

Svamp i CF-luftvägar

Svenska Lungkongressen

19-04-23

Mahasin Al Shakirchi
Överläkare, MD, PhD
Stockholm CF-center
Karolinska universitetssjukhuset Huddinge



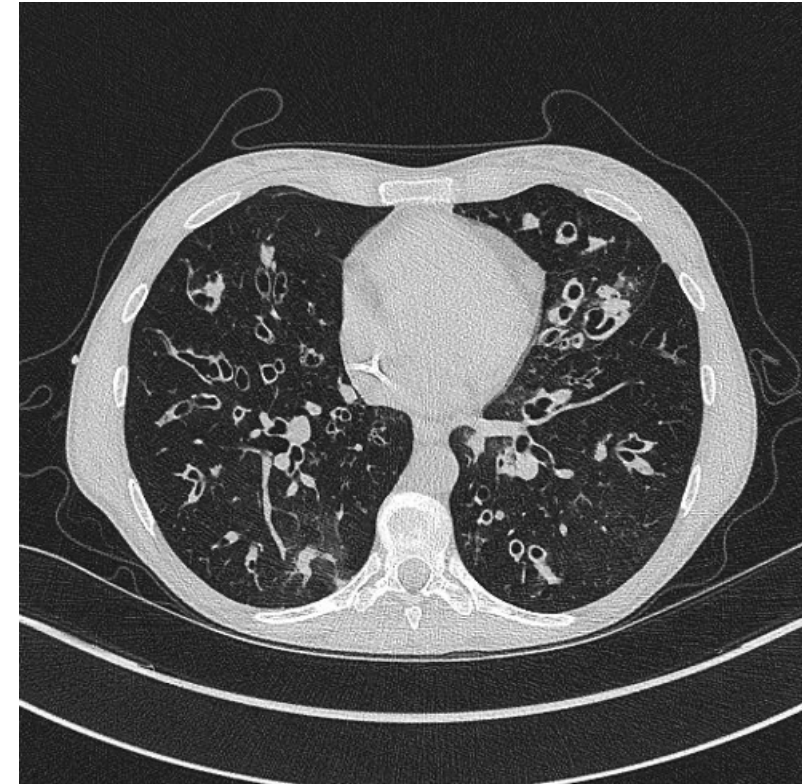
**Karolinska
Institutet**

KAROLINSKA
UNIVERSITETSSJUKHUSET

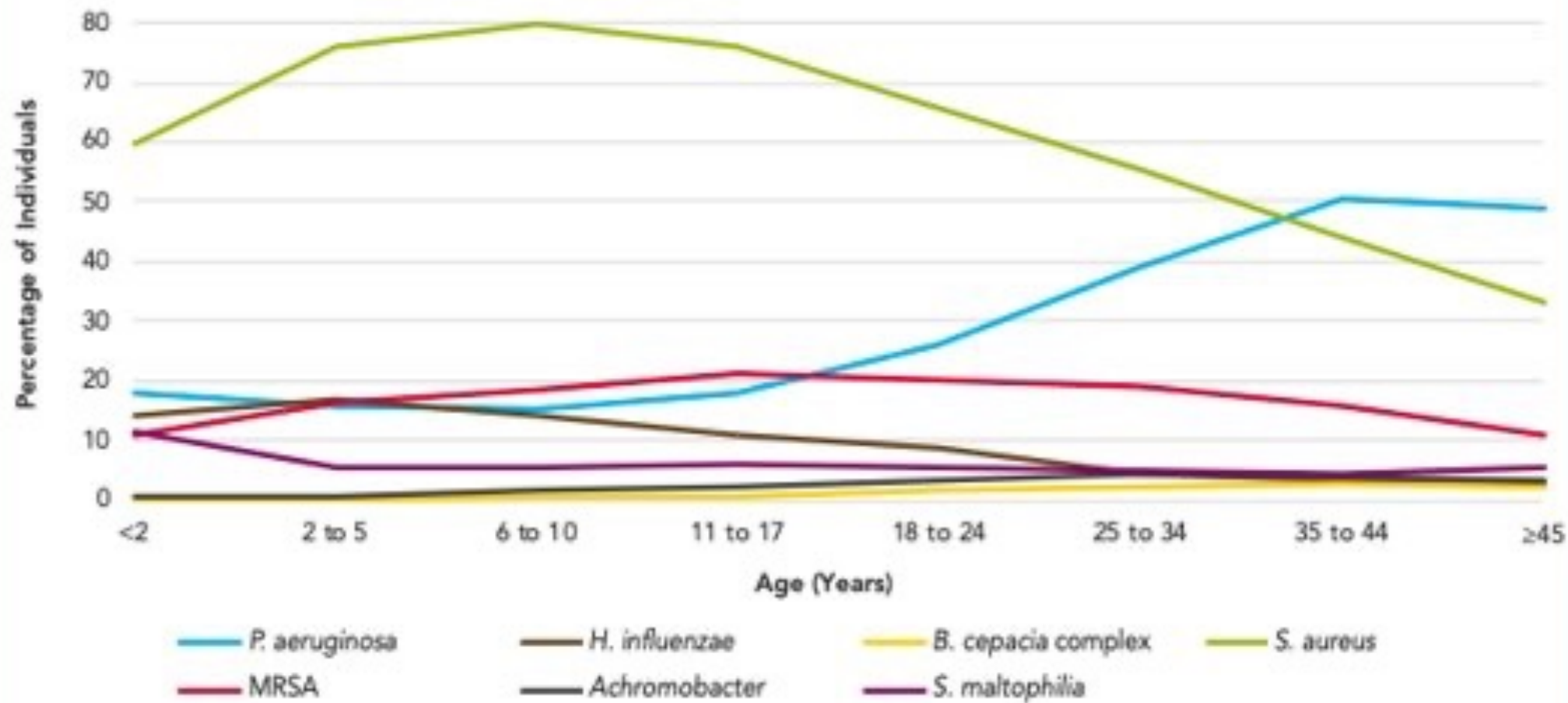
Cystisk fibros i lungorna

**Lungkomplikationer står för 95%
av mortaliteten i CF.**

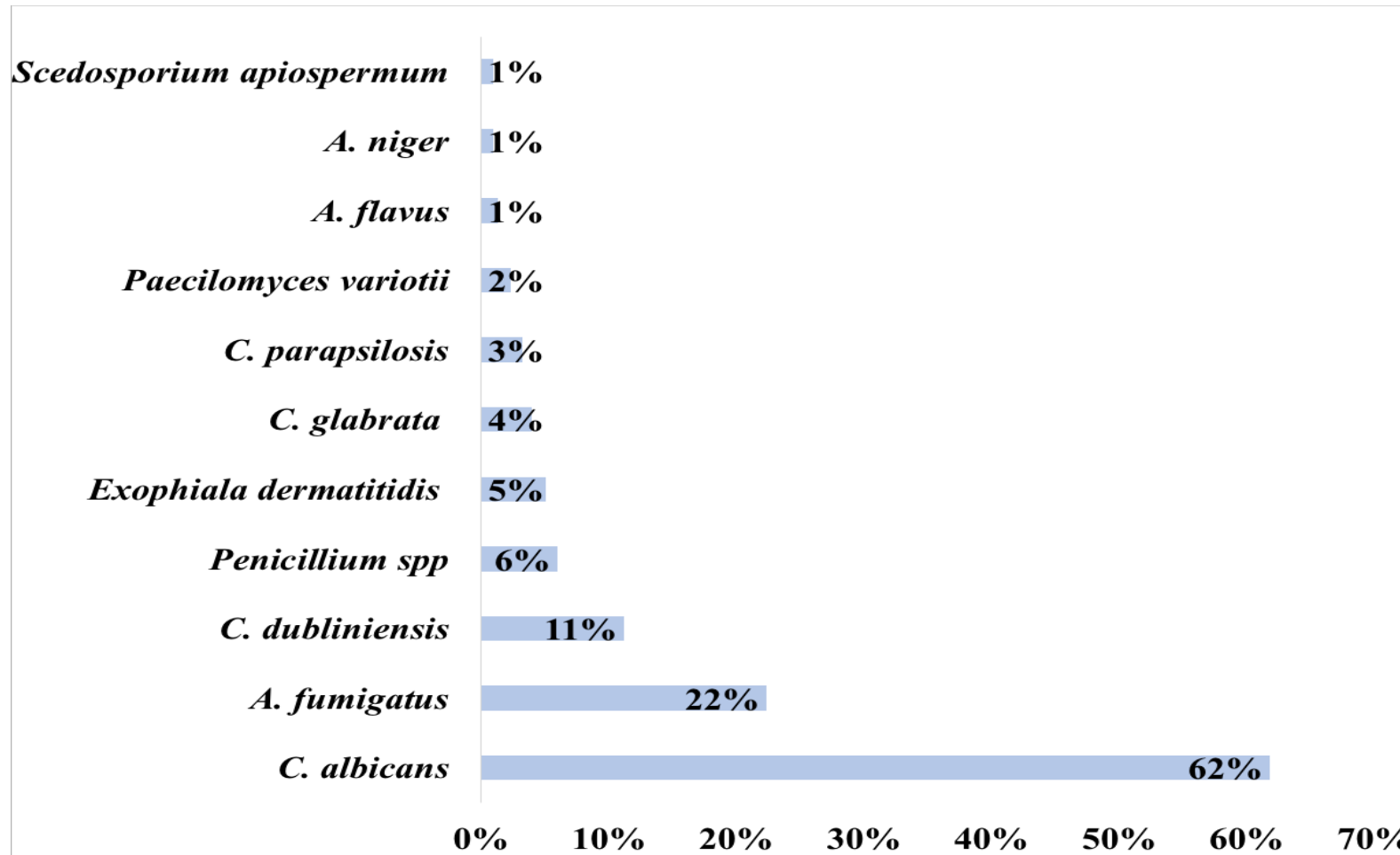
- Tjockt, segt slem.
- **Kolonisation (bakterier och svamp).**
- **Kronisk inflammation**
- Strukturella lungförändringar
- Successiv försämrad lungfunktion
- Andningssvikt.



Prevalence of Respiratory Microorganisms by Age Cohort, 2021



Svampprevalens vid Stockholm CF center 2000-2015



Aspergillus fumigatus

Finns i jord, växter, vatten och organiskt material

Vanligaste sjukdomsframkallande möglet (vanligaste möglet hos CF patienter)

1. Förmågan att växa snabbt vid 37 °C.
2. Sporererna är mycket små i storlek (3-5 µm), vilket gör att de kan nå djupare i de små luftvägarna.

Friska individer rensar upp de inandade sporererna.

I CF lunga:

- 1- Icke fungerande slemevakuering.
- 2- Defekt immunsvär, oförmåga att rensa (makrofager), hyperinflammation (neutrofila och T-celler rekryterar cytokiner).

Sporer bildar hyfer och frisätter antigener och virulensfaktorer som kan skada epitelceller.

Aspergillus fumigatus relaterade "tillstånd" i CF

1. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis (ABPA)
2. *A. fumigatus* kolonisering
3. Aspergillus sensibilisering (positiv *A. fumigatus* IgE)
4. Aspergillus bronkitis (positiv *A. fumigatus* IgG)

Baxter et al. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2013.

5. Invasiv aspergillos
6. Aspergilloma

Förutom ABPA:

- I. Rollen av *Aspergillus*-relaterade tillstånd är oklart.
- II. Det finns ingen consensus om hur dessa tillstånd ska definieras eller behandlas.

Allergic bronchopulmonary Aspergillosis (ABPA)

- IgE-medierad allergisk respons
- Drabbar bara patienter med **CF eller astma**
- Leder till försämrad lungfunktion

- Prevalens på CF 1-10% med regionala skillnader.
- Vanligare hos vuxna.

Rosenberg-Patterson criteria 1977 ^[26]	Greenberger criteria 2002 ^[27]		Agarwal <i>et al.</i> , 2013 ^[28]	Agarwal <i>et al.</i> , 2016 ^[29]
ABPA very likely if first 6 of 7 primary fulfilled. ABPA certain if all primary 7 present	ABPA-central bronchiectasis	ABPA-seropositive	ABPA is diagnosed if all of following criteria are met	ABPA is diagnosed if all of following criteria are met
Primary	Essential criteria	Essential criteria		
1. Asthma	1. Asthma	1. Asthma	1. Predisposing condition-Asthma or cystic fibrosis	1. Predisposing condition-Asthma or cystic fibrosis, COPD, post-TB fibrocavitary disease
2. Peripheral blood eosinophilia (>1.0×10 ⁹ /L)	2. Immediate skin sensitivity to <i>Aspergillus</i> species or AF*	2. Immediate skin sensitivity to <i>Aspergillus</i> species or AF	2. Obligatory criteria 1- Immediate skin sensitivity to <i>Aspergillus</i> or increased IgE against AF (>0.35 kUA/L)	2. Obligatory criteria 1- Increased IgE against AF (>0.35 kUA/L) If this not available, Immediate skin sensitivity to AF may be considered
3. Immediate cutaneous reactivity to <i>Aspergillus</i> antigen	3. Elevated serum IgE and/or IgG against AF	3. Elevated serum IgE and/or IgG against AF		
4. Precipitating antibodies against <i>Aspergillus</i> antigen	4. Total serum IgE conc. (>417 kU/L or >1000 ng/mL)	4. Total serum IgE concentration >417 kU/L (1000 ng/mL)	3. Obligatory criteria 2- Total serum IgE >1000 IU/ml (2400 ng/mL)	3. Obligatory criteria 2- Total serum IgE >1000 IU/ml (2400 ng/mL)
5. Elevated total serum IgE (>1000 ng/mL)				
6. Chest X-ray infiltrates (transient or fixed)	5. Central bronchiectasis			
7. Central bronchiectasis				
Secondary	Nonessential criteria		4. Other criteria: At least 2 of three	4. Other criteria: At least 2 of three
1. <i>Aspergillus fumigatus</i> in sputum (by culture or microscopy)	1. Chest X-ray infiltrates	1. Chest X-ray infiltrates	1. Radiographic findings consistent with ABPA*	1. Radiographic findings consistent with ABPA*
2. History of brown plugs in sputum	2. Serum precipitating antibodies to AF		2. Serum precipitating or IgG antibodies to AF	2. Serum IgG >27 mg _A /L against AF
3. Late (Arthus) skin reaction to <i>Aspergillus</i> antigen			3. Increased total eosinophils (>500) may be historical	3. Increased total eosinophils (>500) may be historical

AF: *Aspergillus fumigatus*, Total IgE: 1 kU/L=2.4 ng/mL, 1 kU/L=1 IU/ml, *Transient (nodules, consolidation, tram-track sign, fleeting opacities, finger in glove/toothpaste opacities) or fixed (ring shadows, bronchiectasis, or fibrosis). AF: *Aspergillus fumigatus*, ABPA: Allergic bronchopulmonary aspergillosis, CF: Cystic fibrosis, CT: Computerized tomography

Cystic Fibrosis Foundation – Consensus Conference criteria for diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis (2003)

Classic case

Acute or subacute clinical deterioration that is not attributable to another etiology

A serum total IgE level of >2400 ng/mL unless patient is receiving systemic steroids*

Presence of IgE antibodies to *A. fumigatus* *in vitro* or immediate cutaneous hypersensitivity to *Aspergillus*²

Precipitating antibodies to *A. fumigatus* or serum IgG antibody to *A. fumigatus* by an *in vitro* test

New or recent infiltrates (or mucus plugging) on chest radiography or computed tomography that do not respond to antibiotics and standard physiotherapy

Minimal diagnostic criteria

Acute or subacute clinical deterioration that is not attributable to another etiology

A serum total IgE level of >1200 ng/mL*¹

Immediate cutaneous hypersensitivity to *Aspergillus*² or presence of IgE antibodies to *A. fumigatus*

One of the following

Precipitins to *A. fumigatus* or IgG antibody to *A. fumigatus* *in vitro*

New or recent abnormalities on chest radiography or computed tomography that do not respond to antibiotics and standard physiotherapy

Adapted from: Stevens et al.^{1,2} *If a patient is receiving steroids, check serum total IgE levels when the patient is off steroid treatment, ¹If allergic bronchopulmonary aspergillosis is suspected and serum total IgE level is between 480 ng/mL and 1200 ng/mL, repeat testing in 1-3 months, ²Cutaneous reactivity to *Aspergillus* is indicated by a wheal of 3 mm (or more) in diameter with surrounding erythema following a skin prick test in a patient who is currently off systemic antihistamines. *A. fumigatus* = *Aspergillus fumigatus*

ABPA- behandling

- Inga randomiserade studier. Behandlingsrekommendation är tagen från patienter med astma
- Prednisolon: Initial dos är 0,5–2,0 mg / kg / dag, nedtrappning under 12 veckor (beroende på det kliniska och serologiska svaret).
- Vid recidiv eller försämring under pågående nedtrappning av Prednisolon:
Tillägg av antimykotika (Noxafil®)

Alternativ/tillägg behandling:

Antimykotika som singelbehandling

Solu-Medrol pulsar (minska risken för eventuella biverkningar med daglig steroider)

Biologiska läkemedel (Xolair, Nucala) i steroidsparande syfte



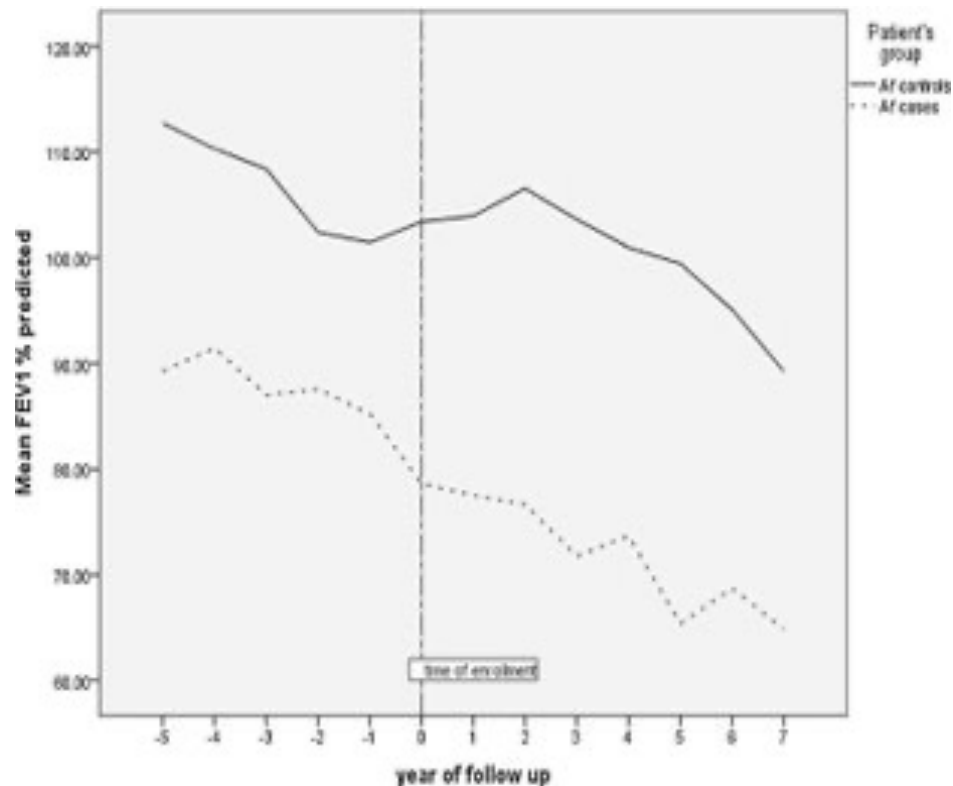
A. fumigatus kolonisering

- Mycket vanligt, upp till 42,4% med en stor variation (geografisk, detektionsmetod)
- Det finns ingen enig definition för kronisk kolonisering.
- Ingen diagnostiskmetod som skiljer mellan kolonisering och aktiv infektion.
- Kliniska och radiologiska bilden överlappar med bilden för CF

Är kolonisering skadlig?

Aspergillus fumigatus chronic colonization and lung function decline in cystic fibrosis may have a two-way relationship

M Noni ¹, A Katelari ², G Dimopoulos ³, S-E Doudounakis ², C Tzoumaka-Bakoula ⁴, V Spoulou ⁵



- 7 års longitudinal studie
- Medelålder 14 år
- Kronisk *Aspergillus* kolonisering
 - Signifikant snabbare försämring av lungfunktion (8,6% lägre FEV1%)
 - Har lägre FEV1 4 år innan fynd av *A. fumigatus*

Effekt av *A. fumigatus*-kolonisering på lungfunktionen

- Kvoten för FEV1% när patienten var koloniserad med *A. fumigatus* och när den inte var det, under fem olika tidsintervall, hos samma individ.
- **Two år i rad** var associerad med **4,3 %** lägre lungfunktion
- **Three år i rad** var associerad med **7,9 %** lägre lungfunktion

Predictor	Same year	Previous year	Two years ago	Two years in a row	Three years in a row
<i>A. fumigatus</i> ≥ 1 at a given year (n=77)	0.988 (0.965; 1.011)	0.968 (0.937; 1.000)†	0.997 (0.970; 1.024)	0.957 (0.919; 0.996)*	0.921 (0.869; 0.977)**

* $p < .05$, ** $p < .01$

Al Shakirchi et al. Journal of Fungi. 2021

Ingen påverkan på lungfunktion

- *Aspergillus and progression of lung disease in children with cystic fibrosis*

Positiva odlingar i BAL vid 5 års ålder var associerade med air trapping men inte bronkiektasier.

Ingen påverkan på FEV1% vid 5 års ålder eller mellan 5 och 14 år.

- *Aspergillus fumigatus colonization in cystic fibrosis: implications for lung function?*

Både barn och vuxna. *A. fumigatus*-kolonisering (positivitet i odling >50%) inte påverkade FEV1-nedgången under 5 års studieperiod. De hade sämre lungfunktion i baslinjen.

Novel immunologic classification of aspergillosis in adult cystic fibrosis

- 2 års studie hos 33 stycken CF-patienter med upprepad positiv PCR och 22 stycken CF-patienter med negativ PCR (kontroll). Ingen skillnad i FEV-nedgång mellan de två grupperna.

Scedosporium spp.

- Förekommer främst i jord, avlopp och förorenat vatten.
- Kräver ett special medium
- Prevalensen varierar, 0.1-12% (euroepisk studie)
- Mer prevalent hos äldre patienter

- Få studier (ingen påverkan på lungfunktion eller BMI)
- Multiresistent
- Kan kräva behandling med dubbel eller trippel antimykotika
(Vorikonazole po, Caspofungin iv, Amphotericin B inhalation)

- Beskrivits som orsak till svår disseminerad infektion/ osteomyeliti hos transplanterade
- Kolonisering kan vara kontraindikation för lungtransplantation (ej i Sverige)

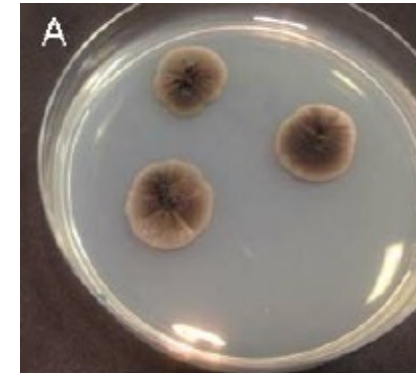


Schwarz C et al. 2019. Journal of Cystic Fibrosis.

Bentley S et al. 2020. Pediatric Pulmonology.

Exophiala dermatidis

- Svart jäst
- Växer som en trådsvamp i fuktiga miljöer såsom i diskmaskiner och bastu.
- Prevalensen 1-16% (Stockholm 5%, Göteborg 15%)
- Behöver längre inkubationstid upp till 4 veckor
- Vanligare hos
 - Äldre patienter
 - Kvinnligt kön
 - Patienter koloniserade med *Aspergillus* spp
- Studier har inte visat association med sämre lungfunktion.



de Jong et al. 2020. Medical Mycology

Jästsvamp i nedre luftvägar hos CF-patienter

- Jästsvamp har fått mindre uppmärksamhet än mögel.
- Beträktats som oskyldig kolonisatör.
- *C. albicans* är den vanligaste svampen (33.8-77.9%)
- Kronisk kolonisering med *C. albicans* **associerad** med försämrad lungfunktion.

Gileles-Hillel A et al. 2015. Pediatric Pulmonology.

Chotirmall SH et al. 2010. CHEST.

Al Shakirchi et al. 2020. International Journal of Infectious Diseases

- *C. dubliniensis* var möjlig att diagnostiseras först 2005.
- Lika vanlig som i munhålan hos HIV-patienter.
- Kolonisering med *C. dubliniensis* **associerad** med sämre lungfunktion.

Al Shakirchi et al. 2020. International Journal of Infectious Diseases

Utmaningar med svamp i CF

- Rollen av *Aspergillus*-relaterade tillstånd är oklart.
- Det saknas bra behandlingsstudie
- Det saknas diagnostiska metoder för att skilja mellan kolonisering och aktiv infektion.
- Interaktioner med andra patogener (bakterie-svamp, svamp-svamp, svamp-NTM)

- Interaktioner mellan Azoler och CFTR-modulerare
- Uppföljning av svampfynd efter insättning CFTR-modulerare (mindre slem)

Tack för uppmärksamheten!

