

Univerzitet u Banjoj Luci

Medicinski Fakultet

# LIJEKOVIMA IZAZVANA OŠTEĆENJA PLUĆA

Specijalizant Pulmologije

Dr Goran Lazendić

Prof. Dr Svjetlana Stoisavljević Šatara

Banja Luka

Novembar 2025. godine

# SADRŽAJ

|                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------|----|
| • 1. Uvod .....                                           | 3  |
| • 2. Mehanizmi oštećenja pluća izazvanog lijekovima ..... | 4  |
| 2.1 Direktna citotoksičnost .....                         | 4  |
| 2.2 Imunološki posredovana reakcija .....                 | 4  |
| 2.3 Oksidativni stres .....                               | 5  |
| 2.4 Fibrogeni efekti .....                                | 5  |
| 2.5 Najvažniji lijekovi u praksi .....                    | 6  |
| • 3. Kliničke manifestacije .....                         | 7  |
| 3.1 Simptomi .....                                        | 7  |
| 3.2 Radiološki nalazi .....                               | 7  |
| 3.3 Funkcionalni testovi .....                            | 8  |
| • 4. Dijagnostički pristup .....                          | 9  |
| 4.1 Anamneza i klinički pregled .....                     | 9  |
| 4.2 Laboratorijske pretrage .....                         | 9  |
| 4.3 Radiološka dijagnostika .....                         | 9  |
| 4.4 Biopsija pluća .....                                  | 10 |
| • 5. Terapija i praćenje .....                            | 11 |
| 5.1 Prekid ili zamjena uzročnog lijeka .....              | 11 |
| 5.2 Farmakoterapija .....                                 | 11 |
| 5.3 Praćenje funkcije pluća .....                         | 11 |
| 5.4 Edukacija i prevencija .....                          | 11 |
| • 6. Zanimljivosti .....                                  | 12 |
| • 7. Zaključak .....                                      | 14 |
| • 8. Literatura .....                                     | 15 |

# 1. Uvod

Lijekovima izazvana oštećenja pluća (DILD – drug-induced lung disease) predstavljaju kompleksan i klinički veoma značajan problem savremene medicine. Uprkos ogromnom napretku farmakoterapije i dostupnosti efikasnih lijekova za liječenje širokog spektra bolesti, sve veći broj medicinskih agenasa povezuje se s razvojem različitih oblika plućne toksičnosti. Ova oštećenja mogu nastati kao rezultat direktnog štetnog djelovanja lijeka na plućno tkivo, ali i posredovanih imunoloških reakcija koje dovode do inflamacije, ožiljavanja i poremećaja normalne respiratorne funkcije.

Klinička slika lijekovima izazvanih plućnih oštećenja izuzetno je raznolika, krećući se od blagih i nespecifičnih simptoma, poput kašlja i kratkog daha, do teških i akutnih stanja, kao što su plućni edem, akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) i intersticijska plućna fibroza. Dodatni izazov predstavlja činjenica da se ova stanja često klinički i radiološki slična drugim plućnim bolestima, što otežava njihovo pravovremeno prepoznavanje.

Identifikacija lijeka kao uzročnika zahtijeva pažljivo uzimanje anamneze, poznavanje lijekova s potencijalom za plućnu toksičnost, kao i isključivanje drugih mogućih dijagnoza. Pravovremeno prepoznavanje i prekid primjene štetnog lijeka mogu spriječiti napredovanje oštećenja i značajno poboljšati prognozu pacijenta, dok kašnjenje u dijagnostici može rezultirati trajnim posljedicama ili čak fatalnim ishodom.

U ovom seminaru biće detaljno obrađeni mehanizmi nastanka lijekovima izazvanih oštećenja pluća, najčešći lijekovi povezani s ovom vrstom toksičnosti, njihova klinička prezentacija, dijagnostički postupci te principi liječenja i praćenja pacijenata. Cilj je pružiti sveobuhvatan pregled ove kompleksne teme i naglasiti važnost rane detekcije u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

## 2. Mehanizmi oštećenja pluća

### 2.1 Direktna citotoksičnost

Direktna citotoksičnost predstavlja mehanizam u kojem lijek ili njegov metabolit neposredno oštećuje ćelije plućnog parenhima. (1) Ovaj proces najčešće pogađa alveolarne epitelne ćelije tipa I i tipa II, kao i endotel kapilara. Kada se to dogodi, narušava se integritet alveolarno–kapilarne barijere, što dovodi do upale, nakupljanja tečnosti i smanjene sposobnosti pluća da obavljaju razmjenu gasova. Tipičan rezultat ovakvog oštećenja može biti pneumonitis, alveolarni edem ili čak fibroza ako je oštećenje dugotrajno. (3)

Najvažniji lijekovi koji djeluju ovim mehanizmom:

- **Bleomicin** – najpoznatiji citotoksični lijek koji izaziva plućnu fibrozu, naročito pri visokim kumulativnim dozama.
- **Amiodaron** – može dovesti do intersticijske pneumonije i fibroze zbog nagomilavanja u plućnom tkivu; toksičnost je povezana s dozom i trajanjem terapije.
- **Busulfan** – citostatik koji može izazvati tešku plućnu fibrozu („busulfan lung”).
- **Ciklofosfamid** – može uzrokovati akutni pneumonitis i hroničnu fibrozu.
- **Metotreksat** (djelimično) – osim imunološkog mehanizma, može imati i direktnu toksičnost na pneumocite.

### 2.2 Imunološki posredovana reakcija

U ovakvom mehanizmu oštećenja, lijek djeluje kao antigen ili haptan, izazivajući aktivaciju imunog sistema. (2) Nakon izlaganja lijeku, organizam može razviti preosjetljivost u kojoj se aktiviraju T-limfociti, makrofagi i drugi imunološki elementi. To dovodi do inflamatornog odgovora u plućima, koji se može manifestovati kao eozinofilna pneumonija, intersticijski pneumonitis ili granulomatozna reakcija. Klinički, pacijent može razviti groznicu, kašalj, dispneju i karakteristične radiološke promjene. Ove reakcije često regresiraju nakon prekida lijeka, uz eventualnu primjenu kortikosteroida.

Najčešći lijekovi koji koriste ovaj mehanizam:

- **Nitrofurantoin** – uzrokuje akutni i hronični imunološki pneumonitis, često praćen groznicom i eozinofilijom. (4)
- **Metotreksat** – može izazvati hipersenzitivni pneumonitis (posebno na početku terapije).
- **Minociklin** – može dovesti do eozinofilne pneumonije.
- **Sulfasalazin** – poznat po indukciji intersticijskog pneumonitisa posredovanog imunitetom.
- **Anti-TNF lijekovi (npr. infliksimab)** – mogu izazvati sarkoidozu-slične promjene i granulomatozne reakcije.

- **ACE inhibitori** (rjeđe) – mogu biti povezani s kašljem i preosjetljivošću, ali rijetko sa ozbiljnim oštećenjem.

## 2.3 Oksidativni stres

Oksidativni stres nastaje kada produkcija slobodnih radikala premaši kapacitet antioksidativnih sistema pluća. Neki lijekovi mogu povećati stvaranje reaktivnih kiseoničnih vrsta (ROS) ili smanjiti koncentraciju antioksidanasa poput glutaciona. Prekomjerne ROS čestice oštećuju ćelijske membrane, mitohondrije i nukleinske kiseline, što rezultira inflamacijom, apoptozom ili nekrozom plućnih ćelija. Dugoročno, oksidativni stres može doprinijeti razvoju plućne fibroze. (5)

Najčešći lijekovi koji izazivaju oksidativni stres:

- **Bleomicin** – pored direktne citotoksičnosti, snažno povećava stvaranje slobodnih radikala.
- **Metotreksat** – smanjuje rezerve glutaciona i povećava oksidativno oštećenje.
- **Paracetamol (u prekomjernim dozama)** – može dovesti do stvaranja toksičnih metabolita koji oštećuju pluća.
- **Ciklofosamid i drugi citostatici** – povećavaju produkciju reaktivnih kiseoničnih vrsta.
- **Cigaretni dim + određeni lijekovi** – pojačavaju oksidativni stres i rizik od plućnog oštećenja (npr. amiodaron).

## 2.4 Fibrogeni efekti

Fibrogeni efekti predstavljaju završnu i najtežu fazu oštećenja pluća izazvanog lijekovima, pri kojoj dolazi do prekomjernog stvaranja fibroznog tkiva unutar intersticija i oko alveola. Bez obzira na početni mehanizam oštećenja — direktnu citotoksičnost, imunološku reakciju ili oksidativni stres — kontinuirana upala aktivira fibroblaste i miofibroblaste, koji počinju intenzivno proizvoditi kolagen i druge komponente ekstracelularnog matriksa. Time se narušava elastičnost pluća, smanjuje volumen respiratornih jedinica i značajno pogoršava razmjena gasova.

**Lijekovi povezani s fibrogenim efektima:**

- **Bleomicin** – najpoznatiji uzročnik plućne fibroze; rizik raste s većim kumulativnim dozama.
- **Amiodaron** – može dovesti do hronične intersticijske pneumonije i fibroze zbog dugog poluživota i nagomilavanja u plućima.
- **Metotreksat** – kod dugotrajne primjene može rezultirati fibrozom nakon ponovljenih epizoda oštećenja.
- **Nitrofurantoin (hronična forma)** – pri dugotrajnom uzimanju može izazvati progresivnu fibrozu.

- **Citostatici (busulfan, ciklofosfamid)** – poznati po izazivanju teških, često trajnih fibrotičnih promjena.

## 2.5 Najvažniji lijekovi u realnoj praksi koji dovode do oštećenja pluća

U svakodnevnoj kliničkoj praksi postoji nekoliko lijekova koji su posebno poznati po tome što mogu izazvati različite oblike oštećenja pluća putem mehanizama opisanih u prethodnim poglavljima — direktne citotoksičnosti, imunološki posredovane reakcije, oksidativnog stresa i fibrogenih efekata. Važno je prepoznati ove lijekove jer se često propisuju, a plućna toksičnost može biti ozbiljna i ponekad ireverzibilna.

### Najznačajniji lijekovi uključuju:

- **Amiodaron** – jedan od najčešće korišćenih antiaritmika, poznat po izazivanju intersticijskog pneumonitisa, alveolitisa i hronične plućne fibroze. Toksičnost je povezana s dugotrajnom primjenom i velikim kumulativnim dozama.
- **Nitrofurantoin** – vrlo čest antibiotik za urinarne infekcije; može izazvati akutni hipersenzitivni pneumonitis, ali i hroničnu progresivnu fibrozu kod dugotrajne terapije.
- **Metotreksat** – često korišćen u reumatologiji i onkologiji; može izazvati hipersenzitivni pneumonitis, intersticijsku upalu i kasniji razvoj fibroze, čak i u niskim dozama.
- **Biološki lijekovi (anti-TNF terapija: infliksimab, adalimumab, etanercept)** – mogu dovesti do granulomatoznih reakcija, sarkoidozu-sličnih promjena i intersticijskog pneumonitisa, posebno kod pacijenata koji već imaju autoimune bolesti.
- **PD-1/PD-L1 inhibitori (nivolumab, pembrolizumab)** – imunoterapija koja sve više ulazi u široku primjenu; česte su imunološke reakcije na plućima u vidu pneumonitisa, često teškog oblika.
- **Bleomicin** – iako se koristi uglavnom u onkologiji, zaslužuje posebno mjesto zbog izrazito visokog rizika za razvoj plućne fibroze, naročito u kombinaciji s radioterapijom.
- **Leflunomid** – lijek za reumatoidni artritis koji može izazvati akutni i potencijalno fatalni intersticijski pneumonitis.
- **Daptomicin** – antimikrobni agens koji je čest uzrok eozinofilne pneumonije, obično nakon nekoliko sedmica terapije.

### 3. Kliničke manifestacije

Lijekovima izazvana oštećenja pluća mogu se prezentovati širokim spektrom kliničkih manifestacija, od blagih i nespecifičnih simptoma do teških, životno ugrožavajućih stanja. Stepem i vrsta manifestacija zavise od mehanizma oštećenja, dužine terapije, vrste lijeka i individualne osjetljivosti pacijenta. Prepoznavanje ovih manifestacija ključno je za rano dijagnostikovanje i pravovremeni prekid uzročnog lijeka.

#### 3.1 Simptomi

Simptomi su često nespecifični i mogu podsjećati na infekciju, astmu, KOPB ili druge intersticijske bolesti pluća. Najčešće se javljaju:

- **Dispneja (kratkoća daha)** – najčešći simptom; može nastati naglo (akutni pneumonitis) ili postepeno (fibroza).
- **Suhi, neproduktivni kašalj** – javlja se kod većine pacijenata i često je prvi znak oštećenja.
- **Povišena temperatura** – može ukazivati na imunološki posredovanu reakciju ili eozinofilnu pneumoniju.
- **Bol u grudima ili osjećaj stezanja**
- **Umor, slabost i smanjena tolerancija napora**
- **U težim slučajevima:** ubrzano disanje, cijanoza, znaci respiratornog distresa.

Simptomi se nerijetko preklapaju sa simptomima infekcija, pa je važno razmotriti mogućnost da su povezani s terapijom, posebno ako se jave nedugo nakon uvođenja lijeka ili kod dugotrajne upotrebe.

#### 3.2 Radiološki nalazi

Radiološki nalazi su ključni u dijagnostici lijekovima izazvanog oštećenja pluća. (3) Najčešće promjene viđene na **RTG-u** i, posebno, **CT-u grudnog koša (HRCT)** uključuju:

- **Intersticijske infiltracije** – retikularne i mrežaste promjene karakteristične za pneumonitis i fibrozu.
- **Zamućenja tipa „mliječnog stakla“ (ground-glass opacities)** – čest nalaz u akutnim imunološkim reakcijama.
- **Konsolidacije** – mogu ukazivati na alveolitis ili eozinofilnu pneumoniju.
- **Nodularne promjene** – često povezane s granulomatoznim reakcijama (npr. anti-TNF terapija).
- **Pleuralni izliv** – rjeđi, ali moguć kod određenih lijekova.

- **Znakovi fibroze** u uznapređovalim slučajevima:

- „saćasto pluće“ (honeycombing)
- bronhiektazije zbog trakcije
- difuzno zadebljanje intersticija

HRCT je najosjetljivija metoda i često omogućava razlikovanje akutne upale od hroničnih fibrotičnih promjena.

### 3.3 Funkcionalni testovi

Funkcionalna ispitivanja pluća (spirometrija i difuzioni kapacitet) pružaju važne informacije o stepenu funkcionalnog oštećenja. Naročito korisni za praćenje progresije bolesti i procjenu oporavka nakon prekida terapije.

Najčešći nalazi uključuju:

- **Restriktivni poremećaj ventilacije**
  - Smanjen FVC (forsirani vitalni kapacitet)
  - Normalan ili povećan FEV1/FVC odnos
  - Uobičajen kod intersticijskih oštećenja i fibroze.
- **Smanjen difuzioni kapacitet za ugljen-monoksid (DLCO)**
  - Jedan od najosjetljivijih i najranijih pokazatelja oštećenja alveolarno-kapilarne barijere.
  - Često se smanjuje prije pojave radioloških promjena.
- **Hipoksemija pri naporu**
  - Može se otkriti testom opterećenja ili šestominutnim testom hoda. **U teškim slučajevima:** znakovi respiratorne insuficijencije (pad  $\text{PaO}_2$ , porast  $\text{PaCO}_2$ ).

## 4. Dijagnostički pristup

Dijagnostika lijekovima izazvanog oštećenja pluća (DILD) zahtijeva multidisciplinarni pristup, jer klinička prezentacija može biti nespecifična i slična drugim plućnim bolestima. Pravovremeno prepoznavanje oštećenja ključno je za sprječavanje progresivne fibroze i ozbiljne respiratorne insuficijencije.

### 4.1 Anamneza i klinički pregled

- Detaljna **anamneza** uključuje:
  - Popis svih lijekova koje pacijent uzima, uključujući doze i trajanje terapije
  - Vremenski odnos pojave simptoma i početka terapije
  - Postojanje prethodnih plućnih bolesti ili faktora rizika (npr. pušenje, izloženost toksinima)
- **Klinički pregled** može pokazati:
  - Suhi kašalj
  - Dispneju pri naporu
  - Crepitus ili zvuk „pucketanja“ pri auskultaciji
  - U težim slučajevima: tahipneju i znakove hipoksije

### 4.2 Laboratorijske pretrage

- **Osnovne laboratorijske pretrage:** kompletna krvna slika, C-reaktivni protein, sedimentacija
- **Specifični markeri:**
  - Eozinofilija kod eozinofilne pneumonije
  - Povišeni LDH ili surfaktantni proteini (S-A i S-D) u intersticijskim bolestima pluća
- Laboratorijske pretrage služe za isključivanje infekcija i sistemskih bolesti koje mogu oponašati DILD.

### 4.3 Radiološka dijagnostika

- **RTG grudnog koša:** često prvi korak; može otkriti infiltrate ili retikularne promjene.
- **HRCT (High-Resolution CT):** zlatni standard; detaljno prikazuje, omogućava precizno praćenje progresije bolesti i diferencijaciju akutne upale od hroničnih fibrotičnih promjena:
- Zamućenja tipa „**ground-glass**“ – karakteristična za akutni pneumonitis
- Retikularne i mrežaste promjene – tipične za intersticijski obrazac i ranu fibrozu
- Konsolidacije i nodularni obrasci – mogu ukazivati na alveolitis ili granulomatozne reakcije
- Pleuralni izliv – rjeđe, ali prisutan kod određenih lijekova
- Saćasto pluće (honeycombing) – znak uznapredovale fibroze

## 4.4 Biopsija pluća

- **Indikacije:** kada dijagnoza ostaje nejasna unatoč anamnezi, laboratorijskim i radiološkim nalazima.
- **Metode:**
  - Transbronhijalna biopsija (TBB) – manja invazivnost, ograničena veličina uzorka
  - Video-asistirana torakoskopska biopsija (VATS) – veći uzorci, preciznija dijagnoza
- **Cilj:** potvrditi tip oštećenja (npr. UIP, NSIP, eozinofilna pneumonija), isključiti infekciju ili malignitet i odrediti dominantni mehanizam oštećenja.

Biopsija se koristi selektivno, jer mnogi slučajevi DIILD-a mogu biti dijagnosticirani na osnovu kombinacije anamneze, radioloških nalaza i laboratorijskih testova.

## 5. Terapija i praćenje

Lijekovima izazvano oštećenje pluća (DILD) zahtijeva pravovremenu identifikaciju i adekvatan terapijski pristup, s ciljem smanjenja upale, sprječavanja fibroze i očuvanja plućne funkcije. Terapija je individualizovana i zavisi od težine oštećenja, tipa lijeka i prisutnih komorbiditeta.

### 5.1 Prekid ili zamjena uzročnog lijeka

- Najvažniji korak je **prekid lijeka** koji je uzrokovao oštećenje.
- Ako je lijek klinički neophodan, može se razmotriti **zamjena alternativnim agensom s nižim rizikom**.
- Pravovremeni prekid značajno smanjuje rizik progresivne fibroze i poboljšava kliničku sliku.

### 5.2 Farmakoterapija

- **Kortikosteroidi**
  - Prvi izbor kod imunološki posredovanog pneumonitisa, eozinofilne pneumonije i nekih oblika intersticijske bolesti. (6)
  - Primjena: oralni ili intravenozni, doza i trajanje zavise od težine i odgovora na terapiju.
  - Cilj: smanjiti inflamaciju i spriječiti napredovanje fibroze.
- **Imunosupresivi**
  - Rijetko se koriste, uglavnom u težim ili steroid-rezistentnim slučajevima.
  - Primjeri: azatioprin, ciklosporin.
- **Simptomatska terapija**
  - Oksigenoterapija kod hipoksemije
  - Bronhodilatatori u slučaju bronhospazma
  - Fizikalna rehabilitacija i trening disanja

### 5.3 Praćenje i evaluacija funkcije pluća

- Redovno praćenje **funkcionalnih testova**: FVC, DLCO i test opterećenja.
- **Radiološko praćenje**: HRCT ili RTG pluća za procjenu regresije infiltrata ili progresije fibroze.
- Kontrola simptoma: kašalj, dispneja i tolerancija napora.

### 5.4 Edukacija i prevencija

- Informisanje pacijenta o mogućim respiratornim nuspojavama lijekova
- Pravovremeno javljanje ljekaru pri pojavi simptoma

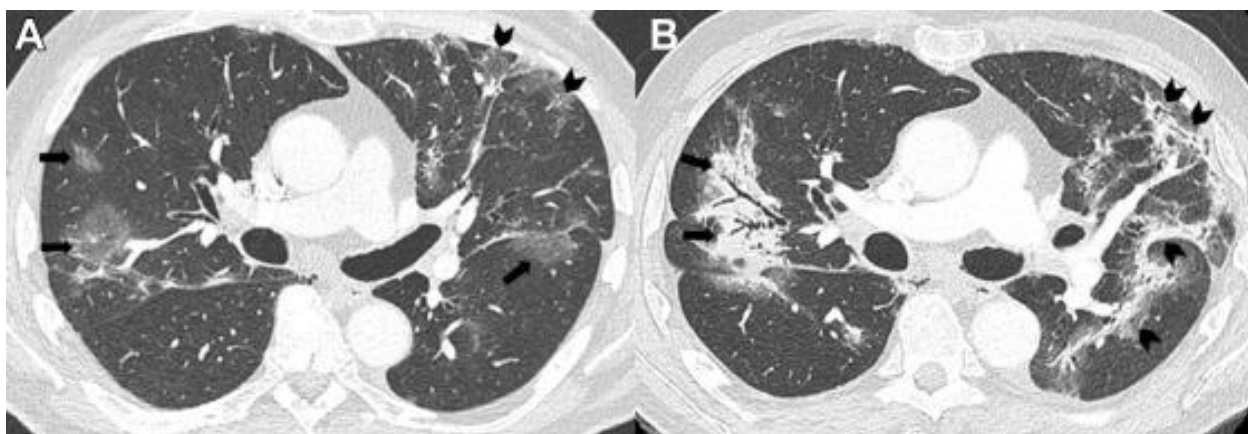
## 6. Zanimljivosti

Do danas je u različitim studijama analizirano **više od 6.000 slučajeva** lijekovima izazvanih oštećenja pluća, što pruža značajan uvid u obrasce i učestalost DIILD-a. **Najčešći uzročnici su onkološki lijekovi** (citostatici i imunoterapija), **amiodaron** i **određeni antibiotici** (npr. nitrofurantoin, sulfonamidi). Većina dostupnih podataka dolazi iz **retrospektivnih studija**, dok je broj **prospektivnih istraživanja** ograničen, što otežava procjenu incidencije i rizika. **Nedostatak uniformnih dijagnostičkih kriterija** za DIILD dodatno otežava provođenje meta-analiza i uporedivost rezultata između studija.

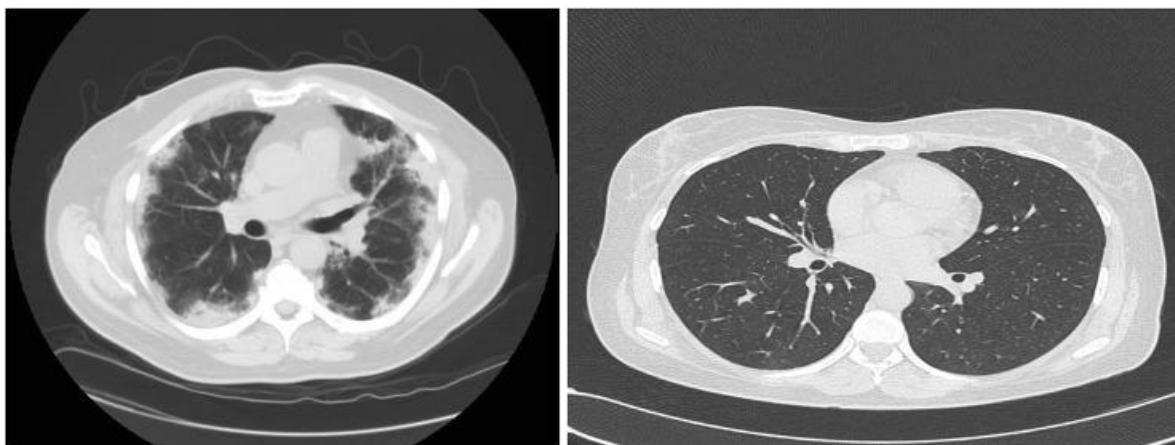
Ovi podaci naglašavaju važnost **pravilnog prepoznavanja i praćenja pacijenata na lijekovima visokog rizika** te potrebe za standardizacijom dijagnostičkih protokola.



**Slika 1.** HRCT prikazuje obimna i teška bilateralna zamućenja tipa „ground-glass“ uzrokovan toksičnim djelovanjem amiodarona. (Slika preuzeta sa: <https://journals.sagepub.com/doi/10.4137/CCRep.S39809>)



**Slika 2.** Pneumonitis izazvan inhibitorom PD-L1, stepena III, sa obrazcem organizirajuće pneumonije (OP). (Slika preuzeta sa: <https://www.jto.org/article/S1556-0864%2821%2902188-2/fulltext>)



**Slika 3 i 4.** HRCT snimak grudnog koša prikazuje obimna periferna zamućenja. Adalimumab (anti TNF) je prekinut, a pacijent je započeo terapiju oralnim prednizonom u dozi od 40 mg jednom dnevno. Simptomi su se dramatično poboljšali. Kontrolni CT grudnog koša (Slika 4) nakon mesec dana pokazao je značajno smanjenje zamućenja. (Slike preuzete sa: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S>)

## 7. Zaključak

Lijekovima inducirana oštećenja pluća predstavljaju multidimenzionalni izazov u savremenoj medicini, gdje složenost patofizioloških mehanizama, individualna osjetljivost pacijenata i raznolikost farmakoloških profila zahtijevaju integrisani pristup. Pored kliničkih i radioloških pokazatelja, adekvatno korištenje laboratorijskih i funkcionalnih testova omogućava detaljniju procjenu stepena oštećenja i razlikovanje od drugih intersticijskih ili infektivnih bolesti pluća.

Primjena novih dijagnostičkih strategija i kontinuirano praćenje bolesnika omogućava pravovremeno prepoznavanje subkliničkih promjena i donošenje odluka o modifikaciji terapije, čime se smanjuje rizik od ireverzibilne fibroze. Istovremeno, heterogenost dostupnih podataka i nedostatak uniformnih kriterija ističu potrebu za prospektivnim studijama i standardizacijom protokola praćenja.

Dodatno, razumijevanje molekularnih i imunoloških mehanizama oštećenja otvara prostor za razvoj ciljane farmakološke intervencije i personalizovanih pristupa u terapiji, što može značajno unaprijediti sigurnost pacijenata. Sveobuhvatna evaluacija i interdisciplinarna saradnja između ljekara različitih specijalnosti ključni su za prevenciju komplikacija i optimizaciju ishoda kod pacijenata izloženi lijekovima visokog rizika.

## 8. Literatura

1. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, Oldroyd A, Johns C, Hayton C, et al. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review. *Eur Respir Rev.* 2018;27(147):170055. [PubMed](#)
2. Lee J, Rivera MP. Drug-induced pulmonary disease. In: *MSD Manual Professional Edition*. 2025 Jun. [MSD Manuals](#)
3. Schwaiblmair M, Fink G, Wencker M, Schlaak M, Schlaak N. Drug-Induced Lung Diseases: Most Common Reaction Patterns and Corresponding High-Resolution CT Manifestations. *J Thorac Imaging.* 2006;21(2):160–174. [ScienceDirect](#)
4. Solomon DH, Borenstein DG. Nitrofurantoin-induced pulmonary fibrosis: a case report. *J Med Case Rep.* 2008;2:169. [SpringerLink](#)
5. Yavordios S, Beltramo G, Freppel R, et al. Drug-induced interstitial lung disease: a pharmacovigilance study of twelve immunomodulatory and antineoplastic agents. *Pulm Pharmacol Ther.* 2025; (published online ahead of print). [PubMed](#)
6. (Autor/urednici) *Drug-Induced Lung Diseases: A State-of-the-Art Review*. Patient Care Online.