

Dansk Lungemedicinsk Selskab

Emne: Kronisk Pulmonal Aspergillose (CPA)	Dato: marts 2026	Retningslinje nummer: 2
Udarbejdet af: Bakir Nabil Al-Jarah, Christian B. Laursen, Ulla Møller Weinreich, Jesper Rømhild Davidsen.	Dato for revision: marts 2028	Sider: 7

1.1. INTRODUKTION

Pulmonale aspergilloser er en sygdomskategori, der overordnet involverer nedenstående under og subtyper:

Type	Respons	Diagnose
Saprofytær pulmonal aspergillose	Kolonisering	Aspergillus noduli*
		Aspergillom*
		Kronisk kaviterende/fibroserende pulmonal aspergillose (CCPA/CFPA)*
		Aspergillus bronchitis
Allergisk pulmonal aspergillose	Hypersensibilisering	Allergisk bronkopulmonal aspergillose (ABPA)
		Svær astma med fungal sensibilisering (SAFS)
		Extrinsic allergisk alveolitis / hypersensitivitets pneumonitis
Invasiv pulmonal aspergillose	Invasion (lokal/systemisk)	Subakut invasiv pulmonal aspergillose (SAIA)*
		Invasiv pulmonal aspergillose (IPA)

Figur 1. Undertyper og subtyper af pulmonale aspergilloser fra medicinsk kompendium 20.0

(* Subtyper af kronisk pulmonal aspergilloses (Engelsk: Chronic pulmonary aspergillosis (CPA))

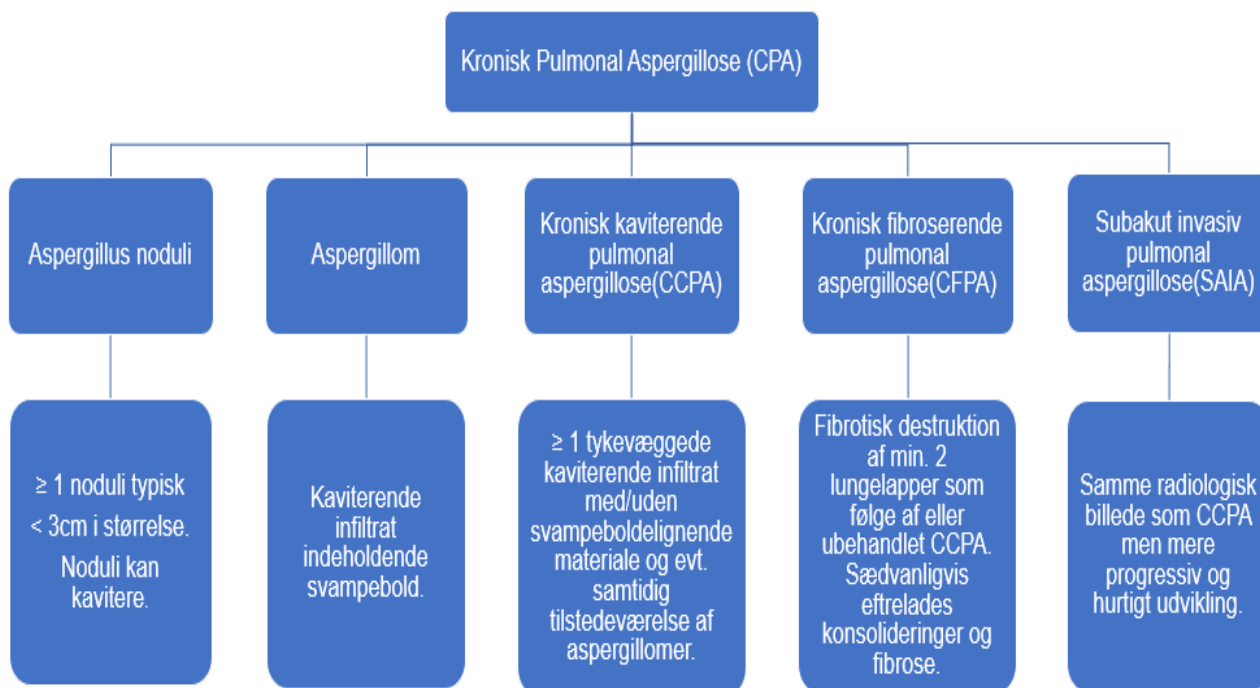
Denne retningslinje omhandler alene kronisk pulmonal aspergillose CPA.

1.2. DEFINITION OG BAGGRUND

Kronisk Pulmonal Aspergillose (CPA) er en underdiagnosticeret, progressiv og destruktiv saprofytær infektion, der primært manifesterer sig hos patienter, som i forvejen er kendt med strukturel lungelidelse og /eller nedsat immunitet. Diagnostik af CPA kan være kompleks og udfordrende. Sygdommen har en høj morbiditet og en mortalitet, som estimeres i en ny meta analyse på 27% og ubehandlet langt overstiger flere typer af cancer. Tidlig

identifikation af patienter, der er i risiko for at udvikle CPA (tabel 2) er derfor essentiel for opnåelse af hurtigere diagnostik og initiering af behandling, således at morbiditet og mortalitet kan reduceres. Behandlingen er ofte kompleks, langvarig, og kan være livslang ved sygdomsrelaps.

CPA er en paraplydiagnose, der indeholder flere subtyper:



Figur 2. Subtyper af kronisk pulmonal aspergillose (eng.: chronic pulmonary aspergillosis (CPA)). Kronisk kaviterende pulmonal aspergillose (eng.: chronic cavitating pulmonary aspergillosis (CCPA)), kronisk fibroserende pulmonal aspergillose (eng.: chronic fibrosing pulmonary aspergillosis (CFPA)), subakut invasiv pulmonal aspergillose (eng.: subacute invasive pulmonary aspergillosis (SAIA)).

1.3. ÆTIOLOGI

Aspergillus species er saprofytært forekommende skimmelsvampe, der vokser med spordannende hyfer, og som findes overalt i naturen. Der er mere end 250 subspecies, hvoraf kun få er humant patogene, hvor *Aspergillus fumigatus* er den hyppigste ved CPA.

1.4. KLASSIFIKATION

Den mest almindelig form for CPA er kronisk kaviterende pulmonal aspergillose (CCPA). Ved immuninkompetente patienter kan ubehandlet CCPA undertiden udvikle sig til subakut invasiv aspergillose (SAIA), men kan omvendt ophæle til kronisk fibroserende pulmonal aspergillose (CFPA) efter veloverstået infektion og/eller behandling. CFPA betragtes som slutstadiet af CPA. CPA skal anses som et kontinuum af subtyper, som kan overlape og transformere sig til andre subtyper afhængigt af

værtens underliggende lungeanatomi og immunstatus. Andre manifestationer af CPA omfatter aspergillus noduli og aspergillom. CPA og dennes subtyper opstår overvejende hos patienter, der besidder en eller flere risikofaktorer, og samtidig har strukturel lungesygdom (se punkt 1.5).

SAIA (tidligere benævnt semiinvasiv eller kronisk nekrotiserende pulmonal aspergillose) er en hurtig fremadskridende infektion (<3 måneder), som primært skal mistænkes hos immunsupprimerede eller svækkede patienter med erhvervet nedsat immunitet (se punkt 1.5). SAIA har lignende kliniske og radiologiske træk som CCPA, men progredierer hurtigere.

Det kan være vanskeligt at skelne CCPA og SAIA, men ved SAIA kan der både radiologisk og histologisk identificeres inflammation omkring eksisterende kaviteter, og ved farvning og mikrokopi af histologisk prøvetagning kan der identificeres svampehyfer, men ikke nødvendigvis med parenkymatøs hyfeindvækst. SAIA vil progrediere hurtigere end CCPA over tid, hvis ubehandlet.

Tabel 1: CPA subtyper.

CPA subtype	Karakteristika
Aspergillus noduli	<ul style="list-style-type: none"> • Radiologisk fund af enkelt eller flere noduli <3 cm, og kan imitere tuberkulom, lungekarcinom og reumatoid nodulus. Diagnosticeres typisk ved histologisk biopsi i.f.m. udelukkelse af malignitet. • Evt. positiv serologi (40-70%) og mikrobiologi for <i>Aspergillus-species</i>. • Oftest asymptomatisk.
Aspergillom	<ul style="list-style-type: none"> • Klassisk radiologisk fund som ofte er patognomonisk. Rund, tyndvægget kavitet, typisk lokaliseret i overlapperne indeholdende en/flere svampebolde og luft i form af det klassiske "air crescent sign." Er ofttest uden radiologisk progression gennem 3 mdr. • Serologisk og mikrobiologisk evidens for <i>Aspergillus-species</i> kan understøtte diagnosen. • Oftest ingen eller få symptomer.
Kronisk kaviterende pulmonal aspergillose (CCPA)	<ul style="list-style-type: none"> • Radiologisk med uni- eller bilateralt nye kaviterende infiltrater associeret med multiple ekspanderende tykvæggede kaviteter, der kan men ikke altid indeholde aspergillomer med konkomitant perikavitær pleural fortykkelse i varierende grad, perikavitære infiltrater, volumentab og skrumpning eller fibrose. • Positiv serologisk og mikrobiologisk evidens for tilstedeværelse af <i>Aspergillus-species</i>. • Oftest symptomatisk (Se afsnit 1.6) og med lungefunktionsnedsættelse.
Kronisk fibrosierende pulmonal aspergillose (CFPA)	<ul style="list-style-type: none"> • Radiologi med fibrotisk destruktion af lungevævet med tab af volumen, som involverer typisk minimum 2 lungelapper, men kan involvere hele hemithorax. Der er intet karakteristisk træk ved fibrose som kan relatere sig til både pleura og parenkym, som er opstået i relation til kaviteter med svampebold. • Positiv serologisk og mikrobiologisk evidens for tilstedeværelse af <i>Aspergillus-species</i>. • Ofte symptomatisk (Se afsnit 1.6) og med lungefunktionsnedsættelse
Subakut invasiv pulmonal aspergillose (SAIA)	<ul style="list-style-type: none"> • Lignende radiologisk træk som CCPA, men med hurtigere udvikling og ikke altid kavernedannelse tidligt i forløbet. • Histologisk prøvetagning fra lungevæv med fund af hyfer af <i>Aspergillus-species</i> i lungevæv. • Serologisk og mikrobiologisk evidens af tilstedeværelse af <i>Aspergillus-species</i>: mikroskopi, dyrkning eller <i>Aspergillus-galactomannan</i> i BAL og evt. blod. • Hurtigt udviklende symptomer (Se afsnit 1.6).

1.5. RISIKO FAKTORER FOR UDVIKLING AF CPA

Strukturelle lungesygdomme	Erhvervet nedsat immunitet
Tuberkulose	Diabetes mellitus (DM)
Non-tuberkuløs mykobakteriose	Hjerte-, nyre-, og leverinsufficiens
Emfysem	Alkoholisme
Interstitielle lungesygdomme inkl. sarkoidose	Malnutrition
Lungecancer	Immunsuppressiv behandling inklusive stråleterapi for lungekræft.
Bronkiektasier	Immuninkompetente tilstande (HIV, solid organtransplantation, hæmatologiske sygdomme, autoimmune sygdomme, immundefekter, cancer)

1.6. SYMPTOMER

Da CPA typisk opstår hos patienter med præeksisterende kronisk lungesygdom overlapper symptomer ved patienter med CPA ofte symptomer, som optræder ved andre lungesygdomme.

Produktiv hoste med ekspektoration, dyspnø, uspecifikke bryst smerter og hæmoptyse er klassiske symptomer på CPA. Hæmoptyse kan optræde ved især aspergillom eller kaviterende infiltrater, der involverer pulmonalkar. Herudover vil patienter med CPA ofte også opleve B -symptomer (utilsigtet vægttab, nedsat appetit, træthed og nattesved).

1.7. DIAGNOSTIK OG UDREDNING

Diagnostik af CPA er udfordrende og kræver en systematisk tilgang til vurdering og fortolkning af resultater. Der findes ikke en entydig test til diagnostik af CPA. Diagnosen kræver som udgangspunkt identifikation af patienter i risiko for at udvikle CPA kombineret med fund, der indikerer infektion ved f.eks. klassiske radiologisk-fund samt mykologisk evidens på eksponering/kolonisering/infektion med *Aspergillus species*.

Alle følgende diagnostiske kriterier skal være opfyldt for at stille diagnosen CPA:

1. Radiologi med ≥ 1 kavitet +/- svampebold (Aspergillom) og/eller noduli.
2. Positiv test for *Aspergillus species* (serologi, mikroskopi, dyrkning).
3. Eksklusion af alternative diagnoser, som f.eks. lungekræft, sarkoidose, tuberkulose, TB, NTM.
4. Symptomvarighed > 3 måneder.

1.7.1 Radiologi:

Kontrast forstærket CT skanning af thorax anses som reference standard ved radiologisk udredning af CPA. Undersøgelsen kan belyse udbredelsen af forandringer i lungeparenkymet samt karakteristika for infektionens subtype. Endvidere kan undersøgelsen være retningsgivende for, fra hvilken lokalisation invasiv diagnostisk prøvetagning anbefales. Validerede fund til monitorering af CPA er ligeledes baseret på fund ved CT.

PET-CT kan anvendes i udvalgte tilfælde hvis der er tvivl om sygdomsaktivitet eller hvis PET-CT vil kunne hjælpe til at vejlede supplerende invasiv diagnostik eller i differential diagnostisk øjemed

1.7.2 Serologi:

Måling af *Aspergillus fumigatus* IgG er central ved udredning for CPA. Ud over anvendelsen i diagnostisk øjemed (kriterie 2) anvendes måling af *Aspergillus fumigatus* IgG til monitorering af sygdomsudvikling og behandlingsrespons, hvor værdierne forventes at falde ved succesfuld behandling, hvorimod en stigning af værdierne under behandling indikerer nonkomplians, resistens over for det givne antifungale middel eller evt. behov dosisintensivering. *Aspergillus fumigatus* IgE har ikke en rolle i CPA-diagnostik, men anses som værende del af initiale standard diagnostik i forhold til differentiering imellem andre PA-yper som f.eks. ABPA.

1.7.3 Cellevægskomponenter:

Aspergillus' cellevæg indeholder ca. 25% galactomanan (GM), som ved påvisning kan indikere aktiv *Aspergillus* infektion. GM kan måles i blod, BAL og CSF. Positiv BAL GM vil indikere lungeinfektion med *Aspergillus* og understøtte en CPA-diagnosen (kriterie 2), hvorimod

påvisning af GM i blod bør rejse mistanke om evt. IPA eller SAIA.

1.7.4. Mikroskopi, histologi og dyrkning:

Mykologisk evidens for CPA kan ligeledes opnås ved positive mikroskopiske/cytologisk, mikrobiologiske eller histologiske fund af *Aspergillus species* (kriterie 2).

Ekspektorat eller bronkoskopisk udført BAL og protected specimen brush og/eller histologiske prøver (MB, TBB, TTNAB) kan undersøges for *Aspergillus species* ved mikroskopi og dyrkning efter special farvning. Sensitiviteten for både mikroskopi og dyrkning er under 50%, hvorfor et negativt resultat ikke kan udelukke *Aspergillus* infektion. Fund af *Aspergillus species* i ekspektorat dyrkning er ikke alene diagnostisk for CPA og skal udløse en evaluering af om fund kan indikere kontaminering eller kolonisering med *Aspergillus species* frem for *Aspergillus* relateret infektion og vil derfor altid kræve klinisk fortolkning, understøttet af andre diagnostiske tests.

Fund af hyfe-invasion ved mikroskopi af histologiske materiale konfirmerer invasiv *Aspergillus* infektion hvor SAIA eller IPA bør mistænkes.

1.7.5 Molekylær undersøgelse:

Påvisning af *Aspergillus species* DNA ved PCR-teknik udviser en moderat sensitivitet i BAL, men kan ved påvisning i BAL eller ekspektorat ikke skelne kolonisering fra aktiv infektion. Resultatet vil derfor altid kræve klinisk fortolkning, understøttet af andre diagnostiske tests inklusive radiologi. Ved PCR kan kun identificeres enkelte resistensmutationer, hvorfor konventionel dyrkning med resistensbestemmelse er PCR resistensbestemmelse overlegent.

1.8. SCREENING

Der foreligger begrænset viden om effekt af systematisk screening for CPA blandt risikopatienter, men følgende patient kategorier anbefales rutinemæssig screening for CPA:

- Patienter med påvisning af radiologi der kan være forenelig med CPA (f.eks. kaverner eller aspergillom).
- Patienter med påvist eller mistænkt mykobakteriose (TB / NTM).

Udover screening, som anført ovenfor, bør det bemærkes at tærsklen for supplerende svampe diagnostik bør være lav hos patienter med risikofaktorer (tabel 1.5) og radiologi / klinisk forløb hvor invasiv diagnostik i øvrigt findes indiceret.

1.9. BEHANDLING

Behandling kan overordnet inddeles i non-farmakologisk- og farmakologisk behandling samt støttende behandling.

1.9.1 Non-farmakologisk behandling

Non-farmakologisk behandling vil kategorisk være i form af:

- Observation. Asymptomatiske og kliniske stabile patienter med f.x. aspergillomer eller aspergillus noduli kan holdes under observation i tilfælde, hvor farmakologisk behandling ikke er vurderet indiceret,

eller som observation efter endt farmakologisk behandling.

- Kirurgi (f.x. resektion af aspergillom, noduli, kavitet).
- Transthorakal CT- eller UL-vejledt intrakavitær installation af antifungal behandling.
- Coiling af karforsyning til aspergillom eller kaviteter.
- Kirurgi, intrakavitær installation af antifungal behandling og coiling vil være indiceret ved patienter med CPA, hvor hæmoptyse er vedvarende og primære symptom. Intrakavitær installation af antifungal behandling og coiling er alternativer til de patienter som ikke tåler kirurgi. Alle modaliteter kræver specialist kompetencer og evt. kirurgisk tilbud bør varetages i tæt formaliseret multidisciplinært samarbejde i dedikeret center funktion.

1.9.2 Farmakologisk behandling

- Farmakologisk behandling af CPA er en specialist-opgave, idet kendskab til antifungale midlers virkning, interaktioner og bivirkninger er en forudsætning for at kunne varetage behandling.
- Azoler er 1. valgs farmakologisk antifungal behandling til CPA, hvor generelle anbefalinger for non-SAIA CPA subtyper er: itraconazol, voriconazol, posaconazol, isavuconazol i nævnt rækkefølge. For SAIA vil tilgangen være voriconazol som 1. valg efterfulgt af posaconazol og isavuconazol.
- Azoler er bivirkningstunge præparater (kvalme, opkastning, neuropati, medikamentel hepatitis, symptomer fra nervesystem, hududslæt og QT-forlængelse).
- Azoler er cytokrom P450-inhibitorer, hvorfor systematisk gennemgang af øvrig medicin med hepatisk metabolisme er obligat forud for behandlingsvalg og initiering.
- Hjemmesiden (<http://www.interaktionsdatabasen.dk> eller www.aspergillus.org.uk/antifungal-drug-interactions) kan benyttes til at belyse interaktioner mellem azoler og andre medikamenter.
- Behandlingsvarighed med azoler er typisk 6-12 mdr. for CCPA, CFPA og 6 mdr. for SAIA. Der er evidens for, at patienter, der har modtaget 6 måneders azolbehandling, har en højere relapsrate og kortere tid til første relaps inden for 2 år efter behandlingsophør sammenlignet med patienter, der har fået 12 måneders behandling. Behandlingsvarigheden kan forlænges, særligt ved utilstrækkelig behandlingsrespons eller ved opstart eller intensivering af immunsuppressiv behandling.
- Det anbefales at behandlingen initieres på baggrund af resistensbestemmelse.
- Ved azoleintolerans eller resistens kan andre behandlingstiltag komme på tale i form af f.eks. inhaleret amphotericin B eller kortvarig i.v.-behandling med echinocandin. Ligeledes bør man ved azolresistens afsondre muligheden for kirurgisk intervention.

1.9.3 Støttende behandling

Støttende behandling sigter mod at forbedre patientens egen immunitet m.h.p. et optimeret behandlingsrespons, og indbefatter bl.a. nedenstående elementer:

- Optimal behandling af komobiditeter eller sygdomsforværende risikofaktorer (f.eks. DM).
- Mulig reduktion af immunsuppression, herunder både inhalerede og systemiske steroider.
- Henvisning til diætist ved nedsat ernæringstilstand.
- Henvisning til fysioterapeut ved nedsat mobilisering.

1.10. OBSERVATION

- Uanset behandlingsvalg er det overordnede behandlingsmål at opnå infektionskontrol og klinisk stabilitet, som tager udgangspunkt i opnåelse af veldefinerede behandlingsmål, der f.x. vedrører faldende symptomreduktion, værdier af specifik *Aspergillus fumigatus* IgG, regression/remission af radiologiske forandringer.
- EQUAL CPA-score er et værktøj udviklet til at vurdere, hvorvidt udført udrednings- og behandlingspraksis af CPA stemmer overens med guideline anbefalinger.
- Komplekse kliniske problemstillinger og udfordringer ved behandling anbefales drøftet i et multidisciplinært team samarbejde med inklusion af specialister inden for lungemedicin, klinisk mikrobiologi, klinisk immunologi, thoraxkirurgi, radiologi og patologi. Ved behov kan patienter henvises til vurdering / second opinion ved Pulmonalt Aspergilliose Center Danmark (PACD) placeret på Lungemedicinsk Afd. J, Odense Universitetshospital.

1.11. KONTROL, OPFØLGNING OG TERAPEUTISK DRUG MONITORERING (TDM)

- Omfatter klinisk og paraklinisk kontrol af CPA, og ved iværksat farmakologisk behandling afklaring af evt. bivirkninger og mulig justering af dosis i.f.t behandlingsrespons.
- Terapeutisk drug monitorering (TDM) er en vigtig del af kontrol efter initiering af azolterapi. Typisk måles azol koncentrationer i plasma i den første uge (7 dage for itraconazol og posaconazol og mellem 2-5 dage for voriconazol) efter behandlingsopstart og regelmæssigt efterfølgende for at sikre opnåelse af terapeutisk index for det gældende azolpræparat, og ikke mindst for at undgå toksicitet. Måling foretages inden indgift af morgendosis som "dalværdi."
- TDM suppleres med månedlig kontrol af biokemi inkl. hæmatologi, væsketal og leverenzymmer.
- EKG bør foretages efter påbegyndt behandling såfremt patienten får andre medikamenter med risiko for QT-forlængelse.
- Som udgangspunkt anbefales klinisk kontrol hver 3-6 mdr. med ovennævnte biokemi og Aspergillus serologi, men kontrolfrekvensen justeres ud fra samlet vurdering af sygdomsaktivitet.

- Radiologisk kontrol med f.eks. lav dosis CT-thorax under farmakologisk behandling anbefales ca. hver 3-6 mdr.
- Monitorering for relaps 3 mdr efter ophør med azolterapi og hver 3-6 mdr til i alt minimum 12 mdr.

1.12. REFERENCER

1. Davidsen JR, Rosenvinge FS, Assing K, Laursen CB *et al.* Kroniske pulmonale aspergilliose. *Ugeskr Laeger.* 2018;180(5):V05170434.
2. Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C *et al.* Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J.* 2016;47(1):45-68
3. Kanj A, Abdallah N, Soubani NO *et al.* The spectrum of pulmonary aspergillosis. *Respir Med.* 2018;141:121-131.
4. Kosmidis C, Denning DW *et al.* The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax.* 2015;70(3):270-77.
5. Gao Y, Soubani A *et al.* Advances in the diagnosis and management of pulmonary aspergillosis. *Adv Resp Med.* 2019;87(6):231-43.
6. Brown JS, Armstrong-James D, Ayling-Smith J, Backx M, Coleman M, Connell D, Dennison P, Downey DG, Lynch F, Lim WS, White J, Baxter C. British Thoracic Society Clinical Statement on Aspergillus-related chronic lung disease. *Thorax.* 2025 May 22;80(Suppl 1):3-21.
7. Tashiro M, Takazono T, Izumikawa K. Chronic pulmonary aspergillosis: comprehensive insights into epidemiology, treatment, and unresolved challenges. *Ther Adv Infect Dis.* 2024 Jun 18;11:20499361241253751.
8. Laursen CB *et al.* CPAnet Registry-An International Chronic Pulmonary Aspergillosis Registry. *J Fungi.* 2020 Jun 29;6(3):96.
9. Sengupta A *et al.* Mortality in chronic pulmonary aspergillosis: A systemic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2025;25:312-324
10. Garg M *et al.* Imaging Spectrum in Chronic Pulmonary Aspergillosis. *Am J Trop Med Hyg.* 2022 Nov 14;108(1):15-21
11. Rønberg R, Davidsen JR, Salzer HJF, Van Braeckel E, Rosenvinge FS, Laursen CB. Prevalence of Chronic Pulmonary Aspergillosis in Patients Suspected of Chest Malignancy. *J Fungi (Basel).* 2022 Mar 13;8(3):297
12. Janssens I, Lambrecht BN, Van Braeckel E. Aspergillus and the Lung. *Semin Respir Crit Care Med.* 2024 Feb;45(1):3-20
13. Muldoon, E.G., *et al.*, Aspergillus nodules; another presentation of Chronic Pulmonary 1113 Aspergillosis. *BMC Pulm Med,* 2016. 16(1): p. 123.
14. Salzer HJF *et al.* Aspergillus-specific IgG antibodies for diagnosing chronic pulmonary aspergillosis compared to the reference standard. *Clin Microbiol Infect.* 2023 Dec;29(12):1605.e1-1605.e4
15. Ye F, Zenc P, Li Z *et al.* Detection of Aspergillus DNA in BALF by Real-time PCR and Galactomannan Antigen for the Early Diagnosis of

- Chronic Pulmonary Aspergillosis. *Ann Clin Lab Sci*. 2021;51(5):698-704.
16. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson *et al*. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J antimicrobe Chemother*. 2014;69(5):1162-76.
 17. Izumikawa K, Yamamoto Y, Mihara T *et al*. Bronchoalveolar lavage galactomannan for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *Med Mycol*. 2012;50(8):811-7.
 18. Klinting FP, Laursen CB, Titlestad I. Incidence of Chronic Pulmonary Aspergillosis in Patients with Suspected or Confirmed NTM and TB-A Population-Based Retrospective Cohort Study. *J Fungi (Basel)*. 2022;8(3):301.
 19. Lang M, Lang AL, Chauhan N, Gill A. Non-surgical treatment options for pulmonary aspergilloma. *Respir Med*. 2020 Apr; 164:10590
 20. Sprute R *et al*. EQUAL CPA Score 2022: a tool to measure guideline adherence for chronic pulmonary aspergillosis. *J Antimicrobe Ther* 2022; 78:225-31