

# Bruk av kortikosteroider som adjuvant behandling av pasienter med alvorlig, samfunnservervet pneumoni på sykehus

Abdulrahman Harmoush, Abinaya Anpalagan, Anne Katrine Ravanger,  
Birk Bårdson Stokke Hunskaar, Ingrid Halvorsen Folvik, Ingvild Knutsen Braut,  
Rebecca Presterud og Tina Günther



Prosjektoppgave i faget KLoK,  
Modul 8, MED6800

Institutt for helse og samfunn, Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

November 2023

## Sammendrag

**Problemstilling:** Samfunnservivet pneumoni (CAP) er en viktig årsak til sykehusinnleggelse både i Norge og globalt. Tradisjonelt har behandlingen stort sett bestått av antibiotika og annen symptomlindrende behandling. Det har vært diskusjoner om hvorvidt kortikosteroider har en plass som adjuvant behandling ved alvorlig bakteriell CAP, men forskningen har vært av varierende kvalitet og det har vært vanskelig å trekke noen tydelige konklusjoner. Dette har gjort at det har vært varierende praksis på forskjellige avdelinger og internt blant leger. I lys av nyere forskning ønsket vi å finne ut tilleggsbehandling med steroider for pasienter med alvorlig CAP burde bli forsøkt innført på en relevant sykehusavdeling.

**Kunnskapsgrunnlag:** Samlet sett så finnes det ingen nye internasjonale retningslinjer som gir en tydelig anbefaling om bruk av kortikosteroider til behandling av alvorlig CAP. En stor randomisert kontrollert studie publisert i New England Journal of Medicine i mai 2023 viste at kortikosteroider reduserte mortalitet og forkortet sykdomsforløpet. Systematiske oversiktsartikler i kjølvannet av studien viser god effekt av steroider som tilleggsbehandling.

**Klinisk miljø:** AHUS er Norges største akuttstusykehus med en tilhørende befolkning på ca. 500 000. Som regel er det flere avdelinger som samarbeider om behandling av pasienter med CAP, og håndtering avhenger av alvorlighetsgrad. Miljøet som behandler disse pasientene er klar over at steroider har en mulig plass i behandlingen, men har ikke innført dette som standardbehandling. En sterkt bidragene årsak til dette er at miljøet ønsker at andre kliniske miljø går foran, og/eller at det ikke foreligger en entydig nasjonal/internasjonalt retningslinje som anbefaler denne behandlingen.

**Prosess, ledelse og organisering:** Vi foreslår at AHUS innfører steroidbehandling for pasienter med alvorlig CAP. Forbedringsarbeidet skjer under ledelse av infeksjonsavdelingen i tett samarbeid med medisinsk overvåking og infeksjonsavdelingen. Hovedvekten i tiltaket består i disseminering av informasjon om endringen i praksis og på hvilket grunnlag praksisen endres. For å evaluere arbeidet foreslår vi regelmessig måling av om steroider blir gitt til relevante pasienter og måling av sentrale kliniske utfallsmål.

**Diskusjon og konklusjon:** Vi regner kunnskapsgrunnlaget som sterkt nok til at AHUS kan innføre denne behandlingsendringen.

# Innholdsfortegnelse

Sammendrag .....	2
Ordliste .....	4
1. Tema/problemstilling.....	5
1.1 <i>Pneumoni</i> .....	5
1.2 <i>Kortikosteroiders plass i behandling av infeksjoner</i> .....	7
2. Kunnskapsgrunnlag .....	8
2.1 <i>Spørsmålsformulering og litteratursøk</i> .....	8
2.2 <i>Vurdering av kunnskapsgrunnlaget</i> .....	9
2.2.1 <i>Retningslinjer</i> .....	10
2.2.2 <i>Enkeltstudier og kommentarartikler</i> .....	11
2.2.3 <i>Systematiske oversikter/metaanalyser</i> .....	12
2.3 <i>Oppsummering av kunnskapsgrunnlaget</i> .....	15
3. Dagens praksis i mikrosystemet.....	16
3.1 <i>Beskrivelse av mikrosystemet</i> .....	16
3.2 <i>Nåværende praksis</i> .....	16
3.3 <i>Vurdering av alvorlighetsgrad av lungesykdommen.</i> .....	16
3.4 <i>Pasientforløp</i> .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.5 <i>Prosedyrebeskrivelse for behandling av lungebetennelse på AHUS</i> .....	18
3.6 <i>Fagmiljøet har diskutert bruk av steroider</i> .....	18
3.7 <i>Implementering og barrierer</i> .....	18
4. Prosess, ledelse og organisering .....	19
4.1 <i>Ledelse og organisering</i> .....	19
4.2 <i>Struktur</i> .....	20
4.2.1 <i>Forberede</i> .....	20
4.2.2 <i>Planlegging og kvalitetsindikatorer</i> .....	21
4.2.3 <i>Utføre</i> .....	22
4.2.4 <i>Evaluere</i> .....	22
4.2.5 <i>Følge opp</i> .....	22
4.3 <i>Forventet motstand til endring og håndtering</i> .....	22
5. Diskusjon og konklusjon.....	23

<b>6. Referanser</b> .....	24
<b>7. Vedlegg</b> .....	26
<b>7.1 Sjekkliste (fra Kunnskapsbasert praksis)</b> .....	26

## Ordliste

Begrep	Betydning
<b>ARDS</b>	Acute respiratory distress syndrome
<b>CAP</b>	Community-acquired pneumonia
<b>ICU</b>	Intensive care unit
<b>IPD</b>	Individual patient data
<b>PICO</b>	Population, Intervention, Comparison, Outcome
<b>SPC</b>	Statistisk prosesskontroll måleverktøy

# 1. Tema/problemstilling

## 1.1 *Pneumoni*

Pneumoni, eller lungebetennelse, er en akutt infeksjon i lungeparenkymet der infeksiose agens som bakterier, virus og sopp affiserer alveolene. Pneumoni er globalt sett en hyppig årsak til både sykkelighet, innleggelse og dødelighet, og det ble i 2019 på verdensbasis rapportert inn 489 millioner tilfeller av infeksjoner i nedre luftveier (1). Pneumoni forekommer i alle aldre, men ses hyppigst blant eldre og barn < 5 år. Siden innføring av pneumokokkvaksiner i barnevaksinasjonsprogrammet, ses en nedgang i forekomst av invasiv pneumokokksykdom i alle aldersgrupper forårsaket av serotypene som inngår i vaksinene. Infeksjonen kan deles inn i samfunnservivet (på engelsk "Community-acquired pneumonia" - CAP) og sykehuservivet pneumoni, som varierer noe i vanlige etiologiske agens og påfølgende ulik behandling, se tabell 1 under for detaljer.

Diagnosen stilles hvis pasienten har fått akutt sykdomsfølelse med hoste og minst ett av følgende kriterier: 1) fokale kliniske funn over lunger som er nyttilkomne, 2) over fire dager med feber, 3) dyspné/takypné uten annen åpenbar årsak og nyoppståtte radiologisk påviste forandringer på lungene. Diagnosen kan også stilles klinisk hvis pasienten er tidligere frisk, ingen andre årsaker er sannsynlig og bildediagnostikk ikke er lett tilgjengelig (2).

Alvorlighetsgrad av pneumoni kan vurderes ved hjelp av scoringsverktøy som CRB-65(3). Da bør en sterkt vurdere innleggelse på sykehus hvis en eller flere av følgende faktorer til stede:

- Forvirring
- Respirasjonsfrekvens > 30
- Systolisk blodtrykk < 90 mmHg eller diastolisk < 60 mmHg
- Alder > 65 år

Det er vist at det er en økende mortalitet og en økt risiko for komplikasjoner jo flere av disse risikofaktorene som er til stede. CAP-pasienter med diabetes, KOLS eller hjertesvikt samt de som har fjernet milten trenger også ofte en sykehusinnleggelse (2).

	Samfunnservivet	Sykehuservivet
<b>Definisjon</b>	Pneumoni som har oppstått utenfor sykehuset	Pneumoni oppstått > 48 timer etter innleggelse i sykehus
<b>Hyppigste infeksjose agens</b>	- <i>Streptococcus pneumoniae</i> (pneumokokker)	- <i>Streptococcus pneumoniae</i> - <i>Haemophilus influenzae</i> - <i>Staphylococcus aureus</i> - <i>Enterobacterales spp.</i>
<b>Også forekommende infeksjose agens</b>	- <i>Mycoplasma pneumoniae</i> - <i>Haemophilus influenzae</i> - <i>Chlamydophila pneumoniae</i> - Luftveisvirus (feks. Influenzavirus, adenovirus og RS-virus)	- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Empirisk behandling - alvorlig/ukomplisert</b>	- Benzylpenicillin iv 3 g x 4 + Gentamicin iv 6 mg/kg x 1 - Behandlingsvarighet: 7 døgn	- Cefotaksim iv 1 g x 3 - Behandlingsvarighet: 5 døgn
<b>Empirisk behandling - svært alvorlig/komplisert</b>	- Cefotaksim iv 2 g x 3 + Ciprofloksacin iv 400 mg x 3 - Behandlingsvarighet: 7 døgn	- Piperacillin og tazobaktam iv 4/0,5 g x 4 - Behandlingsvarighet: 7 døgn
<b>Adjuvant behandling</b>	Ingen	Kortikosteroider?

**Tabell 1:** Informasjon om behandling er hentet fra NEL (2), informasjon om retningslinjer og behandling er hentet fra Helsedirektoratet(4)

## ***1.2 Kortikosteroider ved behandling av infeksjoner***

En kraftig infeksjon, uansett origo, kan i teorien iverksette en lokal og/eller systemisk inflammasjon i kroppen, som kan føre til sepsis og organsvikt. Hos en pasient med pneumoni kan nedsatt gassutveksling være et uttrykk for den lokale inflammasjonen i lungene. Denne inflammatoriske responsen kan i flere tilfeller føre til større skade enn den faktiske mikroben. Idéen bak tilleggsbehandling med kortikosteroider er at disse medikamentene kan dempe denne inflammasjonen og legge til rette for raskere tilheling av pasientens primære infeksjon. Kortikosteroider til behandling av infeksjøs tilstander har fått stadig mer oppmerksomhet de siste årene, og blant annet blitt inkludert i retningslinjer for sepsisbehandling(5). Det er også etablert praksis å gi dette til KOLS-pasienter med KOLS-forverring(6), selv om disse pasientene også ofte har en samtidig pneumoni. Videre innenfor behandling av luftveisinfeksjoner, fikk kortikosteroider mye oppmerksomhet i forbindelse med COVID 19-pandemien, da adjuvant behandling med steroider viste seg å ha god effekt og raskt ble en del av retningslinjer for behandling av alvorlig COVID 19-infeksjon(7). Samtidig så skal en være oppmerksom på potensielle bivirkninger som hyperglykemi, superinfeksjoner, GI-blødninger og empyem.

Bakgrunnen for at gruppa har valgt å skrive om denne problemstillingen er en større studie med høy metodologisk kvalitet som ble publisert i mai 2023 i NEJM – CAPE COD-studien(7) - samt en påfølgende systematisk oversikt(8). Begge viser god effekt av kortikosteroider på sentrale utfall som reduksjon av mortalitet, behov for mekanisk respirasjonsstøtte og innleggelse på intensivavdeling. Vi ble gjort oppmerksom på disse publikasjonene da en av gruppemedlemmene og medforfatterne av oppgaven deltar i en forskningsgruppe med fokus på kunnskapsbasert medisin, der disse publikasjonene ble viet mye oppmerksomhet da de kom ut. Som vi skal se representerer CAPE COD et mulig vendepunkt for bruken av steroider ved pneumoni.

## 2. Kunnskapsgrunnlag

### 2.1 Spørsmålsformulering og litteratursøk

Oppgaven dreier seg altså om bruk av kortikosteroider som tilleggsbehandling for pneumoni. For å supplere den overnevnte litteraturen gjennomførte vi et systematisk litteratursøk for å finne annen relevant litteratur. Vi brukte PICO-formatet for å søke aktuell og oppdatert kunnskap om bruk av kortikosteroider for alvorlig samfunnservvert pneumoni.

- P** Pasienter med alvorlig samfunnservvert bakteriell pneumoni
- I** Kortikosteroider adjuvant til antibiotika og støttende behandling
- C** Ikke kortikosteroider
- O** Mortalitet, behov for mekanisk respirasjonsstøtte og intensivbehandling

På bakgrunn av at oppgaven retter seg mot pasienter innlagt på sykehus med alvorlig CAP og vi ønsker å finne ut av effekten av tilleggsbehandling med kortikosteroider, gjennomførte vi et litteratursøk i Pyramidesøket(9). Vi brukte søkeordene «corticosteroid AND therapy AND community-acquired AND pneumonia».

Søket ga 100 treff blant kliniske oppslagsverk/kunnskapsbaserte retningslinjer (50 i UpToDate, 50 i BMJ Best Practice), som utgjør det høyeste nivået av evidens i kunnskapspyramiden. I tillegg ga søket 13 treff blant systematiske oversiktsartikler i McMasterPLUS og 3 treff i ACP Journal Club. Etter gjennomlesning av tittel og abstrakt ble 3 retningslinjer og 6 systematiske oversiktsartikler fra søket inkludert. De syv som ble ekskludert hadde ikke riktig indikasjon for kortikosteroider i forhold til vårt prosjekt (ARDS, sepsis, influensa, infeksøs sykdom), ikke riktig behandlingsnivå (ekstramuralt/utenfor sykehus) og/eller feil pasientpopulasjon. Artiklene i ACP ble heller ikke inkludert i kunnskapsgrunnlaget da disse kun er kortfattede resymeer av de allerede inkluderte oversiktsartiklene.

Foruten det systematiske litteratursøket har vi supplert med relevant litteratur som ikke ble avdekket i søket. CAPE COD publisert i NEJM i mai 2023(10) er inkludert og beskrevet i



oppgaven da denne representerer et mulig vendepunkt for forskningsspørsmålet. I tillegg har vi inkludert to retningslinjer som ikke ble identifisert via Pyramidesøket, men som vi ble gjort oppmerksomme på i forbindelse med vårt samarbeid med mikrosystemet. Videre har vi supplert med to kommentarartikler som kom i kjølvannet av CAPE COD for å bedre belyse problemstillingen og illustrere hvordan denne studien har blitt fortolket av forskningsmiljøer(11, 12) Totalt er altså 14 publikasjoner inkludert og diskutert i oppgaven, se figur 1.



*Figur 1: PRISMA flowchart over søkeprosessen*

## 2.2 Vurdering av kunnskapsgrunnlaget

For å kritisk vurdere kunnskapsgrunnlaget har vi benyttet sjekklister fra

kunnskapsbasert praksis sine nettsider (6). Seks systematiske oversiktsartikler ble vurdert i henhold til sjekklister og ansees som troverdige kunnskapskilder. Sjekklister med vurdering av de systematiske oversiktene ligger som vedlegg til oppgaven. Øvrig litteratur er ikke kritisk vurdert i henhold til sjekklister, men ansees som pålitelig støttelitteratur da den er hentet fra referanselisten til vår hovedlitteratur og/eller er publisert i anerkjente tidsskrift. De inkluderte retningslinjene vurderes ikke kritisk, men brukes til å belyse standard praksis og fortolkninger av kunnskapsgrunnlaget.

### ***2.2.1 Retningslinjer***

Per dags dato er det ikke utarbeidet norske retningslinjer for bruk av steroider for CAP. Praksis i norske sykehus beror derfor på gjeldende internasjonale retningslinjer, som på nåværende tidspunkt ikke anbefaler rutinemessig bruk av kortikosteroider til pasienter med alvorlig CAP(13-15). Retningslinjen fra BMJ Best Practice (BMP BP) ble sist oppdatert i januar 2023 og beror på en NICE-anbefaling(16) som fraråder steroider rutinemessig ved CAP uavhengig av alvorlighetsgrad. Retningslinjen kommenterer likevel at nyere evidens taler i favør av steroidbruk hos pasienter med alvorlig CAP, og at anbefalingen derfor skal revurderes etter publisering av ytterligere to pågående studier. På tross av at det ikke foreligger en generell anbefaling om steroider ved alvorlig CAP, påpekes det at steroider bør gis ved tilstedeværelse av samtidig ARDS, respirasjonssvikt, behov for mekanisk ventilasjon, septisk sjokk eller KOLS.(13, 15)

I april 2023 ble det publisert en større retningslinje (17) om alvorlig CAP som også kommenterer bruken av steroider som tilleggsbehandling ved alvorlig CAP. Denne ble utarbeidet av til sammen 4 profesjonsorganisasjoner inkludert European Respiratory Society. Kortikosteroider som tilleggsbehandling av pasienter med CAP ble i denne retningslinjen kun anbefalt for pasienter med samtidig sjokk. Tre måneder etter dette - i juni 2023 – publiserte Svenska Infektionsläkerföreningen en anbefaling (18) der de går lenger og anbefaler behandling med steroider til pasienter med CAP som ligger på intensiv- eller intermediæravdeling og trenger mekanisk ventilasjonsstøtte. De kommenterer spesifikt at det er resultatene fra CAPE COD-studien som ble publisert i mai 2023 som er bakgrunnen for dette, og at denne høykvalitetsstudien ikke hadde mulighet til å influere retningslinjen som ble publisert av ERS. et al. i april.

### ***2.2.2 Enkeltstudier og kommentarartikler***

Dequin et al. publiserte en artikkel (CAPE COD) i NEJM i mai 2023 hvor de hadde funnet at intensivpasienter med alvorlig CAP som ble behandlet med hydrokortison hadde en lavere risiko for å være død ved dag 28 av sykdomsforløpet sammenlignet med pasientene som fikk placebo (6,9% mot 11,9%). Studien er en fase 3, dobbeltblindet randomisert kontrollert studie som inkluderer 800 pasienter og utgjør den første studien av høy kvalitet som dokumenterer at steroider reduserer mortalitet ved alvorlig CAP, og ikke bare forkorter sykdomsforløpet.

I samme utgave av NEJM ble det også publisert en kommentarartikkel(11) som diskuterer resultatene fra CAPE COD-studien og om det nå ikke er på tide å begynne å bruke steroider som standardbehandling for pasienter med alvorlig CAP. I kommentarartikkelen sammenlignes studien med øvrige studier som ikke har konkludert med at kortikosteroider reduserer mortalitet. Det pekes blant annet på at det i CAPE COD var kort tid til oppstart av steroidbehandling (< 24t) samt at pasienter som man mistenkte hadde en influensapneumoni ble ekskludert fra studien. Også i Norge ble det publisert en kommentarartikkel som pekte på studieresultatene som interessante og mulig praksisendrende(12). Begge de kommentarartiklene(11, 12) peker imidlertid på at resultatene bør bekreftes i en ny høykvalitetsstudie før det defineres et endelig grunnlag for anbefalinger i retningslinjer.

### 2.2.3 Systematiske oversikter/metaanalyser

Artikkel	Antall studier	Antall pasienter	Primært endepunkt	Sekundært endepunkt	RR m/ 95% CI (primært endepunkt)
Briel et al (2017)	6	1506	Mortalitet	Innleggelse på intensivavdeling, lengden av sykehusoppholdet, behandlingssvikt, reinnleggelse med CAP, varighet av intravenøs antibiotikabehandling, bivirkninger av kortikosteroidbehandling og utvikling av empyem	0,82 (0,46-1,21)
Pitre et al (2023)	18	4661	Mortalitet	Innleggelse på intensiv, mekanisk respirasjonsstøtte, varighet sykehusopphold, hyperglykemi, sekundærinfeksjoner	Alvorlig CAP: RR 0,62 (0,45-0,85) Mindre alvorlig CAP: RR 1,08 (0,83-1,42)
Saleem et al (2023)	16	3842	Mortalitet	Innleggelse på intensiv, mekanisk respirasjonsstøtte, behandlingssvikt, gjeninnleggelse og andre bivirkninger av kortikosteroidbruk	0,85 (0,67-1,07)

Siemieniuk et al (2015)	13	2005	Mortalitet	Innleggelse på intensiv, mekanisk respirasjonsstøtte, utvikling av ARDS, varighet av sykehusoppholdet, tid før klinisk stabilitet, bivirkninger	0,67 (0,45-1,01)
Stern et al (2017)	13	1954	Mortalitet	Tid til klinisk kurasjon, varighet på hhv. Intensivopphold og sykehusopphold, utvikling av respirasjonssvikt og/eller sjøkk	Alvorlig CAP: RR 0,58 (0,40-0,84)  Mindre alvorlig CAP: RR 0,95 (0,45-2.00)
Wan et al (2016)	15	5762	Mortalitet	Sykehus- og intensivopphold, varighet av antibiotikabehandling, tid til klinisk bedring, utvikling av ARDS og andre bivirkninger som følge av behandlingen.	CAP: RR 0,72 (0,43-1,21)  Alvorlig CAP: RR 0,72 (0,43-1,21) i RCT/RR 1,00 (0,86-1,17) i kohortestudier

Seks oversiktsartikler har blitt inkludert i kunnskapsgrunnlaget og vurdert for troverdighet ved bruk av sjekklister. Oversiktsartikkelen fra Pitre et al(8) står sentralt i

kunnskapsgrunnlaget. Dette er den eneste systematiske oversikten som inkluderer CAPE COD studien og den mest oppdaterte. Den bruker i tillegg GRADE til å vurdere sikkerheten bak de ulike effektestimaterne. Artikkelen gir en omfattende analyse av bruken av kortikosteroider blant sykehusinnlagte voksne pasienter ( $\geq 18$  år) med CAP og baserer seg på 18 studier med totalt 4661 pasienter. Det er også gjennomført en subgruppeanalyse der alvorlig CAP infeksjon er skilt ut fra mindre alvorlig CAP. Sentralt å nevne her er at «alvorlighet» ble definert forskjellig fra studie til studie, og heterogeniteten mellom studiene på dette punktet er derfor høy.

Resultatmessig viser Pitre et al. at kortikosteroider som adjuvant behandling ved alvorlig CAP hos voksne som er innlagt på sykehus reduserer mortalitet. Doseringsregimet som ga høyest risikoreduksjon på mortalitet innebar en dose på omtrent 6 mg dexametason (eller ekvivalent) daglig i 7 dager. Utover mortalitet er det vist at kortikosteroider reduserer behovet for invasiv mekanisk ventilasjon og intensivbehandling, alt med moderat nivå av evidens. Av uønskede hendelser foreligger moderat evidens for at adjuvante steroider øker risikoen for hyperglykemi. Basert på dose-respons meta-analyse frarådes derfor bruk av høyere doser steroider grunnet fravær av ytterligere mortalitetsreducerende effekt, samt økt risiko for skade i form av hyperglykemi. Figur 1 viser en oversikt over funnene fra den systematiske oversikten.

**Table 2 Summary of Findings Table Presented in Both Relative Risk and Absolute Risk Differences with 95% Confidence Intervals**

Outcomes	Number of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative risk (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with usual care	Risk difference with corticosteroids
Mortality (more severe)	2133 (12 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>a</sup>	<b>RR 0.62</b> (0.45 to 0.85)	146 per 1000	<b>56 fewer per 1000</b> (81 fewer to 22 fewer)
Mortality (less severe)	2434 (7 RCTs)	⊕⊕○○ Low <sup>a,b</sup>	<b>RR 1.08</b> (0.83 to 1.42)	75 per 1000	<b>6 more per 1000</b> (13 fewer to 32 more)
Invasive mechanical ventilation	2855 (9 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>a</sup>	<b>RR 0.56</b> (0.42 to 0.74)	82 per 1000	<b>36 fewer per 1000</b> (48 fewer to 21 fewer)
ICU admission	2277 (5 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>d</sup>	<b>RR 0.65</b> (0.43 to 0.97)	51 per 1000	<b>18 fewer per 1000</b> (29 fewer to 2 fewer)
Duration of hospitalization	3442 (13 RCTs)	⊕⊕○○ Low <sup>e,g,h</sup>	-	The mean duration of hospitalization was 12.8 days	<b>MD 2.31 days fewer</b> (3.85 fewer to 0.76 fewer)
Duration of ICU stay	926 (9 RCTs)	⊕⊕○○ Low <sup>g,h</sup>	-	The mean duration of ICU stay was 9.9 days	<b>MD 2.06 days fewer</b> (3.61 fewer to 0.46 fewer)
Ventilator-free days	630 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>d</sup>	-	The mean ventilator-free days was 22 days	<b>MD 2.9 days more</b> (0.95 more to 4.85 more)
Secondary infections	2970 (10 RCTs)	⊕⊕○○ Low <sup>b,c</sup>	<b>RR 1.09</b> (0.85 to 1.41)	77 per 1000	<b>7 more per 1000</b> (12 fewer to 32 more)
Hyperglycemia	3362 (11 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>d</sup>	<b>RR 1.76</b> (1.46 to 2.14)	76 per 1000	<b>58 more per 1000</b> (35 more to 87 more)
Gastrointestinal bleeding	3368 (11 RCTs)	⊕⊕○○ Low <sup>c</sup>	<b>RR 0.95</b> (0.56 to 1.60)	17 per 1000	<b>1 fewer per 1000</b> (8 fewer to 10 more)

**Figur 2:** Resultattabell fra Pitre et al.

De øvrige oversiktsartiklene i kunnskapsgrunnlaget presenterer noe ulike resultater med varierende grad av evidens når det gjelder effekt av kortikosteroider på mortalitet. Noen

konkluderer med at steroidbehandling reduserer mortalitet(19, 20), mens andre (21-23) ikke finner signifikant risikoreduksjon. Gjennomgående ser man at de fleste resultatene trekker i retning av at kortikosteroider reduserer morbiditet, behov for intensivopphold, behov for mekanisk respirasjonsstøtte og varighet av hhv. intensivopphold og sykehusoppholdet ellers (8, 19, 21-23).

Av mulige bivirkninger knyttet til adjuvant behandling med kortikosteroider er det spesielt hyperglykemi og økt behov for insulin under innleggelse som er rapportert, der høyere doser later til å gi høyere risiko for hyperglykemi(8, 19-21). Det er også undersøkt for andre uønskede bivirkninger som sekundærinfeksjoner og gastrointestinale blødninger, men det er ikke tydelig dokumentasjon for at steroidbehandling øker risikoen for dette(8, 19-21).

### **2.3 Oppsummering av kunnskapsgrunnlaget**

Nåværende praksis i norske sykehus er basert på gjeldende internasjonale retningslinjer for behandling av alvorlig CAP. De fleste av disse retningslinjene fraråder fremdeles rutinemessig bruk av kortikosteroider, men peker på at det nå foreligger økende evidens for dette. CAPE COD-studien som ble publisert i mai 2023 representerer et vendepunkt i kunnskapsgrunnlaget. Dette er den første studien av høy kvalitet som har vist at kortikosteroider kan redusere mortalitet hos pasienter med alvorlig CAP.

Samlet sett foreligger mye dokumentasjon som viser god effekt av steroider for alvorlig CAP på sentrale utfall, selv om de systematiske oversiktsartiklene er noe uenige om hvor stor denne effekten er og på hvilke utfall den gjelder. Vi anser imidlertid Pitre et al. sin oversikt fra 2023 som artikkelen med hovedtyngde i vårt kunnskapsgrunnlag ettersom dette er den eneste oversikten som inkluderer CAPE COD. Pitre et al. finner en relativ risiko på mortalitet 0,62 (0,45-0,85) og styrken på evidensen ble vurdert til «moderat» i GRADE systemet, altså en 3 av 4 vurdering i GRADE systemet. I lys av CAPE COD-studien publiserte også svenske infeksjonsleger i juni 2023 en retningslinje der de utvidet ERS sin anbefaling om bruk av kortikosteroider hos sjokk-pasienter til å også omfavne intensivpasienter med behov for mekanisk ventilasjonsstøtte.

På bakgrunn av dette mener vi at kunnskapsgrunnlaget er sterkt nok til å innføre kortikosteroider som standard adjuvant behandling for pasienter innlagt på sykehus med

alvorlig CAP. Vår tolkning er at kortikosteroider kan bidra til en reduksjon i mortalitet, og i tillegg redusere behovet for intensivbehandling og mekanisk ventilasjonsstøtte.

### **3. Dagens praksis i mikrosystemet**

Med bakgrunn i kunnskapsgrunnlaget er det behandling av pasienter som har alvorlig CAP oppgaven retter seg mot. Vi kom i kontakt med AHUS ved å sende en e-post til seksjonsoverlege på infeksjonsavdelingen. Der har vi hatt dialog med en overlege for å samle inn informasjon om deres kliniske håndtering av pneumonipasienter.

#### ***3.1 Beskrivelse av mikrosystemet***

Pasientpopulasjonen oppgaven retter seg mot har potensielt kritisk sykdom, og behandling av disse pasientene på AHUS foregår i tett samarbeid mellom infeksjonsavdelingen, avdeling for medisinsk overvåkning (MO) og intensiv. Det involverte kliniske miljøet i vår oppgave er altså spredt utover flere avdelinger. Vi har ikke lyktes i å finne frem data på hvor mange sykehuset har innlagt med CAP, eller pneumoni som sådan, og kan dermed ikke si noe om pasientvolum. Imidlertid er AHUS Norges største akuttisykehus med en tilhørende befolkning på over 500 000, og vi legger til grunn at AHUS er representativ for hvor mange som blir innlagt med denne diagnosen i forhold til den totale pasientpopulasjonen.

#### ***3.2 Nåværende praksis***

Pasienter som diagnostiseres med CAP ved AHUS plasseres på ulike avdelinger avhengig av blant annet underliggende sykdommer, plasstillørighet og tilgjengelighet. Det er tett samarbeid mellom legene som jobber på medisinsk overvåkning, intensiv- og infeksjonsavdeling. Lungeavdelingen er noe mer adskilt i driften når det kommer til håndtering av pasienter med alvorlig CAP. Overleger ved infeksjonsmedisinsk avdeling går faste tilsyn på både intensivavdelingen og medisinsk overvåkning på hverdager hvor infeksjonsbehandling diskuteres med legene på disse avdelingene.

#### ***3.3 Vurdering av alvorlighetsgrad av lungesykdommen.***

Det er ikke innført noe gjennomgående systematikk i bruk av scoringsverktøy for å vurdere alvorlighetsgrad når pasienter med pneumoni tas imot i mottak. Scoringsverktøyet CRB-65 brukes i økende grad i dag, men mer som et verktøy for å vurdere hvilke pasienter som skal legges inn på avdelingen og hvilke pasienter som kan få reise hjem. Foruten bruk av CRB-65

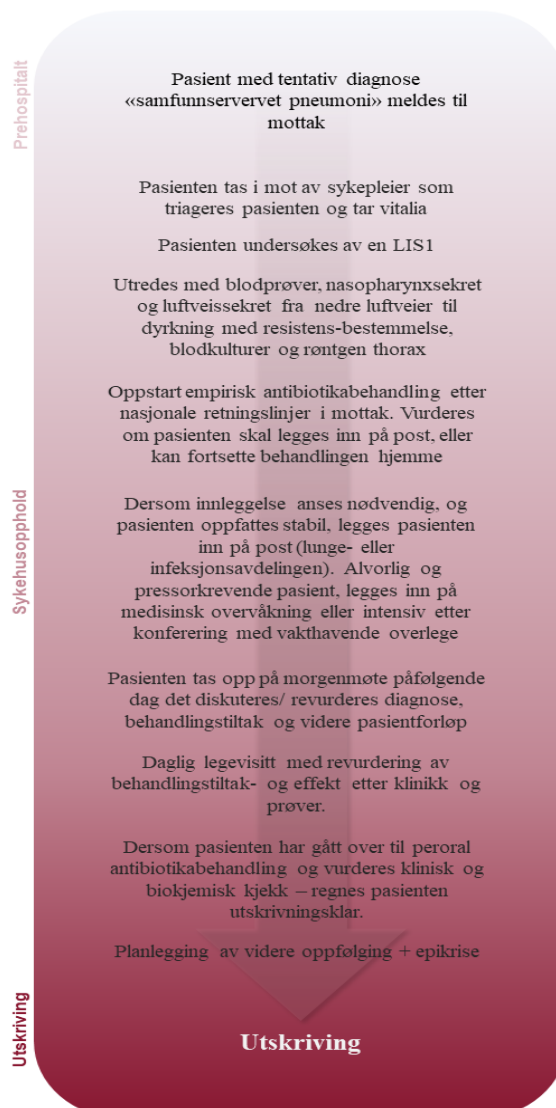


vurderes alvorlighetsgraden klinisk, der vitale målinger som respirasjonsfrekvens og oksygenmetning gjerne vektlegges.

### 3.4 Pasientforløp

Et klassisk pasientforløp avhenger gjerne av alvorlighetsgrad. Prøvetaking utføres i mottak før oppstart av eventuell antibiotikabehandling, og det gjøres luftveisprøver, undersøkes for urinantigener for bakteriene legionella, pneumokokker og det tas blodkulturer. Stabile pasienter legges hovedsakelig inn på sengepost, enten infeksjon- eller lungeavdelingen. Pasientene kan imidlertid havne på så å si alle medisinske avdelinger avhengig av flere faktorer, blant annet underliggende sykdom. Av behandlingstiltak gis antibiotika og eventuelt oksygen. High-flow behandling er tilgjengelig på både infeksjon- og lungeavdeling. Avdeling for medisinsk overvåking vil typisk ha pasienter som har infeksjon og samtidig behov for non-invasiv ventilasjon (NIV) behandling. Pasientene henvises også til lungefysioterapi dersom det er mye stagnasjon og sekret i luftveiene. Dersom det er nødvendig med pressorbehandling, må pasientene overflyttes til medisinsk intensiv.

#### Pasientforløp



**Figur 2:** Fremstilling av typisk pasientforløp

### ***3.5 Prosedyrebeskrivelse for behandling av lungebetennelse på AHUS***

AHUS har i utgangspunktet en kortfattet intern prosedyre (EQS-prosedyre) for behandling av pneumoni; overlege på infeksjonsmedisinsk avdeling forteller dog at den brukes lite i praksis. Per i dag er det ikke innført noen standardbehandling hvor man gir steroider til pasienter med alvorlig CAP, verken på infeksjonsavdelingen, medisinsk overvåkning eller intensiv. For valg av antibiotika brukes Helsedirektoratets antibiotikaveileder. Steroider brukes derimot rutinemessig på pasienter som har andre og separate indikasjoner for dette; som alvorlig COVID, KOLS og/eller astma med pneumoni, pneumocystisk pneumoni eller som en del av behandlingen ved septisk sjokk. Ved de nevnte avdelingene er steroider velkjente preparater. Medikamentet er lett tilgjengelig, rimelig og i regelmessig bruk. Ifølge overlege på infeksjonsmedisinsk avdeling er det ingenting i veien for å ta i bruk steroider på indikasjon alvorlig CAP, gitt eksisterende evidens, men i praksis gis ikke denne behandlingen. Årsaken til dette angis å være at det ikke foreligger retningslinjer, verken nasjonale eller lokale, som anbefaler denne behandlingen til denne pasientgruppen. Videre påpekes det at de ikke kjenner til andre større fagmiljøer i Norge som har implementert dette i deres kliniske praksis. AHUS oppgir at de per i dag ikke har statistikk over hvilken behandling som gis til pasienter innlagt med pneumoni.

### ***3.6 Fagmiljøet har diskutert bruk av steroider***

I etterkant av at CAPE COD ble publisert i NEJM i mai 2023 ble det avholdt et møte der leger fra de relevante spesialitetene diskuterte hvordan de skulle forholde seg til resultatene. Funnene ble ansett som interessante, og klinikerne var enige om at det er helt kurant å bruke steroider for CAP dersom den enkelte kliniker anså dette som passende. Det ble dog ikke utarbeidet noe ny lokal retningslinje eller vedtatt noe form for systematisk praksisendring, da man ønsket å vente endret praksis fra andre fagmiljøer.

### ***3.7 Implementering og barrierer***

Under COVID 19-pandemien ble AHUS sine lokale retningslinjer for behandling av pasienter med COVID-infeksjon endret. Dette skjedde etter at studier viste effekt av steroider og flere større fagmiljøer gikk foran og endret sine retningslinjer. Implementeringen av de nye retningslinjene - å inkludere steroider i behandlingen - ble den gang gjort uten større problemer. På bakgrunn av kunnskapsgrunlaget finner vi god evidens for bruk av steroider i behandling av CAP i klinisk praksis. I dialog med AHUS fremgår det at de største barrierene

for ny lokal prosedyre er mangel på andre fagmiljøer som går foran og implementerer ny klinisk praksis og/eller ny nasjonal eller internasjonal retningslinje. Sett bort i fra nevnte barrierer, antar vi at implementeringen vil være forholdsvis problemfri og sammenlignbar med implementeringen av steroider for COVID 19.

## **4. Prosess, ledelse og organisering**

AHUS er Norges største akuttsykehus med stor tilhørende befolkning. Siden kunnskapsgrunnlaget for bruk av steroider i behandling av CAP har god dokumentert evidens, mener vi at AHUS sitt fagmiljø kan gå foran og innføre ny klinisk praksis i behandling av CAP. Rent konkret foreslår vi at AHUS innfører steroider som tilleggsbehandling for pasienter som ligger på intensivavdeling og har behov for mekanisk ventilasjon. Som doseringsregime for behandlingen foreslår vi 6 mg deksametason eller annen steroidekvivalent i 7 dager. Behandlingen avsluttes når pasienten utskrives fra intensivavdeling eller medisinsk overvåkning. Som ved oppstart annen behandling må hver pasient vurderes individuelt og steroider ikke brukes dersom det foreligger tilstrekkelig med kontraindikasjoner.

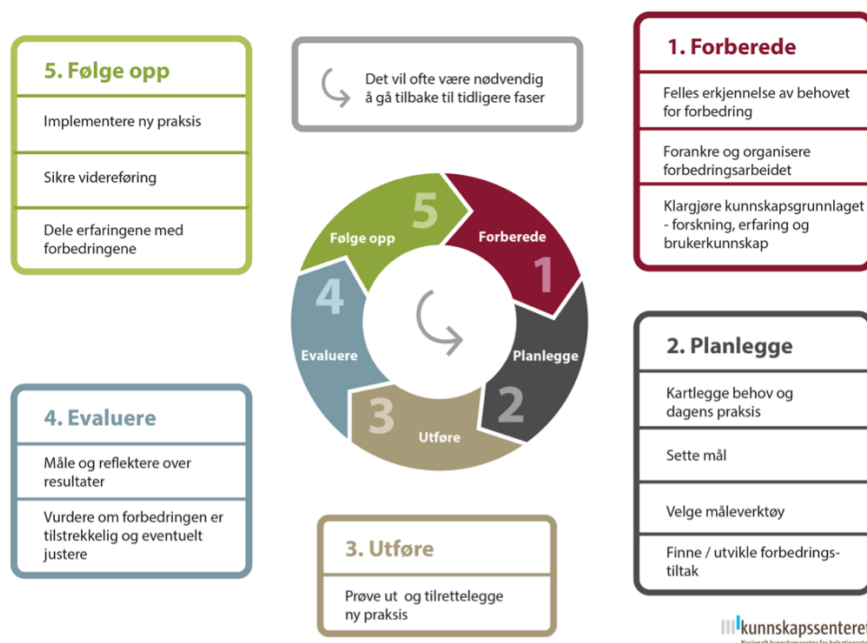
### ***4.1 Ledelse og organisering***

For å gjennomføre forbedringsprosjektet bør man opprette en prosjektgruppe. Ettersom forbedringsprosjektet vil involvere flere avdelinger inkludert infeksjonsmedisinsk avdeling, medisinsk overvåkning og intensivavdeling, er det viktig at alle avdelingene involveres i forbedringsarbeidet. Det bør også vurderes om man skal starte på alle avdelinger, eller om det kan være riktig å komme i gang på utvalgte steder for å unngå for omfattende og kompleks oppstart. Når tiden kommer for å innføre denne behandlingen som «standard of care», må man sikre seg at alle som er involvert i pasientbehandlingen er informert og inkludert. Vi foreslår at avdelingsoverlege ved infeksjonsmedisinsk avdeling opptar stillingen som prosjekteier, tatt i betraktning at infeksjonsmedisin har hyppige kontaktpunkter med de to andre mest involverte avdelingene: medisinsk overvåkning og intensivavdeling. Prosjekteieren er øverste leder, beslutningstaker og er den som initierer og finansierer prosjektet (24). Prosjekteieren må så sikre at en passende og engasjert prosjektleder med faglig tyngde utpekes; her foreslår vi en erfaren overlege på infeksjonsavdelingen. Prosjekteieren vil være ansvarlig for å kontrollere prosjektets fremdrift og utvikling, bestemme prosjektets tidsramme og kostnadsramme, og godkjenne sluttresultatet, mens prosjektlederen har ansvaret for den daglige fremdriften og bør utarbeide en plan for hvordan prosjektet skal gjennomføres (24).

Prosjektlederen vil være ansvarlig for å identifisere viktige aktører og premiss-settere for behandling ved de aktuelle avdelingene; sannsynligvis fagansvarlige på avdelingene. Det er disse aktørene og premiss-setterne som skal inngå sammen i prosjektgruppen med gruppelederen. Det er viktig at medlemmer i prosjektgruppen har klart definerte oppgaver og ansvarsområder, som inkluderer håndtering av datainnsamling, utførelse av analyser, implementering av endringer og oppfølging.

## 4.2 Struktur

For å strukturere forbedringsarbeidet har vi brukt Folkehelseinstituttets modell, som består av fem faser, som illustrert i figuren under.



**Figur 3:** Illustrasjon av kvalitetsforbedringsprosess.. Figur hentet fra:

<https://www.helsebiblioteket.no/innhold/artikler/kvalitetsforbedring/kvalitetsforbedring>.

### 4.2.1 Forberede

I denne fasen er det avgjørende å skape en felles erkjennelse av behovet for forbedring. Basert på samtaler med det kliniske miljøet på AHUS har vi grunn til å tro at legene på avdelingene er klar over at steroider har en mulig plass i behandlingen av pasienter med alvorlig CAP, men er avventende med å begynne med dette som standard behandling. De er også klar over at det finnes dokumentasjon som tyder på at denne behandlingen har vist lovende resultater, da de allerede har arrangert et møte for å diskutere bruken av steroider ved alvorlig CAP i etterkant av at CAPE COD ble publisert i mai 2023. Det fremstår altså slik at aktørene bak

praksisendringen er forberedt på en eventuell endring. Etter etableringen av prosjektgruppen skal kunnskapsgrunnlaget blir grundig presentert for klinikere på de involverte avdelingene, og retningslinjer samt dokumentasjon for behandlingen vil bli lagt frem. Deretter skal prosjektlederen iverksette planen for gjennomføringen av prosjektet. Prosjektgruppen skal også ta hensyn til de to andre elementene i kunnskapsbasert praksis, nemlig erfaringsbasert praksis og brukernes preferanser og deltakelse.

#### ***4.2.2 Planlegging og kvalitetsindikatorer***

I denne fasen er det viktig å kartlegge dagens praksis og ulike behov, med fokus på å identifisere områder som trenger forbedring. Det er helt sentralt i denne fasen å sette tydelige mål. Prosjektmålene bør settes i samsvar med prinsippene i SMART prinsippet (25). Det er nødvendig å både få innsikt og dokumentere om de implementerte endringene faktisk har resultert i positive forbedringer. Per dags dato har ikke AHUS statistikk over indikatorer for å overvåke behandlingen av pasienter med CAP eller måle sentrale endepunkter for CAP pasienter. Dersom de aktuelle avdelingene ved AHUS ønsker å endre behandlingsopplegg, kan det defineres noen indikatorer som kan brukes for å vurdere effekt av endring (26). I tråd med dette foreslår vi både prosess- og resultatindikatorer for å evaluere tiltaket. Våre foreslåtte prosessindikatorer er 1) om steroider administreres til pasienter med CAP og 2) hvilke doser som benyttes. Som resultatindikatorer kan man la seg inspirere av de kliniske studiene som har målt sentrale utfall for intervensjonen. Her kan man måle 1) mortalitet for pasientgruppen, 2) behov for intensivopphold, 3) behov for mekanisk ventilasjonsstøtte, 4) antall liggedøgn og 5) uønskede hendelser og alvorlige bivirkninger. Det vil dog være noe uortodoks å måle effekt på sistnevnte indikator etter innført behandlingstiltak siden denne effekten allerede har blitt bekreftet i form av studier med høy metodologisk kvalitet.

I siste trinn av denne fasen skal man konkretisere forbedringstiltak. På bakgrunn av kunnskapsgrunnlaget mener vi at det finnes et solid grunnlag for å implementere forbedringstiltaket med å innføre kortikosteroider som adjuvant behandling av pasienter med alvorlig CAP på AHUS, selv om det ikke foreligger en omforent og entydig nasjonal eller internasjonal retningslinje som anbefaler denne behandlingen. Vi har ikke identifisert betydelige barrierer for implementering av denne behandlingen, og det kliniske miljøet ved AHUS har ikke uttrykt bekymringer. I tillegg foreligger det en svensk retningslinje i vårt kunnskapsgrunnlag som anbefaler bruk av steroider. Denne retningslinjen er kjent for det kliniske miljøet på AHUS, men den har ikke ført til praksisendringer.

### ***4.2.3 Utføre***

Vi foreslår initialt at prosjektgruppen samarbeider om skrivingen og publikasjonen av en ny lokal prosedyre som gjøres tilgjengelig i sykehusets elektroniske systemer. Når dette er gjort foreslår vi at denne publiseres og at gruppemedlemmene samme dag tar opp endringen på sine respektive avdelinger og informerer om endringen langs etablerte kommunikasjonskanaler: på morgenmøter, internundervisning og mailkorrespondanse. I tillegg bør kunnskapsgrunnlaget presenteres på møter, og én kan vise til de aktuelle artiklene slik at den enkelte kan sette seg nærmere inn i bakgrunnen for endringen ved behov. Nødvendig materiell og andre praktiske forhold er allerede lagt til rette for at endringen kan gjennomføres.

### ***4.2.4 Evaluere***

Videre må resultatene av endringen evalueres. Etersom måling av ønskede endringer kan være utfordrende, er det viktig å velge måleverktøy som passer best for å måle og analysere forbedringene. I vårt prosjekt er statistisk prosesskontroll (SPC) det mest egnete verktøyet, da det muliggjør presentasjon av resultatmålinger i tidsserier for å tydeliggjøre endringene over tid (27). Vi foreslår å initialt ha som mål å innføre endringen over en tre måneders periode med regelmessig evaluering av prosess- og resultatindikatorer underveis, for eksempel på et månedlig møte med prosjektgruppen (27). Det vurderes som tilstrekkelig at en person i prosjektgruppen har ansvar for dette og presenterer resultatene for øvrige medlemmer på møtene. En bør da vurdere hvorvidt den nye prosedyren blir fulgt (prosessindikatorer), samt om man har sett en endring i kliniske utfallsmål (resultatindikatorer). Disse møtene vil også være en naturlig plass å diskutere eventuell motstand til endringen og finne løsninger.

### ***4.2.5 Følge opp***

Dersom resultatene i evalueringsfasen er tilfredsstillende blir endringen stående i lokale prosedyrer, og er dermed enkel å følge videre. En kan da også vurdere hvorvidt resultatene fra forbedringsarbeidet kan deles med kolleger ved andre sykehus, for eksempel ved publikasjon i Tidsskriftet eller på aktuelle fagkonferanser.

## ***4.3 Forventet motstand til endring og håndtering***

Generelt bør man alltid ta høyde for motstand til enhver endring, ettersom det er noe nytt man må huske på og ta stilling til. Det kan tenkes at det vil være noe motstand til endringen i vårt prosjekt da det faglige grunnlaget og de enkelte artiklene tidligere har vært drøftet i kollegiet,

og man har konkludert med at det ikke er ønsket å endre praksis foreløpig. Miljøet har valgt å innta en avventende holdning i påvente av at andre skal implementere endringen på bakgrunn av den nye kunnskapen først, eventuelt vente til det kommer en definert og begrunnet klinisk retningslinje. Endringen i seg selv er imidlertid relativt enkel. Når det først er blitt laget en lokal retningslinje er det ikke komplisert å implementere ny rutine i en klinisk hverdag. Gitt gode lokale retningslinjer med presis informasjon om målgruppen, samt god gjennomgang av kunnskapsgrunnlaget, er dette likevel en endring som krever lite ressurser og er enkelt gjennomførbar for klinikerne.

## **5. Diskusjon og konklusjon**

Bakteriell CAP er en vanlig årsak til sykehusinnleggelse og kan potensielt være en ressurskrevende pasientgruppe i form av behov for ventilasjonsstøtte og i verste fall innleggelse på en intensivavdeling. I lys av prognoser om økende antall geriatriske og multisyke pasienter, i kombinasjon av et minkende antall helsepersonell generelt og høyspesialiserte leger og sykepleiere spesielt, så er det hensiktsmessig og økonomisk å igangsette tiltak som kan motvirke disse behovene.

Et medikamentelt tiltak som kom frem i lyset særlig under starten av COVID-pandemien er bruken av kortikosteroider som adjuvant behandling til pasienter med alvorlig pneumoni. De siste årene har det kommet enkeltstudier, systematiske oversikter og metaanalyser som konkluderer med at det kan være hensiktsmessig å innføre kortikosteroider som standardbehandling til denne pasientgruppen da dette har vist å blant annet redusere risiko for mekanisk ventilasjonsstøtte og behovet for innleggelse på en intensivavdeling. I tillegg var det ikke forbundet med alvorlige bivirkninger som GI-blødninger. Vårt inntrykk er at det er et ønske i fagmiljøene å få landet noen konkrete retningslinjer, men at dette enda ikke eksisterer. Samtidig har det svenske fagmiljøet utarbeidet en egen anbefaling som taler for implementering av kortikosteroider som standardbehandling.

AHUS er Norges største akuttsykehus med en tilhørende befolkning på over 500 000, og selv om de ikke har statistikk på antall pasienter som behandles med CAP årlig, vil vi anta det er en vesentlig pasientgruppe som er representativ for sykehus andre steder i landet. Vi har ikke klart å identifisere spesielle barrierer for implementering av steroidbehandling for pasienter med alvorlig CAP, foruten at det kliniske miljøet ønsker enten at andre kliniske miljøer går foran, og/eller at det foreligger en entydig nasjonal eller internasjonal retningslinje som

anbefaler denne behandlingen. Vi mener at forholdene ligger til rette for at denne behandlingen innføres på AHUS, og at implementeringen kan gjennomføres slik vi har skissert i denne oppgaven.

## 6. Referanser

1. Age-sex differences in the global burden of lower respiratory infections and risk factors, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(11):1626-47.
2. Johannessen T. Lungebetennelse Norsk Elektronisk Legehåndbok2023 [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/lunger/tilstander-og-sykdommer/infeksjoner/lungebetennelse>].
3. McNally M, Curtain J, O'Brien KK, Dimitrov BD, Fahey T. Validity of British Thoracic Society guidance (the CRB-65 rule) for predicting the severity of pneumonia in general practice: systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract.* 2010;60(579):e423-33.
4. Helsedirektoratet. Retningslinje for samfunnservvervet pneumoni. In: Helsedirektoratet, editor. 2022.
5. Lamontagne F, Rochweg B, Lytvyn L, Guyatt GH, Møller MH, Annane D, et al. Corticosteroid therapy for sepsis: a clinical practice guideline. *BMJ.* 2018;362:k3284.
6. Walters JAE, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood - Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014(9).
7. Lamontagne F, Agarwal A, Rochweg B, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Askie L, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ.* 2020;370:m3379.
8. Pitre T, Abdali D, Chaudhuri D, Pastores SM, Nei AM, Annane D, et al. Corticosteroids in Community-Acquired Bacterial Pneumonia: a Systematic Review, Pairwise and Dose-Response Meta-Analysis. *J Gen Intern Med.* 2023;38(11):2593-606.
9. Pyramidesøket [Available from: <https://plus.mcmaster.ca/helsebiblioteket/>].
10. Dequin P-F, Meziani F, Quenot J-P, Kamel T, Ricard J-D, Badie J, et al. Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia. *New England Journal of Medicine.* 2023;388(21):1931-41.
11. Metlay JP, Waterer GW. Time to Treat Severe Community-Acquired Pneumonia with Steroids? *New England Journal of Medicine.* 2023;388(21):2001-2.
12. Østensjø J. Steroidbehandling ved alvorlig pneumoni? *Tidsskriftet for Den norske legeförening.* 2023.
13. Musher D, Tuomanen, E., Pneumococcal pneumonia in patients requiring hospitalization
14. Bennet J. Community-acquired pneumonia (non COVID-19) *BMJ Best Practice: BMJ Best Practice*; 2023 [Available from: [https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000108?fbclid=IwAR0rfyyqqPsHeu8aORr19lg7szi4xkP7StbxHjkHMfNdt5KbaAx0FI\\_8xRk](https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000108?fbclid=IwAR0rfyyqqPsHeu8aORr19lg7szi4xkP7StbxHjkHMfNdt5KbaAx0FI_8xRk)].
15. File T. Treatment of community-acquired pneumonia in adults who require hospitalization *UpToDate: UpToDate*; 2023 [Available from: [https://www.uptodate-com.ezproxy.uio.no/contents/treatment-of-community-acquired-pneumonia-in-adults-who-require-hospitalization?search=corticosteroid%20AND%20therapy%20AND%20community-acquired%20AND%20pneumonia&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&fbclid=IwAR3STOpiDgeNXwex2cpW3tc24wPIRlgrHk7eZ-w3wD-M\\_CHCOzJNRjk6qQ](https://www.uptodate-com.ezproxy.uio.no/contents/treatment-of-community-acquired-pneumonia-in-adults-who-require-hospitalization?search=corticosteroid%20AND%20therapy%20AND%20community-acquired%20AND%20pneumonia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&fbclid=IwAR3STOpiDgeNXwex2cpW3tc24wPIRlgrHk7eZ-w3wD-M_CHCOzJNRjk6qQ)].
16. Unkown. Pneumonia in adults: diagnosis and management: a NICE guideline *NICE* [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg191>].
17. 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 Medicine.* 2023;49(6):615-32.



18. Unknown. Rekommendation för hydrokortison vid allvarlig samhällsförvärd pneumoni Svenska Infektionsläkarföreningen: Svenska Infektionsläkarföreningen; 2023 [Available from: <https://infektion.net/knowledge/rekommendation-for-hydrokortison-vid-allvarlig-samhallsforvarvad-pneumoni/>].
19. Stern A, Skalsky K, Avni T, Carrara E, Leibovici L, Paul M. Corticosteroids for pneumonia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017(12).
20. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. Annals of Internal Medicine. 2015;163(7):519-28.
21. 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.
22. Saleem N, Kulkarni A, Snow TAC, Ambler G, Singer M, Arulkumaran N. Effect of Corticosteroids on Mortality and Clinical Cure in Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of Randomized Control Trials. Chest. 2023;163(3):484-97.
23. 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.
24. Karlsen JT. Prosektledelse: fra initiering til gevinstrealisering. 5. utgave ed: Universitetsforlaget; 2021.
25. Kvalitetsforbedring Helsebiblioteket [cited 2023 07.11.]. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/artikler/kvalitetsforbedring/kvalitetsforbedring>.
26. Helsedirektoratet. Kvalitet og kvalitetsindikatorer [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/statistikk/kvalitetsindikatorer/kvalitet-og-kvalitetsindikatorer>].
27. FHI. Statistisk prosesskontroll (SPC) FHI [Available from: <https://www.fhi.no/ku/forbedringsarbeid/metoder/statistisk-prosesskontroll-spc/>].

## 7. Vedlegg

### 7.1 Sjekklister (fra Kunnskapsbasert praksis)

Sjekkliste for vurdering av en oversiktsartikkel (Del 1)															
Kan du stole på resultatene?															
	1. Er formålet med oversikten klart formulert?			2. Søkte forfatterne etter relevante typer studier?			3. Er det sannsynlig at alle relevante typer studier ble funnet?			4. Ble kvaliteten på de individuelle studiene tilstrekkelig vurdert?			5. Hvis resultater fra de inkluderte studiene er slått sammen statistisk i en metaanalyse, var dette fornuftig og forsvarlig? Basert på svarene dine på punkt 1-5 over, mener du at resultatene fra denne oversikten er til å stole på?		
Oversiktsartikkel	Ja	Nei	Uklart	Ja	Nei	Uklart	Ja	Nei	Uklart	Ja	Nei	Uklart	Ja	Nei	Uklart
<b>Briel et al (2017)</b>	X			X			X			X			X		
<b>Pitre et al (2023)</b>	X			X			X			X			X		
<b>Saleem et al (2023)</b>	X			X			X			X			X		
<b>Siemieniuk et al (2015)</b>	X			X			X			X			X		

<b>Stern et al (2017)</b>	X			X			X			X			X		
<b>Wan et al (2016)</b>	X			X			X			X			X		

## Sjekkliste for vurdering av oversiktsartikkel (Del 2)

Oversiktsartikkel	Hva forteller resultatene?		Kan resultatene være til hjelp i praksis?								
	6. Hva er resultatene?	7. Hvor presise er resultatene?	8. Kan resultatene overføres til praksis?			9. Ble alle viktige utfallsmål vurdert?			10. Veier fordelene opp for ulemper og kostnader?		
			Ja	Nei	Uklart	Ja	Nei	Uklart	Ja	Nei	Uklart
<b>Briel et al (2017)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ingen signifikant forskjell i mortalitet.</li> <li>- Reduserer tiden før klinisk stabilitet og reduserer sykehusoppholdet med én dag.</li> <li>- Økt risiko for reinnleggelse på grunn av CAP og økt risiko for hyperglykemi.</li> </ul>		X			X			X		
<b>Pitre et al (2023)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alle utfall er evaluert med GRADE.</li> <li>- Reduksjon i mortalitet hos voksne pasienter med alvorlig CAP, moderat evidensnivå.</li> <li>- Ikke vist effekt hos pasienter med mindre alvorlig CAP, lavt evidensnivå.</li> </ul>	Til tider store KI i de individuelle studiene	X			X			X		

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Non-lineær dose-repsons sammenheng mellom kortikosteroider og mortalitet. Optimal dose på omtrent 6mg Dexametson (eller ekvivalent) daglig i 7d.</li> <li>- Reduserer behov for innvasiv mekanisk ventilasjon og intensivbehandling, moderat evidens.</li> <li>- Øker risiko for hyperglykemi, moderat evidens. Økende dose kortikosteroider er assosiert med større risiko.</li> <li>- Muligens ingen økt risiko for sekundærinfeksjoner eller gastrointestinal blødning, lav evidensnivå.</li> </ul>										
<b>Saleem et al (2023)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ikke signifikant forskjell i mortalitet. Meta-regressjon viste en assosiasjon mellom behandlingseffekten på total reduksjon av mortalitet versus baseline mortalitet (de dårligste</li> </ul>	Til tider svært store CI i de individuelle studiene	X			X			X		

	<p>pasientene hadde kanskje en bedring i mortalitet).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Viste signifikant forskjell i reduksjon av behov for intensivopphold og behov for mekanisk respirasjonsstøtte</li> <li>- Ved evaluering med GRADE – veldig lav evidensnivå. Forskjellige doseringsregimer, forskjellig grad av innrapporterte data</li> </ul>									
<b>Siemieniuk et al (2015)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mulig reduksjon av mortalitet (ca. 3%).</li> <li>- Redusere behovet for mekanisk ventilasjon (ca. 5%).</li> <li>- Forkortet sykehusopphold med én dag.</li> </ul>		X			X			X	
<b>Stern et al (2017)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Brukt GRADE for å vurdere resultater</li> <li>- Signifikant reduksjon av mortalitet hos voksne med alvorlig CAP (moderat evidens).</li> </ul>	Til tider store KI i de individuelle studiene	X			X			X	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ikke signifikant reduksjon i mortalitet hos voksne med ikke-alvorlig CAP</li> <li>- Signifikant reduksjon av early clinical failure rates</li> <li>- Reduksjon av behandlingstid, varighet på sykehusopphold, behov for intensivbehandling, utvikling av respirasjonssvikt og sjokk.</li> </ul> <p>Signifikant økt risiko for hyperglykemi</p>									
<b>Wan et al (2016)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Brukt GRADE for å vurdere resultater</li> <li>- Ingen signifikant reduksjon i dødelighet, men mulig nedsatt risiko for å utvikle ARDS og kan også redusere lengden på sykehus- og intensivopphold, varighet på antibiotikabehandling og tid til klinisk bedring</li> </ul>	Til tider svært store CI i de individuelle RCTene, smalere i kohortestudiene	X			X			X	X (ikke kommentert)