
Bojan Jovanović¹, Adi Hadžibegović¹, Jovana Avramović¹,
Milan Savić², Ivan Rović¹, Đuro Šijan¹, Nebojša Brezić¹,
Jovana Antonijević¹, Sofija Miroslavljević¹

BOLNIČKE PNEUMONIJE

Sažetak: Nozokomnialne (bolničke) pneumonije se definišu kao pneumonije kod pacijenata koji su hospitalizovani i koje se javljaju unutar 48h nakon prijema u bolnicu ili kasnije. Ova vrsta infekcije plućnog parenhima izazvana je patogenima koji su prisutni u bolničkoj sredini. Inkubacioni period nije duži od dva dana. Nozokomnialne pneumonije se po učestalosti nalaze na drugom mestu u odnosu na sve bolničke infekcije i najviša prevalencija se beleži u jedinicama intenzivnog lečenja (JIL) (internističkim i hirurškim). One predstavljaju veliko opterećenje za zdravstveni sistem svuda u svetu jer je procenjeno da čak 25% infekcija u JIL su bolničke, a da se 50% svih antibiotika primenjuje upravo za njihov tretman.

Prepoznavanje uzročnika može biti izazovno, pre svega zbog težine adekvatnog uzorkovanja sputuma, ali i nerazumevanja epidemiološke situacije u određenoj zdravstvenoj ustanovi.

Ključne reči: pneumonije, infekcija, rezistencija

Uvod

Definicija nozokomnialne pneumonije se menjala poslednjih nekoliko decenija. Američko udruženje torakalnih hirurga (The American Thoracic society - ATS) je prvi put 1996. godine objavilo preporuke za dijagnostiku i tretman bolničkih pneumonija.¹ Već 1998. godine Trouillet-e i saradnici su preporučili klasifikaciju pacijenata sa VAP-om na osnovu faktora rizika sa ciljem za racionalnu primenu inicijalne antibiotske terapije.

¹ Bojan Jovanović, Urgentni centar, Univerzitetski klinički centar Srbije, Služba anesteziologije i intenzivne medicine, bjovanovic@outlook.com

² Klinika za grudnu hirurgiju, Univerzitetski klinički centar Srbije

Epidemiologija

U značajnoj internacionalnoj studiji (EPIC II) dokazano je da čak 51% pacijenata u jedinicama intenzivnog lečenja ima infekciju.² Kao i za sve bolničke infekcije, incidencija i prevalencija se razlikuju između centara, pa čak i između jedinica intenzivnog lečenja u istoj ustanovi. U proseku, incidencija iznosi 9–27%, što je 1.2 do 8.5 slučajeva na 1000 dana mehaničke ventilacije (29, 30, 2). Na incidenciju primarno utiče starosna dob bolesnika. Kod mlađih od 35 godina incidencija je 5 na 1000 slučajeva hospitalizacije, dok je kod populacije starijih od 65 godina ta incidencija čak 15 na 1000 slučajeva.³⁻⁵

Procenjeno je da se rizik za nastanak VAP-a povećava za 1% po danu mehaničke ventilacije u proseku, ali je najveći u prvih 5 dana (oko 3%) i smanjuje se na 2% po danu od 5. do 10. dana mehaničke ventilacije i 1% nakon desetog dana.

Podela

Pneumonije mogu biti primarno endogene (patogen je izolovan na prijemu), sekundarno endogene (kolonizacija patogena orofarinksa i gastrointestinalnog trakta tokom hospitalizacije, koja kasnije dovodi do translokacije u donje partije disajnog puta) i egzogene (kolonizacija nastaje usled mehaničke ventilacijom, npr. tubusi, ovlaživači, bronhoskop i patogen nije primarno izolovan na pacijentu na prijemu).⁶

Pneumonija povezana sa mehaničkom ventilacijom (ventilator-associated pneumonia – VAP) je vrsta bolničke pneumonije koja se može javiti 48 sati nakon intubacije pacijenta. Nastaju u jedinicama intenzivnog lečenja i karakteriše se prisustvom novog ili progresivnog infiltrata na Rtg snimku pluća, znacima sistemske infekcije (povišena telesna temperatura, leukocitoza ili leukopenija), promenom u karakteristikama sputuma i detekcijom uzročnika (patogena). VAP su najčešće bolničke infekcije u JIL.⁷

VAP se deli na rani i kasni u zavisnosti od vremenskog perioda od započinjanja mehaničke ventilacije. Podela je od značaja jer su u mnogim studijama prouzrokovani bili različiti, te se i inicijalni empirijski tretman razlikuje, a utiče i na ishod. Rani VAP nastaje tokom prvih 4 dana, a kasni nakon tog perioda. Međutim, mnoge studije su poredile različite vremenske periode (pragove) za rani i kasni VAP. Poredeći četvrti, peti i sedmi dan kao prag za razlikovanje ranog i kasnog VAP-a Gastmeier i saradnici su još 2009. godine došli do zaključka da ne postoji značajna razlika u izolovanim patogenima u sve tri grupe, da pojava multirezistentnih bakterija ne zavisi od ove podele već od ukupnog broja dana na mehaničkoj ventilaciji, i da ta podela nema klinički značaj.⁸⁻¹⁰

Pneumonija povezana sa medicinskim osobljem (Healthcare-associated pneumonia – HCAP) se definiše kao pneumonija kod osobe koja je u prethodnih 90 dana bila hospitalizovana najmanje dva dana, boravi u ustanovama za negu (u staračkom

domu), ili je bila u ustanovama za kratkotrajne intervencije, zatim kod osoba kod kojih se primenjuje terapija u kućnim uslovima (vrši je terenska služba, npr. kućna obrada rane, primena antibiotika), kod kojih je vršena hronična dijaliza (na programu hr. dijalize) u prethodnih 30 dana, kao i ako osoba živi u domaćinstvu u kome je neki član inficiran i/ili kolonizovan multirezistentnom bakterijom. Pored navedenog, ova pneumonija se odnosi i na pneumonije koje se javljaju nakon tri dana od primene određenog antibiotika u određenoj zdravstvenoj ustanovi, primene hemioterapije ili bilo koje vrste obrade rane.¹¹

Poslednjih nekoliko godina promene u zdravstvenom sistemu dovele su do toga da mnogi pacijenti, naročito hronični bolesnici, budu zbrinuti van ustanova (npr u kućnim uslovima). Time je razlika između vanbolničkih infekcija (community infections) i bolničkih infekcija postala manje jasna. Pacijenti su i van bolnica u kontaktu sa zdravstvenim osobljem. Rezultat toga je veći mortalitet kod HCAP zbog neadekvatne inicijalne antibiotske terapije usled prisustva multirezistentnih sojeva.

Dijagnoza

Još uvek ne postoji univerzalno prihvaćen, zlatni standard za postavljanje dijagnoze VAP-a jer nijedna klinička metoda nije pokazala značajnu senzitivnost i specifičnost.¹² Jedini pouzdan metod za rano dijagnostikovanje je svakodnevna klinička procena uz radiografsko praćenje.

Ona podrazumeva novi, perzistentni infiltrat na Rtg snimku pluća nakon 48 sati od prijema koji ne može drugačije da se objasni, praćen sa jednim sistemskim i dva plućna (respiratorna) kriterijuma. Sistemski kriterijumi su: telesna temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$, leukocitoza (broj leukocita $> 12.000/\text{mm}^3$) ili leukopenija (broj leukocita $< 4.000/\text{mm}^3$) i izmenjen mentalni status kod starijih od 70 godina bez drugog očiglednog uzroka. Plućni kriterijumi uključuju: 1. pojavu purulentnog sputuma (ili promenu u kvalitetu sputuma, povećanu sekreciju ili povećanu potrebu za aspiracijom), 2. pogoršanje gasnih analiza (pad saturacije, povećanje inspiratorne frakcije kiseonika – FiO_2 , povećana potpora mehaničke ventilacije), 3. kašalj ili pogoršanje kašlja, dispnea ili tahipnea, 4. auskultatorni nalaz na plućima (rales or bronchial breath sounds).¹³⁻¹⁶

Međutim, kliničkom procenom se ne dijagnostikuje čak trećina slučajeva VAP-a, što je dokazano na obdukcijama, a u više od 50% slučajeva može biti netačna. Dakle, klinički kriterijumi imaju samo 69% senzitivnost i 75% specifičnosti. CDC definicija VAP-a je podložna varijabilnosti među lekarima koji ih tumače i subjektivnosti. Zbog toga je pokušana primena pojednostavljene verzije nadzora pacijenata za nastanak pneumonije, koja se odnosila prvenstveno na parametre oksigenacije.^{17,18} Pogoršanje parametara oksigenacije definisali su na sledeći način: nakon dva dana stabilnog perioda vrednosti PEEP-a (ili smanjenja PEEP-a svakog dana) sledio je period povećanja PEEP-a za 2.5 cmH₂O za više od dva dana, ili nakon perioda normalnih vrednosti

FiO₂ sledio je period povećanja FiO₂ za najmanje 0.15 bar dva dana. VAP je bio dijagnostikovano značajno brže (3.5 vs. 39 minuta za dijagnostikovanje po pacijentu), iako nije bilo razlike u mortalitetu, boravku u ICU i na mehaničkoj ventilaciji.¹⁹

Validnost kliničke procene za dijagnostikovanje i dužinu primene antibiotske terapije je nedavno proverena u studiji Kalanuria i sar. u neurohirurškim jedinicama intenzivnog lečenja, gde je primećena varijabilnost u dužini terapije VAP-a i prekomernoj upotrebi antibiotika među kliničarima. Jedna grupa pacijenata je dijagnostikovana i primala terapiju na osnovu kliničke procene, a kod druge grupe su primenjeni kriterijumi od strane CDC po protokolu. Samo 31,3% lečenih pacijenata je imalo ispunjene kriterijume CDC. Primećena je, takođe, značajna duža primena antibiotika samo na osnovu kliničke procene, iako nije bilo razlike u mortalitetu između navedenih grupa.²⁰⁻²⁵

Radiološka dijagnostika

RTG snimak pluća nije uvek pouzdan, jer postoje mnoga druga stanja koja mogu da daju sličan nalaz: pneumonitis, kongestivne promene, atelektaza, efuzija, hemoragija, kontuzija, pa čak i akutni respiratorni distress sindrom. Dokazana je loša (slaba) korelacija radioloških nalaza i histopatološke dijagnoze pneumonija. Takođe, interpretacija radiološkog nalaza je nekada otežana kod intubiranih, kritično obolelih pacijenata. Tipičan primer su studije koje su dokazale da snimak pluća može biti normalan, ali se tek na CT nalazu vide infiltrati, što se može desiti kod pacijenata sa HOBP. Nijedan radiološki znak za pneumoniju kod intubiranih pacijenata nema dijagnostičku preciznost veću od 68%. Međutim, u metaanalizi Kolmpas i sar. pokazano je da odsustvo kliničkih parametara, kao što su povišena temperatura, leukocitoza i purulentna sekrecija, ne isključuju dijagnozu VAP-a, dok odsustvo pozitivnog radiološkog znaka značajno smanjuje verovatnoću postojanja pneumonije. Takođe, VAP treba razlikovati od traheobronhitisa, a jedino prisustvo hipoksije i/ili infiltrata (konsolidacije) na Rtg snimku pluća mogu da budu od značaja za to.²⁶

Uzorkovanje sputuma i analiza

Uzorkovanje se vrši na nekoliko načina, bronhoskopskom ili nebronhoskopskom metodom (manje invazivnom). U invazivne metode spadaju bronhoalveolarna lavaža (BAL) i protected specimen brush (PSB), dok su endotrahealna aspiracija i mini-BAL nebronhoskopske metode.

Bronhoalveolarna lavaža se izvodi plasiranjem bronhoskopa do nivoa subsegmentnog bronha (3. i 4. generacija bronha), dok se ne okludira lumen. Zatim

se ubrizga 20–50 ml sterilnog fiziološkog rastvora (mada neki autori koriste i veću količinu, 100–240 ml) i ponovo aspirira sadržaj iz distalnih partija respiratornog trakta. Oko 5 ml dobijenog uzorka je dovoljno za mikrobiološku analizu. Mini-BAL predstavlja metodu kojom se aspiracionim kateterom plasira kroz endotrahealni tubus dok se ne naiđe na otpor i zatim se ubrizga fiziološki rastvor, koji se zatim aspirira i taj se sadržaj pošalje na analizu.²⁷

Mini-BAL tehnikom se rutinski uzimaju uzorci i upotrebom automatizovane mikroskopije sa 100% senzitivnosti postavlja dijagnoza VAP-a kod pacijenata sa visokim rizikom.

PSB je tehnika kojom se specijalnom četkicom dopire najdistalnije moguće, i uzorkovanje je preciznije. Uzorak četkicom je do 0.01 ml i zato se razblažuje sa 1 ml Ringerovim rastvorom. Prag za kvantitativnu dijagnozu je u ovom slučaju 10^3 cfu/ml.²⁸

Endotrahealna aspiracija je bez sumnje najbrža, najlakša i najjeftinija metoda uzorkovanja. Iako rezultat uzorkovanjem ima visoku senzitivnost, specifičnost je izuzetno niska (14–47%) i zato se takav uzorak kvantitativno analizira. Tokom endotrahealne aspiracije aspiracioni kateter se plasira preko endotrahealnog tubusa dok se ne naiđe na otpor, i zatim se aspirira sadržaj koji se šalje na mikrobiološku analizu.²⁹⁻³⁵

Dakle, analiza uzorka može biti kvantitativna ili kvalitativna. Iako kvantitativna analiza ima veću specifičnost u postavljanju dijagnoze VAP-a, mogu se dobiti ili lažno negativni rezultati kod pacijenata sa ranim VAP-om sa neadekvatnom antibiotskom terapijom ili lažno pozitivni, pri kolonizaciji tokom mehaničke ventilacije. Bronhoskopskim metodama prag za postavljanje dijagnoze VAP-a je niži (kod BAL 10^4 cfu (kolonija)/ml i PSB 10^3 cfu/ml), dok je taj prag za uzorak dobijen endotrahealnom aspiracijom 10^6 cfu/ml.

Terapija

Terapija bolničkih pneumonija se bazira na poznavanju epidemiološke situacije u određenoj bolnici ili jedinici intenzivnog lečenja. Osnova uspešnog tretmana je uvek multidisciplinarni pristup koji podrazumeva učešće infektologa, epidemiologa, mikrobiologa, kao i anesteziologa ili intenziviste.³⁶

Zaključak

Bolničke pneumonije su izazov, kako za dijagnostikovanje tako i za tretman, uzimajući u obzir sve veću rezistenciju uzročnika na antibiotike, ali i nove forme adaptacije kojima se postiže veća otpornost. Poznavanje farmakodinamike i farmakokinetike antibiotika je od ključnog značaja, naročito u empirijskom tretmanu. Za

sada je još uvek od velikog značaja uključenost više lekara različitih specijalnosti u donošenju odluke koje antibiotike uključivati kao mera prevencije neadekvatnog tretmana i povećanja rezistencije.

Literatura

1. Niederman MS, Torres A. Severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir Rev.* 2022; 31: 220123.
2. Rider AC, Frazee BW. Community-Acquired Pneumonia. *Emerg Med Clin North Am.* 2018 Nov; 36(4): 665–683.
3. Rothberg MB. Community-Acquired Pneumonia. *Ann Intern Med.* 2022 Apr; 175(4): ITC49–ITC64.
4. Aliberti S, Dela Cruz CS, Amati F, Sotgiu G, Restrepo MI. Community-acquired pneumonia. *Lancet.* 2021 Sep 4; 398(10303): 906–919.
5. Mandell LA. Community-acquired pneumonia: An overview. *Postgrad Med.* 2015 Aug; 127(6): 607–15.
6. Lanks CW, Musani AI, Hsia DW. Community-acquired Pneumonia and Hospital-acquired Pneumonia. *Med Clin North Am.* 2019 May; 103(3): 487–501.
7. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 2014 Oct 23; 371(17): 1619–28.
8. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax.* 2013 Nov; 68(11): 1057–65.
9. Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The Microbiome and the Respiratory Tract. *Annu Rev Physiol.* 2016; 78: 481–504.
10. Bello S, Menéndez R, Antoni T, Reyes S, Zalacain R, Capelastegui A, Aspa J, Borderías L, Martin-Villasclaras JJ, Alfageme I, Rodríguez de Castro F, Rello J, Luis M, Ruiz-Manzano J. Tobacco smoking increases the risk for death from pneumococcal pneumonia. *Chest.* 2014 Oct; 146(4): 1029–1037.
11. Musher DM, Roig IL, Cazares G, Stager CE, Logan N, Safar H. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: results of a one-year study. *J Infect.* 2013 Jul;67(1): 11–8.
12. 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 Jan 15; 50(2): 202–9.
13. Musher DM, Abers MS, Bartlett JG. Evolving Understanding of the Causes of Pneumonia in Adults, With Special Attention to the Role of Pneumococcus. *Clin Infect Dis.* 2017 Oct 30; 65(10): 1736–1744.
14. 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 Jul 11; 369(2): 155–63.

15. Muralidar S, Ambi SV, Sekaran S, Krishnan UM. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochimie*. 2020 Dec; 179: 85–100.
16. Hedberg P, Johansson N, Ternhag A, Abdel-Halim L, Hedlund J, Naucclér P. Bacterial co-infections in community-acquired pneumonia caused by SARS-CoV-2, influenza virus and respiratory syncytial virus. *BMC Infect Dis*. 2022 Jan 31; 22(1): 108.
17. Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. Towards an ecology of the lung: new conceptual models of pulmonary microbiology and pneumonia pathogenesis. *Lancet Respir Med*. 2014 Mar; 2(3): 238–46.
18. Faner R, Sibila O, Agustí A, Bernasconi E, Chalmers JD, Huffnagle GB, Manichanh C, Molyneaux PL, Paredes R, Pérez Brocal V, Ponomarenko J, Sethi S, Dorca J, Monsó E. The microbiome in respiratory medicine: current challenges and future perspectives. *Eur Respir J*. 2017 Apr 12; 49(4): 1602086.
19. Eshwara VK, Mukhopadhyay C, Rello J. Community-acquired bacterial pneumonia in adults: An update. *Indian J Med Res*. 2020 Apr; 151(4): 287–302.
20. Self WH, Wunderink RG, Williams DJ, Zhu Y, Anderson EJ, Balk RA, Fakhran SS, Chappell JD, Casimir G, Courtney DM, Trabue C, Waterer GW, Bramley A, Magill S, Jain S, Edwards KM, Grijalva CG. Staphylococcus aureus Community-acquired Pneumonia: Prevalence, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Clin Infect Dis*. 2016 Aug 1; 63(3): 300–9. doi: 10.1093/cid/ciw300. Epub 2016 May 8. PMID: 27161775; PMCID: PMC4946021.
21. Fujitani S, Sun HY, Yu VL, Weingarten JA. Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*: part I: epidemiology, clinical diagnosis, and source. *Chest*. 2011 Apr; 139(4): 909–919. doi: 10.1378/chest.10-0166. PMID: 21467058.
22. Musher DM, Abers MS, Bartlett JG. Evolving Understanding of the Causes of Pneumonia in Adults, With Special Attention to the Role of Pneumococcus. *Clin Infect Dis*. 2017 Oct 30; 65(10): 1736–1744. doi: 10.1093/cid/cix549. PMID: 29028977; PMCID: PMC7108120.
23. Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, Arnold FW, Kelley R, Mattingly WA, Nakamatsu R, Pena S, Guinn BE, Furmanek SP, Persaud AK, Raghuram A, Fernandez F, Beavin L, Bosson R, Fernandez-Botran R, Cavallazzi R, Bordon J, Valdivieso C, Schulte J, Carrico RM; University of Louisville Pneumonia Study Group. Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality. *Clin Infect Dis*. 2017 Nov 13; 65(11): 1806–1812.
24. Mandell LA. Community-acquired pneumonia: An overview. *Postgrad Med*. 2015 Aug; 127(6): 607–15.
25. Lanks CW, Musani AI, Hsia DW. Community-acquired Pneumonia and Hospital-acquired Pneumonia. *Med Clin North Am*. 2019 May; 103(3): 487–501. doi: 10.1016/j.mcna.2018.12.008. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30955516.
26. Rothberg MB. Community-Acquired Pneumonia. *Ann Intern Med*. 2022 Apr; 175(4): ITC49–ITC64. doi: 10.7326/AITC202204190. Epub 2022 Apr 12. PMID: 35404672.
27. Di Pasquale MF, Sotgiu G, Gramegna A, Radovanovic D, Terraneo S, Reyes LF, Rupp J, González Del Castillo J, Blasi F, Aliberti S, Restrepo MI; GLIMP Investigators.

- Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Clin Infect Dis*. 2019 Apr 24; 68(9): 1482–1493.
28. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, Cooley LA, Dean NC, Fine MJ, Flanders SA, Griffin MR, Metersky ML, Musher DM, Restrepo MI, Whitney CG. 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 Oct 1; 200(7): e45–e67.
 29. Moore M, Stuart B, Little P, Smith S, Thompson MJ, Knox K, van den Bruel A, Lown M, Mant D. Predictors of pneumonia in lower respiratory tract infections: 3C prospective cough complication cohort study. *Eur Respir J*. 2017 Nov 22; 50(5): 1700434.
 30. Froes F, Pereira JG, Póvoa P. Outpatient management of community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*. 2019 May; 25(3): 249–256.
 31. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, Reed C, Grijalva CG, Anderson EJ, Courtney DM, Chappell JD, Qi C, Hart EM, Carroll F, Trabue C, Donnelly HK, Williams DJ, Zhu Y, Arnold SR, Ampofo K, Waterer GW, Levine M, Lindstrom S, Winchell JM, Katz JM, Erdman D, Schneider E, Hicks LA, McCullers JA, Pavia AT, Edwards KM, Finelli L; CDC EPIC Study Team. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2015 Jul 30; 373(5): 415–27.
 32. Modi AR, Kovacs CS. Community-acquired pneumonia: Strategies for triage and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2020 Mar; 87(3): 145–151.
 33. Gadsby NJ, Musher DM. The Microbial Etiology of Community-Acquired Pneumonia in Adults: from Classical Bacteriology to Host Transcriptional Signatures. *Clin Microbiol Rev*. 2022 Dec 21; 35(4): e0001522.
 34. Hunton R. Updated concepts in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia. *JAAPA*. 2019 Oct; 32(10): 18–23.
 35. Martin-Loeches I, Torres A. New guidelines for severe community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*. 2021 May 1; 27(3): 210–215. doi: 10.1097/MCP.0000000000000760. PMID: 33405483.
 36. Yu Y, Fei A. Atypical pathogen infection in community-acquired pneumonia. *Biosci Trends*. 2016 Feb; 10(1): 7–13. doi: 10.5582/bst.2016.01021. PMID: 26961211.
 37. Drummond D, Hadchouel A, Petit A, Khen-Dunlop N, Lozach C, Delacourt C, Berteloot L. Strategies for recognizing pneumonia look-alikes. *Eur J Pediatr*. 2022 Oct; 181(10): 3565–3575. doi: 10.1007/s00431-022-04575-9. Epub 2022 Jul 30. PMID: 35906335.
 38. Wunderink RG. Guidelines to Manage Community-Acquired Pneumonia. *Clin Chest Med*. 2018 Dec; 39(4): 723–731.