

Wenn Husten, Dyspnoe und Fieber nicht mit einem Antibiotikum therapiert werden können

# Hypersensitivitäts-Pneumonitis

Seraina Egli<sup>a</sup>, dipl. Ärztin; Dr. med. Thomas Hess<sup>b</sup>; Dr. med. Jeroen Goede<sup>c</sup>

Kantonsspital Winterthur: <sup>a</sup> Departement Innere Medizin; <sup>b</sup> Klinik für Pneumologie; <sup>c</sup> Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie

Das Editorial zu diesem Artikel finden Sie auf S. 736 in dieser Ausgabe.

## Hintergrund

Bei Husten, Fieber und erhöhten Entzündungsparametern im Blut ist häufig eine bakterielle Pneumonie zugrunde liegend. Falls sich unter einer antibiotischen Therapie kein adäquates Ansprechen zeigt, sollten frühzeitig weitere Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden, inklusive einer medikamentenassoziierten Ätiologie im Falle einer vorbestehenden Medikation.

## Fallbericht

### Anamnese

Der 70-jährige Patient stellte sich aufgrund seit einigen Tagen progredienter Verschlechterung seines Allgemeinzustands mit zunehmender Anstrengungsdyspnoe, verminderter Leistungsfähigkeit und Appetitlosigkeit sowie trockenem Husten und atemabhängigen, stechenden thorakalen Schmerzen auf unserer Notfallstation vor. Seine medizinische Vorgeschichte beinhaltete die Diagnose einer myeloproliferativen Neoplasie vom Typ «primäre Myelofibrose», die vor sechs Wochen diagnostiziert worden war und aufgrund von symptomatischen Mikrozirkulationsstörungen bei Thrombozytose (Thrombozyten 730 G/l) seit einem Monat mit Hydroxyurea (HU) behandelt wurde.

Der Patient führte die neu aufgetretenen pulmonalen Beschwerden auf die kürzlich vorgenommene HU-Dosissteigerung von 500 mg/d auf 1000 mg/d zurück, weshalb er diese Therapie vier Tage vor der Notfallkonsultation abgesetzt hatte.

Bei respiratorischer Partialinsuffizienz in der arteriellen Blutgasanalyse wurde eine Lungenembolie computertomographisch ausgeschlossen, es zeigten sich jedoch beidseits apikal betonte, fleckige Ground-Glass-Opazitäten (GGO), schmale Pleuraergüsse sowie eine mediastinale und bilhiläre Lymphadenopathie (Abb. 1).

Bei passender Anamnese mit Husten und erhöhten Entzündungsparametern im Serum wurde die Verdachtsdiagnose einer Pneumonie gestellt. Unter einer empirischen antibiotischen Therapie mit Co-Amoxicillin und Clarithromycin kam es zu einer Besserung der Beschwerden und zu einem adäquat rückläufigen C-reaktiven Protein (CRP), sodass der Patient nach

sechstägiger Hospitalisation nach Hause entlassen wurde. Die zytoreduktive Therapie mit HU wurde bei Austritt mit einer Dosierung von 500 mg/d wieder eingesetzt.

Zwei Tage nach Entlassung kam es zur Wiedervorstellung des Patienten mit erneut verstärkter Anstrengungsdyspnoe, Husten und Fieber.

### Status

Auf der Notfallstation präsentierte sich ein hochfieberler, hämodynamisch stabiler Patient (Temperatur 39,9 °C, Blutdruck 144/78 mmHg links, 153/74 mmHg rechts, Herzfrequenz 88/min, Atemfrequenz 20/min) mit einer akuten respiratorischen Partialinsuffizienz (arterieller Sauerstoffpartialdruck [paO<sub>2</sub>] 6,89 kPa, arterieller Kohlendioxidpartialdruck [paCO<sub>2</sub>] 3,63 kPa, arterielle Sauerstoffsättigung [SaO<sub>2</sub>] 88% bei Raumluft). In der klinischen Untersuchung imponierten auskultatorisch diskrete Rasselgeräusche bibasal bei ansonsten unauffälligem Befund – mit Ausnahme der ausgeprägten Splenomegalie im Rahmen der bekannten myeloproliferativen Neoplasie.

### Befunde

Laboranalytisch wurden wiederum erhöhte Entzündungsparameter festgestellt (CRP 152 mg/l, Leukozyten 25 G/l, Neutrophile 22 G/l). Im konventionellen Rönt-



Seraina Egli

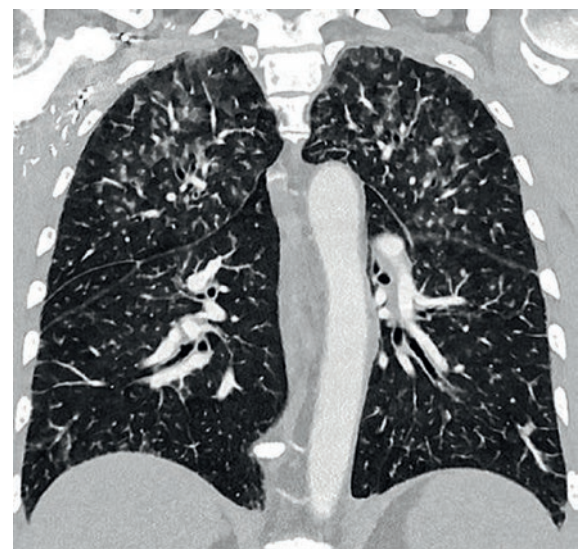


Abbildung 1: Computertomogramm des Thorax (Koronarschnitt) mit apikal betonten, fleckigen Ground-Glass-Opazitäten.



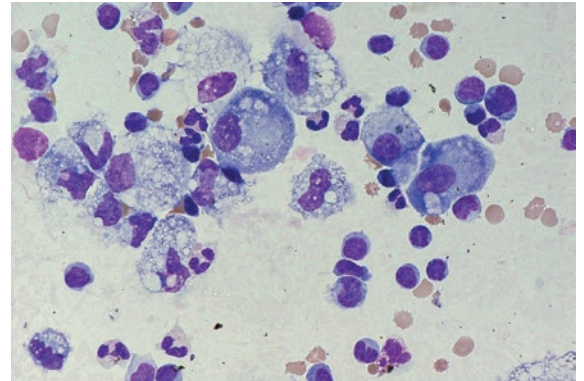
**Abbildung 2:** Röntgen-Thorax mit oberlappenbetonten Infiltraten und kleinen bilateralen Pleuraergüssen.

genbild der Lungen fielen oberlappenbetonte, feinfleckige Transparenzminderungen auf, den GGO im vorangegangenen Computertomogramm entsprechend. Zudem imponierten bilaterale Pleuraergüsse sowie Hinweise auf eine pulmonalvenöse Stauung mit Kerley-B-Linien und peribronchiales Cuffing (Abb. 2).

Eine Herzinsuffizienz als Ursache der Lungenstauung und Pleuraergüsse konnte bei normwertigem B-Typ natriuretischem Peptid (BNP) und echokardiographisch guter systolischer und diastolischer Herzfunktion sowie fehlenden Hinweisen für eine strukturelle Herzerkrankung ausgeschlossen werden.

Die Blutkulturen blieben steril, im Sputum waren keine pathogenen Keime nachweisbar.

Es erfolgte eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL). Dabei war etwas vermehrtes, muköses Sekret sichtbar, jedoch ohne akut entzündliche Veränderungen der Bronchialschleimhaut. Bei negativen Befunden der Toluidinblau-Färbung sowie der Immunfluoreszenz konnte eine *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (PJP) ausgeschlossen werden. Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) für atypische Pneumonie-Erreger und *Mycobacterium tuberculosis* fiel negativ aus. Die BAL zeigte eine erhöhte Zellzahl von 776/µl mit einem gemischtzellig entzündlichen Muster mit Lymphozyten-Prädominanz (45% Lymphozyten, 14% Neutrophile, 5% Eosinophile, 36% Makrophagen), passend zu einer Hypersensitivitäts-Pneumonitis (Abb. 3). Mit dieser BAL-Konstellation und nach Ausschluss einer infektiösen Ursache konnte die Verdachtsdiagnose einer HU-induzierten Pneumonitis gestellt werden. Für eine organisierende Pneumonie, die ebenfalls als unerwünschte Arzneimittelwirkung bei HU auftreten kann, ergaben sich bildmorphologisch keine Anhaltspunkte.



**Abbildung 3:** Zytologie nach bronchoalveolärer Lavage (May-Grünwald-Giemsa Färbung, x500) mit gemischtzellig-entzündlichem Muster mit Lymphozyten-Prädominanz (45% Lymphozyten, 14% Neutrophile, 5% Eosinophile und 36% Makrophagen).

### Therapie und Verlauf

Die Therapie mit HU wurde unverzüglich gestoppt. Wir etablierten eine Steroidtherapie mit 40 mg Prednisolon und ausschleichendem Schema über insgesamt sieben Wochen. Auf eine PJP-Prophylaxe mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol wurde verzichtet, da keine Steroidtherapie von mehr als vier Wochen mit  $\geq 20$  mg Prednisolon-Äquivalent geplant war.

Bereits in den ersten Tagen nach HU-Therapie-Stopp und unter Prednisolon-Behandlung verbesserte sich der klinische Zustand des Patienten deutlich und der CRP-Wert war rasch regredient.

Sechs Wochen nach Spitalaustritt wurde der Patient zur pneumologischen Abschlusskontrolle inklusive Thorax-Computertomographie und Lungenfunktionsprüfung gesehen. Hierbei berichtete er über ein sehr gutes Befinden ohne Atemnot oder Husten sowie über das Wiedererlangen seiner gewohnten körperlichen Leistungsfähigkeit, was sich in einer normalen Lungenfunktion widerspiegelte. Die vollständige Abheilung bestätigte sich computertomographisch mit gänzlich normalisiertem Lungenbild ohne GGO und Pleuraerguss.

Dieser erfreuliche Verlauf erhärtete die Diagnose der HU-induzierten Pneumonitis. Im späteren Verlauf wurde die primäre Myelofibrose mit Ruxolitinib therapiert, ohne dass Nebenwirkungen auftraten. Unter Ruxolitinib konnte die Thrombozytenzahl gut kontrolliert werden und es traten keine Mikrozirkulationsstörungen mehr auf.

### Diskussion

HU (auch als Hydroxycarbamid bezeichnet) ist ein Chemotherapeutikum, das spezifisch die R2-Untereinheit

der Ribonukleotidreduktase hemmt und somit die DNS-Synthese und -Repair-Mechanismen inhibiert. Es wird zur Zytoreduktion bei myeloproliferativen Erkrankungen wie Polycythaemia vera, essentieller Thrombozythämie und primärer Myelofibrose sowie bei chronischer myelo-monozytärer Leukämie eingesetzt. Eine weitere Indikation ist die symptomatische Sichelzellanämie, bei der mittels HU die Produktion des fetalen Hämoglobins (HbF) induziert und über diesen Weg die HbS-Konzentration in den Erythrozyten gesenkt werden kann.

Die Toxizität von HU ist dosisabhängig, wobei als häufigste Nebenwirkung eine Myelosuppression auftritt. In der Literatur wird des Weiteren hohes Fieber als häufige Nebenwirkung beschrieben sowie nach langer Therapiedauer verschiedene dermatologische Toxizitäten, am häufigsten schmerzhaft malleoläre Ulzera. Auch gastrointestinale Symptome wie Nausea, Erbrechen und Diarrhoe kommen in bis zu 4,5% vor [1].

Sowohl im Arzneimittel-Kompendium als auch auf der Internetseite [www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com) werden als unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter einer HU-Therapie verschiedene Affektionen der Lungen (Pneumonitis, organisierende Pneumonie, Lungenfibrose, «acute respiratory distress syndrome» [ARDS], Pleuraergüsse) beschrieben.

In der Literatur finden sich bisher jedoch nur 22 Fallberichte, die eine interstitielle Pneumopathie oder eine akute Hypersensitivitäts-Pneumonitis als Komplika-

tion einer HU-Therapie dokumentieren [2, 3] – obschon die Substanz seit den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts im klinischen Gebrauch ist.

In diesen Fallberichten zeigten die Betroffenen eine ähnliche Symptomatik wie in unserem Fall, mit Dyspnoe, trockenem Husten, Fieber (n = 13/22) und teilweise thorakalen Schmerzen. Die vorausgegangene Behandlungsdauer mit HU variierte zwischen zwei Wochen und über zwölf Jahren. Die computertomographische Bildgebung zeigte am häufigsten bilaterale Milchglasstrübungen (GGO), teils Konsolidierungen, daneben Verdickungen der Interlobulärsepten, Retikulierungen und meist zentrilobulär gelegene Noduli. Einige Betroffene wiesen bilaterale Pleuraergüsse oder pleurale Verdickungen auf. In wenigen Fällen fand eine histologische Untersuchung statt (1 transbronchiale Biopsie, 3 chirurgische Lungenbiopsien, 1 Autopsie), wobei interstitielle Veränderungen mit fleckiger Fibrosierung, Entzündungsreaktion und granulomatösen Formationen gefunden wurden.

Aufgrund der klinischen Präsentation mit Fieber, Husten, Dyspnoe und pulmonalen Infiltraten ging man in den meisten Fällen initial von einer bakteriellen Pneumonie aus und etablierte eine empirische antibiotische Therapie, die erfolglos verlief. Die Kombination aus GGO, verdickten Interlobulärsepten und bilateralen Pleuraergüssen liess in einigen Fällen anfänglich an die Möglichkeit einer Herzinsuffizienz denken. Nach Ausschluss infektiöser Ursachen, meist mittels BAL, sowie kardialer und autoimmuner Differentialdiagnosen wurde in den aufgeführten Fallberichten die Verdachtsdiagnose einer medikamentös induzierten Pneumonitis gestellt und die Therapie mit HU sistiert. In gut der Hälfte der Fälle kam es allein dadurch zu einer kompletten Remission der Symptomatik. In den restlichen, schwereren Fällen wurde zusätzlich eine Steroidtherapie mit meist promptem Ansprechen etabliert. In der Literatur sind jedoch auch zwei Fallberichte mit tödlichem Ausgang zu finden.

#### Verdankung

Die Autoren bedanken sich herzlich beim Institut für Radiologie und Nuklearmedizin sowie beim Institut für Labormedizin des Kantonsospitals Winterthur für die zur Verfügung gestellten Abbildungen.

#### Disclosure statement

Die Autoren haben deklariert, keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu haben.

#### Literatur

- Spivak JL, Hasselbalch H. Hydroxycarbamide: a user's guide for chronic myeloproliferative disorders. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011; 11(3):403–14.
- Galván OP, Moltó HP, Fabià-Mayans A, et al. Hydroxyurea-induced pneumopathy in a patient with myeloproliferative syndrom. *Clinical Medicine Insights: Case Reports* 2018; 11:1–4.
- Derichs C, Klooster P, Vlasfeld LT. A 66-year old man with hydroxycarbamide induced pneumonitis. *Neth J Med* 2018;76:298–301.

#### Korrespondenz:

Seraina Egli, dipl. Ärztin  
 Departement Innere  
 Medizin  
 Kantonsspital Winterthur  
 Brauerstrasse 15  
 CH-8400 Winterthur  
[seraina.egli\[at\]ksw.ch](mailto:seraina.egli[at]ksw.ch)

## Das Wichtigste für die Praxis

- Die Hydroxyurea-(HU-)induzierte Pneumonitis ist eine Ausschlussdiagnose, die jedoch bei potentiell tödlichem Verlauf früh als Differentialdiagnose zu einer bakteriellen oder viralen Pneumonie in Betracht gezogen werden sollte.
- Eine HU-induzierte Pneumonitis kann nach unterschiedlich langer Dauer der HU-Therapie auftreten (zwei Wochen bis mehrere Jahre).
- Die häufigsten Symptome sind trockener Husten, Dyspnoe und Fieber sowie teilweise thorakale Schmerzen. Radiologisch finden sich meist bilaterale interstitielle Ground-Glass-Opazitäten, retikulonoduläre Infiltrate sowie nicht selten Pleuraergüsse.
- Die diagnostische Evaluation beinhaltet eine Thorax-Computertomographie und anschliessend eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage zur Beurteilung einer infektiösen Ursache. Sollten weiterhin Zweifel an der Diagnose bestehen, ist eine Biopsie (transbronchial, z.B. als Kryobiopsie) angezeigt.
- Das Wichtigste ist, wie bei der Hypersensitivitäts-Pneumonitis jeder anderen Ursache auch, das auslösende Agens (hier HU) unverzüglich abzusetzen. Bezüglich einer Steroidtherapie existieren spezifisch für die HU-induzierte Pneumonitis keine Empfehlungen. Bei schwerem Verlauf ist in Analogie zu anderen Formen einer Hypersensitivitäts-Pneumonitis eine kurzzeitige Steroidtherapie angezeigt.