

Aspergillus fumigatus



Patienten-Ratgeber
Mukoviszidose

Das Familienunternehmen InfectoPharm gehört zu den führenden Herstellern von Medikamenten und Gesundheitsprodukten, insbesondere für Kinder.

Für Groß und Klein entwickeln wir qualitativ hochwertige und innovative Präparate, um Ihnen die Therapie zu erleichtern und damit den Therapieerfolg zu verbessern.

Ärzte, Hebammen und Apotheker vertrauen auf die Qualität und Wirksamkeit unserer Präparate und schätzen unsere langjährige Erfahrung. Darum wird auch das umfangreiche Angebot unserer leicht verständlichen Service- und Informationsmaterialien für Patienten gerne genutzt.

Wir freuen uns sehr, wenn wir auch Sie und Ihre Familie mit diesem Ratgeber in der gegenwärtigen Situation unterstützen können und wünschen gute Besserung!

Ihre



Familie Zöllner

Liebe Patienten, liebe Eltern,

Mukoviszidose zählt zu den häufigsten angeborenen Stoffwechselerkrankungen in Europa. Eine Erkrankung, die für Patienten und deren Angehörige eine enorme Belastung darstellen kann. Glücklicherweise gelingt es der Medizin durch neue Entdeckungen und ständige Weiterentwicklungen, die Behandlungsmöglichkeiten stets weiter zu verbessern. Doch neben wirksamen Substanzen ist für den Therapieerfolg auch die Mitarbeit des Patienten entscheidend. Dazu gilt es zu verstehen, was sich hinter „Pseudomonaden“ verbirgt und warum es wichtig ist, „Antibiotika zu inhalieren“.

Um Ihnen bei diesen Fragen eine Hilfestellung zu leisten, haben wir unsere Patientenbroschüren-Serie ins Leben gerufen. Hier finden Sie fundiertes und verständlich aufbereitetes Wissen zu Erregern, welche bei Mukoviszidose häufig Beschwerden verursachen, sowie Hintergrundinformationen zum Erregernachweis und der Antibiotika-Behandlung bei Mukoviszidose.

Ihr Team von



Autorin: Prof. Dr. Gratiana Steinkamp
Redaktion: Dr. Daniel Deibel

1. Eigenschaften von *Aspergillus fumigatus*

Aspergillus (A.) fumigatus ist ein Schimmelpilz. Sein Entdecker, der Pilzexperte und Priester P. A. Micheli, gab dem Pilz 1729 diesen Namen, weil seine Form einem Weihwasserwedel („Aspergill“) ähnelt. Der zweite Namensbestandteil leitet sich von „fumus“ ab, dem lateinischen Wort für Rauch. Dies bezieht sich auf die rauchgrüne Farbe der Sporen von *A. fumigatus*.



Elektronenmikroskopische Detailaufnahme von *A. fumigatus* (REM)

Aspergillen machen einen Lebenszyklus durch. Zuerst liegen sie als sehr kleine Sporen vor mit einem Durchmesser von etwa 3 μm (Mikrometer – zum Vergleich: ein menschliches Haar ist 100 μm dick). Wenn diese Sporen keimen, bilden sie fadenförmige Zellen aus, die Hyphen. Viele Hyphen vereinigen

sich dann zum Myzel. Aus diesem entsteht anschließend eine gießkannenförmige Zelle, an der neue Sporen heranreifen. Durch Abstoßen dieser Sporen vermehrt sich der Schimmelpilz.



Gießkannenform von *A. fumigatus*. Die mikroskopische Aufnahme zeigt lange Stängel (Conidiophoren) mit Sporen-bildenden Zellen (Phialiden).

2. Infektionsweg

Wo kommen die Erreger vor?

Sporen von *Aspergillus* kommen überall in der Welt und in fast jeder Umgebung vor. Natürlicherweise zersetzt der Pilz abgestorbenes organisches Material. Beispielsweise findet man ihn regelmäßig im Heuhaufen, im Kompost und im Erdreich.

An manchen Stellen ist die Konzentration der Schimmelpilze besonders hoch. Mögliche Streuquellen im Innenbereich sind Topf- und Zimmerpflanzen, Bioabfälle, verschimmelte Lebensmittel, Kot im Vogelkäfig oder Schimmelpilzbefall. Klimaanlage und Lüftungssysteme können *Aspergillen* in Gebäuden verteilen.

Potentielle Infektionsquellen im Außenbereich sind Straßenbauarbeiten, Neubau- oder Umbaumaßnahmen. Auch im Pferde- oder Viehstall und im Taubenkot sind *Aspergillen* häufig.



Wie gelangen die Sporen in den Körper?

Die winzigen Sporen sind so klein, dass sie in die Luft gewirbelt werden und auf diesem Weg in den Körper gelangen. Jeder Mensch atmet täglich einige Hundert Sporen von *Aspergillus fumigatus* ein. Wegen ihres geringen Durchmessers erreichen die Sporen auch kleine Bronchien in der Tiefe der Atemwege.

Gesunde Personen befördern mit dem Reinigungssystem der Lunge die Schimmelpilze wieder aus dem Körper hinaus. Bei Mukoviszidose ist das nicht ganz so einfach. In den Bronchien behindert zäher Schleim die Funktion der Flimmerhärchen auf der Schleimhaut. Daher bleiben die Schimmelpilze leichter in den Atemwegen hängen.

3. Beschwerden und Erkrankung

Wie häufig wird *Aspergillus* im Sputum nachgewiesen?

Bei Mukoviszidose wird *Aspergillus fumigatus* häufig in den Atemwegen nachgewiesen. Der Anteil von Mukoviszidosepatienten mit *Aspergillus* im Sputum oder Rachenabstrich ist je nach Region und Ambulanz sehr unterschiedlich und kann zwischen 6 und 60% liegen. In der Regel sind die Patienten im Jugendlichenalter, wenn bei ihnen zum ersten Mal *Aspergillus* nachgewiesen wird.

Welche Beschwerden und Erkrankungen verursacht Aspergillus?

Aspergillus kann verschiedene Beschwerden verursachen. Die bei Mukoviszidose wichtigste Erkrankung ist die Allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA, siehe unten). Auch andere allergische Reaktionen und bestimmte Bronchitis-Formen können durch Aspergillus hervorgerufen werden.

Seltener und ohne allergischen Hintergrund ist ein Aspergillom der Lunge: Hier wächst in einem Hohlraum, z. B. im Bereich erweiterter Atemwege, ein rundlicher „Pilzball“ heran.

Gelangen Aspergillus-Pilze hingegen ins Blut und breiten sich über den Kreislauf im ganzen Körper aus, spricht man von einer invasiven Aspergillose. Sie kann für Personen mit eingeschränkter Funktion des Immunsystems lebensgefährlich werden. Vor allem Patienten mit bestimmten Leukämie-Formen und Personen, die eine Transplantation von Knochenmark, Herz, Lunge, Leber oder Niere erhalten haben, sind gefährdet. Bei Mukoviszidose (ohne Transplantation) ist eine invasive Aspergillose sehr selten.

Viele Mukoviszidosepatienten haben zwar Aspergillen im Sputum, der Schimmelpilz hat aber keine negativen Auswirkungen. Dann spricht man von einer Besiedelung (Kolonisation) im Unterschied zur Infektion. Bei anderen Betroffenen mit Aspergillus-Nachweis beobachtet man dagegen im hochauflösenden CT der Lunge ausgeprägtere Veränderungen der Bronchien, oder die Lungenfunktion (FEV₁) verschlechtert sich mit der Zeit schneller. Ist die Besiedelung mit Aspergillus chronisch, können

häufiger akute Verschlechterungen der Lungenkrankheit (Exazerbationen) auftreten.

Was ist eine allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA)?

Bei dieser Krankheit lösen Aspergillus-Pilze eine Überempfindlichkeitsreaktion (allergische Reaktion) in der Lunge aus. Die Beschwerden sind vielfältig und ähneln dem Asthma bronchiale: Man bekommt schlechter Luft, hustet mehr Sputum ab, ist weniger leistungsfähig und bemerkt bisweilen pfeifende oder brummende Geräusche beim Atmen. Das Sputum kann sich verändern; als typisch gelten „braune Bröckchen“ im Sputum.

Ob ein Körper allergisch auf die Schimmelpilze reagiert, kann man mit Labormethoden und Hauttest herausfinden.



Wie häufig ist eine ABPA bei Mukoviszidose?

Im Jahr 2017 waren in Deutschland 10% der Erwachsenen und 4% der jüngeren Mukoviszidosepatienten an einer ABPA erkrankt.

Zu den Risikofaktoren gehören eine fortgeschrittene Lungenerkrankung oder die Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* (siehe Teil 1 der Serie „Patienten-Ratgeber Mukoviszidose“). Auch wer mit Antibiotika inhaliert oder langfristig Antibiotika in Tablettenform einnimmt, hat ein höheres Risiko für eine Schimmelpilzbesiedelung. Bei Patienten, die mit Kortikoiden oder mit Dornase inhalieren, wird eine ABPA ebenfalls häufiger beobachtet. Auch Haustiere gelten als Risikofaktor. Zudem scheint die genetische Situation im Immunsystem eine Rolle zu spielen.



4. Diagnose

Wie weist man Aspergillen nach?

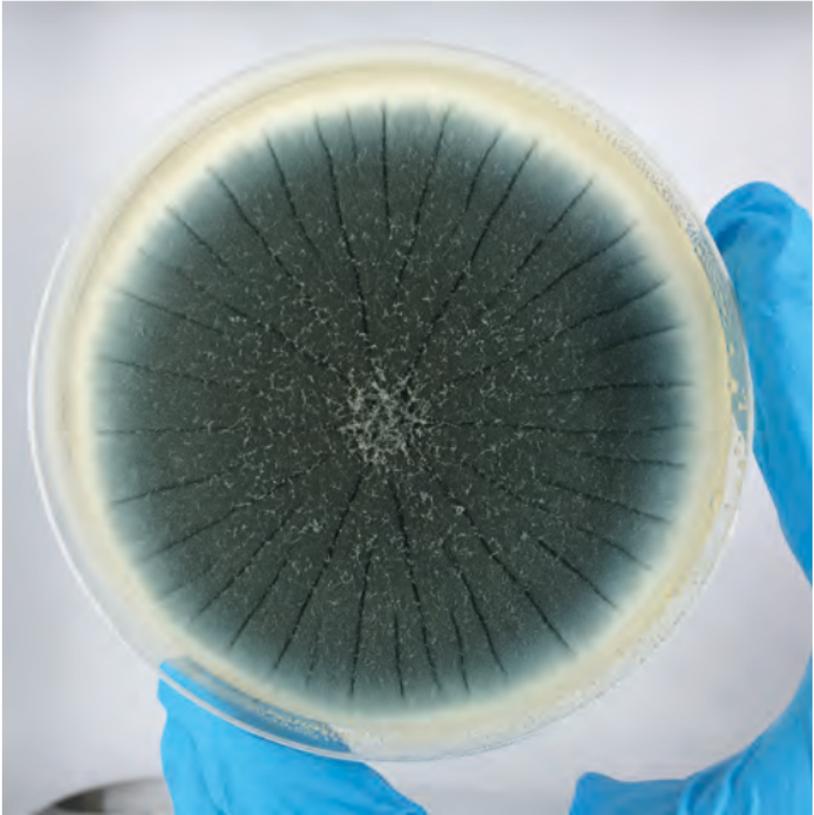
Die Entnahme eines Rachenabstriches oder einer Sputumprobe gehört zu den Routine-Untersuchungen beim vierteljährlichen Ambulanzbesuch. Sie dient auch dem Nachweis von Schimmelpilzen.

Laborärzte nutzen unterschiedliche Methoden zum Identifizieren von Aspergillen. Je empfindlicher die Nachweismethoden sind, desto häufiger werden Schimmelpilze entdeckt.

Welche Untersuchungen erfolgen zur ABPA-Diagnostik?

Die Diagnose einer ABPA ist nicht einfach. Da es bisher keinen einzelnen beweisenden Test für eine ABPA gibt, benutzt man ein Raster aus mehreren Kriterien.

Dazu zählt einerseits eine Verschlechterung der Lungenfunktion, die der Arzt in der Mukoviszidose-Ambulanz feststellt. Hinzu kommen Anhaltspunkte für eine allergische Reaktion gegenüber *Aspergillus fumigatus* im Hauttest und im Blut sowie charakteristische Veränderungen im Röntgenbild der Lunge. Schließlich lässt sich *Aspergillus fumigatus* bei der Untersuchung des Rachenabstrichs oder des Sputums im Labor anzüchten. Der Nachweis des Schimmelpilzes bedeutet nicht zwingend eine ABPA, sondern es kann sich auch um ein anderes durch Aspergillen ausgelöstes Krankheitsbild handeln. Unter Zuhilfenahme moderner Labordiagnostik können diese Störungen genauer eingegrenzt werden.



Als charakteristisches Merkmal einer ABPA gelten stark erhöhte Werte für Immunglobulin E (IgE) im Blut. IgE ist ein von Immunzellen gebildeter Antikörper, der eine wichtige Rolle in der Vermittlung allergischer Reaktionen spielt. Werte unter 100 IU/ml sind normal. Bei ABPA liegen die IgE-Konzentrationen typischerweise über 1000 IU/ml.

Manche Zentren suchen zur Diagnostik nach spezifischen IgE-Antikörpern gegen *Aspergillus*, die für eine ABPA typisch sind, z. B. Antikörper gegen die *Aspergillus*-Bestandteile (Allergene) rAspf1 bis rAspf6.

Wissenschaftler erforschen auch neue Marker wie CCL17 oder Galaktomannan, um zwischen einer ABPA und einer bloßen Überempfindlichkeit gegen *Aspergillus fumigatus* unterscheiden zu können.

5. Behandlung

Wann muss *Aspergillus fumigatus* bei Mukoviszidose behandelt werden?

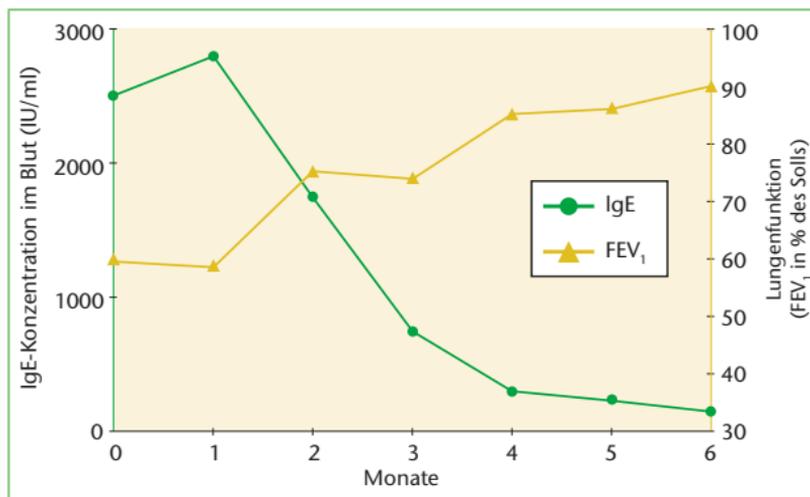
Bei Mukoviszidose findet man häufig *Aspergillus fumigatus* im Sputum. Die meisten Betroffenen werden davon aber nicht krank. Der Nachweis des Schimmelpilzes ist daher kein Grund für eine Behandlung. Wurde dagegen eine Allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) diagnostiziert, ist eine sorgfältige Behandlung erforderlich.

Welche Medikamente werden zur Behandlung der ABPA benutzt?

Die Therapie hat zwei grundsätzliche Ansatzpunkte: das Eindämmen der Überempfindlichkeitsreaktion des Immunsystems und die Reduktion der Schimmelpilzmenge.

Wirkungsvolle Mittel zum Abschwächen der Überempfindlichkeit und des Entzündungsprozesses sind die Glukokortikoide. Im allgemeinen Sprachgebrauch werden sie oft vereinfachend als „Kortison“ bezeichnet. Zur Anwendung in Tablettenform wird bei ABPA häufig das Glukokortikoid Prednison verwendet.

Die Behandlung beginnt zunächst mit höheren Dosierungen und täglicher Einnahme von Prednison. Nach einigen Wochen wird die Dosis verringert, und die Patienten nehmen nur noch jeden zweiten Tag Prednison-tabletten ein. Danach wird die Dosis alle 2 Wochen in kleinen Schritten reduziert und das Prednison über einen Zeitraum von etwa 3 Monaten langsam „ausgeschlichen“.



Beispielhafter Verlauf der IgE-Konzentration im Blut und der Lungenfunktion bei Behandlung mit Prednison über 6 Monate: Das stark erhöhte IgE fällt wieder ab, und gleichzeitig normalisiert sich die Lungenfunktion und steigt von anfangs nur 60% auf zuletzt 90% des Solls.

Das Inhalieren von Glukokortikoiden, wie man es vom Asthma kennt, hat bei der ABPA keinen nachgewiesenen Nutzen.

Die Schimmelpilze kann man mit speziellen Medikamenten abtöten, den Antimykotika. Sie kommen bei ABPA dann zum Einsatz, wenn die Kortisontherapie nicht gut genug wirkt.

Am häufigsten eingesetzt wird die Substanz Itraconazol. Sie wirkt gut gegen Aspergillen und kann in Tablettenform eingenommen werden. Allerdings ist die Behandlung nicht einfach zu steuern. Personen mit Mukoviszidose benötigen in der Regel höhere Dosierungen, und das Milieu im Magen muss sauer genug sein, damit der Körper genügend viel Medikament aufnimmt. Um eine ausreichende Dosierung sicher zu stellen, müssen daher die Blutspiegel von Itraconazol sorgfältig kontrolliert werden. Auch müssen Arzt und Apotheker auf mögliche Wechselwirkungen mit anderen Mukoviszidose-Medikamenten achten. In den letzten Jahren wurden zudem häufiger Resistenzen gegen Itraconazol nachgewiesen.

Es gibt noch andere wirksame Präparate gegen Schimmelpilze, z. B. Voriconazol oder Posaconazol. Voriconazol wirkt etwas besser gegen Aspergillen und wird in größerem Ausmaß vom Körper aufgenommen als Itraconazol. Allerdings reagiert die Haut bei vielen Patienten dann sehr empfindlich auf Licht.

Amphotericin B, eine weitere Substanz gegen Schimmelpilze, wird derzeit in Studien in einer speziellen liposomalen Darreichungsform zum Inhalieren geprüft. Angesichts der zunehmenden Bedeutung von Pilzinfektionen in der Medizin erforscht und entwickelt man außerdem eine Reihe weiterer Substanzen

gegen Schimmelpilze.

Einige sehr stark betroffene Patienten werden mit Omalizumab behandelt, einem Mittel gegen die überschießende IgE-Immunreaktion. Zur ABPA bei Mukoviszidose gibt es Fallbeschreibungen mit Omalizumab-Therapie, jedoch keine großen, aussagekräftigen klinischen Studien. Daher bleibt die Anwendung bisher auf Einzelfälle beschränkt.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Bakterien wie *Pseudomonas aeruginosa* infiziert sind, werden immer wieder Antibiotikatherapien erforderlich. Forscher beobachteten, dass nach intravenösen Antibiotika auch weniger Aspergillen zu finden waren. Dies ist wahrscheinlich auf einen indirekten Effekt zurückzuführen, denn Antibiotika töten Schimmelpilze nicht ab.

Generell gilt, dass gute Physiotherapie und Sport dabei helfen, das Sputum herauszubringen. Damit verschlechtern sich in den



Bronchien die Wachstumsbedingungen für Aspergillen, und die Zahl der Keime nimmt ab.

Wie erfolgreich ist die Behandlung?

Die Mehrzahl der Patienten spricht auf die Behandlung gut an. Die Beschwerden gehen zurück, und die Patienten fühlen sich wieder leistungsfähiger. Die Prognose ist gut, wenn die Erkrankung früh erkannt und gut behandelt wird.

Der Arzt überwacht engmaschig mit regelmäßigen Lungenfunktionstests und den Immunglobulin E-Werten im Blut, wie gut die Erkrankung zurückgedrängt werden konnte. Dies macht häufigere Besuche in der Mukoviszidose-Ambulanz erforderlich.

Bei günstigem Verlauf wird die Kortisondosis nach einigen Wochen schrittweise reduziert und so niedrig wie möglich eingestellt, damit weniger Nebenwirkungen auftreten. Es gibt aber auch Patienten, die immer wieder einen Rückfall haben, sobald das Kortison abgesetzt wird. Spätestens dann sollte man eine pilzhemmende Therapie in Erwägung ziehen.

Wie lange muss eine ABPA behandelt werden?



Die Behandlung einer ABPA dauert deutlich länger als eine Antibiotikatherapie gegen Bakterien. Die meisten Patienten werden über mindestens drei Monate behandelt, viele auch länger.

6. Schutz vor Infektion

Wie kann man den Kontakt mit Aspergillen verhindern?

Da Aspergillen praktisch überall vorkommen, lässt sich der Kontakt mit diesen Schimmelpilzen nicht vollständig vermeiden. Man kann jedoch Risikosituationen aus dem Weg gehen.

Diese leiten sich vom Vorkommen der Schimmelpilze ab (siehe oben). So kann es ratsam sein, dass Mukoviszidose-Betroffene nicht beim Stallausmisten helfen oder das Befüllen der Biotonne anderen Personen überlassen.

Kann man gegen Aspergillus impfen?

Nein, das ist nicht möglich.

Sind andere Personen gefährdet, wenn sie mit Aspergillus-besiedelten Mukoviszidosepatienten Kontakt haben?

Nein, denn Mukoviszidosepatienten mit Aspergillus-Nachweis stellen keine spezielle Gefährdung für ihre gesunden Familienangehörigen, Freunde oder Mitschüler dar.

Weitere Ratgeber

Neben unserer Ratgeber-Reihe zu wichtigen Erregern der Mukoviszidose bieten wir Ihnen weitere Ratgeber zu den unterschiedlichsten Themenbereichen an. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.





CF

5

Hinweis: Der Inhalt dieser Broschüre dient ausschließlich der Information und kann keinesfalls die ärztliche Beratung ersetzen. Bei speziellen Fragen suchen Sie bitte den Arzt auf.

InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH

Von-Humboldt-Str. 1 · 64646 Heppenheim · www.infectopharm.com

 **INFECTOPHARM**
Wissen wirkt.