

# Nya rekommendationer vid sjukhusförvärd pneumoni

## STARTA SMART – SEDAN FOKUSERA, ENLIGT LÄKEMEDELSVERKETS EXPERTMÖTE

Det finns inte några allmänt vedertagna standardkriterier för diagnosen pneumoni, men ofta påbörjas empirisk behandling av patienter om följande kriterier uppfylls: lungröntgenfynd förenliga med pneumoni och minst två av tre kliniska kriterier innefattande feber (>38 grader) eller hypotermi (<35 grader), förhöjda inflammationsparametrar (LPK, CRP, prokalcitonin) samt purulent luftvägssekret.

Under våren 2015 arrangerade Läkemedelsverket ett expertmöte om behandling av sjukhusförvärd pneumoni. Här sammanfattas de viktigaste slutsatserna från detta möte. Den fullständiga behandlingsrekommendationen kan laddas ner från Läkemedelsverkets webbplats (<https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Behandlings--rekommendationer/Behandlingsrekommendation---listan/Pneumoni-sjukhusforvarvad/>) [1], och några exempel återfinns i Fakta 1.

Sjukhusförvärd pneumoni definierades under mötet och i rekommendationsunderlaget som pneumoni som debuterar  $\geq 48$  timmar efter sjukhusinläggning [2]. Ventilatorassocierad pneumoni ansågs vara en undergrupp av sjukhusförvärd pneumoni och definierades som pneumoni som uppkommer  $\geq 48$  timmar efter intubation/trakeostomi och start av invasiv ventilation.

För val av initial antibiotikabehandling visade sig tre faktorer ha avgörande betydelse [3]:

- patientens vårdtid på sjukhus före insjuknandet i

**Håkan Hanberger**, professor, överläkare; ordförande, Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF); infektionskliniken, Region Östergötland; medicinska fakulteten, Linköpings universitet  
● [hakan.hanberger@liu.se](mailto:hakan.hanberger@liu.se)

**Kerstin Claesson**, docent, tf enhetschef, medicinsk information, Läkemedelsverket, Uppsala

pneumoni

- huruvida patienten behandlas med invasiv ventilation, dvs är intuberad eller trakeotomerad
- förekomst av definierade riskfaktorer [2] som 1) vård utomlands senaste halvåret, 2) antibiotikabehandling eller sjukhusvård ineliggande i  $\geq 2$  dagar under närmast föregående 90 dagar, 3) eget bärarskap eller hushållskontakt som är bärare av multiresistent patogen och 4) immunsupprimerande sjukdom och/eller behandling.

Den bästa strategin är att initialt ge bred antibiotikabehandling för att efter odlingssvar skifta till ett antibiotikum med smalare antibakteriellt spektrum [2, 4]. Kombinationsbehandling med betalaktamantibiotika och aminoglykosid eller kinolon har vanligtvis inte bättre effekt än monoterapi med betalaktamantibiotika [5, 6].

Dock kan initial kombinationsbehandling vid ventilatorassocierad pneumoni vara indicerad för att bredda spektrum och därmed minska risken för inadekvat behandling innan odlingssvar och resistensbestämning föreligger. Vid kombinationsbehandling rekommenderas starkt övergång till monoterapi efter odlingssvar med resistensbestämning. Även i avsaknad av positivt odlingssvar ska skifte till monoterapi övervägas.

Till mindre svårt sjuka patienter med sjukhusförvärd pneumoni bör å andra sidan en alltför bred antibiotikabehandling undvikas för att minska risken för utökad resistensproblematik.

Totalt 8 dagars antibiotikabehandling rekommenderas, eftersom det har samma kliniska effekt mot de flesta bakterier som behandling i 15 dagar. Då infektionen orsakas av icke-fermenterande gramnegativa bakterier som *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp och *Stenotrophomonas maltophilia* ses fler recidiv vid behandling i 8 dagar, varför en behandlingstid på 15 dagar rekommenderas för dessa patogener [7, 8].

### Immunsupprimerade vuxna patienter

Pneumoni är en av de vanligaste infektionerna hos immunsupprimerade personer. De vanligast förekommande patientgrupperna med kraftigast immunosuppression omfattar hematologiskt allogent stamcellstransplanterade patienter, patienter med långdragen neutropeni vid behandling av tex akut leukemi och patienter som genomgått organtransplantation.

Patienter med andra diagnoser som man bedömer

### HUVUDBUDSKAP

- Luftvägsodlingar och blododling rekommenderas alltid före insättning av antibiotikabehandling vid sjukhusförvärd pneumoni.
- För immunsupprimerade patienter bör DT-undersökning av torax initialt ersätta konventionell lungröntgen. För dessa patienter rekommenderas bredare mikrobiologisk diagnostik och behandling än vanligt.
- Behandlingen styrs av hur lång vårdtid som föregått insjuknandet, eventuell invasiv ventilation, förekomst av riskfaktorer för resistenta bakterier, sjukdomens svårighetsgrad och om patienten är immunsupprimerad eller inte.
- Åtta dagars antibiotikabehandling rekommenderas för de flesta bakterier (undantaget *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* och *Stenotrophomonas maltophilia*, som behandlas i 15 dagar).

har motsvarande grad av immunsuppression bör handläggas enligt samma modell.

Vid misstanke om pneumoni hos febril patient med kraftigt nedsatt immunförsvar och/eller där luftvägsymtom föreligger, såsom hosta, takypné och hypoxi, rekommenderas DT-undersökning av torax, vilken är betydligt mer informativ än konventionell lungröntgen och kan påvisa lunginfiltrat upp till 5 dagar tidigare [9].

Om möjligt bör bronkoskopi med bred mikrobiologisk diagnostik på vätska från bronkoalveolärt lavage utföras. Om bronkoskopi riskerar att signifikant fördröja insättning av behandling rekommenderas i stället provtagning på inducerat sputumprov inklusive diagnostik av bakterier, virus, Aspergillus och Pneumocystis jiroveci.

## Behandling av kraftigt immunsupprimerade patienter

Bred empirisk behandling [2] med piperacillin-tazobaktam eller imipenem/meropenem ska initieras direkt och anpassas till patientens tidigare antibiotikabehandlingar och profylax samt odlingsfynd och risk för multiresistenta bakterier.

När atypisk pneumoni inte kan uteslutas, bör behandlingen inkludera ett kinolonpreparat med aktivitet mot luftvägsbakterier (moxifloxacin eller levofloxacin) eller en makrolid. Vid misstanke om pulmonell aspergillos är vorikonazol förstahandsval [10, 11]. Andrahandsalternativ är liposomalt amfotericin B.

Vissa patientkategorier, t ex nyligen stamcells- eller organtransplanterade patienter, behandlas profylaktiskt med trimetoprim-sulfametoxazol och drabbas därför sällan av Pneumocystis-infektion.

Patienter med risk för Pneumocystis-infektion som inte fått profylaktisk behandling behandlas ofta empiriskt med högdos trimetoprim-sulfametoxazol vid oklar pneumoni med allmänpåverkan [12, 13].

Fortsatt behandling riktas efter utredningssvar och kliniskt förlopp. Man bör dock avvakta med att rikta antibiotikabehandlingen till dess att patienten är stabil och mindre infektionskänslig än tidigare. För misstänkt cytomegalovirus-pneumoni (CMV-pneumoni) är ganciklovir förstahandsmedel [14]. Påvisad influensa A eller B hos immunsupprimerade patienter behandlas med neuraminidashämmare [15]. När RS-virus påvisas hos allogent stamcellstransplanterade patienter kan behandling med ribavirin [16] övervägas och vid adenovirusinfektion behandling med cidofovir (licenspreparat), eventuellt kombinerat med immunglobuliner. G-CSF (granulocytkolonistimulerande faktor) rekommenderas till patienter med neutropeni och pneumoni [17].

## Övriga immunsupprimerade patienter

Cytostatikabehandlade patienter med förväntad kortvarig neutropeni (<5-7 dagar) och luftvägsymtom behandlas för bakteriell pneumoni på samma sätt som kraftigt immunsupprimerade patienter.

Långvarig steroidbehandling med doser >20 mg prednisolon per dygn ger ökad risk för svampinfektioner och Pneumocystis-pneumoni. Behandling med TNF-alfa-hämmare ger ökad risk för infektion med mykobakterier och andra intracellulära bakterier. Även andra typer av infektioner (t ex Pneumocystis-infektioner) är överrepresenterade hos immun-

## FAKTA 1.

**Behandlingsrekommendationer för icke-immunsupprimerade patienter. Exempel från Läkemedelsverkets expertmöte**

INSJUKNANDE INOM 4 DAGAR EFTER INLÄGGNING UTAN RISKFAKTORER FÖR RESISTENTA BAKTERIER

- Förstahandsval är cefotaxim.
- Vid allvarlig allergi mot betalaktamantibiotika ges klindamycin med tillägg av ciprofloxacin.
- Vid misstanke om Legionella eller annat atypiskt agens rekommenderas tillägg av moxifloxacin eller levofloxacin (om inte

patienten behandlas med ciprofloxacin), alternativt makrolid, t ex erytromycin.

INSJUKNANDE EFTER >4 DAGAR PÅ SJUKHUS ELLER RISKFAKTORER FÖR RESISTENTA BAKTERIER [1]

(Dessa rekommendationer gäller inte patienter på intensivvårdsavdelning eller kritiskt sjuka patienter på vårdavdelning)

- Förstahandsval är piperacillin-tazobaktam. Vid misstanke om ESBL (ej ESBL-carba) (extended-spectrum betalactamases) rekommenderas imipenem/meropenem.

- Vid allvarlig allergi mot betalaktamantibiotika föreslås klindamycin med tillägg av ciprofloxacin.
- Vid misstanke om MRSA bör tillägg av linezolid eller vankomycin ske (vid allvarlig allergi mot betalaktamantibiotika ges linezolid eller vankomycin i stället för klindamycin).
- Vid misstanke om Legionella eller annat atypiskt agens, bör moxifloxacin eller levofloxacin läggas till (om inte patienten behandlas med ciprofloxacin), alternativt makrolid, t ex erytromycin.

»Totalt 8 dagars antibiotikabehandling rekommenderas, eftersom det har samma kliniska effekt mot de flesta bakterier som behandling i 15 dagar.«

supprimerade patienter. Vid rituximab-behandling har man sett ökad risk för Pneumocystis-pneumoni och andra infektioner.

## Barn <6 år, med eller utan immunsuppression

Äldre barn (>6 år) handläggs i princip som vuxna. Prematura barn utgör en särskild riskgrupp, framför allt barn med bronkopulmonell dysplasi, eftersom dessa barn kan utveckla svår pneumoni även med lågpato-gena agens. Barn med pneumoni uppvisar ofta takypné, indragningar, »grunting« (stånkande utandningsljud) och näsvingespel; de kan även ha ökat syrgasbehov.

De allra minsta barnen kan uppvisa mer diskreta symtom vid luftvägsinfektion: apnéer, färgskiftning, takypné med oregelbundet andningsmönster, matningssvårigheter och takykardi. Immunsupprimerade barn kan även vid allvarlig infektion uppvisa påtagligt diskreta symtom.

Lungröntgen (inklusive sidobild) är förstahandsval, medan DT-torax kan vara ett alternativ i ett senare skede vid t ex behandlingssvikt. Barn över 3-4 års ålder kan ofta förmås producera sputumprov. Även sputum som hamnar i sängkläder eller på servett kan i dessa sammanhang användas för odling. På intuberade patienter tas trakealodling och prov med skyddad

borste (utan vägledning av bronkoskop) för odling och mikrobiologisk snabbdiagnostik/PCR.

Konventionellt bronkoalveolärt lavage kan sällan utföras på små barn som är intuberade, eftersom tuben är för smal. Vid misstanke om CMV-pneumoni beställs CMV-PCR från bronkoalveolärt lavage och blod. På spädbarn (2-6 veckor) bör diagnostik för Chlamydia trachomatis övervägas.

Vid empirisk behandling är det viktigt att behandlingen täcker pneumokocker, Staphylococcus aureus och Haemophilus influenzae. Förstahandsval vid allvarlig pneumoni är cefotaxim, såvida inte tidigare odlingar påvisat Pseudomonas. Vid CMV-pneumoni är ganciklovir förstahandsmedel.

Denna patientgrupp är så heterogen att behandlingen måste styras av klinisk bild och tidigare odlingssvar. Så fort odlingssvar anländer och patienten stabiliserats anpassas behandlingen. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.
- Författare till Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation om sjukhusförvärd pneumoni (<https://lakemedelsverket.se/mal-grupp/Halso---sjukvard/Behandlings--rekommendationer/Behandlingsrekommendation---listan/Pneumoni-sjukhusforvarvad/>) är (förutom Håkan Hanberger och Kerstin Claesson) Margareta Eriksson, Stockholm; Christian Giske, Stockholm; Jonas Hedlund, Stockholm; Mats Kalin, Stockholm; Karlis Pauksens, Uppsala; Kristoffer Strålin, Stockholm; Anders Lignell, Läkemedelsverket, Uppsala och Christina Agvald Öhman, Stockholm.

*Citera som: Läkartidningen. 2016;113:DW77*

## REFERENSER

1. Hanberger H, Agwald-Öhman C, Berner J, et al. Behandling av sjukhusförvärd pneumoni. Uppsala: Läkemedelsverket; 2016.
2. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(4):388-416.
3. Torres A, Ewig S, Lode H, et al. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. Intensive Care Med. 2009;35(1):9-29.
4. Rello J, Vidaur L, Sandimenge A, et al. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med. 2004;32(11):2183-90.
5. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, et al. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(1):CD003344.
6. Aarts MA, Hancock JN, Heyland D, et al. Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Crit Care Med. 2008;36(1):108-17.
7. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. JAMA. 2003;290(19):2588-98.
8. Pugh R, Grant C, Cooke RP, et al. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(10):CD007577.
9. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G, et al. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT. AJR Am J Roentgenol. 1997;169(5):1347-53.
10. Gregg KS, Kauffman CA. Invasive aspergillosis: epidemiology, clinical aspects, and treatment. Semin Respir Crit Care Med. 2015;36(5):662-72.
11. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med. 2002;347(6):408-15.
12. Martin SL, Fishman JA. Pneumocystis pneumonia in solid organ transplantation. Am J Transplant. 2013;13(Suppl 4):272-9.
13. Cooley L, Dendle C, Wolf J, et al. Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological and solid malignancies, 2014. Intern Med J. 2014;44(12b):1350-63.
14. Travi G, Pergam SA. Cytomegalovirus pneumonia in hematopoietic stem cell recipients. J Intensive Care Med. 2014;29(4):200-12.
15. Rekommendationer för profylax och behandling av influensa. Stockholm: Folkhälsomyndigheten; 2015. Artikelnr 15052.
16. Handläggning av RSV-infektioner. Behandlingsrekommendationer. Information från Läkemedelsverket. 2015;26(5):18-25.
17. Lee YJ, Huang YT, Kim SJ, et al. Adenovirus viremia in adult CD34(+) selected hematopoietic cell transplant recipients: low incidence and high clinical impact. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(1):174-8.