

Pneumocystis jirovecii
Pnömonisi

Dr. Bilgöl Mete
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Olgu

- AK, 50 yaşında erkek
- 2005 yılında HIV infeksiyonu tanısı alan hasta
- Tanıdan sonraki 8 yıllık izleminde
 - HIV RNA : 50.000-100.000 kopya/ml
 - CD4 : 500-700/mm³
- Tedavi başlanmıyor
 - Rehberlerin önerisi
 - Hastanın kararı doğrultusunda

- Hasta 3 yıldır kontrollere gelmiyor.
- 22 Ağustos 2016'da ateş, halsizlik, nefes darlığı, kuru öksürük, dilde beyaz plaklar, yutma güçlüğü yakınmaları ile başvurdu.

Öykü

- Bir ay önce başlayan kuru öksürük ve nefes darlığı yakınmaları son bir haftada artış göstermiş.
- Nefes darlığı özellikle efor sonrası belirgin oluyormuş.
- Son 2 haftadır üşüme, titreme ve ateş şikayeti eklenmiş.

Özgeçmiş:

- Özellik yok

Soygeçmiş:

- Özellik yok

Alışkanlıklar:

- Sigara:25 yıl/paket
- Alkol-sosyal içici

Fizik muayene

- Ateş: 38.5-39°C
- Oral beyaz plaklar
- Akciğer: bilateral krepitan raller
- SO_2 : %85 (5 ml/dk O_2 ile)

Laboratuvar

Lökosit: 6410/mm³

Lenfosit: 220/mm³

Hgb: 12,3 g/dl

PLT: 163.000/mm³

CRP: 83 mg/L (0-5)

LDH: 530 IU/L (<250 IU/L)

Alb: 2,9 mg/L

Üre: 74 mg/dl

Kr: 1,18 mg/dl

CD4: 64/mm³

HIV RNA: 68.490 kopya/ml

Kan gazı:

pH: 7,43

pCO₂: 26 mmHg (35-45)

pO₂: 65 mmHg

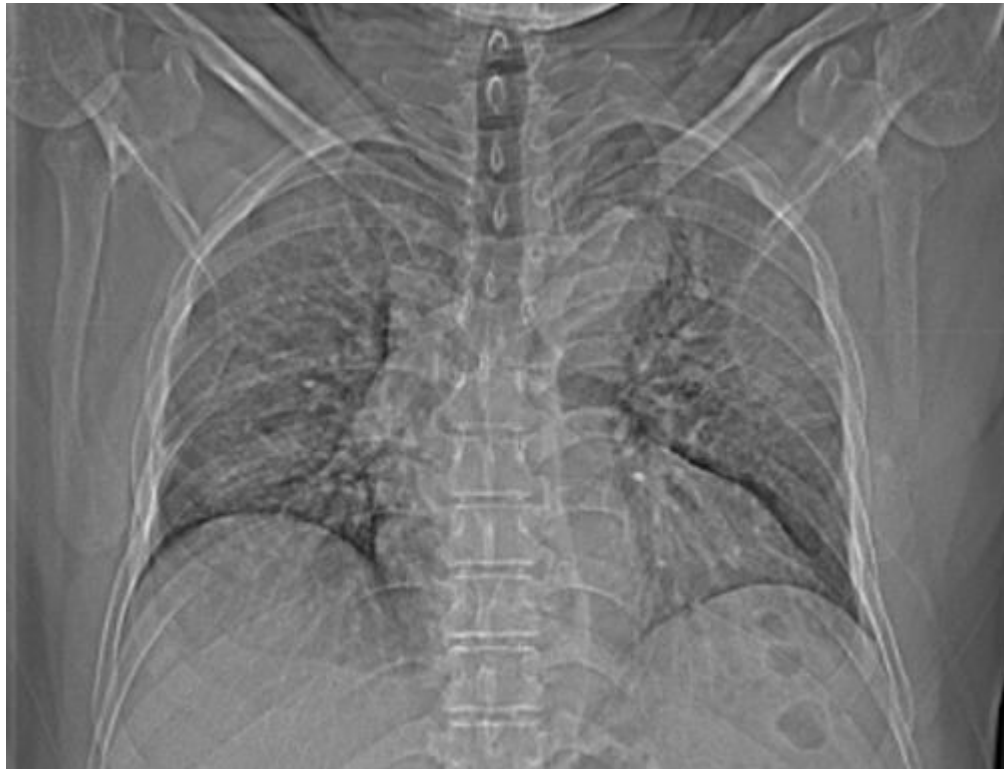
SO₂: %85

HCO₃: 20 mmol/L

BE: -4,9 mmol/L

Lac: 2 mmol/L

22 Ağustos 2016

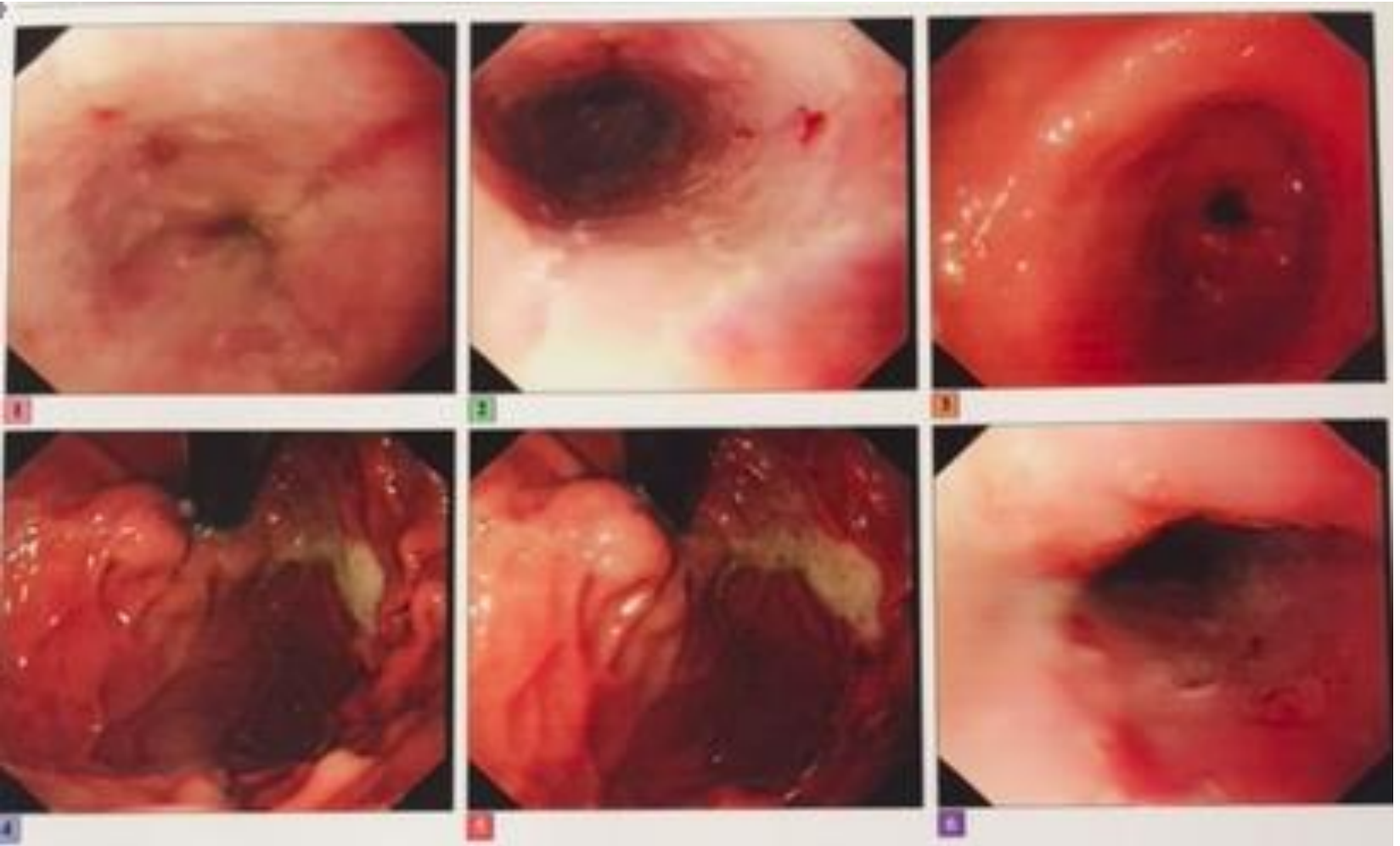


22 Ağustos 2016



22 Ağustos 2016





- :1. ÖZOFAGUSTA YAYGIN EKSUDASYONLU LEZYONLAR (HERPES SİMPLİKS ÖZOFAJİTİ *, CANDİDA ÖZOFAJİTİ ??)
2. KARDİA-FUNDUS LUMENE KABARIK OLUŞUM (İNFLAMASYON ?)
3.ERİTEMATÖZ GASTRİT

Patoloji : Özfagusta ülser zemini

- CMV DNA (-) (<68 kp/ml)
- *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi ön tanısıyla TMP-SMX ve steroid başlandı.
- Kandida özofajiti ön tanısıyla flukonazol tedavisi başlandı.

Pneumocystis jirovecii
pnömonisi

Epidemiyoloji

- II. Dünya savaşı sırasında Doğu ve Orta Avrupa'da **beslenme yetersizliği** olan ve **premature** infantlarda **interstisiyel pnömoni**
- Kasım 1967—Aralık 1970-----toplamda 194 *Pneumocystis* pnömonisi (PCP) bildirimi
- 1980'li yıllara kadar kemoterapi alan kanserli ve solid organ transplantlı hastalarda 100 olgu/yıl
- ABD'de HIV epidemisinin ilk dekadında 100.000 PCP olgusu

Epidemiyoloji

- Antiretroviral tedavi (ART) ve profilaksi ile insidans dramatik azalma

ABD---1994-1997 29.9/1000 kişi yıl



2003-2007 3.9/1000 kişi yıl

- CD4 lenfosit sayısı düşük olan hastalarda hala fırsatçı infeksiyonlar arasında ilk sıralarda



Poster Exhibition Presentation

PE14/9 - Spectrum of Opportunistic Diseases in Newly Diagnosed Patients in a Multicenter Cohort of HIV-infected Patients from Turkey

M. Fincancı¹, V. Korten², N. Uzun Kes³, T. Yıldırım⁴, D. Gökengin⁵, N. Taşdelen Fışgın⁶, B. Dokuzoğuz⁷, F. Kaptan⁸, HIV-TR Cohort Study Group

¹Istanbul Education and Research Hospital, Istanbul, Turkey, ²Marmara University Hospital, Istanbul, Turkey, ³Şişli Education and Research Hospital, Istanbul, Turkey, ⁴Okmeydanı Education and Research Hospital, Istanbul, Turkey, ⁵Ege University Hospital, Izmir, Turkey, ⁶19 Mayıs University Hospital, Samsun, Turkey, ⁷Ankara Numune Education Training and Research Hospital, Ankara, Turkey, ⁸Izmir Education Training and Research Hospital, Izmir, Turkey

Objectives: A recently established (2012) multicenter cohort of HIV-infected patients living in Turkey (HIV-TR) provided an opportunity to collect more information on opportunistic diseases (ODs) and comorbidities. The aim of this study is to document the clinical spectrum and frequency of HIV-related diseases in HIV infected patients who are newly diagnosed and treatment naïve.

Methods: HIV-infected patients presented in 2011 were included retrospectively. Data from 21 hospitals throughout the country were gathered in a central, web-based database. Conditions in the categories A, B and C defined in the Centers for Disease Control (CDC) classification system and comorbidities were diagnosed by physicians working in the hospitals involved in the cohort.

Results: HIV-TR Cohort enrolled 273 patients who were diagnosed in 2011 and their median CD4+ T cell count was 353 cell/mm³. Of them, 237 (87%) were asymptomatic at presentation. Nineteen (7 %) of asymptomatic patients had a history of primary HIV infection. One patient presented with acute primary HIV infection. Eight patients presented with a CDC category B condition. There were 43 AIDS defining ODs in 27 patients (9.9%): (recurrent pneumonia:7, tuberculosis:8, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia:6, wasting syndrome:8, cerebral toxoplasmosis:5, candida esophagitis:4, lymphoma:3, *Cytomegalovirus* infection:3, HIV encephalopathy:2, candida pneumonia:1). Mean CD4 counts of the patients with ODs were significantly lower (91 vs 431 cell/mm³) ($p < 0.05$) and their median age was higher (44 y vs 38 y, $p < 0.05$) than the asymptomatic group. HBsAg was positive in 5.3%, anti-HCV was positive in 2.7% and syphilis serology was positive in 8% of the patients.

Conclusion: Although the spectrum of ODs in Turkey is wide, their frequencies are lower than they are in many countries. This may be due to relatively early presentation of our patients. Low CD4 cell counts that indicate late presentation clearly increase the risk for ODs.



Poster Exhibition Presentation

PE14/16 - Opportunistic Infections and Malignancies Associated with HIV Infection in Istanbul, Turkey: Data Collected from ACTHIV-IST Study Group

O. Altuntas Aydin¹, B. Mete², A. Gunduz³, F. Sargin⁴, B. Ceylan⁵, H. Kumbasar Karaosmanoglu¹, M. Yemisen², D. Yildiz³, N. Ozgunes⁴, R. Ozaras², F. Tabak²

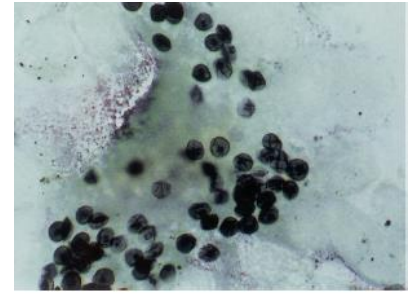
¹Haseki Education and Research Hospital, Istanbul, Turkey, ²IU, Cerrahpasa Medical School, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul, Turkey, ³Sisli Etfal Education and Research Hospital, Istanbul, Turkey, ⁴Medeniyet University, Goztepe Education and Research Hospital, Istanbul, Turkey, ⁵Bezmialem Vakif University, Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

Objectives: The clinical course of HIV/AIDS and patterns of opportunistic infections (OIs) and cancers vary from patient to patient and from country to country. Hence, we aimed to study the profile of OIs and malignancies of HIV/AIDS patients according to their first admission to 5 centers following-up HIV infected patients in Istanbul, Turkey.

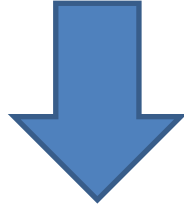
Methods: Between the term of January 2000-June 2013, 829 HIV infected patients who were followed-up by ACTHIV-IST (ACTion against HIV in Istanbul) study group were included in this study. Clinical and laboratory data of patients were collected retrospectively from the patients' files and were transferred to a HIV data base system.

Results: Less than one fourth of the patients were female (15.6%), mean age at the diagnosis was 38.1±11.1 years (range:17-79). Out of 829 patients, 171 (20.6%) were admitted with OIs or malignancies. The mean CD4 T-cell count and mean HIV RNA level of patients admitted with OIs or malignancies were 248.22±255.16/mm³ and 8.34x10⁵±1.4x10⁶ copies/ml, respectively. On the other hand, other patients' mean CD4 T-cell count was 405.73±258.96/mm³ (p< 0.05) and their mean HIVRNA level was 3.78x10⁵±0.92x10⁶ copies/ml (p< 0.05). The most frequent OIs or cancers observed at first admission were candida infections (6.7%), tuberculosis (4.4%), zona zoster (2.9%), Pneumocystis jirovecii pneumoniae (2%) and kaposi's sarcoma (1.3%). All opportunistic infections and malignancies of the patients at their first admission are demonstrated in table 1, 2 and 3.

Mikrobiyoloji



ribozomal RNA ve diğer gen sekans analizleri
hücre duvarı bileşenleri
enzim yapıları



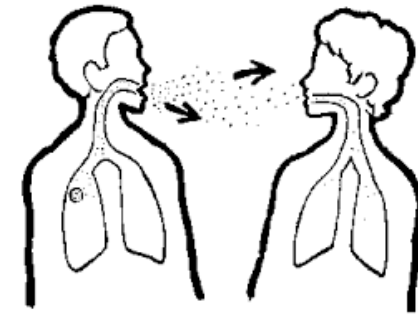
atipik fungus

- mantar kültüründe üremez
- antiparaziter ilaçlar ile tedavi
- hücre duvarı kolesterol içerir

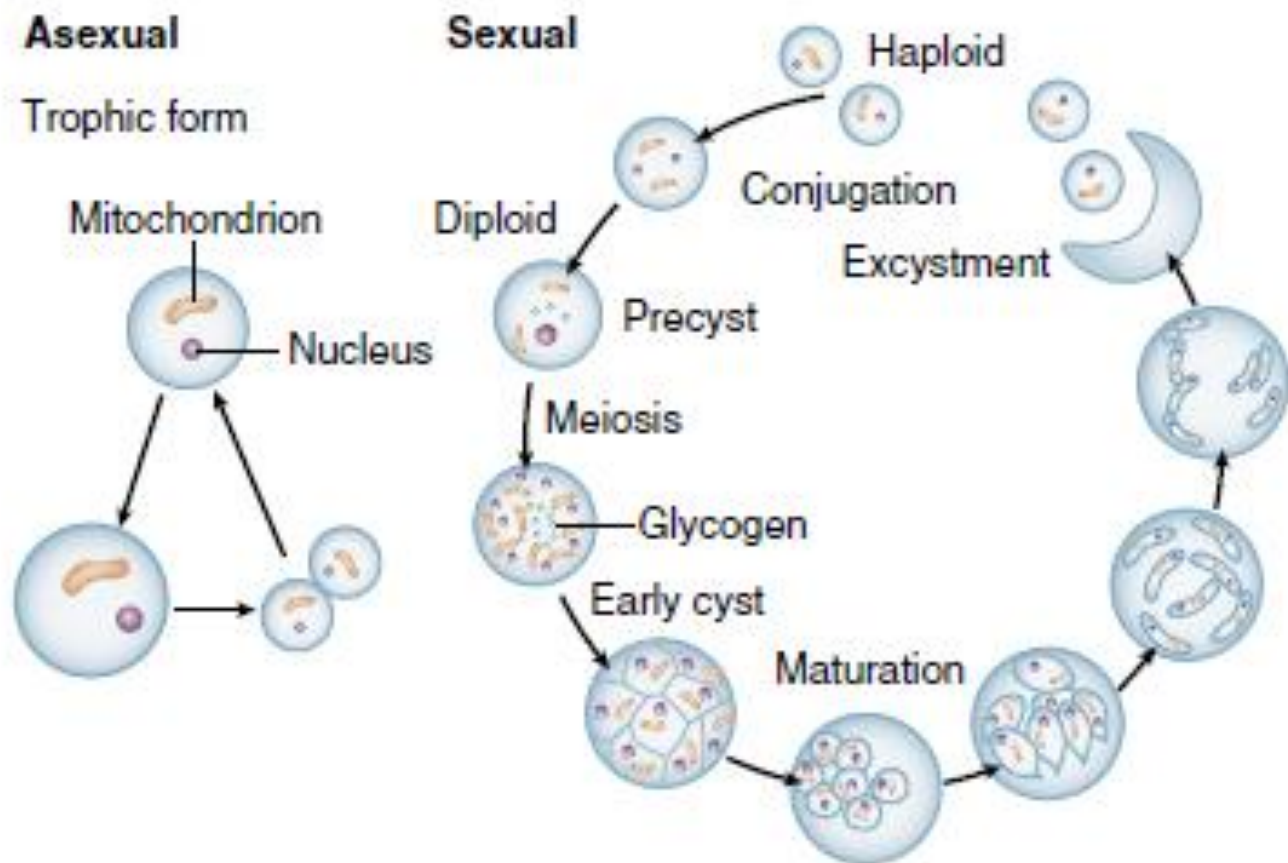
- *Pneumocystis carinii* (sıçan)
- *Pneumocystis gerbil*
- *Pneumocystis jirovecii* (insan)---Otto Jirovec
- *Pneumocystis murina*
- *Pneumocystis oryctolagi*
- *Pneumocystis wakefieldiae*

PCP: PneumoCystis Pneumonia

Bulaş



- Yaşamın erken döneminde primer infeksiyon (4 yaş ---% 75 infeksiyon), **reaktivasyon?**
- **Hava yolu (inhalasyon)**
 - ✓ Kişiden kişiye bulaş
 - ✓ Kolonizasyon bulaşmada önemli olabilir
 - ✓ Çevresel rezervuarlardan bulaş
- Transplasental veya vertikal bulaş bildirileri



İmmünite

- **Alveoler makrofajlar**
primer konak savunma
- **CD4+ T lenfositler**
IFN-gamma salınımıyla makrofaj aktivasyonu
- **Nötrofiller**
klirens +proteaz ve oksijen radikal salınımı sonrası **akciğer hasarı**

Risk faktörleri

- $CD4 < 200/mm^3$ (<%14)
- PCP öyküsü
- Oral kandidiyaz
- Tekrarlayan bakteriyel pnömoni
- Kilo kaybı
- Yüksek viral yük

Klinik

- **Ateş** (%80-90)
- **Kuru öksürük** (%95)
- **Progressif dispne** (%95)
- Halsizlik, günlük aktivitelerde yorgunluk
- Titreme, göğüs ağrısı, kilo kaybı

günler—haftalar içinde gelişir

**Hasta kliniğe başvurduğunda ortalama 3 haftadır
(2 hafta-2 ay) yakınmaları vardır
Hastaların %5-10'u asemptomatik**



Fizik muayene



- **Ateş** ($>38,1^{\circ}\text{C}$)
- **Taşikardi, takipne** (%60)
- Hafif olgularda istirahat esnasında akciğer sesleri doğal
- İnspiryum sonu krepitan ral ve ronküs (%30)
- Eşlik eden oral kandidiyaz

Laboratuvar



- **$CD4 < 200/mm^3$ ($< \%14$)**
- **Hipoksi**
hafif--- alveoler-arteriyel O_2 farkı < 35 mm Hg
orta--- alveoler-arteriyel O_2 farkı ≥ 35 ve < 45 mm Hg
ağır --- alveoler-arteriyel O_2 farkı ≥ 45 mm Hg
- **Egzersiz ile birlikte oksijen desatürasyonu**
PCP'yi destekleyen güçlü bir bulgu
- Difüzyon kapasitesinde azalma

- **Laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi yüksekliği**
 - olguların %90'ında yüksek ,özgül değil, prognostik
 - genellikle > 500 mg/dL
- **1-3-beta-D glukon düzeyi yüksekliği**
 - eşik değer 100 pg/ml; %100 duyarlı, %96,4 özgül

Görüntüleme yöntemleri

- Akciğer grafisi
- Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT)

Akciğer grafisi

- Akciğer grafisinde hastaların yaklaşık % 25'inde erken dönemde patolojik bulgu yok
- En sık **perihiler bölgeden başlayan yaygın, bilateral, simetrik, interstisyel veya alveoler infiltrasyonlar**
- Daha nadiren lobar veya segmental infiltrasyonlar, asimetrik yamalı tutulum, kistler, soliter veya çoklu nodüller, pnömatoseller, plevral efüzyon, üst lob tutulumu, pnömotoraks

- HIV enfeksiyonlu bir hastada **pnömotoraks** PCP'yi akla getirmelidir.
- Kavitasyon, intratorasik adenopati ve plevral efüzyon diğer pulmoner patolojiler veya maliniteler olmadıkça nadirdir.
- PCP'li hastaların yaklaşık %13-18'inde tüberküloz, kaposi sarkomu veya bakteriyel pnömoni birlikteliği vardır.



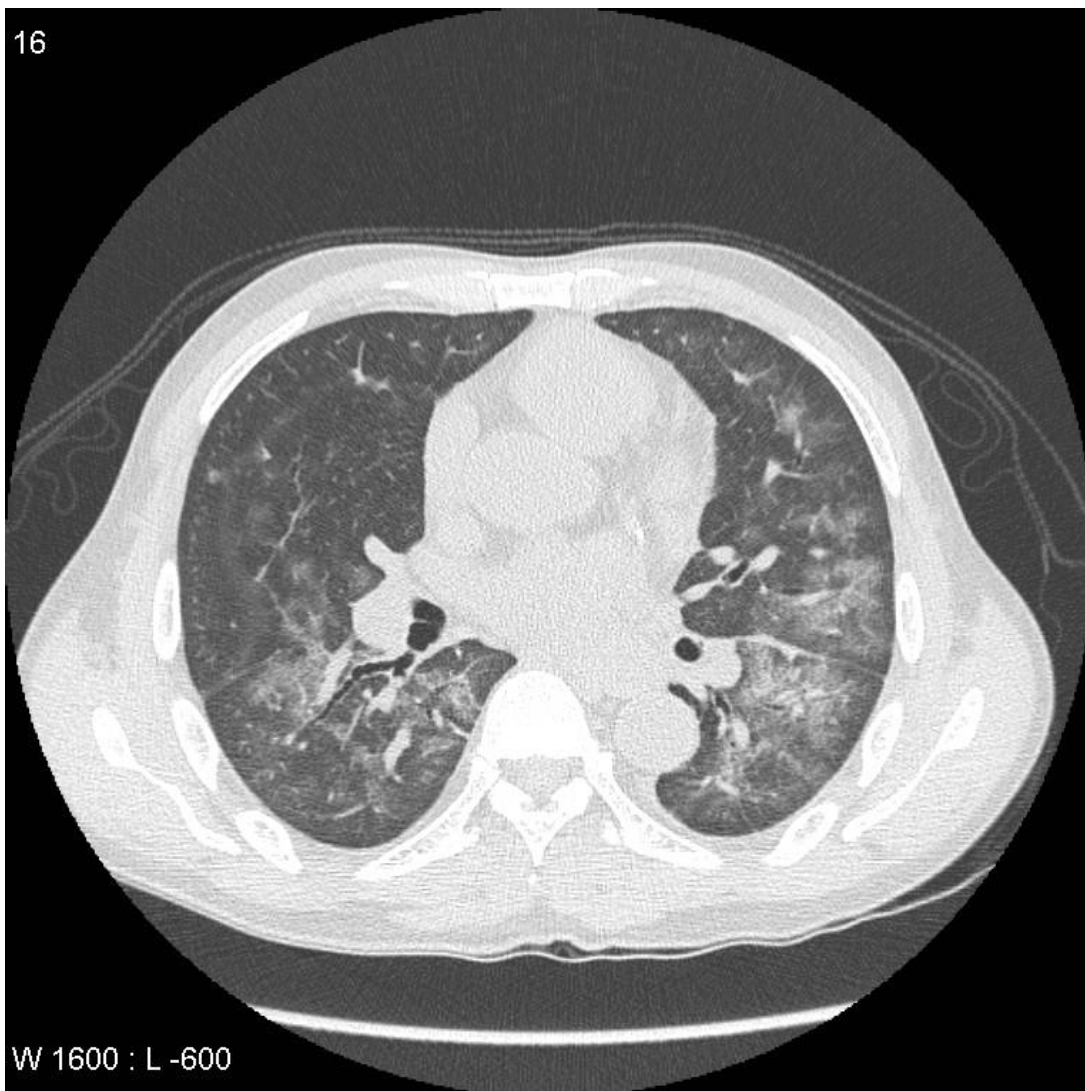
YÇBT

- HIV enfeksiyonlu hastalarda yüksek duyarlılık
- yamalı veya nodüler buzlu cam görünümü (ileri evre hastalıkta eşlik eden septal kalınlaşma, mikronodül veya konsolidasyon)



%100 duyarlılık ve %89 özgüllük

16



W 1600 : L -600

Mikrobiyolojik incelemeler



- **İndüklenmiş balgam (ilk basamak)**
%55-90 duyarlı
%100 özgül
balgam kalitesi, boyama yöntemi,
mikroorganizma yükü, laboratuvar tecrübesi



- **Bronkoalveoler lavaj (BAL)**

İndüklenmiş balgam incelemesi tanısal değil
veya uygulanamıyorsa

(koopere olmayan/dispneik/ balgam çıkaramayan hasta)

%90-100 tanısal

hedefe yönelik BAL+ immunofloresan boyama ile
duyarlılık %80 → %98)

+/-transbronşiyal biyopsi

- Endotrakeal aspirat (ETA)
%92 duyarlı
- TransTORASİK iğne biyopsisi/akciğer biyopsisi
%95-100 duyarlı ve özgül
Balgam indüksiyonu, BAL ve transbronşiyal biyopsi tanısal değil ya da uygulanamıyorsa

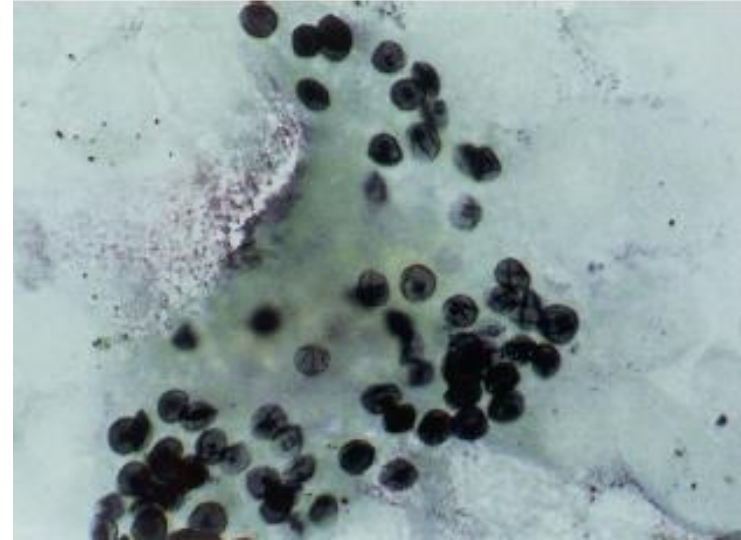
Mikroskopi ve boyama

Kist duvarını boyayan yöntemler

- *Grocott-Gomori-metenamin gümüş boyama*
- Krezil moru
- Gram-Weigert
- Toluidin mavisi O



özellik yüksek ancak duyarlılık düşük



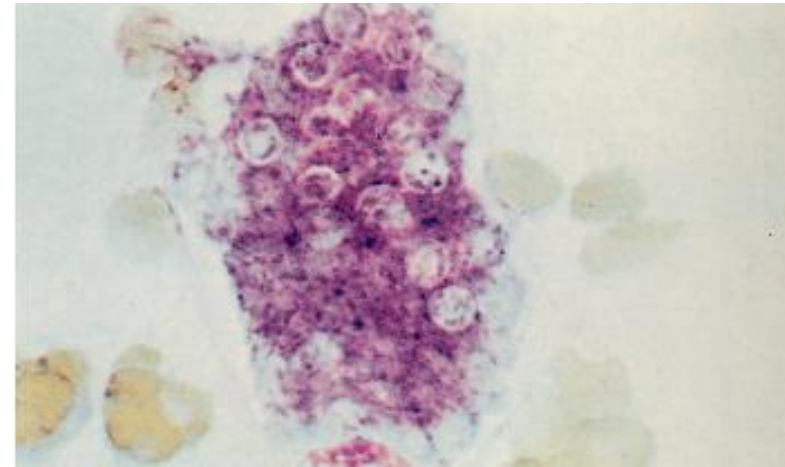
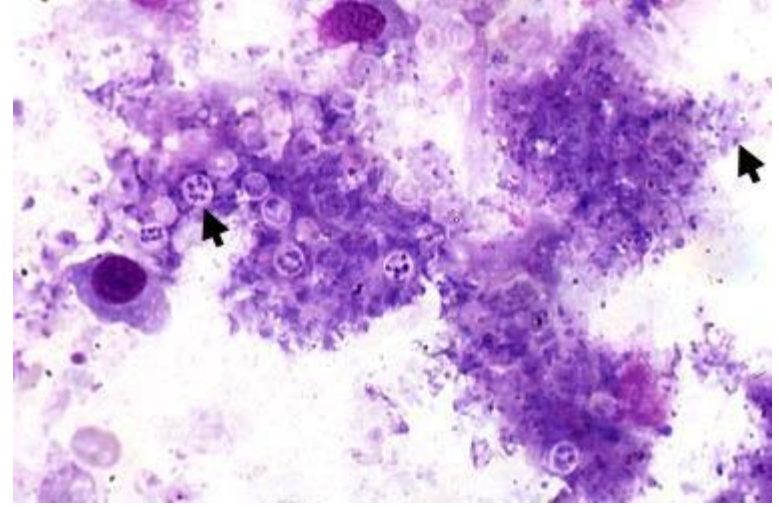
Mikroskopi ve boyama

Kist ve trofik formları boyayan yöntemler (hücre duvarını boyamaz)

- Wright-Giemsa
- Diff-Quick



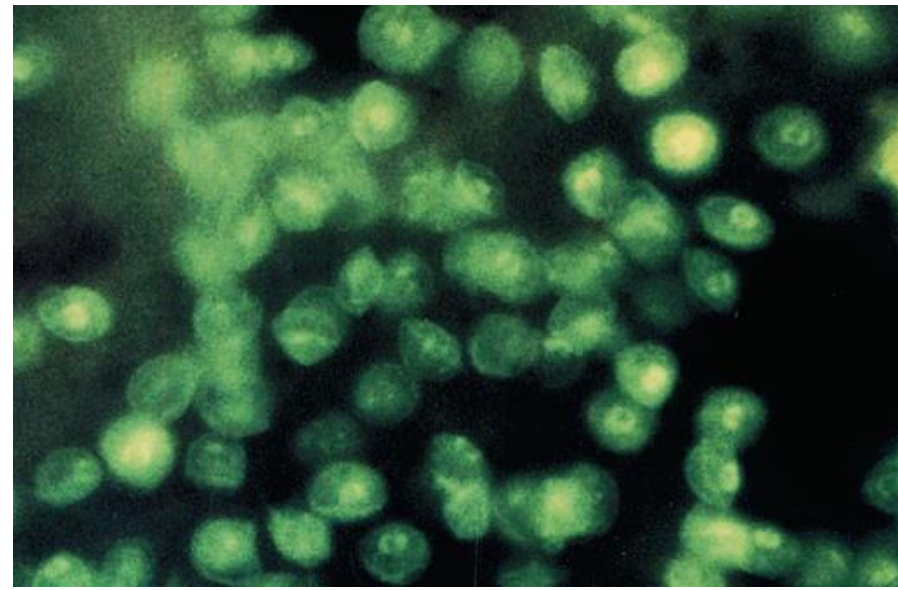
trofik formlar boyandığı için
duyarlılık daha yüksek
deneyim çok önemli



Mikroskopi ve boyama

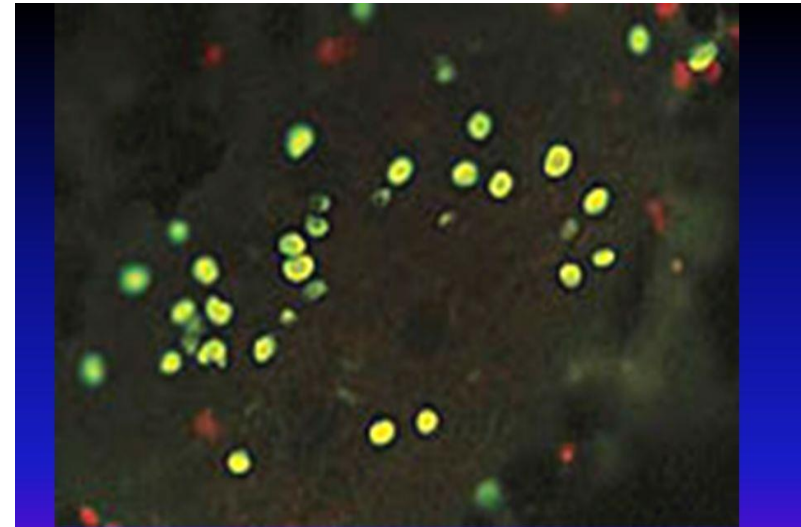
Diğer

- Papanicolaou
- *Kalkoflor beyazı*



Harrington BJ. Staining of Cysts of *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*)
With the Fluorescent Brighteners Calcofluor White and Uvitex 2B: A Review

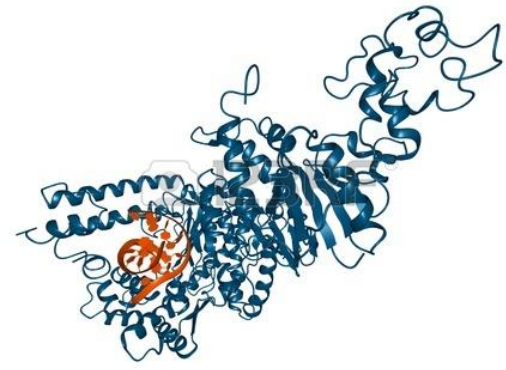
Floresan işaretli monoklonal
antikorların kullanıldığı
immunofloresan
boyama altın standart
(duyarlılık: %90)



Immunofluorescenza diretta con anticorpi monoclonali
Light diagnostics *Pneumocystis carinii* DFA, Chemicon USA

Yeni yöntemler

Polimeraz zincir reaksiyonu



- Sorunlar mevcut
- Oral yıkantı suyu ve nazofarengeal aspiratlarda duyarlılık ve özgüllük yaklaşık %90
- Yanlış pozitiflik oranı yüksek
- Kolonizasyon ve infeksiyonu ayırt etmiyor
- **Konvansiyonel PZR**
(mitokondriyal large-subunit ribosomal RNA)
duyarlılık %94-100 ;özgüllük %79-86
- **Kantitatif gerçek zamanlı PZR :**
kolonizasyon ya da infeksiyonu ayırt etmede yardımcı olsa da eşik değer ve DNA dizi standardizasyonu gerekli
- **Pneumocystis mRNA ısı şok proteinini hedef alan revers-transkriptaz PZR**
duyarlılık %100, özgüllük %86

Tanı

- CD4 düzeyi
- Oksijen satürasyonu
- LDH düzeyi
- 1-3-beta-D glukon düzeyi (> 80 pg/mL)
- Akciğer grafisi
- Akciğer grafisi normal ise YÇBT
- Mikrobiyolojik incelemeler





Kesin tanı

- Solunum yolu örneklerinde kist ya da trofik formunun gösterilmesi

Olası tanı

- İleri derecede immünsupresyon ($CD4 < 200/mm^3$)
- Öksürük, ateş, dispne hipoksemi (özellikle egzersiz)
- PCP ile uyumlu görüntüleme bulguları
- Yüksek 1-3-beta-D glukon düzeyi ($> 80 \text{ pg/mL}$)

Ayırıcı tanı

- Akut bronşit, bakteriyel, **viral ya da fungal pnömoniler**, malignite, ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu, pulmoner hipertansiyon ve kardiyomiyopati
- Tüberküloz
- **Atipik mikobakteriler**
- Toksoplazma
- **Sitomegalovirüs**
- **İnfluenza**
- Kaposi sarkomu
- Kriptokok, histoplazmoz, koksidioides

Ekstrapulmoner tutulum

- Nadir
- İleri evre HIV enfeksiyonu
- **Pentamidin (aerosol) profilaksisi altında gelişebilir**
- Eş zamanlı ya da öncesinde PCP öyküsü olmayabilir
- Lenf nodları, dalak, karaciğer, kemik iliği, GIS, göz, tiroid, böbrek, beyin, kemik...

Tedavi

	Doz	Yan etkiler
İlk tercih		
TMP-SMX	Akut hasta değil, hafif düzey (oral tedavi alabilir; PaO ₂ >70 mm Hg): 3X2 TMP-SMX fort tab PO	Döküntü, ateş, nötropeni, pansitopeni, hiperkalemi, transaminaz yüksekliliği
	Akut hasta, orta-ağır düzey (oral tedavi alamaz; PaO ₂ <70 mm Hg veya alveoler-arteriyel O ₂ farkı $\geq$ 35 mmHg) 15 -20mg/kg/gün TMP- 75-100 mg/kg/gün SMX IV (q 6-8 saat) + Prednizon (ilk 72 saat) (AI) 40 mg PO 2X1(5 gün) 40 mg PO 1X1 (5 gün) 20 mg PO 1X1 (11 gün)	

Alternatif tedaviler	Doz	Yan etkiler
Primakin + klindamisin (orta-ağır, hafif-orta)	Primakin: 15-30 mg/gün PO Klindamisin: 4X 600 mg IV veya 3x900 mg veya 3-4X 600-450 mg PO	Primakin: Döküntü, ateş, methemoglobinemi, hemolitik anemi (G6PD yetmezliği) Klindamisin: Döküntü, ishal, Clostridium difficile koliti, karın ağrısı
Pentamidin (orta-ağır)	4 mg/kg/gün IV	Nefrotoksisite, hiperkalemi, hipoglisemi, hipotansiyon, pankreatit, transaminaz yüksekliği
TMP + dapson (hafif-orta)	TMP: 3X 5 mg/kg PO Dapson: 100 mg/gün PO	TMP: Döküntü, gastrointestinal yakınmalar, transaminaz yüksekliği, nötropeni Dapson: Döküntü, ateş, gastrointestinal yakınmalar, methemoglobinemi, hemolitik
Atovakuon (hafif-orta)	2X 750 mg PO	Döküntü, ateş, transaminaz yüksekliği

Olgu

- Tedavinin 3. günü eforla gelen dispne ve kuru öksürük azaldı.
- Tedavinin 5. günü solunum sesleri düzeldi ve ateş düştü.

Tarih	23/8	24/8	27/8	28/8	30/8	31/8	3/9	4/9
BUN	37	29	44	43	54	71	66	47
Kr	1.18	1.18	1.21	1.22	1.46	1.6	1.39	1.09
eGFR	>60	>60	>60	>60	55	37	>60	>60
WBC	9.74	17.95	14.5	14	12.2		15.5	10.4
Lenfosit	570	960	600	480	410		640	270
Hct	34	36	36	35	41		40	37
K	3.77	4.13	4.9	5.27	5.6	5.96	5.1	3.8
CRP	83	20	6	<5		0.5	0.5	
LDH	530	592	353	256	226		150	130
ESR	89				50			40

TMP-SMX'e bağlı akut böbrek
yetmezliği ve hiperkalemi

- HIV enfekte olmayan hastalarda yan etki oranı %6-8
- HIV enfekte hastalarda oran: %25-50
- Nefrotoksisite sık görülmüyor:
 - ❑ TMP, kreatininin tubüler sekresyonunu azaltıyor.
 - ❑ Renal tubüler asidoz
 - ❑ Hiperkalemi (tübüllerde sodyum kanallarının blokajı)
hayatı tehdit eden
yüksek dozlarda daha belirgin
ACE inhibitörü kullanımı ile risk daha yüksek

An Evaluation of Hyperkalemia and Serum Creatinine Elevation Associated With Different Dosage Levels of Outpatient Trimethoprim-Sulfamethoxazole With and Without Concomitant Medications

Annals of Pharmacotherapy
47(12) 1618-1626
© The Author(s) 2013
Reprints and permissions:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1060028013509973
aop.sagepub.com



Chris A. Gentry, PharmD, BCPS¹, and Ann T. Nguyen, PharmD¹

Abstract

Background: Adverse events associated with high-dose trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) for outpatient infections, particularly those likely caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, have not been adequately characterized. **Objective:** Describe hyperkalemia and acute renal injury associated with high-dose TMP-SMX. **Methods:** An electronic medical record database retrospective study was conducted of outpatients receiving high-dose or low-dose TMP-SMX, comparing the incidences of hyperkalemia and acute renal injury. **Results:** Of 6162 patients, more developed hyperkalemia (3.06% vs 1.05%, $P < .0001$) or acute renal injury (1.99% vs 0.700%, $P = .0001$) in the high-dose TMP-SMX group. Variables independently associated with hyperkalemia included age >58 years (odds ratio [OR] = 3.44; 95% CI = 1.86-7.0; $P < .0001$), concomitant receipt of an NSAID (OR = 1.71; 95% CI = 1.02-2.79; $P = .044$) or an ACE inhibitor (OR = 3.27; 95% CI = 2.06-5.14; $P < .0001$), high-dose TMP-SMX prescribed (OR = 2.92; 95% CI = 1.85-4.60; $P < .0001$), and baseline elevated serum creatinine (OR = 45.1; 95% CI = 21.7-93.2; $P < .0001$). Variables independently associated with acute renal injury included concomitant receipt of an ACE inhibitor (OR = 2.36; 95% CI = 1.01-5.24; $P = .048$) or a potassium supplement (OR = 4.10; 95% CI = 1.45-10.1; $P = .010$), high-dose TMP-SMX prescribed (OR = 3.70; 95% CI = 1.70-8.12; $P = .0012$), and baseline elevated serum creatinine (OR = 2110; 95% CI = 724-7980; $P < .0001$). **Conclusions:** Serum creatinine and potassium concentrations should be monitored in outpatients receiving high-dose TMP-SMX.

TMP-SMX kesme endikasyonları

- 5 günden daha uzun süreli ateş ve/veya döküntü
- Nötrofil $< 500/\text{mm}^3$
- Hipotansiyon
- İnatçı hiperkalemi
- Ateş ve grip benzeri belirtileri takiben konjonktival ve mukozal tutulum, deride ağrılı hedef lezyonlar, deride soyulma gelişmesi

Tedaviye nasıl devam edelim?

Alternatif tedaviler	Doz	Yan etkiler
Primakin + klindamisin (orta-ağır, hafif-orta)	Primakin: 15-30 mg/gün PO Klindamisin: 4X 600 mg IV veya 3x900 mg veya 3-4X 600-1500 mg PO	Primakin: Döküntü, ateş, methemoglobinemi, hemolitik anemi (G6PD yetmezliği) Klindamisin: Döküntü, ishal, alerjik reaksiyonlar, koliti,
Pentamidin (orta-ağır)		örkalemi, siyanoz, nazar
TMP + dapson (hafif-orta)	TMP: 3X 5 mg/kg PO Dapson: 100 mg/gün PO	yanmalar, transaminaz yüksekliği, nötropeni Dapson: Döküntü, ateş, gastrointestinal yakınmalar, methemoglobinemi, hemolitik
Atovakuon (hafif-orta)	2X 750 mg PO	Döküntü, ateş, transaminaz yüksekliği

Kaspofungin???

A trial of caspofungin salvage treatment in PCP pneumo

Pneumocystis jirovecii pneumonia remains a major cause of mortality in patients with HIV; we read with interest the recent PCP mortality

the time of illness presentation.¹

line treatment for this infection, azole, is associated with a number

effects, including rash, leucopenia, thrombocytopenia and interstitial nephritis.²

Therefore, treatment with cotrimoxazole significantly adds to the morbidity associated with this condition and we note in the study that this was the main treatment used.

Over the 4 year study period 80 patients were treated for PCP, of whom 56 of the 71 tested had microbiologically confirmed PCP by immunofluorescence. The mean CD4

count measured 109 (4–676) patients (8.8%) had microbiologically confirmed PCP with a CD4 count < 350 and a further nine had confirmed PCP with an undetectable viral load and were on highly active antiretroviral therapy (HAART). A total of six patients were receiving PCP prophylaxis. Overall mortality was 6.25% (5/80). Five patients died of PCP. Five patients died of PCP. Five patients died of respiratory failure, 1 from pericardial effusion and 1 refused all treatment.

Of these patients, 67 received cotrimoxazole as first-line treatment, 10 received cotrimoxazole/clarithromycin/primaquine, six with cotrimoxazole and one patient received pentamidine. Twelve individuals

a treatment switch due to cotrimoxazole-

4 yıl boyunca olası ya da kesin PCP tanılı 80 hastanın (56 kesin tanılı) retrospektif olarak incelenmesi

67 TMP-SMX
6 klindamisin/primakin
6 atovakuon
1 pentamidin

12 kaspofungin kombinasyonu (10 kesin tanı)
10 kurtarma
2 toksisiteye bağlı

6 +klindamisin/primakin
4 +TMP-SMX
2+pentamidin
10 hastadan 2'si kaybedildi

these patients had other relevant fungi such as *Candida* or *Aspergillus* isolated by induced

(6/12), cotrimoxazole (4/12) or intravenous pentamidine (2/12).

Successful treatment with echinocandin in an HIV-infected individual failing first-line therapy for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia

In August 2010, a 39-year-old man was admitted to our hospital with acute respiratory failure that required prompt mechanical ventilation. A computed tomography scan showed extensive bilateral ground glass opacities and signs of destruction of subpleural parenchyma at the apex (Fig. 1a). The patient had a positive HIV ELISA test, a CD4 count of 4 cell/ μ l, and an HIV viral load of 1 140 000 copies/ml. Ceftriaxone, levofloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole were initiated. Bronchoalveolar lavage was diagnostic for *Pneumocystis jirovecii*, both immunofluorescence and PCR. On day 6 after admission, clindamycin was added to trimethoprim-sulfamethoxazole. The patient evolved in worsening conditions, requiring change to high frequency oscillatory mechanical ventilation. On day 12, imipenem and vancomycin were added but no concurrent infection was detected despite frequent blood and bacterial tracheal aspirate cultures. His condition worsened by a bilateral spontaneous pneumothorax (Fig. 1b). After 28 days, the patient continued with fever and severe respiratory failure. A new bronchoscopy showed persistent positive *P. jirovecii* immunofluorescence and PCR. Intravenous pentamidine was not available at the time at our center; therefore, caspofungin was added to trimethoprim-sulfamethoxazole, and clindamycin was stopped. After 3 days of caspofungin initiation, the patient became afebrile, respiratory parameters improved and inflammatory markers started to decrease. Immunofluorescence and PCR for *P. jirovecii* were again performed on a tracheal aspirate resulting now negatives. The patient was successfully extubated after 60 days of mechanical ventilation and discharged from hospital in good condition.

M. Elena Ceballos^a, Marcos Ortega^a, Max Andresen^b, Aniela Wozniak^c, Patricia García^c and M. Elvira Balcells^a, ^aDepartamento de Medicina Interna, ^bDepartamento de Medicina Intensiva, and ^cDepartamento de Laboratorios Clínicos, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.e-jmii.com

CORRESPONDENCE

Caspofungin salvage therapy in *Pneumocystis jirovecii* pneumonia

To the Editor,

Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP) is a severe complication and leading cause of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients.¹ Although trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMZ) is well known for its effectiveness as empiric and target therapy, it is also associated with various side effects (including skin rash, leukopenia, hepatitis, and diarrhea).^{1,2} The clinical evidence of the synergistic activity of caspofungin to TMP/SMZ or salvage treatment of PJP remains controversial to date. Here, we report an HIV-infected patient complicated with PJP who had skin rash and leukopenia after TMP/SMZ treatment for 6 days. Consequently, the treatment regimen was replaced with caspofungin. The patient was discharged from the hospital in good condition after 14 days of caspofungin salvage therapy.

Wen-Sen Lee
Division of Infectious Diseases, Department of Internal
Medicine, Wan Fang Medical Center, Taipei Medical
University, Taipei, Taiwan

Olgu

- TMP-SMX 9. günde kesilerek tedaviye kaspofungin ile devam edildi.
- Kaspofungine geçildikten 5 gün sonra e-GFR >60 ml/dak'a ulaştı.

Tedavi süresi ve izlem

- 21 gün
- Tanısal testleri tekrarlamaya gerek yok.
mikroorganizmanın solunumsal örneklerde
gösterilmesi tedaviye yanıtınlığı göstermez

Ne zaman antiretroviral tedavi?

- PCP tanısı koyulduktan 2 hafta içinde ART başlanmalı (AI)
- İRİS??



Olgu

- Toplam tedavi 21 güne tamamlandı.
- TMP-SMX (haftada 3 gün) profilaksisine geçildi.
- PCP tedavisinin 12. günü
Tenofovir / emtrisitabin/elvitegravir/kobisistat
tedavisi başlandı.

İzlem

Tarih	CD4(/mm ³)	HIV RNA (kopya/ml)	Tedavi
09/2016	64	68490	TDF/FTC/EVG/c
12/2016	143	120	
03/2017	191	-	
07/2017	220	-	
11/2017	283	-	
02/2018	305	-	

Yanıt

- **Tedaviye yanıtızsızlık:** Tedavinin 4-8. günü klinik kötüleşiyor ya da klinik ya da radyolojik düzelme yok.
- Hafif-orta hastalıkta tedaviye yanıtızsızlık yaklaşık %10 hastada ilacın yetersiz etkisine bağlanmış.

- Tedavi değişimi için tedavinin 4-8. günü beklenmelidir (BIII). Öncelikle alternatif durumlar dışlanmalıdır.
- Kortikosteroid tedavisi verilmeyen hastalardaki ilk 3- 5 günde gelişen klinik kötüleşme İRİS'e bağlı olabilir.
- **Mortalite:** %10-20

Prognostik faktörler

- İleri yaş
- Hipoksemi
- Düşük serum albümin, Hgb düzeyi, lökositoz
- Mekanik ventilasyon
- Pnömotoraks, görüntülemelerde belirgin tutulum
- Öncesinde PCP öyküsü
- Yüksek alveoler-arteriyel oksijen farkı
- Öncesinde PCP profilaksisi
- Yüksek serum LDH düzeyi
- İlave ko-morbidite

Gebelik



- Tercih edilen tedavi: anlamlı düzeyde etkisinden dolayı ilk trimesterde dahi **TMP-SMX** (AI)
 - İlk trimesterde ilave folinik asit verilmesi düşünülebilir (BIII).
 - Gerekli olgularda kortikosteroid tedavisi uygulanabilir (AIII).
 - Alternatif tedaviler: dapson^a + TMP, primakin^a + klindamisin, atovakuon, pentamidin^b
 - **Kemoprofilaksi:** ilk trimesterde teratojenite etkileri göz önünde bulundurulduğunda pentamidin (aerosol) ya da atovakuon tercih edilebilir (CIII).
- ^a G6PD yetmezliği olanlarda hemolitik anemi
^b Sıçan ve tavşanlarda embriyotoksik, ancak teratojenik değil

Profilaksi

Primer profilaksi

- $CD4 < 200/mm^3$ (AI)
- $CD4 < \%14$ (BII)
- Orofarengeal kandidiyaz (AII)
- $CD4 > 200/mm^3$ fakat $< 250/mm^3$ ve $CD4$ sayısının her 3 ayda bir ölçülemeyeceği olgular

Sekonder profilaksi

- Öncesinde PCP infeksiyonu

Profilaksi

Tercih edilen tedavi:	TMP-SMX fort tab 1x1/gün PO (AI) veya TMP-SMX tab 1x1/gün PO (AI)
Alternatif tedavi	TMP-SMX fort tab 1x1/haftada 3 kez PO (BI) veya Dapson 1x100 mg/gün PO veya 2x50 mg/gün PO (BI) veya Dapson 1x50 mg/gün PO+ (primetamin 50 mg+lökoverin 25mg)/ hafta PO (BI) veya (Dapson 200 mg+primetamin 75 mg+lökoverin 25 mg)/hafta PO (BI) veya Pentamidin (aerosol) 300mg/ay, Respigard nebulizer II ile (BI) veya Atovakuon 1500 mg/gün PO (BI) veya (Atovakuon 1500 mg+ primetamin 25 mg+ lökoverin 10 mg) /gün PO (CIII)

Profilaksiyi sonlandırma veya yeniden başlama kriterleri

Primer profilaksi

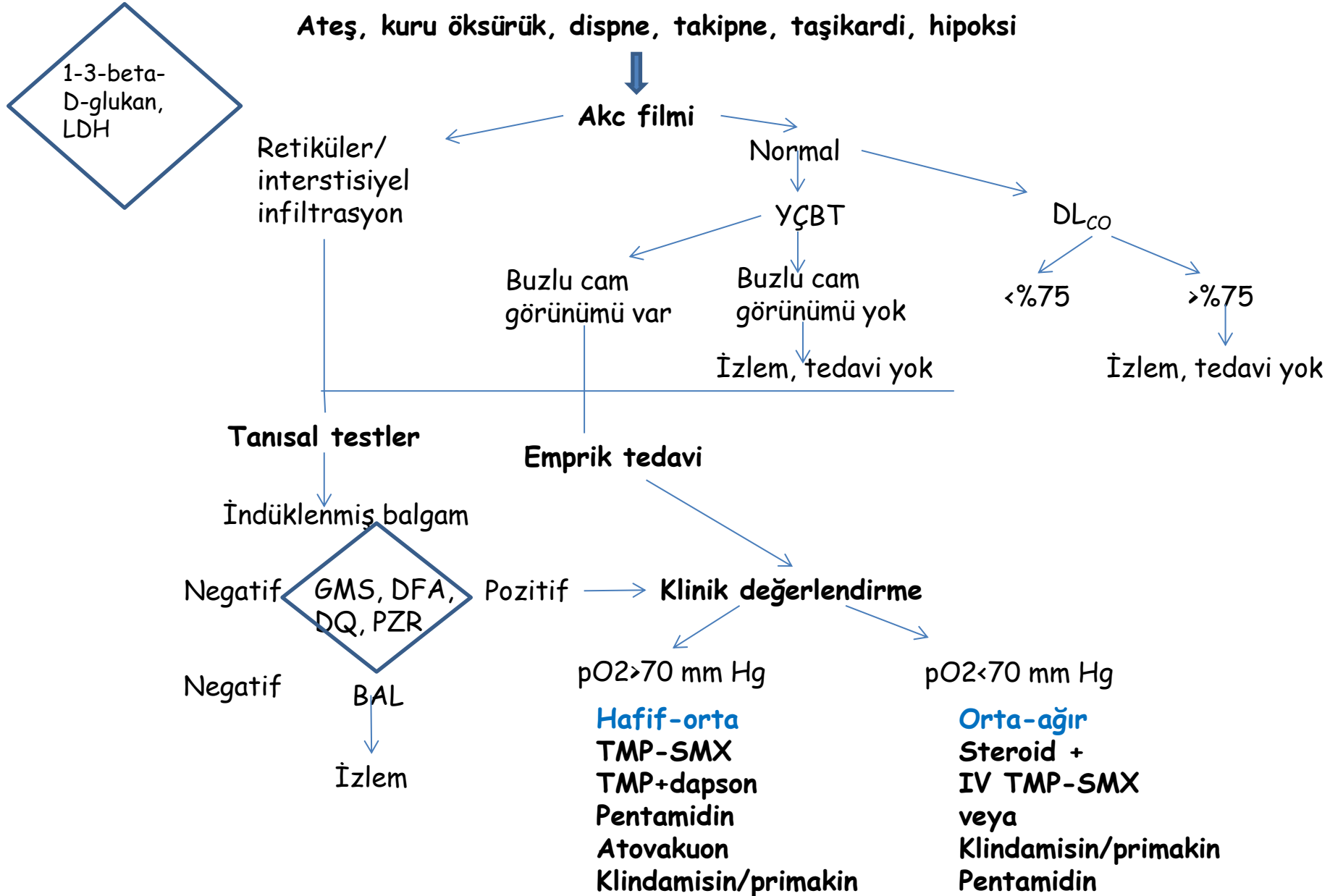
Sekonder profilaksi

- ART ile >3 ay $CD4 > 200/mm^3$ ise profilaksi sonlandırılır (AI/AII).
 - $CD4$ 100-200/ mm^3 ve 3- 6 ay süresince viral yük saptanamaz düzeyde ise profilaksi kesilebilir (BII).
-
- $CD4 < 100/mm^3$ ise viral yükten bağımsız profilaksiye yeniden başlanır (AIII).
 - $CD4$ 100-200/ mm^3 ise viral yük saptanabilir düzeyde ise profilaksiye yeniden başlanır (AIII).

- PCP, ART altında olan hastada CD4 $>200/\text{mm}^3$ iken geliştirse ömür boyu profilaksi uygulanır (BIII).
- Ancak hasta ART altında değil ve PCP CD4 $>200/\text{mm}^3$ iken geliştirse ve 3- 6 ay süresince viral yük saptanamaz düzeyde ise profilaksi kesilebilir (CIII).

Sonuç

Ateş, kuru öksürük, dispne, takipne, taşikardi, hipoksi



Kaynaklar

1. Alvarez F, et al. Detection of *Pneumocystis carinii* in tracheal aspirates of intubated patients using calcofluor-white (Fungi-Fluor) and immunofluorescence antibody (Genetic Systems) stains. Crit Care Med. 1997;25(6):948.
2. Gilroy SA, et al. *Pneumocystis* pneumonia. Semin Respir Crit Care Med. 2011;32:775-82.
3. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
4. Huang L, et al. HIV-associated *Pneumocystis* pneumonia. Proc Am Thorac Soc. 2011;8:294-300.
5. Kanne PJ, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: high-resolution CT findings in patients with and without HIV infection. AJR Am J Roentgenol. 2012 ;198:W555-61.
6. Morris A, et al. Colonization by *Pneumocystis jirovecii* and its role in disease. Clin Microbiol Rev. 2012;25:297-317.
7. Tasaka S, et al. Recent advances in the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected adults. Expert Opin Med Diagn. 2013;7:85-97.
8. Tietjen PA, Sax PE. Clinical presentation and diagnosis of *Pneumocystis* pulmonary infection in HIV-infected patients. UpToDate.
9. Walzer PD, et al. *Pneumocystis* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 8th ed. Vol. 2. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2014:3016-30.
10. Wood BR, et al. Test Performance of Blood Beta-Glucan for *Pneumocystis Jirovecii* Pneumonia in Patients with AIDS and Respiratory Symptoms. AIDS. 2013;27:967-72.

TEŞEKKÜR EDERİM...