

**FoUII-centrum
Fyrbodal**

**Mortalitet vid
kombinationsbehandling
av pneumoni med
pneumokockbakteriemi**

Lotta Ellegård, ST-läkare
Infektionskliniken, NU-sjukvården

Rapportnummer 2025-09

Rapport 2025:09

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/284932>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningsätt
FoUII-centrum Fyrbodal

Handledare:

Ninni Sernert, professor
FoU-enheten, NU-sjukvården

Irene Svenningsson, docent
FoU primär och nära vård Fyrbodal

Sammanfattning

Samhällsförvärd lunginflammation är en vanlig infektionssjukdom som kan kräva sjukhusvård. Allvarlighetsgraden och risken för komplikationer ökar vid bakteriemi (spridning av bakterier till blodbanan). *Streptococcus pneumoniae* är den vanligaste bakterien och kan orsaka allvarlig sjukdomsbild och död. Dagens nationella riktlinjer förespråkar antibiotikabehandling med penicillin, en betalaktam, som ensam behandling vid lunginflammation orsakad av *Streptococcus pneumoniae*. Riktlinjerna är samma oavsett spridning av bakterier till blodbanan eller ej, men dödligheten ökar vid bakteriemi. Syftet med denna litteraturstudie var att studera det vetenskapliga stödet för minskad dödlighet vid kombinationsbehandling (KB) jämfört med singelbehandling (SB) hos patienter med lunginflammation och samtidig bakteriemi. En icke-systematisk litteratursökning genomfördes i PubMed 24 januari 2025. Sex observationsstudier bedömdes besvara aktuell frågeställning och inkluderades. Studierna jämförde olika preparat givna som KB eller SB, med dödlighet som primärt utfallsmått. Tre studier visade lägre dödlighet vid KB. Ytterligare en studie visade lägre dödlighet vid KB, men endast om makrolid ingick i antibiotikabehandlingen. Två studier saknade signifikanta resultat. Sammantaget verkar KB vara ett likvärdigt, eller bättre alternativ än SB, avseende dödlighet hos dessa patienter. För att ändra aktuella behandlingsriktlinjer behövs dock stöd från fler studier som jämför samma preparat, helst i form av randomiserade kliniska prövningar eller prospektiva observationsstudier.

Kort populärvetenskaplig sammanfattning

En icke-systematisk litteraturstudie med syfte att undersöka evidensen för minskad dödlighet vid kombinationsbehandling av lunginflammation och *Streptococcus pneumoniae*-bakteriemi, jämfört med singelbehandling. Fyra studier påvisade lägre dödlighet, en endast vid tillägg av makrolid. Två studier saknade signifikanta resultat. Resultatet bör tolkas med försiktighet.

Nyckelord

Samhällsförvärd pneumoni, bakteriemi, *Streptococcus pneumoniae*, kombinationsbehandling.

Innehållsförteckning

Introduktion	1
Syfte	1
Metod	2
Resultat	2
Diskussion.....	4
Konklusion	6
Referenser	7

Bilaga 1

Förkortningar

APS: acute physiology score, riskstratifiering för död inom intensivvården

BSP: bacteremic *Streptococcus pneumoniae*, bakteriemi orsakad av *Streptococcus pneumoniae*

CAP: community acquired pneumonia, samhällsförvärd pneumoni

CFR: case fatality ratio, andel dödsfall per känt sjukdomsfall

KB: kombinationsbehandling

PaO₂: partial pressure of oxygen, arteriellt partialtryck för syre

PSI: pneumonia severity index, allvarlighetsgrad av pneumoni

SB: singelbehandling

Definitioner

Betalaktam: grupp av antibiotika innefattande penicilliner, cefalosporiner och karbapenemer

Introduktion

Samhällsförvärd pneumoni (CAP) är en infektion i lungparenkymet med symtom och statusfynd förenliga med en akut nedre luftvägsinfektion. Infektionen definieras som samhällsförvärd om smittan sker utanför sjukvården och skiljer sig etiologiskt från vårdrelaterad pneumoni. Allvarlighetsgraden varierar från icke-syrgaskrävande infektion som kan behandlas i hemmet, till allvarlig infektion som kräver syrgasbehandling med högflödesgrimmor eller respirator.

Under 2021 var nedre luftvägsinfektion den femte vanligaste dödsorsaken globalt, med 2,5 miljoner dödsfall (1). Varje år drabbas ungefär 300/100 000 vuxna i höginkomstländer av CAP som kräver sjukhusvård. Incidensen ökar med åldern och något fler män än kvinnor drabbas (2).

I en svensk studie med 10 års data från svenska pneumoniregistret var 30-dagarsmortaliteten vid sjukhusvårdad CAP cirka 9% oavsett etiologi (3). *Streptococcus pneumoniae* är vanligaste agens vid CAP, men förekomsten varierar stort (5–51%) i olika studier beroende på patientmaterial, inklusionskriterier och provtagningsmetod (4, 5). Mortaliteten ökar vid pneumoni med samtidig bakteriemi orsakad av *Streptococcus pneumoniae* (BSP) (6), liksom risken för komplikationer som meningit eller empyem (7).

De senaste åren har vissa observationsstudier visat minskad mortalitet vid kombinationsbehandling (KB) med betalaktam och makrolid hos patienter med CAP utan bakteriemi, men med känd *Streptococcus pneumoniae*-etiologi. Andra observationsstudier liksom två randomiserade kontrollerade kliniska prövningar har inte kunnat påvisa någon mortalitetsvinst (2, 8, 9). Baserat på dagens evidensläge rekommenderas penicillin, en betalaktam, som singelbehandling (SB) av svenska infektionsläkarföreningen, vid känd *Streptococcus pneumoniae*-etiologi (2).

Vid okänd etiologi och allvarlig pneumoni och/eller intensivvård rekommenderas empirisk kombinationsbehandling (KB) med betalaktam samt makrolid eller kinolon som tillägg, med syfte att inkludera täckning för atypiska luftvägspatogener (2).

Eftersom mortaliteten ökar vid CAP med samtidig BSP är det av intresse att undersöka huruvida KB kan påverka överlevnaden hos dessa patienter, jämfört med aktuella nationella behandlingsriktlinjer.

Syfte

Syftet är att undersöka om det finns evidens för minskad mortalitet vid kombinationsbehandling jämfört med singelbehandling, hos vuxna

patienter med pneumoni och bakteriemi orsakad av *Streptococcus pneumoniae*.

Metod

Den 24e januari 2025 genomfördes en sökning i PubMed med följande söksträng:

((bacteremia[MeSH Terms]) AND (pneumonia, pneumococcal[MeSH Terms])) AND (combination drug therapy[MeSH Terms])

Filter: English

Sökningen genererade 16 träffar. Av dessa bedömdes fyra artiklar relevanta utifrån rubrik och/eller abstrakt. Ytterligare två artiklar inkluderades efter genomgång av ovanstående fyra artiklars referenslista.

Resultat

I en kanadensisk retrospektiv observationsstudie från 2004 studerade *Weiss et al.* data från januari 1995 – december 2000, omfattande 95 patienter. Samtliga ≥ 18 års ålder med samhällsförvärd pneumoni (CAP) och bakteriemi orsakad av *Streptococcus pneumoniae* (BSP) (10). Patienterna delades in i två grupper: 42 patienter som erhöll cefalosporin som SB och 53 patienter som erhöll KB med makrolid som tillägg i minst 48 timmar. Grupperna var jämförbara både vad gäller demografiska data och pneumonia severity index (PSI). Det primära utfallsmåttet var mortalitet och samtliga patienter följdes minst 30 dagar efter utskrivning. Totalt 49 män och 46 kvinnor inkluderades, medelålder 63 år (20–98 år). Patienter med ytterligare infektioner, exempelvis meningit, abscess, empyem, septisk artrit eller endokardit exkluderades. Även patienter som erhöll andra antibiotikapreparat initialt exkluderades. Samtliga patienter erhöll antibiotika inom 8 timmar efter ankomst. Mortaliteten var 11/42 (25,6%) i SB-gruppen, jämfört med 4/53 (7,5%) i KB-gruppen ($p=0,02$). Signifikansen kvarstod även efter justering för ålder och komorbiditet.

Dwyer et al. genomförde 2006 en retrospektiv observationsstudie baserad på data från 340 patienter ≥ 18 år i Sverige, USA, Spanien, Kanada och Storbritannien, från september 1993 – augusti 1995 (11). Datainsamlingen var prospektiv, men effekten av betalaktam med eller utan makrolid vid behandling av CAP med BSP utvärderades retrospektivt. Primärt utfallsmått var antal dödsfall, utan specificerad tidsram. Totalt 460 patienter hade BSP, av dessa hade 370 även CAP och inkluderades i studien. Av dessa 370 erhöll 340 betalaktam och delades in i två grupper: en grupp som fick både betalaktam och makrolid ($n=79$) och en grupp som enbart fick betalaktam ($n=261$). Gruppernas demografiska data var jämförbara men det fanns en statistiskt signifikant skillnad där betalaktam

och makrolidgruppen hade högre acute physiology score (APS), fler patienter behövde mekanisk ventilation samt en högre andel patienter hade två eller fler infekterade lunglobber. Grupperna var likvärdiga avseende antal patienter som intensivvårdats. För att exkludera potentiella effekter av andra antibiotikapreparat givna till ovanstående patienter genomfördes en subgruppsanalys med SB-gruppen (endast betalaktam, n=198) och KB-gruppen (betalaktam och makrolid, n=61). Antal dödsfall var 16/198 (8,1%) i SB-gruppen och 9/61 (14,8%) i KB-gruppen, en skillnad som inte var statistiskt signifikant (p=0,138).

De la Calle et al. genomförde 2018 en retrospektiv observationsstudie baserad på prospektivt insamlade data från en spansk kohort mellan januari 2000 – december 2015 (12). Totalt inkluderades 383 patienter med CAP och BSP. Patienterna erhöll antingen cefalosporin som SB (n=69) eller KB med cefalosporin och kinolon eller makrolid (n=314). Grupperna var jämförbara avseende demografiska data, förutom kronisk leversjukdom som var vanligare i SB-gruppen (p=0,008). Medelålder var 61 år, 61% män. Samtliga patienter följdes i 30 dagar efter ankomst, alternativt tills de avled på sjukhus. Primärt utfallsmått var 30 dagars-mortalitet. Mortaliteten var signifikant högre i SB-gruppen, där 8/69 patienter (11,6%) avled, jämfört med KB-gruppen där 11/314 patienter (3,5%) avled (p=0,005). För att justera för att grupperna inte var randomiserade genomfördes en så kallad propensity score-analys, som visade att 30 dagars-mortaliteten fortfarande var signifikant högre i SB-gruppen jämfört med KB-gruppen.

I en amerikansk retrospektiv observationsstudie från 2001 granskade Waterer et al. samtliga patienter med CAP och BSP från januari 1996 – juli 2000 från 13 sjukhus (13). Primärt utfallsmått var antal dödsfall. Exklusionskriterier omfattade grav immunbrist, så som förvärvat immunbristsyndrom, cytostatikabehandling senaste 60 dagarna, högdos kortison eller immunsuppression efter organtransplantation. Även patienter infekterade med *Streptococcus pneumoniae*-stammar resistent mot den initiala antibiotikabehandlingen exkluderades. Totalt 225 patienter inkluderades och delades in i tre grupper, varav en omfattande KB med tre eller fler preparat, vilket inte bedömdes relevant för denna litteraturstudie (n=24). Singelbehandlingsgruppen (n=99) och KB-gruppen (n=102) var jämförbara avseende kroniska sjukdomar. De vanligaste preparaten var kinolon (n=55) eller cefalosporin (n=25) i SB-gruppen och cefalosporin och makrolid (n= 41) eller kinolon (n=20) i KB-gruppen. Mortaliteten var signifikant högre i SB-gruppen, 18/99 (18,2%), jämfört med KB-gruppen, 7/102 (6,9%), (p=0,02).

Chokshi et al. genomförde 2007 en retrospektiv observationsstudie omfattande 108 patienter vid två sjukhus i USA (14). Databasinsamlingen genomfördes mellan januari 2000 och juli 2003 och inkluderade samtliga patienter ≥ 18 års ålder, med CAP och BSP. Primärt utfallsmått var

mortalitet under sjukhusvistelsen. Patienter med palliativt inriktad behandling exkluderades. Patienterna delades in i SB-gruppen (n=42) och KB-gruppen (n=66), vars demografiska data var jämförbara, med undantag av en högre andel patienter med arteriellt partialtryck för syre (PaO₂) <60 mmHg hos KB-gruppen (p=0,02). En majoritet av patienterna (71%) var män, medelålder 51 år. I SB-gruppen erhöll majoriteten av patienterna kinolon (n=19) eller betalaktam (n=9), i KB-gruppen var cefalosporin och makrolid vanligast (n=28). Mortaliteten var 10% för SB-gruppen och 18% för KB-gruppen, utan någon signifikant skillnad mellan grupperna (p=0,3), även efter justering för PSI som allvarlighetsmarkör.

En amerikansk retrospektiv observationsstudie från 1999 av *Mufson et al.* studerade hur mortaliteten vid BSP med samtidig pneumoni förändrades över tid och påverkades av olika antibiotikaregimer (15). Data samlades in från tre sjukhus i West Virginia mellan juli 1978 – juni 1997. Totalt inkluderades 378 patienter ≥15 år i studien, varav färre än fem i åldersgruppen 15–19 år. Primärt utfallsmått var andel dödsfall per känt sjukdomsfall (case fatality ratio, CFR). Mortaliteten var som högst hos patienter ≥50 år, vilket ledde till att skillnader i antibiotikaregimer analyserades inom denna subgrupp (n=289). Demografiska data har inte publicerats. Patienterna delades i tre grupper: SB-gruppen (erhöll penicillin eller cefalosporin, n=138), KB-gruppen utan makrolid (erhöll penicillin eller cefalosporin samt ytterligare antibiotika men inte makrolid, n=95) och KB-gruppen med makrolid (erhöll penicillin eller cefalosporin samt makrolid, n=56). KB-gruppen med makrolid hade signifikant lägre CFR än övriga antibiotikaregimer (p <0,001), se bilaga 1.

Diskussion

I den aktuella litteraturstudien påvisade tre observationsstudier minskad mortalitet vid KB jämfört med SB (10, 12, 13). Ytterligare en studie påvisade lägre mortalitet vid KB, men endast om KB-antibiotikaregimen innehöll makrolid (15). Slutligen kunde två studier inte påvisa någon signifikant mortalitetsskillnad mellan SB- och KB-grupperna (11, 14). Resultaten tyder på att KB är ett likvärdigt alternativ, eventuellt bättre, än SB vid CAP med BSP, i mortalitet. Ingen hänsyn har dock tagits till andra, potentiellt negativa aspekter av KB, såsom interaktioner eller biverkningar.

En svaghet med litteraturstudien som helhet är att antibiotikaregimerna skiljer sig åt mellan de inkluderade studierna. Det försvårar generaliserbarheten av resultaten när preparaten och deras verkningsmekanismer skiljer sig åt.

I två av studierna erhöll majoriteten av patienterna i SB-gruppen kinolon (13, 14), vilket begränsar generaliserbarheten till en svensk kohort där denna antibiotikaregim inte rekommenderas. I de fyra övriga studierna

(10, 11, 12, 15) erhöll SB-grupperna olika betalaktampreparat vilket stämmer bättre överens med svenska riktlinjer som förespråkar betalaktam och penicillin i synnerhet. Valet av makrolid eller kinolon som tillägg i nästan alla KB-grupper stämmer också bättre överens med svenska riktlinjer, vilket bidrar till ökad generaliserbarhet.

Samtliga studier har valt mortalitet som primärt utfallsmått, men definitionen skiljer sig åt vilket försvårar jämförelsen dem emellan. I studien av *Dwyer et al.* saknas tidsram för dödsfallen. Likaså saknas information om hur länge patienterna följdes inom ramen för studieprotokollet i tre av studierna (11, 13, 15).

Grupperna var lika stora och med likvärdiga demografiska data i tre av studierna (10, 13, 14). Både *Dwyer et al.* och *De la Calle et al.* hade fler än tre gånger så många patienter i KB-gruppen jämfört med SB-gruppen. I studien av *Dwyer et al.* fanns demografiska data för samtliga inkluderade patienter, men specifika data för patienterna i subgruppsanalysen saknas. Data som presenterats visade att patienterna som erhöll betalaktam och makrolid var mer allvarligt sjuka än de som erhöll betalaktam utan makrolid, vilket bör beaktas. I studien av *Mufson et al.* saknades demografiska data.

Ett observandum är att *Mufson et al.* inkluderat patienter från 15 års ålder. Studien inkluderades i litteraturgranskningen trots att patienterna understeg 18 års ålder, eftersom det rörde sig om färre än fem patienter 15–19 år gamla i en kohort med 378 patienter, vilket bedömdes försumbart.

I studien av *Mufson et al.* observerades minskad mortalitet hos KB-gruppen endast om dessa patienter erhöll makrolid. Liknande resultat publicerades i ytterligare en retrospektiv observationsstudie; *Martinez et al.* konstaterade 2003 att betalaktam med tillägg av makrolid minskade mortaliteten hos sjukhusvårdade patienter med pneumoni och BSP (16). Studien har dock inte tagit hänsyn till eventuella andra givna antibiotikapreparat, förutom betalaktam och makrolid, varför den inte inkluderats i litteraturgranskningen.

Det är också viktigt att notera studiernas exklusionskriterier, för att kunna applicera resultaten på en motsvarande klinisk kohort. Tre av studierna valde att exkludera patienter med komplicerande faktorer, så som ytterligare infektionsfokus (10), grav immunbrist (13) eller palliativt inriktad behandling (14).

Waterer et al. har som enda studie dessutom exkluderat patienter vars *Streptococcus pneumoniae*-isolat var resistent mot den initiala antibiotikabehandlingen (13).

Det vore av värde att inkludera mer komplexa patientgrupper i liknande studier framöver, med tanke på det ökande antalet patienter med nedsatt

immunförsvar till följd av exempelvis cytostatika, organtransplantation eller immunmodulerande behandling.

Ett observandum är att *Chokshi et al.* som enda studie deklarerat forskningsanslag från läkemedelsbolag. Det rör sig om två av medförfattarna som erhållit anslag från två respektive tre kända läkemedelsbolag.

Flera av studierna är publicerade kring millennieskiftet och framåt, men bedöms fortsatt aktuella. Behovet av fortsatt forskning på *Streptococcus pneumoniae*-infektioner kvarstår, bland annat för att se effekten av pneumokockvaccination som införts i Sverige i både barnvaccinationsprogrammet och till alla över 65 års ålder.

Resultaten i den aktuella litteraturstudien har begränsad generaliserbarhet, eftersom samtliga inkluderade studier är observationsstudier och risken för selektionsbias är hög vid retrospektiv studiedesign. Definitionen av mortalitet skiljer sig åt mellan studierna, liksom preparatval inom SB- och KB-grupperna vilket också försvårar generaliserbarheten av resultatet. Randomiserade kontrollerade kliniska prövningar saknas inom ämnet men vore av värde för att stärka evidensen ytterligare.

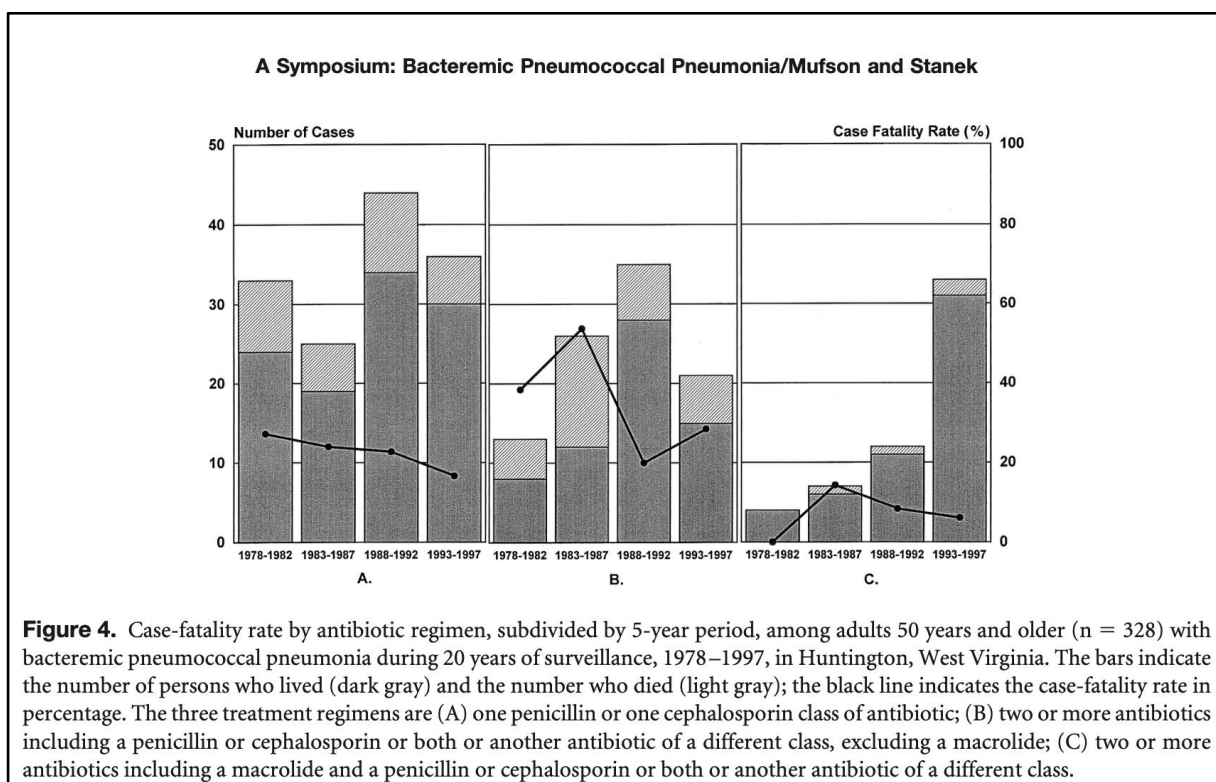
Konklusion

Samtliga granskade studier visade oförändrad eller lägre mortalitet vid KB jämfört med SB, hos vuxna patienter med CAP och BSP. Baserat på deras data är KB ett likvärdigt, alternativt bättre alternativ än SB vad gäller mortalitet. Innan aktuella behandlingsriktlinjer kan ändras behövs fler studier som jämför samma antibiotikapreparat, allra helst från randomiserade kontrollerade kliniska prövningar eller prospektiva observationsstudier. Avslutningsvis är litteraturstudien icke-systematiskt genomförd och resultaten bör tolkas med försiktighet.

Referenser

1. World Health Organization. The top 10 causes of death (Internet). Genève: WHO; 2024 (uppdaterad 2024-08-04, citerad 2025-03-20). Hämtad från: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
2. Svenska infektionsläkarföreningen. Samhällsförvärd pneumoni – Vårdprogram från SILF (Internet). Stockholm: SILF; 2024 (uppdaterad 2025-02-13; citerad 2025-03-11). Hämtad från: https://infektion.net/wp-content/uploads/2024/10/vardprogram-pneumoni-241015_v2.pdf.
3. Naucler 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. Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, Deloria-Knoll M, O'Brien KL. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS One*. 2013;8(4):e60273.
5. 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.
6. Bordon JM, Fernandez-Botran R, Wiemken TL, Peyrani P, Uriarte SM, Arnold FW, et al. Bacteremic pneumococcal pneumonia: clinical outcomes and preliminary results of inflammatory response. *Infection*. 2015;43(6):729-38.
7. Musher DM, Alexandraki I, Graviss EA, Yanbey N, Eid A, Inderias LA, et al. Bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia. A prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(4):210-21.
8. 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.
9. 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.
10. Weiss, K, Low DE, Cortes L, Beaupre A, Gauthier R, Gregoire P, et al. Clinical characteristics at initial presentation and impact of dual therapy on the outcome of bacteremic *Streptococcus pneumoniae* pneumonia in adults. *Can Respir J*. 2004;11(8):589-93.
11. 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.

12. De la Calle C, Ternavasio-de la Vega HG, Morata L, Marco F, Cardozo C, Garcia-Vidal C, et al. Effectiveness of combination therapy versus monotherapy with a third-generation cephalosporin in bacteraemic pneumococcal pneumonia: A propensity score analysis. *J Infect.* 2018;76(4):342-7.
13. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med.* 2001;161(15):1837-42.
14. Chokshi R, Restrepo MI, Weeratunge N, Frei CR, Anzueto A, Mortensen EM. Monotherapy versus combination antibiotic therapy for patients with bacteremic *Streptococcus pneumoniae* community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26(7):447-51.
15. Mufson MA, Stanek RJ. Bacteremic pneumococcal pneumonia in one American City: a 20-year longitudinal study, 1978-1997. *Am J Med.* 1999;107(1A):34S-43S.
16. Martinez JA, Horcajada JP, Almela M, Marco F, Soriano A, Garcia E, et al. Addition of a macrolide to a beta-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2003;36(4):389-95.



Figur 1. Andel dödsfall per känt sjukdomsfall, grupperat efter olika antibiotikaregimer (15).

FoUII-centrum Fyrbodal
Vänerparken 15
462 35 Vänersborg

Hemsida: www.vgregion.se/fou-fyrbodal