: Interleukin; MBP: Major Basic Protein; MMP: Metalloproteinase.

Merke

Prävalenz der ABPA bei 1–2% der Patienten mit Asthma bronchiale, bei schwerem Asthma bei 7–14%, bei Cystischer Fibrose bei bis zu 23% der Patienten mit *Aspergillus-fumigatus*-Sensibilisierung.

Genetische Faktoren

Nicht nur das Ausmaß der Allergenexposition, sondern auch genetische Faktoren scheinen bei prädisponierten Patienten für die Entwicklung einer ABPA entscheidend zu sein. Die HLA-DR-2-Genotypen DRB*1501 und 1503 und HLA-DR5-positive Personen haben eine höhere Empfänglichkeit für die ABPA, während der HLA-DR2-Genotyp DRB1*1502 und HLA-DQ2-Lymphozytenmerkmal vor ABPA zu schützen scheinen [4].

Ätiologie

Die ABPA wird üblicherweise durch *A. fumigatus* verursacht. Seltener führen andere Schimmelpilze wie *A. terreus*, *A. niger*, *A. flavus*, *A. ochraceus*, *A. oryzae*, *Candida albicans*, *Curvularia lunata* oder *Helminthosporium spp.* zu einem der ABPA-Klinik ähnlichen Krankheitsbild, das dann als allergische bronchopulmonale Mykose (ABPM) bezeichnet wird.

Hauptsächliche Allergenquellen sind Kompost, Biomüll, Topfblumen, Gartenerde, feuchte Wände, nicht gewartete Klimaanlage, schimmeliges Heu und Stroh und Tierfutter. Im Hochgebirge sind kaum Schimmelpilzsporen zu finden [1].

Pathomechanismen

Inhalierter Aspergillus-Sporen sind in der Lage, die Mukusschicht der bronchialen Auskleidung zu penetrieren. Eine größere bronchiale Adhärenz von *Aspergillus*, z. B. bei höherer Exposition gegen *A. fumigatus*-Antigen, kann zur Antigenabsorption führen und eine ABPA hervorrufen.

Eine besondere Rolle bei der Ausbildung der Erkrankung spielen die von den Aspergillen sezernierten proteolytischen Enzyme. Sie führen zur Perpetuierung der Inflammation und zur gestörten Clearance, insbesondere bei Patienten mit zystischer Fibrose (Cystic Fibrosis, CF) [5]. *Aspergillus*-Antigene sind in der Lage, T-Zellen und auch B-Zellen zu aktivieren [6].

Bei der ABPA sind verschiedene *A. fumigatus*-Allergene, die im Bronchialsystem freigesetzt werden, aktiv. *Aspergillus*-Sporen wachsen in mukösen Pfropfen in den Atemwegen, die Myzelien auch in der Schleimhaut. Es resultieren reaktive Produkte des Wirtsorganismus mit Bildung von IgE-, IgG- und IgA-Antikörpern. Das Nebeneinander von Antigenen und Produkten des Wirtsorganismus in den Bronchien und dem umgebenden Lungenparenchym führt zu einer kombinierten Immunantwort aus IgE-vermittelter Sofortreaktion und toxischer Reaktion mit Antigen-Antikörper-Komplexen mit Komplementaktivierung.

Neben der allergischen Reaktion mit eosinophilen Granulozyten, T-Lymphozyten, Mastzellen und Makrophagen finden wir bei der ABPA eine ausgeprägte neutrophile Entzündung. Diese wird durch *A. fumigatus*-Antigene, die auch als Proteasen wirken, ausgelöst (► **Abb. 1**) [6]. Die immunologisch toxischen Vorgänge können zur Zerstörung des Bronchialepithels der bronchialen Submukosa und des Lungenparenchyms führen. So entstehen die typische zentrale Bronchiektasie und eine lokale Fibrosierung des Lungenparenchyms.

► **Tab. 2** Diagnostische Kriterien der ABPA in den einzelnen Stadien der Erkrankung (nach [1, 8]).

Diagnostische Kriterien		ABPA-S ¹	Stadien				
			I	II	III	IV	V
			akut	Remission	Exazerbation	Kortikoid-pflichtiges Asthma	Fibrose
1	Asthma/CF	+	+	+	+	+	+
2	röntgenologische Infiltrate/ Abnormalitäten	-	+	±	+	±	+
3	kutane Sofortreaktion auf A. fumigatus	+	+	+	+	+	+
4	hohes Gesamt-IgE im Serum	++	+++	±	+++	±	±
5	erhöhtes Serum-IgG gegen A. fumigatus	+	+	±	+	±	±
6	periphere Bluteosinophilie	±	+	-	+	±	-
7	proximale Bronchiektasie	-	+	+	+	+	+
8	erhöhtes Serum-IgE gegen A. fumigatus	+	+	±	+	±	±

¹ seropositive ABPA ohne bleibende radiologische Veränderungen.

Klinisches Bild und Klassifikation

Zur Klassifizierung der ABPA hat sich die Stadieneinteilung nach Patterson et al. etabliert (► **Tab. 2**) [7]. Die Anzahl und Ausprägung einzelner Kriterien sind abhängig vom Stadium der Erkrankung. Dies kann die Abgrenzung zum allergischen Asthma mit A.-fumigatus-Sensibilisierung („Schimmelpilzasthma“) und die Differenzialdiagnose zwischen CF mit ABPA und CF mit A.-fumigatus-Sensibilisierung erschweren. Insbesondere ist dies in der Remissionsphase der ABPA der Fall.

Merke

Die Anzahl und Ausprägung der diagnostischen Kriterien sind abhängig vom Stadium der ABPA.

Die Erstmanifestation wird als Stadium I bezeichnet. Bei zwei Drittel der Patienten sind ein schubartiger Verlauf und das akute Auftreten von Symptomen wie Dyspnoe, produktiver Husten mit purulentem zähem Sekret, Fieber, Thoraxschmerzen und zähe, bräunlich verfärbte Sputumpfropfen („plugs“) typisch. Bei einem Drittel kann die Erkrankung initial relativ asymptomatisch verlaufen. Seltener kommen Hämoptysen, Pleuraerguss und Pneumothorax vor.

Stadium II ist die Remission mit Rückgang der Symptome, der flüchtigen radiologischen Veränderungen und des Gesamt-IgE sowie des spezifischen IgG gegen A. fumigatus. Kommt es aus der Remission heraus zu einer Exazerbation, wird dies als Stadium III bezeichnet.

Patterson et al. definierten das Stadium IV als Kortikoid-pflichtiges Asthma. Stadium V ist durch Spätfolgen wie fibrosierende Lungenparenchymveränderung, lokales Lungenemphysem, pulmonale Insuffizienz und Cor pulmonale gekennzeichnet.

Der Begriff der „seropositiven ABPA“ umfasst das Stadium, bei dem (noch) keine bleibenden radiologischen Veränderungen, insbesondere keine typischen zentralen Bronchiektasen nachweisbar sind [7].

Merke

„Seropositive ABPA“ beschreibt das Stadium, bei dem (noch) keine radiologischen Veränderungen vorliegen.

Diagnostik und Differenzialdiagnosen

Eine eingehende Anamnese, die aktuellen klinischen Befunde, der Allergiehauttest, die serologischen Untersuchungen und der Nachweis der radiologischen Veränderungen führen zur Diagnose der ABPA. Es hat sich bewährt, die diagnostischen Kriterien von Henderson, Patterson und Greenberger zu verwenden (► **Tab. 3**). Differenzialdiagnostisch sind vor allem eosinophile Systemerkrankungen, die Tuberkulose und maligne Lungenerkrankungen auszuschließen.

► **Tab. 3** Kriterien der ABPA [8].

	Hauptkriterien	Nebenkriterien
1	Asthma bronchiale/zystische Fibrose	Aspergillusnachweis im Sputum
2	akute/vorbeschriebene Lungeninfiltrate	Expektorat von braunen Sputumpfropfen
3	Sofortreaktion im Hauttest auf <i>A. fumigatus</i>	Spätreaktion im Hauttest auf <i>A. fumigatus</i>
4	erhöhtes Gesamt-IgE	–
5	Präzipitine gegen <i>A. fumigatus</i>	–
6	Bluteosinophilie	–
7	zentrale Bronchiektasen	–
8	spezifisches IgE und spezifisches IgG gegen <i>A. fumigatus</i>	–

► **Tab. 4** Radiologie der ABPA.

Akute (flüchtige) Veränderungen	Bleibende Veränderungen
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infiltrate ▪ homogene Konsolidierungen ▪ tram-line shadows ▪ toothpaste shadows ▪ gloved finger shadows ▪ perihiläre Infiltrate ▪ Pneumothorax (selten) ▪ Pleuraerguss (selten) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ proximale (zentrale) Bronchiektasen ▪ lokales Emphysem ▪ Fibrose

Allergologische Diagnostik

Der Prick-Test ist ein etabliertes Screening-Verfahren. Die Intrakutantestung hat eine höhere Sensitivität, ist aber weniger spezifisch in der Aussage. Beide Testverfahren und die serologischen Untersuchungsmethoden sind stark abhängig von der Standardisierung und Konstanz der verwendeten Schimmelpilzextrakte. Diese können stark variieren. Ein Teil der ca. 80 *A. fumigatus*-Antigene sind als Proteasen wirksam und können in der Allergenextraktion als solche aktiv sein. So kann es zu variablen Hauttestergebnissen trotz eigentlich standardisierter Allergenextrakte kommen.

Daher war die Verwendung relevanter rekombinanter *A. fumigatus*-Allergene ein wichtiger Fortschritt in der In-vitro-Diagnostik der ABPA [8]. Die rekombinanten Allergene mit definierter biologischer Aktivität sind zum essenziellen Bestandteil der serologischen ABPA-Diagnostik geworden. Mithilfe der Hauptallergene *A. fumigatus* 4 (rAspf 4) und *A. fumigatus* 6 (rAspf 6) sind die Diagnose der ABPA sowie die Diskriminierung zu Asthma- und CF-Patienten mit *A. fumigatus*-Sensibilisierung mit einer hohen Spezifität (100%) und Sensitivität (90%) möglich [9, 10].

Bei rAspf 4 und rAspf 6 handelt es sich um intrazelluläre Proteine. Beide Proteine werden vom Schimmelpilz nicht sekretiert und wirken so nicht primär als Oberflächenallergene. Dies erklärt die negativen Resultate bei den Patienten mit der allergischen *A. fumigatus*-Sensibilisierung und Asthma bronchiale. Da es bei den Patienten mit ABPA zu einem Wachstum des Pilzes in den Bronchien und der Lunge kommt, wo die zelluläre Immunabwehr zu einer Zerstörung der Pilzstrukturen führt, kommt es dann zu einer Exposition gegenüber den nichtsekretierten Antigenen/Allergenen und Antikörperbildung (spezifische IgE-Antikörper gegen rAspf 2, rAspf 4, rAspf 6) [10].

Merke

Rekombinante *A. fumigatus*-Allergene sind zum essenziellen Bestandteil der serologischen Diagnostik geworden.

Total-IgE

Sehr typisch und diagnostisch wichtig für die Diagnose der ABPA ist der Abfall des Gesamt-IgE um 50–75% unter einer höher dosierten systemischen Steroidtherapie. Derartige drastische Veränderungen des Total-IgE-Spiegels und der Steroidtherapie sind nur bei der ABPA bekannt. Umgekehrt ist die Erhöhung des IgE-Basiswerts um 100% und mehr ein sicheres Zeichen für eine ABPA-Exazerbation [7, 11].

Merke

Total-IgE ist ein wichtiger Verlaufsparemeter.

Radiologie

Wir unterscheiden akute und bleibende Veränderungen (► **Tab. 4**). Akute Veränderungen sind die für die ABPA typischen flüchtigen Lungeninfiltrate, homogene Konsolidierungen und die „mucoid impaction“ in deutlich erweiterten Bronchien („gloved finger shadows“) oder in weniger erweiterten Abschnitten („toothpaste shadows“). Diese können unter der Therapie mit systemischen Steroiden, aber auch nach Hustenattacken verschwinden.

Die zentrale (proximale) Bronchiektasie (► **Abb. 2**) ist eine bleibende radiologische Veränderung und gilt als pathognomonisch für die ABPA. Das geeignetste diagnostische Verfahren ist die hochauflösende Computertomografie (High-Resolution Computed Tomography, HRCT) [12, 13].

In den letzten Jahren ist die Kernspintomografie (Magnetic Resonance Imaging, MRI) zur Diagnostik der Bronchiektasie weiterentwickelt worden. Hiermit ist die Strahlenbelastung ausgeschaltet, was besonders bei Kindern und Jugendlichen, z. B. bei CF-ABPA, bedeutsam ist.

Diagnostische Latenz

Auch in spezialisierten Zentren und großen pneumologischen Abteilungen wird bis heute die Diagnose der ABPA (zu) selten gestellt [1]. Retrospektive Daten zeigen, dass die diagnostische Latenz im Mittel $10 \pm$ Jahre betrug (0,2–30 Jahre!). Die Patienten, bei denen die Diagnose am meisten verzögert war, wiesen die schlechtesten Lungenfunktionsparameter auf und verzeichneten die Entwicklung zum Stadium V [14].

Therapie

Glukokortikosteroide

Die Therapie der ABPA erfolgt am besten stadienabhängig. Systemische Glukokortikosteroide sind Mittel der Wahl in der Behandlung akuter Lungeninfiltrate in den Stadien I und III. Es wird eine tägliche Dosis von 0,5 mg/kg KG Prednisolonäquivalent über zwei Wochen empfohlen [1]. Bei den meisten Patienten wird damit eine Remission eingeleitet, das Gesamt-IgE als wesentlicher Verlaufsparemeter fällt deutlich ab [1, 13].

Falls eine adäquat durchgeführte Steroidtherapie nicht innerhalb von vier bis sechs Wochen zur Rückbildung der Infiltrate oder anderer flüchtiger Lungenveränderungen und zur Besserung der klinischen Symptome führt, muss an eine unzureichende Therapieadhärenz des Patienten, eine massive persistierende Schimmelpilzexposition oder an eine die ABPA komplizierende zusätzliche Lungenerkrankung gedacht werden. Inhalative Steroide haben keine Bedeutung bei der Behandlung der akuten Erkrankung bzw. zur Prävention irreversibler Lungenparenchymveränderungen. Sie werden leitliniengerecht in der Behandlung der asthmatischen Komponente der ABPA eingesetzt.

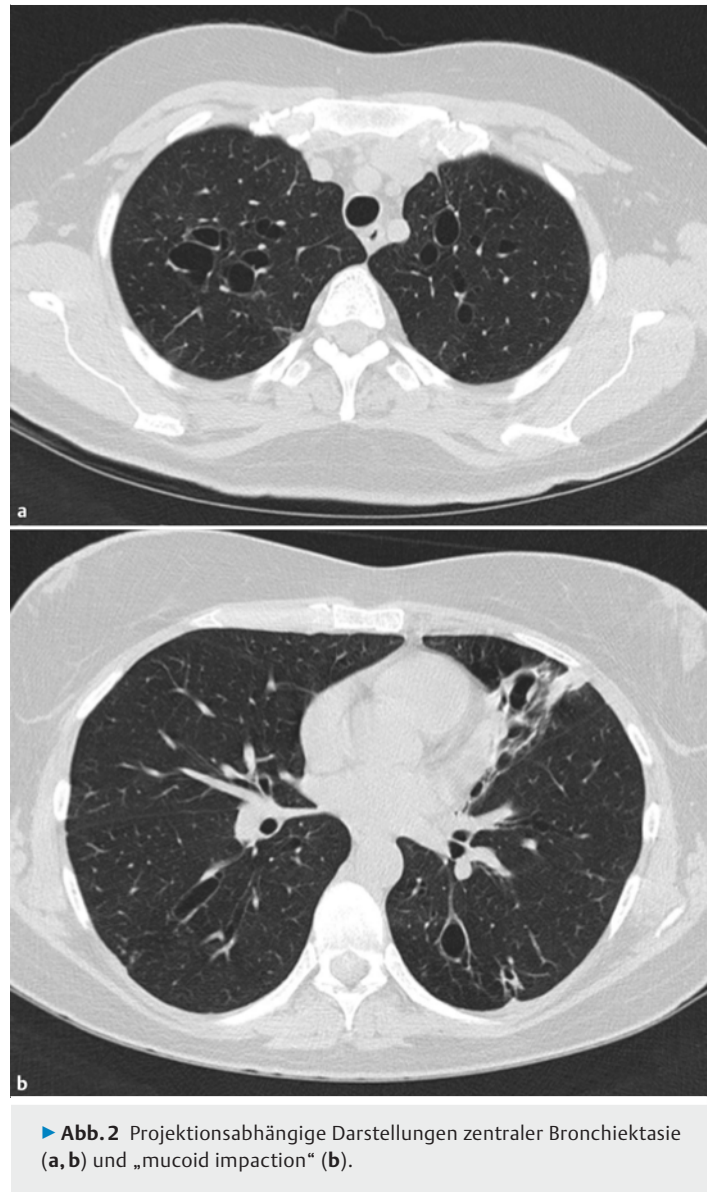
Merke

Systemische Glukokortikosteroide sind das Mittel der Wahl in der Behandlung der ABPA-Exazerbation.

Physiotherapie und Sekret Drainage

Eine komplette und konsequent durchgeführte Physio- und Atemtherapie stellt bei ABPA-Patienten mit Bronchiektasie die Basis aller nichtmedikamentösen therapeutischen Bemühungen dar. In diesen Verfahren müssen die Patienten eingehend geschult werden. Am intensivsten ist dies während eines stationären pneumologischen Rehabilitationsprogramms in einer Klinik mit spezieller Erfahrung mit diesem Krankheitsbild möglich [1].

Die Behandlung bakterieller Infektionen, die wie bei jeder Bronchiektasenerkrankung vorkommen können, erfolgt möglichst nach Keimnachweis und Resistenzbestimmung. Generell ist auch bei der ABPA die antibioti-



► **Abb. 2** Projektionsabhängige Darstellungen zentraler Bronchiektasie (a, b) und „mucoid impaction“ (b).

sche Behandlung nach den aktuellen Empfehlungen auszurichten [15].

Merke

Physio- und Atemtherapie zur Sekret Drainage ist die Basis der nichtmedikamentösen Therapie.

Antimykotika

Antimykotika werden zur Eradikation von *Aspergillus* aus dem Bronchialsystem sowie zur Reduktion der fungalen Belastung und der damit verbundenen chronisch antigenen Stimulation eingesetzt. Adjuvant eingesetzte Azole (z.B. Itraconazol) haben in einigen Untersuchungen einen steroidsparenden Effekt gezeigt. Sie können die Exazerbationshäufigkeit senken und zu klinischen, immunologischen und funktionellen Verbesserungen führen [16, 17].

Eine Reihe von Antimykotika wurden bei der ABPA in der Vergangenheit verwendet. Oft führten schwere Nebenwirkungen zum Abbruch der Medikation. Seit Jahren wird Itraconazol mit einer relativ guten Nutzen-Risiko-Korrelation wohl am meisten als Antimykotikum bei ABPA verwendet [16, 17]. Als Behandlungsdosis werden täglich zweimal 200 mg Itraconazol für drei bis sechs Monate empfohlen.

Antimykotika sollten nicht unkritisch bei jedem ABPA-Patienten eingesetzt werden. Eine Metaanalyse aus 2012 zum Einsatz von Antimykotika bei Patienten mit CF-ABPA kommt zur der Konklusion, dass derzeit keine sehr gute Evidenz für die antimykotische Therapie bei diesen Patienten vorliegt [18].

Anti-IgE (Omalizumab)

Die Tatsache, dass bei den meisten ABPA-Patienten hohe bis sehr hohe Total-IgE-Werte vorliegen und diese bei Exazerbationen ansteigen, machte das Omalizumab schon bald nach dessen Einführung in die Therapie des schweren allergischen Asthmas als zusätzliche Medikation für die ABPA-Therapie interessant. Bis heute ist jedoch nicht geklärt, ob der Anstieg des IgE bei ABPA ein Epiphänomen ist (= polyklonales IgE) oder einen wirklich bedeutsamen Einfluss auf die aktuelle Krankheits-situation hat.

Es liegen nur relativ wenige Kasuistiken und kleinere Studien zur Anwendung von Anti-IgE, besonders bei ABPA-CF, vor und noch weniger bei ABPA-Patienten mit Asthma bronchiale [19]. Eine Metaanalyse über die Anwendung von Omalizumab bei ABPA-CF kommt zu folgender Konklusion:

„There is a lack of evidence for the efficacy and safety of anti-IgE (omalizumab) therapy in patients with CF and ABPA. It is not possible to make recommendations either in favour of, or against the use of, anti-IgE (omalizumab) therapy in patients with CF and ABPA.“ [20]

Wir sehen an der Hochgebirgsklinik Davos eine zunehmende Anzahl von ABPA-Patienten in unserem Krankengut, bei denen von externer Seite Omalizumab eingesetzt wurde und dann wegen Erfolglosigkeit nach sechs bis vierzehn Monaten wieder abgesetzt werden musste. Ein gut dokumentierter Fall zeigte den Nicht-Effekt von Omalizumab recht eindrucksvoll. Die Medikation wurde durch den primär die Indikation stellenden erfahrenen externen Fachkollegen nach zwölf Monaten mit unserer Zustimmung wieder abgesetzt. Dabei und bei den anderen Fällen zeigte sich auch, dass der sonst so gute Verlaufsparameter Total-IgE nach Einsatz von Omalizumab nicht mehr zu gebrauchen war. Bekanntlich bildet Omalizumab mit IgE einen Komplex, der die Bestimmung von Total-IgE unter der Therapie wertlos macht.

Ein weiteres Problem bei dem Einsatz ist der oft viel zu hohe Ausgangs-IgE-Wert. Diese Werte liegen deutlich oberhalb der sonst üblichen Werte zur Berechnung der Dosis. Zusammenfassend sind wir derzeit gegen den offensiven und unkritischen Einsatz von Omalizumab bei ABPA außerhalb kontrollierter Untersuchungen.

Anti-IL5 (Mepolizumab)

Mepolizumab, der neu zugelassene Anti-Interleukin-5-Antikörper, wurde auch schon sporadisch bei ABPA eingesetzt. Erste Hinweise deuten auf eine Verbesserung des zugrunde liegenden Asthmas unter der Therapie von Mepolizumab hin mit einer Reduktion der Exazerbationsrate und Steroidreduktion. Der Wirkungsmechanismus ist bei der von Eosinophilen unterhaltenen Erkrankung plausibel. Hier gilt jedoch absolut die gleiche Zurückhaltung für den Einsatz, der unseres Erachtens nur dann gerechtfertigt ist, wenn das Asthma sonst nicht in den Griff zu bekommen und mit Mepolizumab eine wesentliche Besserung zu erzielen ist [21, 22].

Allergenkarenz

Neben der medikamentösen Therapie und der Physio-Atemtherapie zur Sekretdrainage ist die Allergenkarenz ein wichtiger Bestandteil in der Behandlung der ABPA. Bei komplizierten Verläufen mit häufigen Exazerbationen oder rasch fortschreitender Erkrankung kann ein Aufenthalt bzw. eine Behandlung im Hochgebirge eine adäquate Allergenkarenz ermöglichen und damit den therapeutischen Durchbruch bringen [1].

KERNAUSSAGEN

- Die allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) ist die häufigste allergische bronchopulmonale Mykose beim Menschen.
- Die Diagnose des komplexen Krankheitsbildes basiert auf dem Nachweis definierter Kriterien.
- Es werden fünf klinische Stadien der ABPA unterschieden. Der Nachweis bzw. die Ausprägung der definierten Kriterien sind in den verschiedenen klinischen Stadien unterschiedlich. Dies kann die Diagnose der ABPA erschweren.
- Die frühe Diagnose der ABPA in einem Stadium noch ohne persistierende Veränderungen der Bronchialwand und Destruktion des Lungparenchyms ist entscheidend, um die schweren Endstadien der Erkrankung zu verhindern.
- Die zur Diagnosesicherung wichtigen rekombinanten Allergene werden für die Routinebestimmung im CAP-System verwendet.
- Therapeutisch spielen Glukokortikosteroide eine zentrale Rolle. Die Bedeutung von Antimykotika in der Therapie der ABPA wird diskutiert.

KEY MESSAGES

- Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) is the most common allergic bronchopulmonary mycosis in humans.
- Diagnosis of this disease is based on well-defined criteria.
- Five different stages of APBA can be distinguished according to the presence and varying degree of certain criteria. This is the reason why ABPA sometimes is difficult to diagnose.
- Early diagnosis of ABPA is important to prevent patients from achieving irreversible bronchopulmonary damage.
- Nowadays, diagnosis of ABPA is based on detection of recombinant allergens within the CAP-system.
- Therapy of ABPA is based on the use of glucocorticosteroids, whereas the importance of antimycotics is still discussed.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Über die Autoren



Günter Menz

PD Dr. med. 1973 Approbation, 1983 Allergologie, 1984 Pneumologie, 1987 Allergy Immunology Scripps Clinic La Jolla CA, 1988 bis 1991 Ltd. Arzt Hochgebirgsklinik Davos (HGK). Von 1991 bis Okt. 2014 Chefarzt Klinik Pneumologie und Allergologie HGK ab 2001

ÄD. 2001 Habilitation. Ab Okt. 2015 FA und Senior Consultant Zentrum Pneumologie/Allergologie HGK. Schwerpunkte Allergische Atemwegs- u. Lungenkrankheiten, ABPA, schwieriges Asthma.



Hans-Werner Duchna

Prof. Dr. med. Nach dem Studium der Humanmedizin in Bochum folgte die Facharztausbildung im Klinikum Bergmannsheil (Prof. Dr. G. Schultze-Werninghaus). Einem Fellowship an der Sleep Disorders Clinic in Stanford folgte die Habilitation und 2008 die

Ernennung zum apl. Professor an der RUB. Auf eine Chefarztposition im Allgäu folgte die Tätigkeit als Chefarzt Pneumologie/Allergologie und Ärztlicher Direktor an der Hochgebirgsklinik Davos.

Literatur

- [1] Menz G, Cramer R, Hense G. Die allergische bronchopulmonale Aspergillose. *Allergologie* 2005; 28: 315–322
- [2] Denning DW, Cadranell J, Beigelman-Aubry C et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016; 47: 45–68
- [3] Agarwal R. Allergic bronchopulmonary Aspergillosis. *Chest* 2009; 135: 805–826
- [4] Chauhan B, Santiago L, Kirschmann DA et al. The association of HLA-DR alleles and T cell activation with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Immunology* 1997; 159: 4072–4076
- [5] Knutsen A, Bellone CJ, Kauffman HF. Immunopathogenesis of allergic bronchopulmonary Aspergillosis in cystic fibrosis. *J Cyst Fibrosis* 2002; 1: 76–89
- [6] Kauffman HF, Koeter GH, van der Heide S et al. Cellular and humoral observations in patients with allergic bronchopulmonary Aspergillosis during a nonasthmatic exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 829–838
- [7] Menz G, Willer G. Allergische bronchiopulmonale Aspergillose (ABPA). In: Peter HH, Pichler WJ, Müller-Ladner U (Hrsg). *Klinische Immunologie*. München: Urban & Fischer; 2012
- [8] Patterson R, Greenberger PA, Radin RC. Allergic bronchopulmonary Aspergillosis: staging as an aid to management. *Am Int Med* 1982; 96: 286–291
- [9] Cramer R, Blaser K, Menz G. Rekombinante Allergene und ihr Potential für die allergologische Diagnostik. *Pneumologie* 1996; 6: 387–393
- [10] Cramer R, Lidholm J, Grönlund H et al. Automatic specific IgE essay with recombinant Allergens: evaluation of the recombinant *Aspergillus fumigatus* Allergen 1 in the Pharmacia CAP System. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1411–1419
- [11] Cramer R, Hemmann S, Ismail C et al. Disease specific recombinant Allergens for the diagnosis of allergic bronchopulmonary Aspergillosis. *Int Immunol* 1998; 10: 1211–1216
- [12] Kirsten A, Schmitz J, Magnussen H et al. Die allergische bronchopulmonale Aspergillose. *Pneumologie* 2009; 6: 297–305
- [13] Mintzer RA, Rogers LF, Kruglik GD. The spectrum of radiologic findings in allergic bronchopulmonary Aspergillosis. *Radiology* 1978; 127: 301–307
- [14] Menz G, Virchow C. Röntgendiagnostik bei der allergischen bronchopulmonalen Aspergillose unter Berücksichtigung der Computertomographie. *Atemw Lungenkr* 1987; 13: 140–144
- [15] Kirsten D, Novak D, Rabe KF et al. Die Diagnose der bronchopulmonalen Aspergillose (ABPA) wird oft spät gestellt. *Med Klin* 1993; 6: 353–356
- [16] Rademacher J, Ringshausen FC. Non-CF-Bronchiektasen mit Fokus auf die allergische bronchopulmonale Aspergillose. *Pneumologie* 2013; 67: 40–49
- [17] Wark PA, Gibson PG, Wilson AJ. Azoles for allergic bronchopulmonary Aspergillosis associated with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD001108
- [18] Wark PA, Hensley MJ, Saltous N et al. Antiinflammatory effect of itraconazol in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 952–957

- [19] Elphik HE, Southern KW. Antifungal therapies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6
- [20] Moss RB. Treatment options in severe fungal asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Eur Respir J* 2014; 43: 1487 – 1500
- [21] Jat KR, Walia DK, Khairwa A. Anti-IgE-therapy for allergic bronchopulmonary Aspergillosis in people with cystic fibrosis (Review). *The Cochrane Library* 2013; 9: CD010288
- [22] Ortega HG, Liu MC, Pavord I et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1198 – 1207
- [23] Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1189 – 1197

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. Günter Menz
Hochgebirgsklinik Davos
Rehabilitations- und Akutklinik
Klinik für Pneumologie und Allergologie
Hermann-Burchard-Straße 1
CH-7265 Davos-Wolfgang
E-Mail: guenter.menz@hgk.ch

Punkte sammeln auf CME.thieme.de



Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für die Teilnahme verfügbar. Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, finden Sie unter <http://cme.thieme.de/hilfe> eine ausführliche Anleitung. Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!

Unter <https://eref.thieme.de/ZZWHL9Q> oder über den QR-Code kommen Sie direkt zum Artikel zur Eingabe der Antworten.

VNR 2760512017152370997



Frage 1

Welche Aussage ist falsch?

- A ABPA ist die häufigste allergische bronchopulmonale Mykose beim Menschen.
- B ABPA ist eine invasive Infektionskrankheit.
- C Die ABPA-Häufigkeit nimmt mit dem Schweregrad des Asthma bronchiale zu.
- D ABPA kann auch bei Kindern auftreten.
- E Bei zystischer Fibrose (CF) sollte immer auch an eine ABPA gedacht werden.

Frage 2

Welche Aussage ist richtig?

- A Die Diagnostik der ABPA erfolgt mittels Epikutantestung.
- B ABPA beginnt immer im Säuglingsalter.
- C Inhalierte Aspergillus-Sporen sind in der Lage, die Mukusschicht der bronchialen Auskleidung zu penetrieren.
- D ABPA wird immer mit Antibiotika behandelt.
- E Das Total-IgE ist bei der ABPA normal.

Frage 3

Welche Aussage ist falsch?

- A Aspergillus fumigatus produziert ca. 80 verschiedene Antigene.
- B Aspergillus-Myzelien wachsen in der Bronchialschleimhaut.
- C Eosinophile Granulozyten spielen keine Rolle bei der ABPA.
- D Die allergische bronchopulmonale Mykose (ABPM) wird durch andere Schimmelpilze als *A. fumigatus* verursacht.
- E Das klinische Bild der ABPM kann dem der ABPA ähnlich sein.

Frage 4

Welche Aussage ist falsch?

- A Die Bronchiektasie bei ABPA ist typischerweise zentral (proximal).
- B Die seropositive ABPA ist gekennzeichnet durch massive radiologische Veränderungen.

- C Aspergillus-fumigatus-Antigene können auch als Proteasen wirken.
- D In der Remissionsphase (Stadium II) sind Aktivitätsparameter oft rückläufig.
- E Stadium V ist durch Spätfolgen wie fibrosierende Lungenparenchymveränderungen gekennzeichnet.

Frage 5

Welche Aussage ist richtig?

- A Ursache der ABPA ist eine schwere Infektion durch *A. fumigatus*.
- B Eine ABPA ist immer ein sicherer Hinweis auf mangelhafte Wohnraumhygiene.
- C Endoskopisch nachweisbarer endobronchialer Aspergillusbefall ist Voraussetzung für die Diagnose der ABPA.
- D Einschmelzungen von Lungenparenchym sind bei der ABPA immer zu beobachten.
- E Eine allergische Reaktion gegenüber *A. fumigatus* liegt der ABPA zugrunde.

Frage 6

Welche Aussage ist falsch?

- A Der Prick-Test ist ein etabliertes Screeningverfahren.
- B Die Intrakutantestung hat eine höhere Sensitivität als der Prick-Test.
- C Die serologischen Methoden sind stark abhängig von der Standardisierung und Konstanz der verwendeten Schimmelpilzextrakte.
- D Die Verwendung rekombinanter *A. fumigatus*-Allergene für die In-vitro-Diagnostik der ABPA brachte keinen Fortschritt.
- E In der Differenzialdiagnose sind vor allem eosinophile Systemerkrankungen, Tuberkulose und maligne Lungenerkrankungen auszuschließen.

Frage 7

Welche Aussage ist falsch?

- A Zu den Diagnosekriterien gehört ein erhöhtes Gesamt-IgE.
- B Zu den Diagnosekriterien gehört eine positive Reaktion im kutanen Allergietest.
- C Zu den Diagnosekriterien gehört der Nachweis von Infiltraten im Thoraxröntgenbild.
- D Zu den Diagnosekriterien gehört der Nachweis einer Eosinophilie im Blutbild.
- E Zu den Diagnosekriterien gehört immer der Nachweis zentraler Bronchiektasen.

Frage 8

Welche Aussage ist richtig?

- A Inhalative Steroide sind die wichtigsten Medikamente in der Behandlung der ABPA-Exazerbation.
- B Die ABPA-Exazerbation muss immer mit Antibiotika behandelt werden.
- C Systemische Steroide (z. B. Prednisolon) sind Mittel der Wahl in der Behandlung der Exazerbation der ABPA.
- D In der Exazerbationsphase werden selten mehr als 5 mg Prednisolon pro Tag gegeben.
- E Antimykotika sind kontraindiziert.

Frage 9

Welche Aussage ist falsch?

- A Sehr typisch ist der Abfall des Gesamt-IgE unter einer adäquat dosierten systemischen Steroidtherapie in den Stadien I und III.
- B Die Erhöhung des IgE-Basiswerts um 100% und mehr ist ein wichtiges Zeichen für die ABPA-Exazerbation.
- C Bei der ABPA in den Stadien I und III ist die Bestimmung des Total-IgE wichtig und ein Akutmarker!
- D IgE-Werte über 2000 kU/l kommen bei ABPA nie vor.
- E Sehr hohe IgE-Werte (> 2000 kU/l) können auch bei der atopischen Dermatitis (Neurodermitis) vorkommen.

Frage 10

Welche Aussage ist richtig?

- A Physiotherapie und Sekretdrainage spielen keine Rolle im Gesamttherapiekonzept der ABPA.
- B Patientenschulung ist bei ABPA nicht notwendig.
- C Bakterielle Infektionen kommen bei ABPA-Bronchiektasen nicht vor.
- D Antimykotika führen nie zum Einsparen systemischer Steroide.
- E Für die Anwendung von Omalizumab bei der ABPA liegt keine überzeugende Evidenz vor.