



Vårdprogram Samhällsförvärvad pneumoni

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

INNEHÅLLSFÖRTECKNING	3
INLEDNING	6
PROGRAMGRUPP 2021–2024	6
KONSULTERAD EXTERN EXPERTIS	6
DEFINITION AV SAMHÄLLSFÖRVÄRVAD PNEUMONI	7
EVIDENSGRADERING	7
NYHETER	7
FÖRKORTNINGAR	8
INCIDENS OCH MORTALITET	9
ETIOLOGI	9
BAKGRUND.....	9
ETIOLOGI KOPPLAT TILL KLINISK BILD	11
SMITTSAMHET.....	12
BAKGRUND.....	12
BAKTERIELLA LUFTVÄGSINFEKTIONER	13
VIRALA LUFTVÄGSINFEKTIONER.....	13
ANTIBIOTIKARESISTENS.....	14
PREVENTION.....	15
ALLVARLIGHETSBEDÖMNING	16
BAKGRUND.....	16
DS-CRB65.....	16
CIRKULATORISK SVIKT	18
BAKGRUND.....	18
VÄTSKEBEHANDLING	18
VASOPRESSORBEHANDLING	19
RESPIRATORISK SVIKT	19
BAKGRUND.....	19
HÖGFLÖDESYSTEM.....	20
NON-INVASIV VENTILATION	20
BIOMARKÖRER	21
BAKGRUND.....	21
C-REAKTIVT PROTEIN (CRP)	22
PROCALCITONIN (PCT)	22
CRP JÄMFÖRT MED PCT	23

NL-KVOT	23
LAKTAT.....	23
NERA OM BIOMARKÖRER	24
<u>MIKROBIOLOGISK DIAGNOSTIK.....</u>	<u>25</u>
ODLINGAR.....	26
PNEUMOKOKKANTIGEN I URIN	26
LEGIONELLAANTIGEN I URIN.....	26
PCR FÖR BAKTERIER	27
PCR FÖR VIRUS	27
DIAGNOSTIK VIA BRONKOSKOPI	28
DIAGNOSTIK AV TUBERKULOS	28
<u>RADIOLOGISKA UNDERSÖKNINGAR</u>	<u>28</u>
BAKGRUND.....	28
LUNGRÖNTGEN	29
DATORTOMOGRAFI	29
ULTRALJUD.....	30
<u>ANTIBIOTIKABEHANDLING</u>	<u>30</u>
BAKGRUND.....	31
EMPIRISK BEHANDLING	32
VID KÄND ETIOLOGI	34
BEHANDLINGSTID	35
<u>ANTIVIRAL TERAPI</u>	<u>36</u>
BEHANDLING VID INFLUENZA	36
ÖVRIG ANTIVIRAL BEHANDLING	38
<u>STEROIDER.....</u>	<u>39</u>
BAKGRUND.....	39
ALLVARLIG CAP	41
CAP ORSAKAD AV MYCOPLASMA PNEUMONIAE	41
CAP ORSAKAD AV PNEUMOCYSTIS JIROVECI	41
CAP ORSAKAD AV SARS-CoV-2	41
CAP ORSAKAD AV INFLUENZA	42
<u>STATINER.....</u>	<u>42</u>
<u>TERAPISVIKT</u>	<u>43</u>
BAKGRUND.....	43
EXEMPEL PÅ ORSAKER TILL UTEBLIVEN FÖRBÄTTRING	43
<u>PLEURALA INFEKTIONER.....</u>	<u>44</u>
BAKGRUND.....	44
ANALYS AV PLEURAVÄTSKA	45
PLEUROLYS.....	45

ETIOLOGI	46
<u>LUNGABSCCESS</u>	<u>47</u>
BAKGRUND.....	47
PREDISPONERANDE FAKTORER	47
ETIOLOGI OCH KLINISK BILD	47
DIAGNOSTIK	48
BEHANDLING	48
<u>ASPIRATIONS PNEUMONI</u>	<u>49</u>
BAKGRUND.....	49
ETIOLOGI	50
BEHANDLING	50
<u>UTSKRIVNING OCH UPPFÖLJNING.....</u>	<u>51</u>
<u>REFERENSER</u>	<u>52</u>

INLEDNING

Svenska infektionsläkarföreningens (SILFs) vårdprogram för samhällsförvärd pneumoni innefattar rekommendationer avseende handläggning av vuxna immunkompetenta patienter med samhällsförvärd pneumoni som bedöms på sjukhus. Vårdprogrammet publicerades första gången 2004 och har därefter reviderats vid tre tillfällen: 2007, 2011 och 2016. Liksom vid tidigare revisioner har en systematisk litteratursökning på MEDLINE utförts som begränsats till engelskspråkiga artiklar med abstrakt som publicerats från september 2015 till juni 2024, där resultatet utgör grund för rekommendationerna i denna femte version. I vårdprogrammet benämns fortsättningsvis samhällsförvärd pneumoni som pneumoni och SILFs nationella kvalitetsregister för pneumoni som svenska pneumoniregistret. För handläggning och rekommendationer avseende covid-19, pneumoni med sepsis/septisk chock och vaccinationer hänvisas till separat vårdprogram. Samtliga medlemmar i programgruppen har lämnat jävsdeklarationer. Sammanställande har tillsammans med SILFs styrelse, representerad av vice ordförande, bedömt att inget jäv föreligger som hindrar någon av medlemmarnas oberoende deltagande. Jävsdeklarationerna kan tillgängliggöras efter förfrågan.

Programgrupp 2021–2024

Simon Athlin, Universitetssjukhuset Örebro (sammanställande)

Jonas Hedlund, Karolinska universitetssjukhuset Solna

Malin Inghammar, Skånes universitetssjukhus Lund

Anders Lundqvist, Södra Älvsborgs sjukhus Borås

Pontus Naucélér, Karolinska universitetssjukhuset Solna

Anna Nilsson, Skånes universitetssjukhus Malmö

Carl Spindler, Danderyds sjukhus, Stockholm

Martina Wahllöf, Sahlgrenska universitetssjukhuset Göteborg (sekreterare)

Konsulterad extern expertis

Föreningen för Klinisk Mikrobiologi (FKM)

Gracijela Bozovic, Thoraxradiolog, Skånes universitetssjukhus, Lund

Medicinska biblioteket, Örebro universitet

Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF)

SILFs programgrupp för covid-19

SILFs programgrupp för sepsis och septisk chock

SILFs programgrupp för vaccination

Definition av samhällsförvärd pneumoni

Pneumoni definieras i detta vårdprogram som en infektion i lungparenkymet med symtom och statusfynd förenliga med akut nedre luftvägsinfektion i kombination med radiologiska förändringar. Vanliga symtom är feber, hosta, dyspné, nyttillkommen uttalad trötthet och andningskorrelerad bröstsmärta. Vanliga statusfynd är rassel och dämpning vid lungauskultation, hög andningsfrekvens och försämrade saturation.

En pneumoni kan definieras som samhällsförvärd när smittan inte skett under eller i nära anslutning till sjukvård, men definitionen saknar internationell konsensus och avgränsningen i tid varierar mellan studier. Det är dock betydelsefullt att skilja mellan samhällsförvärd och sjukhusförvärd pneumoni eftersom etiologiskt spektra skiljer sig åt mellan grupperna. Övriga aspekter i vårdprogrammet kan ofta tillämpas även för sjukhusförvärd pneumoni.

Evidensgradering

Vissa avsnitt i vårdprogrammet innefattar sammanfattningar och/eller rekommendationer avseende handläggning. Styrkan i rekommendationen grundar sig på den amerikanska infektionsläkarföreningens (IDSAs) system för evidensgradering (1). Varje rekommendation följs av en bokstav som anger dess styrka tillsammans med en romersk siffra som anger evidensens kvalitet.

Tabell 1. Graderingssystem enligt IDSA

Rekommendationens styrka

A: Stark rekommendation/stark evidens för användning/åtgärd

B: Måttligt stark rekommendation/måttlig evidens för användning/åtgärd

C: Svag rekommendation/svag evidens för användning/åtgärd

Evidensens kvalitet

I: Evidens baserat på ≥ 1 adekvat randomiserad, kontrollerad studie

II: Evidens baserat på ≥ 1 väl designad klinisk studie utan randomisering; kohort- eller fall-kontroll studier (helst från >1 center); multipla fallserier eller mycket tydliga resultat från okontrollerade experiment

III: Evidens baserat på åsikter från respekterade auktoriteter, klinisk erfarenhet, deskriptiva data eller expertkommittéer

Nyheter

Ny rekommendation för allvarlighetsbedömning; DS-CRB65

Ny rekommendation för kortikosteroider vid svår pneumoni

Ny klassificering av *Haemophilus influenzae* utifrån resistensmekanismer

Nya avsnitt om smittsamhet och aspirationspneumoni

Rekommenderad behandling med linezolid i stället för vancomycin vid MRSA-pneumoni

Rekommenderad dubbel dos doxycyklin (200 mg x 1) endast dag 1, följt av 100 mg x 1 vid atypisk pneumoni

Rekommenderad dos bensylpenicillin 3 g x 4 vid DS-CRB65 0–1 och samtidig förekomst av kronisk lungsjukdom

Rekommenderad dos bensylpenicillin 3 g x 3 - 4 vid DS-CRB65 2–3, den högre dosen vid sviktande organfunktion

Utvidgat avsnitt om radiologiska undersökningar

Ändrade brytpunkter för behandling med bensylpenicillin vid pneumokockpneumoni i enlighet med EUCAST

Förkortningar

ARDS Acute respiratory distress syndrome

ATS American Thoracic Society

BiPAP Bilevel positive airway pressure

Covid-19 Coronavirus disease 2019

CPAP Continuous positive airway pressure

CRB65 Confusion, respiratory rate ≥ 30 , blood pressure (systolic) < 90 mmHg, age ≥ 65 years

CRP C-reaktivt protein

DS-CRB65 Diagnos + saturation som tillägg till CRB65

DT Datortomografi

ESBL Extended-spectrum-beta-lactamases

EUCAST European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

HFNC/O High flow nasal cannula/oxygen

IDSA Infectious Disease Society of America

KOL kronisk obstruktiv lungsjukdom

MAP Medelartärtryck

MRSA Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

NL-kvot Neutrofil/lymfocytkvot

PCT Procalcitonin

PCV Pneumococcal conjugated vaccine

PEEP Positive end-expiratory pressure

PNSP Pneumokock med nedsatt känslighet för penicillin

POCUS Point-of-care ultrasound

PPE Parapneumonisk effusion

PPSV Pneumococcal polysaccharide vaccine

PRP Penicillinresistent pneumokock

PSI Pneumonia severity index

SILF Svenska Infektionsläkarföreningen

INCIDENS OCH MORTALITET

Den årliga incidensen av samhällsförvärd pneumoni hos vuxna i behov av sjukhusvård är i höginkomstländer omkring 300/100 000 (2-4). Flera studier indikerar en successiv ökning, framför allt hos äldre (3-5). Incidensen är något högre för män än för kvinnor (2, 6). Den sanna incidensen är oklar då det sannolikt föreligger såväl över- som underdiagnostik. I en amerikansk studie från 2024 av drygt 17 000 sjukhusvårdade patienter med diagnosen samhällsförvärd pneumoni var diagnosen felaktig i 12 %, framför allt hos äldre med nedsatt kognitiv förmåga (7). Mortaliteten i pneumoni varierar beroende på ålder och underliggande sjukdomar (2). I en svensk registerstudie av samtliga sjukhusvårdade patienter med pneumoni som huvuddiagnos mellan 2005 – 2015 var 30-dagarsmortaliteten ca 9% (3). För patienter registrerade i svenska pneumoniregistret 2008 – 2023 var sjukhusmortaliteten 4,4% (baserat på ca 57 000 vårdtillfällen) och något högre för män än för kvinnor (5,2 respektive 3,6%). Tidigare studier har visat på varierande siffror där vissa har rapporterat högre mortalitet för män (6, 8) medan andra har visat likvärdig eller högre mortalitet för kvinnor (2, 9). Patienter som sjukhusvårdats för pneumoni har även på längre sikt (år) en högre mortalitet jämfört med åldersmatchade individer (10-14). Det är dock inte klarlagt huruvida den ökade långtidsmortaliteten beror på infektionen i sig eller om diagnosen är en markör för underliggande sjuklighet (14). Pneumoni är också associerat med ökad morbiditet i andra sjukdomar på både kort och lång sikt, t ex för hjärt-kärlsjukdom (15).

ETIOLOGI

Sammanfattning

- En mikrobiologisk etiologi påvisas hos hälften av sjukhusvårdade patienter med pneumoni i Sverige
- *S. pneumoniae* utgör ca 1/3 av dessa, följt av *H. influenzae*, *M. pneumoniae* och olika luftvägsvirus
- *S. aureus*, *L. pneumophila*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci* och övriga agens utgör sammanlagt ca 10% av de påvisade fallen
- *H. influenzae* är den vanligaste bakteriella etiologin vid KOL-exacerbation men vid pneumoni dominerar *S. pneumoniae* även i denna patientgrupp

Bakgrund

Samhällsförvärd pneumoni kan orsakas av ett stort antal mikroorganismer. Att fastställa etiologin kan vara svårt, framför allt hos patienter som antibiotikabehandlats före mikrobiologisk provtagning (16) eller som har svårt att lämna sputumprov (17). I det svenska pneumoniregistret (data från 2008 - 2023) har en mikrobiologisk etiologi registrerats i 49% av fallen. Räknat på samtliga registrerade patienter, dominerar etiologin av

Streptococcus pneumoniae (14%) följt av *Haemophilus influenzae* (9%), *Mycoplasma pneumoniae* (5%), influensavirus (3%), *Staphylococcus aureus* (1%), *Legionella pneumophila* (1%) och *Chlamydia pneumoniae* (0,2%). Minst två patogener påvisades hos 1,5% av patienterna, varav *S. pneumoniae* identifierades i närmare hälften av fallen. Som jämförelse påvisades en mikrobiologisk etiologi i 67% av fallen i en svensk studie från 2010 varav *S. pneumoniae* stod för 38% (16). För patienter som vårdats på IVA för pneumoni var andelen *S. pneumoniae* 24% i svenska pneumoniregistret. Även hos patienter som vårdas för samhällsförvärd pneumoni på intensivvårdsavdelningar i Europa domineras bakteriefyndet av *S. pneumoniae*. Mindre vanliga agens som rapporterats är *S. aureus* och *Legionella spp* (18). Etiologiska studier från olika delar av världen är svåra att jämföra då patientmaterialet och metoderna skiljer sig åt. Inklusionskriterier, provtagningsmetod och frekvens varierar stort. I en metaanalys av Said et al 2013 påvisades *S. pneumoniae* med antingen blododling, sputumodling och/eller urinantigen test i 5 - 51% hos vuxna (19). Även i senare internationella publikationer varierar etiologin (17, 20, 21). I två svenska studier publicerade 2010 där utförlig diagnostik genomförts (odling, PCR och urinantigentest) påvisades *S. pneumoniae* i 48 - 63% av fallen (16, 22). Även i en svensk studie publicerad 2023 (23) med extensiv provtagning dominerar *S. pneumoniae* respektive virusetiologi (28% vardera). *H. influenzae* påvisades i detta material hos 16 %. Hos luftvägsfriska kontroller påvisades respektive agens hos 6%, 7% och 7% under samma tidsperiod (23). I en dansk studie publicerad 2021 sågs däremot dominans av *H. influenzae* (24) och även i en norsk studie från 2024 såg man att *H. influenzae* dominerade hos sjukhusvårdade pneumonipatienter (25). En skillnad gentemot svenska studier kan vara en högre andel prover från nedre luftvägar och förbättrade analysmetoder.

Efter införandet av allmän pneumokockvaccination av barn i USA sjönk incidensen av pneumoni hos vuxna, sannolikt som en följd av flockimmunitet (26). I Sverige har inte motsvarande minskning observerats (3), vilket skulle kunna förklaras av en ökad förekomst av serotyper som inte ingår i vaccinerna (27, 28). Vid exacerbation av kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) är *H. influenzae* det vanligaste bakteriefyndet (29), men *S. pneumoniae* dominerar vid pneumoni även hos dessa patienter (30, 31). Ungefär hälften av KOL-exacerbationer orsakas av luftvägsvirus (32). Frekvensen av luftvägsinfektioner orsakade av *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* och *Chlamydia psittaci* (även kallat ornitos eller psittakos) varierar över tid. Epidemier med *M. pneumoniae* förekommer ofta med 4 – 7 års intervall (33).

Seroprevalensen av *C. pneumoniae* är hög i befolkningen och höga antikroppstitrar kan ibland påvisas även hos friska individer (34-36). Andelen fall bland sjukhusvårdade i Sverige är låg (16, 22) och patogeniciteten har ifrågasatts (37). Utbrott av *C. pneumoniae* har dock rapporterats (38-40). Avseende infektioner orsakade av *C. psittaci* föreligger sannolikt ett mörkertal då symtomen kan vara lindriga och specifik provtagning krävs (41). En retrospektiv studie från Nederländerna fann en frekvens på 4,7 % hos patienter med samhällsförvärd pneumoni med kombinerad PCR och antikropsdiagnostik (42). Såväl säsongsvariationer samt lokala anhopningar av fall

finns beskrivet nationellt och internationellt. Ofta finns en koppling till fågelhantering, speciellt rengöring av fågelbord inomhus (43, 44). I Sverige diagnosticeras majoriteten av fall under vinterhalvåret (45)

Viral etiologi har påvisats hos såväl barn som vuxna med pneumoni (46, 47) och har i och med en mer utbredd användning av PCR-diagnostik fått ökad uppmärksamhet (48, 49). Fynd av multipla mikroorganismer förekommer (16, 49, 50) och blandinfektioner med virus och bakterier kan vara associerat med allvarlig pneumoni (46, 51, 52). Den kliniska signifikansen av PCR-fynd av virus hos patienter med pneumoni är ibland svårbedömd och varierar för olika virus. Ett ensamt fynd av influensavirus, RSV, humant metapneumovirus, rhinovirus eller SARS CoV-2 hos en vuxen patient med samhällsförvärd pneumoni är sannolikt kliniskt relevant (21, 47, 53, 54).

Etiologi kopplat till klinisk bild

Mikrobiologiskt agens vid samhällsförvärd pneumoni kan inte med säkerhet förutsägas utifrån klinisk och radiologisk bild (55-58). Äldre patienter (>75 år) har ofta mer ospecifika symptom och kan sakna feber (59). Akut symptomdebut, hållsmärta och LPK $>15 \times 10^9/L$ kan tala för pneumokocketiologi (60-63). Den klassiska kliniska bilden av infektion med atypiska patogener (*M. pneumoniae*, *Legionella spp* och *Chlamydia spp*) skiljer sig från övriga agens. Ung ålder, successivt insjuknande, torrhosta, LPK $<10 \times 10^9/L$ och interstitiella förtätningar kan tala för mykoplasmaetiologi (55, 64-66), medan kombinationen av CNS-påverkan, leverpåverkan, hyponatremi och relativ bradykardi ökar sannolikheten för *Legionella spp* (65, 67, 68). *Bordetella pertussis* ger hos vuxna i allmänhet en långvarig rethosta men kan i sin tur bana väg för sekundärinfektioner. På senare år har en kraftig ökning av antalet anmälda fall av *B. pertussis* noterats i flera europeiska länder inklusive Sverige (45).

Inkubationstiden kan ge vägledning om orsakande agens och är vanligen för *M. pneumoniae* 2 - 3 veckor (69), *Legionella spp* 2-10 dagar (70), SARS-CoV-2 3 -7 dagar (71, 72) och för influensa 1 - 2 dagar (73). Uteblivet behandlingssvar vid peroral behandling med penicillin kan öka misstanken om atypisk etiologi men utesluter inte pneumokockgenes (61, 67). Olika agens kan dominera i skilda geografiska områden, vilket bör beaktas när patienten smittats i samband med utlandsvistelse. Gramnegativa bakterier t ex *Klebsiella pneumoniae* bör övervägas efter insjuknande i samband med vistelse i Asien där detta är mer vanligt förekommande (74, 75). Epidemiologiska uppgifter avseende reseanamnes (särskilt för *Legionella spp* och *S. pneumoniae* med nedsatt känslighet för penicillin) samt omgivningsfall (SARS-CoV-2, *M. pneumoniae*, influensa och andra luftvägsviroser) kan också ge etiologisk vägledning. Man bör beakta att ett insjuknande i infektion med *Legionella spp* efter utlandsresa inte utesluter inhemsk smittkälla då bakterien kan ha vuxit till i hemmets vattensystem i samband med bortavaro.

Sjukdomsbilden vid covid-19 varierar från en lindrig övre luftvägsinfektion till allvarlig pneumoni beroende på bakomliggande riskfaktorer, immunitet efter genomgången sjukdom/vaccination samt även vilken virusvariant patienten är infekterad med (76). Även vid progress till allvarlig sjukdomsbild är det vanligt att de initiala symptomen är lindriga. Röntgenbild med s k ”groundglass”-förändringar ses ofta vid covid-19 i behov av inläggande vård. Bakteriella co-infektioner är relativt ovanliga. För ytterligare information hänvisar vi till SILFs vårdprogram för covid-19.

SMITTSAMHET

Sammanfattning

- Smittsamheten hos patienter med luftvägsinfektioner varierar beroende på etiologi, tidpunkt för insjuknande, symtombild, immunstatus och insatt antimikrobiell behandling
- Smittsamheten är generellt högst för virala luftvägsinfektioner och framför allt i anslutning till symptomdebut

Rekommendation

- Vid inläggning av patienter med misstänkt luftvägsinfektion bör provtagning för etiologisk diagnostik utföras (C III)
- Vårda patienter med smittsam luftvägsinfektion på eget rum alternativt på gemensamt rum om medpatienterna har samma verifierade infektion (C III)

Bakgrund

Det vetenskapliga underlaget gällande smittspridning av luftvägsinfektioner utgörs generellt av studier med låg kvalitet (77). Minsta smittdos som krävs för att orsaka sjukdom är ofta okänd och kan dessutom variera, t ex beroende på mängden smittämne som utsöndras av den infekterade, miljöfaktorer, smittväg och immunitet hos den exponerade (78). För bakteriell pneumoni orsakat av *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* eller *S. aureus* föregås oftast infektionen av kolonisation i övre luftvägarna varefter bakterien aspireras till lungan, s k mikroaspiration (79), vilket skiljer sig från infektioner orsakade av atypiska bakterier och luftvägsvirus.

Spridning av luftvägsinfektioner sker i första hand via droppar av olika storlek, men indirekt och direkt kontaktsmitta förekommer också. Tidigare vårdhygienisk praxis med en strikt indelning i dropp- respektive luftburen smitta med tillhörande rekommendationer om skyddsutrustning (stänkskydd respektive andningsskydd) har på senare tid, framför allt i samband med covid-19 pandemin, ifrågasatts (80-82). I en rapport från WHO 2024 föreslås en ny terminologi med en enklare indelning i luftburen/inhalationssmitta respektive direkt/indirekt kontaktsmitta (83). Det är viktigt att poängtera att risken för smittspridning från en individ med pneumoni inte kan bedömas enbart utifrån mikrobiologiska fynd utan är också relaterat till individfaktorer som sjukdomsduration, symtomgrad, förekomst av immunsuppression och miljöfaktorer (80, 84).

Vid vård av patienter med smittsamma luftvägsinfektioner bör även konsekvenser för medpatienter tas i beaktande när det t ex gäller prioritering av enkelrum.

Tillgång till snabb och träffsäker diagnostik på akutmottagningar kan minska risken för smittspridning på vårdenheter och underlätta prioritering av vård på enkelrum (85-87). Patienter som primärt vårdas av annat skäl kan dessutom vara exponerade för luftvägssmitta i samhället och riskera att insjukna under vårdtiden. Dessutom kan personal och besökare utgöra en potentiell smittkälla (88, 89). Mikrobiologisk diagnostik bör därför frikostigt utföras vid misstanke på smittsam luftvägsinfektion, såväl i samband med inläggning som vid debut av luftvägssymtom hos inneliggande patienter för att minska risken för vårdrelaterad smittspridning.

Bakteriella luftvägsinfektioner

Bakterier som orsakar pneumoni sprids i första hand via nära kontakt (direkt eller indirekt) med luftvägssekret. Bärarskap av *S. pneumoniae*, *H. influenzae* men även *Streptococcus pyogenes* och *M. catarrhalis* är vanligt förekommande bland barn och behöver inte heller hos vuxna leda till en symptomgivande infektion. För atypiska patogener är bärarskap ovanligt men PCR-positivitet kan kvarstå flera veckor - månader- efter aktuell infektion. Adekvat antibiotikabehandling minskar snabbt bakteriemängden och därmed risken för smittspridning. I klinisk praxis anses smittrisen försumbar 48 h efter tydlig klinisk förbättring/feberfrihet vid bakteriell pneumoni.

Smittsamheten hos *M. pneumoniae* är hög vid nära kontakt och utbrott finns väl beskrivet i samhället från t ex skolor och militäranläggningar, men också från vårdinrättningar (90-92). Hur länge man kan anses smittsam är svårvärderat eftersom diagnostiken är PCR-baserad, andelen lindriga infektioner är hög och inkubationstiden lång. Person-personsmitta av *C. psittaci* anses ovanligt men har rapporterats från en sjukhusvårdad individ i Sverige (93) och i en detaljerad utbrottsstudie där man med helgenomsekvensering kunnat verifiera att smittspridning skett mellan individer (94). För *L. pneumophila* finns däremot endast ett enda fall av person-person-smitta beskrivet (95). *B. pertussis* räknas som smittsamt i ungefär 4–6 v från symptomdebut.

Virala luftvägsinfektioner

Vissa luftvägsvirus utsöndras i mycket hög mängd tidigt i sjukdomsförloppet och kan därför vara mer spridningsbenägna (96). Även patienter med milda symtom kan vara högsmittsamma. I normalfallet kan man i samband med en infektion hos immunfriska påvisa luftvägsvirus under någon-några veckor, där rhinovirus är det virus som kvarstår under längst tid (97). En svensk studie publicerad 2019 av 444 vuxna utan rapporterade luftvägssymtom kunde påvisa luftvägsvirus hos 4,3% där rhinovirus dominerade (98). Smittspridning av influensa, RSV och SARS-CoV-2 i sjukhusmiljö kan få allvarliga konsekvenser, särskilt på enheter som vårdar individer med kraftigt nedsatt immunförsvar (88, 99, 100). För patienter med misstänkt smittsam luftvägsvirus

rekommenderar såväl amerikanska som europeiska smittskyddsmyndigheter vård på enkelrum alternativt flerbäddsrums om medpatienter har samma verifierade infektion (101, 102). Individer som vårdas för infektion med andra luftvägsvirus kan också utgöra en smittrisk för medpatienter (103, 104), särskilt vid nära och långvarig kontakt, varför vård på enkelrum rekommenderas när patienten bedöms befinna sig i smittsam fas.

Om en sjukhusvårdad patient exponerats för influensavirus rekommenderas att man tidigt överväger antiviral profylax då majoriteten av sjukhusvårdade patienter kan anses tillhöra en riskgrupp (105). I normalfallet bedöms en patient vara smittfri från influensa tidigast 5 dagar efter symtomdebut och >24 h feberfrihet. För såväl influensa som övriga luftvägsvirus kan höga virusnivåer kvarstå en betydligt längre tid hos immunsupprimerade (106), varför en individuell bedömning av smittsamheten då bör göras.

ANTIBIOTIKARESISTENS

Sammanfattning

- *S. pneumoniae* med resistens för penicillin har en låg förekomst i Sverige, med en incidens avseende bärarskap kring ett fall per 100 000 invånare och år
- *S. pneumoniae* med resistens mot andra vanligt förekommande antibiotika utgör ca 1 - 10%
- *H. influenzae* med resistens mot vanligt förekommande antibiotika utgör ca 25 - 45%
- *M. pneumoniae* med resistens mot makrolider har ökat internationellt men inte i Sverige
- Lokala/ regionala skillnader för resistensläget bör alltid beaktas vid terapival

Förekomsten av resistens mot antibiotika hos bakterier som orsakar samhällsförvärd pneumoni kan skilja sig åt inom Sverige och det är därmed viktigt att såväl regional som nationell resistensdata finns lättillgänglig.

Folkhälsomyndigheten driver ett nationellt övervakningsprogram (Svensk bevakning av antibiotikaresistens, Svebar) som bygger på samarbete med de kliniska mikrobiologiska laboratorerna och kompletterar den epidemiologiska övervakningen som sker genom SmiNet och andra övervakningsprogram. För närvarande registrerar 22 av 26 laboratorier dagligen resistensdata från odlingar vilket gör att informationen i Svebar omfattar ca 90% av befolkningen.

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) har beslutat om nya brytpunkter för bensylpenicillin vid *S. pneumoniae* pneumoni där MIC S ≤0,06 mg/L, I >0,06 – 1 mg/L och R >1 mg/L från 2025 (107). Pneumoni orsakad av penicillinresistenta pneumokocker (PRP), dvs pneumokockstammar som är resistenta enligt de nya brytpunkterna för bensylpenicillin (MIC >1 mg/L), är anmälningspliktig enligt smittskyddslagen (2004:168). Svenska laboratorier skickar alla PRP samt vissa isolat med I till Folkhälsomyndigheten för serotypning vilket ger möjlighet att utvärdera vaccinationsprogrammet.

Falldefinitioner för anmälan enligt smittskyddslagen och omfattningen av det nationella mikrobiella övervakningsprogrammet utvärderas årligen och återfinns på Folkhälsomyndighetens hemsida (108).

Sedan 2015 har andelen blodisolat med *S. pneumoniae* med PcG I/R legat mellan 5-8% och incidensen anmälningspliktiga stammar (MIC >1 mg/L) mellan 0,6–1,4 fall årligen per 100 000 invånare i Sverige (109) vilket är lågt ur ett europeiskt perspektiv (110). Andelen invasiva pneumokockisolat med resistens för andra antibiotika har också legat stabilt: klindamycin, 4 - 7%; erytromycin, 4 - 7%; trimetoprim-sulfa, 2 - 5%; tetracyklin, 4 - 9%; fluorokinolon, 0 - 1%. Andelen *H. influenzae* med någon form av β -laktamresistens har i konsekutiva isolat (huvudsakligen från nasofarynx) legat stabilt kring 35 - 45% under de senaste tio åren (109). Andelen amoxicillinresistenta isolat har legat mellan 25 - 35% medan resistens mot trimetoprim-sulfa har legat mellan 25 - 30%. Huruvida dessa siffror är representativa för pneumonipatienter är dock oklart (111).

Internationellt har man sedan år 2000 funnit en ökad förekomst av makrolidresistens hos *M. pneumoniae*, men i Sverige är detta fortfarande ovanligt. I ett svenskt material från 1996 - 2013 sågs inga resistenta stammar (112) till skillnad från i Europa och USA där andelen makrolidresistenta stammar är omkring 10% (113-115). I Japan har man däremot funnit att >80% av studerade *M. pneumoniae* isolat har en punktmutation som leder till makrolidresistens och i Kina är förekomsten 69 - 100% (116). Högre förskrivning av makrolider i Japan jämfört med i Europa är en tänkbar förklaring (117). I sällsynta fall kan *M. pneumoniae* utveckla resistens under pågående makrolidbehandling (118, 119). Bruk av makrolider har även visat sig driva fram resistens hos streptokocker bland friska bärare (120). Ökad användning av azitromycin under en sexårsperiod i Israel ökade resistensen för både makrolider och penicillin hos *S. pneumoniae* (121). Samband mellan användning av perorala cefalosporiner och ökad förekomst av penicillinresistens hos *S. pneumoniae* har tidigare uppmärksamats (122).

PREVENTION

Rekommendation

- Identifiera personer som tillhör riskgrupp för allvarlig covid-19, influensa, pneumokock och RSV-infektion i samband med vård oavsett orsak (C III)
- Vaccinationsrådgivning i enlighet med Folkhälsomyndighetens rekommendationer (A II)
- Rökanamnes och rökstoppsinformation i förekommande fall (A II)

Samhällsförvärd pneumoni är associerad med betydande morbiditet och mortalitet och därför bör åtgärder vidtas för att förebygga sjukdomen. Rökning är en känd riskfaktor för att insjukna i såväl pneumoni (123) som för invasiv pneumokocksjukdom (124) och därför ska preventiva åtgärder innefatta rökanamnes och rekommendation om rökstopp. Patienter som har en ökad risk för allvarlig covid-19, influensa, pneumokock och RSV-infektion ska identifieras och rekommenderas vaccination. Pneumokockvaccination rekommenderas till

särskilda riskgrupper, inklusive de som haft en invasiv pneumokockinfektion. Även personer som haft en svår pneumokockpneumoni utan påvisad växt av *S. pneumoniae* i blod kan vara aktuella för pneumokockvaccination. Två nya vaccin mot RSV godkändes under 2023 varav det ena även är godkänt för gravida. För vaccinationsrekommendationer och bakgrundsinformation hänvisas till Folkhälsomyndigheten (125).

ALLVARLIGHETSBEDÖMNING

Sammanfattning

- Strukturerad bedömning av allvarlighetsgrad är ett viktigt stöd vid initial handläggning av pneumoni och kan tillämpas för val av vårdnivå, mikrobiologisk diagnostik och antibiotikabehandling
- DS-CRB65 har högre sensitivitet och specificitet jämfört med CRB65 när det gäller att identifiera patienter med allvarligt sjukdomsförlopp och prediktera risk för intensivvård och död

Rekommendation

- Bedöm allvarlighetsgraden med stöd av DS-CRB65 (A II)
- Bedöm lämplig vårdnivå, mikrobiologisk diagnostik och empirisk antibiotikabehandling individuellt men med stöd av DS-CRB65 (B II)
- Följ allvarlighetsgraden under vårdförloppet på avdelning med NEWS2 (A II)

Bakgrund

Olika bedömningsverktyg har tillämpats för att värdera allvarlighetsgrad av infektioner på svenska sjukhus. Eftersom pneumoni är den vanligaste orsaken till samhällsförvärd sepsis skulle man kunna tillämpa samma gradering för pneumoni som vid sepsis i allmänhet. Nya sepsiskriterier infördes 2016 vartefter SOFA-score samt quick-SOFA (q-SOFA) introducerades för tidig identifiering av sepsis, medan NEWS2 ofta använts för fortlöpande monitorering. NEWS2 predikterar behovet av intensivvård väl, medan pneumonispecifika bedömningsverktyg som PSI och CRB65 är bättre för att värdera mortalitet (126). I två metaanalyser där förmågan att prediktera död i samband med pneumoni jämförts visade sig CRB65 vara likvärdigt med de mer komplicerade PSI och CURB-65 (127, 128). I en omfattande prospektiv studie 2014–2017 var mortaliteten lägre i den population som bedömts med CRB65 eller CURB65 jämfört med gruppen där ingen poängsättning genomförts (129).

DS-CRB65

En svaghet hos CRB65 är förmågan att med hög precision identifiera patienter med allvarlig pneumoni. I en tysk studie innefattandes drygt 300 000 sjukhusvårdade patienter med pneumoni fann man en total mortalitet på 14%, varav 2,4% för patienter med 0 poäng i CRB65 (2). I svenska pneumoniregistret är motsvarande siffra 0,6%. Kombinationen av CRB65 med D (= annan allvarlig diagnos) och S (=saturation <90%) uttryckt som DS-CRB65 har prövats i flera studier varav två svenska. DS-CRB65 visar på bättre känslighet avseende förmåga att förutse ett allvarligt sjukdomsförlopp såsom möjligheten att prediktera risk för intensivvård eller död jämfört med CRB65

(130-132). I den svenska studien från 2014 ökade DS-CRB65 ROC-kurvans AUC från 0,82 till 0,87 ($p < 0,0001$) jämfört med CRB65. Risken för att felaktigt underskatta allvarlighetsgraden minskar därför enligt denna studie om man tillämpar DS-CRB65.

Figur 1. DS-CRB65 som stöd för beslut om lämplig vårdnivå.

		<table><tr><td>D</td><td>Diagnos</td><td>Allvarlig grundsjukdom*</td></tr><tr><td>S</td><td>Saturation</td><td><90%</td></tr><tr><td>C</td><td>Konfusion</td><td>Nyttillkommen förvirring</td></tr><tr><td>R</td><td>Respiration</td><td>AF ≥30</td></tr><tr><td>B</td><td>Blodtryck</td><td>Systoliskt <90 eller diastoliskt ≤60</td></tr><tr><td>65</td><td>Ålder</td><td>≥65 år</td></tr></table>				D	Diagnos	Allvarlig grundsjukdom*	S	Saturation	<90%	C	Konfusion	Nyttillkommen förvirring	R	Respiration	AF ≥30	B	Blodtryck	Systoliskt <90 eller diastoliskt ≤60	65	Ålder	≥65 år
D	Diagnos	Allvarlig grundsjukdom*																					
S	Saturation	<90%																					
C	Konfusion	Nyttillkommen förvirring																					
R	Respiration	AF ≥30																					
B	Blodtryck	Systoliskt <90 eller diastoliskt ≤60																					
65	Ålder	≥65 år																					
		En poäng för varje uppfylld markör																					
DS-CRB65		0	1	2-3	4-6																		
Vårdnivå		Öppenvård	Öppenvård eller sjukhusvård**	Sjukhusvård i normalfallet***	Intensivvård bör övervägas																		

* Med allvarlig grundsjukdom avses tidigare känd hjärtsvikt, lungsjukdom, njursjukdom, leversjukdom, neurologisk/cerebrovaskulär sjukdom samt aktuell malignitet.

** Öppenvård kan övervägas. Hypoxi, hög andningsfrekvens, lågt blodtryck eller förvirring innebär i allmänhet behov av inläggning liksom förekomst av allvarlig grundsjukdom.

*** Intensivvård ska övervägas vid allvarlig svikt i andning eller cirkulation.

I en studie med 4432 patienter hade 8/10 av de avlidna och 34/53 av de intensivvårdade med 0 poäng enligt CRB65 erhållit högre poäng om man använt DS-CRB65 (132). I en amerikansk retrospektiv studie kunde dock ingen skillnad påvisas avseende förmågan att prediktera mortalitet vid pneumoni när DS-CRB65 jämfördes med qSOFA, SIRS, CURB och CRB65 (133). Förutom den statistiska prestandan är det angeläget att ett bedömningsverktyg är pedagogiskt och enkelt att använda. Utifrån detta anser programgruppen att såväl CRB65 som DS-CRB65 har fördelar gentemot NEWS2, PSI och SOFA. Det är dock viktigt att poängtera att samtliga scoringsystem endast utgör ett *stöd för initial bedömning och handläggning* och alltid bör kompletteras med värdering av individuella patientfaktorer inklusive laboratoriefynd. Vid behov av inläggande sjukvård bör allvarlighetsgraden följas fortlöpande, vilket med fördel kan ske med NEWS2.

CIRKULATORISK SVIKT

Sammanfattning

- Handläggning av cirkulationssvikt i samband med allvarlig samhällsförvärvad pneumoni skiljer sig inte från septiskt insjuknande av annan genes

Rekommendation

- Tillför minst 30 ml/kg Ringer-acetat under de tre första timmarna vid något av följande tecken till hypotension/ hypoperfusion (B II)
 - Medelartärtryck (MAP) <65 mmHg eller systoliskt blodtryck <90mmHg
 - Laktat ≥ 4 mmol/L
 - Kapillär återfyllnad >3 sek
 - Uttalad perifer kyla
- Individualisera vätskebehandlingen när cirkulatorisk stabilitet uppnåtts (B II)

Bakgrund

Handläggning av cirkulationssvikt i samband med pneumoni skiljer sig inte på något avgörande sätt jämfört med andra allvarliga infektioner. Den cirkulatoriska svikten karaktäriseras av hypoperfusion i kroppens vävnader och organ. Systemblodtrycket är den vanligaste markören för septiskt betingad cirkulatorisk svikt och anses i normalfallet föreligga vid MAP <65 mmHg eller systoliskt blodtryck <90 mmHg. Det finns i nuläget inte några helt tillförlitliga metoder att mäta hypoperfusion, men s-laktat och kapillär återfyllnad återspeglar förmodligen vävnadsperfusionen. Vid ett septiskt insjuknande föreligger ofta hypovolemi; dels till följd av vätskeförluster (ökad perspiration, kräkning/diarré), dels p g a perifer tonusförlust (vasodilatation) orsakat av den inflammatoriska kaskaden. Dessutom kan hjärtats pumpförmåga försämrats av septisk påverkan på myokardiet (134). Den akuta åtgärden vid hypoperfusion är i normalfallet tillförsel av vätskevolym. Vasodilatation är svårare att korrigera, men normaliseras i takt med att den inflammatoriska kaskaden minskar samt genom administrering av vasokonstriktiva läkemedel. Vid svår pneumoni finns anledning till noggrann monitorering av patienten då det ofta föreligger kombination av respiratorisk och cirkulatorisk svikt. En alltför liberal vätsketillförsel riskerar att försämra den respiratoriska svikten.

Vätskebehandling

På senare år har en mer restriktiv strategi avseende vätskebehandling vid sepsis och septisk chock förordats jämfört med tidigare, men det saknas stark evidens för vilken regim som är mest gynnsam för patienter med allvarlig samhällsförvärvad pneumoni. Flera studier har påvisat högre mortalitet hos patienter som initialt erhållit en större volym intravenös vätska (>30 ml/kg) jämfört med patienter som en erhållit mindre mängd innan initiering av vasopressorbehandling (135). I en europeisk multicenterstudie från 2022 med >1500 IVA-vårdade patienter med septisk chock såg man dock ingen skillnad i mortalitet mellan patienter som administrerats större

respektive mindre mängd intravenös vätska (136). I riktlinjerna från Surviving Sepsis Campaign 2021 konstateras att det saknas vetenskapligt stöd för en tydlig rekommendation om huruvida restriktiv eller liberal vätsketerapi är att föredra i det initiala omhändertagandet (137). Programgruppen ansluter till SILFs vårdprogram för sepsis (138), där man vid septisk hypotension rekommenderar tillförsel av kristalloid vätska (minst 30 ml/kg) under de första 3 timmarna följt av underhållsbehandling när cirkulatorisk stabilitet uppnåtts.

Vasopressorbehandling

Vasopressorbehandling kan initieras för patienter med svår pneumoni med cirkulatorisk svikt som inte svarar på vätskebehandling. Handläggning och överväganden avseende vasopressorbehandling skiljer sig inte från andra tillstånd med sepsis eller septisk chock. Grundläggande behandlingsprinciper finns beskrivet i vårdprogrammet för sepsis (138).

RESPIRATORISK SVIKT

Sammanfattning

- Respiratorisk svikt i samband med pneumoni är associerat med ökad mortalitet
- Syrgasbehandling kan ges via näsgrimba (<5 L/min) mask (<15 L/min), höglödessystem eller non-invasiv ventilation

Rekommendation

- Eftersträva en saturation på $\geq 93\%$ för majoriteten av patienter (A II)
- Avstå i normalfallet syrgasbehandling om saturationen på luft är $>96\%$ (B II)
- Kontrollera arteriell blodgas och ta tidigt kontakt med intensivvård/narkosläkare vid kvarstående svårighet att uppnå adekvat saturation (C III)
- Tillför syrgas via höglödessystem vid akut hypoxisk respiratorisk svikt för att minska risken för intubation (A II)

Bakgrund

Den viktigaste åtgärden vid respiratorisk svikt är att snabbt förbättra saturationen. Respiratorisk svikt är vanligt vid svår pneumoni och är associerat med ökad mortalitet. Hypoxi kan även ge ett sämre utfall även vid mindre allvarlig pneumoni (139). Hypoxi uppstår av principiellt två olika orsaker; dels kan inflammationen i alveolerna leda till ett försämrat gasutbyte, dels kan infektionen i sig leda till ett okontrollerat inflammatoriskt svar och orsaka shuntningsfenomen med vätskeutträde i alveolerna och cytotoxiska effekter på luftvägsepitelet (140, 141). Respiratorisk svikt kan uppstå vid båda dessa tillstånd och leda till förhöjd andningsfrekvens samt sänkt saturation. Förhöjd andningsfrekvens vid svår pneumoni kan således orsakas av bristande gasutbyte i inflammerade alveoler men också till följd av bristande perfusion i fungerande alveoler.

En saturation på $\geq 93\%$ bör eftersträvas hos majoriteten av patienter. Lägre värden kan accepteras vid underliggande svår lungsjukdom med risk för koldioxidretention. I en dansk studie publicerad 2021 av IVA-vårdade patienter, där drygt hälften av patienterna vårdades p g a pneumoni, såg man ingen ökad mortalitet vid målsaturation 91% (PaO_2 60 mmHg) jämfört med 96% (PaO_2 90 mmHg) (142). Syrgas kan administreras på näsgrinna upp till 5 L/min alternativt med mask upp till 15 L/min beroende på typ av mask. Alternativa system för syrgastillförsel är via höglödssystem, s k High-Flow Nasal Cannula/Oxygen (HFNC/O). Vid svårighet att uppnå adekvat syrgasmättnad kan även Non-Invasiv Ventilation (NIV) användas. Hos patienter med saturation $>96\%$ på luft bör syrgas inte tillföras då studier pekat på ogynnsamma effekter av hyperoxi vid akut sjukdom (143). Tillförsel kan dock ibland motiveras om det har en positiv effekt på patientens andningsfrekvens.

Höglödssystem

HFNC/O för syrgastillförsel är en väletablerad metod inom neonatologin som på senare år börjat användas på bred front för vuxna. Flera kommersiella system finns tillgängliga i Sverige. Höglödssystemen har flera fördelar jämfört med traditionell syrgastillförsel på grinna eller mask. Systemet kan leverera uppvärmd och befuktad syrgas med flöden upp till 70 L/min med en syrgasfraktion upp till 100%. Det höga flödet leder till en reduktion av s k "dead-space" i luftvägarna och skapar ett kontinuerligt övertryck (PEEP) i luftvägarna motsvarande ca 3 cm H_2O . Att syrgasen är uppvärmd och befuktad anses också minska risken för sekretstagnation och atelektasbildning (135, 144, 145). I en randomiserad studie av pneumonipatienter var 90-dagars mortaliteteten dubbelt så hög vid konventionell syrgastillförsel jämfört med höglödssystem (HR 2,01, 95% CI 1,01–3,99) (146). HFNC/O är att föredra framför konventionell syrgasbehandling vid akut hypoxisk respiratorisk svikt, definierat som $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg, enligt rekommendationer från European Respiratory Society 2021 (147). Rekommendationen baseras på randomiserade studier där man såg att HFNC/O minskar risken för intubation jämfört med konventionell syrgasbehandling (RR 0,89, 95% CI 0,77–1,02).

Non-invasiv ventilation

CPAP och BiLevel PAP (BiPAP) kan användas för patienter med måttlig eller svår pneumoni (148). Både CPAP och BiPAP ingår i begreppet non-invasiv ventilation, trots att CPAP per definition inte är ett ventilationshjälpmedel. I litteraturen används NIV ofta synonymt med BiPAP. Det finns goda kliniska erfarenheter av CPAP hos pneumonipatienter. Indikationen är vanligen hypoxi, sekretmobilisering och atelektasprofylax. Behandling med BiPAP är väldokumenterad vid akut exacerbation av kronisk bronkit/KOL och respiratorisk acidosis (137, 149, 150). Fördelen med BiPAP gentemot CPAP är att BiPAP förutom hypoxibehandling även bidrar med andningsunderstöd och eliminering av koldioxid. Tillgängligheten utanför intensivvården ökar, vilket på sikt kan komma att ha betydelse för fler patienter som vårdas för samhällsförvärvad pneumoni (151).

Den vetenskapliga dokumentationen för nyttan av NIV vid pneumoni är bristfällig och omfattar nästan enbart jämförelser med invasiv ventilation hos patienter med svår hypoxi. Slutsatsen är att NIV är ett bra alternativ för vissa selekterade grupper, såsom patienter med immunsuppression, exacerbation av KOL med akut respiratorisk acidosis eller när man önskar undvika respiratorbehandling. Trots initial behandling med NIV blir ofta flertalet patienter intuberade (149, 152-154). Risken för intubation efter NIV-behandling förefaller öka med allvarlighetsgraden av den respiratoriska svikten (155). Det framgår sällan huruvida NIV-behandlingen varit kontinuerlig (vanligare inom intensivvården) eller intermitterande (vanligare utanför intensivvården). I en metaanalys från 2020 noterades en signifikant reduktion av risken för intubation (RR 0,46) hos patienter med pneumoni som behandlades med NIV (156). Även om resultaten inte är konklusiva så visade två studier på snabbare reversering av hypoxi hos de som behandlades med CPAP jämfört med konventionell syrgasbehandling (151, 157). European Respiratory Society rekommenderar att NIV kan övervägas för pneumonipatienter utan kontraindikationer under förutsättning att behandlingen utförs av erfaren personal och med närhet till intubation i händelse av försämring (147). Sammanfattningsvis finns positiva kliniska erfarenheter men otillräckligt vetenskapligt underlag för att ge entydiga rekommendationer avseende användning av NIV hos patienter med samhällsförvärd pneumoni.

BIOMARKÖRER

Sammanfattning

- Biomarkörer utgör ett viktigt stöd för bedömning avseende prognos, val av vårdnivå och antibiotikabehandling
- Graden av inflammation har betydelse för prognosen men dynamiken i CRP/PCT-nivåer vid akut sjukdom innebär tolkningssvårigheter

Rekommendation (C III)

- CRP
- Blodstatus (Hb, LPK och TPK samt i enlighet med lokala rutiner differentialräkning alt. N/L-kvot)
- Elektrolytstatus (Na, K och kreatinin)
- Leverstatus (ASAT, ALAT)
- Laktat (venöst eller arteriellt)
- Arteriell blodgas vid respiratorisk svikt

Bakgrund

En mängd laboratoriefynd kan associeras till det kliniska förloppet vid pneumoni (158-162). Inflammatoriska biomarkörer kan ge stöd för beslut om insättande/utsättande av antibiotika, prognosbedömning, val av vårdnivå samt utskrivning från vårdavdelning (163, 164). Huruvida inflammatoriska biomarkörer har potential att särskilja mellan bakteriell och viral etiologi har också studerats. Biomarkörernas dynamiska förlopp innebär dock metodologiska svårigheter i utformning och tolkning av studier eftersom patienterna vid ankomst till sjukhus

befinner sig i olika skeden av sin infektion (162). Förhöjda nivåer av kardiella biomarkörer såsom troponin kan dels associeras till själva infektionen, dels till en ökad risk för kardiovaskulära komplikationer inom 30 dagar (159).

C-reaktivt protein (CRP)

C-reaktivt protein (CRP) är en polypeptid som upptäcktes i början på 1930-talet i samband med studier på pneumonipatienter. Namnet härrör från att man noterade att polypeptiden reagerade med C-polysackariden i pneumokockens cellvägg (165). CRP syntetiseras i levern och återfinns i låga nivåer (<3 mg/L) hos friska individer, men kan stiga till följd av stimulering av cytokiner i samband med infektion eller inflammation. Andra studier har visat att CRP är en oberoende markör för allvarlig sjukdom såväl initialt som senare i förloppet (166, 167). Pneumoni orsakad av *S. pneumoniae* och *Legionella spp* orsakar ofta kraftig CRP-stegring (61, 168, 169) medan atypiska luftvägsbakterier och virala infektioner i allmänhet har lägre CRP-nivåer. Patienter med covid-19 kan ha relativt höga nivåer av CRP även i frånvaro av bakteriella komplikationer (170, 171). CRP kan inte generellt användas för att diskriminera mellan bakteriell och viral etiologi (172) och är ofta lägre hos äldre (172-175). Kinetiken hos CRP kan indikera prognosen vid pneumoni. Sjukhusvårdade patienter där CRP inte hade minskat med minst 50% efter fyra dagars behandling hade oftare behov av mekanisk ventilation, vasopressorbehandling samt en ökad 30-dagarsmortalitet (127). Även andra studier har visat på en koppling mellan långsamt sjunkande CRP och 30-dagarsmortalitet (176, 177). CRP-nivåerna kan också korrelera till utbredning av lunginfiltrat (178).

Procalcitonin (PCT)

Procalcitonin (PCT) är en precursor till thyroideahormonet calcitonin (179). PCT produceras huvudsakligen av c-celler i thyroidea och återfinns i mycket låga nivåer i serum hos friska personer. Utsöndringen stimuleras av olika inflammations- och infektionstillstånd. Höga nivåer ses vid sepsis och multipel organdysfunktion (180, 181). PCT har under senare år använts i ökad utsträckning för diagnostiska, prognostiska och även terapeutiska överväganden vid pneumoni (182). I en svensk studie av sjukhusvårdade patienter med samhällsförvärd pneumoni var höga nivåer av PCT vid ankomsten till sjukhus associerat med positivt fynd av *S. pneumoniae* i blododling, men också till pneumokockinfektion utan samtidig bakteriemi (168). Algoritmer för beslut om antibiotikabehandling vid pneumoni baserat på serumnivåer av PCT har presenterats i flera studier (182-184). En systematisk översikt inkluderade 26 studier och 6708 patienter med akuta luftvägsinfektioner som antibiotikabehandlades antingen utifrån en PCT-algoritm eller enligt standard (183). I den samlade populationen reducerades mortaliteten signifikant när PCT-algoritmen tillämpats, men inte hos den andel (knappt 50%) som hade diagnosen samhällsförvärd pneumoni. Hos dessa kunde inte heller någon skillnad i vårdtid påvisas. Dock är den förkortade behandlingstiden som noterades vid PCT-styrd antibiotikaterapi (7,5 dagar vs 10,4 i

kontrollgruppen) längre än rekommenderad behandlingstid i Sverige. Andra studier har inte kunnat påvisa någon minskad behandlingstid med liknande algoritmer baserat på PCT (185, 186).

CRP jämfört med PCT

CRP och PCT har visats sig ha jämförbar förmåga att förutsäga mortalitet inom 28 dagar om provet tas vid ankomst till sjukhus och om resultatet kombineras med ett system för bedömning av allvarlighetsgrad, t ex CRB65 eller PSI (162). En retrospektiv studie av sjukhusvårdade äldre patienter (medelålder 80 år och flertalet bakomliggande sjukdomar) fann att CRP bättre än PCT kunde identifiera om pneumoni förelåg eller ej (187). Vilken markör som är av störst värde är således inte säkert klarlagt (188). I europeiska riktlinjer från 2023 rekommenderas PCT för att följa förloppet för patienter med svår pneumoni på IVA med syfte att reducera antalet dagar med antibiotikabehandling (189). Programgruppen rekommenderar dock i första hand CRP p g a en avsevärt lägre kostnad och en i Sverige mer etablerad användning.

NL-kvot

Fördelningen av neutrofila blodkroppar och lymfocyter i perifert blod har använts för att värdera en mängd sjukdomstillstånd, bland annat allvarliga bakteriella infektioner (190). Genom att dela antalet neutrofiler med antalet lymfocyter får man en kvot (NL-kvot) som kan tillämpas för att värdera sannolikheten för allvarlig bakteriell infektion i det akuta skedet (191). I en prospektiv studie av 395 pneumonipatienter kunde man visa att NL-kvot predikterade mortalitet bättre än CRP (AUC 0,70 vs 0,57) och att en NL-kvot ≥ 10 var vanligare hos patienter vårdade på IVA än vanlig vårdavdelning (74% vs 26%, $p < 0,01$) (192). En nyligen publicerad systematisk översikt sammanfattar att en NL-kvot ≥ 10 predikterar mortalitet bättre än t ex CRP, LPK, neutrofiler, PCT, PSI och CURB-65 (193). Genom att kombinera NL-kvot med CURB65 förbättras precisionen ytterligare (194, 195). Ett mervärde med NL-kvot är att man lättare kan identifiera patienter tidigt i sjukdomsförloppet där CRP kan vara lågt trots allvarlig sjukdom.

Laktat

Svåra bakteriella infektioner kan förutom försämrat gasutbyte i lungorna leda till påverkad hjärtfunktion och hypovolemi. I kombination med störd perifer mikrocirkulation leder detta till försämrad syrgasleverans, vilket kan resultera i cellulär hypoxi och anaerob metabolism med produktion av laktat som följd. Förhöjt laktat är en etablerad markör för hypoperfusion och försämrad prognos vid bakteriella infektioner. Uppföljning av laktatvärdet har visat sig vara av betydelse vid utvärdering av den initiala behandlingen. Genom att kombinera laktat med en allvarlighetsbedömning kan säkerheten i den prognostiska bedömningen förbättras (196). Traditionellt har laktat analyserats i artärblod. Venös provtagning har dock ett likartat prognostiskt värde och kan användas om indikation för eller möjlighet till arteriell blodgasanalys saknas. Arteriell blodgas rekommenderas

vid misstanke om sepsis/septisk chock och/eller betydande respiratorisk insufficiens. Sepsisstudier har visat att förekomst av förhöjt laktat är en starkare negativ prognostisk faktor än hypotension (197-199). Det är därför av värde att komplettera vitalparametrar med laktat för att värdera infektionens allvarlighetsgrad.

Mera om biomarkörer

Ytterligare information om biomarkörer finns i infektionsläkarföreningens vårdprogram för sepsis.

MIKROBIOLOGISK DIAGNOSTIK

Sammanfattning

- Blododling och luftvägsodling är viktigt för att kunna identifiera mikrobiologisk etiologi och förekomst av eventuell resistens
- Icke-odlingsbaserad diagnostik kan vara av värde hos patienter som nyligen behandlats med antibiotika och vid misstanke på svårödlade patogener.
- Virusdiagnostik med PCR för är ofta värdefullt och bör övervägas utifrån klinisk bild, epidemiologiskt läge och för bedömning av smittsamhet
- Utförlig mikrobiologisk diagnostik bör eftersträvas vid allvarlig pneumoni och styras utifrån klinisk bild, bakomliggande sjukdomar, epidemiologiska riskfaktorer och tidigare antibiotikabehandling

Rekommendation

- Se tabell 2

Tabell 2. Rekommenderad mikrobiologisk provtagning för patienter i behov av inneliggande sjukhusvård (C III)

Provtagning	DS-CRB65 0–3	DS-CRB65 4–6	Terapisvikt
Blododling (2 flaskpar)	X	X	X
Sputumodling (alternativt nasofarynxodling)	X	X	X
Pneumokockantigen i urin	Överväg	X	X
Legionellaantigen i urin	Överväg	X	Överväg
PCR+odling för <i>Legionella spp</i> på nedre luftvägssekret	Överväg	X	Överväg
PCR för <i>M. pneumoniae</i> ^a	Överväg	X	X
PCR för influensa, RSV, SARS-CoV-2	Överväg ^b	X	X
PCR för övriga virus	Överväg	Överväg	Överväg
Diagnostisk bronkoskopi	-	Överväg	Överväg
Diagnostik avseende mer ovanliga patogener som <i>Chlamydia spp</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>B. pertussis</i> , <i>F. tularensis</i> , andra luftvägsvirus, svamp.	Överväg	Överväg	Överväg

^a Diagnostik på farynxsekret (flockad pinne, bomullspinne eller aspirat), sputum eller bronksekret (BAL, skyddad borste).

^b Bör ingå vid samhällsspridning

Odlingar

Utöver blododlingar (200) är sputumprov för allmän odling och resistensbestämning önskvärt från alla patienter som förmår hosta upp och ökar sannolikheten för etiologisk diagnostik (201-203). Genom inhalation av koksaltlösning (s k inducerat sputum) kan fler sputumprover erhållas (203-205). Sputumprover bedöms vid vissa laboratorier avseende representativitet men värdet av detta har på senare år ifrågasatts (206). Även fynd av bakterier från icke-representativa prover kan vara kliniskt relevanta (161). Provtagning från nasofarynxsekret bör utföras hos alla patienter som inte lyckas hosta upp. Fynd av *S. pneumoniae* och *H. influenzae* i ett nasofarynxprov kan utgöra ett signifikant fynd, även om bärarskap utan klinisk relevans också förekommer (207-209). Vid misstanke om infektion orsakad av *Legionella spp* bör alltid prov taget från nedre luftvägarna eftersträvas för både PCR och odling.

Pneumokockantigen i urin

Snabbtest för påvisning av pneumokockantigen i urin har en måttlig sensitivitet (70 - 75%) men hög specificitet (95 - 97%) avseende pneumokocketiologi (210, 211). Sensitiviteten är högre vid bakteriemi. Ett negativt testresultat utesluter inte pneumokockgenes och bör inte föranleda bredare antibiotikabehandling. Testet kan påvisa pneumokocketiologi när andra mikrobiologiska undersökningar är negativa (212-214). Svenska studier visar på liknade sensitivitet och specificitet (16, 215-217). Positivitet kan kvarstå i flera veckor efter en genomgången infektion (inklusive otit), vilket kan försvåra tolkningen (218-220). Data från svenska pneumoniregistret talar för att en generell rekommendation inte minskar användningen av bredspektrumantibiotika (221). Testet bör därför i första hand övervägas i utvalda situationer, t ex för svårt sjuka patienter (210) eller för att öka den diagnostiska träffsäkerheten vid påbörjad antibiotikabehandling (222, 223).

Legionellaantigen i urin

Snabbtest för legionellaantigen i urin har hög specificitet för infektion orsakad av *L. pneumophila* serogrupp 1, även om falskt positiva resultat förekommer (224). Sensitiviteten är måttlig och varierar med sjukdomens allvarlighetsgrad (225). I en spansk studie av patienter med legionellapneumoni var sensitiviteten 38% för lindrigt sjuka och 86% för svårt sjuka patienter (226). Flera andra serogrupper och arter i familjen *Legionellaceae* kan orsaka pneumoni (227). Ett negativt testresultat innebär därför inte att man kan avstå antimikrobiell täckning för *Legionella spp* vid behandling av en patient med allvarlig pneumoni. Testet kan användas i utvalda situationer när en klinisk/epidemiologisk misstanke om *L. pneumophila* infektion finns, t ex insjuknade i nära anslutning till utlandsvistelse eller allvarlig pneumoni utan känd etiologi (175). Samtidig provtagning från nedre luftvägarna för PCR och odling för *Legionella spp* bör alltid genomföras.

PCR för bakterier

PCR för atypiska bakterier kan ge stöd för ändrad antibiotikaregim (228, 229) och har för *M.pneumoniae* helt ersatt serologisk diagnostik (230-232). PCR för *C. pneumoniae* och *C. psittaci* (233) är ofta tillgängligt på svenska laboratorier och ibland även för *Bordetella pertussis*. PCR för *Legionella spp* på nedre luftvägssekret har visat sig förbättra diagnostiken jämfört med odling och urinantigentest (234, 235). På många laboratorier finns numera tillgång till multiplex-PCR som där bakterier och virus ingår. PCR för *S. pneumoniae* och *H. influenzae* är av mindre klinisk betydelse jämfört med konventionell odling, men kan öka det diagnostiska utbytet (236). En fördel med PCR på luftvägssekret är en högre känslighet jämfört med konventionell odling och inte samma påverkan av insatt antibiotikabehandling (237-239). Ett observandum är att PCR på luftvägssekret kan bli positivt även vid förekomst av icke-viåla bakterier och vid asymtomatiskt bårarskap utan klinisk relevans. PCR på nedre luftvägssekret för *Legionella spp* bör kompletteras med odling, inte minst för att möjliggöra smittspårning i miljån (235). Vissa arter, t ex *L. bozemanæ* och *L. longbeachæ* ingår sällan i lokala luftvägspaneler för PCR-diagnostik, där den senare arten orsakade ett flertal fall i Sverige under 2018 (240).

PCR för virus

Diagnostisk PCR bör användas under pågående säsong för luftvägsvirus och om patienten har behov av inneliggande sjukvård, dels för att kunna ge antiviral behandling/avstå antibiotika, dels för att minska risken för vårdrelaterad smittspridning. Vissa luftvägsvirus har en tydlig säsongsbundenhet där särskilt influensa och RS-virus orsakar epidemier vintertid medan andra (t ex rhinovirus och adenovirus) förekommer året om (84). Det är också viktigt att hålla sig uppdaterad om den globala förekomsten av högriskpatogener som fågelinfluensa H5N1 och MERS där provtagning kan motiveras ur övervakningshånsende. Prov från patienter allvarligt sjuka i influensa bör skickas till Folkhälsomyndigheten för genetisk karaktärisering. På de flesta svenska laboratorier finns både specifika och kombinerade PCR-analyser för ett flertal luftvägsvirus att tillgå men nyttan på individnivå ses i första hand hos svårt sjuka och immunsupprimerade patienter (241). En nackdel med PCR är de tolkningssvårigheter som uppstår då även avdödat virus och tillfälligt bårarskap kan påvisas. Vid negativt prov och kvarstående stark klinisk misstanke bör nytt prov övervägas eftersom brister i provtagningsteknik kan förekomma och virusnivåerna kan vara låga mycket tidigt i sjukdomsförloppet (242). Det s k "tröskelcykelvärdet" (cycle threshold; Ct-värdet) kan betraktas som ett semikvantitativt mått på mängden virus i ett luftvägsprov. Ct-värdet kan tillsammans med värdering av symptom ge viss vägledning när det gäller att bedöma individens smittsamhet och i vilken sjukdomsfas patienten befinner sig i (242, 243). Ct-värdets betydelse är dock olika för olika agens och värdet är inte standardiserat. För mikrobiologisk diagnostik vid misstanke om SARS-CoV-2 infektion hänvisas till SILFs vårdprogram för covid-19 (138).

Diagnostik via bronkoskopi

Bronkoskopi bör övervägas hos patienter med allvarlig pneumoni och hos patienter som inte svarar på given antibiotikabehandling (244, 245). Skyddad borste och/eller bronksköljvätska skickas för allmän bakterieodling, *Legionella spp* odling, PCR för atypiska bakterier samt för diagnostik av *M.tuberculosis*, *P. jirovecii*, *Aspergillus spp* och luftvägsvirus. I vissa fall kan virus påvisas vid provtagning från nedre luftvägar även om prover från övre luftvägar är negativa, vilket man bl a kunde se i samband med H1N1-pandemin 2009 och även under senare års covid-19-pandemi (246, 247)

Diagnostik av tuberkulos

Diagnostik avseende *M. tuberculosis* bör övervägas vid långvarig hosta och hos patienter med epidemiologisk misstanke och/eller lungröntgenförändringar som inger misstanke om tuberkulos. För handläggning av tuberkulos hänvisas till SILFs vårdprogram för tuberkulos (138).

RADIOLOGISKA UNDERSÖKNINGAR

Sammanfattning

Radiologiska undersökningar kan ge

- Bekräftelse av klinisk misstanke om pneumoni
- Fingervisning om mikrobiologisk etiologi
- Kompletterande information om lokalisation, omfattning, behandlingssvar, komplikationer och alternativa diagnoser

Rekommendation

- Radiologisk undersökning rekommenderas för patienter i behov av inneliggande vård för samhällsförvärd pneumoni (A II)

Bakgrund

Traditionellt har man inom radiologisk diagnostik talat om pneumoniska infiltrat. Eftersom "infiltrat" är svårt att definiera (101, 248) är korrekt radiologisk nomenklatur vid konventionell lungröntgen och DT numera "förtätning" (eng. *opacity*) (249). De vanligaste röntgenfynden vid pneumoni är konsolideringar och "ground-glass"-förändringar. De senare innebär förtätningar av parenkymet som till skillnad från konsolidering är så glesa att kärl och luftvägar fortfarande syns. Förtätningar är i sig ospecifika fynd med många andra tänkbara orsaker, t ex organiserande pneumoni, vaskulit eller läkemedelsbiverkan. Det är den sammantagna radiologiska bilden med utseende, lokalisation och frånvaro/förekomst av andra fynd som tillsammans med kliniska uppgifter ger

diagnosen pneumoni. Hos de flesta patienter kan lungförändringar ses inom tolv timmar från symptomdebut (250) och försvinner sedan succesivt efter insatt behandling. Efter två veckor ses komplett regress hos drygt hälften av patienterna, efter fyra veckor hos två tredjedelar, och efter sex månader kvarstår förändringar hos c: a 4% (251). Därför är 6 - 8 veckor en rimlig tid för bilddiagnostisk uppföljning när sådan är indicerad.

Det finns inget patognomont radiologiskt mönster vid pneumoni utifrån mikrobiologisk etiologi. Det beror på att kroppens och lungans immunologiska svar på infektion presenterar sig med ett relativt få antal bildmönster. Varje mikroorganism har dock en tendens att hålla sig till en viss typ av radiologisk bild men likartade och överlappande utseenden är vanligt. Även om bilddiagnostiken principiellt inte kan svara på frågan om mikrobiologisk etiologi kan den i många fall ge en fingervisning om vilken patogen det rör sig om (252). Lobär konsolidering med förtätning av en hel eller stora delar av en lob ses vanligen vid bakteriella infektioner orsakade av *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae* och *L. pneumophila*. Vid spridda konsoliderade parenkymförtätningar och bronkväggsförtjockning (s k bronkopneumoni) kan man överväga annan etiologi än pneumokocker, t ex *M. pneumoniae*, *S. aureus* och gramnegativa bakterier medan en bild av interstitiell pneumoni kan ses vid virusinfektioner och *M. pneumoniae*. Kavitering är vanligt vid *S. aureus* och *M. tuberculosis* men även vid t ex gramnegativa tarmbakterier såsom *K. pneumoniae*. Vid pneumoni orsakad av *S. pneumoniae* ses oftast en lobär konsolidering (67% av fallen) (253, 254) som kan engagera flera lobar men sällan kaviterar, följt av pleural utgjutning i c: a 50% av fallen (253, 255). På DT ses ofta även lymfadenopati.

Lungröntgen

Konventionell lungröntgen (frontal- och sidobild) är den mest etablerade radiologiska undersökningen vid misstanke om pneumoni(256). Fördelar med metoden är att den är enkel att utföra, lättillgänglig och genererar låg stråldos (ca 0,5 mSv). Den är dessutom lätt att jämföra över tid och mellan sjukhus. Till nackdelarna hör begränsad sensitivitet för att detektera pneumoni, framför allt tidigt i sjukdomsförloppet (257) och en relativt stor variabilitet mellan olika bedömare (258, 259). Andra bakomliggande lungsjukdomar som till exempel emfysem kan också försvåra bedömningen (260, 261).

Datortomografi

DT ger högre upplösning och därmed bättre möjlighet till kartläggning än lungröntgen (262). Nackdelarna är, förutom en högre stråldos, (c:a 5 mSv) (263) att undersökningen oftast är mindre tillgänglig. DT rekommenderas inte som förstahandsundersökning men utgör ett värdefullt komplement vid kvarstående misstanke trots negativ lungröntgen, vid svårtolkad bild eller komplikationer (257, 260, 262). Vid covid-19 är dock DT förstahandsval (138). Även hos patienter med nedsatt immunförsvar och misstanke om opportunistiska infektioner är DT att föredra (264).

Ultraljud

Ultraljudsundersökning av lungorna på akutmottagning eller avdelning, s k point-of-care ultrasound (POCUS) har blivit en alltmer använd metod. Enligt flera studier och metaanalyser varierar sensitiviteten mellan 0,68 – 1,0 jämfört med lungröntgen och DT beroende på erfarenhet hos undersökaren och patientpopulation (265-267).

Fördelar är enkelheten och att tecken på pneumoni ibland kan visualiseras tidigare än med konventionell lungröntgen (268). Nackdelar är att hela lungan inte kan undersökas, svårighet att jämföra resultat med varandra och att undersökningen är resurskrävande då den utförs av läkare. Resultatet varierar också stort mellan utförare. Ultraljud av lungor är därför ingen rutinundersökning till skillnad från konventionell lungröntgen och DT.

ANTIBIOTIKABEHANDLING

Sammanfattning

- All empirisk antibiotikabehandling ska ha effekt mot *S. pneumoniae* (A II)
- Behandling initieras parenteralt vid allvarlig pneumoni eller osäker tarmabsorption (A II)
- Rutinmässig täckning av atypiska patogener är endast indicerat vid allvarlig pneumoni (C II)
- Vid tydlig klinisk förbättring kan övergång ske till peroral behandling (A II)
- Vid känd etiologi riktas antibiotikabehandlingen (A II)

Rekommendation

- Se tabell 3

Tabell 3. Rekommenderade empirisk antibiotikaval vid samhällsförvärd pneumoni utifrån DS-CRB65

DS-CRB65 0–1 poäng	
Normalpatienten	Bensylpenicillin 3 g x 3 alt. penicillin V 1 g x 3 (p.o)
Kronisk lungsjukdom ^a	Bensylpenicillin 3 g x 4 alt. amoxicillin 750 mg x 3 (p.o)
Misstanke om atypisk genes ^b	Erytromycin 1 g x 2 (p.o) alt. doxycyklin 200 mg x 1 första dygnet följt av 100 mg x 1 (p.o)
Penicillinallergi (typ 1)	Doxycyklin 200 mg x 1 första dygnet följt av 100 mg x 1 (p.o) alt. erytromycin 1 g x 2 (p.o)

DS-CRB65 2–3 poäng	
Normalpatienten	Bensylpenicillin 3 g x 3 - 4 ^c
Insjuknande i anslutning till influensasjukdom	Cefotaxim 2 g x 3
Kronisk lungsjukdom ^a	Bensylpenicillin 3 g x 4 ^d
Misstanke om atypisk genes ^b	Tillägg av erytromycin 1 g x 3 alt. doxycyklin 200 mg x 1 första dygnet följt av 100 mg x 1
Penicillinallergi (typ 1)	Cefotaxim 2 g x 3

DS-CRB65 4–6 poäng eller intensivvård	
Normalpatienten	Cefotaxim 2 g x 3 + makrolid (t ex erytromycin 1 g x 3) eller + kinolon (levofloxacin 750 mg x 1 eller moxifloxacin 400 mg x 1) alt. bensylpenicillin 3 g x 4 + kinolon (levofloxacin 750 mg x 1 eller moxifloxacin 400 mg x 1)
Kronisk lungsjukdom ^a	Piperacillin/tazobactam 4 g x 4 + makrolid (t ex erytromycin 1 g x 3) eller + kinolon (levofloxacin 750 mg x 1 eller moxifloxacin 400 mg x 1)
Penicillinallergi (typ 1)	Cefotaxim 2 g x 3 + makrolid (t ex erytromycin 1 g x 3) eller + kinolon (levofloxacin 750 mg x 1 eller moxifloxacin 400 mg x 1)

^a Patient med kronisk bronkit eller KOL

^b Vid misstänkt smitta med *M. pneumoniae* i Sydostasien eller *C. psittaci* ges doxycyklin 200 mg x 1

^c 4-dos rekommenderas till patienter med sviktande organfunktion

^d Vid känd kolonisation av *P. aeruginosa* eller *H. influenzae* med PBP resistens eller betalaktamasproduktion ges piperacillin/tazobactam 4 g x 4

Bakgrund

S. pneumoniae både dominerar och har högst mortalitet bland de vanligt förekommande etiologiska fynden (16, 22, 269), varför all empirisk behandling ska ha god effekt mot *S. pneumoniae*. Nordamerikanska riktlinjer rekommenderar rutinmässig empirisk täckning även för atypiska patogener hos sjukhusvårdade patienter med

pneumoni (270), men rekommendationerna baseras på observationsstudier (271). *Legionella spp* är ett ovanligt etiologiskt fynd hos patienter med icke allvarlig pneumoni i Sverige och kliniska erfarenheter talar för att det inte heller är nödvändigt att rutinmässigt täcka för *M. pneumoniae* och *Chlamydia spp* (272). Detta stöds även av två randomiserade studier från Nederländerna och Schweiz (273, 274). Hos sjukhusvårdade patienter med pneumoni, som inte föranledde vård på IVA, påvisades ingen skillnad i mortalitet hos patienter som behandlades med β -laktamantibiotika som singelbehandling jämfört med β -laktamantibiotika + makrolid eller monoterapi med kinolon. (275). Styrkor och svagheter med dessa randomiserade studier har belysts (276). I en grekisk randomiserad studie från 2024 påvisades ökad förekomst av klinisk förbättring dag 4 i patientgruppen som fick klaritromycin + betalaktamantibiotika jämfört med enbart betalaktamantibiotika, men mortalitet och etiologiskt spektra skiljer sig från svenska förhållanden vilket försvårar bedömningen (275).

Empirisk behandling

I Tabell 3 redovisas den rekommenderad empiriska antibiotikabehandling utifrån allvarlighetsgrad och etiologisk misstanke. För patienter med DS-CRB65 0–1 poäng och 2–3 poäng riktas behandlingen mot *S. pneumoniae* om inte klinik, epidemiologi, laboratorie- eller röntgenfynd inger misstanke om annat agens. En observationsstudie baserad på data från svenska pneumoniregistret visade på liknande mortalitet hos patienter med CRB65 poäng 0 – 2 som behandlas med bensylpenicillin jämfört med ett betalaktamantibiotikum med bredare spektrum (277).

Peroral antibiotikabehandling kan övervägas till sjukhusvårdade patienter med icke allvarlig pneumoni (DS-CRB65 0–1 poäng) och normal tarmabsorption (278-280). I Sverige har vi god erfarenhet av behandling med penicillin V vid icke allvarlig pneumoni (272, 281-284), vilket förutsätter en kliniskt stabil patient och att odling utförs som ger vägledning vid eventuellt terapisivikt. Argumenten för denna behandlingstradition har varit ekologiska, biverkningsmässiga (284) och inte minst ett fortsatt gynnsamt resistensläge för *S. pneumoniae* i Sverige (109, 285-288). Högre absorptionsgrad, längre halveringstid, lägre grad av proteinbindning och effekt på β -laktamkänsliga *H. influenzae* föranleder att amoxicillin ofta rekommenderas som empirisk behandling vid samhällsförvärd pneumoni internationellt (37, 289). Vid misstanke om *H. influenzae* bör man därför överväga amoxicillin i doseringen 750 mg x 3 (290) men man ska vara medveten om att andelen amoxicillinresistenta isolat ligger mellan 25 - 35% i Sverige och kan variera mellan regionerna. Högdos amoxicillin (750 mg x 3) går i regel bra vid behandling av pneumoni orsakad av *S. pneumoniae* känslig för ökad exponering för penicillin (I-gruppen), men isolat med PcG MIC 1 mg/L kan vara resistenta mot amoxicillin. För resistenta *S. pneumoniae* (MIC >1 mg/L) är både högdos bensylpenicillin och amoxicillin otillräckligt. Vid penicillinallergi hos patienter med icke-allvarlig pneumoni rekommenderas för dessa patienter i första hand doxycyklin peroralt (291).

Vid allmänpåverkan eller osäker tarmabsorption ska antibiotika administreras parenteralt. Under 2024 kom EUCAST med rekommendationen att all behandling med bentsylpenicillin vid pneumoni orsakad av *S. pneumoniae* ska ges i 4-dos eller 6-dos (107) även i de fall där 3-dos regim tidigare varit brukligt. Doseringen baseras på en Monte Carlo-simulering där antibiotikakoncentrationen beräknas ligga minst 40% av tiden över MIC och där följande brytpunkter och doseringsregimer rekommenderas: $S \leq 0,06 \text{ mg/L}$; $0,6 \text{ g} \times 4$, $I > 0,06 \leq 1 \text{ mg/L}$; $1,2 \text{ g} \times 6$ samt $R > 1 \text{ mg/L}$; otillräcklig effekt. Programgruppens bedömning, baserat på en sammanvägning av simulerade data från EUCAST, ekologi, biverkningsrisk och klinisk erfarenhet är att bentsylpenicillin $3 \text{ g} \times 3$ är förstahandsval även fortsättningsvis som empirisk behandling vid icke-allvarlig samhällsförvärd pneumoni (DS-CRB65 0–1 poäng). Utifrån EUCAST-simulerade data är doseringen $3 \text{ g} \times 3$ likvärdigt den rekommenderade dosering $0,6 \text{ g} \times 4$ för känsliga *S. pneumoniae* isolat (S-gruppen) (107). Med en hög initial dos uppnår man även i högre utsträckning en effektiv behandling av stammar känsliga för ökad exponering (I-gruppen), men vid I rekommenderas ändrat doseringsintervall till 4-dos enligt tabell 4. Vid DS-CRB65 3 2–3 poäng finns en spridning i allvarlighetsgrad inom gruppen där bentsylpenicillin i 4-dos rekommenderas till patienter med sviktande organfunktion.

Erfarenhetsmässigt är effekten av bentsylpenicillin $3 \text{ g} \times 3$ god även mot en majoritet av *H. influenzae* stammar, vilket stöds av en svensk retrospektiv observationsstudie där bentsylpenicillin jämfördes med betalaktamantibiotika med bredare spektrum vid (18). Man såg ingen signifikant mortalitetsskillnad mellan grupperna i studien, där 45% av patienterna som behandlades med bentsylpenicillin fick $1 \text{ g} \times 3$. Vid kronisk lungsjukdom ser man en ökad incidens av *H. influenzae* infektion, men *S. pneumoniae* är fortfarande enligt svenska pneumoniregistret vanligast varför empirisk behandling med bentsylpenicillin $3 \text{ g} \times 4$ rekommenderas. Till vissa patienter med kronisk lungsjukdom och känd kolonisation med *P. aeruginosa* eller *H. influenzae* med PBP resistens eller som är betalaktamasproducerande ges i stället piperacillin/tazobactam $4 \text{ g} \times 4$. Vid epidemiologisk misstanke om resistent *S. pneumoniae*, t ex vid känt bärarskap, tidigare infektion eller vistelse i område med ökat förekomst av *S. pneumoniae* med nedsatt penicillinkänslighet rekommenderas empirisk behandling med cefotaxim $2 \text{ g} \times 3$.

Vid allvarlig pneumoni (DS-CRB65 4–6 poäng) eller behov av IVA-vård rekommenderas empirisk dubbelbehandling med β -laktamantibiotika + makrolid/kinolon med syfte att inkludera täckning för atypiska luftvägspatogener (292, 293). Till skillnad från de nyligen publicerade europeiska riktlinjerna för handläggning av samhällsförvärd pneumoni anser programgruppen inte att det finns tillräcklig evidens att rekommendera makrolid framför kinolon då direkt jämförande studier av hög kvalitet saknas (189). Oavsett svårighetsgrad bör tidigare mikrobiologiska fynd i luftvägsprov från patienten beaktas vid val av empirisk antibiotikabehandling.

Vid behandling av sepsis då primärt infektionsfokus ej är fastställt hänvisar vi till vårdprogrammet för sepsis och septisk chock. Det är viktigt att beakta risken för *Legionella spp* vid pneumoni med sepsis. I samband med septisk chock har patienter en ökad distributionsvolym (294), varför en andra dos av β -laktamantibiotika rekommenderas efter halva dosintervallet i enlighet med vårdprogrammet för sepsis. Efterföljande doser anpassas till njurfunktionen och eventuell bestämning av serumkoncentration. Enstaka observationsstudier har visat på minskad mortalitet med kombinationen β -laktamantibiotika + makrolid vid pneumokocketiologi, något som inte kunnat bekräftas i andra studier (276, 292, 295-300). Programgruppens bedömning är därför att det saknas tillräckligt stöd för att rekommendera dubbelbehandling vid pneumokockpneumoni.

Observationsstudier har visat på motsägelserfulla resultat avseende tidsaspektens betydelse vid antibiotikabehandling vid pneumoni (301, 302). En review har visat att det finns risk för bias i många av dessa studier (303). Välgjorda studier från Storbritannien och USA (301, 304) visar dock på förbättrad prognos om antibiotikabehandling initierats inom 4 - 8 h efter ankomst till sjukhuset. Programgruppen rekommenderar därför att empirisk behandling initieras inom 4 - 8 h, förutom vid septisk chock då tidigare behandlingsstart bör ske (303). Därigenom skapas tid för mikrobiologisk provtagning och radiologisk diagnostik före behandlingsstart. Patienter som initialt fått parenteral behandling bör sättas över på peroralt preparat efter tydlig klinisk förbättring (305-309).

Vid känd etiologi

Så snart etiologi har fastställts ska riktad behandling ges (217, 310, 311), se tabell 4. Vid påvisad *H. influenzae* utan resistens för betalaktamantibiotika där patienten svarat med snabb klinisk förbättring på empirisk behandling med bensylpenicillin kan behandlingsregimen kvarstå, men vid otillräckligt behandlingssvar rekommenderas istället ampicillin. *H. influenzae* isolat med PBP-förändring utan betalaktamasproduktion behandlas med cefotaxim om resistensbeskedet medger detta, men isolaten kan vara svåra att resistensbestämma, varför byte till piperacillin/tazobactam rekommenderas vid allvarlig pneumoni med otillräckligt behandlingssvar. Vid verifierad infektion orsakad av *Legionella spp* rekommenderas behandling med kinolon (312-314) eller azitromycin (315, 316). I en metaanalys från 2021 påvisades ingen skillnad i mortalitet hos patienter med legionellapneumoni som behandlats med makrolid jämfört med kinolon (317).

Tabell 4. Rekommenderad uppföljande intravenös respektive peroral antibiotikabehandling vid känd etiologi

Etiologi	Intravenös behandling	Peroral behandling
<i>S. pneumoniae</i> (MIC ≤0,06 mg/L)	Bensylpenicillin 3 g x 3	Penicillin V 1 g x 3
<i>S. pneumoniae</i> (MIC >0,06 ≤1 mg/L)	Bensylpenicillin 3 g x 4	Enligt resistensbesked
<i>S. pneumoniae</i> (MIC >1 mg/L)	Enligt resistensbesked	Enligt resistensbesked
<i>H. influenzae</i> (Ej resistens mot betalaktamantibiotika)	Bensylpenicillin 3 g x 4 ^a alt ampicillin 2 g x 3	Amoxicillin 750 mg x 3
<i>H. influenzae</i> (Betalaktamasproduktion men ej PBP3-förändring)	Cefotaxim 2 g x 3	Amoxicillin/klavulansyra 875/125 mg x 3 alt. doxycyklin 200 mg x 1 dag 1 därefter 100 mg x 1
<i>H. influenzae</i> (Ej betalaktamasproduktion men med PBP3-förändring)	Piperacillin/tazobactam 4 g x 4	Doxycyklin 200 mg x 1 dag 1 därefter 100 mg x 1 alt. amoxicillin 750 mg x 3 om resistens medger
<i>H. influenzae</i> (Betalaktamasproduktion och PBP3-förändring)	Piperacillin/tazobactam 4 g x 4	Doxycyklin 200 mg x 1 dag 1 därefter 100 mg x 1
<i>S. aureus</i> (meticillinkänslig)	Kloxacillin 2 g x 4	Flukloxacillin 1 g x 3
MRSA	Linezolid 600 mg x 2	Linezolid 600 mg x 2 ^b
<i>Legionella spp</i>	Levofloxacin 750 mg x 1	Levofloxacin 750 mg x 1 alt Moxifloxacin 400 mg x 1 alt Azitromycin 500 mg x 1
<i>M. pneumoniae</i> och <i>C. pneumoniae</i>	Makrolid t ex erytromycin 1 g x 3 alt doxycyklin 200 mg x 1 dag 1 följt av 100 mg x 1	Makrolid t ex erytromycin 1 g x 2 alt doxycyklin 200 mg x 1 dag 1 följt av 100 mg x 1
<i>C. psittaci</i>	Doxycyklin 200 mg x 1	Doxycyklin 200 mg x 1

^a Vid klinisk förbättring efter påbörjad bensylpenicillin kan detta kvarstå, annars byte till ampicillin.

^b Klindamycin 300 mg x 3 alt trimetoprim-sulfa 160/800 mg x 2 kan övervägas vid känslig stam och vid mildare sjukdom.

Behandlingstid

En behandlingstid på 5 - 7 dagar rekommenderas för de flesta patienter som bedöms eller läggs in på sjukhus (318-320). Den kortare behandlingstiden rekommenderas för patienter som snabbt blir kliniskt stabila och feberfria (321). En dansk prospektiv kohortstudie från 2023 med drygt 11 000 patienter fann ingen skillnad i 30-dagarsmortalitet mellan 4–7 resp 8–14 dagars behandlingstid för patienter med snabb klinisk förbättring (322). Även för patienter med allvarlig pneumoni utan känd etiologi men där förloppet är okomplicerat är sannolikt 7 dagars behandling tillräckligt (323). Behandlingstiden för pneumoni orsakad av *Legionella spp.* bör vara 10 dagar

(312, 313, 324) och för *C. psittaci* 10-14 dagar (325). För pneumoni orsakad av *S. aureus* med samtidig bakteriemi bör behandlingstiden vara minst 2 veckor, varav minst 1 vecka med parenteral terapi (326, 327). Förekomst av andra sjukdomsmanifestationer som t ex meningit, endokardit eller septisk embolisering måste vägas in i val av behandlingslängden. Vid långsamt behandlingssvar eller komplikationer som empyem- eller abscessutveckling förlängs och individualiseras behandlingstiden.

Behandling med parenterala cefalosporiner, kinoloner och klindamycin har kopplats till infektioner med *Clostridoides difficile* (328) och gramnegativa bakterier som producerar β -laktamas med utvidgat spektrum (ESBL) (329-333). Kinoloner och cefalosporiner har även kopplats till ökad förekomst av meticillinresistenta *S. aureus* (MRSA) (332, 334-336). Sambandet har dock inte noterats i Sverige där såväl totala försäljningen av cefalosporiner och kinoloner som incidensen av MRSA legat på väsentligen oförändrade nivåer 2017 – 2021 (109). Eftersom det i Sverige finns ett ökande problem med ESBL-producerande bakterier rekommenderar programgruppen att cefalosporiner och kinoloner i första hand ska reserveras för patienter med allvarlig pneumoni samt för patienter som sviktat på initial empirisk behandling.

ANTIVIRAL TERAPI

Sammanfattning

- Antivirala läkemedel förkortar sjukdomsförloppet och minskar antalet komplikationer vid påvisad influensa
- Influenسابehandling har bäst effekt tidigt i sjukdomsförloppet men kan ges upp till 5 dagar efter symtomdebut

Rekommendation

- Behandla individer som tillhör en riskgrupp för allvarlig sjukdom vid misstänkt/verifierad influensa med antiviral terapi oavsett vaccinationsstatus om de befinner sig tidigt i sjukdomsförloppet (A I)
- Riskgrupper bör erbjudas profylax efter exposition oavsett vaccinationsstatus (B II)

Behandling vid influensa

Influensa är en vanlig och sannolikt underdiagnostiserad orsak till pneumoni (337). Antiviral behandling förkortar sjukdomsperioden, minskar risken för komplikationer och död samt även behov av antibiotikabehandling (338-342). Till riskgrupperna för allvarlig influensa räknas äldre >65 års ålder, gravida, nyförlösta <14 dagar post-partum samt individer med kronisk hjärt- eller lungsjukdom, lever- eller njursvikt och diabetes mellitus. Andra allvarliga sjukdomar som motiverar antiviral behandling innefattar bl a tillstånd som innebär nedsatt lungfunktion, försämrad hostkraft, sekretstagnation (t ex extrem fetma, neuromuskulära sjukdomar eller flerfunktionshinder) samt kraftigt nedsatt immunförsvar p g a sjukdom eller behandling (105).

En metaanalys av randomiserade studier publicerad 2015 (343) visade att behandling med neuraminidashämmare förkortar sjukdomsförloppet och minskar antalet komplikationer vid influensa. I analysen inkluderades enbart patienter där influensavirus påvisats, dvs ”intention to treat infected” (343). Resultaten skilde sig från en tidigare publicerad Cochrane-analys där patienter inkluderats oberoende av om influensa eller annan luftvägsinfektion visades vara orsak till symptomen (344). Antiviral behandling bör initieras tidigt i sjukdomsförloppet och de flesta rekommendationer anger <48 h från symtomdebut för att uppnå bästa effekt, men minskad mortalitet har dock visats vid behandlingsstart upp till 5 dygn efter symtomdebut (339, 345). För patienter med allvarlig influensasjukdom i behov av inläggande vård bör därför antiviral behandling övervägas trots flera dagars sjukdomsduration. Sannolikt föreligger vid behandling även en sekundär vinst i form av minskad risk för vårdrelaterad smittspridning (346, 347). I en review från 2024 identifierades 8 randomiserade kontrollerade studier (innefattande totalt 1424 patienter) som har utvärderat effekten av antiviral behandling av sjukhusvårdade patienter med svår influensa. Resultatet talar för en positiv effekt avseende förkortad vårdtid men evidensstyrkan var låg och effekten av antiviral behandling avseende mortalitet var svår att bedöma (348).

Den mest använda antivirala substansen är neuraminidashämmaren oseltamivir. Det orala upptaget är bra även hos svårt sjuka och kapseln kan dessutom öppnas, lösas upp och ges i sond. Dosering är 75 mg x 2 men reduceras vid nedsatt njurfunktion. Högre dosering ger inte förbättrad effekt (349, 350). Zanamivir är en annan neuraminidashämmare som administreras via inhalation med doseringen 10 mg x 2. Preparatet kan ge lungbesvär/bronkospasm (351) och rekommenderas därför inte till patienter med KOL eller astma (347). Zanamivir finns även som intravenös beredning med dosering 600 mg x 2 med dosreduktion vid nedsatt njurfunktion (349, 350). Studier har publicerats som visar på en viss behandlingsfördel av zanamivir jämfört med oseltamivir vid infektion orsakad av influensa B (352, 353).

Ett nytt preparat, baloxavir, godkändes 2021 för behandling av influensa. Verkningsmekanismen är hämning av enzymet cap-endonukleas som påverkar virusets polymerasaktivitet. Studier har visat på en likvärdig effekt jämfört med neuraminidashämmare vid infektion med influensa A. Vid infektion med influensa B har effekten visats sig vara sämre jämfört med zanamivir men likvärdig med oseltamivir. Baloxavir ges som engångsdos utifrån vikt. Doseringen är 40 mg x 1 vid vikt <80 kg respektive 80 mg x 1 vid >80 kg (341, 342). Baloxavir har i studier visat på snabbare minskning av virusmängd jämfört med neuraminidashämmarna, men också en ökad förekomst av resistens (ca 10% av baloxavirbehandlade patienter). Klinisk betydelse av dessa fynd är oklar (341). Baloxavir skulle kunna vara ett alternativ till patienter med dålig följsamhet eller sväljningssvårigheter. Baloxavir har ett avsevärt högre pris och sämre tillgänglighet än oseltamivir, varför såväl användningen som den kliniska erfarenheten är begränsad. Svåra biverkningar har inte noterats för något av preparaten förutom ovan nämnda risk för bronkospasm. Illamående är en vanlig biverkan av oseltamivir som kan minskas med samtidigt intag av föda.

Provtagning med PCR på luftvägssekret för influensavirus rekommenderas för tillförlitlig diagnostik. Om antiviral behandling påbörjats kan den i flesta fall avslutas vid negativt test. Vid svår sjukdom bör även provtagning via bronkoskop/BAL utföras. Erfarenheter från H1N1-pandemin under 2009 har visat att 25–30% av de svårast sjuka patienterna med influensa samtidigt hade en bakteriell infektion (354). Det är därför viktigt att utförlig mikrobiologisk diagnostik och kompletterande odling utförs vid sjukhusvård av influensapatienter. De vanligaste bakterierna som identifierats i samband med sekundärinfektion efter influensa är *S. pneumoniae*, *H. influenzae* och *S. aureus* (355).

Profylax med oseltamivir 75 mg x 1 rekommenderas enligt Läkemedelsverket behandlingsrekommendation 2022 till exponerade individer i riskgrupp för allvarlig influensasjukdom (105). En review publicerad 2024 (innefattande 33 studier och drygt 19 000 individer) stöder användande av postexpositionsprofylax till riskindivider (356). För gravida rekommenderas profylax efter exponering om ytterligare riskfaktor utöver graviditet föreligger, annars rekommenderas tidigt insatt behandling. Behandlingstiden för profylax är 10 dagar. Nya studier har visat på god skyddseffekt även med 3 - 5 dagars behandling, men förkortad behandlingstid är inte godkänd av Läkemedelsverket. Preexpositionsprofylax under än längre tid (s k säsongprofylax) kan vara aktuellt i särskilt utvalda fall för individer som löper mycket hög risk för allvarlig influensa.

Övrig antiviral behandling

Nukleosidanalogen ribavirin har en god effekt in vitro mot RSV-infektion och har tidigare använts på försök till svårt sjuka individer men finns numera inte tillgängligt. En monoklonal antikropp för RSV-profylax, palivizumab har visats minska risken för sjukhusvård för små barn med hög risk för allvarlig RSV infektion (fr a prematurer med lungdysplasi) men behöver ges en gång/månad. 2022 godkändes antikroppen nirsevimab som profylax till nyfödda och spädbarn som endast behöver ges en gång/säsong. Effekten är jämförbar och minskar risken för allvarlig sjukdom/sjukhusvård. Ytterligare monoklonala antikroppar är under utveckling. Etablerad behandling av RSV infektion hos vuxna saknas i nuläget. Läkemedelsverket publicerade 2024 en behandlingsrekommendation för infektion med RSV (45). För aktuella behandlingsrekommendationer avseende covid-19 hänvisas till vårdprogrammet (138)

STEROIDER

Sammanfattning

- Steroidbehandling vid allvarlig samhällsförvärd pneumoni till utvalda patientgrupper har vetenskapligt stöd
- Patienter med immunosuppression, aspirationspneumoni, pågående steroidbehandling eller infektion med SARS-CoV-2, MERS respektive influensa berörs inte av denna rekommendation
- För steroidbehandling vid covid-19 och sepsis hänvisas till respektive vårdprogram

Rekommendation

Adjuvant steroidbehandling bör övervägas om samtliga följande kriterier uppfylls (B I)

- Vuxen patient med allvarlig samhällsförvärd pneumoni, oavsett förekomst av septisk chock
- Vård på intensivvårdsavdelning (IVA), intermediärvårdsavdelning (IMA) eller motsvarande vårdnivå
- Behov av mekanisk ventilation (mekanisk eller non-invasiv) eller med högflödesbehandling med $\text{FiO}_2 \geq 50\%$

Behandling

- Startas inom 24 h från att patienten uppfyller behandlingskriterierna
- Standardbehandling är intravenös hydrokortison 200 mg/dag (kontinuerlig infusion eller 50 mg x 4) i 4 dagar.

Bakgrund

Nytan av steroidbehandling vid allvarlig samhällsförvärd pneumoni hos vuxna har diskuterats under lång tid. Det vetenskapliga underlaget för att rekommendera steroider vid allvarlig pneumoni har länge bedömts som bristfälligt på grund av en stor heterogenitet mellan studier avseende bl a inklusions- och exklusionskriterier samt prövade behandlingsregimer. Ett par välgjorda studier har dock nyligen publicerats som ligger till grund för att rekommendera steroider vid allvarlig pneumoni när särskilda kriterier är uppfyllda.

Under 2015 publicerades två randomiserade, kontrollerade studier som visade en positiv effekt av steroidbehandling (357, 358). I den ena studien (357) hade gruppen av patienter som steroidbehandlades kortare tid till klinisk stabilitet och i den andra (358) sågs en positiv effekt i behandlingsstudien där utfallsmåttet var en komplex tidig eller sen "composite outcome" (utveckling av septisk chock och behov av respiratorvård, persisterande respirationssvikt, radiologisk progress eller mortalitet). Ingen skillnad i mortalitet sågs i dessa två studier. I en stor japansk studie av patienter med allvarlig pneumoni som respiratorvårdades fann man en signifikant skillnad med lägre mortalitet för steroidbehandlade patienter med septisk chock, men ingen positiv effekt avseende mortalitet utan septisk chock (359). I en randomiserad kontrollerad studie av Meduri från 2022 med 584 patienter gavs 40 mg metylprednisolon alternativt placebo i 7 dagar (360). Studien fick avbrytas i förtid p g a låg inklusionstakt, men man kunde varken finna någon skillnad i 60-dagarsmortalitet eller signifikanta skillnader i sekundära utfallsmått eller komplikationer. Under 2023 publicerade Dequin et al en randomiserad

kontrollerad studie avseende behandling med hydrokortison vs placebo på 795 patienter som vårdats på IVA för allvarlig samhällsförvärvad pneumoni (361). Patienterna fick 200 mg hydrokortison dagligen som kontinuerlig infusion i fyra eller åtta dagar följt av nedtrappning; d v s totalt åtta eller 14 dagars behandling.

Behandlingsgruppen hade signifikant lägre mortalitet, färre intuberades samt erhöll vasopressorer senare under vårdtiden. En stor andel patienter exkluderades dock, t ex individer med septisk chock, immunosuppression, aspirationspneumoni, influensa eller pågående kortisonbehandling.

Ett flertal metaanalyser av randomiserade studier med syfte att utvärdera den samlade vetenskapliga litteraturen och dra slutsatser om effekten av steroidbehandling av bakteriell pneumoni har publicerats de senaste åren. Det finns nu fler publicerade metaanalyser än originalstudier i ämnet (362). I en metaanalys kunde man med hög säkerhet visa att steroidbehandling förkortade tiden till klinisk stabilitet och vårdtid på sjukhus (363). Med en lägre grad av säkerhet (moderate certainty) kunde man visa på minskad mortalitet, lägre risk för s k acute respiratory distress syndrome (ARDS) och minskat behov av respiratorbehandling. I en annan metaanalys av randomiserade studier och kohortstudier noterades att steroidbehandling vid pneumoni och svår pneumoni inte gav några större biverkningar samt att tiden till klinisk stabilitet och vårdtiden på sjukhus var kortare för patienter som behandlades med steroider (364). Man fann dock ingen skillnad i mortalitet mellan grupperna, vilket är samma konklusion som gjorts i tidigare systematiska litteraturgenomgångar (365-367). I en av studierna noterade man också att patienter som behandlats med steroider hade en ökad risk för återinläggning på sjukhus (367). Den senast publicerade Cochrane-analysen från 2017 (368) inkluderade 17 studier av vilka 5 inkluderats också i 2011 års analys (369). Tretton av studierna omfattade vuxna, totalt 1954 patienter. Nio studier (995 patienter) omfattade patienter med allvarlig pneumoni. I patientgruppen med allvarlig pneumoni var den totala mortaliteten signifikant lägre för patienter som administrerats steroider jämfört standardbehandling. Någon skillnad i mortalitet kunde inte ses för patienter med icke-allvarlig pneumoni.

I rekommendationerna från ERS/ESICM/ESCMID/ALAT 2023 (189) för behandling av allvarlig samhällsförvärvad pneumoni rekommenderas tillägg av kortikosteroider vid samtidig septisk chock, med undantag för patienter med okontrollerad diabetes, pågående kortisonbehandling eller vid infektion med SARS-CoV-2, MERS eller influensa. Rekommendationerna baseras på studier som publicerats före 2023 och därför har man inte tagit hänsyn till studien av Dequin et al 2023 (361). För patienter med samhällsförvärvad pneumoni och septisk chock är kortikosteroider motsvarande hydrokortison 200 mg/dygn sannolikt av värde om cirkulationssvikt kvarstår trots vasopressorbehandling, vilket stöds av en fransk studie från 2024 (370). Det stöds även av en stor retrospektiv japansk studie av patienter som respiratorvårdades för allvarlig samhällsförvärvad pneumoni (359). I den studien definierades septisk chock som behov av noradrenalin. Mortaliteten var lägre bland patienter med septisk chock som erhölet steroider, men ingen minskad mortalitet sågs för övriga patienter.

Allvarlig CAP

Det har således under 2022 och 2023 tillkommit två stora randomiserade studier som försökt bringa klarhet i huruvida steroidbehandling bör övervägas som adjuvant behandling vid allvarlig samhällsförvärd pneumoni (360, 361). Resultaten från dessa studier är motstridiga. Meduris studie avbröts i förtid p g a långsam patientrekrytering medan Dequins studie avbröts då en interimstudie visat på positiv effekt av steroider. I Meduris studie inkluderades patienterna dessutom senare i förloppet med en mediantid från ankomst till sjukhus till behandlingsstart på 40 timmar jämfört 15 timmar i Dequins studie. Sammantaget kvarstår programgruppens tidigare bedömning att det inte finns tillräckligt vetenskapligt stöd för att rekommendera steroider som standardbehandling för alla patienter med pneumoni oavsett allvarlighetsgrad. Resultaten från Dequins studie och senaste Cochrane-analysen (368) talar dock för att det finns anledning att överväga steroidterapi för de mest allvarliga fallen av pneumoni med hög förväntad mortalitet; d v s behov av vård på IVA/IMA eller avdelning med motsvarande avancerad vårdnivå och behov av mekanisk ventilation (invasiv eller noninvasiv) eller högflödesbehandling med FiO₂ ≥50%. Som standard rekommenderas kontinuerlig infusion av intravenös hydrokortison 200 mg alternativt uppdelat i 4 bolusdoser (50 mg x 4). Behandlingen bör i normalfallet pågå i 4 dagar, men kan tidigare utsättning kan övervägas om patienten skrivs ut från IVA/IMA p g a snabb klinisk förbättring och vårdas på avdelning utan behov av invasiv eller non-invasiv mekanisk ventilation.

CAP orsakad av *Mycoplasma pneumoniae*

Randomiserade studier avseende steroideffekt vid pneumoni orsakad av *M. pneumoniae* saknas. En japansk studie från 2017 kunde inte visa på någon minskad mortalitet (371). En svensk randomiserad, öppen multicenterstudie pågår emellertid där sjukhusvårdade patienter med syrgaskrävande mykoplasmapneumoni randomiseras till behandling med doxycyklin alternativt doxycyklin + betametason.

CAP orsakad av *Pneumocystis jirovecii*

Peroral eller parenteral steroidbehandling har god och väldokumenterad effekt på allvarlig *P. jirovecii* pneumoni hos patienter med HIV (372).

CAP orsakad av SARS-CoV-2

För infektion med SARS-CoV-2 rekommenderas systemisk kortisonbehandling i form av dexametason 6 mg x 1, alternativt betametason 5–6 mg x 1 p.o eller i.v i upp till 10 dagar till sjukhusvårdade patienter med syrgasbehov och tecken till systemisk inflammation och >7 dagar sedan symtomdebut. För ytterligare information hänvisas till vårdprogrammet för covid-19 (138).

CAP orsakad av influensa

Det finns inga stora randomiserade kontrollerade studier avseende effekten av systemisk behandling med steroider som adjuvant behandling vid allvarlig influensa. I en Cochrane-analys från 2021 (373) fann man en ökad mortalitet vid steroidbehandling av denna patientgrupp. De inkluderade studierna var dock av låg kvalitet varför resultatet bör tolkas med försiktighet.

STATINER

Sammanfattning

- Statiner har associerats med minskad mortalitet i pneumoni men det vetenskapliga underlaget är av bristfällig kvalitet

Rekommendation

- Tillägg av statiner rekommenderas inte i samband med vård för samhällsförvärd pneumoni (C II)

Det finns inget tydligt stöd i litteraturen för att tillägg av statiner vid samhällsförvärd pneumoni förbättrar det kliniska förloppet. En mindre randomiserad studie visade att tillägg av statiner i fyra dagar inte förkortade tiden till klinisk stabilitet och inte heller påverkade cytokinsvaret, men studien inkluderade endast 34 patienter och avbröts i förtid (374). En randomiserad pilotstudie med 62 patienter visade att sju dagars tillägg av simvastatin gav tecken till minskad organskada under dag 4. I en post hoc analys sågs en minskad risk för återinläggning och död jämfört med placebo vid ett år efter utskrivning (375). För patienter som redan står på statiner har ett flertal metaanalyser visat en koppling till minskad mortalitet vid pneumoni jämfört med patienter som inte har pågående behandling med statiner. Dessa metaanalyser bygger dock huvudsakligen på observationsstudier av varierande kvalitet. Effekten minskar genomgående när analyserna justeras för störfaktorer och det finns också en stor heterogenitet mellan de olika studierna (376). I en randomiserad studie av behandling med rosuvastatin till personer utan tidigare hjärtinfarkt (17 800 patienter) sågs man i 20% av fallen en minskad risk att insjukna i pneumoni under uppföljningstiden men i absoluta tal var minskningen måttlig och effekten kom relativt sent efter insättning av rosuvastatin (377).

TERAPISVIKT

Sammanfattning

- Terapisvikt bör övervägas vid utebliven klinisk förbättring inom 48–72 h från behandlingsstart

Rekommendation

- Noggrann genomgång av sjukhistoria, klinik och laboratorieresultat (C III)
- Allvarlighetsbedömning på nytt och justerad eventuell behandling (C III)
- Antibiotikabyte eller tillägg vid okänd etiologi (C III)
- Samråd med infektionskonsult (C III)

Bakgrund

CRP stiger ofta de första behandlingsdygnen trots adekvat terapi, men en nedgång förväntas ske inom tre dygn. Om CRP minskat med >50% är sannolikheten hög för ett okomplicerat förlopp (378). PCT korrelerar till terapisvar och kan vara av värde att följa vid allvarlig sjukdomsbild då det är särskilt angeläget att terapivalet är rätt (183). Utebliven förbättring efter empirisk antibiotikabehandling bör separeras från ett långsamt terapisvar som oftare beror på otillräcklig koncentration p g a t ex försämrat upptag, interaktioner, läkemedelsreaktioner eller andra individuella variationer. Tidig konsultation av infektionsspecialist är ofta av värde vid atypiskt förlopp/utebliven förbättring.

Exempel på orsaker till utebliven förbättring

Annan diagnos: Lungembolism, lungödem, lungblödning, systemisk vaskulit, malignitet, kryptogen organiserad pneumoni (COP) och eosinofil pneumoni.

Lungkomplikationer: Pleuravätska, empyem, lungabscess och ARDS.

Extrapulmonella komplikationer: Metastatisk infektion vid endokardit, tromboembolism eller tillkomst av vårdrelaterad infektion.

Otillräcklig antimikrobiell täckning: Ovanligt agens, t ex *P. jiroveci*, *Aspergillus* spp. *P. aeruginosa*, *M. tuberculosis*, *Francisella tularensis*, virus, dubbelinfektion eller resistent patogen.

PLEURALA INFEKTIONER

Sammanfattning

- Analys av pleuravätska avseende pH, LD, laktat och glukos kan användas för att särskilja mellan infektiös och icke-infektiös genes
- Etiologin vid pleuraempyem domineras av alfastreptokocker, *S. pneumoniae* och *S. aureus* medan anaerober identifieras i omkring 25% av fallen
- Intrapleural instillation av kombinationen Actilyse® och Pulmozyme® har visats minska mängden pleuravätska, behov av operativ åtgärd och förkortad vårdtid

Rekommendation

- Thorakocentes bör övervägas för patienter med >10 mm pleuravätska i sidoläge (B III)
- Diagnostik av pleuravätska innefattar allmän odling och PCR för bakteriespecifikt 16S rDNA (B II)
- Empirisk behandling bör täcka grampositiva aeroba kocker inklusive *S. aureus* samt *Enterobacteriales* och anaeroba bakterier (A II)

Tabell 5. Handläggning utifrån makroskopiskt utseende och analys av pleuravätska

Makroskopiskt utseende	Laboratorieanalys	Handläggning
Klar	pH $\geq 7,2$ LD ≤ 17 mikrokatal/L Glukos $\geq 3,4$ mmol/L Laktat $\leq 4,9$ mmol/L Negativ odling	Eventuellt pleuradränage för symtomlindring
Klar eller grumlig	pH $< 7,2$ LD > 17 mikrokatal/L Glukos $< 3,4$ mmol/L Laktat $> 4,9$ mmol/L Odling ofta positiv	Pleuradränage
Pus	Odling ofta positiv	Pleuradränage

Bakgrund

Pleuravätska orsakat av pneumoni, s k parapneumoniska effusioner (PPE), ses hos 36–57% av sjukhusvårdade patienter med samhällsförvärd pneumoni och kan vara orsaken till kvarvarande feber trots adekvat behandling (379). Vid empyem föreligger pus i pleurahålan (380). De flesta pleurala infektioner följer ett förlopp med olika stadier: 1) steril okomplicerad PPE, 2) komplicerad PPE med infektion i pleurarummet (fibrinopurulent stadium), 3) organiserat stadium med ärrbildning och utveckling av s k pleurasvål.

PPE resorberas i de flesta fall spontant, men man kan inte kliniskt skilja mellan effusioner som läker ut med enbart antibiotikabehandling och pleurala infektioner där dränagebehandling är nödvändig. Tidig diagnostisk thorakocentes bör därför övervägas för patienter med >10 mm pleuravätska i sidoläge (380). Thoracocentes med inläggande av dränage utförs som regel med vägledning av ultraljud, vilket minimerar risken för organperforation och ökar det diagnostiska utbytet (381). För etiologisk diagnostik rekommenderas förutom allmän odling även bakteriespecifik PCR för 16S rDNA eftersom patienterna oftast har pågående antibiotikabehandling. I väntan på mikrobiologisk diagnostik kan kemisk analys av pleuravätskan ge stöd för bedömning om huruvida det rör sig om en steril PPE eller en komplicerad PPE med infektion i pleurarummet.

Analys av pleuravätska

Vid analys av pleuravätska har biomarkörerna pH, LD och glukos visat sig kunna skilja mellan okomplicerad och komplicerad PPE där pH är har störst diskrimineringsförmåga (379). Ett pH-värde <7,2 talar för infektion och behov av dränage. En nackdel med pH-analysen är att den kräver provtagning med hepariniserad blodgasspruta och att analysen sker i en blodgasapparat. Om pH-analys inte kan utföras rekommenderas analys av LD och glukos (380). I en svensk studie från 2023 av 197 patienter med samhällsförvärd pneumoni och PPE (382) fann man att nivån av laktat kunde skilja på infekterad/oinfekterad pleuravätska likvärdigt med pH. Om biokemiska analyser inte visar tecken till infektion rekommenderas extraktion av dränaget. Vid purulent utbyte eller kemiska tecken till infektion lämnas dränaget kvar och spolats därefter regelbundet med 20 - 30 ml NaCl/6 h via trevägskran. Vid purulent utbyte behövs ingen kemisk analys. Vid dränagebehandling är en pigtailkateter med dimension ≤14 F tillräckligt i de flesta fall (380, 383, 384). I en studie av 405 patienter (385) sågs ingen skillnad i utfall avseende vårdtid, radiologisk förbättring, behov av kirurgi, spirometri vid tre månaders uppföljning eller död oavsett dränstorlek från <10F till >20F. Däremot sågs liksom i tidigare studier (386) en tydlig skillnad i smärta i förhållande till dränets storlek. Generellt är drän med så liten lumen som möjligt att föredra, men i vissa fall krävs dock grova drän med aktivt sugsystem, s k Bülow-drän.

Pleurolysis

Behandling med pleurolysis genom intrapleural instillation av kombinationen vävnadsplasminogen-aktivatorn alteplase (Actilyse®) och deoxyribonukleas, DNAs (Pulmozyme®) har studerats i en blindad, placebokontrollerad studie med 210 patienter med pleuraempyem. Jämfört med placebo fann man såväl minskad mängd pleuravätska, färre som behövde opereras och kortare vårdtid (385). Den positiva effekten uteblev om endast en av komponenterna administrerats. En observationsstudie av 107 patienter med som behandlades med Actilyse® och Pulmozyme® har också visat likande resultat (387). I båda ovanstående studier gavs Actilyse® 10 mg och Pulmozyme® 5 mg intrapleuralt två gånger dagligen upp till maximalt sex doser. Enligt studieprotokollet gavs först Actilyse® 10 mg spätt i 50 ml 0,9% NaCl följt av 10 - 25 ml 0,9% NaCl. Dränaget lämnades sedan stängt i 40 -

60 min varefter vätskan fick dränera fritt i 40 - 60 min. Proceduren upprepades sedan med Pulmozyme® 5 mg spätt i 50 ml 0,9% NaCl följt av 10 - 25 ml 0,9% NaCl.

En modifierad behandling med instillation av 10-16mg Actilyse® och 5 mg Pulmozyme® en gång dagligen i tre dagar har beskrivits i flera studier (388-390). Resultaten från den modifierade regimen förefaller jämförbara (385, 387). Det saknas dock prospektiva studier med jämförelse av utfallet mellan de olika regimerna. Effekt, behov av upprepad behandling samt dränageläge ska kontrolleras radiologiskt. Tidig kontakt med thoraxkirurg rekommenderas i komplicerade fall (380, 391). Intrapleural fibrinolys med enbart streptokinas eller urokinas har framför allt använts vid av pleurala fibrösa septa med svårigheter att åstadkomma adekvat dränering (380). Behandlingen underlättar dränering men en stor randomiserad studie har varken visat på minskad mortalitet, färre som behöver opereras, kortare vårdtid eller bättre lungfunktion på sikt (392). En randomiserad kontrollerad pilotstudie från 2022 har inte funnit stöd för steroidbehandling vid PPE (393).

Etiologi

Vid samhällsförvärvade pleurala infektioner domineras etiologin av grampositiva aeroba kocker; alfastreptokocker, *S. pneumoniae* och *S. aureus*. Majoriteten av pleurala infektioner är polymikrobiella, och en högre mortalitet kopplats till *S. aureus* och gramnegativa bakterier (394). I omkring 25% av fallen identifieras anaeroba bakterier. Gramnegativa bakterier är mindre vanligt förekommande och ses framför allt hos patienter med kroniska sjukdomar (395). I en svensk studie (396) där både konventionell odling och PCR för 16S rDNA på pleuravätska utfördes var de vanligaste påvisade patogenerna viridansstreptokocker och anaeroba bakterier (397). Rekommendationen är att empirisk antibiotikabehandling ska täcka såväl grampositiva aeroba kocker inklusive *S. aureus*, som enterobacterales och anaeroba bakterier (395). Antibiotika som har föreslagits är cefotaxim + metronidazol eller piperacillin/tazobactam (398). Vid identifierad etiologi ges riktad antibiotikabehandling. Behandlingstidens längd har inte studerats i detalj men uppgår ofta till minst tre veckor (380).

LUNGABSCCESS

Sammanfattning

- Lungabscess är en komplikation till pneumoni med inflammatorisk destruktion av lungvävnad, vanligtvis till följd av aspiration
- Etiologin är ofta polymikrobiell och utgörs av normalfloran i munhåla/övre luftvägar
- Förloppet är subakut med gradvis symtomutveckling och allmänpåverkan

Rekommendation

- För etiologisk diagnostik rekommenderas i första hand bronkoskopi med BAL och provtagning med skyddad borste (A III)
- Empirisk antibiotikabehandling inkluderar vanliga anaeroba bakterier i munfloran (A III)
- Efter fastställd etiologi riktas behandlingen med tillägg av täckning för anaerober (C III)
- Behandlingstiden styrs av det kliniska och radiologiska svaret men totalt minst 6 veckor (C III)
- Perkutan dränbehandling är aktuellt endast i utvalda fall p g a risk för komplikationer (C III)

Bakgrund

Lungabscess är ett ovanligt tillstånd som kan ses som en komplikation till pneumoni med efterföljande nekros av lungparenkymet (399). Tillståndet kan beskrivas som en suppurativ infektion där destruktion av lungparenkymet leder till en eller flera kaviteter. Bronkopulmonella fistlar kan i sin tur leda till gas/vätskenivåer (400). Ett liknande tillstånd med multipla små kaviteter (<2 cm i diameter) benämns som nekrotiserande pneumoni (400, 401). Sannolikt är båda tillstånden uttryck av samma typ av patologiska process av progredierande inflammation. Samtidig förekomst av pleuraempyem kan föreligga (402).

Predisponerande faktorer

Den i särklass viktigaste predisponerande faktorn till lungabscess är aspirationspneumoni med ett stort inokulat av virulenta bakterier (401). Aspiration kan ske vid sänkt medvetande men kan också orsakas av dysfagi, neuromuskulära sjukdomar, intestinal obstruktion, tonsillektomi och endotrakeal intubation (401). Dessutom kan sjukdomar i munhåla, bronkiektasier, lunginfarkt, septisk embolisering, bronkobstruktion och intraabdominella infektioner predisponera för utvecklande av lungabscess.

Etiologi och klinisk bild

Mikrobiologiska agens som orsakar lungabscess har som regel endogent ursprung från normalfloran i de övre luftvägarna. Anaeroba bakterier (*Prevotella spp*, fusobakterier, peptostreptokocker och *Bacteroides spp*) dominerar men aeroba bakterier (t ex *S. aureus*, *S. pyogenes*, *K. pneumoniae* och *Pseudomonas aeruginosa*) förekommer också. Ofta föreligger en blandinfektion (401, 403, 404). Patienter som söker för lungabscess har ofta

flera veckors symtomduration med allmän sjukdomskänsla, låggradig feber och produktiv hosta. Viktminskning och anemi är vanligt. Anamnestiskt framkommer ibland alkoholöverkonsumtion, aspirationstendens eller medvetandesänkning. Lungabscesser är ofta lokaliserade till höger överlobs posteriora segment följt av underlobernas apikala delar (405).

Diagnostik

Diagnosen ställs oftast radiologiskt där konventionell lungröntgen i typiska fall visar en rundad, ofta kaviterande förtätning med gas/vätskenivå. DT kan ge information om eventuella bronkoberande processer och är bättre på att skilja parenkymatösa förändringar från pleurala jämfört med konventionell lungröntgen (401). För etiologisk diagnostik rekommenderas i första hand bronkoskopi med BAL och provtagning med skyddad borste (401, 404). Metoden har god specificitet och låg risk för komplikationer. I samband med bronkoskopi kan också obstruktiva processer visualiseras. Känsligheten för att isolera strikt anaeroba bakterier är dock begränsad (406). Odling från sputum har lägre specificitet än odling via bronkoskopi och resultaten kan vara svårtolkade eftersom de bakterier som orsakar lungabscess som regel också ingår i svalgets normalflora. Vid samtidig förekomst av pleuraempyem ger odling av pleuravätska möjlighet till etiologisk diagnostik, även om falskt negativa resultat inte är ovanliga. Viktiga differentialdiagnoser till lungabscess är malignitet och tuberkulos. Bakomliggande carcinom kan också utgöra ett predisponerande tillstånd.

Behandling

Antibiotikabehandlingen bör inkludera vanliga anaeroba bakterier tillhörande munfloran, även om sådana inte kunnat identifieras hos den aktuella patienten. Äldre studier har visat på god effekt av såväl singelbehandling med bensylpenicillin som kombinationsbehandling med klindamycin och bensylpenicillin. Bensylpenicillin betraktades tidigare som förstahandsmedel vid behandling av lungabscess (407). Senare jämförande studier har dock visat på en behandlingsfördel där klindamycin är klart mer effektivt än bensylpenicillin. Dock finns rapporter om terapivikt orsakat av resistent munhålebakterier (408, 409).

Internationell konsensus för empirisk antibiotikabehandling av lungabscess saknas. Behandling med parenteral β -laktam/ β -laktamshämmare, t ex piperacillin/tazobactam följt av peroral amoxicillin/klavulansyra har framgångsrikt använts (410, 411). En studie har visat på likartad effektivitet av moxifloxacin i monoterapi som β -laktam/ β -laktamshämmare (412). Kombinationen av andra- eller tredje generationens cefalosporin + metronidazol/klindamycin har också rekommenderats (413). När klinisk förbättring och feberfrihet uppnåtts kan fortsatt peroral behandling förslagsvis utgöras av amoxicillin/klavulansyra, klindamycin eller moxifloxacin (410, 413). Efter att en etiologi har fastställts riktas behandlingen med tillägg av täckning för anaerober.

Behandlingstiden individualiseras utifrån klinisk, laboratoriemässig och radiologisk förbättring men bör vara minst 6 - 8 veckor (414).

Läkningsfrekvensen vid konservativ behandling med antibiotika med stöd av fysioterapi är 80 - 90% (415). Vid otillräcklig effekt har perkutan dränering prövats. Enstaka studier ger stöd för perkutan dränagebehandling (415-417). Behandlingen är emellertid kontroversiell då det finns risk för komplikationer som t ex empyemutveckling och bronkopleural fistulering (415, 418). Perkutan dränbehandling kan därför endast i utvalda fall vara ett behandlingsalternativ där samråd med thoraxkirurg rekommenderas. Resektion av lungvävnad är sällan indicerat utom vid samtidig malign process. Endoskopiskt dränage via bronkoskop med inläggning av pigtailkateter är ibland ett alternativ, vilket naturligtvis förutsätter att abscessen har tillräcklig förbindelse med luftvägarna (415).

ASPIRATIONSPNEUMONI

Sammanfattning

- Aspirationspneumoni är ett heterogent tillstånd både avseende patientrelaterade faktorer och mikrobiologisk etiologi
- Antibiotikaval och behandlingstid är bristfälligt studerade

Rekommendation

- Antibiotikabehandlingen vid samhällsförvärd aspirationspneumoni riktas i första hand mot munhåleflora, t ex bencylpenicillin 3 g x 3 (C III)
- Gramnegativ täckning kan motiveras om misstanke på aspiration av tarminnehåll t ex cefotaxim 2 g x 3 alt piperacillin/tazobactam 4 g x 3 (C III)
- Rutinmässig täckning av anaeroba och atypiska bakterier rekommenderas inte (C III)
- Expektans är ett alternativ för aspirationstillbud med milda symtom och avsaknad av radiologiska fynd. (C III)

Bakgrund

Internationell konsensus gällande kriterier för aspirationspneumoni saknas. Diagnosen ställs vanligen baserat på en sammanvägd bild där riskfaktorer för aspiration (t ex sväljningsproblem, medvetandesänkning eller nedsatt hostreflex) föreligger tillsammans med kliniska och radiologiska fynd. Ofta saknas en direkt observation av aspirationstillbudet vilket försvårar diagnosen. Patientgruppen är heterogen men beräknas utgöra 5 - 15% av samhällsförvärvade pneumonier (419). Samhällsförvärd aspirationspneumoni hade högre mortalitet (29% vs 12%) än övriga typer av pneumoni i en amerikansk studie från 2018 där drygt 190 000 patienter med aspirationspneumoni ingick, vilket kan förklaras av en skörare patientkohort (420, 421).

Etologi

Mikroaspiration av sekret från övre luftvägarna är vanligt förekommande bland friska i samband med sömn men anses även vara dominerande orsak till bakteriell pneumoni (422). Huruvida klinisk infektion utvecklas eller ej beror på såväl volym som innehåll i kombination med värdens lokala och systemiska immunologiska försvar. För virulenta bakterier som t ex *S. pneumoniae* eller *H. influenzae* kan ett litet okulat vara tillräckligt för att orsaka klinisk infektion. Aspiration av en större mängd sekret (makroaspiration) från övre luftvägar/GI-kanal till lungvävnad kan innehålla såväl anaeroba som aeroba bakterier. Vanligen ses radiologiska förändringar posteriot i ovanloberna/övre delen av underloberna vid aspiration hos patient i ryggläge alternativt bilateralt basalt i underloberna vid upprätt läge. Tidigare studier visade på en etiologisk övervikt av anaerober och mindre virulenta munhålebakterier men streptokocker, gramnegativer och *S. aureus* är vanligt förekommande (423, 424). Den historiska synen på området nedanför larynx som en steril miljö har också på senare år ifrågasatts. Nyare diagnostik har dock visat på förekomst av ett ”respiratoriskt mikrobiom” innefattande såväl övre som nedre luftvägarna (425-427).

Behandling

Det finns få systematiska studier av antibiotikaval vid aspirationspneumoni liksom optimal behandlingstid. Initial täckning för anaeroba bakterier utöver munhåleflora samt för gramnegativa tarmbakterier rekommenderas inte rutinmässigt av vare sig IDSA/ATS (270). I en kanadensisk retrospektiv studie såg man ingen minskad mortalitet vid antibiotikabehandling med anaerob täckning, däremot ökade risken för infektion av *C. difficile* (428). Vid misstanke om abscess, empyem samt vid förekomst av dålig tandstatus bör dock preparat med bredare anaerob täckning övervägas. De vanligaste anaeroba bakterierna som isoleras i samband med lunginfektioner är *Peptostreptococcus spp*, *Fusobacterium spp* och *Bacteroides spp* (405, 429, 430). Förloppet vid anaerob infektion är generellt subakut och utvecklas ofta under förloppet av dagar-veckor. Vid typisk klinisk bild av mild-måttlig samhällsförvärd aspirationspneumoni rekommenderas inte rutinmässig täckning för atypiska luftvägspatogener. Gränsdragningen gentemot enbart kemisk pneumonit kan vara svår. Vid akut insättande dyspné, hosta och hypoxemi efter känt eller misstänkt tillbud (t ex aspiration av magsyra i samband med intubation) tillsammans med avsaknad av radiologiska fynd och milda/måttliga symtom kan aktiv expectans vara ett alternativ.

Flera olika behandlingsstrategier har visat sig effektiva för behandling av aspirationspneumoni; t ex piperacillin/tazobactam, moxifloxacin, klindamycin, karbapenemer, bensylpenicillin + metronidazol och amoxicillin/klavulansyra (424, 431). Evidensläget är dock begränsat (432) och val av antibiotika styrs i första hand utifrån allvarlighetsgrad. Upprepade episoder av aspirationspneumoni kan leda till kroniska skador och lungfibros varför en minimering av riskfaktorer bör eftersträvas.

UTSKRIVNING OCH UPPFÖLJNING

Sammanfattning

Kliniska kriterier för utskrivning (C III)

- Andningsfrekvens <24/min
- Saturation >90 % på luft
- Normalt blodtryck
- Mentalt status som innan insjuknandet

Rekommendation (CIII)

- Utskrivning efter minst ett dygns tydlig klinisk bättring och stabila vitalparametrar
- Patientinformation om preventiva åtgärder (rökstopp och vaccination)
- Uppföljning med telefonkontakt vid okomplicerade fall
- Återbesök vid komplicerat vårdförlopp eller kvarvarande symtom
- Remiss till primärvården vid misstanke på bakomliggande KOL
- Kontrollröntgen vid komplicerat vårdförlopp, kvarvarande symtom samt för rökare äldre än 40 år respektive f.d. rökare äldre än 50 år

Utskrivning av patienter som sjukhusvårdats för pneumoni kan i normalfallet ske efter minst ett dygns tydlig förbättring med såväl cirkulatorisk och respiratorisk stabilitet (306, 309) samt då risken för försämring och återinläggning bedöms som låg. Följande kriterier har föreslagits: andningsfrekvens i vila <24/min, saturation på luft >90%, normaliserat blodtryck och mentalt status som före insjuknandet (309). Sjukhusvård för pneumoni innebär ökad risk för kardiovaskulära och pulmonella komplikationer framför allt för äldre (15, 433, 434). Patienter som sjukhusvårdats har en ökad morbiditet och mortalitet och bör erbjudas uppföljning. Vid okomplicerat förlopp kan telefonkontakt vara tillräckligt, eventuellt med kompletterande provtagning (435). Patienter med mer komplicerat vårdförlopp bör erbjudas återbesök utskrivande klinik, vårdcentral alternativt annan klinik där patienten vårdats eller följs. Särskilt viktigt är detta för äldre patienter (15, 433, 436). I samband med uppföljning bör förebyggande åtgärder poängteras; se avsnittet för Prevention.

Kontrollröntgen rekommenderas efter 6 - 8 veckor vid komplicerat förlopp eller kvarvarande symtom men är också motiverat vid recidiverande pneumoni, immunosuppression eller ökad risk för underliggande malignitet. Lungcancer är ovanligt före 40 års ålder varför kontrollröntgen i första hand rekommenderas om patienten är rökare äldre än 40 år eller före detta rökare äldre än 50 år. Vid kvarvarande symtom och/eller oklara lungröntgenförändringar bör kompletterande differentialdiagnostisk utredning genomföras med DT och eventuellt bronkoskopi (437). Över 10 procent av patienter med lungcancer har aldrig varit rökare (438).

REFERENSER

1. Khan AR, Khan S, Zimmerman V, Baddour LM, Tleyjeh IM. Quality and strength of evidence of the Infectious Diseases Society of America clinical practice guidelines. *Clin Infect Dis*. 2010;51(10):1147-56.
2. Ewig S, Birkner N, Strauss R, Schaefer E, Pauletzki J, Bischoff H, et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax*. 2009;64(12):1062-9.
3. Naucier P, Henriques-Normark B, Hedlund J, Galanis I, Granath F, Ortqvist A. The changing epidemiology of community-acquired pneumonia: nationwide register-based study in Sweden. *J Intern Med*. 2019;286(6):689-701.
4. McLaughlin JM, Khan FL, Thoburn EA, Isturiz RE, Swerdlow DL. Rates of hospitalization for community-acquired pneumonia among US adults: A systematic review. *Vaccine*. 2020;38(4):741-51.
5. Gustav T, Mari R, Olle M, Fredrik R. Hospitalisations with infectious disease diagnoses in somatic healthcare between 1998 and 2019: A nationwide, register-based study in Swedish adults. *Lancet Reg Health Eur*. 2022;16:100343.
6. Pletz MW, von Baum H, van der Linden M, Rohde G, Schutte H, Suttorp N, Welte T. The burden of pneumococcal pneumonia - experience of the German competence network CAPNETZ. *Pneumologie*. 2012;66(8):470-5.
7. Gupta AB, Flanders SA, Petty LA, Gandhi TN, Pulia MS, Horowitz JK, et al. Inappropriate Diagnosis of Pneumonia Among Hospitalized Adults. *JAMA Intern Med*. 2024;184(5):548-56.
8. Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, Clermont G, Scott Watson R, Linde-Zwirble WT. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(6):766-72.
9. Arnold FW, Wiemken TL, Peyrani P, Ramirez JA, Brock GN, authors C. Mortality differences among hospitalized patients with community-acquired pneumonia in three world regions: results from the Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) International Cohort Study. *Respir Med*. 2013;107(7):1101-11.
10. Hedlund JU, Ortqvist AB, Kalin ME, Granath F. Factors of importance for the long term prognosis after hospital treated pneumonia. *Thorax*. 1993;48(8):785-9.
11. Kaplan V, Clermont G, Griffin MF, Kasal J, Watson RS, Linde-Zwirble WT, Angus DC. Pneumonia: still the old man's friend? *Arch Intern Med*. 2003;163(3):317-23.
12. Mortensen EM, Kapoor WN, Chang CC, Fine MJ. Assessment of mortality after long-term follow-up of patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2003;37(12):1617-24.
13. Bruns AH, Oosterheert JJ, Cucciolillo MC, El Moussaoui R, Groenwold RH, Prins JM, Hoepelman AI. Cause-specific long-term mortality rates in patients recovered from community-acquired pneumonia as compared with the general Dutch population. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(5):763-8.
14. Eurich DT, Marrie TJ, Minhas-Sandhu JK, Majumdar SR. Ten-Year Mortality after Community-acquired Pneumonia. A Prospective Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(5):597-604.
15. Corrales-Medina VF, Taljaard M, Yende S, Kronmal R, Dwivedi G, Newman AB, et al. Intermediate and long-term risk of new-onset heart failure after hospitalization for pneumonia in elderly adults. *Am Heart J*. 2015;170(2):306-12.
16. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, Giske CG, Hedlund J. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis*. 2010;50(2):202-9.
17. Gadsby NJ, Musher DM. The Microbial Etiology of Community-Acquired Pneumonia in Adults: from Classical Bacteriology to Host Transcriptional Signatures. *Clin Microbiol Rev*. 2022;35(4):e0001522.
18. Thegerstrom J, Mansson V, Riesbeck K, Resman F. Benzylpenicillin versus wide-spectrum beta-lactam antibiotics as empirical treatment of *Haemophilus influenzae*-associated lower respiratory tract infections in adults; a retrospective propensity score-matched study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(9):1761-75.
19. Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, Deloria-Knoll M, O'Brien KL, Team AAPBS, et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS One*. 2013;8(4):e60273.

20. Holter JC, Muller F, Bjorang O, Samdal HH, Marthinsen JB, Jenum PA, et al. Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3-year prospective study in Norway. *BMC Infect Dis.* 2015;15:64.
21. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med.* 2015;372(9):835-45.
22. Stralin K, Olcen P, Tornqvist E, Holmberg H. Definite, probable, and possible bacterial aetiologies of community-acquired pneumonia at different CRB-65 scores. *Scand J Infect Dis.* 2010;42(6-7):426-34.
23. Hansen K, Yamba Yamba L, Wasserstrom L, Runow E, Goransson T, Nilsson A, et al. Exploring the microbial landscape: uncovering the pathogens associated with community-acquired pneumonia in hospitalized patients. *Front Public Health.* 2023;11:1258981.
24. Fally M, Israelsen S, Anhoj J, Benfield T, Tarp B, Kolte L, Ravn P. The increasing importance of *Haemophilus influenzae* in community-acquired pneumonia: results from a Danish cohort study. *Infect Dis (Lond).* 2021;53(2):122-30.
25. Markussen DL, Kommedal O, Knoop ST, Ebbesen MH, Bjornekleit RO, Ritz C, et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia in hospitalised adults: A prospective study utilising comprehensive molecular testing. *Int J Infect Dis.* 2024;143:107019.
26. Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N Engl J Med.* 2013;369(2):155-63.
27. Bergman K, Harnqvist T, Backhaus E, Trollfors B, Dahl MS, Kolberg H, et al. Invasive pneumococcal disease in persons with predisposing factors is dominated by non-vaccine serotypes in Southwest Sweden. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):756.
28. Naucler P, Galanis I, Morfeldt E, Darenberg J, Ortvist A, Henriques-Normark B. Comparison of the Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccine 10 or Pneumococcal Conjugate Vaccine 13 on Invasive Pneumococcal Disease in Equivalent Populations. *Clin Infect Dis.* 2017;65(11):1780-9.
29. Eldika N, Sethi S. Role of nontypeable *Haemophilus influenzae* in exacerbations and progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2006;12(2):118-24.
30. File TM, Jr., Monte SV, Schentag JJ, Paladino JA, Klugman KP, Lavin B, et al. A disease model descriptive of progression between chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and community-acquired pneumonia: roles for underlying lung disease and the pharmacokinetics/pharmacodynamics of the antibiotic. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33(1):58-64.
31. Cilli A. Community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Infect Dis Rep.* 2015;17(1):444.
32. Bouquet J, Tabor DE, Silver JS, Nair V, Tovchigrechko A, Griffin MP, et al. Microbial burden and viral exacerbations in a longitudinal multicenter COPD cohort. *Respir Res.* 2020;21(1):77.
33. Lind K, Benzon MW, Jensen JS, Clyde WA, Jr. A seroepidemiological study of *Mycoplasma pneumoniae* infections in Denmark over the 50-year period 1946-1995. *Eur J Epidemiol.* 1997;13(5):581-6.
34. Grayston JT. Infections caused by *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. *Clin Infect Dis.* 1992;15(5):757-61.
35. Persson K, Boman J. Comparison of five serologic tests for diagnosis of acute infections by *Chlamydia pneumoniae*. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2000;7(5):739-44.
36. Persson K, Haidl S. Evaluation of a commercial test for antibodies to the chlamydial lipopolysaccharide (Medac) for serodiagnosis of acute infections by *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) and *Chlamydia psittaci*. *APMIS.* 2000;108(2):131-8.
37. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax.* 2009;64 Suppl 3:iii1-55.
38. Boman J, Allard A, Persson K, Lundborg M, Juto P, Wadell G. Rapid diagnosis of respiratory *Chlamydia pneumoniae* infection by nested touchdown polymerase chain reaction compared with culture and antigen detection by EIA. *J Infect Dis.* 1997;175(6):1523-6.
39. Ekman MR, Grayston JT, Visakorpi R, Kleemola M, Kuo CC, Saikku P. An epidemic of infections due to *Chlamydia pneumoniae* in military conscripts. *Clin Infect Dis.* 1993;17(3):420-5.
40. Fajardo KA, Zorich SC, Voss JD, Thervil JW. Pneumonia Outbreak Caused by *Chlamydia pneumoniae* among US Air Force Academy Cadets, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(6):1049-51.

41. Rane V, Khailin K, Williams J, Francis M, Kotsanas D, Korman TM, Graham M. Underdiagnosis of Chlamydia trachomatis and Chlamydia psittaci revealed by introduction of respiratory multiplex PCR assay with Chlamydiaceae family primers. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018;90(3):163-6.
42. Spoorenberg SM, Bos WJ, van Hannen EJ, Dijkstra F, Heddema ER, van Velzen-Blad H, et al. Chlamydia psittaci: a relevant cause of community-acquired pneumonia in two Dutch hospitals. *Neth J Med*. 2016;74(2):75-81.
43. Opota O, Jatton K, Branley J, Vanrompay D, Erard V, Borel N, et al. Improving the molecular diagnosis of Chlamydia psittaci and Chlamydia abortus infection with a species-specific duplex real-time PCR. *J Med Microbiol*. 2015;64(10):1174-85.
44. Rehn M, Ringberg H, Runehagen A, Herrmann B, Olsen B, Petersson AC, et al. Unusual increase of psittacosis in southern Sweden linked to wild bird exposure, January to April 2013. *Euro Surveill*. 2013;18(19):20478.
45. : Folkhälsomyndigheten; 2024 [Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistik-a-o/sjukdomsstatistik/kikhosta/>].
46. Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, Chua A, Laing RT, Werno AM, et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax*. 2008;63(1):42-8.
47. Self WH, Williams DJ, Zhu Y, Ampofo K, Pavia AT, Chappell JD, et al. Respiratory Viral Detection in Children and Adults: Comparing Asymptomatic Controls and Patients With Community-Acquired Pneumonia. *J Infect Dis*. 2016;213(4):584-91.
48. Dandachi D, Rodriguez-Barradas MC. Viral pneumonia: etiologies and treatment. *J Investig Med*. 2018;66(6):957-65.
49. Bergbrant S, Sundell N, Andersson LM, Lindh M, Gustavsson L, Westin J. Syndromic testing for respiratory pathogens but not National Early Warning Score can be used to identify viral cause in hospitalised adults with lower respiratory tract infections. *Infect Dis (Lond)*. 2024;56(7):554-63.
50. Miyashita N, Fukano H, Yoshida K, Niki Y, Matsushima T. Is it possible to distinguish between atypical pneumonia and bacterial pneumonia?: evaluation of the guidelines for community-acquired pneumonia in Japan. *Respir Med*. 2004;98(10):952-60.
51. Johansson N, Kalin M, Hedlund J. Clinical impact of combined viral and bacterial infection in patients with community-acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis*. 2011;43(8):609-15.
52. Lim YK, Kweon OJ, Kim HR, Kim TH, Lee MK. Impact of bacterial and viral coinfection in community-acquired pneumonia in adults. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019;94(1):50-4.
53. Choi MJ, Song JY, Noh JY, Yoon JG, Lee SN, Heo JY, et al. Disease burden of hospitalized community-acquired pneumonia in South Korea: Analysis based on age and underlying medical conditions. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(44):e8429.
54. Budinger GRS, Misharin AV, Ridge KM, Singer BD, Wunderink RG. Distinctive features of severe SARS-CoV-2 pneumonia. *J Clin Invest*. 2021;131(14).
55. Farr BM, Kaiser DL, Harrison BD, Connolly CK. Prediction of microbial aetiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features. British Thoracic Society Pneumonia Research Subcommittee. *Thorax*. 1989;44(12):1031-5.
56. Fang GD, Fine M, Orloff J, Arisumi D, Yu VL, Kapoor W, et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1990;69(5):307-16.
57. Macfarlane JT, Miller AC, Roderick Smith WH, Morris AH, Rose DH. Comparative radiographic features of community acquired Legionnaires' disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia, and psittacosis. *Thorax*. 1984;39(1):28-33.
58. Bjarnason A, Westin J, Lindh M, Andersson LM, Kristinsson KG, Love A, et al. Incidence, Etiology, and Outcomes of Community-Acquired Pneumonia: A Population-Based Study. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(2):ofy010.
59. Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA*. 1997;278(17):1440-5.
60. Lehtomäki K, Leinonen M, Takala A, Hovi T, Herva E, Koskela M. Etiological diagnosis of pneumonia in military conscripts by combined use of bacterial culture and serological methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1988;7(3):348-54.

61. Holmberg H, Bodin L, Jonsson I, Krook A. Rapid aetiological diagnosis of pneumonia based on routine laboratory features. *Scand J Infect Dis.* 1990;22(5):537-45.
62. Ponka A, Sarna S. Differential diagnosis of viral, mycoplasmal and bacteraemic pneumococcal pneumonias on admission to hospital. *Eur J Respir Dis.* 1983;64(5):360-8.
63. Bohte R, Hermans J, van den Broek PJ. Early recognition of *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996;15(3):201-5.
64. Foy HM, Kenny GE, McMahan R, Mansy AM, Grayston JT. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in an urban area. Five years of surveillance. *JAMA.* 1970;214(9):1666-72.
65. Woodhead MA, Macfarlane JT. Comparative clinical and laboratory features of legionella with pneumococcal and mycoplasma pneumonias. *Br J Dis Chest.* 1987;81(2):133-9.
66. Reittner P, Muller NL, Heyneman L, Johkoh T, Park JS, Lee KS, et al. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: radiographic and high-resolution CT features in 28 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174(1):37-41.
67. Sopena N, Pedro-Botet ML, Sabria M, Garcia-Pares D, Reynaga E, Garcia-Nunez M. Comparative study of community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila* or *Chlamydia pneumoniae*. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(5):330-4.
68. Mulazimoglu L, Yu VL. Can Legionnaires disease be diagnosed by clinical criteria? A critical review. *Chest.* 2001;120(4):1049-53.
69. Foy HM, Kenny GE, McMahan R, Kaiser G, Grayston JT. *Mycoplasma pneumoniae* in the community. *Am J Epidemiol.* 1971;93(1):55-67.
70. Phin N, Parry-Ford F, Harrison T, Stagg HR, Zhang N, Kumar K, et al. Epidemiology and clinical management of Legionnaires' disease. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(10):1011-21.
71. Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik F, Jr. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14(5):601-21.
72. Wu Y, Kang L, Guo Z, Liu J, Liu M, Liang W. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022;5(8):e2228008.
73. Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet.* 2017;390(10095):697-708.
74. Yang CY, Lee CH, Hsieh CC, Ko WC, Lee CC. Etiology of community-onset monomicrobial bacteremic pneumonia and its clinical presentation and outcome: *Klebsiella* and *Pseudomonas* matters. *J Infect Chemother.* 2018;24(1):53-8.
75. Peto L, Nadjm B, Horby P, Ngan TT, van Doorn R, Van Kinh N, Wertheim HF. The bacterial aetiology of adult community-acquired pneumonia in Asia: a systematic review. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2014;108(6):326-37.
76. Hedberg P, Karlsson Valik J, van der Werff S, Tanushi H, Requena Mendez A, Granath F, et al. Clinical phenotypes and outcomes of SARS-CoV-2, influenza, RSV and seven other respiratory viruses: a retrospective study using complete hospital data. *Thorax.* 2022;77(2):154-63.
77. Mitchell BG, Fasugba O, Russo PL. Where is the strength of evidence? A review of infection prevention and control guidelines. *J Hosp Infect.* 2020;105(2):242-51.
78. Musher DM. How contagious are common respiratory tract infections? *N Engl J Med.* 2003;348(13):1256-66.
79. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis.* 2004;4(3):144-54.
80. Leung NHL. Transmissibility and transmission of respiratory viruses. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(8):528-45.
81. Wang CC, Prather KA, Sznitman J, Jimenez JL, Lakdawala SS, Tufekci Z, Marr LC. Airborne transmission of respiratory viruses. *Science.* 2021;373(6558).
82. Bahl P, Doolan C, de Silva C, Chughtai AA, Bourouiba L, MacIntyre CR. Airborne or Droplet Precautions for Health Workers Treating Coronavirus Disease 2019? *J Infect Dis.* 2022;225(9):1561-8.
83. Global technical consultation report on proposed terminology for pathogens that transmit through the air. WHO; 2024.

84. Moriyama M, Hugentobler WJ, Iwasaki A. Seasonality of Respiratory Viral Infections. *Annu Rev Virol.* 2020;7(1):83-101.
85. Mortazavi SE, Inghammar M, Christiansen C, Pesola AK, Stenkilsson M, Paulsson M. A retrospective cohort study of the effect of SARS-CoV-2 point of care rapid RT-PCR at the Emergency Department on targeted admission. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):536.
86. Clark TW, Beard KR, Brendish NJ, Malachira AK, Mills S, Chan C, et al. Clinical impact of a routine, molecular, point-of-care, test-and-treat strategy for influenza in adults admitted to hospital (FluPOC): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(4):419-29.
87. Brendish NJ, Poole S, Naidu VV, Mansbridge CT, Norton NJ, Wheeler H, et al. Clinical impact of molecular point-of-care testing for suspected COVID-19 in hospital (COV-19POC): a prospective, interventional, non-randomised, controlled study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(12):1192-200.
88. Myhrman S, Olausson J, Ringlander J, Gustavsson L, Jakobsson HE, Sansone M, Westin J. Unexpected details regarding nosocomial transmission revealed by whole-genome sequencing of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2022;43(10):1403-7.
89. Asad H, Johnston C, Blyth I, Holborow A, Bone A, Porter L, et al. Health Care Workers and Patients as Trojan Horses: a COVID19 ward outbreak. *Infect Prev Pract.* 2020;2(3):100073.
90. Feikin DR, Moroney JF, Talkington DF, Thacker WL, Code JE, Schwartz LA, et al. An outbreak of acute respiratory disease caused by *Mycoplasma pneumoniae* and adenovirus at a federal service training academy: new implications from an old scenario. *Clin Infect Dis.* 1999;29(6):1545-50.
91. Jacobs E, Ehrhardt I, Dumke R. New insights in the outbreak pattern of *Mycoplasma pneumoniae*. *Int J Med Microbiol.* 2015;305(7):705-8.
92. Hyde TB, Gilbert M, Schwartz SB, Zell ER, Watt JP, Thacker WL, et al. Azithromycin prophylaxis during a hospital outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *J Infect Dis.* 2001;183(6):907-12.
93. Wallensten A, Fredlund H, Runeheggen A. Multiple human-to-human transmission from a severe case of psittacosis, Sweden, January-February 2013. *Euro Surveill.* 2014;19(42).
94. Zhang Z, Zhou H, Cao H, Ji J, Zhang R, Li W, et al. Human-to-human transmission of *Chlamydia psittaci* in China, 2020: an epidemiological and aetiological investigation. *Lancet Microbe.* 2022;3(7):e512-e20.
95. Correia AM, Ferreira JS, Borges V, Nunes A, Gomes B, Capucho R, et al. Probable Person-to-Person Transmission of Legionnaires' Disease. *N Engl J Med.* 2016;374(5):497-8.
96. Rothman E, Olsson O, Christiansen CB, Roost M, Inghammar M, Karlsson U. Influenza A subtype H3N2 is associated with an increased risk of hospital dissemination - an observational study over six influenza seasons. *J Hosp Infect.* 2023;139:134-40.
97. Peltola V, Waris M, Kainulainen L, Kero J, Ruuskanen O. Virus shedding after human rhinovirus infection in children, adults and patients with hypogammaglobulinaemia. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(7):E322-7.
98. Sundell N, Andersson LM, Brittain-Long R, Sundvall PD, Alsio A, Lindh M, et al. PCR Detection of Respiratory Pathogens in Asymptomatic and Symptomatic Adults. *J Clin Microbiol.* 2019;57(1).
99. Naudion P, Lepiller Q, Bouiller K. Risk factors and clinical characteristics of patients with nosocomial influenza A infection. *J Med Virol.* 2020;92(8):1047-52.
100. Mosalli R, Alqarni SA, Khayyat WW, Alsaidi ST, Almatrafi AS, Bawakid AS, Paes B. Respiratory syncytial virus nosocomial outbreak in neonatal intensive care: A review of the incidence, management, and outcomes. *Am J Infect Control.* 2022;50(7):801-8.
101. [Webpage]. Centre For Disease Control; 2023 [Available from: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/projectfirstline/healthcare/respiratory-virus-prevention.html>].
102. : ECDC; 2023 [Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/considerations-infection-prevention-and-control-practices-relation-respiratory>].
103. Tu CC, Chen LK, Lee YS, Ko CF, Chen CM, Yang HH, Lee JJ. An outbreak of human metapneumovirus infection in hospitalized psychiatric adult patients in Taiwan. *Scand J Infect Dis.* 2009;41(5):363-7.
104. Giardina FAM, Piralla A, Ferrari G, Zavaglio F, Cassaniti I, Baldanti F. Molecular Epidemiology of Rhinovirus/Enterovirus and Their Role on Cause Severe and Prolonged Infection in Hospitalized Patients. *Microorganisms.* 2022;10(4).

105. Behandlingsrekommendation: Läkemedelsverket; [Available from: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/sok-behandlingsrekommendationer/behandling-och-profylax-vid-influensa-behandlingsrekommendation>.
106. Lehnert N, Tabatabai J, Prifert C, Wedde M, Puthenparambil J, Weissbrich B, et al. Long-Term Shedding of Influenza Virus, Parainfluenza Virus, Respiratory Syncytial Virus and Nosocomial Epidemiology in Patients with Hematological Disorders. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148258.
107. : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST); 2024 [Public consultation]. Available from: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/2024/S_pneumoniae_benzylpenicillin_public_consultation_20240503.pdf.
108. : Swedish Public Health Agency; [Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistik-a-o/sjukdomsstatistik/>.
109. Swedres-Swarm: SVA; 2023 [Available from: <https://www.sva.se/amnesomraden/antibiotika/overvakning/swedres-swarm/>.
110. Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15 Suppl 3:12-5.
111. Resman F, Ristovski M, Forsgren A, Kaijser B, Kronvall G, Medstrand P, et al. Increase of beta-lactam-resistant invasive *Haemophilus influenzae* in Sweden, 1997 to 2010. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(8):4408-15.
112. Gullby K, Bondeson K. No detection of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* from Swedish patients, 1996-2013. *Infect Ecol Epidemiol*. 2016;6:31374.
113. Brown RJ, Macfarlane-Smith L, Phillips S, Chalker VJ. Detection of macrolide resistant *Mycoplasma pneumoniae* in England, September 2014 to September 2015. *Euro Surveill*. 2015;20(48):30078.
114. Zheng X, Lee S, Selvarangan R, Qin X, Tang YW, Stiles J, et al. Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae*, United States. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(8):1470-2.
115. Rothstein TE, Cunningham SA, Rieke RA, Mainella JM, Mutchler MM, Patel R. Macrolide Resistance in *Mycoplasma pneumoniae*, Midwestern United States, 2014 to 2021. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(4):e0243221.
116. Cao B, Qu JX, Yin YD, Eldere JV. Overview of antimicrobial options for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: focus on macrolide resistance. *Clin Respir J*. 2017;11(4):419-29.
117. Tsuzuki S. Macrolide resistance in *Streptococcus* spp. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(3):243-4.
118. Nilsson AC, Jensen JS, Bjorkman P, Persson K. Development of macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae*-infected Swedish patients treated with macrolides. *Scand J Infect Dis*. 2014;46(4):315-9.
119. Chironna M, Sallustio A, Esposito S, Perulli M, Chinellato I, Di Bari C, et al. Emergence of macrolide-resistant strains during an outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* infections in children. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(4):734-7.
120. Van Heirstraeten L, Leten G, Lammens C, Goossens H, Malhotra-Kumar S. Increase in fluoroquinolone non-susceptibility among clinical *Streptococcus pyogenes* in Belgium during 2007-10. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(11):2602-5.
121. Barkai G, Greenberg D, Givon-Lavi N, Dreifuss E, Vardy D, Dagan R. Community prescribing and resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(6):829-37.
122. Baquero F. Trends in antibiotic resistance of respiratory pathogens: an analysis and commentary on a collaborative surveillance study. *J Antimicrob Chemother*. 1996;38 Suppl A:117-32.
123. Baskaran V, Murray RL, Hunter A, Lim WS, McKeever TM. Effect of tobacco smoking on the risk of developing community acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(7):e0220204.
124. Sheffield JV, Root RK. Smoking and pneumococcal infection. *N Engl J Med*. 2000;342(10):732-4.
125. Rekommendationer för vaccination: Folkhälsomyndigheten; [Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/vaccinationer/rekommendationer-for-vaccination/>.
126. Sbiti-Rohr D, Kutz A, Christ-Crain M, Thomann R, Zimmerli W, Hoess C, et al. The National Early Warning Score (NEWS) for outcome prediction in emergency department patients with community-acquired pneumonia: results from a 6-year prospective cohort study. *BMJ Open*. 2016;6(9):e011021.

127. Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR, Mandal P, Short PM, Choudhury G, et al. Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2010;65(10):878-83.
128. Loke YK, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Value of severity scales in predicting mortality from community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2010;65(10):884-90.
129. Morrow G, Roberts A, Newton J, Rees J, Walkley M, Flavell L. Impact of a community-acquired pneumonia care bundle in North East England from 2014 to 2017-A quality improvement project. *Clin Respir J*. 2021;15(1):74-83.
130. Dwyer R, Hedlund J, Darenberg J, Henriques-Normark B, Naucier P, Runesdotter S, Kalin M. Improvement of CRB-65 as a prognostic scoring system in adult patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia. *Scand J Infect Dis*. 2011;43(6-7):448-55.
131. Dwyer R, Hedlund J, Henriques-Normark B, Kalin M. Improvement of CRB-65 as a prognostic tool in adult patients with community-acquired pneumonia. *BMJ Open Respir Res*. 2014;1(1):e000038.
132. Kolditz M, Ewig S, Klapdor B, Schutte H, Winning J, Rupp J, et al. Community-acquired pneumonia as medical emergency: predictors of early deterioration. *Thorax*. 2015;70(6):551-8.
133. George N, Elie-Turenne MC, Seethala RR, Baslanti TO, Bozorgmehri S, Mark K, et al. External Validation of the qSOFA Score in Emergency Department Patients With Pneumonia. *J Emerg Med*. 2019;57(6):755-64.
134. Gazmuri RJ, de Gomez CA. From a pressure-guided to a perfusion-centered resuscitation strategy in septic shock: Critical literature review and illustrative case. *J Crit Care*. 2020;56:294-304.
135. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2014;40(12):1795-815.
136. Meyhoff TS, Hjortrup PB, Wetterslev J, Sivapalan P, Laake JH, Cronhjort M, et al. Restriction of Intravenous Fluid in ICU Patients with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2022;386(26):2459-70.
137. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181-247.
138. Svenska Infektionsläkarföreningens Vårdprogram [updated 2024. Available from: <https://infektion.net/kunskap-dokument/kunskap/vardprogram/>.
139. Sanz F, Restrepo MI, Fernandez E, Mortensen EM, Aguar MC, Cervera A, et al. Hypoxemia adds to the CURB-65 pneumonia severity score in hospitalized patients with mild pneumonia. *Respir Care*. 2011;56(5):612-8.
140. Eltzschig HK, Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. *N Engl J Med*. 2011;364(7):656-65.
141. Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet*. 2007;369(9572):1553-64.
142. Schjørring OL, Klitgaard TL, Perner A, Wetterslev J, Lange T, Siegemund M, et al. Lower or Higher Oxygenation Targets for Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 2021;384(14):1301-11.
143. Chu DK, Kim LH, Young PJ, Zamiri N, Almenawer SA, Jaeschke R, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018;391(10131):1693-705.
144. Spinelli E, Mauri T, Beitler JR, Pesenti A, Brodie D. Respiratory drive in the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, monitoring, and therapeutic interventions. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):606-18.
145. Gilardi E, Petrucci M, Sabia L, Wolde Sellasie K, Grieco DL, Pennisi MA. High-flow nasal cannula for body rewarming in hypothermia. *Crit Care*. 2020;24(1):122.
146. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2185-96.
147. Oczkowski S, Ergon B, Bos L, Chatwin M, Ferrer M, Gregoretti C, et al. ERS clinical practice guidelines: high-flow nasal cannula in acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2022;59(4).
148. Crimi C, Noto A, Princi P, Esquinas A, Nava S. A European survey of noninvasive ventilation practices. *Eur Respir J*. 2010;36(2):362-9.
149. Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Porta RD, Tolley EA, Umberto Meduri G. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(5 Pt 1):1585-91.

150. Hoellein A, Hecker J, Hoffmann D, Gottle F, Protzer U, Peschel C, Gotze K. Serious outbreak of human metapneumovirus in patients with hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(3):623-7.
151. Brambilla AM, Aliberti S, Prina E, Nicoli F, Del Forno M, Nava S, et al. Helmet CPAP vs. oxygen therapy in severe hypoxemic respiratory failure due to pneumonia. *Intensive Care Med*. 2014;40(7):942-9.
152. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bufi M, De Blasi RA, Vivino G, et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 1998;339(7):429-35.
153. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 2001;344(7):481-7.
154. Vanoni NM, Carugati M, Borsa N, Sotgiu G, Sadari L, Gori A, et al. Management of Acute Respiratory Failure Due to Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review. *Med Sci (Basel)*. 2019;7(1).
155. Al-Rajhi A, Murad A, Li PZ, Shahin J. Outcomes and predictors of failure of non-invasive ventilation in patients with community acquired pneumonia in the ED. *Am J Emerg Med*. 2018;36(3):347-51.
156. Klefthi G, Hill AT. The benefits of non-invasive ventilation for Community-Acquired Pneumonia: A meta-analysis. *QJM*. 2020.
157. Cosentini R, Brambilla AM, Aliberti S, Bignamini A, Nava S, Maffei A, et al. Helmet continuous positive airway pressure vs oxygen therapy to improve oxygenation in community-acquired pneumonia: a randomized, controlled trial. *Chest*. 2010;138(1):114-20.
158. Mendez R, Aldas I, Menendez R. Biomarkers in Community-Acquired Pneumonia (Cardiac and Non-Cardiac). *J Clin Med*. 2020;9(2).
159. Menendez R, Mendez R, Aldas I, Reyes S, Gonzalez-Jimenez P, Espana PP, et al. Community-Acquired Pneumonia Patients at Risk for Early and Long-term Cardiovascular Events Are Identified by Cardiac Biomarkers. *Chest*. 2019;156(6):1080-91.
160. Viasus D, Del Rio-Pertuz G, Simonetti AF, Garcia-Vidal C, Acosta-Reyes J, Garavito A, Carratala J. Biomarkers for predicting short-term mortality in community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2016;72(3):273-82.
161. Del Rio-Pertuz G, Gutierrez JF, Triana AJ, Molinares JL, Robledo-Solano AB, Meza JL, et al. Usefulness of sputum gram stain for etiologic diagnosis in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):403.
162. Menendez R, Martinez R, Reyes S, Mensa J, Filella X, Marcos MA, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2009;64(7):587-91.
163. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *Jama*. 2009;302(10):1059-66.
164. Schuetz P, Litke A, Albrich WC, Mueller B. Blood biomarkers for personalized treatment and patient management decisions in community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26(2):159-67.
165. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem*. 2004;279(47):48487-90.
166. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 2008;121(3):219-25.
167. Bruns AH, Oosterheert JJ, Hak E, Hoepelman AI. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2008;32(3):726-32.
168. Johansson N, Kalin M, Backman-Johansson C, Larsson A, Nilsson K, Hedlund J. Procalcitonin levels in community-acquired pneumonia - correlation with aetiology and severity. *Scand J Infect Dis*. 2014;46(11):787-91.
169. Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. *Infection*. 2000;28(2):68-73.
170. Carbonell R, Urgeles S, Salgado M, Rodriguez A, Reyes LF, Fuentes YV, et al. Negative predictive value of procalcitonin to rule out bacterial respiratory co-infection in critical covid-19 patients. *J Infect*. 2022;85(4):374-81.
171. Pink I, Raupach D, Fuge J, Vonberg RP, Hoepfer MM, Welte T, Rademacher J. C-reactive protein and procalcitonin for antimicrobial stewardship in COVID-19. *Infection*. 2021;49(5):935-43.

172. van Vught LA, Endeman H, Meijvis SC, Zwinderman AH, Scicluna BP, Biesma DH, van der Poll T. The effect of age on the systemic inflammatory response in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(11):1183-8.
173. Le Bel J, Hausfater P, Chenevier-Gobeaux C, Blanc FX, Benjoar M, Ficko C, et al. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and procalcitonin in suspected community-acquired pneumonia adults visiting emergency department and having a systematic thoracic CT scan. *Crit Care.* 2015;19:366.
174. Endeman H, Meijvis SC, Rijkers GT, van Velzen-Blad H, van Moorsel CH, Grutters JC, Biesma DH. Systemic cytokine response in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2011;37(6):1431-8.
175. Bellew S, Grijalva CG, Williams DJ, Anderson EJ, Wunderink RG, Zhu Y, et al. Pneumococcal and Legionella Urinary Antigen Tests in Community-acquired Pneumonia: Prospective Evaluation of Indications for Testing. *Clin Infect Dis.* 2019;68(12):2026-33.
176. Nseir W, Farah R, Mograbi J, Makhoul N. Impact of serum C-reactive protein measurements in the first 2 days on the 30-day mortality in hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *J Crit Care.* 2013;28(3):291-5.
177. Andersen SB, Baunbaek Egelund G, Jensen AV, Petersen PT, Rohde G, Ravn P. Failure of CRP decline within three days of hospitalization is associated with poor prognosis of Community-acquired Pneumonia. *Infect Dis (Lond).* 2017;49(4):251-60.
178. Tamayose M, Fujita J, Parrott G, Miyagi K, Maeshiro T, Hirata T, et al. Correlations between extent of X-ray infiltration and levels of serum C-reactive protein in adult non-severe community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother.* 2015;21(6):456-63.
179. Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana JM, Milhaud G, Moukhtar MS. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS Lett.* 1984;167(1):93-7.
180. Becker KL, Nylen ES, White JC, Muller B, Snider RH, Jr. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(4):1512-25.
181. Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, Ritz R. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med.* 2000;28(4):977-83.
182. Christ-Crain M, Opal SM. Clinical review: the role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *Crit Care.* 2010;14(1):203.
183. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(9):CD007498.
184. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Muller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(1):84-93.
185. Huang DT, Yealy DM, Angus DC, the Pro ACTI. Procalcitonin-Guided Antibiotic Use. *N Engl J Med.* 2018;379(20):1973.
186. Montassier E, Javaudin F, Moustafa F, Nandjou D, Maignan M, Hardouin JB, et al. Guideline-Based Clinical Assessment Versus Procalcitonin-Guided Antibiotic Use in Pneumonia: A Pragmatic Randomized Trial. *Ann Emerg Med.* 2019;74(4):580-91.
187. Nouvenne A, Ticinesi A, Folesani G, Cerundolo N, Prati B, Morelli I, et al. The association of serum procalcitonin and high-sensitivity C-reactive protein with pneumonia in elderly multimorbid patients with respiratory symptoms: retrospective cohort study. *BMC Geriatr.* 2016;16:16.
188. Brown JS. Biomarkers and community-acquired pneumonia. *Thorax.* 2009;64(7):556-8.
189. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, Aliberti S, Antonelli M, Bassetti M, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2023;49(6):615-32.
190. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7).
191. Ljungstrom L, Pernestig AK, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One.* 2017;12(7):e0181704.

192. de Jager CP, Wever PC, Gemen EF, Kusters R, van Gageldonk-Lafeber AB, van der Poll T, Laheij RJ. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia. *PLoS One*. 2012;7(10):e46561.
193. Kuikel S, Pathak N, Poudel S, Thapa S, Bhattarai SL, Chaudhary G, Pandey KR. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcome in patients with community-acquired pneumonia: A systematic review. *Health Sci Rep*. 2022;5(3):e630.
194. Cury VF, Antoniazzi LQ, Oliveira PHK, Borelli WV, Cunha SVD, Frison GC, et al. Developing the Pneumonia-Optimized Ratio for Community-acquired pneumonia: An easy, inexpensive and accurate prognostic biomarker. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248897.
195. Feng DY, Zou XL, Zhou YQ, Wu WB, Yang HL, Zhang TT. Combined Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and CURB-65 Score as an Accurate Predictor of Mortality for Community-Acquired Pneumonia in the Elderly. *Int J Gen Med*. 2021;14:1133-9.
196. Zhou H, Lan T, Guo S. Stratified and prognostic value of admission lactate and severity scores in patients with community-acquired pneumonia in emergency department: A single-center retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(41):e17479.
197. Hernandez G, Pedreros C, Veas E, Bruhn A, Romero C, Rovegno M, et al. Evolution of peripheral vs metabolic perfusion parameters during septic shock resuscitation. A clinical-physiologic study. *J Crit Care*. 2012;27(3):283-8.
198. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):775-87.
199. Gotmaker R, Peake SL, Forbes A, Bellomo R, Investigators* A. Mortality is Greater in Septic Patients With Hyperlactatemia Than With Refractory Hypotension. *Shock*. 2017;48(3):294-300.
200. Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, Scinto JD, Galusha DH, Mockalis JT, et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA*. 1997;278(23):2080-4.
201. Cordero E, Pachon J, Rivero A, Giron-Gonzalez JA, Gomez-Mateos J, Merino MD, et al. Usefulness of sputum culture for diagnosis of bacterial pneumonia in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21(5):362-7.
202. Musher DM, Montoya R, Wanahita A. Diagnostic value of microscopic examination of Gram-stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2004;39(2):165-9.
203. Waagsbo B, Buset EM, Longva JA, Bjerke M, Bakkene B, Ertesvag AS, et al. Diagnostic stewardship aiming at expectorated or induced sputum promotes microbial diagnosis in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):203.
204. Fishman JA, Roth RS, Zanzot E, Enos EJ, Ferraro MJ. Use of induced sputum specimens for microbiologic diagnosis of infections due to organisms other than *Pneumocystis carinii*. *J Clin Microbiol*. 1994;32(1):131-4.
205. Chuard C, Fracheboud D, Regamey C. Effect of sputum induction by hypertonic saline on specimen quality. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2001;39(4):211-4.
206. Saukkoriipi A, Palmu AA, Jokinen J. Culture of all sputum samples irrespective of quality adds value to the diagnosis of pneumococcal community-acquired pneumonia in the elderly. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(7):1249-54.
207. Hedlund J, Ortvist A, Kalin M. Nasopharyngeal culture in the pneumonia diagnosis. *Infection*. 1990;18(5):283-5.
208. Kalin M. Bacteremic pneumococcal pneumonia: value of culture of nasopharyngeal specimens and examination of washed sputum specimens. *Eur J Clin Microbiol*. 1982;1(6):394-6.
209. Stralin K, Tornqvist E, Kaltoft MS, Olcen P, Holmberg H. Etiologic diagnosis of adult bacterial pneumonia by culture and PCR applied to respiratory tract samples. *J Clin Microbiol*. 2006;44(2):643-5.
210. Sinclair A, Xie X, Teltscher M, Dendukuri N. Systematic review and meta-analysis of a urine-based pneumococcal antigen test for diagnosis of community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol*. 2013;51(7):2303-10.

211. Horita N, Miyazawa N, Kojima R, Kimura N, Inoue M, Ishigatsubo Y, Kaneko T. Sensitivity and specificity of the *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test for unconcentrated urine from adult patients with pneumonia: a meta-analysis. *Respirology*. 2013;18(8):1177-83.
212. Roson B, Fernandez-Sabe N, Carratala J, Verdaguer R, Dorca J, Manresa F, Gudiol F. Contribution of a urinary antigen assay (Binax NOW) to the early diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2004;38(2):222-6.
213. Stralin K, Kaltoft MS, Konradsen HB, Olcen P, Holmberg H. Comparison of two urinary antigen tests for establishment of pneumococcal etiology of adult community-acquired pneumonia. *J Clin Microbiol*. 2004;42(8):3620-5.
214. Andreo F, Dominguez J, Ruiz-Manzano J, Prat C, Blanco S, Lores L, et al. Usefulness of pneumococcal antigen detection in pleural fluid samples by immunochromatographic assay for diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(7):682-4.
215. Olofsson E, Ozenci V, Athlin S. Evaluation of the Sofia S. *pneumoniae* FIA for Detection of Pneumococcal Antigen in Patients with Bloodstream Infection. *J Clin Microbiol*. 2019;57(8).
216. Athlin S, Iversen A, Ozenci V. Comparison of the ImmuView and the BinaxNOW antigen tests in detection of *Streptococcus pneumoniae* and *Legionella pneumophila* in urine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(10):1933-8.
217. Stralin K. Usefulness of aetiological tests for guiding antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;31(1):3-11.
218. Murdoch DR, Laing RT, Cook JM. The NOW S. *pneumoniae* urinary antigen test positivity rate 6 weeks after pneumonia onset and among patients with COPD. *Clin Infect Dis*. 2003;37(1):153-4.
219. Marcos MA, Jimenez de Anta MT, de la Bellacasa JP, Gonzalez J, Martinez E, Garcia E, et al. Rapid urinary antigen test for diagnosis of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults. *Eur Respir J*. 2003;21(2):209-14.
220. Andreo F, Prat C, Ruiz-Manzano J, Lores L, Blanco S, Cuesta MA, et al. Persistence of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen excretion after pneumococcal pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(2):197-201.
221. Athlin S, Magnuson A, Spindler C, Hedlund J, Stralin K, Naucner P. Pneumococcal urinary antigen testing for antimicrobial guidance in community-acquired pneumonia-A register-based cohort study. *J Infect*. 2022;85(2):167-73.
222. Harris AM, Bramley AM, Jain S, Arnold SR, Ampofo K, Self WH, et al. Influence of Antibiotics on the Detection of Bacteria by Culture-Based and Culture-Independent Diagnostic Tests in Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(1):ofx014.
223. Chen M, Zhou M, Xiao W, Ai B, Liu X, Li Y. The urinary antigen tests have high sensitivity in diagnosis of *Pneumococcus* caused community-acquired pneumonia posterior to antimicrobial therapy. *Cell Biochem Biophys*. 2014;70(2):1029-34.
224. Como J, Moffa MA, Bhanot N, Min Z, Cole KS, Kuzyck J, Walsh TL. Potential false-positive urine *Legionella* enzyme immunoassay test results. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(7):1377-82.
225. Shimada T, Noguchi Y, Jackson JL, Miyashita J, Hayashino Y, Kamiya T, et al. Systematic review and metaanalysis: urinary antigen tests for Legionellosis. *Chest*. 2009;136(6):1576-85.
226. Blazquez RM, Espinosa FJ, Martinez-Toldos CM, Alemany L, Garcia-Orenes MC, Segovia M. Sensitivity of urinary antigen test in relation to clinical severity in a large outbreak of *Legionella pneumonia* in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(7):488-91.
227. Cunha BA, Burillo A, Bouza E. Legionnaires' disease. *Lancet*. 2016;387(10016):376-85.
228. Wittermans E, Vestjens SMT, Bos WJW, Grutters JC, van de Garde EMW, Vlamincxx BJM. The extent of microbiological testing is associated with alteration of antibiotic therapy in adults with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(7):1359-66.
229. Markussen DL, Serigstad S, Ritz C, Knoop ST, Ebbesen MH, Faurholt-Jepsen D, et al. Diagnostic Stewardship in Community-Acquired Pneumonia With Syndromic Molecular Testing: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2024;7(3):e240830.
230. Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(4):697-728, table of contents.

231. Daxboeck F, Krause R, Wenisch C. Laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2003;9(4):263-73.
232. Nilsson AC, Bjorkman P, Persson K. Polymerase chain reaction is superior to serology for the diagnosis of acute *Mycoplasma pneumoniae* infection and reveals a high rate of persistent infection. *BMC Microbiol.* 2008;8:93.
233. Dowell SF, Peeling RW, Boman J, Carlone GM, Fields BS, Guarner J, et al. Standardizing *Chlamydia pneumoniae* assays: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention (USA) and the Laboratory Centre for Disease Control (Canada). *Clin Infect Dis.* 2001;33(4):492-503.
234. Murdoch DR. Nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2003;36(9):1162-70.
235. Avni T, Bieber A, Green H, Steinmetz T, Leibovici L, Paul M. Diagnostic Accuracy of PCR Alone and Compared to Urinary Antigen Testing for Detection of *Legionella* spp.: a Systematic Review. *J Clin Microbiol.* 2016;54(2):401-11.
236. Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP, Mark H, Conway Morris A, Laurenson IF, et al. Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2016;62(7):817-23.
237. Abdeldaim GM, Stralin K, Olcen P, Blomberg J, Molling P, Herrmann B. Quantitative *fucK* gene polymerase chain reaction on sputum and nasopharyngeal secretions to detect *Haemophilus influenzae* pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;76(2):141-6.
238. Stralin K, Herrmann B, Abdeldaim G, Olcen P, Holmberg H, Molling P. Comparison of sputum and nasopharyngeal aspirate samples and of the PCR gene targets *lytA* and *Spn9802* for quantitative PCR for rapid detection of pneumococcal pneumonia. *J Clin Microbiol.* 2014;52(1):83-9.
239. Johansson N, Kalin M, Giske CG, Hedlund J. Quantitative detection of *Streptococcus pneumoniae* from sputum samples with real-time quantitative polymerase chain reaction for etiologic diagnosis of community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008;60(3):255-61.
240. Lof E, Chereau F, Jureen P, Andersson S, Rizzardi K, Edquist P, et al. An outbreak investigation of *Legionella* non-pneumophila Legionnaires' disease in Sweden, April to August 2018: Gardening and use of commercial bagged soil associated with infections. *Euro Surveill.* 2021;26(7).
241. Evans SE, Jennerich AL, Azar MM, Cao B, Crothers K, Dickson RP, et al. Nucleic Acid-based Testing for Noninfluenza Viral Pathogens in Adults with Suspected Community-acquired Pneumonia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(9):1070-87.
242. Nilsson AC, Brytting M, Serifler F, Bjorkman P, Persson K, Widell A. Longitudinal clearance of seasonal influenza A viral RNA measured by real-time polymerase chain reaction in patients identified at a hospital emergency department. *Scand J Infect Dis.* 2010;42(9):679-86.
243. Rabaan AA, Tirupathi R, Sule AA, Aldali J, Mutair AA, Alhumaid S, et al. Viral Dynamics and Real-Time RT-PCR Ct Values Correlation with Disease Severity in COVID-19. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(6).
244. Meduri GU, Baselski V. The role of bronchoalveolar lavage in diagnosing nonopportunistic bacterial pneumonia. *Chest.* 1991;100(1):179-90.
245. Pereira Gomes JC, Pedreira WL, Jr., Araujo EM, Soriano FG, Negri EM, Antonangelo L, Tadeu Velasco I. Impact of BAL in the management of pneumonia with treatment failure: positivity of BAL culture under antibiotic therapy. *Chest.* 2000;118(6):1739-46.
246. Ison MG, Lee N. Influenza 2010-2011: lessons from the 2009 pandemic. *Cleve Clin J Med.* 2010;77(11):812-20.
247. Murphy K. SARS CoV-2 Detection From Upper and Lower Respiratory Tract Specimens: Diagnostic and Infection Control Implications. *Chest.* 2020;158(5):1804-5.
248. Patterson HS, Sponaugle DN. Is infiltrate a useful term in the interpretation of chest radiographs? Physician survey results. *Radiology.* 2005;235(1):5-8.
249. Bankier AA, MacMahon H, Colby T, Gevenois PA, Goo JM, Leung ANC, et al. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology.* 2024;310(2):e232558.
250. Herold CJ, Sailer JG. Community-acquired and nosocomial pneumonia. *Eur Radiol.* 2004;14 Suppl 3(3):E2-20.

251. Mittl RL, Jr., Schwab RJ, Duchin JS, Goin JE, Albeida SM, Miller WT. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):630-5.
252. Muller NL. Imaging in pulmonary infections: Lippincott, Williams & Williams; 2007.
253. Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, George RB. Parapneumonic effusions. *Am J Med*. 1980;69(4):507-12.
254. Hansell DM. Imaging of Diseases of the Chest. 5 ed: Elsevier Health Sciences; 2009.
255. Taryle DA, Potts DE, Sahn SA. The incidence and clinical correlates of parapneumonic effusions in pneumococcal pneumonia. *Chest*. 1978;74(2):170-3.
256. Pocheptnia S, Grabczak EM, Johnson E, Eyuboglu FO, Akkerman O, Prosch H. Imaging in pulmonary infections of immunocompetent adult patients. *Breathe (Sheff)*. 2024;20(1):230186.
257. Claessens YE, Debray MP, Tubach F, Brun AL, Rammaert B, Hausfater P, et al. Early Chest Computed Tomography Scan to Assist Diagnosis and Guide Treatment Decision for Suspected Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(8):974-82.
258. Albaum MN, Hill LC, Murphy M, Li YH, Fuhrman CR, Britton CA, et al. Interobserver reliability of the chest radiograph in community-acquired pneumonia. PORT Investigators. *Chest*. 1996;110(2):343-50.
259. Hopstaken RM, Witbraad T, van Engelshoven JM, Dinant GJ. Inter-observer variation in the interpretation of chest radiographs for pneumonia in community-acquired lower respiratory tract infections. *Clin Radiol*. 2004;59(8):743-52.
260. Hayden GE, Wrenn KW. Chest radiograph vs. computed tomography scan in the evaluation for pneumonia. *J Emerg Med*. 2009;36(3):266-70.
261. Self WH, Courtney DM, McNaughton CD, Wunderink RG, Kline JA. High discordance of chest x-ray and computed tomography for detection of pulmonary opacities in ED patients: implications for diagnosing pneumonia. *Am J Emerg Med*. 2013;31(2):401-5.
262. Franquet T. Imaging of pneumonia: trends and algorithms. *Eur Respir J*. 2001;18(1):196-208.
263. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2277-84.
264. Heussel CP, Kauczor HU, Ullmann AJ. Pneumonia in neutropenic patients. *Eur Radiol*. 2004;14(2):256-71.
265. Llamas-Alvarez AM, Tenza-Lozano EM, Latour-Perez J. Accuracy of Lung Ultrasonography in the Diagnosis of Pneumonia in Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2017;151(2):374-82.
266. Orso D, Guglielmo N, Copetti R. Lung ultrasound in diagnosing pneumonia in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Emerg Med*. 2018;25(5):312-21.
267. Strom JJ, Haugen PS, Hansen MP, Graumann O, Jensen MBB, Aakjaer Andersen C. Accuracy of lung ultrasonography in the hands of non-imaging specialists to diagnose and assess the severity of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review. *BMJ Open*. 2020;10(6):e036067.
268. Bourcier JE, Paquet J, Seinger M, Gallard E, Redonnet JP, Cheddadi F, et al. Performance comparison of lung ultrasound and chest x-ray for the diagnosis of pneumonia in the ED. *Am J Emerg Med*. 2014;32(2):115-8.
269. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS, Sankey SS, Weissfeld LA, Kapoor WN. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA*. 1996;275(2):134-41.
270. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45-e67.
271. Nie W, Li B, Xiu Q. beta-Lactam/macrolide dual therapy versus beta-lactam monotherapy for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(6):1441-6.
272. Hedlund J, Ortvist A, Ahlqvist T, Augustinsson A, Beckman H, Blanck C, et al. Management of patients with community-acquired pneumonia treated in hospital in Sweden. *Scand J Infect Dis*. 2002;34(12):887-92.
273. Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden LJ, Thijsen SF, Hoepelman AI, Kluytmans JA, et al. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1312-23.

274. Garin N, Genne D, Carballo S, Chuard C, Eich G, Hugli O, et al. beta-Lactam monotherapy vs beta-lactam-macrolide combination treatment in moderately severe community-acquired pneumonia: a randomized noninferiority trial. *JAMA Intern Med.* 2014;174(12):1894-901.
275. Giamarellos-Bourboulis EJ, Siampanos A, Bolanou A, Doulou S, Kakavoulis N, Tsiakos K, et al. Clarithromycin for early anti-inflammatory responses in community-acquired pneumonia in Greece (ACCESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2024;12(4):294-304.
276. Naucier P, Stralin K. Routine atypical antibiotic coverage is not necessary in hospitalised patients with non-severe community-acquired pneumonia. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;48(2):224-5.
277. Rhedin S, Galanis I, Granath F, Ternhag A, Hedlund J, Spindler C, Naucier P. Narrow-spectrum ss-lactam monotherapy in hospital treatment of community-acquired pneumonia: a register-based cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(4):247-52.
278. Chan R, Hemeryck L, O'Regan M, Clancy L, Feely J. Oral versus intravenous antibiotics for community acquired lower respiratory tract infection in a general hospital: open, randomised controlled trial. *BMJ.* 1995;310(6991):1360-2.
279. MacGregor RR, Graziani AL. Oral administration of antibiotics: a rational alternative to the parenteral route. *Clin Infect Dis.* 1997;24(3):457-67.
280. Castro-Guardiola A, Viejo-Rodriguez AL, Soler-Simon S, Armengou-Arxe A, Bisbe-Company V, Penarroja-Matutano G, et al. Efficacy and safety of oral and early-switch therapy for community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am J Med.* 2001;111(5):367-74.
281. Nordbring F. Current practice in penicillin dosing. *J Antimicrob Chemother.* 1981;8 Suppl C:1-6.
282. Ortqvist A. Antibiotic treatment of community-acquired pneumonia in clinical practice: a European perspective. *J Antimicrob Chemother.* 1995;35(1):205-12.
283. Fredlund H, Bodin L, Back E, Holmberg H, Krook A, Rydman H. Antibiotic therapy in pneumonia: a comparative study of parenteral and oral administration of penicillin. *Scand J Infect Dis.* 1987;19(4):459-66.
284. Lidman C, Burman LG, Lagergren A, Ortqvist A. Limited value of routine microbiological diagnostics in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis.* 2002;34(12):873-9.
285. Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U, Molstad S, Goettsch W, Veldhuijzen IK, et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(3):278-82.
286. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, Group EP. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet.* 2005;365(9459):579-87.
287. Backhaus E, Berg S, Trollfors B, Andersson R, Persson E, Claesson BE, et al. Antimicrobial susceptibility of invasive pneumococcal isolates from a region in south-west Sweden 1998-2001. *Scand J Infect Dis.* 2007;39(1):19-27.
288. Olsson-Liljequist B, Forsgren A. Antimicrobial susceptibility testing in Sweden. I. The work of the Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA and SRGA-M). *Scand J Infect Dis Suppl.* 1997;105:5-7.
289. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J.* 2005;26(6):1138-80.
290. de Velde F, de Winter BC, Koch BC, van Gelder T, Mouton JW, consortium C-N. Non-linear absorption pharmacokinetics of amoxicillin: consequences for dosing regimens and clinical breakpoints. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(10):2909-17.
291. Choi SH, Cesar A, Snow TAC, Saleem N, Arulkumaran N, Singer M. Efficacy of Doxycycline for Mild-to-Moderate Community-Acquired Pneumonia in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Infect Dis.* 2023;76(4):683-91.
292. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(4):440-4.
293. Waterer GW. Monotherapy versus combination antimicrobial therapy for pneumococcal pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2005;18(2):157-63.
294. Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, et al. Insufficient beta-lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2010;14(4):R126.
295. Waterer GW. Are macrolides now obligatory in severe community-acquired pneumonia? *Intensive Care Med.* 2010;36(4):562-4.

296. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, Putensen C, Annane D, Garnacho-Montero J, et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2010;36(4):612-20.
297. Tessmer A, Welte T, Martus P, Schnoor M, Marre R, Suttorp N. Impact of intravenous beta-lactam/macrolide versus beta-lactam monotherapy on mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63(5):1025-33.
298. Rodriguez A, Mendia A, Sirvent JM, Barcenilla F, de la Torre-Prados MV, Sole-Violan J, et al. Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. *Crit Care Med.* 2007;35(6):1493-8.
299. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med.* 2001;161(15):1837-42.
300. Dwyer R, Ortqvist A, Aufwerber E, Henriques Normark B, Marrie TJ, Mufson MA, et al. Addition of a macrolide to a ss-lactam in bacteremic pneumococcal pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25(8):518-21.
301. Daniel P, Rodrigo C, McKeever TM, Woodhead M, Welham S, Lim WS, British Thoracic S. Time to first antibiotic and mortality in adults hospitalised with community-acquired pneumonia: a matched-propensity analysis. *Thorax.* 2016;71(6):568-70.
302. Quattromani E, Powell ES, Khare RK, Cheema N, Sauser K, Periyannayagam U, et al. Hospital-reported data on the pneumonia quality measure "Time to First Antibiotic Dose" are not associated with inpatient mortality: results of a nationwide cross-sectional analysis. *Acad Emerg Med.* 2011;18(5):496-503.
303. Naucier P, Huttner A, van Werkhoven CH, Singer M, Tattavin P, Einav S, Tangden T. Impact of time to antibiotic therapy on clinical outcome in patients with bacterial infections in the emergency department: implications for antimicrobial stewardship. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(2):175-81.
304. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 2004;164(6):637-44.
305. Nathwani D. Sequential switch therapy for lower respiratory tract infections: a European perspective. *Chest.* 1998;113(3 Suppl):211S-8S.
306. Halm EA, Fine MJ, Kapoor WN, Singer DE, Marrie TJ, Siu AL. Instability on hospital discharge and the risk of adverse outcomes in patients with pneumonia. *Arch Intern Med.* 2002;162(11):1278-84.
307. Rhew DC, Tu GS, Ofman J, Henning JM, Richards MS, Weingarten SR. Early switch and early discharge strategies in patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2001;161(5):722-7.
308. Cunha BA. Oral or intravenous-to-oral antibiotic switch therapy for treating patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med.* 2001;111(5):412-3.
309. Carratala J, Garcia-Vidal C, Ortega L, Fernandez-Sabe N, Clemente M, Albero G, et al. Effect of a 3-step critical pathway to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay in community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2012;172(12):922-8.
310. Yamana H, Matsui H, Tagami T, Hirashima J, Fushimi K, Yasunaga H. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial therapy in community-acquired pneumonia. *J Infect.* 2016;73(4):314-25.
311. Viasus D, Simonetti AF, Garcia-Vidal C, Niubo J, Dorca J, Carratala J. Impact of antibiotic de-escalation on clinical outcomes in community-acquired pneumococcal pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(2):547-53.
312. Edelstein PH. Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires disease: time for a change. *Ann Intern Med.* 1998;129(4):328-30.
313. Mykietiuk A, Carratala J, Fernandez-Sabe N, Dorca J, Verdager R, Manresa F, Gudiol F. Clinical outcomes for hospitalized patients with Legionella pneumonia in the antigenuria era: the influence of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis.* 2005;40(6):794-9.
314. Blazquez Garrido RM, Espinosa Parra FJ, Alemany Frances L, Ramos Guevara RM, Sanchez-Nieto JM, Segovia Hernandez M, et al. Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires disease: levofloxacin versus macrolides. *Clin Infect Dis.* 2005;40(6):800-6.
315. Plouffe JF, Breiman RF, Fields BS, Herbert M, Inverso J, Knirsch C, et al. Azithromycin in the treatment of Legionella pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis.* 2003;37(11):1475-80.

316. Gershengorn HB, Keene A, Dzierba AL, Wunsch H. The association of antibiotic treatment regimen and hospital mortality in patients hospitalized with *Legionella* pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2015;60(11):e66-79.
317. Jasper AS, Musuuza JS, Tischendorf JS, Stevens VW, Gamage SD, Osman F, Safdar N. Are Fluoroquinolones or Macrolides Better for Treating *Legionella* Pneumonia? A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2021;72(11):1979-89.
318. Siegel RE, Alicea M, Lee A, Blaiklock R. Comparison of 7 versus 10 days of antibiotic therapy for hospitalized patients with uncomplicated community-acquired pneumonia: a prospective, randomized, double-blind study. *Am J Ther*. 1999;6(4):217-22.
319. Lan SH, Lai CC, Chang SP, Lu LC, Hung SH, Lin WT. Five-day antibiotic treatment for community-acquired bacterial pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;23:94-9.
320. Tansarli GS, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Short-Course Antibiotic Treatments for Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(9).
321. Uranga A, Espana PP, Bilbao A, Quintana JM, Arriaga I, Intxausti M, et al. Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176(9):1257-65.
322. Israelsen SB, Fally M, Tarp B, Kolte L, Ravn P, Benfield T. Short-course antibiotic therapy for hospitalized patients with early clinical response in community-acquired pneumonia: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(1):54-60.
323. Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, Smith LG, Tennenberg AM, Khashab MM, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis*. 2003;37(6):752-60.
324. Dunbar LM, Khashab MM, Kahn JB, Zadeikis N, Xiang JX, Tennenberg AM. Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(4):555-63.
325. Beeckman DS, Vanrompay DC. Zoonotic *Chlamydia psittaci* infections from a clinical perspective. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(1):11-7.
326. Corey GR. *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: definitions and treatment. *Clin Infect Dis*. 2009;48 Suppl 4:S254-9.
327. Kouijzer IJE, Fowler VG, Jr., Ten Oever J. Redefining *Staphylococcus aureus* bacteremia: A structured approach guiding diagnostic and therapeutic management. *J Infect*. 2023;86(1):9-13.
328. Webb BJ, Subramanian A, Lopansri B, Goodman B, Jones PB, Ferraro J, et al. Antibiotic Exposure and Risk for Hospital-Associated *Clostridioides difficile* Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(4).
329. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Muniaín MA, Perea EJ, Perez-Cano R, et al. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* as a cause of nosocomial infection or colonization: implications for control. *Clin Infect Dis*. 2006;42(1):37-45.
330. Ena J, Arjona F, Martinez-Peinado C, Lopez-Perezagua Mdel M, Amador C. Epidemiology of urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Urology*. 2006;68(6):1169-74.
331. Urbanek K, Kolar M, Loveckova Y, Strojil J, Santava L. Influence of third-generation cephalosporin utilization on the occurrence of ESBL-positive *Klebsiella pneumoniae* strains. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32(4):403-8.
332. Paterson DL. "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;38 Suppl 4:S341-5.
333. Isendahl J, Giske CG, Tegmark Wisell K, Ternhag A, Naucleer P. Risk factors for community-onset bloodstream infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: national population-based case-control study. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(11):1408-14.
334. MacKenzie FM, Bruce J, Struelens MJ, Goossens H, Mollison J, Gould IM, Group AS. Antimicrobial drug use and infection control practices associated with the prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in European hospitals. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13(3):269-76.
335. Lee SS, Kim HS, Kang HJ, Kim JK, Chung DR. Rapid spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a new hospital in the broad-spectrum antibiotic era. *J Infect*. 2007;55(4):358-62.

336. LeBlanc L, Pepin J, Toulouse K, Ouellette MF, Coulombe MA, Corriveau MP, Alary ME. Fluoroquinolones and risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Canada. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(9):1398-405.
337. Deshpande A, Klompas M, Yu PC, Imrey PB, Pallotta AM, Higgins T, et al. Influenza Testing and Treatment Among Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *Chest*. 2022;162(3):543-55.
338. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med*. 2003;163(14):1667-72.
339. McGeer A, Green KA, Plevneshi A, Shigayeva A, Siddiqi N, Raboud J, et al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis*. 2007;45(12):1568-75.
340. Ruf BR, Szucs T. Reducing the burden of influenza-associated complications with antiviral therapy. *Infection*. 2009;37(3):186-96.
341. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, Lee N, de Jong MD, Hurt AC, et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *N Engl J Med*. 2018;379(10):913-23.
342. Watanabe A, Ishida T, Hirotsu N, Kawaguchi K, Ishibashi T, Shishido T, et al. Baloxavir marboxil in Japanese patients with seasonal influenza: Dose response and virus type/subtype outcomes from a randomized phase 2 study. *Antiviral Res*. 2019;163:75-81.
343. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2015;385(9979):1729-37.
344. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(4):CD008965.
345. Louie JK, Yang S, Acosta M, Yen C, Samuel MC, Schechter R, et al. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09. *Clin Infect Dis*. 2012;55(9):1198-204.
346. Lee N, Ison MG. Diagnosis, management and outcomes of adults hospitalized with influenza. *Antivir Ther*. 2012;17(1 Pt B):143-57.
347. Doll MK, Winters N, Boikos C, Kraicer-Melamed H, Gore G, Quach C. Safety and effectiveness of neuraminidase inhibitors for influenza treatment, prophylaxis, and outbreak control: a systematic review of systematic reviews and/or meta-analyses. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(11):2990-3007.
348. Gao Y, Guyatt G, Uyeki TM, Liu M, Chen Y, Zhao Y, et al. Antivirals for treatment of severe influenza: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2024;404(10454):753-63.
349. Lee N, Hui DS, Zuo Z, Ngai KL, Lui GC, Wo SK, et al. A prospective intervention study on higher-dose oseltamivir treatment in adults hospitalized with influenza A and B infections. *Clin Infect Dis*. 2013;57(11):1511-9.
350. Noel ZR, Bastin ML, Montgomery AA, Flannery AH. Comparison of High-Dose Versus Standard Dose Oseltamivir in Critically Ill Patients With Influenza. *Journal of intensive care medicine*. 2016.
351. Kiatboonsri S, Kiatboonsri C, Theerawit P. Fatal respiratory events caused by zanamivir nebulization. *Clin Infect Dis*. 2010;50(4):620.
352. Ison MG, Portsmouth S, Yoshida Y, Shishido T, Mitchener M, Tsuchiya K, et al. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(10):1204-14.
353. Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, Maeda T, Kanazawa H, Kawashima T, et al. A comparison of the effectiveness of zanamivir and oseltamivir for the treatment of influenza A and B. *J Infect*. 2008;56(1):51-7.
354. Brink M, Claesson J, Cronqvist J, Golster M, Kawati R, Martling CR, Pauksens K. Synpunkter på intensivvård av patienter med nya influensan A(H1N1). SFAI:s fokusgrupp för influensapandemi. Svensk förening för Anestesi och Intensivvård 2009.
355. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58(38):1071-4.
356. Zhao Y, Gao Y, Guyatt G, Uyeki TM, Liu P, Liu M, et al. Antivirals for post-exposure prophylaxis of influenza: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2024;404(10454):764-72.
357. Blum CA, Nigro N, Briel M, Schuetz P, Ullmer E, Suter-Widmer I, et al. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9977):1511-8.
358. Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(7):677-86.

359. Tagami T, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Yasunaga H. Low-dose corticosteroid use and mortality in severe community-acquired pneumonia patients. *Eur Respir J*. 2015;45(2):463-72.
360. Meduri GU, Shih MC, Bridges L, Martin TJ, El-Solh A, Seam N, et al. Low-dose methylprednisolone treatment in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2022;48(8):1009-23.
361. Dequin PF, Meziani F, Quenot JP, Kamel T, Ricard JD, Badie J, et al. Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med*. 2023;388(21):1931-41.
362. Waterer G, Metersky ML. Corticosteroids for Community-Acquired Pneumonia: Overstated Benefits and Understated Risks. *Chest*. 2019;156(6):1049-53.
363. Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P, Briel M, Evaniew N, Prasad M, et al. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(7):519-28.
364. Wan YD, Sun TW, Liu ZQ, Zhang SG, Wang LX, Kan QC. Efficacy and Safety of Corticosteroids for Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2016;149(1):209-19.
365. Gorman SK, Slavik RS, Marin J. Corticosteroid treatment of severe community-acquired pneumonia. *Ann Pharmacother*. 2007;41(7):1233-7.
366. Salluh JJ, Poveda P, Soares M, Castro-Faria-Neto HC, Bozza FA, Bozza PT. The role of corticosteroids in severe community-acquired pneumonia: a systematic review. *Crit Care*. 2008;12(3):R76.
367. Briel M, Spoorenberg SMC, Snijders D, Torres A, Fernandez-Serrano S, Meduri GU, et al. Corticosteroids in Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: Systematic Review and Individual Patient Data Metaanalysis. *Clin Infect Dis*. 2018;66(3):346-54.
368. Stern A, Skalsky K, Avni T, Carrara E, Leibovici L, Paul M. Corticosteroids for pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD007720.
369. Chen Y, Li K, Pu H, Wu T. Corticosteroids for pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(3):CD007720.
370. Heming N, Renault A, Kuperminc E, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for community acquired pneumonia-related septic shock: a subgroup analysis of the APROCCHSS phase 3 randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2024;12(5):366-74.
371. Tashiro M, Fushimi K, Kawano K, Takazono T, Saijo T, Yamamoto K, et al. Adjunctive corticosteroid therapy for inpatients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):219.
372. Briel M, Bucher HC, Boscacci R, Furrer H. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV-infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(3):CD006150.
373. Lansbury LE, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Shen Lim W. Corticosteroids as Adjunctive Therapy in the Treatment of Influenza: An Updated Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *Crit Care Med*. 2020;48(2):e98-e106.
374. Viasus D, Garcia-Vidal C, Simonetti AF, Dorca J, Llopis F, Mestre M, et al. The effect of simvastatin on inflammatory cytokines in community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMJ Open*. 2015;5(1):e006251.
375. Sapely E, Patel JM, Greenwood H, Walton GM, Grudzinska F, Parekh D, et al. Simvastatin Improves Neutrophil Function and Clinical Outcomes in Pneumonia. A Pilot Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(10):1282-93.
376. Ghayda RA, Han CH, Lee KH, Kim JS, Kim SE, Hong SH, et al. The effect of statins on mortality among patients with infection: umbrella review of meta-analyses. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(6):2685-95.
377. Novack V, MacFadyen J, Malhotra A, Almog Y, Glynn RJ, Ridker PM. The effect of rosuvastatin on incident pneumonia: results from the JUPITER trial. *CMAJ*. 2012;184(7):E367-72.
378. Akram AR, Chalmers JD, Taylor JK, Rutherford J, Singanayagam A, Hill AT. An evaluation of clinical stability criteria to predict hospital course in community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(12):1174-80.
379. Heffner JE, McDonald J, Barbieri C, Klein J. Management of parapneumonic effusions. An analysis of physician practice patterns. *Arch Surg*. 1995;130(4):433-8.
380. Davies HE, Davies RJ, Davies CW, Group BTSPDG. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. 2010;65 Suppl 2:ii41-53.

381. Diacon AH, Brutsche MH, Soler M. Accuracy of pleural puncture sites: a prospective comparison of clinical examination with ultrasound. *Chest*. 2003;123(2):436-41.
382. Johansson N, Andersson Ydsten K, Backman-Johansson C, Vondracek M, Hedlund J. Measurement of lactate in pleural fluid rapidly identify infection and guide therapy. *Infect Dis (Lond)*. 2023;55(6):396-404.
383. Fysh ET, Smith NA, Lee YC. Optimal chest drain size: the rise of the small-bore pleural catheter. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31(6):760-8.
384. Hallifax RJ, Talwar A, Wrightson JM, Edey A, Gleeson FV. State-of-the-art: Radiological investigation of pleural disease. *Respir Med*. 2017;124:88-99.
385. Rahman NM, Maskell NA, West A, Teoh R, Arnold A, Mackinlay C, et al. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. *N Engl J Med*. 2011;365(6):518-26.
386. Klein JS, Schultz S, Heffner JE. Interventional radiology of the chest: image-guided percutaneous drainage of pleural effusions, lung abscess, and pneumothorax. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;164(3):581-8.
387. Piccolo F, Pitman N, Bhatnagar R, Popowicz N, Smith NA, Brockway B, et al. Intrapleural tissue plasminogen activator and deoxyribonuclease for pleural infection. An effective and safe alternative to surgery. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(9):1419-25.
388. Jiang C, Xie M, Cervellione K, Thurm C. Clinical efficacy and bleeding outcomes of tissue plasminogen activator and dornase alfa in pleural space infection with once daily concurrent administration: a retrospective cohort study. *BMC Res Notes*. 2020;13(1):368.
389. Mehta HJ, Biswas A, Penley AM, Cope J, Barnes M, Jantz MA. Management of Intrapleural Sepsis with Once Daily Use of Tissue Plasminogen Activator and Deoxyribonuclease. *Respiration*. 2016;91(2):101-6.
390. Cheong XK, Ban AY, Ng BH, Nik Abeed NN, Nik Ismail NA, Nik Fuad NF, et al. Modified regimen intrapleural alteplase with pulmozyme in pleural infection management: a tertiary teaching hospital experience. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):199.
391. Pothula V, Krellenstein DJ. Early aggressive surgical management of parapneumonic empyemas. *Chest*. 1994;105(3):832-6.
392. Maskell NA, Batt S, Hedley EL, Davies CW, Gillespie SH, Davies RJ. The bacteriology of pleural infection by genetic and standard methods and its mortality significance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(7):817-23.
393. Fitzgerald DB, Waterer GW, Budgeon C, Shrestha R, Fysh ET, Muruganandan S, et al. Steroid Therapy and Outcome of Parapneumonic Pleural Effusions (STOPPE): A Pilot Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):1093-101.
394. Kanellakis NI, Wrightson JM, Gerry S, Ilott N, Corcoran JP, Bedawi EO, et al. The bacteriology of pleural infection (TORPIDS): an exploratory metagenomics analysis through next generation sequencing. *Lancet Microbe*. 2022;3(4):e294-e302.
395. Maskell N, Nunn A, Davies RJ. Intrapleural streptokinase for pleural infection. *BMJ*. 2006;332(7540):552.
396. Johansson N, Vondracek M, Backman-Johansson C, Skold MC, Andersson-Ydsten K, Hedlund J. The bacteriology in adult patients with pneumonia and parapneumonic effusions: increased yield with DNA sequencing method. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(2):297-304.
397. Hjertman J, Blackberg J, Ljungquist O. 16S rRNA is a valuable tool in finding bacterial aetiology of community-acquired pleural empyema-a population-based observational study in South Sweden. *Infect Dis (Lond)*. 2022;54(3):163-9.
398. Meyer CN, Rosenlund S, Nielsen J, Friis-Moller A. Bacteriological aetiology and antimicrobial treatment of pleural empyema. *Scand J Infect Dis*. 2011;43(3):165-9.
399. Desai H, Agrawal A. Pulmonary emergencies: pneumonia, acute respiratory distress syndrome, lung abscess, and empyema. *Med Clin North Am*. 2012;96(6):1127-48.
400. Seo H, Cha SI, Shin KM, Lim J, Yoo SS, Lee J, et al. Focal necrotizing pneumonia is a distinct entity from lung abscess. *Respirology*. 2013;18(7):1095-100.
401. Yazbeck MF, Dahdel M, Kalra A, Browne AS, Pratter MR. Lung abscess: update on microbiology and management. *Am J Ther*. 2014;21(3):217-21.
402. Schattner A, Dubin I, Gelber M. Double jeopardy - concurrent lung abscess and pleural empyema. *QJM*. 2016;109(8):545-6.
403. Stock CT, Ho VP, Towe C, Pieracci FM, Barie PS. Lung abscess. *Surg Infect (Larchmt)*. 2013;14(3):335-6.

404. Kuhajda I, Zarogoulidis K, Tsirgogianni K, Tsavlis D, Kioumis I, Kosmidis C, et al. Lung abscess-etiology, diagnostic and treatment options. *Ann Transl Med.* 2015;3(13):183.
405. Bartlett JG. Anaerobic bacterial infections of the lung. *Chest.* 1987;91(6):901-9.
406. Bartlett JG. How important are anaerobic bacteria in aspiration pneumonia: when should they be treated and what is optimal therapy. *Infect Dis Clin North Am.* 2013;27(1):149-55.
407. Schiza S, Siafakas NM. Clinical presentation and management of empyema, lung abscess and pleural effusion. *Curr Opin Pulm Med.* 2006;12(3):205-11.
408. Gudiol F, Manresa F, Pallares R, Dorca J, Rufi G, Boada J, et al. Clindamycin vs penicillin for anaerobic lung infections. High rate of penicillin failures associated with penicillin-resistant *Bacteroides melaninogenicus*. *Arch Intern Med.* 1990;150(12):2525-9.
409. Levison ME, Mangura CT, Lorber B, Abrutyn E, Pesanti EL, Levy RS, et al. Clindamycin compared with penicillin for the treatment of anaerobic lung abscess. *Ann Intern Med.* 1983;98(4):466-71.
410. Allewelt M, Schuler P, Bolcskei PL, Mauch H, Lode H, Study Group on Aspiration P. Ampicillin + sulbactam vs clindamycin +/- cephalosporin for the treatment of aspiration pneumonia and primary lung abscess. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(2):163-70.
411. Fernandez-Sabe N, Carratala J, Dorca J, Roson B, Tubau F, Manresa F, Gudiol F. Efficacy and safety of sequential amoxicillin-clavulanate in the treatment of anaerobic lung infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003;22(3):185-7.
412. Ott SR, Allewelt M, Lorenz J, Reimnitz P, Lode H, German Lung Abscess Study G. Moxifloxacin vs ampicillin/sulbactam in aspiration pneumonia and primary lung abscess. *Infection.* 2008;36(1):23-30.
413. Wang JL, Chen KY, Fang CT, Hsueh PR, Yang PC, Chang SC. Changing bacteriology of adult community-acquired lung abscess in Taiwan: *Klebsiella pneumoniae* versus anaerobes. *Clin Infect Dis.* 2005;40(7):915-22.
414. Lorber B. Bacterial lung abscess. Mandell, Douglas and Bennet's principles and practice of infectious diseases. 7 ed: Churchill Livingstone; 2010. p. 975-.
415. Wali SO. An update on the drainage of pyogenic lung abscesses. *Ann Thorac Med.* 2012;7(1):3-7.
416. Kelogrigoris M, Tsagouli P, Stathopoulos K, Tsagaridou I, Thanos L. CT-guided percutaneous drainage of lung abscesses: review of 40 cases. *JBR-BTR.* 2011;94(4):191-5.
417. Matarese A, Tamburrini M, Desai U, Zuccon U. Percutaneous lung abscess drainage: revisiting the old gold standard. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020;90(1).
418. Lee JS, Giesler DL, Gellad WF, Fine MJ. Antibiotic Therapy for Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review. *JAMA.* 2016;315(6):593-602.
419. Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med.* 2001;344(9):665-71.
420. Lindenauer PK, Strait KM, Grady JN, Ngo CK, Parisi ML, Metersky M, et al. Variation in the Diagnosis of Aspiration Pneumonia and Association with Hospital Pneumonia Outcomes. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(5):562-9.
421. Yoshimatsu Y, Melgaard D, Westergren A, Skrubbeltrang C, Smithard DG. The diagnosis of aspiration pneumonia in older persons: a systematic review. *Eur Geriatr Med.* 2022;13(5):1071-80.
422. Gleeson K, Egli DF, Maxwell SL. Quantitative aspiration during sleep in normal subjects. *Chest.* 1997;111(5):1266-72.
423. Mandell LA, Niederman MS. Aspiration Pneumonia. *N Engl J Med.* 2019;380(7):651-63.
424. DiBardino DM, Wunderink RG. Aspiration pneumonia: a review of modern trends. *J Crit Care.* 2015;30(1):40-8.
425. Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The Microbiome and the Respiratory Tract. *Annu Rev Physiol.* 2016;78:481-504.
426. Dickson RP, Erb-Downward JR, Freeman CM, McCloskey L, Falkowski NR, Huffnagle GB, Curtis JL. Bacterial Topography of the Healthy Human Lower Respiratory Tract. *mBio.* 2017;8(1).
427. Bassis CM, Erb-Downward JR, Dickson RP, Freeman CM, Schmidt TM, Young VB, et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *mBio.* 2015;6(2):e00037.
428. Bai AD, Srivastava S, Digby GC, Girard V, Razak F, Verma AA. Anaerobic antibiotic coverage in aspiration pneumonia and the associated benefits and harms: A retrospective cohort study. *Chest.* 2024.

429. Bartlett JG, Finegold SM. Anaerobic pleuropulmonary infections. *Medicine (Baltimore)*. 1972;51(6):413-50.
430. Finegold SM, Smolens B, Cohen AA, Hewitt WL, Miller AB, Davis A. Necrotizing pneumonitis and empyema due to microaerophilic streptococci. *N Engl J Med*. 1965;273(9):462-8.
431. Kadowaki M, Demura Y, Mizuno S, Uesaka D, Ameshima S, Miyamori I, Ishizaki T. Reappraisal of clindamycin IV monotherapy for treatment of mild-to-moderate aspiration pneumonia in elderly patients. *Chest*. 2005;127(4):1276-82.
432. Bowerman TJ, Zhang J, Waite LM. Antibacterial treatment of aspiration pneumonia in older people: a systematic review. *Clin Interv Aging*. 2018;13:2201-13.
433. Chen YG, Lin TY, Huang WY, Lin CL, Dai MS, Kao CH. Association between pneumococcal pneumonia and venous thromboembolism in hospitalized patients: A nationwide population-based study. *Respirology*. 2015;20(5):799-804.
434. Tralhão A, Póvoa P. Cardiovascular Events After Community-Acquired Pneumonia: A Global Perspective with Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Med*. 2020;9(2).
435. Holmberg H, Kraggsbjerg P. Association of pneumonia and lung cancer: the value of convalescent chest radiography and follow-up. *Scand J Infect Dis*. 1993;25(1):93-100.
436. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet*. 2006;367(9516):1075-9.
437. Menendez R, Perpina M, Torres A. Evaluation of nonresolving and progressive pneumonia. *Semin Respir Infect*. 2003;18(2):103-11.
438. Nationell kvalitetsrapport för lungcancer: Regionalt Cancercentrum; 2023 [Available from: https://cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/lunga-och-lungsack/kvalitetsregister/rapport/20230921_nlcr_nationell_rapport2022.pdf].