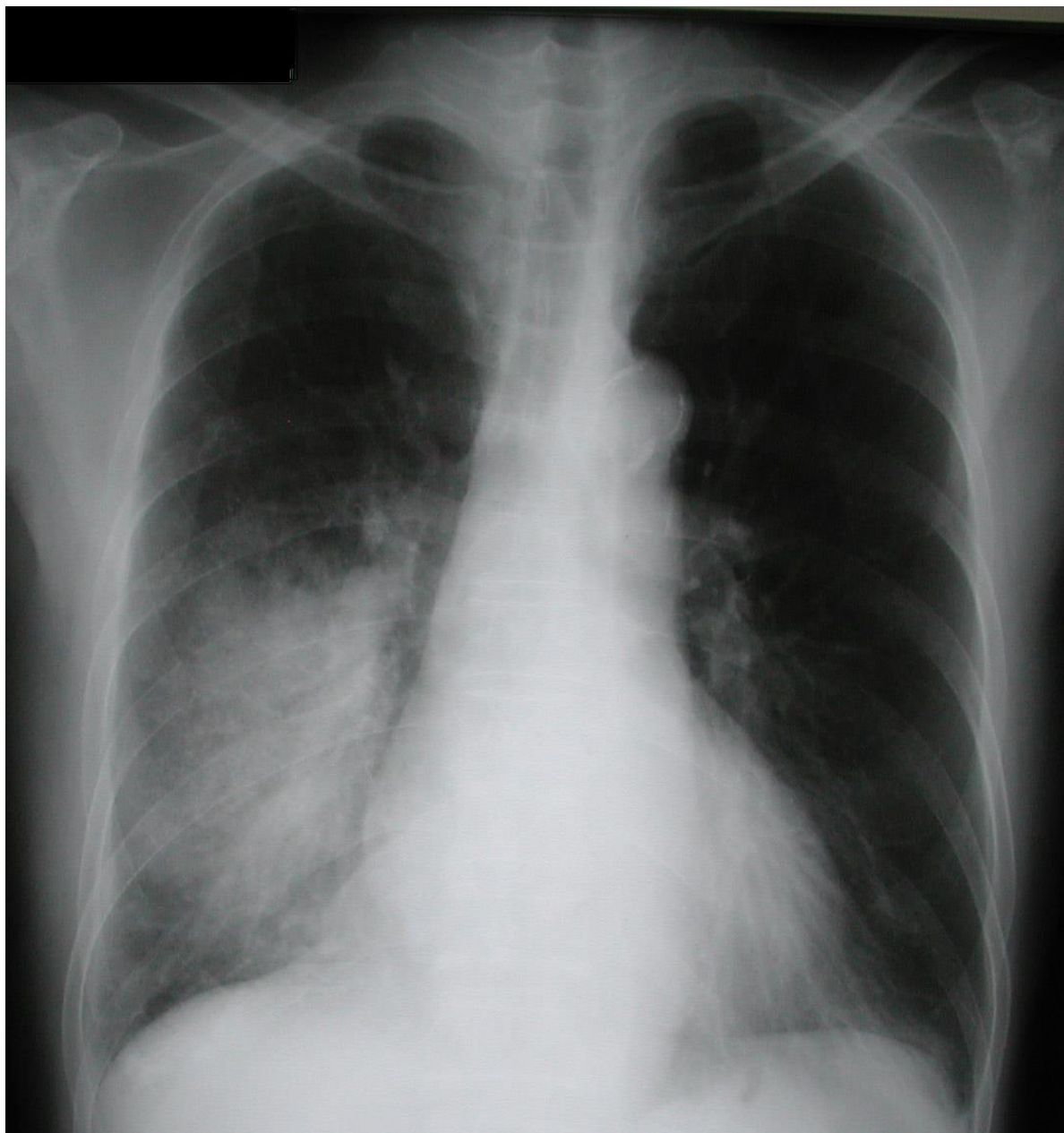


Optimal behandlingsslengde av pneumoni – et åpent spørsmål?



skrevet av Lill I. Opheim,
medisinstudent
Universitetet i Oslo, 2013

Innholdsfortegnelse

Abstract	3
Introduksjon	4
Definisjon og formål	4
Epidemiologi	4
Retningslinjer for behandling.....	5
Bakgrunn: Hvorfor er problemstillingen relevant og viktig?.....	6
Et historisk blikk	7
Andre relevante punkter i forhold til behandlingsslengde:	7
Om azithromycin - et sentralt antibiotikum	8
Litteratursøk	9
Resultater	10
Typisk samfunnservvert pneumoni	10
Behandling av voksne	10
Behandling av barn	14
Atypisk samfunnservvert pneumoni.....	17
Behandling av voksne	17
Behandling av barn	18
Respiratorpneumoni (VAP)	19
Diskusjon og konklusjon.....	20
Oversikt over økonomisk støtte til studiene.....	23
Liste over studier som ikke ble tatt med	24
Vedlegg 1 De nasjonale retningslinjer for behandling av CAP ved sykehus	24
Bibliografi	25

Abstract

Title: The optimal length of treatment of Community-Acquired Pneumonia (CAP) and Ventilator Associated Pneumonia (VAP) - an unanswered question?

Background: The guidelines for treatment of CAP and Ventilator-Associated pneumonia (VAP) have largely been based on empirical data, and are not evidence based. Shortening the usage of antibiotics can reduce the emergence of antibiotic resistance, cost and side-effects, and improve compliance and tolerance.

Objective: To see if any evidence-based conclusion can be drawn concerning the length of treatment of CAP and VAP.

Methods: A Literary Review: A search in the Cochrane Library was made for typical and atypical CAP, as well as for VAP. Three meta-analysis, one literary review and 32 RCTs were included.

Results: There are indications that mild-to-moderate CAP in adults can be successfully treated with azithromycin by a single dose of 2.0 grams, or with ≤ 7 days of gemifloxacin, amoxicillin, telithromycin, ceftriaxone and cefuroxime. A three-day treatment with primarily amoxicillin for children between 2-59 months, and four days of ampicillin and gentamicin for neonates, was found to be both efficient and safe. Atypical CAP has successfully been treated with azithromycin for three days in grown-ups, and possibly five in children. VAP can possibly be treated for seven-to-eight days.

Conclusion: Studies found a more or equally as favourable tendency overall towards short treatment, especially with the usage of azithromycin, in terms of safety and efficacy. More studies are needed to draw evidence based conclusions that can be translated into guidelines.

Introduksjon

Definisjon og formål

Pneumoni er en infeksjon i lungene, som *“typisk assosieres med feber, respiratoriske symptomer, og bevis for parenchymal involvering, enten ved fysisk undersøkelse eller ved tilstedeværelse av infiltrater på røntgen thorax.”*[1]

Ulike definisjonen varierer noe i forhold til om pasienten er barn eller voksen, dette skyldes blant annet at de diagnostiske hjelpemidler som brukes (kliniske funn, røntgenfunn og laboratorieprøver) kan være misvisende hos små barn. WHO har derfor hos barn med hoste og pustevansker valgt å fokusere mest på respirasjonsrate og inndragninger i brystkassen, i tillegg til eventuelt andre mer alvorlige funn som at barnet har vansker med å få i seg drikke eller næring, at barnet er unormalt søvnnig eller vanskelig å våkne, eller har krampeanfallet [2].

Det finnes ulike inndelinger av pneumoni - dels etter hvor pneumonien erverves, det vil si på sykehus (nosokomial) eller ute i samfunnet (samfunnservivet), dels etter agens og dels etter utbredelse i lungeparenchymet [3]. Den samfunnservivede pneumonien (Community Acquired Pneumonia, CAP) deles videre inn basert på agens inn i en typisk og en atypisk form [3]. De vanligste bakterielle årsakene til typisk samfunnservivet pneumoni er *Streptococcus pneumoniae* (pneumokokker) og *Haemophilus influenza* [3], og for atypisk: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* (tidligere *Chlamydia pneumoniae*) (sjelden), og *Legionella pneumophila* [4].

Hovedfokuset til denne oppgaven er på samfunnservivet pneumoni, men en har også valgt å inkludere respiratorpneumoni (Ventilator-Associated Pneumonia, VAP), som er en type sykehuservivet pneumoni. Formålet er å danne en evidensbasert konklusjon om hva en optimal behandlingstid for CAP og VAP er.

Epidemiologi

Sett i et verdensperspektiv er pneumoni en sykdom som tar livet av mange mennesker, og den er hovedårsaken til mortalitet hos barn yngre enn fem år, hvor den er årsak til en av fem dødsfall. På verdensbasis dør over to millioner barn av pneumoni - flere enn de som samlet dør av AIDS, malaria og tuberkulose [5]. Av rundt de 13 millioner barna under fem år som dør hvert år, bor 95% av disse barna i utviklingsland,[6] og i disse landene utgjør pneumoni årsaken til 19% av barnedødeligheten [7].

Pneumoni tar også livet av mange voksne, og nedre luftveisinfectionsjoner er i følge WHO (se figur 1 [8]) den tredje viktigste dødsårsaken på verdensbasis. I Norge er insidensen 5 per 1000 [9], og i Europa er den mellom 1.6 - 10.8 pr. 1000 basert på tall fra Finland, England, Tyskland og Spania [10]. I Finland er den høyest hos de som er < 5 år og ≥ 75 år[11]. Årlig insidens for innleggelser er 2.9-4.4 per 1000 i Danmark.[12]

Klinisk definisjon av pneumoni [64-66]

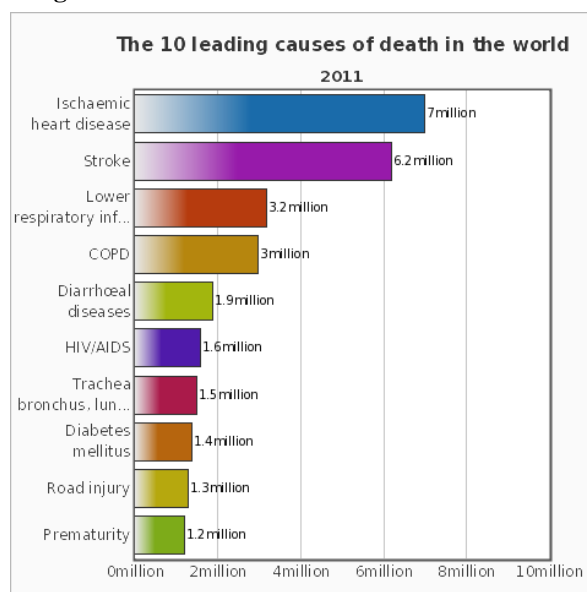
Nytilkommet lungeinfiltrat og

- minst et klinisk symptom:
 - temp. > 38°C
 - ny eller øket hoste
 - purulent ekspektorat
 - kreпитasjoner
 - brystmerter
 - dyspnø

ELLER

- leukocytose/økt CRP

Figur 1



Retningslinjer for behandling

Det er nå utviklet nasjonale retningslinjer for behandling av CAP ved sykehus (se vedlegg 1 for en mer detaljert oversikt).

Tabell 1

	Medikamenter	Dosering	Varighet	Kommentarer
Empirisk standardregime	Benzylpenicillin iv	1,2 g x 4	5-7 dager	Overgang til peroral behandling så snart klinisk tilstand tillater det.
	<i>overgang til</i> fenoksymetylpenicillin po	1 g x 4		
	<i>eller</i> amoksisillin po	500 mg x 3		
Mycoplasma	Erytromycin iv/po	500 mg x 4	10 dager	
	<i>eller</i> doksisyklin iv/po	200 mg x 1 første døgn, deretter 100 mg x 1	10 dager	
Legionella	Azitromycin iv	1 g x 1	7-10 dager	Ved langsom respons hos immundefekte: opp til 21 dagers behandling. Kombinasjonsterapi. gir ingen tilleggseffekt. Alltid intravenøs behandling initialt!
	<i>eller</i> Levofloksacin iv***	750 mg x 1		
	<i>eller</i> Ciprofloksacin iv/po	400-600 mg x 2 / 500-750 mg x 2		

Kopi av tabell: <http://helsedirektoratet.no/sites/antibiotikabruk-i-sykehus/terapikapitler/nedre-luftveier/samfunnservivet-pneumoni/Sider/default.aspx> (10.09.13) Behandling av voksne

De nasjonale retningslinjene for behandling av pneumoni i primærhelsetjenesten [13] er:

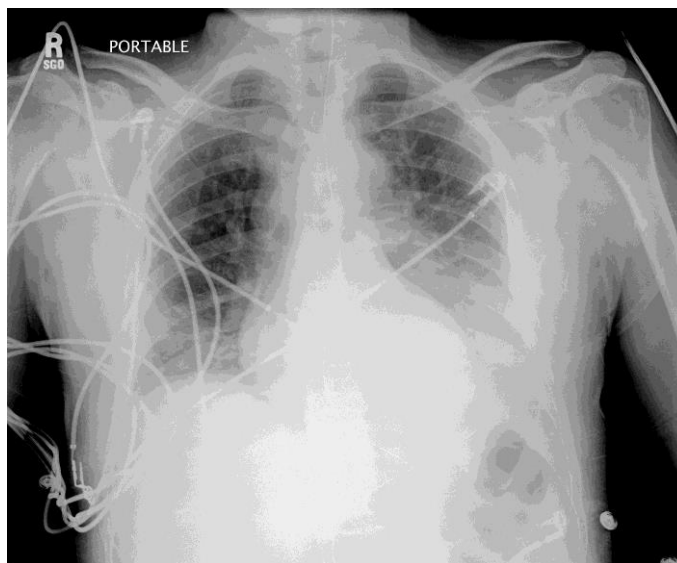
Tabell 2

	Medikamenter	Dosering	Varighet
Empirisk standardregime	Voksne fenoksymetylpenicillin	1,3 g x 4	7-10 dager
	Barn fenoksymetylpenicillin	15 mg/kg x 4	7-10 dager
Penicillinallergi eller Mycoplasma- eller Chlamydia	Voksne Doksycylin	100 mg x 1	7-10 dager
	<i>eventuelt</i> Erytromycin enterokapsler	500 mg x 2 eller 250 mg x 4	7-10 dager
	<i>eller</i> Erytromycin ES	1000 mg x 2 eller 500 mg x 3	7-10 dager
	Barn < 25 kg: Erytromycin mikstur	20 mg/kg x 2 eller 10 mg/kg x 4	7- 10 dager
	> 25 kg: Erytromycin enterokapsler	250 mg x 2	7 - 10 dager

Bakgrunn: Hvorfor er problemstillingen relevant og viktig?

Med kortere og billigere behandling, har en mulighet til å behandle og redde flere. Dette gjelder spesielt i utviklingsland hvor ressursene er knappe, og hvor forskning nå har vist at bakterier spiller en mye større rolle som årsak til pneumoni i forhold til industrialiserte land [6]. På verdensbasis mottar mindre enn 20% av barn med pneumoni antibiotika [5].

Retningslinjer i forhold til behandlingens lengde av pneumoni har inntil nylig stort sett vært empirisk basert og ikke evidensbasert. Behandlingslengde med antibiotika har vanligvis vært mellom 7-14 dager eller eventuelt lengre [14], uten at dette støttes av forskning [15, 16]. I tillegg til at pneumoniens alvorlighetsgrad og ulike agens påvirker behandlingens lengde, er det også funnet at leger ikke alltid følger retningslinjene, og at en del behandler pasienter lengre, spesielt ved økende alder og komorbiditet [16]. Behandlingen av pneumoni kompliseres også av problemer med å finne etiologi, spesielt utenfor sykehuset hvor agens sjelden identifiseres, [17] men også selv etter invasive prøver på sykehuset [18].



Spørsmålet om optimal behandlingens lengde er viktig av flere grunner. Redusert antibiotikabruk vil trolig kunne bremse resistensutviklingen, forbedre compliance og redusere bivirkninger [19]. I tillegg vil en kortere behandlingens lengde kunne redusere kostnader både med tanke på mengde antibiotikabruk, og på lengden av sykehusopphold [20]. Spørsmålet om kostnader er særlig relevant i forhold til behandling i fattige land, hvor ressursene er knappe.

I dag foreligger det lite forskning om optimal behandlingens lengde med antibiotika. Trolig er også dette et kostnadsspørsmål. Antibiotikaproduksjon har vært og er veldig innbringende for farmasøytiske firma. Av denne grunn foreligger det få incentiver for forskning som kan redusere behandlingens lengde, og dermed salg av, antibiotika [18, 21].

Antibiotika revolusjonerte behandlingen av vanlige luftveisinfeksjoner, men i dag ser vi at antibiotikaresistens øker proporsjonalt med mengden og lengden av antibiotikabruk. Tidligere lærte vi at hvis man hadde startet antibiotikabehandling, så skulle man fullføre kuren selv om indikasjonen var feil. Dette er et dogme, og det er med få unntak evidens for at kortere behandlingstid øker resistens [18]. Den optimale behandlingens lengden som anbefales for øvre og nedre luftveisinfeksjoner er generelt ikke evidensbasert, og varierer både mellom ulike norske sykehus og land. En studentoppgave ved Universitetet i Oslo viste blant annet at lengden av antibiotikabehandling for pneumoni ved norske sykehus varierer betraktelig [22]. Det skjer sjeldent en utvikling av resistens i organismen som forårsaker infeksjon under behandling. Resistens utvikles derimot som en konsekvens av sterkt seleksjonspress på grunn av antibiotikabruk, hvor økt behandlingens lengde innebærer en økning i seleksjonspress. Mantraet om viktigheten av å fullføre behandling i fare for resistensutvikling er dermed feilaktig; resistensutviklingen skjer ikke som en følge av at en ikke klarer å fjerne agens før en resistensutviklingen skjer, men derimot fordi en slik utvikling oftere skjer i situasjoner med agens som ikke lar seg drepe lett [18].

Viktigheten av evidensbasert forskning rundt behandlingens lengde er viktig for å få leger til å endre sin praksis rundt antibiotika. Med mindre det foreligger solide bevis for at en kortere behandlingstid er både sikker og effektiv, vil dette trolig bli vanskelig [21].

I tillegg til å ha et bevisst valg rundt antibiotikavalg og behandlingens lengde, foreligger det nå også en del forskning på andre tiltak som kan bidra til å redusere behandlingstid. Som et eksempel kan det nevnes et tidlig skift fra intravenøs til oral antibiotikabehandling (early switch), men dette temaet er utenfor denne oppgaven [23].

Et historisk blikk

Historisk sett har det foreligget få studier om hva en optimal behandlingstid for CAP er. Det finnes to studier fra 1970 og 1983 som viste at en kort behandling av CAP av moderat grad hos voksne (1- 3 dager), var vel så effektiv som en lengre, og mer vanlig behandlingstid på den tiden (rundt 4-7 dager). Kunnskapen basert på disse studiene kunne dessverre ikke brukes i praksis, ettersom studiene ikke tilfredsstillt alle de metodologiske krav man i dag har for utføring av studier. De gav allikevel en verdifull pekepinne om mulighetene for at antibiotikabehandlingen trolig kunne forkortes [24, 25].

Andre relevante punkter i forhold til behandlingens lengde:

Ulike mål på pneumoniens alvorlighetsgrad

Å stadfeste pneumoniens alvorlighetsgrad er viktig i vurderingen om pasienten må legges inn på sykehus eller ikke. Den er også viktig for å bestemme behandling av pasienten i sykehuset. I hovedsak brukes det to ulike mål for gradering: Pneumonia Severity Index (PSI) og CURB-65[26].

PSI

PSI deler pasienter med diagnostisert CAP inn i fem grupper i forhold til risikoen for død. PSI graderer pneumoni med en økende alvorlighetsgrad fra I-V (Fine Class I-V), basert på:

- Alder (<50 år)
- Komorbiditet (neoplastiske sykdommer, cerebrovaskulære sykdommer, hjertesvikt, nyresykdom, leversykdom).
- Unormale funn ved fysisk undersøkelse (endret mental status, puls ≥ 125 /min, respirasjonsrate ≥ 30 /min, systolisk blodtrykk <90 mmHg og temperatur $<35^{\circ}\text{C}$ eller $\geq 40^{\circ}\text{C}$).

Vurderingen av PSI skjer i to steg. Første steg er å identifisere pasienter uten noen av de overnevnte risikofaktorene - disse tilhører gruppen med den laveste risiko (grad I). I steg to plasseres de med tilstedeværelse av risikofaktorer i gruppe II-IV basert på vektleggingen av de(n) aktuelle risikofaktor(er). Totalskåret for risikofaktorer legges sammen med alder (antall år minus 10 for kvinner). Basert på skår, får vi inndelingen: klasse II: ≤ 70 , klasse III: 71-90, klasse IV: 91-130, klasse V: >130 . Klasse I-III er ansett som å være lav-risiko og kan ofte behandles utenfor sykehuset, mens IV-V bør innlegges. Inndelingen kan også være med på å bestemme antibiotikabehandling [27]. En god del av studiene som er inkludert i denne oppgaven har brukt PSI som en rettesnor for hvilke pasienter de har valgt å inkludere i sitt studie, basert på om de har mild, moderat eller alvorlig grad av pneumoni.

Ettersom PSI er ganske omstendig og tidkrevende fordi den involverer mange variabler, ble det utviklet et enklere verktøy med variabler som lett lar seg måle: CURB-65 [27].

C(U)RB-65

CURB-65 bruker fem prognostisk variabler for å si noe om alvorlighetsgrad:

Tabell 3

Prognostiske variabler	Poeng
Confusion (forvirring)	1
Urea (<7 mmol/L eller >20 mg/dL)	1
Respirasjons rate (< 30 pust/min)	1
Blodtrykk (systolisk >90 mmHg eller diastolisk <60 mmHg)	1
Alder (> 65 år)	1

Trolig kan pasienter med et score på 0-1 behandles utenfor sykehuset, de med et score på 2 bør legges inn og de med 3 eller høyere bør behandles ved intensiv avdeling. [26] I den senere tid har en gått over til å vektlegge urea mindre, og en enklere utgave (CRB-65) er mer passende å bruke for eksempel i allmennpraksis. For begge gjelder det at tilstedeværelse av ett eller flere poeng gjør at innleggelse på sykehus er anbefalt .

ProCalcitonin og CRP

I Norge bruker vi hovedsakelig C-reaktivt protein (CRP) som biomarkør ved pneumoni, men studier viser at CRP diskriminerer dårlig mellom viral og bakteriell etiologi. Den kan derimot være nyttige for å følge respons på behandlingen, men er ikke en erstatning for kliniske undersøkelser og bør ikke bestemme forskrivning av antibiotika [28].

I den senere tid har man diskutert muligheten for bruk av ProCalcitonin i vurderingen av antibiotikaadministrasjon. ProCalcitonin er en biomarkør som er forhøyet i serum ved bakterielle infeksjoner som følge av en økt frigjøring fra parenchymale celler i respons på bakterielle toksiner. Dermed kan den hjelpe oss til å skille mellom bakterielle og virale infeksjoner, som igjen styrer bruk av antibiotika. I tillegg korrelerer verdien med pneumoniens alvorlighetsgrad, og kan muligens predikere bakteriemi og overlevelse [28].

I et randomisert kontrollert studie hvor antibiotikabehandlingen av CAP ble styrt etter ProCalcitonin-verdi kontra å følge gjeldene retningslinjer for antibiotikabehandling, så en at pasientene ble eksponert for mindre antibiotika totalt (etter justering i forholdt til PSI-grad), det ble forskrevet mindre antibiotika ved innleggelse (85% vs. 99% i kontrollgruppen) og behandlingstiden ble 55% kortere (median: 5 vs. 12 dager). Studien inkluderte CAP med alle alvorlighetsgrader. Ved å bruke ProCalcitonin-verdi som en rettesnor for behandling, så en en mer tilbakeholden bruk av antibiotika som kunne tilskrives en mer individtilpasset og tidligere avslutning av antibiotikabehandling [16].

ProCalcitonin er sannsynligvis en bedre biomarkør enn CRP og leukocytter fordi den tillater en tidligere diagnostisering, bedre differensiering fra ikke-infeksiøse tilstander og sier mer om forløp og prognose. Til tross for fordelene med denne biomarkøren, bør den kun ses på som komplementær til en god anamnese, fysisk undersøkelse og relevante mikrobiell prøvetakning. En må også være obs på at ProCalcitonin kan være økt i visse ikke-infeksiøse tilstander som traume, alvorlig forbrenning, kjemisk pneumoni, og kan være falsk lav ved bakterielle infeksjoner, spesielt de som er lokaliserte. Dette understreker viktigheten av en nøye oppfølging av pasienten, med gjentatte evalueringer og målinger av ProCalcitonin som vurderes opp mot den kliniske situasjonen/konteksten [29].

Om azithromycin - et sentralt antibiotikum

Azithromycin er en gjenganger i ulike studier av behandlingstid, både i behandling av voksne og barn. Azithromycins spesielle farmakologiske egenskaper, spesielt den lange halveringstiden, gjør at dette antibiotikumet foretrekkes ved kort behandlingstid. Dette er et azalid (et type makrolid) som dekker et bredt spektrum av bakterier (gram-positive og negative) og som kan brukes ved både atypiske og typiske agens, ettersom det også kan drepe intracellulære bakterier som *Legionella* eller *Chlamydia pneumoniae*. Antibiotikumet spres raskt til vevet, en oppnår raskt en høy konsentrasjon i makrofager og hvite blodceller, det har en lengre halveringstid enn mange andre antibiotika og forblir lenge i vevet etter administrasjon [30]. Dette innebærer at vevskonsentrasjonen forblir over MIC-grensen til mange patogener flere dager etter endt administrasjon (Azithromycinmengde er 3 µg/g i lungevev for opp til fem dager etter en enkeltdose med 500 mg p.o.) [31]. Antall oppgitte behandlingstider med azithromycin kan derfor være noe misvisende.

Selv om azithromycin oppnår høye konsentrasjoner intracellulært (opptil 150 ganger høyere i vevet enn i blodet, avhengig av vevstype) [30, 32], er konsentrasjon i blodet lav [30]. Det kan derfor ikke brukes ved sepsis utviklet sekundært til pneumonien.

En del har vært kritiske til bruken av azithromycin. Goossens og medarbeidere har blant annet tatt opp faren for utvikling av resistens hos *Streptococcus pneumoniae* ved bruk av azithromycin. Dette er problematisk ettersom at makrolider, og da spesielt azithromycin, er førstevalg ved luftveisinfeksjoner grunnet gram-positive agens (for eksempel streptokokker) i USA. I Europa er det derimot vanligere å få et β-lactam som førstevalg, og deretter eventuelt et makrolid (oftest clarithromycin) hvis det er mistanke eller holdepunkt for atypisk pneumoni. Selv om det ved gjennomgåelse av flere studier kun er funnet en assosiasjon og ikke en kausal forbindelse mellom antibiotikabruk og resistens, har man for eksempel sett at man finner høyere forekomst av resistens (høyere seleksjonspress) i de europeiske landene hvor antibiotikabruken er moderat eller høy. Man har også sett i studier at bruken av makrolider var den mest sentrale og viktigste drivkraften ved utvikling av makrolidresistens. En har sett at det høye forbruket av azithromycin i USA og Canada korrelerer med et skifte til en større forekomst av *Streptococcus pneumoniae* med *mef*-genet som uttrykker en høyere makrolidresistens [33].

Litteratursøk

Intensjonen bak oppgaven var i utgangspunktet å skrive om behandlingens lengde av atypiske samfunnsvervet pneumoni. Etter grundige søk i Cochrane ble det tydelig at det forelå for lite materiell/empiri for å danne grunnlaget til et litteraturstudie. Søket ble derfor utvidet, og artikler relatert til både atypisk og typisk samfunnsvervet pneumoni, i tillegg til respiratorpneumoni, ble inkludert.

Mellom første og andre søk i Cochrane førte endringer i databasen til at søkeordet "Chlamydomphila pneumoniae" automatisk ble erstattet med "Chlamydial pneumonia". Nytt søk gav i tillegg funn av to nye studier.

Kun metastudier, oversiktsartikler og randomiserte kontrollerte studier (RCT) har blitt inkludert i denne oppgaven. Etter å funnet frem relevante studier, ble en egen liste laget for studier som ble ekskludert fordi de ikke var RCT, fordi en var usikker på om de var RCT, fordi de var retrospektive eller fordi det var på et språk som vanskelig lot seg oversette (for eksempel kinesisk).

I søket fant en fire relevante metastudier i forhold til CAP og ett i forhold til VAP. Etter sortering av enkeltstudier og bruk av de overnevnte eksklusjonskriterier, fant en 32 aktuelle enkeltstudier. Noen av disse var samtidig også inkludert i metaanalysene.

1. søk

Dato: 25.10.12

Database: Cochrane Library

Antall og typer artikler funnet:

Cochrane Reviews (36)

Other Reviews (60) (fra Centre for Reviews and Dissemination, CRD)

Technology Assessments (5) (HTA)

Trials (758)

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Pneumonia] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Chlamydomphila pneumoniae] this term only
#3	((mycoplasma or chlamyd* or legionella) near pneumoni*):ti,ab,kw
#4	#1 or #2 or #3
#5	MeSH descriptor: [Anti-Bacterial Agents] explode all trees
#6	(antibiotic* or Anti-Bacterial Agent*):ti,ab,kw
#7	#5 or #6
#8	#4 and #7

2. søk

Dato: 02.02.13

Database: Cochrane Library

Antall og typer artikler funnet:

Cochrane Reviews (36)

Other Reviews (60) (fra Centre for Reviews and Dissemination, CRD)

Technology Assessments (5) (HTA)

Trials (760)

(Economic Evaluations (83))

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Pneumonia] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Chlamydial Pneumonia] this term only
#3	((mycoplasma or chlamyd* or legionella) near *pneumoni*):ti,ab,kw
#4	#1 or #2 or #3
#5	MeSH descriptor: [Anti-Bacterial Agents] 1 tree(s) exploded
#6	antibiotic* or Anti-Bacterial Agent*
#7	#5 or #6
#8	#4 and #7

Resultater

Typisk samfunnservvert pneumoni

Det er vanskelig å bestemme agens ved hjelp av symptomer, kliniske eller radiologiske funn, og i praksis blir agens i beste fall identifisert i halvdelen av pneumoniene [15, 34]. De fleste studier som har evaluert etiologi ved CAP har vært pasienter innlagt ved sykehus. Som resultat består de fleste oversiktsstudier og enkeltstudier av en blanding av atypiske og typiske agens, og kun et fåtall studier i søket vi gjorde tar kun for seg atypiske eller typiske agens. Den manglende evnen til å identifisere agens har derimot hos pasienter med en alvorlig grad av CAP ikke blitt assosiert med et annet utfall enn om agens hadde blitt identifisert [15]. Selv om agens blir identifisert, er det også noe uenighet om i hvor stor grad dette skal påvirke valg av antibiotika. En kan finne samtidig infeksjon (koinfeksjon) med atypiske og mer tradisjonelle bakterier [35], men empirisk tillegg av makrolider for å dekke atypisk etiologi vil normalt ikke bedre prognosen [36]. I tillegg blir 70 % av pasienter i den kliniske hverdagen utenfor sykehuset behandlet før agens er kjent [37].

I gjennomgåing av litteraturen som foreligger og oppsummering av resultater, er det i tillegg til metastudiene kun tatt med enkeltstudier som ikke er inkludert i metaanalysene eller oversiktsstudiene.

Behandling av voksne

Ettersom det blir brukt mange forskjellige antibiotikatyper hos voksne, kan det bli noe uoversiktlig å kun sortere studiene etter behandlingstid. En har derfor valgt å dele disse inn etter antibiotikatyper brukt ved korttidsbehandlingen, og deretter videre inn i antall behandlingstider. Av denne grunn omtales metastudiene her for seg selv, ettersom de inneholder studier med ulike antibiotikatyper. Av studier som ikke var inkludert i metastudiene, fant man syv studier om azithromycin, ett om levofloxacin og et om clarithromycin pluss cefuroxim. Tre studier om levofloxacin ble ekskluderte da disse var retrospektive (studie 1. - 3. i eksklusjonslisten).

Metastudier: korttidsbehandling på ≤ 7 dager

I alt to metastudier ble funnet. Li et al. sammenlignet i en metaanalyse fra 2007 en kort behandlingstid (syv dager eller mindre) med et lengre behandlingsregime (over syv dager) hos voksne (≥ 12 år) med mild til moderat grad av CAP. En fant at et kortere behandlingsregime (under syv dager) trygt og effektivt kunne brukes i denne pasientgruppen. Dette resultatet ble funnet på tvers av flere ulike antibiotikaklasser: makrolider, fluorokinoloner, beta-laktamer og ketolid. Det var videre ingen forskjell i risiko for hverken terapivikt (0.89, 95 % KI 0.78-1.02), mortalitet (0.81, 95 % KI 0.46-1.43) eller bakteriell eradikasjon (1.11, 95 % KI 0.76-1.62). Studien inkluderte 15 RCT-studier, og i alt 2796 pasienter. Det er viktig å nevne at de fleste studiene (10 av 15) som ble inkludert sammenlignet en korttidsbehandling med azithromycin opp mot andre antibiotikatyper (som regel andre makrolider), og sammenlignet ikke bruken av én antibiotikatype. Studiene med azithromycin utgjorde imidlertid kun 39 % av det totale antall deltakere [38].

Å sammenligne ulike antibiotikatyper er ikke optimalt, og i 2008 kom en metaanalyse av Dimopoulos et al. som sammenlignet ulike behandlingstider med samme antibiotikum og med samme daglige dose. Også i dette studiet fant man at en kortere behandlingstid var trygt og effektivt. Her var behandlingstiden for voksne mellom 3-7 dager mot 7-10 dager, med en forskjell på minst to dager mellom de to forskjellige behandlingsregimene. Fem dobbelblindete RCT som studerte voksne (> 18 år) og to RCT som studerte barn (2-59 måneder) ble inkludert. Totalt

inkluderte studien 1303 voksne og 4141 barn, og alle grader av CAP ble inkludert. Igjen ble det ikke funnet noen forskjell mellom korttids- og langtidsbehandling ved mild til moderat pneumoni når det gjaldt antall friske rett etter behandling (OR 0.92, 95 % KI 0.58, 1.47). Det samme fant en ved senere oppfølging (OR 0.98, 95 % KI 0.80, 1.20), og for bakteriell eradikasjon (OR 1.03, 95 % KI 0.52, 2.05), tilbakefall (OR 1.15, 95 % KI 0.81, 1.63)*, mortalitet (OR 0.60, 95 % KI 0.23, 1.58), bivirkninger (OR 0.98, 95 % KI 0.75, 1.29) eller at folk trakk seg fra studiene som et resultat av bivirkningene. Det må tas forbehold om at analysen av mortalitet er noe usikker ettersom den var basert på så få dødsfall at konfidensintervallet ble ganske vidt. Antibiotikaklassene som inngikk i studiene var gemifloxacin, amoxicillin, telithromycin, ceftriaxone og cefuroxime. Ingen av disse studiene sammenlignet med azithromycin [39]. (*Basert på ett studie med voksne, og to med pediatriske pasienter)

For å gi et bedre innblikk i behandlingsregimene for de ulike antibiotikaklassene disse funnen gjaldt for, er følgende tabell satt opp i forhold til dosering og behandlingstid:

Tabell 4

	Studie (år)	Antall	CAP grad	Korttidsbehandling	Langtidsbehandling
Gemifloxacin	File 2007	ITT: 510 PP: 483	Mild-moderat	320 mg p.o. 5 dgr	320 mg p.o. 7 dgr
Amoxicillin	El Moussaoui 2006	ITT: 119 PP: 144	Mild-moderat	1 g i.v./6. time 3 dgr	3 dgr: 1 g i.v./6. time + 5 dgr: 750 mg p.o. 7 dgr
Telithromycin	Tellier 2004*	ITT: 378 PP: 320	Mild-moderat	800 mg p.o. 5 dgr	800 mg p.o. 7 dgr
Ceftriaxon	Leophonte 2004	ITT: 244 PP: 186	Mild-moderat	1 g i.v./dag 5 dgr	1 g i.v./dag 10 dgr
Cefuroxim	Sigel 1999	ITT: 52 PP: 46	Mild-moderat	2 dgr: 750 mg/8. time + 5 dgr: 500 mg cefuroxim axetil p.o. x 2/d = 7 dgr	2 dgr: 750 mg/8. time + 8 dgr: 500 mg cefuroxim axetil p.o. x 2/d = 10 dgr

Kilde: Informasjon hentet ut fra tabell i metaanalysen til Dimopoulos

*ikke det samme enkeltstudiet av Teller et al. fra 2004 som nevnes senere

ITT: intention-to-treat

PP: per-protocol

Azithromycin

I tillegg til de som ble inkludert i Li et al.s metastudie, fant en syv enkeltstudier som tar for seg en korttidsbehandling med azithromycin sammenlignet med en lengre, mer konvensjonell behandling av CAP med et annet antibiotika. Dette utgjør omtrent halvparten av de studiene som forelå om typisk CAP hos voksne. Disse studiene tar for seg en behandlingstid med azithromycin fra syv dager, og helt ned til én enkeltdosebehandling. I alle disse studiene har azithromycinbehandlingen vært like eller minst like effektiv som det lengre behandlingsregimet, blitt godt tolerert og ofte hatt en god bakteriell eradikasjon.

4-7 dager

Kuzman et al. sammenlignet 4-7 behandlingstid med azithromycin mot 8-11 dager med cefuroxim (gjennomsnittlig 6.2 mot 10.1 dager). 500 mg azithromycin i.v. ble gitt daglig i 1-4 dager, og deretter 500 mg p.o. i tre dager. 1.5 g i.v. cefuroxime ble gitt tre ganger daglig i 1-4 dager, og deretter 500 mg p.o. to ganger daglig i syv dager. I den sistnevnte gruppen ble de med mistenkt atypisk pneumoni også gitt doxycyclin 100 mg p.o. to ganger daglig i 10-14 dager. Det korte

behandlingsregime ble funnet til å være like effektivt (81.7 %, 67/82) som cefuroximbehandlingen (82.0 %, 73/89) ($P = 0.20$) med tanke på klinisk suksess (frisk eller forbedret tilstand). Disse funnene var tilfelle både ved sammenligning med og uten de som mottok et tillegg med doxycyklin. De var også like effektive med tanke på bakteriell eradikasjon og sikkerhet, og det var ingen signifikant forskjell i terapivikt eller bivirkninger [40]

I 1991 gjorde Dark et al. en RCT hvor de studerte behandlingen av nedre luftveisinfeksjoner. Her ble en dose med 500 mg azithromycin første dag, etterfulgt av 250mg/dag på dag 2-5 sammenlignet med 500 mg cefaclor (et cefalosporin antibiotika) tre ganger om dagen i ti dager. Studiet konkluderte med at en fem-dagers behandling med azithromycin var like effektivt som en ti-dagers behandling med cefaclor. I alt 546 pasienter ble inkludert, og av disse ble 272 inkludert i effektanalysen, kun 23 av disse hadde pneumoni. Eksklusjonene fra effektanalysen skyldtes enten brudd på protokoll under studien, eller forekomst av resistente patogener (7.1 % hos de som ble gitt azithromycin, og 7.8 % hos de som ble gitt cefaclor). Kombinert var antall som ble friske eller klinisk bedre 96.3 % for azithromycin og 95.1 % for cefaclor, av disse var antallet som ble friske (cure rate) henholdsvis 36.1 % og 30.9 %. I begge grupper fant man en lik bakteriell eradikasjon på henholdsvis 88.2 % og 87.9 %. For pasienter med pneumoni var bakteriell eradikasjon (basert på prøve av sputum) 94.1 % ved azithromycin bruk og 100 % ved bruk av cefaclor (basert på resultat fra 57 pasienter). Begge behandlingsregimer ble godt tolerert, med en lik insidens av bivirkninger (henholdsvis 21.5 % og 18.4 %), hvorav 2/3 ble ansett som milde og var gastrointestinale plager [41].

Tre dager

Tre studier sammenligner tre-dagers behandlingsregime med azithromycin opp mot ulike antibiotika: amoxicillin-clavulanat og clarithromycin. I alle studiene ble det kortere behandlingsregimet med azithromycin funnet å være minst like effektivt.

I sin RCT fra 2008 fant Paris et al. at azithromycin i en dose av 1 gram pr. dag var minst like effektivt som amoxicillin-clavulanat 875/125 mg to ganger daglig i syv dager. I alt var det 267 personer, med en gjennomsnittsalder rundt 42 år og med mildt-til-moderat pneumoni (Fine Class I og II). Agens ble identifisert hos 60 % og av disse hadde 30.1 % og 26.0 % typiske agens i de to gruppene. Klinisk suksess (frisk eller betydelig bedring uten videre antibiotika-behandling) ble funnet hos henholdsvis 126/136 (92.6 %) mot 122/131 (93.1 %), behandlingsforskjell – 0.48 %; 95 % KI: – 5.66 %, 4.69 %). Bakteriell eradikasjon ble funnet hos 91.4 % (32/35) mot 30/33 (90.9 %), behandlingsforskjell: 0.52 %, 95 % KI: 10.81 %, 11.85 %) Begge behandlingsregimene ble godt tolerert: bivirkninger hos 25.0 % mot 16.7 %, da vanligvis i form av gastrointestinale symptomer. Ved oppfølging var det ingen tilbakefall [42].

Dette funnet støttes også av en studie fra 1997 av Hoepelman et al. Studiet inkluderte 144 pasienter med nedre luftveisinfeksjoner hvorav kun tre hadde pneumoni, og hvor 138 ble tatt med i effektanalysen. Her ble en mindre dose med azithromycin gitt i tre dager (enkeldose med 500 mg daglig), og sammenlignet med 500mg/125mg tabletter med amoxicillin-clavulanat (co-amoxiclav) gitt tre ganger daglig i ti dager. Klinisk suksess (frisk eller betydelig forbedring) ved dag 14 ble funnet hos 95 % (59/62) i azithromycin-gruppen mot 89 % (54/61) i amoxicillin-clavulanat-gruppen ($p > 0.05$). Ved evaluering etter 30 dager var tallet 77 % og 66 %, og ved 60 dager 66 % og 59 %. Behandlingsregimet med azithromycin ble funnet til å være like effektivt klinisk og mikrobiologisk sett (bakteriologisk eradikasjon 43 % mot 44 %, $p > 0.05$). 33 % i azithromycingruppen og 26 % i amoxicillin-clavulanat gruppen hadde gastrointestinale bivirkninger ($p = 0.47$) [43].

I 2004 gav Sopena et al. azithromycin 500 mg/dag i tre dager og sammenlignet det med clarithromycin 250 mg to ganger daglig i 10-14 dager. I alt 70 pasienter (in-outpatients) med mild-til-moderat CAP ble inkludert med gjennomsnittsalder henholdsvis 41.7 og 44.4 år i de to gruppene. Behandlingsregime med azithromycin ble funnet å være like effektivt. Forekomst av bivirkninger var relativt lik i begge grupper (26.5 % mot 25 %), men en fant at azithromycin hadde en bedre

sikkerhetsprofil; av totalt antall bivirkninger, var andelen som trolig skyldtes antibiotikaen som ble studert: 2.9 % ved azithromycin og 13.9 % ved bruk av clarithromycin. Compliance ved tre-dagers behandlingen var også bedre (ingen tilfeller med ikke-compliance mot 15 tilfeller i clarithromycin-gruppen) [44].

En dag

To studier tar for seg en behandlingstid på én dag med azithromycin. I begge studiene blir en enkeltdose med azithromycin funnet å være minst like effekt som en syv-dagers behandling med enten levofloxacin (et fluoroquinolon) eller clarithromycin (et makrolid).

I 2005 gjorde D'Ignazio et al. en dobbelblindet, "dobbel-dummy" RCT hvor en enkeltdose på 2.0 gram av azithromycin ble sammenlignet med en syv-dagers behandling med 500mg/dag med levofloxacin. Studiet konkluderte med at engangsdosen med azithromycin var minst like effektiv som 7-dagers behandlingen. I alt ble 427 inkludert i studien, hvorav 423 mottok behandling, med mild til moderat grad av CAP (Fine Class I, II og III). I "clinical per protocol"-gruppen ble 89.7 % (156/174) mot 93.7 % (177/189) friske i henholdsvis azithromycin og levofloxacin gruppen (behandlingsforskjell: -4.0 %; 95 % KI: -9.7 %, 1.7 %). Man fant også et likt antall friske i de to gruppene hos pasienter ≥ 65 år, henholdsvis 92.3 % (36/39) mot 97.6 % (40/41). Suksessfull eradikasjon av bakterier var henholdsvis 90.7 % mot 92.3 % (behandlingsforskjell: -1.7 %, 95 % KI: -8.8 %, 5.5 %). Begge behandlingsregimer ble godt tolerert, med forekomst av bivirkninger på 19.9 % mot 12.3 %, hvor størstedelen var milde eller moderate, og den vanligste bivirkningen var diaré. Ettersom høydoseregimer på 2.0 g med azithromycin ofte gir gastrointestinale hos en stor andel pasienter, valgte denne studien å bruke en ny type azithromycin som gis i mikrosfærer med den hensikt å begrense eventuelle bivirkninger [45].

Samme år gjorde Drebholt et al. et dobbelblindet, dobbel-"dummy" RCT studie hvor samme dose og behandlingstid med azithromycin (gitt i mikrosfærer) ble brukt, men denne gangen sammenlignet med en såkalt "extended-release formulation" form av clarithromycin i dosering 1.0g/dag, også her i 7 dager. Pasientene hadde også her mild-til-moderat grad av pneumoni (Fine Class I og II), og av 501 som ble randomisert, ble 499 pasienter behandlet. Konklusjonen var at enkeltdosen med azithromycin var minst like effektiv og like godt tolerert. I "clinical per protocol"-gruppen ble 92.6 % (187/202) mot 94.7 % (198/209) i henholdsvis azithromycin- og clarithromycin-gruppen friske (95 % KI, -6.9, 2.6). Ved langtidskontrollen (dag 28-35) fant man kun 0.6 % og 2.8 % tilbakefall i disse to gruppene. Det var liten forskjell i antall friske på tvers av kjønn, alder og rase. Hos de som ble behandlet med azithromycin mikrosfærer, ble 95.7 % av de ≥ 65 år og 92.2 % hos de < 65 år friske, mot 94.7 % i begge grupper ved clarithromycin. Behandlingsresponsen for de med utbredt pneumoni (multilobulær) var også god; 88.5 % med multilobulær- og 94.4 % med unilobulær pneumoni ble friske. Bakteriell eradikasjon var henholdsvis 91.8 % ved azithromycin mot 90.5 % ved clarithromycin, med forbehold om at bakteriell respons i stor grad var basert på klinisk respons (antatt eradikasjon). Ved studiestart hadde 24 % av de 56 % som fikk påvist et eller flere patogener, et atypisk patogen, og prosentvis friske blant de med typiske og atypiske agens var relativt like. Begge antibiotikatypene ble godt tolererte, og forekomst av bivirkninger var 26.3 % mot 24.6 %. De fleste av disse var kun av mild eller moderat alvorlighetsgrad, og i stor grad gastrointestinale plager [46].

Telithromycin:

Fem og syv dager

I sitt dobbelblindet RCT studie fra 2004, tok Tellier et al. for seg to ulike korttidsbehandlinger på henholdsvis fem- og syv-dager med telithromycin (et ketolid) gitt som enkeltdoseringer på 800 mg daglig, sammenlignet med clarithromycin 500 mg to ganger daglig i ti dager. Studien konkluderte med at korttidsbehandlingene med telithromycin var like effektiv som langtidsbehandlingene med clarithromycin. I alt 575 hospitaliserte og ikke-hospitaliserte pasienter med mild til moderat grad av CAP ble randomisert. Andelen som ble klinisk friske i "per protocol"-gruppen i de ulike gruppene var like: 91.8 % (134/146) ved clarithromycin ti dager, mot

telithromycin i fem dager 89.3 % (142/159) eller 7 dager: 88.8 % (143/161). Statistisk sett var både fem- og syv-dagers behandling med telithromycin like effektiv som behandlingen med clarithromycin (forskjell: – 2.5 og – 3.0 %, med; 95 % CI på henholdsvis: – 9.7, 4.7 og – 10.2, 4.3). Disse funnen ble også støttet av en modifisert intention-to-treat-analyse (kun de med klinisk og radiologisk bekreftet CAP): 147/181 (81.2 %) ved clarithromycin i ti dager, mot telithromycin i fem dager 82.4 % (154/187) eller syv dager 82.2 % (157/191) (forskjell: 1.1 og 1.0 %, 95 % CI henholdsvis: – 7.3, 9.6 og – 7.4, 9.4). Det ble ikke gjort noe statistisk sammenligning mellom fem- og syv-dagers behandling med telithromycin. Alle gruppene hadde like resultater i forhold til både toleranse og bakteriell eradikasjon (sistnevnte basert på per protocol analyse) [47].

Clarithromycin + Cefuroxim

Syv dager

I ett studie av Rovira et al. fra 1999 ble en korttidsbehandling på syv-dager med clarithromycin pluss cefuroxim (CLCE) 500 mg to ganger daglig, sammenlignet med kun clarithromycin 500 mg to ganger daglig i 14 dager. Clarithromycin er et makrolid, mens cefuroxim er et cefalosporin. Studien konkluderte med at clarithromycin kan være et god alternativ ved behandling av pasienter < 60 år utenfor sykehuset, men at cefuroxim ikke forbedrer resultatet. Studien forklarer dette med at denne aldersgruppen ofte er ung, med liten komorbiditet, lav morbiditet og ikke noe mortalitet. I alt 90 ikke-hospitaliserte pasienter < 15 år med en gjennomsnittsalder på 38 ± 15 år ble randomisert. Det var 45 pasienter i hver gruppe. Gjennomsnittlig antall dager før feberfrihet var 2.4 ± 1.5 dager i CLCE gruppen og 2.4 ± 1.4 i clarithromycin gruppen. Oppklaring av røntgen thorax var komplett i begge grupper, uten noen signifikant forskjell i tiden det tok. Det var to tilfeller med terapivikt i CLCE gruppen hvor en pasient med streptococcus pneumoniae fikk pleural effusjon, mens den andre pasienten hadde ukjent etiologi. Det var ingen signifikant forskjell i forekomst av komplikasjoner mellom gruppene, og bivirkninger var milde i alle tilfeller og ofte av gastrointestinal sort. I denne studien hadde 34 % av pasientene blitt behandlet med antibiotika fra før (minst en dose, og mindre enn 24 timers varighet) [48].

Behandling av barn

Aldersgruppe: nær termin/ved termin

Litteraturen angående denne gruppen baserer seg kun på to enkeltstudier. Engle et al. gjorde to RCT studier på nyfødte som var nær-termin eller full-termin. De sammenlignet først en behandlingstid på fire mot syv dager. Her fant man at fire dager kombinert med 24 timers observasjonstid etter endt behandling så ut til å være like bra som syv dagers behandling for utvalgte nyfødte. Denne slutningen gjelder kun nyfødte som var asymptotiske etter 48-timers behandling uten noe behov for oksygentilførsel og hvor ingen bakteriell agens hadde blitt isolert. De nyfødte fikk intravenøs ampicillin 50 mg/kg hver 8. time og gentamicin 2.5 mg/kg hver 12. time. Av 35 nyfødte i fire-dagers gruppen, utviklet to takypnøe under 24-timers observasjonen, men ingen ble gjeninnlagt for sepsis eller pneumoni og suksessraten var minst 92 % med et 95 % KI. Gjennomsnittlig ble opphold på sykehus redusert med 2.1 dager. Disse nyfødte mottok også en enkeltdose med penicillin en time etter fødsel som en del av et gruppe B-streptokokk sepsis-profylakse program. Kun nyfødte som ble diagnostisert med pneumoni, men som var asymptotiske 48-timer etter antibiotikabehandlingen mot pneumonien ble inkludert i dette studiet. Det ble også ekskludert nyfødte som hadde negativt røntgen thorax eller som hadde opplevd komplikasjoner som mekonium i fostervann eller hadde en mor med chorioamnionitt [49].

Basert på disse resultatene utførte de i 2003 et nytt studie hvor de sammenlignet to- mot fire-dagers behandling. Basert på den høye tilbakefallsraten konkluderte de med at en to-dagers behandlingstid ble for kort, og studien ble derfor avbrutt. Mens ingen av de 12 nyfødte i fire-dagers

grupper utviklet tilbakefall av luftveissymptomer, hadde tre av 14 i to-dagers gruppen tilbakefall (21 %). Studien konkluderte med at fire-dagers behandling var nok hos utvalgte nyfødte, men at to dager var utilstrekkelig for denne populasjonen. Dette var nyfødte med pneumoni som ikke krevde kontinuerlig overvåkning eller behov for respirator. Også i denne studien mottok de nyfødte samme GBS-profylakse. Kun de som hadde oppklaring av respiratoriske symptomer innen 36 timer etter oppstart av antibiotikabehandling ble inkludert. Denne studien bekrefter at en fire-dagers behandlingstid kan være et effektivt og trygt alternativ for nyfødte som responderer godt på behandling med rask oppklaring av symptomer, gitt nøye observasjon og oppfølging i etterkant [50].

Aldersgruppe: 2-59 måneder

Tre-dagers versus fem-dagers behandling

Litteraturen i denne aldersgruppen baserer seg kun på metastudier og oversiktsanalyser. Studier av denne gruppen er aktuell fordi det største insidensen av CAP blant barn er høyest i denne gruppen (barn ≤ 5 år) [11]. Dette gjenspeiles også i at en stor del av studiene har valgt å ta for seg denne aldersgruppen. Studiene som er inkludert i disse oppsummeringsstudiene er noe overlappende. I disse metaanalysene fant man ingen signifikant forskjell i forhold til antall friske, tilbakefall, behandlingssvikt eller mortalitet.

Dimopoulos et al.s metaanalyse fra 2008 inkluderte som nevnt også 4141 barn i alderen 2-59 måneder. Det ble ikke funnet noe forskjell mellom korttids- og langtidsbehandling, henholdsvis tre dager mot fem dagers behandlingsløp med amoxicillin, hos barn med mild-til-moderate CAP, selv ikke etter at egne subanalyser ble gjort av barn og voksne. Dette var tilfellet for klinisk suksess ved behandlingsslutt, tilbakefall og mortalitet [39].

En systematisk Cochrane gjennomgang av Haider BA et al fra samme år viste også at en tre dagers behandling i denne aldersgruppen er like effektiv som fem dager med samme antibiotika hos barn som ikke har alvorlig CAP. I studiet ble kun barn med ikke-alvorlig CAP inkludert, og i alt fire RCT med totalt 6177 barn ble analysert. En fant også her ingen signifikant forskjell i antall som ble friske etter behandling (clinical cure) (RR (risiko ratio) 0.99, 95 % KI 0.97 - 1.01), behandlingssvikt ved slutten av behandling (RR 1.07, 95 % KI 0.92 - 1.25), og tilbakefall etter at de hadde vært friske i syv dager (RR 1.09, 95 % KI 0.84 - 1.42). Subgruppeanalyse av effekten (impact) til ulike antibiotika, hhv. amoxicillin og cotrimoxacol, viste ingen signifikant forskjell når det gjaldt hvorvidt barna ble friske, terapissvikt og tilbakefallsrate [51].

En oversiktsstudie av Sutijono et al fra 2011 har også sammenlignet tre dager mot fem, med samme antibiotikum. I alt fire RCT ble inkludert med barn i denne aldersgruppen, selv om søket også hadde inkludert barn helt fra 2 måneder til 18 år fra utviklingsland. I alt var 9235 barn inkludert. Tre av studiene, som utgjorde 2/3 av barna samlet sett, konkluderte med at det ikke var noe signifikant forskjell i behandlingssvikt eller tilbakefall. Et av studiene viste imidlertid at et tre-dagers behandlingsforløp var assosiert med en høyere forekomst (rater) av terapissvikt og uheldige hendelser, men ingen av disse hendelsene var klassifisert som alvorlige. Antibiotikatype brukt: tre studier brukte amoxicillin, ett studie trimetoprimulfamethoxazol [52].

Aldersgruppe: 1 måned til 18 år

Litteraturen i denne aldersgruppen baserer seg på fem enkeltstudier hvor kun azithromycin ble brukt ved korttidsbehandlingen, og sammenlignet med andre typer antibiotika: vanlige makrolider (erytromycin, josamycin) eller et penicillin (amoxicillin). Av disse sammenligner to studier en korttidsbehandling på fem dager, og tre studier tre behandlingsdager. Alvorlighetsgraden av pneumoni ble ofte ikke oppgitt, og en del av studiene inkluderer også atypiske agens.

Fem behandlingsdager:

To studier sammenlignet fem- mot ti-dagers behandling i aldersgruppen 6-18 måneder. Fem-dagers behandling ble funnet til å være et like godt behandlingsalternativ som en behandling på ti dager.

I en ublindert RCT fra 1999 av Wubbel et al. ble det funnet at behandling med azithromycin i fem dager var like effektivt som ti dager med amoxicillin-clavulanat (for de < 5 år) eller erytromycin (≥ 5 år). De var ikke noe forskjell i hvor effektive de forskjellige behandlingsregimene var, selv etter at pasienter med forskjellig antatt bakteriologisk etiologi ble vurdert (atypiske og typiske bakterier). Azithromycin-dosen som ble brukt var 10mg/kg 1. dag og deretter 5 mg/kg/dag, mens de andre antibiotikatyper brukte 40mg/kg/dag. I alt ble 174 polikliniske pasienter inkludert, hvorav resultatet fra 147 kunne evalueres. 143 av disse (97 %) ble definert som friske. 47 % var i aldersgruppen 0-2 år, 63 % var < 5 år og 25 % mellom 5-8 år. Agens ble identifisert hos 43 %, hvorav 13 % hadde en atypisk agens [53].

I 1998 inkluderte Harris et al. 456 barn mellom 6 måneder til 18 år i en dobbelblindert RCT, men sammenlignet her 10 dager med amoxicillin-clavulanat (for de ≤ 5 år) eller erytromycin estolat (> 5 år). Samme dose ble gitt som i Wubbels studie, i tillegg til placebo. Resultatene fra de 420 barna som var evaluerbare, viste at behandlingen med azithromycin i 5 dager gav tilsvarende behandlingsresultater som ti-dagers behandlingen, dvs. 94.6 % mot 96.2 % friske. En så også at behandlingen med azithromycin gav signifikant færre bivirkninger (11.3 % mot 31 % i sammenligningsgruppene, $P < 0.05$)[54].

Tre behandlingsdager:

Tre enkeltstudier tyder på at behandlingstidslengden av typisk pneumoni trygt og effektivt kan reduseres til tre dager med azithromycin.

I en RCT fra 2003 studerte Kogan et al. barn mellom 1 måned til 14 år, med gjennomsnittsalder 4.9 år. I alt 110 polikliniske pasienter ble inkludert, hvorav 47 av disse hadde klassisk CAP. Tre dager med 10 mg/kg/dag azithromycin ble sammenlignet med syv dager med amoxicillin 75 mg/kg/dag. En konkluderte med at korttidsbehandlingen var like effektiv som langtidsbehandlingen med tanke på forbedring av symptomer og funn, med unntak av at barn ved dag 7 som fikk azithromycin oftere hadde normaliserte røntgen thorax enn de som fikk amoxicillin (81.0 % mot 60.9 %) [55].

To tidligere studier bekrefter dette. Roord et al. gjorde et RCT studie i 1996 av 2-16-åringer med nedre luftveisinfeksjon (pneumoni og bronkitt). 89 ble inkludert i studien, hvorav 85 var evaluerbare og 68 hadde pneumoni. Tre dager med azithromycin (10 mg/kg/dag) ble sammenlignet med ti dager med erytromycin (40 mg/kg/dag), og begge behandlingsregimer var like trygge og effektive. Heldig behandlingsutfall (kur eller stor forbedring) ble funnet hos 93 % i azithromycingruppen mot 90 % i erytromycin gruppen. Det var ingen signifikant forskjell i bivirkninger [56].

Lik effektivitet ble også funnet i et RCT studie av Ronchetti et al. fra 1994 hvor et tre-dagers behandlingsregime med azithromycin (10 mg/kg/dag) ble sammenlignet med syv-dager med josamycin (50 mg/kg/dag). I alt 110 pasienter innlagt ved sykehus ble inkludert med en gjennomsnittsalder på 5.34 år ±2.29. Disse pasientene hadde generelt sett en mild grad av pneumoni og ingen opplevde komplikasjoner. Antallet pasienter i de to ulike gruppene var henholdsvis 65 mot 45. Begge behandlingsregimer ble godt tolerert, men man fant at azithromycingruppen hadde en signifikant raskere klinisk respons ($P < 0.05$) med tanke på feber (6 mot 71 % med feber) og forbedring av totalt klinisk score ved andre besøk (dag fire). Da var henholdsvis 10.4 % friske og 79.2 % bedre, mot 0 % og 74.3 %. Ved andre besøk (dag åtte) var antallet som var friske eller som hadde blitt bedre tilsvarende likt i begge grupper [57].

Atypisk samfunnservvert pneumoni

Det foreligger få randomiserte studier som kun studerer behandlingsslengde av atypisk pneumoni, og som har isolert atypiske agens. De studiene som foreligger er ofte retrospektive, og ble derfor ikke inkludert. En del av disse sammenligner også de to ulike behandlingsslengdene med forskjellige antibiotikatyper. Totalt ble det funnet tre RCT studier som omhandler voksne, og to som omhandler barn. Et av de sistnevnte er ikke inkludert ettersom det var på kinesisk [58].

Behandling av voksne

To RCT studier av Schönwald et al. ble gjort i henholdsvis 1991 og 1999. I begge studier ble ulike behandlingsregimer med azithromycin sammenlignet.

Det første studier ble utført i 1991 og sammenlignet et tre-dagers mot et fem-dagers behandlingsregime. Resultatene i studien tyder på at en total dose av 1.5 gram er like effektivt om den administreres over fem eller tre dager. Studien inkluderte 84 polikliniske pasienter over 12 år med kliniske og radiologiske funn av atypisk pneumoni, men av disse ble kun pasienter med kjent sykdomsfremkallende agens inkludert i selve analysen av klinisk effekt (clinical efficacy) - i alt 57 pasienter. Alvorlighetsgrad står ikke spesifisert. Den vanligste agens var *Mycoplasma pneumoniae*, men *Chlamydia psittaci* og *Coxiella burnetii* ble også identifisert. Den første gruppen mottok 500 mg daglig i tre dager, og den andre mottok 250 mg x 2 på dag en, og en enkeltdose på 250 mg fra dag 2-5. Det var ingen behandlingssvikt i noen av gruppene, og pasientene tolererte azithromycindosen godt, med unntak av lette gastrointestinale plager hos én pasient i hver gruppe som gikk over etter behandlingsslutt. De fleste ble afebrile innen 48 timer etter behandlingsstart, og alle pas ble klinisk friske ved dag fem [59].

Det andre studiet sammenlignet en enkeltdose med azithromycin på 1.5 g opp mot samme dose gitt over tre dager i en mengde av 500 mg. Studiet konkluderte med at enkeltdosen var like effektivt og godt tolerert som tre-dagers regime, med en relativt lik bivirkningsprofil og forekomst av bivirkninger, og med ingen tilbakefall. Studien er likevel forsiktig med å konkludere med hvor sikkert en slik engangsdose vil være grunnet et relativt lite pasientgrunnlag. I alt 100 hospitaliserte pasienter over 16 år med mild-til-moderat grad av atypisk pneumoni ble inkludert, to pasienter fra hver behandlingsgruppe ble ikke inkludert i effekt-analysen grunnet brudd på inklusjonskriterier, og identifisering av etiologisk agens var kun mulig hos 48 %. Også her var *Mycoplasma pneumoniae* den vanligste agens, men også *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetii* og *Legionella pneumophila* ble påvist. Pasientene ble undersøkt etter 72 timer, 10-12 dager og fire uker. 97.9 % av pas i hver gruppe ble friske (47 i hver gruppe). De fleste ble afebrile innen to dager etter behandlingsstart, det var fullstendig fravær av tegn og symptomer på pneumoni innen to uker og en så ingen tilbakefall til tross for et veldig kort behandlingsregime. Bivirkningene i disse to gruppene (to i enkeltdose gruppen, en i tre dagers-regime) var gastrointestinale plager som oppkast og diare, hudutslett, urticaria, og forbigående forhøyede leververdier [60].

I det tidligere nevnte studiet til Paris et al. fra 2008 hvor en enten behandlet med tre dager med azithromycin eller syv dager med amoxicillin-clavulanat, ble det funnet henholdsvis 22.1 % og 29.0 % med atypisk agens i disse to gruppene. Også i denne undergruppen med pasienter fant man en høy rate med klinisk friske: 100 % versus 97.4 % (37/38). Det overraskende høye antallet friske i amoxicillin-clavulanat gruppen (ettersom β -laktamer generelt ikke har så god effekt på atypisk agens) forklares med at 11 av disse pasientene hadde blandede infeksjoner og eventuelt at serologien misvisende kanskje reflekterte tidligere infeksjoner, og følgelig at effekten derfor kunne tilskrives dette [42].

I et annet tidligere nevnt studie av Drebhobl et al. i 2005 så man også at én enkeltdose med 2.0 g azithromycin mikrosfærer viste god effekt mot atypiske agens som *C. pneumoniae* og *M. pneumoniae*, med klinisk suksessrate på ≥ 90.5 % [46].

I 2004 gjorde Dunbar et al. en dobbelblindet RCT som sammenlignet behandling med 750

mg levofloxacin daglig i fem dager, mot 500 mg daglig i ti dager. Det må tas forbehold om at følgende data er fra en retrospektiv subgruppeanalyse av dette studiet som kun analyserte data fra de med atypisk pneumoni. Agens som ble påvist var Legionella pneumophila, Chlamydia pneumoniae, og Mycoplasma pneumoniae. Det ble konkludert med at det fem-dagers behandlingsregimet var minst like effektivt som ti-dagers behandlingsregime med de gitte doser. I hovedstudien ble 528 pasienter ≥ 18 år inkludert med pneumonigrad fra mild til alvorlig. Av disse hadde 149 atypisk pneumoni, men kun 129 av disse igjen kunne evalueres. Evalueringen skjedde ved inklusjon innen 72 timer, symptomvurdering etter tre dager i tillegg til to evalueringer innen 7-14 dager etter behandlingsslutt. 95.5 % (63 av 66) pasienter i 750 mg-gruppen og 96.5 % (55 av 57) i 500-mg gruppen ble friske. Samme funnet fant en på tvers av ulike atypiske agens. I begge grupper fikk kun ≤ 2 % tilbakefall ved evalueringen 31-38 dager etter behandlingsstart, her ble M. pneumoniae påvist. En så også at symptomene gav seg fortere i 750 mg-gruppen, med en signifikant større andel som ble feberfri innen dag tre (72.2 % mot 53.7 %). Begge behandlingsregimer ble godt tolerert av pasientene [61].

Behandling av barn

Fem-dagers behandling

Saéz-Llorens et al. gjorde i 1998 et studie av barn mellom 6 måneder til 15 år. Her ble sikkerheten og effektiviteten til fem dagers behandling med azithromycin sammenlignet med ti-dagers behandling med enten amoxicillin-clavulanat (AC) eller erytromycin. Barn under fem år fikk amoxicillin-clavulanat og de over fikk erytromycin. Studien konkluderte at alle behandlingsregimene var like effektive. Totalt 335 polikliniske pasienter ble inkludert i studiet som foregikk i Texas og Panama (hhv. 168 mot 167 pasienter). 61 % av pasientene var mellom seks måneder til to år, og 17 % mellom 5-8 år. Pasientene ble vurdert ved inkluderingen av studien, etter to-tre dager og etter 10-25 dager. I begge grupper ble Mycoplasma pneumoniae oppdaget hos 7 % (12 stk.) og Chlamydia pneumoniae hos 6 % (10 stk.). Isolert sett ble atypisk agens hyppigere oppdaget hos de over fem år (23 %), mot pasienter under fem år (9 %), hvor virus er en vanligere årsak. 43 av 44 barn med atypisk pneumoni ble friske uavhengig av hvilket behandlingsregime de mottok. Det vil si at i gruppen under fem år (213 pasienter) ble 99 % friske etter behandling med azithromycin (96 av 97) mot 98 % (114 av 116) i gruppen som ble behandlet med AC. De eldre enn fem år: alle i azithromycin gruppen (43) ble friske mot 95 % (38 av 40) blant de som ble behandlet med erytromycin. Terapisvikt hos kun én pasient. Pasienten hadde infeksjon med M. pneumoniae, var syv år og ble behandlet med erytromycin. Man så nye infiltrater på røntgenthorax og forverring av symptomer tre dager etter avsluttet behandling. Bivirkninger ble sett hos 30 % av barna ved AC, 12 % ved erytromycin og 11 % ved azithromycin [62].

Dette funnet blir bekreftet av to tidligere nevnte studier som tok for seg barn mellom 6 måneder til 18 år som inkluderte barn med både typisk og atypisk pneumoni. Her ble samme behandlingsregimer og aldersfordelinger brukt, foruten at det ene studiet valgte å gi amoxicillin-clavulanat til de ≤ 5 år og erytromycin estolat til de > 5 år [54]. Samme år konkluderte Harris et al. at behandlingen med azithromycin i fem dager gav tilsvarende behandlingsresultater som ti-dagers behandlingen. Her ble etiologisk agens identifisert hos 46 % av de evaluerbare pasientene, hvorav 29.5 % hadde M. pneumoniae og 15 % C. pneumoniae. Behandlingen var suksessfull med tanke på mikrobiologisk eradikasjon hos 81 % med C. pneumoniae og 100 % med M. pneumoniae i azithromycin gruppen mot henholdsvis 100 og 57 % i gruppene den ble sammenlignet mot. [54] Året senere konkluderte også Wubbel et al. at de to behandlingsregimene var like effektive. Av 43 % med identifiserbar agens, fant man 13 % med atypisk agens. Alle identifisert med M. pneumoniae (7 %) og C. pneumoniae (6 %) ble definert som friske etter endt behandling [53].

Tre-dagers behandling

Et RCT fra 2003 viser at en enda kortere behandlingstiden av atypisk pneumoni er mulig. I dette studiet av Kogan et al. hvor man tok for seg både atypisk og typisk pneumoni hos barn mellom 1 måned til 14 år, ble en egen behandling gitt til de barna som hadde atypisk pneumoni. En gav disse enten tre dager med azithromycin 10 mg/kg/dag eller erytromycin 50mg/kg/dag i 14 dager. 59 barn med atypisk pneumoni ble identifisert. Her ble behandlingsrespons målt ut fra antall dager med hoste og/eller en forbedring fra første røntgen thorax på $\geq 75\%$. Ved evaluering på dag fjorten var røntgen thorax oftere normalisert ($\geq 75\%$ forbedring) hos de som hadde fått azithromycin (100 % mot 81 %, $P = 0.059$). Den kliniske responsen i de to gruppene ved dag tre, syv, og fjorten var lik, foruten at barna behandlet med azithromycin hadde tidligere opphør av hoste (3.6 ± 1.9 mot 5.5 ± 3.6 dager, $P = 0.02$). Studien konkluderte med at azithromycin er et trygt og like effektivt behandlingsalternativ ved behandling av atypisk pneumoni. Kun tre barn i studiet opplevde lette bivirkninger i form av mild diare, og alle disse var i erytromycingruppen. Azithromycin hadde ingen bivirkninger. Av de 110 pasientene som ble inkludert i studien, utviklet fire barn alvorlig pneumoni innen de første 12 timene og ble ekskludert. Av disse hadde tre atypisk pneumoni, var yngre enn to måneder og ble behandlet med erytromycin [55].

Respiratorpneumoni (VAP)

En Cochrane review og to enkeltstudier ble funnet. Her omtales kun metastudiet, ettersom disse to enkeltstudiene er inkludert i oppsummeringsstudiet.

Litteraturstudiet ble utført i 2012 av Pugh et al., og inkluderte åtte studier. Pasientgruppen var pasienter med sykehuservert pneumoni eller VAP pasienter (undergruppe av sykehuservert pneumoni) som var alvorlig syke. I alt tre studier som spesifikt tok for seg pasienter med VAP ble inkludert, og dette utgjorde 508 pasienter som var > 16 år. Det var begrenset hvor mye data som kunne oppsummeres sammen på grunn av forskjellig metodologi brukt i studiene. Studien konkluderte generelt med at en korttidsbehandling på syv-åtte dager med antibiotika sammenlignet med 10-15 dager trolig var å foretrekke ettersom en så en signifikant mindre antibiotikaeksponering i form av et økt antall som hadde 28 antibiotikafrie dager (MD 4.02; 95 % KI 2.26, 5.78), det var en reduksjon i tilbakefall av VAP på grunn av multiresistente patogener (OR 0.44; 95 % KI 0.21, 0.95), uten at dette signifikant påvirket andre behandlingsutfall som mortalitet, tiden på mekanisk respirator eller lengde på sykehusoppholdet. Unntaket her var pasienter med såkalt ikke-fermenterende Gram-negative bakterier (NF-GNB), oftest *Pseudomonas*, hvor en så en høyere tilbakefallsrate ved korttidsbehandling (OR 2.18; 95 % KI 1.14, 4.16, to studier, antall = 176). Det var også slik at kun ett studie tok for seg terapivikt spesifikt (VAP pasienter), og her så en imidlertid at det var en tendens til en noe større terapivikt generelt i korttidsbehandlingsgruppen (OR 1.80; 95 % KI 0.65, 5.02). Når det gjelder antibiotikatyper i de tre studiene som spesifikt kun tok for seg VAP, var det ett studie som sammenlignet åtte versus 12 dager med enten betalaktamer eller aminoglykosider, ett med åtte versus 15 dager med enten aminoglykosider eller quinolon pluss beta-lactam og det tredje studiet spesifiserer ikke hvilket antibiotika som ble brukt. Det må nevnes at i alle tre VAP studiene var det mangelfull/ingen blinding, eller ikke oppgitt informasjon om dette [63].

Diskusjon og konklusjon

For voksne med typisk CAP av mild-til-moderat grad foreligger det studier som tar for seg korttidsbehandling med azithromycin, alt fra syv dager til én enkeltdose. Korttidsbehandlingen gav minst like gode resultater i forhold til andelen klinisk friske, bakteriell eradikasjon og grad av toleranse. Andelen som opplevde gastrointestinale plager var noe høyere ved bruk av azithromycin. Behandling av voksne med én enkelt behandlingsdose på 2.0 gram gir bedre compliance og muligheter for observasjon av gjennomført behandling. Resultatene fra studiene må imidlertid tolkes forsiktig. Metastudiet og de syv enkeltstudiene sammenligner azithromycin og andre antibiotika gitt i ulike doseringer [38, 40-43, 45, 46]. I tillegg omhandlet to av disse enkeltstudiene nedre luftveisinfeksjoner, og få pasienter med pneumoni ble inkludert [41,43]. I tillegg er fem av enkeltstudiene støttet av det farmasøytiske firmaet Pfizer [41, 42, 44-46].

Andre antibiotika er også aktuelle for samme pasientgruppe. Metaanalysen til Dimopoulos fant at en behandlingstid på ≤ 7 dager trygt kunne brukes ved gemifloxacin, amoxicillin, telithromycin, ceftriaxone og cefuroxime. En lik daglig dosering med samme antibiotikatype ble gitt i ulike behandlingsslengder, noe som gir et bedre sammenligningsgrunnlag [39]. Funnet støttes opp av et enkeltstudie hvor fem- og syv-dagers behandling med telithromycin var like bra som ti-dager med clarithromycin [47]. Et studie viste også at clarithromycin pluss cefuroxim i syv dager trolig kunne være et alternativ til kun clarithromycin i 14 dager for pasienter som er < 60 år og behandlet utenfor sykehuset. Det er usikkert hvor mye en skal vektlegge studiet ettersom 34 % av deltakerne mottok antibiotika kort tid før studiestart [48]. Ulempen med begge studiene er at ulike antibiotika sammenlignes.

Behandling av typisk CAP hos barn må ses i forhold til ulike aldersgrupper. Kun to enkeltstudier forelå om nær-termin- og nyfødte barn. De viste at fire-dagers behandling kan være et effektivt og trygt alternativ hos nyfødte. Dette er kun aktuelt for de som responderer godt på behandling med rask oppklaring av symptomer (innen 48 timer), har 24-timers observasjonstid i ettertid og nøye oppfølging. To dager ble derimot for kort, med tilbakefall hos 21 %. Antibiotikatype og dosering var ikke oppgitt i to-dagers studiet, men i det første studiet ble samme dosering av ampicillin og gentamicin sammenlignet i fire og syv dager. I begge studiene mottok barna en penicillin-injeksjon som GBS-profylakse, og dette kan ha påvirket resultatet [49, 50].

Mest sikre data foreligger om aldersgruppen mellom 2-59 måneder. Den dekkes av en metastudie og to oversiktsstudier med et stort pasientgrunnlag, men studiene var noe overlappende. Litteraturen tyder på at man effektivt og sikkert kan behandle i tre dager, og at dette ikke er dårligere enn fem dager ved mild-til-moderat CAP. Man fant ingen signifikant forskjell med tanke på antallet helbredede, tilbakefall, behandlingssvikt eller mortalitet. Antibiotikatypen som ble brukt var hovedsakelig amoxicillin, men også cotrimoxacol og trimetroprimsulfamethoxazol ble brukt [39, 51, 52].

I aldersgruppen fra 1 måned til 18 år foreligger det kun fem enkeltstudier. I alle disse fant en at azithromycin var like trygt og effektivt ved bruk i tre eller fem dager som et annet antibiotikum i 7-10 dager (amoxicillin-clavulanat, erytromycin, amoxicillin og josamycin) [53-57]. Det gav også raskere oppklaring på røntgen enn amoxicillin [55], og en signifikant raskere klinisk respons enn josamycin [57]. Det er vanskelig å si noe om alvorlighetsgrad, ettersom dette ofte ikke ble oppgitt. Kun ett av disse enkeltstudiene mottok finansiell støtte fra et farmasøytisk firma (Pfizer) [53].

Det foreligger få studier som kun omhandler atypisk CAP hos voksne og barn, eller blandede studier med egne analyser for atypiske agens. Dette samsvarer med den kliniske virkeligheten hvor atypiske agens ofte ikke identifiseres, eller opptrer sammen med typiske agens. De fleste studier bruker azithromycin ved korttidsbehandling, både hos voksne og barn. I disse studiene har behandlingsregimer fra fem dager til en dag (én enkeltdose) vært et effektivt behandlingalternativ ved mild-til-moderat grad av CAP hos voksne. Studier med kun atypisk agens viser at azithromycin gitt som en totaldose på 1.5 gram over tre eller fem dager er like effektivt i forhold til behandlingssvikt, toleranse og tilbakefall. [59, 60] Effektiviteten ved bruk av azithromycin i tre dager støttes av en blandet studie hvor 100 % av de med atypisk agens ble friske [42]. I alle disse studiene er pasientgrunnlaget lite, og må tolkes forsiktig. Det foreligger i tillegg en

undergruppeanalyse i et blandet studie som viser klinisk suksessrate på $\geq 90.5\%$ ved én enkeltdose på 2.0 gram med azithromycin [46]. Begge sistnevnte studiene ble støttet av Pfizer. Kun en blandet studie tar for seg behandling med levofloxacin, hvor en undergruppeanalyse av de med atypiske agens viste at en fem-dagers behandling var minst like effektiv som ti dager med samme daglige dose.

For barn mellom 6 måneder og 18 år, kan fem dager med azithromycin være like effektivt og sikker som ti-dager med enten amoxicillin-clavulanat (≤ 5 år) eller erytromycin (≥ 5 år). Dette er imidlertid kun basert på ett rent atypisk studie, og to undergruppeanalyser av blandede studier [53, 54, 62]. Videre konkluderte en undergruppeanalyse i en blandet studie at tre-dagers behandling med azithromycin ble tolerert godt og var like trygt og effektivt som 14 dager med erytromycin [55]. Et gjennomgående problem i alle disse studiene og undergruppeanalysene er at pasientgrunnlaget trolig ikke er stort nok til å konkludere noe sikkert.

Diagnostisering av atypisk pneumoni har tradisjonelt blitt gjort ved serologi, og var vanskeligere før vi fikk PCR (polymerasekjedereaksjons-metoden). I seks av de ni studiene som omhandler atypisk pneumoni, er det brukt PCR for identifisering av atypiske agens, i tillegg til serologi og dyrkning.[42,46,53-55,62]. Mens alle studiene av barn har brukt PCR [53-55, 62], gjelder dette kun for to av fem studier av voksne[42, 46]. Begge disse studiene er blandede og pasientgrunnlaget for de med atypisk pneumoni er derfor ikke stort. Det foreligger dermed en betydelig diagnostisk usikkerhet i studier gjort av voksne.

Studiene av respiratorpneumoni (VAP) har for ulik metodologi til å la seg oppsummere. En metastudie fant at en behandling på 7-8 dager fremfor 10-15 dager var trolig å foretrekke. En så signifikant mindre antibiotikaeksponering og reduksjon i tilbakefall grunnet multiresistente patogener. Ei heller så man forverring av mortalitet, økt tid på mekanisk respirator eller lengde på sykehusopphold. Unntaket her var de med gram-negative bakterier (NF-GNB), som hadde en høyere tilbakefallsrate.

Mange studier sammenligner en kort behandlingstid med et nytt antibiotikum mot en lengre behandlingstid med et annet, ofte mindre potent antibiotikum. Ofte sammenlignes azithromycin opp mot et eldre antibiotikum. Studiene viser dermed ikke om en kortere behandlingstid med et eldre antibiotikum ville vært like gunstig [18]. Flere studier bruker også ulike doseringer ved sammenligning, og der er vanskelig å få et bilde av antibiotikumets egentlig effekt.

Mange studier, spesielt de av azithromycin, er sponset av farmasøytiske firmaer som Pfizer. En må spørre seg om doseringen av antibiotikatyper i de ulike studiene er satt opp på en slik måte at det gir et riktig bilde ved sammenlikning av langtidsbehandling med korttidsbehandling. Er sammenligning mellom to ulike antibiotika med ulik dosering og antimikrobiell slagkraft en rettferdig sammenligning? Dette spørsmålet kompliseres av azithromycins lange halveringstid som gjør at det forblir lengre i vevet enn de fleste antibiotikatyper. Antall dager som oppgis og som det sammenlignes med ved en korttidsbehandling, kan derfor være noe misvisende. Er det derfor riktig å si at én enkeltdosering bare utgjør én dags behandling? Videre ser en også at disse studiene oftere oppgir resultater fra per-protocol-analyser, fremfor intention-to-treat-analyser.

Populasjonen som de fleste studiene tar for seg er barn eller voksne med mild-til-moderat CAP. Forståelig nok har alle disse studiene en rekke eksklusjonskriterier som går på komorbiditet, underliggende grad av helse, alder, samtidig eller tidligere behandling. Gjennomsnittlig alder hos voksne er i tillegg ofte ganske lav i mange av studiene. En må derfor sette et spørsmålstegn ved hvorvidt funnene reflekterer en klinisk hverdag hvor pasientene gjerne også er eldre, multisyke og med en skrantende helse. Selv om eksklusjonskriterier er forståelig med tanke på å måle en sikker effekt, sitter man gjerne igjen med et pasientgrunnlag som kanskje ikke er representativt i forhold til den virkeligheten en møter i en klinisk hverdag.

Et annet spørsmål er om resultater lar seg generalisere til norske forhold hvor pasientgrunnlag, forekomst av agens og resistens kan være ulikt. I tillegg er flere antibiotikatyper i studiene ikke registrerte i Norge (amoxicillin-clavulanat og telithromycin). Det er også ulik antibiotikapraksis ved behandling. I en amerikansk studie av nedre luftveisinfeksjoner behandles alle med antibiotika, både ved akutt bronkitt og pneumoni [41]. Akutt bronkitt skyldes som regel

virus, og i Norge er antibiotikabehandling ikke anbefalt grunnet mangel på dokumentert klinisk effekt [13]. Selv om azithromycin brukes i større grad i Amerika, er det viktig å ikke bruke det ukritisk; I Norge brukes det kun som et sekundærpreparat på grunn av resistensutvikling. I en dobbelblindet, placebo-kontrollert RCT var rundt 80 % av munnhule streptokokker resistente etter én dose av azithromycin eller clarithromycin. Påvirkningen på munnflora varte i opp til 180 dager etter avsluttet behandling.[67]

Etter gjennomgåelse av litteraturen som foreligger, kan det virke som at spørsmålet om behandlingens lengde av CAP fremdeles i stor grad er ubesvart. Det foreligger likevel en del indikasjoner på at man kan korte ned på behandlingstid av mild-til-moderat CAP, enten den er typisk eller atypisk, i de fleste aldersgrupper. Før man kan slutte noe sikkert, trengs det imidlertid flere studier som sammenligner ulik behandlingstid med samme antibiotikum. Disse studiene bør også omfatte allerede veletablerte antibiotika. Dette vil gjøre det mulig å si noe om den reelle effekten av disse antibiotika sett i forhold til seg selv og i relasjon til azithromycin. Dette bør være selvstendige studier som ikke støttes av farmasøytiske firma; De kan gjerne ha økonomiske incentiver for et fordelaktig, men misvisende resultat.

Det foreligger foreløpig ingen norske studier på dette temaet. Dette er synd med tanke på utvikling av retningslinjer tilpasset norske forhold. Det er behov for RCT studier om lengden av antibiotikabehandling i allmennpraksis og i sykehus, både ved atypisk og typisk CAP. Dette aktualiseres av at Norge med noen års mellomrom opplever epidemier av *Mycoplasma pneumoniae* [66]. En bør også se mer på pasienter som har en alvorlig grad av CAP, ettersom studiegrunnet for disse omtrent er ikke-eksisterende.

En stor takk til...

Veileder Dag Berild, overlege ved infeksjonsmedisinsk avd., Oslo universitetssykehus
Ingvil Sæterdal og Ingrid Harboe ved Kunnskapssenteret (for god hjelp til søk)

Oversikt over økonomisk støtte til studiene

Litt under en tredjedel av studiene mottok økonomisk eller materiell støtte fra et farmasøytisk firma. Ettersom dette representerer en mulig interessekonflikt, nevnes disse studiene her.

Studier med støtte fra ulike avdelinger av Pfizer (farmasøytisk firma):

Roord et al. 1996, Hoepelman et al. 1997, D'Ignazio et al. 2005 (i tillegg til å ha mottatt støtte er D. E. Lewis, D. Jorgensen, og J. D. Breen ansatt ved Pfizer), Dark et al. 1991, Sopena et al. 2004, Wubbel et al. 1999, Paris et al. 2008, Drehobl 2005 (i tillegg til økonomisk støtte er Dr. Lewis and Dr. Breen ansatt ved Pfizer Inc.)

Andre støtter:

- Tellier et al 2004 - støtte fra Aventis (farmasøytisk firma)
- Dunbar et al. 2004 - støtte fra Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.
- Moussaoui 2006 - mottok material (antibiotika og placebo) fra GlaxoSmithKline (farmasøytisk firma)
- Engle 2003 - USPHS Grant # M01-RR00633 (statlig støtte)
- Moussaoui 2006 Funding: Healthcare insurance board, Amstelveen, Netherlands (grant OG99-038). Ingen oppgitte interessekonflikter.

Liste over studier som ikke ble tatt med

Liste over studier som ikke er RCT, hvor det er usikkert om de er RCT, hvor studiene er retrospektive eller med annet språk enn skandinaviske språk, engelsk, tysk eller spansk.

1. File TM, Milkovich G, Tennenberg AM, Xiang JX, Khashab MM, Zadeikis N. Clinical implications of 750 mg, 5-day levofloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia. *Curr Med Res Opin* 2004;20(9):1473-81. Ref ID: 500 A retrospective, subset analysis of a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial (retrospektiv analyse)
2. ShorrAF, ZadeikisN, XiangJX, TennenbergAM, WesEE. Amulticenter, randomized, double-blind, retrospective comparison of 5- and 10-day regimens of levofloxacin in a subgroup of patients aged > or =65 years with community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2005;27(8):1251-9. Ref ID: 386 (retrospektiv analyse)
3. Shorr AF, Khashab MM, Xiang JX, Tennenberg AM, Kahn JB. Levofloxacin 750-mg for 5 days for the treatment of hospitalized Fine Risk Class III/IV community-acquired pneumonia patients. *Respir Med* 2006;100(12):2129-36. Ref ID: 425 (retrospektiv analyse)
4. Yuan HH, Zhang XY, Li XX. Clinical study of uniting short-term erythromycin and azithromycin for treatment of mycoplasmal pneumonia in children. *Medical Journal of CASE* 2003;5(5):22-4. Ref ID: 754 (kinesisk)
5. Aprim n, Brion JP, Sedallian A, Noc P, Briffod J, Micoud M. [Azithromycin versus josamycin: treatment of 89 cases of acute pneumonia]. *Pathol Biol (Paris)* 1990;38(5 Pt 2):521-5. Ref ID: 683 (fransk)

Vedlegg 1 De nasjonale retningslinjer for behandling av CAP ved sykehus

Tabell 5

	Medikamenter	Dosering	Varighet	Kommentarer
Empirisk standardregime	Benzylpenicillin iv <i>overgang til</i> fenoksymetylpenicillin po <i>eller</i> amoksisillin po	1,2 g x 4 1 g x 4 500 mg x 3	5-7 dager	Overgang til peroral behandling så snart klinisk tilstand tillater det.
Empirisk standardregime, alvorlig pneumoni (CRB65 3-4) og respirasjonssvikt	Benzylpenicillin iv + evt. gentamicin iv <i>eller</i> Cefotaksim monoterapi + <i>evt. tillegg av</i> erytromycin iv	3 g x 4 5 mg/kg x 1 1-2 g x 3 500 mg x 4	7-10 dager 7-10 dager	Aminoglykosid dekker andre gramnegative aerobe stavbakterier og stafylokokker. Cefotaksim dekker resistente H. influenzae. Tillegg av makrolid ved klinisk mistanke om Mycoplasma og Legionella. *
Penicillinallergi, ikke type I Penicillin straksallergi (type I)	Cefuroksim iv Erytromycin iv <i>eller</i> Klindamycin iv	1,5 g x 3 500 mg x 4 600-900 mg x 3-4		
Pneumokokker (Penicillinallergi: som ved empirisk behandling)	Benzylpenicillin iv <i>eller</i> Fenoksymetylpenicillin po	1,2 g x 4 1,3 g x 4	5-7 dager	
Haemophilus influenzae Pe nicillinallergi, ikke type I Penicillin straksallergi (type I)	Ampicillin iv <i>eller</i> Amoksisillin/klavulansyre** Cefuroksim iv <i>eller</i> Ciprofloksacin iv/po	500 mg x 4 2,2 g x 3 1,5 g x 3 400-600 mg x 2 / 500-750 mg x 2	7 dager 7 dager	Etter resistensbestemmelse. Kromosomt resistente isolater er resistente mot cefuroksim, men vanligvis følsomme for cefotaksim.
Mycoplasma	Erytromycin iv/po <i>eller</i> doksisyklin iv/po	500 mg x 4 200 mg x 1 første døgn, deretter 100 mg x 1	10 dager 10 dager	
Legionella	Azitromycin iv <i>eller</i> Levofloksacin iv*** <i>eller</i> Ciprofloksacin iv/po	1 g x 1 750 mg x 1 400-600 mg x 2 / 500-750 mg x 2	7-10 dager	Ved langsom respons hos immundefekte: opp til 21 dagers behandling. Kombinasjonsterapi. gir ingen tilleggseffekt. Alltid intravenøs behandling initialt!

Tabell fra: <http://helsedirektoratet.no/sites/antibiotikabruk-i-sykehus/terapikapitler/nedre-luftveier/samfunnservet-pneumoni/Sider/default.aspx> (10.09.13)

Bibliografi

1. Barson, W.J., Epidemiology, pathogenesis, and etiology of pneumonia in children. Sheldon L Kaplan, Mary M Torchia, MD ed. Feb 2013: UpToDate.
2. World Health Organization., Technical bases for the WHO recommendations on the management of pneumonia in children at first-level health facilities. WHO/ARI/91.20. 1991, Geneva. s. 9-10, 12,15-16.
3. Vinay Kumar, R.S.C., Stanley L. Robbins, ed. Robbins Basic Pathology. 7th ed. 2003, Saunders: The Curtis Center, Independence Square West, Philadelphia, Pennsylvania 19106. 478-484.
4. Norrby, S., Atypical pneumonia in the Nordic countries: aetiology and clinical results of a trial comparing fleroxacin and doxycycline. Journal of antimicrobial chemotherapy [0305-7453] 1997. 39(hefte:4): p. 499 - 508.
5. Pneumonia. The Forgotten killer of children., U.W.H. Organization, Editor 2006. p. s. 4-5.
6. World Health Organization., Technical bases for the WHO recommendations on the management of pneumonia in children at first-level health facilities. WHO/ARI/91.20. 1991, Geneva. s. 1.
7. Rudan, I., Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H., Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. Bull World Health Organ, 2008. 86: p. 408-416.
8. Fact sheet: The top 10 leading causes of. July 2013 09.09.13]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>.
9. Pasienthåndboken: Lungebetennelse. April 2013 10.09.13]; Available from: <http://nhi.no/sykdommer/infeksjoner/bakteriesykdommer/lungebetennelse-2139.html>.
10. Welte T, K.T., Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: the experience of the CAPNETZ Network. Semin Respir Crit Care Med, 2009. 30(127-135).
11. Jokinen C, H.L., Juvonen H et al., Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. Am J Epidemiol., 1993. 1(137(9)): p. 997-88.
12. Thomsen RW, R.A., Nørgaard M, Jacobsen J, Christensen S, McDonald CJ, Sørensen HT, Rising incidence and persistently high mortality of hospitalized pneumonia: a 10-year population-based study in Denmark. Journal of Internal Medicine, 2006(259): p. 410-417.
13. Lindbæk M (red.), Nasjonale faglige retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten. 11/2012: Helsedirektoratet.
14. Pass SE, G.M., Young EJ, Short-course antimicrobial therapy for the treatment of pneumonia. J Pharm Pract, 2005. 18: p. 18-24.
15. Niederman, M.S., et al., Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. Am J Respir Crit Care Med, 2001. 163(7): p. 1730-54.
16. Christ-Crain, M., et al., Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. Am J Respir Crit Care Med, 2006. 174(1): p. 84-93.
17. McIntosh, K., Community-acquired pneumonia in children. N Engl J Med, 2002. 346(6): p. 429-37.
18. Lambert, H.P., Don't keep taking the tablets? Lancet, 1999. 354(9182): p. 943-5.
19. Pichichero, M.E., Short course antibiotic therapy for respiratory infections: a review of the evidence. Pediatr Infect Dis J, 2000. 19(9): p. 929-37.
20. Halm, E.A., et al., Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. JAMA, 1998. 279(18): p. 1452-7.
21. Rice, L.B., The Maxwell Finland Lecture: for the duration-rational antibiotic administration in an era of antimicrobial resistance and clostridium difficile. Clin Infect Dis, 2008. 46(4): p. 491-6.
22. Malvik LB; Gamboa D, Diagnostikk og behandling av samfunnservvert pneumoni ved norske sykehusavdelinger - en spørreundersøkelse. Prosjektoppgave ved Medisinsk fakultet, Oslo Universitet, 2011.

23. Ramirez, J.A. and J. Bordon, Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with bacteremic community-acquired *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Arch Intern Med*, 2001. 161(6): p. 848-50.
24. Sutton DR, W.A., Davidson L., One-day treatment for lobar pneumonia. *Thorax*, 1970. 25: p. 241-4.
25. Ree GH, D.M., Treatment of lobar pneumonia in Papua New Guinea: short course chemotherapy with penicillin or chloramphenicol. *J Infect*, 1983. 6: p. 29-32.
26. Thomas M File, J., MD, Treatment of community-acquired pneumonia in adults who require hospitalization. UpToDate, ed. J. Bartlett. 2011, Waltham, MA.
27. Yealy DM., F.M., Community-acquired pneumonia in adults: Risk stratification and the decision to admit, ed. M. John G Bartlett. Mars 2013: UpToDate.
28. van der Meer V., N.A., van den Broek PJ., Assendelft WJJ., Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *British Medical Journal*, 2005 July 2(331(7507)): p. 26.
29. Christ-Crain, M. and B. Muller, Procalcitonin and pneumonia: is it a useful marker? *Curr Infect Dis Rep*, 2007. 9(3): p. 233-40.
30. Dunn CJ, B.L., Azithromycin: a review of its pharmacological properties and use as 3-day therapy in respiratory tract infections. *Drugs*, 1996. 51: p. 483-505.
31. Morris DL, S.A., Jones JA, Morgan WE, High and prolonged pulmonary tissue concentrations of azithromycin following a single oral dose. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1991. 10: p. 859-861.
32. Foulds G., C.K., Johnson JT, et al. , Concentrations of azithromycin in human tonsillar tissue. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1991. 10: p. 853-6.
33. Goossens HG, Antibiotic consumption and link to resistance. *Journal Compilation. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, CMI.*, 2009. 15(Suppl. 3): p. 12-15.
34. File TM, *Streptococcus pneumoniae* and Community-Acquired Pneumonia: A Cause for Concern. *Am J Med*, 2004. 117(3A): p. 39S-50S.
35. Mandell, L.A., et al., Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*, 2007. 44 Suppl 2: p. S27-72.
36. Eliakim-Raz N., R.E., Shefet D., Gafer-Gvili A., Vidal L., Paul M., Leibovici L., Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community-acquired pneumonia in hospitalized adults (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012(9).
37. Guest JF, M.A., Community-acquired pneumonia: the annual cost to the National Health Service in the UK. *Eur Respir J*, 1997. 10(1530-4).
38. Li, J.Z., et al. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis (Provisional abstract). *American Journal of Medicine*, 2007. 120, 783-790.
39. Dimopoulos, G., et al. Short- versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis (Structured abstract). *Drugs*, 2008. 68, 1841-1854.
40. Kuzman, I., et al. Clinical efficacy and safety of a short regimen of azithromycin sequential therapy vs standard cefuroxime sequential therapy in the treatment of community-acquired pneumonia: an international, randomized, open-label study. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*, 2005. 17, 636-42.
41. Dark, D. Multicenter evaluation of azithromycin and cefaclor in acute lower respiratory tract infections. *The American journal of medicine*, 1991. 91, 31s-35s.
42. Paris, R., et al. Efficacy and safety of azithromycin 1 g once daily for 3 days in the treatment of community-acquired pneumonia: an open-label randomised comparison with amoxicillin-clavulanate 875/125 mg twice daily for 7 days. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*, 2008. 20, 77-86.

43. Hoepelman, I.M., et al. A short (3-day) course of azithromycin tablets versus a 10-day course of amoxicillin-clavulanic acid (co-amoxiclav) in the treatment of adults with lower respiratory tract infections and effects on long-term outcome. *International journal of antimicrobial agents*, 1997. 9, 141-6.
44. Sopena, N., et al. Comparative study of the efficacy and tolerance of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in adults. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*, 2004. 16, 102-3.
45. D'Ignazio, J., et al. Novel, single-dose microsphere formulation of azithromycin versus 7-day levofloxacin therapy for treatment of mild to moderate community-acquired Pneumonia in adults. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2005. 49, 4035-41 DOI: 10.1128/AAC.49.10.4035-4041.2005.
46. Drehobl, M.A., et al. Single-dose azithromycin microspheres vs clarithromycin extended release for the treatment of mild-to-moderate community-acquired pneumonia in adults. *Chest*, 2005. 128, 2230-7 DOI: 10.1378/chest.128.4.2230.
47. Tellier, G., et al. Comparison of hospitalization rates in patients with community-acquired pneumonia treated with telithromycin for 5 or 7 days or clarithromycin for 10 days. *Current medical research and opinion*, 2004. 20, 739-47 DOI: 10.1185/030079904125003610.
48. Rovira, E., et al. Treatment of community-acquired pneumonia in outpatients: randomized study of clarithromycin alone versus clarithromycin and cefuroxime. *Respiration; international review of thoracic diseases*, 1999. 66, 413-8.
49. Engle, W.D., et al. Neonatal pneumonia: comparison of 4 vs 7 days of antibiotic therapy in term and near-term infants. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 2000. 20, 421-6.
50. Engle, W.D., et al. Pneumonia in term neonates: laboratory studies and duration of antibiotic therapy. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 2003. 23, 372-7 DOI: 10.1038/sj.jp.7210949.
51. Haider Batool, A., S. Lassi Zohra, and A. Bhutta Zulfiqar Short-course versus long-course antibiotic therapy for non-severe community-acquired pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008. DOI: 10.1002/14651858.CD005976.pub2.
52. Sutijono D, H.J., Zehtabchi S, Efficacy of 3-day versus 5-day antibiotic therapy for clinically diagnosed nonsevere pneumonia in children from developing countries. *European Journal of Emergency Medicine*, 2011. 18: p. 244-250.
53. Wubbel, L., et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *The Pediatric infectious disease journal*, 1999. 18, 98-104.
54. Harris, J.A., et al. Safety and efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in children. *The Pediatric infectious disease journal*, 1998. 17, 865-71.
55. Kogan, R., et al. Comparative randomized trial of azithromycin versus erythromycin and amoxicillin for treatment of community-acquired pneumonia in children. *Pediatric pulmonology*, 2003. 35, 91-8 DOI: 10.1002/ppul.10180.
56. Roord, J.J., et al. Prospective open randomized study comparing efficacies and safeties of a 3-day course of azithromycin and a 10-day course of erythromycin in children with community-acquired acute lower respiratory tract infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1996. 40, 2765-8.
57. Ronchetti, R., et al. The role of azithromycin in treating children with community-acquired pneumonia. *Curr Ther Res Clin Exp*, 1994. 55, 965-970.
58. Yuan, H.H., X.Y. Zhang, and X.X. Li Clinical study of uniting short-term erythromycin and azithromycin for treatment of mycoplasmal pneumonia in children. *Medical Journal of CASE*, 2003. 5, 22-4.
59. Schönwald, S., et al. Comparison of three-day and five-day courses of azithromycin in the treatment of atypical pneumonia. *European journal of clinical microbiology & infectious*

- diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology, 1991. 10, 877-80.
60. Schönwald, S., et al. Azithromycin: single 1.5 g dose in the treatment of patients with atypical pneumonia syndrome--a randomized study. *Infection*, 1999. 27, 198-202.
 61. Dunbar, L.M., et al. Efficacy of 750-mg, 5-day levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens. *Current medical research and opinion*, 2004. 20, 555-63 DOI: 10.1185/030079904125003304.
 62. Sáez-Llorens, X., et al. [Importance of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children with community-acquired pneumonia]. *Revista médica de Panamá*, 1998. 23, 27-33.
 63. Pugh, R., et al. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD007577.pub2.
 64. Joshua P. Metlay, M., PhD; Wishwa N. Kapoor, MD, MPH; Michael J. Fine, MD, MSc, Does This Patient Have Community-Acquired Pneumonia? Diagnosing Pneumonia by History and Physical Examination. *JAMA*, 1997. 278(17): p. 1440-1445.
 65. Diehr P, W.R., Bushyhead J, Krueger L, Wolcott B, Tompkins RK, Prediction of pneumonia in outpatients with acute cough - a statistical approach. *J Chronic Dis*, 1984. 37(3): p. 215-225.
 66. Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus; Samfunnservet pneumoni. Mai 2013 09.09.13]; Available from: <http://helsedirektoratet.no/sites/antibiotikabruk-i-sykehus/terapikapitler/nedre-luftveier/samfunnservet-pneumoni/Sider/default.aspx>.
 67. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, Van Herck K, Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo controlled study. *Lancet*, 2007. 369: 482-490.