



UNIKLINIK
KÖLN

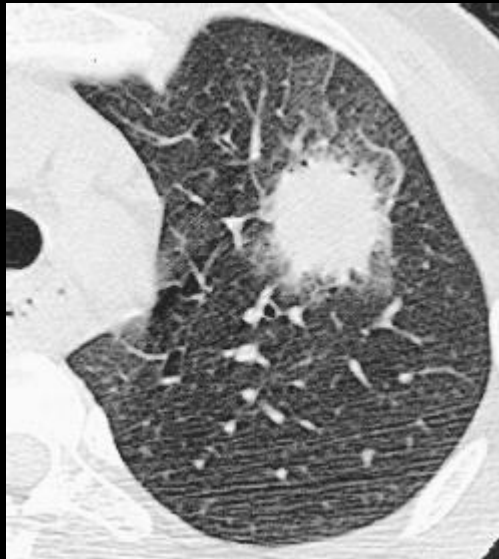
Rolle der Bildgebung bei der Verlaufsbeobachtung

Univ.-Prof. Dr. med. J. Vehreschild

Klinik I für Innere Medizin

Uniklinik Köln

Natürlicher CT-Verlauf der Invasiven Aspergillose



Tag 0



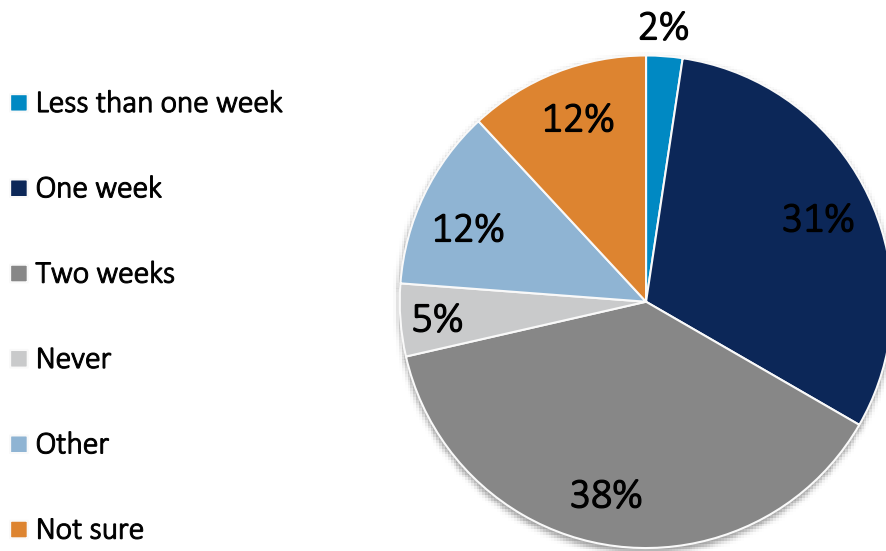
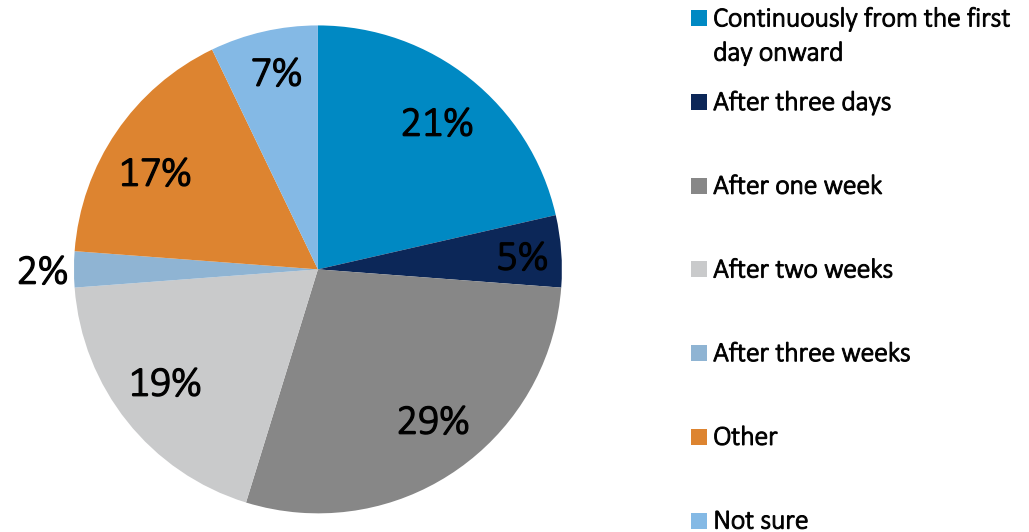
Tag 4



Tag 10

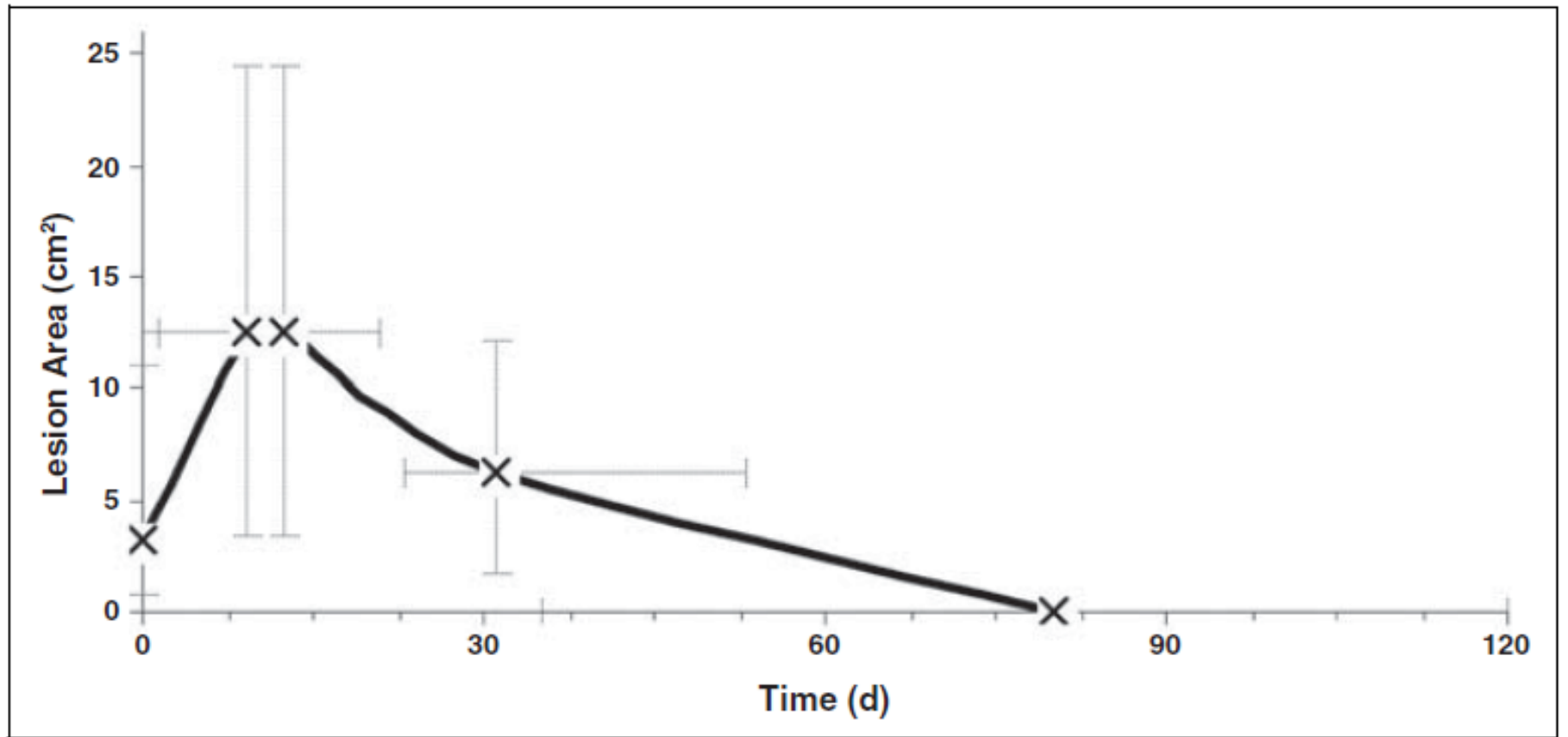
Konsensuskonferenz der 43. Jagestagung der DMykG (2010)

When do you usually evaluate response to treatment of invasive aspergillosis?

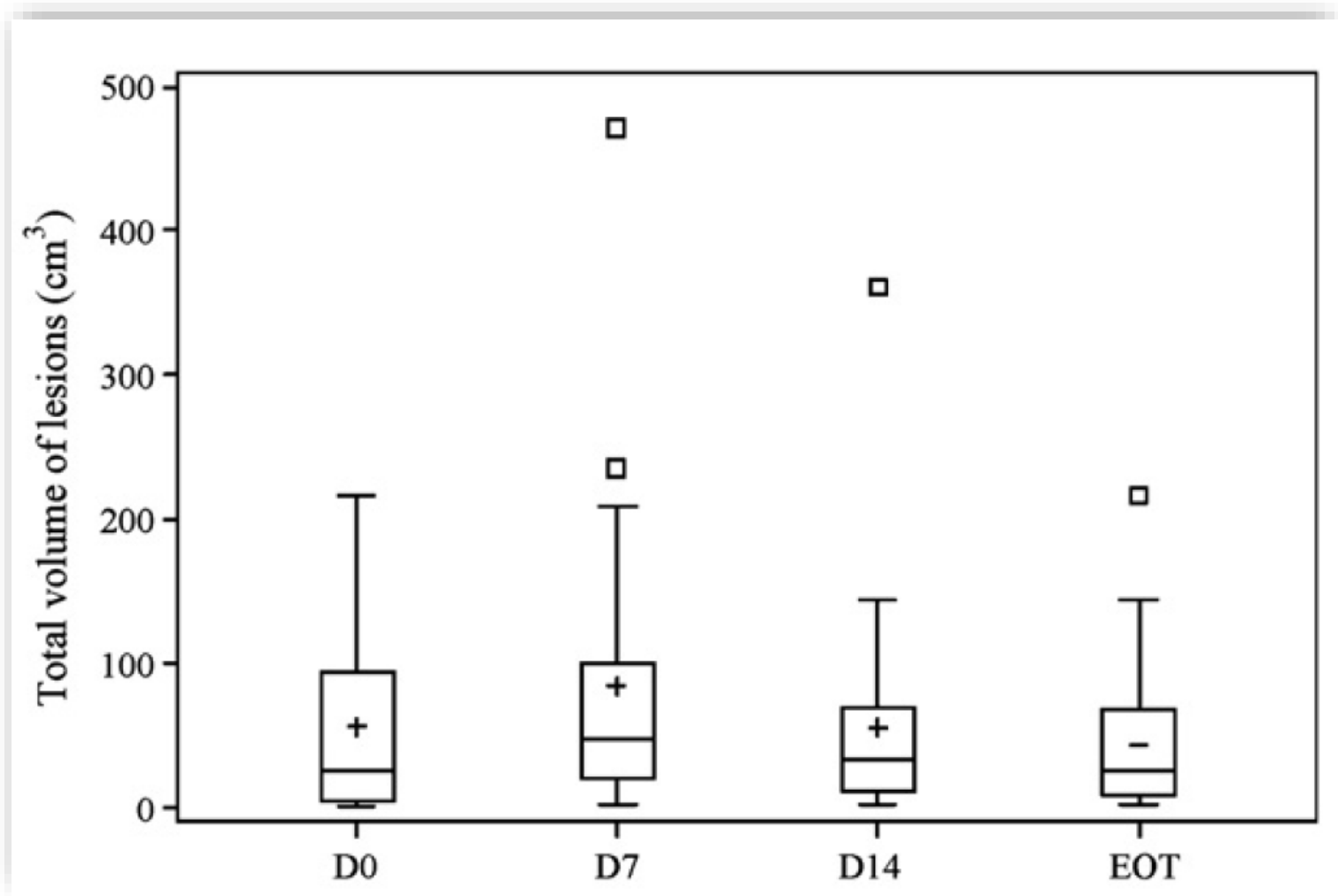


In the treatment of invasive aspergillosis, when do you perform the first chest CT scan to assess response to treatment?

Größe der Läsionen über die Zeit



Volumen der Läsionen im Verlauf



CT Befund und Behandlungsergebnis

Characteristic	Pts. w/ CR
Mediane Tage bis Remission	80
Ohne Kaverne	50
Mit Kaverne	95

Outcome	N
Vollständige radiologische Remission	17/40
Anzahl Rückfälle	9/40
Rückfälle nach vollständiger Remission	5/17
Todesfälle durch Aspergillose	5/36
Ohne Kaverne	4/14
Mit Kaverne	1/21

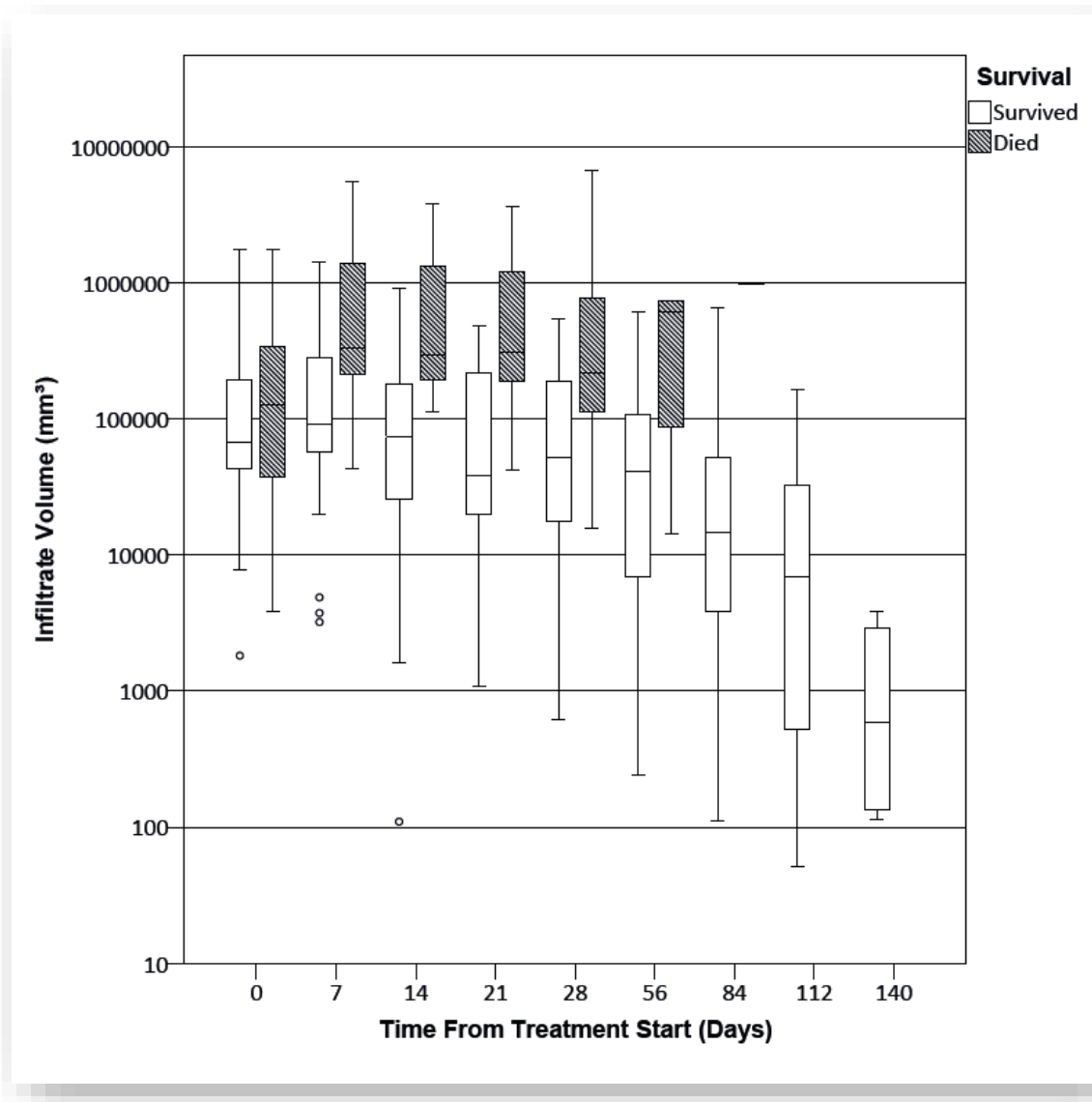
Phase II Dose Escalation Study of Caspofungin for Invasive Aspergillosis^{∇§}

O. A. Cornely,^{1,2,3,4,†*} J. J. Vehreschild,^{1,†*} M. J. G. T. Vehreschild,¹ G. Würthwein,⁵ D. Arenz,²
S. Schwartz,⁶ C. P. Heussel,⁷ G. Silling,⁸ M. Mahne,² J. Franklin,⁹ U. Harnischmacher,²
A. Wilkens,¹ F. Farowski,¹ M. Karthaus,¹⁰ T. Lehrnbecher,¹¹
A. J. Ullmann,¹² M. Hallek,^{1,3} and A. H. Groll¹³

- Erwachsene Patienten ≥ 18 Jahre
- Immunschwächung infolge einer hämatologischen Erkrankung, einer Knochenmarktransplantation, einer Organtransplantation, einer schweren Neutropenie, einer HIV-Erkrankung oder einer anderen Ursache
- Zeichen einer proven oder probable invasiven Aspergillose gemäß modifizierten EORTC Kriterien

Dose	Group Size (N)
70 mg/d	8
100 mg/d	8
150 mg/d	8
200 mg/d	20

Infiltratvolumen and Überleben



Multivariate Analyse

Time Period	Endpoint	Accuracy	Covariate in model	OR	95% CI
0 → 7	Success	-	-		
	Survival	73%	$\text{Log}_{10}(\text{Volume}_0)$	3.14	0.73 – 13.52
			$\text{Log}_{10}(\text{GAL}_0)$	4.06	1.08 – 15.31
7 → 14	Success	81%	VolumeTrend	40.69	2.55 – 649.03
			$\text{Log}_{10}(\text{Volume}_7)$	4.75	0.94 – 24.05
	Survival	83%	VolumeTrend	20.01	1.42 – 282.00
			$\text{Log}_{10}(\text{Volume}_7)$	15.97	1.62 – 157.32

Weitere Analyse

Cox Proportional Hazards Model mit zeitabhängigen Kovariaten

$-\text{LOG}_{10}(\text{Volume})$ HR 14.72 (3.67 – 59.08)

$-\text{LOG}_{10}(\text{GAL})$ HR 4.58 (2.00 – 10.51)

Screening nach klinischen Cut-offs via Chi-Squared Automatic Interaction Detector (CHAID) und Receiver Operating Characteristics (ROC):

Jede Vergrößerung der Gesamtfläche der Läsionen nach D7

=

50% Mortalität, 83% Sensitivität für letales Outcome

Kasuistik

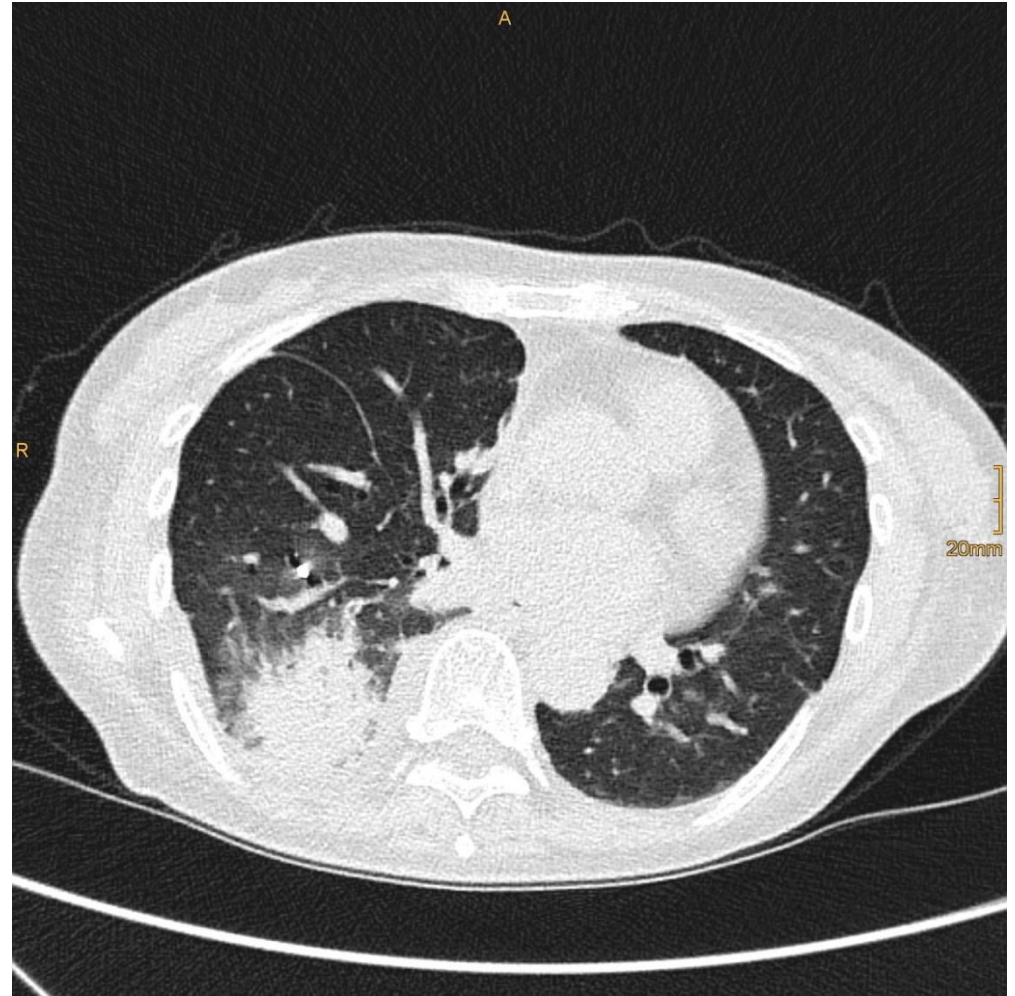
- Weiblich, 71 Jahre
- Akute myeloische Leukämie, ELN Intermediate, ED 10/2017 nach
- Chronisch myelomonozytäre Leukämie II, ED 09/2017
- Adenokarzinom des rechten Lungenoberlappens, ED 08/2017

- 10/2017: sHAM mit effektiver Blastenreduktion
- 01/2018: Rezidiv → Konditionierung mit FLAMSA / Treosulfan, PBSZT durch MUD 10/10

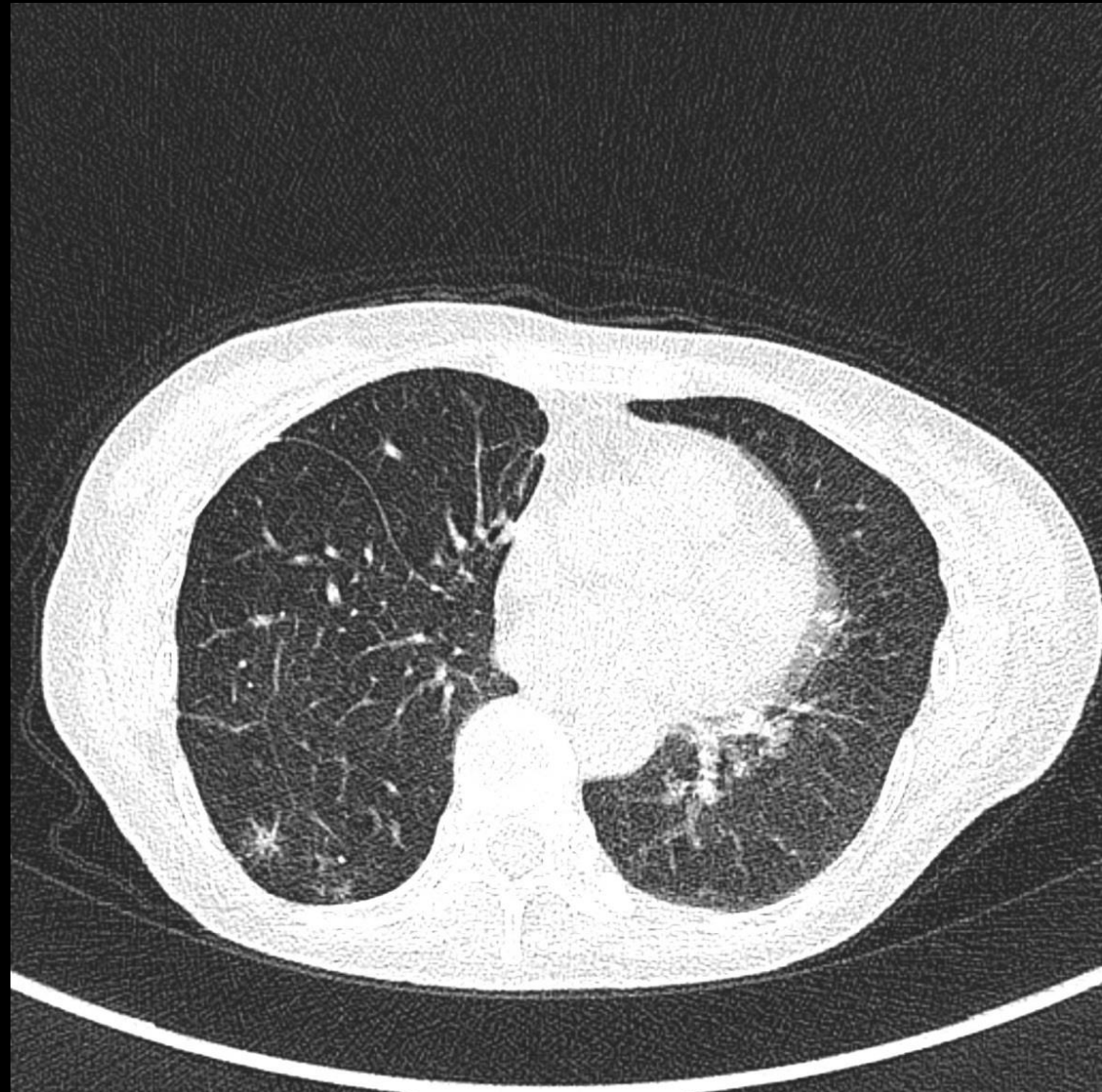
Kasuistik – Früher Verlauf

- Prophylaxen:
 - Micafungin
 - Pentamidin-Inhalation
- Fieber in Aplasie
 - CRP 75,4 mg/l
- Gabe von Piperacillin/Tazobactam
- Keine Entfieberung

„Nebenbefundlich ausgedehnter rechtsseitiger Pleuraerguss, sowie flächige Konsolidierungen des rechten Unterlappens und zystische Leberläsionen.“



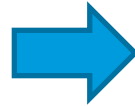
Letztes Vorbild



Kausistik Fortsetzung

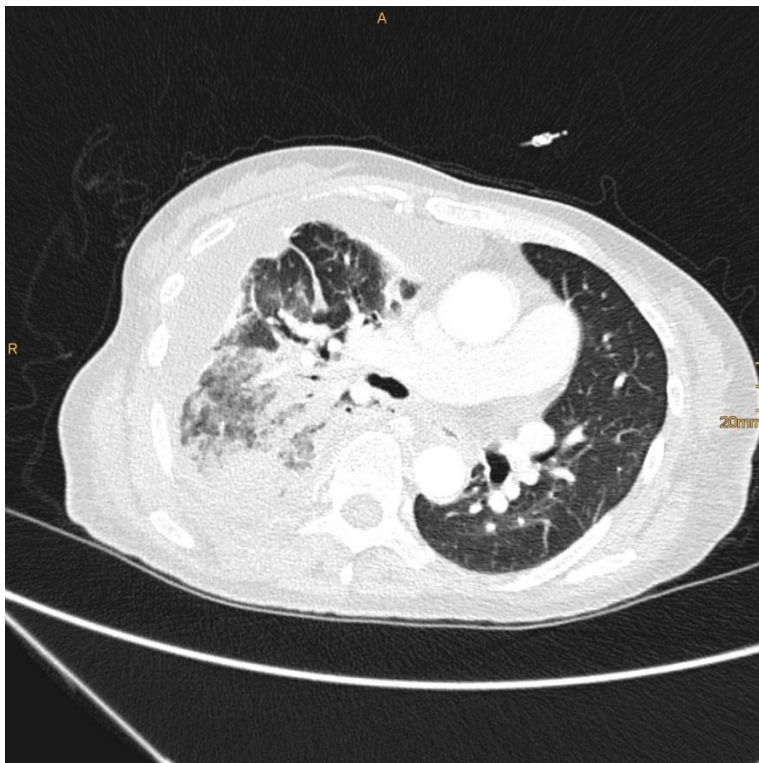
Fieber D3:

- BK steril, Serum Galactomannan 0,1
- CRP nun 232 mg/l, PCT 2 µg/l
- Umstellung auf Meropenem
- Fortsetzung der Prophylaxe



Fieber D9:

- CRP steigt auf 350 mg/l
- Zusätzliche Gabe von Vancomycin
- Weichteilschwellung im Bereich der rechten Thoraxwand

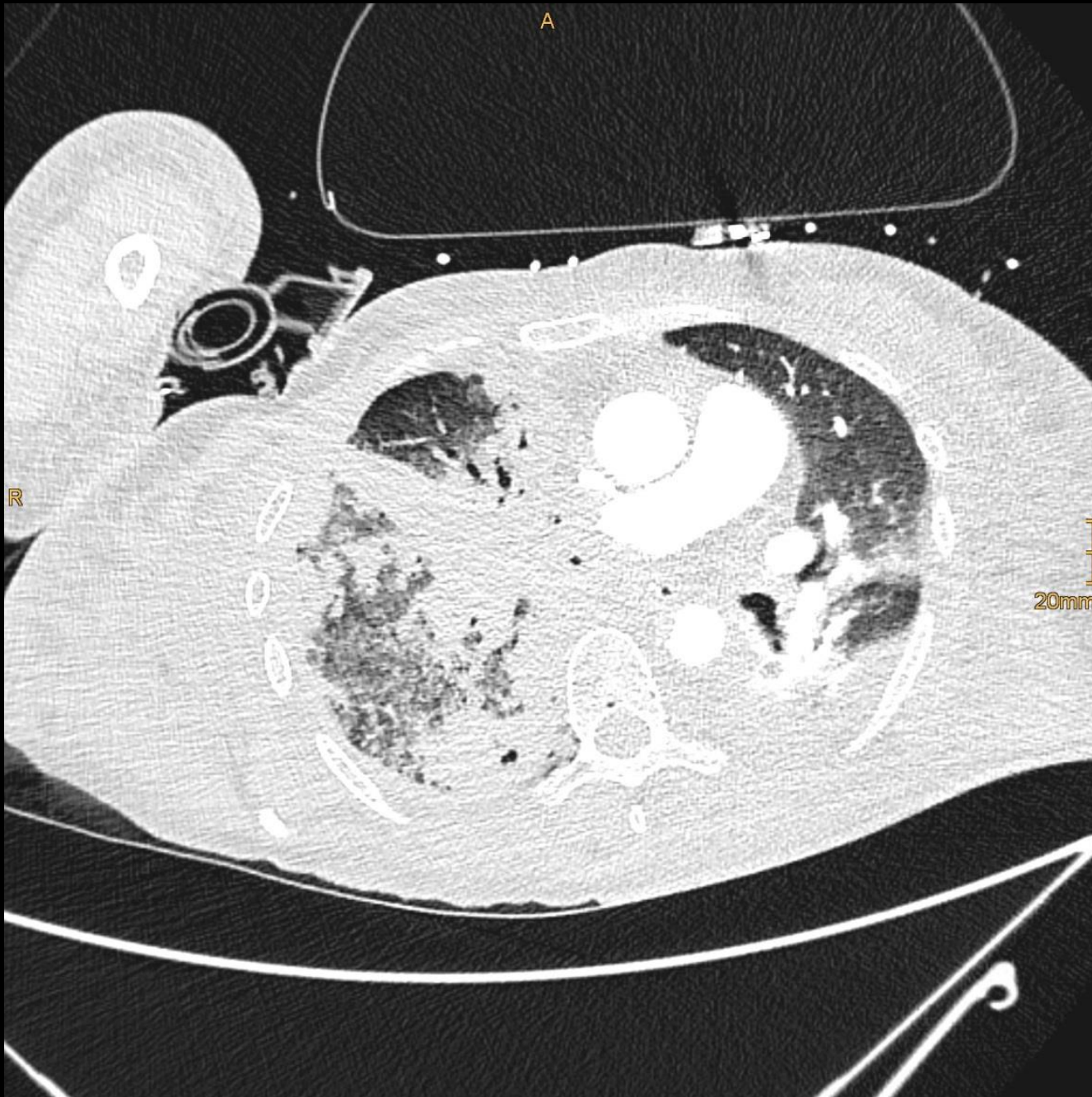


„Unterlappenpneumonie links sowie beginnende Mittellappenpneumonie. Kein Nachweis pilztypischer Infiltrate. Abgeklebter Pleuraerguss an der dorsalen Thoraxwand rechts.“

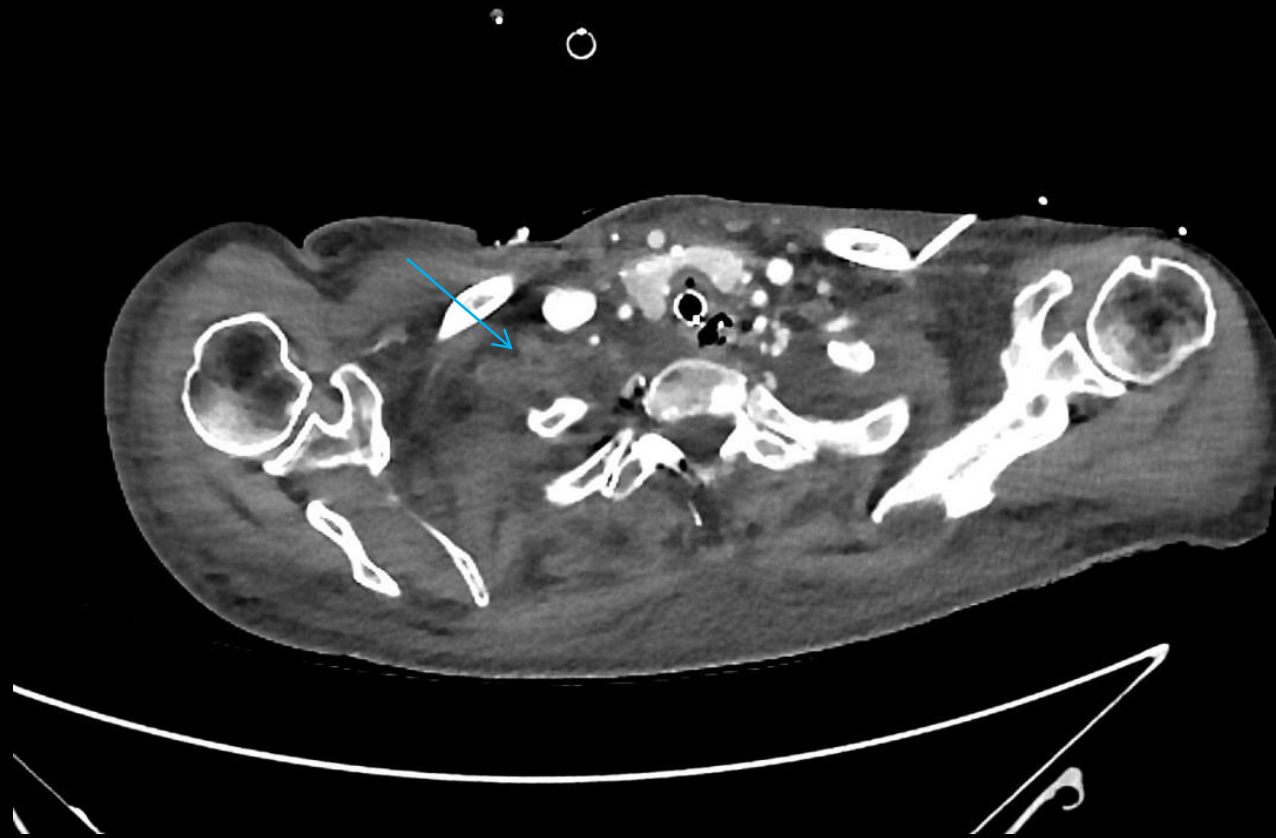
Kasuistik Fortsetzung

- D11:** Pleurapunktion und Drainage →
unspezifisch entzündlich, kein Erregernachweis (Kultur, eubakterielle PCR)
- D14:** Unklare neurologische Ausfälle → MRT Hirn und Myelon unauffällig
→ V.a. CsA-Toxizität → Wechsel auf Prednison 2 mg/kg
- D15:** Verlegung auf Intensivstation bei Paraplegie
Diverse Umstellung von Antibiotika
Therapie einer niedrig positiven HHV-6 Replikation mit Ganciclovir
- D16:** BAL →
D18 Rhizopus DNA →
D19 Posaconazol p.o.
- D19:** Rechter Arm kalt, marmoriert

D19



D19

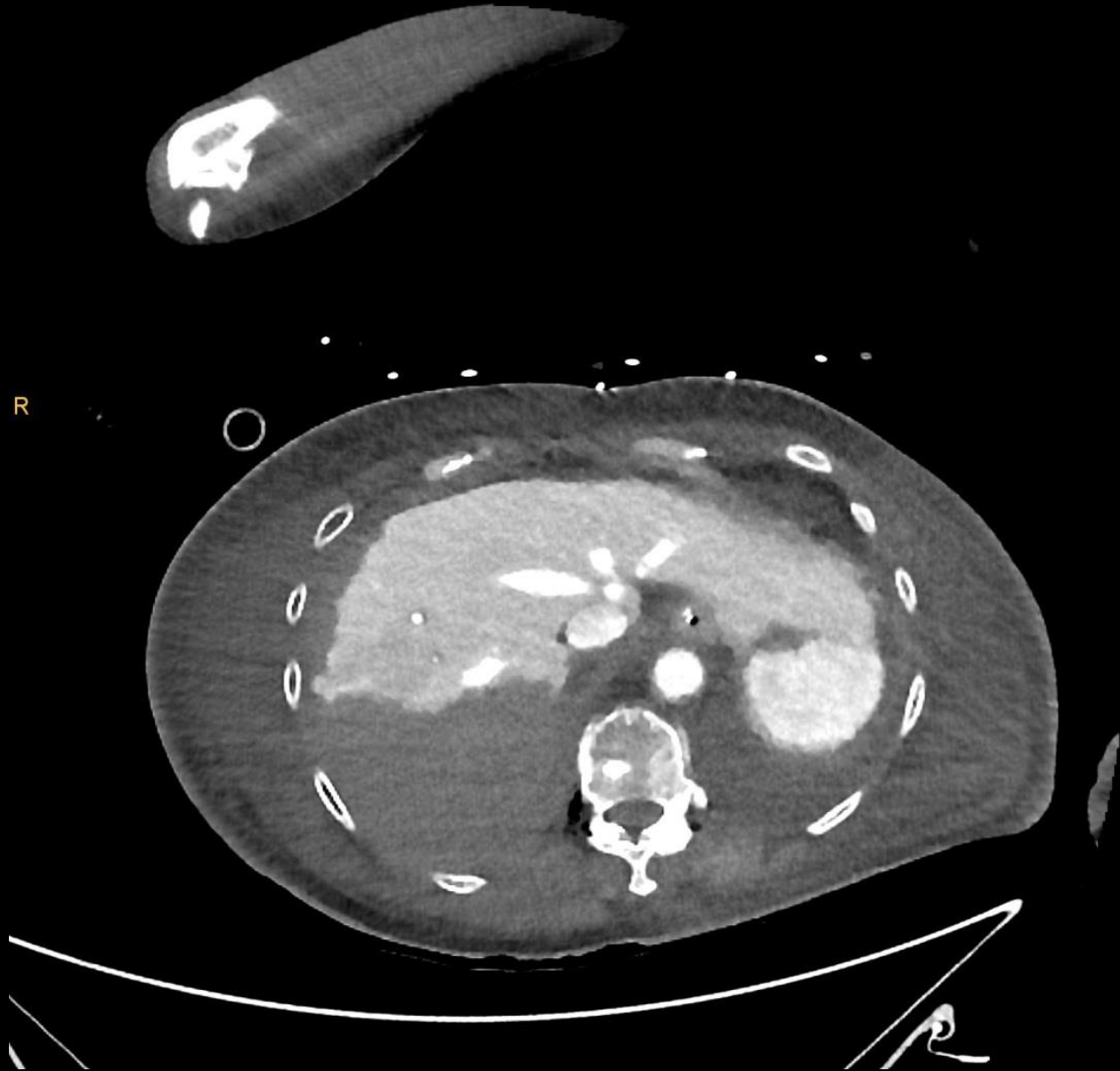


D19

A

R

30mm



D19

- Vollständiger Verschluss der rechten Arteria pulmonalis
- Vollständiger Kontrastmittelabbruch der rechten Arteria subclavia
- Fehlende Kontrastierung der Vena subclavia rechts
- Fehlende Kontrastierung auch des V1-Segmentes der Arteria vertebralis rechts
- V. a. partielle Thrombosierung der VCS
- V. a. thrombembolischer Auflagerungen der Aorta thoracalis descendens
- Fehlende Kontrastierung der Lebersegmente VII und VIII, passend zu Infarkten
- Lufteinschlüsse in mehreren BWK, perivertebral und intraspinal sowie im Azygos-System
- Verdacht auf kleine Vegetation an der Pulmonalklappe

D19

- Infektiologisches Konsil:
V.a. disseminierte Mucormykose, sofortiges radikales Debridement
- Thrombektomie Axilla rechts
- Exitus letalis bei Multiorganversagen

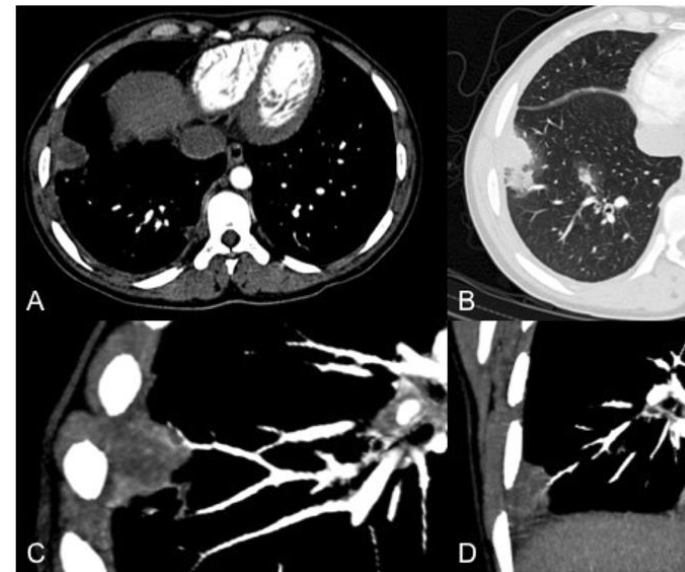
Pathologie A. axillaris:

Geschichtetes thrombotisches Material mit eingelagerten Entzündungszellen und massenhaft Pilzhyphen, standardhistomorphologisch passend zu Mucor.

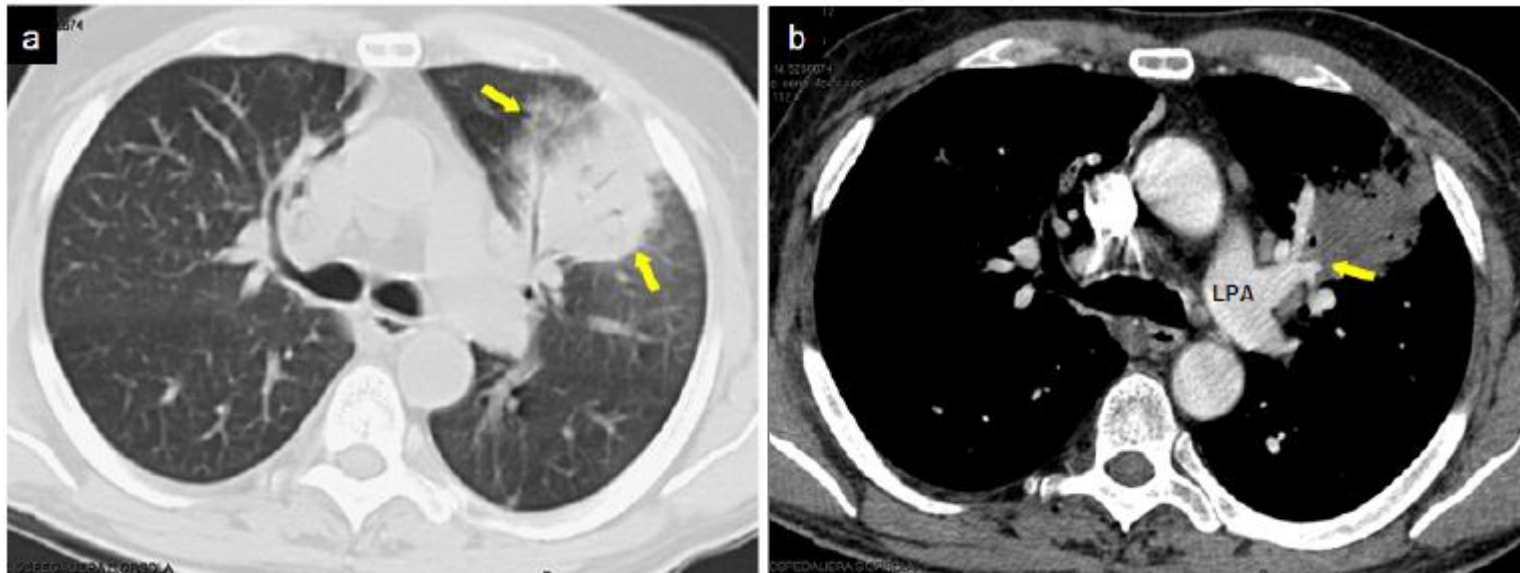
Mikrobiologie Wundabstrich (!):

Wachstum von *Rhizopus microsporus*

Vessel Occlusion Sign?



Henzler C et al Sci Rep 2017



Stanzani et al CID 2015

CT Pulmonary Angiography

Stanzani et al CID 2015:60

Table 2. Diagnostic Outcome and Treatment of Evaluable CTPA Positive vs CTPA-Negative Patients

Characteristic	CTPA Positive, n = 67	CTPA Negative, n = 25	P Value ^a
Final EORTC / MSG Classification, no. (%)			<.0001
Proven/probable mold disease	41 (61)	0 (0)	
Possible mold disease	26 (39)	25 (100)	
Final clinical diagnosis, no. (%)			<.0001 ^b
Invasive mold disease	66 (99)	1 (4) ^c	
Bacterial pneumonia	1 (1) ^d	14 (56)	
Viral pneumonia	0 (0)	2 (8)	
Multimicrobial pneumonia	0 (0)	1 (4)	
Lymphoma	0 (0)	5 (20)	
Other	0 (0)	2 (8)	
GVHD	0 (0)	0 (0)	
Serum galactomannan, no. (%) ^e			<.0003
Positive	36 (54)	2 (9) ^f	
Negative	31 (46)	20 (91)	
Bronchoalveolar lavage galactomannan, no. (%) ^g			.018
Positive	9 (69)	0 (0)	
Negative	4 (31)	6 (100)	
Bronchoalveolar lavage culture or histology, no. (%) ^h			.99
Positive for invasive mold disease	2 (11)	0 (0)	
Negative or other pathogen	17 (89)	6 (100)	
Tissue histologic evidence of mold disease, no. (%) ⁱ			.46
Positive	7 (58)	0 (0)	
Negative	5 (42)	2 (100)	
CT imaging findings, no. positive (%)			
Halo sign	48 (72)	8 (32)	.0004
Hypodense sign	28 (42)	1 (4)	.0001
Pleural effusion	30 (45)	9 (36)	.24
Halo sign + pleural effusion	21 (31)	2 (8)	.01
Hypodense sign + pleural effusion	16 (24)	1 (4)	.03
Other CT findings, no. (%)			
Crazy paving	2 (3)	0 (0)	.99
Bronchial occlusion	1 (1)	0 (0)	.99
Reverse halo	3 (9)	0 (0)	.13

CT Pulmonary Angiography

Table 3. Diagnostic Performance of CTPA vs Other CT Findings

CT Findings	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Pos LR (95% CI)	Neg LR (95% CI)	Diagnostic OR (95% CI)
EORTC/MSG proven or probable					
Halo sign	0.63 (.48-.77)	0.44 (.31-.59)	1.13 (.81-1.58)	0.83 (.51-1.33)	1.36 (.57-3.31)
Hypodense sign	0.46 (.31-.61)	0.83 (.71-.92)	2.73 (1.43-5.40)	0.65 (.47-.85)	4.13 (1.53-11.94)
Pleural effusion	0.56 (.41-.71)	0.74 (.60-.85)	2.18 (1.32-3.70)	0.59 (.40-.83)	3.67 (1.48-9.43)
Halo sign + pleural effusion	0.41 (.27-.57)	0.91 (.80-.97)	4.46 (1.91-10.88)	0.64 (.48-.81)	6.75 (2.13-25.82)
Hypodense sign + pleural effusion	0.32 (.20-.48)	0.94 (.84-.99)	5.87 (1.98-18.20)	0.71 (.56-.86)	8.07 (2.05-46.87)
CTPA (including unreadable cases as negative results)	0.89 (.76-.96)	0.52 (.38-.67)	1.85 (1.40-2.55)	0.21 (.09-.47)	8.63 (2.81-32.32)
CTPA (excluding unreadable cases)	1.0 (.86-1.0)	0.51 (.37-.65)	2.04 (1.60-2.80)	∞	∞
EORTC/MSG proven, probable or possible^a					
Halo sign	0.69 (.57-.79)	0.65 (.46-.82)	2.00 (1.26-3.52)	0.47 (.31-.74)	4.16 (1.55-11.85)
Hypodense	0.39 (.28-.52)	0.93 (.78-.99)	5.72 (1.72-21.13)	0.65 (.52-.82)	8.64 (1.91-80.76)
Pleural effusion	0.45 (.33-.57)	0.72 (.53-.87)	1.63 (.91-3.20)	0.75 (.56-1.07)	2.13 (.78-6.36)
Halo sign + pleural effusion	0.32 (.22-.45)	0.97 (.82-1.00)	9.39 (1.82-54.07)	0.70 (.58-.85)	13.20 (1.92-572.4)
Hypodense sign + pleural effusion	0.24 (.15-.36)	0.97 (.82-1.00)	6.94 (1.32-40.38)	0.79 (.67-.94)	8.69 (1.23-381.31)
CTPA (including unreadable cases as negative results)	0.90 (.81-.96)	0.90 (.73-.98)	8.71 (3.70-25.23)	0.11 (.05-.22)	72.55 (16.76-470.47)
CTPA (excluding unreadable cases)	0.98 (.81-.96)	0.89 (.71-.98)	8.86 (3.5-25.6)	0.02 (.003-.09)	406.40 (45.1-21,316.1)

Vessel Occlusion Sign

N=123

Radiological pattern	Proven/probable IPA (n (%))	No IPA (n (%))	Sensitivity	Specificity	PLR	NLR	Odds ratio (CI)	p-value*
Nodule	77 (99%)	33 (73%)	0.99	0.27	1.35	0.05	28.00 (3.50–224.21)	<0.001
Halo sign	56 (72%)	14 (31%)	0.72	0.69	2.31	0.41	5.64 (2.53–12.56)	<0.001
Cavern	20 (26%)	9 (20%)	0.26	0.80	1.28	0.93	1.38 (0.57–3.36)	0.517
Air crescent sign	34 (44%)	10 (22%)	0.44	0.78	1.96	0.73	2.71 (1.18–6.22)	0.020
Pleural effusion	32 (41%)	18 (40%)	0.41	0.6	1.1	0.98	1.04 (0.49–2.20)	0.911**
Ground-glass opacity	16 (21%)	16 (36%)	0.21	0.64	0.58	1.23	0.47 (0.21–1.06)	0.088
Tree-in-bud	22 (28%)	16 (36%)	0.28	0.64	0.79	1.11	0.71 (0.33–1.56)	0.423
Internal low attenuation	32 (41%)	10 (22%)	0.41	0.78	1.85	0.76	2.44 (1.06–5.61)	0.048
Reversed halo	0 (0%)	0 (0%)	—	—	—	—	—	—
Vessel occlusion sign	61 (78%)	4 (9%)	0.78	0.91	8.80	0.24	36.78 (11.54–117.19)	<0.001
Infarct-shaped consolidation	51 (65%)	23 (51%)	0.65	0.49	1.28	0.71	1.81 (0.86–3.82)	0.131
Crazy paving	8 (10%)	3 (7%)	0.10	0.93	1.47	0.97	1.52 (0.38–6.07)	0.745

Henzler C et al Sci Rep 2017



Kasuistik

Weiblich, G., S.C. ♀, 48 Jahre

Hodgkin Lymphom 04/2007

- › mediastinale, prä-tracheale und supraclaviculäre LK
- › HD 13 Studie: 2x AVD, 30 Gy involved field Bestrahlung

Rückfall 03/2016

- › mediastinal, cervical
- › 1. Zyklus DHAP und Stammzellapherese ohne Probleme
- › 2. Zyklus DHAP verabreicht, Aufnahme zur Neutropenieüberwachung



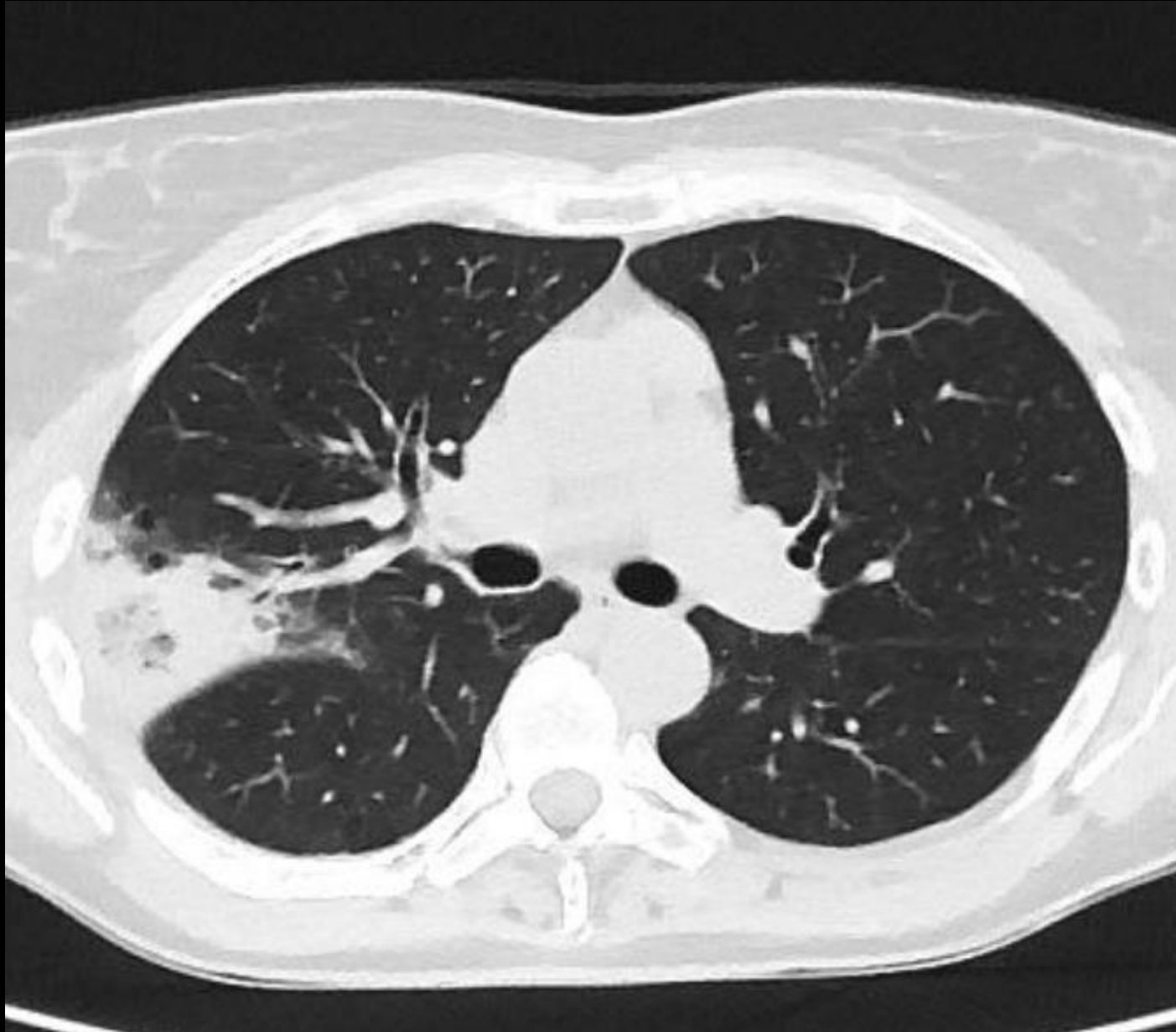
Kasuistik

Dauer der Neutropenie: 10 Tage

Tag 7 nach Regeneration:

- › Persistierender Husten und inspiratorische Schmerzen linksseitig
- › CRP 140 mg/l
- › Procalcitonin $<0,1 \mu\text{g/l}$
- › Blutkulturen und Urin steril
- › Kreatinin normwertig

CT Thorax an Tag 8 nach Regeneration





Inverses Halo Zeichen
Vessel-Occlusion Sign
10 Tage Neutropenie
Keine antimykotische Prophylaxe





Kasuistik

Ausführliche Diskussion

Tag 8: liposomales Amphotericin B 10 mg/kg begonnen

Tag 9: BAL

Tag 10:

- › Kreatininanstieg auf 1,5 mg/l
- › Keine Erklärung außer Amphotericin B
- › BAL Ergebnisse ausstehend bzw. o.p.B.

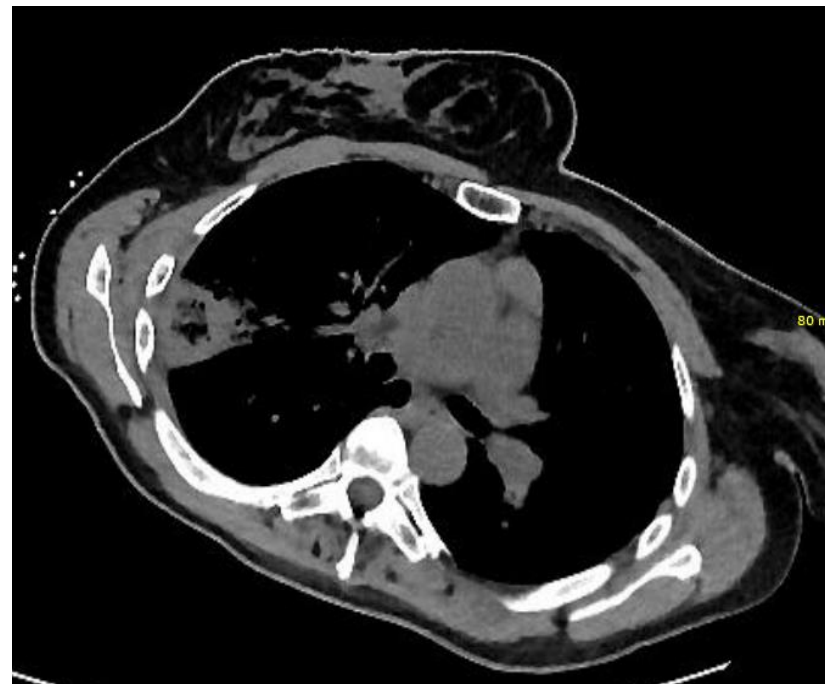




Kasuistik

Tag 11:

- › Erneuter Kreatininanstieg auf 1,96 mg/l
- › CRP fallend auf 111 mg/l
- › Umstellung auf Isavuconazol iv
- › CT-gesteuerte Biopsie

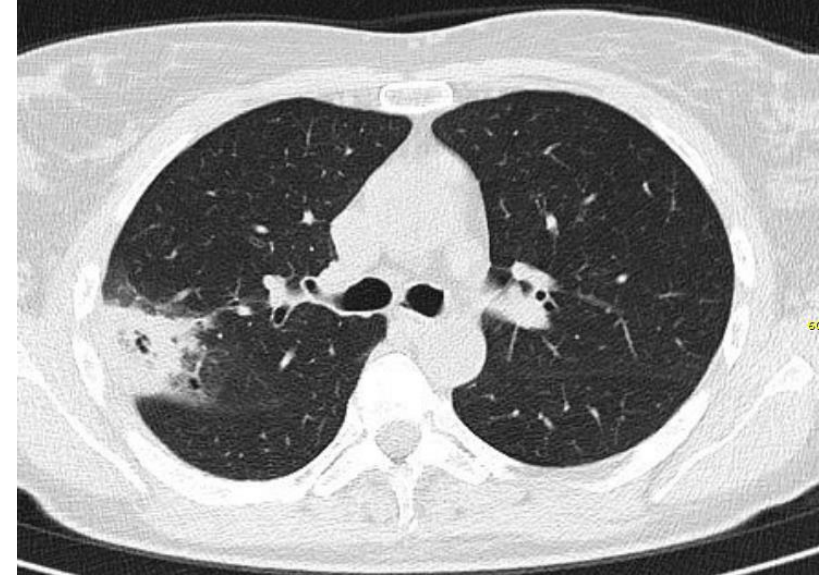




Kasuistik

Tag 14:

- › Kein Wachstum von Pilzen oder Bakterien
- › Mucorales, Aspergillus und panfungale PCR negativ
- › Histopathologie: inflammatorische Reaktion (kein Eiter beschrieben)
- › CRP fallend auf 34 mg/l, aber autologe SZT für in 14d geplant
- › Hodgkin Lymphom Status: PR





Tag 15: Resektion des Infiltrates per VATS

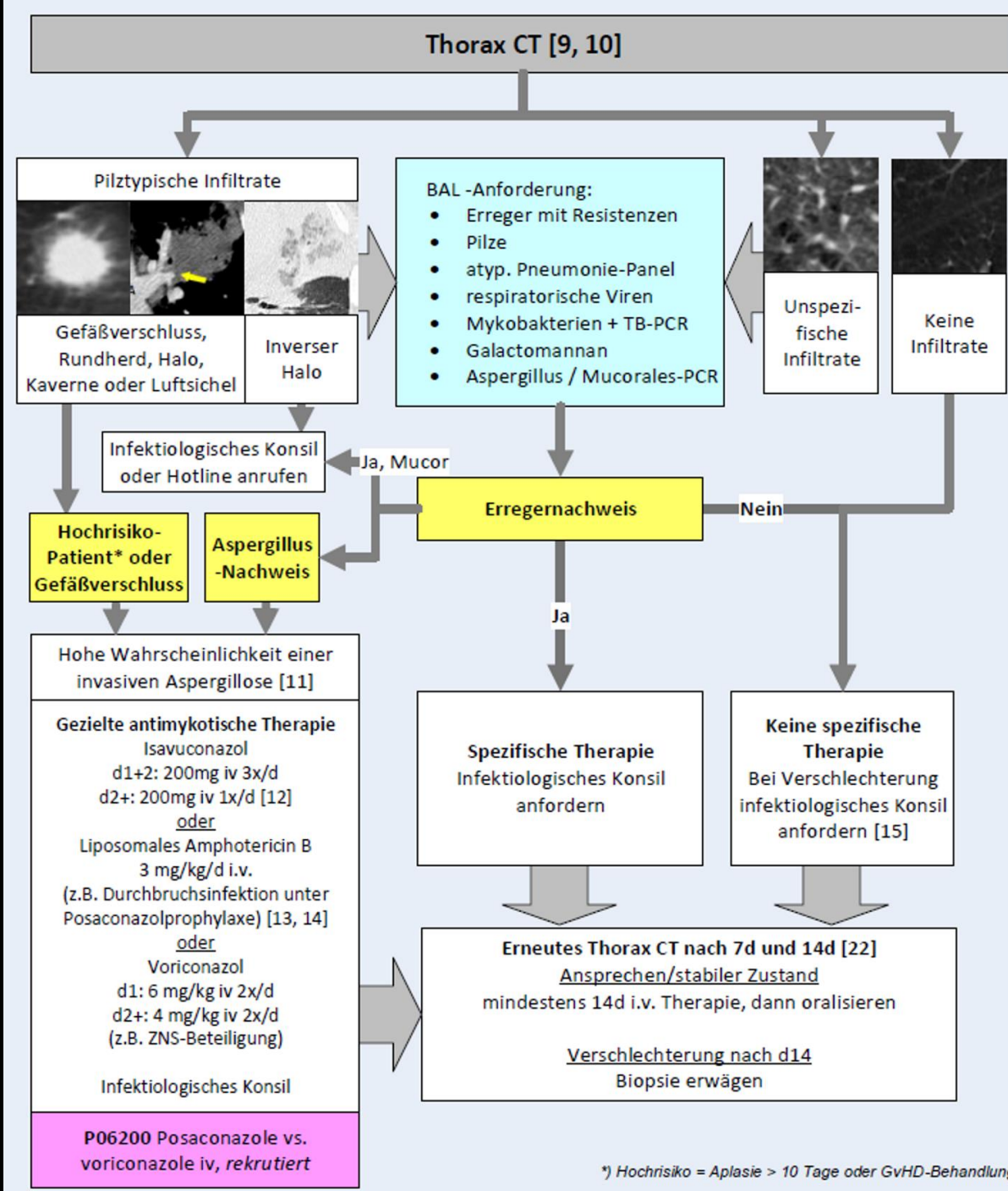




Kasuistik

- *Staphylococcus aureus* Abszess
- Beginn Flucloxacillin 3x4g/d iv
- Isavuconazol abgesetzt
- Ausschluss Endokarditis

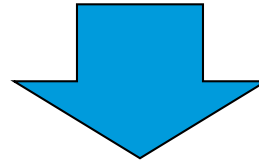
- BEAM + autologe SZT abgeschlossen
- Aktuell Hodgkin Lymphom in CR



*) Hochrisiko = Aplasie > 10 Tage oder GvHD-Behandlung

Zusammenfassung

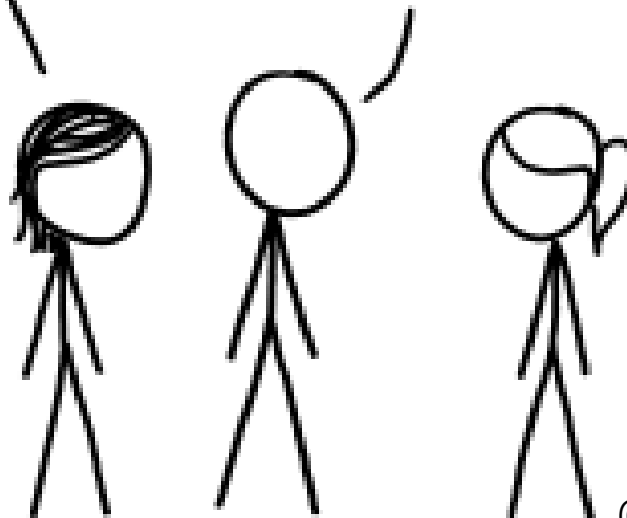
Normalisierung des CT-Bildes benötigt Monate, manchmal Jahre
Patienten, die an Tag 14 ein Ansprechen zeigen, sprechen üblicherweise dauerhaft an
Rückfälle sind auch nach kompletter Remission im Falle einer erneuten
Immunsuppression häufig



Wöchentliche Verlaufskontrollen bis Ansprechen
Sekundärprophylaxe unabhängig von Bildgebung
Warnzeichen: Große Ausgangsläsionen, 2x in Folge zunehmende Läsionen, neue
zunehmende Klinik

OUR LAB IS STUDYING A FUNGUS THAT TAKES OVER MAMMAL BRAINS AND MAKES THEM WANT TO STUDY FUNGI.

IT'S VERY PROMISING!
WE'RE OPENING A WHOLE
NEW WING OF THE LAB
JUST TO CULTIVATE IT!



© XKCD