



Drug-induced lung disease

Pavel Dostál

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny

Lékařská fakulta v Hradci králové, Fakultní nemocnice

Hradec Králové

Témata

- Výskyt
- Mechanismy DILD
- Formy manifestace DILD
- Diagnostika
- Vybraná farmaka
 - Amiodaron
 - Propofol

Výskyt

- Narůstající počet léků s plicní toxicitou
- Výskyt vedlejších účinků u cca 5% léčených nemocných
- DILD až u 10% nemocných léčených chemoterapií
- Přesný výskyt není znám
- DILD způsobuje 2.5-3% intersticiálních plicních procesů

Selected drugs known to adversely affect the lungs

Anticonvulsant, antipsychotic, antidepressant

Carbamazepine
Chlordiazepoxide
Fluoxetine
Phenothiazines
Phenytoin
Trazodone
Tricyclics

Anti-inflammatory

Aspirin
Gold
Methotrexate
Penicillamine

Antimetabolic

Azathioprine
Cytarabine
Fludarabine
Gemcitabine
6-Mercaptopurine
Methotrexate

Antimicrobial

Amphotericin B
Ethambutol
Isoniazid
Minocycline
Nitrofurantoin
Para-aminosalicylic acid
Streptomycin
Sulfasalazine
Sulfonamides
Tetracycline

Biologic response modifiers

Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
Interferon
Interleukin-2
Tumor necrosis factor

Cardiovascular

Amiodarone
Angiotensin-converting enzyme inhibitors
Anticoagulants
Beta-blockers
Dipyridamole
Flecainide
Hydralazine
Hydrochlorothiazide
Protamine
Tocainide

Chemotherapeutic and immunosuppressive

Bleomycin
Busulfan
Chlorambucil
Cyclophosphamide
Cyclosporin A
Etoposide
Hormonal agents
Bicalutamide
Nilutamide
Tamoxifen
Melphalan
Mitomycin-C
Nitrosoureas
Procarbazine
Vinca alkaloids (with mitomycin)

Contrast media and intravenous substances

Blood
Ethanolamine oleate
Ethiodized oil
Talc

Illicit drugs

Cocaine
Heroin
Methadone
Methylphenidate
Narcotic and sedative drugs

Miscellaneous agents

Appetite suppressants (dexfenfluramine, fenfluramine, phentermine)
Beta mimetics (terbutaline, ritodrine)
Bromocriptine
Dantrolene
L-tryptophan
Methysergide
Mineral oil
Propylthiouracil
Radiation
Silicone
Timolol (ophthalmic)
Tocolytic agents

REVIEW

METIN ÖZKAN, MD

Department of Pulmonary and Critical
Care Medicine, Cleveland Clinic

RAED A. DWEIK, MD

Department of Pulmonary and Critical
Care Medicine, Cleveland Clinic

MUZAFFAR AHMAD, MD

Department of Pulmonary and Critical
Care Medicine, Chairman, Division of
Medicine, Cleveland Clinic

CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE

VOLUME 68 • NUMBER 9

SEPTEMBER 2001

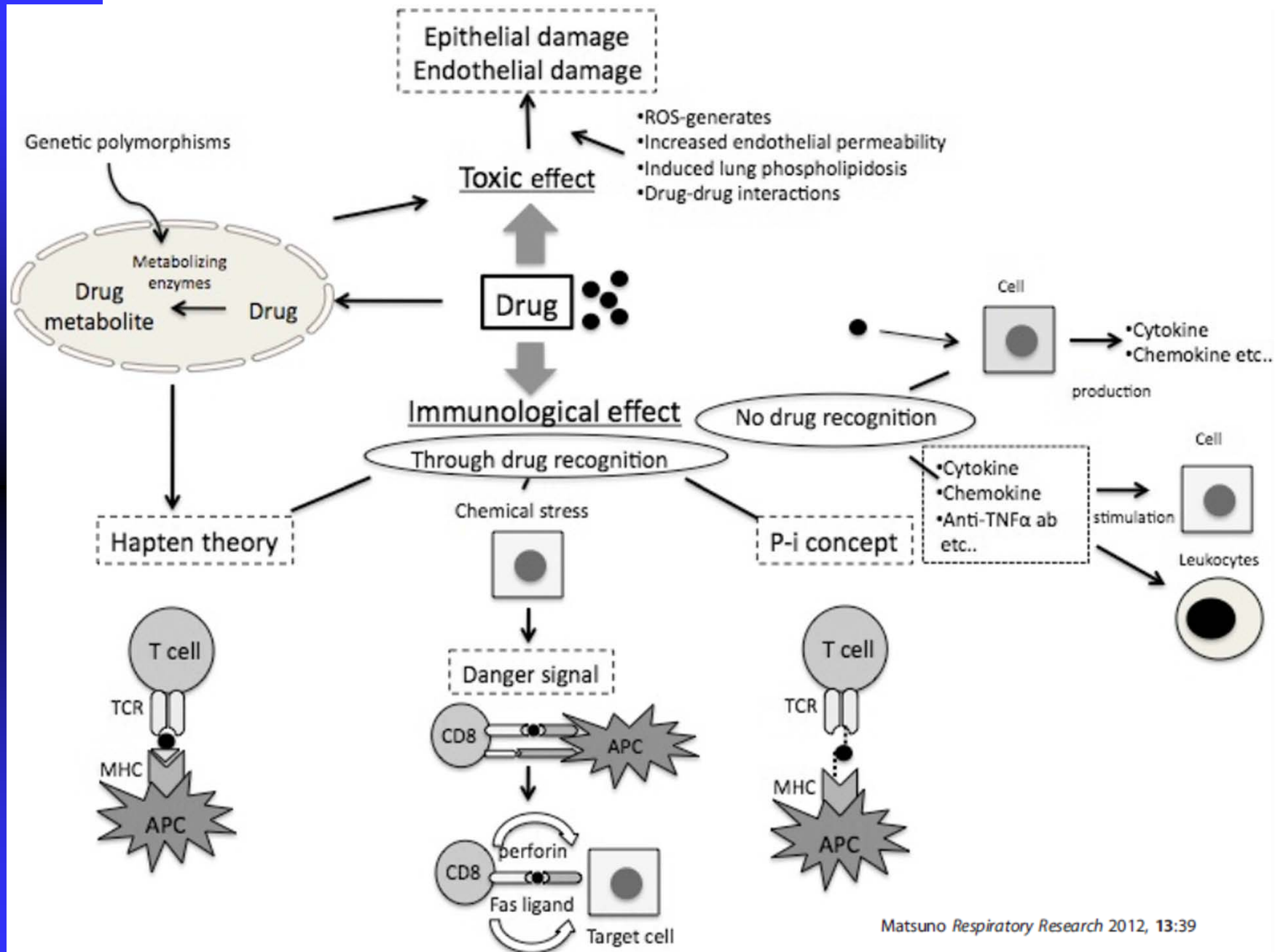
Drug-induced lung disease

890 farmak

Mechanismy DILD

- Cytotoxické plicní poškození
 - Dlouhodobé podávání
 - Farmak s vysokou plicní toxicitou
 - Pomalá reverze projevů plicní toxicity

- Poškození plic imunologickými mechanismy
 - Kdykoliv v průběhu podávání, i velmi časně
 - Rychlý ústup symptomů
 - Potenciál pro antiinflamatorní postupy



Manifestace DILD

Syndromes of drug-induced pulmonary disease

Asthma

Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia

Hypersensitivity infiltrate

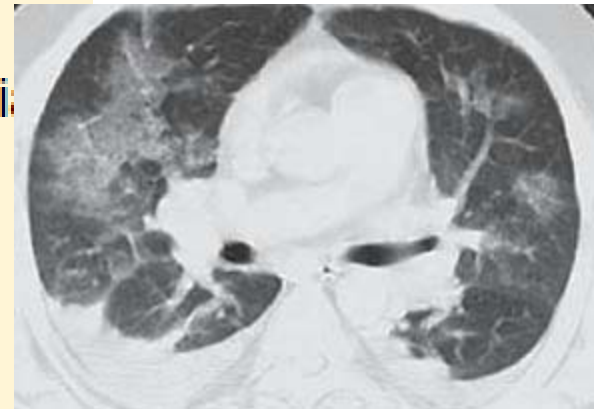
Interstitial pneumonitis or fibrosis

Noncardiogenic pulmonary edema

Pleural effusions

Pulmonary infiltrates with eosinophilia

Pulmonary vascular disease



The Drug-Induced Respiratory Disease Website

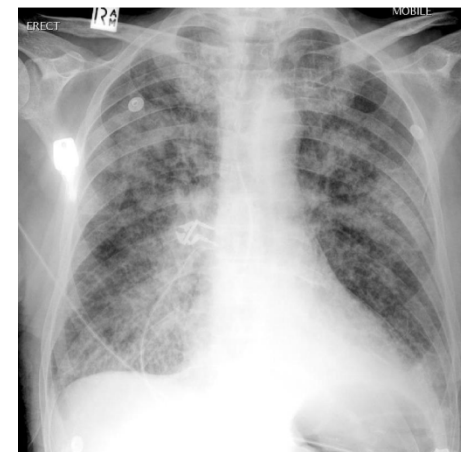
Philippe Camus 2012- v2

Pascal Foucher - Philippe Camus 1997- v1

Department of Pulmonary Medicine and Intensive Care University Hospital Dijon France

Contribution: Ph Bonniaud, N Baudouin, A Fanton, C Camus, N Favrolt, M Guerriaud, L Jacquet

- Parenchymové plicní postižení
- Plicní edém – ARDS
- Plicní krvácení
- Postižení dýchacích cest
- Postižení perikardu nebo pleurální dutiny
- Plicní vaskulopatie
- Postižení mediastina
- Postižení centrálních dýchacích cest
- Postižení nervosvalového systému
- Postižení v rámci systémových syndromů
- Postižení v důsledku hemorhagické alterace a další



20 kategorií

Klinické příznaky

- Nespecifické klinické příznaky
 - Kašel, teplota, horečka, dyspnoe
 - Pleuritické bolesti
- Symptomy vedoucí k suspekci na DILD
 - Nespecifické symptomy + odpovídající obraz na zobrazovacích metod
 - Plus
 - Absence srdečního selhávání, infekce, malignity
 - Nebo
 - Zlepšení stavu po vysazení léku



Zobrazovací metody - HRCT



- Základní a nejlépe hodnocená metoda používaná u při podezření na DILD
- Význam především diferenciálně diagnostický
- Pozitivní nález možný i u nemocných s negativním RTG nálezem
- Pouze 45% přesnost v predikci specifického histologického typu DILD
- F-FDG-PET (fluorodeoxyglucose) má ještě vyšší senzitivitu v časných fázích DILD

Bronchoalveolární laváž



- Klíčová v diagnostice BAL
- Vyloučení infekce
- Normální nález obvykle svědčí proti DILD
- Typicky nález lymfocytární alveolitidy, méně často eozinofilní nebo neutrofilní alveolitida, alteranativně smíšené nálezy
- Interpretace – www.pneumotox.com

[BROWSE](#)[NEWS](#)[ABOUT](#)[CONTACT](#)

The Drug-Induced Respiratory Disease Website

Philippe Camus 2012- v2

Pascal Foucher - Philippe Camus 1997- v1

Department of Pulmonary Medicine and Intensive Care University Hospital Dijon France

Contribution: Ph Bonniaud, N Baudouin, A Fanton, C Camus, N Favrolt, M Guerriaud, L Jacquet

[BROWSE BY »](#)[DRUGS](#)[PATTERNS](#)**I.c**

Pulmonary infiltrates and eosinophilia (PIE)

(Fr: PnP à éosinophiles). See also under Ie: 'Acute eosinophilic pneumonia' Ie. DI PIE may manifest with fever, dyspnea and wheezes. Eosinophilia can be present in blood, BAL and/or tissue (see under XV). Blood and BAL eosinophilia may suffice to secure the diagnosis without recourse to the lung biopsy. Imaging is similar to PIE of other causes. PIE can be part of the DRESS syndrome, a systemic illness with a cutaneous rash, hematologic abnormalities and deep-seated organ involvement (See under Xa). A few drugs may cause PIE and eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (EGPA) formerly known as the Churg-Strauss syndrome) (See under Xh)

Last update : 29/12/2013

**SEARCH**[Advanced search](#)

Causative drugs

157

Aminoglutethimide

I.c**III.a**

Amiodarone

I.a**I.b****I.c****I.d****I.f****I.g****I.h****I.k****II****I.r****I.s****I.u****I.w****I.z****II.b****II.I****III.a****III.c****IV.a****IV.d****IV.r****V.a****V.c****V.d****VIII.a****IX.d****X.d****X.f****XI.c****XI.f****XII.a****XII.c****XII.n****XV.a****XV.b****XV.c**

Histologické nálezy

- Rada histopatologických nálezu
 - DAD, CIP, NSIP, UIP, OP, EP a další
- U některých látek pouze 1 typ plicní odpovědi
 - Nitrofurantoin, metotrexat
- U většiny farmak variabilní typ odpovědi a histopatologického nálezu
 - Amiodaron
 - Bleomycin

– Matsuno Respiratory Research 2012, 13:39

Diagnostika imunologicky zprostředkovaného DILD

- Asociace mezi použitím léku a efektu vysazení léku
- In vitro testy
 - DLST - Drug-induced lymphocyte stimulation test
 - LMT – leukocyte migration test
- In vivo – provokační testy
 - Kontroverzní
 - Akceptovatelné při mírných formách DILD

Farmaka v IP se vztahem k DILD

- Aspirin, NSAID
- Amphotericin, INH, nitrofurantoin
- ACEi, betablokátory, antikoagulancia, amiodarone
- Biologická léčba
- Chemoterapie
- Cefalosporiny, chinolony a další ATB

The Drug-Induced Respiratory Disease Website

Philippe Camus 2012- v2

Pascal Foucher - Philippe Camus 1997- v1

Department of Pulmonary Medicine and Intensive Care University Hospital Dijon France

Contribution: Ph Bonniaud, N Baudouin, A Fanton, C Camus, N Favrolt, M Guerriaud, L Jacquet



BROWSE BY »

DRUGS

PATTERNS

[Ampicillin](#)



No description available.

Last update : 20/01/2012



Patterns

- | | | |
|------|--|---|
| I.c | Pulmonary infiltrates and eosinophilia (PIE) |  |
| I.e | Acute eosinophilic pneumonia (AEP) |  |
| II.b | ARDS |  |
| X.f | Anaphylaxis |  |
| XV.b | Path: Eosinophilic pneumonia (subacute or acute) (see also Ic) |  |

SEARCH

Search by keyword



[Advanced search](#)

SEE ALSO

[Antibiotics](#)



[Beta-lactam antibiotics](#)



▼ NOTE LEGEND



▼ LEGEND PATTERNS



LATEST NEWS

Sun, 19 Jan 2014 13:25:50

Amiodaron

- K projevům toxicity může dojít kdykoliv v průběhu terapie
- Vyšší pravděpodobnost při dávce nad 400 mg/d déle než 2 měsíce nebo nad 200 mg/déle než dva roky\
- Incidence 2% (nižší dávka) a 5-15% při vyšší dávce
- Vyšší riziko při O₂ terapii a/nebo UPV
- Neexistuje „bezpečná“ dávka
 - Wolkove N, Baltzan, M. Amiodarone pulmonary toxicity. Can Respir J 2009;16(2):43-48.

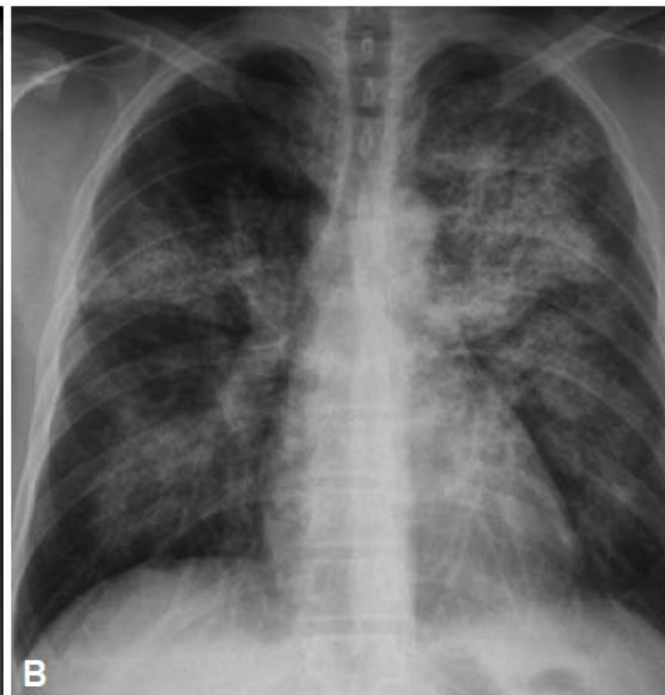
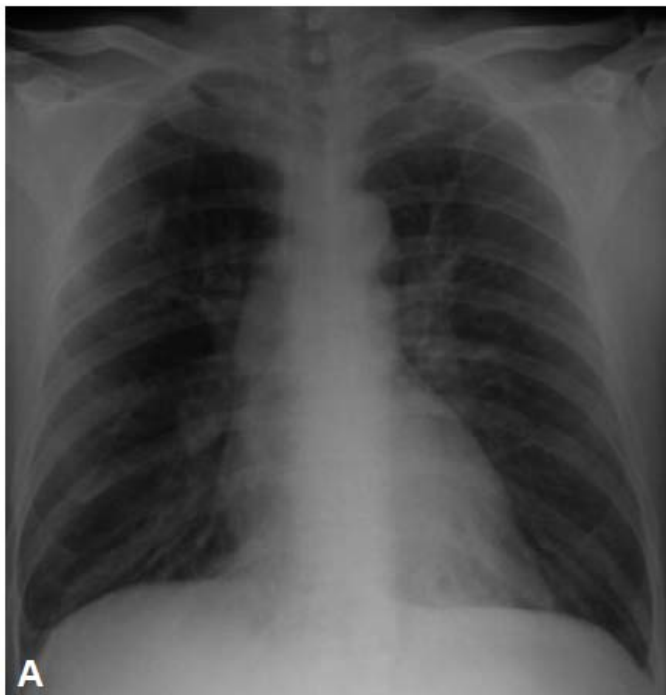
Very Early Onset of Amiodarone-Induced Pulmonary Toxicity

Wonho Lee, MD¹, Dong Rueol Ryu, MD¹, Seon-Sook Han, PhD¹, Sook-Won Ryu, MD²,
Byung Ryul Cho, MD¹, Hyucki Kwon, MD¹, and Bo Ra Kim, MD¹

(Korean Circ J 2013;43:699-701)

¹Departments of Internal Medicine and ²Laboratory Medicine, Kangwon National University Hospital, Chuncheon, Korea

ejection fraction of 35% After 2 days of amiodarone therapy - a total of 1635 mg of amiodarone - low-grade fever developed with mild dyspnea. Pulse oximetry was 88% in oxygen saturation on room air.

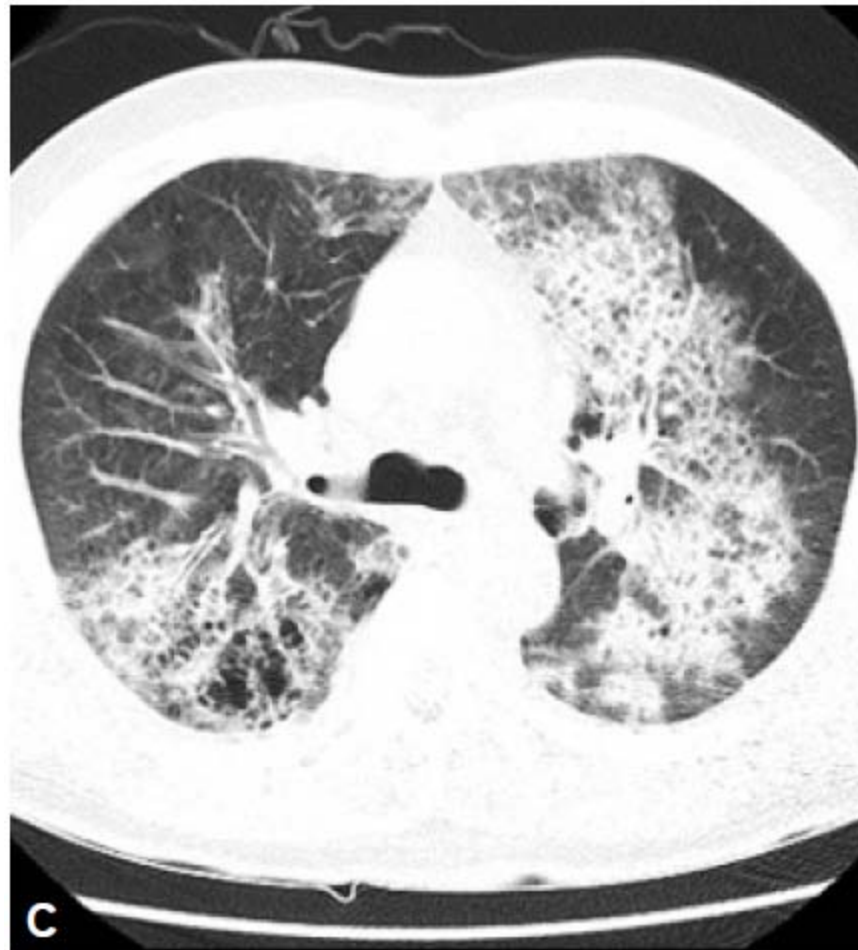


Very Early Onset of Amiodarone-Induced Pulmonary Toxicity

Wonho Lee, MD¹, Dong Rueol Ryu, MD¹, Seon-Sook Han, PhD¹, Sook-Won Ryu, MD²,
Byung Ryul Cho, MD¹, Hyucki Kwon, MD¹, and Bo Ra Kim, MD¹

(Korean Circ J 2013;43:699-701)

¹Departments of Internal Medicine and ²Laboratory Medicine, Kangwon National University Hospital, Chuncheon, Korea



Nejčastější manifestace ALT

- Acute pneumonitis/ILD
- Subacute pneumonitis/ILD
- Pulmonary infiltrates and eosinophilia (PIE)
- Organizing pneumonia (OP/BOOP)
- Acute fibrinous organizing pneumonia (AFOP)
- Pulmonary fibrosis
- Lung nodule or nodules
- Mass or masses
- Relapsing or migrating pneumonitis/pneumonia
- Postoperative ARDS
- Diffuse alveolar hemorrhage
- Bronchospasm, asthma

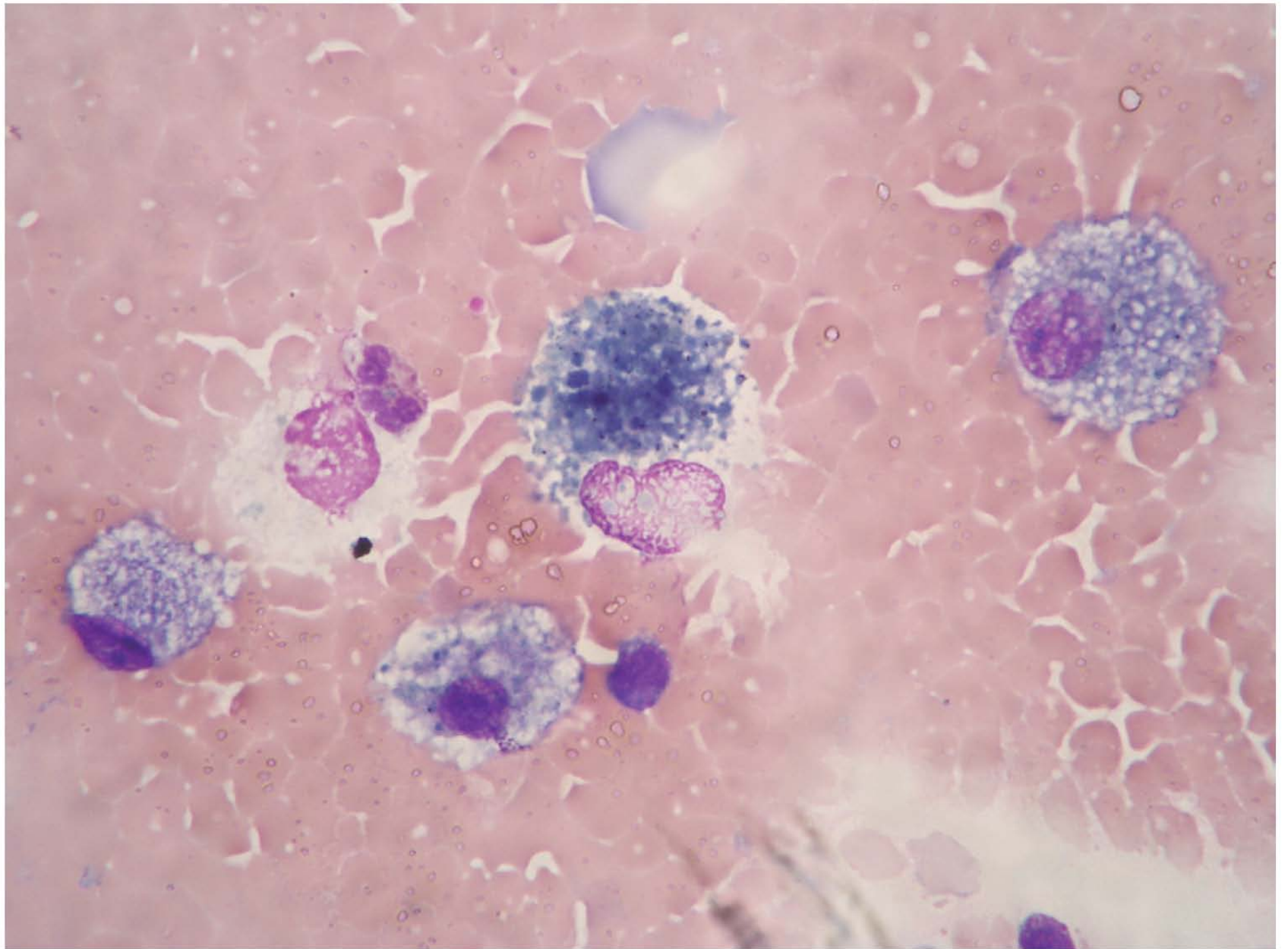
Diagnostika

- RTG/HRCT
- Funkční testy plic (pokles DLCO o 15 a více procent)
- BAL
- Plicní biopsie

- Vliv vysazení je obtížně hodnotitelný (eliminační poločas amiodaronu kolem 45 dní)

High-resolution computed tomography scan findings in amiodarone pulmonary toxicity (APT)

Scan	Findings	Comments
Lung parenchyma	Ground glass opacities	Peripheral location; may be an early finding
	Interstitial, alveolar or mixed infiltrates	Usually bilateral
	High attenuation areas in infiltrates	Due to iodine-rich amiodarone
	Lung nodules or 'masses'	May be single or multiple; often peripheral in location
	Dense bibasal reticular opacities; traction bronchiectasis	Suggests pulmonary fibrosis. May follow acute APT or as a de novo process
Abdomen	High attenuation in liver and spleen	Amiodarone and metabolites in tissue macrophages
Pleura	Pleural thickening	Common
	Pleural effusions	Less common than pleural thickening



(Korean Circ J 2013;43:699-701)

Terapie ALT

- Vysazení amiodaronu
 - Odpověď pomalá, může dojít přechodně k dalšímu zhoršování
- Prednison 40-60 mg/d na 4 až 12 měsíců
 - Riziko relapsu po vysazení, vyšší riziko u obézních

Propofol

- www.pneumotox.com

II.a	Noncardiogenic pulmonary edema (NCPE)
II.b	ARDS
II.f	Hypoxemia, arterial desaturation (Ione)
II.i	Flash (fulminate) pulmonary edema
IV.a	Bronchospasm, asthma
IV.b	Bronchospasm and angioedema
IV.d	Cough
IV.e	Acute, violent coughing
IV.f	Severe or catastrophic bronchospasm
VI.e	Fat, oil, lipid embolism
IX.d	Ventilatory depression
X.f	Anaphylaxis
X.u	Multiple organ dysfunction/failure (MODS/MOF)
X.aa	The propofol infusion syndrome (PRIS)
XI.d	Metabolic (incl. lactic) acidosis
XI.x	Addictive risk
XII.a	Left ventricular dysfunction/failure
XII.m	Cardiac-cardiopulmonary arrest



Propofol

Acta Anaesthesiol Scand. 2008 Aug;52(7):1015-7. doi: 10.1111/j.1399-6576.2008.01674.x. Epub 2008 May 12.

Late-onset pulmonary edema due to propofol.

Inal MT¹, Memis D, Vatan I, Cakir U, Yildiz B.

Author information

Abstract

Pulmonary edema after the administration of propofol has rarely been reported. In this case report, we describe pulmonary edema due to the administration of propofol during a Cesarean section and while in the intensive care unit. The skin tests demonstrated strong positive weal and flare reactions to propofol. The patient was treated successfully with mechanical ventilatory support. This report emphasizes that this fatal complication may be seen with propofol and underlying mechanisms and therapeutic approach are discussed.

PMID: 18477067 [PubMed - indexed for MEDLINE]



Závěry

- Hlavní příčina iatrogenního poškození nemocných
- Různá farmaka mohou vyvolat shodný klinický obraz
- Manifestuje se abnormálním zobrazovacím nálezem a komplexní klinickou symptomatologií
- Je nezbytný vysoký stupeň bdělosti
- Diagnóza je obvykle stanovena „per exclusionem“
- Vysazení léku obvykle vede k ústupu symptomů
- www.pneumotox.com



Děkuji za pozornost.