

# Die allergisch-bronchopulmonale Aspergillose bei zystischer Fibrose

## Evidenzbasiertes und konsensuelles Leitpapier zur Entscheidungsfindung bei der Diagnostik und Therapie

Die allergisch-bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) ist eine schwere und mit zunehmendem Alter häufiger auftretende Komplikation der zystischen Fibrose (CF) [29]. Die Erstbeschreibung erfolgte 1952 bei Erwachsenen mit Asthma bronchiale [24] und 1965 bei 2 Kindern mit zystischer Fibrose [35]. Die ABPA ist ein komplexes Syndrom mit klinischen Symptomen, radiologischen Auffälligkeiten und serologischen Veränderungen. Aus diesen setzen sich die meisten Diagnosekriterien zusammen [37]. Trotz ausgeprägter radiologischer Veränderungen sind die klinischen Symptome der ABPA bei CF-Patienten manchmal diskret bis abwesend [23]. Die ABPA ist vor allem bei Patienten mit CF unterdiagnostiziert, da beide Krankheiten äh-

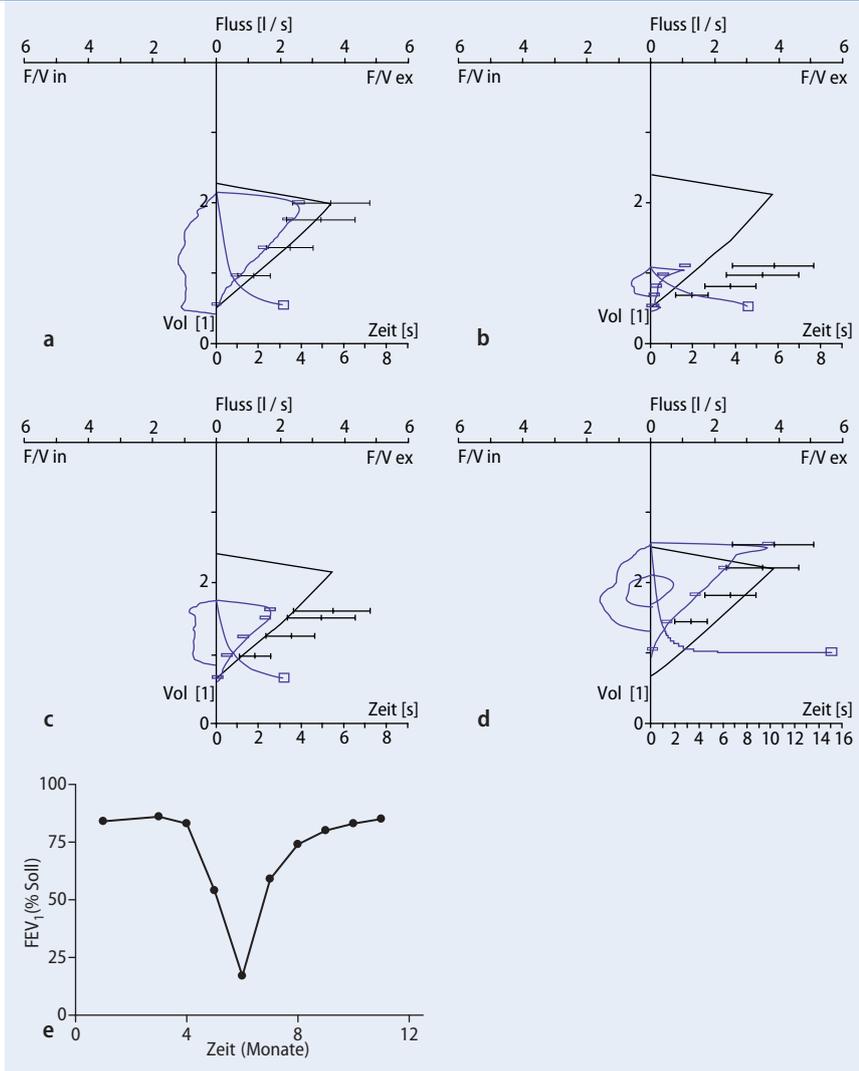
liche klinische und radiologische Veränderungen aufweisen können und auch die gängigen serologischen Parameter eine zuverlässige Unterscheidung nicht zulassen [26] oder inkonsistent sind [25]. Dies ist möglicherweise mit ein Grund, warum die Inzidenz dieser Krankheit so unterschiedlich zwischen 2 und 15% angegeben wird [17, 33, 46]. Eine genaue Diagnostik und rasch einsetzende Therapie sind wichtig, um die Symptome zu lindern und ein Fortschreiten der Lungenerkrankung nach Möglichkeit zu verhindern [20, 23].

### Pathogenese der ABPA

*Aspergillus fumigatus* ist ein ubiquitär vorkommender Schimmelpilz. Obwohl es beinahe 190 Arten von *Aspergillus* gibt,

ist *Aspergillus fumigatus* für etwa 90 % der humanen Pathologie ursächlich und kann sowohl allergische Sensibilisierungen, die allergisch-bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) als auch ein Aspergillom oder invasive Erkrankungen verursachen [6]. Invasive Mykosen treten vor allem bei Patienten mit Immundefizienz auf, wobei diese angeboren, erworben oder iatrogen sein kann. Wesentlich seltener wird eine ABPA durch *A. clavatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger* oder andere Schimmelpilze verursacht. Die *Aspergillus*-Konidien können mit einem Durchmesser von 3–5 µm die Bronchien gut passieren und kolonisieren den feucht-warmen Respirationstrakt von CF-Patienten,

Die oben genannten Autoren stehen für die AG Mukoviszidose der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V.



**Abb. 1** ▲ Obstruktive und restriktive Lungenfunktionsveränderungen bei akuter allergisch-bronchopulmonaler Aspergillose. **a–d** einzelne Spirometriem im Verlauf, **e** Langzeitverlauf des FEV1 ausgedrückt als % Soll

begünstigt durch zähes Sekret, vorgeschädigte Mukosa und herabgesetzte mukoziliäre Clearance, auch bei niedriger Sauerstoffsättigung. *Aspergillus*-Sporen keimen im Mukus der Atemwege, Myzelen wachsen auch in der Schleimhaut. Etwa jeder zweite Patient mit CF wird im Laufe seines Lebens mit *A. fumigatus* kolonisiert [40]. Die Sporenzahl verdoppelt sich in weniger als 50 Minuten. In vitro beschleunigt die Anwesenheit von Hydrocortison dieses Wachstum [39]. *Aspergillus* produziert eine Anzahl von Enzymen, die ihn vor den pulmonalen Makrophagen schützen, die Pathogenität erhöhen und die Entwicklung proinflammatorischer Substanzen induzieren. Polymorphismen, ursächlich für die Zusammensetzung der Surfactant-Proteine, führen möglicherweise zu einer

unterschiedlichen klinischen Manifestation einer *Aspergillose*. Surfactant-Protein A und D kann die Makrophagenaktivität verstärken [1]. Die Besiedelung kann eine immunologische Reaktion in Gang setzen, die von einer Sensibilisierung bis zur klinisch relevanten, lokalen und systemischen Reaktion einer ABPA reicht. Diese entspricht einer gemischten Typ-I- und Typ-III-Antwort und zeichnet sich durch Bildung von Antikörpern der Klassen IgE, IgG und IgA aus. Die Anzahl *A. fumigatus*-spezifischer aktivierter CD4+ Th2-Zellen mit entsprechender Produktion von Zytokinen wie IL 4, IL 5 und IL 13 ist vermehrt [28]. Diese verstärken sowohl die IgE-Synthese als auch die lokale Entzündungsreaktion. Diese wiederum zerstört Bronchialepithel, Submukosa

und das umgebende Lungenparenchym. *Pseudomonas aeruginosa* kann in vitro das Wachstum von *Aspergillus* unterdrücken [46].

### Genetik und andere Risikofaktoren

Eine genetische Prädisposition für die Entwicklung einer ABPA scheint bei Patienten mit Asthma bronchiale und zystischer Fibrose zu bestehen. So zeigen Studien, dass diese Erkrankung mit HLA-DR2 und/oder HLA-DR5 assoziiert ist und bei HLA-DQ2 weniger häufig vorkommt [7]. Untersuchungen bei Asthmatikern mit ABPA zeigen eine Häufung einer Heterozygotie für CFTR-Mutationen. So ist anzunehmen, dass genetische Veränderungen, verursacht durch Mutationen in beiden CFTR-Allelen, die wesentlich höhere Prävalenz von *A. fumigatus*-Kolonisation und ABPA bei CF-Patienten, etwa 10% versus etwa 2%, im Vergleich zu Asthmatikern, erklären. Darüberhinaus sind eine Atopie [38], ein schlechter Ernährungszustand, eine Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa* und *Stenotrophomonas maltophilia* [17, 33] weitere Risikofaktoren für die Entstehung einer ABPA. Eine antibiotische Therapie kann zu einer Zunahme der Kolonisation mit *Aspergillus spp.* führen [3, 5].

### Klinisches Krankheitsbild

Die Patienten können sich mit einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes, vermehrter Müdigkeit, erschwerter Atmung, Engegefühl, Thoraxschmerzen, Husten (trocken oder mit vermehrtem, Antibiotika resistentem Sekret), zunehmender bräunlicher Sputummenge, neuer obstruktiver oder/und restriktiver Ventilationsstörung in der Lungenfunktion (■ **Abb. 1**), Körpergewichtsabnahme, subfebriler Temperatur und Fieber, Hämoptysen, Pneumothorax und respiratorischer Insuffizienz vorstellen (■ **Tab. 1**). Daher ist immer an eine ABPA zu denken und diese konkret in die Differentialdiagnose einzubeziehen, auch wenn nur eines der möglichen Symptome vorliegt, insbesondere bei Persistenz unter kurzfristiger Kontrolle – für Tage bis wenige Wochen.

I. Huttegger · R. Cramer · I. Eichler · F.-M. Müller · H. Lindemann · M. Gries  
**Die allergisch-bronchopulmonale Aspergillose bei zystischer Fibrose. Evidenzbasiertes und konsensuelles Leitpapier zur Entscheidungsfindung bei der Diagnostik und Therapie**

Die Symptome können aber auch sehr diskret ausgeprägt sein und dann übersehen werden [23]. Alle Ausprägungsgrade bis zum klassischen Krankheitsbild sind möglich. Ferner ist zu berücksichtigen, dass die Erkrankung in bestimmten Stadien abläuft (■ **Tab. 2**). Ziel sollte es sein, den an einer ABPA erkrankten Patienten dem jeweiligen Stadium der ABPA zuzuordnen und daraus dann die entsprechende Therapie abzuleiten.

### Bildgebung

Im Thorax-Röntgenbild oder der Computertomographie (CT) weisen flüchtige Infiltrate, milchglasartige Eintrübungen, Bronchiektasien, pleurale Verdickungen und eine Fibrose auf eine ABPA hin. Die radiologische Evaluation der ABPA bei Patienten mit CF ist dadurch limitiert, dass relevante Veränderungen bei beiden Erkrankungen auftreten können und die für eine ABPA beschriebenen radiologischen Veränderungen üblicherweise auch bei einer CF vorkommen.

Pulmonale Infiltrate, so genannte flüchtige Infiltrate erhärten die Diagnose einer ABPA bei Patienten mit Asthma bronchiale. Sie kommen meist im Mittelfeld oder in den Oberlappen vor und sind bei CF-Patienten auch ohne ABPA aber sehr häufig (■ **Abb. 2a**). Ein Verschwinden der Infiltrate nach einer Steroidtherapie spricht für eine ABPA, wobei auch dieses Ansprechen auf die Therapie sehr variabel sein kann.

Zentrale Bronchiektasien sind ein charakteristisches Merkmal für die ABPA, obwohl die Diagnose auch ohne diese gestellt werden kann. Periphere und zentrale Bronchiektasien wiederum sind typisch für die CF. Eine Dominanz zentraler Bronchiektasien kommt eher bei der ABPA vor und ist selten bei zystischer Fibrose.

Pleurale Verdickungen in der CT findet man bei ABPA ebenso wie bei fortgeschrittener zystischer Fibrose (■ **Abb. 2b**).

Sehr dichte, schattengebende Schleimpfröpfe wurden bei ABPA, aber nicht bei zystischer Fibrose beschrieben [30].

Mucus-Plugging (Schleimpfröpfe) im Allgemeinen sind sehr häufig bei CF und ABPA. Die Lungenveränderungen wie milchglasartige Eintrübungen, Infiltrate,

### Zusammenfassung

Die allergisch-bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF) frühzeitig zu diagnostizieren bereitet häufig Schwierigkeiten, da die Klinik bei einem milden Verlauf einer ABPA oder einer schweren Form einer CF der jeweils anderen Erkrankung zugeschrieben werden kann. Dies kann die Erklärung für „klinisch stumme“ Fälle mit bereits deutlichen radiologischen und serologischen Veränderungen sein. Die Diagnose wird häufig erst nach Jahren und in einem späteren Stadium der Erkrankung gestellt. Ein gezieltes Screening, eine darauf aufbauende Diagnostik und eine rasch einsetzende Therapie sind notwendig.

In der Praxis Bewährtes und Studienergebnisse aus den letzten Jahren, die zu Verbesserungen der Diagnostik und Therapie führten, haben wir für den klinisch tätigen CF-Betreuer in einem Leitpapier zusammengefasst.

### Schlüsselwörter

Allergisch-bronchopulmonale Aspergillose · *Aspergillus fumigatus* · Zystische Fibrose · Itraconazol

### Abstract

Early diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients suffering from cystic fibrosis (CF) is difficult because mild ABPA and severe forms of CF share common clinical features difficult to be clearly assigned to one of the diseases. This could explain “silent” cases of ABPA already showing distinct radiological and immunological changes not sufficient for a clear cut diagnosis of the disease. Therefore, the diagnosis of ABPA is often made in late stages compromising an efficient patient’s management. However, for disease management a reliable diagnostic screening followed by a rapid therapy would be essential. Classical diagnostic criteria established in clinical practice and new studies performed during the last years which contributed to an improved diagnosis and therapy of ABPA in CF are summarized here in a position paper aimed to help the clinicians treating CF patients in diagnosing ABPA.

### Keywords

Allergic bronchopulmonary aspergillosis · *Aspergillus fumigatus* · Cystic fibrosis · Itraconazol

**Tab. 1** Befunde bei allergisch-bronchopulmonaler Aspergillose (ABPA)

**Klinische Symptome**

- Verschlechterung des Allgemeinzustandes
- Müdigkeit
- Erschwerte Atmung, Thoraxschmerz
- Obstruktiver Auskultationsbefund oder subjektives Engegefühl
- Husten und obstruktive Ventilationsstörung
- Zunehmende Sputummenge, bräunlich
- Körpergewichtsabnahme
- Subfebrile Temperatur und Fieber
- Hämoptyse, Pneumothorax
- Pulmonale Insuffizienz

**Befunde**

- Pulmonale Infiltrate im Thoraxröntgen
- *A. fumigatus* im Sputum (nicht obligat) oder Rachenabstrich
- Positiver Pricktest auf *A. fumigatus*-Extrakt
- Gesamt-IgE >2 SD der Altersreferenz
- Spezifisches *A. fumigatus*-IgE ≥RAST-Klasse 1
- Spezifisches *A. fumigatus*-IgG >40 EU/ml oder positive *A. fumigatus*-Präzipitine
- Positive rekombinante *Aspergillus*-Allergene rAspf4 und/oder 6

**Tab. 2** Stadieneinteilung der allergisch-bronchopulmonalen Aspergillose (ABPA). (Nach [21])

Diagnostische Kriterien	Stadium				
	I Akut	II Remission	III Exazerbation	IV Kortikoidbedürftig	V Fibrose
1. Bronchiale Obstruktion	+	+	+	+	+
2. Radiologisch Infiltrate und andere Veränderungen	+	±	+	±	+
3. Zentrale Bronchiektasen	+	+	+	+	+
4. Prick auf <i>Aspergillus fumigatus</i>	+	+	+	+	+
5. Hohes Total-Serum-IgE	+++	±	+++	±	±
6. Präzipitine oder IgG A.f.	+	±	+	±	±
7. Periphere Bluteosinophilie	+	-	+	±	-
8. Erhöhtes Serum IgE A.f.	+	±	+	±	±

Bronchiektasen oder Fibrose werden am besten im CT dargestellt, das MRT ist zur Diagnosestellung nicht geeignet [16], evtl. aber zur Verlaufskontrolle hilfreich.

**Allergiediagnostik**

Die Aussagekraft der Allergiediagnostik sowohl in vitro als auch in vivo hängt wesentlich von der Qualität der verwendeten Allergenpräparate (Extrakte), ihrer Reinheit und Zusammensetzung ab. Vor allem bei Pilzen stellen die Extrakte ein komplexes Gemisch von Pilzbestandteilen und ihren Produkten dar, die auch von den jeweiligen Kulturstadien bestimmt werden. *A. fumigatus* produziert über 80 verschiedene allergene Proteine. Damit sind die Extrakte in ihrer Beschaffenheit inhomogen, nicht ausreichend definiert und, da

sie auch proteolytische Enzyme enthalten, über einen längeren Zeitpunkt nicht stabil. Molekularbiologische Methoden bieten die Möglichkeit, reine rekombinante Proteine herzustellen. Damit scheint die Diagnostik der ABPA wesentlich verbessert [10] und eine Diskriminierung zwischen ABPA und *A. fumigatus*-Sensibilisierung bei Patienten mit Asthma bronchiale [12] und CF [22], sowohl mit serologischen Parametern als auch im Intracutan-Test [41] in kleineren klinischen Studien annähernd zu 100% möglich.

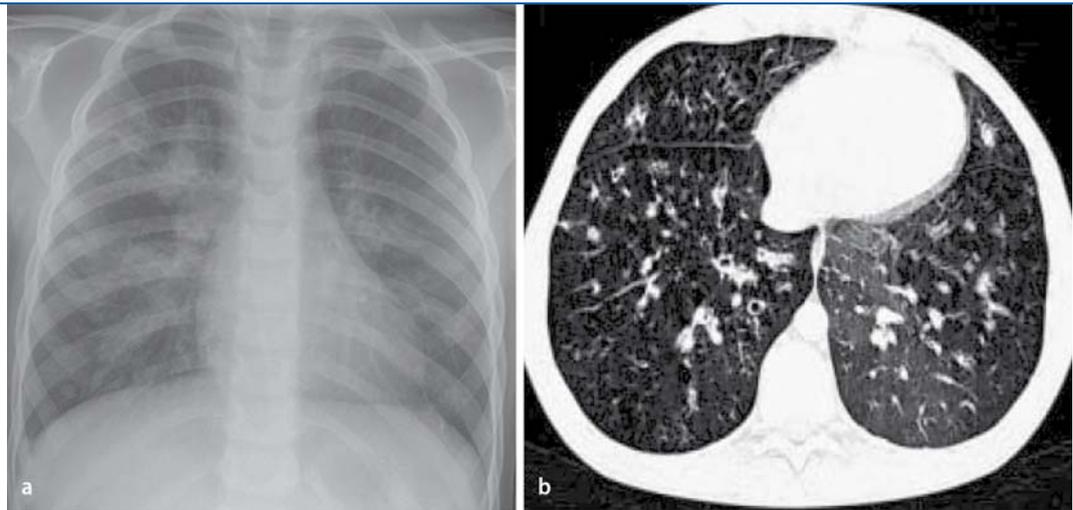
rAsp f1 (rekombinantes *Aspergillus fumigatus* Allergen) und rAsp f3 scheinen hoch sensitiv und spezifisch für eine Sensibilisierung, rAsp f2, rAsp f4 und rAsp f6 für eine ABPA. rAsp f1 und rAsp f3 sind spontan sezernierte, rAsp f4 und rAsp f6 zytoplasmatische, intrazelluläre Aller-

gene, die durch Zelluntergang in Folge inflammatorischer Abwehrmechanismen freigesetzt werden. Hinweise gibt es auch auf eine humorale und zellmedierte Autoreaktivität über die Mangan-Superoxid-Dismutase – rAsp f6 [11]. Einschränkend muss erwähnt werden, dass diese Resultate bei einer relativ kleinen Zahl von Patienten in wenigen Zentren erhoben wurden. Wichtig wird auch sein, in prospektiven Untersuchungen die klinische Relevanz sowie den Verlauf spontan und unter Therapie zu evaluieren. Gefordert wird eine große multizentrische Studie, um diese Art der Diagnostik in ihrer Wertigkeit zu bestätigen [36]. Die rekombinanten *Aspergillus fumigatus* Allergene haben nach bisherigen Erfahrungen in der frühen Phase der Erkrankung ihre höchste Wertigkeit, da diese dann im Verlauf der ABPA positiv bleiben. Daher werden sie in einem späteren Stadium, z.B.: im Stadium II, der Remission, manchmal als falsch-positiv interpretiert, weil im Stadium I, bei positiv werden der Befunde, die milde Klinik einer ABPA nicht erkennbar war oder übersehen wurde. Ebenso sind diese Antikörper bereits positiv, wenn es im Rahmen von Rezidiven zu einer erneuten Klinik kommt.

Für eine ABPA typische allergologische Veränderungen finden sich mit fraglicher klinischer Relevanz vor Auftreten von Symptomen und als Residuum „Seronarbe“ sehr lange nach einer abgelaufenen ABPA. So haben CF-Patienten ohne klinische Zeichen einer ABPA bis zu 50% variabel eine Eosinophilie, positive Pricktests, ein erhöhtes spezifisches IgE oder präzipitierende Antikörper auf *A. fumigatus*. Auch das Gesamt-IgE ist bei etwa einem Viertel der Patienten erhöht und zu einem Zeitpunkt einer 12-jährigen Beobachtungsphase bei etwa 10% über 1000 kU/l [25]. Es ist durchaus möglich, dass bei all diesen Beschreibungen die Diagnose einer ABPA im frühen Stadium übersehen wurde. Daher hat die Interpretation dieser Daten vorsichtig zu erfolgen.

Die geforderte Höhe des Gesamt-IgE von über 1000 kU/l zur Diagnosestellung einer klassischen ABPA bzw. von über 500 kU/l für die Minimalkriterien wie sie bei Stevens et al. 2003 empfohlen wird [46], ist kritisch zu sehen. Klinisch angemessener scheint eine Erhö-

**Abb. 2** ▶ Für eine allergisch-bronchopulmonale Aspergillose charakteristische Infiltrate im Röntgen-Thorax (a) (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Riedler, Schwarzach, Österreich) und CT (b) (aus Franzen D., Pneumologie, Georg Thieme Verlag 2003)



lung über 2 SD der altersentsprechenden Norm [37], was in einem Alter von 6 Jahren einem Wert von 220 kU/l und ab einem Alter von 10 Jahren einem Wert von über 350 kU/l entspricht. Darüber hinaus gibt es kasuistische Evidenz einer ABPA mit einem Gesamt-IgE im Normbereich [43] und die Beschreibung mehrerer Patienten, die alle Kriterien einer ABPA mit Ausnahme eines erhöhten Gesamt-IgE erfüllen [50]. Diskutiert wird in diesem Zusammenhang ein unterschiedlicher immunologischer Verlauf oder eine ABPA im Frühstadium.

Bei klinischem Verdacht auf eine ABPA, aber negativem PRICK oder RAST, ist auch die seltenere Möglichkeit einer durch einen anderen Schimmelpilz verursachten allergischen bronchopulmonalen Mykose zu bedenken [34].

### Weitere Diagnostik

Laborchemisch kann sich eine periphere Eosinophilie finden, und *A. fumigatus* lässt sich im Sputum häufig nachweisen.

### Klinische Diagnose und Einteilung

Die klassischen Kriterien der ABPA wurden für Asthma bronchiale erstellt, ein Krankheitsbild, bei dem die Kriterien wesentlich besser zu interpretieren sind, da Bronchiektasien, pulmonale Infiltrate und fortschreitende pulmonale Insuffizienz im asthmatischen Krankheitsverlauf in aller Regel nicht vorkommen.

Bei CF wird die Diagnostik erschwert, da sich ungünstigerweise klinische Symp-

tome, radiologische Veränderungen und serologische Befunde beider Krankheitsbilder überschneiden, variabel und inkonstant sind. Wegen des Fehlens spezifischer klinischer Zeichen, die ausschließlich bei einer ABPA vorkommen, kann vermutet werden, dass die ABPA bei CF unterdiagnostiziert ist. Dafür sprechen differente Ergebnisse epidemiologischer Studien aus den USA [17] und Europa [33], wobei unterschiedliche diagnostische Kriterien, auch innerhalb der beteiligten Länder in Europa, verwendet wurden.

Die Diagnose einer ABPA kann bisher nicht aufgrund einzelner Befunde gestellt werden, sondern erfordert die systematische und longitudinale Erhebung aller verfügbaren diagnostischen Variablen. Es sind eine Vielzahl von Kriterien publiziert, die sich häufig nur in wenigen Punkten unterscheiden. In der Pädiatrie werden bei Patienten mit Zystischer Fibrose zur Diagnostik einer ABPA häufig die Nelson Kriterien [37] verwendet.

Einige dieser Kriterien wurden kürzlich zusammengefasst und vereinfacht. Stevens et al. unterscheiden auf der Basis dieser Einteilung das Krankheitsbild der „klassischen“ ABPA von weniger stark ausgeprägten Formen (■ **Tab. 3**) und leiten daraus unterschiedliche Konsequenzen ab. So wird bei Vorliegen der Vollkriterien eine Therapieindikation gestellt, bei Minimal Kriterien ist diese zu erwägen, oder es sind zumindest engmaschige Verlaufskontrollen erforderlich [46].

Ein Flussdiagramm zur Diagnosestellung einer ABPA ist in ■ **Abb. 3** dargestellt.

### Therapie

Die Therapie der ABPA beinhaltet die Behandlung und Prophylaxe akuter Exazerbationen sowie die Verhinderung einer Fibrose. Sie sollte eine Reduktion der Entzündung und der immunologischen Veränderungen – durch Steroide, ebenso wie eine Reduktion der Antigenmenge im Bronchialbaum – mittels Antimykotika, herbeiführen. Die Reduktion der Antigenmenge kann zu einer verringerten Stimulation der inflammatorischen und immunologischen Antwort führen, Symptome verbessern und möglicherweise das Risiko des Fortschreitens der Erkrankung reduzieren. Der Nachweis von Aspergillen im Sputum ist jedoch keine *conditio sine qua non*.

### Systemische Kortikosteroide

Als Mittel der Wahl in der Therapie einer ABPA gelten systemische Kortikosteroide [20, 27, 48]. Ihre Wirkung ist unbestritten, aber weder Dosis, Dauer der Therapie noch Therapieziel sind durch kontrollierte Studien definiert, und es werden unterschiedliche Schemata empfohlen [23]. Die empfohlene Startdosis Prednisolon reicht von 0,5 bis 2 mg/kg/Tag mit einer meist definierten Obergrenze von 60 mg/Tag, verabreicht in 1–2 Tagesdosen für 2–4 Wochen. Auch die weitere Dosierung, Reduktion und tägliche oder alternierende Gabe jeden 2. Tag wird unterschiedlich dargestellt. Eine Therapiedauer von 3 bis 9 Monaten, manchmal auch länger, je nach Verlauf der ABPA, wird empfohlen.

**Tab. 3** Klinische Diagnose der allergisch-bronchopulmonalen Aspergillose (ABPA) [46]**Vollkriterien\* (klassische ABPA)**

1. Akute oder subakute klinische Verschlechterung (Husten, Giemen, verringerte körperliche Belastbarkeit, Abnahme der Lungenfunktionsparameter, zunehmende Sputummenge), die keiner anderen Ätiologie zuzuordnen ist
2. Gesamt IgE >1000 kU/l
3. Positive Sofortreaktion im Pricktest oder erhöhtes spezifisches IgE auf *A. fumigatus*
4. Präzipitierende oder IgG-Antikörper auf *A. fumigatus* positiv
5. Neue Veränderungen im CT oder Thoraxröntgen

**Minimalkriterien**

1. Akute oder subakute klinische Verschlechterung (Husten, Giemen, verringerte körperliche Belastbarkeit, Abnahme der Lungenfunktionsparameter, zunehmende Sputummenge), die keiner anderen Ätiologie zuzuordnen ist
2. Gesamt-IgE >500 kU/l
3. Positive Sofortreaktion im Pricktest oder erhöhtes spezifisches IgE auf *A. fumigatus*
4. Entweder
  - a) präzipitierende oder IgG-Antikörper auf *A. fumigatus* positiv oder
  - b) neue Veränderungen im CT oder Thoraxröntgen

\* Bei Vorliegen der Vollkriterien ist eine Therapie indiziert, bei Minimalkriterien ist eine solche zu erwägen oder es sind jedenfalls engmaschige Verlaufskontrollen erforderlich.

Die Höhe der Steroiddosis sowie die Dauer der Therapie soll sich am klinischen Verlauf, Rückgang der radiologischen Veränderungen und des Gesamt-IgE um 35–50% orientieren. Die Kortikosteroidtherapie ist bei CF-Patienten reich an Nebenwirkungen, wie Cushing, Osteoporose, Diabetes mellitus und vermindertes Längenwachstum. Sie wird bei älteren Patienten als möglicher Risikofaktor für die Entwicklung von Aspergillomen [31] oder einer invasiven pulmonalen Aspergillose angesehen [8]. Obwohl Kortikosteroide die immunologische und inflammatorische Reaktion auf *A. fumigatus* abschwächen können, vermögen sie nicht die Allergenbelastung im Bronchialtrakt zu senken. Die Verringerung der Allergenlast würde zu geringerer Antigenstimulation und geringerer inflammatorischer Antwort führen und eventuell die Langzeitprognose der Erkrankung verbessern [47].

### Antimykotika

Antimykotika hatten in der Therapie der ABPA bis vor mehreren Jahren keinen Stellenwert, obwohl ihre Verwendung zu einer Abnahme der Pilzmenge in den Bronchien und damit zu einer Reduktion der fungalen und allergenen Exposition führt [46]. Systemisches konventionelles Amphotericin B schien für die Behandlung dieser Krankheit zu nebenwirkungsreich, inhalatives konventionelles

oder liposomales Amphotericin B ist bisher in Studien nicht ausreichend evaluiert. Eine Studie mit Ketoconazol zeigte eine Verbesserung der Klinik und den Rückgang einiger serologischer Parameter, wurde aber nach Berichten von Leberschädigungen im Rahmen einer anderen Studie abgebrochen [23].

Itraconazol inhibiert die Zellwandsynthese der Pilze und scheint aus mehreren Fallberichten als alleinige oder zusätzliche Therapie zum Kortikosteroid eine Option zu sein [2, 15, 18, 32, 38, 47]. Es reduziert die immunologische Aktivität, führt zu einer Verbesserung der Symptomatik und vermindert die Zahl der steroidbedürftigen Exacerbationen [49]. Itraconazol wird als Lösung oder Kapsel eingenommen. Die Cyclodextrin-Lösung ist aufgrund ihrer besseren Resorption der Kapsel vorzuziehen (orale Bioverfügbarkeit für die Kapsel bei 55%, für die Lösung bei 90%). Die empfohlene Dosis beträgt individuell unterschiedlich als „loading dose“ für die 1. Woche 8–10 mg/kg/Tag mit dann folgender Reduktion auf 5–7 mg/kg/Tag. Die allgemein empfohlene Erwachsenenendosis entspricht bis zur Serumspiegelbestimmung 2×200 mg in Kapsel-form, wobei die Applikation in Kapsel-form, bei manchen Patienten selbst bei einer Dosierung von 10 mg/kg/Tag nicht zu ausreichenden Spiegeln führt [44]. Die Therapie sollte mittels Serumspiegel überwacht werden, wobei der therapeutische Bereich, wenn Itraconazol und der aktive

Hauptmetabolit Hydroxy-Itraconazol zusammen bestimmt werden, im steady state zwischen 1500 und 2500 µg/l liegt [46]. Im pharmakokinetischen Gleichgewichtszustand ist die Konzentration von Hydroxy-Itraconazol etwa doppelt so hoch wie die von Itraconazol [9]. Die Bestimmung von Hydroxy-Itraconazol steht nicht immer zur Verfügung, im klinischen Alltag kann man sich auf die alleinige Bestimmung von Itraconazol verlassen [9], entsprechend einem Zielbereich um 1000 µg/l (persönliche Mitteilung, Prof. Glasmaier, Bonn). Von manchen Autoren werden auch höhere Spiegel empfohlen, da die klinische Verbesserung mit höheren Serumkonzentrationen deutlich zunahm und bei Patienten im unteren Spiegelbereich fehlte [15]. Eine Blutspiegelkontrolle sollte erstmals im Gleichgewichtszustand erfolgen, der eine Woche nach Therapie-start erreicht wird [9].

Je jünger die Patienten desto niedrigere Konzentrationen werden bei gleicher auf Kilogramm Körpergewicht berechneter Dosis erreicht, sodass bei Kindern und Jugendlichen für ausreichende Spiegel höhere Dosen nötig sind [9, 13]. Diskutiert wird eine schlechtere Resorption sowie eine kürzere Halbwertszeit und höhere Medikamenten-Clearance [4].

Die Dauer der Therapie wird mit 3–6 Monaten angegeben. Diese Empfehlung ist aber durch keine Studie belegt und scheint eher kurz. Aus klinischer Erfahrung ist oft eine Therapiedauer von mehreren Jahren notwendig, und es ist meist ein Spiegel >500 µg/l ausreichend, um die ABPA in Remission zu halten. Bei onkologischen Patienten mit einer Neutropenie kam es bei Spiegeln unter 500 µg/l zu deutlich mehr invasiven Mykosen [19]. Unklar bleibt derzeit auch, warum die Beendigung dieser Therapie nach längerer Zeit dann doch möglich ist.

In der Literatur empfohlen wird eine Itraconazol-Therapie derzeit, wenn ein Patient auf Steroide langsam oder schlecht anspricht, bei Rezidiven während bzw. nach Steroidtherapie oder bei Steroidnebenwirkungen [36, 46]. Itraconazol und Hydroxyitraconazol haben eine ähnliche antimykotische Aktivität. Da Itraconazol eine schwache Base ist, benötigt es zur Freisetzung aus Kapseln ein saures Milieu, die Einnahme erfolgt bevorzugt nach

der Mahlzeit. Die Itraconazol-Lösung mit dem Hilfsstoff Cyclodextrin wird besser resorbiert, und sollte bei Patienten mit CF bevorzugt verwendet werden [9]. Die Einnahme wird auf nüchternen Magen 1 bis 2 Stunden vor dem Essen empfohlen, ein Nachteil ist der Geschmack, die gekühlte Lösung aus dem Kühlschrank wird besser toleriert.

Itraconazol ist stark fettlöslich, dies führt zu einer guten Gewebsverteilung auch im Respirationstrakt. Bis zu 95% sind an Albumin gebunden, daher kann die Gewebskonzentration beim unterernährten Patienten höher sein. Eine unzureichende Resorption kann bei zusätzlicher Medikation mit Antacida, Protonenpumpenhemmern oder H<sub>2</sub> Blockern auftreten. Um dies zu verhindern, kann die Einnahme mit Cola oder Orangensaft erfolgen.

Wichtig ist es, bei Itraconazol-Therapie die Leberfunktionsparameter zu kontrollieren und zu beachten, dass vor allem über das Zytochrom CYP<sub>3</sub> A<sub>4</sub> verstärkte Medikamentenwechselwirkungen bestehen, die den gleichzeitigen Einsatz mancher Medikamente nicht erlauben oder ein verstärktes Medikamentenmonitoring erfordern.

So führen Terfenadin und Cisapride zu einer QT-Verlängerung, andere Medikamente wie Midazolam oder auch Methylprednisolon werden in ihrer Wirkung durch den verzögerten Abbau verstärkt. Der Prednisolonspiegel ist nicht beeinflusst. Enzyminduktoren wie Phenytoin, Rifampicin oder Isoniazid können zu einer sehr niedrigen Konzentration von Itraconazol führen. Ein Anstieg der Leberenzyme wird häufig beobachtet, ist meist aber transient.

Das Enzym CYP<sub>3</sub> A<sub>4</sub> ist auch am Metabolismus von Steroiden und Makroliden beteiligt [14]. Es besteht zunehmend kasuistische Evidenz, dass die Interaktion zwischen inhalativen Kortikosteroiden wie Fluticasondipropionat oder Budesonid und Itraconazol zu einer Akkumulation der inhalierten Kortikosteroide bis zu einer systemischen Konzentration führen kann, die ausreicht, eine Nebenniereninsuffizienz herbeizuführen und manchmal sogar die Entwicklung eines Cushing verursacht [14, 42]. Im Falle der Behandlung einer ABPA mit Itraconazol und gleichzeitiger Therapie mit inhalativen Steroiden ist

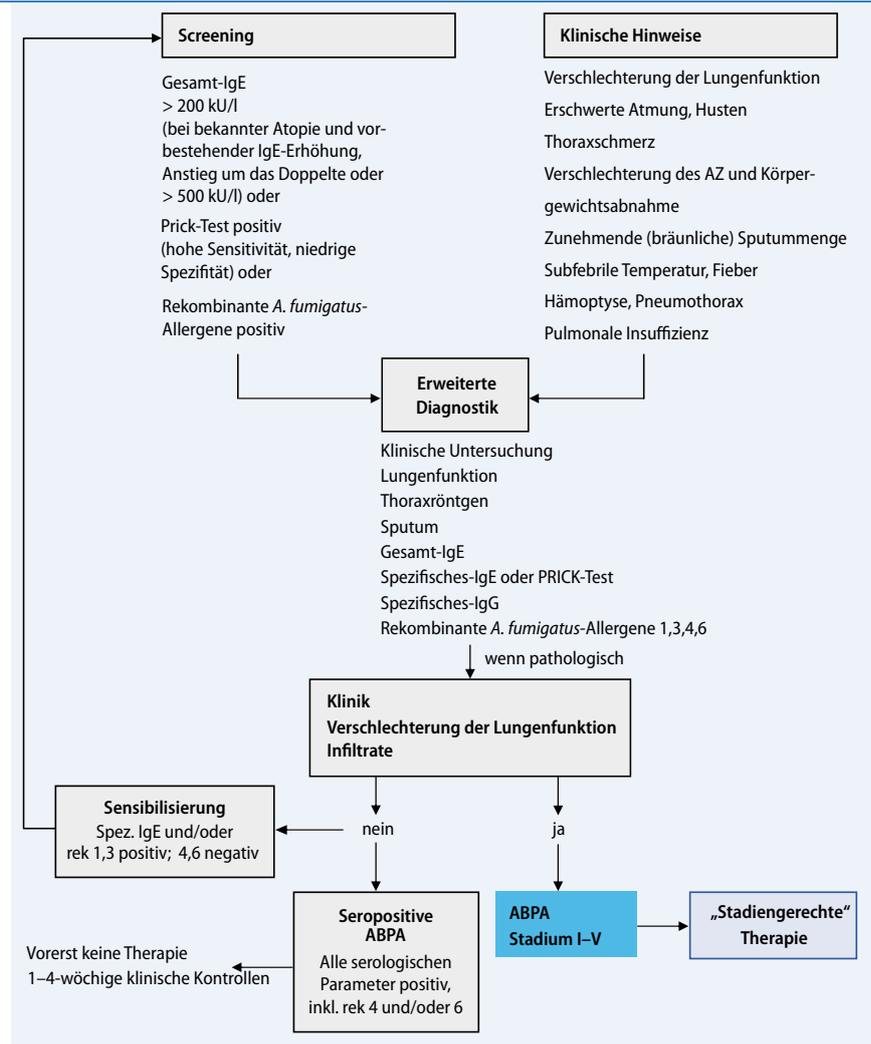


Abb. 3 ▲ Flussdiagramm zur Diagnose einer allergisch-bronchopulmonalen Aspergillose (ABPA)

ein klinisches und laborchemisches Monitoring angebracht um Störungen des Cortisolmechanismus frühzeitig zu erkennen [14]. Zeitpunkt und Häufigkeit der Kontrollen sind noch zu etablieren [45].

Bis jetzt schien es in der Wahl der Antimykotika nicht so wichtig, welche *Aspergillus*-Spezies eine Erkrankung verursacht. Zunehmend zeigt sich aber eine Resistenz auf Amphotericin B von *A. terreus*, seltener auch von *A. fumigatus* und *A. flavus*. Itraconazol-Resistenz wurde bei *A. fumigatus*, aber nicht bei anderer Spezies beschrieben. Voriconazol und andere Antimykotika sind weitere therapeutische Möglichkeiten, deren Stellenwert für die Behandlung einer ABPA jedoch noch nicht überprüft ist.

## Supportive Maßnahmen

Sinnvoll ist auch eine Schulung der Patienten/Eltern zur Sanierung oder Vermeidung einer starken Exposition von Schimmelpilzen, etwa aus Topfpflanzen, Lüftungsanlagen, Biotonnen und Kompostierung.

## Inhalative Kortikosteroide

Aufgrund fehlender Daten werden inhalative Kortikosteroide nicht zur primären Therapie empfohlen, können aber im Verlauf bei einem gesicherten Asthma bronchiale und/oder einer allergischen Sensibilisierung mit Schimmelpilzen angewendet werden.

**Tab. 4** Therapie der allergisch-bronchopulmonalen Aspergillose (ABPA). (Nach [46])

<b>Kortikosteroide</b>	
Indikation	Alle Patienten mit Ausnahme derjenigen mit schweren Steroidnebenwirkungen
Startdosis	0,5–2,0 mg/kg/Tag p.o. Prednison-Äquivalent, Maximum 60 mg/d für 1–2 Wochen
Beginn der Reduktion	dann 0,5–2,0 mg/kg/Tag alternierend jeden 2. Tag für 1–2 Wochen und weitere Reduktion mit dem Ziel, die Therapie nach 2–3 Monaten zu beenden
Exazerbation	Erhöhung der Steroid-Dosis, Hinzugabe von Itraconazol Neuerliche Reduktion der Steroide nach Besserung der klinischen Symptome
<b>Itraconazol</b>	
Indikation	Langsames oder ungenügendes Ansprechen auf Kortikosteroide, Exazerbation, steroidpflichtiges Stadium oder Steroid-Nebenwirkungen
Dosis	5 mg/kg/Tag p.o., Maximum 400 mg/Tag bis zur Bestimmung des Itraconazol-Spiegels, über 200 mg/Tag auf 2 Einzeldosen (Kommentar: „loading dose“ für eine Woche 8–10 mg/kg KG/Tag, dann nach Serumspiegel – Zielbereich für ITZ 1000µg/l, siehe Text – meist 5–7mg/kg KG/Tag)
Dauer	3–6 Monate (Kommentar: erscheint kurz, aus klinischer Erfahrung eher mehrere Jahre)
Kontrollen	Leberfunktionsparameter, Itraconazol-Serumspiegel bei V. a. ungenügender Resorption, ungenügendes klinisches Ansprechen oder der Möglichkeit einer Medikamenteninteraktion, Serumspiegelbestimmung von interagierenden Medikamenten
<b>Ergänzende Maßnahmen</b>	
– Inhalative Kortikosteroide, Bronchodilatoren oder andere Asthmamedikamente Keine Evidenz für die Verwendung bei APBA, kann eventuell für die Asthmakomponente der ABPA angewandt werden	
– Sanierung der Umwelt Suche nach und Sanierung einer Pilzexposition in therapierefraktären Fällen	

### Merksätze zur Diagnostik und Therapie der ABPA bei CF

- Bei pulmonaler Verschlechterung, vor allem bei Nichtansprechen auf eine antibiotische Therapie oder intensivierte Physiotherapie, an eine ABPA denken.
- Die ABPA-Behandlung kann unter Fortsetzung der antibiotischen Therapie erfolgen.
- Die Therapie ist in der Wahl des Medikamentes und in der Dauer individuell auf die klinischen Symptome und das jeweilige Stadium der Erkrankung, das Ansprechen auf die Therapie und die Entwicklung von Nebenwirkungen abzustimmen.
- **Kortikosteroide** sollten, falls nicht eine Kontraindikation besteht, primär zur Therapie eingesetzt werden. Initial 0,5 bis 2 mg/kg/d, maximal 60 mg/d, Prednison-Äquivalent für 1 bis 2 Wochen, dann anschließende Re-

duktion und gegebenenfalls alternierende Gabe für 1 bis 2 Wochen abhängig von der Klinik und dem Abfall des Gesamt-IgE, Rückgang der pulmonalen Infiltrate und Verbesserung der engmaschig kontrollierten Lungenfunktion. Die Reduktion der Steroiddosis sollte nicht ausschließlich nach klinischen Symptomen erfolgen, da sich ausgeprägte Lungenveränderungen auch bei asymptomatischen Patienten entwickeln können. Eine Beendigung der Therapie nach 2 bis 3 Monaten sollte angestrebt werden. Bei unzureichendem Ansprechen auf die Steroidtherapie muss mit Nachdruck nach anderen Ursachen der Verschlechterung gesucht werden. Kommt es unter der Reduktion der Steroiddosis zu einer Verschlechterung der ABPA, sollte die Steroiddosis wieder angehoben werden. Nach Besserung der Symptomatik, ist eine

Reduktion der Steroidtherapie rasch anzustreben.

- Obwohl die derzeitige Datenlage nicht ausreicht, **Itraconazol** evidenzbasiert als initiale Therapie der ABPA zu empfehlen, sollte dieses Medikament zur Reduktion der Allergenlast frühzeitig und nicht zu restriktiv eingesetzt werden. In jedem Falle ist die Anwendung zu erwägen, wenn sich die Symptomatik auf Steroide nur langsam oder ungenügend bessert, bei Rezidiven und in Fällen von stärkeren Kortikosteroidnebenwirkungen.
- Erneute bronchopulmonale Beschwerden ohne Infektionszeichen, wiederum ansteigendes Gesamt-IgE, neue oder zunehmende pulmonale Infiltrate oder eine Verschlechterung der Lungenfunktion sind Hinweise für eine Exazerbation.
- Multiple Exazerbationen weisen auf die Notwendigkeit einer Langzeittherapie hin. Itraconazol hilft, Steroide einzusparen.
- Vor dem Einsatz von Itraconazol sollten die Leberfunktionsparameter untersucht, und während der Therapie nach einem Monat und dann alle 3 bis 6 Monate oder bei klinischen Auffälligkeiten kontrolliert werden.
- Medikamentenwechselwirkungen mit der Verstärkung der Wirksamkeit anderer Medikamente sind ebenso möglich wie die Beeinflussung des Itraconazolspiegels nach oben und unten.
- Eine Itraconazoltherapie soll unter Serumspiegelkontrolle erfolgen.

### Monitoring des Therapieerfolges

- Gesamt-IgE (falls erhöht):  
Ziel: Abfall um mehr als 35%,
  - Kontrolle anfänglich nach 4–6 Wochen, in der Folge alle 2–3 Monate bis zu einem Jahr und dann jährlich bzw. bei Beschwerden
- Einsekundenwert (FEV<sub>1</sub>) und Vitalkapazität (FVC):  
Ziel: Verbesserung auf den Wert vor der Verschlechterung durch die ABPA,
  - Kontrolle 2 und 4 Wochen nach Therapiestart, dann monatlich bis zu 3 Monaten, später alle 3 Monate

- Röntgen-Thorax:  
Ziel: Verschwinden der pulmonalen Infiltrate
  - Kontrolle nach 2 bis 4 und 12 Wochen, dann nach klinischem – und Lungenfunktionsverlauf

Ein starker (>35%) IgE-Anstieg kann mit rezidivierenden Infiltraten im Röntgen-Thorax ebenso einhergehen wie mit Husten, Giemen, Atemnot, Sputumzunahme oder einer Lungenfunktionsverschlechterung. Manchmal fehlt aber die klinische Symptomatik trotz ausgeprägter Infiltrate!

### Screening auf ABPA (▣ Abb. 3)

Generell empfehlen wir ein Screening auf ABPA ab dem 6. Lebensjahr. Hierzu sollten das Gesamt-IgE (bei jeder Blutentnahme, mindestens jährlich), ein PRICK-Test oder das spezifische IgE oder die rekombinanten *Aspergillus*-Allergene einmal pro Jahr bestimmt werden. Bei Auffälligkeiten erfolgt eine engmaschigere Kontrolle.

### Diagnose-Situationen der allergisch-bronchopulmonalen Aspergillose (▣ Abb. 3)

Die Zuordnung des aktuellen Krankheitsbildes zu einem der Stadien der Erkrankung (▣ Tab. 2) führt zu einer besseren Interpretation der Befunde und Auswahl der Therapeutika. Daher werden verschiedene Diagnosesituationen formuliert [46]. So wird in der frühen, akuten Phase – Stadium I – der Erkrankung eine antimykotische Therapie in Kombination mit kurzzeitiger Immunsuppression eher von Erfolg sein, als in einer späteren, rezidivierenden Phase – Exazerbation, Stadium III bis Fibrose, Stadium V – bei der die immunsuppressive Therapie im Vordergrund steht, die durch eine antimykotische Therapie unterstützt werden kann.

### Eindeutige ABPA

- Verschlechterung der pulmonalen Funktion oder pulmonale Symptome
- Gesamt-IgE >1000 kU/l oder 2-facher Anstieg

Hier steht eine Anzeige.



- PRICK-Test oder spezifisches IgE bzw. rekombinante *Aspergillus*-Allergene rAspf 4 und/oder 6 positiv
- Präzipitierende Antikörper oder spezifisches IgG positiv
- neue Infiltrate im Röntgen-Thorax oder CT

**Empfehlung.** (nach Ausschluss anderer Ursachen für die Verschlechterung der pulmonalen Funktion): Behandlung der ABPA mit Kortikoiden und Itraconazol.

### Eindeutige ABPA, nach Ausschluss anderer Ursachen

- Verschlechterung der pulmonalen Funktion oder klinische Auffälligkeiten
- Gesamt-IgE >2 SD-Bereich (kein Anstieg oder keine Vergleichswerte)
- PRICK-Test oder spezifisches IgE bzw. rekombinante *Aspergillus*-Allergene rAspf4 und/oder 6 positiv
- Präzipitierende Antikörper oder spezifisches IgG positiv
- neue Infiltrate im Röntgen-Thorax oder CT

**Empfehlung.** Therapie CF-assoziiertes Infektionen, bei Nichtansprechen auf CF-Therapie: Behandlung einer ABPA.

**Kommentar.** Falls die antibiotische Therapie nicht zur Besserung führt, handelt es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um eine ABPA.

### Asymptomatische seropositive ABPA

- Im Screening positive Serologie Gesamt-IgE >1000 kU/l oder 2-facher Anstieg PRICK Test oder spezifisches IgE bzw. rekombinante *Aspergillus*-Allergene rAspf 4 und/oder 6 positiv
- Präzipitierende Antikörper oder spezifisches IgG positiv
- Stabile pulmonale Funktion
- Keine neuen Infiltrate im Röntgen-Thorax oder CT

**Empfehlung.** Gegebenenfalls Sanierungsmaßnahmen; keine medikamentöse

Therapie, engmaschiges Monitoring einer ABPA.

**Kommentar.** Diese Patienten bedürfen vorerst keiner Therapie, haben aber das Risiko, eine ABPA zu entwickeln. Präventive Maßnahmen sind zu diskutieren. Regelmäßige Kontrolle des Gesamt-IgE, der aspergilluspezifischen Serologie, der Lungenfunktion, des Thoraxröntgen und der pulmonalen Symptomatik.

### Seropositive ABPA mit Verschlechterung im Röntgen-Thorax, keine Symptome

- Kontrolle bei seropositiver ABPA Gesamt-IgE >1000 kU/l oder 2-facher Anstieg PRICK-Test oder spezifisches IgE bzw. rekombinante *Aspergillus*-Allergene rAspf4 und/oder 6 positiv
- Neue Infiltrate im Röntgen-Thorax oder CT
- Präzipitierende Antikörper oder spezifisches IgG positiv
- Stabile pulmonale Funktion

**Empfehlung.** Behandlung CF-assoziiertes, bakterieller Infektionen, falls keine Besserung eintritt, ABPA-Therapie.

**Kommentar.** Obwohl eine ABPA vorliegen kann, ist es sinnvoll, bei solchen Patienten vorerst mit einem Antibiotikum zu therapieren, da die Therapie sonst hoch dosierte Steroide verlangen würde. Falls klare Hinweise für eine ABPA (z. B. sehr hohes oder sehr starker Anstieg des Gesamt-IgE) vorliegen, kann gleich eine Therapie der ABPA, eventuell auch in Kombination mit einem Antibiotikum begonnen werden.

### Seropositive ABPA, pulmonale Dekompensation ohne Röntgenveränderungen

- Seropositive ABPA mit klinischer Verschlechterung: Gesamt-IgE >1000 kU/l oder 2-facher Anstieg PRICK-Test oder spezifisches IgE positiv bzw. rekombinante *Aspergillus*-Allergene rAspf4 und/oder 6 positiv

- Präzipitierende Antikörper oder spezifisches IgG positiv
- Keine Infiltrate im Thoraxröntgen oder CT
- Verschlechterung der Lungenfunktion und zunehmende pulmonale Symptome

**Empfehlung.** Therapie CF-assoziiertes Infektionen, ABPA oder Asthma erwägen.

**Kommentar.** Die klinische Notwendigkeit verlangt hier eine breitere Therapie, da mehrere Ursachen in Frage kommen können. Falls Hinweise für eine bakterielle Infektion, wie purulentes Sputum oder Linksverschiebung bestehen, werden Antibiotika bevorzugt eingesetzt. Bei starken Hinweisen für eine ABPA, Behandlung der ABPA.

### Zurückliegende Diagnose einer ABPA, pulmonale Dekompensation

- Chronische Veränderungen, aber keine neuen Infiltrate im Röntgen-Thorax oder CT
- Unverändertes Gesamt-IgE
- Verschlechterung der pulmonalen Funktion und klinische Auffälligkeiten

**Empfehlung.** Therapie CF-assoziiertes Infektionen in Betracht ziehen. Falls dies nicht zu einer Verbesserung führt, Rezidiv einer ABPA wahrscheinlich, CF-Diabetes (kann zu einer Ventilationsstörung führen) ausschließen.

**Kommentar.** Wenn die klinische Präsentation nicht deutlich für eine ABPA spricht, primär CF-Infektion behandeln. Bei Nichtansprechen, Therapie wie bei ABPA-Rezidiv. Gegebenenfalls Therapie eines neu diagnostizierten CF-Diabetes.

### Kommentar

Dieses Leitpapier wurde als Hilfe zur Entscheidungsfindung bei Patienten mit Zystischer Fibrose entwickelt. Es wurden die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse und das in der Praxis bewährte Vorgehen berücksichtigt. Das Manuskript wurde

primär von Dr. Huttegger und Prof. Griese vorbereitet, von Prof. Cramerer gegengelesen und dann an die Mitglieder der AG Mukoviszidose der GPP versandt. Entsprechend den eingegangenen Kommentaren wurde die endgültige Version durch Dr. Huttegger und Prof. Griese erstellt und zur externen Begutachtung und Publikation an die Monatsschrift für Kinderheilkunde gesandt. Die Arbeiten am SIAF wurden vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung (Projekt No. 31-63381.00/3) finanziell unterstützt. Die Beschäftigung mit dem Thema ABPA wurde unterstützt vom Mukoviszidose e.V., Bonn, der Zystische Fibrose Hilfe Österreich und dem Jubiläumsfonds der österreichischen Nationalbank.

### Korrespondierender Autor

#### Prof. Dr. M. Griese

Dr. von Haunerschen Kinderspital,  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Lindwurmstr. 4, 80336 München  
matthias.griese@med.uni-muenchen.de

**Interessenkonflikt.** Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

### Literatur (Auswahl)

4. Buchkowsky SS, Partovi N, Ensom MHH (2005) Clinical pharmacokinetic monitoring of itraconazole is warranted in only a subset of patients. *Therapeutic Drug Monitoring* 27: 322–333
9. Conway SP, Etherington C, Peckham DG et al. (2004) Pharmacokinetics and safety of itraconazole in patients with cystic fibrosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 53: 841–847
12. Cramerer R, Hemmann S, Ismail C et al. (1998) Disease-specific recombinant allergens for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *International Immunology* 10: 1211–1216
13. de Repentigny L, Ratelle J, Leclerc JM et al. (1998) Repeated-dose pharmacokinetics of an oral solution of itraconazole in infants and children. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 42: 404–408
15. Denning DW, Vanwey JE, Lewiston NJ, Stevens DA (1991) Adjunctive Therapy of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis with Itraconazole. *Chest* 100: 813–819
17. Geller DE, Kaplowitz H, Light MJ, Colin AA (1999) Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis - Reported prevalence, regional distribution, and patient characteristics. *Chest* 116: 639–646

19. Glasmacher A, Hahn C, Leutner C et al. (1999) Breakthrough invasive fungal infections in neutropenic patients after prophylaxis with itraconazole. *Mycoses* 42: 443–451
20. Greenberger PA (1994) Diagnosis and management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy Proc* 6: 335–339
21. Greenberger PA, Miller TP, Roberts M, Smith LL (1993) Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Patients with and Without Evidence of Bronchiectasis. *Annals of Allergy* 70: 333–338
22. Hemmann S, Nikolaizik WH, Schoni MH et al. (1998) Differential IgE recognition of recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens by cystic fibrosis patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis or *Aspergillus* allergy. *European Journal of Immunology* 28: 1155–1160
25. Hutcheson PS, Knutsen AP, Rejent AJ, Slavin RG (1996) A 12-year longitudinal study of *Aspergillus* sensitivity in patients with cystic fibrosis. *Chest* 110: 363–366
26. Hutcheson PS, Rejent AJ, Slavin RG (1991) Variability in Parameters of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Patients with Cystic-Fibrosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 88: 390–394
33. Mastella G, Rainisio M, Harms HK et al. (2000) Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *European Respiratory Journal* 16: 464–471
35. Mearns M, Young W, Batten J (1965) Transient Pulmonary Infiltrations in Cystic Fibrosis Due to Allergic Aspergillosis. *Thorax* 20: 385
37. Nelson LA, Callarame ML, Schwartz RH (1979) Aspergillosis and Atopy in Cystic-Fibrosis. *American Review of Respiratory Disease* 120: 863–873
38. Nepomuceno IB, Esrig S, Moss RB (1999) Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis – Role of atopy and response to itraconazole. *Chest* 115: 364–370
41. Nikolaizik WH, Weichel M, Blaser K, Cramerer R (2002) Intracutaneous tests with recombinant allergens in cystic fibrosis patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis and *Aspergillus* allergy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 165: 916–921
43. Schwartz RH, Hollick GE (1981) Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis (Abpa) with Low Serum Ige. *Pediatric Research* 15: 603
44. Sermet-Gaudelus I, Lesne-Hulin A, Lenoir G et al. (2001) Sputum itraconazole concentrations in cystic fibrosis patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 45: 1937–1938
46. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP et al. (2003) Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis – State of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clinical Infectious Diseases* 37: S225–S264
47. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY et al. (2000) A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *New England Journal of Medicine* 342: 756–762
48. Vaughan LM (1993) Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Clinical Pharmacy* 12: 24–33
49. Wark P (2004) Pathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis and an evidence-based review of azoles in treatment. *Respiratory Medicine* 98: 915–923

#### Die vollständige Literaturliste ...

... finden Sie im Internet in der elektronischen Version des Beitrags unter [www.MonatsschriftKinderheilkunde.de](http://www.MonatsschriftKinderheilkunde.de)

### Forschungspreis der René Baumgart-Stiftung 2007

Die gemeinnützige René Baumgart-Stiftung zur Förderung der medizinischen Forschung im Krankheitsbereich des Lungenhochdrucks bei Kindern und Erwachsenen schreibt zum vierten Mal den Forschungspreis 2007 für wissenschaftliche Arbeiten auf dem Gebiet der pulmonalen Hypertonie aus.

Angesprochen werden Kardiologen, Pneumologen, pädiatrische Kardiologen, Herz- und Thoraxchirurgen sowie Grundlagenwissenschaftler.

Prämiert wird eine zum Zeitpunkt der Einreichung innerhalb der letzten 12 Monate oder noch nicht veröffentlichte wissenschaftliche Arbeit, die sich klinisch oder experimentell mit der pulmonalen Hypertonie beschäftigt. Wichtige Bewertungskriterien sind Originalität, Innovation und klinische Relevanz der Arbeit. Die Arbeit muss schwerpunktmäßig an einer deutschen Forschungseinrichtung durchgeführt worden sein.

Das Preisgeld wird auf 5.000 Euro zur persönlichen Verfügung des Preisträgers festgesetzt. Die Verleihung erfolgt anlässlich des 48.

Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie vom 14. bis 17. März 2007 in Mannheim. Es wird gebeten, ein Originalmanuskript bzw. einen Sonderdruck in vierfacher Ausführung bis zum 31. Januar 2007 (Posteingang) bei der René Baumgart-Stiftung einzureichen. Der Erstautor der Arbeit gilt als Bewerber für den Preis.

Anschrift:

René Baumgart-Stiftung,  
Prof. (em.) Dr. W. Kübler, Stellvertretender  
Vorsitzender,  
Wormser Straße 20,  
D-76287 Rheinstetten

*Quelle: René Baumgart-Stiftung*

Hier steht eine Anzeige.

