

# Pneumònia per *P.jirovecii*: canvi de paradigma

---

Carme Bracke Manzanares  
Servei de Malalties Infeccioses

01/02/2024

# ÍNDEX

---

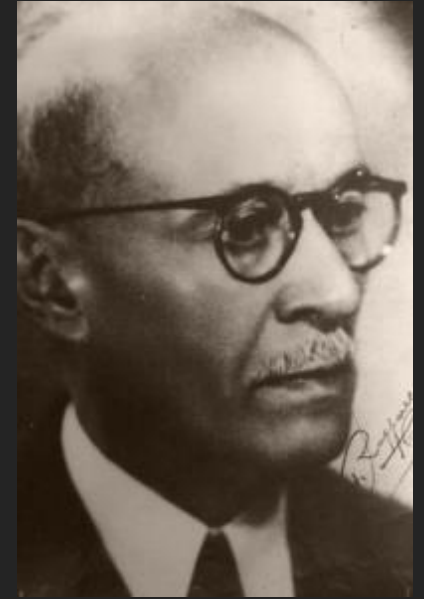
1. Introducció a PJP (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia)
2. PJP en pacients que conviuen amb la infecció per VIH
3. PJP en pacients sense infecció per VIH
4. Ús de corticoides en PJP en pacients sense infecció per VIH
5. Profilaxi primària PJP en pacients sense infecció per VIH
6. PJP al nostre centre
7. Conclusions i take-home messages



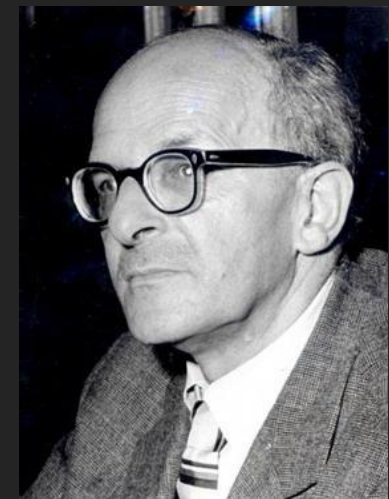
# 1. INTRODUCCIÓ



~~El pare del  
*Pneumocystis*  
*carinii*~~



Els  
pare*s* del *Pneumocystis*  
*carinii*  
i la mare



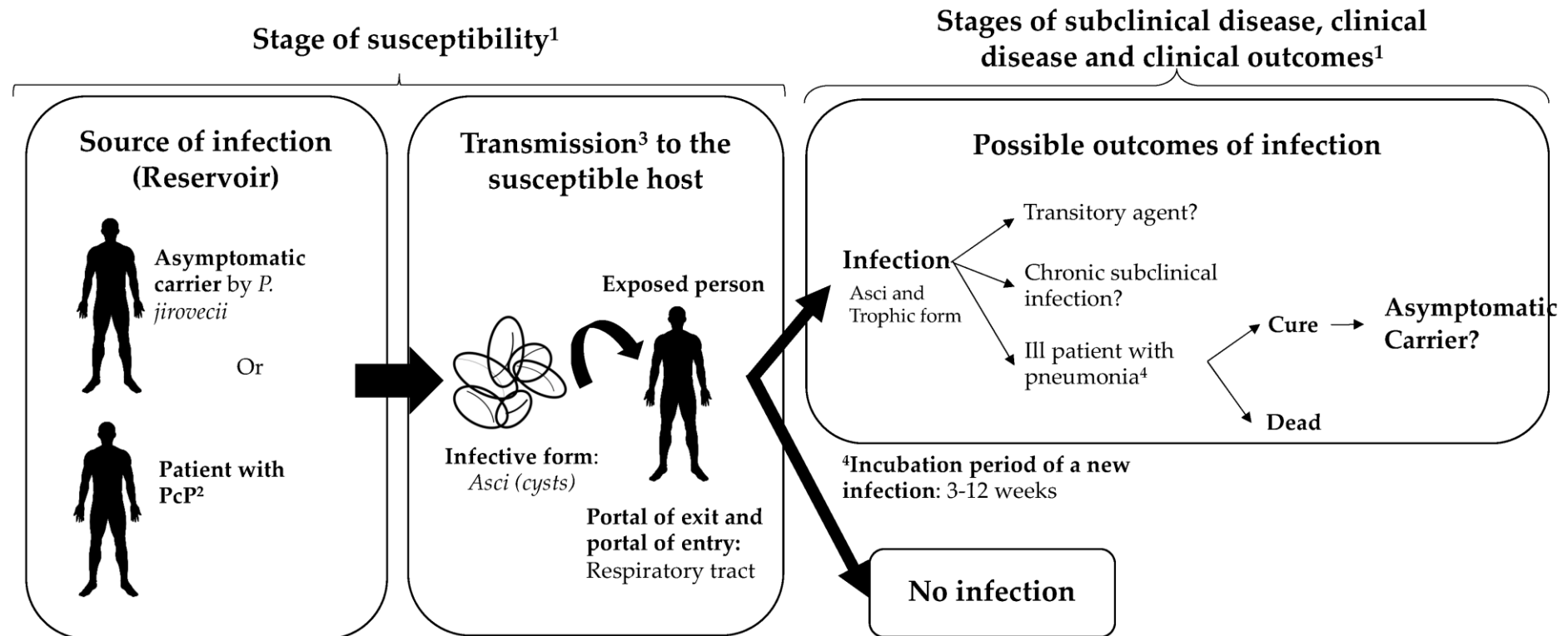
# INTRODUCCIÓ

---

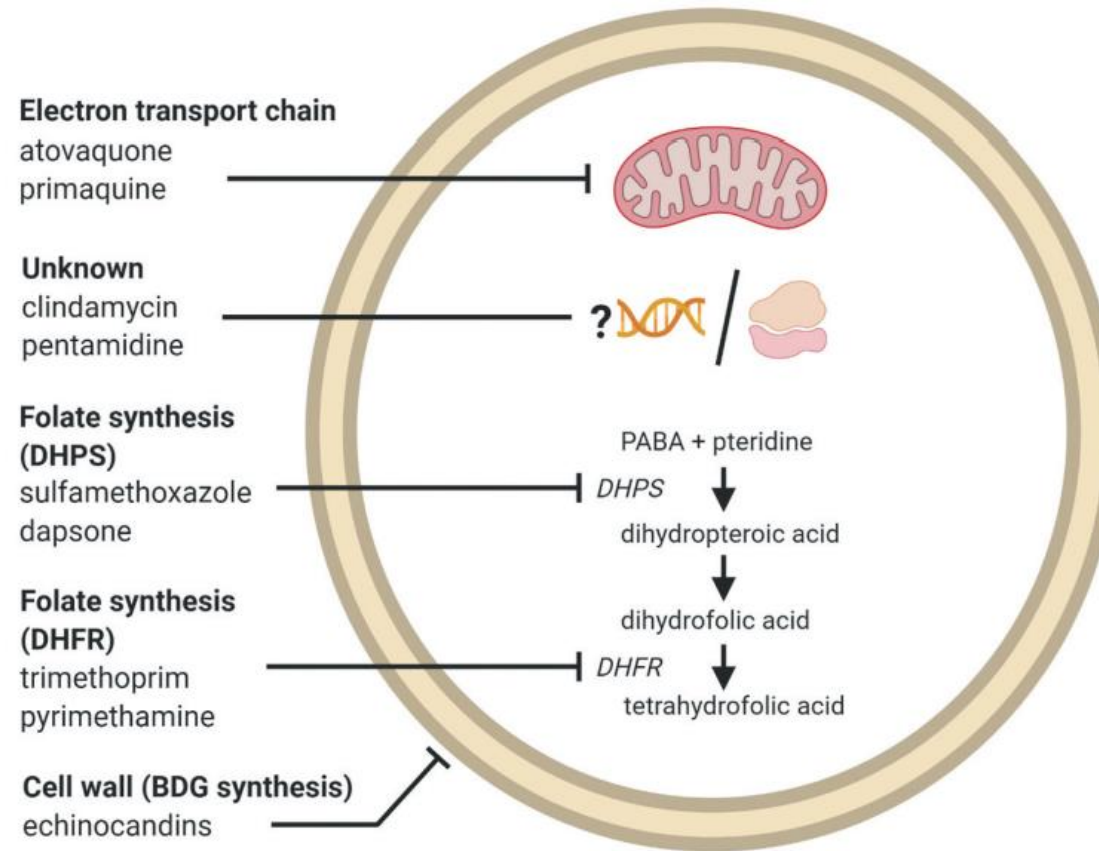
- Fong oportunista tropisme respiratori
- A la membrana hi té colesterol en comptes d'ergosterol, el que li condiona R a amfotericina B i azols
- Afectació immunitat cel·lular
- L'inici de teràpia antimicrobiana dirigida genera lisi de del microorganisme que pot provocar una marcada resposta pro-inflamatòria
- Gran "boom" a la epidèmia del VIH als anys 80.
- Col·lonització en 68% d'autòpsies realitzades en morts per altres causes



# INTRODUCCIÓ



# INTRODUCCIÓ



# INTRODUCCIÓ

**Table 2.** Currently available medications for PJP prophylaxis.

Prophylaxis	Dosage
TMP-SMX	1 DS tablet (160 mg TMP 800 mg SMX) PO daily 1 SS tablet (80 mg TMP 400 mg SMX) PO daily 1 DS tablet PO 3 times weekly
Dapsone	100 mg daily or 50 mg PO twice a day
Dapsone + pyrimethamine	Dapsone 50 mg PO daily + pyrimethamine 50 mg and leucovorin 25 mg PO weekly Dapsone 200 mg PO weekly + pyrimethamine 75 mg and leucovorin 25 mg PO weekly)
Atovaquone	1500 mg PO daily
Aerosolized pentamidine	300 mg in 6 mL sterile water nebulized monthly

**Table 3.** Available PJP treatment regimens based on severity.

Treatment	Dosage
<b>Mild-moderate</b>	
TMP-SMX	15–20 mg/kg/day PO divided q8h or 2 DS tablets PO TID
Atovaquone	750 mg PO twice daily
Dapsone + TMP	100 mg PO daily + 15 mg/kg/day PO divided TID
<b>Moderate-severe</b>	
TMP-SMX	15–20 mg/kg/day (based on TMP component) given IV q6–8 h
Pentamidine	4 mg/kg IV daily (dose reduction to 3 mg/kg/day if needed)
Primaquine + Clindamycin	30 mg PO daily 600 mg IV q6h or 900 mg IV q8h or 450 mg PO q6h or 600 mg PO q8h
Prednisone*	40 mg PO BID x 5 days then 40 mg PO daily x 5 days then 20 mg PO daily x 11 days
Caspofungin <sup>†</sup>	70 mg IV, then 50 mg IV daily (typically in addition to standard treatment)

\* In addition to standard therapy in HIV patients with moderate-severe PJP.

<sup>†</sup>Not in current guidelines, anidulafungin can also be used.





## 2.PJP EN PACIENTS VIH+

# PJP EN PACIENTS VIH+



## Diario 16

Año VIII - Número 2.174

MADRID, MARTES 14 JUNIO 1983

40 Pesetas

Viaja frecuentemente al extranjero y se halla internado en un servicio del Hospital Clínico

### PRIMER HOMOSEXUAL CON "CANCER GAY" EN MADRID

Un homosexual, de nombre y edad por el momento desconocidos, se halla internado en el Hospital Clínico de Madrid, afectado por el SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida). Es el primer gay español afectado por una enfermedad que ya ha costado la vida de dos hemofílicos sevillanos.

Gloria DIEZ

Madrid — El «síndrome gay» parece haberse cobrado ya la primera víctima entre los homosexuales españoles. Un hombre cuyos síntomas coinciden con los del temido SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) se encuentra hospitalizado en

un gay cuya profesión le obliga a viajar con frecuencia al extranjero, y se sospecha que la enfermedad, que se transmite mediante el semen, sangre e incluso otros fluidos corporales, ha podido ser contraída en esos viajes.

Dado que los médicos saben aún muy poco sobre el síndrome, el diagnóstico

■ ■ Se teme la aparición de nuevos casos por la facilidad con que se contagia la enfermedad

«testes» elaborados en el Centro de Control de Enfermedades de Atlanta, el primero que se ocupó del síndrome, están siendo utilizados en el caso, y en tanto no se concluyan las pruebas los médicos no quieren pronunciarse.

Esa es probablemente la razón por la que el Comité de Seguimiento del

sido aún advertido, como ha señalado a Diario 16 el propio doctor Fontán.

En este momento se recuerda el caso de otro homosexual que murió en Cataluña el pasado año víctima del «sarcoma de Kaposi», un cáncer de piel habitualmente benigno, pero que puede resultar

«neutralizado», como ocurre con el «síndrome gay».

El «sarcoma de Kaposi» es uno de los síntomas más característicos del SIDA. En realidad, se trata de un fenómeno precanceroso. Eso explicaría que el paciente internado en el Clínico no lo esté en el departamento de oncología, sino en el de dermatología, extremo éste que el hospital se ha negado a confirmar de forma oficial.

En los círculos médicos se teme que la noticia de este primer caso de «síndrome gay» provoque alarmas excesivas entre los colectivos de homosexuales y, por eso,

mento si pueden existir más personas contagiadas por el «síndrome», pero se teme también la aparición de nuevos casos, por la facilidad con que se contagia.

La enfermedad ha costado al país la vida de dos hemofílicos que contrajeron la enfermedad mediante transfusiones de plasma. La situación, en palabras recientes de Warren Johnson, uno de los máximos especialistas norteamericanos, es la siguiente: «No hay motivo para la histeria, pero se debe actuar con responsabilidad, porque la enfermedad es más grave de lo que se imagina.»

# PJP EN PACIENTS VIH+

- FEBRÍCULA
- DISPNEA A ESFORÇOS
- TOS SECA

21-30 dies des d'inici de clínica a consulta

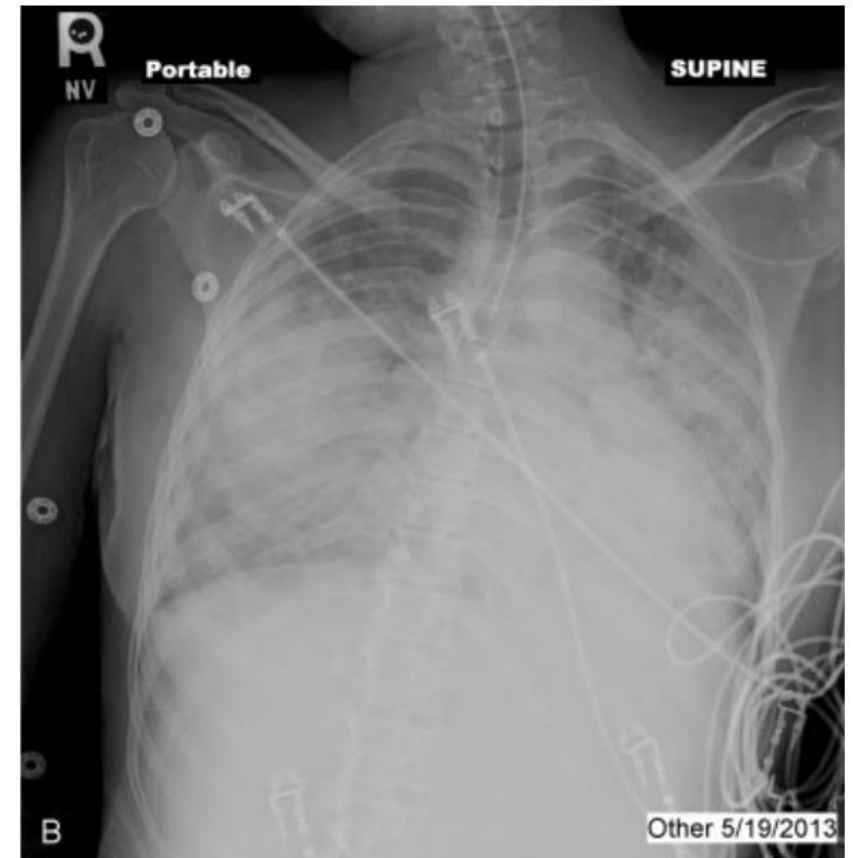
## INSUFICIÈNCIA RESPIRATÒRIA

8% requereixen VMI

12% VMNI

33% PJP no saben que són VIH+

Mortalitat associada 40% a l'inici de l'epidèmia ---> 11%



# PJP EN PACIENTS VIH+

---

## **Bronchoalveolar Lavage Eosinophilia Associated with *Pneumocystis carinii* Pneumonitis in AIDS Patients**

### **Comparative Study with Non-AIDS Patients**

*Jocelyne Fleury-Feith, M.D., Ph.D.;\* Jeanne Tran Van Nhieu, M.D.;\*  
Catherine Picard, M.D.;† Estelle Escudier, M.D.;\* and  
Jean-François Bernaudin, M.D., Ph.D.\**



1. Eosinofilia en BAL de VIH+ amb PJP sense eosinofilia perifèrica
2. No eosinofilia en BAL de VIH + sense PJP
3. Neutrofilia en BAL de VIH- amb PJP

# PJP EN PACIENTS VIH+

Table 2. Occurrence of Clinical End Points According to Treatment Group.

END POINT	CORTICOSTEROID (N = 12)	PLACEBO (N = 11)	P VALUE*
	<i>no. (%)</i>		
Survival to discharge	9 (75)	2 (18)	<0.008
Respiratory failure	3 (25)	9 (82)	<0.008
Completion of antibiotic therapy	10 (83)	4 (36)	<0.024

\*By the Mantel-Haenszel chi-square test.

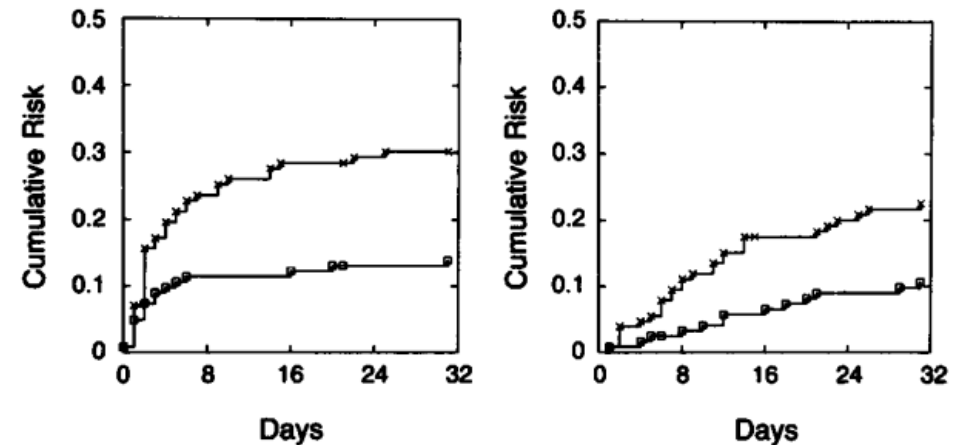


Figure 1. Cumulative Risk of an Unfavorable Outcome over a Period of 31 Days.

The risk of respiratory failure (left panel) was 0.14 in the corticosteroid group ( $\square$ ) and 0.30 in the standard-treatment group ( $\times$ ) ( $P = 0.004$ ). The risks of death (right panel) were 0.11 and 0.23, respectively ( $P = 0.009$ ).

Table 2: Gagnon S, Boota AM, Fischl MA, Baier H, Kirksey OW, La Voie L. Corticosteroids as adjunctive therapy for severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med.* 1990

Figura 1: Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, Wu AW, Gluckstein D, Kemper C, Bartok A, Niosi J, Abramson I, Coffman J, et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med.* 1990 Nov 22;323(21):1451-7.

# PJP EN PACIENTS VIH+

---

- PaO<sub>2</sub> < 70mmHg -- PREDNISONE 40 mg twice daily for 5 days followed by 40 mg daily for 5 days and completed with 20 mg daily for the last 11 days of PCP therapy.
- Profilaxi primària i secundària PJP en VIH + si CD4 < 200cèl/μL





## 3.PJP EN PACIENTS VIH-

# PJP EN PACIENTS VIH- ?

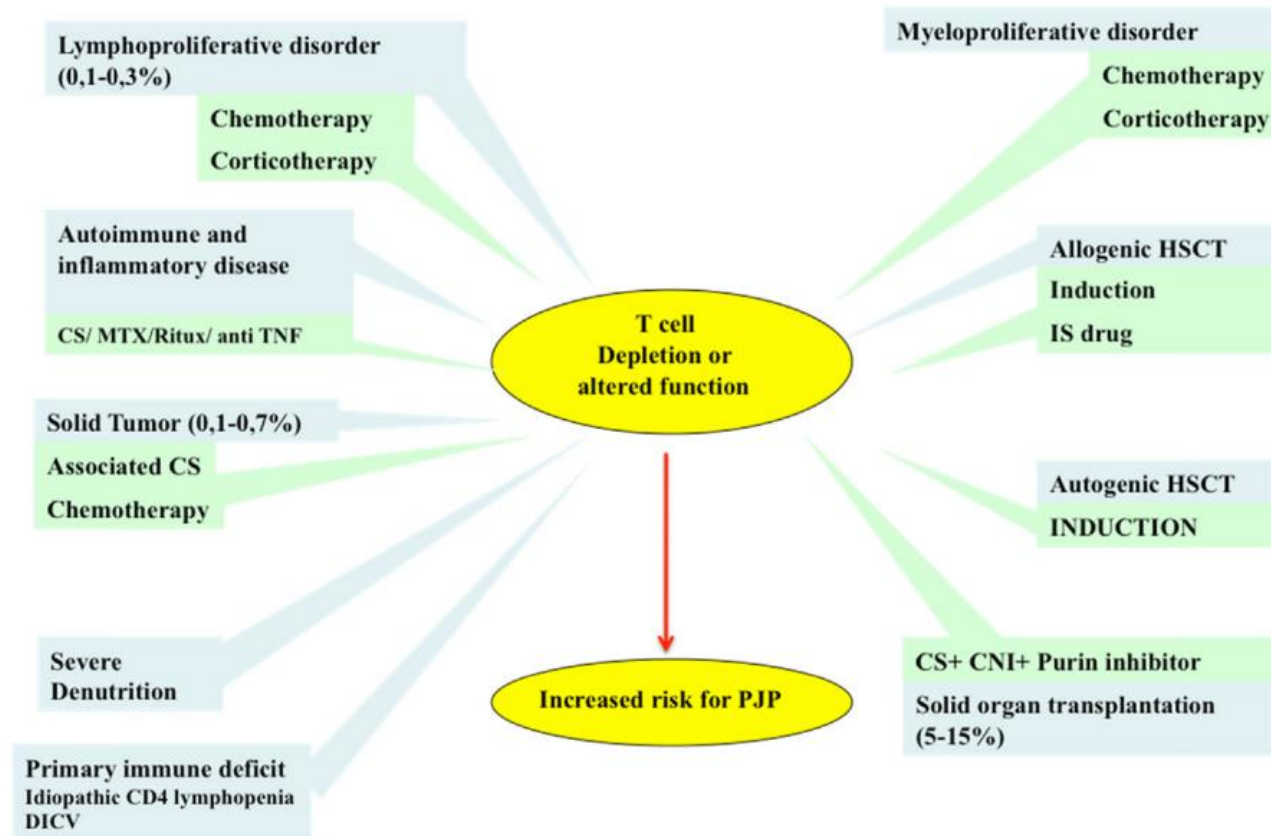





Table 1  
Main drugs associated with pneumonia (PJP).  
*Principaux médicaments associés avec la survenue de pneumocystose pulmonaire.*



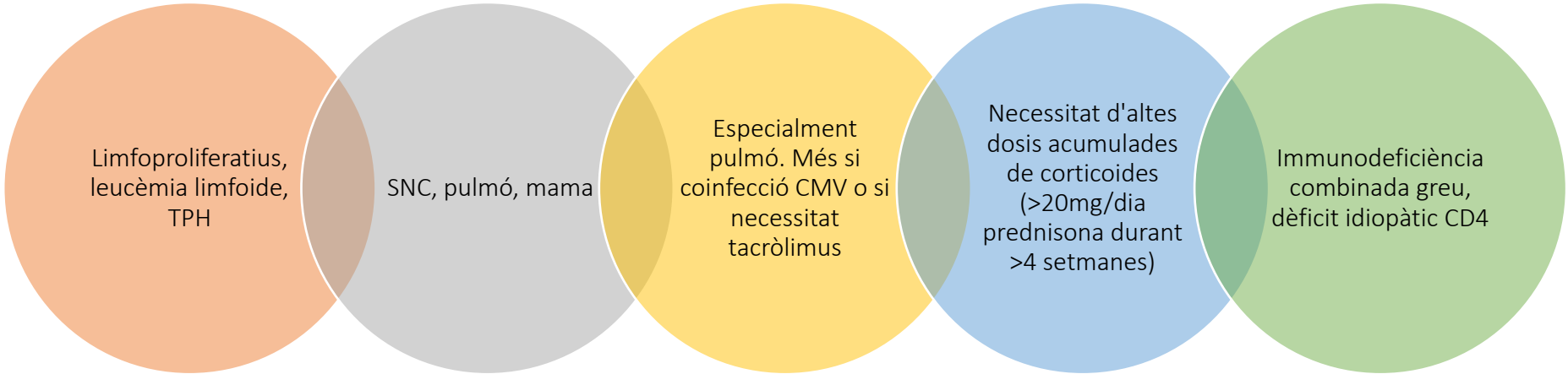
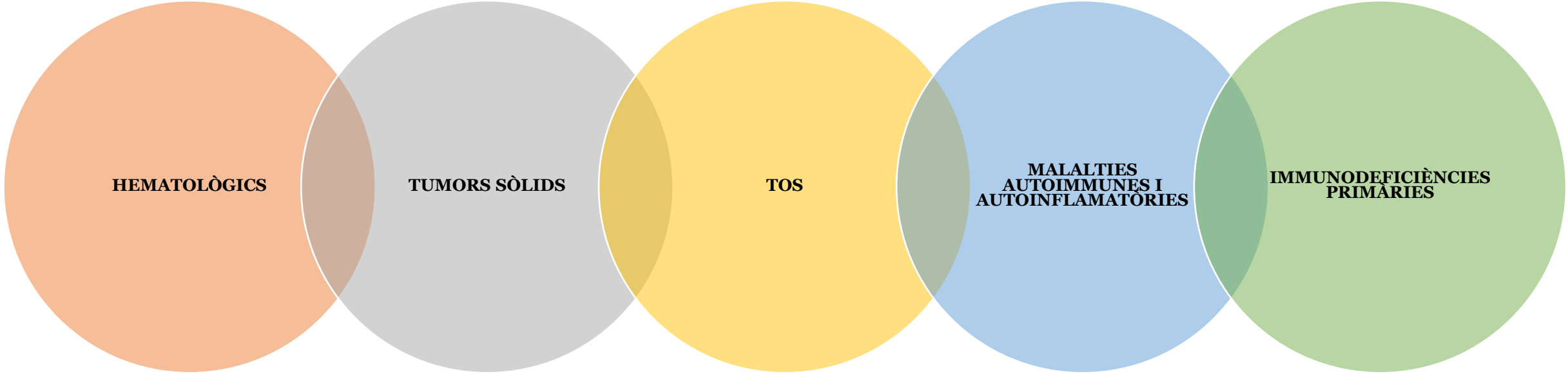
---

Corticosteroids
<i>Alkylating agents</i>
Cyclophosphamide
Temozolomide
<i>Antibiotics</i>
Bleomycin
<i>Anticalcineurins</i>
Cyclosporine
Tacrolimus
<i>Antimetabolites</i>
Cytarabine
Fluorouracil
Methotrexate
<i>Purine analogs</i>
Azathioprine
Cladribine
Fludarabine
<i>TNF <math>\alpha</math> inhibitors</i>
Adalimumab
Etanercept
Infliximab
<i>Monoclonal antibodies</i>
Abatacept
Alemtuzumab
Rituximab
<i>Miscellaneous</i>
Sirolimus
Tocilizumab

---

Adapted from Carmona and Limper [3].

TNF: tumor necrosis factor alpha.



# PJP EN PACIENTS VIH-

- FEBRE
- DISPNEA A PETITS ESFORÇOS
- TOS SECA

3-6 dies des d'inici de clínica a consulta

**RÀPIDAMENT PROGRESSA A INSUFICIÈNCIA RESPIRATÒRIA**

Mortalitat associada 30-40%

FR --> Edat

Comorbiditat pulmonar

Tumors sòlids

Coinfecció per CMV

Elevació LDH

Recompte limfocitari

Necessitat de VMI

Pneumotòrax





## 4.ÚS DE CORTICOIDES EN PJP VIH-

# CORTICOIDES EN PJP VIH -

---

- Els corticoides són el fàrmac que més freqüentment afavoreix PJP en VIH-
- La PJP es comporta diferent en pacients VIH + i VIH -
- Els pacients amb VIH- i PJP tenen una evolució més ràpida i tòrpida
- En pacients VIH+ s'ha demostrat que l'ús de corticoides en pacients amb  $PaO_2 < 70\text{mmHg}$  millora la supervivència

**En pacients VIH- amb PJP...  
si insuficiència respiratòria estaria indicat ús de corticoides per  
augmentar supervivència???**

# CORTICOIDES EN PJP VIH-

---

## **Bronchoalveolar Lavage Eosinophilia Associated with *Pneumocystis carinii* Pneumonitis in AIDS Patients**

### **Comparative Study with Non-AIDS Patients**

*Jocelyne Fleury-Feith, M.D., Ph.D.;\* Jeanne Tran Van Nhieu, M.D.;\*  
Catherine Picard, M.D.;† Estelle Escudier, M.D.;\* and  
Jean-François Bernaudin, M.D., Ph.D.\**



1. Eosinofilia en BAL de VIH+ amb PJP sense eosinofilia perifèrica
2. No eosinofilia en BAL de VIH + sense PJP
3. **Neutrofilia en BAL de VIH- amb PJP**

# CORTICOIDES EN PJP VIH-

Delclaux et al (n=31). The results suggest that CAT (corticosteroids adjunctive therapy) does not improve the survival of non-HIV-infected patients as has been described for HIV-infected patients with severe PCP.

1999

MiMoon et al (n=88): Adjunctive corticosteroid use may not improve the outcome of moderate-to-severe PCP in non-HIV-infected patients

2011

Lemiale et al. (n=131). En patients a UCI. In this study, HDS was associated with an increase in ICU mortality in HIV-negative patients with PCP. This increase was not related to a higher rate of ICU acquired infection.

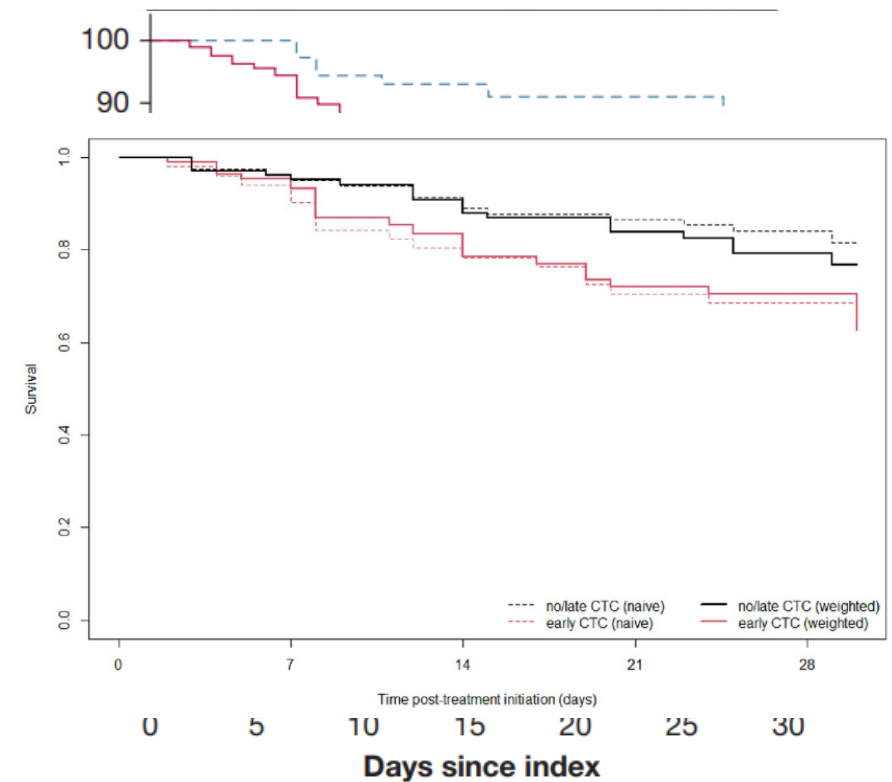
2013

Wieruszewski et al (n=323). The addition of early corticosteroid to anti-Pneumocystis therapy in patients without HIV was not associated with improved respiratory outcomes

2018

Assal et al (n=133). This retrospective study did not demonstrate benefit associated with EACST on 30-day and 1-year mortality rates in non-HIV oncology or haematology PJP-patients

2021



tive steroid therapy.

# CORTICOIDES EN PJP VIH-

---

**ESTUDIS RETROSPECTIUS FINS AL DIA D'AVUI**



**NO MILLOREN LA SUPERVIVÈNCIA**



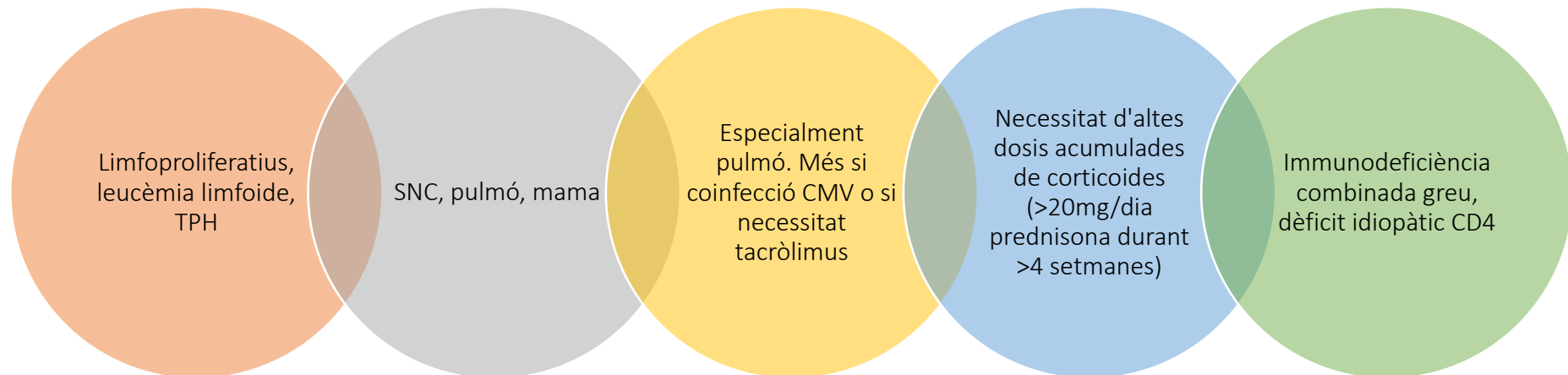
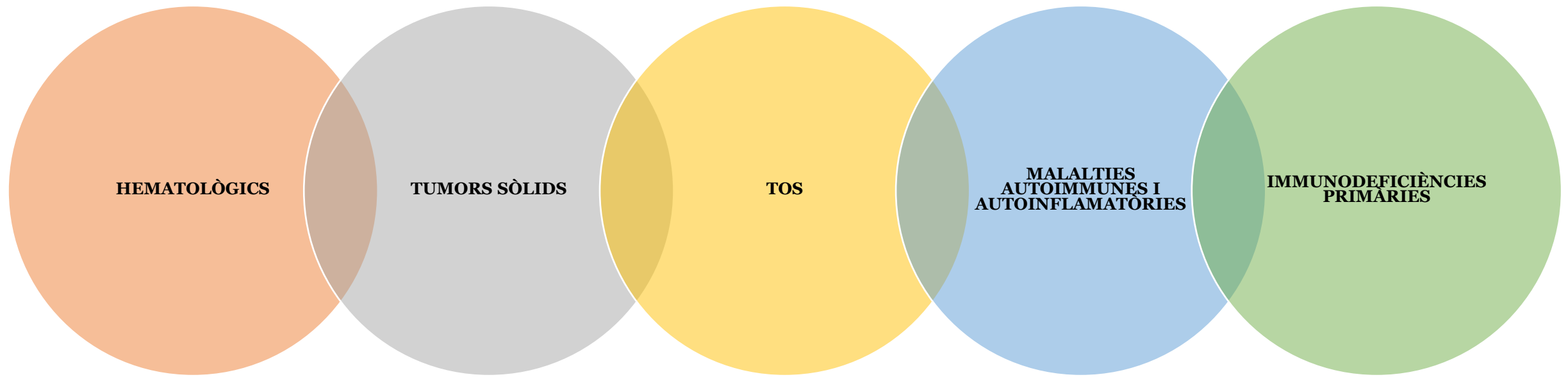


## 5. PROFILAXI PRIMÀRIA PER PJP EN VIH-

# PROFILAXI PRIMÀRIA PER PJP VIH -

---

- Basades en consens d'experts a les diferents guies clíniques
- No basat en el recompte de CD4, sinó basat en situacions de risc
- Situació de risc més freqüent i moltes vegades oblidada:  
**CORTICOIDES**



**Table 1.** Common guideline-based indications for PJP prophylaxis.

CONDITION	DURATION
Solid organ transplant	
All SOT	For 6–12 months after transplant
Small bowel and lung	Lifelong
Heart and liver	Lifelong (suggested by some)
Periods of increased susceptibility	Until resolution
Hematologic malignancies	
ALL	From induction to end of maintenance
Allogenic HSCT	From engraftment to $\geq 6$ months and as long as immunosuppression is ongoing
Alemtuzumab	For $> 6$ months after completion of treatment
Fludarabine/cyclophosphamide/rituximab	For $\geq 6$ months after completion of treatment
Steroids ( $> 20$ mg/day prednisone-equivalent for 4 weeks)	Until steroid dose tapered to less than $< 20$ mg/day
Lymphoma treated with R-CHOP14 or escalated BEACOPP	Prophylaxis is optional and based on individual risk factors.
Nucleoside analogues (fludarabine, cladribine, mycophenolate mofetil)	
Radiotherapy for brain tumours/metastasis + high-dose steroids	
Rheumatological*	
Granulomatosis with polyangiitis (GPA) undergoing induction therapy[42]	Entire duration of induction therapy and steroids have been tapered to $< 20$ mg/day
Steroids ( $> 20$ mg/day prednisone-equivalent for 4 weeks)	Until steroid dose tapered to less than $< 20$ mg/day



\* There is currently no consensus on which rheumatological diseases and treatments require prophylaxis.

# PROFILAXI PRIMÀRIA PER PJP VIH -

**Table 2** Indications for *Pneumocystis jirovecii* chemoprophylaxis in patients (adults and children) with malignancy and recommended agent

## Haematological malignancy (grade of recommendation)

*Note: Patients may have multiple or cumulative risk factors; consider underlying disease, disease status and treatment-related immunosuppression.*

Known indications:

- Allogeneic HSCT (all) (C)
- ALL (all) (A)
- AML or lymphoma regardless of treatment protocol (children only) (C)
- Autologous HSCT (all children and selected high-risk adults) (C)
- Regimens: R-CHOP14, high-dose methotrexate (C)
- Lymphocyte-depleting agents (e.g. alemtuzumab) or patients whose CD4 count <200 cells/uL before commencing chemotherapy (C)
- Corticosteroids: where 16–25 mg prednisolone or ≥4 mg dexamethasone for ≥4 weeks is planned (C)
- Regimens: FCR, ABVD, gemcitabine (single centre reports of higher risk for these regimens; consider prophylaxis) (D)

## Solid tumours (grade of recommendation)

Regimens where 16–25 mg prednisolone or ≥4 mg dexamethasone for ≥4 weeks is planned (C)

Brain tumours, particularly if temozolomide or craniospinal irradiation is planned (B)

Other solid tumours undergoing myelosuppressive chemotherapy (children only) (C)



## 6. PJP AL NOSTRE CENTRE

	VIH + n=26	VIH - n=7
Edat mediana (rang)	42 (27-71)	49 (24-71)
Mètode diagnòstic	Giemsa 20/26; 76.9% PCR 6/26; 23%	Giemsa 3/7; 42.9% PCR 4/7; 57.1%
Gènere	Femení 7/26; 26.9% Masculí 19/26; 73.1%	Femení 3/7; 42.9% Masculí 4/7; 57.1%
Comorbiditats (>2 patologies cròniques)	1/26: 3.8%	<b>5/7; 71.4%</b>
Tractament corticoideu crònic	0/26; 0%	<b>7/7; 100%</b> <b>Dosis acumulada</b> <b>mediana: 53.3mg/dia</b>
Profilaxis prèvia indicada i que s'hagi pautat pel metge	<b>16/16, 100%</b>	<b>0/6; 0%</b>
Diagnòstic VIH durant PJP	<b>10/26; 38.5%</b>	0/7; 0%
CD4 mediana (rang)	10 (0-64)	<b>101 (67-462)</b>
Dies clínica fins consulta mèdica mediana (rang)	15 (1-100)	3 (1-10)
Ingrés UCI	7/26; 26.7%	3/7; 42.8%
Mortalitat	5/26; 19.2%	1/7; 14.3%

# Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV vs non-HIV patients. Which are the differences??

C.Bracke, J.Ferrer, A.Antuori, D.Molina-Morant, A.Romero-Caballero, A.Peris, B.Rodríguez-Ponga, R.Benitez, ML.Pedro-Botet

P1942

## Background

Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP) was related to HIV infection, specially in those with low TCD4 cell count. The use of highly active antiretroviral therapy in HIV patients (HIV+) and PJP prophylaxis has helped to reduce its incidence.

On the other hand, the highly use of classical or new immunosuppressive therapies (IT) has led to a higher incidence of PJP in non-HIV patients (HIV-). Since evidence is based in HIV+, it is essential to describe the differences in order to determine where to focus future studies

## Methods

Retrospective descriptive study conducted in Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona, Spain).

Cases were defined as positive PCR or direct identification of P.jirovecii by microscope between **May 2008-October 2022**. Data were retrospectively collected from Medical history.

## Results

A total of 33 cases were collected, with a majority of HIV+ (26/33;78.8% HIV+ vs 7/33;21.2% HIV-).

All HIV- were under corticosteroid treatment with a median prednisone cumulative dose of 53.3mg/day (5-93).

Although most of HIV- (6/7; 85,7%) should have been under primary prophylaxis for PJP, none was.

As reflected in the following figure, at PJP diagnosis, median CD4 was higher in HIV- (101(60-462)) than HIV+ (10 (0-64)).

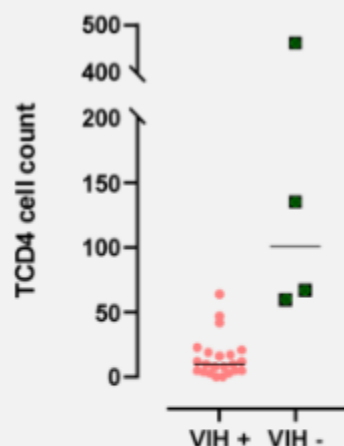


Figure 1: TCD4 count in HIV+ and HIV- at PJP diagnosis.

Clinical presentation was more subtle in HIV-, with a median of 3 (1-10) days until medical assistance compared to 15 (1-100) days in HIV+.

Despite more HIV- required admission to intensive care unit (3/7;42,8% HIV- vs 7/26; 26.7% HIV+), mortality rates were similar (5/26; 19.2% HIV+ vs 1/7; 14.2% HIV-).

## Conclusions

- ✓ PJP incidence in HIV- is increasing, especially on those requiring immunosuppressive therapies (IT).
- ✓ Median TCD4 levels in HIV- were higher than HIV+
- ✓ PJP in HIV can be developed with TCD4 cell count >200 cell/μL.
- ✓ Primary prophylaxis on patients with IT should always be considered.

## Bibliography

- Roux, A. et al. Update on pulmonary Pneumocystis jirovecii infection in non-HIV patients. Ed Mal Infect- 2014. May; 44(5): 185-98.
- Wang, Y. et al. Risk factors of mortality from Pneumocystis pneumonia in non-HIV patients: a meta-analysis. Front Public Health. 2021 Jun 16; 9: 680108.





## 7. CONCLUSIONS

# CONCLUSIONS

---

1. Hi ha un canvi en el perfil de pacient amb PJP, amb un clar descens en els pacients VIH+ i un increment progressiu amb els pacients VIH-.
2. PJP en pacients VIH- té un curs més ràpid amb més taxa ingressos a unitat de crítics, pel qual hem de tenir molt present aquesta patologia per a fer un diagnòstic i tractament precoç.
3. Encara que a vegades és complicat, la FBS s'hauria de realitzar de manera ràpida perquè la evolució a insuficiència respiratòria condueix a no poder realitzar-la i no poder diagnosticar.
4. Els pacients VIH- poden fer PJP amb  $CD4 > 200 \text{cèl}/\mu\text{L}$ .
5. De manera global, no s'està fent bé la profilaxis primària per PJP en pacients VIH-, pel què s'haurien de posar en marxa estratègies per a intentar millorar-ho.
6. De manera general, no sembla que els corticoides en PJP en VIH- millorin la taxa de supervivència.
7. Es necessiten més estudis de PJP en VIH -, dificultat per la baixa incidència i prevalença de la malaltia i per l'heterogeneïtat en els grups d'immunosupressió.

GRÀCIES

---

