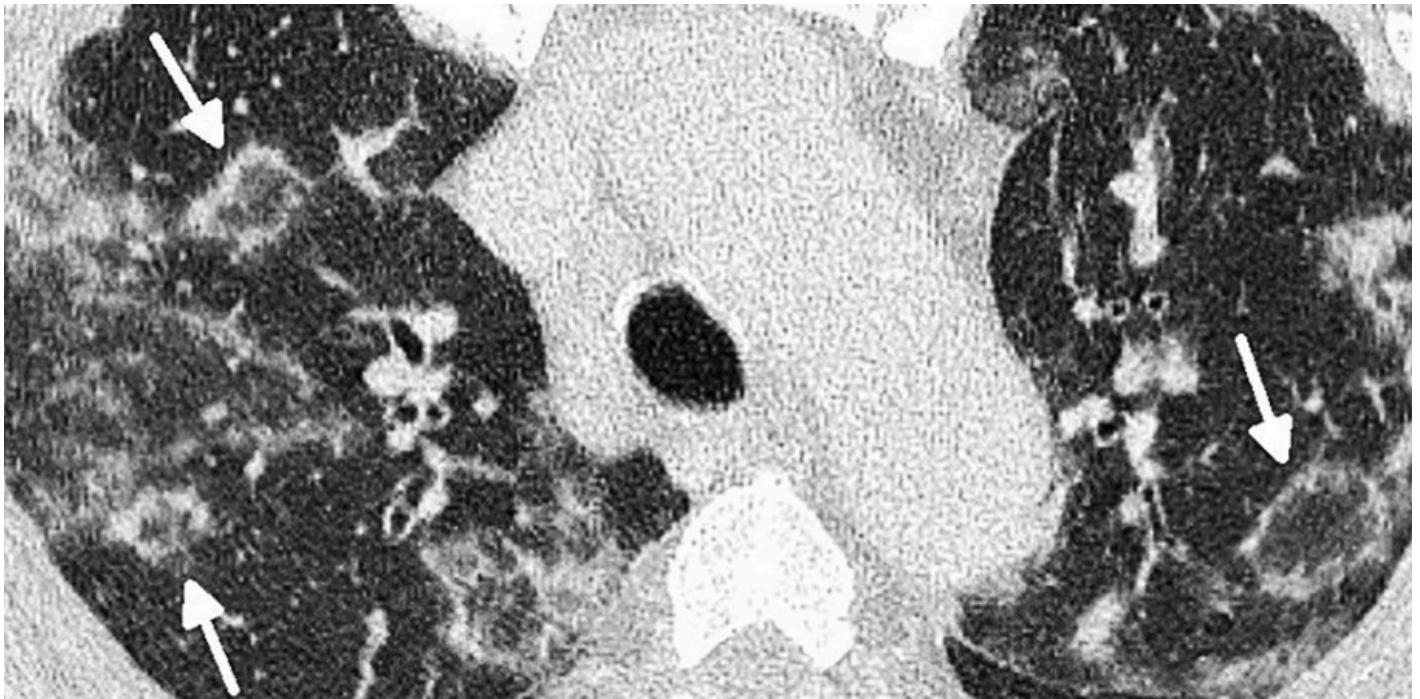




Die aseptische/sterile Pneumonie

(Kryptogen) organisierende Pneumonie

Barbara Ruijs^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Leonie Lagler^b; KD Dr. med. Dieter Scholtze^a

^a Abteilung Pneumologie und Schlafmedizin, Stadtspital Zürich Triemli, Zürich; ^b LungDocs, Zürich

Was tun, wenn die Antibiotika bei einer Pneumonie nicht anschlagen und das radiologische Muster gegen eine virale Pneumonie oder ein Malignom spricht? Dann ist an eine organisierende Pneumonie zu denken. Die Diagnose wird multidisziplinär gestellt und zieht nicht selten eine lange Behandlungsdauer mit sich.

Definition

Die (kryptogen) organisierende Pneumonie (COP) gehört zu den akuten bis subakuten idiopathischen interstitiellen Pneumopathien. Die idiopathische Form wird «kryptogen organisierende Pneumonie» genannt, es ist also keine Ätiologie respektive kein auslösender Faktor bekannt. Unter «organisierender Pneumonie» versteht man diejenigen Fälle, die einen auslösenden Faktor aufweisen [1, 2]. 2002 erfolgte die offizielle Begriffsänderung durch die «American Thoracic Society» und «European Respiratory Society»

von ehemals BOOP (Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie) auf OP. Dies, da die Bronchiolitis aus pathologischer Sicht nicht immer vorhanden ist. Der Begriff könnte sonst mit einer obstruktiven Bronchiolitis obliterans verwechselt werden [1, 3].

Ätiologie/Pathogenese

Bei der COP kommt es durch unklare Auslöser zu einer intra-alveolären Schädigung der Typ-I-Alveolen mit Rekrutierung der Gerinnungskaskade, was ein Ungle-

ichgewicht zwischen der Gerinnung und der Fibrinkaskade bewirkt. Es kommt zu Fibrinablagerungen die zu einer Rekrutierung der Inflammationszellen führen. Aufgrund dessen kommt es zur Produktion und Ablagerung von Kollagen und Matrixproteinen (unter anderem Metalloproteinase-9 und «tissue inhibitor of metalloproteinase-1»). Die Folge sind Bindegewebsknospen im Alveolarraum («Masson's bodies») [4, 5]. Die Lungenarchitektur selbst bleibt erhalten. Im Vergleich zu anderen interstitiellen Lungenerkrankungen bleibt die

Basalmembran trotz Kollagenablagerungen intakt [6]. Es kommt somit zur alveolären Schädigung, dann zur alveolären Organisation mit anschliessendem Remodeling [7].

Die sekundäre Form der OP kann viele Ursachen haben. Es bestehen Assoziationen mit bestimmten Medikamenten (Tab. 1), Herzinsuffizienz, chronischer Thyreoiditis, rheumatologischen Erkrankungen, einer mixed Kryoglobulinämie, hämatologischen Malignomen, einer Hypersensitivitätspneumonitis, Immunmangel-Syndromen, bakteriellen/viralen/Pilz-/parasitären Infektionen, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Aspiration, Bestrahlung, Transplantation und anderen interstitiellen Pneumonien.

Tabelle 1: Häufigste medikamenteninduzierte Ursachen einer organisierenden Pneumonie

Amiodaron

Betablocker

Bleomycin

Carbamazepin

Cyclophosphamid

Kokain

Mesalamin

Minocyclin

Penicillin

Phenytoin

Trastuzumab

Quelle und ausführliche Liste: Pneumotox on line [31]

Epidemiologie

Die Inzidenz und Prävalenz sind aufgrund fehlender grosser Studien nicht generalisiert festzulegen. In einigen Fallstudien zeigt sich, dass die Inzidenz für Frauen und Männer ausgeglichen ist [6, 8]. Das durchschnittliche Alter liegt bei circa 60 Jahren (Range 21–80 Jahre) [8–10].

Die Prävalenz der OP im Vergleich aller interstitiellen Lungenerkrankungen liegt zwischen 5% [11] und 10% [12]. Die Inzidenz der Hospitalisationen liegt bei 1–3 pro 100 000 der stationären Aufnahmen [10]. Die COP kommt deutlich häufiger vor als die OP [9, 13].

Klinik

Klassischerweise berichten die Patientinnen und Patienten über grippeähnliche Symptome (Fieber, Krankheitsgefühl, Gewichtsverlust) zusammen mit einem respiratorischen Infekt. Am häufigsten werden ein nicht produktiver Husten und/oder eine Belastungsdyspnoe beschrieben [8]. Zusätzlich kann es auch zu pleuritischen Schmerzen und seltener zu Hämoptysen kommen [14].

In der Auskultation hört man in $\frac{3}{4}$ der Fälle ein Rasselgeräusch [8].

Diagnostik

Die Diagnose kann häufig nur multidisziplinär (klinisch, radiologisch und eventuell histologisch) gestellt werden [2]. Zudem sollten andere Differentialdiagnosen histologisch ausgeschlossen werden [6].

Neben der oben beschriebenen Anamnese zeigt sich lungenfunktionell meist eine restriktive Ventilationsstörung, gelegentlich auch ein Normalbefund. Nicht selten ist eine CO-Diffusionsstörung nachweisbar [8, 15]. Manchmal ist auch ein pragmatischer Therapieentscheid notwendig, zum Beispiel bei einem zu hohen periinterventionellen Risiko. Aus diesem Grund sollten die Fälle an einem zertifizierten interdisziplinären Board für interstitielle Lungenerkrankungen (ILD-Board) besprochen werden [16].

Radiologie

Die Computertomographie ist sensitiver und spezifischer als ein konventionelles Röntgenbild und hilft bei der Stellung der Verdachtsdiagnose einer OP und beim Abwägen anderer Differentialdiagnosen. Rein bildgebend kann nicht zwischen einer idiopathischen (COP) und einer OP unterschieden werden.

Die radiologischen Veränderungen in der Lunge sind meist peripher oder peribronchovaskulär (Abb. 1) gelegen, wobei alle Lungenzonen betroffen sein können, typischerweise vor allem die mittleren und basalen Anteile [9, 17, 18]. Im zeitlichen Verlauf besteht häufig eine Migration der Befunde, also eine wechselnde Lokalisation.



Abbildung 1: Computertomogramm der Lunge, Axialschnitt: peribronchovaskuläre Darstellung mit erweiterten Bronchien.

Typisch ist das Vorhandensein von Konsolidationen, unscharf begrenzten peribronchialen Noduli (Abb. 2) und reversibel erweiterten Bronchien in den betroffenen Arealen.

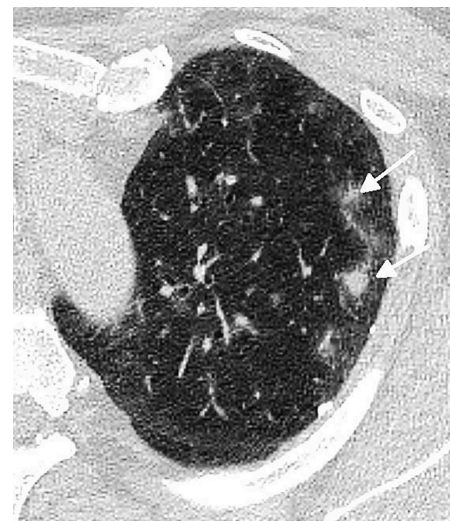


Abbildung 2: Computertomogramm, linke Lungehälfte, Axialschnitt: unscharfe Noduli (Pfeile).

Das sogenannte «reverse halo sign», auch als «atoll sign» bekannt, ein zentral milchglasartiges Areal umgeben von einem Rand aus Konsolidationen, ist relativ typisch für eine OP, kommt aber nur in etwa $\frac{1}{5}$ der Fälle vor [17] (Abb. 3). Zudem ist es nicht pathognomonisch, sondern kann auch bei anderen Krankheiten auftreten (zum Beispiel Infekten, Lungeninfarkten, Neoplasien).



Abbildung 3: Computertomogramm der Lunge, Axialschnitt: «atoll sign» (Pfeile).

Erschwerend kann sich die OP auch bildgebend atypisch manifestieren, etwa als solitärer, primär tumorsuspekter Lungenherd (Abb. 4 und 5) oder als Triangelform mit subpleuraler Verteilung (Abb. 6) [18]. Sel-

tener weisen OP auch Zeichen der Fibrosierung auf [6].

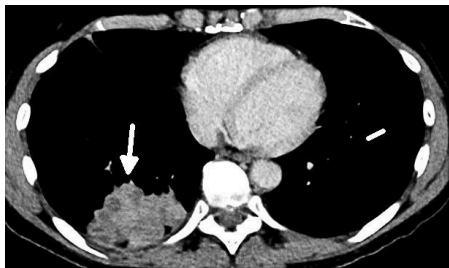


Abbildung 4: Computertomogramm der Lunge, Axialschnitt: Rundherd (Pfeil), der mit einem Tumor verwechselt werden könnte.

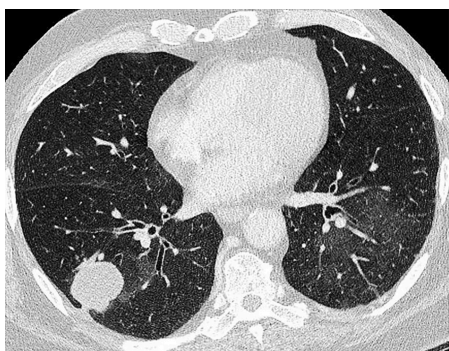


Abbildung 5: Computertomogramm der Lunge, Axialschnitt: rundliche Konsolidation, die mit einer Metastase verwechselt werden könnte.

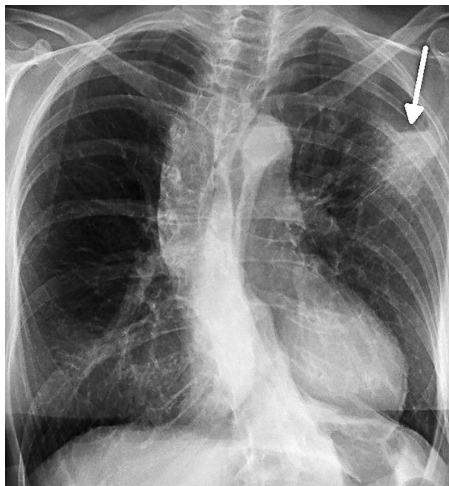


Abbildung 6: Röntgen-Thorax: Triangelform mit subpleuraler Verteilung (Pfeil).

Labor

Es gibt keine spezifischen laborchemischen Marker, die eine (C)OP nachweisen können. Häufig zeigen sich eine Leukozytose, eine erhöhte Blutsenkungsreaktion und ein erhöhtes C-reaktives Protein. Eine Eosinophilie ist typischerweise nicht nachweisbar. Ein

rheumatologisches Screening ist empfohlen [9, 19, 20].

Pathologie

Auch die bronchoalveoläre Lavage (BAL) ist unspezifisch und nicht beweisend für eine (C)OP. Die BAL ist aber ein wichtiges Instrument, um andere bedeutende Differentialdiagnosen wie eine klassische Infektion auszuschliessen. Deshalb sollte bei jeder Erstdiagnose einer interstitiellen Pneumopathie eine BAL durchgeführt werden. In der BAL zeigen sich klassischerweise erhöhte Lymphozyten (20–40%), eine Neutrophilie (bis 10%) und eine Eosinophilie (bis 5%). Dabei ist die Lymphozytenzahl typischerweise höher als die der Eosinophilen [9, 10, 19]. Der CD4/CD8-Quotient ist normalerweise erniedrigt [1, 10, 19].

Die Histopathologie ist ein wichtiges Standbein zur Diagnosestellung, zusätzlich kann auch die wichtige Differentialdiagnose einer Neoplasie ausgeschlossen werden. Eine konventionelle transbronchiale Biopsie kann eine Diagnose erbringen, allerdings ist sie aufgrund des geringen Gewebematerials nur selten diagnostisch [10]. Die Methode der Wahl ist in diesem Fall eine bronchoskopische transbronchiale Kryobiopsie oder aber die videoassistierte Thorakoskopie, mit Biopsien in verschiedenen Lungenlappen, unter Beizug des radiologischen Befallsmusters [6, 10]. Optimalerweise sollten diese Fälle an einem multidisziplinären ILDBoard diskutiert werden.

Histologische Kennzeichen für eine (C)OP sind intraalveoläre, myxoid aufgelockerte Fibroblastenproliferate, auch Masson-Körper genannt (Abb. 7). Diese können die Alveolen teilweise komplett ausfüllen und dem Verlauf bis in die Bronchioli folgen [1]. Die Grundarchitektur der Lunge bleibt erhalten [6]. Ursache hierfür ist wahrscheinlich eine Defektheilung des geschädigten Alveolarepithels mit Aktivierung von Fibroblasten. Zusätzlich sind oft auch Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen nachweisbar. Dazwischen findet man Abschnitte gesunder Lunge [1].

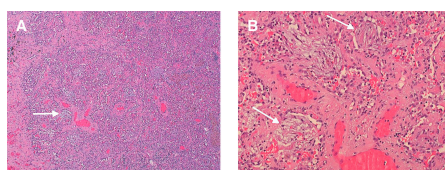


Abbildung 7: Histologische Schnitte (Hämatoxylin-Eosin-Färbung): **A)** 50-fache Vergrößerung: erhaltene Parenchymstruktur mit teils zopfartig angeordneten Mesenchymknospen (Pfeil). **B)** 100-fache Vergrößerung: intraalveoläre Lokalisation der Mesenchymknospen (Pfeil).

enchymknospen mit Einengung des Alveolarlumens (Pfeile).

Somit ist der Nachweis von intraalveolären Fibroblastenproliferaten wegweisend, aber nicht pathognomonisch für die Diagnose einer OP. Sie befinden sich vorwiegend um kleine Bronchiolen oder den alveolären Duktus herum. Bei der gewöhnlichen interstitiellen Pneumopathie («usual interstitial pneumonia» [UIP]) hingegen liegen die Fibroblastenproliferate im Interstitium (sogenannte «fibroblast foci») und sind eher klein, elongiert, oval und zufällig verteilt [10]. Somit gibt es auch aus pathologischer Sicht zwar Hinweise auf eine vorliegende (C)OP, aufgrund des breiten differentialdiagnostischen Spektrums ist jedoch anhand des vorliegenden histologischen Befundes keine definitive Diagnose zu stellen. Es handelt sich um eine Ausschlussdiagnose.

Therapie

Es gibt keine offiziellen Guidelines für die Therapie einer (C)OP, da grosse randomisierte Studien für eine evidenzbasierte Datenlage fehlen. Die Therapieempfehlungen beruhen auf Erfahrungen und diversen Fallserien. Die Spontanheilungsrate liegt bei nur circa 4% [15, 21]. Die Indikation einer Therapie sollte also entsprechend der Klinik gestellt werden [5].

Primär sollte eine Therapie mit Kortikosteroiden erfolgen. Das Ansprechen innert wenigen Tagen spricht zusätzlich für die Diagnose einer COP. Bei schlechtem Allgemeinzustand der Behandelten, der einen invasiven Eingriff zur Histologiegewinnung verunmöglicht, kann bei hohem klinischem und radiologischem Verdacht und bis anhin frustraner antibiotischer Therapie auch ein empirischer Steroid-Therapieversuch vorgenommen werden.

Auch eine genaue Dosis der Steroidtherapie und die Therapiedauer sind nicht fixiert und sollten anhand der Klinik festgelegt werden. Den Erfahrungen entsprechend sollte die Dosis zwischen 0,75–1,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag (maximal 100 mg/Tag) gewählt werden [5, 6, 8, 19].

Aufgrund der hohen Rezidivrate sollte die initiale Dosis für mindestens vier Wochen beibehalten und dann über mindestens 6–12 Monate langsam und stufenweise reduziert werden [6, 19]. Die Reduktion der Therapie sollte begleitend mit regelmässigen radiologischen, klinischen und lungenfunktionellen Kontrollen erfolgen (2–3-monatlich).

Alternativ zu Kortikosteroiden ist eine Therapie mit Makroliden in Einzelfällen erfolgreich gewesen. Dies im Sinne einer immunmodulatorischen Therapie (immunosuppressiv auf Neutrophile und T-Zellen) und nicht im Rahmen der antimikrobiellen Therapie. Hier ist der Evidenz-Grad allerdings noch schlechter [21].

Kombinationstherapie

Im Falle von steroidinduzierten Nebenwirkungen kann eine Kombinationstherapie mit niedrig dosiertem Kortison und Azathioprin etabliert werden [22].

Ebenso kann im Falle einer aggressiven Form der COP eine Kombinationstherapie aus Kortison und Ciclosporin eingesetzt werden. Hier liegen allerdings nur einige wenige Fallberichte vor [23]. Die Ergänzung von Cyclophosphamid sollte insbesondere bei einer fibrotischen COP überlegt werden [6]. Der Einsatz ist gut mit den toxischen Nebenwirkungen abzuwägen.

Sollte ein Therapieversagen unter einer Steroidtherapie auftreten, muss primär die Diagnose hinterfragt werden. Bestätigt sich die Diagnose der (C)OP, kann Cyclophosphamid für maximal sechs Monate ergänzt werden [24].

Rezidiv

In etwa einem Drittel kommt es zu einem Rezidiv [5, 9]. Das Rezidiv tritt meist innerhalb des ersten Jahres unter tieferen Kortisondosen (<10 mg/Tag) auf. Eine verspätete Diagnosestellung mit verspätetem Therapiestart, initial festgestellte erhöhte Cholestaseparameter und eine Hypoxämie begünstigen das Rezidivrisiko [24, 25]. Ein Rezidiv hat jedoch keinen Einfluss auf die Mortalität oder Morbidität, weshalb es in Abwägung der Nebenwirkung der Steroidtherapie in Kauf genommen werden sollte [25].

Prognose

Allgemein ist die Prognose einer OP deutlich besser als die der meisten anderen interstitiellen Pneumopathien, da sie reversibel ist und häufig gut auf die Therapie anspricht [8].

Nach Etablierung einer Steroidtherapie erfahren die Patientinnen und Patienten oft bereits nach 24–72 Stunden eine Symptombesserung. Somit kommt es selten zu einer längeren Hospitalisierung als drei Wochen [26].

Generell haben Erkrankte mit «airspace»-Opazitäten einen besseren Outcome als

solche mit retikulären Opazitäten [27]. Die Mortalitätsrate im 1-Jahres-Follow-up liegt in mehreren Studien unter 10% [8, 9]. Die sekundäre OP hat aufgrund der zugrunde liegenden Erkrankung einen schlechteren Outcome als die COP, weshalb die Mortalität nicht eindeutig der OP zuzuschreiben ist [13].

Ausblick

Bekannt ist, dass auch Viren – so auch SARS-CoV-2 – eine OP auslösen können. Dies aufgrund einer Fehlstimulation des Immunsystems durch die viralen Antigene [6, 9].

So zeigte sich in Autopsien von mehreren SARS-CoV-2-infizierten Verstorbenen histopathologisch eine akute fibrinöse und organisierende Pneumonie (schwere Verlaufsform der OP) und nicht ein diffuser Alveolarschaden mit Zerstörung der Basalmembran, wie bei einem klassischen akuten Atemnotsyndrom (ARDS) in der exsudativen Phase zu erwarten gewesen wäre [28].

Zudem zeigte sich in mehreren Fallserien und Fallstudien von SARS-CoV-2-positiven Patientinnen und Patienten das passende radiologische Muster einer OP, weshalb eine längere Steroidtherapie (über Monate) notwendig war [29]. Klinisch fand sich eine erneute Oxygenationsstörung mit Sauerstoffbedürftigkeit nach Absetzen der Dexamethasontherapie, die zur Standardtherapie der COVID-19-Pneumonie gehört. Sowohl computertomographisch wie auch in der transbronchialen Biopsie zeigte sich eine OP. In der BAL respektive im Bronchialsekret war kein SARS-CoV-2 mehr nachzuweisen. Nach Einsatz oraler Steroide besserten sich sowohl die Klinik wie auch der radiologische Befund [30].

So sollte nach einem prolongierten SARS-CoV-2-Infekt mit persistierenden pulmonalen Transparenzminderungen eine Bronchoskopie mit BAL und transbronchialer Biopsie in Betracht gezogen werden, allenfalls auch eine empirische Steroidtherapie.

Das Wichtigste für die Praxis

- Die organisierende Pneumonie gehört zu den interstitiellen Lungenerkrankungen. Es existieren eine idiopathische (kryptogen organisierende Pneumonie) und eine sekundäre Form (organisierende Pneumonie), letztere ausgelöst durch Medikamente, Radiotherapie, Krankheiten des rheumatischen Formenkreises oder Infektionen.
- Die Diagnose wird multidisziplinär (klinisch, radiologisch und histopathologisch) gestellt.
- Radiologisch zeigen sich meist bilaterale Groundglass-Opazitäten mit dichteren Anteilen (Konsolidationen). Einzig das «atoll sign» ist relativ typisch für eine organisierende Pneumonie, kommt aber nur in etwa $\frac{1}{5}$ der Fälle vor.
- Histologisch finden sich Fibroblastenproliferate in den Alveolen.
- Die Therapie erfolgt mit Kortikosteroiden. Die Dosis wird über mindestens 6–12 Monate schrittweise reduziert.
- Die Rezidivrate ist hoch, hat jedoch keinen Einfluss auf Mortalität und Morbidität.
- Aufgrund der Reversibilität (intraalveolärer und nicht interstitieller Befall) ist die Prognose im Vergleich zu anderen interstitiellen Pneumopathien gut.

Korrespondenz

KD Dr. med. Dieter Scholtze
Pneumologie und Schlafmedizin
Stadtspital Zürich Triemli
Birmensdorferstrasse 497
CH-8063 Zürich
Dieter.Scholtze[at]stadtspital.ch

Verdankung

Wir bedanken uns bei Frau PD Dr. med. Sylvia Höller, Chefarztin Pathologie, Stadtspital Zürich Triemli, und Herrn Dr. med. Roman Mantel, Leitender Arzt Radiologie, Stadtspital Zürich Triemli, für die Unterstützung und Beurteilung der pathologischen und radiologischen Gebiete des Artikels.

Conflict of Interest Statement

Die Autorinnen und der Autor haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.



Barbara Ruijs, dipl. Ärztin
Abteilung Pneumologie und Schlafmedizin,
Stadtspital Zürich Triemli, Zürich

Literatur

- 1 Krupar R, Kumpers C, Haenel A, Perner S, Stellmacher F. [Cryptogenic organizing pneumonia versus secondary organizing pneumonia]. *Pathologie*. 2021 Feb;42(1):55–63.
- 2 Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al.; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Sep;188(6):733–48.
- 3 American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jan;165(2):277–304.
- 4 Choi KH, Lee HB, Jeong MY, Rhee YK, Chung MJ, Kwak YG, et al. The role of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in cryptogenic organizing pneumonia. *Chest*. 2002 May;121(5):1478–85.
- 5 Peyrol S, Cordier JF, Grimaud JA. Intra-alveolar fibrosis of idiopathic bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia. Cell-matrix patterns. *Am J Pathol*. 1990 Jul;137(1):155–70.
- 6 Cottin V, Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012 Oct;33(5):462–75.
- 7 King TE Jr, Lee JS. Cryptogenic Organizing Pneumonia. *N Engl J Med*. 2022 Mar;386(11):1058–69.
- 8 King TE Jr, Mortenson RL. Cryptogenic organizing pneumonitis. The North American experience. *Chest*. 1992 Jul;102(1 Suppl):8S–13S.
- 9 Drakopanagiotakis F, Paschalaki K, Abu-Hijleh M, Aswad B, Karagianidis N, Kastanakis E, et al. Cryptogenic and secondary organizing pneumonia: clinical presentation, radiographic findings, treatment response, and prognosis. *Chest*. 2011 Apr;139(4):893–900.
- 10 Chandra D, Maini R, Hershsberger DM. Cryptogenic Organizing Pneumonia, in *StatPearls*. 2023: Treasure Island (FL).
- 11 Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, Antoniou KM, Dima-di M, Markopoulou A, et al.; Hellenic Interstitial Lung Diseases Group. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med*. 2009 Aug;103(8):1122–9.
- 12 Xaubet A, Ancochea J, Morell F, Rodriguez-Arias JM, Vil-lena V, Blanquer R, et al.; Spanish Group on Interstitial Lung Diseases, SEPAR. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2004 Mar;21(1):64–70.
- 13 Lohr RH, Boland BJ, Douglas WW, Dockrell DH, Colby TV, Swensen SJ, et al. Organizing pneumonia. Features and prognosis of cryptogenic, secondary, and focal variants. *Arch Intern Med*. 1997 Jun;157(12):1323–9.
- 14 Oymak FS, Demirbaş HM, Mavili E, Akgun H, Gulmez I, Demir R, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clinical and roentgenological features in 26 cases. *Respiration*. 2005;72(3):254–62.
- 15 Epler GR, Colby TV, McCloud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med*. 1985 Jan;312(3):152–8.
- 16 Raghu G, Meyer KC. Cryptogenic organising pneumonia: current understanding of an enigmatic lung disease. *Eur Respir Rev*. 2021 Aug;30(161):210094.
- 17 Kim SJ, Lee KS, Ryu YH, Yoon YC, Choe KO, Kim TS, et al. Reversed halo sign on high-resolution CT of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic implications. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 May;180(5):1251–4.
- 18 Costabel U, Teschler H, Schoenfeld B, Hartung W, Nusch A, Guzman J, et al. BOOP in Europe. *Chest*. 1992 Jul;102(1 Suppl):14S–20S.
- 19 Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J*. 2006 Aug;28(2):422–46.
- 20 Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonitis. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Clin Chest Med*. 1993 Dec;14(4):677–92.
- 21 Stover DE, Mangino D. Macrolides: a treatment alternative for bronchiolitis obliterans organizing pneumonia? *Chest*. 2005 Nov;128(5):3611–7.
- 22 Laszlo A, Espolio Y, Auckenthaler A, Michel JP, Janssens JP. Azathioprine and low-dose corticosteroids for the treatment of cryptogenic organizing pneumonia in an older patient. *J Am Geriatr Soc*. 2003 Mar;51(3):433–4.
- 23 Koinuma D, Miki M, Ebina M, Tahara M, Hagiwara K, Kondo T, et al. Successful treatment of a case with rapidly progressive Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) using cyclosporin A and corticosteroid. *Intern Med*. 2002 Jan;41(1):26–9.
- 24 Purcell IF, Bourke SJ, Marshall SM. Cyclophosphamide in severe steroid-resistant bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Respir Med*. 1997 Mar;91(3):175–7.
- 25 Lazor R, Vandevenne A, Pelletier A, Leclerc P, Court-For-tune I, Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. Charac-teristics of relapses in a series of 48 patients. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pul-monaires (GERM"O" P). *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Aug;162(2 Pt 1):571–7.
- 26 Zhang Y, Li N, Li Q, Zhou Y, Zhang F, Chen T, et al. Analysis of the clinical characteristics of 176 patients with pathologically confirmed cryptogenic organizing pneumonia. *Ann Transl Med*. 2020 Jun;8(12):763.
- 27 Chandler PW, Shin MS, Friedman SE, Myers JL, Katzen-stein AL. Radiographic manifestations of bronchiolitis obliter-ans with organizing pneumonia vs usual interstitial pneumonia. *AJR Am J Roentgenol*. 1986 Nov;147(5):899–906.
- 28 Copin MC, Parmentier E, Duburcq T, Poissy J, Mathieu D; Lille COVID-19 ICU and Anatomopathology Group. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med*. 2020 Jun;46(6):1124–6.
- 29 Chong WH, Saha BK, Chopra A. Does COVID-19 pneumonia signify secondary organizing pneumo-nia?: A narrative review comparing the similarities between these two distinct entities. *Heart Lung*. 2021;50(5):667–74.
- 30 Kanaoka K, Minami S, Ihara S, Tanaka T, Yasuoka H, Ko-muta K. Secondary organizing pneumonia after coronavirus disease 2019: two cases. *Respir Med Case Rep*. 2021 Feb;32:101356.
- 31 Camus P. Pneumotox on line [Internet]. Dijon: The Drug-In-duced Respiratory Disease Website [cited 2023 Feb]. Available from: <https://www.pneumotox.com>