

## Anamnese liefert Hinweise auf die Ursache

# Hartnäckige Pneumonie bei einer Frau in Zeiten von Corona

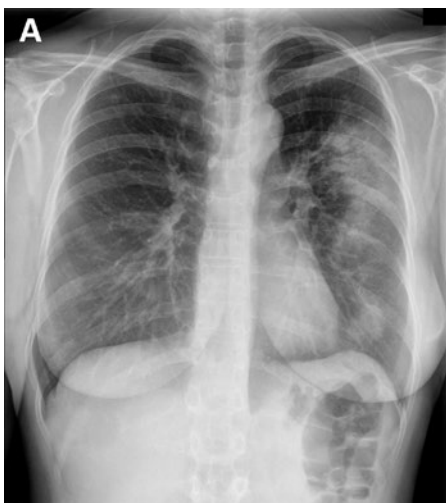
Helena Sala<sup>a</sup>, dipl. Ärztin; Dr. med. Peter M. Messer<sup>b</sup>; Dr. med. Lilian Junker<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Medizinische Klinik, Spital STS AG Thun, Thun; <sup>b</sup> Radio-Onkologie Berner Oberland AG, Thun

## Fallbericht

Es erfolgte eine notfallmässige Zuweisung einer 51-jährigen Patientin durch den Hausarzt wegen Verdachts auf COVID-19 mit Belastungsdyspnoe, Reizhusten, Tachykardie, vermehrtem Durstgefühl sowie rezidivierenden Schweissausbrüchen seit fünf Tagen.

Die klinische Untersuchung war unauffällig. Laboranalytisch zeigten sich ein leicht erhöhter CRP-(C-reaktives Protein-)Wert (40 mg/l), eine minimale Neutrophilie (6,3 G/l) und eine Lymphopenie (0,9 G/l) bei insgesamt normaler Leukozytenzahl. Im Thoraxröntgen imponierten Transparenzminderungen im Oberlappen links und in der Lingula (Abb. 1).



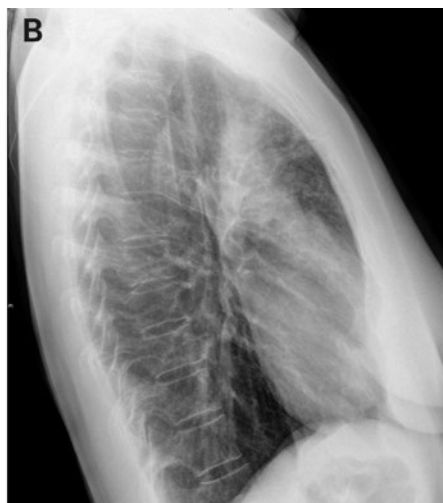
## Frage 1

Welche Zusatzuntersuchung ist zu diesem Zeitpunkt am wenigsten indiziert?

- Computertomographie des Thorax
- SARS-CoV2-PCR
- Bronchoskopie
- Blutkulturen
- Sputumuntersuchung

Zum Ausschluss eines pulmonalen Rundherdes wurde ergänzend eine Computertomographie (CT) des Thorax durchgeführt. Diese zeigte Infiltrate im Ober- und kleinflächig im Unterlappen links sowie in der Lingula (Abb. 2A, 2B).

Der SARS-CoV2-Abstrich fiel negativ aus. Blut- und Sputumproben wurden für eine Blutkultur respektive für die Mikrobiologie ent-



**Abbildung 1:** Röntgen des Thorax beim ersten Spitaleintritt (**A:** anterior-posterior, **B:** seitlich): Transparenzminderung im Oberlappen der Lunge links und in der Lingula.

nommen. Wir interpretierten den Befund als linksseitige Pneumonie.

## Frage 2

Welches Antibiotikum sollten initial verabreicht werden?

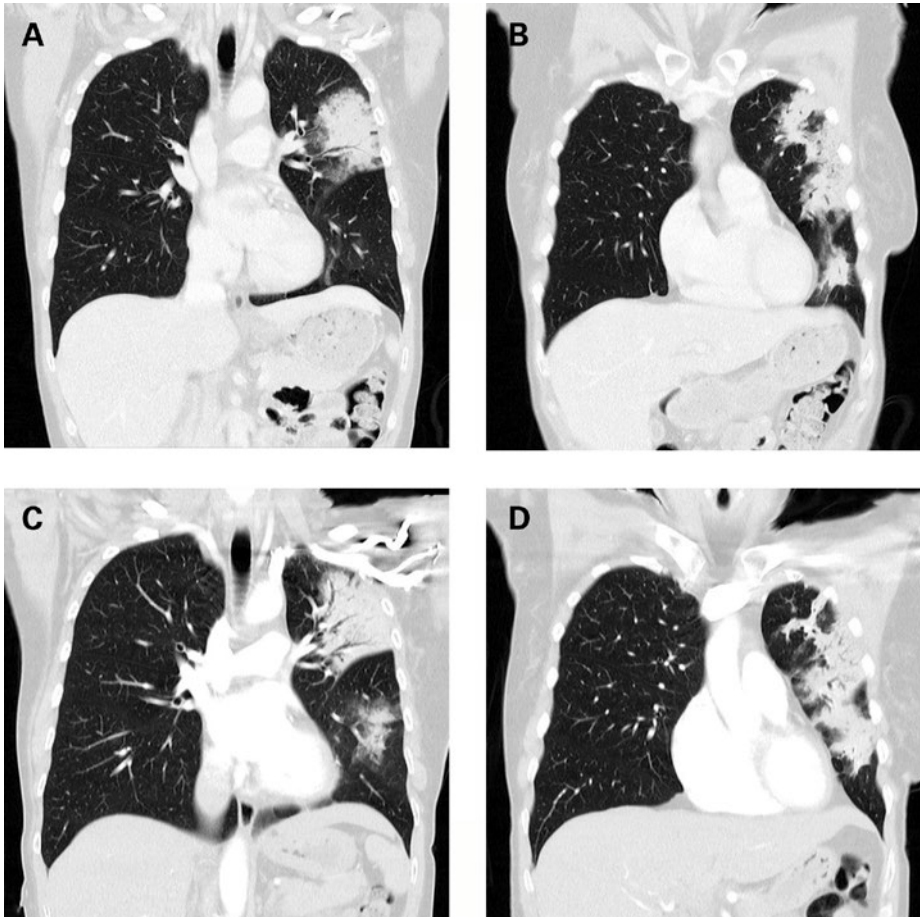
- Azithromycin
- Amoxicillin/Clavulansäure
- Doxycyclin
- Ceftriaxon
- Levofloxacin

Wegen der ausgedehnten Infiltrate wurde gemäss Empfehlung der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie bei ambulant erworbener Pneumonie eine Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure intravenös begonnen. Die Patientin konnte am nächsten Tag in gutem Allgemeinzustand mit regredienten Symptomen nach Hause entlassen werden, wo die Therapie oral weitergeführt wurde. Die antibiotische Behandlung erfolgte insgesamt über sieben Tage.

Es erfolgte eine notfallmässige Selbstvorstellung eine Woche nach Entlassung wegen Zunahme von Reizhusten und Belastungsdyspnoe seit zwei Tagen sowie subfebrilen Körpertemperaturen abends. Klinisch fand sich keine Auffälligkeit. Laborchemisch persistierte ein leicht erhöhter CRP-Wert (52 mg/l). Die Beschwerden wurden ohne weitere Untersuchung als prolongierter postpneumonischer Reizhusten interpretiert und symptomatisch mit Codein-Tropfen ambulant behandelt.

Die dritte Zuweisung erfolgte fünf Tage später, also knapp zwei Wochen nach Erstvorstellung, durch den Hausarzt bei weiterhin anhaltendem Husten sowie Fieber, Nachtschweiss

## Was ist Ihre Diagnose?



**Abbildung 2:** Computertomographie des Thorax. Beim ersten Spitaleintritt (A, B): Infiltrat in Ober- und Unterlappen der Lunge links und in der Lingula. Zwei Wochen später (C, D): Grössenzunahme der linksseitigen Infiltrate.

und zunehmender Müdigkeit. In der klinischen Untersuchung imponierten einzig Rasselgeräusche im linken Lungenoberfeld; die transkutane Sauerstoffsättigung unter Raumluft war normal. Laborchemisch persistierte der erhöhte CRP-Wert (43 mg/l) ohne Leukozytose. Die Blutkulturen, die bei der Erstvorstellung angelegt worden waren, blieben steril und im Sputum liess sich kein pathogener Keim nachweisen.

## Frage 3

Was sollte der nächste Schritt sein?

- Wiederholung der Thorax-CT
- Erweiterung der Anamnese
- Beginn einer breiteren Antibiotikatherapie
- Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage und transbronchialen Biopsien
- Alles

In der erneut durchgeführten CT imponierten grössenprogrediente Lungeninfiltrate linksseitig (Abb. 2C, 2D), sodass eine Antibiotikatherapie mit Ceftriaxon intravenös und Clarithromycin peroral gestartet wurde.

Bei genauerem Nachfragen war zu erfahren, dass vor acht Monaten ein Mammakarzinom links diagnostiziert worden war mit nachfolgender

Tumorektomie und Sentinel-Lymphadenektomie, adjuvanter endokriner Therapie mit Tamoxifen sowie adjuvanter Ganzbrustbestrahlung mit 50 Gy und Dosisaufsättigung im Bereich der Primärtumorregion mit 10 Gy. Die Toleranzdosen für eine Bestrahlung von Lunge und Herz (V20 für Lunge nicht mehr als 25–30%) wurden nicht überschritten: V20 mit einer medianen Belastung beider Lungen von 3,6% (V20 = Lungenvolumen [Gesamtlungenvolumen abzüglich Tumolvolumen] bestrahlt mit einer Dosis von >20 Gy). In den klinischen Nachsorgeuntersuchungen nach Abschluss der Radiotherapie war die Patientin stets beschwerdefrei.

## Frage 4

Zu den Differentialdiagnosen gehören alle ausser:

- Bakterielle Pneumonie
- Metastasen des Mammakarzinoms
- Pneumonitis nach Strahlentherapie
- Organisierende Pneumonie
- Exogen allergische Alveolitis

Bei oben genanntem Verlauf mit fehlender Reaktion auf die Antibiotikatherapie und computertomographisch befundeter Zunahme der

linksseitigen Lungenkonsolidierungen erfolgte zur weiteren Diagnostik eine Bronchoskopie. Differentialdiagnostisch dachten wir an einen atypischen bakteriellen Erreger, eine Neoplasie oder eine Bestrahlungsfolge. Bronchoskopisch zeigten sich unauffällige Verhältnisse. Die Histologie der transbronchialen Biopsien lieferte eine niedriggradige chronische interstitielle Entzündung des Lungenparenchyms mit fokalem Nachweis von Masson-Körperchen (Myofibroblastenproliferate in Form zapfenartiger Mesenchymknospen in den Alveolen), welche ein typisches histologisches Merkmal für eine organisierende Pneumonie (OP) darstellen. Pathogene Keime liessen sich nicht nachweisen. Hinweise auf einen medikamentösen Auslöser fehlten, da das einzige eingenommene Medikament (Tamoxifen) gemäss «The Drug-Induced Respiratory Disease Website» (<https://www.pneumotox.com>) keine OP verursacht [1], sodass ursächlich primär die vor 20 Wochen abgeschlossene adjuvante Radiatio der linken Mamma zu diskutieren war. Bei einer exogen allergischen Alveolitis wären eher bilaterale apikal betonte Milchglastrübungen zu erwarten.

## Frage 5

Welche Behandlung ist erste Wahl?

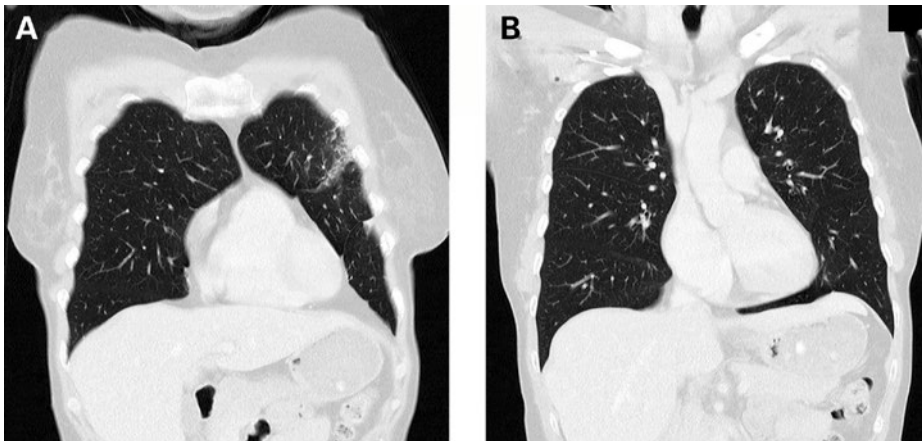
- Observatives Vorgehen
- Verlängerte Antibiotikatherapie
- Systemische Steroide
- Inhalative Steroide
- Inhalation mit LABA («long-acting beta2-agonists») / LAMA («long-acting muscarinic antagonists»)

Nach Diagnosestellung der OP wurde die Antibiotikatherapie gestoppt und Prednison mit 50 mg täglich (0,75 mg/kg Körpergewicht) zusammen mit Sulfamethoxazol/Trimethoprim (3×/Woche) als *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie-Prophylaxe begonnen. Die initiale Steroiddosis wurde für vier Wochen beibehalten und bei Regredienz der pulmonalen Symptomatik schrittweise über 24 Wochen ausgeschlichen. Weder Inhalativa noch Antibiotika sind therapeutisch bei OP indiziert. Auch ein observatives Vorgehen ist bei der deutlich symptomatischen Patientin nicht empfohlen.

Sechs Wochen nach Beginn der systemischen Steroidtherapie persistierte lediglich eine leichte Belastungsdyspnoe. Zwanzig Wochen nach Beginn der Prednisonmedikation, unter mittlerweile noch 10 mg täglich, fand sich computertomographisch (Abb. 3A, 3B) eine fast vollständige Abheilung der Infiltrate bei subjektiv lediglich noch leichter Leistungsminderung.

## Diskussion

Die OP ist eine Form der interstitiellen Pneumopathie. Die OP entsteht aufgrund einer entzünd-



**Abbildung 3:** Computertomographie des Thorax fünf Monate nach Erstmanifestation (A, B): kleinflächige retikuläre Mehrzeichnung im anterioren Oberlappen der Lunge links.

lichen Reaktion auf eine akute Lungenverletzung hin. Es wird dabei zwischen einer sekundären organisierenden Pneumonie (SOP) und einer kryptogenen (idiopathischen) organisierenden Pneumonie (COP) unterschieden. Als Initialauslöser wird von einem Alveolarepithelschaden ausgegangen, gefolgt von einem Plasmaproteinkleck mit Fibroblastenrekretion und konsekutiver Fibrinbildung im Alveolarraum [2]. Es handelt sich dabei um eine seltene Pneumopathie mit schlecht dokumentierter Epidemiologie; die Inzidenzrate einer isländischen Studie liegt bei knapp 2/100 000 Einwohner [2]. Die Betroffenen präsentieren sich mit Symptomen, welche zu einer bakteriellen Pneumonie passen (Fieber, Husten, Dyspnoe, Müdigkeit, Inappetenz sowie Nachtschweiss). Zu den Auslösern gehören virale oder bakterielle Infekte, Medikamente und rheumatoide Krankheiten sowie Reaktionen auf einen anderen Lungenprozess wie Abszess, Neoplasie oder Bestrahlung. Kann der Auslöser identifiziert werden, muss dieser behandelt oder eliminiert werden. Über 50% der OP werden jedoch als kryptogen beurteilt [2].

Die Differenzierung von einer bakteriellen Pneumonie spielt bei der Therapie die wichtigste Rolle. Die Diagnose einer Radiotherapie-assoziierten organisierenden Pneumonie (RIOP) bei Patientinnen nach erfolgter Radiotherapie der Brust in den vergangenen zwölf Monaten kann gemäss den Diagnosekriterien von Crestani et al. gestellt werden [3]: 1. Radiotherapie innerhalb von zwölf Monaten, 2. respiratorische oder generelle Symptome, die mindestens zwei Wochen andauern, 3. Lungeninfiltrate ausserhalb des Radiationsfeldes und 4. keine anderen Auslöser identifizierbar. Falls sich histologisch Masson-Körperchen in den transbronchialen Biopsien und/oder eine passende Zellverteilung in der bronchoalveolären Lavage finden – also ein gemischtzelluläres Bild mit Erhöhung der Zahl der Lymphozyten sowie der neutrophilen und eosinophilen Granulozy-

ten (sogenanntes buntes Zellbild) –, unterstützt dies die Diagnose noch.

Eine OP nach Mammabestrahlung tritt bei 1–3% der Patientinnen auf [4]. Meistens manifestierte sie sich innerhalb der ersten sechs Monate nach Abschluss der Radiotherapie, kann jedoch bis zu einem Jahr danach noch auftreten [4]. Es gibt keine klaren Risikofaktoren. Bestrahlungsumfang oder Dosis haben offensichtlich keinen Einfluss auf die Inzidenzrate [4]. In der Publikation von Katayama et al. wurde allerdings eine Häufung bei einem Alter >50 Jahre und endokriner Therapie (wie Tamoxifen) während der Bestrahlung festgestellt [5]. In der Untersuchung von Murofushi et al. war dies der Fall bei einem Alter >52 Jahre [6]. Der Einfluss einer endokrinen Therapie wird kontrovers diskutiert und konnte nicht in allen Studien nachgewiesen werden. Es scheint so, dass diese vor Bestrahlung nicht pausiert werden muss. Insgesamt bleiben aber jegliche Korrelationen bei den geringen Fallzahlen offen [4–6]. Im Vergleich zu einer Strahlen-Pneumonitis ist die OP nach Mammabestrahlung seltener (1–9% versus 1–3%), tritt im Gegensatz dazu unabhängig von der Strahlendosis auf und kann auch ausserhalb des Strahlenfeldes liegen [3]. Die V20 lag bei unserer Patientin mit 3,6% im unteren Bereich [7].

Die Therapie einer RIOP besteht, wie diejenige der COP, in der Gabe von Prednison in einer Dosierung von initial 0,75–1,00 mg/kg Körpergewicht für vier bis acht Wochen, mit langsamer Reduktion über sechs bis zwölf Monate [8]. Bei Unverträglichkeit der systemischen Steroide mit ausgeprägten Nebenwirkungen oder fehlendem Therapieansprechen können andere immunmodulierende Medikamente (z.B. Cyclophosphamid, Ciclosporin oder Azathioprin) eingesetzt werden [8]. Bei oligosymptomatischen Patientinnen und geringem Lungenbefall ist ein exspektatives Vorgehen möglich [8].

Die Rezidivrate der COP nach Abschluss der Therapie ist hoch und beträgt bis zu 50% –

mit jedoch gutem Therapieansprechen auf eine erneute Prednisolontherapie. Die genaue Rezidivquote bei RIOP bleibt aufgrund der geringen Fallzahlen unklar [3, 4, 8].

### Antworten

Frage 1: c. Frage 2: b. Frage 3: e. Frage 4: e. Frage 5: c.

### Korrespondenz

Helena Sala  
Medizinische Klinik  
Spital STS AG Thun  
Krankenhausstrasse 12  
CH-3600 Thun  
helena.sala[at]spitalstsag.ch

### Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

### Verdankung

Wir bedanken uns bei Dr. med. Thomas Zehnder, Medizinische Klinik, Spital STS AG Thun, für die kritische Durchsicht des Artikels.

### Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

### Literatur

- 1 Pneumotox online / Department of Pulmonary and Intensive Care University Hospital Dijon France [Internet]. Dijon: The drug-induced respiratory disease website – Tamoxifen. c2012 [cited 2021 Dez. 20]. Available from: <https://www.pneumotox.com/drug/view/300/tamoxifen>.
- 2 Gudmundsson G, Sveinsson O, Isaksson HJ, Jonsson S, Frodadottir H, Aspelund T. Epidemiology of organizing pneumonia in Iceland. *Thorax*. 2006;61(9):805–8.
- 3 Crestani B, Valeyre D, Roden S, Wallaert B, Dalphin JC, Cordier JF. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome primed by radiation therapy to the breast. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1929–35.
- 4 Sato H, Ebi J, Tamaki T, Yukawa A, Nakajima M, Ohatake T, et al. Incidence of organizing pneumonia after whole-breast radiotherapy for breast cancer, and risk factor analysis. *J Radiat Res*. 2018;59(3):298–302.
- 5 Katayama N, Sato S, Katsui K, Takemoto M, Tsuda T, Yoshida A, et al. Analysis of factors associated with radiation-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome after breast-conservative therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73:1049–54.
- 6 Murofushi KN, Oguchi M, Goshio M, Kozuka T, Sakurai H. Radiation-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) syndrome in breast cancer patients is associated with age. *Radiat Oncol*. 2015;10:103.
- 7 Fumagalli G, Sanguinetti CM. Cryptogenic organizing pneumonia after radiotherapy for breast cancer. *Multidiscip Respir Med*. 2010;5(6):432–6.
- 8 AU Wells, N Hirani, on behalf of the British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group, a subgroup of the British Thoracic Society Standards of Care Committee, in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008;63(Suppl V):v28–v30.



**Helena Sala, dipl. Ärztin**  
Medizinische Klinik,  
Spital STS AG Thun, Thun