

Z ZDRAVILI POVZROČENA PRIZADETOST PLJUČNEGA INTERSTICIJA

DRUG-INDUCED INTERSTITIAL LUNG INJURY

AVTORICA / AUTHOR:

Tina Morgan, mag. farm., spec.

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik,
Golnik 36, 4204 Golnik

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: tina.morgan@klinika-golnik.si



1 UVOD

Neželeni učinki zdravil, ki se izrazijo v pljučih, so zelo raznoliki, poenostavljeno jih lahko razvrstimo med tiste, ki prizadenejo dihalno pot – bronhije, pljučni intersticij, pljučno žilje, poprsnico – plevro ali medprsje – mediastinum. V tem prispevku se bomo osredotočili na z zdravili povzročene bolezni pljučnega intersticija. Bolezni oz. patološka

POVZETEK

Z zdravili povzročena prizadetost pljučnega intersticija je redek neželen učinek zdravil in predstavlja 3–5 % intersticijske pljučne patologije. Več kot 400 zdravil so povezali s tem neželenim učinkom, med njimi pa so najpogostejši antirevmatiki, onkološka zdravila in antiaritmiki. Klinična slika lahko zajema vse od asimptomatske bolezni do življenje ogrožajoče dihalne odpovedi. V zgodnjih vnetnih fazah bolezni so spremembe reverzibilne ob odtegnitvi povzročitelja ali s protivnetnim zdravljenjem. Napredovanje vnetja pa lahko vodi v fibrozo, ki je lahko progresivna. Dejavniki tveganja so starost, kajenje, znana intersticijska pljučna bolezen in obsevanje prsnega koša. Diagnosticiranje je zelo kompleksno in zajema izključitev infekcijskih vzrokov in z osnovno boleznijo povezane patologije. Zdravljenje temelji na odtegnitvi domnevnega povzročitelja, ob hujšem poteku pa tudi dolgotrajni uporabi sistemskih glukokortikoidov. V zadnjih letih so pogostejši vzrok za pljučne prizadetosti zaviralci imunskih nadzornih točk, ki predvsem pri pljučnem raku povzročajo pnevmonitis pogosteje kot druga zdravila.

KLJUČNE BESEDE:

intersticijska prizadetost pljuč, neželeni učinki, zdravila

ABSTRACT

Drug-induced interstitial lung injury is a rare but important cause of interstitial lung disease and accounts for 3–5% of cases. Over 400 drugs – including antirheumatics, antineoplastics, and antiarrhythmics – have been associated with this condition. The clinical presentation ranges from asymptomatic disease to life-threatening respiratory failure. Early stages are potentially reversible with medicine discontinuation and anti-inflammatory therapy, but delayed recognition can lead to irreversible and potentially progressive fibrosis. Risk factors include older age, smoking, previous interstitial lung disease, and chest radiotherapy. Diagnosis is complex and is based on the exclusion of other causes, in particular infection and pulmonary disease. Management is based on discontinuation of the suspect causative agent and in more severe cases, on the prolonged use of systemic glucocorticosteroids. Im-



mune checkpoint inhibitors have emerged as a growing cause of drug-induced interstitial lung injury, with potentially higher incidence rates than conventional drugs, especially in lung cancer.

KEY WORDS:

adverse drug reactions, interstitial lung injury, medicines

dogajanja v pljučih so lahko zelo resni dogodki, saj so motnje dihanja potencialno življenje ogrožajoče (1).

1.1 SPLOŠNO O BOLEZNIH PLJUČNEGA INTERSTICIJA

Bolezni pljučnega intersticija zajemajo več kot 200 specifičnih redkih bolezni, ki jim je skupno vnetje in brazgotinjenje pljučnega parenhima, t. i. fibroza, ki je lahko progresivna. Zaradi vnetja sten alveolov, ki je pglavitni skupni mehanizem, na slikovnih preiskavah izgledajo podobno. Splošne značilnosti teh bolezni so napredujoča dispneja, kašelj, hipoksemija, okrnjena pljučna funkcija, prisotnost infiltratov (zgostitev), ki se jih ugotovi s slikovnimi preiskavami (2). Bolezni pljučnega intersticija lahko nastanejo brez znanega vzroka ali pa so posledica sistemskih bolezni. Lahko nastanejo tudi zaradi toksičnega delovanja različnih snovi, od vdihanih do zaužitih ali celo apliciranih lokalno (2, 3). Med intersticijske bolezni pljuč uvrščamo denimo idiopatsko pljučno fibrozo, kriptogeno organizirajočo pljučnico idr. Znani vzroki za intersticijsko okvaro pljuč pa so sistemske bolezni veziva, revmatoidni artritis, sistemski eritematozni lupus idr. (2). Prizadetost pljuč lahko povzročijo tudi pripravki iz zdravilnih rastlin, npr. Shuanghuanglian, ki je sestavljen iz japonskega kovačnika, bajkalske čeladnice in viseče forcije, prepovedane droge, elektronski in tobačni cigareti, hlapne snovi v kadilih itd. (3, 4).

Osnova za postavitev diagnoze bolezni pljučnega intersticija je natančna anamneza in ugotavljanje izpostavljenosti morebitnim sprožilcem, slikovne preiskave pljuč, citološka in biokemijska analiza različnih vzorcev ter drugih usmerjenih preiskav, ki jih navajamo v poglavju 5.

1.2 PRIZADETOST PLJUČ, POVZROČENA Z ZDRAVILI

Ko gre za povzročitev bolezni pljučnega intersticija z zdravili, v literaturi pogosto zasledimo besedno zvezo priza-

detost ali okvara pljuč (angl. *drug-induced (interstitial) lung injury*, DI(ILI)). V najožjem pomenu imamo s tem v mislih alveolitis, ki vodi v fibrozo. Ta se sicer v nekaterih primerih lahko pojavi tudi brez predhodnega izrazitega vnetja. Fibroza pljučnega tkiva zmanjša vitalno kapaciteto in difuzijsko kapaciteto za ogljikov monoksid ter je lahko progresivna (3).

S tovrstnimi neželenimi učinki so povezovali že več kot 400 zdravil, najpogosteje iz skupine revmatoloških in onkoloških zdravil, antiaritmikov in antibiotikov (4). Za seznanitev ali iskanje podatkov o teh neželenih učinkih je uporabna mednarodna baza podatkov Pneumotox (www.pneumotox.com), kjer so zdravilne učinkovine razvrščene po tipu prizadetosti, ki jo povzročajo, razvidni so literaturni citati s poročili o primerih, ocenjena pa je tudi stopnja verjetnosti, da je zdravilo res vzročno povezano z opisanimi pojavi. Stopnja verjetnosti vzročne povezave je dodeljena na podlagi vrste in števila poročil za posamezno učinkovino od 1 (najmanjša) do 5 (največja verjetnost) (5). Skoraj za vsako zdravilno učinkovino je mogoče najti posamezna poročila o povzročitvi prizadetosti pljuč, zato je pri interpretaciji teh podatkov potrebna previdnost in predhodne izkušnje.

Uporaba starejših učinkovin v revmatologiji in onkologiji, ki so v preteklosti pogosteje povzročile prizadetost pljuč, npr. metotreksat in bleomicin, postaja redkejša. Na drugi strani pa se srečujemo s tovrstnimi zapleti pri novih terapijah, npr. z zaviralci dejavnika tumorske nekroze alfa (TNF- α), v onkologiji pa z zaviralci imunskih nadzornih točk (ZINT; t. i. imunoterapija). V klinični praksi se ZINT uporabljajo vse pogosteje, hkrati najdemo v analizah farmakovigilancijskih poročil povečanje števila poročil o usodnih posledicah prizadetosti pljuč v zadnjih letih (6).

Posebna vrsta prizadetosti pljuč je izjemno redka s transfuzijo povzročena akutna prizadetost pljuč. Nastane zaradi vezave protiteles donorske krvi na prejemnikove receptorje na nevtrofilcih, njihove aktivacije in tvorbe vazoaktivnih snovi, ki povečujejo prepustnost pljučnega žilja, kar pov-

ALI STE VEDELI?

- Prizadetost pljučnega intersticija lahko povzroča več sto različnih zdravil in še več drugih snovi.
- Pomembni povzročitelji pnevmonitisa so zaviralci imunskih nadzornih točk.
- Pri iskanju povzročiteljev bolezni pljučnega intersticija si lahko pomagamo s spletno stranjo www.pneumotox.com.

zroči pljučni edem. Je življenje ogrožajoče stanje s smrtnostjo 25–50 %, pojavi pa se zelo redko, v manj kot 0,1 % primerov transfuzij (7).

2 EPIDEMIOLOGIJA IN DEJAVNIKI TVEGANJA Z ZDRAVILI POVZROČENE PRIZADETOSTI PLJUČNEGA INTERSTICIJA

Prizadetost pljučnega intersticija, povzročena z zdravili, je zelo redek neželen učinek zdravil, predstavlja približno 3–5 % vseh intersticijskih pljučnih boleznih, že same intersticijske pljučne bolezni pa predstavljajo manj kot 5 % vse pljučne patologije (2). Zaradi prizadetosti pljuč se pomembno poveča breme osnovne bolezni in njenega zdravljenja, kar je najbolje ovrednoteno pri bolnikih z rakom, ki razvijejo pnevmonitis zaradi ZINT. Pokazali so namreč, da je ob okvari pljuč trikrat večje tveganje za kritične bolezni in za več kot dvakrat večje tveganje za smrt (8). Posledice dolgotrajnega zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi so ravno tako najbolje ovrednotene na populaciji bolnikov s pnevmonitom zaradi ZINT, kjer so ugotovili skoraj 3-kratno povečanje tveganja za hospitalizacijo ob zdravljenju z visokimi odmerki sistemskih glukokortikoidov (9).

Nagnjenost k prizadetosti pljučnega intersticija je gensko pogojena. Največjo nagnjenost k zapletom imajo ljudje z že znano intersticijsko prizadetostjo pljuč, zato je pri njih še posebej pomembno izogibati se uporabi zdravilnih učinkovin, ki so znani povzročitelji prizadetosti pljuč, če je le možno. Pomembni dejavniki tveganja so še starost, kajenje in obsevanje prsnega koša. Sprožilci akutnih poslabšanj so tudi kirurški posegi v prsnem košu in zdravljenje z visokim deležem kisika v vdihanem zraku (3). Nekatera poročila z Japonske nakazujejo na večjo pogostost prizadetosti pljučnega intersticija v tej državi, zato najdemo obsežno literaturo na to temo iz te države. Kasnejše analize so pokazale, da so lahko ti podatki delno posledica diagnostične prakse, npr. rutinske uporabe računalniške tomografije prsnega koša, kar povečuje verjetnost zaznave asimptomatskih ali blažjih prizadetosti pljučnega intersticija, ki bi sicer ostale neopažene (10).

Za nekatera zdravila se nakazuje, da je tveganje za prizadetost pljuč povezano s prejetim kumulativnim odmerkom. To velja npr. za amjodaron, nitrofurantoin in bleomicin, medtem ko za druga, npr. metotreksat, takšne povezave niso ugotovili (10).

Epidemiološki podatki tako za pojavnost intersticijskih boleznih kot za prizadetost zaradi zdravil so nezanesljivi, saj gre za redke dogodke. Prav tako so zelo odvisni od okolja, kjer se pojavnost meri – za Slovenijo jih denimo nimamo. Nezanesljivost poročil je tudi posledica spreminjajočih se definicij in klasifikacij v preteklosti, podatkov iz registrov, ki niso nacionalni, ampak lokalni in zato ni znana populacija, ki jo register zares pokriva, ter različnih diagnostičnih praks. Vse to so lahko razlogi za do nekaj desetkratno razliko v pojavnosti ali pogostosti intersticijske toksičnosti iz različnih poročil (11). V preteklosti se je tudi izkazalo, da gre lahko pri enostavnih epidemioloških analizah tudi za pristranost zaradi indikacije uporabe zdravila samega, kot npr. pri leflunomidu, ki se v revmatologiji pogosto predpisuje bolnikom, ki niso prenašali zdravljenja prvega reda z metotreksatom. K nezanesljivosti epidemioloških podatkov na tem področju pomembno prispevajo tudi analize pojavnosti brez kontrolne skupine (12). Jo in sodelavci so na Japonskem izvedli retrospektivno analizo nacionalne baze podatkov za hospitalizacije in ugotovili največje tveganje za prizadetost pljuč pri uporabi zaviralcev receptorja za epidermoidni rastni dejavnik (EGFR) v tarčnem zdravljenju raka in antiaritmikov, specifično amjodarona. Raziskava je zajemala podatke med leti 2010 in 2016, zato ni zajela pnevmonitov, povzročenih z ZINT (13). V francoski raziskavi iz leta 2017 so ugotovili pojavnost intersticijskih pljučnih boleznih 19,4 na 100.000 prebivalcev letno in 12,4 na 1 milijon prebivalcev letno za z zdravili povzročeno intersticijsko prizadetost pljuč (10). Če bi te podatke ekstrapolirali na Slovenijo, bi pomenilo, da na leto pričakujemo 25 primerov z zdravili povzročene prizadetosti pljuč. Tudi ta raziskava ne zajema še primerov, ki nastanejo ob razmahu uporabe ZINT v onkologiji.

3 PODTIPI PRIZADETOSTI PLJUČ IN PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZEM

Diagnosticiranje prizadetosti pljuč, povzročene z zdravili, je subspecialistična pnevmološka dejavnost, zato natančen opis presega okvire tega članka. V nadaljevanju navajamo nekaj vzorcev prizadetosti pljuč, da bralcu približamo terminologijo na tem področju. Popoln in ažuren seznam mehanizmov in vzorcev okvar najdete na strani Pneumotox. S terminom »vzorec« imamo v mislih radiološki izgled sprememb. Navedena imena vzorcev prizadetosti sledijo terminologiji, ki se uporablja za intersticijske pljučne bolezni znanih in neznanih vzrokov (3).



Z največ zdravilnimi učinkovinami je povezan nastanek preobčutljivostnega pnevmonitisa, ki je lahko kroničen ali akuten. Z več deset učinkovinami so povezani še eozinofilna pljučnica, organizirajoča pljučnica, difuzna alveolna krvavitev, difuzna poškodba alveolov idr. (4).

Patofiziološki mehanizmi prizadetosti pljuč, ki jih povzročijo zdravila, se navadno prepletajo. Zdravilo je lahko neposredno toksično za epitelne celice alveolov ali endotelne celice pljučnih kapilar, lahko pa okvaro povzroči z imunskimi mehanizmi, s citokini in imunskimi efekorskimi celicami. Izjema je pnevmonitis ob zdravljenju z ZINT, kjer je mehanizem izključno imunski (3, 14).

4 KLINIČNA SLIKA IN POTEK BOLEZNI

Težo prizadetosti pljuč izražamo s pomočjo Skupnih terminoloških meril za neželene dogodke (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), ki jo predstavljamo v preglednici 1 (10).

Kronično ali subakutno potekajoča prizadetost pljuč se kaže z nespecifičnimi simptomi, ki zelo variirajo med posamezniki. Vključujejo lahko progresivno dispnejo, sprva ob naporu, ki se lahko stopnjuje, in suh kašelj, ki lahko vztraja skozi daljše obdobje. Prisotne so lahko bolečine v mišicah in povišana telesna temperatura. Hipoksemija se pojavi pri hudih ali napredovalih oblikah bolezni. Napredovana bolezen vodi v fibrozo, ki povzroči tudi pljučno hipertenzijo in okvaro desnega srca. Simptomi prizadetosti pljuč pogosto posnemajo okužbo dihal, do diagnoze pa pridemo postopoma ob umanjkanju učinka protimikrobne terapije. Ob okvari endotelnih celic kapilar ali difuzni alveolni krvavitvi je lahko prisotna kri v izkašljaju (hemoptiza) (2, 3).

Prizadetost pljuč je lahko tudi akutni dogodek, kot v primeru difuzne okvare alveolov, ki se pokaže z dramatično klinično

sliko, ki vključuje akutni sindrom dihalne stiske z dihalno odpovedjo. Hudi akutni dogodki so v primerjavi s subakutnimi v večjem deležu smrtni (4).

Simptomi okvare pljuč, povzročene z zdravili, se lahko pojavijo v nekaj dneh ali pa več let po uvedbi zdravljenja s povzročiteljem. Prizadetost pljuč oz. njene posledice lahko vztrajajo kljub temu, da bolnik vzročnega zdravila več ne prejema (10). Prisotnost simptomov v drugih organih pogosto govori v prid sistemski bolezni. Ena od izjem je prizadetost intersticija pljuč zaradi bleomicina, ki jo spremljajo tudi spremembe na koži (3). Potek bolezni je ravno tako heterogen. V nekaterih primerih lahko simptomi izzvenijo brez zdravljenja, če se izpostavljenost povzročitelju preneha, v drugih pa bolezen brez zdravljenja vodi v fibrozo ali smrt. Neugoden potek se lahko zgodi kljub zdravljenju (3).

5 DIAGNOSTIKA OB SIMPTOMIH INTERSTICIJSKE PLJUČNE BOLEZNI

Posamičen test ali preiskava, ki bi enoznačno pokazala, da je vnetje oz. fibrozo povzročilo zdravljenje z zdravilom, ne obstaja. Obstajajo diagnostični algoritmi glede vrstnega reda in vrste preiskav, ki nato z določeno verjetnostjo potrdijo sum na neželen učinek zdravila, če je ustrezna tudi časovnica pojava zapleta v odnosu do zdravljenja. Diagnozo pa potrdi predvsem izboljšanje stanja po prekinitvi zdravljenja z osumljenim zdravilom (2).

V postopku diagnosticiranja je ob anamnezi in avskultatornem izvidu, ki ustrezata intersticijski patologiji, najprej treba opraviti rentgensko slikanje pljuč in slikanje prsnega koša z računalniško tomografijo visoke ločljivosti. Opredelitev vzročnosti zdravila pri povzročitvi sprememb intersticija je zelo zapleten večdisciplinarni diagnostični postopek, ki ga izvajajo v specialističnih pulmoloških ustanovah. Sodelovati mo-

Preglednica 1: Stopnje prizadetosti pljuč, povzročene z zdravili, glede na Skupna terminološka merila za neželene dogodke (10).

Table 1: *Interstitial lung injury grading based on Common terminology criteria for adverse events (10).*

Stopnja oz. gradus	Opis
1	asimptomatska prizadetost, vidna na slikovnih preiskavah
2	simptomatska prizadetost, a ne okrne vsakodnevne dejavnosti
3	resna prizadetost, terja zdravljenje s kisikom ali pomembno okrne delovanje
4	prizadetost terja mehansko predihavanje
5	posledica prizadetosti je smrt

rajo pulmolog, radiolog, revmatolog, imunolog in patolog, vsi z izkušnjami in usmerjenim delovanjem na tem področju (2). Zahtevnost postopka poveča dejstvo, da se pogosto ugotavlja prispevek zdravila, npr. metotreksata, pri zdravljenju bolezni, ki tudi sama povzroča pljučno prizadetost, kot je npr. revmatoidni artritis. Lahko se tudi zgodi, da se bolezen zdravi z dvema zdraviloma, ki sta možna povzročitelja prizadetosti pljuč, npr. metotreksat in infliksimab. Prizadetost pljuč lahko povzročijo tudi učinkovine, aplicirane lokalno, npr. v oko, kožo, sečni mehur, nožnico. Neželeni učinek se lahko pojavi tudi po prenehanju zdravljenja, zato je za uspešno pridobivanje zgodovine zdravljenja z zdravili pomembno poznati najpogostejše povzročitelje prizadetosti pljuč med zdravilnimi učinkovinami (4).

Pri izključevanju bolezenskih in infektivnih vzrokov za spremembe v intersticiju se poslužujemo tudi biokemijskih (merjenje aktivnosti laktatne dehidrogenaze, C-reaktivnega proteina, prokalcitonina), mikrobioloških, imuno-seroloških in citoloških preiskav. Specifični diagnostični postopki od manj proti bolj invazivnim so: bronhoskopija z biokemijsko, mikrobiološko in citološko analizo bronhoalveolarnega izpirka, bronhoskopija s transbronhialno biopsijo in histološko analizo, torakoskopska biopsija, najbolj invazivna in redko uporabljana pa je kirurška pljučna biopsija. Vrsta, število in razmerje med imunskimi celicami v izpirkih in histoloških vzorcih nakazujejo na možni mehanizem prizadetosti pljuč. Pri prizadetosti pljuč zaradi zdravil v fazi aktivnega vnetja pogosto pričakujemo povečan delež limfocitov, v primeru eozinofilnih mehanizmov prizadetosti pa slednje. V diagnostičnem postopku se izvajata tudi spirometrija in merjenje difuzijske kapacitete pljuč ter ocena srčne funkcije z namenom izključitve okvare srca, ki bi povzročala dispnejo in druge znake bolezni. Postavitev prave diagnoze je pomembna tako zaradi specifik zdravljenja, a tudi z namenom odstranitve morebitne izpostavljenosti, bodisi zdravilom ali drugim snovem (2).

6 PRIMERI ZDRAVILNIH UČINKOVIN IN POSEBNOSTI PRIZADETOSTI PLJUČ, POVZROČENE Z ZDRAVILI

6.1 AMJODARON

Prizadetost pljuč zaradi amjodaronu je že zelo dobro opredeljena in znana (15). Pojavnost je ocenjena od 1 do 20 %, zato ta neželeni učinek ob spremljanju bolnika akti-

vno iščemo in zavzeto izključujemo v primerih, ko se med zdravljenjem pojavijo simptomi, ki bi lahko kazali na bolezensko dogajanje v pljučih (16). V nekaterih primerih je prizadetost pljuč tako značilna, da so diagnozo poimenovali amjodaronska pljuča (angl. *amiodarone lung*) (2, 15). Tveganje za pojav neželenega učinka je verjetno odvisno od odmerka, predvsem kumulativnega. Ne glede na to se lahko pljučna toksičnost pojavi tudi ob uporabi majhnih odmerkov (10).

Prezentacije prizadetosti pljuč z amjodaronom so sicer raznolike. Občasno se pojavlja akutna prizadetost pljučnega intersticija, ki se lahko zgodi že po nekaj dneh zdravljenja. V primeru pojava akutnega sindroma dihalne stiske poročajo o smrtnosti v 50 % primerov (3).

Subakutne in kronične oblike prizadetosti pljuč z amjodaronom se lahko pojavijo po več letih uporabe, lahko celo po več kot desetletju. Mediana časa do pojava tovrstne toksičnosti je 6–12 mesecev (15). V analizi bolnikov, ki so potrebovali hospitalizacijo zaradi z amjodaronom povzročene prizadetosti pljuč so ugotovili 37 % smrtnost. Bolniki so povprečno okrevali 36 mesecev, pri 66 % pa se je razvila pljučna fibroza (10).

Amjodaron je s stališča toksičnosti še posebej problematičen, saj se kopiči v maščobnem tkivu in tkivnih makrofagih, njegov razpolovni čas je do 55 dni. Navedeno pomeni, da je zdravljenje pljučne toksičnosti te učinkovine še posebej dolgotrajno (3).

6.2 ANTIBIOTIKI

Nitrofurantoin je najpogostejši povzročitelj prizadetosti pljučnega intersticija med antibiotiki. Zelo pogosto je prezentacija akutna in se pojavi po 1–2 tednih zdravljenja. Pogostost je ocenjena na okrog 3 %, smrtnost pa na 1,34 % (10). Kronična prizadetost intersticija se pojavi po vsaj mesecu dni zdravljenja. Domnevajo, da je akuten pojav intersticijske prizadetosti posledica preobčutljivostne imunske reakcije, kronična reakcija pa posledica citotoksičnih imunskih mehanizmov in neposredne toksičnosti. Akutna reakcija se kaže z dispnejo, kašljem in povišano telesno temperaturo, pogosto so v krvi povišani eozinofili. Ob prekinitvi zdravljenja se klinična slika v velikem deležu izboljša, lahko tudi brez zdravljenja. Potek bolezni je večinoma ugoden, so pa tudi poročila o smrtih. Ponovna uporaba zdravila je strogo kontraindicirana, saj se bolezen zagotovo ponovi (4).

O prizadetosti pljuč poročajo tudi ob uporabi daptomicina, a so zaradi redke uporabe tega zdravila podatki nezanesljivi. V majhni retrospektivni raziskavi so intersticijsko prizadetost ugotovili v približno 3 % primerov (10).

6.3 ZAVIRALCI DEJAVNIKA TUMORSKE NEKROZE ALFA

Ta skupina zdravil, ki se uporablja predvsem v revmatologiji (infliksimab, adalimumab, etanercept, golimumab), je pogosto omenjena med povzročitelji prizadetosti pljuč, vzročnost za to skupino zdravil pa ni trdno dokazana (10, 15).

6.4 CITOSTATIKI

Bleomicin sodi med zdravilne učinkovine, ki najpogosteje povzročajo hudo prizadetost pljučnega intersticija. Pogostost ocenjujejo na 6,8–20 %, smrtnost je lahko do 48 %. Toksičnost se lahko pojavi kadar koli, v primeru uporabe velikih odmerkov so v eni raziskavi poročali o mediani časa do pojava 4,2 mesece. Veliki odmerki so nasploh povezani z večjim tveganjem za pljučno toksičnost. V bazah podatkov s poročili o pljučni prizadetosti zaradi zdravil se med citostatiki pogosteje pojavljata še gemcitabin s pojavnostjo prizadetosti pljuč 0–22 % in irinotekan s pojavnostjo 0,74 % (10).

6.5 KLASIČNI ANTIREVMATIKI, IMUNOMODULATORJI

Metotreksat je med temi učinkovinami najpogosteje omenjen kot vzrok intersticijske pljučne prizadetosti s pogostostjo 0,06–15 %. V sistematičnem pregledu literature s tega področja omenjajo, da so te ocene najverjetneje precejšene, saj je v novejših poročilih pogostost omembe metotreksata kot povzročitelja bistveno manjša. Verjetnost za pojav pljučne prizadetosti pri metotreksatu najverjetneje ni povezana z odmerkom, pojavi pa se lahko kadar koli. Poročajo tudi o pojavu neželenega učinka po ukinitvi zdravljenja z metotreksatom. Po predhodni epizodi pljučne toksičnosti so pri poskusu ponovne uvedbe zdravila ugotovili, da se ta ponovi pri približno 30 % bolnikov, smrtnost pa je lahko do 30 % (10).

Pri leflunomudu je pogostost pojava pljučne prizadetosti ocenjena na 0–1,2 %. Podobno kot pri metotreksatu najdemo v starejših poročilih veliko večjo pogostost pljučne toksičnosti kot v novejših ali v meta-analizi randomiziranih kliničnih raziskav (10).

6.6 ZAVIRALCI IMUNSKIH NADZORNIH TOČK

Intersticijska prizadetost pljuč, ki se kaže kot pnevmonitis, ni najpogostejši med imunsko pogojenimi neželenimi učinki

ZINT, je pa med pogostejšimi razlogi za hospitalizacijo in smrt zaradi zapletov zdravljenja s temi zdravili. Pojavlja se pri 2,5–5 % bolnikov, zdravljenih z eno učinkovino in pri 7–10 % bolnikov, zdravljenih s kombinacijami ZINT (14, 17). Poročilo o pojavnosti pnevmonitisa pri bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč iz redne klinične prakse, ki so se na Kliniki Golnik zdravili z ZINT v monoterapiji, kaže pogostost 8 % za pnevmonitis vseh stopenj in 2 % za stopnje 3 ali več (18, 19).

Vezava na molekule, ki moduirajo imunsko toleranco, je glavni mehanizem delovanja ZINT, pa tudi imunsko pogojenih neželenih učinkov teh zdravil. Infiltracija pljučnega tkiva z vneticami in sproščanje citokinov sprožijo vnetje tkiva. Neželeni učinki se lahko pojavijo kadar koli, so pa najpogostejši med 6. in 12. tednom zdravljenja. Bolj dovzetni so ljudje z znanimi pljučnimi boleznimi, pomembno višja je incidenca pri raku pljuč v primerjavi z drugimi raki. Bolniki najpogosteje navajajo nespecifične simptome, kot so kašelj in dispneja ob naporu. Spremlja jih lahko splošna oslabelelost in nizko povišana telesna temperatura, v hudih primerih pa tudi hipoksemija. Ob pojavu pnevmonitisa stopnje 3 ali 4 se zdravljenje z ZINT ukine. Za začetno zdravljenje se uporablja sistemske glukokortikoide, pri težjih oblikah pnevmonitisa se pogosto zgodi, da to ni dovolj, tedaj uporabljamo tudi druge imunosupresive, npr. infliksimab, mikofenolno kislino, imunoglobuline (20). Zdravljenje je dolgotrajno in traja več tednov, odmerke sistemskih glukokortikoidov zaradi tveganja za ponovno aktivacijo vnetja ob tem zmanjšujemo postopno (21).

6.7 ZAVIRALCI RECEPTORJA ZA ENDOTELNI RASTNI DEJAVNIK

Pri uporabi majhnih molekul, ki so zaviralci EGFR (erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib) poročajo o pogostosti pljučne prizadetosti 0,9–5,9 % (10). Zaviralci EGFR, ki so monoklonska protitelesa (panitumumab, cetuksimab ...), povzročajo prizadetost pljučnega intersticija v 1,2–1,3 % (10). Zaradi zelo velike razlike v pogostosti pojava pljučne toksičnosti med japonskimi oz. azijskimi poročili in poročili z drugih delov sveta, ki ostaja nepojasnjena, obstajajo dvomi o resnični vzročni povezanosti oz. o pogostosti tovrstne toksičnosti (15).

6.8 ZAVIRALCI MEHANISTIČNE TARČE RAPAMICINA

Sirolimus, temsirolimus in everolimus so med pogosto omenjenimi povzročitelji prizadetosti pljučnega intersticija.

Najtrdnejši dokazi so za povzročanje pnevmonitisa, pogostost neželenih učinkov pa je verjetno večja pri everolimusu. Te učinkovine se uporabljajo kot protitumorne učinkovine in imunosupresivi za različne indikacije, od transplantacij do kroničnih imunsko pogojenih bolezni. Do 23 % pogostost so poročali pri uporabi v onkološkem zdravljenju (22). Poročila so z vsega sveta. Vzročnost je zelo verjetna, saj so tovrstne neželene učinke ugotovili tudi v randomiziranih kliničnih raziskavah. Asimptomatska prizadetost pljuč je približno trikrat pogostejša od izražene bolezni (10).

6.9 STATINI

Zaradi pogostosti uporabe statinov je vprašanje, ali ta skupina zdravil lahko povzroča prizadetost pljučnega intersticija, zelo pomembno. Vzročna povezava uporabe statinov s prizadetostjo pljuč ni dobro razjasnjena, prepričljiva poročila o posameznih primerih obstajajo, epidemioloških dokazov pa ni (15). Izstopajo številke iz ene od kohortnih raziskav, kjer so sicer ugotavljali gensko pogojenost za prizadetost pljučnega intersticija. V tej raziskavi poročajo, da je v vzorcu bolnikov z intersticijsko prizadetostjo pljuč 63 % bolnikov prejelo statin, pri čemer ne smemo interpretirati, da je bil slednji vzrok za ugotovljeno pljučno toksičnost (23). V nekaterih analizah baze podatkov poročil o neželenih učinkih zdravil Ameriškega vladnega urada za zdravila in prehrano so ugotovili povezavo, v metodološko ustrežnejši kohortni raziskavi pri novih uporabnikih med pljučnimi bolniki (identificiranimi z uporabo pulmoloških zdravil) pa te povezave niso ugotovili (4). V tem trenutku lahko zaključimo, da statini z veliko verjetnostjo niso pogosti povzročitelji intersticijske prizadetosti pljuč.

7 SINDROM PREOBČUTLJIVOSTI NA ZDRAVILA Z EOZINOFILJO IN SISTEMSKIMI SIMPTOMI

Sindrom preobčutljivosti na zdravila z eozinofilijo (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) strogo gledano ni klasična intersticijska prizadetost pljuč, lahko pa povzroča infiltrate v pljučih in plevralni izliv, ki sta sicer v manjšini primerov lahko klinično pomembna in razlog za hospitalizacijo ali celo smrt. Gre za idiosinkratično reakcijo na zdravila, ki se kaže z obseženim izpuščajem na koži in sluznicah, lahko tudi z oteklimo obraza, povečanimi bezgavkami, eozinofilijo v periferni krvi, hepatitisom in ne-

fritisom. Kot sprožilce sindroma so identificirali več deset zdravil, npr. karbamazepin in druge aromatske antiepileptike (lamotrigin, fenitoin idr.), alopurinol, nesteroidne antirevmatike, sulfonamidne antibiotike, dapson, antidepresive. Sindrom domnevno sprožajo virusne okužbe, npr. s humanim herpes virusom v kombinaciji z določenimi aleli HLA (4).

8 ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI POVZROČENE PRIZADETOSTI PLJUČNEGA INTERSTICIJA

Prvi ukrep je prekinitev zdravljenja z osumljenim zdravilom, včasih tudi kot poskus oz. potrditev suma na neželen učinek. Specifična je situacija pri zaviralcih mehanistične tarče rapamicina, kjer je lahko dopustno nadaljevanje zdravljenja z zmanjšanim odmerkom, če se klinična slika izboljša. V večini primerov je ponoven poskus zdravljenja z osumljeno učinkovino kontraindiciran. Izogibati se je treba tudi uporabi znanim učinkovinom s podobno toksičnostjo, če je možno (4).

Ob dihalni odpovedi je nujno zdravljenje s kisikom. Učinkovina izbora za umiritev vnetja je sistemski glukokortikoid, v Sloveniji najpogosteje metilprednizolon. Zdravljenje je dolgotrajno, še posebej pri zdravljenju prizadetosti pljuč z amiodaronom. Namen zdravljenja vnetja je zmanjšanje tveganja za razvoj fibroze (2, 3).

Dolgotrajno zdravljenje s sistemskimi glukokortikoidi terja tudi podporno zdravljenje za preprečevanje ali zdravljenje neželenih učinkov le-teh. Za preprečevanje osteoporoze je treba dodajati večje odmerke holekalciferola (2000 enot/dan) ter bisfosfonate ali druge anti-resorptivne kosti, ki pridejo v poštev, če je kostna gostota že znižana oz. pri zelo velikem tveganju za zlom. Kalcij dodajamo v primeru nezadostnega vnosa s hrano (1 g kalcijevega karbonata na dan s hrano). Za vzdrževanje kostne gostote je pomemben še povečan vnos beljakovin (1 g/kg telesne mase) (24). Ob zdravljenju z visokimi odmerki glukokortikoidov, kar je opredeljeno kot ≥ 16 mg metilprednizolona na dan, dlje od 4 tednov je treba uvesti preventivno zdravljenje s trimetoprimom s sulfametoksazolom za preprečevanje pljučnice, povzročene z oportunistično glivo *Pneumocystis jirovecii* (25). Kljub podpornemu zdravljenju so zapleti zdravljenja s sistemskimi glukokortikoidi pogosti in opredeljeni (26).

Za zdravljenje progresivnih oblik pljučne fibroze ne glede na mehanizem nastanka je registrirana učinkovina nintedanib v zdravilu Ofev®. Zdravljenje upočasnjuje napredova-



nje pljučne fibroze, kar se kaže z upočasnjenim upadom forsirane vitalne kapacitete in z zmanjšanjem pogostosti akutnih poslabšanj bolezni. Zdravljenje v Sloveniji indicirajo in spremljajo specialisti s Klinike Golnik, saj je vodenje bolnikov zahtevno zaradi njihove krhkosti in težav s prenašanjem zdravila. Med neželenimi učinki so najpogostejši gastrointestinalni – driska, slabost in izguba apetita, kar vodi v hujšanje in oslabelost. Pogosto je še povišanje aktivnosti jetrnih encimov, ki se sicer zelo redko izrazi z okvaro jeter (27).

9 SKLEP

Prizadetost pljučnega intersticija, povzročena z zdravili, spada med redke neželene učinke. Presentacija je raznolika, od asimptomatskih oblik vse do smrti. Pomembno je zgodnje prepoznavanje, saj je vnetje v zgodnjih fazah odzivno na zdravljenje z glukokortikoidi. Hkrati so simptomi zelo nespecifični, pogosto posnemajo okužbo pljuč, diagnosticiranje pa je zahtevno. V zadnjih letih lahko zdravimo tudi bolezen v fazi progresivne fibroze pljuč.

10 LITERATURA

- Özkan M, Dweik RA, Ahmad M. Drug-induced lung disease. *Cleve Clin J Med.* 2001;68(9):782–95.
- Osolinik K, Mušič E, Požek I, Kern I. Bolezni pljučnega intersticija. In: Košnik M, Štajer D, Jug B, Kocjan T, Koželj M, editors. *Interna medicina.* 6. izdaja. 2022. p. 461–78.
- Hanaoka M, Nakamura H, Aoshiba K. Drug-Induced Lung Injury [Internet]. 2018. Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-981-10-4466-3>
- Spagnolo P, Bonniaud P, Rossi G, Sverzellati N, Cottin V. Drug-induced interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2022;60(4).
- Waterworth C. Drug-Induced Lung Diseases. *Crit Care.* 2000;4:8–10.
- Moey MYY, Gougis P, Goldschmidt V, Johnson DB, Lebrun-Vignes B, Lebrun-Vignes B, et al. Increased reporting of fatal pneumonitis associated with immune checkpoint inhibitors: A WHO pharmacovigilance database analysis. *Eur Respir J.* 2020;55(6).
- Galvani V, Maver S, Soldatović G, Kramar I. Prvi primer s transfuzijo povezane akutne poškodbe pljuč (TRALI) v Sloveniji. *Zdrav Vestn.* 2008;77:323–9.
- Tiu BC, Zubiri L, Iheke J, Pahalyants V, Theodosakis N, Ugwu-Dike P, et al. Real-world incidence and impact of pneumonitis in patients with lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors: A multi-institutional cohort study. *J Immunother Cancer.* 2022;10(6):1–12.
- Sørup S, Darvalics B, Russo L, Oksen D, Lamy FX, Verpillat P, et al. High-dose corticosteroid use and risk of hospitalization for infection in patients treated with immune checkpoint inhibitors—A nationwide register-based cohort study. *Cancer Med.* 2021;10(14):4957–63.
- Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, Oldroyd A, Johns C, Hayton C, et al. Drug-induced interstitial lung disease: A systematic review. *J Clin Med.* 2018;7(10):1–30.
- Puppo F, Carbone RG. Interstitial Lung Disease Epidemiology in the Past Three Decades: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2024;13(23).
- Suissa S, Hudson M, Ernst P. Leflunomide use and the risk of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(5):1435–9.
- Jo T, Michihata N, Yamana H, Morita K, Ishimaru M, Yamauchi Y, et al. Risk of drug-induced interstitial lung disease in hospitalised patients: A nested case-control study. *Thorax.* 2021;76(12):1193–9.
- Lavalle S, Masiello E, Valerio M, Aliprandi A, Scandurra G, Gebbia V, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy-related pneumonitis: How, when and why to diagnose and manage (Review). *Exp Ther Med.* 2024;28(4):1–9.
- Baza podatkov Pneumotox [Internet]. Available from: www.pneumotox.com
- Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli G, Olshansky B, Singh B. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. *Arch Intern Med.* 2000;160(12):1741–8.
- Boc M, Ocvirk J, Reberšek M, Mesti T, editors. *Izbrane teme iz internistične onkologije za zdravnike družinske medicine.* In 2022.
- Završnik Puhar S. Opis neželenih učinkov zaviralcev imunskih nadzornih točk pri zdravljenju bolnikov z na napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom na Kliniki Golnik. Magistrska naloga, Fak za Farm Univerze v Ljubljani. 2024;
- Pelicon V, Cufer T, Knez L. Real-world outcomes of immunotherapy with or without chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Front Oncol.* 2023;13(June):1–11.
- Daetwyler E, Wallrabenstein T, König D, Cappelli LC, Naidoo J, Zippelius A, et al. Corticosteroid-resistant immune-related adverse events: A systematic review. *J Immunother Cancer.* 2024;12(1):1–14.
- Osrajnik I. Imunsko pogojeni pnevmonitis: diagnostika in zdravljenje. In: Fokter Dovnik N, editor. *Obravnava pogostih neželenih sopojavov imunoterapije pri zdravljenju raka.* Univezitetni klinični center Maribor; 2023.
- Atkinson BJ, Cauley DH, Ng C, Millikan RE, Xiao L, Corn P, et al. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor-associated non-infectious pneumonitis in patients with renal cell cancer: Predictors, management, and outcomes. *BJU Int.* 2014;113(3):376–82.
- Drent M, Wijnen PA, Jessurun NT, Harmsze AM, Bekers O, Bast A. Drug-Gene Risk Stratification in Patients with Suspected Drug-Induced Interstitial Lung Disease. *Drug Saf [Internet].* 2024;47(4):355–63. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40264-024-01400-0>
- Kocjan T, Sever MJ, Preželj J. Strokovna stališča Združenja endokrinologov Slovenije o obravnavi glukokortikoidne osteoporoze. *Zdr Vestn.* 2018;87(9–10):453–60.
- Rhoads S, Maloney J, Mantha A, Van Hook R. Pneumocystis jirovecii Pneumonia in HIV-Negative, Non-transplant Patients:

- Epidemiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, Treatment, and Prevention. Curr Fungal Infect Reports. 2024;18(2):125–35.*
26. Price DB, Trudo F, Voorham J, Xu X, Kerkhof M, Jie JLZ, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: Long-term observational study. *J Asthma Allergy. 2018;11:193–204.*
27. Osolnik K. Obravnava progresivne pljučne fibroze v multidisciplinarnem timu. In: *Golniški simpozij 2022. GOLNIŠKI simpozij (2022 ; Golnik) Golniški simpozij 2022 [Elektronski vir] : zbornik prispevkov : Bled, 27.- 29. oktober 2022 / [urednik zbornika Kristina Zihert]. - Golnik : Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, 2022 ISBN; 2022. p. 41–5.*

