

PNEUMOCYSTOVÁ PNEUMONIE

Jana Skříčková

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, LF MU a FN Brno-Bohunice

„Pneumocystová pneumonie“ se vyskytuje především u imunokompromitovaných nemocných s útlumem T-lymfocytů a nebo méně často u nemocných s těžkou hypogamaglobulinémií. U nemocných bez poruchy imunity se předpokládá, že *Pneumocystis jiroveci* (*P. jiroveci*), dříve známá jako *Pneumocystis carinii* (*P. carinii*), je ubikvitární patogen, což podporuje nález protipneumocystových protilátek již u čtyřletých dětí. Pomocí srovnávací DNA analýzy bylo zjištěno, že *Pneumocystis jiroveci* patří mezi houby. Diagnostika pneumocystové pneumonie je založena na identifikaci mikroorganismu v biologickém materiálu z plic. Jedná se především o sputum, jehož vykašlání však nejsou schopni všichni nemocní. V posledních letech se k diagnostice pneumocystové pneumonie využívá bronchoalveolární tekutina (BAT), kterou získáváme bronchoalveolární laváží (BAL). Dále je možno identifikovat *Pneumocystis jiroveci* v indukovaném sputu po inhalaci hypertonického fyziologického roztoku. Ve fázi cyst můžeme zjistit mikroorganismus při mikroskopickém vyšetření po „stříbření“. Po obarvení podle Giemsy můžeme identifikovat trofozoity s itracystickými tělísky. K diagnostice se využívají i monoklonální protilátky a v poslední době i amplifikační metody. Za základní příznak pneumocystové pneumonie je považována dušnost, která je zpočátku námahová, ale v pozdějších stadiích i klidová. S kašlem a horečkami se setkáváme asi u poloviny nemocných. Bolesti na hrudníku a pískoty nejsou příliš časté. Chrápky můžeme slyšet asi u jedné třetiny nemocných. Přítomnost tachypnoe a cyanózy závisí na pokročilosti onemocnění. Za typický rentgenový nález jsou považovány oboustranné infiltráty, které se šíří z plicních hilů do periferie. V současnosti je za lék volby považován trimetoprim v kombinaci se sulfametoxazolem ve vysokých dávkách a v úvodu je doporučováno jeho intravenózní podání, pokud chceme předejít gastrointestinálním potížím. Jakmile dojde ke zlepšení příznaků, je možné přejít na léčbu perorální. Parenterální podání pentamidinu je alternativou pro nemocné s nežádoucími účinky po trimetoprimu se sulfametoxazolem a pro ty, u kterých léčba trimetrimem se sulfametoxazolem po 7–10 dnech selhává.

Klíčová slova: *Pneumocystis jiroveci*, pneumocystová pneumonie, HIV, imunosuprese, léčba.

PNEUMOCYSTIS PNEUMONIA

Pneumocystis jiroveci (*carinii*) pneumonia occurs in immunosuppressed patients, mostly those with depression of T-lymphocyte immunity, or, less commonly, in those with severe hypogammaglobulinaemia. In individuals with no immune derangement, *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*) is considered to be a harmless ubiquitous pathogen; the frequent occurrence of anti-pneumocystis antibodies in four-year-olds seems to corroborate this opinion. Comparative DNA analysis has confirmed that *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*) is a fungal organism. The diagnosis of *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*) is established by identification of the organism in lung samplings. As sputum is only seldom produced by the patients, the most commonly used samplings include saline lavage samples obtained via fiberoptic bronchoscopy and sputum induced by inhaled nebulized hypertonic saline. The cyst phase of the organism may be identified on microscopy after methamine silver staining, Giemsa staining may demonstrate the small punctated nuclei of trophozoites and intracystic sporozoites, and fluorescent-tagged monoclonal antibodies may also be used. More recently, DNA amplification has been developed for diagnosis. The principal symptom is almost invariably dyspnoea, which is exertional initially, but eventually presents at rest. Cough occurs in approximately half of the cases. Febrile symptoms are present in half of the cases. Chest pain and wheeze are not among the typical features. Crackles may be heard in about a third of cases. The presence of tachypnoea and cyanosis depends on the severity of the disease. The chest X-ray shows diffuse bilateral radiological changes in the great majority of cases. At present, trimethoprim with sulfamethoxazole is considered to be the therapy of choice for pneumocystis pneumonia. The intravenous route is preferred at the start; as soon as clinical improvement occurs, oral therapy is possible unless prevented by gastrointestinal problems. Parenteral application of pentamidine is an alternative for patients with such untoward reactions after trimethoprim with sulfamethoxazole and for patients failing to improve after trimethoprim and sulfamethoxazole within 7–10 days.

Key words: *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*), *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*) pneumonia, HIV, immunosuppression, treatment.

Úvod

V roce 1909 Carlos Chagas při studiu rodu trypanosomas jako první identifikoval mikroorganismus, který se později stal známý jako *Pneumocystis carini*. Až do roku 1951 nebylo vyjasněno, zda *P. carinii* může být vyvolávající příčinou onemocnění u lidí (1). Pro Českou republiku je významné, že v roce 1999 byly lidské kmeny *P. carinii* přejmenovány na *Pneumocystis jiroveci* (*P. jiroveci*), a to na počest

významného českého parazitologa Otto Jírovce (2).

Zájem o infekci *P. jiroveci* u lidí můžeme rozdělit do tří období. Na počátku prvního období, kam patří padesátá léta a počátek šedesátých let, je článek českého autora. 21. 9. 1951 český patolog profesor Vaněk v Časopise lékařů českých popsal jako první atypickou pneumonii u dětí vyvolanou *P. jiroveci* (3). Materiál tvořily plíce 16 zemřelých kojenců,

kteří byli pitváni na I. patologicko-anatomickém ústavu profesora Šikla v Praze. Podnět k tomu, že by v pěnovitých hmotách uvnitř plicních sklípků, jejichž stěny byly výrazně lymfocyto-plazmocelulárně infiltrovány, mohlo být infekční agens, dal přednostu ústavu profesor Šikl. V článku je citován profesor Jírovec, který provedl identifikaci *P. jiroveci* a zařadil tehdy tento mikroorganismus mezi parazity. V roce 1953 popsal rovněž v Německu Giese

pěnovité hmoty v intersticiálních zánětech plic, ale blíže je neurčil (1). Prvenství objevu *P. jiroveci* jako příčiny zánětu plic u lidí tím připadlo Vaňkovi a Jírovcovi, kterým za tento objev byla v roce 1953 udělena státní cena (3). Od 1. 9. 1951 nastoupil profesor Vaněk na místo přednosty patologicko-anatomického ústavu v Plzni (dnešního Šiklova ústavu). V té době také v Plzni umírali kojenci s nálezem pneumocystové pneumonie. Jednalo se o dlouhodobě hospitalizované nedonošené a dystrofické děti. Během let 1951 až 1957 zemřelo 48 takto postižených dětí a u 30 z nich byla příčinou úmrtí pneumocystová pneumonie. Difúzní formy plicního postižení měly charakteristický makroskopický vzhled. Plíce byly zvětšené, šedorůžové, s otisky žebířek a bez pleuritidy. Také klinický obraz byl charakteristický. U většiny nemocných se vyskytovala dušnost, tachypnoe a cyanóza, takže většina zemřelých byla odesílána k pitvě se správnou klinickou diagnózou. Po šedesátém roce začalo úmrtí dětí na pneumocystovou pneumonii v naší republice ubývat. Tento jev je dáván do souvislosti s ozařováním boxů na dětské klinice.

V padesátých a šedesátých letech byla *P. jiroveci* popsána jako příčina epidemie intersticiálních pneumonií u malnutričních kojenců v celé řadě zemí. Byly popsány i ojedinělé případy tohoto onemocnění u dětí s vrozenou poruchou imunity a i u dospělých s imunodeficitem nebo s nádorovým onemocněním. Zprávu o první úspěšné léčbě pneumocystové pneumonie publikovali v roce 1958 Ivady a Paldy, kteří použili pentamidin v parenterální formě (1, 4).

Ve druhém období od konce šedesátých let do konce sedmdesátých let byla *P. jiroveci* již popisována jako příčina onemocnění u celé populace. U oslabených dětí, u dospělých s nádory, u dospělých po orgánových transplantacích a u nemocných s poruchami imunity. Epidemický výskyt i sporadická onemocnění byly stále častěji diagnostikovány před úmrtím pomocí bronchoskopických technik. Pneumocystová pneumonie byla zařazena mezi často se vykytující a léčitelná onemocnění u imunokompromitovaných nemocných. V průběhu tohoto historického období bylo prokázáno, že trimetoprim-sulfametoxazol je v léčbě pneumocystové pneumonie účinný stejně jako pentamidin a je dokonce lépe tolerován (5).

Třetí období zájmu o *P. jiroveci* se datuje od osmdesátých let a souvisí s šířením HIV infekce. Epidemie AIDS vedla k dramatickému zvýšení počtu případů tohoto onemocnění nejen v USA, ale i v dalších zemích. Na zvýšeném výskytu pneumocystové pneumonie se podílí i stoupající počet imunokompromitovaných nemocných v důsledku protinádorové léčby, stoupající počet orgánových trans-

plantací s imunosupresivní léčbou a počet diagnostikovaných systémových onemocnění léčených imunosupresivy (1).

Mikrobiologie

P. jiroveci byla mnoho let považována za protozoon. Teprve pomocí transmisní elektronové mikroskopie (6), ale především pomocí molekulárně biologických metod bylo potvrzeno, že *P. jiroveci* je zcela zvláštní houbový mikroorganismus, který má řadu specifických rysů a není ztotožnitelný s žádným dosud známým rodem či druhem hub. Nejdéle přetrvávající argument, který popíral příslušnost k houbám, a to rezistence vůči fungicidním a fungistatickým agens, byl vyvrácen poznáním specifického metabolismu sterolů tohoto mikroorganismu. Formálně je dnes *P. jiroveci* v mykologickém systému řazena jako příslušník rodu *Pneumocystis*, čeledi *Pneumocystidaceae*, řádu *Pneumocystidales*, třídy *Pneumocystidomycetes*, říše *Fungi*. Příslušnost k říši *Fungi* potvrzují sekvenční analýzy celé řady genů (2, 7). Rozdíly v metabolismu sterolů, které *P. jiroveci* vykazuje, ve srovnání s jinými houbovými mikroorganismy vysvětlují, proč je mikroorganismus rezistentní k tak všeobecně účinnému antitymofiku, jako je amfotericin B (7).

P. jiroveci byla nejprve označována jako *P. carinii hominis* a od roku 1999 jako *P. jiroveci* (2). Přes obrovské úsilí desítek laboratorů, které vyzkoušely velkou škálu potenciálně vhodných buněk, které by mohly růst *P. jiroveci* in vitro podporovat, se dlouhodobá kultivace nezdařila (2).

Epidemiologie

Z výsledků serologických testů vyplývá, že většina dětí se setkala s infekcí *P. jiroveci* v prvních několika letech života (8). Podle současných znalostí probíhá první infekce *P. jiroveci* u lidí bez poruchy imunity asymptomaticky. Předpokládá se, že jakmile k poruše imunity dojde, po měsících nebo po letech, symptomy se rozvinou. Je možné, že v případě nově vzniklé poruchy imunity, je pneumocystová infekce, která je provázena příznaky, superinfekcí jiným typem *P. jiroveci* (1).

Pneumocystová pneumonie byla do konce minulého století popsána pouze u lidí s těžkou poruchou imunity. V posledních letech se však objevují sdělení o výskytu pneumocystové pneumonie i u nemocných, u kterých nebyl imunodeficit imunologickým vyšetřením prokázán (9).

P. jiroveci se přenáší vzduchem. Toto potvrdilo již v šedesátých letech zjištění, že zavedení germicidních lamp do dětských nemocničních pokojů vedlo ke snížení incidence pneumocystové pneumonie (6). Doposud nebyl identifikován žádný jiný zdroj nákazy

P. jiroveci než živý organismus. Onemocnění *P. jiroveci* podle dnešních znalostí může být klasifikováno jako antroponóza, tedy onemocnění přenášené mezilidským kontaktem. Přenos se děje inhalací k zevnímu prostředí odolného stádia mikroorganismu, pravděpodobně inhalací cyst. Velmi diskutovaným problémem je přenos infekce *P. jiroveci* ošetřujícím personálem na rizikové pacienty. Tato podezření se zatím nepotvrdilo (1).

Patogeneze

Existuje předpoklad, že u člověka k infekci *P. jiroveci* dochází ve velmi nízkém věku. Tato primární infekce pak probíhá bez příznaků. Jestliže dojde v průběhu života k těžkému podlomení imunity, infekce se reaktivuje a dochází k rozvoji pneumonie (1, 10).

K manifestaci pneumocystové infekce dochází u nemocných, kteří jsou léčeni imunosupresivní léčbou (cyklosporin, kortikoidy, chemoterapie), u nemocných s nádorovým onemocněním, především hematologickým, u nemocných s vrozeným imunodeficitem a u těch, jejichž onemocnění je vznikem imunodeficitu provázeno, tedy u nemocných s AIDS (8, 9, 10). U jedinců bez poruchy imunity je tedy *P. jiroveci* zřejmě neškodným ubikvitárním mikroorganizmem, o čemž svědčí i velmi častý výskyt protilátek v populaci již od věku 4 let. Jejím šířením v plicích zamezují alveolární makrofágy, které *P. jiroveci* fagocytují a ničí ji oxidativním vzplanutím. Při oslabení organismu podvýživou, imunosupresí, malignitou dochází k namnožení mikroorganismu a k multifaktoriálnímu poškození plic, které je provázeno erozí pneumocytů I. typu, proliferací pneumocytů II. typu, zánětlivou reakcí a buněčnou infiltrací stěn alveolů, jejich fibrózou, vznikem exudátu a plicního edému. Látky charakteru lipidů a proteinové látky (např. protein A plicního surfaktantu), které na sebe *P. jiroveci* váže, přispívají k zaplnění alveolu a k následnému snížení kapacity alveolu pro výměnu plynů (1). Při obraně hostitele proti *P. jiroveci* sehrává roli stav jak humorálního, tak buněčného imunitního systému. Pneumocystová infekce se nejčastěji vyskytuje u dětí nebo dospělých s nádorovým onemocněním, především hematologickým, u kterých probíhá intenzivní protinádorová chemoterapie, u nemocných po orgánových transplantacích a u nemocných s HIV infekcí (1, 9, 10). U HIV infikovaných nemocných pravděpodobnost výskytu pneumocystové pneumonie koreluje s počtem cirkulujících CD4⁺ lymfocytů. Téměř nikdy se nevyskytuje pneumocystová pneumonie u nemocných s počtem CD4⁺ lymfocytů vyšším než $0,25 \times 10^9/l$ a s počtem CD4⁺ lymfocytů, který je vyšší než 25% cirkulujících lymfocytů. Nejvíce případů pneumocysto-

vé pneumonie je u HIV pozitivních nemocných s počtem CD4+ lymfocytů 0–0,1 x 10⁹/l a vzácně se vyskytuje u nemocných, u nichž se počet těchto buněk pohybuje od 0,1 do 0,25 x 10⁹/l (11).

P. jiroveci může být nalezena i mimo plic. Bylo popsáno postižení jater, kostní dřeně, tenkého střeva, sleziny, lymfatických uzlin, cév a ledvin (12).

Klinická manifestace a diferenciální diagnostika

U nemocných s plicní infekcí *P. jiroveci* je nejčastěji popisována kombinace těchto příznaků: neproduktivní kašel, dušnost, pocit tlaku na hrudníku a teplota (1). Klinický obraz plicní infekce *P. jiroveci* závisí také na tom, zda je *P. jiroveci* dominující činitel poškozující plic, nebo se podílí na plicním poškození společně s dalšími mikroorganismy, či zda je pouze vedlejším nálezem mezi jinými závažnými patologickými plicními nálezy (1, 9, 13).

Diferenciální diagnostika je závislá na základním onemocnění. Vždy však musíme vyloučit jak infekční, tak neinfekční plicní postižení. U nemocných s HIV infekcí myslíme především na cytomegalovirovou pneumonii a srdeční selhání. U neutropenických pacientů a nemocných po transplantacích uvažujeme i o plicním poškození léky, radioterapií, o plicní embolizaci a z infekcí pomýšlíme na bakteriální pneumonii, postižení houbovými mikroorganismy (*Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*), viry (Cytomegalovirus, adenoviry) a chlamydiemi. Nikdy nesmíme zapomínat na to, že plicní infekce *P. jiroveci* se může kombinovat i s jiným plicním postižením (9, 10, 13).

Diagnostika

Běžně prováděná laboratorní vyšetření jako kompletní krevní obraz, základní biochemická vyšetření, vyšetření moči, krevních plynů a provedení zadopředního skiagramu hrudníku obvykle neposkytují dostatek informací. Jak již bylo uvedeno výše, ani objektivní vyšetření a rentgenový nález nejsou u tohoto plicního postižení jednoznačné (14, 15).

Diagnóza plicní infekce *P. jiroveci* může být stanovena jedině na základě průkazu mikroorganismu v plicním sekretu a nebo přímo v plicní tkáni (1). Plicní tkáň nebo plicní sekret mohou být získány celou řadou technik s různou senzitivitou. U otevřené plicní biopsie je udávána senzitivita 99%, u transbronchiální biopsie společně s bronchoalveolární laváží (BAL) 95% až 100%, u samotné transbronchiální biopsie 88% až 97%, u samotné BAL 79% až 97%, u indukovaného sputa po konvenčním barvení společně s imunofluorescencí 94%, u laváže nebronchoskopickou cestou 83% až 88%, u indukovaného sputa po konvenčním

barvení 55% až 80%, u bronchiálního výplachu 79% a u bronchiálního brushingu 39% až 79% (1, 9, 14, 15).

Za první diagnostický krok u HIV infikovaných i u HIV neinfikovaných nemocných je řadou autorů považováno vyšetření indukovaného sputa (14). Více senzitivní, než vyšetření indukovaného sputa, je pro diagnostiku pneumocystové infekce odběr materiálu využívající bronchoskopických vyšetřovacích metod. Bronchoskopické vyšetření však představuje větší zátěž pro nemocného, je dražší, časově náročnější a může být spojeno s komplikacemi. V posledních 20 letech bývá však stále častěji využíváno (9, 14, 16).

Postupně se ukázalo, že nejlepší metodou, kterou lze při bronchoskopii získat materiál k vyšetření, je bronchoalveolární laváž, která se provádí po zavedení fibrobronchoskopu do segmentálního nebo subsegmentálního bronchu a po 20 ml až 50 ml se instuluje a postupně aspiruje pracovním kanálem 200 ml fyziologického roztoku. Získaný materiál se nazývá bronchoalveolární tekutina (BAT). Jako velmi užitečná se ukazuje i transbronchiální biopsie, především pokud je provedena společně s BAL. K vyšetření na přítomnost *P. jiroveci* lze odeslat i materiál získaný při bronchoskopii brushingem, který se opět provádí z bronchiální sliznice té oblasti bronchiálního stromu, která je podle rentgenového nálezu postižena nejvíce. Řadou autorů je otevřená plicní biopsie označována za standardní vyšetřovací metodu při podezření na pneumocystovou pneumonii. Ukazuje se však jako velmi nepravděpodobné, aby v plicní tkáni byla identifikována *P. jiroveci* tam, kde bylo negativní vyšetření sputa, BAT a materiálu získaného transbronchiální biopsií (1, 14, 16, 17).

Pro odhalení *P. jiroveci* v materiálu, který je získán výše uvedenými technikami, bylo celou řadou autorů vyzkoušeno velké množství laboratorních postupů. Možnosti účinné diagnostiky jsou však omezeny. Citlivost cytologických barvicích technik je přímo úměrná způsobu odběru materiálu určeného k diagnostice. Například zachytlost v BAT se udává až 90%, u indukovaného sputa 60% a u neindukovaného sputa klesá na 30% (18). Vzorky získaného materiálu mohou být vyšetřovány po barvení řadou technik. Metodou Giemsa-Romanowski se barví trofozoitová stadia a intracystická tělíska v precystách nebo zralých cystách. Po obarvení toluidinovou modří se zobrazí pouze cystické formy. Cystická stadia jsou velmi dobře patrná i po barvení podle Grocotta nebo Gomoriho, které je založeno na stříbření (1, 9, 15, 16, 17).

V posledních letech je však častěji k diagnostice *P. jiroveci* využíváno nepřímé fluorescence s využitím monoklonálních protilátek.

Touto metodou se velmi dobře zbarví cysty, ale zbarvení trofozoitových stadií není zřetelné. Z těchto důvodů může být materiál s převahou trofozoitů hodnocen jako negativní. Tato metoda je velmi jednoduchá a velmi citlivá. V literatuře je udávána senzitivita 90% až 95% a specifita 100% (16). Většina autorů se však zhoduje v tom, že je výhodné v diagnostice *P. jiroveci* obě metody (cytologické vyšetření a vyšetření s použitím monoklonálních protilátek) kombinovat (9, 15, 16, 17, 18, 19).

V diagnostice pneumocystové infekce se v posledních letech začíná uplatňovat i metoda polymerázové řetězové reakce (PCR), která byla poprvé použita v roce 1990 (20, 21, 22). Tato metoda je rovněž velmi citlivá a specifická a navíc ji lze použít i pro detekci antigenů *P. jiroveci* nejen v BAT a sputu, ale i v krvi pacientů. Problémem je, že metoda PCR není běžně standardizována a každé pracoviště používá vlastní modifikovaný postup. Pokud ale pracoviště věnuje této metodě dostatečnou pozornost a výsledky jsou korelovány s klinickým stavem nemocných a s odezvou na léčbu, jedná se o metodu velmi užitečnou. Určitou nevýhodou této metody je to, že je časově náročná (48 hodin), a proto není vhodná pro rychlou diagnostiku (20, 21, 22).

Další diagnostickou metodou, která je zaměřena na průkaz cirkulujících antigenů *P. jiroveci* je AC PCR (antigen capture PCR). Při použití této metody se purifikace a následná amplifikace DNA provádí v jedné zkumavce, na jejíž stěně je navázána monoklonální protilátka. Tato metoda snižuje riziko zkřížené kontaminace cizí DNA, které je často komplikací u klasické PCR (19, 20, 22).

Léčba

Se stoupajícím počtem případů infekce *P. jiroveci* v posledních dvou desetiletích 20. století bylo dosaženo pokroku v hodnocení účinnosti a toxicity jednotlivých protipneumocystových léčebných režimů (1). V padesátých letech byla protipneumocystová léčba založena na poznatku, že *P. jiroveci* patří mezi protozoa. V této době byl uznávaným lékem pneumocystové infekce pentamidin isethionat doposud užívaný v léčbě trypanozomiázy (4). V sedmdesátých letech se začaly objevovat práce, které dokazovaly účinnost pyrametaminu a sulfadiazinu a také trimetoprimu se sulfametoxazolem (23, 24).

V roce 1978 byla provedena studie u dětí s nádorovým onemocněním, která ukázala, že léčba pneumocystové pneumonie pentamidinem, který byl podáván po dobu 21 dnů intramuskulárně, byla stejně účinná jako léčba intravenózně podávaným trimetoprimem se sulfametoxazolem po dobu dvou týdnů. Intramuskulární podávání pentamidinu však

bylo provázeno vznikem sterilních abscesů a výraznou bolestí v místě vpichu, dále vznikem nefrotoxicity a poruchami glukózového metabolismu. Autoři doporučují na základě této zkušenosti léčit pneumocystovou pneumonii intravenózně podávaným trimetoprimem v dávce 5 mg/kg se sulfametoxazolem v dávce 25 mg/kg každých šest hodin do celkové doby dvou týdnů. Léčbu intramuskulárně podávaným pentamidinem v dávce 4 mg/kg/den považují za léčbu alternativní v případě kontraindikací podání kombinace trimetoprimu se sulfametoxazolem. V tomto období byl trimetoprim se sulfametoxazolem podáván také perorálně a bylo prokázáno, že tato léčba je stejně účinná jako léčba intravenózní, pokud jsou podávány stejné dávky ve stejných intervalech (15, 23, 24).

V současné době je v léčbě pneumocystové pneumonie u nemocných bez HIV infekce považována kombinace trimetoprimu se sulfametoxazolem za lék první volby (1, 9). Doporučuje se léčbu zahájit intravenózně. Po klinickém zlepšení, pokud nemocní neudávají gastrointestinální potíže, je možno přejít na léčbu perorální. Dávkování a intervaly podání musí být upraveny u nemocných s renální insuficiencí. Parenterální podávání pentamidinu je alternativní léčbou pro nemocné, u kterých se vyskytly po podání trimetoprimu se sulfametoxazolem nežádoucí účinky, jako je zarudnutí, trombocytopenie, neutropenie nebo vzestup jaterních testů, a pro nemocné, u kterých při léčbě trimetoprimem se sulfametoxazolem nedochází v průběhu 7 až 10 dnů ke zlepšení. Pentamidin by měl být podáván v infuzi déle než po dobu 60 minut. Denní dávka 3–4 mg/kg by měla být rozdělena do dvou až čtyř dávek, rovněž s ohledem na renální funkci (23, 24).

Rovněž pro nemocné s HIV infekcí a pneumocystovou pneumonií je léčba trimetoprimem se sulfametoxazolem považována za léčbu první volby. Přibližně 90% HIV infikovaných s první epizodou pneumocystové pneumonie při této léčbě přežívá. Také u této skupiny nemocných je doporučováno podání trimetoprimu 5 mg/kg a sulfametoxazolu 25 mg/kg třikrát až čtyřikrát denně po dobu 21 dnů. Intravenózní podání lze rovněž u spolupracujících nemocných bez gastrointestinálních potíží nahradit perorální formou, která je podávána ve stejném dávkování a stejných intervalech. U 50% až 100% nemocných s HIV infekcí jsou však udávány při užití vysokodávkovaného trimetoprimu se sulfametoxazolem nežádoucí účinky, jako je zarudnutí, trombocytopenie, neutropenie, vzestup jaterních testů a gastrointestinální potíže. Lepší tolerance a méně nežádoucích účinků je udáváno při použití trimetoprimu v dávce 5 mg/kg třikrát denně společně s dapsonem v dávce 100 mg jedenkrát denně (15, 23, 24). Účinně

je rovněž podávání pentamidinu v pomalé infuzi. Tato léčba je opět považována za léčbu alternativní pro nemocné s těžkou nesnášenlivostí trimetoprimu se sulfametoxazolem nebo trimetoprimu s dapsonem. Hypoglykémie související s podáním dapsonu se může objevit v počátku léčby i několik dní po ukončení léčby a může způsobit těžké neurologické poškození (15, 23, 24).

U nemocných HIV pozitivních i negativních s hypoxémií pod 8 kPa v arteriální krvi bez podávání kyslíku jsou doporučovány kortikoidy, které mají snížit pravděpodobnost respiračního selhání, řízené ventilace a úmrtí. Je doporučován 21denní režim s počáteční dávkou prednisonu 40 mg/den po dobu 5 dnů, dále 30 mg/den po dobu dalších 5 dnů a pak 11 dnů 20 mg/den do celkové doby 21 dnů (1, 9, 21, 22). Pokud po 4 až 7 dnech protipneumocystová léčba selhává, je zapotřebí myslet na další plicní postižení probíhající společně s pneumocystovou infekcí. Je zapotřebí vyloučit cytomegalovirovou pneumonii, bakteriální pneumonii, pneumonii způsobenou houbovými mikroorganismy, jako jsou *Cryptococcus*, *Histoplasma* a *Coccidioides*, plicní postižení v souvislosti se srdečním selháváním, pneumotorax, plicní embolizace, rozvíjející se ARDS, u nemocných s HIV infekcí Kaposiho sarkom, u nemocných s nádory postižení plic základním onemocněním a u nemocných bez nádorového onemocnění i fibrotizující plicní postižení (1).

Pokud jsme si jisti, že jedinou příčinou plicního postižení je *P. jiroveci* a po 4 až 7 dnech se stav nelepší, je indikována změna léčby. Chemoterapeutik užívaných v léčbě této infekce je několik, ale nejsou již tak spolehlivými léky jako trimetoprim se sulfametoxazolem a pentamidin. Jsou to již výše zmíněný dapson, dále atovaquon, primachin, klindamycin, trimetrexat, acidum folicum a azitromycin a často používané je i podání vysokých dávek kortikoidů (15, 23, 24).

Problémem je i optimální léčba diseminované pneumocystové infekce, která je velmi často diagnostikována až při pitvě. Zda rozšíření infekce do jiných orgánů může zabránit prodloužení iniciační fáze léčby, není známo (1).

Diskutovaným problémem je přijetí nemocných s pneumocystovou pneumonií ve špatném stavu na jednotku intenzivní péče. Přijetí každého nemocného s HIV infekcí, s nádorovým onemocněním nebo nemocného po orgánové transplantaci musí být posuzováno individuálně. V dnešní době je již mnoho nemocných, kteří byli přijati na jednotku intenzivní péče pro respirační selhávání při pneumocystové pneumonii a právě díky intenzivní péči přežívají (9).

Profylaxe

Profylaxe infekce *P. jiroveci* je doporučována u rizikových pacientů. Za rizikové nemocné pro vznik pneumocystové pneumonie jsou považováni HIV infikovaní nemocní s poklesem CD4+ lymfocytů pod $0.2 \times 10^9/l$, HIV infikovaní nemocní s jednou nebo více epizodami pneumocystové pneumonie v anamnéze, nemocní s nádory, kteří jsou léčeni intenzivními chemoterapeutickými režimy, nemocní po orgánových transplantacích, kteří užívají cyklosporin a pacienti s T-lymfotropním virem-1 (HIV-1) souvisejícím s leukémií. Léky užívané v profylaxi by měly být dobře tolerovány, měly by mít vysokou účinnost, nízkou toxicitu, nízkou cenu a neměly by vyvolávat zhoršení stavu interakcí s léky, které nemocný musí bezpodmínečně užívat (1, 15, 23, 24, 25).

K profylaxi jsou nejčastěji užívány trimetoprim se sulfametoxazolem a dapson, které se podávají perorálně, nebo pentamidin podaný v inhalační formě (25). Optimální výběr profylaktického režimu závisí především na specifických okolnostech u jednotlivého nemocného a zkušenostech pracoviště.

Perorálně podávaný trimetoprim se sulfametoxazolem je považován za vysoce efektivní u dětí s akutní lymfoblastickou leukémií a u dospělých s HIV infekcí a Kaposiho sarkomem (15, 23, 24, 25). Pokud byl dětem a akutní lymfoblastickou leukémií podáván trimetoprim v dávce 75 mg/m² a sulfametoxazol v dávce 375 mg/m² dvakrát denně, žádné z 80 dětí neonemocnělo pneumocystovou pneumonií ve srovnání s 80 dětmi, kterým bylo podáváno placebo, z nichž se u 17 (21%) pneumocystová pneumonie rozvinula. Přitom zčervenání, bolesti hlavy a zažívací potíže se u nemocných s profylaxi vyskytovaly stejně často, jako u dětí, které ji nedostávaly. U HIV infikovaných nemocných s Kaposiho sarkomem se pneumocystová pneumonie objevila jen u 9 ze 30 pacientů, kteří užívali profylaxi trimetoprimem v dávce 160 mg a sulfametoxazolem v dávce 800 mg dvakrát denně, ve srovnání s 16 nemocnými ze 30, kterým profylaxe podávána nebyla. U 5 nemocných ze 30 s profylaxi muselo být její podávání pro toxicitu ukončeno a u 4 z nich posléze vznikla pneumocystová pneumonie. Nežádoucí reakce tohoto profylaktického režimu byly zčervenání, nevolnost, zvracení, teplota a svědění (23, 24, 25).

Z celé řady studií vyplývá, že perorálně podávaný trimetoprim se sulfametoxazolem je vysoce účinný a tato profylaxe je považována za metodu volby pro nemocné, kteří tento preparát tolerují. I velmi přísné studie doporučují jeho užívání u nemocných po transplantaci krvetvorných buněk a po orgánových transplantacích. Bylo rovněž prokázáno, že podávání trimetoprimu se sulfametoxazolem dvakrát

denně 3 dny v týdnu je stejně účinné, jako když jsou podávány každý den (15).

HIV infikovaní nemocní tolerují trimetoprim se sulfametoxazolem hůře z důvodů, které nejsou zcela jasné. Také není zcela jasné, zda podávání trimetoprimu se sulfametoxazolem u nemocných s nádory, kteří jsou léčeni cytotoxickou chemoterapií a u nemocných po transplantaci krevetvorných buněk, vede k prodloužení nebo prohloubení pancytopenie. Stejně platí pro HIV infikované nemocné, kteří jsou léčeni zidovudinem, ganciklovirem a dalšími imunosupresivními léky (1).

Prokázalo se, že pentamidin podávaný v aerosolové formě je především u HIV infikovaných nemocných rovněž účinný a je velmi dobře tolerován. Původní studie u HIV infikovaných nemocných ukazovaly, že dávka 300 mg jedenkrát měsíčně, je více účinná než dávka 30 mg dvakrát za měsíc. Určitým problémem při této profylaxi je diagnostika infekce *P. jiroveci*, pokud dojde k jejímu vzniku. U skupiny nemocných s profylaxí pentamidinem se častěji setkáváme s tím, že pokud u nich pneumocystová pneumonie vznikne, postihuje horní plicní laloky, a nebo s mimoplicní lokalizací této infekce, což představuje určité diagnostické problémy (1).

Účinnost a toxicita profylaktického podávání pentamidinu v aerosolu závisí na množství látky, která se dostane do plic. Rozdílné typy nebulizátorů vytvářejí rozdílně velké množství částic o rozdílné velikosti. Nebulizační systém, u kterého je prokázána vysoká účinnost a nízká toxicita je Respirgard II, který vytváří kapénky o velikosti jednoho mikronu (15).

Pro nemocné, kteří jsou alergičtí na trimetoprim se sulfametoxazolem a nebo u nich není možné podávání pentamidinu v aerosolu, je používán v profylaxi pneumocystové infekce dapson v perorální formě v dávce 50 mg jedenkrát denně. V protipneumocystové profylaxi byly použity i jiné než výše uvedené režimy. Určitý efekt při obraně proti pneumocystové infekci byl zaznamenán při podávání

azitromycinu a klaritromycinu v profylaxi proti mykobakteriázám (15). Pro nemocné s rizikem vzniku pneumocystové pneumonie, kteří netolerují perorálně podávaný trimetoprim se sulfametoxazolem, je také doporučován atovaquon v suspenzi v dávce 1 500 mg denně perorálně (15, 23, 24, 25).

Vzhledem k rozdílnosti pacientů s rizikem vzniku infekce *P. jiroveci* je velmi obtížné vydat

definitivní doporučení pro profylaxi. Pro HIV infikované nemocné jsou považovány jak trimetoprim se sulfametoxazolem, tak pentamidin za účinné a vhodné. U nemocných s nádory a u nemocných po orgánových transplantacích i po transplantacích krevetvorných buněk je doporučován trimetoprim se sulfametoxazolem (9, 23, 24, 25).

Literatura

1. Masur H. *P. jiroveci* pneumonia. In: Shelhamer J., Pizzo P.A., Parrillo J.E. et al.: Respiratory disease in the immunosuppressed host. 1st. edition. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1991: 409–427.
2. Dvořáčková M. Rod *Pneumocystis*. In: Votava M. A kol.: Lékařská mikrobiologie speciální. Neptun, Brno 2003: 223–224.
3. Linhartová A. Osobnost prof. MUDr. Josefa Vaňka, DrSc. (1915–1990). *Prakt Lék* 78, 1998; 11: 594.
4. Ivady G, Paldy L. Ein neues Behandlungsverfahren der interstitiellen plasmazelligen Pneumonie fruhgeborener mit funfwertigen Stibium und aromatischen Diamiden. *Monatsschr Kinderheilkd* 106, 1958: 10.
5. Hughes WT, Feldman S, Sanyal SK, et. Treatment of *P. jiroveci* pneumonitis with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Can Med Assoc J*. 112, 1975: 47–50.
6. Vávra J, Kučera K. *P. jiroveci* Delanoe, its ultrastructure and ultrastructural affinities. *J. Protozool.* 17, 1970: 463–483.
7. Pouzar Z. Houbová povaha *P. jiroveci*. *Mykologické listy* 50, 1993: 12–15.
8. Piñer LL, Hughes WT, Stagno S, et al. *P. jiroveci* infection: Evidence for high prevalence in normal and immunosuppressed children. *Pediatrics* 61, 1978: 35–41.
9. Skříčková J. Plicní infekce *P. jiroveci* u HIV negativních nemocných. Galén Praha, 1. vydání, 2000: 135 s., ISBN 80-7262-061-4.
10. Mansharamani NG, Garland R, Delaney D, Koziel H. Management and Outcome Patterns for Adult *P. jiroveci* Pneumonia 1985 to 1995. Comparison of HIV-Associated cases to Other Immunocompromised States. *CHEST* 2000; 118: 704–711.
11. Masur H, Ognibene FP, Kovacs JA, et al. Peripheral CD4 lymphocyte counts are predictive of the cause of pneumonitis in human immunodeficiency virus infected patients. *Ann Intern Med* 111, 1989: 143–147.
12. Grimes MM, LaPook JD, Bar MH, et al. Disseminated *P. jiroveci* infection in patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol* 18, 1987: 307–308.
13. Skříčková J, Mayer J, Vorlíček J. Pulmonary infiltrate etiology in leukemic patients with fever. In: Klasterky J.A. (ed.): Febrile Neutropenia. Springer-Verlag, Berlin, 1997: 103–106.
14. Skříčková J, Mayer J, Vorlíček J, a spol. Využití bronchoalveolární laváže v diagnostice infekčního poškození plic u imunokompromitovaných nemocných, *Remedia Klin Mikrobiol* 3, 1999: 80–86.
15. Rozsypal H, Staňková M, Špála J, a spol. Diagnostika, léčba a profylaxe pneumocystové pneumonie u HIV infikovaných osob. *Prakt Lék* 78, 1998; 11: 597–598.
16. Kovacs JA, Ng VL, Masur H, et al. Diagnosis of *P. jiroveci* pneumonia: Improved detection in sputum with use of monoclonal antibodies. *A Engl J Med* 318, 1988: 589–593.
17. Rosen P, Martini N, Armstrong D. *P. jiroveci* pneumonia. Diagnosis by lung biopsy. *Am J. Med.* 58, 1975: 794–802.
18. Kovacs JA, Ng VL, Masur H, et al. Diagnosis of *P. jiroveci* pneumonia: Improved detection in sputum with use of monoclonal antibodies. *A Engl J Med* 318, 1988: 589–593.
19. Sethi KK. Rapid detection of *P. jiroveci* in respiratory fluids by a direct fluorescent monoclonal antibody test. *Arzt Lab* 36, 1990: 275–279.
20. Rubík I. Pneumocystová pneumonie v České republice a možnosti laboratorní diagnostiky *P. jiroveci*. *Prakt Lék* 78, 1998; 11: 595–596.
21. Wakefield AE, Pixley FJ, Barneji S, Sinclair K, et al. Detection of *P. jiroveci* with DNA amplification. *Lancet* 336, 1990: 451–453.
22. Škapová D, Dvořáčková D, Křístková Z, Pacholíkova J, Zemánková J, Skříčková J, Mayer J. PCR detekce patogenů u pacientů po transplantaci periferních kmenových buněk. XV. Olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí. Olomouc, 7.–9. 6. 2001. *Abstrakta s.* 112 (č. 92).
23. Kovacs JA, Masur H. *P. jiroveci* pneumonia: therapy and prophylaxis. *J Infect Dis*, 158, 1988: 254–259.
24. Masur H. Prevention and treatment of *P. jiroveci* pneumonia. *A Engl J Med* 327, 1992: 1853–1860.
25. Miller R.F.: Prophylaxis of *P. jiroveci* pneumonia: too much of good thing? *Thorax* 2000; 55 (Suppl 1): S15–S22.