

---

# Medicatiegeïnduceerde ILD: rol computertomografie

---

---

Medicijnen kunnen naast het beoogde effect ook allerlei bijwerkingen veroorzaken. Als deze in de long optreden spreekt men van zogenaamde ‘drug-induced’ longaandoeningen, ofwel een door medicijnen veroorzaakte, toxische long-reactie. De klinische presentatie kan enorm variëren. De rol van computertomografie in de diagnostiek wordt besproken.

---

---

DOOR PROF. DR. JOHNY VERSCHAKELLEN

**D**e rol van medicatie bij het veroorzaken van longlijden wordt vaak onderschat. Nochtans zijn er heel wat geneesmiddelen die beperkte tot aanzienlijke longafwijkingen kunnen veroorzaken en hun aantal neemt nog steeds toe. Men neemt aan dat bij 2,5 tot 5 % van de patiënten met interstitiële longaandoeningen (ILD), dit longlijden op de een of andere manier te maken heeft met medicatie die toegediend wordt of werd of met geneesmiddeleninteracties.<sup>1-3</sup> Daarbij kan medicatie naast reacties in de longen, ook afwijkingen doen ontstaan in andere organen. In vele gevallen is kankermedicatie - recent uitgebreid met doelgerichte moleculaire therapie en immunotherapie - de oorzaak van ILD.<sup>3-5</sup> Allerlei factoren waaronder ras, geslacht, en het farmacogenetisch profiel van de persoon kunnen daarbij een belangrijke rol spelen. Variatie hierin kan de oorzaak zijn dat mensen die hetzelfde geneesmiddel in dezelfde dosis gebruiken, toch een andere werking (effect) of andere bijwerkingen (toxiciteit) van het medicament ervaren.<sup>6</sup>

## Kliniek

De klinische presentatie is meestal aspecifiek. De symp-

tomen kunnen plots beginnen of progressief optreden, kunnen mild of hevig zijn en vaak pas optreden als de medicatie al een tijdje toegediend werd of zelfs wanneer deze al gestopt is. Bij acuut optreden is de differentiële diagnose met andere longziekten zoals pulmonaire infectie, pulmonaire bloeding of oedeem dan ook vaak moeilijk. Bij kankerpatiënten kan het beeld bovendien lijken op een progressie of verwikkeling van de gekende tumor. Het is dan ook belangrijk dat het huidige en het vroegere medicatiegebruik zorgvuldig nagekeken wordt, en dat niet alleen bij plots ontstane longafwijkingen maar ook en zeker bij langzaam en progressief optredende longveranderingen.<sup>3,7</sup> Zo staat in de richtlijnen voor de diagnose van IPF ook duidelijk omschreven dat de medicatiegeschiedenis moet worden nagegaan.<sup>8</sup> In de meeste gevallen wordt de diagnose van medicatie-geïnduceerd longlijden gesteld wanneer een temporele relatie kan worden gevonden tussen de toediening van de (chemo)therapie en het begin van de longaantasting, waarbij andere potentiële oorzaken uitgesloten kunnen worden.

## Longschade door geneesmiddelen

Medicatie kan de long op verschillende manieren beschadigen. Deze beschadiging kan het gevolg zijn van een direct cytotoxisch effect op de longcellen, maar kan ook



*Professor Jobny A. Verschakelen is emeritus hoogleraar radiologie aan de Katholieke Universiteit Leuven en voormalig kliniekhoofd verantwoordelijk voor de thoraxradiologie in het Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg te Leuven. Hij is lid en gewezen voorzitter van de Fleischner Society, stichtend lid en gewezen voorzitter van de European Society of Thoracic Imaging en lid van meerdere wetenschappelijke verenigingen. Zijn interesse gaat uit naar alle aspecten van de thoraxradiologie, in het bijzonder naar de computertomografie van de longen. Hij is auteur en coauteur van meer dan 200 wetenschappelijke publicaties in internationale tijdschriften en boeken en is een wereldwijd uitgenodigde spreker over meerdere aspecten van de thoraxradiologie. In 2014 ontving hij de life time achievement award van de ild care foundation en in 2015 werd hij Ereid van de Radiological Society of South Africa. e-mail: jobny.verschakelen@uzleuven.be.*

immuunreactie-gemedieerd zijn. Beide reacties kunnen uiteindelijk leiden tot het ontstaan van een diffuus fibroserende ILD. De histologische afwijkingen zijn dan ook divers en vaak overlappend, wat zich vertaalt in een breed spectrum van radiologische afwijkingen.<sup>3,7,9,10</sup> De meest frequent voorkomende afwijkingen zijn usual interstitial pneumonia (UIP) en nonspecific interstitial pneumonia (NSIP), eosinofiele pneumonie, organiserende pneumonie (OP), diffuse alveolar damage (DAD) en hypersensitiviteitspneumonie (HP).<sup>11,12</sup> Minder frequente reacties zijn granulomateuze pneumonitis (sarcoidlike reactie), alveolaire proteinosis, constrictieve bronchiolitis, vasculitis en veno-occlusive disease.<sup>12</sup> In wat volgt zal een overzicht gegeven worden van de belangrijkste histopathologische en radiologische patronen die kunnen optreden bij medicatie-gerelateerd ILD. Telkens zullen ook enkele medicamenten die een dergelijk patroon kunnen veroorzaken, vermeld worden.

### **Radiologisch beeld van medicatie-geïnduceerd longlijden**

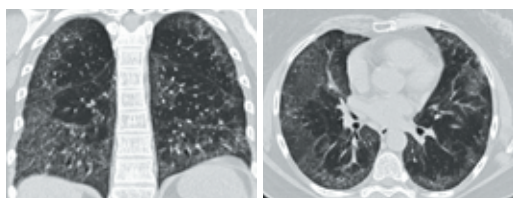
Zoals eerder beschreven is het radiologische beeld bij longlijden veroorzaakt door medicatie zeer divers. Dit komt enerzijds doordat er verschillende manieren zijn waarop de long "beschadigd" kan worden door de medicatie - hoeveelheid en duur van toediening en eventuele combinatie van therapieën spelen uiteraard ook een rol - maar waar anderzijds ook de mate waarin en de manier waarop de long en het lichaam reageren op deze "longschade" zeer

verschillend kan zijn. Deze reactie, of toch alleszins het radiologische beeld ervan, is niet specifiek voor medicatie-geïnduceerd longlijden, maar doet zich ook voor bij andere aandoeningen. Heel wat van de eerder vermelde histopathologische en radiologische patronen kunnen bijvoorbeeld ook gezien worden bij systeem-aandoeningen, zoals ook inhalatie-gerelateerde hypersensitiviteitspneumonitis radiologisch erg kan lijken op een hypersensitiviteitspneumonitis veroorzaakt door medicatie. In sommige gevallen ligt de associatie tussen het medicatiegebruik en de longafwijkingen voor de hand, maar bij chronische longaantasting kan het moeilijk zijn om het verband aan te tonen. Combinatie en verandering van therapie kunnen bovendien het beeld bemoeilijken en soms kan één geneesmiddel geassocieerd zijn met het optreden van meerdere radiologische patronen.<sup>13</sup>

### **Niet-Specifieke Interstitiële Pneumonie (NSIP)**

Een NSIP is een van meest frequent voorkomende vormen van medicatie-geïnduceerde pneumonitis. Hierbij ontstaan er vooral in basale longgebieden een vrij homogene interstitiële inflammatie en alveolaire wandverdickening, die op CT zichtbaar worden als zones van matglasverdichting met erop projecterend een regelmatig fijn reticulair patroon (crazy paving-patroon). Deze longreactie wordt het vaakst aangetroffen bij methotrexaat, amiodarone en carmustine. Dit kan ook gezien worden na toediening van statines, letrozol (zie figuur 1) en van

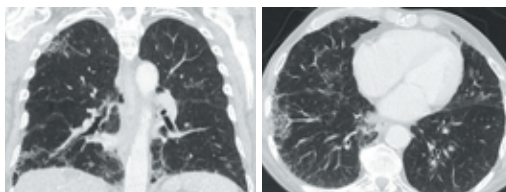
proteïnekinaseremmers zoals gefitinib en erlotinib.<sup>14</sup> Er kan fibrosevorming optreden waarbij het reticulair patroon onregelmatiger wordt, er tractie-bronchiëctasieën ontstaan en er uiteindelijk ook honeycombing zichtbaar kan zijn. Deze fibrotische NSIP manifesteert zich nogal eens bij patiënten tijdens nitrofurantoïne-therapie.



**Figuur 1.** Voor de behandeling van haar borsttumor kreeg deze 59-jarige patiënte letrozol toegediend, waarbij ze een progressief toenemend longbeeld van matglas, fijne reticulatie en crazy paving-patroon ontwikkelde dat vooral uitgesproken was in de perifere en basale longgebieden. Dit CT-beeld is erg suggestief voor een NSIP.

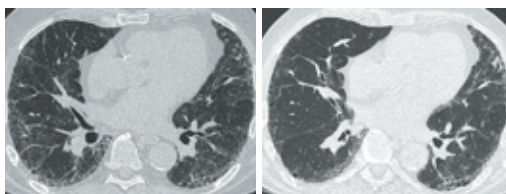
### Usual Interstitial Pneumonia (UIP)

Bij een UIP ontstaat een heterogeen patroon van chronische inflammatie en fibrose met aanwezigheid van dichte fibroblasten-foci. Deze afwijkingen vertalen zich op CT door, in de beginfase, het verschijnen van grillig gevormde kleine opaciteiten die bij verdere progressie uitgroeien naar een onregelmatig reticulair patroon waarin tractie-bronchiëctasieën en honeycombing kunnen ontstaan. Vaak ziet men deze afwijkingen symmetrisch in beide longen waarbij er een voorkeur is voor de dorsobasale subpleurale regio's. Zowel uitzicht als distributie van deze afwijkingen zijn soms sterk gelijkend op UIP in het kader van IPF en de differentiële diagnose met deze aandoening kan daarom soms moeilijk zijn. UIP kan optreden bij een groot aantal therapieën zoals na toediening van bleomycine, busulfan, methotrexaat, doxorubicine en carmustine. Ook statines, nitrofurantoïne, amiodaron en penicillamine kunnen occasioneel UIP induceren. Tot slot is UIP ook beschreven bij proteïnekinaseremmers, zoals gefitinib en sorafenib<sup>3</sup> en monoklonale antilichamen zoals tislelizumab (zie ook figuur 2).



**Figuur 2.** Man (71 jaar) met diffuus (lever-, klier- en bot-) gemetastaseerd distale slokdarm- spinozellulair carcinoom kreeg immunotherapie (tislelizumab) in studieverband en ontwikkelde een progressief toenemend en onregelmatig verspreid perifeer en subpleuraal reticulair verdichtingspatroon dat zich vooral uitbreidde in de basale longgebieden en in een zone in de rechterbovenkwab. Dit beeld wijst op een usual interstitial pneumonia (UIP). De aanwezigheid van enkele tractiebronchiëctasieën suggereert bovendien beginnende fibrosevorming.

In figuur 3 is een beeld zichtbaar van UIP wat geassocieerd werd met het gebruik van simvastatine. Deze diagnose werd gesteld bij een man met last van kortademigheid en verminderde inspanningstolerantie vijf jaar nadat er gestart was met de behandeling van simvastatine. De simvastatine werd gestopt en een jaar later toonde het CT onderzoek geen duidelijke progressie van de fibrotische longafwijkingen, maar wel afname van de matglasgebieden.

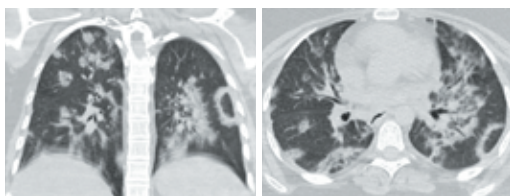


**Figuur 3.** CT scan van een man (73 jaar) laat beeld zien van interstitieel longbeeld geassocieerd met simvastatine gebruik (links). Na stoppen was er geen sprake van progressie maar afname van de matglasgebieden (rechts).

### Organiserende pneumonie (OP)

Bij OP is er een opvulling van het lumen van respiratoire bronchioli en alveoli door jong granulatiweefsel. Op CT manifesteert dit zich door het verschijnen van meerdere zones van longconsolidatie, vaak in een perifere en peribronchovasculaire distributie. Deze pulmonaire reactie is beschreven na toediening van meerdere medicamenten zoals statines, amiodaron, methotrexaat, everolimus, lamo-

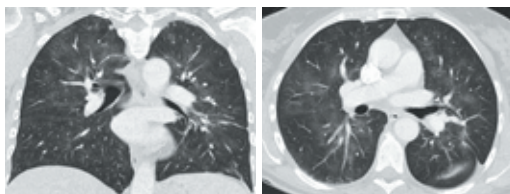
trigine, immune checkpoint inhibitors, EGFR-TKI (epidermale groeifactor receptor-tyrosine kinase) inhibitors, mTOR- (mammalian target of rapamycin) inhibitors en ALK- (anaplastic lymphoma kinase) inhibitors (zie ook figuur 4).<sup>15</sup>



*Figuur 4. Bij een 32-jarige epilepsiepatiënte, die behandeld werd met lamotrigine onstonden verspreide, vooral perifere maar ook centrale, longconsolidaties met luchtbronchogram en curvilineaire opaciteiten suggestief voor een organiserende pneumonie.*

### Hypersensitiviteitspneumonitis (HP)

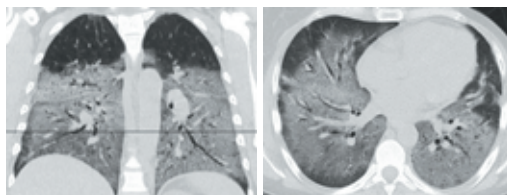
Een HP is een minder frequent voorkomende reactie na de toediening van medicatie en wordt histopathologisch gekenmerkt door cellululaire bronchiolitis, peribronchiolaire granulomen en infiltratie van interstitium en alveoli door lymfocyten, neutrofielen en monocyt-macrofagen. Dit alles presenteert zich op het CT-beeld als onscherp begrensde centrilobulaire matglasnoduli en/of bij meer alveolaire aantasting als diffuse zones met matglasverdichting. Op CT-opnamen na diepe expiratie kunnen zones van air trapping zichtbaar zijn. HP is beschreven na toediening van de proteïnekinaseremmers gefitinib, erlotinib en alectinib, immune checkpoint inhibitors en mTOR-inhibitors (zie ook figuur 5).<sup>16,17</sup>



*Figuur 5. Deze 58-jarige man werd behandeld met alectinib voor een adenocarcinoma in de linker onderkwab en ontwikkelde een CT-beeld van hypersensitiviteits pneumonitis. Verspreide zones van matglasverdichting, vooral in de midden- en bovenvelden zijn zichtbaar. Bemerkt ook de tumorrest in de linkeronderkwab.*

### Diffuse Alveolaire Damage (DAD)

DAD is een ernstige reactie waarbij alveolair en interstitieel longoedeem ontstaat met vorming van hyaliene membranen en proliferatie van type II-pneumocyten. De CT-afwijkingen zijn dezelfde als bij ARDS: uitgebreide matglasverdichtingen, vaak met gesuperponeerd reticulair patroon (crazy-paving), die uitbreiden van centraal naar perifeer en die kunnen evolueren naar consolidatiezones die vaak meer prominent zijn in de dependente longgebieden. DAD kan optreden na toediening van bleomycine, salicylaten en narcotica en is ook beschreven bij patiënten die behandeld werden met gefitinib en cytarabine<sup>18,19</sup>, bij EGFR-TKI-inhibitors, ALK-inhibitors, en immune checkpoint inhibitors (zie ook figuur 6).

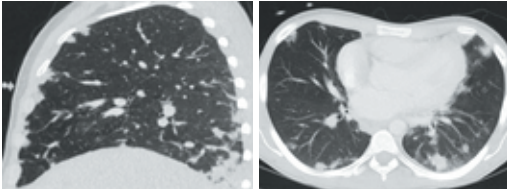


*Figuur 6. Man (42 jaar) met acute myeloïde leukemie, die behandeld werd met daunorubicine/cytarabine ontwikkelde een klinisch en radiologisch beeld van DAD. Er is sprake van een diffuus matglas- tot crazy-paving-patroon in beide longen, waarbij de dependente longgebieden erger aangetast zijn.*

### Eosinofiele pneumonie

Eosinofiele pneumonie wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van eosinofielen in de alveolaire ruimten en een infiltratie van het interstitium door eosinofielen, maar ook door een variabel aantal lymfocyten en plasmocyten. Bij ongeveer 40 % van de patiënten is er ook sprake van perifere eosinofilie. Deze verwikkeling kan voorkomen na toediening van methotrexaat, amino-salicylaten zoals mesalazine en sulfasalazine, osimertinib, nitrofurantoïne en niet-steroïdale anti-inflammatoire medicatie (zie ook figuur 7). CT toont bilaterale zones van longconsolidatie die zich in de meest typische presentatie meestal in de perifere, subpleurale longgebieden bevinden.<sup>16,20</sup>

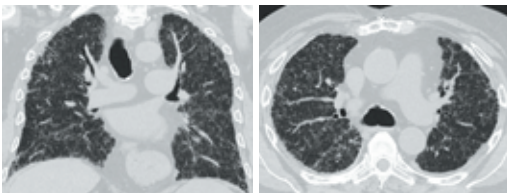




*Figuur 7. Man (24 jaar) wordt behandeld met mesalazine voor de ziekte van Crohn en ontwikkelt bilateraal subpleurale longconsolidatiegebieden, die radiologisch suggestief zijn voor een eosinofiele pneumonie.*

### Granulomateus longlijden

Medicatiegerelateerd longlijden kan zich presenteren als een granulomateuze longaandoening. Er ontstaan meestal niet-necrotiserende granulomen die een lymfatische verspreiding vertonen en vaak peribronchovasculair gelokaliseerd zijn. De CT-afwijkingen lijken erg op wat gezien wordt bij sarcoïdose: lymfatisch verspreide peribronchovasculaire maar ook interseptale noduli. Er zijn heel wat medicamenten die zo een sarcoïdlike reactie kunnen uitlokken: methotrexaat, interferon, infliximab, etanercept, leflunomide, mesalazine, sirolimus, everolimus, en adalimumab (zie ook figuur 8).<sup>21-23</sup>

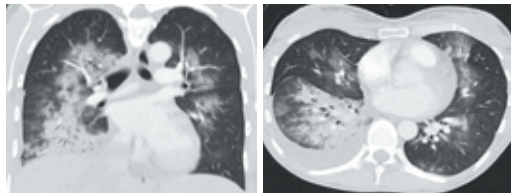


*Figuur 8. Deze 70-jarige patiënt onderging een levertransplantatie en werd onder meer behandeld met everolimus. Er ontstond een grotendeels lymfatisch verspreid micronodulair verdichtingspatroon.*

### Pulmonale bloeding

Een diffuse pulmonale bloeding (diffuse alveolare hemorragie (DAH)) is een eerder zeldzame reactie na medicatie-toediening en kan het gevolg zijn van een auto-immuunreactie met vasculitis. Een dergelijke bloeding kan ontstaan door een rechtstreeks toxisch effect of doordat het geneesmiddel de bloedcoagulatie vermindert. Op CT zijn er multifocale consolidatiezones en matglasverdichtingen

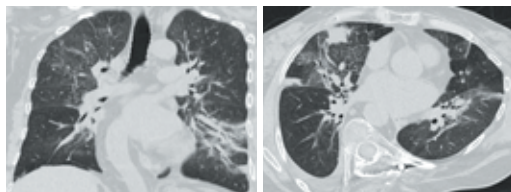
zichtbaar die soms opvallen door hun wat hogere densiteit (zie ook figuur 9). DAH is beschreven na toediening van carbimazol, mitomycine, sulfasalazine, amiodaron, nitrofurantoïne, alemtuzumab, bij toediening van anticoagulantia en bij medicatie-geïnduceerde thrombocytopenie.<sup>24</sup>



*Figuur 9. Patiënte van 25 jaar ondergaat dit CT-onderzoek één maand na het starten van alemtuzumab wegens productieve hoest, dyspnoe en verdichtingen op de thoraxfoto, waarbij er geen koorts is. Dit onderzoek toont bilateraal zones van longconsolidatie en matglasverdichtingen, verschijnselen die verklaard kunnen worden door bilaterale pulmonaire bloedingen.*

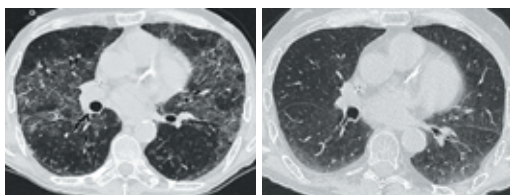
### Diversiteit van radiologische beelden

Medicamenteus geïnduceerd longlijden kan dus radiologisch zeer verschillende patronen aannemen. Zoals blijkt uit de voorbeelden in figuren 1 tot 9 kan het beeld erg suggestief zijn voor een bepaald type interstitieel longlijden, maar vaak is het beeld of het verloop minder specifiek of zien we een combinatie van patronen. Een temporele relatie tussen het ontstaan van de longafwijkingen en de toediening van (nieuwe) medicatie moet dus altijd onderzocht worden. Soms is deze relatie echter niet zo duidelijk en treden de longafwijkingen pas op nadat het medicament reeds enige tijd gebruikt werd (figuur 10) of ontstaan ze pas nadat de medicatie gestopt is.



*Figuur 10. Diffuse longafwijkingen ontstaan drie maanden na het starten met methotrexaat. Er zijn zones van peribronchovasculaire longconsolidatie afgewisseld met matglasverdichtingen en enkele zones van crazy-paving. Dit suggereert een combinatie van OP en NSIP. Dit medicatie-geïnduceerd longlijden verdween toen de methotrexaat werd gestopt.*

Vaak echter kan het progressief afnemen en verdwijnen van de afwijkingen na het stoppen van de medicatie een argument zijn voor de diagnose van een medicatie-geïnduceerd longlijden (zie figuur 11).



*Figuur 11. Patiënt met methotrexaat-geïnduceerd interstitieel longlijden type NSIP. De eerste CT toont matglasverdichtingen en een reticulair patroon (crazy-paving; links). Vijf maanden na de stopzetting van de medicatie zijn de afwijkingen volledig verdwenen (rechts).*

### Voor de praktijk

Er zijn heel wat geneesmiddelen die beperkte tot aanzienlijke longafwijkingen kunnen veroorzaken en dat aantal neemt steeds toe. Hoewel het CT-beeld van dergelijke longafwijkingen niet specifiek is, kan dit radiologische onderzoek toch een belangrijke rol spelen bij de diagnostiek indien er sprake is van een verdenking op medicamenteus geïnduceerd longlijden. Met behulp van een CT-scan kunnen medicatie-geïnduceerde longafwijkingen immers vroegtijdig worden gedetecteerd, op een tijdstip dat deze nog reversibel zijn of kan er een aanwijzing worden gevonden voor een andere verklaring voor de klinische symptomen van de patiënt. De CT is ook belangrijk bij het opvolgen van de afwijkingen, het uitsluiten van complicaties en om, in bepaalde gevallen, aan te tonen dat het longlijden verdwenen is na stopzetting van de therapie.

### Referenties

1. Duchemann B, et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J* 2017; 50:1602419.
2. Thomeer MJ, et al. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur Respir J Suppl* 2001; 32:114s-118s
3. Skeoch S, et al. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review. *J Clin Med* 2018; 7(10), 356.
4. Friedman CF, et al. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review. *JAMA Oncol* 2016; 2:1346-1353.
5. Johkoh T, et al. Chest CT diagnosis and clinical management of drug-related pneumonitis in patients receiving molecular targeting agents and immune checkpoint inhibitors. A position paper from the Fleischner Society. *Chest* 2021 Jan 9;S0012-3692(20)35313-7.
6. Jessurun NT, et al. Drug-induced interstitial lung disease: role of pharmacogenetics in predicting cytotoxic mechanisms and risks of side effects. *Curr Opin Pulm Med*; 2019; Sep;25(5): 468-477.
7. Ryu JH. Chemotherapy-induced pulmonary toxicity in lung cancer patients. *J Thorac Oncol* 2010; 5:1313-1314.
8. Ganesh Raghu, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018 Sep 1;198(5):e44-e68.
9. Camus P, et al. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25:479-519, vi.
10. Myers JL, et al. Drug-induced lung disease: a pragmatic classification incorporating HRCT appearances. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24:445-454.
11. Min JH, et al. Drug-induced interstitial lung disease in tyrosine kinase inhibitor therapy for non-small cell lung cancer: a review on current insight. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 68:1099-1109.
12. Rossi SE, et al. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics* 2000; 20:1245-1259.
13. Vahid B, Marik PE. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. *Chest* 2008; 133:528-538.

- 
14. Ando M, et al. Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 1;24(16):2549-2556.
  15. Nishino M, et al. Thoracic Complications of Precision Cancer Therapies: A Practical Guide for Radiologists in the New Era of Cancer Care. *Radiographics* 2017 Sep-Oct;37(5):1371-1387.
  16. Nishino M, et al. PD-1 inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients: radiographic patterns and clinical course. *Clin Cancer Res* 2016 Dec 15;22(24):6051-6060.
  17. Silva CI, Müller NL. Drug-induced lung diseases: most common reaction patterns and corresponding high-resolution CT manifestations. *Semin Ultrasound CT MR* 2006 Apr;27(2):111-116.
  18. Min JH, et al. Drug-induced interstitial lung disease in tyrosine kinase inhibitor therapy for non-small cell lung cancer: a review on current insight. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011 Nov;68(5):1099-1109.
  19. Ellis SJ, et al. Drug-induced lung disease: high-resolution CT findings. *Am J Roentgenol* 2000; 175:1019-1024.
  20. Lee H, Lee HY, Sun JM, Lee SH, Kim Y, Park SE, Ahn JS, Park K, Ahn MJ. Transient Asymptomatic Pulmonary Opacities During Osimertinib Treatment and its Clinical Implication. *J Thorac Oncol* 2018 Aug;13(8):1106-1112.
  21. Searles G, McKendry RJ. Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis: potential risk factors. Four case reports and a review of the literature. *J Rheumatol* 1987; 14:1164-1171.
  22. Takahashi H, et al. Sarcoidosis during infliximab therapy for Crohn's disease. *J Dermatol*. 2010 May;37(5):471-474.
  23. McDonnell MJ, et al. Sarcoidosis complicating treatment with adalimumab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014 Sep;8(9):1140-1141.
  24. Schwarz MI, Fontenot AP. Drug-induced diffuse alveolar hemorrhage syndromes and vasculitis. *Clin Chest Med* 2004 Mar;25(1):133-140.