

İlaçlara Bağlı Akciğer Hastalıklarında Tedavi ve Prognoz

Treatment and Prognosis of Drugs Induced Lung Diseases

Eylem Sercan ÖZGÜR,^a
Ahmet İLVAN^a

^aGöğüs hastalıkları AD,
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Mersin

Yazışma Adresi/Correspondence:
Eylem Sercan ÖZGÜR
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs hastalıkları AD,
Mersin, TÜRKİYE
eylemozgur@yahoo.com

ÖZET İlaçlara bağlı akciğer hastalıklarının (İBAH) temel tedavisi öncelikli olarak sorumlu ilacın kesilmesi ve semptomlara yönelik uygun destek tedavisinden oluşur. İBAH'da klinik tablo ağır ise veya İBAH'dan sorumlu ilacın uzaklaştırılmasına rağmen klinik tablo ilerleme gösteriyorsa sistemik kortikosteroid tedaviye zaman kaybedilmeden başlanmalıdır. Akut olarak ortaya çıkan klinik tablolar genellikle neden olan ilacın kesilmesinden 24-48 saat sonra kaybolmaktadır. Buna karşılık daha sinsi seyirli ve uzun sürede ortaya çıkan İBAH klinik tabloları ise daha uzun zamanda düzelme göstermektedir. Klinisyenler ancak hastanın kullandığı ilacın ve onun neden olabileceği pulmoner reaksiyonların farkında olursa doğru tanıya gidebilir ve hastaları tedavi edebilirler.

Anahtar Kelimeler: Akciğer hasarı; ilaç toksisitesi; ilaç tedavisi

ABSTRACT The treatment of drug-induced lung disease consists of immediately discontinuing the offending drug and appropriately managing the pulmonary symptoms. If the drug-induced lung disease is severe or appears to progress despite discontinuation of the offending drug, treatment of corticosteroids is advisable. Acute episodes of drug-induced pulmonary disease usually disappear 24-48 hours after the drug has been discontinued. However chronic syndromes may take longer to resolve. Clinicians can make a correct diagnosis and treatment only if they are aware of the drugs that have been identified to cause pulmonary disorders.

Key Words: Drug therapy, drug toxicity; lung injury

Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics 2013;6(2):71-4

Günümüzde milyonlarca insan tedavi olmak amacıyla hastalıkları için çok çeşitli ilaç kullanmaktadır. Tedavi etmesi amacıyla alınan ilacın kendisinin hastalık sebebi olacağına bilincine varılmasına 18. yüzyılın sonlarında başlanmış ve günümüze kadar bu bilinç yıllar içinde artış göstermiştir. Günümüzde ilaçlara bağlı akciğer hastalığına (İBAH) yol açan 380'den fazla ilaç olduğu bilinmekle birlikte bu sayının gün geçtikçe artacağı düşünülmektedir.¹⁻⁴

İBAH'ın tanınması klinik, radyolojik ve histopatolojik bulguların nonspesifik olması nedeniyle oldukça zordur. Doğrudan tanı koydurucu hiçbir tanısal test olmayıp, doktorlar ancak hastanın kullandığı ilacın ve onun neden olabileceği pulmoner reaksiyonların farkında olursa tanıya gidebilirler. Tanı konulduktan sonra hastaların dikkatli bir şekilde tedavisi ve takibi gereklidir. Solunum yetmezliğine yol açacak derecede hipoksemi varlığı, pulmoner tromboemboli veya pnömotoraks gibi ciddi komplikasyonların gelişmesi durumunda bu hastalar hastaneye yatırılarak

tedavi edilmelidirler. İlaç kullanımına bağlı meydana gelen interstisyel akciğer hastalıklarında, klinik tablo genellikle daha hafif olup bu hastaların poliklinikten tedavi ve takibi yapılabilir.^{1,2}

İlaçlara bağlı akciğer hastalıklarının temel tedavisi öncelikli olarak sorumlu ilacın kesilmesidir. Ancak bu her zaman yeterli olmayıp hastanın klinik bulgularına göre uygun destek tedavisi yapılması gereklidir. İlaç kullanımına bağlı akut ortaya çıkan klinik tablolar genellikle neden olan ilacın kesilmesinden 24-48 saat sonra kaybolur. Buna karşılık daha sinsi seyreden, uzun sürede ortaya çıkan İBAH'da klinik tablonun gerilemesi de daha uzun zamanda olup tam iyileşme de sağlanamayabilir.^{1,2}

TEDAVİ

NEDEN OLAN İLACIN KESİLMESİ

Genellikle İBAH şüphesi olduğunda kesin kanıtlar beklenmeksizin neden olan sorumlu ajanın hemen kesilmesi gerekir. Bu uygulama en temel tedavi yöntemi olup başka ek bir spesifik tedavi yoktur. Ancak hastadan sorumlu doktorun altta yatan hastalığın tedavisi için de fayda risk oranını iyi tartması, İBAH nedeni olan ilaca alternatif ilaçlar düşünmesi gerekmektedir. Zira kesilen ilaç altta yatan hastalığa karşı yüksek etkinliği olan bir ilaç olabilir.¹⁻⁴

İBAH'a yol açan ilaç nüks riski nedeniyle hastanın yaşamı boyunca bir daha hastaya verilmez. Akut promyelositik lösemi tedavisinde kullanılan all-trans retinoik asitin (ATRA) neden olduğu ATRA sendromu bu kuralın dışında yer almaktadır. ATRA tedavisi sırasında ateş, kilo artışı, respiratuar distres, interstisyel pulmoner infiltrasyon, plevral-perikardiyel efüzyon, hipotansiyon ve akut böbrek yetmezliği gibi ATRA sendromunu düşündürülen bulgular açısından dikkatli olunmalıdır. Sendrom başladığında Dexametazon 2x10 mg IV acil olarak başlanmalı, 4 gün süreyle veya semptomlar gerileyinceye kadar devam edilmelidir.⁵ ATRA'nın kesilmesi konusunda görüş birliği sağlanmamış olmasına rağmen, sendromun akut bulguları varlığında kesilmesi önerilmektedir. Hastanın semptomları düzelmeye başladığında ATRA yeniden başlanmalı, semptomlar kaybolduğunda deksametazon kesilmelidir. Sendromun önlenmesinde profilaktik kortikosteroid tedavisinin yeri yoktur.⁶ ATRA sendromunda ancak şiddetli solunum yetmezliği meydana gelirse ATRA'nın bir daha kullanılmaması gündeme gelmelidir.

Amiadoron gibi yağ dokusunda birikim gösteren ilaçlara bağlı meydana gelen İBAH'da, uzun yarılanma ömrü (Amiadoron için yaklaşık 45 gün) nedeniyle sorumlu ilaç kesilse bile İBAH'da progresyon görülebilmektedir. Semptomatik olan bu hastalarda tedaviye sistemik kortikosteroid (40-60 mg/gün prednizon) eklenmesi ve 2-6 ay gibi uzun bir sürede doz azaltılarak kesilmesi önerilmektedir. Kortikosteroid dozu azaltıldığında progresyon görülmesi durumunda tekrar kontrol sağlanan doza çıkılmalıdır. Yağ kütlesi fazla olan hastalarda tedavi yaklaşık 1 yıla kadar uzayabilmektedir.⁷

SİSTEMİK KORTİKOSTEROİD TEDAVİ

Genel olarak sistemik kortikosteroid tedavi faydalı olmakla birlikte alınan sonuçlar değişkenlik gösterebilmektedir. Kortikosteroid tedaviye başlama kararı klinik tablonun ağırlığına veya klinik tablonun kötüleşme hızına göre verilmektedir. İBAH başlangıcı akut veya subakut olan hastalarda (istirahatte nefes darlığı varlığı, oksijen saturasyonunun %90'ın altına düşmesi veya bazal değere göre 4 birim azalması veya klinik tabloda kötüleşme durumu) destek tedavisine ek olarak sistemik kortikosteroid tedavi önerilmektedir.

Literatürde ağır solunum yetmezliğinin olduğu olgularda sistemik kortikosteroid tedavinin hızlı klinik düzelmeye sağladığını gösteren çok sayıda bildirim mevcut olmakla birlikte bunların hemen hepsi randomize kontrollü klinik çalışmalar olmayıp genellikle gözlemsel bildirimlerdir.⁸ İBAH gelişen ve akciğer biyopsisi alınan hastalara bakıldığında kortikosteroid tedavisine iyi yanıt veren histopatolojik paternler (nonspesifik interstisyel pnömoni, organize pnömoni, eozinofilik pnömoni) genellikle akut ve subakut seyirli hastalığa sahip olgularda bulunmaktadır.

Pratikte genellikle doktorların histopatolojik tanı almadan önce sistemik kortikosteroid başlayıp başlamama arasında seçim yapması gerekmektedir. ATRA sendromu dışında, klinik tablosu stabil veya iyileşme gösteren hastalarda İBAH nedeni olan şüpheli ilacın kesilmesi ile birlikte kortikosteroid tedavi başlanmadan spontan iyileşme için beklenebilir. Buna karşılık ağır veya hızla kötüleşen olgularda veya neden olan ilacın uzaklaştırılmasına rağmen klinik tabloda kötüleşme meydana geliyorsa sistemik kortikosteroid tedaviye zaman kaybedilmeden başlanması gerekir. Genellikle hastane yatışına ihtiyaç duyulan klinik durumu ağır hastalarda kullanılmaktadır.

Sistemik kortikosteroid tedavi başlama seçeneği göz önüne alındığında ayırıcı tanıda olası infeksiyöz etken-

ler mutlaka dışlanmalıdır (balgam, BAL veya doku kültürü ile). Ancak klinik durumun ağır olduğu ve hemen kortikosteroid tedavi başlanması gereken hastalarda kültür sonuçları çıkana kadar sistemik kortikosteroid tedavinin yanına olası patojenlere karşı amprik olarak antimikrobiyal tedavi eklenmelidir.

Kortikosteroid tedavinin doz açısından kesin sınırları olmamakla birlikte genellikle oral 40-60 mg/gün prednizolon olarak başlanır. Mekanik ventilasyon gerektiren ağır solunum yetmezliği olan hastalarda başlangıçta intravenöz olarak 3 gün süreyle 1 gr/gün dozuna çıkabilmektedir. Başlangıç uygulamasından sonra yanıt alınan hastalarda aşamalı olarak doz azaltılarak 1-2 ay içinde tedavi kesilir. Bu durumun istisnası yağ dokusunda birikim gösteren Amiadoron benzeri ilaçlardır. Bu gibi durumlarda tedaviyi 6-12 ay kadar uzatmak gerekebilmektedir.⁷

İBAH'da bazı olguların kortikosteroid tedaviye yanıt iyi olmayıp, ölümlerle sonuçlanabilmektedir. Bu konuda klinik randomize çalışmaların olmaması, bildirimlerin hemen hepsinin gözleme dayanması bir dezavantajdır. Klorombusil kullanımına bağlı gelişen İBAH'ı olan hastaların yarısı klorombusilin kesilmesi ve glukokortikoid uygulamasına rağmen kaybedilmektedir.⁹⁻¹¹

İleri derecede pulmoner fibrozis gelişen, yavaş seyirli İBAH hastalarında kortikosteroid tedavi hastalığın ilerlemesini önlememekle birlikte komplikasyonlara yol açarak kötüleşmesine de neden olabilmektedir.

DESTEK TEDAVİSİ

Genel destek tedavisi önemli olup hastanın klinik tablosuna göre ihtiyaç halinde oksijen tedavisi, bronkodilatör tedavi (inhale beta2 agonist veya antikolinerjik ilaçlar gibi), mekanik ventilasyon uygulanması, altta yatan hastalığın kontrolü, eşlik eden enfeksiyonların tedavisi ve sigaranın bırakılmasından oluşmaktadır.^{12,13}

Oksijen tedavisi, oksijen saturasyonu %89'un altına düştüğünde başlanmakta ve genellikle oksijen saturasyonu %90-93 olacak şekilde titre edilmektedir. Özellikle bleomisin kullanımına bağlı meydana gelen İBAH'da yüksek fraksiyonda oksijen uygulanmasından kaçınılmalıdır.¹⁴

İBAH'da çeşitli komplikasyonlar meydana gelebilir. Bu komplikasyonların başında pulmoner emboli, pnömotoraks, mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği, pnömöni insidansında artma ve pulmoner hipertansiyon gelir. Neden olan hastalığın tedavisinin yanı sıra meydana gelen komplikasyonlar yönünden de uyanık olup tedavi planına yön verilmesi gerekmektedir.^{1,2}

PROGNOZ

Hastaların takibi başlangıçta aylık olarak yapılır. İlerleyen dönemlerde 3-6 ayda bir hastaların görülmesi gerekir. Solunum fonksiyon testleri (özellikle difüzyon kapasitesi), altı dakika yürüme testi ve akciğer grafisi hastalığın takibinde ve monitorizasyonunda genellikle ihtiyaç duyulan yöntemlerdir.

İlaçlara bağlı gelişen akciğer hastalıklarında prognoz değişken olup, neden olan ilaç ve altta yatan hastalığın klinik, fizyolojik ve patolojik şiddeti ile bağlantılıdır.

HASTA EĞİTİMİ

Herhangi bir tedaviye başlanmadan önce hastalar meydana gelebilecek yan etkiler açısından uyarılmalıdırlar. Eğer İBAH meydana gelmiş ise hastalara genellikle gelecekte bu ilacın kullanımından kaçınılması tavsiye edilmektedir. Bu kuralın istisnalarından bir tanesi promyelositik lösemi tedavisinde kullanılan ATRA tedavisidir.

KAYNAKLAR

- Maldonado F, Limper AH. Drug-induced pulmonary disease. In: Mason RJ, Broaddus VC, eds. Mason: Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2010. p. 1691-718.
- Cain HC. Drug induced lung disease due to nonchemotherapeutic agents. In: Fishman AP, ed. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 4th ed. Philadelphia: McGraw-Hill; 2008. p.1087-102.
- Pnemotox (The Drug-Induced Respiratory Disease Web site). <http://www.pnemotox.com>. Erişim tarihi: 15.08.2013.
- Osler W. Oedema of the lung complicating morphine poisoning. Montreal General Hospital Report 1880;1:291-3.
- Montesinos P, Bergua JM, Vellenga E, Rayón C, Parody R, de la Serna J, et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. Blood 2009;113(4): 775-83.
- Nicolls MR, Terada LS, Tudor RM, Prindiville SA, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage with underlying pulmonary capillaritis in the retinoic acid syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1998;158(4):1302-5.

7. Okayasu K, Takeda Y, Kojima J, Yoshizawa A, Kobayashi N, Sugiyama H, et al. Amiodarone pulmonary toxicity: a patient with three recurrences of pulmonary toxicity and consideration of the probable risk for relapse. *Intern Med* 2006;45(22):1303-7.
8. Camus P, Bonniaud P, Fanton A, Camus C, Baudaun N, Foucher P. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. *Clin Chest Med* 2004;25(3):479-519, vi.
9. Khong HT, McCarthy J. Chlorambucil-induced pulmonary disease: a case report and review of the literature. *Ann Hematol* 1998;77(1-2):85-7.
10. Crestani B, Jaccard A, Israël-Biet D, Couderc LJ, Frija J, Clauvel JP. Chlorambucil-associated pneumonitis. *Chest* 1994;105(2):634-6.
11. Giles FJ, Smith MP, Goldstone AH. Chlorambucil lung toxicity. *Acta Haematol* 1990;83(3):156-8.
12. Vahid B, Marik PE. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. *Chest* 2008;133(2):528-38.
13. Lee C, Gianos M, Klaustermeyer WB. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions related to common cancer chemotherapy agents. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102(3):179-87.
14. Tryka AF, Skornik WA, Godleski JJ, Brain JD. Potentiation of bleomycin-induced lung injury by exposure to 70% oxygen. Morphologic assessment. *Am Rev Respir Dis* 1982;126(6): 1074-9.