

# PNEUMOCYSTIS – PNEUMONIA HIV-POTILAILLA

PIA KIVELÄ 31.1.19

# PCP-taudinkuva

- Klassinen triadi –subakuutti taudinkuva:
  - Kuiva yskä (95%)
  - Subfebrili lämpöily (79-100%)
  - Rasitushengenahdistus
  
- Löydökset:
  - Hengitysfrekvenssi koholla
  - Suun sieni-infektio
  - Painon lasku
  - Saturaatio alentunut, ensin vain rasituksessa

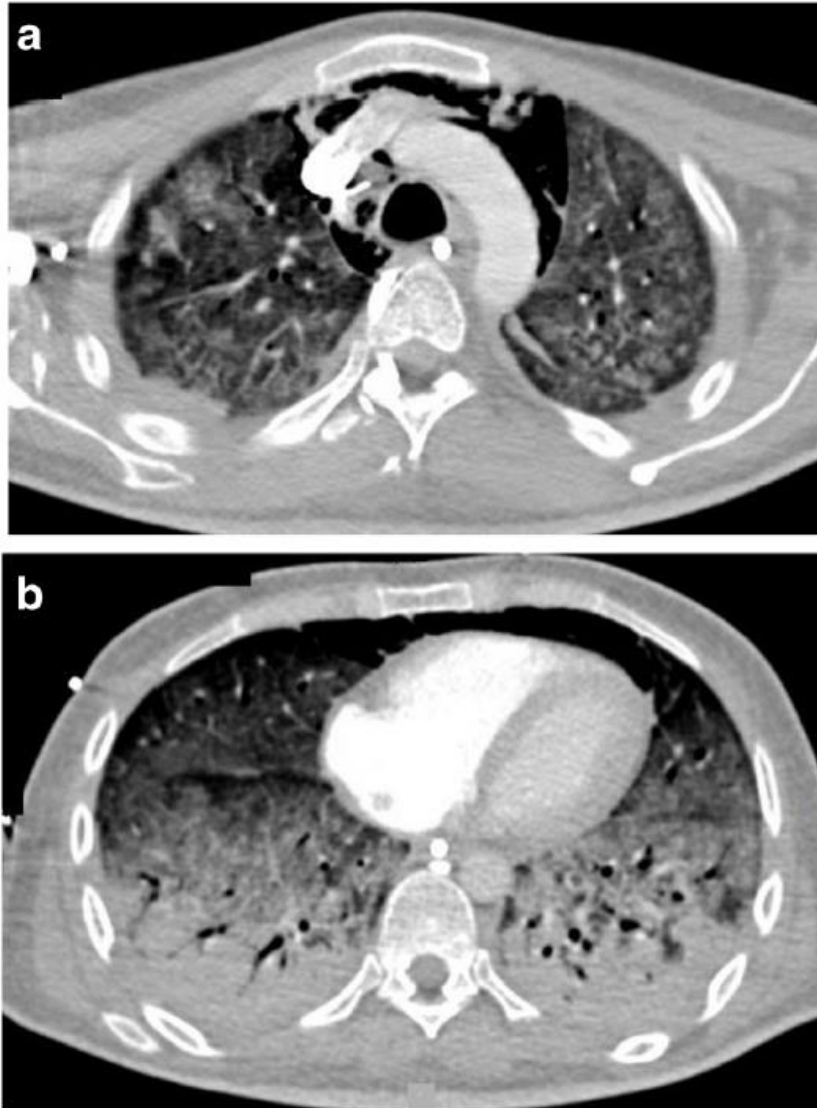
# PCP- mortaliteetti

- Fei et al, Thorax 2009 (San Fransisco)
- 451 potilasta
- Sairaalakuolleisuus 10,1%
- Risikitekijät
  - ▣ IDU (hiljattain)
  - ▣ Korkea bilirubiini
  - ▣ Matala albumiini
  - ▣ Alveolar-arterial oxygen grandient >50mmHG

# Respiraattorihoito

- Jos respiraattorihoito, ennuste varsin huono (JID 2009)
  - 30 potilasta, joista 14 HIV+
  - Kuolleisuus 63%
  
- Int J Infect Dis. 2009. **Acute respiratory failure due to Pneumocystis pneumonia: outcome and prognostic factors**[Boonsarngsuk V1, Sirilak S, Kiatboonsri S.](#)

# ECMO



[Husain Shabbir Ali](#) et al BMC Pulm Med. 2016

- Vaikea PCP ja pneumomediastinum, ECMOsta apua?

**Fig. 2** CT scan of patient. **a** At the level of arch of aorta. **b** Lung bases. Shows bilateral diffuse ground glass opacity with extensive basal consolidation. Pneumomediastinum: air in the anterior and superior mediastinum

**Table 3** Adult patients with HIV/AIDS and severe *Pneumocystis jirovecii* pneumonia requiring ECMO therapy

Patient (Ref)	Age (years)/ Gender (M/F)	Pre-ECMO invasive ventilation (days)	Pneumothorax/ Pneumomediastinum	Pre-ECMO P/F ratio; PaCO <sub>2</sub> ; pH	ECMO Configuration	Duration of ECMO (days)	CD4 count (cells/mm <sup>3</sup> )	HIV viral load (copies/mL)	Anti-Pneumocystis treatment	Timing of ART initiation	Outcome
Gutermann et al [10]	55/M	4	No	NR; NR; NR	Veno-arterial	4	9	80,235	TMP/SMX	Post-ECMO	Survived to hospital discharge
Steppan [11]	39/M	8	Yes	NR; NR; NR	Veno-venous	14	69	6297	CLI + PI, then ATQ, then TMP/SMX	Pre-ECMO	Died on ECMO
Goodman et al [12]	25/M	NR	No	63.6; 52.9; 7.38	Veno-venous	69	36	622,234	PI, then CLI + PQ, then TMP/SMX	Pre-ECMO	Died on ECMO
Goodman et al [12]	30/F	3	Yes	50.1; 41.6; 7.39	Veno-venous	7	13	976,631	TMP/SMX	Post-ECMO	Survived to hospital discharge
De Rosa et al [13]	21/F	NR	Yes	120; NR; NR	Veno-venous	20	2	118,330	TMP/SMX, then CLI + PQ	NR	Survived to hospital discharge
De Rosa et al [13]	24/M	NR	No	100; NR; NR	Veno-venous	24	3	50,728	TMP/SMX, then CLI + PQ + ATQ	During ECMO	Died in hospital post ECMO
Cawcutt et al [14]	45/M	NR	Yes	50; NR; NR	Veno-venous	57	33	113,000	TMP/SMX, CLI, PQ	Pre-ECMO	Died in hospital post ECMO
Our patient	26/M	1	Yes	200; 109; 7.01	Veno-venous	6	84	907,302	TMP/SMX	Post-ECMO	Survived to hospital discharge

*P/F ratio* Ratio of partial pressure arterial oxygen and fraction of inspired oxygen (mm Hg), *PaCO<sub>2</sub>* Partial pressure of carbon dioxide in arterial blood (mm Hg), *ART* Antiretroviral therapy, *TMP* Trimethoprim, *SMX* Sulfamethoxazole, *CLI* Clindamycin, *PI* Pentamidine, *ATQ* Atovaquone, *PQ* Primaquine, *NR* Not reported

**4/8=50% potilaista selvisi**

# Kuvantaminen

- I Thx normaali 25%:lla
- Jos pleuranestettä, PCP epätodennäköinen

# Pc -kantajuus

- Medrano et al, EID 2005
  - 50 tervettä henkilöä, HIV-neg, CD4 normaalit
  - Pneumocystis pcr posit 20%:lla
    - 2/9 kantajalla pcr pos 6kk päästä
  
- Shteinberg et al, Lung 2014
  - BAL 93:lle immunokompetentille
  - Kenelläkään ei pneumocystis-löydöstä, CMV pcr pos 5/86
  
- Kantajuus lapsilla 15-24% (Rev: Morris et al, JID 2008)
  - Seroprevalenssi ad 73%
    - 233 lasta, Espanja (Respaldiza et al, JMI 2004)



# PCP –yleisyys HIV:ssä

- Euroopassa (EUROSIDA) yleisin opportunistitauti
  - ▣ 760 myöhään diagnosoitua HIV-infektiota
    - PCP 35% opportunistitaudeista (Mussini 2008)

# Diagnoosi

- Thx: perihilaariset interstitiellit infiltraatit
  - ▣ Alussa keski ja alalohkoissa
- HRTT: tyypilliset muutokset, mattalasi
- CRP usein normaali
  
- Tarvitaan mikrobiologinen osoitus: BAL?
  - ▣ Jos tarpeen, PCP löytyy vielä usean päivän päästä
  - ▣ Ei odoteta BAL-tutkimusta ennen hoidon aloittamista
  - ▣ Indusoidut yskökset, jos onnistuu?
  
- PCP-Nh ysköksestä
  
- Plasman beetaglukaanitesti – ei meillä
  - ▣ korkea pos ennustearvo

# PCP

- LD koholla (yli 220 IU/L) 90%:lla, kuvaa keuhkovauriota
  - ▣ Jos jatkuvasti koholla hoidon aikana, voi merkitä hoidon feilaamista ja huonompaa prognoosia
  - ▣ Sensitiivisyys 78-100%, matala spesifisyys

■ Butt AA, et al, Int J Infect Dis 2002

# Erotusdiagnoosi (HIV+)

- (Atyyppinen) pneumonia
- Tuberkuloosi
- Keuhkojen Kaposin sarkooma
- CMV

# Hoito

- Aloitetaan pikaisesti kliinisen epäilyn perusteella
- Jos PO<sub>2</sub> yli 70-80%, jopa pkl-hoito?
  - ▣ Erittäin lievä tapaus – oraalinen lääkitys
- Aina sairaalaan, jos lepoengenhahdistusta
- Jos respiraattorihoidon tarve, ennuste huono(mpi)  
(Crothers 2005, Walzer 2008)
- Varhainen CPAP parempi

# I –linjan hoito = sulfatrimetopriimi

- Hoidon kesto 21 vrk
- Lievä tapaus: 960mg 3 tabl x 3 (Thomas 2009)
  - ▣ Cotrim forte 800mg
- Huono GI-siedettävyys
- Matalampi annos - ei kontrolloituja tutkimuksia
- Vaikea tapaus- aina iv –hoito sairaalassa
- Alkuun voi huonontua
  - ▣ pneumocystien bursteja alveoleihin?

# Cotrim - ongemat

---

- Myelotoksisuus
- Ihottuma ad 30%:lla (Fisk 2009)
- Munuaiset, interstitiellin nefriitti

# II-linjan lääkkeet

- Klindamysiini + primakiini
  - Primakiinia ei G6PD-puutoksessa (hemol anemia)
    - Mainitaan myös salvage -hoitona
- Iv-pentamidiini
  - Toksinen: elektrolyytti ja gluk-arvot, pankreatiitti, arytmioita, munuaisten vajaatoiminta
- Lievät tapaukset: inhaloitava pentamidiini?
  - Etenkin jos ehtinyt jo saada esim 10vrk sulfatrimetopriimia (HIVbook)
  - US guidelines varoittaa käyttämästä
- Atovakoni



# Kaspofungiini

- PCP:llä on soluseinässä B-D-glukaania (mutta ei ergosterolia)
- Raportteja, joiden mukaan kaspofungiini voisi olla tehokas salvage –lääke PCP:ssä
  - Annaloro *et al.* Caspofungin treatment of *Pneumocystis pneumonia* during conditioning for bone marrow transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006
  - Hof H *et al.* *Pneumocystis jiroveci pneumonia* in a patient with Wegener's granulomatosis treated efficiently with caspofungin. *Mycoses* 2008
- Eläinmalleissa tehoa pneumocystikseen
- Hyvin siedetty, ei CYP3A4-metaboliala

# Kaspofungiini?

- Armstrong-James..Bower, Gazzard,Nelson et al Thorax 2011 (Lontoo)
  - Letter to the editor
  - 4 vuoden seuranta, 80 PCP:tä, 56/76 mikrobiologisesti varmistettua
    - Mortaliteetti 6% (5 kuoli: 3 resp failure, 1 hankala pneumothx, 1 kieltäytyi hoidosta)
  - 67:llä sulfa-trim ensilinjan lääkkeenä
  - 7 klindamysiini /primakiini
  - 6 atovakoni, 1 iv-pentamidiini
  - 12 sai kaspofungiinia

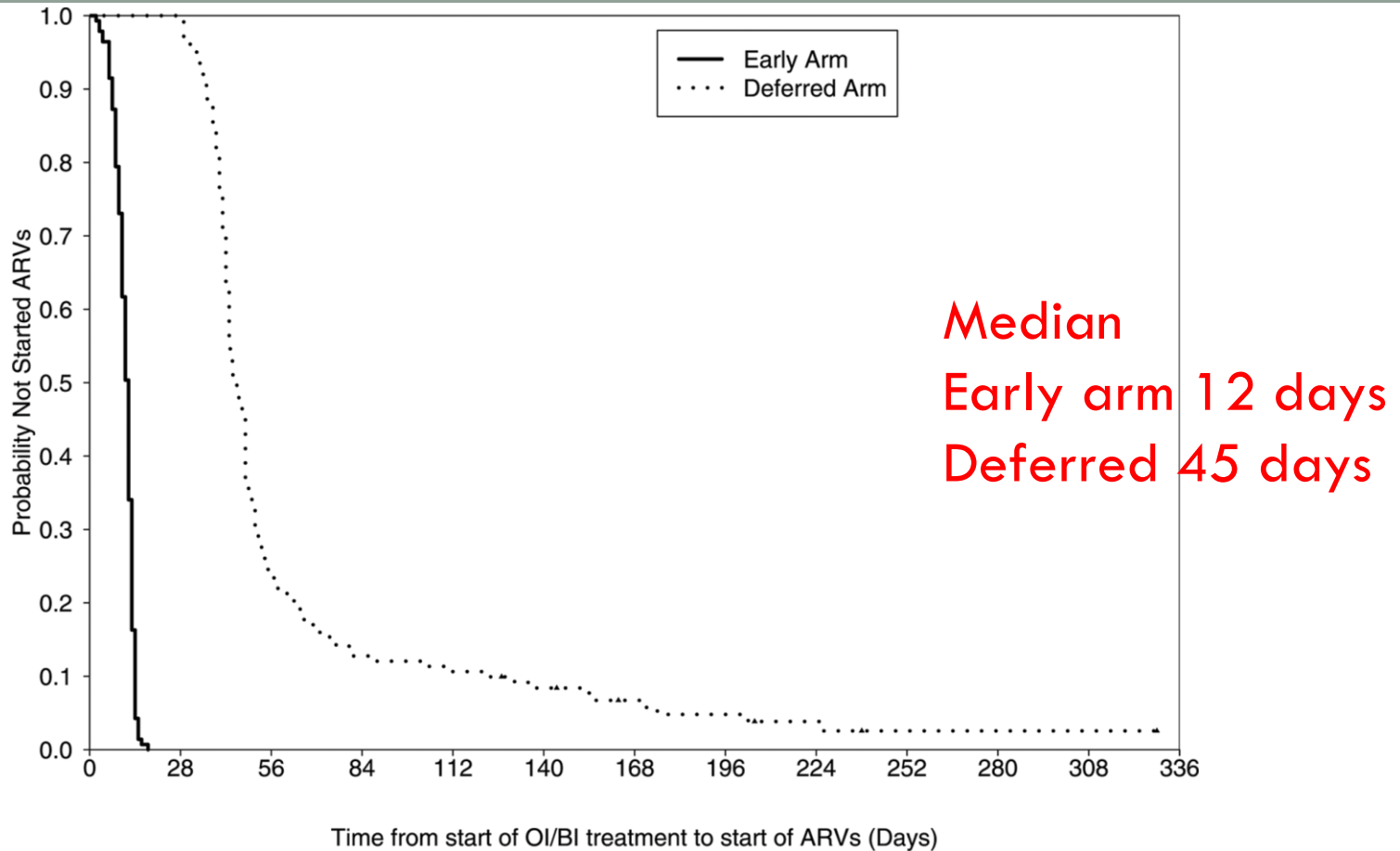
# Kaspofungiini, Lontoo, jatkoa..

- 12/80 sai kaspofungiinia
  - ▣ 2 ei sietänyt ensilinjan hoitoa
- 10 sai kaspofungiinia osana salvage-hoitoa, ei reagoanut ensilinjan hoitoon
  - 2 kuoli, toinen Burkittin lymfoomaan, 1/10 PC-pneumoniaan
- ▣ Vaikutus inflammaatiota rauhoittavana
- ▣ Yhdistelmähoidossa nopeampi vaikutus kuin Cotrimilla yksin (Lobo et al 2013)

# Hoito /taudin kulku

- I viikon aikana tila voi huonontua
  - ▣ Arvio ensilinjan hoidon tehosta aikaisintaan I viikon kohdalla
  - ▣ Huomioitava myös muu samanaikainen infektio, kuten CMV
- CoChrane review: steroideista hyötyä
  - ▣ Vähemmän intubation tarvetta
  - ▣ Eri malleja, mm 1 mg/kg 21 vrk

# ACTG A5164 (Zolopa 2009)



- Jos aloitetaan ART sairaalassa, ennuste parempi (Morris 2003)

# PCP -immunorekonstituutiosyndrooma

## □ IRIS

- mediaani 15 vrk HIV-lääkityksen aloittamisesta

- Mok HP et al, Int J STD and AIDS, 2014

- 33 potilasta (3-301 vrk), oman potilaan IRIS 3 vrk:n kohdalla

# MORTALITEETTI

- Walzer et al, CID 2008 (Lontoo)  
574 PCP-eposodia, Kenelläkään ei ART-lääkitystä  
Mortaliteetti  
1985-1989 10,9%  
1990-1996 16,9%  
1996-2006 9,6%

ART ei aloitettu PCP-episodin aikana

Riskitekijät kuolemalle:

Matala Hb

Matala saturaatio sairaalaan tullessa

Muu sairaus

Keuhkojen Kaposi

# Profylaksia

- Sulfatrimetopriimi
  - Myös toxo-profylaksia, bakteeripneumoniat etc
  - Tarvittaessa siedätys
    - 6 vrk: 12,5, 25, 37,5, 70, 75 ja 100% 480mg:n tabletista
    - Noin  $\frac{3}{4}$  sietää (8 vkon jälkeen, Leoung 2001)
- Vaihtoehtoina dapsoni,
  - GI-vaivat, myelotoksinen, LD nousee
- atovakoni (Wellvone) mixt
  - Kallis, hyvin siedetty
- pentamidiini-inhalaatit
  - Astma, bronkospasmi, pneumothx



# Profylaksin keskeyttäminen

- Yleensä jos CD4 yli 200 (14%)
- PCP-riski pieni, jos CD4 100-200, mutta virukset suprimoidut (COHERE 2010)

# Ekstrapulmonaarinen PCP

---

- Maksa, muut elimet
- Erittäin harvinainen

# PCP-uutta?

---

- Merkitys muissa sairauksissa, esim COPD??

# KIITOS!

## □ Lähteitä

- [www.hivbook.com](http://www.hivbook.com) (2015-2016)
- US guidelines ([www.aidsinfo.nih.gov/guidelines](http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines))
- +dioissa näkyvät

- Seuraavassa jaksossa: Tapaus Turusta – 20min?