

Statusartikel

Komplicerede bakterielle lungeinfektioner hos patienter med KOL

Josefin Eklöf, Pradeesh Sivapalan, & Jens-Ulrik Stæhr Jensen

Afdeling for Medicinske Sygdomme, Lungemedicinsk Sektion, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital

Ugeskr Læger 2024;186:V09230615. doi: 10.61409/V09230615

HOVEDBUDSKABER

- Personer med KOL har en øget risiko for at få bakterielle lungeinfektioner.
- Lungeinfektioner, der ikke kan behandles med peroralt givede antibiotika og anden behandling, der kan tilbydes i almen praksis eller på en almindelig medicinsk afdeling, bør anses som komplicerede infektioner.
- Komplicerede infektioner kræver udredning og behandling af lungemedicinsk specialist, ofte i kombination med infektionsmedicinsk og klinisk mikrobiologisk specialviden.

I Danmark estimerer man, at omkring 400.000 personer har KOL, og at ca. 50.000 af disse er ramt af svær sygdom. Personer med KOL, og især dem med sværest sygdom, har en betydelig højere risiko for lungeinfektioner, end raske personer har [1]. Studier har vist, at op til halvdelen af de sværest syge patienter med KOL har en eller flere årlige hospitalskrævende eksacerbationer [2]. Disse forværringer skyldes ofte bakterielle infektioner og er forbundet med stor sygelighed, og der er rapporteret en årlig dødelighed på op til 10% efter indlæggelse [3]. Forebyggelse og reduktion af lungeinfektioner er derfor en vigtig del i behandlingen af personer med KOL. Formålet med denne artikel er at gennemgå de mest almindelige og alvorlige bakterier, der kan forårsage lungeinfektioner ved KOL, samt at belyse relevant forebyggelse og behandling af disse.

MIKROBIOM I LUNGERNE

Med nyere opdagelser og forfinede genteknologiske metoder har man påvist tilstedeværelsen af en rig mikrobiota i de nedre luftveje. Studier har vist, at hos patienter med KOL er dette mikrobiom karakteriseret ved mindre diversitet og flere potentielle patogene mikroorganismer end hos raske personer [4]. I kliniske studier er der rapporteret om isolation af potentielt patogene bakterier i dyrkninger i såvel stabil fase (hos 30-70%) som under eksacerbation af KOL (hos ca. 50%). De hyppigste fund er *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* og *Streptococcus pneumoniae*. Hos ambulante patienter med en sværere grad af KOL dyrkes ikke sjældent de gramnegative bakterier *Pseudomonas aeruginosa* og *Stenotrophomonas maltophilia* (hos op til 10% i stabil fase), der traditionelt klassificeres som opportunistiske bakterier [5, 6].

BAKTERIER, DER KAN FORÅRSAGE ALVORLIGE LUFTVEJSINFEKTIONER

De seneste årtiers forskning har øget forståelsen for bakteriers betydning ved KOL, og det er i dag alment accepteret, at bakterier har en central rolle og indvirkning på sygdomsforløbet, især hos de mest syge personer

med KOL. Fund af potentielt patogene bakterier i lungerne ved eksacerbation samt i stabil fase, i folkemunde kaldet kolonisation, er blevet associeret med øget systemiske og lokale inflammatoriske processer, der medfører tab af lungefunktion og progression af sygdom [7].

Fra opportunist til patogen

Der har hersket tvivl om de opportunistiske gramnegative bakteriers rolle og betydning ved KOL sammenlignet med de mere almindelige potentielt patogene luftvejsbakterier. *P. aeruginosa* og *S. maltophilia* er i lang tid blevet anset som en markør for svær og fremskreden grad af lungesygdom, frem for at være årsag til indlæggelseskrævende eksacerbationer og sygdomsprogression. Denne teori er dog blevet udfordret i takt med nyere forskning på området og en øget opmærksomhed på disse bakteriers negative betydning ved andre kroniske lungesygdomme som bronkiektasier [8, 9].

Pseudomonas aeruginosa

I en nyligt publiceret undersøgelse af systematisk indsamlede sputumprøver hos 23 patienter med svær KOL og *P. aeruginosa* fandt man, at over halvdelen var *P. aeruginosa*-positive i over 90 dage, og at dette mønster var karakteriseret ved kontinuerlig vækst af den klonalt samme bakteriestamme hos den enkelte patient [10]. Dette mønster er også set hos patienter med cystisk fibrose og kronisk *Pseudomonas*-infektion og indikerer, at bakterien også kan forårsage langvarig kolonisation og sygdomsforværring ved KOL.

Et registerstudie af over 20.000 danske ambulante patienter med KOL fra 2020 har vist, at patienter med *P. aeruginosa*-dyrkningspositiv nedre luftvej-prøve blot ved én enkelt lejlighed, havde næsten tre gange øget risiko for indlæggelseskrævende eksacerbation af KOL og død i løbet af en toårig periode sammenlignet med *P. aeruginosa*-negative patienter med tilsvarende sværhedsgrad af KOL [11]. Hos den gruppe patienter, der havde en *P. aeruginosa*-positiv dyrkning, var der ligeledes en fordobling i den årlige incidens af indlæggelseskrævende eksacerbationer (fra tre til seks) i perioden efter isolering af *P. aeruginosa* sammenlignet med i perioden før isoleringen af bakterien.

Resultaterne af tidligere og mindre studier har indikeret tilsvarende sammenhæng, og i en nylig metaanalyse fra 2022 konkluderes det, at isolation af *P. aeruginosa* i en nedre luftvej-prøve hos patient med KOL er associeret med over dobbelt så høj risiko for død og hospitalsindlæggelse, samt en tre gange forhøjet risiko for genindlæggelse inden for 30 dage fra udskrivelse, som hvis der ikke var fundet *P. aeruginosa* [8].

Stenotrophomonas maltophilia

I et nyligt publiceret registerstudie rapporteres tilsvarende dårlig prognose hos danske ambulante patienter med KOL og vækst af *S. maltophilia* i nedre luftvej-prøver [12]. Dette er det første studie, hvor man undersøger sammenhængen mellem bakterien og prognose i en større population af patienter med KOL, og resultaterne viser, at tilstedeværelse af *S. maltophilia* var associeret med en tre gange højere risiko for indlæggelse med eksacerbation af KOL og død end fravær af *S. maltophilia*.

INHALATIONSSTEROID – EN MODIFICERBAR RISIKOFAKTOR FOR LUNGEINFEKTIONER

I de senere år er der kommet opmærksomhed på brugen af inhalationssteroid (ICS) ved KOL. I flere større studier er der rapporteret om forekomst af uønskede bivirkninger, herunder pneumoni [13]. Som konsekvens af dette blev pneumoni tilføjet som almindelig forekommende bivirkning til samtlige præparater af ICS af Det Europæiske Lægemedelagentur i 2016. ICS blev oprindeligt udviklet i 1970'erne til behandling af patienter med astma, og der er dokumenteret sparsom effekt af medicinen ved KOL uden sikker forbedring af lungefunktion eller overlevelse [14], undtagen i højtselektede lavrisikopopulationer. På trods af dette viser

flere nyere opgørelser, at ICS fortsat udskrives til over halvdelen af patienter med KOL i såvel Danmark som internationalt [15]. Studier har vist, at der er en kontinuerlig sammenhæng mellem eosinofilytall i blodet og effekt af ICS hos patienter med KOL; sparsom eller ingen effekt ved værdier $< 0,1 \times 10^9$ celler/l, og størst effekt ses ved værdier $\geq 0,3 \times 10^9$ celler/l. Med baggrund i dette anbefales behandling som udgangspunkt kun til patienter med KOL, der enten har samtidig astma eller hyppige eksacerbationer og et højt eosinofilytall [16]. Det er dog vigtigt at påpege, at det har været vanskeligt at fastslå eksakte grænseværdier til klinisk brug, og at der muligvis kræves flere målinger for en mere præcis vurdering af eosinofilstatus hos patienter med KOL. Behandlingsvejledninger understreger derfor, at eosinofilyttallet bør bruges som estimat i stedet for præcis tærskelværdi [17].

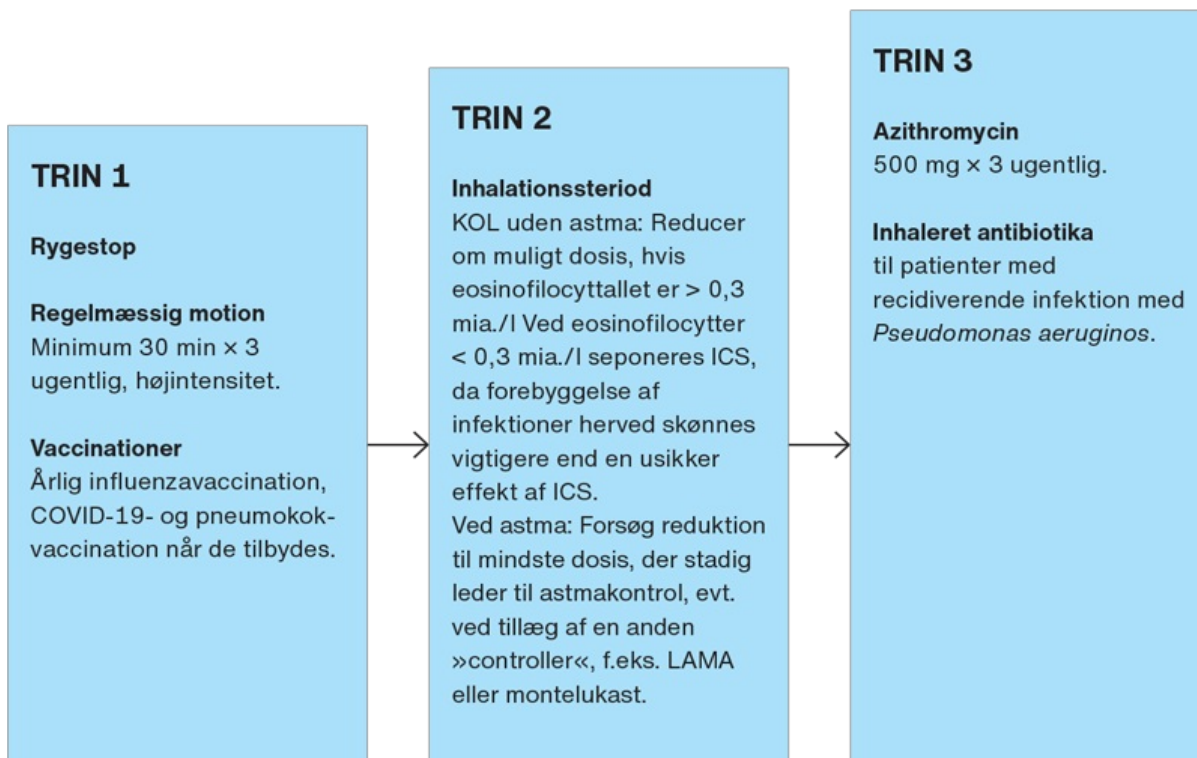
I flere nyere og større observationsstudier har man påvist en klar sammenhæng mellem brugen af ICS og risikoen for isolation af såvel *H. influenza*, *M. catarrhalis*, *S. pneumonia* som *P. aeruginosa* hos patienter med KOL [18-21]. Derudover er der studier, der har rapporteret, at ICS også er en betydelig risikofaktor for infektion med nontuberkuløse mykobakterier ved KOL [22].

Ens for disse studier er, at risikoen for positive nedre luftvej-dyrkninger med det pågældende patogen er større med stigende dosering af ICS, uafhængigt af andre kendte risikofaktorer såsom nedsat lungefunktion, højere alder, tobaksrygning og brug af systemiske glukokortikoider. Risikoen er lavest ved lavere dosering (10-80% øgning), og stiger gradvist op til 360% for højdosisbehandling (defineret som $> 800 \mu\text{g}$ budesonidækvivalent dosis/dag). Indtil videre er der evidens for, at der er tale om en klasseeffekt, og at risikoen er uafhængig af typen af glukokortikoid, og om der bruges pulver eller spray. I et nyligt publiceret studie har man dog påvist, at risikoen for pneumoni var mindre hos patienter, der brugte ICS med ektrafine partikler, end hos patienter, der brugte almindelig partikelstørrelse [23].

FOREBYGGELSE OG BEHANDLING

Forebyggelse af forværring og alvorlige infektioner er en vigtig del af behandlingen ved KOL. I **Figur 1** skitseres overordnede forebyggende tiltag.

FIGUR 1 Forebyggende tiltag og behandling af hyppige lungeinfektioner hos patienter med KOL. Samtlige trin bør gennemgås og overvejes ved hvert tilfælde af infektion.



ICS = inhalationssteroid; LAMA = langtidsvirkende antikolinergika.

Rygestop og motion

Ud over målrettet ICS-behandling med langtidsvirkende inhalerede bronkodilatorer samt vaccination mod influenza, COVID-19 og pneumokokker, er grundlæggende råd om rygestop samt regelmæssig motion vigtige. Rygestop er vist at kunne reducere risikoen for indlæggelseskrævende eksacerbationer med næsten 20% sammenlignet med patienter med KOL, der ikke ophører med tobaksrygning, og risikoreduktionen stiger i takt med tiden siden rygestop [24]. Studier tyder på, at regelmæssig fysisk aktivitet hos patienter med KOL nedsætter risikoen for hospitalskrævende eksacerbationer, og i et randomiseret studie er det konkluderet, at 30 minutters højintensiv træning tre gange ugentlig kan halvere frekvensen af årlige eksacerbationer hos patienter med kronisk lungesygdom [25, 26].

Antibiotika

Med hensyn til antibiotika er der indikationer for at procalcitonin kan have en plads som markør til at vurdere, om den enkelte patient med eksacerbation af KOL skal behandles med antibiotika eller ej [27]. Biomarkøren forventes at få en større plads i behandlingen fremover, men der er behov for yderligere undersøgelser for at bekræfte dette. Ved fund af bakterier i nedre luftvej-prøver bør behandlingen målrettes det enkelte patogen. Dette understreger vigtigheden af at sikre ekspektoratprøver til dyrkning og resistensbestemmelse ved mistanke om infektion, inden antibiotikabehandling påbegyndes, samt løbende til monitorering hos patienter med tendens til lungeinfektioner.

Ved fund af *P. aeruginosa* er det fortsat uvist, om målrettet forsøg på eradikation med systemisk kombinationsbehandling med intravenøst og peroralt givet antibiotika kan forbedre prognosen. I et

randomiseret klinisk studie i Danmark er man ved at undersøge effekten af denne behandlingsstrategi [28]. Nyere forskningsresultater har vist lovende resultater mht. lokal behandling med inhalerede antibiotika hos patienter med bronkiektasier; behandlingen har vist sig at kunne reducere svære indlæggelseskrævende eksacerbationer med næsten 60% og øge sandsynligheden for eradikation af bakterien med tre gange hos patienter med persisterende fund af nedre luftvej-bakterier, hvor majoriteten af de undersøgte patienter havde vækst af *P. aeruginosa* [29]. Der er endnu ikke udført randomiserede kliniske studier med patienter med KOL, men med baggrund i positive resultater ved bronkiektasisygdom tilbydes behandlingen i dag til patienter med KOL på flere af landets lungemedicinske afdelinger.

Langvarig og lav dosering af peroral azitromycin (500 mg × 3 ugentlig) er vist at kunne reducere risikoen for nye eksacerbationer i løbet af 12 mdr. med lidt over 40% hos patienter med KOL og hyppige eksacerbationer. Størst effekt er der hos patienter, som ikke aktivt ryger tobak. Behandling anbefales som et supplement til øvrig behandling hos patienter med KOL med tendens til forværringer med eller uden infektion [30]. Regelmæssig opfølgning og evaluering af behandling er nødvendigt og bør foregå i lungemedicinsk regi.

KONKLUSION

Personer med KOL, og især dem med svær sygdom, har en øget risiko for bakterielle lungeinfektioner, hvilket medfører forværring af sygdom og prognose. Ny viden viser, at særlige bakterier, herunder *P. aeruginosa* og *S. maltophilia*, er særdeles alvorlige, da de er associeret med hyppige hospitalskrævende forværringer og høj dødelighed. Samlet set indikerer dette, at disse naturligt »opportunistiske« bakterier bør betragtes som potentielt patogene bakterier, der kan forårsage uønskede akutte og kroniske luftvejsinfektioner hos patienter med KOL. En effektiv forebyggelse af disse lungeinfektioner er derfor en vigtig del af den grundlæggende behandling af KOL. Ud over vaccinationer, rygestop og motion inkluderer dette et kritisk blik på evt. brug af ICS. Medicinen udgør en betydelig infektionsrisiko og bør kun gives til patienter ved hyppige forværringer og et relativt højt blodeosinofilycittal eller ved kendt astma. Behandling bør gives i lavest mulig dosering og skal løbende vurderes mhp. at undgå uønskede bivirkninger. Ved fund af potentielt patogene bakterier under behandling med ICS bør denne pauseres eller trappes ud. Gentagne bakterielle lungeinfektioner og lungeinfektioner, der ikke kan færdigbehandles med kortvarigt givne perorale antibiotika og anden behandling, der kan tilbydes i almen praksis eller på en almindelig medicinsk hospitalsafdeling, er komplicerede og kræver udredning og behandling af lungemedicinsk specialist, ofte i kombination med infektionsmedicinsk og/eller klinisk mikrobiologisk specialistviden. Effektive behandlinger inkluderer bl.a. profylaktisk behandling med langvarig azitromycin og inhalerede antibiotika.

Korrespondance Josefin Eklöf. E-mail: josefin.viktoria.ekloef@regionh.dk

Antaget 27. februar 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 1. april 2024

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V09230615

doi 10.61409/V09230615

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Complicated bacterial lung infections in patients with COPD

Patients with COPD are at increased risk of lung infections. Specific pathogens, including *Pseudomonas aeruginosa*, are associated with severe exacerbations requiring hospitalisation and death. New research summarised in this review highlights the importance of inhaled corticosteroids as a risk factor for lung infections. Reduction and discontinuation of treatment should be considered in patients with frequent or persistent infections. Long-term treatment with azithromycin and inhaled antibiotics may effectively reduce severe exacerbations in COPD.

REFERENCER

1. Sygdomsbyrden i Danmark 2023. Sundhedsstyrelsen: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2023/sygdomsbyrden-i-danmark> (5. sep 2023).
2. Sivapalan P, Ingebrigtsen TS, Rasmussen DB et al. COPD exacerbations: the impact of long versus short courses of oral corticosteroids on mortality and pneumonia: nationwide data on 67 000 patients with COPD followed for 12 months. *BMJ Open Respir Res.* 2019;6(1):e000407. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000407>
3. Jacobsen PA, Kragholm KH, Torp-Pedersen C et al. Employment status, readmission and mortality after acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:2257-2265. doi: <https://doi.org/10.2147/COPD.S319840>
4. Millares L, Monso E. The microbiome in COPD: emerging potential for microbiome-targeted interventions. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:1835-1845. doi: <https://doi.org/10.2147/COPD.S371958>
5. Larsen MV, Janner JH, Nielsen SD et al. Bacteriology in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted to hospital. *Scand J Infect Dis.* 2009;41(1):26-32. doi: <https://doi.org/10.1080/00365540802484828>
6. Armitage MN, Spittle DA, Turner AM. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and impact of pulmonary bacterial colonisation in stable state chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Biomedicines.* 2021;10(1):81. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010081>
7. Martínez-García MÁ, Faner R, Oscullo G et al. Chronic bronchial infection is associated with more rapid lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19(11):1842-1847. doi: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202108-974OC>
8. Martínez-García MA, Rigau D, Barrecheguren M et al. Long-term risk of mortality associated with isolation of pseudomonas aeruginosa in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:371-382. doi: <https://doi.org/10.2147/COPD.S346294>
9. Finch S, McDonnell MJ, Abo-Leyah H et al. A comprehensive analysis of the impact of pseudomonas aeruginosa colonisation on prognosis in adult bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(11):1602-1611. doi: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201506-333OC>
10. Eklöf J, Misiakou MA, Sivapalan P et al. Persistence and genetic adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(7):990-995. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.01.017>
11. Eklöf J, Sørensen R, Ingebrigtsen TS et al. *Pseudomonas aeruginosa* and risk of death and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an observational cohort study of 22 053 patients. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(2):227-234. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.06.011>
12. Rønn C, Kamstrup P, Eklöf J et al. Mortality and exacerbations associated with *Stenotrophomonas maltophilia* in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2023;24(1):232. doi: <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02544-w>
13. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(3):CD010115. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010115.pub2>
14. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med.* 2018;6(2):117-126. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30006-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30006-7)
15. Rønn C, Sivapalan P, Eklöf J et al. Hospitalization for chronic obstructive pulmonary disease and pneumonia: association with the dose of inhaled corticosteroids. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29(4):523-529. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.11.029>
16. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2023 global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD. www.goldcopd.org (5. sep 2023).
17. Tamondong-Lachica DR, Skolnik N, Hurst JR et al. GOLD 2023 Update: implications for clinical practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:745. doi: <https://doi.org/10.2147/COPD.S404690>

18. Mohsin RU, Heerfordt CK, Eklöf J et al. Use of inhaled corticosteroids and risk of acquiring Haemophilus influenzae in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Med.* 2022;11(12):3539. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11123539>
19. Johnsen RH, Heerfordt CK, Boel JB et al. Inhaled corticosteroids and risk of lower respiratory tract infection with Moraxella catarrhalis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Open Respir Res.* 2023;10(1):e001726. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2023-001726>
20. Heerfordt CK, Eklöf J, Sivapalan P et al. Inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease and risk of acquiring Streptococcus pneumoniae infection. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:373-384. doi: <https://doi.org/10.2147/COPD.S386518>
21. Eklöf J, Ingebrigtsen TS, Sørensen R et al. Use of inhaled corticosteroids and risk of acquiring Pseudomonas aeruginosa in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2022;77(6):573-580. doi: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-217160>
22. Andréjak C, Nielsen R, Thomsen VØ et al. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax.* 2013;68(3):256-262. doi: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-201772>
23. Heerfordt CK, Rønne C, Harboe ZB et al. Inhalation devices and inhaled corticosteroids particle size influence on severe pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide cohort study. *BMJ Open Respir Res.* 2023;10(1):e001814. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2023-001814>
24. Au DH, Bryson CL, Chien JW et al. The effects of smoking cessation on the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Gen Intern Med.* 2009;24(4):457-463. doi: <https://doi.org/10.1007/s11606-009-0907-y>
25. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M et al. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax.* 2006;61(9):772-778. doi: <https://doi.org/10.1136/thx.2006.060145>
26. Lee AL, Hill CJ, Cecins N et al. The short and long term effects of exercise training in non-cystic fibrosis bronchiectasis-a randomised controlled trial. *Respir Res.* 2014;15(1):44. doi: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-15-44>
27. Schuetz P, Wirz Y, Sager R et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(1):95-107. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30592-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30592-3)
28. Eklöf J, Alispahic IA, Sivapalan P et al. Targeted antibiotics for chronic pulmonary diseases (TARGET ABC): can targeted antibiotic therapy improve the prognosis of Pseudomonas aeruginosa-infected patients with chronic pulmonary obstructive disease, non-cystic fibrosis bronchiectasis, and asthma? *Trials.* 2022;23(1):817. doi: <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06720-z>
29. Laska IF, Crichton ML, Shoemark A, Chalmers JD. The efficacy and safety of inhaled antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2019;7(10):855-869. doi: <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06720-z>
30. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(5):361-368. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70019-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70019-0)