

Pneumocystis jirovecii pneumoni (PJP)

Arbejdsgruppens medlemmer: Mette Levinsen (tovholder), Anja Poulsen og Steen Rosthøj

Nedenstående kliniske retningslinjer til forebyggelse og behandling af Pneumocystis jirovecii pneumoni (PJP) er fremlagt og accepteret af repræsentanter fra de fire danske børneonkologiske afdelinger på Dansk Pædiatrisk Hæmatologi og Onkologi's (DAPHO) første samarbejdssymposium d. 8. og 9. april 2011.

De kliniske retningslinjer er vejledende, og der kan forekomme klinisk velbegrundede afvigelser herfra på de behandlende afdelinger.

<u>Indholdsfortegnelse</u>	Side
1. Kliniske retningslinjer for PJP profylakse.....	2
1.1 Indikationer.....	2
1.2 Præparater og dosering.....	2
1.3 Behandlingslængde.....	2
2. Kliniske retningslinjer for PJP behandling.....	2
2.1 Indikationer.....	2
2.2 Præparater, dosering og behandlingslængde.....	3
3. Baggrund.....	3
3.1 Profylaksevejledning.....	3
• Indikationer	
• Præparater og dosering	
• Behandlingslængde	
3.2 Diagnostik.....	5
• Symptomer og kliniske fund	
• Diagnostiske undersøgelser	
3.3 Behandlingsvejledning.....	6
• Indikationer	
• Præparater, dosering og behandlingslængde	
• Understøttende behandling	
• Isolation	
3.4 Opfølgning.....	7
4. Referencer.....	7

1. Kliniske retningslinjer for PJP profylakse

1.1 Indikationer

PJP profylakse skal gives til:

- Patienter med hæmatologisk cancer og langerhans celle histiocytose (LCH),
- Patienter i steroidbehandling (svarende til >2 mg/kg/døgn prednisolon i mere end 14 dage),
- KMT patienter,
- Patienter med stadium IV neuroblastom,
- Alle patienter under 1 år.

1.2 Præparater og dosering

PJP profylakse

Præparat	Dosering	Kommentar
Sulfamethoxazol/trimetoprim (SMX/TMP)	25/5 mg/kg/døgn po x 2 dgl i 2 konsekutive dage/uge	Førstevalg
Dapson	2 mg/kg/døgn (max 100 mg/døgn) po x 1 dgl	Alternativt valg
Pentamidin	300 mg inh x 1 månedligt	Alternativt valg

1.3 Behandlingslængde

Cancer og LCH patienter:

Profylakse gives indtil leukocytal er normaliseret efter afslutning af kemoterapibehandling.

Allogen stamcelletransplantation:

Profylakse gives til alle patienter i mindst 6 måneder efter reinfusion. Seponeres ved afslutning af Sandimmun-behandling.

Autolog stamcelletransplantation:

Profylakse gives i 3 måneder efter reinfusion.

2. Kliniske retningslinjer for PJP behandling

2.1 Indikationer

PJP behandling skal gives ved mistænkt eller verificeret PJP.

- Behandling for PJP bør ikke afvente undersøgelsesresultat.
- Diagnostisk sensitivitet forringes ikke væsentligt ved undersøgelse op til 72 timer efter behandlingsstart.

2.2 Præparater, dosering og behandlingstid

PJP behandling

Præparat	Dosering	Behandlingstid	Kommentar
Sulfamethoxazol/trimetoprim (SMX/TMP)	100/20 mg/kg/døgn iv x 4 dgl	21 dage	Førstevalg
Clindamycin + primaquin	40 mg/kg/døgn po eller iv x 3 dgl + 0.3 mg/kg/døgn po x 1 dgl	21 dage	Alternativt valg*
Pentamidin	4 mg/kg/døgn iv x 1 dgl	14-21 dage	Alternativt valg*

*Ved SMX/TMP allergi eller klinisk behandlingssvigt efter 7 dage

3. Baggrund

3.1 Profylaksevejledning

Indikationer

Immunsuppression og specielt lymfopeni med lavt CD4+ tal er forbundet med risiko for PJP (1). Profylakse skal gives til (2-5):

- Patienter med hæmatologisk cancer og langerhans celle histiocytose (LCH),
- Patienter i steroidbehandling (svarende til >2 mg/kg/døgn prednisolon i mere end 14 dage),
- KMT patienter,
- Patienter med stadium IV neuroblastom,
- Alle patienter under 1 år.

Præparater og dosering

Førstevalg:

- Sulfamethoxazol/trimetoprim (SMX/TMP) (3)
25/5 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser i 2 på hinanden følgende dage ugentligt (6-9)

Findes som:

- Tabl. sulfamethoxazol/trimetoprim a 400/80 mg
- Mikstur sulfamethoxazol/trimetoprim a 40/8 mg/ml

Kontraindikationer:

Sulfonamidallergi, trimetoprimallergi, allergi overfor para-aminobenzoesyre og lokalanalgetika. Stærkt nedsat lever- eller nyrefunktion. Glucose-6-fosfatdehydrogenasemangel (G-6-PD mangel). Trimetoprim og methotrexat (MTX) hæmmer begge folininsyresyntesen. Ved samtidig anvendelse af trimetoprim og MTX kan virkning og bivirkninger af MTX derfor øges (10;11). SMX/TMP profylakse bør derfor pauseres 24 timer før højdosis methotrexat og genoptages først når s-MTX er under 200 mikromol/l. Hvis patienten alligevel har fået SMX/TMP profylakse indenfor 24 timer

inden planlagt start på højdosis methotrexat behøver man ikke udsætte kuren, men der er højere risiko for forsinket udskillelse af MTX.

Bivirkninger:

Almindelige bivirkninger er feber, glossitis, kvalme, opkastning, abdominalsmerter, diarré, hudkløe og udslæt.

Interaktioner:

Sulfonamid/trimetoprim i kombination med ciclosporin øger risikoen for reversibel nedsættelse af nyrefunktionen.

Ved SMX/TMP-allergi kan gives enten:

- Tabl. dapson 2 mg/kg/døgn (max 100 mg/døgn) 1 gang daglig (12)
Findes som tabl. a 50 mg.

Kontraindikationer:

Glucose-6-fosfatdehydrogenasemangel (G-6-PD mangel). Patienter med anden etnisk baggrund end nordeuropæisk bør undersøges for G-6-PD mangel inden behandlingsstart.

Bør kun på tvingende indikation anvendes til børn under 5 år.

Forsigtighedsregler:

Op til 25 % af patienter med allergi over for sulfonamider reagerer allergisk på dapson. Forsigtighed ved hjerte-, lunge-, lever- og nyresygdomme samt ved anæmi, især ved G-6-PD mangel.

Bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger er methæmoglobinæmi og hæmolyse. Mindre hyppigt ses neuropati, psykose, udslæt samt lever-, nyre- og knoglemarvspåvirkning.

Eller:

- Inh. pentamidin 300 mg 1 gang månedligt (13-15)
300 mg infusionssubstans opløses i 6 ml sterilt vand og benyttes til inhalation over 30 minutter.

Kontraindikationer:

Kendt overfølsomhed for pentamidinisethionat. Pancreatitis. Forlænget QT-interval.

Forsigtighedsregler:

Andre nefrotoksiske stoffer f.eks. amphotericin B, foscarnet, NSAID og aminoglykosider bør anvendes med forsigtighed.

Blodsukker bør monitoreres før, under og efter administration pga. risiko for livstruende hypoglykæmi.

Blodtryk bør monitoreres under og efter administrationen pga. risiko for livstruende hypotension.

Hjerterytme bør monitoreres under administrationen pga. risiko for arytmie.

Bivirkninger:

Høj forekomst af bivirkninger, især hypoglykæmi og nefrotoksicitet. Pentamidinhalation kan forårsage bronkospasmer og er forbundet med risiko for pancreatitis og pneumothorax.

Behandlingslængde

Cancer og LCH patienter:

Profylakse gives til leukocyttal er normaliseret efter afslutning af kemoterapibehandling (2;4). Dette gælder også ALL patienter, der gives profylakse fra diagnose til afslutning af vedligeholdelsesbehandling.

Allogen stamcelletransplantation:

Profylakse gives til alle patienter i mindst 6 måneder efter reinfusion. Seponeres ved afslutning af Sandimmun-behandling (16).

Autolog stamcelletransplantation:

Profylakse gives i 3 måneder efter reinfusion.

3.2 Diagnostik

En definitiv diagnose kræver klinisk mistanke om PJP samt påvisning af *Pneumocystis jirovecii* i materiale fra luftveje (17).

Symptomer og kliniske fund

Dyspnø, takypnø, tør hoste, feber og hypoxi. Lungestetoskopi kan være normal (3). Røntgen af thorax: Typisk fund er bilaterale interstitielle infiltrater perihilært. Mindre hyppigt ses afgrænsede infiltrater eller normalt røntgenbillede (18-20). LDH er ofte forhøjet (21) og CRP kun moderat forhøjet.

Diagnostiske undersøgelser

Førstevalg (17):

- Bronchoalveolær lavage (BAL)

Diagnosen stilles ved PCR eller fluorescensmikroskopi.

Sensitivitet og specificitet er mere end 95 % ved BAL (22).

Hos patienter hvor BAL ikke er gennemførlig:

- Ekspektorat, trakealsug eller induceret sputum med inhalation af hypertont saltvand.

Diagnosen stilles ved PCR eller fluorescensmikroskopi (17;23).

- Mundskyllevand

Procedure: Lad patienten gurgle og skylle munden med 10 ml sterilt isotonisk saltvand i ca. 1 minut. Prøven sendes til SSI i spidsglas.

Diagnosen stilles ved PCR.

Sensitivitet er ca. 90 % i forhold til BAL (23).

3.3 Behandlingsvejledning

Indikationer

Mistænkt eller verificeret *Pneumocystis jirovecii* pneumoni (PJP). Behandling for PJP bør ikke afvente undersøgelsesresultat. Diagnostisk sensitivitet forringes ikke væsentligt ved undersøgelse op til 72 timer efter behandlingsstart (17).

Præparater, dosering og behandlingstid

Førstevalg (1;21;24):

- Inf. sulfamethoxazol/trimetoprim (SMX/TMP)

100/20 mg/kg/døgn iv fordelt på 4 doser infunderet over 1 time. Efter klinisk bedring kan patienter uden malabsorption eller diarre overgå til peroral behandling med SMX/TMP 100/20 mg/kg/døgn fordelt på 4 doser. Behandling fortsættes 3 uger i alt (17).

Ved neutropeni (neutrofile granulocytter $<0.5 \times 10^9/L$) under SMX/TMP behandling gives (4;25):
Inj. levofolininsyre a 5 mg iv 1 gang hver anden dag indtil neutrofile granulocytter $>0.5 \times 10^9/L$

Bivirkninger og kontraindikationer:

Se 1.2. Oftest lykkes det at gennemføre behandlingen, eventuelt efter en dosisreduktion på 25-50 % efter ca. 14 dage (22).

Ved **allergi eller klinisk behandlingssvigt** efter en uge kan følgende præparater anvendes ved alle sværhedsgrader af PJP. Ingen af disse alternativer er dog lige så effektive som SMX/TMP (25).

- Inf. eller tabl. clindamycin i kombination med tabl. primaquin:

Clindamycin 40 mg/kg/døgn po eller iv fordelt på 3 doser suppleret med primaquin 0.3 mg/kg/døgn po 1 gang daglig. Behandling i 3 uger (17).

Kontraindikationer:

Glucose-6-fosfatdehydrogenasemangel (G-6-PD mangel). Patienter med anden etnisk baggrund end nordeuropæisk bør undersøges for G-6-PD mangel inden behandlingsstart.

- Inf. pentamidin:

4 mg/kg/døgn givet som infusion iv i isotonisk glukose-infusionsvæske over 1-2 timer i 14-21 dage (25).

Kontraindikationer og forsigtighedsregler:

Se 1.2.

Bivirkninger:

Høj forekomst af bivirkninger, især hypoglykæmi og nefrotoksicitet. Endvidere feber, kvalme, smagsforstyrrelser, hududslæt, akut pancreatitis, hypocalcæmi, hyperkaliæmi, hyperglykæmi og pancytopeni. Hypotension ved kort infusionstid. EKG-forandringer med QT-forlængelse og torsade de pointes.

Ved **hypoxi** (saturation <90 %) anbefales steroidbehandling samtidigt med start på specifik PJP-behandling :

- Tabl. Prednisolon 2 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser i 5 døgn, derefter 1 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser i 5 døgn og til sidst 0,5 mg/kg/døgn 1 gang daglig i 11 døgn. Alternativt inf. Solu-Medrol iv i ækvipotent dosis (17;26;27).

Understøttende behandling

Generel behandling i form af væske, ilttilskud og om nødvendigt assisteret ventilation.

Isolation

Er ikke nødvendig (17). Febrile børn og unge isoleres efter vanlige regler.

3.4 Opfølgning

Efter afsluttet behandling for *Pneumocystis jirovecii* pneumoni skal der gives sekundær profylakse (se 1.2) indtil kemoterapi eller anden immunsupprimerende behandling ophører.

4. Referencer

- (1) Thomas CF, Jr., Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. N Engl J Med 2004; 350(24):2487-2498.
- (2) Feigin RD, Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009.
- (3) Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. Cochrane Database Syst Rev 2007;(3):CD005590.
- (4) Rodriguez M, Fishman JA. Prevention of infection due to *Pneumocystis* spp. in human immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients. Clin Microbiol Rev 2004; 17(4):770-82.
- (5) Yale SH, Limper AH. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. Mayo Clin Proc 1996; 71(1):5-13.
- (6) Agrawal AK, Chang PP, Feusner J. Twice weekly *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr Hematol Oncol 2011; 33(1):e1-e4.
- (7) Lindemulder S, Albano E. Successful intermittent prophylaxis with trimethoprim/sulfamethoxazole 2 days per week for *Pneumocystis carinii* (*jirovecii*) pneumonia in pediatric oncology patients. Pediatrics 2007; 120(1):e47-e51.
- (8) Munoz P, Munoz RM, Palomo J, Rodriguez-Creixems M, Munoz R, Bouza E. *Pneumocystis carinii* infection in heart transplant recipients. Efficacy of a weekend prophylaxis schedule. Medicine (Baltimore) 1997; 76(6):415-422.

- (9) Souza JP, Boeckh M, Gooley TA, Flowers ME, Crawford SW. High rates of *Pneumocystis carinii* pneumonia in allogeneic blood and marrow transplant recipients receiving dapsone prophylaxis. *Clin Infect Dis* 1999; 29(6):1467-1471.
- (10) Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S et al. Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med* 1977; 297(26):1419-1426.
- (11) Niethammer D, Jackson RC. The effect of trimethoprim on cellular transport of methotrexate and its cytotoxicity to human lymphoblastoid cells in vitro. *Br J Haematol* 1976; 32(2):273-281.
- (12) Hughes WT. Use of dapsone in the prevention and treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia: a review. *Clin Infect Dis* 1998; 27(1):191-204.
- (13) Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1995; 332(11):693-699.
- (14) Hardy WD, Feinberg J, Finkelstein DM et al. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. AIDS Clinical Trials Group Protocol 021. *N Engl J Med* 1992; 327(26):1842-1848.
- (15) Schneider MM, Hoepelman AI, Eeftinck Schattenkerk JK et al. A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. The Dutch AIDS Treatment Group. *N Engl J Med* 1992; 327(26):1836-1841.
- (16) Dykewicz CA. Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33(2):139-144.
- (17) Mofenson LM, Brady MT, Danner SP et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58(RR-11):1-166.
- (18) DeLorenzo LJ, Huang CT, Maguire GP, Stone DJ. Roentgenographic patterns of *Pneumocystis carinii* pneumonia in 104 patients with AIDS. *Chest* 1987; 91(3):323-327.
- (19) Doppman JL, Geelhoed GW, De V, V. Atypical radiographic features in *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Radiology* 1975; 114(1):39-44.
- (20) Gruden JF, Huang L, Turner J et al. High-resolution CT in the evaluation of clinically suspected *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients with normal, equivocal, or nonspecific radiographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169(4):967-975.
- (21) Pyrgos V, Shoham S, Roilides E, Walsh TJ. *Pneumocystis* pneumonia in children. *Paediatr Respir Rev* 2009; 10(4):192-198.
- (22) Hansen NE, Haunsø S, Schaffalitsky de Muckadell OB. *Medicinsk Kompendium*. 16th ed. Copenhagen: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 2004.
- (23) www.ssi.dk
- (24) Krajicek BJ, Thomas CF, Jr., Limper AH. *Pneumocystis* pneumonia: current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Clin Chest Med* 2009; 30(2):265-278.
- (25) www.pro.medicin.dk
- (26) Consensus statement on the use of corticosteroids as adjunctive therapy for pneumocystis pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. The National Institutes of Health-University of California Expert Panel for Corticosteroids as Adjunctive Therapy for *Pneumocystis* Pneumonia. *N Engl J Med* 1990; 323(21):1500-1504.

- (27) Briel M, Bucher HC, Boscacci R, Furrer H. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients with HIV-infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD006150.