

# Kroniske pulmonale aspergilloser

Jesper Rømhild Davidsen<sup>1,2,3</sup>, Flemming S. Rosenvinge<sup>4</sup>, Kristian Assing<sup>5</sup> & Christian B. Laursen<sup>1</sup>



## STATUSARTIKEL

**1)** Syddansk Center for Interstitielle Lunge-Sygdomme, Odense Universitetshospital

**2)** Lungemedicinsk Afdeling J, Odense Universitetshospital

**3)** Lungemedicinsk Forskningsenhed, Klinisk Institut, Syddansk Universitet

**4)** Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

**5)** Klinisk Immunologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2018;180:V05170434

Kroniske pulmonale aspergilloser (CPA) er en overset og underdiagnosticeret sygdomskategori [1, 2]. Der foreligger ikke konsistente epidemiologiske data for CPA, men det estimeres, at der på verdensplan er mere end 3.000.000 afficerede personer [3], og at tilstanden forårsager mere end 450.000 dødsfald pr. år [4]. I et nyere dansk studie har man på baggrund af registerdata opgjort incidensraten og prævalensen af CPA i Danmark til hhv. 4,8/100.000 personår og 270/år [5]. Mortalitetsraten i Danmark er endnu ukendt. Den kliniske og radiologiske præsentation af CPA er sjældent åbenlys, idet CPA oftest optræder som et kontinuum med overlappende syndromer, hvor en subtype kan transformere sig til en anden. CPA er således en kompleks og udfordrende diagnose, der kræver flere tilstedeværende kriterier for at være opfyldt. Da CPA samtidig optræder med snigende symptomer, der kan overlappe med patientens eksisterende lungesygdom, overses CPA ofte med fatale konsekvenser til følge, idet CPA ubehandlet kan føre til invasiv sygdom eller lungefibrose med en femårsmortalitet på op til 80% [2, 6].

Formålet med denne statusartikel er at give læseren en oversigt over ætiologi, klassifikation, udredning og behandling af CPA for forhåbentligt herigennem at kunne øge kendskabet til denne alvorlige og oversete sygdomskategori.

## ÆTIOLOGI

*Aspergillus*-species er saprofytært forekommende skimmelsvampe, der vokser ved sporedannende hyfer, og

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Kroniske pulmonale aspergilloser (CPA) er en overset sygdomskategori med et kontinuum af subtyper, hvor forsinkelse af diagnostik og behandling er associeret med en høj mortalitet, der overstiger mortaliteten ved flere typer af cancer.
- ▶ Udredning og fortolkning af diagnostiske undersøgelsesresultater er en specialisoppgave, som sammen med et øget fokus på patientkategorier og risikofaktorer er afgørende for en forbedret behandling af og prognose for CPA.
- ▶ Farmakologisk behandling af CPA er en specialisoppgave, hvor behandlingsmålet er infektions- og symptomkontrol.

som findes overalt i naturen. Der er fundet mere end 250 *Aspergillus*-species, hvoraf kun få er humant patogener, og hvor *A. fumigatus* er den hyppigst forekommende årsag til CPA [7].

Pulmonale aspergilloser (PA) er en samlet betegnelse for de forskellige aspergillusrelaterede lungesygdomme, hvor udvikling af klinisk sygdom afhænger af værtens immunrespons [3, 7]. Almindeligvis vil immunkompetente personers innate immunforsvar (primært alveolære makrofager og neutrofile granulocytter) eliminere inhalerede svampesporer og forhindre udvikling af PA. Et ændret sammenspil mellem makrofager og neutrofile granulocytter, eksempelvis forårsaget af strukturelle lungedefekter og/eller brug af inhalationssteroid eller lavdosis systemisk steroid, må derfor formodes at disponere til udviklingen af PA hos ellers immunkompetente personer. Udvikling af en given PA-subtype vil dermed være forskellig hos patienter med et hyperreagerende versus et delvist nedsat eller svært inkompetent immunrespons (Tabel 1).

## KLASSIFIKATION AF KRONISKE PULMONALE ASPERGILLOSER

CPA er en paraplydiagnose, der dækker over subtyperne *Aspergillus*-noduli, aspergillom, kronisk kaviterende PA (CCPA), kronisk fibroserende PA (CFPA) og subakut invasiv PA (SAIA). Tidligere har SAIA været benævnt semiinvasiv PA og kronisk nekrotiserende PA (CNPA), men inden for de senere år er terminologien ensrettet til betegnelserne i Tabel 1 [3]. Definitioner på de forskellige CPA-subtyper fremgår af Tabel 2 og radiologiske eksempler af (Figur 1, Figur 2 og Figur 3).

TABEL 1

Klassifikation af pulmonale aspergilloser.

Type	Respons	Diagnose
Saprofytær	Kolonisering	<i>Aspergillus</i> -noduli <sup>a</sup> Aspergillom <sup>a</sup> Kronisk kaviterende/fibroserende pulmonal aspergilliose <sup>a</sup> <i>Aspergillus</i> -bronkitis
Allergisk	Hypersensibilisering	Allergisk bronkopulmonal aspergilliose Svær astma med fungal sensibilisering Ekstrinsisk allergisk alveolitis/hypersensitivitetspneumonitis
Invasiv	Invasion: lokal/systemisk	Subakut invasiv pulmonal aspergilliose <sup>a</sup> , tidligere: kronisk nekrotiserende pulmonal aspergilliose <sup>a</sup> Invasiv pulmonal aspergilliose

a) Subtyper, der hører under paraplydiagnosen »kroniske pulmonale aspergilloser«.

TABEL 2

Definitioner af de forskellige subtyper af kronisk pulmonal aspergillose i forhold til de hyppigste parakliniske og kliniske karakteristika [3].

Diagnose	Definition	Karakteristika
<i>Aspergillus</i> -noduli	≥ 1 noduli som kan kavitere Kan imitere tuberkulom, lungecarcinom, reumatoid nodulus, coccidioidomycosis	Typisk radiologi samt serologisk og mikrobiologisk evidens for tilstedeværelse af <i>Aspergillus</i> -species Oftest ingen symptomer.
Aspergillom	Kaviterende infiltrat indeholdende svampebold	Typisk radiologi med evt. <i>air crescent sign</i> samt serologisk og mikrobiologisk evidens for tilstedeværelse af <i>Aspergillus</i> -species Udvikler sig oftest over mdr. Oftest ingen eller få symptomer
Kronisk kaviterende pulmonal aspergillose	≥ 1 tykvæggede kaviterende infiltrater med/uden svampeboldelignende materiale og evt. samtidig tilstedeværelse af aspergillomer Udvikler sig oftest over flere mdr.	Typisk radiologi samt serologisk og mikrobiologisk evidens for tilstedeværelse af <i>Aspergillus</i> -species, hæmoptyse, produktiv hoste, åndenød, feber, nattesved og væggtab
Kronisk fibroserende pulmonal aspergillose	Fibrotisk destruktion af min. 2 lungelapper som følge af CCPA Sædvanligvis efterlades konsolidering og fibrose, men større kaviteter kan også observeres	Typisk radiologi og forudgående episode med CCPA
Subakut invasiv pulmonal aspergillose	Invasiv aspergillose hos oftest immuninkompetente patienter med progressiv udvikling over 1-3 mdr. med varieret og blandet radiologisk billede i form af noduli, kaviteter med perikavitær matglastegning og absceslignende kaviteter med konsolidering	Typisk radiologi Vævsprøver med fund af <i>Aspergillus</i> -species og hyfeindvækst i lungevæv samt serologisk og mikrobiologisk: mikroskopi, dyrkning eller <i>Aspergillus</i> -galactomannan, evidens for tilstedeværelse af <i>Aspergillus</i> -species Sidstnævnte med evt. forhøjet <i>Aspergillus</i> -galactomannan i blod og bronkoalveolær lavage Hurtigt udviklende hæmoptyse, produktiv hoste, åndenød, feber, nattesved og væggtab

CCPA = kronisk kaviterende pulmonal aspergillose.

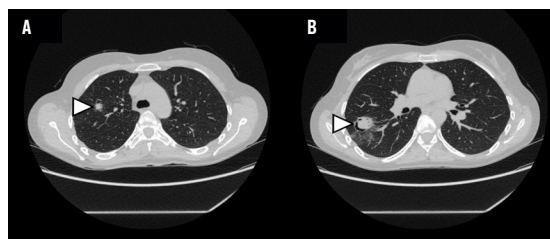
## RISIKOFAKTORER FOR UDVIKLING AF KRONISKE PULMONALE ASPERGILLOSER

*Aspergillus*-noduli og aspergillomer er eksempler på saprofytære CPA-subtyper, hvor patienten er koloniseret med *Aspergillus*-species, og hvor tilstanden kan være asymptomatisk og stabil i mange år uden behandling. SAIA er derimod et eksempel på en invasiv CPA-subtype, der enten kan forekomme primært eller i løbet af uger til måneder kan udvikles fra de saprofytære subtyper hos patienter med nedsat immunitet [7]. Flere risikofaktorer disponerer til en lokal eller systemisk nedsat immunitet. Lokal nedsat immunitet ses hos patienter med strukturel lungesygdom, hvor tidligere eller igangværende kronisk lungesygdom har resulteret i dannelse af luftfyldte kaviteter eller cyster i lungeparenkymet (f.eks. lungecancer, tuberkulose, nontuberkuløs mykobakteriose, bronkiektasier, emfysem, sarkoidose og interstitielle lungesygdomme (ILS)) med heraf mulighed for kolonisering og vækst af *Aspergillus*-species [8]. Tilstande, der kan disponere til CPA pga. erhvervet systemisk nedsat immunitet, er diabetes mellitus, lever-, nyre- og hjerteinsufficiens, alkoholisme, malnutrition, hiv og sygdomme, hvor vedvarende antiinflammatorisk eller immunosuppressiv behandling har medført nedsat fagocytose, neutropeni og/eller insuffi- cient T-cellerespons [3, 6]. De nævnte tilstande disponerer ligeledes til mykobakteriel infektion, men påvisning heraf udelukker ikke samtidig infektion med PA [7]. Iatrogen immunosuppression ses især hos patienter

med autoimmune lidelser og patienter, som har fået foretaget organtransplantation, men også hos patienter med sarkoidose, KOL, astma og ILS [6]. Endelig skal man være opmærksom på, at underliggende ikkeerhvervet nedsat immunitet kan være en risikofaktor eller

FIGUR 1

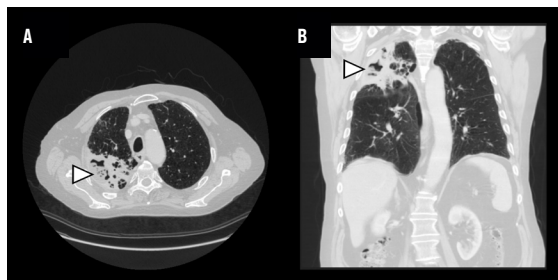
Transversalt snit fra samme *high-resolution*-CT af thorax hos en 36-årig kvinde med tidligere allergisk bronkopulmonal aspergillose. Efter påbegyndelse af immunosuppressiv behandling med prednisolon og azathioprin for nydiagnosticeret nekrotiserende vaskulitis tilkom der over måneder irritativ hoste og hæmoptyser samt udvikling af subakut invasiv pulmonal aspergillose (SAIA), hvilket viste sig radiologisk i form af *Aspergillus*-noduli i højre overlapp (A, pilehoved) og aspergillom med halotegn og *air crescent sign* i højre underlap (B, pilehoved). Positiv immunoglobulin G for *A. fumigatus* og transbronkiale biopsier med alveolær inflammation og indvækst af svampehyfer. Negativ *Aspergillus*-galactomannan i serum. Det samlede billede er foreneligt med SAIA. Azathioprin blev pauseret, prednisolon reduceret, og der blev påbegyndt behandling med voriconazol.





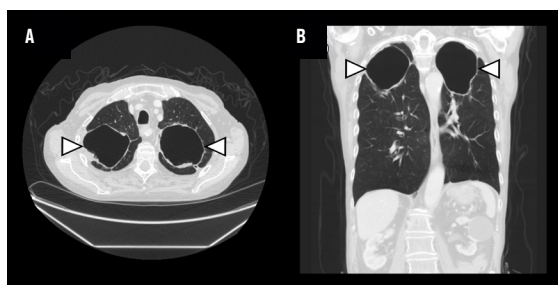
FIGUR 2

Præsentation af subakut invasiv pulmonale aspergillose (SAIA) i form af tykvægget absceslignende kavitet med intrakavitært materiale og perikavitær inflammation i højre overlap (pilehoveder). CT af thorax med transversal- (A) og koronalsnit (B) hos en 76-årig mand med svær KOL, recidiverende og prednisolonkrævende eksacerbationer samt radiologisk paraseptalt og centrilobulært emfysem. Tiltagende feber, nattesved og væggtab over 3-6 måneder. Udredt i pakkeforløb på mistanke om lungecancer, hvor transbronkiale biopsier fra højre overlap afslørede nekrotiserende inflammation med indvækst af *Aspergillus*-lignende svampehyfer. Svært forhøjet immunglobulin G for *A. fumigatus*. Negativ *Aspergillus*-galactomannan i serum. Det samlede billede er foreneligt med SAIA. Inhaleret kortikosteroid seponeredes, og der blev påbegyndt behandling med voriconazol.



FIGUR 3

Kronisk fibroserende pulmonal aspergillose (CFPA) hos en 66-årig mand, som tidligere havde været under behandling for såvel non-tuberkuløs mykobakteriose som kronisk kaviterende pulmonal aspergillose (CCPA). Under klinisk og paraklinisk opfølgning konstateredes stationære kliniske forhold. Ved kontrol-CT af thorax med transversal- (A) og koronalsnit (B) sås restkaviteter (pilehoveder) i begge overlapper efter »opheling« af CCPA. Det samlede billede var foreneligt med CFPA.



være sygdomsmodificerende, f.eks. kronisk granulomatøs sygdom, kongenit neutropeni, kombineret cellulær/humoral immundefekt, hyper-immunglobulin (IgE)-syndrom [9], mannosebindende lektinmangel [10] og nedsat syntese af interferon  $\gamma$  [11].

#### UDREDNING OG DIAGNOSTIK

Der findes ingen selvstændig markør til påvisning af CPA. I stedet foretages en lang række undersøgelser,

der har sigte på at sandsynliggøre eller udelukke CPA. Typisk vil patienten med CPA over uger til måneder have haft produktiv hoste, tiltagende dyspnø og hæmoptyse foruden feber, nattesved og væggtab, alle symptomer, der kan forveksles med andre differentialdiagnoser, som f.eks. lungecancer eller samtidig underliggende kronisk lungesygdom [3, 7, 8].

#### Radiologi

Konventionel røntgenundersøgelse af thorax er ofte den initiale billeddiagnostiske undersøgelse, men anbefales ikke rutinemæssigt benyttet, idet mindre CPA-forandringer kan overses. Til påvisning af *Aspergillus*-noduli, aspergillomer, kaviterende infiltrater, intrakavitære svampebolde og perikavitær konsolidering anbefales CT af thorax med i.v. kontrast, der ligeledes giver mulighed for afklaring af lokalisation og udbredelse [12, 13] (Figur 1, Figur 2 og Figur 3). Alternativt kan *high-resolution*-CT benyttes. CT-angiografi anvendes forud for evt. embolisering af patienter med behandlingsrefraktær hæmoptyse.

Positronemissionstomografi-CT anbefales ikke rutinemæssigt, idet sygdomsaktivitet ved CPA ikke vil kunne skelnes fra malignitet [14].

#### Serologi

*Aspergillus*-specifikke IgG-antistoffer kan med følgende metoder påvises hos raske personer, men analysen er central ved CPA-udredning, da forhøjede værdier kan anvendes, når man skal skelne mellem *Aspergillus*-inficerede og -koloniserede/eksponerede patienter. Den optimale diagnostiske skæringsværdi afhænger af den anvendte analysemetode og den undersøgte patientpopulation. Der findes flere forskellige tilgængelige *A. fumigatus*-IgG-immunoassays i Danmark, bl.a. Phadia ImmunoCap, hvormed man ved en diagnostisk skæringsværdi på 20 mg/l kan adskille patienter med CPA fra raske kontrolpersoner med en sensitivitet og specificitet på hhv. 96% og 98% [15]. *Aspergillus*-specifikke IgG-antistoffer anvendes rutinemæssigt til monitorering af behandlingsrespons, hvor det forventede fald dog er langsomt og vedvarende forhøjede værdier almindelige. IgE-antistoffer har kun diagnostisk værdi ved de allergiske PA (Tabel 1) [16].

#### Cellevægskomponenter

*Aspergillus*' cellevæg er overvejende opbygget af polysakkarider og indeholder ca. 25% galactomannan (GM) og 35%  $\beta$ -D-glucan [17]. Begge molekyler frigives fra *Aspergillus*' cellevæg under vækst, og påvisning kan således indikere *Aspergillus*-infektion. GM kan påvises i serum og bronkoalveolær lavage (BAL) og anvendes især ved diagnostik af invasiv pulmonal aspergillose (IPA) [18]. Værdien af GM ved CPA er ikke velbelyst. Serum-GM har både lav sensitivitet og speci-

ficitet ved CPA (hhv. 14-23% og 79-85% ved en skæringsværdi på 0,5) [19, 20], hvorimod BAL-GM formentlig kan anvendes ved mistanke om CPA med sensitivitet og specificitet på hhv. 86% og 76% ved skæringsværdier på 0,5 eller 72% og 77% ved skæringsværdier på 0,4 [20, 21]. Selvom serum-GM primært er undersøgt hos patienter med IPA, kan en forhøjet værdi forefindes ved alle subtyper af CPA, hvor en let forhøjet værdi kan indikere SAIA, mens en høj værdi taler for IPA [3, 18].

### Mikroskopi og dyrkning

Bronkoskopisk udførte cytologiske (BAL og *protected specimen brush*) eller histologiske (transbronkial og transtorakal biopsi) prøver kan undersøges for *Aspergillus*-species ved dyrkning og mikroskopi. Forud for mikroskopi kan der udføres specialfarvninger mhp. påvisning af evt. svampeelementer i prøven. Sensitiviteten for både mikroskopi og dyrkning er under 50%, hvorfor et negativt undersøgelsesresultat ikke kan udelukke *Aspergillus*-relateret sygdom [22]. Påvisning af *Aspergillus*-species eller hyfeinvasion i vævs materiale tyder på invasiv sygdom, hvor kombinationen af øvrig paraklinik, klinik og risikofaktorer således skal rejse mistanke om SAIA og IPA [23]. *Aspergillus*-noduli diagnosticeres oftest på baggrund af biopsi eller lungekirurgisk excision foretaget som led i udredning af malignitetsmistanke.

### Diagnose

CPA-diagnosen kræver en kombination af flere tilstedeværende kriterier igennem minimum tre måneder for at være opfyldt. Klinikerne bør derfor have nøje kendskab til styrker og svagheder ved de diagnostiske metoder, som anvendes til PA diagnostik. Flg. kriterier skal foreligge for opnåelse af en CPA diagnose [3]: 1) radiologi med  $\geq 1$  kavitet +/- svampebold, 2) positiv test for *Aspergillus*-species (serologi, mikroskopi, dyrkning) og 3) eksklusion af alternative diagnoser.

Ovenstående kriterier er primært anvendelige ved diagnostik af CPA-subtypen CCPA. SAIA kan debutere mere akut, og radiologi kan initialt vise konsolidering frem for kavitet, ligesom symptomvarighed kan være kortere, og forhøjede specifikke IgG-antistoffer eventuelt først ses senere som led i *immune reconstitution inflammatory syndrome* [24]. De anførte diagnostiske kriterier bør derfor altid integreres med den kliniske kontekst, og ved tvivl om diagnostik eller diagnose bør der konfereres med en afdeling med ekspertise i CPA.

### BEHANDLING

Farmakologisk behandling af CPA er en specialisopgave og vil som udgangspunkt være med et azolpræparat med virkning mod *Aspergillus*: itraconazol, voriconazol, posaconazol og isavuconazol. Azoler hæmmer

syntesen af ergosterol, der indgår i *Aspergillus*' plasmamembran [25]. Da azoler er udtalte cytokrom P450-inhibitorer, er systematisk gennemgang af øvrig medicin med hepatisk omsætning obligat forud for behandlingsvalg og initiering. De hyppigste azolbivirkninger er kvalme og opkastning, medikamentel hepatitis, symptomer fra nervesystem, hududslæt og QT-forlængelse. Azolbehandling er kontraindiceret hos gravide. Paraklinisk monitorering bør omfatte biokemiske målinger, azolkoncentrationsmålinger, *Aspergillus*-IgG, ekg og billeddiagnostik. *Aspergillus*-noduli, aspergillomer og CFPA er som regel asymptomatiske og holder sig stabile over tid, hvorfor behandling ikke er nødvendig, medmindre der tilkommer symptomer. Især hæmoptyse kan være behandlingsindikation, herunder kirurgi og embolisering. Ved non-SAIA-CPA (CCPA og CFPA) er førstevalget itraconazol efterfulgt af voriconazol og posaconazol [26], hvorimod førstevalget ved SAIA er voriconazol efterfulgt af posaconazol [3, 27]. Behandlingsmålet er infektions- og symptomkontrol samt forebyggelse af fibroseudvikling. Ved azolintolerans kan inhaleret amphotericin B eller kortvarig i.v.-behandling med echinocandin forsøges [3]. Behandling bør om muligt initieres på grundlag af resistensbestemmelse, og ved azolresistens må muligheden for kirurgisk behandling, lokalbehandling med intrakavitær installation af amphotericin B [28] og i.v.-behandling med echinocandin overvejes i et multidisciplinært team bestående af specialister inden for lungemedicin, klinisk mikrobiologi, immunologi og patologi [29]. Generelt anbefales en samlet behandlingsvarighed på minimum seks måneder, som ofte må forlænges hos patienter med langsomt respons eller vedvarende immunsuppression, hvor evt. immunsuppressiv behandling bør reduceres mest muligt [3, 30].

### KONKLUSION

CPA er en overset sygdom med en mortalitet, som langt overstiger flere typer af cancer. Den høje mortalitet er associeret med forsinket diagnostik og behandling, og der mangler således fokus på risikofaktorer og patienter, som er disponerede for udvikling af CPA. Ved mistanke om CPA bør patienten henvises til en afdeling, hvor man har en specialiseret og systematisk tilgang til udredning, fortolkning af undersøgelsesresultater, sygdomsklassifikation, behandlingsvalg, monitorering og klinisk opfølgning, hvis patientens prognose skal forbedres.

### SUMMARY

Jesper Rømhild Davidsen, Flemming S. Rosenvinge, Kristian Assing & Christian B. Laursen:

Chronic pulmonary aspergillosis

Ugeskr Læger 2018;180:V05170434

Chronic pulmonary aspergillosis (CPA) is an overlooked disease category in which delay of diagnosis and treatment is associated with increased mortality. A prerequisite for prognostic optimization of CPA is an increased focus on predisposing factors and patients at risk. Diagnosis of CPA is challenging and requires a systematic approach to assessment and interpretation of findings, both of which are necessary for correct disease classification and selection of targeted antifungal treatment and duration.

**KORRESPONDANCE:** Jesper Rømhild Davidsen.  
E-mail: Jesper.Roemhild.Davidsen@rsyd.dk

**ANTAGET:** 20. september 2017

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 29. januar 2018

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**TAKSIGELSE:** Radiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, takkes for venligt udlån af HRCT-billeder.

#### LITTERATUR

- Global Action Fond for Fungal Infections (GAFFI). www.gaffi.org (31. maj 2017).
- The Lancet Respiratory M. Chronic pulmonary aspergillosis: help is on the way. *Lancet Respir Med* 2016;4:83.
- Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016;47:45-68.
- Denning DW, Pleuvry A, Cole DC. Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to pulmonary tuberculosis. *Bull World Health Organ* 2011;89:864-72.
- Mortensen KL, Denning DW, Arendrup MC. The burden of fungal disease in Denmark. *Mycoses* 2015;58(suppl 5):S15-S21.
- Lowes D, Al-Shair K, Newton PJ et al. Predictors of mortality in chronic pulmonary aspergillosis. *Eur Respir J* 2017;49:1601062.
- Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax* 2015;70:270-7.
- Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev* 2011;20:156-74.
- Aguilar C, Malphettes M, Donadieu J et al. Prevention of infections during primary immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 2014;59:1462-70.
- Crosdale DJ, Poulton KV, Ollier WE et al. Mannose-binding lectin gene polymorphisms as a susceptibility factor for chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. *J Infect Dis* 2001;184:653-6.
- Kelleher P, Goodsall A, Mulgirigama A et al. Interferon-gamma therapy in two patients with progressive chronic pulmonary aspergillosis. *Eur Respir J* 2006;27:1307-10.
- Roberts CM, Citron KM, Strickland B. Intrathoracic aspergilloma: role of CT in diagnosis and treatment. *Radiology* 1987;165:123-8.
- Greene R. The radiological spectrum of pulmonary aspergillosis. *Med Mycol* 2005;43(suppl 1):S147-S154.
- Kim JY, Yoo JW, Oh M et al. (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography findings are different between invasive and noninvasive pulmonary aspergillosis. *J Comput Assist Tomogr* 2013;37:596-601.
- Page ID, Richardson MD, Denning DW. Comparison of six Aspergillus-specific IgG assays for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis (CPA). *J Infect* 2016;72:240-9.
- Page ID, Richardson M, Denning DW. Antibody testing in aspergillosis – quo vadis? *Med Mycol* 2015;53:417-39.
- Abad A, Fernandez-Molina JV, Bikandi J et al. What makes Aspergillus fumigatus a successful pathogen? *Rev Iberoam Micol* 2010;27:155-82.
- Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006;42:1417-27.
- Shin B, Koh WJ, Jeong BH et al. Serum galactomannan antigen test for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *J Infect* 2014;68:494-9.
- Kono Y, Tsumura K, Yamaguchi K et al. The utility of galactomannan antigen in the bronchial washing and serum for diagnosing pulmonary aspergillosis. *Respir Med* 2013;107:1094-100.
- Izumikawa K, Yamamoto Y, Mihara T et al. Bronchoalveolar lavage galactomannan for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *Med Mycol* 2012;50:811-7.
- Perfect JR, Cox GM, Lee JY et al. The impact of culture isolation of Aspergillus species: a hospital-based survey of aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2001;33:1824-33.
- Uffredi ML, Mangiapani G, Cadranel J et al. Significance of Aspergillus fumigatus isolation from respiratory specimens of nongranulocytopenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:457-62.
- Gupta AO, Singh N. Immune reconstitution syndrome and fungal infections. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24:527-33.
- Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin: Danske regioner - RADS. www.rads.dk/behandlingsvejledninger/infektioner (31. maj 2017).
- Agarwal R, Vishwanath G, Aggarwal AN et al. Itraconazole in chronic cavitary pulmonary aspergillosis: a randomised controlled trial and systematic review of literature. *Mycoses* 2013;56:559-70.
- Cadranel J, Philippe B, Hennequin C et al. Voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: a prospective multicenter trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:3231-9.
- Kravitz JN, Berry MW, Schabel SI et al. A modern series of percutaneous intracavitary instillation of amphotericin B for the treatment of severe hemoptysis from pulmonary aspergilloma. *Chest* 2013;143:1414-21.
- Kohn S, Izumikawa K, Yoshida M et al. A double-blind comparative study of the safety and efficacy of caspofungin versus micafungin in the treatment of candidiasis and aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:387-97.
- Limper AH, Knox KS, Sarosi GA et al. An official American Thoracic Society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:96-128.