Antibiotikabehandling i sykehus, peroral versus intravenøs behandling

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 2–2010

Systematisk kunnskapsoppsummering

kunnskapssenteret

Bakgrunn: Denne rapporten adresserer problemstillingen: Er det forskjell i effekt mellom peroral og intravenøs antibiotikabehandling av infeksjonssykdommer hos store og viktige pasientgrupper. Rapporten besvarer ikke spørsmålet om når (hvor tidlig) det kan skiftes fra intravenøs til peroral behandling. **Metode:** Vi baserte kunnskapsoppsummeringen på et litteratursøk etter systematiske oversikter i relevante bibliografiske databaser. For sykdommene lungebetennelse og urinveisinfeksjoner søkte vi også etter randomiserte kontrollerte studier. Vi sammenfattet og vurderte den samlede dokumentasjonen fra studier som oppfylte de forhåndsdefinerte inklusjonskriteriene. Vi oppsummerte resultater for seks hovedendepunkt: Totaldødelighet, helbredelsesrate, mislykket behandling, reinnleggelser, liggetid og alvorlige bivirkninger. **Resultat:** Vi inkluderte seks systematiske oversikter som har vurdert effekten av peroral versus intravenøs administrasjon av antibiotika for sykdommene lungebetennelse, urinveisinfeksjon, osteomyelitt, spontan bakteriell peritonitt og febril neutropeni hos kreftpasienter. I tillegg inkluderte vi 10 randomiserte kontrollerte studier. *(fortsetter på baksiden)*

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavsplass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Rapport: ISBN 978-82-8121-324-1 ISSN 1890-1298

nr 2–2010

kunnskapssenteret

(fortsettelsen fra forsiden) For de ulike endepunktene finner vi stort sett ikke signifikante forskjeller mellom peroral og intravenøs administrasjon av antibiotika. Kvaliteten på denne dokumentasjonen er lav og estimatene er dermed usikre. **Konklusjon:** Dokumentasjonen gir ikke grunnlag for å avgjøre om det er forskjell i effekt og sik-kerhet for peroral versus intravenøs administrasjon av antibiotika. Dette betyr ikke at det ikke er forskjeller i administrasjonsmåte, men at resultatene er for usikre til at vi kan trekke konklusjoner om dette.

Tittel Antibiotikabehandling i sykehus, peroral versus intravenøs behandling
English title Antibiotic therapy in hospital, oral versus intravenous treatment
Institusjon Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig John-Arne Røttingen, *direktør*
Forfattere Sæterdal, Ingvil *(prosjektleder)*
Akselsen, Per-Espen
Berild, Dag *(faglig leder)*
Harboe, Ingrid
Odgaard-Jensen, Jan
Reinertsen, Even
Vist, Gunn E
Klemp, Marianne, *forskningsleder*
ISBN 978-82-8121-324-1
ISSN 1890-1298
Rapport Nr 2 – 2010
Prosjektnummer 469
Rapporttype Systematisk kunnskapsoppsummering
Antall sider 91 (146 med vedlegg)
Oppdragsgiver Sykehuset Innlandet
Nøkkelord Antibiotika, lungebetennelse, urinveisinfeksjoner, intravenøs, peroral
Sitering Sæterdal I, Akselsen PE, Berild D, Harboe I, Odgaard-Jensen J, Reinertsen E, Vist GE, Klemp M. Antibiotikabehandling i sykehus, peroral versus intravenøs behandling. Rapport fra Kunnskapssenteret nr 2–2010. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2010.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Kunnskapssenteret tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, måned 2010

1-side oppsummering

Bakgrunn: Denne rapporten adresserer problemstillingen:
Er det forskjell i effekt mellom peroral og intravenøs antibiotikabehandling av infeksjonssykdommer hos store og viktige pasientgrupper. Rapporten besvarer ikke spørsmålet om når (hvor tidlig) det kan skiftes fra intravenøs til peroral behandling.

Metode: Vi baserte kunnskapsoppsummeringen på et litteratursøk etter systematiske oversikter i relevante bibliografiske databaser. For sykdommene lungebetennelse og urinveisinfeksjoner søkte vi også etter randomiserte kontrollerte studier. Vi sammenfattet og vurderte den samlede dokumentasjonen fra studier som oppfylte de forhåndsdefinerte inklusjonskriteriene. Vi oppsummerte resultater for seks hovedendepunkt: Totaldødelighet, helbredelsesrate, mislykket behandling, reinnleggelser, liggetid og alvorlige bivirkninger.

Resultater: Vi inkluderte seks systematiske oversikter som har vurdert effekten av peroral versus intravenøs administrasjon av antibiotika for sykdommene lungebetennelse, urinveisinfeksjon, osteomyelitt, spontan bakteriell peritonitt og febril neutropeni hos kreftpasienter. I tillegg inkluderte vi 10 randomiserte kontrollerte studier. For de ulike endepunktene finner vi stort sett ikke signifikante forskjeller mellom peroral og intravenøs administrasjon av antibiotika. Kvaliteten på denne dokumentasjonen er lav og estimatene er dermed usikre.

Konklusjon: Dokumentasjonen gir ikke grunnlag for å avgjøre om det er forskjell i effekt og sikkerhet for peroral versus intravenøs administrasjon av antibiotika. Dette betyr ikke at det ikke er forskjeller i administrasjonsmåte, men at resultatene er for usikre til at vi kan trekke konklusjoner om dette.

Sammendrag

BAKGRUNN

Antibiotika brukes for å behandle infeksjonssykdommer ved at de hemmer veksten av eller dreper mikroorganismer. Antibiotika kan administreres som tabletter (peroralt), intravenøst eller intramuskulært. Hos noen pasienter kan absorpsjonen av antibiotika fra mage-tarmsystemet og derved effekten av peroral administrasjon være uforutsigbar slik at antibiotika bør gis intravenøst. Intravenøs administrasjon kan medføre risiko for komplikasjoner for pasienten og vil også ha betydning for helsepersonell i form av større krav til personalressurser.

For å finne ut om effekt og sikkerhet for de ulike administrasjonsmåtene har vi fokusert på infeksjonssykdommer som er vanlige ved sykehusinnleggelse og som berører mange pasienter. Det er i første rekke lungebetennelse ervervet utenfor sykehus og urinveisinfeksjoner. Vi har forsøkt å besvare følgende spørsmål:

Er det forskjell i effekt mellom peroral og intravenøs antibiotikabehandling av infeksjonssykdommer hos store og viktige pasientgrupper?

Rapporten besvarer ikke spørsmålet om når (hvor tidlig) det kan skiftes fra intravenøs til peroral behandling.

METODE

Arbeidet med kunnskapsoppsummeringen var koordinert i en prosjektgruppe der Kunnskapssenteret og spesialister innen infeksjonsmedisin deltok. Vi søkte etter systematiske oversikter i relevante bibliografiske databaser i mai 2008 og oppdaterte søket i november 2009. For sykdommene lungebetennelse og urinveisinfeksjoner søkte vi også etter randomiserte kontrollerte studier i august 2008. To personer gjennomgikk alle titler og abstrakt og valgte ut artikler uavhengig av hverandre. Vi bestillte relevante systematiske oversikter og primærartikler i fulltekst, kvalitetsvurderte de etter sjekklister og graderte den samlede dokumentasjonen.

Vi oppsummerte resultater for effekt og sikkerhet for seks hovedendepunkt: Totaldødelighet, helbredelsesrate, mislykket behandling, reinnleggelser, liggetid og alvorlige bivirkninger.

For hver intervensjon gjennomførte vi separate meta-analyser for hver av sammenligningene med hensyn til administrasjonsmåte. Vi har sett på følgende sammenligninger:

- Peroral (PO) versus intravenøs (IV)
- PO versus IV med overgang til PO
- IV versus IV med overgang til PO

For lungebetennelse og urinveisinfeksjon analyserte vi resultater for barn og voksne hver for seg. For lungebetennelse delte vi i tillegg opp analysene for ikke-alvorlig og alvorlig lungebetennelse.

RESULTAT

Litteratursøket identifiserte 1646 referanser for systematiske oversikter. Vi inkluderte seks oversikter som vurderte effekten av peroral versus intravenøs administrasjon av antibiotika for sykdommene lungebetennelse, urinveisinfeksjon, osteomyelitt, spontan bakteriell peritonitt og febril neutropeni hos kreftpasienter.

Litteratursøket etter enkeltstudier identifiserte 1572 referanser. Vi inkluderte 10 randomiserte kontrollerte studier som ikke allerede var med i de systematiske oversiktene.

For alle endepunktene og sammenligningene er kvaliteten på dokumentasjonen lav og estimatene er dermed usikre. Dette betyr at selv om resultatene viser at vi muligens har liten eller ingen forskjell (ingen statistisk signifikante forskjeller) mellom peroral og intravenøs behandling betyr ikke dette at det ikke er en forskjell. Resultatene er for usikre til at vi kan trekke konklusjoner om dette.

Lungebetennelse

For barn med alvorlig lungebetennelse gir peroral behandling muligens litt færre alvorlige bivirkninger enn intravenøs, OR 0.35 (95 % KI 0.16 til 0.80). For barn med lungebetennelse (studiene har inkludert personer med både ikke-alvorlig og alvorlig lungebetennelse) viser resultatene liten eller ingen forskjell mellom peroral og intravenøs antibiotikabehandling for nesten alle våre endepunkt. Vi mangler dokumentasjon for sammenligningene peroral versus intravenøs-> peroral for barn med ikke-alvorlig lungebetennelse og for intravenøs versus intravenøs->peroral for alle gruppene.

For voksne med lungebetennelse viser også resultatene liten eller ingen forskjell mellom peroral og intravenøs antibiotikabehandling for nesten alle våre endepunkt. For voksne med ikke-alvorlig lungebetennelse gir peroral behandling muligens litt færre alvorlige bivirkninger enn intravenøs, OR 0.45 (95 % KI 0.24 til 0.83). For voksne med alvorlig lungebetennelse gir intravenøs->peroral muligens litt færre bivirkninger enn intravenøs behandling, OR 2.90 (95 % KI 1.38 til 6.10). Vi mangler dokumentasjon for sammenligningene peroral versus intravenøs for voksne med alvorlig lungebetennelse og for voksne med ikke-alvorlig og alvorlig lungebetennelse (i samme studie), peroral versus peroral->intravenøs for voksne med alvorlig lungebetennelse og for intravenøs versus intravenøs->peroral for voksne med ikke-alvorlig lungebetennelse.

Urinveisinfeksjoner

For barn med urinveisinfeksjoner viser resultatene liten eller ingen forskjell mellom peroral og intravenøs antibiotikabehandling for nesten alle våre endepunkt. Den eneste signifikante forskjellen er intravenøs-> peroral som muligens gir litt færre bivirkninger enn peroral behandling, OR 5.57 (95 % KI 1.59 til 19.48).

For voksne med urinveisinfeksjon viser også resultatene liten eller ingen forskjell mellom peroral og intravenøs antibiotikabehandling for nesten alle våre endepunkt, bortsett fra at intravenøs->peroral muligens fører til litt kortere liggetid enn intravenøs behandling, gjennomsnittlig liggetid var 6.3 dager lengre for de som fikk intravenøs behandling (fra 0.82 til 11.78 dager lengre).

Andre infeksjonssykdommer

For spontan bakteriell peritonitt, osteomyelitt og febril neutropeni hos kreftpasienter er kvaliteten på tilgjengelig forskning for de fleste av våre endepunkt og sammenligninger for lav til at vi kan avgjøre om det er forskjell i effekt mellom administrasjonsmåtene eller det mangler dokumentasjon for endepunktene. For de endepunkt der vi fant resultater er det muligens liten eller ingen forskjell mellom administrasjonsmåtene. Dette gjelder ikke for intravenøs antibiotikabehandling av febril neutropeni hos kreftpasienter som trolig gir færre bivirkninger som krevde stans av behandling enn peroral administrasjon, RR 5.76 (95 % KI 1.68 til 19.73) og færre gastrointestinale bivirkninger RR 5.14 (95 % KI 3.15 til 8.38).

DISKUSJON

Vi har oppsummert og vurdert den samlede dokumentasjonen for effekt av peroral versus intravenøs antibiotikabehandling av infeksjonssykdommer i sykehus. Vi har funnet dokumentasjon som oppfylte våre inklusjonskriterier for sykdommene

lungebetennelse, urinveisinfeksjon, osteomyelitt, spontan bakteriell peritonitt og febril neutropeni hos kreftpasienter.

Kvaliteten på dokumentasjonen er gjennomgående lav eller veldig lav. Det betyr at vi er usikre på hva effekten av de ulike administrasjonsmåtene virkelig er. Dette betyr ikke at vi kan konkludere med at intervensjonen ikke virker eller at det ikke er forskjell mellom intervensjoner (her: administrasjonsmåter). Samlet sett har studiene vært for små eller for dårlig utført til å overbevise oss om hvorvidt en forskjell i effekt er, eller ikke er, tilstede. Ny forskning vil påvirke vår tillitt til resultatene og vil sannsynligvis endre effektestimatene.

Vi har vurdert om resultatene fra studiene vil være overførbare til norske forhold. Ulike resistensforhold i Norge og i studielandene vil spille inn på vurdering av overførbarheten. I en stor andel av studiene er minst ett av legemidlene som er brukt ikke registrert i Norge og dermed ikke i vanlig bruk her i landet. I tillegg er det ulike tradisjoner i forskjellige land når det gjelder hvilke pasienter som legges inn på sykehus, og også når en bruker intravenøse antibiotika. I noen studier er det brukt intramuskulær administrasjon, noe som brukes i veldig liten grad i Norge. I forhold til andre land har Norge registrert svært få bredspektrede perorale antibiotika. Dette er forhold som det kan være viktig å være oppmerksom på når resultatene skal overføres til norsk praksis.

KONKLUSJON

Dokumentasjonen gir ikke grunnlag for å avgjøre om det er forskjell i effekt og sikkerhet for peroral versus intravenøs administrasjon av antibiotika. Dette betyr ikke at det ikke er forskjeller i administrasjonsmåte, men at resultatene er for usikre til at vi kan trekke konklusjoner om dette.

Denne rapporten tydeliggjør mangelen på dokumentasjon av høy kvalitet når det gjelder peroral versus intravenøs antibiotikabruk. Vi trenger mer og bedre forskning for de store pasientgruppene. Siden antibiotikabruken og resistensforholdene i Norge fortsatt skiller seg noe fra land utenom Norden er det et behov for studier som utføres i Norge eller Skandinavia.

Key messages

Antibiotic therapy in hospital, oral versus intravenous treatment

Background: This report addresses the following question: Is there a difference in efficacy between oral and intravenous antibiotic treatment of infectious diseases for large and important groups of patients. The report does not answer the question of when (how soon) you can change from intravenous to oral treatment.

Methods: We based this systematic review of a search for other systematic reviews in relevant bibliographic databases. For pneumonia and urinary tract infections, we also searched for randomized controlled trials. We compiled, analysed and graded the quality of the documentation. We summarized the results for six main outcomes: Total mortality, cure rates, treatment failure, re-admissions, length of stay in hospital and serious side effects.

Results: We included six systematic reviews which evaluated the effect of oral versus intravenous administration of antibiotics for pneumonia, urinary tract infection, osteomyelitis, spontaneous bacterial peritonitis, and febrile neutropenia in cancer patients. In addition, we included 10 randomized controlled trials. On the whole, we did not find significant differences between oral and intravenous administration of antibiotics. The quality of this documentation is low and the estimates are therefore uncertain.

Conclusion: The documentation provides no basis for determining whether there is difference in efficacy and side effects of oral versus intravenous administration of antibiotics. This does not mean that there are no differences in the administration route, but the results are too uncertain for us to draw conclusions about this.

Executive summary

Antibiotic therapy in hospital, oral versus intravenous treatment

BACKGROUND

Antibiotics are used to treat infectious diseases by killing or inhibiting the growth of microorganisms. Antibiotics may be administered orally, intravenously or intramuscularly. In some patients the absorption of antibiotics from the gastrointestinal system and thus the effect of oral administration can be unpredictable and antibiotics may be given intravenously. Intravenous administration can cause complications and will also put greater demands on staff resources.

To address the efficacy and safety for the different routes of administration, we have focused on infectious diseases that are common in hospitals and affect many patients. These are primarily community acquired pneumonia and urinary tract infections. We have tried to answer the following question:

Is there a difference in efficacy between oral versus intravenous antibiotic treatment of infectious diseases in large and important groups of patients?

The report does not answer the question of when (how soon) you can change from intravenous to oral treatment.

METHODS

The work with this systematic review was coordinated as a project where the Norwegian Knowledge Centre for the Health Services and specialists in infectious medicine participated. We searched for systematic reviews in relevant bibliographic databases in May 2008 and updated the search in November 2009. For pneumonia and urinary tract infections, we also searched for randomized controlled trials in August 2008. Two people went through all the titles and abstracts and selected the articles independently. We ordered relevant systematic reviews and primary articles in full text, assessed the quality using checklists and graded the overall documentation.

We summarized the results for efficacy and safety of six primary outcomes: Total mortality, cure rates, treatment failure, re-admissions, length of stay in hospital and serious side effects

For each intervention, we conducted separate meta-analysis for each of the comparisons with respect to the administration route. We have looked at the following comparisons:

- Oral (PO) versus intravenous (IV)
- PO versus IV with switch to PO
- IV versus IV with switch to PO

For pneumonia and urinary tract infection, we analyzed the results for children and adults separately. For pneumonia we also split the analysis into non-serious and serious pneumonia.

RESULTS

The literature search for systematic reviews identified 1646 references. We included six systematic reviews that assessed the effect of oral versus intravenous administration of antibiotics for pneumonia, urinary tract infection, osteomyelitis, spontaneous bacterial peritonitis, and febrile neutropenia in cancer patients.

The literature search for primary studies identified 1572 references. We included 10 randomized controlled trials that were not already included in the systematic reviews.

For all the outcomes and comparisons the quality of documentation is low and the estimates are therefore uncertain.

This means that even if the results show that we may have little or no difference (no statistically significant differences) between oral and intravenous treatment, this does not mean that there are no differenceses. The results are too uncertain for us to draw conclusions about this

Pneumonia

For children with severe pneumonia oral administration may lead to slightly fewer serious side effects than intravenous, OR 0.35 (95 % CI 0.16 til 0.80). For children with pneumonia (studies have included individuals with both non-severe and severe pneumonia), the results show little or no difference between oral and intravenous antibiotic treatment for almost all of the outcomes. We lack evidence for compari-

sons oral versus intravenous -> oral for children with non-severe pneumonia and intravenous versus intravenous -> oral for all groups.

For adults with pneumonia, the results also show little or no difference between oral and intravenous antibiotic treatment for almost all of the outcomes. For adults with non-severe pneumonia, oral administration may lead to slightly fewer serious side effects than intravenous, OR 0.45 (95 % CI 0.24 til 0.83). For adults with severe pneumonia, intravenous -> oral administration may lead to slightly fewer side effects than intravenous treatment, OR 2.90 (95 % CI 1.38 til 6.10). We lack evidence for comparisons oral versus intravenous for adults with severe pneumonia, and for adults with non-severe and severe pneumonia (studies have included individuals with both non-severe and severe pneumonia), for oral versus oral -> intravenous for adults with severe pneumonia and for intravenous versus intravenous -> oral for adults with non-severe pneumonia.

Urinary tract infections

For children with urinary tract infections, the results show little or no difference between oral and intravenous antibiotic treatment for almost all of the outcomes. The only significant difference is that intravenous -> oral may lead to slightly fewer adverse events than oral treatment, OR 5.57 (95 % CI 1.59 til 19.48).

For adults with urinary tract infection, the results also shows little or no difference between oral and intravenous antibiotic treatment for almost all of the outcomes, except that intravenous-> oral administration may lead to slightly shorter length of stay than intravenous administration, mean length of stay was 6.3 days longer for those who got intravenous treatment, (from 0.82 to 11.78 days longer).

Other infectious diseases

For spontaneous bacterial peritonitis, osteomyelitis, and febrile neutropenia in cancer patients, the quality of available research for most of the outcomes and comparisons is too low to determine whether there is any difference in effect between the administration routes, or we lack documentations for the outcomes. For some outcomes, the administration route may make little or no difference.

For the end point where we found results, it is perhaps little or no difference between the administration routes. This does not apply to intravenous treatment of febrile neutropenia in cancer patients that probably leads to fewer side effects which required end of treatment than oral administration, RR 5.76 (95 % CI 1.68 to 19.73) and fewer gastrointestinal side effects RR 5.14 (95 % CI 3.15 to 8.38).

DISCUSSION

We have summarized and assessed the overall documentation of the efficacy of oral versus intravenous antibiotic treatment of infectious diseases in hospitals. We have found evidence that fulfilled our inclusion criteria for pneumonia, urinary tract infection, osteomyelitis, spontaneous bacterial peritonitis, and febrile neutropenia in cancer patients.

The quality of the documentation is generally low or very low. This means that we are uncertain what the true effect of the intervention really is. This does not mean that we can conclude that the intervention does not work or that there is no difference between the two interventions. Overall, the studies included in this report were too small or too poorly designed to convince us as to whether a difference in effect is, or is not, present. New research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

We have considered if the results of the included studies can be transferred to a Norwegian setting. Different resistance situations in Norway and in the study countries will affect the assessment of the transferability. In a large proportion of the studies, at least one of the medicines that are used is not registered in Norway and thus not in common use. In addition, there are different traditions in different countries when it comes to which patients that are admitted to hospital, and also for whom one uses intravenous antibiotics. In some studies, it is used intramuscular administration, which is used in very limited extent in Norway. In relation to other countries, Norway has registered very few broad-spectre oral antibiotics. These are factors that may be important to be aware of when transferring the results to a Norwegian setting.

CONCLUSION

The documentation provides no basis for determining whether there is difference in efficacy and side effects of oral versus intravenous administration of antibiotics. This does not mean that there are no differences in the administration route, but the results are too uncertain for us to draw conclusions about this.

The report reveals the lack of high quality documentation when it comes to oral versus intravenous antibiotic use. We need more and better research for the large patient groups. Since the use of antibiotics and resistance conditions in Norway still differ somewhat from countries outside the Nordic region, there is a need for studies that are carried out in Norway or Scandinavia.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services summarizes and disseminates evidence concerning the effect of treatments, methods, and interventions in health services, in addition to monitoring health service quality. Our goal is to support good decision making in order to provide patients in Norway with the best possible care. The Centre is organized under The Directorate for Health and Social Affairs, but is scientifically and professionally independent. The Centre has no authority to develop health policy or responsibility to implement policies.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services
PB 7004 St. Olavs plass
N-0130 Oslo, Norway
Telephone: +47 23 25 50 00
E-mail: post@kunnskapssenteret.no
Full report (pdf): www.kunnskapssenteret.no

Innhold

1-SIDE OPPSUMMERING 2

SAMMENDRAG 3

KEY MESSAGES 7

EXECUTIVE SUMMARY 8

INNHOLD 13

FORORD 15

PROBLEMSTILLING 16

BEGREPSFORKLARINGER OG FORKORTELSER 17

INNLEDNING 18

METODE 25

RESULTAT - LITTERATURSØK 30

RESULTAT - ANTIBIOTIKABEHANDLING AV LUNGEBETENNELSE ERVERVET UTENFOR SYKEHUS 35

RESULTAT - ANTIBIOTIKABEHANDLING AV URINVEISINFEKSJON 57

RESULTAT - ANTIBIOTIKABEHANDLING AV ANDRE INFEKSJONSSYKDOMMER 67

DISKUSJON 75

KONKLUSJON 79

REFERANSER 81

VEDLEGG 1 SØKESTRATEGIER 92

VEDLEGG 2 SJEKKLISTER 98

VEDLEGG 3 TABLE OF INCLUDED SYSTEMATIC REVIEWS 103

VEDLEGG 4 TABLE OF INCLUDED RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS **107**

VEDLEGG 5 TABLE OF EXCLUDED SYSTEMATIC REVIEWS **119**

VEDLEGG 6 TABLE OF EXCLUDED STUDIES **122**

VEDLEGG 7 ANALYSER FOR ANTIBIOTIKABEHANDLING AV LUNGEBETENNELSE ERVERVET UTENFOR SYKEHUS **124**

VEDLEGG 8 ANALYSER FOR ANTIBIOTIKABEHANDLING AV URINVEISINFEKSJON **140**

VEDLEGG 9 OPPDATERINGSSØK **146**

Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk i oppdrag fra Sykehuset Innlandet HF ved Legemiddelutvalget å oppsummere tilgjengelig forskning om antibiotikabehandling i sykehus, overgang fra intravenøs til peroral administrasjonsform. Vi ble bedt om å se på om det er forskjeller i effekt mellom de ulike administrasjonsformene.

Kunnskapssenteret etablerte en tverrfaglig prsojektgruppe med eksterne medarbeidere som bistod arbeidet.

Prosjektgruppen har bestått av:

- Ingvil Sæterdal, Kunnskapssenteret
- Gunn E Vist, Kunnskapssenteret
- Jan Odgaard-Jensen, Kunnskapssenteret
- Ingrid Harboe, Kunnskapssenteret
- Dag Berild, Aker universitetssykehus
- Per Espen Akselsen, Haukeland universitetssykehus
- Even Reinertsen, Sykehuset Innlandet Gjøvik

Takk for ekstern fagfellevurdering som ble utført av:
Overlege dr. med Oddbjørn Brubakk, Ullevål Universitetssykehus og professor dr. med Haakon Sjursen, Haukeland Universitetssykehus.

Takk til Liv Merete Reinar og Per Vandvik for intern fagfellevurdering.

Denne rapporten er ment å hjelpe beslutningstakere i helsetjenesten til å fatte velinformerte beslutninger som kan forbedre kvaliteten i helsetjenestene. I møte med den enkelte pasient må forskningsbasert dokumentasjon ses i sammenheng med andre relevante forhold, pasientenes behov og egne kliniske erfaringer.

Gro Jamtvedt	Marianne Klemp	Ingvil Sæterdal
Avdelings direktør	*Seksjonsleder*	*Prosjektleder*

Problemstilling

I denne kunnskapsoppsummeringen adresserer vi følgende problemstilling:

Er det forskjell i effekt mellom peroral versus intravenøs antibiotikabehandling av infeksjonssykdommer hos store og viktige pasientgrupper når det gjelder totaldødelighet, helbredelsesrate, mislykket behandling, re-innleggelser, liggetid og alvorlige bivirkninger.

Begrepsforklaringer og forkortelser

Begrep	Forkortelse	Forklaring
Effektestimat		En statistisk beregnet (oppsummert fra de inkluderte studiene) verdi som representerer vårt beste estimat
Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation	GRADE	En metode for å vurdere kvaliteten på dokumentasjonen (for hvert endepunkt) og styrken på anbefalinger. Vi bruker GRADE til å vurdere kvaliteten på dokumentasjonen for hvert av våre hovedendepunkt
Frafall		Frafall fra studiene vurderes etter hvor stort frafallet er i relasjon til antallet hendelser som måles. Med andre ord er det en vurdering av hvilke konsekvenser frafallet kan få. Der det er få hendelser av endepunktet vi studerer kan selv små frafall resultere i stor effekt på effektestimatet
Konfidensintervall	KI	Feilmargin rundt et resultat som uttrykker usikkerhet pga tilfeldig variasjon. Med enn viss sikkerhet (vi bruker 95 %) rommer intervallet den sanne verdi i populasjonen
Meta-analyse		En statistisk metode for å sammenstille resultatene fra flere studier som måler det samme endepunktet for å gi et samlet effektestimat
Oversikt over oversikter (også kalt paraplyoversikter)	OoO	En samling av systematiske oversikter som har noe til felles
Randomisert kontrollert forsøk	RCT	Studiedesign hvor deltagerne er tilfeldig fordelt (randomisert) til intervensjons- eller kontrollgruppen.
Relativ risiko	RR	Sannsynligheten for at et endepunkt/ hendelse skjer i en intervensjonsgruppe dividert med sannsynligheten for det samme i en kontrollgruppe. Hvis RR (med CI) er større enn 1 er risikoen større i intervensjonsgruppen enn i kontrollgruppen. Hvis RR (med CI) er mindre enn 1 er risikoen større i kontrollgruppen enn i intervensjonsgruppen. Hvis CI (tilhørende RR) krysser 1 er det usikkert hvilken gruppe som har størst risiko, eller om det er noen forskjell mellom gruppene.
Små studier		Vi bruker uttrykket små studier om studier som har få deltagere, eller studier som er små i forhold til antall hendelser de rapporterer.
Statistisk heterogenitet	I^2	Grad av variasjon i effektestimatene i studiene i en metaanalyse utover det som kan forventes på grunn av tilfeldig variasjon.

Innledning

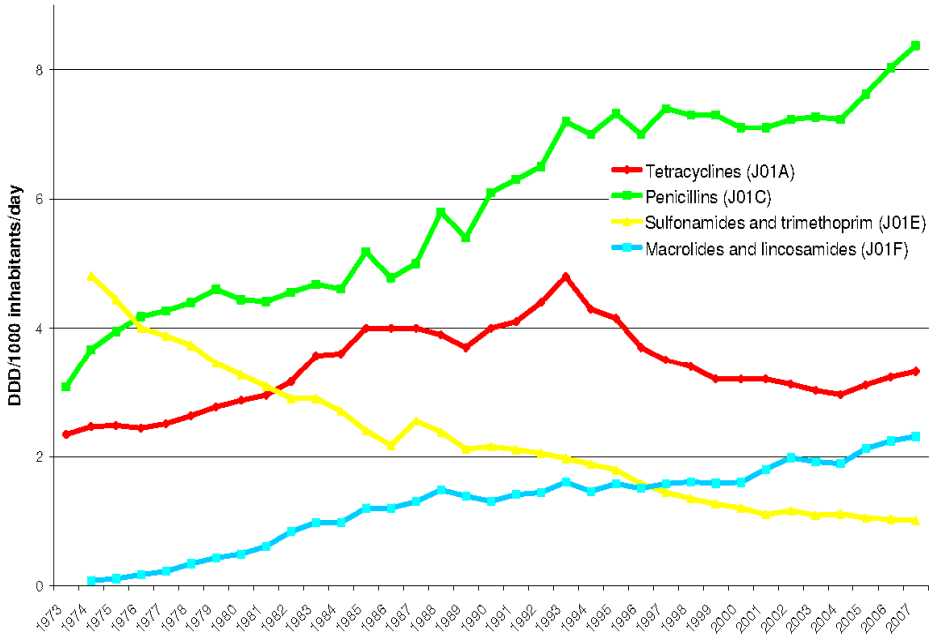
ANTIBIOTIKABEHANDLING

Antibiotikabruk og resistens i Norge

Antibiotika virker ved å hemme vekst av eller drepe mikroorganismer (bakterier, sopp og parasitter). Noen antibiotika virker bare på et begrenset utvalg av mikroorganismer, og kalles derfor *smalspektrede*, mens andre virker på mange ulike mikroorganismer og kalles *bredspektrede*.

All antibiotikabruk fører til resistensutvikling (mikroorganismene blir motstandsdyktige mot virkningen av antibiotika) og endringer av den normale bakteriefloraen. Overforbruk og feilbruk har ført til en verdensomspennende pandemi med antibiotikaresistens (1). Problemet er alvorlig fordi resistente bakterier fører til økt sykelighet, dødelighet, forlenget liggetid i sykehus og økte kostnader. Utvikling og spredning av antibiotikaresistens er en alvorlig trussel mot all behandling av infeksjonssykdommer og i USA dør ca. 30.000 pasienter hvert år av infeksjoner forårsaket av resistente bakterier.

Norge er et av landene med lavest antibiotikabruk, og resistens-situasjonen er fortsatt under kontroll (2). Vi kan fortsatt bruke "gammeldagse" antibiotika som penicilliner og aminoglykosider, men siden antibiotikaforbruket nesten er doblet de siste 35 årene (fig 1) er det et stort potensial for forbedring av antibiotikaforskriving i Norge (3). Samtidig har bruken av nye, bredspektrede antibiotika økt både i og utenfor sykehus. Vi ser nå en trend der viktige sykdomsfremkallende bakterier i økende grad er antibiotikaresistente (NORM/NORM-VET 2008) (4). Hvis denne trenden fortsetter, kan vi i løpet av få år være i samme situasjon som i USA og Syd-Europa hvor vanlige antibiotika ikke lenger kan brukes. Andre økologiske bivirkninger av antibiotikabruk er infeksjoner forårsaket av Clostridium difficile og sopp (5).



Figur 1. *Salg av de mest omsatte antibiotika i Norge 1973-2007 (4).*

Resistensproblemene kan ikke løses ved nye antibiotika, det er få nye virkestoff under utvikling/utprøving. Målet er derfor å bevare virkningen av de antibiotika vi har. Det kan best gjøres ved å redusere overforbruk og feilbruk, noe som også kan føre til reduserte kostnader (6).

Som er bidrag for å kunne redusere overforbruk og feilbruk av antibiotika gir vi i denne rapporten en oversikt over systematisk oppsummert forskning om effekten av behandling med peroral versus intravenøs administrasjon av antibiotika for store og viktige pasientgrupper.

Peroral versus intravenøs antibiotikabehandling

Antibiotika kan administreres både som tabletter (peroralt (PO)), intravenøst (IV) eller evt. intramuskulært (IM). I Norge brukes nesten ikke intramuskulær behandling. I denne rapporten har vi av praktiske grunner valgt å vurdere IV og IM behandling som sidestilt og bruker kun termen IV. Hos dårlige og ustabile pasienter kan absorpsjonen av antibiotika fra mage-tarmsystemet og derved effekten av peroral administrasjon være uforutsigbar. Det er derfor vanlig å starte med intravenøs behandling og skifte til tabletter når infeksjonen er under kontroll. I klinisk praksis er det betydelig variasjon når i sykdomsforløpet dette skiftet skjer. For tidlig overgang fra intravenøs til peroral behandling kan teoretisk sett føre til behandlingssvikt, økt

dødelighet eller re-innleggelse. Mange gir derfor kanskje intravenøs behandling lenger enn nødvendig.

Lengden av intravenøs antibiotikabehandling er ofte bestemmende for den totale lengden av antibiotikabehandlingen og derved lengden av sykehusoppholdet (7). Intravenøs behandling kan medføre større risiko for komplikasjoner enn peroral behandling, først og fremst på grunn av infeksjoner knyttet til intravaskulære katetre. Det er også økt risiko for alvorlige bivirkninger som anafylaktisk sjokk. Det antas at intravenøs behandling er mer ressurskrevende bl.a. fordi det går med mer personalressurser, først og fremst sykepleiertid, for å gi intravenøs antibiotika enn for tabletter.

Lengden av antibiotikabehandling

Antibiotika gis som kurer av ulik varighet. Den ideelle behandlingstiden bør være lang nok til å utrydde de patogene bakteriene og kort nok til å ha minst mulig innvirkning på kroppens normale bakterieflora. Det er få studier som fokuserer på kort behandlingstid (8;9), men det er nylig vist i en kontrollert studie at det er mulig å korte intravenøs behandling ved pneumoni og derved redusere den samlede antibiotikatid (10). Det er behov for flere studier for å sammenlikne kort og lang behandlingstid (11). To av administrasjonsmåtene vi har sett på i denne rapporten inneholder overgang fra intravenøs til peroral administrasjon, men vi har ikke sammenlignet resultater for ulike tidspunkt der denne overgangen er gjort.

INFEKSJONSSYKDOMMER SOM ER OMHANDLET I RAPPORTEN

En kort beskrivelse av infeksjonssykdommene som er omhandlet i rapporten følger nedenfor.

Lungebetennelse

Lungebetennelse (pneumoni) er betennelse i lungevevet og er den infeksjonssykdom som fører til flest sykehusinnleggelser for antibiotikabehandling. Man skjelner mellom pneumonier oppstått i og utenfor sykehus. Infeksjoner oppstått i sykehus er til dels forårsaket av andre mikroorganismer enn utenfor sykehus, og kan ha et mer alvorlig forløp. Denne kunnskapsoppsummeringen omfatter lungebetennelser som har oppstått utenfor sykehus.

Streptococcus pneumoniae (pneumokokker) er den hyppigste årsaken til alvorlig og raskt forløpende pneumoni med sepsis. Haemophilus influenzae er sannsynligvis ofte årsak til pneumoni, spesielt hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS). Sykdomsbildet er ikke så dramatisk som ved pneumokokker, og bakterien gir sjelden et septisk billede. Ved atypiske pneumonier er Mycoplasma pneumoniae den vanligst årsaken. Chlamydophila pneumoniae og Legionella spp. ses sjeldnere.

Studier om antibiotikabehandling av lungebetennelse baserer seg i stor grad på studier utført i land som har andre tradisjoner for antibiotikabruk og høyere forekomst av antibiotikaresistens enn hos oss. Ved samfunnservervet pneumoni anbefaler norske retningslinjer og terapitradisjoner IV penicillin som førstevalg (12;13). Ved penicillinallergi kan man bruke erytromycin eller 2. generasjons cefalosporiner (cefuroxim).

I 2008 var kun 0,2 % av pneumokokkene resistente mot penicillin og 2,8 % hadde nedsatt følsomhet (NORM-VET 2008) (4). Pneumokokker som er fullt følsomme kan behandles med Penicillin V. Hos ustabile og dårlige pasienter kan man starte behandling med krystallinsk penicillin (penicillin G) IV for så å gå over til PO behandling med penicillin V (12;13). Infeksjoner forårsaket av H. influenzae uten betalaktamase-produksjon bør behandles med penicillin i høyere doser eller amoksicillin (12;13). I 2007 var 10,5 % av H. influenzae resistente mot penicillin (NORM 2007 (4). Dette kan være en medvirkende årsak til at noen leger gir andre antibiotika (doksycyklin, erytromycin og trimetoprim-sulfa) ved luftveisinfeksjoner.

Ved atypiske pneumonier er førstevalget erytromycin (12;13). Det er sjelden nødvendig å gi dette intravenøst unntatt ved Legionella spp.

Lungebetennelse som medfører sykehusinnleggelse blir nesten alltid behandlet med antibiotika intravenøst til å begynne med. For en samfunnservervet lungebetennelse behandlet i sykehus varierer dødeligheten fra 5 til 20 %. Ved hjelp av skåringssystemer som for eksempel CURB-65 eller CRB-65 kan man skille ut pasienter med lav risiko for alvorlig forløp, og som dermed kan være egnet for peroral behandling, evt. ikke trenger behandling i sykehus (14). I resultatene i denne rapporten har vi derfor valgt å skille mellom ikke-alvorlig og alvorlig lungebetennelse. Vi har også oppsummert resultater for barn og voksne hver for seg siden barn kan reagere annerledes på behandlingen enn voksne og vil trenge andre doser.

Urinveisinfeksjoner

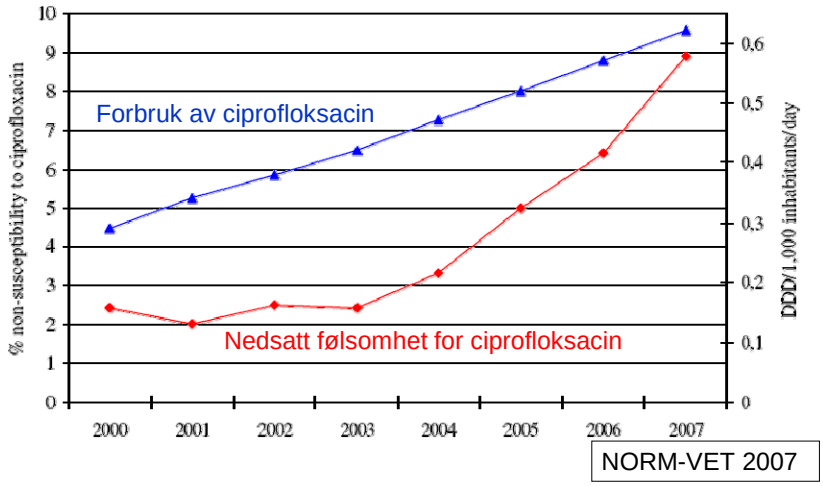
Urinveisinfeksjoner (UVI) er infeksjoner i nedre eller øvre deler av urinveiene. Vi har god oversikt over antibiotika-følsomheten (resistensmønsteret) for de bakterier som forårsaker urinveisinfeksjoner i Norge (4).

Insidensen stiger med alderen. Øvre urinveisinfeksjoner er en relativt hyppig årsak til sykehusinnleggelse i alle aldergrupper. Vi har oppsummert resultater for barn og voksne hver for seg siden barn kan reagere annerledes på behandlingen enn voksne og ofte vil trenge andre doser.

Asymptomatisk bakteriuri er bakterier i urinen uten at det er infeksjon og skal vanligvis ikke antibiotikabehandles. Gravide med asymptomatisk bakteriuri (samme mikrobe i 2 påfølgende prøver) skal behandles med antibiotika pga. økt risiko for pyelonefritt (12;13).

I Norge behandles cystitter og mindre alvorlige pyelonefritter med perorale antibiotika, men kvalme og oppkast kan forhindre peroral behandling. Alvorlige UVI behandles initialt intravenøst med overgang til peroral behandling. I Norge er ¼ til 1/3 av E coli resistente mot ampicillin. Den øvrige delen av populasjonen karakteriseres som intermediær følsom. Fordi ampicillin og amoxicillin utskilles i urin i høye konsentrasjoner vil preparatene kunne brukes til behandling av både øvre UVI (uten septikemi) og nedre UVI mot stammer som angis som intermediærfølsomme. Usikkerhet rundt dette kan imidlertid være medvirkende årsak til en endring av forbruket mot mer bredspektrede midler som cefalosporiner, trimetoprim-sulfa og fluorokvinoloner.

Resistens mot aminoglykosider er fortsatt sjelden hos gramnegative stavbakterier i Norge. Ved alvorlig øvre urinveisinfeksjon er vanlig praksis i dag en kombinasjon av IV ampicillin og IV aminoglykosid. Behandlingen justeres så når svaret på bakteriologiske undersøkelser foreligger (15). Hvis bakterien er følsom for ampicillin kan man gå over til PO amoksicillin når infeksjonen er under kontroll. Alternative perorale antibiotika er pivmecillinam og trimetoprim-sulfa. Det har vært en betydelig økning i bruk av ciprofloksacin, og også en betydelig resistensøkning, figur 2. Ciprofloksacin reserveres derfor ofte til infeksjoner der andre midler ikke kan brukes.



Figur 2. *Prevalens av nedsatt følsomhet for ciprofloksacin for E. coli i blodkultur og bruk av ciprofloksacin i Norge.*

Spontan bakteriell peritonitt

Spontan bakteriell peritonitt (SBP) er infeksjon i væske i bukhulen (ascites) hos pasienter som ikke har annen intraabdominal infeksjon eller tarmperforasjon.
SBP er relativt sjelden, og ses hovedsakelig hos pasienter med cirrosis hepatis (skrumplever). Tilstanden har en betydelig mortalitet. Empirisk antibiotikabehandling bør være bredspektret (12;13) og justeres etter bakteriologisk funn i ascitesvæsken.

Osteomyelitt

Osteomyelitt (OM) er infeksiøs inflammatorisk prosess i benvev forårsaket av bakterier i blodet (hematogen spredning), eller ved direkte inokulering av bakterier fra traumatiske sår eller overliggende kroniske sår. Tilstanden inndeles i akutt og kronisk osteomyelitt som har forskjellige anbefalinger for behandlingslengde.

Osteomyelitt kan forårsakes av en rekke mikrober, men gule stafylokokker dominerer i alle aldergrupper. De siste årene er hyppigheten av osteomyelitt avtatt hos barn, men det er en økende frekvens blant eldre.

Selv om det ikke er konsensus for hvor lenge osteomyelitter skal behandles, er behandlingstiden som oftest uker til måneder og valg av antibiotika bør styres av bakteriologiske prøver. Ved akutt osteomyelitt med ukjent mikrobe gis initialt IV behandling med kombinasjonen stafylokokkpenicillin (kloksacillin/dikloksacillin) og aminoglykosid. Ved gramnegativ osteomyelitt er ciprofloksacin førstevalg (12;13).

Febril neutropeni

Ved akutte bakterielle infeksjoner er neutrofile granulocytter de viktigste hvite blodlegemene for å bekjempe infeksjonen. Febril neutropeni eller neutropen feber beskriver en spesiell tilstand hos pasienter som har forbigående lavt antall hvite blodlegemer pga. cellegiftbehandling. Pasienter med neutrofile under $0{,}5 \times 10^{9}/l$ er spesielt utsatt for alvorlige infeksjoner. Forekomsten av febril neutropeni er sannsynlig økende i Norge.

Mange pasienter vil få akutte feberepisoder, og de fleste av disse episodene er forårsaket av bakteriell infeksjon. De kan bli meget dårlige i løpet av få timer og gå i septisk sjokk, slik at raskt innsettende behandling er viktig.

Behandlingen er nesten alltid empirisk, dvs. at den startes før en har påvist mikrobiologisk årsak. Den må være bredspektret for å dekke de vanligste mikrobene. Det er betydelige variasjoner i valg av antibiotika fra land til land. I Norge har det tradisjonelt vært brukt kombinasjon av penicillin og aminoglykosid. En norsk multisenterstudie bekrefter at denne kombinasjonen fortsatt er trygg som empirisk behandling, men behandlingen må justeres i henhold til evt. oppvekst i blodkulturer (16). Når infeksjonen er under kontroll og hvis pasienten kan ta perorale antibiotika er alternativene trimetoprim-sulfa, ciprofloksacin, amoksicillin eller penicillin avhengig av hva mikrobiologiske undersøkelser viser (12;13).

OM DENNE RAPPORTEN

I denne rapporten vil vi oppsummere resultater for effekt og sikkerhet målt med seks hovedendepunkt for tre ulike sammenligninger med hensyn på administrasjonsmåte, tabell a:

Tabell a. Administrasjonsmåter for antibiotika og endepunkt for effekt og sikkerhet

Administrasjonsform	
Peroral (PO)	versus intravenøs (IV)
PO	versus IV med overgang til PO
IV	versus IV med overgang til PO
Endepunkt:	Totaldødelighet, helbredelsesrate, mislykket behandling, re-innleggelser, liggetid og alvorlige bivirkninger

For å vurdere effekt av behandlingen har vi satt opp totaldødelighet, helbredelsesrate og mislykket behandling som de primære endepunktene. Vi er interessert i å vite om de ulike administrasjonsmåtene påvirker antall pasienter som blir friske og i hvilken grad behandlingen ikke lykkes (mislykket behandling omfatter død som følge av sykdommen, mangel på helbredelse, forverrelse eller tilbakefall). Antall re-innleggelser og liggetid brukes også som mål på effekt av behandling men er samtidig viktige kostnadsdrivere ved antibiotikabehandling i sykehus. Sikkerhet er målt ved alvorlige bivirkninger som omfatter for eksempel død, gastrointestinale bivirkninger og utslett.

For å finne svar på om de ulike administrasjonsmåtene påvirker disse endepunktene har vi valgt ut vanlige infeksjonssykdommer. Det er i første rekke lungebetennelse ervervet utenfor sykehus og urinveisinfeksjoner. Vi vil også inkludere andre infeksjonssykdommer som ellers fyller inklusjonskriteriene.

Metode

Arbeidet med kunnskapsoppsummeringen har vært koordinert i en prosjektgruppe der Kunnskapssenteret og spesialister innen infeksjonsmedisin deltok.

Vi tok utgangspunkt i tilgjengelige systematiske oversikter og supplerte med enkeltstudier i form av randomiserte kontrollerte studier. For en detaljert beskrivelse av Kunnskapssenterets arbeidsform henviser vi til vår metodebok (17).

LITTERATURSØK

Vi utførte et systematisk litteratursøk etter systematiske oversikter (SR) i følgende databaser t.o.m. 23. mai 2008:
The Cochrane Library:
Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)

- DARE via Centre for reviews and Dissemination (CRD)
- Ovid MEDLINE 1950 til 2008 mai uke 2
- Ovid EMBASE 1980 til 2008 uke 34

Vi oppdaterte dette søket 19. november 2009.

I tillegg søkte vi systematisk etter randomiserte kontrollerte studier (RCT) i følgende databaser t.o.m 21. august 2008:

- Ovid MEDLINE 1950 til 2008 august uke 3
- Ovid EMBASE 1980 til 2008 uke 34

Litteratursøket etter RCT er begrenset til å omfatte personer med lungebetennelse og personer med urinveisinfeksjoner.

Forskningsbibliotekar Ingrid Harboe planla og utførte samtlige søk. De fullstendige søkestrategiene er vist i vedlegg 1.

INKLUSJONSKRITERIER

Vi inkluderte studier som var publisert i fulltekst og som oppfylte følgende kriterier:

Populasjon:

- Personer med nedre luftveisinfeksjoner definert som lungebetennelse ervervet utenfor sykehus (community acquired pneumonia)
- Personer med urinveisinfeksjoner
- Personer med andre infeksjonssykdommer som ellers fyller inklusjonskriteriene.

Intervensjon:

- Peroral antibiotikabehandling

Sammenligning:

- Intravenøs (og intramuskulær) antibiotikabehandling
- Intravenøs antibiotikabehandling med overgang til peroral

Endepunkt:

- Totaldødelighet (død uansett årsak)
- Liggetid
- Re-innleggelser
- Alvorlige bivirkninger (for eksempel død, diaré, utslett, ikke definert av forfatter).
- Vi inkluderte sykdomsspesifikke endepunkt (for eksempel helbredelsesrate og mislykket behandling (slik det er definert i primærartiklene)) dersom ett eller flere av de overnevnte endepunktene også var rapportert.

Studiedesign:

- Systematiske oversikter: Den mest oppdaterte systematiske oversikten av høy kvalitet for hver av populasjonsgruppene.

- Randomiserte kontrollerte studier: For personer med lungebetennelse og urinveisinfeksjoner inkluderte vi RCT'er som var publisert etter at litteratursøket i de systematiske oversiktene var utført.

Språk:

Vi hadde ingen språkbegrensninger i litteratursøket, men inkluderte kun systematiske oversikter eller enkeltstudier som var publisert på engelsk eller skandinavisk.

IDENTIFISERING OG KVALITETSVURDERING AV LITTERATUR

Identifisering av systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte studier

To personer (Ingvil Sæterdal (IS) og Gunn E Vist (GEV)) gjennomgikk alle titler og abstrakt til referansene som ble funnet ved litteratursøket uavhengig av hverandre. Studier som kunne være relevante i forhold til inklusjonskriteriene ble bestilt i fulltekst. To personer (IS og GEV) vurderte uavhengig av hverandre fulltekstartiklene med hensyn på relevans. Til hjelp i dette arbeidet benyttet vi et skjema for vurdering av relevans for systematiske oversikter og skjema for vurdering av relevans for RCT'er, vedlegg 2. Spesialtistene i infeksjonsmedisin vurderte også relevansen av studiene. Ved evaluering av de systematiske oversiktene fra oppdateringssøket inkluderte vi søkedato som et relevanskriterium (vi inkluderte systematiske oversikter med søkedato nyere enn vårt opprinnelige søk).

Kvalitetsvurdering av systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte studier

To personer (IS og GEV) kvalitetsvurderte de systematiske oversiktene uavhengig av hverandre. Sjekklisten som vi brukte til kvalitetsvurdering er vist i vedlegg 2.

IS og GEV kvalitetsvurderte de randomiserte kontrollerte studiene ved hjelp av "Risk of bias table" slik det er anbefalt brukt av Cochrane samarbeidet (18), vedlegg 4 inneholder ferdig utfyllte tabeller.

ANALYSERING AV DATA

Vi oppsummerte resultatene for de predefinerte endepunktene i tabellform og som et beskrivende sammendrag.

Vi gjennomførte separate meta-analyser for hver populasjon og for hver av sammenligningene med hensyn til administrasjonsmåte. Vi så på følgende sammenligninger:

1. Peroral behandling mot intravenøs behandling (PO versus IV)
2. Peroral behandling mot intravenøs behandling, som endres til peroral behandling (PO versus IV -> PO)
3. Intravenøs behandling mot intravenøs behandling, som endres til peroral behandling (IV versus IV -> PO)

For lungebetennelse og urinveisinfeksjon analyserte vi resultater for barn og voksne for seg. For lungebetennelse delte vi i tillegg opp analysene for ikke-alvorlig og alvorlig lungebetennelse.

For kontinuerlige endepunkt (liggetid) presenteres resultatene som 'Weighted mean difference' (WMD). For dikotome endepunkt (total mortalitet, re-innleggelse, mislykket behandling, helbredelsesrate og alvorlige bivirkninger) presenteres resultatene som Odds ratio (OR).

Vi utførte egne analyser basert på tilgjengelige data i artiklene som ble funnet ved litteratursøket etter RCTer og de systematiske oversiktene. Vi hentet også resultater fra studiene som inngår i de systematiske oversiktene for analysene for lungebetennelse og urinveisinfeksjoner. Vi tilstreber å gjøre våre analyser etter et "Intention-to-treat"-prinsipp, hvor alle randomiserte deltakere er tatt med i analysene i den gruppen som de ble randomisert til, uansett hvilken behandling de faktisk har fått. Som følge av dette, må vi gjøre antakelser om hva resultatene ville ha blitt for de deltakerne som ikke har fullført studiene:

- Totaldødelighet, re-innleggelse og alvorlige bivirkninger: Det antas, at hendelsen ikke har inntruffet for alle, som ikke har fullført studien
- Mislykket behandling: Det antas, at alle, som ikke har fullført studien faller innen definisjonen av 'Mislykket behandling'
- Helbredelsesrate: Det antas at alle som ikke har fullført studien, ikke kan defineres som helbredet
- Liggetid: For kontinuerlige endepunkt har vi basert analysene på de tallene, som kan ekstraheres fra artikler og systematiske oversikter. Dette skyldes, at en antakelse om gjennomsnitt og standardavvik basert på alle randomiserte deltakere vil være det samme som det, som er rapportert basert på tilgjengelige data, vil underestimere usikkerheten knyttet til effektestimatet.

I alle analysene tok vi utgangspunkt i en 'random effects model'. Dette gjorde vi fordi det antas at det er karakteristika ved hver enkelt studie som gjør at resultatene ikke kan antas å være like fra studie til studie – det vil si, at det tas hensyn til en studieeffekt i modellen.

Resultatene fra meta-analysene blir presentert i såkalte forest plots hvor en ser på resultatene fra hver enkelt studie, i tillegg til det samlede resultatet basert på studiene som inngår i analysen. Innen hver sammenligning gis følgende informasjon i forest plottet:

- De studiene/artiklene som bidrar med data listes opp (inkl. resultater for de to gruppene som sammenlignes).
- "Test for heterogeneity" (hvis minst to studier/artikler). Test for om det kan antas at resultatene fra studiene/artiklene stemmer overens. P <= 0,1 eller I^2 større enn 50-60 % angir at det er signifikant forskjell på resultatene
- "Test for overall effect". Test for om det er forskjell på intervensjonsgruppen og kontrollgruppen. P <= 0,05 angir statistisk signifikant forskjell.
- Resultatene for hver enkelt studie, subtotal og total presenteres grafisk og med tall i kolonnene OR (random) 95 % konfidensintervall (KI)/WMD (random) 95 % KI.

I den grafiske presentasjonen (jevnfør siste punkt ovenfor) er resultatene for de enkelte studiene markert med en firkant. Usikkerheten på resultatene for hver enkelt studie er markert ved hjelp av horisontallinjer, som angir det intervallet den virkelige verdien med 95 % sikkerhet befinner seg innenfor. For total og subtotal er resultatet markert ved hjelp av en rombe, hvor lengden på romben er et uttrykk for usikkerheten som er knyttet til resultatet. Resultatene presenteres dessuten i tall [med 95 % KI] (siste kolonne i forest plottene).

GRADERING AV DOKUMENTASJONEN OM EFFEKT

Vi vurderte den samlede dokumentasjonen for hvert av endepunktene ved hjelp av GRADE (Grading of Recommendations, Assesment, Develpoment and Evaluation, www.gradeworkinggroup.org). Graderingen går ut på å vurdere hvilken tillitt vi har til den tilgjengelige dokumentasjonen. Vi bruker fem kriterier for hvert endepunkt i GRADE: studietype, studiekvalitet, konsistens (samsvar mellom studiene), direkthet (hvor like studiedeltakerne, intervensjon og endepunkt i de inkluderte studiene er i forhold til de personer, tiltak og endepunkt man er ute etter å studere) og presisjon. En mer utdypende beskrivelse av hvordan man bruker GRADE til å vurdere tilliten til resultatene finnes i Guyatt 2008 (19).

Vi beskriver ofte den samlede dokumentasjonen slik:

- Høy kvalitet: Det er usannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimatet
- Middels kvalitet: Det er sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimatet. Videre forskning kan også endre estimatet
- Lav kvalitet: Det er svært sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til resultatene. Videre forskning vil sannsynligvis endre estimatet
- Svært lav kvalitet: Effektestimatet er veldig usikkert

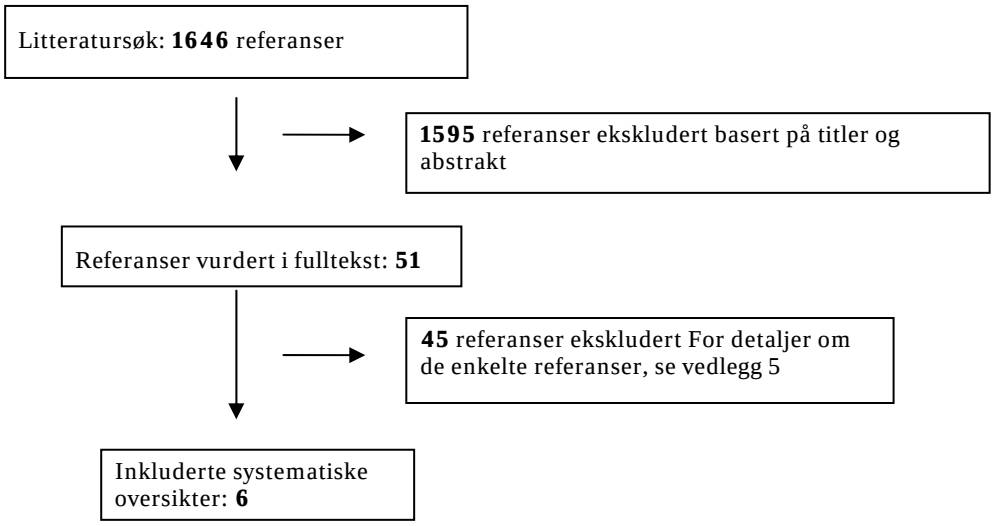
Resultat - litteratursøk

LITTERATURSØK ETTER SYSTEMATISKE OVERSIKTER

Litteratursøket etter systematiske oversikter om antibiotikabehandling i sykehus, peroral versus intravenøs administrasjon, ble utført i mai 2008. Vi identifiserte 1646 referanser. Referansene var fordelt slik for de ulike databasene:

Cochrane Database of Systematic Reviews: 356 referanser
Ovid MEDLINE SR: 624 referanser
Ovid EMBASE SR: 188 referanser
DARE (Cochrane Library & Centre for Reviews and Dissemination): 478 referanser

Vi vurderte 51 referanser som mulig relevante og bestilte dem i fulltekst. Seks av referansene oppfylte inklusjonskriteriene og er inkludert i rapporten. De 45 referansene som vi ekskluderte er listet i vedlegg 5 (table of excluded systematic reviews) med begrunnelse for eksklusjon. De seks systematiske oversiktene som vi har inkludert i rapporten er listet i tabell 1 og beskrevet vedlegg 3 (table of included systematic reviews). Flytskjema over søkeresultater, referanseinnehenting og håndtering av referansene er presentert i figur 3.



Figur 3. *Flytskjema over litteratursøk etter systematiske oversikter og håndtering av innhentet litteratur.*

Tabell 1. Systematiske oversikter som er inkludert i rapporten.

Systematisk oversikt	Populasjon	Administrasjonsmåte
Kabra et al. 2006 (20)	Barn med lungebetennelse	PO versus IV PO versus IV->PO
Marras et al. 2004 (21)	Voksne med lungebetennelse	PO versus IV PO versus IV->PO IV versus IV->PO
Pohl 2007 (22)	Barn og voksne med urinveisinfeksjon	PO versus IV PO versus IV->PO IV versus IV->PO
Soares-Weiser et al. 2001 (23)	Pasienter med spontan bakteriell peritonitt	PO versus IV
Karamanis et al. 2008 (24)	Pasienter med osteomyelitt	PO versus IV
Vidal et al. 2004 (25)	Kreftpasienter med febril neutropeni	PO versus IV IV->PO versus IV

Vi oppdaterte litteratursøk etter systematiske oversikter for perioden januar 2008 til 19. november 2009. Vi identifiserte 536 referanser. Åtte referanser oppfylte inklusjonskriteriene og er listet i vedlegg 9.

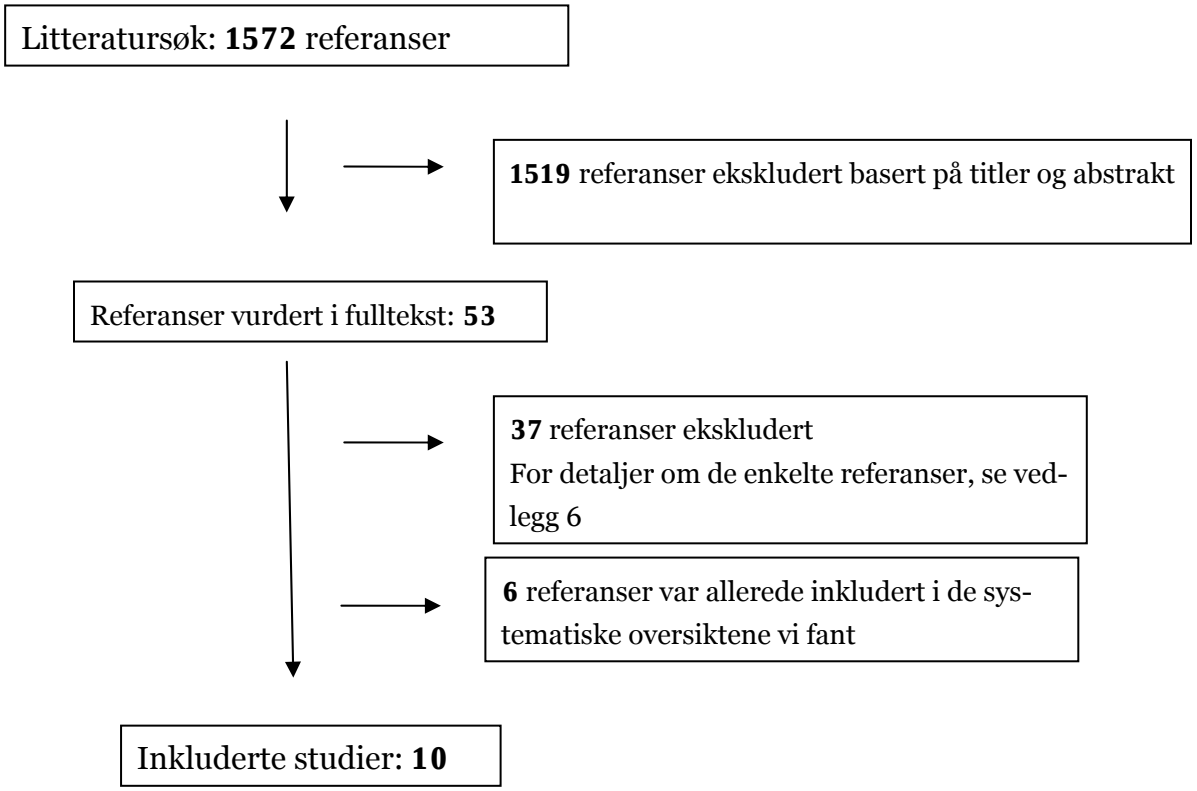
LITTERATURSØK ETTER ENKELTSTUDIER (RANDOMISERTE KONTROLLERTE STUDIER)

For antibiotikabehandling av personer med lungebetennelse og urinveisinfeksjoner søkte vi etter RCT'er som var publisert etter at litteratursøket i de systematiske oversiktene var utført. Litteratursøket ble utført i august 2008. Vi identifiserte 1572 referanser. Referansene var fordelt slik for de ulike databasene:

CRD: 139 referanser
Cochrane Central: 742 eferanser
Embase: 182 referanser
Ovid Medline: 509 referanser

Vi vurderte 53 referanser (38 om lungebetennelse + 15 om urinveisinfeksjon) som mulig relevante og bestilte dem i fulltekst. 18 (12 om lungebetennelse + 6 om urinveisinfeksjon) av referansene oppfylte inklusjonskriteriene og er inkludert i rapporten. De 37 referansene som vi ekskluderte er listet i vedlegg 6 (table of excluded studies) med begrunnelse for eksklusjon. Av de 16 referansene som vi inkluderte var det 10 referanser som ikke allerede var med i de systematiske oversiktene vi har inkludert. Disse er beskrevet i vedlegg 4, (table of included randomized controlled trials).

Flytskjema over søkeresultater, referanseinnehenting og håndtering av referansene er presentert i figur 4.



Figur 4. *Flytskjema over litteratursøk etter randomiserte kontrollerte studier og håndtering av innhentet litteratur.*

Ved litteratursøket etter systematiske oversikter fant vi en systematisk oversikt skrevet av Rhew og medarbeidere som har sett på overgang fra intravenøs til peroral antibiotikabehandling hos pasienter med lungebetennelse ervervet utenfor sykehus (7). Oversikten er av lav kvalitet og vi har derfor ikke inkludert den i rapporten. Litteratursøket vurderte vi til å være pålitelig og vi har derfor inkludert to referanser som tilfredsstilte våre inklusjonskriterier (26;27). Studiene er beskrevet i vedlegg 4, (table of included randomized controlled trials).

I våre analyser har vi inkludert studier fra de systematiske oversiktene og oppdatert ved å inkludere studiene som vi fant ved litteratursøket etter RCT'er for hver av de tre sammenlikningene med hensyn til administrasjonsmåte.
Vi har sett på følgende sammenligninger:

1. Peroral versus intravenøs behandling (PO versus IV/IM)
2. Peroral versus intravenøs behandling, som endres til peroral (PO versus IV/IM -> PO)

3. Intravenøs versus intravenøs behandling, som endres til peroral (IV/IM versus IV/IM -> PO)

Tabell 2 til 5 viser en oversikt over hvilke studier som er inkludert for de ulike sammenligningene for barn og voksne for lungebetennelse og urinveisinfeksjoner. Vi har delt inn studiene om lungebetennelse i ikke-alvorlig lungebetennelse, alvorlig lungebetennelse og ikke-alvorlig og alvorlig lungebetennelse der studien ikke har skilt mellom ikke-alvorlig og alvorlig. **Uthevet skrift** viser til hvilken systematisk oversikt studien er hentet fra.

Tabell 2. Oversikt over studier vi har inkludert til barn med lungebetennelse

Sykdom	PO versus IV	PO versus IV -> PO	IV versus IV -> PO
Ikke-alvorlig lungebetennelse	Keeley 1990 (Kabra 2006)		
	Sidal 1994 (Kabra 2006)		
Alvorlig lungebetennelse	Addo-Yobo 2004 (Kabra 2006)	Hazir 2008 (28)	
		Campbell 1988 (Kabra 2006)	
Ikke-alvorlig og alvorlig	Tsarouhas 1998 (Kabra 2006)	Atkinson 2007 (29)	

PO = peroral, IV=intravenøs

Tabell 3. Oversikt over studier vi har inkludert til voksne med lungebetennelse

Sykdom	PO versus IV	PO versus IV-> PO	IV versus IV -> PO
Ikke-alvorlig lungebetennelse	Fredlund 1987 (Marras 2004)	Carratalà 2005 (30)	
	Zuck 1990 (Marras 2004)	Chan 1995 (Marras 2004)	
	Vogel 1991 (Marras 2004)	Lode 2002 (Marras 2004)	
	Bohte 1995 (Marras 2004)		
	Castro-Guardiola 2001 (Marras 2004)		
	Dzyublyk 2003 (31)		
Alvorlig lungebetennelse			Oosterheert 2006 (32)
			Castro-Guardiola 2001 (Marras 2004)
Ikke-alvorlig og alvorlig		Erard 2004 (33)	Flamaing 2008 (34)

lungebetennelse			
			Siegel 1996 (27) (fra litteratursøk av Rhew 2001)
			Omidvari 1998 (26) (fra litteratursøk av Rhew 2001)

PO = peroral, IV=intravenøs

Tabell 4. Oversikt over studier vi har inkludert til barn med urinveisinfeksjon.

Sykdom	PO versus IV	PO versus IV -> PO	IV versus IV -> PO
Urinveisinfeksjon		Gok 2001 (Pohl 2007)	Fischbach 1989 (Pohl 2007)
		Hobermann 1999 (Pohl 2007)	Francois 1997 (Pohl 2007)
		Montini 2007 (35)	Noorbakhsh 2004 (Pohl 2007)
		Neuhaus 2007 (Pohl 2007)	Vilachone 2003 (Pohl 2007)
		Neuhaus 2008 (36)	

PO = peroral, IV=intravenøs

Tabell 5. Oversikt over studier vi har inkludert til voksne med urinveisinfeksjon.

Sykdom	PO versus IV	PO versus IV -> PO	IV versus IV -> PO
Urinveisinfeksjon	Puppo 1989 (Pohl 2007)	Mombelli 1999 (Pohl 2007)	Childs 1990 (Pohl 2007)
			Conica 2006 (37)
			Regnier 1989 (Pohl 2007)

PO = peroral, IV=intravenøs

Resultat - Antibiotikabehandling av lungebetennelse ervervet utenfor sykehus

Vi har inkludert to systematiske oversikter som har sett på antibiotikabehandling av lungebetennelse, en som omfattet barn (20) og en som omfattet voksne (21). Oversiktene er beskrevet nedenfor og i vedlegg 3 (table of included systematic reviews). Vi inkluderte også syv randomisete kontrollerte studier som ikke allerede var inkludert i de to systematiske oversiktene, to om barn og fem om voksne. Disse er beskrevet i vedlegg 4 (table of included randomized controlled trials) og er inkludert i analysene.

Vi har samlet alle resultater for peroral versus intravenøs administrasjon av antibiotika for lungebetennelse i tabell 16 og 17.

Kabra 2006 (20) var den nyeste systematiske oversikten av høy kvalitet som har sett på antibiotikabehandling av lungebetennelse ervervet utenfor sykehus hos barn. Litteratursøket ble utført mellom september 2005 og januar 2006. Oversikten inkluderte randomiserte kontrollerte studier med barn under 18 år med lungebetennelse ervervet utenfor sykehus. Oversikten omfattet enhver antibiotikabehandling (administrert peroralt eller intravenøst) sammenlignet med en annen antibiotikabehandling. Pasientene ble behandlet på sykehus eller på ambulerende enheter.

Kabra og medarbeidere fant 20 studier som tilfredstilte deres inklusjonskriterier, og fem av disse omfattet også våre inklusjonskriterier. Fire av studiene har undersøkt peroral versus intravenøs administrasjon av antibiotika og én studie har undersøkt peroral versus intramuskulær administrasjon som endres til peroral. De andre studiene tilfredsstiller ikke vårt krav til peroral versus intravenøs administrasjon. To studier inkluderte barn med ikke-alvorlig lungebetennelse, en studie inkluderte barn med alvorlig lungebetennelse og en studie skilte ikke mellom alvorlig eller ikke-alvorlig lungebetennelse.

Totalt er 2729 pasienter inkludert i de fem aktuelle studiene. De rapporterte følgende av våre endepunkt: Totaldødelighet, mislykket behandling, helbredelsesrate og alvorlige hendelser. Studiene hadde oppfølgingstid på 24 timer til 14 dager. Studiene ble utført i USA, Sør-Amerika, Asia, Tyrkia, Zimbabwe og Gambia.

Marras 2004 (21) var den nyeste systematiske oversikten av høy kvalitet sammenlignet peroral versus intravenøs antibiotikabehandling av voksne med lungebetennelse.

Litteratursøket ble gjennomført i mars og mai 2003. Oversikten inkluderte randomiserte kontrollerte studier med voksne med lungebetennelse. Oversikten omfatter peroral antibiotikabehandling sammenlignet med enhver intravenøs antibiotikabehandling inkludert kombinasjonsbehandling (intravenøs som endres til peroral administrasjon). Pasientene ble behandlet på sykehus.

Marras og medarbeidere fant syv studier som tilfredstilte deres inklusjonskriterier og også omfattet våre sammenligninger. Fire studier har undersøkt peroral versus intravenøs administrasjon, to studier har undersøkt peroral versus intravenøs administrasjon som endres til peroral og en studie har undersøkt både peroral versus intravenøs administrasjon og intravenøs versus intravenøs administrasjon som endres til peroral.

Totalt er 1524 pasienter inkludert i de syv studiene. De rapporterte følgende av våre endepunkt: Totaldødelighet, mislykket behandling, liggetid, helbredelsesrate og alvorlige bivirkninger. Studiene hadde oppfølgingstid som varierte fra 10 til 30 dager. Studiene ble utført i Nederland, Spania, Sverige, Frankrike, Tyskland, Ukraina, Polen, Italia, Irland, Canada og USA.

PERORAL VERSUS INTRAVENØS ADMINISTRASJON AV ANTIBIOTIKA

Barn med ikke-alvorlig lungebetennelse

Vi har inkludert to studier som sammenlignet peroral versus intravenøs administrasjon av antibiotika til barn med ikke-alvorlig lungebetennelse. Studiene er oppsummert av Kabra 2006. Studiene er utført i Zimbabwe og Tyrkia og inkluderer totalt 723 personer. Analyser for hvert enkelt endepunkt er vist i vedlegg 7, figur 1 til 4.

Som vist i tabell 6 er det trolig liten eller ingen forskjell mellom peroral og intravenøs antibiotikabehandling når det gjelder totaldødelighet, OR 3.09 (95 % KI 0.13 til 76.13), helbredelsesrate, OR 0.46 (95 % KI 0.16 til 1.38) og mislykket behandling, OR 1.73 (95 % KI 0.67 til 4.46). Studiene gir ingen resultater for re-innleggelser, liggetid og alvorlige bivirkninger.

Den samlede dokumentasjonen er av lav kvalitet. Den lave kvaliteten skyldes at det er uklart hvordan deltakerne i studiene ble fordelt til behandlingsgruppene og at dokumentasjonen kun består av to små studier der det er stor usikkerhet i resultatene (vide konfidensintervall). Relevansen til norske forhold er usikker. I Norge og andre vestlige land vil alvorlig lungebetennelse hos barn føre til innleggelse og intravenøs behandling med antibiotika mens det er usikkert hvor stor del av barna med ikke-alvorlig lungebetennelse som blir innlagt. Prokain-penicillin er ikke aktuelt til bruk i Norge i dag.

Tabell 6. Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for peroral versus intravenøs antibiotikabehandling av ikke-alvorlig lungebetennelse hos barn

Populasjon: Barn med ikke-alvorlig lungebetennelse (3 mnd til 14 år)
Studiene var utført i: Zimbabwe og Tyrkia
Intervensjon: Peroral trimetoprim-sulfa (40/mg/kg/dag) i 10 dager/peroral trimetoprim-sulfa (dose etter alder) i 5 dager
Sammenligning$: IM prokain penicillin (50 000 IU/kg/dag) i 10 dager/ IM prokain penicillin (dose etter alder) i 5 dager

Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene* (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)	Kommentarer
	Antatt risiko	Tilsvarene risiko				
	IV	PO				
Totaldødelighet (oppfølging: 14 dager)	Se kommentar		OR 3.09 (0.13 til 76.13)	614 (1)	⊕⊕OO Lav[1,2,3]	Det er ikke hensiktsmessig å presentere absolutte tall med så bredt konfidensintervall
Helbredelsesrate (oppfølging: 10-14 dager)	984 per 1000	966 per 1000 (908 til 988)	OR 0.46 (0.16 til 1.38)	723 (2)	⊕⊕OO Lav[4,5,7]	
Mislykket behandling (oppfølging: 10-14 dager)	21 per 1000	36 per 1000 (14 til 87)	OR 1.73 (0.67 til 4.46)	723 (2)	⊕⊕OO Lav[4,5,6]	
Re-innleggelser	Se kommentar		-	-		Ingen av studiene rapporterte re-innleggelser
Liggetid	Se kommentar		-	-		Ingen av studiene rapporterte liggetid
Alvorlige bivirkninger	Se kommentar		-	-	-	Ingen av studiene rapporterte alvorlige bivirkninger

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

[1] The included study scored 3 out of 5 on the Jadad scale which we consider to be equal to serious limitations. No allocation concealment.
[2] Co-trimoxazole peroral for 5 days or procaine penicillin IM daily for 5 days.
[3] Only 1 study with wide confidence interval and only 1 event (in the PO group).
[4] The included studies scored 3 out of 5 on the Jadad scale which we consider to be equal to serious limitations. No allocation concealment.
[5] Co-trimoxazole peroral or procaine penicillin IM daily for 5 days in one study and for 10 days in the other study.
[6] Only two studies with wide confidenceinterval and few events included.
[7] Only two studies included, One with only 109 participants. Relatively wide confidence intervals.
$ Procain-penicillin is not in use in Norway.

Barn med alvorlig lungebetennelse

Vi har inkludert én studie som sammenlignet peroral versus intravenøs administrasjon av antibiotika til barn med alvorlig lungebetennelse. Studien er oppsummert av Kabra 2006 (20). Studien er utført i Asia, Afrika og Sør-Amerika og inkluderer totalt 1702 personer. Analyser for hvert enkelt endepunkt er vist i vedlegg 7, figur 1 til 4.

Som vist i tabell 7 gir peroral administrasjon muligens litt færre alvorlige bivirkninger enn intravenøs administrasjon OR 0.35 (95 % KI 0.16 til 0.80), det er trolig liten eller ingen forskjell mellom peroral og intravenøs antibiotikabehandling når det gjelder helbredelsesrate, OR 0.95 (95 % KI 0.77 til 1.18) og mislykket behandling, OR 1.04 (95 % KI 0.84 til 1.29) og det er muligens liten eller ingen forskjell når det gjelder og totaldødelighet, OR 0.33 (95 % KI 0.09 til 1.21). Det mangler dokumentasjon for re-innleggelser og liggetid.

Den samlede dokumentasjonen er av moderat og lav kvalitet. Moderat kvalitet skyldes at det er uklart hvordan deltakerne i studiene ble fordelt til behandlingsgruppene. Lav kvalitet skyldes uklarhet rundt fordelingen av deltakerne i gruppene og at dokumentasjonen kun består av en studie der det er stor usikkerhet i resultatene (vide konfidensintervall).

Tabell 7. Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for peroral versus intravenøs antibiotikabehandling av alvorlig lungebetennelse hos barn

Populasjon: Barn med alvorlig lungebetennelse
Studiene var utført i: Asia, Afrika og Sør-Amerika
Intervensjon: Peroral amoksicillin (45 mg/kg/dag)
Sammenligning: IV eller IM benzylpenicillin (200 000 IU/kg)

Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene* (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)	Kommentarer
	Anntatt risiko IV	Tilsvarende risiko PO				
Totaldødelighet (oppfølging: 14 dager)	11 per 1000	4 per 1000 (1 til 13)	OR 0.33 (0.09 til 1.21)	1702 (1)	⊕⊕OO lav[1,2,3]	
Helbredelsesrate (oppfølging: 14 dager)	748 per 1000	738 per 1000 (696 til 778)	OR 0.95 (0.77 til 1.18)	1702 (1)	⊕⊕⊕O moderat[1,2]	
Mislykket behandling (oppfølging: 14 dager)	262 per 1000	270 per 1000 (230 til 314)	OR 1.04 (0.84 til 1.29)	1702 (1)	⊕⊕⊕O moderat[1,2]	
Re-innleggelser	Se kommentar		-	-		Ikke rapportert
Liggetid	Se kommentar		-	-		Ikke rapportert
Alvorlige bivirkninger (oppfølging: 14 dager)	26 per 1000	9 per 1000 (4 til 21)	OR 0.35 (0.16 til 0.8)	1702 (1)	⊕⊕OO lav[1,2,3]	

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

[1] The included study scored 3 out of 5 on the Jadad scale which we consider to be equal to serious limitations. No allocation concealment.
[2] Oral amoxicyllinsyrup, 1 dose per day for three days vs IV penicillin G crystalline one dose per day for four days.
[3] Only one study included with wide confidence interval.

Barn med lungebetennelse (ikke-alvorlig og alvorlig)

Vi har inkludert én studie som sammenlignet peroral versus intravenøs administrasjon av antibiotika til barn med lungebetennelse der studien ikke skiller mellom ikke-alvorlig og alvorlig sykdom. Studien er oppsummert av Kabra 2006 (20). Studien er en multisenter studie som er utført i USA og inkluderer totalt 170 personer. Analyser for hvert enkelt endepunkt er vist i vedlegg 7, figur 1 til 4.

Som vist i tabell 8 er det muligens liten eller ingen forskjell mellom peroral og intravenøs antibiotikabehandling når det gjelder mislykket behandling OR 1.25 (95 % KI 0.53 til 2.96). Det mangler dokumentasjon for totaldødelighet, helbredelsesrate, re-innleggelser, liggetid og alvorlige bivirkninger.

Den samlede dokumentasjonen er av lav kvalitet. Den lave kvaliteten skyldes at det er uklart hvordan deltakerne i studiene ble fordelt til behandlingsgruppene og at dokumentasjonen kun består av en liten studie der det er stor usikkerhet i resultatene (brede konfidensintervall). Prokain-penicillin er ikke aktuelt til bruk i Norge i dag.

Tabell 8. Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for peroral versus intravenøs antibiotikabehandling av lungebetennelse (ikke-alvorlig og alvorlig) hos barn.

Populasjon: Barn med lungebetennelse (alvorlighetsgrad er ikke spesifisert) (6 måneder til 18 år)
Studiene var utført i: USA (rekruttert via akutt-hjelp på barnesykehus, poliklinisk behandling)
Intervensjon: Peroral amoksicillin (50 /mg/kg/dag) i 2 dager
Sammenligning$: IM prokaine penicillin G (50 000 U/kg) x1

Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene* (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)	Kommentarer
	Anntatt risiko IV	Tilsvarende risiko PO				
Totaldødelighet	Se kommentar		-	-		Ikke rapportert
Helbredelsesrate	Se kommentar		-	-		Ikke rapportert
Mislykket behandling oppfølging: (24-36 timer)	129 per 1000	156 per 1000 (73 til 305)	OR 1.25 (0.53 til 2.96)	170 (1)	⊕⊕OO lav[1,2]	
Re-innleggelser	Se kommentar		-	-		Ikke rapportert
Liggetid	Se kommentar		-	-		Ikke rapportert
Alvorlige bivirkninger	Se kommentar		-	-		Ikke rapportert

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

KI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

[1] The included study scored 3 out of 5 on the Jadad scale which we consider to be equal to serious limitations. No allocation concealment.
[2] Only one study included with few events and wide confidence interval.
$ Procain-penicillin is not in use in Norway.

Voksne med ikke-alvorlig lungebetennelse

Vi har inkludert seks studier som sammenlignet peroral versus intravenøs administrasjon av antibiotika til voksne med ikke-alvorlig lungebetennelse. Fem av studiene er oppsummert av Marras 2004 (21) og én fant vi i vårt litteratursøk etter RCT'er. Studiene er utført i Sverige, Tyskland, Nederland, Frankrike, Spania og Ukraina og inkluderer totalt 535 personer. En av studiene inkluderte personer over 64 år (38) og en studie inkluderte bare menn i alderen 18 til 21 år (31). Analyser for hvert enkelt endepunkt er vist i vedlegg 7, figur 5 til 9.

Som vist i tabell 9 er det muligens liten eller ingen forskjell mellom peroral og intravenøs antibiotikabehandling når det gjelder totaldødelighet, OR 0.54 (95 % KI 0.19 til 1.54), helbredelsesrate, OR 1.17 (95 % KI 0.68 til 2.03) og liggetid, gjennomsnitt-

lig liggetid var syv dager i intravenøsgruppen og 0 flere dager i peroralgruppen (95 % KI 2.45 færre til 2.45 flere dager). Peroral administrasjon av antibiotika gir muligens færre alvorlige bivirkninger enn intravenøs administrasjon OR 0.45 (95 % KI 0.24 til 0.83). Det mangler dokumentasjon for mislykket behandling og reinnleggelser.

Den samlede dokumentasjonen er av lav kvalitet. Lav kvalitet på dokumentasjonen betyr at det er svært sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimatet. Videre forskning vil sannsynligvis endre estimatet. Den lave kvaliteten skyldes at det er uklart hvordan deltakerne i studiene ble fordelt til behandlingsgruppene, få deltakere i studiene, få hendelser for noen av endepunktene og stor usikkerhet i resultatene. Relevansen til norske forhold er usikker, cefpodoksim, temafloksacin, amoksicillin/klavulansyre, og cefonicid er for tiden ikke registrert i Norge.

Voksne med alvorlig lungebetennelse

Vi har ikke funnet noen studier som sammenlignet peroral versus intravenøs administrasjon av antibiotika for behandling av alvorlig lungebetennelse hos voksne.

Tabell 9. Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for peroral versus intravenøs antibiotikabehandling av ikke-alvorlig lungebetennelse hos voksne.

Populasjon: Voksne med ikke-alvorlig lungebetennelse
Studiene var utført i: Sverige, Tyskland, Nederland, Frankrike, Spania og Ukraina
Intervensjon[$]: Peroral fenoxymetylpenicillin (2 g hver 8. time deretter 1 g hver 8. time) i totalt 10 dager/peroral cefpodoksim proxetil 200 mg hver 12. time i 10 dager/peroral temafloksacin 600 mg/dag x2 i 10 dager/peroral azitromycin (500 mg x 2/dag i 1 dag deretter X 1 i 4 dager) eller peroral erytromycin 500 mg q.i.d. i 10 dager/cefuroksim 500 mg t.i.d. eller amoksicillin/klavulansyre (875/125 mg) hver 8. time/azitromycin (500 mg/dag i 3 dager)
Sammenligning: IV benzylpenicillin (3 g hver 8. time deretter 1 g hver 8. time) i totalt 10 dager/ IM ceftriakson 1 g/dag i 10 dager/IV cefotaksim 2g/dag x 3 i 10 dager/IV benzylpenicillin $4x10^6$ IU q.i.d i 5 dager etter stabil temp./cefonicid1 g/12 h eller cefuroksim 1500 mg/8 time eller amoksicillin/klavulansyre 1 g/8. time/IM benzylpenicillin 500 000 IU x 6/dag til klinisk forbedring

Outcomes	Sammenligning av risiko i de to gruppene* (95% CI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)	Comments
	Antatt risiko IV	Tilsvarende risiko PO				
Totaldødelighet (oppfølging: 1 uke til 2 måneder)	59 per 1000	33 per 1000 (12 til 88)	OR 0.54 (0.19 til 1.54)	372 (4)	⊕⊕OO lav[1,2,3]	
Helbredelsesrate (oppfølging: 2 uker til 2 måneder)	767 per 1000	794 per 1000 (691 til 870)	OR 1.17 (0.68 til 2.03)	320 (4)	⊕⊕OO lav[6,7]	
Mislykket behandling	489 per 1000	365 per 1000 (205 til 558)	OR 0.60 (0.27 til 1.32)	101 (1)	⊕⊕OO lav[4,5]	
Re-innleggelse	Se kommentar		-	-		Ikke rapportert
Liggetid (oppfølging: 10 dager)	Gjennomsnittlig liggetid var 7 dager	Gjennomsnittlig liggetid var 0 dager lengre (fra 2.45 dager kortere til 2.45 dager lengre)		85 (1)	⊕⊕OO lav[4,5]	
(Alvorlige) bivirkininger (oppfølging: 2 til 4 uker)	293 per 1000	157 per 1000 (90 til 256)	OR 0.45 (0.24 til 0.83)	262 (3)	⊕⊕OO lav[8,9]	

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

[1] The studies scored from 5.17 to 7.5 out of 10 points on the methodologic quality rating scale for trials which we consider to be equal to serious limitations.
[2] One of the studies included patients with at least one risk factor.
[3] Few events and a relatively wide confidenceintervals.
[4] The study scored 7,5 out of 10 points on the methodologic quality rating scale for trials which we consider to be equal to serious limitations.
[5] Only one study with 85 patients included. Wide confidence intervals.
[6] The studies scored from 5.17 to 6 out of 10 points on the methodologic quality rating scale for trials which we consider to be equal to serious limitations. One study was considered to be of high risk of bias due to lack of information of randomization procedure and allocation concealment.
[7] Only small studies included. Relatively wide confidence intervals.
[8] The studies scored from 5.67 to 7,5 out of 10 points on the methodologic quality rating scale for trials which we consider to be equal to serious limitations. One study was considered to be of high risk of bias due to lack of information of randomization procedure and allocation concealment.
[9] Only 3 small studies included and wide confidence interval.
[$] Cefpodoxime, temafloxacine, amoxicillin/clavulanate and cefonicid are not licensed for use in Norway.

PERORAL VERSUS INTRAVENØS SOM ENDRES TIL PERORAL ADMINISTRASJON AV ANTIBIOTIKA

Barn med ikke-alvorlig lungebetennelse

Vi har ikke funnet noen studier som sammenlignet peroral versus intravenøs som endres til peroral administrasjon av antibiotika for behandling av ikke-alvorlig lungebetennelse hos barn.

Barn med alvorlig lungebetennelse

Vi har inkludert to studier som sammenlignet peroral versus intravenøs som endres til peroral administrasjon av antibiotika til barn med alvorlig lungebetennelse. Den ene studien er oppsummert av Kabra 2006 (20) og den andre inkluderte vi fra litteratursøket etter RCT'er (28). Studiene er utført i Pakistan og Gambia og inkluderer totalt 2234 personer. Analyser for hvert enkelt endepunkt er vist i vedlegg 7, figur 10 til 13.

Som vist i tabell 10 er det muligens liten eller ingen forskjell mellom peroral og intravenøs etterfulgt av peroral antibiotikabehandling når det gjelder totaldødelighet, OR 0.23 (95 % KI 0.04 til 1.37) og helbredelsesrate, OR 1.72 (95 % KI 0.59 til 5.05). Det er trolig liten eller ingen forskjell mellom peroral og intravenøs etterfulgt av peroral antibiotikabehandling når det gjelder mislykket behandling, OR 0.82 (95 % KI 0.61 til 1.09). Det mangler dokumentasjon for liggetid, re-innleggelser og alvorlige bivirkninger.

Den samlede dokumentasjonen er av moderat og lav kvalitet. Moderat kvalitet skyldes at det er uklarhet rundt fordeling av deltakerne i gruppene. Forfatterne av den ene studien mistenker at barn med kvalme og diaré ble fordelt til gruppen som ble behandlet på sykehus. Lav kvalitet skyldes at det er uklart hvordan deltakerne i studiene ble fordelt til behandlingsgruppene og at det er usikkerhet i resultatene (vide konfidensintervall). Relevansen til norske forhold er noe usikker. Prokain-penicillin er lite aktuelt til bruk i Norge i dag.

Tabell 10. Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for peroral versus intravenøs som endres til peroral administrasjon av antibiotika av alvorlig lungebetennelse hos barn.

Populasjon: Barn (1 til 59 måneder) med alvorlig lungebetennelse
Studiene var utført i: Pakistan (syv studiesentre i fem byer) og Gambia (landsbygd)
Intervensjon: Peroral trimetoprim-sulfa i 5 dager/peroral amoxicillin (80-90 mg/kg/dag i 5 dager)
Sammenligning$: IM prokain penicillin x1 og 5 dager peroral ampicillin/intravenøs ampicillin (100 mg/kg/dag) i 48 timer etterfulgt av 3 dager peroral amoxicillin (80-90 mg/kg/dag)

Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene* (95% CI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)	Kommentarer
	Antatt risiko IV->PO	Tilsvarende risiko PO				
Totaldødelighet (oppfølging: 2 uker)	5 per 1000	1 per 1000 (0 til 7)	OR 0.23 (0.04 til 1.37)	2234 (2)	⊕⊕OO lav[1,3]	
Helbredelsesrate (oppfølging: 2 uker)	853 per 1000	909 per 1000 (774 til 967)	OR 1.72 (0.59 til 5.05)	134 (1)	⊕⊕OO lav[4,5]	
Mislykket behandling (oppfølging: 1-2 uker)	101 per 1000	84 per 1000 (64 til 109)	OR 0.82 (0.61 til 1.09)	2234 (2)	⊕⊕⊕O moderat[1]	
Re-innleggelser	Se kommentar		-	-		Ikke rapportert
Liggetid	Se kommentar		-	-		Ikke rapportert
Alvorlige bivirkninger	Se kommentar		-	-		Ikke rapportert

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

[1] One study scored 3 out of 5 on the Jadad scale which we consider to be equal to serious limitations. No allocation concealment in this study. The other study was considered to be of high risk of bias. The authors suspect that a few study physicians preferentially enrolled children with a history of vomiting and diarrhoea to the hospitalised group for precautionary reasons.
[3] Very wide confidence intervals
[4] One study scored 3 out of 5 on the Jadad scale which we consider to be equal to serious limitations. No allocation concealment in this study.
[5] One study with few participants. Wide confidence interval.
$ Procain-penicillin is not in use in Norway

Barn med lungebetennelse (ikke-alvorlig og alvorlig)

Vi har inkludert en studie som sammenlignet peroral versus intravenøs som endres til peroral administrasjon av antibiotika til barn med lungebetennelse der studien ikke skiller mellom ikke-alvorlig og alvorlig sykdom (29). Vi inkluderte studien fra litteratursøket etter RCT'er. Studien er utført i England og inkluderer 246 personer. Analyser for hvert enkelt endepunkt er vist i vedlegg 7, figur 10 til 13.

Som vist i tabell 11 er det muligens liten eller ingen forskjell mellom peroral og intravenøs etterfulgt av peroral antibiotikabehandling når det gjelder re-innleggelser OR 0.31 (95 % KI 0.01 til 7.81). Det mangler dokumentasjon for totaldødelighet, helbredelsesrate, mislykket behandling, liggetid og alvorlige bivirkninger.

Den samlede dokumentasjonen er av lav kvalitet. Den lave kvaliteten skyldes uklarhet rundt frafall av deltakere i gruppene. Dokumentasjonen består kun av en liten studie med en hendelse for vårt endepunkt. Dermed er det stor usikkerhet i resultatene (vide konfidensintervall).

Tabell 11. Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for peroral versus intravenøs som endres til peroral antibiotikabehandling av lungebetennelse (ikke alvorlig og alvorlig) hos barn.

Populasjon: Barn med lungebetennelse (alvorlighetsgrad er ikke spesifisert) (barn<16 år)
Studiene var utført i: England (multisenter studie, 8 sentre)
Intervensjon: Peroral amoksicillin i 1 uke (6 mnd til 12 år, 8 mg/kg 3 g. pr dag, 12 til 16 år, 500 mg/kg 3 g. pr dag).
Sammenligning: IV benzylpenicillin (6 mnd til 16 år, 25 mg/kg 3 g. pr dag) med overgang til peroral amoxicillin ved utskriving eller tidligere etter klinisk vurdering. Behandling med antibiotika i 1 uke totalt.

Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene* (95% CI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)	Kommentarer
	Antatt risiko IV->PO	Tilsvarende risiko PO				
Totaldødelighet	Se kommentar		-	-		Ikke rapportert
Helbredelsesrate	Se kommentar		-	-		Ikke rapportert
Mislykket behandling	Se kommentar		-	-		Ikke rapportert
Re-innleggelser (oppfølging: 3 uker)	8 per 1000	2 per 1000 (0 til 59)	OR 0.31 (0.01 til 7.81)	246 (1)	⊕⊕OO lav[1,2]	
Liggetid	Se kommentar		-	-		Ikke rapportert
Alvorlige bivirkninger	Se kommentar		-	-		Ikke rapportert

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

[1] We considered this study to be of high risk of bias due to incomplete outcome data were not adressed.
[2] Only one study included with wide confidence interval. Only 1 event in the P to PO group.

Voksne med ikke-alvorlig lungebetennelse

Vi har inkludert tre studier som sammenlignet peroral versus intravenøs som endres til peroral administrasjon av antibiotika til voksne med ikke-alvorlig lungebetennelse. To av studiene er oppsummert av Marras 2004 (21) og den tredje inkluderte vi fra litteratursøket etter RCT'er (30). Studiene er utført i USA, Canada, Tyskland, Polen, Italia, Spania og Irland og inkludere totalt 1110 personer. Analyser for hvert enkelt endepunkt er vist i vedlegg 7, figur 14 til 18.

Som vist i tabell 12 er det muligens liten eller ingen forskjell mellom peroral og intravenøs etterfulgt av peroral antibiotikabehandling når det gjelder totaldødelighet, OR 0.71 (95 % KI 0.36 til 1.4), mislykket behandling, OR 0.82 (95 % KI 0.41 til 1.63)og alvorlige bivirkninger, OR 1.35 (95 % KI 0.86 til 2.19). Det mangler dokumentasjon for helbredelsesrate, re-innleggelser og liggetid.

Den samlede dokumentasjonen er av lav kvalitet. Den lave kvaliteten skyldes at det er uklart hvordan deltakerne i studiene ble fordelt til behandlingsgruppene, uklarhet rundt analyser om mislykket behandling, få hendelser og usikre estimater for totaldødelighet. Relevansen for Norge er uklar ettersom amoksicillin-klavulansyre, cefuroksim-axetil, gemifloksacin og levofloksacin ikke er registrert for bruk her.

Tabell 12. Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for peroral versus intravenøs som endres til peroral antibiotikabehandling av ikke-alvorlig lungebetennelse hos voksne.

Populasjon: Voksne med ikke-alvorlig lungebetennelse
Studiene var utført i: USA, Canada, Tyskland, Polen, Italia, Spania og Irland
Intervensjon[$]: Peroral amoksicillin/klavulansyre 375 mg/dag x 3 i 7 dager/levofloksacin 500 mg/dag/gemifloksacin 320 mg/dag i minst 7 dager
Sammenligning[$]: IV 1-2 g/dag x3 amoksicillin/klavulansyre etterfulgt av amoksicillin/klavulansyre 375 mg/dag x3 eller cefotaksim 1 g/dag x 3 etterfulgt av cefuroksime-axetil 500 mg/dag x2/sekvensiell peroral og IV levofloksacin/IV ceftriakson 2 g over 30 min/dag (+ et makrolid hvis nødvendig)

Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene* (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)	Kommentarer
	Antatt risiko IV->PO	Tilsvarende risiko PO				
Totaldødelighet (oppfølging: ukjent til 30 dager)	46 per 1000	33 per 1000 (17 til 63)	OR 0.71 (0.36 til 1.4)	1110 (3)	⊕⊕OO lav[1,2]	
Helbredelsesrate	Se kommentar		-	-		Ikke rapportert
Mislykket behandling (oppfølging: 30 dager)	193 per 1000	164 per 1000 (89 til 280)	OR 0.82 (0.41 til 1.63)	224 (1)	⊕⊕OO lav[3,4]	
Re-innleggelser	Se kommentar		-	-		Ikke rapportert
Liggetid	Se kommentar		-	-		Ikke rapportert
Alvorlige bivirkninger	618 per 1000	686 per 1000 (582 til 773)	OR 1.35 (0.86 til 2.10)	345 (1)	⊕⊕OO lav[5,6]	

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

[1] Two of the studies scored 6,5 and 5,67 points out of 10 points on the methodologic quality rating scale for trials which we consider to be equal to serious limitations. The third study was evaluated to be of high risk of bias due to unclear ITT analysis. Combined we consider this to be serious limitations.
[2] Few events and wide confidence intervals.
[3] The study was evaluated to be of high risk of bias due to unclear ITT analysis.
[4] Only one study and few events.
[5] The study scored 5,7 points out of 10 points on the methodologic quality rating scale for trials which we consider to be equal to serious limitations.
[6] Only one study and wide confidence interval
[$] Amoxicillin/clavulanate, cefuroxime axetil and levofloxacin are not licensed for use in Norway.

Voksne med alvorlig lungebetennelse

Vi har ikke funnet noen studier som sammenlignet peroral versus intravenøs som endres til peroral administrasjon av antibiotika for behandling av alvorlig lungebetennelse hos voksne.

Voksne med lungebetennelse (ikke-alvorlig og alvorlig)

Vi har inkludert en studie som sammenlignet peroral versus intravenøs som endres til peroral administrasjon av antibiotika til voksne med lungebetennelse der studien ikke skiller mellom ikke-alvorlig og alvorlig sykdom (33). Vi inkluderte studien fra litteratursøket etter RCT'er. Studien er utført i Sveits og inkluderer 129 personer. 13 pasienter ble ikke fulgt opp i analysene og siden vi ikke vet hvordan disse var randomisert er resultatene basert på de 116 personene som fullførte studien. Analyser for hvert enkelt endepunkt er vist i vedlegg 7, figur 14 til 18.

Som vist i tabell 13 er det muligens liten eller ingen forskjell mellom peroral og intravenøs etterfulgt av peroral antibiotikabehandling når det gjelder totaldødelighet, OR 0.15 (95 % KI 0.01 til 1.45), helbredelsesrate OR 0.91 (95 % KI 0.22 til 3.73), mislykket behandling, OR 1.10 (95 % KI 0.27 til4.53), liggetid, gjennomsnittlig liggetid var 9.8 dager både i intravenøsgruppen og i gruppen som fikk intravenøs behandling som ble endret til peroral, (95 % KI 3.19 færre til 3.19 flere dager) og alvorlige bivirkninger, OR 3.43 (95 % KI 0.17 til 68.16). Det mangler dokumentasjon for re-innleggelser.

Den samlede dokumentasjonen er av lav kvalitet. Den lave kvaliteten skyldes bl.a. at det er uklart hvordan deltakerne i studiene ble fordelt til behandlingsgruppene og frafall av deltakere i gruppene. Dokumentasjonen består videre kun av en liten studie med en hendelse for vårt endepunkt. Dermed er det stor usikkerhet i resultatene (vide konfidensintervall). Relevansen til Norge er usikker, levofloksacin er ikke registrert for bruk i Norge.

Tabell 13. Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for peroral versus intravenøs som endres til peroral antibiotikabehandling av lungebetennelse (ikke-alvorlig og alvorlig) hos voksne.

Populasjon: Voksne med lungebetennelse (alvorlighetsgrad er ikke spesifisert)
Studiene var utført i: Sveits (to sentre)
Intervensjon[$]: Peroral levofloksacin (500 mg q12h) i 7 til 10 dager
Sammenligning: IV ceftriaksone (2g q24h med eller uten IV eller peroral klaritromycin (500 mg q12h) etterfulgt av peroral antibiotika som ble bestemt av behandlede lege utfra lokale retningslinjer

Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene* (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE))
	Antatt risiko IV->PO	Tilsvarende risiko PO			
Totaldødelighet (oppfølging: 30 dager)	81 per 1000	13 per 1000 (1 til 113)	OR 0.15 (0.01 til 1.45)	116 (1)	⊕⊕OO lav[1,2]
Helbredelsesrate (oppfølging: 30 dager)	919 per 1000	912 per 1000 (714 til 977)	OR 0.91 (0.22 til 3.73)	116 (1)	⊕⊕OO lav[1,3]
Mislykket behnadling (Oppfølging: 30 dager)	81 per 1000	88 per 1000 (23 to 285)	OR 1.10 (0.27 til 4.53)	116 (1)	⊕⊕OO lav[1,4]
Reinnleggelser	Ikke rapportert			-	Ikke rapportert
Liggetid (oppfølging: 30 dager)	Gjennomsnittlig liggetid var 9.8 dager	Gjennomsnittlig liggetid var 0 dager lengre (fra 3.19 dager kortere til 3.19 dager lengre)		114 (1)	⊕⊕OO lav[1,3]
Alvorlige bivirkninger (oppfølging: 30 dager)	1 per 1000	3 per 1000 (0 til 64)	OR 3.43 (0.17 til 68.16)	116 (1)	⊕⊕OO lav[1,2]

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio;

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

[1] The study was considered to be of high risk of bias.
[2] Only one study with few events and very wide confidence intervals.
[3] Only one study with a wide confidenceinterval.
[4] Only one study with few events and a wide confidence interval.
[$] Levofloksacin is not registered in Norway

INTRAVENØS VERSUS INTRAVENØS SOM ENDRES TIL PERORAL ADMINISTRASJON AV ANTIBIOTIKA

Barn med lungebetennelse

Vi fant ingen studier som sammenlignet intravenøs versus intravenøs som endres til peroral administrasjon av antibiotika for behandling av lungebetennelse hos barn.

Voksne med ikke-alvorlig lungebetennelse

Vi fant ingen studier som sammenlignet intravenøs versus intravenøs som endres til peroral administrasjon av antibiotika for behandling av ikke-alvorlig lungebetennelse hos voksne.

Voksne med alvorlig lungebetennelse

Vi har inkludert to studier som sammenlignet intravenøs versus intravenøs som endres til peroral administrasjon av antibiotika til voksne med alvorlig lungebetennelse. Den ene studien er oppsummert av Marras 2004 (21) og den andre inkluderte vi fra litteratursøket etter RCT'er (32). Studiene er utført i Nederland og Spania og inkluderer 430 personer. Analyser for hvert enkelt endepunkt er vist i vedlegg 7, figur 19 til 23.

Som vist i tabell 14 er det muligens liten eller ingen forskjell mellom intravenøs og intravenøs etterfulgt av peroral antibiotikabehandling når det gjelder totaldødelighet, OR 0.93 (95 % KI 0.39 til 2.22), helbredelsesrate, OR 1.17 (95 % KI 0.77 til 1.77) og mislykket behandling, OR 0.86 (95 % KI 0.57 til 1.30). Intravenøs etterfulgt av peroral antibiotikabehandling gir muligens færre alvorlige bivirkninger enn intravenøs behandling, OR 2.90 (95 % KI 1.38 til 6.10). Kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon er for lav til å avgjøre om det er forskjeller når det gjelder liggetid. Det mangler dokumentasjon for re-innleggelser.

Den samlede dokumentasjonen er av lav og veldig lav kvalitet. Den lave kvaliteten skyldes at det er uklart hvordan deltakerne i studiene ble fordelt til behandlingsgruppene, små studier med få hendelser av endepunktene og stor usikkerhet i resultatene (vide konfidensintervall). Veldig lav kvalitet skyldes at det i tillegg er heterogene resultater. Relevansen til Norge er usikker, peroral formulering av cefotaksime og amoksicillin med klavulansyre er ikke registrert i Norge.

Tabell 14. Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for intravenøs versus intravenøs som endres til peroral antibiotikabehandling av alvorlig lungebetennelse hos voksne.

Populasjon: Voksne med alvorlig lungebetennelse
Studiene var utført i: Nederland (multisenter) og Spania (multisenter)
Intervensjon$: IV amoxicillin/amoxicillin + klavulansyre/cefalosporin/ceftriaxone 2g/24 h/cefotaxime 2g/6h + klaritromycin 500 mg/12h/erythromycin 500 mg/6h
Sammenligning: IV til peroral amoxicillin/amoxicillin + klavulansyre/ cefalosporin /ceftriaxone 2g/24 h/cefotaxime 2g/6h + klaritromycin 500 mg/12h/erythromycin 500 mg/6h

Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene* (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)	Kommentarer
	Antatt risiko IV->PO	Tilsvarende risiko IV				
Totaldødelighet (oppfølging: 30 dager)	52 per 1000	49 per 1000 (21 til 109)	OR 0.93 (0.39 til 2.22)	430 (2)	⊕⊕OO lav[1,2]	
Helbredelsesrate (oppfølging: 30 dager)	685 per 1000	718 per 1000 (626 til 794)	OR 1.17 (0.77 til 1.77)	430 (2)	⊕⊕OO lav[1,4]	
Mislykket behandling (oppfølging: 30 dager)	315 per 1000	283 per 1000 (208 til 374)	OR 0.86 (0.57 til 1.3)	430 (2)	⊕⊕OO lav[1,4]	
Re-innleggelser	Ikke rapportert		-	-	Ikke rapportert	
Liggetid (oppfølging: 30 dager)	Gjennomsnittlig liggetid varierte fra 6 til 9,6 dager	Gjennomsnittlig liggetid var 3.43 dager lengre (fra 0.39 til 6.47 dager lengre)		368 (2)	⊕OOO veldig lav[,3,4]	
Alvorlige bivirkninger (oppfølging: 30 dager)	262 per 1000	507 per 1000 (329 til 684)	OR 2.90 (1.38 til 6.1)	128 (1)	⊕⊕OO lav[5,6]	

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio;

[1] One of the studies scored 7.5 points out of 10 points on the methodologic quality rating scale for trials which we consider to be equal to serious limitations. The second study was evaluated to be of high risk of bias due to unclear allocation concealment and that incomplete outcome data were not adressed. Combined we cosider this to be serious limitations.
[2] Two small studies with few events. Wide confidenceinterval.
[3] I-square = 91 %. The confidence intervals from the two included studies do not overlap.
[4] Only two relatively small studies included.
[5] The study scored 7.5 points out of 10 points on the methodologic quality rating scale for trials which we consider to be equal to serious limitations.
[6] Only one study included. Wide onfidenceinterval, but significant result.
$ amoxicillin + klavulansyre is not registered in Norway.

Voksne med lungebetennelse (ikke-alvorlig og alvorlig)

Vi har inkludert tre studier som sammenlignet intravenøs versus intravenøs som endres til peroral administrasjon av antibiotika til voksne med lungebetennelse der studien ikke skiller mellom ikke-alvorlig og alvorlig sykdom (26;27;34). Den ene studien inkluderte vi fra litteratursøket etter RCT'er og de to andre ble identifisert i litteratursøket som var utført i oversikten av Rhew og medarbeidere (7). Studiene er utført i USA og Belgia og inkluderer 350 personer. To av studiene inkluderte eldre personer og en av studiene inkluderte kun en kvinne og resten menn. Analyser for hvert enkelt endepunkt er vist i vedlegg 7, figur 19 til 23.

Som vist i tabell 15 er det muligens liten eller ingen forskjell mellom intravenøs og intravenøs etterfulgt av peroral antibiotikabehandling når det gjelder totaldødelighet, OR 1.31 (95 % KI 0.48 til 3.58), helbredelsesrate, OR 2.29 (95 % KI 0.67 til 7.79), mislykket behandling, OR 0.64 (95 % KI 0.31 til 1.30) og alvorlige bivirkninger, OR 1.37 (95 % KI 0.51 til 3.72). Kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon er for lav til å avgjøre om det er forskjeller mellom intravenøs og intravenøs etterfulgt av peroral antibiotikabehandling når det gjelder liggetid. Det mangler dokumentasjon for re-innleggelser.

Den samlede dokumentasjonen er av lav og veldig lav kvalitet. Den lave kvaliteten skyldes at det er uklart hvordan deltakerne i studiene ble fordelt til behandlingsgruppene, små studier med få hendelser av endepunktene og stor usikkerhet i resultatene (vide konfidensintervall). To av studiene har selekterte populasjoner (kun eldre deltakere i to av studiene og en studie med sterk overvekt av menn). Veldig lav kvalitet skyldes at det i tillegg er heterogene resultater. Relevans for Norge er usikker, cefuroksim-axetil, cefamandol og cefaklor er ikke registrert for bruk i Norge.

Tabell 15. Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for intravenøs versus intravenøs som endres til peroral antibiotikabehandling av lungebetennelse (ikke-alvorlig og alvorlig) hos voksne.

Populasjon: Voksne med lungebetennelse (alvorlighetsgrad er ikke spesifisert)
Studiene var utført i: USA og Belgia
Intervensjon[$]: IV cefuroksim 750 mg hver 8. time i 2 eller 5 dager/IV cefuroksim 750 mg tid i 10 dager/cefamandole naftae 1g IV hver 6. time i 48 timer i minst 3 dager
Sammenligning: IV cefuroksim 750 mg hver 8. time etterfulgt av peroral cefuroksim-axetil 500 mg hver 12. time i 8 eller 5 dager/IV cefuroksim 750 mg tid i 3 dager etterfulgt av peroral cefuroksim-axetil 500 mg bid i 7 dager/ cefamandole naftae 1g IV hver 6. time i 48 timer etterfulgt av peroral cefaklor 500 mg hver 8. time i minst 3 dager

Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene* (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)	Kommentarer
	Antatt risiko	Tilsvarende risiko				
	IV->PO	IV				
Totaldødelighet (Oppfølging: 10-28 dager)	62 per 1000	80 per 1000 (31 til 191)	OR 1.31 (0.48 til 3.58)	237 (2)	⊕⊕OO lav[1,2]	
Helbredelsesrate (Oppfølging: 30 dager)	636 per 1000	800 per 1000 (539 til 932)	OR 2.29 (0.67 til 7.79)	75 (1)	⊕⊕OO lav[7,8,9]	
Mislykket behandling (Oppfølging: 10-30 dager)	179 per 1000	122 per 1000 (63 til 221)	OR 0.64 (0.31 til 1.3)	312 (3)	⊕⊕OO lav[3,5,6]	
Re-innleggelser	Se kommentar					
Liggetid (Oppfølging: 10-30 dager)	Gjennomsnittlig liggetid varierte fra 7,3 til 18,9 dager	Gjennomsnittlig liggetid var 1,80 dager lengre (fra 0,29 til 2,31 dager lengre)		288 (3)	⊕OOO veldig lav[3,4,5,6]	
Alvorlige bivirkninger (Oppfølging: 2-4 uker etter utskrivelse fra sykehus)	190 per 1000	243 per 1000 (107 til 466)	OR 1.37 (0.51 til 3.72)	95 (1)	⊕⊕OO lav[9,10]	

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio;

[1] Both studies were assessed to be of high risk of bias due to unclear allocation concealment i both studies and incomplete adressing of outcom data for one study.
[2] Two small studies, few events and wide confidence interval.
[3] The studies were assessed to be of high risk of bias due to unclear allocation concealment in all studies, unclear randomization in two of the studies and incomplete adressing of outcome data in two studies. Two of the studies included old patients, and one studiy had 72 men an 1 woman.
[4] I-square = 54 %.
[5] Two of the studies included old patients, and one study had 72 men an 1 woman.
[6] Three small studies and wide confidence interval.
[7] The study were assessed to be of high risk of bias due to unclear allocation concealmen, unclear randomization and incomplete adressing of outcome data. The study included old patients, and had 72 men an 1 woman.
[8] The study included old patients, and had 72 men an 1 woman.
[9] Only one small study with few events included.
[10] the study was assessed to be of high risk of bias due to unclear allocation concealment and high drop out with the majority from the intervention group.
[$] cefuroxim-axetil, cefamandol and cefaklor is not registered in Norway

OPPSUMMERING AV RESULTATER FOR LUNGEBETENNELSE

Vi har laget en oversiktstabell over resultatene for peroral versus intravenøs administrasjon av antibiotika for barn med lungebetennelse, tabell 16.

Tabell 16. *Oversikt over resultater for peroral versus intravenøs antibiotikabehandling til barn med lungebetennelse*

Barn med ikke-alvorlig lungebetennelse	Totaldødelighet	Helbredelsesrate	Mislykket behandling	Re-innleggelser	Liggetid	Alvorlige bivirkninger
PO versus IV Kvalitetsvurdering	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	Dokumentasjon mangler	Dokumentasjon mangler	Dokumentasjon mangler
PO versus IV -> PO	Vi fant ikke studier for denne sammenligningen					
IV versus IV -> PO	Vi fant ikke studier for denne sammenligningen					
Barn med alvorlig lungebetennelse	**Totaldødelighet**	**Helbredelsesrate**	**Mislykket behandling**	**Re-innleggelser**	**Liggetid**	**Alvorlige bivirkninger**
PO versus IV/IM Kvalitetsvurdering	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	Trolig liten eller ingen forskjell ⊕⊕⊕O	Trolig liten eller ingen forskjell ⊕⊕⊕O	Dokumentasjon mangler	Dokumentasjon mangler	PO gir muligens litt færre alvorlig bivirkninger enn IV/IM ⊕⊕OO
PO versus IV -> PO Kvalitetsvurdering	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	Trolig liten eller ingen forskjell ⊕⊕⊕O	Dokumentasjon mangler	Dokumentasjon mangler	Dokumentasjon mangler
IV versus IV -> PO	Vi fant ikke studier for denne sammenligningen					
Barn med ikke-alvorlig og alvorlig lungebetennelse	**Totaldødelighet**	**Helbredelsesrate**	**Mislykket behandling**	**Re-innleggelser**	**Liggetid**	**Alvorlige bivirkninger**
PO versus IV Kvalitetsvurdering	Dokumentasjon mangler	Dokumentasjon mangler	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	Dokumentasjon mangler	Dokumentasjon mangler	Dokumentasjon mangler
PO versus IV -> PO Kvalitetsvurdering	Dokumentasjon mangler	Dokumentasjon mangler	Dokumentasjon mangler	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	Dokumentasjon mangler	Dokumentasjon mangler
IV versus IV -> PO	Vi fant ikke studier for denne sammenligningen					

PO = peroral, IV= intravenøs
Kvalitetsvurdering: ⊕⊕⊕⊕ Høy kvalitet, ⊕⊕⊕O Middels kvalitet, ⊕⊕OO Lav kvalitet, ⊕OOO Veldig lav kvalitet

Vi har laget en oversikt over resultatene for peroral versus intravenøs administrasjon av antibiotika for voksne med lungebetennelse, tabell 17.

Tabell 17. Oversikt over resultater for peroral versus intravenøs antibiotikabehandling til voksne med lungebetennelse

Voksne med ikke-alvorlig lungebetennelse	Totaldødelighet	Helbredelsesrate	Mislykket behandling	Re-innleggelser	Liggetid	Alvorlige bivirkninger
PO versus IV Kvalitetsvurdering	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	Dokumentasjon mangler	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	PO gir muligens litt færre alvorlige bivirkninger enn IV/IM ⊕⊕OO
PO versus IV -> PO Kvalitetsvurdering	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	Dokumentasjon mangler	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	Dokumentasjon mangler	Dokumentasjon mangler	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO
IV versus IV -> PO	Vi fant ikke studier for denne sammenligningen					
Voksne med alvorlig lungebetennelse	Totaldødelighet	Helbredelsesrate	Mislykket behandling	Re-innleggelser	Liggetid	Alvorlige bivirkninger
PO versus IV	Vi fant ikke studier for denne sammenligningen					
PO versus IV -> PO Kvalitetsvurdering	Vi fant ikke studier for denne sammenligningen					
IV versus IV -> PO Kvalitetsvurdering	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	Dokumentasjon mangler	Veldig usikre effektestimater ⊕OOO	IV/IM ->PO gir muligens litt færre alvorlig bivirkninger enn IV/IM ⊕⊕OO
Voksne med ikke-alvorlig og alvorlig lungebetennelse	Totaldødelighet	Helbredelsesrate	Mislykket behandling	Re-innleggelser	Liggetid	Alvorlige bivirkninger
PO versus IV	Vi fant ikke studier for denne sammenligningen					
PO versus IV -> PO Kvalitetsvurdering	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	Dokumentasjon mangler	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO
IV versus IV -> PO Kvalitetsvurdering	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	Dokumentasjon mangler	Veldig usikre effektestimater ⊕OOO	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO

PO = peroral, IV = intravenøs
Kvalitetsvurdering: ⊕⊕⊕⊕ Høy kvalitet, ⊕⊕⊕O Middels kvalitet, ⊕⊕OO Lav kvalitet, ⊕OOO Veldig lav kvalitet

Resultat - Antibiotikabehandling av urinveisinfeksjon

Vi har inkludert én systematisk oversikt som har sett på antibiotikabehandling av urinveisinfeksjon (22). Oversikten er beskrevet nedenfor og i vedlegg 3 (table of included systematic reviews). Vi inkluderte også tre RCT'er som ikke allerede var inkludert i de to systematiske oversiktene. Disse er beskrevet i vedlegg 4 (table of included randomized controlled trials).

Vi har samlet alle resultater for peroral versus intravenøs administrasjon ev antibiotika for urinveisinfeksjon i tabell 22 og 23.

Pohl 2007 var den nyeste systematiske oversikten av høy kvalitet som har sett på antibiotikabehandling av urinveisinfeksjon hos barn og voksne. Litteratursøket ble utført i juli 2007. Oversikten har inkludert randomiserte kontrollerte studier med pasienter med alvorlig urinveisinfeksjon. Oversikten omfattet enhver antibiotikabehandling (administrert peroralt eller intravenøst) sammenlignet med en annen form for antibiotikabehandling. Pasientene ble behandlet på sykehus eller poliklinisk.

Pohl og medarbeidere fant 15 studier som tilfredsstilte deres inklusjonskriterier, og 11 av studiene omfattet våre sammenligninger. En av studiene har undersøkt peroral versus intramuskulær administrasjon av antibiotika, fire av studiene har undersøkt peroral versus intravenøs administrasjon av antibiotika som endres til peroral og seks studier har undersøkt intravenøs versus intravenøs administrasjon av antibiotika som endres til peroral.

Totalt er 990 pasienter inkludert i de 11 aktuelle studiene. De rapporterte følgende av våre endepunkt: klinisk og bakteriologisk helbredelse, reinfeksjon, liggetid, bivirkninger, alvorlige bivirkninger og totaldødelighet. Studiene hadde en oppfølgingstid som varierte fra 21 dager til 7 måneder. Studiene ble utført i USA, Frankrike, Iran og Thailand.

PERORAL VERSUS INTRAVENØS ADMINISTRASJON AV ANTIBIOTIKA

Vi fant ingen studier som sammenlignet peroral versus intravenøs administrasjon av antibiotika for behandling av urinveisinfeksjon og som rapporterer våre endepunkt.

PERORAL VERSUS INTRAVENØS SOM ENDRES TIL PERORAL ADMINISTRASJON AV ANTIBIOTIKA

Barn med urinveisinfeksjon

Vi har inkludert fire studier (fem referanser) som sammenlignet peroral versus intravenøs som endres til peroral administrasjon av antibiotika til barn med urinveisinfeksjon. Tre av studiene er oppsummert av Pohl 2007 (22) og to studier fant vi ved litteratursøket etter RCT'er (35;39). Den ene studien som ble funnet ved søket etter RCT'er er en forlengelse av en av studiene som ble oppsummert av Pohl 2007 (22). Vi har inkludert begge fordi ulike endepunkt er rapportert i de systematiske oversiktene og den siste primærstudien. Studiene er utført i USA, Italia, Sveits og Tyrkia og inkluderer 1227 personer. Analyser for hvert enkelt endepunkt er vist i vedlegg 8, figur 1 til 3.

Som vist i tabell 18 er det muligens liten eller ingen forskjell mellom peroral og intravenøs etterfulgt av peroral antibiotikabehandling når det gjelder klinisk og bakteriologisk helbredelse, OR 1.24 (95 % KI 0.88 til 1.75) og reinfeksjon, OR 0.55 (95 % KI 0.24 til 1.3). Intravenøs etterfulgt av peroral antibiotikabehandling fører muligens til litt færre bivirkninger enn peroral behandling, OR 5.57 (95 % KI 1.59 til 19.48). Det mangler dokumentasjon for totaldødelighet, liggetid og alvorlige uheldige hendelser.

Den samlede dokumentasjonen er av moderat og lav kvalitet. Nedgradering av kvalitet skyldes skyldes at det er uklart hvordan deltakerne i studiene ble fordelt til behandlingsgruppene, få hendelser av noen av endepunktene og stor usikkerhet i resultatene (vide konfidensintervall). Relevansen til norske forhold er usikker, verken cefiksim, ceftizoksim, amoxicillin/klavulansyre eller ceftibuten er registrerte i Norge i dag.

Tabell 18. Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for peroral versus intravenøs som endres til peroral antibiotikabehandling av urinveisinfeksjon hos barn

Populasjon: Barn med urinveisinfeksjon
Studiene var utført i: USA, Italia, Sveits og Tyrkia
Intervensjon[$]: PO Cefiksime 8 mg/kg/dag i 10 dager/PO cefiksim 16 mg/kg dag 1 deretter 4 mg/kg/dose, 2 doser/dag i 13 dager/PO amoksicillin/klavulansyre 50mg/kg/dag i tre doser i 10 dager/PO ceftibuten 9 mg/kg/dag i 14 dager.
Sammenligning: IM Ceftizoksim (50 mg/kg x2 pr dag etterfulgt av PO cefixime i 8 dager/IV cefotaksim 200 mg/kg/dag i 3 dager eller til afebril>24 timer etterfulgt av PO cefiksim 8 mg/kg/dag i 14 dager/parenteral ceftriakson 50 mg/kg/dag i en dose i tre dager etterfulgt av PO amoksicillin/klavulansyre 50 mg/kg/dag i tre doser i 7 dager/IV ceftriakson 50 mg/kg/dag i 3 dager etterfulgt av ceftibuten 9 mg/kg i 11 dager.

Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene* (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)	Kommentarer
	Antatt risiko IV->PO	Tilsvarende risiko PO				
Totaldødelighet	Se kommentar					Ikke rapportert
Klinisk og bakteriologisk helbredelse Follow-up: 3 weeks after end of treatment to 7 mnd	605 per 1000	655 per 1000 (574 til 728)	OR 1.24 (0.88 til 1.75)	725 (3)	⊕⊕OO lav[6,7]	
Reinfeksjon Follow-up: 3 uker etter avsluttet behandling til 7 mnd	87 per 1000	50 per 1000 (22 til 110)	OR 0.55 (0.24 til 1.3)	350 (2)	⊕⊕OO lav[1,2]	
Liggetid	Se kommentar		-	-		Ikke rapportert
Bivirkninger Follow-up: mean 12 months	7 per 1000	38 per 1000 (11 til 121)	OR 5.57 (1.59 til 19.48)	867 (2)	⊕⊕OO lav[3,9]	
Alvorlige bivorkninger	Se kommentar					Ikke rapportert

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

[1] Unclear allocation concealment in one study
[2] very wide confidenceinterval
[3] Unclear ITT analysis
[4] No ITT analysis
[5] Only one study with few events and very wide confidenceinterval
[6] Unclear allocation concealment in one study. Incomplete outcome data is not adressed in one study.
[7] Wide confidenceinterval.
[8] Only one study with wide confidenceinterval
[9] Few events and wide confidenceinterval
[$] Cefixim, ceftizoxim, amoxicillin/klavulansyre and ceftibuten is not registered in Norway.

Voksne med urinveisinfeksjon

Vi har inkludert èn studie som sammenlignet peroral versus intravenøs som endres til peroral administrasjon av antibiotika til voksne med urinveisinfeksjon. Studien er oppsummert av Pohl 2007 (22). Studien er utført i Sveits og inkluderer 141 personer. Klinisk og bakteriologisk helbredelsesrate og bivirkninger er rapportert. Analyser for hvert enkelt endepunkt er vist i vedlegg 8, figur 1 til 3.

Som vist i tabell 19 er det muligens liten eller ingen forskjell mellom peroral og intravenøs etterfulgt av peroral antibiotikabehandling når det gjelder klinisk og bakteriologisk helbredelse, OR 0.81 (95 % KI 0.36 til 1.82) og bivirkninger, OR 0.96 (95 % KI 0.06 til 15.67). Det mangler dokumentasjon for totaldødelighet, reinfeksjon, liggetid og alvorlige bivirkninger.

Den samlede dokumentasjonen er av lav kvalitet. Nedgradering av kvalitet skyldes få hendelser av noen av endepunktene og stor usikkerhet i resultatene (vide konfidensintervall). Antibiotika som brukes i studien er relevante i forhold til norsk praksis i dag.

Tabell 19. Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for peroral versus intravenøs som endres til peroral antibiotikabehandling av urinveisinfeksjon hos voksne

Populasjon: Voksne med urinveisinfeksjon
Studiene var utført i: Sveits
Intervensjon: PO ciprofloksacin 400 mg/dag
Sammenligning: IV ciprofloksacin 400 mg/dag i 72 timer eller til afebril i 24 timer etterfulgt av PO ciprofloksacin 1 000 mg/dag.

Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene* (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)	Kommentarer
	Antatt risiko IV->PO	Tilsvarende risiko PO				
Totaldødelighet	Se kommentar					Ikke rapportert
Klinisk og bakteriologisk helbredelse	838 per 1000	807 per 1000 (651 til 904)	OR 0.81 (0.36 til 1.82)	163 (1)	⊕⊕OO lav[4,6]	
Reinfeksjon	Se kommentar					Ikke rapportert
Liggetid	Se kommentar					Ikke rapportert
Bivirkninger	12 per 1000	12 per 1000 (1 til 171)	OR 0.96 (0.06 til 15.67)	163 (1)	⊕⊕OO lav[3,4]	
Alvorlige bivirkninger	Se kommentar					Ikke rapportert

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

[1] Unclear allocation concealment in one study
[2] Very wide confidenceinterval
[3] Only one study with few events and very wide confidence interval
[4] No ITT analysis
[6] Only one study with wide confidence interval

INTRAVENØS VERSUS INTRAVENØS SOM ENDRES TIL PERORAL ADMINISTRASJON AV ANTIBIOTIKA

Barn med urinveisinfeksjon

Vi har inkludert fire studier som sammenlignet peroral versus intravenøs som endres til peroral administrasjon av antibiotika til barn med urinveisinfeksjon. Alle studiene er oppsummert i Pohl 2007. Studiene er utført i Frankrike, Iran og Thailand og inkluderer 257 personer. Analyser for hvert enkelt endepunkt er vist i vedlegg 8, figur 4 til 9.

Som vist i tabell 20 er det muligens liten eller ingen forskjell mellom intravenøs og intravenøs etterfulgt av peroral antibiotikabehandling når det gjelder klinisk og bakteriologisk helbredelse, OR 0.83 (95 % KI 0.45 til 1.54), reinfeksjon, OR 1.25 (95 % KI 0.13 til 11.72) og bivirkninger, OR 0.61 (95 % KI 0.24 til 1.54). Det mangler dokumentasjon for totaldødelighet, liggetid og alvorlige bivirkninger.

Den samlede dokumentasjonen er av lav kvalitet. Den lave kvaliteten skyldes at det er uklart hvordan deltakerne i studiene ble fordelt til behandlingsgruppene, små studier med få hendelser av endepunktene og stor usikkerhet i resultatene (vide konfidensintervall). Relevansen til norske forhold anses liten, ingen av de perorale komparatorer (amoksicillin/klavulansyre, cefiksim eller ceftibuten) er registrert i Norge.

Tabell 20. Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for intravenøs versus intravenøs som endres til peroral antibiotikabehandling av urinveisinfeksjon hos barn

Populasjon: Barn med urinveisinfeksjon
Studiene var utført i: Frankrike, Iran og Thailand
Intervensjon$: IV cefotaksim 100 mg/kg/dag i 14 dager/IV eller IM ceftriakson/netilmicin i 4 dager etterfulgt av ceftriakson 50 mg/kg/dag i 6 dager/IV amikacin 15 mg/kg/dag eller gentamicin 3 mg/kg/dag med ampicillin 100 mg/kg/dag i 7 til 10 dager/IV ceftriakson 75 mg/kg/dag i 10 dager.
Sammenligning: IV amoksicillin/klavulansyre i 7 dager etterfulgt PO amoksicillin/klavulansyre 50 mg/kg/dag i 7 dager/IV ceftriakson 50 mg/kg/dagi 4 dager etterfulgt av PO cefiksime 8 mg/kg/dag i 6 dager/IV ceftriakson 50 mg/kg/ i 2 til 3 dager etterfulgt av PO cefiksim 8 mg/kg/dag i 8 til 12 dager/ IV ceftriakson 75 mg/kg/dag til feberfri > 24 til 48 timer etterfulgt av PO ceftibuten 9 mg/kg/da i 10 dager.

Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene* (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)	Kommentarer
	Antatt risiko IV->PO	Tilsvarende risiko IV				
Totaldødelighet	Se kommentar					Ikke rapportert
Klinisk og Bakteriologisk helbredelse Follow-up: 1-6 months	768 per 1000	733 per 1000 (598 til 836)	OR 0.83 (0.45 til 1.54)	237 (3)	⊕⊕OO lav[5,6]	
Reinfeksjon Follow-up: 1-6 months	20 per 1000	25 per 1000 (3 til 193)	OR 1.25 (0.13 til 11.72)	203 (2)	⊕⊕OO lav[5,7]	
Liggetid	Se kommentar					Ikke rapportert
Bivirkninger Follow-up: 1-6 months	133 per 1000	86 per 1000 (36 til 191)	OR 0.61 (0.24 til 1.54)	203 (3)	⊕⊕OO lav[5,7]	
Alvorlige bivirkninger	Se kommentar					Ikke rapportert

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

[1] Unclear randomization and allocation concealment
[2] Only one small study and wide confidenceinterval
[3] Unclear randomization and allocation concealment
[4] Only one small study, few events and wide confidence interval
[5] Unclear allocation concealment
[6] Small studies and relatively wide confidence interval
[7] Small studies, few events and wide confidence intervals
$ Amoksicillin/klavulansyre, cefiksim and ceftibuten are not registered in Norway.

Voksne med urinveisinfeksjon

Vi har inkludert tre studier som sammenlignet intravenøs versus intravenøs som endres til peroral administrasjon av antibiotika til voksne med urinveisinfeksjon (ref). To av studiene er oppsummert i Pohl 2007 (22) og en studie fant vi ved litteratursøk etter RCT'er (37). Studiene er utført i USA og Italia (for en studie er land ikke

oppgitt) og inkluderer 182 personer. Analyser for hvert enkelt endepunkt er vist i vedlegg 8, figur 4 til 9.

Som vist i tabell 21 fører muligens overgang fra intravenøs til peroral behandling til litt kortere liggetid enn intravenøs behandling, gjennomsnittlig liggetid for gruppen som fikk intravenøs antibiotikabehandling var 6.3 dager lengre (fra 0.82 til 11.78 dager lengre) enn for gruppen som fikk intravenøs behandling med overgang til peroral. Det er muligens liten eller ingen forskjell mellom intravenøs og intravenøs etterfulgt av peroral antibiotikabehandling når det gjelder totaldødelighet, OR 3.00 (95 % KI 0.12 til 77.47), klinisk og bakteriologisk helbredelse, OR 1.05 (95 % KI 0.38 til 2.87), reinfeksjon, OR 0.63 (95 % KI 0.19 til 2.16), bivirkninger, OR 13.88 (95 % KI 0.76 til 253.55) og alvorlige bivirkninger OR 5.22 (95 % KI 0.24 til 114.87).

Den samlede dokumentasjonen er av lav kvalitet. Den lave kvaliteten skyldes at det er uklart hvordan deltakerne i studiene ble fordelt til behandlingsgruppene, små studier med få hendelser av endepunktene og stor usikkerhet i resultatene (vide konfidensintervall).

Tabell 21. Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for intravenøs versus intravenøs som endres til peroral antibiotikabehandling av urinveisinfeksjon hos voksne.

Populasjon: Voksne med urinveisinfeksjon
Studiene var utført i: USA, Italia, ukjent
Intervensjon: IV ceftazidim 500 mg x3 pr dag i 4 til 9 dager/ IV piperacillin/tazobactam 4 g/0.5 g 3 pr dag i kombinasjon med amikacin 7.5 mg/kg x2 pr dag, i maks. 14 dager/IV ceftriakson 2 g/dag i 4 dager etterfulgt av IM eller IV ceftriakson 1 g/dag i 11 dager.
Sammenligning: IV ciprofloksacin 200 mg x 2 pr dag i 2 til 5 dager etterfulgt av 500 mg x 2 pr dag PO i opp til 14 dager/IV levofloksacin 500 mg x2 pr dag deretter PO, i kombinasjon med amikacin 7.5 mg/kg x2 pr dag, i maks. 14 dager/IV ceftriakson 2 g/dag i 4 dager etterfulgt av PO cefiksim 200 mg x2 pr dag i 11 dager.

Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene* (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)	Kommentarer
	Antatt risiko	Tilsvarende risiko				
	IV->PO	IV				
Totaldødelighet (oppfølging: 1 til 5 dager etter avsluttet behandling)	1 per 1000	3 per 1000 (0 til 72)	OR 3 (0.12 til 77.47	47 (1)	⊕⊕OO lav[1,4]	
Klinisk og Bakteriologisk helbredelse (oppfølging: 1 til 45 dager etter avsluttet behandling)	712 per 1000	722 per 1000 (484 til 876)	OR 1.05 (0.38 til 2.87)	137 (2)	⊕⊕OO lav[3,7]	
Reinfeksjon - (oppfølging: 45 dager etter avsluttet behandling)	149 per 1000	99 per 1000 (32 til 274)	OR 0.63 (0.19 til 2.16)	97 (1)	⊕⊕OO lav[2,5]	
Liggetid (oppfølging: 1 til 5 dager etter avsluttet behandling)		Gjennomsnittlig liggetid var 6.3 dager lengre (fra 0.82 til 11.78 dager lengre)		47 (1 study)	⊕⊕OO lav[1,2]	
Bivirkninge(oppfølging: 45 dager etter avsluttet behandling)	1 per 1000	14 per 1000 (1 til 202)	OR 13.88 (0.76 til 253.55)	97 (1)	⊕⊕OO lav[2,5]	
Alvorlige bivirkninger (oppfølging: 1-5 dager etter avsluttet behandling behandling)	1 per 1000	5 per 1000 (0 til 103)	OR 5.22 (0.24 til 114.87)	47 (1)	⊕⊕OO lav[3,4]	

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio;

[1] Unclear randomization and allocation concealment
[2] Only one small study and wide confidenceinterval
[3] Unclear randomization and allocation concealment
[4] Only one small study, few events and wide confidence interval
[5] Unclear allocation concealment
[6] Small studies and relatively wide confidence interval
[7] Small studies, few events and wide confidence intervals

OPPSUMMERING AV RESULTATER FOR URINVEISINFEKSJON

Vi har laget en oversiktstabell over resultater for peroral versus intravenøs administrasjon ev antibiotika for barn med urinveisinfeksjon, tabell 22.

Tabell 22. Oversikt over resultater for peroral versus intravenøs antibiotikabehandling til barn med urinveisinfeksjon

Barn med urinveisinfeksjon	Totaldødelighet	Klinisk og bakteriologisk helbredelse	Reinfeksjon	Liggetid	Bivirkninger	Alvorlige bivirkninger
PO versus IV	Vi fant ikke studier for denne sammenligningen					
PO versus IV -> PO Kvalitetsvurdering	Dokumentasjon mangler	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	Dokumentasjon mangler	IV/IM ->PO gir muligens litt færre bivirkninger enn PO ⊕⊕OO	Dokumentasjon mangler
IV versus IV -> PO Kvalitetsvurdering	Dokumentasjon mangler	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	Dokumentasjon mangler	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	Dokumentasjon mangler

PO = peroral, IV= intravenøs
Kvalitetsvurdering: ⊕⊕⊕⊕ Høy kvalitet, ⊕⊕⊕O Middels kvalitet, ⊕⊕OO Lav kvalitet, ⊕OOO Veldig lav kvalitet

Vi har laget en oversiktstabell over resultater for peroral versus intravenøs administrasjon av antibiotika for voksne med urinveisinfeksjon, tabell 23.

Tabell 23. Oversikt over resultater for peroral versus intravenøs antibiotikabehandling til voksne med urinveisinfeksjon

Voksne med urinveisinfeksjon	Totaldødelighet	Klinisk og bakteriologisk helbredelse	Reinfeksjon	Liggetid	Bivirkninger	Alvorlige bivirkninger
PO versus IV	Vi fant ikke studier for denne sammenligningen					
PO versus IV -> PO Kvalitetsvurdering	Dokumentasjon mangler	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	Dokumentasjon mangler	Dokumentasjon mangler	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	Dokumentasjon mangler
IV versus IV -> PO Kvalitetsvurdering	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	IV->PO fører muligens til litt kortere liggetid enn IV ⊕⊕OO	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO	Muligens liten eller ingen forskjell ⊕⊕OO

PO = peroral, IV= intravenøs
Kvalitetsvurdering: ⊕⊕⊕⊕ Høy kvalitet, ⊕⊕⊕O Middels kvalitet, ⊕⊕OO Lav kvalitet, ⊕OOO Veldig lav kvalitet

Resultat - Antibiotikabehandling av andre infeksjonssykdommer

Vi inkluderte tre systematiske oversikter sammenlignet antibiotikabehandling av andre infeksjonssykdommer enn lungebetennelse og urinveisinfeksjoner. Disse omhandlet spontan bakteriell peritonitt (23), osteomyelitt (24) og febril neutropeni hos kreftpasienter (25).

ANTIBIOTIKABEHANDLING AV SPONTAN BAKTERIELL PERITONITT

Vi har inkludert én systematisk oversikt som sammenlignet antibiotikabehandling av spontan bakteriell peritonitt (23). Oversikten er beskrevet nedenfor og i vedlegg 3 (table of included systematic reviews). Litteratursøket er utført i mars 2000. Soares-Weiser og medarbeidere har inkludert studier som sammenlignet ulike typer antibiotika med hverandre, placebo eller ingen behandling, uavhengig av administrasjonsmåte. De fant 9 studier som tilfredstilte deres inklusjonskriterier, og to av disse studiene har undersøkt peroral versus intravenøs antibiotikaadministrasjon. De andre studiene tilfredsstiller ikke vårt krav til peroral versus intravenøs administrasjon. Totalt er 161 pasienter inkludert i de to aktuelle studiene. De rapporterte følgende av våre endepunkt: Totaldødelighet og fravær av symptomer. Studiene hadde en oppfølgingstid på opp til to dager etter avsluttet behandling. Studiene er utført i Spania og Brasil.

Som vist i tabell 24 er det muligens liten eller ingen forskjell mellom peroral og intravenøs administrasjon av antibiotika når det gjelder totaldødelighet, OR 1.06 (95 % KI 0.48 til 2.34) og fravær av symptomer, OR 0.90 (95 % KI 0.36 til 2.23). Det mangler dokumentasjon for liggetid, reinnleggelser og alvorlige bivirkninger.

Den samlede dokumentasjonen for effektvurdering av peroral versus intravenøs antibiotikabehandling av spontan bakteriell peritonitt er av lav kvalitet. Den lave kvaliteten skyldes at dokumentasjonsgrunnlaget består av to studier med totalt 161 pasienter og med stor usikkerhet i resultatene (vide konfidensintervall). Det er også uklarheter rundt hvordan analysene er utført (ITT analyser og hvordan frafall fra studien er håndtert). Legemidlene i studiene samsvarer med norsk praksis bortsett fra PO cefiksim som ikke er registrert i Norge.

Tabell 24. Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for antibiotikabehandling av spontan bakteriell peritonitt.

Populasjon: Voksne med spontan bakteriell peritonitt (uten andre lokale infeksjoner)
Studiene var utført i: Spania og Brasil
Intervensjon$: PO cefiksim (400 mg hver 24. time)/ PO ofloksacin (400 mg hver 12. time fra 4 til 14 dager)
Sammenligning: IV ceftriaxone (1 g hver 12. time)/IV cefotaksim (2 g hver 6. time fra 4 til 14 dager)

Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene* (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)	Kommentarer
	Antatt risiko IV	Tilsvarende risiko PO				
Totaldødelighet (Oppfølging: ukjent og opp til to dager etter avsluttet behandling)	182 per 1000	191 per 1000 (96 til 342)	OR 1.06 (0.48 til 2.34)	161 (2)	⊕⊕OO lav[1,2]	
Liggetid	Se kommentar					Ikke rapportert
Re-innleggelser	Se kommentar					Ikke rapportert
Fravær av symptomer (Oppfølging: ukjent og opp til to dager etter avsluttet behandling)	870 per 1000	858 per 1000 (707 til 937)	OR 0.90 (0.36 til 2.23)	161 (2)	⊕⊕OO lav[1,3]	
Alvorlige bivirkninger (død, nefrotoksisitet, hendelse som krevde stans av behandling)	Se kommentar					Ikke rapportert

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio

[1] The studies were not blinded. No information about intention-to-treat analysis. One of the studies does not report on drop-out.
[2] Only two small studies and few events. Wide confidence intervals.
[3] Only two small studies were included
$ Peroral cefixime is not registered in Norway

ANTIBIOTIKABEHANDLING AV OSTEOMYELITT

Vi har inkludert én systematisk oversikt som sammenlignet antibiotikabehandling av osteomyelitt (24). Oversikten er beskrevet nedenfor og i vedlegg 3 (table of included systematic reviews). Det er uklart når litteratursøket ble utført. Karamanis og medarbeidere har inkludert studier som sammenlignet fluoroquinoloner med beta-laktamer for behandling av osteomyelitt. De fant 7 studier som tilfredstilte deres inklusjonskriterier, og tre av disse studiene har undersøkt peroral administrasjon av fluoroquinolonene versus intravenøs administrasjon av beta-laktamer. De andre studiene tilfredsstiller ikke vårt krav til peroral versus intravenøs administrasjon. Totalt er 113 pasienter inkludert i de tre aktuelle studiene. De rapporterte følgende av våre endepunkt: Vellykket behandling og alvorlige bivirkninger. Studiene hadde oppfølgingstid på 12 og 18 måneder. For én studie er ikke oppfølgingstiden oppgitt. Det er ikke oppgitt hvor de tre studiene ble utført.

Som vist i tabell 25 mangler det dokumentasjon for effekt av administrasjonsformene for totaldødelighet, liggetid og reinnleggelser. Kvaliteten på tilgjengelig forskning er for lav til å avgjøre om det er forskjeller mellom peroral og intravenøs antibiotikabehandling når det gjelder vellykket behandling og bivirkninger.

Den samlede dokumentasjonen for effektvurdering av peroral versus intravenøs antibiotikabehandling av osteomyelitt er av svært lav kvalitet. Den lave kvaliteten skyldes at dokumentasjonsgrunnlaget består av tre små studier med få hendelser av endepunktene. Dette gir usikkerhet i effektestimatene. Relevansen for Norge er usikker, cefazolin er ikke registrert i Norge.

Tabell 25. Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for antibiotikabehandling av osteomyelitt.

Populasjon: Personer med osteomyelitt
Studiene var utført i: Ikke oppgitt
Intervensjon[$]: Perorale fluorokinoloner (ofloxacin 400 mg p.o. q12h, ciprofloksacin 750 mg p.o. q12h)
Sammenligning: Intravenøs beta-laktam baserte regimer (cefazolin 1 g i.v. q8h eller 2 g i.v. q 12 h (q8h for *Pseudomonas aeruginosa* infeksjon), bredspektret cefalosporin i.v. (oftest ceftazadim) eller nafcillin-aminoglykosid kombinasjon (oftest amikacin), ulik intravenøs behandling med β-laktamer.

Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene* (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)	Kommentarer
	Antatt risiko IV	Tilsvarende risiko PO				
Totaldødelighet	Se kommentar					Ikke rapportert
Liggetid	Se kommentar					Ikke rapportert
Reinnleggelser	Se kommentar					Ikke rapportert
Bivirkninger (ikke definert) (Oppfølging:ukjent til 18 mnd)	24 per 100	19 per 100 (9 til 43)	RR 0.79 (0.35 til 1.76)	113 (3)	⊕OOO Svært lav[1,2,3]	
Vellykket behandling (Oppfølging:ukjent til 18 mnd)	77 per 100	74 per 100 (60 til 90)	RR 0.95 (0.78 til 1.16)	113 (3)	⊕OOO Svært lav[1,2,4]	

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

[1] All included studies scored 2 out of 5 on the Jadad scale which we consider to be equal to serious limitations.
[2] The resistance to antibiotics is different in Norway compared with other countries. This would in general lead to an underestimating of the effect. Is it possible that resitance to betalacatms would favorize fluoroquinolones? However, the studies are performed 20 years ago when the resistance was not widespread in other countries. When it is stated, the choice og beta-lacatm is not corresponding to the guidelines and practice in Norway. (In Norway we use Staphylococcpenicillins in 90 % of osteomyelitis cases).
[3] Few patients included, few events, wide confidence intervals
[4] Few patients included, few events
[$] Cefiazolin is not registered in Norway

ANTIBIOTIKABEHANDLING AV FEBRIL NEUTROPENI HOS KREFTPASIENTER

Vi har inkludert én systematisk oversikt som sammenlignet antibiotikabehandling av febril nutropeni hos kreftpasienter (25). Oversikten er beskrevet nedenfor og i vedlegg 3 (table of included systematic reviews). Litteratursøket ble utført i september 2007. Vidal og medarbeidere har inkludert studier som sammenlignet peroral versus intravenøs antibiotikabehandling og intravenøs antibiotikabehandling med overgang til peroral versus intravenøs for behandling av kreftpasienter med febril neutropeni. De fant 18 studier som tilfredstilte deres inklusjonskriterier. Tolv av studiene har undersøkt peroral versus intravenøs antibiotikaadministrasjon og seks av studiene har undersøkt intravenøs med overgang til peroral administrasjon versus intravenøs administrajon. Det er uklart hvor mange pasienter som er inkludert i studiene. De rapporterte følgende av våre endepunkt: Totaldødelighet, mislykket behandling og bivirkninger. Studiene hadde en oppfølgingstid på opp til 30 dager etter avsluttet behandling. Studiene er utført i USA, Argentina, Hellas, Tyskland, Japan, Pakistan, Storbritannia, Spania, Brasil og en studie er internasjonal.

Som vist i tabell 26 gir intravenøs administrasjon trolig færre bivirkninger som krevde stans av behandling enn peroral administrasjon, RR 5.76 (95 % KI 1.68 til 19.73) og færre gastrointestinale bivirkninger RR 5.14 (95 % KI 3.15 til 8.38). Det er muligens liten eller ingen forskjell mellom peroral og intravenøs administrasjon av antibiotika når det gjelder totaldødelighet, RR 0.83 (95 % KI 0.43 til 1.62) og mislykket behandling, RR 0.89 (95 % KI 0.77 til 1.03). Det mangler dokumentasjon for liggetid og reinnleggelser.

Tabell 26. Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for peroral versus intravenøs antibiotikabehandling av febril neutropeni hos kreftpasienter.

Populasjon: Kreftpasienter med febril neutropeni
Studiene er utført i: Brasil (2), Tyskland (1), Hellas (2), Internasjonalt (1), Japan (1), Pakistan (1), Spania (1), Storbritannia (1), USA (3)
Intervensjon[£]: peroral antibiotika (levofloksacin, ciprofloksacin + amoksicillin/klavulansyre, ofloksacin, ciprofloksacin og amoksicillin, ciprofloksacin og amoxiksillin/klavulansyre, ciprofloksacin + klindamycin, ampicillin-sulbaktam + ciprofloxacin, ciprofloxacin + penicillin V
Sammenligning: intravenøs antibiotika (piperacillin/tazobactam, ceftazidim, ceftazidim + amikacin, gentamicin + piperacillin/tazobactam, ceftriakson, amikacin og carbenicillin, aztreonam + clindamycin, amikacin + carbencillin eller ceftazidime

Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene* (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)	Kommentarer
	Antatt risiko IV	Tilsvarende risiko PO				
Totaldødelighet (oppfølging: opptil 30 dager)	4 per 100	3 per 100 (2 til 6)	RR 0.83 (0.43 til 1.62)	961 (6)	⊕⊕OO lav[1,3]	
Liggetid	Se kommentar					Ikke rapportert
Re-innelggelser	Se kommentar					Ikke rapportert
Bivirkninger som krevde stans av behandling (Oppfølging: opptil 10 dager etter avsluttet behandling)	2 per 1000	12 per 1000 (3 til 39)	RR 5.76 (1.68 til 19.73)	818 (7)	⊕⊕⊕O moderat[4,5]	
Gastrointestinale bivirkninger (Oppfølging: opptil 10 dager etter avsluttet behandling)	27 per 1000	139 per 1000 (85 til 226)	RR 5.14 (3.15 til 8.38)	1216 (9)	⊕⊕⊕O moderat[6]	
Mislykket behandling (død, vedvarende infeksjon, tilbakefall, forverrelse eller endringer i sykdomsbildet) (oppfølging: opptil 30 dager)	281 per 1000	250 per 1000 (216 til 289)	RR 0.89 (0.77 til 1.03)	1817 (12)	⊕⊕OO lav[7]	

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

[1] Unclear randomisation generation (5/6 studies), unclear allocation concealment (3/6 studies), large losses to follow up related to number of events
[3] Few events and wide confidence intervals that include bot appreciable benefit and harm
[4] Unclear randomization generation (4/7 studies), unclear allocation concealment (3/7 studies), large losses to followup in relation to number of events, and no ITT
[5] There is a wide confidence inteval and uncertainty about the size of harm, but the whole ci is on the same conclusion so we elect not to downgrade for imprecision for this outcome
[6] Unclear randomization genreation in 6/9 studies, unclaer allocation concealment in 4/9 studies, no intention to treat analysis
[7] This is a composite endpoint. + unclear randomisation generation in 8/12 studies, unclear allocation concealment in 6/12 studies, no ITT analysis
[$] levofloksacin, amoksicillin/klavulansyre, ampicillin/sulbactam and cefixcsime is not registered in Norway

Som vist i tabell 27 er det trolig liten eller ingen forskjell mellom intravenøs som endres til peroral antibiotikaadministrasjon og intravenøs administrasjon når det gjelder mislykket behandling, RR 0.95 (95 % KI 0.85 til 1.07). Det er muligens liten eller ingenforskjell mellom intravenøs som endres til peroral og intravenøs administrasjon av antibiotika når det gjelder bivirkninger som krevde stans av behandling, RR 0.57 (95 % KI 0.26 til 1.25) (kvaliteten er for lav til å avgjøre forskjell for gastrointestinale bivirkninger). Kvaliteten på tilgjengelig forskning er for lav til å avgjøre om de to administrasjonsmåtene gir forskjell i totaldødelighet. Det mangler dokumentasjon for liggetid og reinnleggelser.

Tabell 27. Oppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for intravenøs som endres til peroral versus intravenøs antibiotikabehandling av febril neutropeni hos kreftpasienter.

Populasjon: Kreftpasienter med febril neutropeni
Studiene er utført i: Argentina (2), Hellas (1), USA (3)
Intervensjon[£]: intravenøs antibiotika med overgang til peroral (ciprofloksacin + azlocillin, ceftazidim + amikacin, ciprofloksacin, ceftazidime som endres til ciprofloksacin, ceftriakson + amikacin som endres til cefiksim, ceftriakson + amikacin som endres til ciprofloksacin, tobramycin (eller amikacin) + ticarcillin + vankomycin eller ceftazidim + vankomycin som endres til cefixim
Sammenligning:intravenøs antibiotika (ceftazidim + amikacin, ceftazidim, ceftriaksone + amikacin, amikacin + ceftriaksone etterfulgt av ceftriakson alene, tobramycin + ticarcillin + vankomycin eller ceftazidim + vankomycin.

Endepunkt	Sammenligning av risiko i de to gruppene* (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)	Kommentarer
	Antatt risiko IV	Tilsvarende risiko IV->PO				
Totaldødelighet (follow-up: up to 7 after treatment days)	24 per 1000	33 per 1000 (11 til 101)	RR 1.38 (0.45 til 4.22)	431 (3)	⊕OOO veldig lav[1,2]	
Liggetid	Se kommentar					Ikke rapportert
Reinnleggelser	Se kommentar					Ikke rapportert
Bivirkninger som krevde stans av behandling (Oppfølging: opptil 10 dager etter avsluttet behandling)	18 per 1000	10 per 1000 (5 til 22)	RR 0.57 (0.26 til 1.25)	1577 (5)	⊕⊕OO lav[3,4]	
Gastrointestinale bivirkninger(Oppfølging: opptil 10 dager etter avsluttet behandling)	52 per 1000	146 per 1000 (54 til 398)	RR 2.81 (1.03 til 7.66)	484 (4)	⊕OOO veldig lav[5,6]	
Mislykket behandling (død, vedvarende infeksjon, tilbakefall, forverrelse eller endringer i sykdomsbildet) (oppfølging: opptil 30 dager)	295 per 1000	280 per 1000 (251 til 316)	RR 0.95 (0.85 til 1.07)	946 (6)	⊕⊕⊕O moderat[7]	

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

[1] Unclear randomisation generation in one of the trials and unclear allocation concealment in another trial, large losses to follow up in relation to number of events and no ITT analysis
[2] Very few events and very large confidence intervals including both appreciable benefit and harm
[3] Unclear randomization in 2/5 studies, unclear allocation concealment in 2/5 studies, large losses to followup in relation to number of events, and 3/5 studies did not have ITT
[4] Few events and large confidence interval including both benefits and harms
[5] More losses to follow up than events and no ITT analysis in the trials with losses. Unclear randomisation generation in 1/4 studies, unclear allocation concealment in another of 4 studies.
[6] few events
[7] Composite endpoint, unclear randomization generation in 2/6, unclear AC in 3/6, no ITT
[$] levofloksacin, amoksicillin/klavulansyre, ampicillin/sulbactam and cefixsime is not registered in Norway

Den samlede dokumentasjonen for effektvurdering av peroral versus intravenøs og intravenøs med overgang til peroral antibiotikabehandling versus intravenøs av febril neutropeni hos kreftpasienter er av moderat, lav og veldig lav kvalitet. Nedgradering av kvalitet skyldes at det er uklart hvordan deltakerne i studiene ble fordelt til behandlingsgruppene, brede konfidensintervall, få hendelser og uklarheter i analysene. Relevansen til norske forhold er usikker, av perorale preparater er levofloksacin, amoksicillin/klavulansyre, ampicillin/sulbactam og cefiksim ikke registrert i Norge. Resultater og kvalitetsvurderinger er oppsummert i tabell 26 og 27.

Diskusjon

Vi har oppsummert og vurdert den samlede dokumentasjonen for effekt av peroral versus intravenøs antibiotikabehandling av infeksjonssykdommer i sykehus. Vi har funnet noe dokumentasjon for sykdommene lungebetennelse, urinveisinfeksjon, osteomyelitt, spontan bakteriell peritonitt og febril neutropeni hos kreftpasienter. For vurdering av effekt og sikkerhet oppsummerte vi resultater for seks hovedendepunkt: Totaldødelighet, helbredelsesrate, mislykket behandling, reinnleggelser, liggetid og alvorlige bivirkninger.

HOVEDFUNN

Den samlede dokumentasjonen for å vurdere effekten av peroral versus intravenøs antibiotikabehandling bygger på studier fra systematiske oversikter av høy kvalitet. For lungebetennelse og urinveisinfeksjoner har vi i tillegg inkludert randomiserte kontrollerte studier som var publisert etter at litteratursøket i de systematiske oversiktene var utført.

Vi har oppsummert resultater for tre ulike sammenligninger med hensyn på administrasjonsmåte for antibiotika:

Administrasjonsform	
Peroral (PO)	versus intravenøs (IV)
PO	versus IV med overgang til PO
IV	versus IV med overgang til PO

For lungebetennelse har vi totalt sett på 18 ulike sammenligninger av administrasjonsmåte og pasientgruppe for hvert endepunkt og totalt 108 mulige rapporterte resultater (se oversiktstabellen i slutten av resultatdelen). Vi har kun funnet resultater for 35 av de 108 resultatene vi ønsket å belyse. For urinveisinfeksjon har vi funnet resultater for 14 av 36 mulige. For de endepunkt vi har oppsummert resultater for fant vi i all hovedsak ikke noen signifikant forskjell mellom peroral versus intravenøs administrasjon av antibiotika, men siden kvaliteten av tilgjengelig dokumentasjon er gjennomgående lav er resultatene beheftet med stor usikkerhet. For mange (34 %) av endepunktene kombinert med pasientgruppe og administrasjonsform som

vi har oppsummert, fant vi ikke dokumentasjon om effekten av tiltakene. Bare åtte av resultatene viser signifikante forskjeller mellom peroral og intravenøs administrasjon hvorav seks resultater gjelder bivirkninger. Vi har vurdert også denne dokumentasjonen til å være av lav og veldig lav kvalitet noe som betyr at resultatene er beheftet med stor usikkerhet. Det er også viktig å være oppmerksom på at små forskjeller i effekt mellom administrasjonsmåtene, selv om de er statistisk signifikante, ikke nødvendigvis er klinisk relevante.

Reinnleggelser ved lungebetennelse er et av de endepunktene der vi har minst dokumentasjon. Dette kan skyldes at studiene avsluttes før re innleggelse er aktuelt eller at det ikke har vært et endepunkt i studiene. Vi vet heller ikke noe om pasienter som får peroral behandling virkelig tar legemidlene når de kommer hjem. Hvorvidt de gjør det vil påvirke resultatene ved studieslutt.

DOKUMENTASJONSGRUNNLAGET

Vi har vurdert kvaliteten på den samlede dokumentasjonen ved hjelp av GRADE, og har funnet at kvaliteten på dokumentasjonen er gjennomgående lav eller veldig lav. Dette betyr at selv om resultatene viser at vi muligens har liten eller ingen forskjell (ingen statistisk signifikante forskjeller) mellom peroral og intravenøs behandling betyr ikke dette at det ikke er en forskjell. Resultatene er for usikre til at vi kan trekke konklusjoner om dette.

Vi har funnet dokumentasjon av middels kvalitet for tre endepunkt (helbredelsesrate og mislykket behandling ved peroralt versus intravenøs administrasjon, og for mislykket behandling ved peroral versus intravenøs med overgang til peroral administrasjon) for barn med alvorlig lungebetennelse. For disse endepunktene viser dokumentasjonen at det trolig ikke er noen forskjell i administrasjonsmåten. Vi har også funnet dokumentasjon av middels kvalitet for intravenøs antibiotikabehandling av febril neutropeni hos kreftpasienter som trolig gir færre bivirkninger som krevde stans av behandling enn peroral administrasjon og færre gastrointestinale bivirkninger. For øvrige sammenligninger er dokumentasjonen av lav eller veldig lav kvlitet. Den lave kvaliteten skyldes bl.a. at studiekvaliteten til de inkluderte studiene har vært for dårlig (usikkerhet ved randomisering og fordeling av deltakere, manglende informasjon om frafall fra studiene). Videre skyldes det at det foreligger få studier som ofte har få deltakere, få tilfeller av endepunktet og dermed også stor usikkerhet i resultatene.

Når dokumentasjonen om effekten av en intervensjon er vurdert til å være av lav eller svært lav kvalitet betyr det at vi er usikre på hva effekten av intervensjonen virkelig er. Dette betyr ikke at vi kan konkludere at en intervensjon ikke virker eller at det ikke er forskjell mellom to intervensjoner. Samlet sett har studiene vært for små eller for dårlig utført til å overbevise oss om hvorvidt en forskjell i effekt er, eller ikke

er, tilstede. Videre forskning vil påvirke vår tillitt til resultatene og vil sannsynligvis endre effektestimatene.

Ulik epidemiologi og antibiotikaforskrivning i Norge og landene der studiene er utført gjør at vi har vurdert om resultatene fra studiene vil være overførbare til norske forhold. Ulike resistensforhold i Norge og i studielandene vil også spille inn på vurdering av overførbarheten. I en stor andel av studiene er minst ett av legemidlene som er brukt ikke registrert i Norge og dermed ikke i vanlig bruk her i landet. I tillegg er det ulike tradisjoner i forskjellige land når det gjelder hvilke pasienter som legges inn på sykehus, og også når en bruker intravenøse antibiotika. I noen studier er det brukt intramuskulær administrasjon, noe som brukes i veldig liten grad i Norge. I forhold til andre land har Norge registrert svært få bredspektrede perorale antibiotika. Der dosene er oppgitt samsvarer de stort sett med norsk praksis, og det er ikke grunn til å tro at det er systematiske skjevheter i analysene pga inadekvate doser. Vi har valgt å ikke nedgradere i kvalitetsvurderingene våre på grunn av populasjon og intervensjon (direkthet), men vi har kommentert i fotnoter i resultattabellene forhold som det kan være viktig å være oppmerksom på når resultatene skal overføres til norsk praksis.

Vi har ikke spesifikt søkt etter studier eller oppsummert data for når (hvor tidlig) det er hensiktsmessig å skifte fra intravenøs til peroral behandling. Dette er et vesentlig spørsmål for klinikere, men for å besvare dette kreves det studier som er designet for å kunne måle effekt av skifte ved ulike tidspunkt. Metodologien som ligger bak systematiske oversikter krever fokuserte spørsmål for at vi skal kunne finne svar. Det vil alltid være viktige spørsmål som ikke vil fanges opp av en enkelt systematisk oversikt.

FORDELER OG ULEMPER VED SYSTEMATISKE OVERSIKTER

Fordelene med å bygge dokumentasjonsgrunnlaget på eksisterende systematiske oversikter er at man på relativt kort tid får et overblikk over mengden dokumentasjon som er tilgjengelig om et tema. I tillegg hindrer man dobbeltarbeid og kan nyttiggjøre seg arbeidet som andre forskere har utført. Det er nyttig å avdekke der det *ikke* finnes oppsummert dokumentasjon som svarer på spørsmålene som stilles, der så er tilfelle.

En ulempe ved å bygge dokumentasjonsgrunnlaget på eksisterende systematiske oversikter er at systematiske oversikter raskt blir foreldet. På områder der det pågår intensiv forskning og utviklingsaktivitet er muligheten større for at ny viten som kan endre konklusjoner som bygger på eldre forskningsresultater blir tilgjengelig. Vi har i denne rapporten forsøkt å redusere dette problemet ved å utføre oppdaterte litteratursøk for de to største pasientgruppene. I våre analyser har vi tatt utgangspunkt i

studier som allerede er inkludert i de systematiske oversiktene og oppdatert med de studiene som vi fant ved nye litteratursøk etter RCT'er.

Konklusjon

Vi har oppsummert og vurdert den samlede dokumentasjonen for effekt av peroral versus intravenøs antibiotikabehandling for sykdommene lungebetennelse, urinveisinfeksjon, osteomyelitt, spontan bakteriell peritonitt og febril neutropeni hos kreftpasienter.

Dokumentasjonen gir ikke grunnlag for å avgjøre om det er forskjell i effekt og sikkerhet for peroral versus intravenøs administrasjon av antibiotika. Dette betyr ikke at det ikke er forskjeller i administrasjonsmåte, men at resultatene er for usikre til at vi kan trekke konklusjoner om dette.

BEHOV FOR VIDERE FORSKNING

Det er behov for godt utførte randomiserte kontrollerte norske eller nordiske studier for å sammenlikne forskjellige administrasjonsformer for antibiotika ved både pneumonier (og andre luftveisinfeksjoner f.eks eksaserbasjon av kronisk bronkitt) og urinveisinfeksjoner. Begrunnelsen for dette er at resistenssituasjonen og antibiotikabruken i Skandinavia er forskjellig fra resten av den vestlige verden (40). Videre er det uklart hvordan en raskere overgang fra intravenøs til peroral behandling vil påvirke den bakterielle tarmfloraen.

Vi utførte en ikke-planlagt post-hoc analyse for barn og voksne med lungebetennelse der de studiene som sammenlignet peroral med henholdsvis intravenøs behandling og intravenøs med overgang til peroral behandling (peroral versus intravenøs (inkludert skifte)) ble slått sammen. For barn med alvorlig lungebetennelse viste resultatene for totaldødelighet signifikante forskjeller mellom peroral og intravenøs administrasjon. Dette indikerer at peroral administrasjon muligens kan gi lavere totaldødelighet enn intravenøs behandling hos barn med alvorlig lungebetennelse. For voksne med ikke-alvorlig lungebetennelse viste resultatene for totaldødelighet ikke signifikante forskjeller mellom peroral og intravenøs administrasjon. For gruppene barn med ikke-alvorlig lungebetennelse og voksne med lungebetennelse samt gruppene der studiene ikke skiller mellom alvorlig og ikke-alvorlig sykdom gir ikke en samlet analyse andre effektestimater enn de som er beskrevet tidligere. Analysene er basert på studier med høy risiko for skjevheter og resultatene kan være tilfeldige, de kan være utslag av seleksjonsskjevheter i de inkluderte studiene eller de kan indikere en mulig fordel av å bruke peroral behandling for barn med alvorlig lungebetennelse. Det er også veldig usikkert om resultatene er overførbare til norske forhold. Alle studiene om barn med alvorlig lungebetennelse er utført i ikke vestlige land (Afrika, Asia og Sør-Amerika) mens studiene om voksne med ikke-alvorlig lungebetennelse er utført i Europa, USA og Canada. Dette ser vi som sterke argumenter for å sette i gang ny forskning for å avklare dette spørsmålet.

Et viktig tilleggsspørsmål er hvor tidlig i behandlingsforløpet det kan skiftes fra intravenøs til peroral behandling. Dette er viktig å avklare, slik at ikke pasienter får unødvendig intravenøs behandling for sikkerhets skyld eller at overgang til peroral behandling skjer for tidlig. Det er derfor behov for studier som er designet for å besvare dette spørsmålet. Slike studier burde være særlig aktuelle for offentlig finansiering, dersom vi antar at det er økonomiske gevinster i form av kortere liggetid og raskere overgang til peroral behandling og økonomiske tap ved mislykket behandling og reinnleggelser. Endepunkter kunne være totaldødelighet, terapisvikt, liggetid, reinnleggelser, resistensutvikling og bivirkninger.

Referanser

(1) Cohen ML. Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era. Science 1992; 257(5073):1050-1055.

(2) Nasjonale faglige retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten. Oslo: 2008.

(3) Lindbaek M, Berild D, Straand J, Hjortdahl P. Influence of prescription patterns in general practice on anti-microbial resistance in Norway. Br J Gen Pract 1999; 49(443):436-440.

(4) NORM - Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober. Universitetssykehuset i Nord-Norge . 26-10-0009.

(5) Pepin J, Valiquette L, Alary ME, Villemure P, Pelletier A, Forget K et al. Clostridium difficile-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. CMAJ 2004; 171(5):466-472.

(6) Berild D, Ringertz SH, Lelek M, Fosse B. Antibiotic guidelines lead to reductions in the use and cost of antibiotics in a university hospital. Scand J Infect Dis 2001; 33(1):63-67.

(7) Rhew DC, Tu GS, Ofman J, Henning JM, Richards MS, Weingarten SR. Early switch and early discharge strategies in patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. Arch Intern Med 2001; 161(5):722-727.

(8) Awunor-Renner C. Length of antibiotic therapy in in-patients with primary pneumonias. Ann Trop Med Parasitol 1979; 73(3):235-240.

(9) Frimodt-Moller N, Hoffmann S, Vejlsgaard R. [Treatment of urinary infections with a single dose of an antibiotic]. Ugeskr Laeger 1985; 147(50):4086-4089.

(10) El Moussaoui R, de Borgie CA, van den BP, Hustinx WN, Bresser P, van den Berk GE 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; 332(7554):1355.

(11) McCormick D, Fine MJ, Coley CM, Marrie TJ, Lave JR, Obrosky DS et al. Variation in length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: are shorter stays associated with worse medical outcomes? Am J Med 1999; 107(1):5-12.

(12) Bruk av antibiotika i sykehus: IK 2737. 2001. Statens helsetilsyn, Oslo.

(13) Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. Foreningen for utgivelse av norsk legemiddelhåndbok [ISBN:978-82-90732-09-2]. 2009.

(14) Stralin K, Goscinski G, Hedlund J, Lidman C, Spindler C, Ortqvist A et al. [Management of adult patients with community-acquired pneumonia. Evidence-based guidelines from the Swedish Infectious Diseases Association]. Lakartidningen 2008; 105(38):2582-2587.

(15) Berild D, Mohseni A, Diep LM, Jensenius M, Ringertz SH. Adjustment of antibiotic treatment according to the results of blood cultures leads to decreased antibiotic use and costs. J Antimicrob Chemother 2006; 57(2):326-330.

(16) Sigurdardottir K, Digranes A, Harthug S, Nesthus I, Tangen JM, Dybdahl B et al. A multi-centre prospective study of febrile neutropenia in Norway: microbiological findings and antimicrobial susceptibility. Scand J Infect Dis 2005; 37(6-7):455-464.

(17) Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. 2. utg ed. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten: 2009.

(18) Higgins JPT GSe. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.2 [updated September 2009]. The Cochrane Collaboration, 2008. Available from www.cochrane-handbook.org. 2008.

(19) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ 2008; 336(7651):995-998.

(20) Kabra SK, Lodha R, Pandey RM. Antibiotics for community acquired pneumonia in children. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 3. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd, 2006.

(21) Marras TK, Nopmaneejumruslers C, Chan CK. Efficacy of exclusively oral antibiotic therapy in patients hospitalized with nonsevere community-acquired pneumonia: a retrospective study and meta-analysis. Am J Med 2004; 116(6):385-393.

(22) Pohl A. Modes of administration of antibiotics for symptomatic severe urinary tract infections. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 Issue 4. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd, 2007.

(23) Soares-Weiser K, Brezis M, Leibovici L. Antibiotics for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001 Issue 3. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd, 2001.

(24) Karamanis EM, Matthaiou DK, Moraitis LI, Falagas ME. Fluoroquinolones versus beta-lactam based regimens for the treatment of osteomyelitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Spine 2008; 33(10):E297-E304.

(25) Vidal L, Paul M, Ben dor I, Pokroy E, Soares-Weiser K, Leibovici L. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004 Issue 4. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd, 2004.

(26) Omidvari K, de Boisblanc BP, Karam G, Nelson S, Haponik E, Summer W. Early transition to oral antibiotic therapy for community-acquired pneumonia: duration of therapy, clinical outcomes, and cost analysis. Respir Med 1998; 92(8):1032-1039.

(27) Siegel RE, Halpern NA, Almenoff PL, Lee A, Cashin R, Greene JG. A prospective randomized study of inpatient iv. antibiotics for community-acquired pneumonia. The optimal duration of therapy. Chest 1996; 110(4):965-971.

(28) Hazir T, Fox LM, Nisar YB, Fox MP, Ashraf YP, MacLeod WB et al. Ambulatory short-course high-dose oral amoxicillin for treatment of severe pneumonia in children: a randomised equivalency trial. Lancet 2008; 371(9606):49-56.

(29) Atkinson M, Lakhanpaul M, Smyth A, Vyas H, Weston V, Sithole J et al. Comparison of oral amoxicillin and intravenous benzyl penicillin for community acquired pneumonia in children (PIVOT trial): a multicentre pragmatic randomised controlled equivalence trial. Thorax 2007; 62(12):1102-1106.

(30) Carratala J, Fernandez-Sabe N, Ortega L, Castellsague X, Roson B, Dorca J et al. Outpatient care compared with hospitalization for community-acquired pneumonia: a randomized trial in low-risk patients.[see comment]. Ann Intern Med 2005; 142(3):165-172.

(31) Dzyublyk OY, Mukhin OO, Simonov SS. Pharmacoeconomic aspects of antibacterial therapy with azithromycin of community-acquired pneumonia in servicemen. Journal of Infectious Disease Pharmacotherapy 2003; 6(3):31-36.

(32) Oosterheert JJ, Bonten MJ, Schneider MM, Buskens E, Lammers JW, Hustinx WM et al. Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomised trial. BMJ (Clinical research ed) 2006; 333(7580):1193.

(33) Erard V, Lamy O, Bochud PY, Bille J, Cometta A, Calandra T. Full-course oral levofloxacin for treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases 2004; 23(2):82-88.

(34) Flamaing J, Knockaert D, Meijers B, Verhaegen J, Peetermans WE. Sequential therapy with cefuroxime and cefuroxime-axetil for community-acquired lower respiratory tract infection in the oldest old. Aging-Clinical & Experimental Research 2008; 20(1):81-86.

(35) Montini G, Toffolo A, Zucchetta P, Dall'Amico R, Gobber D, Calderan A et al. Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial. BMJ (Clinical research ed) 2007; 335(7616):386.

(36) Neuhaus TJ, Buchner K, Girardin E, Willi U, Berger C, Nadal D. Oral versus sequential intravenous/oral cephalosporin-therapy in DMSA scinti-

graphy documented acute pyelonephritis: randomized Swiss pyelonephritis study [abstract]. Nieren und Hochdruckkrankheiten 2007; 36(2):43.

(37) Concia E, Marchetti F, Study Group. Early discharge of hospitalised patients with community-acquired urosepsis when treated with levofloxacin in sequential therapy. Archivio italiano di urologia, andrologia : organo ufficiale [di] Società italiana di ecografia urologica e nefrologica / Associazione ricerche in urologia 2006; 78(3):112-114.

(38) Zuck P, Rio Y, Ichou F. Efficacy and tolerance of cefpodoxime proxetil compared with ceftriaxone in vulnerable patients with bronchopneumonia. J Antimicrob Chemother 1990; 26 Suppl E:71-77.

(39) Neuhaus TJ, Berger C, Buechner K, Parvex P, Bischoff G, Goetschel P et al. Randomised trial of oral versus sequential intravenous/oral cephalosporins in children with pyelonephritis. Eur J Pediatr 2008; 167(9):1037-1047.

(40) Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. Lancet 2001; 357(9271):1851-1853.

(41) Baraff LJ, Oslund S, Prather M. Effect of antibiotic therapy and etiologic microorganism on the risk of bacterial meningitis in children with occult bacteremia.[see comment]. Pediatrics 1993; 92(1):140-143.

(42) Bliziotis IA, Michalopoulos A, Kasiakou SK, Samonis G, Christodoulou C, Chrysanthopoulou S et al. Ciprofloxacin vs an aminoglycoside in combination with a beta-lactam for the treatment of febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials (DARE provisional record). Mayo Clin Proc 2005; 80:1146-1156.

(43) Bloomfield P, Hodson EM, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children.[update in Cochrane Database Syst Rev. 2007;(4):CD003772; PMID: 17943796][update of Cochrane Database Syst Rev. 2003;(3):CD003772; PMID: 12917987]. [Review] [52 refs]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005;(1):CD003772.

(44) Breen L, Aswani N. Elective versus symptomatic intravenous antibiotic therapy for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001 Issue 4. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd, 2001.

(45) Bulloch B, Craig WR, Klassen TP. The use of antibiotics to prevent serious sequelae in children at risk for occult bacteremia: a meta-analysis. Acad Emerg Med 1997; 4(7):679-683.

(46) Craft AP, Finer NN, Barrington KJ. Vancomycin for prophylaxis against sepsis in preterm neonates. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000 Issue 1. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd, 2000.

(47) D'Amico R, Pifferi S, Leonetti C, Torri V, Tinazzi A, Liberati A. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomised controlled trials (Brief record). BMJ 1998; 316:1275-1285.

(48) De Bruyn G, Hahn S, Borwick A. Antibiotic treatment for travellers' diarrhoea. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000 Issue 3. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd, 2000.

(49) Esposito M, Coulthard P, Oliver R, Thomsen P, Worthington HV. Antibiotics to prevent complications following dental implant treatment. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003 Issue 3. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd, 2003.

(50) Falagas ME, Matthaiou DK, Vardakas KZ. Fluoroquinolones vs beta-lactams for empirical treatment of immunocompetent patients with skin and soft tissue infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. Mayo Clin Proc 2006; 81(12):1553-1566.

(51) French LM, Smaill FM. Antibiotic regimens for endometritis after delivery. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004 Issue 4. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd, 2004.

(52) Geddes AM. Safety of fleroxacin in clinical trials. Am J Med 1993; 94(3A):201S-203S.

(53) Glenny AM, Song F. Antimicrobial prophylaxis in total hip replacement: A systematic review. Health Technol Assess 1999;(21):iii-47.

(54) Guay DRP. Oral fluoroquinolone versus mono- or combination parenteral therapy in the management of bacterial infections: A critical appraisal. DICP, Annals of Pharmacotherapy 1893;(1):11-18.

(55) Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 Issue 4. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd, 2007.

(56) Hoeffken G, Talan D, Larsen LS, Peloquin S, Choudhri SH, Haverstock D et al. Efficacy and safety of sequential moxifloxacin for treatment of community-acquired pneumonia associated with atypical pathogens. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases 2004; 23(10):772-775.

(57) Keren R, Chan E. A meta-analysis of randomized, controlled trials comparing short- and long-course antibiotic therapy for urinary tract infections in children (DARE structured abstract). Pediatrics 2002; 109:E70.

(58) Loeb M, Main C, Walker-Dilks C, Eady A. Antimicrobial drugs for treating methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003 Issue 4. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd, 2003.

(59) Louie TJ. Ciprofloxacin: an oral quinolone for the treatment of infections with gram-negative pathogens. Committee on Antimicrobial Agents. Canadian Infectious Disease Society.[erratum appears in Can Med Assoc J 1994 May 15;150(10):1544]. CMAJ Canadian Medical Association Journal 1994; 150(5):669-676.

(60) Mabanta CG, Pryhuber GS, Weinberg GA, Phelps DL. Erythromycin for the prevention of chronic lung disease in intubated preterm infants at risk for, or colonized or infected with Ureaplasma urealyticum. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003 Issue 4. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd, 2003.

(61) Manyemba J, Mayosi BM. Penicillin for secondary prevention of rheumatic fever. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. Coch-

rane Database of Systematic Reviews 2002 Issue 3. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd, 2002.

(62) Manyemba J, Mayosi BM. Intramuscular penicillin is more effective than oral penicillin in secondary prevention of rheumatic fever--a systematic review. [Review] [27 refs]. S Afr Med J 2003; Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde. 93(3):212-218.

(63) Mills GD, Oehley MR, Arrol B. Effectiveness of beta lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: meta-analysis. BMJ 2005; 330:456.

(64) Mittmann N, Jivraj F, Wong A, Yoon A. Oral fluoroquinolones in the treatment of pneumonia, bronchitis and sinusitis. Canadian Journal of Infectious Diseases 2002;(5):293-300.

(65) Nelson EA, O'Meara S, Golder S, Dalton J, Craig D, Iglesias C et al. Systematic review of antimicrobial treatments for diabetic foot ulcers.[see comment]. [Review] [57 refs]. Diabet Med 2006; 23(4):348-359.

(66) Prasad K, Kumar A, Singhal T, Gupta PK. Third generation cephalosporins versus conventional antibiotics for treating acute bacterial meningitis. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 Issue 4. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd, 2007.

(67) Antibiotics for acute group A streptococcal pharyngitis. Prescrire Int 2004;(74):227-232.

(68) Remmington T, Jahnke N, Harkensee C. Oral anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 Issue 3. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd, 2007.

(69) Rojas MX, Granados C. Oral antibiotics versus parenteral antibiotics for severe pneumonia in children. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 2. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd, 2006.

(70) Rothrock SG, Green SM, Harper MB, Clark MC, McIlmail DP, Bachur R. Parenteral vs oral antibiotics in the prevention of serious bacterial infections in children with Streptococcus pneumoniae occult bacteremia: a meta-analysis.[see comment]. Acad Emerg Med 1998; 5(6):599-606.

(71) Samuel M, Ti TY. Interventions for treating melioidosis. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002 Issue 4. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd, 2002.

(72) Shah S, Ohlsson A, Shah V. Intraventricular antibiotics for bacterial meningitis in neonates. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004 Issue 4. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd, 2004.

(73) Shorr AF, Kunkel MJ, Kollef M. Linezolid versus vancomycin for Staphylococcus aureus bacteraemia: pooled analysis of randomized studies. J Antimicrob Chemother 2005; 56(5):923-929.

(74) Slain D, Rogers PD, Cleary JD, Chapman SW. Intravenous itraconazole. [Review] [63 refs]. Ann Pharmacother 2001; 35(6):720-729.

(75) Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002 Issue 2. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd, 2002.

(76) Stengel D, Bauwens K, Sehouli J, Ekkernkamp A, Porzsolt F. Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections.[erratum appears in Lancet Infect Dis 2002 Feb;2(2):125]. [Review] [84 refs]. The Lancet Infectious Diseases 2001; 1(3):175-188.

(77) Strippoli GF, Tong A, Johnson D, Schena FP, Craig JC. Antimicrobial agents for preventing peritonitis in peritoneal dialysis patients. [Review] [59 refs]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004;(4):CD004679.

(78) Sudarsanam T, Rupali P, Tharyan P, Abraham OC, Thomas K. Preadmission antibiotics for suspected cases of meningococcal disease. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008 Issue 1. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd, 2008.

(79) Volcheck GW, Van Dellen RG. Anaphylaxis to intravenous cyclosporine and tolerance to oral cyclosporine: case report and review. [Review] [23 refs]. Annals of Allergy, Asthma, & Immunology 1998; 80(2):159-163.

(80) Waddell TK, Rotstein OD. Antimicrobial prophylaxis in surgery. Committee on Antimicrobial Agents, Canadian Infectious Disease Society.[see comment]. [Review] [28 refs]. CMAJ Canadian Medical Association Journal 1994; 151(7):925-931.

(81) Walker GJA. Antibiotics for syphilis diagnosed during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001 Issue 3. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd, 2001.

(82) Wiggins KJ, Craig JC, Johnson DW, Strippoli GF. Treatment for peritoneal dialysis-associated peritonitis. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008 Issue 1. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd, 2008.

(83) Williams DJ, Hopkins S. Safety and tolerability of intravenous-to-oral treatment and single-dose intravenous or oral prophylaxis with trovafloxacin. Am J Surg 1998; 176(6A Suppl):74S-79S.

(84) Wong PF, Gilliam AD, Kumar S, Shenfine J, O'Dair GN, Leaper DJ. Antibiotic regimens for secondary peritonitis of gastrointestinal origin in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 Issue 2. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd, 2005.

(85) Ahmetagi&#263, S, Jusufovi&#263, E, Cengi&#263, D et al. [Analysis of amoxicillin-clavulanic acid (Xiclav) efficacy and the possibility of early switch from parenteral to oral therapy in the treatment of infections]. Med Arh 2003; 57(5-6):263-266.

(86) Baker PC, Nelson DS, Schunk JE. The addition of ceftriaxone to oral therapy does not improve outcome in febrile children with urinary tract infections. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine 2001; 155(2):135-139.

(87) Bhavnani SM, Ambrose PG. Cost-effectiveness of oral gemifloxacin versus intravenous ceftriaxone followed by oral cefuroxime with/without a macrolide for the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Diagn Microbiol Infect Dis 2008; 60(1):59-64.

(88) Lode H, File TM, Mandell L, Ball P, Pypstra R, Thomas M et al. Oral gemifloxacin versus sequential therapy with intravenous ceftriaxone/oral cefuroxime with or without a macrolide in the treatment of patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a randomized, open-label, multicenter study of clinical efficacy and tolerability. Clin Ther 2002; 24(11):1915-1936.

(89) Cortes D, Hansen A, Andersen KV, Rittig S, Jorgensen TM. [Peroral antibiotic treatment of children with pyelonephritis is not recommended]. [Danish]. Ugeskr Laeger 2001; 163(48):6770-6771.

(90) Hermanides HS, Hulscher ME, Schouten JA, Prins JM, Geerlings SE. Development of quality indicators for the antibiotic treatment of complicated urinary tract infections: a first step to measure and improve care. Clin Infect Dis 2008; 46(5):703-711.

(91) Ho MW, Wang FD, Fung CP, Liu CY. Comparative study of ceftibuten and cefixime in the treatment of complicated urinary tract infections. Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi 2001; 34(3):185-189.

(92) Hopp L. Intravenous versus oral antibiotics for urinary tract infections. Pediatrics 2000; 106(4):865.

(93) Koyle MA. Oral versus parenteral antibiotics for the initial treatment of a first episode of acute pyelonephritis in children: Commentary. Nature Clinical Practice Urology 2008;(2):72-73.

(94) Ball P, Stahlmann R, Kubin R, Choudhri S, Owens R. Safety profile of oral and intravenous moxifloxacin: Cumulative data from clinical trials and postmarketing studies. Clin Ther 2004;(7):940-950.

(95) Cooke J, Kubin M, Morris T, Ribas J, Kramer I, Kammerer W et al. Intravenous and oral antibiotics in respiratory tract infection: an international observational study of hospital practice. Pharmacy World & Science 2002; 24(6):247-255.

(96) Cunha BA. Oral or intravenous-to-oral antibiotic switch therapy for treating patients with community-acquired pneumonia.[comment]. Am J Med 2001; 111(5):412-413.

(97) Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment. Treatment of pneumonia with penicillins: oral or intravenous? 2000.
Ref Type: Report

(98) Dresser LD, Niederman MS, Paladino JA. Cost-effectiveness of gatifloxacin vs ceftriaxone with a macrolide for the treatment of community-acquired pneumonia. Chest 2001; 119(5):1439-1448.

(99) Ecker-Schlipf B. Advantage of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia. [German]. Med Monatsschr Pharm 2007;(12):463-464.

(100) Feagan BG. A controlled trial of a critical pathway for treating community-acquired pneumonia: the CAPITAL study. Community-Acquired

Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin. Pharmacotherapy 2001; 21(7 Pt 2):89S-94S.

(101) Fernández P, San Martín L. [Community acquired pneumonia: from intravenous to oral cephalosporin sequential therapy]. Revista médica de Chile 2000; 128(3):267-272.

(102) Fine MJ, Stone RA, Lave JR, Hough LJ, Obrosky DS, Mor MK et al. Implementation of an evidence-based guideline to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial.[see comment]. Am J Med 2003; 115(5):343-351.

(103) Fogarty C, Siami G, Kohler R, File Jr TM, Tennenberg AM, Olson WH et al. Multicenter, open-label, randomized study to compare the safety and efficacy of levofloxacin versus ceftriaxone sodium and erythromycin followed by clarithromycin and amoxicillin-clavulanate in the treatment of serious community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2004; 38(Suppl 1):S16-S23.

(104) Fu LY, Ruthazer R, Wilson I, Patel A, Fox LM, Tuan TA et al. Brief hospitalization and pulse oximetry for predicting amoxicillin treatment failure in children with severe pneumonia. Pediatrics 2006; 118(6):e1822-e1830.

(105) Hagaman JT, Yurkowski P, Trott A, Rouan GW. Getting physicians to make "the switch": the role of clinical guidelines in the management of community-acquired pneumonia. American journal of medical quality : the official journal of the American College of Medical Quality 2005; 20(1):15-21.

(106) Halm EA, Switzer GE, Mittman BS, Walsh MB, Chang CC, Fine MJ. What factors influence physicians' decisions to switch from intravenous to oral antibiotics for community-acquired pneumonia?[see comment]. J Gen Intern Med 2001; 16(9):599-605.

(107) Hibberd PL, Patel A, Amoxicillin Penicillin Pneumonia International Study (APPIS) Group. Challenges in the design of antibiotic equivalency studies: the multicenter equivalency study of oral amoxicillin versus injectable penicillin in children aged 3-59 months with severe pneumonia. Clin Infect Dis 2004; 39(4):526-531.

(108) Kalbermatter V, Bagilet D, Diab M, Javkin E. Levofloxacin versus ceftriaxone and intravenous amoxicillin/clavulanate in the treatment of community-acquired pneumonia that require hospitalization. Med Clin (Barc) 2000; 115(15):561-563.

(109) Li X-J, Yang H-P, Hu J-L, Xiaong W, Dai X-T, Chen Y-F et al. Sequential moxifloxacin therapy in the treatment of community-acquired lower respiratory tract infections. [Chinese]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy 2007;(3):180-183.

(110) Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community- acquired pneumonia. Journal of the American Medical Association 2000; 283(6):749-755.

(111) Mortensen EM, Restrepo MI, Anzueto A. When to switch therapy in patients with severe community-acquired pneumonia.[comment]. Ann Intern Med 2008; 148(8):625-626.

(112) Oosterheert JJ, Bonten MJM, Schneider MME, Buskens E, Lammers JWJ, Hustinx WNM et al. An early switch from intravenous to oral antibiotics is equally effective as the standard intravenous therapy in severe community acquired pneumonia. [Dutch]. Ned Tijdschr Geneeskd 2008;(5):269-274.

(113) Sanchez M, Collvinent B, Miró O, Horcajada JP, Moreno A, Marco F et al. Short-term effectiveness of ceftriaxone single dose in the initial treatment of acute uncomplicated pyelonephritis in women. A randomised controlled trial. Emergency medicine journal : EMJ 2002; 19(1):19-22.

(114) Sopena N, Martínez-Vázquez C, Rodríguez-Suárez JR, Segura F, Valencia A, Sabrià M. 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(1):102-103.

(115) Uchiyama N, Aoshima M, Satoh T, Chonabayashi N. [The efficacy of switch therapy in community-acquired pneumonia in Japan]. Nihon Kokyūki Gakkai zasshi = the journal of the Japanese Respiratory Society 2003; 41(4):261-267.

(116) Wasserfallen JB, Erard V, Cometta A, Calandra T, Lamy O. Cost-effectiveness of full-course oral levofloxacin in severe community-acquired pneumonia. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology 2004; 24(4):644-648.

(117) Wawruch M, Bozekova L, Krcmery S, Kozlikova K, Foltan V, Galatova J et al. Cost-effectiveness analysis of switching from intravenous to oral administration of antibiotics in elderly patients. Bratisl Lek Listy 2004; 105(10-11):374-378.

(118) Yaqub A, Khan Z. Comparison of early intravenous to oral switch amoxicillin/clavulanate with parenteral ceftriaxone in treatment of hospitalized patients with community acquired pneumonia. Pakistan Journal of Medical Sciences 2005; 21(3):259-266.

(119) Yin T, Jiang Y-F. Comparison of azithromycin and erythromycin in the treatment of pediatric mycoplasmal pneumonia. Chinese Journal of Antibiotics 2002; 27(4):240-242.

(120) Athanassa Z, Makris G, Dimopoulos G, Falagas ME. Early switch to oral treatment in patients with moderate to severe community-acquired pneumonia: a meta-analysis. Drugs 2008; 68(17):2469-2481.

(121) Berendt AR, Peters EJG, Bakker K, Embil JM, Eneroth M, Hinchliffe RJ et al. Diabetic foot osteomyelitis: A progress report on diagnosis and a systematic review of treatment. Diabetes Metab Res Rev 2008; 24(SUPPL. 1):S145-S161.

(122) Chavez-Tapia NC, Soares-Weiser K, Brezis M, Leibovici L. Antibiotics for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;(1):CD002232.

(123) Chui D, Cheng L, Tejani AM. Clinical equivalency of ciprofloxacin 750 mg enterally and 400 mg intravenously for patients receiving enteral feeding: Systematic review. Can J Hosp Pharm 2009; 62(2):127-134.

(124) Conterno LO, da Silva Filho Carlos Rodrigues. Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;(3):CD004439.

(125) Kouranos VD, Karageorgopoulos DE, Peppas G, Falagas ME. Comparison of adverse events between oral and intravenous formulations of antimicrobial agents: a systematic review of the evidence from randomized trials. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2009; 18(10):873-879.

(126) Vardakas KZ, Siempos II, Grammatikos A, Athanassa Z, Korbila IP, Falagas ME. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: A meta-analysis of randomized controlled trials. Can Med Assoc J 2008; 179(12):1269-1277.

(127) Vouloumanou EK, Rafailidis PI, Kazantzi MS, Athanasiou S, Falagas ME. Early switch to oral versus intravenous antimicrobial treatment for hospitalized patients with acute pyelonephritis: a systematic review of randomized controlled trials. Curr Med Res Opin 2008; 24(12):3423-3434.

(128) Aarts MA, Hancock JN, Heyland D, McLeod RS, Marshall JC. Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Crit Care Med 2008; 36(1):108-117.

(129) Bjerre LM, Verheij Theo JM, Kochen MM. Antibiotics for community acquired pneumonia in adult outpatients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;(4):CD002109.

(130) Byrnes MC, Mazuski JE. Antimicrobial therapy for acute colonic diverticulitis. Surgical Infections 2009; 10(2):143-154.

(131) Loeb M. Community-acquired pneumonia. Clinical Evidence 2008; 2008, 2008.

(132) Neumann I, Rojas MF, Moore P. Pyelonephritis (acute) in non-pregnant women. Clinical Evidence 2008; 2008, 2008.

(133) Karamanis EM, Matthaiou DK, Moraitis LI, Falagas ME. Fluoroquinolones versus beta-lactam based regimens for the treatment of osteomyelitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. Spine 2008; 33(10):E297-E304.

Vedlegg 1 Søkestrategier

Database: Ovid MEDLINE 1950 to May Week 2 2008
Dato: 23.05.08
Antall treff: 767
Søkefilter: systematiske oversikter
For detaljert søkestrategi i Ovid EMBASE, Cochrane Library og CRD, kontakt forskningsbibliotekar Ingrid Harboe.

1	Anti-Bacterial Agents/	174396
2	Anti-Infective Agents/	27620
3	(antibiotic$ or penicillin$ or (anti$ adj2 agent$)).tw.	275178
4	Beta-Lactams/ or Amdinocillin Pivoxil/ or Cloxacillin/ or Dicloxacillin/ or Nafcillin/ or Penicillin G/ or Penicillin V/	14343
5	Penicillins/ or Amoxicillin/ or Pivampicillin/ or Pivmecillinam/ or Clavulanic Acid/ or exp Ampicillin/ or Amdinocillin/ or Piperacillin/ or Tazobactam/	47796
6	Cephalosporins/ or Cephalexin/ or Cefuroxime/ or Cephalothin/ or Cefazolin/ or Cefoxitin/ or Cefotaxime/ or Ceftazidime/ or Ceftriaxone/ or Cefixime/	28509
7	Fluoroquinolones/ or Ciprofloxacin/ or Ofloxacin/ or Moxifloxacin/	16918
8	Macrolides/ or Erythromycin/ or Clarithromycin/ or Azithromycin/	22776
9	Lincomycin/ or Clindamycin/	5792
10	Tetracyclines/ or Doxycycline/	8432
11	Metronidazole/	9179
12	exp Sulfamethoxazole/	7734
13	(amoxicillin$ or ampicillin$ or azithromycin$ or benzylpenicillin$ or benzyl penicillin$ or beta lactam$ or cefuroxime$ or cephalosporin$ or cephalothin$ or cefazolin$ or cefixime$ or cefotaxime$ or cefoxitin$ or ceftazidime$ or ciprofloxacin$ or clarithromycin$ or clavulanic acid$ or clindamycin$ or cloxacillin$ or dicloxacillin$ or doxycycline$ or erythromycin$ or fenoxymethylpenicillin$ or fluoroquinolone$ or levofloxacin$ or lincomycin$ or macrolide$ or mecillinam$ or metronidazole$ or moxifloxacin$ or metronidazole$ or nafcillin$ or ofloxacin$ or penicillin$ or piperacillin$ or pivampicillin$ or pivmecillinam$ or sulfamethoxazole$ or tazobactam$ or tetracycline$ or trimethoprim$).tw.	144100

14	or/1-13	465095
15	exp Administration, Oral/	92366
16	(oral$ or per os or PO).tw.	347901
17	exp Infusions, Parenteral/	69921
18	exp Injections/	206749
19	(drug administration$ or infusion$ or inject$ or (intra adj muscular) or intramuscular$ or IM or (intra adj venous$) or intravenous$ or IV or switch$ treatment$ or parenteral$).tw.	918718
20	or/15-19	1321924
21	14 and 20	80854
22	**limit 21 to "reviews (specificity)"**	**767**
23	randomized controlled trial.pt.	256924
24	controlled clinical trial.pt.	78470
25	randomized.ab.	167112
26	placebo.ab.	106688
27	drug therapy.fs.	1259778
28	randomly.ab.	121429
29	trial.ab.	174557
30	groups.ab.	849327
31	or/23-30	2277382
32	humans.sh.	10405832
33	31 and 32	1861759
34	21 and 33	35581
35	limit 34 to yr="2006 - 2008"	3766

Database: Ovid MEDLINE 1950 to August Week 3 2008
Dato: 21.08.08
Lungebet.: 492
Urinveisinf.: 243
Tidsavgrens.: 2000-2008
Søkefilter: Randomiserte kontrollerte studier (RCT)
Søk: Ingrid Harboe, bibliotekar

For detaljert søkestrategi i Ovid EMBASE, Cochrane Library og CRD, kontakt forskningsbibliotekar Ingrid Harboe.

Lungebetennelse

1	exp Pneumonia/	59969
2	(pneumoni$ or pulmona$).tw.	374554
3	or/1-2	395038
4	Anti-Bacterial Agents/	179095
5	Anti-Infective Agents/	28334
6	(antibiotic$ or penicillin$ or (anti$ adj2 agent$)).tw.	281836
7	Beta-Lactams/ or Amdinocillin Pivoxil/ or Cloxacillin/ or Dicloxacillin/ or Nafcillin/ or Penicillin G/ or Penicillin V/	14661
8	Penicillins/ or Amoxicillin/ or Pivampicillin/ or Pivmecillinam/ or Clavulanic Acid/ or exp Ampicillin/ or Amdinocillin/ or Piperacillin/ or Tazobactam/	49119
9	Cephalosporins/ or Cephalexin/ or Cefuroxime/ or Cephalothin/ or Cefazolin/ or Cefoxitin/ or Cefotaxime/ or Ceftazidime/ or Ceftriaxone/ or Cefixime/	28932
10	Fluoroquinolones/ or Ciprofloxacin/ or Ofloxacin/ or Moxifloxacin/	17349
11	Macrolides/ or Erythromycin/ or Clarithromycin/ or Azithromycin/	23213
12	Lincomycin/ or Clindamycin/	5895
13	Tetracyclines/ or Doxycycline/	8637
14	Metronidazole/	9424
15	exp Sulfamethoxazole/	7961
16	(amoxicillin$ or ampicillin$ or azithromycin$ or benzylpenicillin$ or benzyl penicillin$ or beta lactam$ or cefuroxime$ or cephalosporin$ or cephalothin$ or cefazolin$ or cefixime$ or cefotaxime$ or cefoxitin$ or ceftazidime$ or ciprofloxacin$ or clarithromycin$ or clavulanic acid$ or clindamycin$ or cloxacillin$ or dicloxacillin$ or doxycycline$ or erythromycin$ or fenoxymethylpenicillin$ or fluoroquinolone$ or levofloxacin$ or lincomycin$ or macrolide$ or mecillinam$ or metronidazole$ or moxifloxacin$ or metronidazole$ or nafcillin$ or ofloxacin$ or penicillin$ or piperacillin$ or	147283

	pivampicillin$ or pivmecillinam$ or sulfamethoxazole$ or tazobactam$ or tetracycline$ or trimethoprim$).tw.	
17	or/4-16	476654
18	3 and 17	36895
19	exp Administration, Oral/	94304
20	(oral$ or per os or PO).tw.	355637
21	19 or 20	387620
22	exp Infusions, Parenteral/	71011
23	exp Injections/	210236
24	(infusion$ or inject$ or (intra adj muscular) or intramuscular$ or IM or (intra adj venous$) or intra-venous$ or IV or parenteral$).tw.	916968
25	or/22-24	1021295
26	21 and 25	77167
27	(sequential$ or step$ down$ or switch$ or discontinue$).tw.	157854
28	21 and 27	8338
29	25 and 27	19194
30	26 or 28 or 29	99421
31	18 and 30	1461
32	limit 31 to yr="2000 - 2008"	663
33	randomized controlled trial.pt.	263783
34	controlled clinical trial.pt.	79925
35	randomized.ab.	172321
36	placebo.ab.	109238
37	drug therapy.fs.	1294556
38	randomly.ab.	125032
39	trial.ab.	179764
40	groups.ab.	869402
41	or/33-40	2336977
42	humans.sh.	10638174
43	41 and 42	1913620
44	32 and 43	492

Urinveisinfeksjon

1	exp Urinary Tract Infections/	34577
2	exp Pyelonephritis/	13134
3	exp Cystitis/	6652
4	Urethritis/	4026
5	((urin$ or kidney$ or renal) adj (infect$ or inflam$)).tw.	5010
6	(uri$ or pyelonephritis$ or bacteriuria$ or pyuria$ or UTI).tw.	321408
7	or/1-6	343618
8	Anti-Bacterial Agents/	179095
9	Anti-Infective Agents/	28334
10	(antibiotic$ or penicillin$ or (anti$ adj2 agent$)).tw.	281836
11	Beta-Lactams/ or Amdinocillin Pivoxil/ or Cloxacillin/ or Dicloxacillin/ or Nafcillin/ or Penicillin G/ or Penicillin V/	14661
12	Penicillins/ or Amoxicillin/ or Pivampicillin/ or Pivmecillinam/ or Clavulanic Acid/ or exp Ampicillin/ or Amdinocillin/ or Piperacillin/ or Tazobactam/	49119
13	Cephalosporins/ or Cephalexin/ or Cefuroxime/ or Cephalothin/ or Cefazolin/ or Cefoxitin/ or Cefotaxime/ or Ceftazidime/ or Ceftriaxone/ or Cefixime/	28932
14	Fluoroquinolones/ or Ciprofloxacin/ or Ofloxacin/ or Moxifloxacin/	17349
15	Macrolides/ or Erythromycin/ or Clarithromycin/ or Azithromycin/	23213
16	Lincomycin/ or Clindamycin/	5895
17	Tetracyclines/ or Doxycycline/	8637
18	Metronidazole/	9424
19	exp Sulfamethoxazole/	7961
20	(amoxicillin$ or ampicillin$ or azithromycin$ or benzylpenicillin$ or benzyl penicillin$ or beta lactam$ or cefuroxime$ or cephalosporin$ or cephalothin$ or cefazolin$ or cefixime$ or cefotaxime$ or cefoxitin$ or ceftazidime$ or ciprofloxacin$ or clarithromycin$ or clavulanic acid$ or clindamycin$ or cloxacillin$ or dicloxacillin$ or doxycycline$ or erythromycin$ or fenoxymethylpenicillin$ or fluoroquinolone$ or levofloxacin$ or lincomycin$ or macrolide$ or mecillinam$ or metronidazole$ or moxifloxacin$ or metronidazole$ or nafcillin$ or ofloxacin$ or penicillin$ or piperacillin$ or pivampicillin$ or pivmecillinam$ or sulfamethoxazole$ or tazobactam$ or tetracycline$ or trimethoprim$).tw.	147283
21	or/8-20	476654

22	7 and 21	27149
23	exp Administration, Oral/	94304
24	(oral$ or per os or PO).tw.	355637
25	23 or 24	387620
26	exp Infusions, Parenteral/	71011
27	exp Injections/	210236
28	(infusion$ or inject$ or (intra adj muscular) or intramuscular$ or IM or (intra adj venous$) or intra-venous$ or IV or parenteral$).tw.	916968
29	or/26-28	1021295
30	25 and 29	77167
31	(sequential$ or step$ down$ or switch$ or discontinue$).tw.	157854
32	25 and 31	8338
33	29 and 31	19194
34	30 or 32 or 33	99421
35	22 and 34	1447
36	limit 35 to yr="2000 - 2008"	381
37	randomized controlled trial.pt.	263783
38	controlled clinical trial.pt.	79925
39	randomized.ab.	172321
40	placebo.ab.	109238
41	drug therapy.fs.	1294556
42	randomly.ab.	125032
43	trial.ab.	179764
44	groups.ab.	869402
45	or/37-44	2336977
46	humans.sh.	10638174
47	45 and 46	1913620
48	36 and 47	243

Vedlegg 2 Sjekklister

SKJEMA FOR RELEVANSVURDERING AV SYSTEMATISKE OVERSIKTER

Ref ID:

Førsteforfatter:

Publiseringsår:

Vurdert av: Dato:

Er det en systematisk oversikt (SR)?	**Ja**	**Uklart**	**Nei**
Ble det foretatt et litteratursøk?			
Var det klare inklusjonskriterier av primærstudiene? (Er det klart beskrevet hvilke kriterier som ble brukt til å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes eller ikke?			

Dersom du svarer "Nei" til spørsmålene over så er det ikke en systematisk oversikt. Oversikten ekskluderes og vurderes ikke videre.

Relevant populasjon?	**Ja**	**Uklart**	**Nei**
Pasienter med nedre luftveisinfeksjoner			
Pasienter med urinveisinfeksjoner			
Pasienter med hud og bløtdelsinfeksjoner			
Pasienter med intraabdominale infeksjoner			
Annen diagnose, spesifiser:			
Relevant intervensjon?			

Behandling med peroral antibiotika			
Relevant kontrollgruppe?			
Behandling med intravenøs antibiotika			
Relevante endepunkt?			
Mortalitet (total dødelighet)			
Liggetid			
Reinnleggelser			
Kostnader			
Uheldige hendelser			
Annet, spesifiser:			
Studiedesign inkludert i SR'en			
Randomisert kontrollert studie			
Kontrollert studie			
Annet, spesifiser:			
Språk:			
Konklusjon:			
Artikkelen inkluderes til kvalitetsvurdering			
Artikkelen kan benyttes som bakgrunnsartikkel			
Kommentarer:			

SKJEMA FOR RELEVANSVURDERING AV RANDOMISERTE KONTROLLERTE STUDIER

Ref ID:

Førsteforfatter:

Publiseringsår:

Vurdert av: Dato:

Relevant studiedesign?	**Ja**	**Uklart**	**Nei**
RCT			
Annet, spesifiser:			
Relevant populasjon?			
Pasienter med nedre luftveisinfeksjoner			
Pasienter med urinveisinfeksjoner			
Annen diagnose, spesifiser:			
Relevant intervensjon?			
Behandling med peroral antibiotika			
Relevant kontrollgruppe?			
Behandling med intravenøs antibiotika			
Relevante endepunkt?			
Mortalitet (total dødelighet)			
Liggetid			
Reinnleggelser			
Kostnader			
Uheldige hendelser			
Annet, spesifiser:			
Språk:			
Konklusjon:			
Artikkelen inkluderes til kvalitetsvurdering			
Artikkelen kan benyttes som bakgrunnsartikkel			
Kommentarer:			

SKJEMA FOR KVALITETSVURDERING AV SYSTEMATISKE OVERSIKTER

Ref ID:

Førsteforfatter:

Publiseringsår:

Vurdert av: Dato:

	Ja	Uklart	Nei
1. Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne primærstudiene?			
2. Var litteratursøket så omfattende at det er sannsynlig at alle studier er funnet (inkludert flere språk, flere aktuelle databaser, gjennomsøkte referanselister, forfattere/eksperter kontaktet)?			
3. Beskriver forfatterne hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes (studiedesign, deltakere, tiltak, ev. endepunkter)?			
4. Ble det sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjon av studier (eksplisitte seleksjonskriterier brukt, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)?			
5. Er det klart beskrevet et sett av kriterier for å vurdere intern validitet av de inkluderte studiene?			
6. Ble disse kriteriene brukt og var de relevante?			
7. Er metodene som ble brukt da resultatene ble sammenfattet klart beskrevet?			
8. Ble resultatene fra studiene sammenfattet forsvarlig i forhold til problemstillingen?			

9. Støttes forfatternes konklusjoner av data som er inkludert i oversikten?			

10. Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?

☐ Høy kvalitet
☐ Middels kvalitet
☐ Lav kvalitet

Vedlegg 3 Table of included systematic reviews

Kabra 2006 Antibiotics for community acquired pneumonia in children	
Date of litterature search: Cochrane Library, issue 4 2005, MEDLINE OVID January 2006, EMBASE 2005.	
Quality of the systematic review according to checklist: High Study designs included: Randomized controlled trials (RCTs)	
Patients	Children under 18 years of age with community acquired pneumonia (as defined by WHO or radiologically confirmed) treated in a hospital or on an ambulatory basis. Studies describing post-hospitalization in immunocompromised patients were not included.
Intervention and comparisions	Any intervention with antibiotics (administered by intravenous route, intramuscular route or orally) compared with another antibiotic
Outcomes measured	Clinical cure (not defined by the authors) Treatment failure rate (not defined by the authors) Relapse rate Hospitalization rate (in outpatient studies only) Length of stay in hospital Complications including mortality

Marras 2004 Efficacy of exclusively oral antibiotic therapy in patients hositalized with nonsevere community acquired pneumonia: A retrospective study and meta-analysis	
Date of litterature search: March and May 2003	
Quality of the systematic review according to checklist: High Study designs included: Not pre-specified, but the included studies were all open randomized trials.	
Patients	Adult inpatients with community acquired pneumonia. Most studies excluded patients with severe illness.
Intervention	Oral antibiotic therapies
Comparisons	Parenteral antibiotic therapies.

Outcomes measured	Clinical improvement or success (not defined by the author) Mortality Length of stay

Pohl 2007 Modes of administration of antibiotics for symptomatic severe urinary tract infections
Date of litterature search: July 2007
Quality of the systematic review according to checklist: High Study designs included: Randomized controlled trials (RCTs).

Patients	Patients with severe symptomatic urinary tract infection (UTI) defined as the clinical syndrome of fever, bacteruria, pyuria – and beyond infacy – symptoms of UTI (flank pain, dysuria). Patients with severe symptomativ UTI, supposedly pyelonephritis. Studies that included only patients with mild UTI (cystitis) were excluded. Studies that included only patients with complicated UTI, defined as UTI in patients with pre-existing complicating kidney disease such as obstruction, neurogenic bladder, chronic catheterisation, were excluded.
Intervention and comparisons	Oral versus parenteral antibiotic therapy for the total duration of the therapy. Oral versus switch therapy, defined as initial parenteral treatment with subsequent oral antibiotic treatment. Switch therapy versus parenteral therapy total duration of the therapy Single shot parenteral therapy (initial intramuscular (IM) dose) followed by oral therapy versus oral therapy. Single shot parenteral therapy (initial intramuscular (IM) dose) followed by oral therapy versus switch therapy. Studies comparing IM versus IV therapy were excluded.
Outcomes measured	Cure rate (defined as no clinical signs, bacteriological cure rate defined as eradication of bacteria, combined clinical and bacteriological cure rate defines as no clinical signs and eradicationof bacteria): a) under therapy, b) at end of therapy, and c) after an interval. Reinfection rate (defined as new pathogen in urine culture): a) at end of therapy, and b) after an interval. Relapse rate (defined as new pathogen in urine culture): a) at end of therapy, and b) after an interval. Number of patients with fever after 48 hours. Number of patients with kidney scarring (DMSA scan) after six months. Adverse events. Time to cessation of fever. Time of clinical symptoms.

Soares-Weiser 2001 Antibiotics for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics

Date of litterature search: March 2000	
Quality of the systematic review according to checklist: High Study designs included: Randomized controlled trials (RCTs)	
Patients	Adults with spontaneous bacterial peritonitis in the absence of another local source of infection.
Intervention and comparisons	Comparisons of the following types of antibiotics or any of the following antibiotics versus placebo or no intervention, regardless of dose, route of administration or treatment schedule: Aminoglycoside (e.g. gentamicin, tobramycin) Amoxycillin Amoxicyllin + clavulanic acid Aztreonam Beta-lactam (e.g. ampicillin, cephalotin) Cephalosporins (e.g. cefotaxime, cefonicid, ceftazidime, ceftizoxime, ceftriaxone) Quinolones (e.g. ciprofloxacin, norfloxacibn, ofloxacin, pefloxacin) Trimethoprim + sulphamethoxazole
Outcomes measured	Mortality at end of treatment Resolutions of symptoms (defined as the disappearance of symptoms associated with normalisation of the ascitic culture and polymorphonuclear count) at the end of treatment. Isolations of resistant strains during the antibiotic treatment Development of superfection Adverse events The follow-up period was unknown or up to two days after antibiotic withdrawal

Karamanis 2008 Fluoroquinolones versus β-lactam based regimens for the treatment of osteomyelitis	
Date of litterature search: Unclear	
Quality of the systematic review according to checklist: High Study designs included: Randomized controlled trials (RCTs)	
Patients	Patients with osteomyelitis (diagnosis was confirmed by bone biopsy or alternatively was established by appropriate findings in at least 2 of the following diagnostic methods: a) clinical examination, b) conventional radiography, c) bone scanning, and d) computer tomography or magnetic resonance imaging.
Intervention	Fluoroquinolones (ofloxacin 400 mg p.o. q12h, ciprofloxacin 750 mg p.o. q12h)
Comparisons	Beta-lactam based regimens (cefazoline 1 g i.v. or ceftazidime 2 g i.v. q12 (q8 for *pseudomonas aeruginosa* infections) broad spectrum cephalasporin i.v. (usually ceftazadime) or nafcillin-amioglycoside combination (usually amikacin).

Outcomes measured	Treatmen success of each regimen (cure defined as resolution of all signs and symptoms of active infection at the end of follow up period). Bacteriological success Superinfections Relapses Adverse events

Vidal 2004 Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients
Date of litterature search: September 2007
Quality of the systematic review according to checklist: High Study designs included: Randomized controlled trials (RCTs) .

Patients	Patients with cancer and chemotherapy-induced neutropenia or patients with cancer who underwent bone marrow transplantation who presented with fever.
Intervention	Any oral antibiotics administered as single drug or as a combination of orally administered antibiotics.
Comparisons	Any antibiotica administered intravenously, either as monotherapy or combination therapy. Studies in which patients were allocated to these regimens initially, before administration of any other antibiotics for the specific febrile episode (initial oral), were analysed separately from studies in which intravenous antibiotics had been first given to all patients (i.e. sequential IV – oral therapy).
Outcomes measured	All cause mortality at 30 days follow-up. Mortality caused by the infectious episode at end of follow-up (restricted to 30 days). Treatment failure (restricted to 30 days) (defined as a composite endpoint comprising one or more of the following: death; persistence, recurrence or worsening of clinical signs or symptoms of presenting infection; any addition to or modification of the assigned intervention. Treatment failure not due to modification of primary intervention Lost to follow up before end of study (dropouts) Adverse effects

Vedlegg 4 Table of included Randomized Controlled Trials

PNEUMONIA

Atkinson 2007 (29) Comparison of oral amoxicillin and intravenous benzyl penicillin for community acquired pneumonia in children (PIVOT trial): a multicentre pragmatic randomised controlled equivalence trial	
Methods	See risk of bias table
Patients	Children (n=246) admitted to hospital with pneumonia. Recruited from eight centres in England.
Intervention	Oral amoxicillin (n=126): 6 months to 12 years, 8 mg/kg three times a day; 12-16 years, 500 mg three times a day for 7 days.
Comparisons	Benzyl penicillin IV (n=120): 6 months to 16 years, 25 mg/kg four times a day. Children in the IV group were changed to oral amoxicillin on discarge or sooner if the clinical team considered their improvement warranted this.
Outcomes measured	Time from randomization until temperature was <38°C for 24 continous hours and oxygen requirment had ceased. Time in hospital Complications (empyema, readmission, further courses of antibiotics) Duration of oxygen requirment Time to resolution of illness
Notes	20 % equivalence, skriv inn definisjon for deres utregning

"Risk of Bias" table for Atkinson 2007

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	"A block randomisation sequence stratified by centre was produced using random number generator".
Allocation concealment?	Yes	"The sequence was accessed via internet". Highly likely, but not guaranteed.
Blinding?	No	This is a non-blinded equivalence trial.
Incomplete outcome data adressed?	No	246 children were randomized. 203 children were included in the per protocol analysis. Different losses to follow up between the groups (26/126, 17/120). Patients were excluded if they deviated from the protocol.
Free of selective reporting?	No	Definition of primary outcome changed.

Free of other bias?	Yes	Probably
Conclusion	High risk of bias	

Carratalà 2005 (30) Outpatient care compared with hospitalization for community-acquired pneumonia	
Methods	See risk of bias table
Patients	Immunocompetent patients > 18 years of age with CAP (n=224). Patients in risk class II or III (Pneumonia Severity Index (PSI) scores ≤ 90 points) without any of the predefined exclusion criteria were included. Patients were recruited from 2 tertiary care hospitals in Spain.
Intervention	Outpatients were given oral levofloxacin, 500 mg/d (n=110) for approximately 10 days.
Comparisons	Hospitalized patients received sequential intravenous and oral levofloxacin, 500 mg/d (n=114).
Outcomes measured	The follow up time was 30 days Percentage of patients with an overall successful outcome (defined as cure of pneumonia, absence of adverse drug reactions, ansence of medical complications during treatment, no need for additional visits, no changes in initial treatment with levofloxacin, absemce of subsequent hospital admission in the 30 days after randomization, and ansence of death from any cause in the 30 days after randomization) Patients' health-related quality of life Satisfaction with the care received for pneumonia
Notes	

"Risk of Bias" table for Carratalà 2005

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	A computer generated random code with block size of 10 was used.
Allocation concealment?	Yes	The infectious disease consultant opened sealed, sequentially numbered opaque envelopes to assign patients.
Blinding?	No	Outcomes were assessed by investigators who were aware of patient treatment assignments.
Incomplete outcome data adressed?	Unclear	21 patients were excluded after enrollment. ITT analysis performed, but it is unclear how the 21 patients were assessed. We do not know if they were assigned to unsuccessful outcome or not.
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?	Yes	The study applied strickt inclusion criteria. 998 consecutive patients were assessed for eligibility and 571 were excluded due to risk classes I, IV or V. Of 427 patients in risk classes I and III, 158 met the exclusion criteria and 45 declined to participate. Included patients had good oxygenation, no unstable comorbid conditions,

	complicated pleural effusions or severe social problems.
Conclusion	High risk of bias

Dzyublyk 2003 (31) Pharmacoeconomic aspects of antibacterial therapy with azithromycin of community-aquired pneumonia in servicemenn	
Methods	See risk of bias table
Patients	Male patients (servicemen), 18-21 years (n=55). The presence of uncomplicated pneumonia defined by signs and symptoms and the presence of a new infiltrate on chest X-ray. Severe pneumonia were excluded. Patients were hospitalized in a Military Hospital in Ukraine.
Intervention	Azithromycin 500 mg orally once daily for 3 days (n=26)
Comparisons	Benzylpenicillin 500,000 IU intramuscularly six times daily until clinical improvement occurred (n=29).
Outcomes measured	The outcomes was evaluated 15 days after initiation of treatment. Clinical success (clinical cure or clinical improvement). Clinical cure (complete disappearance of signs and symptoms of infection) Clinical improvement (partial disappearance of signs and symptoms of infection but without need for additional antibiotic treatment). Safety Cost
Notes	Selected population.

"Risk of Bias" table for Dzyublyk 2003

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Unclear	No imformation about randomization method used.
Allocation concealment?	Unclear	No information
Blinding?	No	The study was open
Incomplete outcome data adressed?	Yes	No drop out reported. All patients included in adverse events reporting.
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?	Yes	
Conclusion	High risk of bias	

Erard 2004 (33) Full-course oral levofloxacin for treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia.

Methods	See risk of bias table. The cost data are presented in Wasserfallen 2004.
Patients	Patients ≥ 18 years admitted for treatment of CAP (n=129). The study was performed in two Swiss medical centres. N=114 patients included in the cost analysis. Exclusion criteria included admission to an intensive care unit, high likelihood to be discharged from hospital within 24 h of admission, previous hospitalisation or stay in nursing home within 10 days and 4 weeks respectively, and inability to take oral medication.
Intervention	Oral levofloxacin (55 mg q12 h) (n=79). Recommended duration of antibiotic therapy was 7 – 10 days.
Comparisons	Intravenous-to-oral sequnetial therapy regimen consisting of IV ceftriaxone (2 g q24 h) with or without concominant IV or oral clarithromycin (500 mg q12 h) followed by an oral therapy choosen by the physician-in-charge (n=37).). Recommended duration of antibiotic therapy was 7 – 10 days.
Outcomes measured	Resolution of CAP, evaluated on day 30 Clinical response (evaluated as a success if clinical signs and symptoms of infection and laboratory test abnormalities resolved and the infecting microorganism was eradicated. Overall 30-day mortality Infection related 30-day mortality Length of hospital stay Adverse events Relapse on day 30
Notes	The clinical data are presented in Erard 2004.

"Risk of Bias" table for Erard 2004

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Unclear	Unclear how randomizatoin was performed. Patients were randomized in a 2:1 ratio (oral:IV).
Allocation concealment?	Unclear	No information
Blinding?	No	Open-labelled study
Incomplete outcome data adressed?	No	129 patients were randomized and 116 included in the per protocol analysis. We do not know from which group the 13 excluded patients came from or why they were excluded.
Free of selective reporting?	No	
Free of other bias?	Yes	Probalby
Conclusion	High risk of bias	

Flamaing 2008 (34)
Sequential therapy with cefuroxime and cefuroxime-axetil for community-aquired lower respiratory tract infection in the oldest old.

Methods	See risk of bias table
Patients	Patients 70 years or older with community-aquired lower respiratory tract infection (LRTI)) (n=142). 58.4 % of the patients had CAP and 41.6 % of the patients had non-pneumonia LRTI. Patients were admitted to the geriatric ward of the University hospital of Leuven, Belgium.
Intervention	Intravenous cefuroxime (750 mg t.i.d) for 3 days followed by cefuroxime-axetil PO 500 mg bid for 7 days, if clinical or laboratory response occurred. (n=71)
Comparisons	Intravenous cefuroxime (750 mg t.i.d) for 10 days (n=71).
Outcomes measured	Clinical response at end of treatment, defined as cure (resolution of symptoms and signs of lower respiratory tract infection) Mortality Length of stay Follow-up was 10 days
Notes	

t.i.d three times a day

"Risk of Bias" table for Flamaing 2008

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Unclear	Patients were consecutively (1:1) randomized on hospital admission to one of the two treatment groups.
Allocation concealment?	Unclear	No information about allocation concealment.
Blinding?	No	Open-labelled study
Incomplete outcome data adressed?	Yes	No drop out reported.
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?	Yes	Probably
Conclusion	High risk of bias	

Hazir 2008 (28) Ambulatory short-course high-dose oral amoxicillin for treatment of severe pneumonia in children: a randomised equivalency trial.	
Methods	See risk of bias table
Patients	Children 3-59 months with WHO-defined severe pneumonia (n=2100). The children were recruited from seven study sites in five cities of Pakistan.
Intervention	Oral amoxicillin syrup (80-90 mg/kg per day in two doses). The children were treated at home (ambulatory group) (n=1048).
Comparisons	Intravenous ampicillin (100 mg/kg per day in four doses) for 48 h, followed by 3 days of oral amoxicillin 80-90 mg/kg per day. The children were treated as inpatients (hospitalised group) (n=1052).

Outcomes measured	Treatment failure up to or on day 6 (clinical deterioration, inability to take oral medication due to persistent vomiting, development of a comorbid condition requiring an antibiotic, persistence of fever > 38°C with lower chest indrawing (LCI) from day 3 to 6, either fever or LCI alone at day 6, hospitalisation related to pneumonia, serious adverse event, left against medical advice or lost to follow-up, voluntary withdrawal of consent, death). Treatment failure between day 6 and day 14; relapse (clinical deterioration, development of a comorbid condition requiring an antibiotic, development of ILCI or fast breathing non-responsive to three trials of nebulisation in children with wheeze. Hospitalisation Total mortality
Notes	This was an equivalency trial

"Risk of Bias" table for Hazir 2008

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	The randomisation scheme was generated by a computer program in uneven blocks of four, six and eight at the Acute Respiratory Infection Research Cell (Islamabad, Pakistan) by an individual not involved in study implementation.
Allocation concealment?	Yes	Randomisation codes were sealed in opaque envelopes in accordance with allocation sequence and stratified by site. After being deemed eligible for enrolment, participants were assigned the next envelope in the sequence to determine treatment assignment. The randomisation code was broken at the time of data analysis.
Blinding?	No	Open-label study
Incomplete outcome data adressed?	Yes	19 patients were lost to follow-up. Both per protocol and ITT analysis were reported.
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?	No	The authors suspect that a few study physicians preferentially enrolled children with a history of vomitting and diarrhoea to the hospitalised group for precautionary reasons.
Conclusion	High risk of bias	

Oosterheert 2006 (32) Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomised trial.	
Methods	See risk of bias table
Patients	Adult patients (≥ 18 years) with severe community acquired pneumonia admitted to general hospital. 80 % of the patients were in pneumonia severety class IV or V. (n=302). Patients were recruited from five teaching hospitals and two university medical centres in the Netherlands
Intervention	Patients were switched from intravenous to oral antibiotics on the third day in

	hospital to complete a total of 10 days of antibiotic treatment. (n=150)
Comparisons	Patients received a standard regimen of seven days of intravenous treatment. (n=152)
Outcomes measured	Clinical cure (discharged in good health without signs and symptoms of pneumonia and no treatment failure during follow-up) Treatment failure (death, still in hospital at day 28 of the study, or clinical detoriation) Length of hospital stay Mortality Adverse event Follow-up was 28 days
Notes	Most patients received empirical monotherapy with amoxicillin or amoxicillin plus clavulanic acid (n=174; 58 %) or a cephalosporin (n=59; 20 %), which is in line with Dutch prescribing policies. 108/150 (72) % in the intervention group were switched to oral treatment on day 3.

"Risk of Bias" table for Oosterheert 2006

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	An independent central randomization centre used computer generated tables to allocate treatment.
Allocation concealment?	Unclear	No information
Blinding?	No	Open label trial
Incomplete outcome data adressed?	No	37 (12 %) patients were excluded from what the author's call an intention to treat analysis. They were excluded before day 3 of the study. The 37 patients excluded before day 3 included 7 deaths!!
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?	Yes	
Conclusion	High risk of bias	

Siegel 1996 (27) A prospective randomized study of inpatient IV antibiotics for community-acquired pneumonia	
Methods	See risk of bias table
Patients	Patients with CAP that should not be treated in an outpatient setting. The study was performed at the two veteran affairs medical center in the US. Only adult patient were included. (n=72 men and 1 woman. 73 patients with 75 episodes of CAP).
Intervention	I: 2 days of IV therapy and 8 days of oral therapy (n=27), II: 5 days of IV therapy and 5 days of oral therapy (n=28)
Comparisons	III: 10 days of IV therapy (n=20)
Outcomes measured	The outcomes was evaluated on day 10 to 14 and 26 to 28.

	Therapeutic success (CAP was successfully treated within the constraints of the study protocol, including resolution of fever and leukocytosis be day 28. Therapeutic failure (CAP was not successfully treated within the constraints of the study protocol. This included persistent fever or leukocytosis, institution of additional antibiotic therapy within the study period, or readmission to the hospital for the same infection). Length of stay Cost
Notes	The antibiotics were IV Cefuroxime (750 mg every 8 h) and oral cefuroxime axetil (500 mg every 12 h)

"Risk of Bias" table for Siegel 1996

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Unclear	A parallel-group, open label, randomized study was performed
Allocation concealment?	Unclear	A parallel-group, open label, randomized study was performed
Blinding?	No	Open label study
Incomplete outcome data adressed?	No	18 patients did not complete the study and are not included in the analysis.
Free of selective reporting?	Yes	Although composite endpoints.
Free of other bias?	Yes	
Conclusion	High risk of bias	

Omidvari 1998 (26) A prospective randomized study of inpatient IV antibiotics for community-acquired pneumonia	
Methods	See risk of bias table
Patients	Patients >18 years of age who met the criteria for hospitalization for the treatment of clinically suspected CAP (n=135). USA.
Intervention	IV cefamandole nafate (1 g every 6 h) for a minimum of 48 h then oral cefaclor (500 mg every 8 h) for at least 5 more days. (n=58 som fullførte).
Comparisons	IV cefamandole nafate (1 g every 6 h) for a minimum of 48 h, then continued the treatment for at least 5 more days. (n=37 som fullførte).
Outcomes measured	Clinical response (resolution of fever < 38°C for a period of at least 48 h, improvement in the patient's respiratory signs and symptoms, and stability or improvement of the chest radiographic findings. Mortality Length of stay Cost Adverse effects
Notes	The patients were randomized after the initial 48 h with IV antibiotics.

“Risk of Bias” table for Omidvari 1998

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	Eligible patients were assigned by computer-generated sequence of random numbers to receive one of two treatment regimens.
Allocation concealment?	Unclear	No information
Blinding?	Uncelar	No information
Incomplete outcome data adressed?	No	135 patients were initially enrolled but 40 dropped out of the study primarily because of protocol violations (medication errors and concominant use of other antibiotics). The majority of losses from the intervention group.
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?	Yes	
Conclusion	High risk of bias	

Conica 2006 (37) Early discharge of hospitalised patients with community-acquired urosepsis when treated with levofloxacin in sequential therapy.	
Methods	See risk of bias table
Patients	Patients over 18 years with uncomplicated or complicated UTIs associated to confirmed or suspected sepsis, diagnosed according to ACCP/SCCM Consencus Conference criteria (ref?) without any of the predefined exclusion criteria. N=47.
Intervention	IV levofloxacin 500 mg twice a day . IV to oral sequential therapy could be considered after at least 3 days of IV treatment in case of: resolution of at least one of the clinical symptoms, body temperature ≤37°C in two consecutive surveys, clinically stable patient with normal central nervous system and no gastrointestinal disorders. Amikacin 7.5 mg/kg twice a day for a maximum of 14 days. Amikacin could be suspended between day 3-7 due to clinical improvement and no presense of *Psudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter spp*. N=23.
Comparisons	IV piperacillin/tazobactam 4 g/0.5 g three times a day in combination with amikacin 7.5 mg/kg twice a day for a maximum of 14 days. N=24.
Outcomes measured	Clinical success (defined as resolution or improvement of fever and signs and symptoms of complicated UTIs and associated sepsis) at visit 4 (1-5 days after end of treatment) Bacteriological eradication Time to clinical stability Duration of antibiotic treatment Length of hospitalization Adverse events Death Litt om økonomi i diskusjonen
Notes	

"Risk of Bias" table for Concia 2006

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Unclear	Claimes to be a randomized trial, but includes no information about the randomization precedure.
Allocation concealment?	Unclear	No information
Blinding?	No	Open label study
Incomplete outcome data adressed?	Yes	ITT analysis are performed
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?	Yes	
Conclusion	High risk of bias	

Montini 2007 (35) Antibiotic treatment for pyelonehritis in children: multicentre randomized controlled non-inferiority trial	
Methods	See risk of bias table
Patients	Children aged from 1 month to <7 years who had a clinical diagnosis of acute pyelonephritis at presentation according to urinalysis and fulfilling the study criteria. The children were admitted to hospital.
Intervention	Oral co-amoxiclav 50 mg/kg/day in three doses for 10 days. N=244.
Comparisons	Parenteral treatment with ceftriaxone 50 mg/kg/day in a single dose for three days, followed by oral co-amoxiclav 50 mg/kg/day in three doses for seven days. N=258.
Outcomes measured	Rate of renal scarring after 12 months Efficacy of antibiotics in short term: time to defeverscence (axillary temperature <37 °C), reduction in inflammatory indices, and percentage with sterile urine 72 hours after the start of treatment. Safety (rate of discontinuation of treatment and the incidence of side effects)
Notes	

"Risk of Bias" table for Montini 2007

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	The study was a randomised controlled, multicentre, open labelled, parallel group, non-inferiority trial. The coordinating centre computer generated the randomisation scheme. Randomisation was stratified for sex and age.
Allocation concealment?	Yes	Each participating centre received four series (one for each stratum) of 10 allocation codes (five for oral co-amoxiclav and five for parenteral ceftriaxone) in sealed and sequentially numbered opaque envelopes. The sequence was concealed until interventions were assigned.
Blinding?	No	Open labelled study
Incomplete outcome data adressed?	No	Data on primary outcome (scar on renal scan at 12 months) is only reported for the children who completed the trial.
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?	Yes	
Conclusion	High risk of bias	

Neuhaus 2008 (39)	
Methods	See risk of bias table

Patients	Patients aged 6 months to 16 years with acute community-acquired pyelonephritis and fulfilling the study criteria treated at the University Children's Hospitals of Zurich, Geneva and Basel (Switzerland). N=365. Only patients with acute pyelonephritis and lesions on acute-phase scintigraphy, as assessed by treating physicians, underwent a follow-up scintigraphy. N=152
Intervention	Oral ceftibuten (9 mg/kg) twice on the first day and once daily thereafter for 14 days. N=175, N=80 with follow-up scintigraphy.
Comparisons	IV ceftriaxone (50 mg/kg) once daily for 3 days followed by oral ceftibuten (9 mg/kg) for 11 days. N=190, N=72 with follow-up scintigraphy.
Outcomes measured	The development of renal scarring after at least 6 months, documented by follow-up DMSA scintigraphy. The effect of vesico-ureteric reflux (VUR) on the development of renal scarring.
Notes	

"Risk of Bias" table for Neuhaus 2008

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	Each centre was provided, as many times as necessary, with blocks of 24 sealed envelopes containing an equal number of assignements for the two antibiotic regimens. A statitician provided the computer-generated code. Persons were locally randomised at the time of admission.
Allocation concealment?	Yes	An independent clerk sealed and bundles the opaque envelopes, so that the person enrolling the patient into the study would not have known the patient's assignment
Blinding? (Patient reported outcomes)	No	No information
Blinding? (Assessor reported outcome)	Yes	Assessors were not aware of the treatment assigned to the patients.
Incomplete outcome data adressed?	No	Patients with lesions on acute-phase scintigraphy were n=219, but results were only reported from the 152 persons who completed the study.
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?	Yes	
Conclusion	High risk of bias	

Vedlegg 5 Table of excluded systematic reviews

Study	Reason for exclusion
Baraff 1993 (41)	Oral antibiotic therapy is not relevant for these patients in Norway (children with occult bacteremia)
Bliziotis 2005 (42)	The studies in this review do not include oral versus intravenous administration of antibiotics.
Bloomfield 2003 (43)	This systematic review has been updated (Hodson 2007).
Breen 2001 (44)	The studies in this review do not include oral versus intravenous administration of antibiotics.
Bulloch 1997 (45)	The intervention and population is not relevant (the use of antibiotics to prevent serious sequelae in children at risk of occult bacteremia).
Craft 2000 (46)	The review is about antibiotic profylaxis.
D'Amico 1998 (47)	The review is about antibiotic profylaxis.
De Bruyn 2000 (48)	Antibiotic therapy is not relevant for these patients in Norway (travellers who develop acute non-bloody diarrhoea). The studies in this review do not include oral versus intravenous administration of antibiotics.
Esposito 2003 (49)	The review is about antibiotic profylaxis.
Falagas 2006 (50)	The studies in this review do not include oral versus intravenous administration of antibiotics.
French 2004 (51)	The population is not relevant (women diagnosed with endometritis after delivery).
Geddes 1993 (52)	This is not a systematic review. Literature search and inclusion criteria were not described.
Glenny 1999 (53)	The review is about antibiotic profylaxis.
Guay 1990 (54)	This is not a systematic review. Inclusion criteria were not described and the litterature search is limited.
Hodson 2007 (55)	This is a systematic review of high quality. It overlaps with the included review by Pohl et al. 2007.
Hoeffken 2004 (56)	This is not a systematic review. Literature search and inclusion criteria were not described.
Keren 2002 (57)	The studies in this review do not include oral versus intravenous administration of antibiotics.

Loeb 2003 (58)	The population is not relevant (people colonized with MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aurus*). The studies in this review do not include oral versus intravenous administration of antibiotics.
Louie 1994 (59)	This is not a systematic review. Inclusion criteria were not described and the litterature search is limited.
Mabanta 2003 (60)	The review is about antibiotic profylaxis.
Manyemba 2002 (61)	The review is about antibiotic profylaxis.
Manyemba 2003 (62)	The review is about antibiotic profylaxis.
Mills 2005 (63)	The studies in this review do not include oral versus intravenous administration of antibiotics.
Mittman 2002 (64)	The studies in this review do not include oral versus intravenous administration of antibiotics.
Nelson 2006 (65)	The studies in this review do not include oral versus intravenous administration of antibiotics according to our inclusion criteria.
Prasad 2007 (66)	The studies in this review do not include oral versus intravenous administration of antibiotics.
Prescribe editors 2004 (67)	The population is not relevant (antibiotic therapy in hospital is not relevant for these patients in Norway (patients with acute sore troat)).
Remmington 2007 (68)	The population is not relevant (patients with cyctic fibrosis).
Rhew (7)	This is a systematic review of low quality.
Rojas 2006 (69)	This is a systematic review of high quality. It overlaps with the included review by Kabra et al. 2006 (ref).
Rothrock 1998 (70)	The intervention and population is not relevant (parenteral vs oral antibiotics int the prevention of serious bacterial infections in children with Streptococcus pneumonia f occult bacteremia).
Samuel 2002 (71)	The population is not relevant (patients with melioidosis).
Shah 2004 (72)	Oral antibiotic therapy is not relevant for these patients in Norway (infants in the neonatal period with bacterial meningitis with or without ventriculitis).
Shorr 2005 (73)	The problem addressed in the review is of limited interest in Norway due to few resistent infections (linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bactereamia).
Slain 2001 (74)	The review is about Itraconazole which is an antifungal agent.
Soares-Weiser 2002 (75)	The review is about antibiotic profylaxis.
Stengel 2001 (76)	The intervention and population is not relevant. Both the intervantion and the population of the studies included in the review are very heterogen (antibiotic therapy for bone and joint infections).
Strippoli 2004 (77)	The review is about antibiotic profylaxis.
Sudarsanam	Oral antibiotic therapy is not relevant for these patients in Norway (people with

2008 (78)	suspected meningococcal infection)
Volcheck 1998 (79)	The review is about cyclosporine which is an immunosuppressive agent.
Waddell 1994 (80)	The review is about antibiotic profylaxis.
Walker 2001 (81)	The population is not relevant (women with syphilis diagnosed during pregnancy).
Wiggins 2008 (82)	The population is not relevant (adult and paediatric patients who were receiving home-based peritoneal dialysis (CAPD orAPD) and developed peritoneal dialysis associated peritonitis.
Williams 1998 (83)	The review is about trovafloxacin which is not in use in Norway.
Wong 2005 (84)	Intravenous administration of antibiotics is mostly not relevant for this population (adult patients with secondary peritonitis).

Vedlegg 6 Table of excluded studies

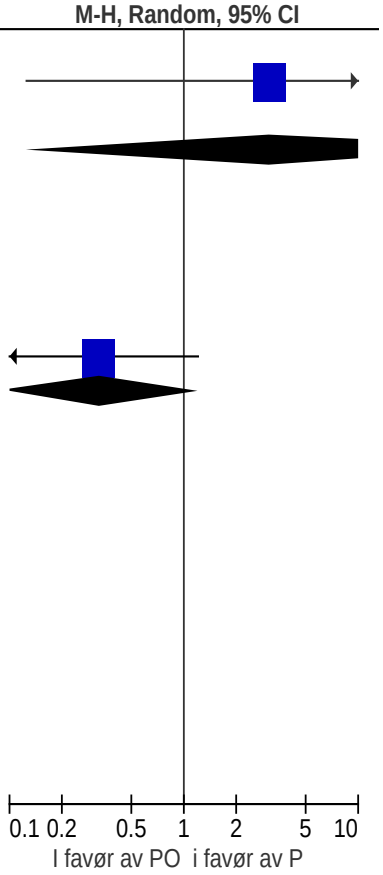
Study	Reason for exclusion
Ahmetagic 2003 (85)	Non-english language. The results are reported for mixed populations.
Baker 2001 (86)	The intervention does not fulfill our inclusion criteria.
Bhavani 2008 (87)	Cost effectiveness study based on Lode et al 2002 (88)
Carratala 2005	Commentary. This is not an RCT
Cortes 2001 (89)	This is a letter. This is not an RCT
Hermanides 2008 (90)	This is not an RCT
Ho 2001 (91)	The study does not include parenteral administration of antibiotics
Hopp 2000 (92)	This is a letter. This is not an RCT
Koyle 2008 (93)	This is not an RCT
Neuhaus 2007 (36)	Non-english language
Unknown 2005	Commentary . This is not an RCT
Ball 2004 (94)	This is a nonsystematic review, a safety profile overview
Cooke 2002 (95)	This is an observational study
Cuhna 2001 (96)	Commentary. This is not an RCT
Danish centre for Evaluation and Health technologu Assessment 2000 (97)	This is a mini-systematic review
Dresser 2001 (98)	The study do not include oral versus intravenous administration of antibiotics.
Ecker-Schlipf 2007 (99)	Commentary, non-english language
Feagan 2001 (100)	The study groups can not be compared. They have not the same severity of the illness.
Fernández 2000 (101)	Non-english language

Fine 2003 (102)	Not relevant intervention (implementation of an evidence-based guideline)
Fogarty 2004 (103)	The study do not include oral versus intravenous administration of antibiotics.
Fu 2006 (104)	This is an observational study
Hagaman 2005 (105)	This is not an RCT
Halm 2001 (106)	This is not an RCT
Hibberd 2004 (107)	This is not an RCT
Kalbermatter 2000 (108)	Non-english language
Li 2007 (109)	Non-english language
Marrie 2000 (110)	The study groups can not be compared. They do not have the same severity of the illness.
Mortensen 2008 (111)	Commentary
Oosterheert 2008 (112)	Non-english language
Sanchez 2002 (113)	The study do not include oral versus intravenous administration of antibiotics.
Sopena 2004 (114)	The study do not include oral versus intravenous administration of antibiotics.
Uchiyama 2003 (115)	Non-english language. The study do not include oral versus intravenous administration of antibiotics.
Wasserfallen 2004 (116)	Cost-effectiveness study based on Erard 2004 (33)
Wawruch 2004 (117)	This is not an RCT
Yaqub 2005 (118)	This is not an RCT
Yin 2002 (119)	Non-english language

Vedlegg 7 Analyser for antibiotikabehandling av lungebetennelse ervervet utenfor sykehus

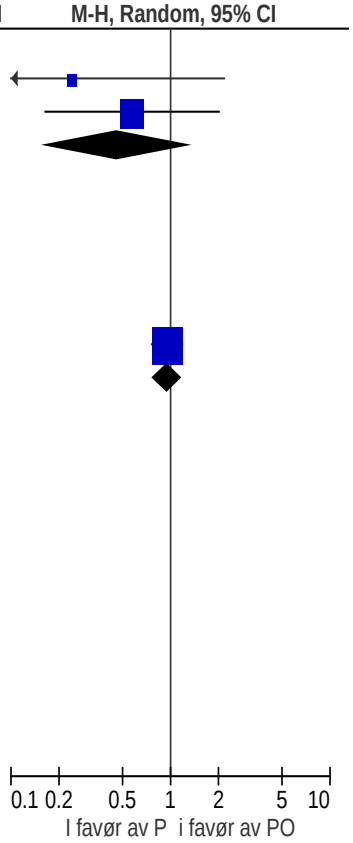
PO VERSUS IV ADMINISTRASJON AV ANTIBIOTIKA

Study or Subgroup	PO Events	PO Total	P Events	P Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
1.1.1 Nonsevere						
Keeley 1990	1	303	0	311	100.0%	3.09 [0.13, 76.13]
Sidal 1994	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**303**		**311**	**100.0%**	**3.09 [0.13, 76.13]**
Total events	1		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.69 (P = 0.49)						
1.1.2 Severe						
Addo-Yobo 2004	3	857	9	845	100.0%	0.33 [0.09, 1.21]
Subtotal (95% CI)		**857**		**845**	**100.0%**	**0.33 [0.09, 1.21]**
Total events	3		9			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.68 (P = 0.09)						
1.1.3 Mix						
Tsarouhas 1998	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						



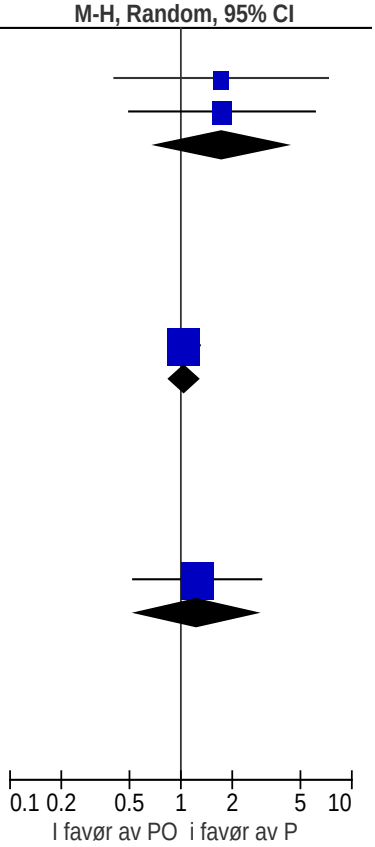
Figur 1. ***Totaldødelighet.*** *PO versus IV administrasjon av antibiotika til barn med lungebetennelse.*

Study or Subgroup	PO Events	PO Total	P Events	P Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
1.2.1 Nonsevere						
Keeley 1990	299	303	310	311	24.9%	0.24 [0.03, 2.17]
Sidal 1994	40	46	58	63	75.1%	0.57 [0.16, 2.01]
Subtotal (95% CI)		**349**		**374**	**100.0%**	**0.46 [0.16, 1.38]**
Total events	339		368			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.46, df = 1 (P = 0.50); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.38 (P = 0.17)						
1.2.2 Severe						
Addo-Yobo 2004	633	857	632	845	100.0%	0.95 [0.77, 1.18]
Subtotal (95% CI)		**857**		**845**	**100.0%**	**0.95 [0.77, 1.18]**
Total events	633		632			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.44 (P = 0.66)						
1.2.3 Mix						
Tsarouhas 1998	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						



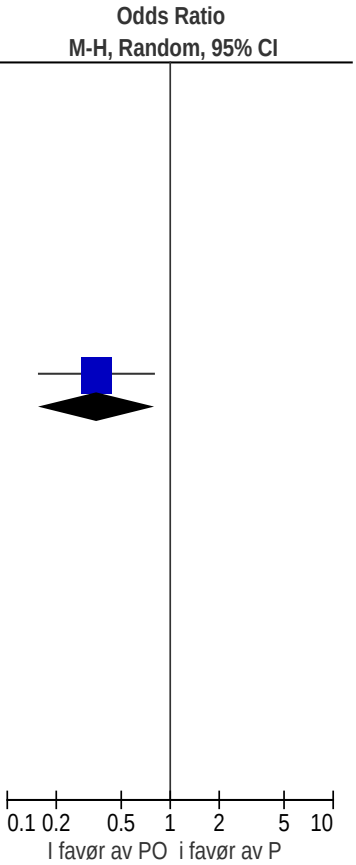
Figur 2. ***Helbredelsesrate.*** *PO versus IV administrasjon av antibiotika til barn med lungebetennelse.*

Study or Subgroup	PO Events	PO Total	P Events	P Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
1.3.1 Nonsevere						
Keeley 1990	5	303	3	311	43.1%	1.72 [0.41, 7.27]
Sidal 1994	6	46	5	63	56.9%	1.74 [0.50, 6.09]
Subtotal (95% CI)		**349**		**374**	**100.0%**	**1.73 [0.67, 4.46]**
Total events	11		8			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.00, df = 1 (P = 0.99); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.14 (P = 0.25)						
1.3.2 Severe						
Addo-Yobo 2004	231	857	221	845	100.0%	1.04 [0.84, 1.29]
Subtotal (95% CI)		**857**		**845**	**100.0%**	**1.04 [0.84, 1.29]**
Total events	231		221			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.37 (P = 0.71)						
1.3.3 Mix						
Tsarouhas 1998	12	77	12	93	100.0%	1.25 [0.53, 2.96]
Subtotal (95% CI)		**77**		**93**	**100.0%**	**1.25 [0.53, 2.96]**
Total events	12		12			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.50 (P = 0.62)						



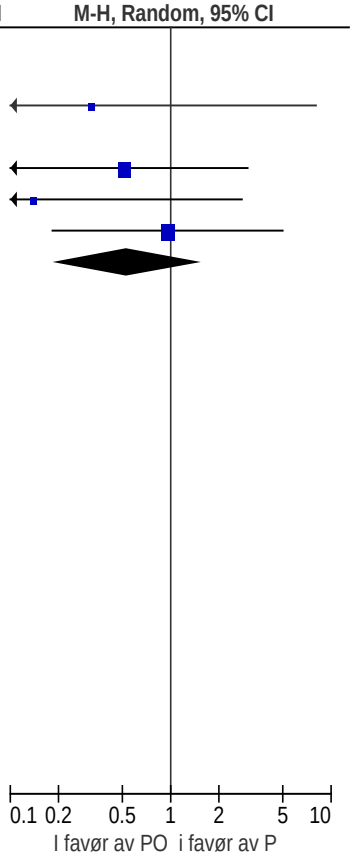
Figur 3. ***Mislykket behandling.*** *PO versus IV administrasjon av antibiotika til barn med lungebetennelse*

Study or Subgroup	PO Events	PO Total	P Events	P Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
1.5.1 Nonsevere						
Keeley 1990	0	0	0	0		Not estimable
Sidal 1994	0	46	0	63		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**46**		**63**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						
1.5.2 Severe						
Addo-Yobo 2004	8	857	22	845	100.0%	0.35 [0.16, 0.80]
Subtotal (95% CI)		**857**		**845**	**100.0%**	**0.35 [0.16, 0.80]**
Total events	8		22			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 2.51 (P = 0.01)						
1.5.3 Mix						
Tsarouhas 1998	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						



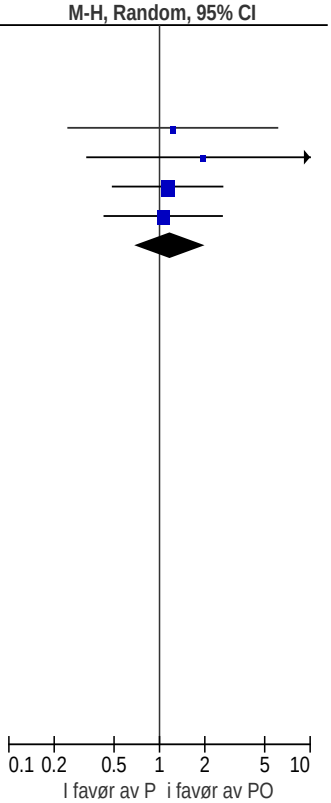
Figur 4. ***Alvorlige bivirkninger.*** *PO versus IV administrasjon av antibiotika til barn med lungebetennelse*

Study or Subgroup	PO Events	PO Total	P Events	P Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
4.1.1 Nonsevere						
Bohte 1995	0	0	0	0		Not estimable
Castro-Guardiola 2001	0	54	1	53	10.8%	0.32 [0.01, 8.06]
Dzyublyk 2003	0	0	0	0		Not estimable
Fredlund 1987	2	33	4	36	35.8%	0.52 [0.09, 3.02]
Vogel 1991	0	49	3	51	12.5%	0.14 [0.01, 2.78]
Zuck 1990	3	49	3	47	40.9%	0.96 [0.18, 4.99]
Subtotal (95% CI)		**185**		**187**	**100.0%**	**0.54 [0.19, 1.54]**
Total events	5		11			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.37, df = 3 (P = 0.71); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.16 (P = 0.25)						
4.1.2 Severe						
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						
4.1.3 Mix						
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						



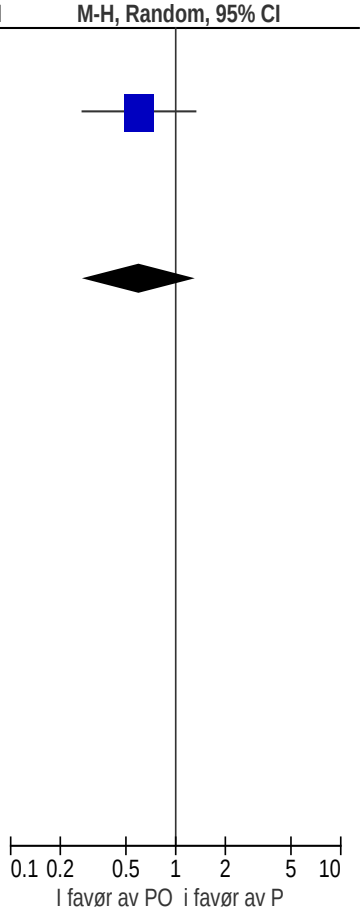
Figur 5. ***Totaldødelighet.*** *PO versus IV administrasjon av antibiotika til voksne med lungebetennelse*

Study or Subgroup	PO Events	PO Total	P Events	P Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
4.2.1 Nonsevere						
Bohte 1995	0	0	0	0		Not estimable
Castro-Guardiola 2001	0	0	0	0		Not estimable
Dzyublyk 2003	23	26	25	29	11.6%	1.23 [0.25, 6.08]
Fredlund 1987	31	33	32	36	9.5%	1.94 [0.33, 11.35]
Vogel 1991	34	49	34	51	42.1%	1.13 [0.49, 2.63]
Zuck 1990	36	49	34	47	36.8%	1.06 [0.43, 2.61]
Subtotal (95% CI)		**157**		**163**	**100.0%**	**1.17 [0.68, 2.03]**
Total events	124		125			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.37, df = 3 (P = 0.95); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.58 (P = 0.56)						
4.2.2 Severe						
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						
4.2.3 Mix						
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						



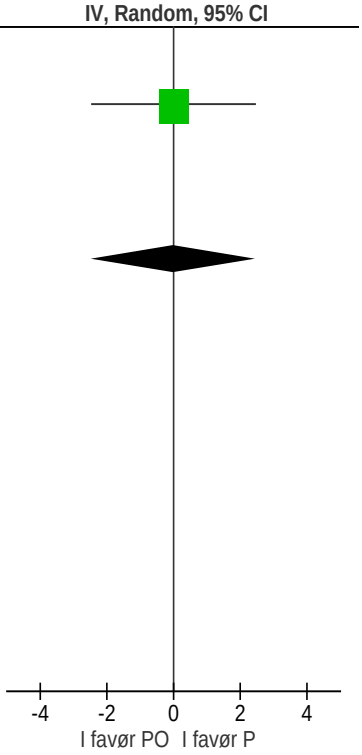
Figur 6. ***Helbredelsesrate.*** *PO versus IV administrasjon av antibiotika til voksne med lungebetennelse*

Study or Subgroup	PO Events	PO Total	P Events	P Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
4.3.1 Nonsevere						
Bohte 1995	0	0	0	0		Not estimable
Castro-Guardiola 2001	17	54	23	53	100.0%	0.60 [0.27, 1.32]
Dzyublyk 2003	0	0	0	0		Not estimable
Fredlund 1987	0	0	0	0		Not estimable
Vogel 1991	0	0	0	0		Not estimable
Zuck 1990	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**54**		**53**	**100.0%**	**0.60 [0.27, 1.32]**
Total events	17		23			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.27 (P = 0.20)						
4.3.2 Severe						
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						
4.3.3 Mix						
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						



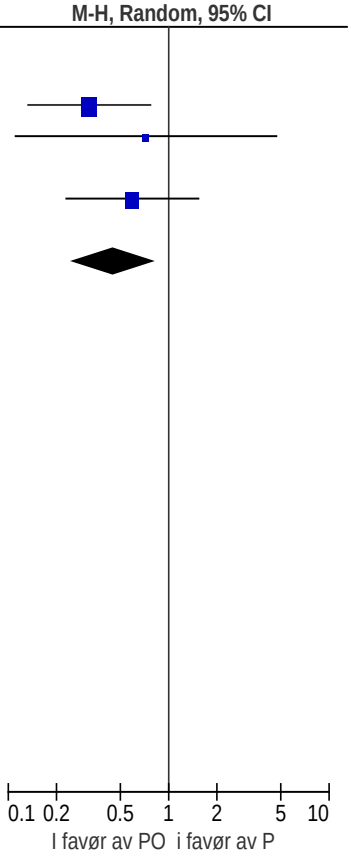
Figur 7. ***Mislykket behandling.*** *PO versus IV administrasjon av antibiotika til voksne med lungebetennelse*

Study or Subgroup	PO Mean	PO SD	PO Total	P Mean	P SD	P Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
4.4.1 Nonsevere								
Bohte 1995	0	0	0	0	0	0		Not estimable
Castro-Guardiola 2001	7	7	41	7	4	44	100.0%	0.00 [-2.45, 2.45]
Dzyublyk 2003	0	0	0	0	0	0		Not estimable
Fredlund 1987	0	0	0	0	0	0		Not estimable
Vogel 1991	0	0	0	0	0	0		Not estimable
Zuck 1990	0	0	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)			**41**			**44**	**100.0%**	**0.00 [-2.45, 2.45]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.00 (P = 1.00)								
4.4.2 Severe								
Subtotal (95% CI)			**0**			**0**		**Not estimable**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Not applicable								
4.4.3 Mix								
Subtotal (95% CI)			**0**			**0**		**Not estimable**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Not applicable								



Figur 8. ***Liggetid.*** *PO versus IV administrasjon av antibiotika til voksne med lungebetennelse*

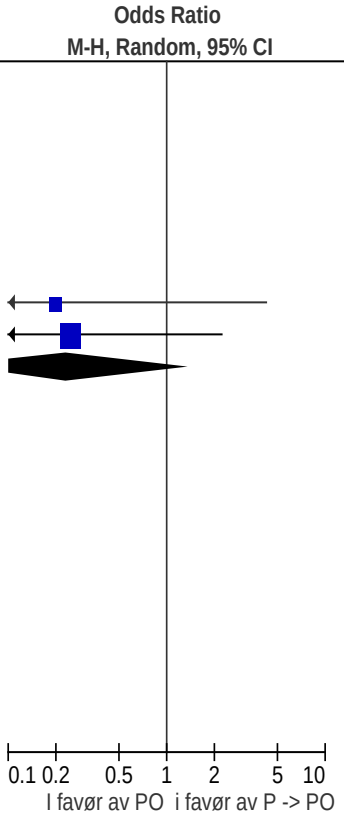
Study or Subgroup	PO Events	PO Total	P Events	P Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
4.5.1 Nonsevere						
Bohte 1995	0	0	0	0		Not estimable
Castro-Guardiola 2001	10	54	22	53	48.2%	0.32 [0.13, 0.77]
Dzyublyk 2003	2	26	3	29	10.6%	0.72 [0.11, 4.70]
Fredlund 1987	0	0	0	0		Not estimable
Vogel 1991	9	49	14	51	41.2%	0.59 [0.23, 1.54]
Zuck 1990	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**129**		**133**	**100.0%**	**0.45 [0.24, 0.83]**
Total events	21		39			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.15, df = 2 (P = 0.56); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 2.57 (P = 0.01)						
4.5.2 Severe						
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						
4.5.3 Mix						
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						



Figur 9. ***Alvorlige bivirkninger.*** *PO versus IV administrasjon av antibiotika til voksne med lungebetennelse*

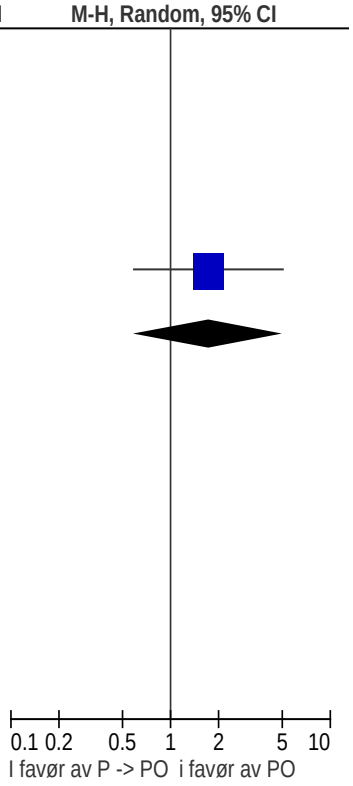
PERORAL VERSUS IV SOM ENDRES TIL PERORAL ADMINISTRASJON AV ANTIBIOTIKA

Study or Subgroup	PO Events	PO Total	P -> PO Events	P -> PO Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
2.1.1 Nonsevere						
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						
2.1.2 Severe						
Campbell 1988	0	66	2	68	34.0%	0.20 [0.01, 4.25]
Hazir 2008	1	1052	4	1048	66.0%	0.25 [0.03, 2.23]
Subtotal (95% CI)		**1118**		**1116**	**100.0%**	**0.23 [0.04, 1.37]**
Total events	1		6			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.01, df = 1 (P = 0.91); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.61 (P = 0.11)						
2.1.3 Mix						
Atkinson 2007	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						



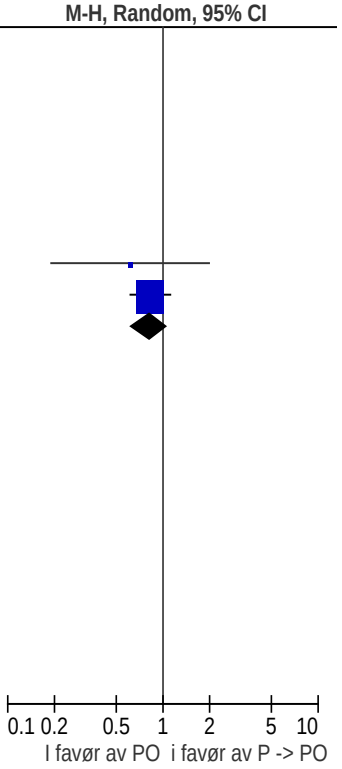
Figur 10. ***Totaldødelighet.*** *PO versus IV som endres til PO administrasjon av antibiotika til barn med lungebetennelse*

Study or Subgroup	PO Events	PO Total	P -> PO Events	P -> PO Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
2.2.1 Nonsevere						
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						
2.2.2 Severe						
Campbell 1988	60	66	58	68	100.0%	1.72 [0.59, 5.05]
Hazir 2008	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**66**		**68**	**100.0%**	**1.72 [0.59, 5.05]**
Total events	60		58			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.99 (P = 0.32)						
2.2.3 Mix						
Atkinson 2007	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						



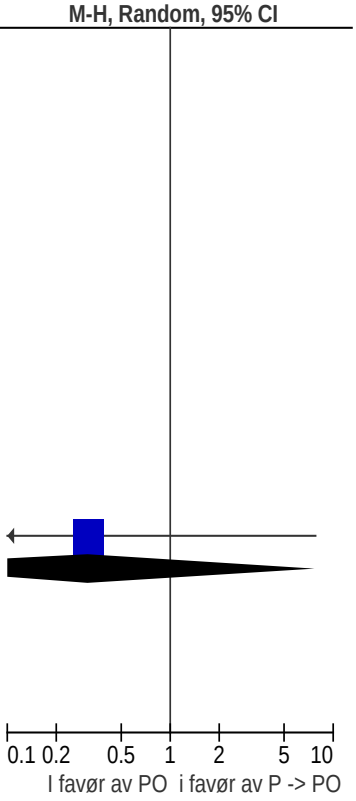
Figur 11. ***Helbredelsesrate.*** *PO versus IV som endres til PO administrasjon av antibiotika til barn med lungebetennelse*

Study or Subgroup	PO Events	PO Total	P -> PO Events	P -> PO Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
2.3.1 Nonsevere						
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						
2.3.2 Severe						
Campbell 1988	5	66	8	68	6.0%	0.61 [0.19, 1.99]
Hazir 2008	89	1052	105	1048	94.0%	0.83 [0.62, 1.12]
Subtotal (95% CI)		**1118**		**1116**	**100.0%**	**0.82 [0.61, 1.09]**
Total events	94		113			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.24, df = 1 (P = 0.63); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.39 (P = 0.16)						
2.3.3 Mix						
Atkinson 2007	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						



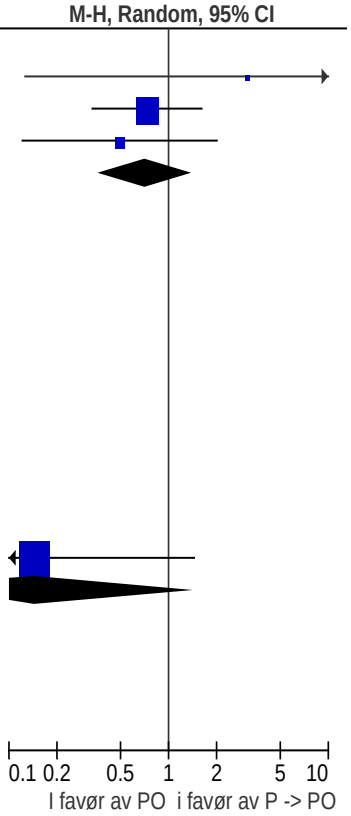
Figur 12. ***Mislykket behandling.*** *PO versus IV som endres til PO administrasjon av antibiotika til barn med lungebetennelse*

Study or Subgroup	PO Events	PO Total	P -> PO Events	P -> PO Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
2.8.1 Nonsevere						
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						
2.8.2 Severe						
Campbell 1988	0	0	0	0		Not estimable
Hazir 2008	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						
2.8.3 Mix						
Atkinson 2007	0	126	1	120	100.0%	0.31 [0.01, 7.81]
Subtotal (95% CI)		**126**		**120**	**100.0%**	**0.31 [0.01, 7.81]**
Total events	0		1			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.71 (P = 0.48)						



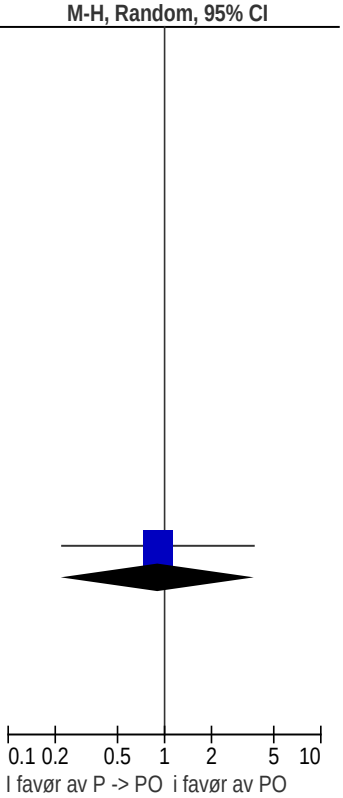
Figur 13. ***Reinnleggelser.*** *PO versus IV som endres til PO administrasjon av antibiotika til barn med lungebetennelse*

Study or Subgroup	PO Events	PO Total	P -> PO Events	P -> PO Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
5.1.1 Nonsevere						
Carratalà 2005	1	110	0	114	4.4%	3.14 [0.13, 77.83]
Chan 1995	9	181	24	360	72.7%	0.73 [0.33, 1.61]
Lode 2002	3	172	6	173	22.9%	0.49 [0.12, 2.01]
Subtotal (95% CI)		**463**		**647**	**100.0%**	**0.71 [0.36, 1.40]**
Total events	13		30			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.09, df = 2 (P = 0.58); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.99 (P = 0.32)						
5.1.2 Severe						
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						
5.1.3 Mix						
Erard 2004	1	79	3	37	100.0%	0.15 [0.01, 1.45]
Subtotal (95% CI)		**79**		**37**	**100.0%**	**0.15 [0.01, 1.45]**
Total events	1		3			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.64 (P = 0.10)						



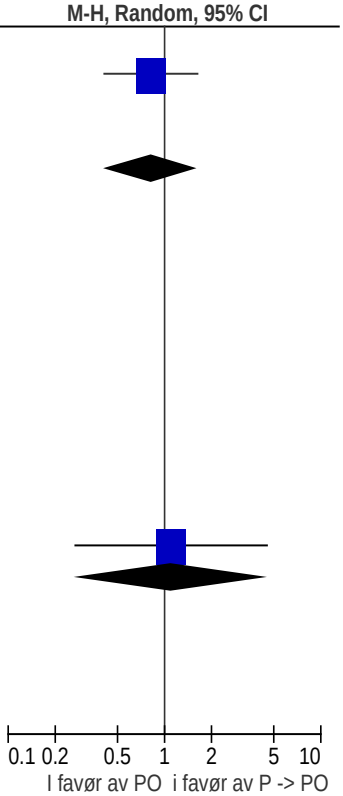
Figur 14. ***Totaldødelighet.*** *PO versus IV som endres til PO administrasjon av antibiotika til voksne med lungebetennelse*

Study or Subgroup	PO Events	PO Total	P -> PO Events	P -> PO Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
5.2.1 Nonsevere						
Carratalà 2005	0	0	0	0		Not estimable
Chan 1995	0	0	0	0		Not estimable
Lode 2002	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						
5.2.2 Severe						
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						
5.2.3 Mix						
Erard 2004	72	79	34	37	100.0%	0.91 [0.22, 3.73]
Subtotal (95% CI)		**79**		**37**	**100.0%**	**0.91 [0.22, 3.73]**
Total events	72		34			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.13 (P = 0.89)						



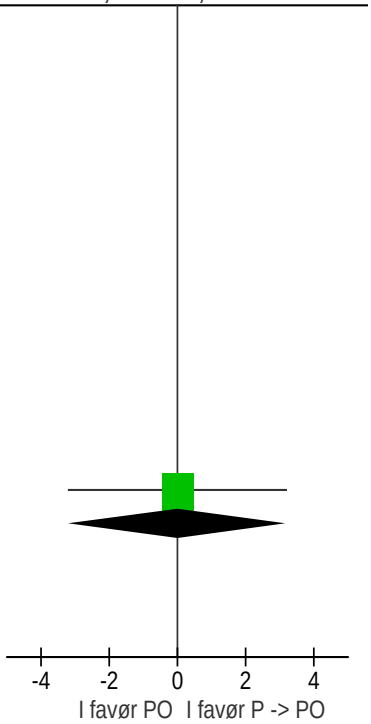
Figur 15. ***Helbredelsesrate.*** *PO versus IV som endres til PO administrasjon av antibiotika til voksne med lungebetennelse*

Study or Subgroup	PO Events	PO Total	P -> PO Events	P -> PO Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
5.3.1 Nonsevere						
Carratalà 2005	18	110	22	114	100.0%	0.82 [0.41, 1.63]
Chan 1995	0	0	0	0		Not estimable
Lode 2002	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**110**		**114**	**100.0%**	**0.82 [0.41, 1.63]**
Total events	18		22			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.57 (P = 0.57)						
5.3.2 Severe						
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						
5.3.3 Mix						
Erard 2004	7	79	3	37	100.0%	1.10 [0.27, 4.53]
Subtotal (95% CI)		**79**		**37**	**100.0%**	**1.10 [0.27, 4.53]**
Total events	7		3			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.13 (P = 0.89)						



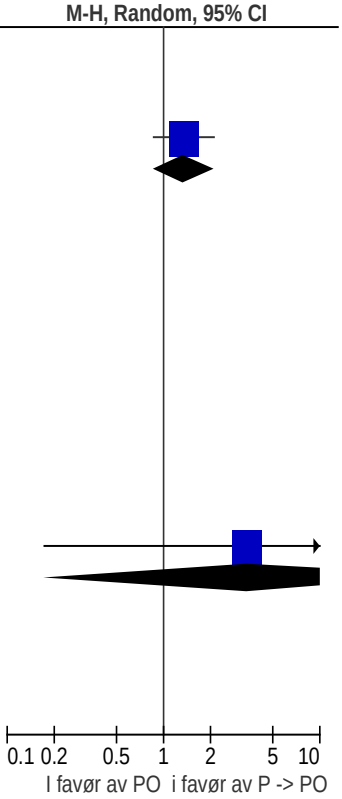
Figur 16. ***Mislykket behandling.*** *PO versus IV som endres til PO administrasjon av antibiotika til voksne med lungebetennelse*

Study or Subgroup	PO Mean	PO SD	PO Total	P -> PO Mean	P -> PO SD	P -> PO Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
5.4.1 Nonsevere								
Carratalà 2005	0	0	0	0	0	0		Not estimable
Chan 1995	0	0	0	0	0	0		Not estimable
Lode 2002	0	0	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)			**0**			**0**		**Not estimable**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Not applicable								
5.4.2 Severe								
Subtotal (95% CI)			**0**			**0**		**Not estimable**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Not applicable								
5.4.3 Mix								
Erard 2004	9.8	11	77	9.8	6.3	37	100.0%	0.00 [-3.19, 3.19]
Subtotal (95% CI)			**77**			**37**	**100.0%**	**0.00 [-3.19, 3.19]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 0.00 (P = 1.00)								



Figur 17. ***Liggetid.*** *PO versus IV som endres til PO administrasjon av antibiotika til voksne med lungebetennelse*

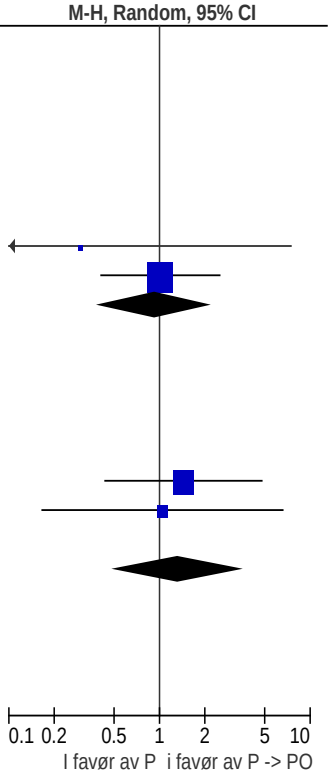
Study or Subgroup	PO Events	PO Total	P -> PO Events	P -> PO Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
5.5.1 Nonsevere						
Carratalà 2005	0	0	0	0		Not estimable
Chan 1995	0	0	0	0		Not estimable
Lode 2002	118	172	107	173	100.0%	1.35 [0.86, 2.10]
Subtotal (95% CI)		**172**		**173**	**100.0%**	**1.35 [0.86, 2.10]**
Total events	118		107			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.32 (P = 0.19)						
5.5.2 Severe						
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						
5.5.3 Mix						
Erard 2004	3	79	0	37	100.0%	3.43 [0.17, 68.16]
Subtotal (95% CI)		**79**		**37**	**100.0%**	**3.43 [0.17, 68.16]**
Total events	3		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.81 (P = 0.42)						



Figur 18. ***Alvorlige bivirkninger.*** *PO versus IV som endres til PO administrasjon av antibiotika til voksne med lungebetennelse*

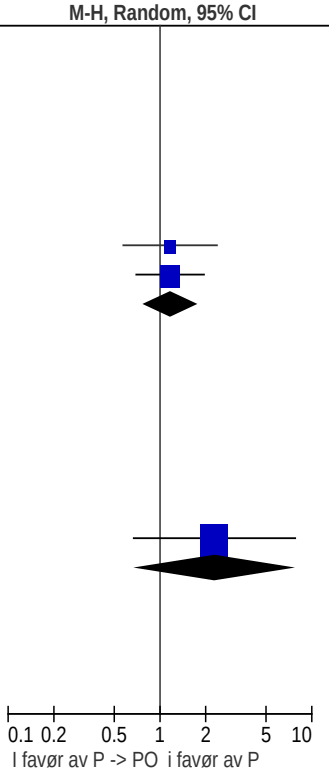
INTRAVENØS VERSUS INTRAVENØS SOM ENDRES TIL PO ADMINISTRASJON AV ANTIBIOTIKA

Study or Subgroup	P Events	P Total	P -> PO Events	P -> PO Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
6.1.1 Nonsevere						
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						
6.1.2 Severe						
Castro-Guardiola 2001	0	67	1	61	7.4%	0.30 [0.01, 7.47]
Oosterhert 2006	10	150	10	152	92.6%	1.01 [0.41, 2.51]
Subtotal (95% CI)		**217**		**213**	**100.0%**	**0.93 [0.39, 2.22]**
Total events	10		11			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.51, df = 1 (P = 0.47); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.17 (P = 0.87)						
6.1.3 Mix						
Flamaing 2008	7	71	5	71	70.2%	1.44 [0.44, 4.78]
Omidvari 1998	2	37	3	58	29.8%	1.05 [0.17, 6.59]
Siegel 1996	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**108**		**129**	**100.0%**	**1.31 [0.48, 3.58]**
Total events	9		8			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.08, df = 1 (P = 0.77); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.53 (P = 0.60)						



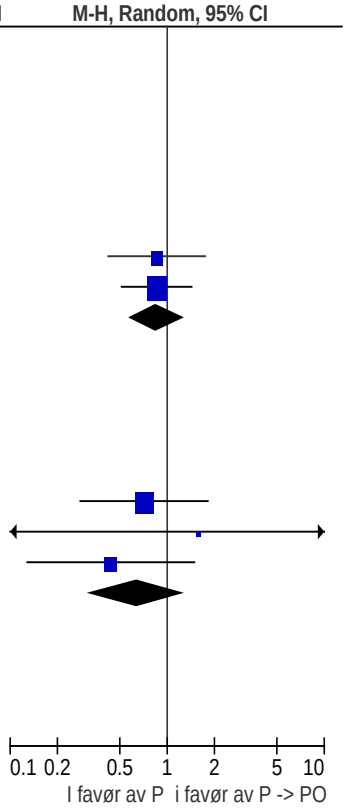
Figur 19. ***Totaldødelighet.*** *IV versus IV som endres til PO administrasjon av antibiotika til voksne med lungebetennelse*

Study or Subgroup	P Events	P Total	P -> PO Events	P -> PO Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
6.2.1 Nonsevere						
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						
6.2.2 Severe						
Castro-Guardiola 2001	42	67	36	61	34.3%	1.17 [0.57, 2.38]
Oosterhert 2006	113	150	110	152	65.7%	1.17 [0.70, 1.95]
Subtotal (95% CI)		**217**		**213**	**100.0%**	**1.17 [0.77, 1.77]**
Total events	155		146			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.00, df = 1 (P = 1.00); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.72 (P = 0.47)						
6.2.3 Mix						
Flamaing 2008	0	0	0	0		Not estimable
Omidvari 1998	0	0	0	0		Not estimable
Siegel 1996	16	20	35	55	100.0%	2.29 [0.67, 7.79]
Subtotal (95% CI)		**20**		**55**	**100.0%**	**2.29 [0.67, 7.79]**
Total events	16		35			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.32 (P = 0.19)						



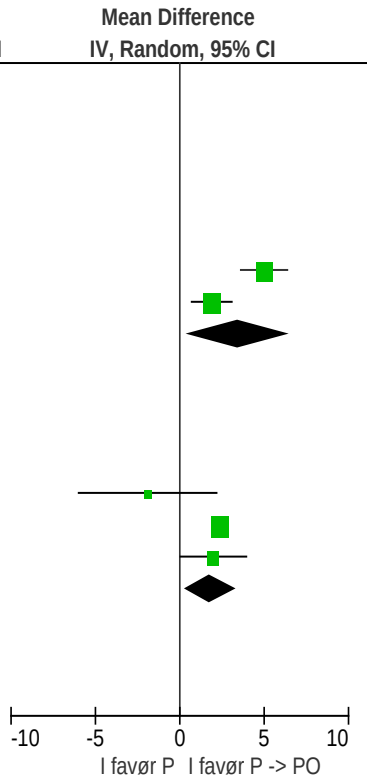
Figur 20. ***Helbredelsesrate.*** *IV versus IV som endres til PO administrasjon av antibiotika til voksne med lungebetennelse*

Study or Subgroup	P Events	P Total	P -> PO Events	P -> PO Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
6.3.1 Nonsevere						
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						
6.3.2 Severe						
Castro-Guardiola 2001	25	67	25	61	34.3%	0.86 [0.42, 1.75]
Oosterhert 2006	37	150	42	152	65.7%	0.86 [0.51, 1.43]
Subtotal (95% CI)		**217**		**213**	**100.0%**	**0.86 [0.57, 1.30]**
Total events	62		67			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.00, df = 1 (P = 1.00); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.72 (P = 0.47)						
6.3.3 Mix						
Flamaing 2008	9	71	12	71	59.1%	0.71 [0.28, 1.82]
Omidvari 1998	1	37	1	58	6.6%	1.58 [0.10, 26.12]
Siegel 1996	4	20	20	55	34.4%	0.44 [0.13, 1.49]
Subtotal (95% CI)		**128**		**184**	**100.0%**	**0.64 [0.31, 1.30]**
Total events	14		33			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.82, df = 2 (P = 0.66); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.24 (P = 0.22)						



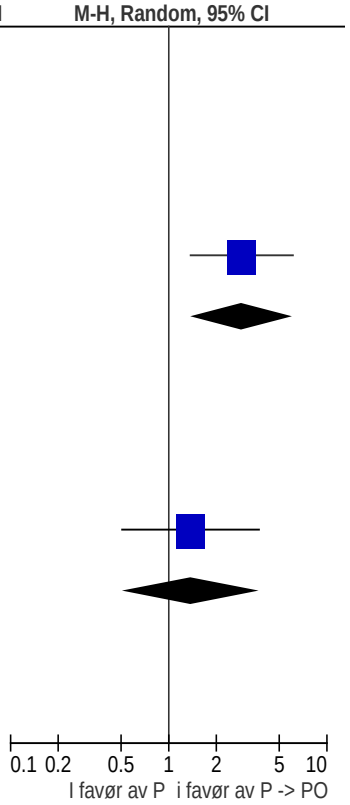
Figur 21. ***Mislykket behandling.*** *IV versus IV som endres til PO administrasjon av antibiotika til voksne med lungebetennelse*

Study or Subgroup	P Mean	P SD	P Total	P -> PO Mean	P -> PO SD	P -> PO Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
6.4.1 Nonsevere								
Subtotal (95% CI)			**0**			**0**		**Not estimable**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Not applicable								
6.4.2 Severe								
Castro-Guardiola 2001	11	3	55	6	4	48	48.2%	5.00 [3.62, 6.38]
Oosterhert 2006	11.5	4.9	133	9.6	5	132	51.8%	1.90 [0.71, 3.09]
Subtotal (95% CI)			**188**			**180**	**100.0%**	**3.43 [0.39, 6.47]**
Heterogeneity: Tau² = 4.37; Chi² = 11.09, df = 1 (P = 0.0009); I² = 91%								
Test for overall effect: Z = 2.21 (P = 0.03)								
6.4.3 Mix								
Flamaing 2008	17	10.5	71	18.9	14.1	71	13.3%	-1.90 [-5.99, 2.19]
Omidvari 1998	9.7	0.9	37	7.3	0.8	58	54.4%	2.40 [2.04, 2.76]
Siegel 1996	11	2	16	9	5.1	35	32.3%	2.00 [0.05, 3.95]
Subtotal (95% CI)			**124**			**164**	**100.0%**	**1.80 [0.29, 3.31]**
Heterogeneity: Tau² = 0.98; Chi² = 4.35, df = 2 (P = 0.11); I² = 54%								
Test for overall effect: Z = 2.33 (P = 0.02)								



Figur 22. ***Liggetid.*** *IV versus IV som endres til PO administrasjon av antibiotika til voksne med lungebetennelse*

Study or Subgroup	P Events	P Total	P -> PO Events	P -> PO Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
6.5.1 Nonsevere						
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						
6.5.2 Severe						
Castro-Guardiola 2001	34	67	16	61	100.0%	2.90 [1.38, 6.10]
Oosterhert 2006	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**67**		**61**	**100.0%**	**2.90 [1.38, 6.10]**
Total events	34		16			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 2.80 (P = 0.005)						
6.5.3 Mix						
Flamaing 2008	0	0	0	0		Not estimable
Omidvari 1998	9	37	11	58	100.0%	1.37 [0.51, 3.72]
Siegel 1996	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**37**		**58**	**100.0%**	**1.37 [0.51, 3.72]**
Total events	9		11			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.62 (P = 0.53)						

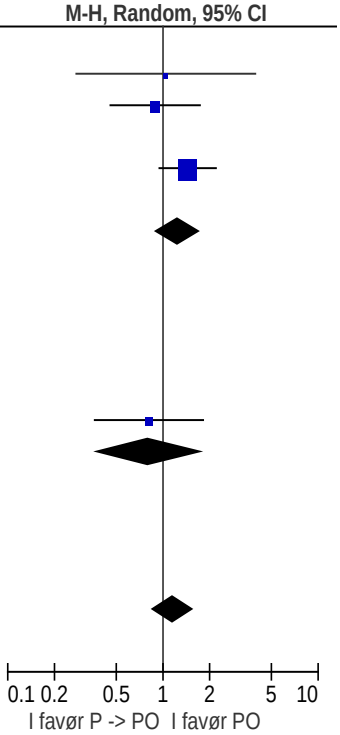


Figur 23. ***Alvorlige bivirkninger.*** *IV versus IV som endres til PO administrasjon av antibiotika til voksne med lungebetennelse*

Vedlegg 8 Analyser for antibiotikabehandling av urinveisinfeksjon

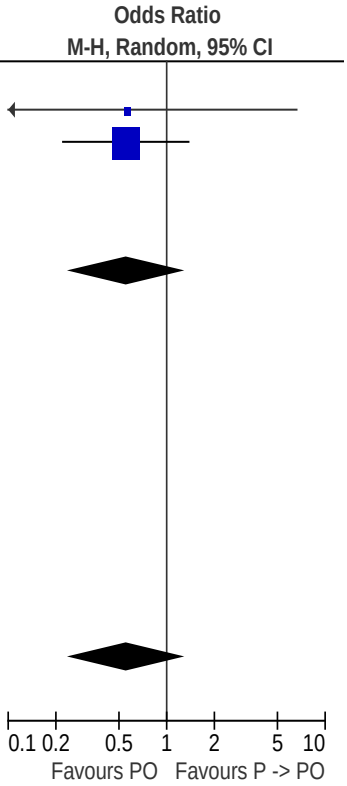
PERORAL VERSUS INTRAVENØS SOM ENDRES TIL PERORAL ADMINISTRASJON AV ANTIBIOTIKA

Study or Subgroup	PO Events	PO Total	P -> PO Events	P -> PO Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
9.4.1 Barn						
Gok 2001	20	25	23	29	5.6%	1.04 [0.28, 3.94]
Hoberman 1999	132	153	134	153	22.5%	0.89 [0.46, 1.73]
Montini 2007	0	0	0	0		Not estimable
Neuhaus 2007	78	175	68	190	56.5%	1.44 [0.95, 2.20]
Neuhaus 2008	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**353**		**372**	**84.6%**	**1.24 [0.88, 1.75]**
Total events	230		225			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.51, df = 2 (P = 0.47); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.24 (P = 0.22)						
9.4.2 Voksne						
Mombelli 1999	67	83	67	80	15.4%	0.81 [0.36, 1.82]
Subtotal (95% CI)		**83**		**80**	**15.4%**	**0.81 [0.36, 1.82]**
Total events	67		67			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.50 (P = 0.61)						
Total (95% CI)		**436**		**452**	**100.0%**	**1.16 [0.85, 1.60]**
Total events	297		292			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.41, df = 3 (P = 0.49); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.94 (P = 0.35)						



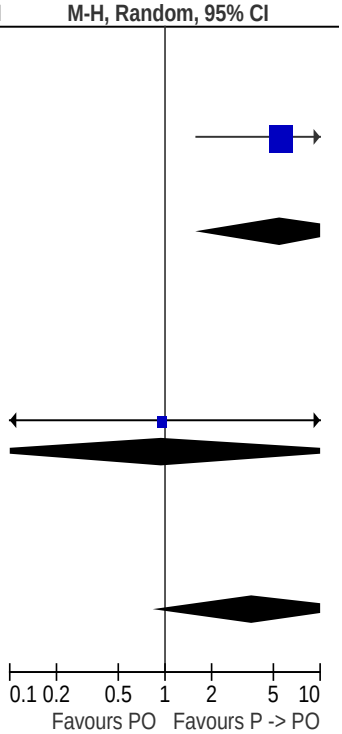
Figur 1. ***Klinisk og bakteriologisk helbredelse.*** *PO versus IV som endres til PO administrasjon av antibiotika til barn og voksne med urinveisinfeksjon*

Study or Subgroup	PO Events	PO Total	P -> PO Events	P -> PO Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
9.1.1 Barn						
Gok 2001	1	25	2	29	12.1%	0.56 [0.05, 6.60]
Hoberman 1999	8	153	13	143	87.9%	0.55 [0.22, 1.37]
Montini 2007	0	0	0	0		Not estimable
Neuhaus 2007	0	0	0	0		Not estimable
Neuhaus 2008	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**178**		**172**	**100.0%**	**0.55 [0.24, 1.30]**
Total events	9		15			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.00, df = 1 (P = 0.99); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.36 (P = 0.17)						
9.1.2 Voksne						
Mombelli 1999	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						
Total (95% CI)		**178**		**172**	**100.0%**	**0.55 [0.24, 1.30]**
Total events	9		15			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.00, df = 1 (P = 0.99); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.36 (P = 0.17)						
Test for subgroup differences: Not applicable						



Figur 2. ***Reinfeksjon.*** *PO versus IV som endres til PO administrasjon av antibiotika til barn og voksne med urinveisinfeksjon*

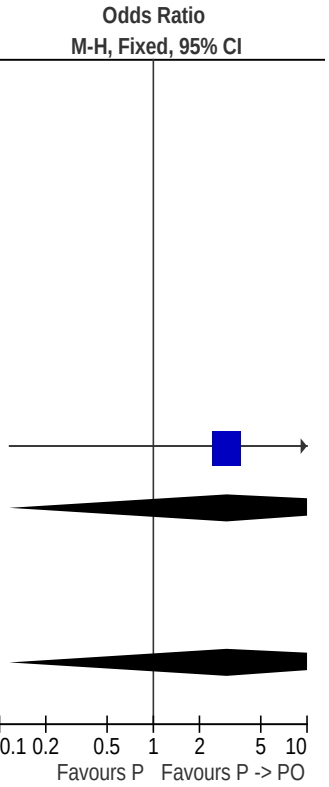
Study or Subgroup	PO Events	PO Total	P -> PO Events	P -> PO Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
9.3.1 Barn						
Gok 2001	0	0	0	0		Not estimable
Hoberman 1999	0	0	0	0		Not estimable
Montini 2007	15	244	3	258	76.2%	5.57 [1.59, 19.48]
Neuhaus 2007	0	175	0	190		Not estimable
Neuhaus 2008	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**419**		**448**	**76.2%**	**5.57 [1.59, 19.48]**
Total events	15		3			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 2.69 (P = 0.007)						
9.3.2 Voksne						
Mombelli 1999	1	83	1	80	23.8%	0.96 [0.06, 15.67]
Subtotal (95% CI)		**83**		**80**	**23.8%**	**0.96 [0.06, 15.67]**
Total events	1		1			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.03 (P = 0.98)						
Total (95% CI)		**502**		**528**	**100.0%**	**3.66 [0.84, 15.91]**
Total events	16		4			
Heterogeneity: Tau² = 0.33; Chi² = 1.27, df = 1 (P = 0.26); I² = 21%						
Test for overall effect: Z = 1.73 (P = 0.08)						
Test for subgroup differences: Not applicable						



Figur 3. ***Bivirkninger.*** *PO versus IV som endres til PO administrasjon av antibiotika til barn og voksne med urinveisinfeksjon*

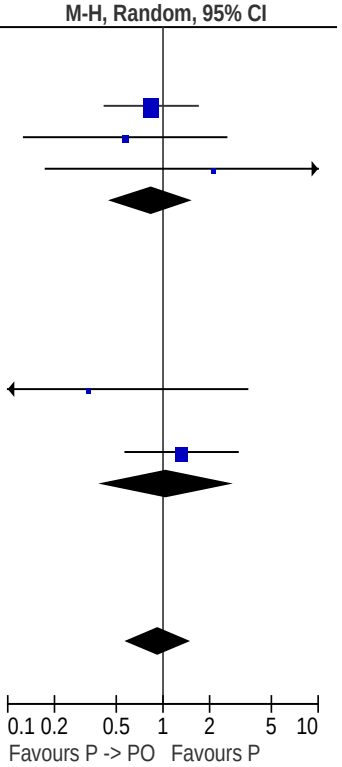
INTRAVENØS VERSUS INTRAVENØS SOM ENDRES TIL PE-RORAL ADMINISTRASJON AV ANTIBIOTIKA

	P		P -> PO			Odds Ratio
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Fixed, 95% CI
10.1.1 Barn						
Fischbach 1989	0	0	0	0		Not estimable
Francois 1997	0	0	0	0		Not estimable
Noorbakhsh 2004	0	0	0	0		Not estimable
Vilaichone 2003	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						
10.1.2 Voksne						
Childs 1990	0	0	0	0		Not estimable
Concia 2006	1	24	0	23	100.0%	3.00 [0.12, 77.47]
Regnier 1989	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**24**		**23**	**100.0%**	**3.00 [0.12, 77.47]**
Total events	1		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.66 (P = 0.51)						
Total (95% CI)		**24**		**23**	**100.0%**	**3.00 [0.12, 77.47]**
Total events	1		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.66 (P = 0.51)						



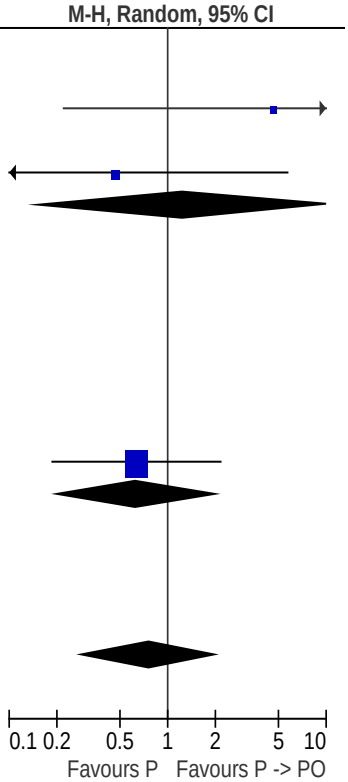
Figur 4. ***Totaldødelighet.*** *IV versus IV som endres til PO administrasjon av antibiotika til barn og voksne med urinveisinfeksjon*

Study or Subgroup	P Events	P Total	P -> PO Events	P -> PO Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
10.2.1 Barn						
Fischbach 1989	0	0	0	0		Not estimable
Francois 1997	51	77	49	70	48.3%	0.84 [0.42, 1.69]
Noorbakhsh 2004	24	30	21	24	10.3%	0.57 [0.13, 2.57]
Vilaichone 2003	17	18	16	18	3.8%	2.13 [0.18, 25.78]
Subtotal (95% CI)		**125**		**112**	**62.3%**	**0.83 [0.45, 1.54]**
Total events	92		86			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.78, df = 2 (P = 0.68); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.58 (P = 0.56)						
10.2.2 Voksne						
Childs 1990	18	21	18	19	4.2%	0.33 [0.03, 3.51]
Concia 2006	0	0	0	0		Not estimable
Regnier 1989	34	50	29	47	33.4%	1.32 [0.57, 3.04]
Subtotal (95% CI)		**71**		**66**	**37.7%**	**1.05 [0.38, 2.87]**
Total events	52		47			
Heterogeneity: Tau² = 0.14; Chi² = 1.17, df = 1 (P = 0.28); I² = 14%						
Test for overall effect: Z = 0.09 (P = 0.93)						
Total (95% CI)		**196**		**178**	**100.0%**	**0.94 [0.58, 1.52]**
Total events	144		133			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.30, df = 4 (P = 0.68); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.27 (P = 0.79)						
Test for subgroup differences: Not applicable						



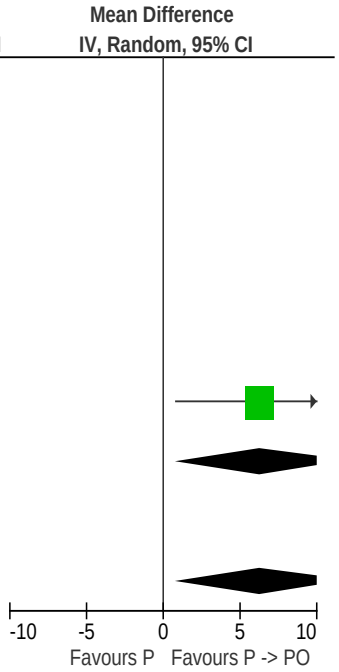
Figur 5. ***Klinisk og bakteriologisk helbredelse.*** *IV versus IV som endres til PO administrasjon av antibiotika til barn og voksne med urinveisinfeksjon*

Study or Subgroup	P Events	P Total	P -> PO Events	P -> PO Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
10.3.1 Barn						
Fischbach 1989	0	10	0	10		Not estimable
Francois 1997	2	77	0	70	11.5%	4.67 [0.22, 98.95]
Noorbakhsh 2004	0	0	0	0		Not estimable
Vilaichone 2003	1	18	2	18	17.2%	0.47 [0.04, 5.71]
Subtotal (95% CI)		**105**		**98**	**28.6%**	**1.25 [0.13, 11.72]**
Total events	3		2			
Heterogeneity: Tau² = 0.65; Chi² = 1.32, df = 1 (P = 0.25); I² = 24%						
Test for overall effect: Z = 0.19 (P = 0.85)						
10.3.2 Voksne						
Childs 1990	0	0	0	0		Not estimable
Concia 2006	0	0	0	0		Not estimable
Regnier 1989	5	50	7	47	71.4%	0.63 [0.19, 2.16]
Subtotal (95% CI)		**50**		**47**	**71.4%**	**0.63 [0.19, 2.16]**
Total events	5		7			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.73 (P = 0.47)						
Total (95% CI)		**155**		**145**	**100.0%**	**0.76 [0.27, 2.13]**
Total events	8		9			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.61, df = 2 (P = 0.45); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.52 (P = 0.60)						
Test for subgroup differences: Not applicable						



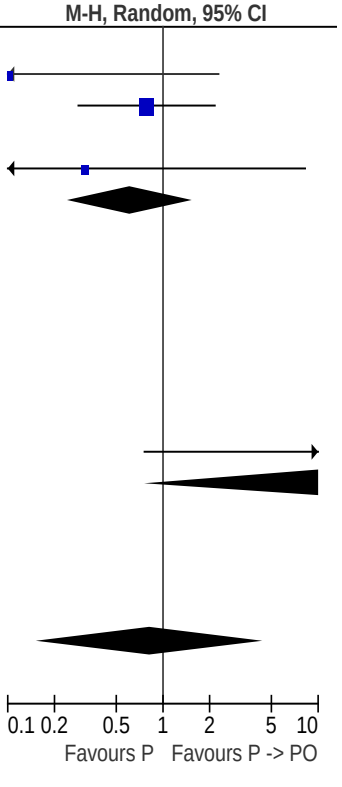
Figur 6. ***Reinfeksjon.*** *IV versus IV som endres til PO administrasjon av antibiotika til barn og voksne med urinveisinfeksjon*

Study or Subgroup	P Mean	P SD	P Total	P -> PO Mean	P -> PO SD	P -> PO Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
10.4.1 Barn								
Fischbach 1989	0	0	0	0	0	0		Not estimable
Francois 1997	0	0	0	0	0	0		Not estimable
Noorbakhsh 2004	0	0	0	0	0	0		Not estimable
Vilaichone 2003	0	0	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)			**0**			**0**		**Not estimable**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Not applicable								
10.4.2 Voksne								
Childs 1990	0	0	0	0	0	0		Not estimable
Concia 2006	17.2	11.2	24	10.9	7.7	23	100.0%	6.30 [0.82, 11.78]
Regnier 1989	0	0	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)			**24**			**23**	**100.0%**	**6.30 [0.82, 11.78]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 2.26 (P = 0.02)								
Total (95% CI)			**24**			**23**	**100.0%**	**6.30 [0.82, 11.78]**
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 2.26 (P = 0.02)								
Test for subgroup differences: Not applicable								



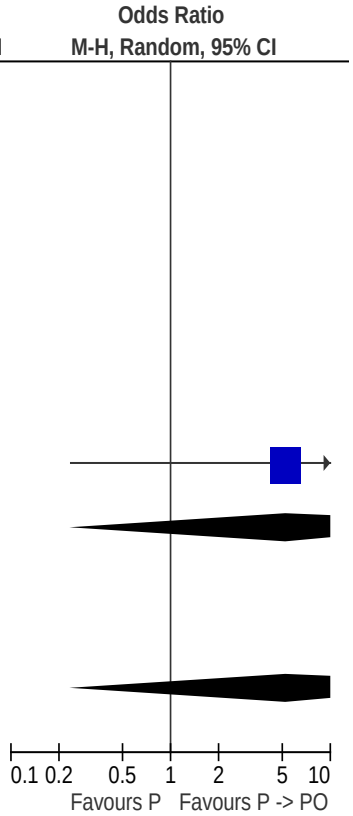
Figur 7 ***Liggetid.*** *IV versus IV som endres til PO administrasjon av antibiotika til barn og voksne med urinveisinfeksjon*

Study or Subgroup	P Events	P Total	P -> PO Events	P -> PO Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
10.5.1 Barn						
Fischbach 1989	0	10	3	10	18.7%	0.10 [0.00, 2.28]
Francois 1997	8	77	9	70	43.4%	0.79 [0.29, 2.16]
Noorbakhsh 2004	0	0	0	0		Not estimable
Vilaichone 2003	0	18	1	18	17.5%	0.32 [0.01, 8.27]
Subtotal (95% CI)		**105**		**98**	**79.7%**	**0.61 [0.24, 1.54]**
Total events	8		13			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.70, df = 2 (P = 0.43); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.05 (P = 0.29)						
10.5.2 Voksne						
Childs 1990	0	0	0	0		Not estimable
Concia 2006	0	0	0	0		Not estimable
Regnier 1989	6	50	0	47	20.3%	13.88 [0.76, 253.55]
Subtotal (95% CI)		**50**		**47**	**20.3%**	**13.88 [0.76, 253.55]**
Total events	6		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.77 (P = 0.08)						
Total (95% CI)		**155**		**145**	**100.0%**	**0.82 [0.15, 4.42]**
Total events	14		13			
Heterogeneity: Tau² = 1.44; Chi² = 5.91, df = 3 (P = 0.12); I² = 49%						
Test for overall effect: Z = 0.23 (P = 0.82)						
Test for subgroup differences: Not applicable						



Figur 8. ***Bivirkninger.*** *IV versus IV som endres til PO administrasjon av antibiotika til barn og voksne med urinveisinfeksjon*

Study or Subgroup	P Events	P Total	P -> PO Events	P -> PO Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
10.6.1 Barn						
Fischbach 1989	0	0	0	0		Not estimable
Francois 1997	0	0	0	0		Not estimable
Noorbakhsh 2004	0	0	0	0		Not estimable
Vilaichone 2003	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						
10.6.2 Voksne						
Childs 1990	0	0	0	0		Not estimable
Concia 2006	2	24	0	23	100.0%	5.22 [0.24, 114.87]
Regnier 1989	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**24**		**23**	**100.0%**	**5.22 [0.24, 114.87]**
Total events	2		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.05 (P = 0.29)						
Total (95% CI)		**24**		**23**	**100.0%**	**5.22 [0.24, 114.87]**
Total events	2		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.05 (P = 0.29)						
Test for subgroup differences: Not applicable						



Figur 9. ***Alvorlige bivirkninger.*** *IV versus IV som endres til PO administrasjon av antibiotika til barn og voksne med urinveisinfeksjon*

Vedlegg 9 Oppdateringssøk

Studies included from the updated search

Study	Title
Athanassa 2008 (120)	Early switch to oral treatment in patients with moderate to severe community-acquired pneumonia: a meta-analysis
Berendt 2008 (121)	Diabetic foot osteomyelitis: A progress report on diagnosis and a systematic review of treatment
Chaves-Tapia 2009 (122)	Antibiotics for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. Updated version of Soares-Weiser (23). Conclusion is not changed.
Chui 2009 (123)	Clinical equivalency of ciprofloxacin 750 mg enterally and 400 mg intravenously for patients receiving enteral feeding: Systematic review
Conterno 2009 (124)	Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults
Kouranos 2009 (125)	Comparison of adverse events between oral and intravenous formulations of antimicrobial agents: a systematic review of the evidence from randomized trials.
Vardakas 2008 (126)	Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: A meta-analysis of randomized controlled trials
Vouloumaou 2008 (127)	Early switch to oral versus intravenous antimicrobial treatment for hospitalized patients with acute pyelonephritis: a systematic review of randomized controlled trials

Studies excluded from the updated search

Study	Reason for exclusion
Aarts (128)	Not correct population, patients with ventilator associated pneumonia
Bjerre 2009 (129)	The studies in this review do not include oral versus intravenous administration of antibiotics
Byrnes 2009 (130)	This is not a systematic review. Literature search and inclusion criteria were not described.
Loeb (131)	This is not a systematic review but an overview of overviews.
Neumann 2008 (132)	This is not a systematic review but an overview of overviews.
Karamanis 2008 (133)	This reference is already included in our review