

Varighed af antibiotisk behandling ved pneumoni i almen praksis

FORSKNINGSTRÆNINGSHOLD NR. 38

MARIA ZILMER-PEDERSEN

ANNE ROED PETERSEN

VEJLEDER: FLEMMING BRO

Indholdsfortegnelse

Introduktion	2
Formål	3
Metode	4
Resultater	4
Dimopoulos et al.....	4
El Moussaoui et al.....	6
Dunbar et al.	7
Li et al.....	8
File et al.	9
Uranga et al.	10
Diskussion	12
Konklusion	13
Referencer	14

Introduktion

Lungebetændelse defineres som en infektion i lungevævet med involvering af de distale lungeafsnit [1-3]. Tilstanden inddeles overordnet i samfundserhvervet, hospitalserhvervet (nosokomial) og respirator-associeret pneumoni. Nosokomial lungebetændelse opstår 48 timer eller senere efter indlæggelse, mens respirator-associeret pneumoni indtræder 48 timer eller senere efter endotrakeal intubering [4].

Diagnosen registreres som kontaktårsag ved 2,5% af alle kontakter i almen praksis. Undersøgelser tyder dog på betydelig overdiagnosticering i Danmark. Omkring 10% af patienter diagnosticeret i almen praksis havde reel pneumoni ved efterfølgende undersøgelser på sygehus [2]. Incidensen er højest hos spædbørn og ældre. Disponerende faktorer er rygning, høj alder og svækket hosterefleks. Desuden forudgående comorbiditet med kronisk obstruktiv lungesygdom, andre lungelidelser, hjertesygdom og neurologisk dysfunktion af svælgreflekser, hvor sidstnævnte øger risikoen for aspirationspneumoni [1].

I almen praksis identificeres den mikrobiologiske agens oftest ikke, men samfundserhvervet lungebetændelse er hyppigst forårsaget af *Streptococcus Pneumoniae* (pneumokokker), *Mycoplasma Pneumoniae*, *Haemophilus Influenzae*, *Chlamydophila Pneumoniae* og respiratoriske vira, herunder Influenza, Parainfluenza og Respiratorisk Syncytial Virus [1,4].

Symptomer på en nedre luftvejsinfektion er typisk feber, hoste, ekspektoration, åndenød, påvirket almentilstand og respirationssynkrone brystmerter. Objektive fund vil variere efter lungebetændelsens sværhedsgrad og anatomiske lokalisation. Klassisk vil man se en alment påvirket og febril patient med påskyndet respirationsfrekvens. Stetoskopisk kan bilyde kun høres i omkring halvdelen af tilfældene [1-2]. Andre fund kan være svækket respirationslyd, dæmpning, cyanose, konfusion og påvirket saturation. Supplerende parakliniske undersøgelser i almen praksis er typisk CRP, differentialtælling, dyrkning og resistensbestemmelse af ekspektorat eller PCR til bestemmelse af agens. Endelig kan røntgen af thorax verificere tilstanden og skelne fra andre lungesygdomme.

Sværhedsgraden af en pneumoni kan variere fra milde og selvlimiterende til svære og livstruende tilstande. Der er udviklet forskellige scoringsinstrumenter til vurdering af sværhedsgraden af pneumoni og mortaliteten forbundet hermed. Dansk Lungemedicinsk Selskab, Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM), RADS (Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin) og Lægehåndbogen anbefaler brug af CRB-65 eller CURB-65 til vurdering af sværhedsgraden, mortaliteten og beslutningsstøtte i forhold til indlæggelse. Scoringssystemet er baseret på graden af konfusion (C), urea eller P-karbamid > 7 (U), respirationsfrekvens ≥ 30 /minut (R), blodtryk (systolisk < 90 mmHg eller diastolisk < 60) (B) og alder ≥ 65 år. Hver parameter giver 1 point ved positivt fund. På den baggrund inddeles patienterne efter algoritmen illustreret i Tabel 1 [1-2,4-5].

Tabel 1: CURB-65 eller CRB-65 score.

CURB-65 el. CRB-65 score	Sværhedsgrad	30 dages mortalitet	Observationsniveau
0-1	Mild	< 3%	Almen praksis
2	Moderat	5-13%	Oftest hospital
3-5	Svær	15-40%	Hospital

Altså har de mest alvorlige lungebetændelser en betydeligt øget dødelighed, særligt blandt ældre og svækkede patienter. 80% af alle pneumonitilfælde behandles i den primære sundhedssektor, hvor mortaliteten er under 1%. Samlet letalitet menes at være 2-5% [1].

I de danske kliniske vejledninger er der generelt bred enighed om penicillin som førstevalg ved empirisk behandling af pneumoni hos immunkompetente uden kendt lungesygdom i almen praksis. Mere uensartet ser det ud med anbefalingen omkring behandlingsvarigheden, som varierer fra 5 til 7 dage jævnfør Tabel 2.

Tabel 2: Danske behandlingsvejledninger.

Kilde	År*	Behandlingsvejledning
Lægehåndbogen [1]	2016	Penicillin V 1-2 MIE x 3 dagligt i 7 dage eller 1 MIE x 4 dagligt i 5 dage
Dansk Selskab for Almen Medicin [2]	2014	Penicillin V 660 mg (1 MIE) x 3 i 7 dage
Pro.Medicin.dk [6]	2018	Phenoxymethylpenicillin 660 mg (1 MIE) x 4 i 5 dage
Dansk Lungemedicinsk Selskab[4]	2017	Penicillin V 1 MIE x 4 i 5 dage (Let CAP)
Medibox [3]	2018	Penicillin V 1-1,2 MIE (660-800 mg) x 4 i 5 dage
RADS [5]	2016	Penicillin V 1 MIE (660 mg) x 4 i 5 dage
IRF [7]	2007	Fenoxymetylpenicillin 1 MIE x 3 i 7 dage

*År for senest reviderede udgave.

I tilfælde af penicillinallergi anbefales oftest clarithromycin eller roxithromycin. Endelig kan behandlingen justeres, såfremt der foreligger mikrobiologisk ætiologi og resistensbestemmelse. Som forebyggende foranstaltning anbefales influenza- og pneumokokvaccination til udvalgte patientgrupper.

De hyppigste komplikationer til pneumoni er parapneumonisk pleuraeffusion, respirationsinsufficiens, sepsis, lungeabsces og pleuraempyem [1-2,4]. Patienter bør således instrueres grundigt i forholdsregler ved faretegn.

Formål

At undersøge litteraturen og evidensen bag eksisterende danske vejledninger vedrørende varigheden af antibiotisk behandling af samfundserhvervet pneumoni hos immunkompetente patienter i almen praksis. Tendensen går mod kortere behandlingsvarighed, men hvilken behandlingsvarighed er den mest effektive ved behandling af lungebetændelse i almen praksis?

Pneumoni er en hyppig tilstand med mange henvendelser i almen praksis. Rationalet bag afkortet behandlingsvarighed kan være mindre resistensudvikling, færre bivirkninger og bedre compliance. Ligeledes kan nævnes flere socioøkonomiske fordele, herunder reduceret antal sygedage og medicinudgifter.

Metode

Der blev foretaget litteratursøgning i PubMed den 25. april 2018 med anvendelse af søgeordene "pneumonia" eller "community-acquired pneumonia" i kombination med "duration", "dosage", "outpatient", "general practice" eller "antibiotic". Vi begrænsede søgningen til voksne patienter. Artiklerne blev screenet på baggrund af overskrifter og abstracts, hvoraf 14 artikler blev gennemlæst ud fra relevans for formålet. 3 artikler blev udvalgt. Tilsvarende søgestrategi blev foretaget i Cochrane Library den 15. maj 2018, hvilket ikke bidrog med supplerende litteratur. Gennemgang af referencelister i udvalgte artikler og efterfølgende snowballing resulterede i yderligere to artikler.

Referencelister i aktuelle guidelines fra Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS), National Clinical Guideline Centre (NICE), Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM), Dansk Lungemedicinsk Selskab, Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF), Lægehåndbogen, ProMedicin og Medibox blev gennemgået. Der blev fundet mange gengangere fra ovenstående søgning, men yderligere en artikel blev fundet relevant. Den primære faktor for artiklernes relevans var behandlingsvarighed fremfor præparatvalg og dosis af antibiotika. Artikler blev vægtet højere ved brug af peroral behandling og ambulante forløb fremfor indlagte patienter med behov for intravenøs behandling.

Den 23. maj 2018 blev der taget kontakt til Lægehåndbogen samt ProMedicin for at efterspørge referencer til deres vejledninger. Almen medicinsk redaktør på Læge- og Patienthåndbogen Camilla Sachs henviste til RADS samt ProMedicin som baggrund for deres behandlingsvejledning. Telefonisk kontakt til ProMedicin oplyste, at der ikke ligger en regelret referenceliste til grund for hjemmesidens vejledning, men denne bygger på best clinical practice.

Resultater

Short versus Long-Course antibacterial Therapy for community-Acquired Pneumonia

Dimopoulos et al, Drugs 2008 [8]

Studiet er en metaanalyse, der har til formål at undersøge effektiviteten og sikkerheden af kortere antibiotiske kure af samfundserhvervet pneumoni end traditionelt anbefalet. Metaanalyse indeholder 7 RTC (randomiserede controlled trials). 2 omhandlende børn og 5 omhandlende voksne. I denne gennemgang vil der blive fokuseret på de resultater, der omhandler voksne. Dette vurderes som acceptabelt, da der i metaanalysen er lavet sub-analyser på henholdsvis voksne og børn.

Inklusionskriterierne for studierne var: RTC, samfundserhvervet pneumoni, sammenligning af samme type og dosis antibiotika, maksimal længde på korttidsbehandlingen 7 dage, længden på langtidsbehandlingen mindst 2 dage længere end korttidsbehandlingen, indhold af data inkluderende clinical succes (klinisk bedring), mikrobiologisk succes, mortalitet, tilbagefald samt bivirkninger.

Artiklerne blev vurderet ud fra Jadad kriterierne. Dette er et scoringssystem til at beskrive kvaliteten af kliniske studier. Maksimal score er 5 point. Inklusionskriterier i metaanalysen var en score ≥ 2 point. Primære outcome var clinical cure defineret som komplet fravær af symptomer eller bedring af symptomer ved afslutning af studiet. Sekundære outcome var clinical succes, mikrobiologisk succes, mortalitet samt tilbagefald.

Studierne blev udvalgt ved en dokumenteret selektionsproces ud fra søgninger på MEDLINE samt Cochrane. Alle de inkluderede studier var dobbeltblindede RTC's. Et studie var tildelt Jadad-score på 3, mens de resterende 4 havde en Jadad-score på 4. Studierne inkluderede både hospitaliserede og ambulante patienter.

Der blev brugt forskellige typer antibiotika, henholdsvis gemifloxacin (fluoroquinoloner), amoxicillin, telithromycin, ceftriaxon samt cefuroxime. Administrationsveje for antibiotika var ligeledes forskellige. To studier omhandlede udelukkende peroral medicin, mens et studie udelukkende administrerede intravenøs medicin. De resterende to studier havde en kombination af intravenøs og peroral medicinadministration. Behandlingsvarigheden for den korte kur varierede fra 3 – 7 dage, mens den lange kur varierede fra 7-10 dage. Intention to treat (ITT) populationen varierede fra 52 – 519.

Resultatet af metaanalysen viste ingen forskel i behandlingssucces for kort behandling versus lang behandling. 4 ud af de 5 studier opgav data omkring clinical succes ved slutevalueringstidspunktet, og der var ingen signifikant forskel (4 studier, 1095 patienter, OR = 0,92; 95% CI 0,58,1,47). En underanalyse, inkluderende voksne samt pædiatriske patienter, sammenlignede korttidsbehandlinger på maksimalt 5 dage med langtidsbehandlinger på minimum 7 dage. Her fandt man ingen signifikant forskel (5 studier, 4993 patienter, OR = 0,89; 95% CI 0,74, 1,07).

Heller ikke ved analyser på de sekundære outcome så man nogen signifikant forskel på kort versus langtidsbehandling. 3 studier indeholdte data omkring mikrobiologisk succes, hvor man ikke fandt signifikant forskel (3 studier, 409 patienter OR = 1,03; 95% CI 0,53, 2,47). Kun et studie inkluderende voksne patienter havde data omhandlende tilbagefald, hvorfor der ikke blev lavet subanalyser kun indeholdende voksne patienter. Alle 5 studier indeholdt data omkring mortalitet. Her blev der ikke fundet nogen signifikant forskel (5 studier, 1188 patienter, OR 0,60; 95% CI 0,23, 1,58). 4 studier indeholdt data omkring bivirkninger, hvor der heller ikke blev fundet signifikant forskel (4 studier, 1261 patienter, OR 0,98; 95% CI 0,75, 1,29).

Overordnet konkluderer metaanalysen således, at det er ligeså sikkert og effektivt at give en kort antibiotisk behandling på 5-7 dage til samfundserhvervet pneumoni som en forlænget behandling på mere end 7 dage. Subanalyser, der dog også indeholder pædiatriske patienter, peger ligeledes på, at en behandlingsvarighed på 5 dage ikke er inferiør overfor en behandlingsvarighed på 7 dage.

Metaanalysen har flere svagheder. Forfatterne nævner selv at data omkring mortalitet er ganske små, heraf det store confidence interval. Fundene kan således være tilfældige. Ligeledes påpeges i artiklen, at ekstrapolering af resultaterne til ambulante patienter skal gøres med forsigtighed. Studierne omhandler hospitaliserede samt ambulante patienter, dog primært hospitaliserede. 3 ud af 5 studier omhandlede intravenøs medicingivning, og det kan være vanskeligt at overføre resultatet til udelukkende peroral behandling.

Størstedelen af studierne brugte ikke standardiserede scoringssystemer. Det er derfor svært at vurdere sværhedsgraden af pneumonierne, samt vanskeligt at vurdere om resultaterne kan ekstrapoleres til ambulante patienter.

En yderligere svaghed er studiernes sammensætning. Der bruges studier med forskellige typer antibiotika, doseringer og administrationsform. Forfatterne mener selv dette er en styrke ved studiet. Det kan dog gøre det vanskeligt at overfører resultaterne til andre typer antibiotika samt fastlægge rette dosering ved korte antibiotiske kure. Det er ikke nævnt, hvilke etniciteter og lande der er inkluderet i studierne. Da dette har

betydning for resistensmønster, kan det være vanskeligt at overføre resultaterne til andre lande med et anderledes antibiotikaforbrug og resistensmønster.

Som styrker kan nævnes, at der udelukkende bruges RCT's samt at de alle har en høj Jadad-score. Studierne skulle sammenligne samme type antibiotika og dosis samt kun differentiere på varigheden af behandlingen. De har udførligt beskrevet udvælgelse af studier samt angivet karakteristika for de valgte studier. Ved at udføre subanalyser på voksne og pædiatriske patienter, giver de mulighed for at tolke data ud fra interesseområder og bedre muligheder for overførsel af resultater til relevante patientpopulation.

Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study

Moussaoui et al, British Medical Journal, 2006 [9]

Studiet blev udført på 9 hospitalet i Holland i perioden november 2000 til juli 2003. Det er et randomiseret dobbeltblindet studie. Formålet var at undersøge effektiviteten ved forlængelse af antibiotisk behandling af samfundserhvervet pneumoni efter 3 dages intravenøs behandling af hospitalsindlagte patienter.

121 patienter blev inkluderet i studiet. Inklusionskriterier var: Alder ≥ 18 år, kliniske tegn på pneumoni, feber (patienter > 65 år uden febrilia blev inkluderet, såfremt de andre parametre var tilstede), radiologiske tegn på pneumoni samt Pneumoni Severity Index ≤ 110 . Pneumonia Severity index bruges til at risikoberegne mortalitet ved samfundserhvervet pneumoni. Det sker på baggrund af køn, alder, comorbiditet, objektive, biokemiske samt radiologiske fund. Patienter kan opnå en score fra 0-395 points og på den baggrund estimeres en mortalitetsrisiko.

Eksklusionskriterier var: Graviditet, patienter med allergi overfor amoxicillin, neutropeni, HIV-infektion, aspleni, forventet levealder < 1 måned, antibakteriel behandling indenfor 24 timer, anden konkurrerende behandlingskrævende infektion, nylig indlæggelse på hospital eller plejehjem, $pO_2 < 6,67$ kPa, indlæggelse på intensiv afsnit, empyem, mistanke til atypisk, aspirations-, klebsiella- eller stafylokokpneumoni.

Alle patienter inkluderet i studiet blev primært behandlet med 3 dages intravenøs amoxicillin. Herefter blev patienterne evalueret, og såfremt der var kliniske tegn på bedring (mindre dyspnø, hoste, ekspektorat eller almen bedring) blev de 121 patienter randomiseret til interventions- eller placebogruppen. Interventionsgruppen modtog peroral amoxicillin 750 mg x 1 dagligt i 5 dage, men placebogruppen modtog placebobehandling. Baseline karakteristika af de 2 grupper var ens, fraset en større andel af rygere samt mere udtalte pneumonisyntomer i placebogruppen.

Patienter blev evalueret ved inklusion i studiet samt efter 3 dages behandling. Randomiserede patienter blev yderligere evalueret på dag 7, 10 14 samt 28. Study outcome blev evalueret på dag 10 samt dag 28. Det primære outcome var clinical cure (klinisk helbredelse), mens sekundære outcome var sværhedsgrad af symptomer, bakteriologisk samt radiologisk succesrate, længden af hospitalsophold samt bivirkninger.

På dag 10 fandt man clinical cure ved 93% i både placebo- og interventionsgruppen. 95%CI (-9 – 10). På dag 28 fandt man clinical cure ved 90% i placebogruppen og 88% i interventionsgruppen. 95%CI (-9 – 15). De sekundære outcome viste heller ikke en signifikant forskel mellem de to grupper.

Således konkluderer studiet, at der ikke er nogen signifikant forskel på at afslutte behandlingen med amoxicillin efter 3 dage fremfor 8 dage hos hospitaliserede patienter, der har opnået klinisk respons efter 3 dages intravenøs behandling.

Studiet har visse begrænsninger. Det indeholder en del eksklusionskriterier, således at studiet udelukkende forholder sig til en begrænset patientpopulation. Baseline karakteristika er ikke ens i de to grupper. Man må formode, at en øget andel af rygere samt mere udtalte pneumonisympptomer vil være en ulempe for placebogruppen, og således svække det endelige resultat. Det er ikke præciseret, hvilken dosis intravenøs amoxicillin, der blev givet i de 3 første dage af studiet. Ligeledes er et lille antal medvirkende i studiet en klar ulempe, og som forfatterne beskriver det, kan det ikke udelukkes at resultaterne blot er tilfældige fund.

Studiet har som forudsætning, at der er opnået klinisk respons efter 3 dage. Såfremt resultatet skal overføres til andre settings kræver det således, at patienterne bliver evalueret af sundhedspersonale eller selv er i stand til at evaluere om der er klinisk fremgang på 3. dag.

Modsat har studiet også flere styrker. Først og fremmest er det et dobbeltblindet randomiseret studie, hvilket må siges at være en klar styrke. Forfatterne har udført beregninger på intention to treat (ITT) gruppen samt per protocol gruppen uden at finde forskelle i behandlingen. Der er i studiet tydeligt beskrevet inklusions- og eksklusionskriterier, mål for de forskellige primære og sekundære outcome og hvorledes de er evalueret.

High-Dose, Short-Course Levofloxacin for Community-Acquired Pneumonia: A new treatment Paradigm.

Dunbar et al. Clinical Infectious Diseases 2003 [10]

Studiet er et randomiseret dobbeltblindet studie. Det blev udført i USA, og patienter blev fundet ved 70 ikke nærmere beskrevne inklusionslokaliseringer. Formålet med studiet var at undersøge effektiviteten ved 5 dages højdosis levofloxacin-behandling (fluoroquinoloner) sammenlignet med 10 dages lavdosis behandling. Behandlingen kunne administreres intravenøst eller peroralt, og man inkluderede hospitaliserede samt ambulante patienter.

530 patienter blev inkluderet i studiet. Inklusionskriterierne var alder ≥ 18 år samt samfundserhvervet pneumoni diagnosticeret ud fra kliniske samt radiologiske fund. Patienterne skulle ligeledes have tilstedeværelse af ≥ 1 af følgende karakteristika: Feber, hypotermi og/eller leukocytose.

Eksklusionskriterier var resistens eller allergi overfor levofloxacin, forventet levetid < 72 timer, hospitalserhvervet pneumoni, høj risiko for infektion med *Pseudomonas aeruginosa*, neutropeni, empyem, aspirationspneumoni, HIV-infektion, kendt eller mistænkt meningitisinfektion, kreatininclearance < 50 ml/min, graviditet eller amning.

Patienterne blev stratificeret via Pneumonia Severity Index. Patienter med en score ≤ 70 kunne behandles på hospital eller ambulant, mens patienter med en score > 70 blev behandlet på hospital. Det var behandlerens valg om patienten skulle behandles med peroralt eller intravenøs antibiotika. Patienterne blev efterfølgende randomiseret til henholdsvis 750 mg levofloxacin dagligt i 5 dage efterfulgt af placebo i 5 dage eller levofloxacin 500 mg dagligt i 10 dage.

Patienterne blev evalueret ved indgangen til studiet, 3 dage efter opstart antibiotiske behandling samt 2 gange efter afsluttet antibiotisk behandling. Mikrobiologisk data blev indsamlet indenfor 24 timer efter opstart antibiotisk behandling. De to grupper var demografisk ens. De blev sammenlignet på køn, alder, vægt, race samt Pneumonia Severity Index. Primære outcome var clinical succes (klinisk helbredelse)

vurderet ved evaluering 7-14 dage efter afslutning af antibiotisk behandling, Sekundære outcome var mikrobiologisk respons samt bivirkninger.

Ved evaluering efter afsluttet antibiotisk behandling fandt studiet ingen forskel i klinisk helbredelse mellem de to grupper. For korttidsgruppen fandt man klinisk helbredelse hos 92,4% og ved langtidsgruppen klinisk helbredelse hos 91,1% (95% CI -7, 4,4). Resultaterne var ens uafhængig af sværhedsgraden af pneumoni. Der var ingen forskel på den mikrobiologiske eradikation (uafhængigt af patogen) eller hyppigheden og graden af bivirkninger ved de to typer behandling. Således konkluderer forfatterne, at en kort højdosiskur levofloxacin er lige så effektiv og sikker som langtidsbehandlingen.

Umiddelbart har studiet flere svagheder. Det er ikke præciseret, hvorledes og hvor deltagerne er fundet. Heller ikke hvilken periode de er fundet i. De to grupper blev sammenlignet med hensyn til demografiske data, men ikke eksempelvis comorbiditet og rygning. Uden disse data kan resultatet være påvirket af betydelige confoundere.

Forfatterne nævner selv, at en stor del af patienterne havde pneumoni grundet *M. Pneumoniae*. Ifølge forfatterne har den ofte en mildere præsentation, hvorfor det kan være vanskeligt at overføre resultatet til pneumonier grundet andre patogener. Studiet indeholder ikke nogle subanalyser med hensyn til administrationsveje. Forfatterens formodning må derfor være, at det ikke har nogen effekt på resultatet.

Der er dog også styrker ved studiet. Først og fremmest er det et randomiseret dobbeltblindet studie. De analyserer data i ITT samt per protocol gruppen uden at finde nogen afvigelse i resultatet. På trods af de betydelige svagheder ved studiet er det medtaget i vores analyse, da det omhandlede ambulante patienter behandlet med udelukkende peroral medicin.

Efficacy of Short-Course Antibiotic Regimens for Community-Acquired Pneumonia: A Meta-analysis

JZ Li et al., The American Journal of Medicine, 2007 [11]

En metaanalyse baseret på systematisk gennemgang af randomiserede kliniske studier, hvor kort- og langtids antibiotisk behandling af samfundserhvervet pneumoni sammenlignedes. Der blev søgt artikler fra perioden 1980 til juni 2006 via Medline, Embase og Cochrane. Man inkluderede randomiserede studier, som sammenlignede kort behandlingsvarighed (≤ 7 dage) og længere behandlingsregimer (> 7 dage) med antibiotisk monoterapi hos voksne patienter med mild til moderat samfundserhvervet pneumoni. Kvaliteten af de enkelte studier blev evalueret på baggrund af Jadad scorings systemet.

Inklusionskriterier var randomiserede studier med voksne patienter (≥ 12 år) og anvendelse af monoterapi. Alle patienter havde radiologisk verificeret pneumoni. Man frasorterede studier indeholdende børn, nosokomielle infektioner, aspirationspneumoni og respiratorbehandling. Desuden ekskluderedes såkaldt ikke sammenlignelige studier indeholdende en stor andel af patienter med bronkitis og kronisk obstruktiv lungesygdom. Primære effektmål var manglende klinisk fremgang eller helbredelse, hvilket blev baseret på kliniske symptomer og behov for supplerende antibiotika. Sekundære udfald var mortalitet, mikrobiologisk respons eller komplikationer.

3725 potentielle artikler blev fundet, hvoraf 15 slutteligt blev inkluderet i metaanalysen med en sammenlagt population på 2796 deltagere. Den gennemsnitlige alder varierede fra 40 til 64 år. Alle studier inkluderede kun patienter med mild til moderat pneumoni. I 8 studier anvendte man udelukkende peroral antibiotisk behandling. Ved kort behandlingsvarighed blev azithromycin valgt i 10 studier, mens andre

præparatvalg var beta-lactam (n=2), fluoroquinoloner (n=2) og ketolider (n=1). De fleste studier (n=9) anvendte makrolider til den lange behandlingsprotokol. Kun to studier inkluderede udelukkende ambulante patienter. De øvrige var enten udelukkende hospitaliserede patienter (n=4), en blandet patientgruppe (n=6) eller blev ikke præciseret nærmere.

Der blev ikke påvist signifikant forskel i risikoen for klinisk manglende effekt ved sammenligning af kort og lang behandlingsvarighed uanset præparatvalg ved både ITT (RR 0,89, 95% CI 0,78-1,02) og per protocol analyse (RR 0,94, 95% CI 0,72-1,22). Ligeledes var det ingen forskel i udfaldet af korttids behandling med makrolider (10 studier: RR 0,88, 95% CI 0,71-1,09), fluoroquinoloner (2 studier: RR 0,88, 95% CI 0,71-1,09) eller beta-lactam (2 studier: RR 0,92, 95% CI 0,63-1,36). Endelig fandt man ikke signifikant forskel i forhold til sekundære effektmål, herunder risiko for død, manglende bakteriel eradikation eller andre komplikationer.

Sammenfattende kan voksne med mild til moderat samfundserhvervet pneumoni behandles med antibiotika i 7 dage eller mindre, når der vurderes ud fra parametrene klinisk fremgang, mortalitet, mikrobiologisk respons og komplikationer.

En åbenlys styrke ved metaanalysen er de mange inkluderede deltagere. En svaghed ved studiet er, at sammenligningen primært sker mellem korte behandlingsregimer med azithromycin og længere behandlingsvarighed af forskellige typer af antibiotika. Azithromycin har en lang plasmahalveringstid, hvorfor den terapeutiske koncentration i vævet forbliver intakt i flere dage efter endt behandling. Altså må man forvente en grad af confounding af metaanalysens fund, når der sammenlignes præparater med forskellig farmakokinetisk profil. Endelig er geografien for inkluderede patienter ikke præciseret nærmere, hvilket kan have betydning for resistensmønstre og dermed forventelig behandlingseffekt.

Gemifloxacin once daily for 5 days versus 7 days for the treatment of community-acquired pneumonia: a randomized, multicenter, double-blind study

File TM Jr et al., Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2007 [12]

Randomiseret, dobbeltblindet studie, hvor formålet var at sammenligne effektiviteten og sikkerheden ved henholdsvis 5 og 7 dages behandlingsregimer med gemifloxacin ved mild til moderat samfundserhvervet pneumoni i almen praksis.

Deltagere blev inkluderet fra 68 centre i 9 forskellige lande, herunder Bulgarien, Kroatien, Tjekkiet, Litauen, Polen, Rumænien, Rusland, Ukraine og USA. Indsamling af data foregik i perioden november 2004 til april 2005. Man inkluderede patienter ≥ 18 år med klinisk pneumoni karakteriseret ved feber, radiologisk nyttilkommet eller tiltagende infiltrat samt mindst to af følgende symptomer: Nyttilkommet eller tiltagende hoste, purulent ekspektorat, ændret ekspektorat, åndenød og/eller rallen. Patienternes comorbiditet og risikofaktorer med betydning for forløbet af en lungebetændelse blev registreret. Der blev opstillet en lang række eksklusionskriterier, herunder svære luftvejsinfektioner med behov for IV-behandling, livstruende eller ustabil forudgående sygdom, hospitalserhvervet eller aspirationspneumoni samt adskillige konkurrerende lidelser og medicin, graviditet, amning, planlagt graviditet eller mangelfuld brug af kontrceptiva. Endelig udelukkede man patienter med kendt allergi eller tidligere bivirkninger ved brug af quinoloner.

Symptomer blev beskrevet før behandlingsstart, under behandlingen (dag 2-4), ved afslutning af behandlingen (dag 7-9) og ved et follow-up besøg (dag 24-30). Undervejs foretog man blandt andet

dyrkning af ekspektorat og blod. Primære effektmål var klinisk, mikrobiologisk og radiologisk respons ved opfølgning. Klinisk status blev vurderet på baggrund af subjektive symptomer og objektiv undersøgelse. Mikrobiologisk respons baseredes på dyrkning før og efter behandling. Endelig radiologisk vurdering med røntgen af thorax ved henholdsvis baseline og follow-up.

512 patienter blev randomiseret til 320 mg peroral gemifloxacin x 1 dagligt i enten 5 eller 7 dage. 469 patienter var compliant til både behandling og opfølgning. 95% og 92% af patienterne var klinisk raske ved follow-up efter henholdsvis 5 og 7 dages behandling. Ved afslutning af behandlingen var tallet 96% for begge behandlingsregimer. Mikrobiologisk respons var 94% og 96% for henholdsvis 5 og 7 dages behandling ved behandlingsafslutning og 91% for begge grupper ved follow-up. Endelig fandt man radiologisk fremgang hos 98% og 93% ved 5 og 7 dages behandling.

Man kunne således konkludere, at 5 dages behandling ved mild til moderat samfundserhvervet pneumoni ikke er klinisk, mikrobiologisk og radiologisk mindre effektivt sammenlignet med 7 dages behandling.

En styrke i forhold til at kunne sammenholde studiet med almen praksis i Danmark er, at der udelukkende inkluderet patienter, som behandles ambulant med peroral antibiotika. Stort set alle andre studier omhandler indlagte patienter med behov for intravenøs behandling.

Som begrænsning må fremhæves, at studiet er baseret på behandling med gemifloxacin. Jævnfør vejledning for behandling af pneumoni på ProMedicin [6], så har quinoloner ingen plads i behandlingen af pneumoni i almen praksis i Danmark. Med andre ord vil man kunne sætte spørgsmålstegn ved sammenligneligheden i forhold til en dansk setting med et markant anderledes resistensmønster og tradition for valg af antibiotika. Quinoloner har en betydelig længere plasmahalveringstid sammenlignet med penicillin, som er førstevalg i Danmark.

Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia – A Multicenter Randomized Clinical Trial

Uranga A et al., JAMA Internal Medicine, 2016 [13]

Randomiseret klinisk studie med formål at validere gældende guidelines fra 2007 fra Infectious Diseases Society of America (IDSA) og American Thoracic Society (ATS) omhandlende varigheden af antibiotisk behandling af samfundserhvervet pneumoni hos indlagte patienter. Her blev anbefalet minimum 5 dages behandling, hvorefter den fortsatte varighed afhænger af den kliniske tilstand.

Undersøgelserne blev udført på 4 hospitaler i Spanien i perioden januar 2012 til august 2013. Alle inkluderede patienter var ≥ 18 år og indlagt med samfundserhvervet pneumoni. Diagnostiske kriterier var nyttilkommet infiltrat på røntgen af thorax samt mindst et symptom på pneumoni, herunder hoste, feber, dyspnø og brystmerter. Eksklusionskriterier var HIV, kronisk immunsuppression, plejehjemsbeboere, udskrivelse fra hospital indenfor de seneste 2 uger, indtag af antibiotika indenfor 30 dage, behov for intubation, agens i ekspektorat krævende længerevarende behandling og tilstedeværelse af ekstrapulmonal infektion.

Efter 5 døgn behandling blev patienterne randomiseret til en interventions- eller kontrolgruppe. Førstnævnte modtog altså antibiotisk behandling i minimum 5 dage, hvorefter behandlingen blev seponeret, såfremt temperaturen var $\leq 37,8^{\circ}\text{C}$ og ≤ 1 tegn til klinisk instabilitet. Dette defineres som systolisk blodtryk $< 90\text{mmHg}$, puls $> 100/\text{min.}$, respirationsfrekvens $> 24/\text{min.}$ eller saturation $< 90\%$. Varigheden af

behandlingen i kontrolgruppen blev besluttet af en læge og dermed vanlig klinisk praksis. I begge grupper foretog en læge præparatvalg i henhold til lokale guidelines. Alle patienter blev revurderet dag 10 og 30 efter indlæggelsen, hvor sidstnævnte omfattede en lægekonsultation. Desuden udfyldte patienterne et 18-punkts spørgeskema angående symptomer relateret til lungebetændelsen dag 5 og 10, hvor de blev scoret fra 0-90 point.

539 patienter blev vurderet, hvoraf 312 patienter kunne inkluderes. 150 og 162 blev randomiseret til henholdsvis kontrol- og interventionsgruppen. Gennemsnitsalderen var 66,2 år og 64,7 år. Ved intention to treat analyse opnåede man klinisk fremgang eller helbredelse hos 48,6% af patienterne i kontrolgruppen sammenlignet med 56,3% i interventionsgruppen på dag 10. I forbindelse med follow-up dag 30 var det klinisk fremgang hos henholdsvis 88,6% og 91,9%. I per protocol analysen var billedet 50,4% og 59,7% ved dag 10 stigende til 92,7% og 94,4% dag 30 for henholdsvis kontrol- og interventionsgruppen. Patienternes score beregnet på baggrund af besvarelsen af et spørgeskema dag 5 og 10 var ligeledes uden signifikant forskel mellem de to grupper. Behandlingsvarigheden var signifikant længere i kontrolgruppen med median 10 dage vs. 5 dage.

Samlet konkluderes det, at seponering af antibiotika efter minimum 5 dages behandling på begrund af kliniske stabilitetskriterier ikke er inferiørt sammenlignet med længere behandlingsvarighed for at opnå klinisk fremgang. Altså kan de nævnte anbefalinger implementeres.

Studiedesign med randomisering af patienterne er naturligvis en styrke. Statistisk er der foretaget både intention to treat og per protocol analyse. Valg af antibiotika blev foretaget af behandlende læge. 80% af patienterne blev behandlet med quinoloner, da det er en hyppig behandling i Spanien. Præparatgruppens farmakokinetiske profil med lang plasmahalveringstid gør det som tidligere nævnt vanskeligt at sammenligne med danske forhold og behandlingsanbefalinger, hvilket er en svaghed for studiet. Endelig bygger studiet på en population af indlæggelseskrævende patienter.

Tabel 3: Sammenfatning af resultater.

Forfatter	År	Setting	Design	Antal	Konklusion
Dimopoulos et al.	2008	Hospital og praksis	Metaanalyse	1188	5 dages behandling er ikke inferiørt sammenlignet med behandling i mere end 7 dage
El Moussaoui et al.	2006	Hospital	Randomiseret dobbeltblindet studie	121	Afslutning af amoxicillinbehandling efter 3 dage er ikke inferiør sammenlignet med afslutning efter 8 dage
Dunbar et al.	2003	Hospital og praksis	Randomiseret dobbeltblindet studie	530	5 dages højdosis levofloxacinbehandling er ikke inferiør sammenlignet med 10 dages lavdosisbehandling
Li et al.	2007	Hospital og praksis	Metaanalyse	2796	Voksne med mild til moderat samfundserhvervet pneumoni kan behandles med antibiotika i 7 dage eller mindre
File et al.	2007	Almen praksis	Randomiseret, dobbeltblindet studie	512	5 dages behandling med gemifloxacin er lige så effektivt som behandling i 7 dage
Uranga et al.	2016	Hospital	Randomiseret klinisk studie	312	5 dages behandlingsvarighed er ikke inferiør sammenlignet med behandling i 10 dage

Diskussion

På baggrund af de udvalgte studier er konklusionen således, at en kortere antibiotisk behandling af samfundserhvervet pneumoni er ligeværdig med en længevarende. Det er sikkert og effektivt i forhold til parametre som fx mortalitet, mikrobiologisk eradikation og komplikationer.

I 2016 offentliggjorde RADS en ny behandlingsvejledning, som afkortede den anbefalede antibiotiske behandling af pneumoni i almen praksis. Den traditionelle anbefaling med penicillin i 7 dage (800 mg x 3 dagligt i 7 dage) blev erstattet med en anbefaling af behandling i 5 dage (660 mg x 4 dagligt 5 dage). RADS har som baggrund for deres vejledning taget udgangspunkt i NICE Clinical Guideline "Pneumonia – Diagnosis and management of community- and hospital-acquired pneumonia in adults" [14]. For at belyse yderligere kliniske spørgsmål relateret til almen praksis blev der lavet systematiske søgninger efter RTC's i PubMed. Det beskrives efterfølgende: "Der blev ikke identificeret RCT'er, som sammenlignede kort og lang varighed af antibiotikabehandling hos voksne patienter i almen praksis med kliniske tegn på pneumoni". De konkluderede ligeledes, at "NICE fandt ikke randomiserede kliniske undersøgelser, som omhandlede peroral penicillin i almen praksis" [5].

Som evidens for anbefalingerne i NICE guidelines bruges to af de ovennævnte studier, nemlig Dunbar et al [10] samt El Moussaoui et al [9]. NICE guidelines bygger også på Leophonte et al [15] og Siegel et al [16]. Disse er fravalgt, da de udelukkende inkluderede hospitaliserede patienter med behov for intravenøs behandling. Begge fravalgte artikler er dog inkluderet i metaanalysen i Dimopoulos et al [8].

Anbefalingerne i Lægehåndbogen samt ProMedicin er en udledning af anbefalingerne fra RADS. Vi har haft telefonisk kontakt samt mailkorrespondancer med Lægehåndbogen og ProMedicin. De angiver, at deres vejledninger beror på anbefalingerne i RADS samt best practice vurderet ved deres ekspertpaneler. Dansk Lungemedicinsk Selskab refererer i deres vejledning for behandlingsvarigheden af let samfundserhvervet pneumoni til anbefalingerne i Dimopoulos et al [8].

Overordnet må vi derfor udlede, at de ovennævnte studier samt best practice ligger til grund for de gældende retningslinjer for almen praksis i Danmark. Vi mener dog, at man kan stille spørgsmål ved, hvorvidt evidensen i de udvalgte studier kan overføres direkte til den danske primærsektor. Ved gennemgang af studierne er der flere karakteristika der taler imod en direkte ekstrapolering af resultaterne. Herunder kan nævnes præparatvalg, resistensmønster, sværhedsgraden af pneumoni og deraf følgende behandlingsniveau med peroral versus intravenøs behandling samt indlæggelse versus ambulat håndtering.

Størstedelen af studierne er geografisk foretaget i lande med en mere liberal tilgang til brug af antibiotika. Eksempelvis Spanien og USA. Adskillige præparater er tilgængelige i håndkøb uden forudgående lægelig vurdering. I både hospitals samt almen regi er tærsklen for brug af bredspektret antibiotika lavere sammenlignet med Skandinavien. Deraf har de også et helt andet resistensmønster. Vi stiller spørgsmålstejn ved, hvorvidt man direkte kan overføre resultaterne til nordiske forhold, hvor vi i mange år har haft et mere restriktivt udskrivelsesmønster og deraf mere smalspektret valg af antibiotika. Eksempelvis i File et al [12]. Her inkluderer man udelukkende ambulante patienter behandlet med peroral gemifloxacin. Dette er et quinolon, som har en betydelig længere halveringstid end penicillin. Således er den post-antibiotiske effekt også længere, hvilket fordrer korttidsbehandling.

I den beskrevne litteratur er administrationsvejen ofte primært eller udelukkende intravenøs antibiotisk behandling. Enkelte af studierne omhandler udelukkende peroral behandling. I Dunbar et al [10] er der inkluderet ambulante patienter udelukkende behandlet med peroral antibiotika. Som nævnt er der ikke lavet subanalyser på denne patientgruppe, hvorfor det ikke er direkte sammenligneligt med almen praksis. Studierne indeholder pneumoni af varierende sværhedsgrader, dog med en overvægt at indlæggelseskrævende infektioner. I sagens natur behandles primært milde til moderate lungebetændelser i almen praksis. Dette er endnu et aspekt, hvor litteraturen afviger fra forholdene i den danske primærsektor.

Tendensen i antibiotisk behandling er kortest muligt med lavest muligt dosis. Der foreligger ikke tilstrækkelig litteratur, der belyser virkningen af antibiotisk behandling i kortere tid end 5 dage, som er den nuværende anbefaling. Der er generelt behov for mere forskning på området, særligt peroral behandling i en nordisk ambulant setting ved mild til moderat samfundserhvervet pneumoni. Dette vil underbygge aktuelle behandlingsvejledninger, som på nuværende tidspunkt er baseret på studier, der trods adskillige afvigelser er ekstrapoleret til danske forhold.

Konklusion

På baggrund af eksisterende litteratur kan vi således konkludere, at behandlingsvarigheden for samfundserhvervet pneumoni i almen praksis er 5-7 dage. Evidensen bag danske vejledninger er begrænset i forhold til understøttelse af anbefalingerne af varigheden i en ambulant og nordisk setting. Der er således behov for mere forskning med fokus på behandlingsvarigheden af pneumoni i almen praksis i Danmark.

Referencer

1. Lægehåndbogen.dk – Lungebetændelse
<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/lunger/tilstande-og-sygdomme/infektioner/lungebetaendelse/>
2. Dansk Selskab for Almen Medicin – Klinisk vejledning for almen praksis: Luftvejsinfektioner – diagnose og behandling <http://vejledninger.dsam.dk/luftvejsinfektioner/>
3. Medibox: Lungebetændelse – pneumoni hos voksne https://www.medibox.dk/doc?doc_id=3133
4. Dansk Lungemedicinsk Selskab: Pneumoni – initial undersøgelse og behandling <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/71-pneumoni.html#empiriskAB>
5. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS): Behandlingsvejledning for hensigtsmæssig anvendelse af antibiotika i almen praksis – Nedre luftvejsinfektioner <http://www.rads.dk/media/3995/beh-antibiotika-lrti-quick-guide-267963.pdf>
6. Pro.Medicin.dk - Pneumoni <http://pro.medicin.dk/Specielleemner/Emner/318577>
7. Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF): Antibiotikavejledning for almen praksis https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/maanedsbldet/2007/maanedsbld_nr_4_april_2007/antibiotikavejledning_til_almen_praksis
8. Dimopoulos G. et al. Short- versus Long-Course Antibacterial Therapy for Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis. *Drugs*. 2008;68(13):1841-54.
9. El Moussaoui R. et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ*. 2006 Jun 10;332(7554):1355.
10. Dunbar L. et al. High-Dose, Short-Course Levofloxacin for Community-Acquired Pneumonia: A New Treatment Paradigm. *Clin Infect Dis*. 2003 Sep 15;37(6):752-60. Epub 2003 Aug 28.
11. Li JZ et al. Efficacy of Short-course Antibiotic Regimes for Community-Acquired Pneumonia: A Meta-analysis. *Am J Med*. 2007 Sep;120(9):783-90.
12. File TM et al. Gemifloxacin once daily for 5 days versus 7 days for treatment of community-acquired pneumonia: a randomized, multicenter, double-blind study. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Jul;60(1):112-20. Epub 2007 May 30.
13. Uranga A et al. Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2016 Sep 1;176(9):1257-65. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.3633.
14. National Clinical Guideline Centre: Pneumonia – Diagnosis and management of community- and hospital-acquired pneumonia in adults <https://www.nice.org.uk/guidance/cg191/evidence/full-guideline-pdf-193389085>
15. Leophonte P et al. Efficacy of a ten day course of ceftriaxone compared to a shortened five day course in the treatment of communityacquired pneumonia in hospitalized adults with risk factors. *Medecine Et Maladies Infectieuses*. 2002; 32(7):369-381
16. Siegel RE et al. Comparison of 7 versus 10 days of antibiotic therapy for hospitalized patients with uncomplicated community-acquired pneumonia: a prospective, randomized, double-blind study. *American Journal of Therapeutics*. 1999; 6(4):217-222