

Innføring av doksosyklin som antibiotikaproyfylakse ved appendektomier hos barn på Gastrokirurgisk avdeling ved Akershus universitetssykehus

Stella Eide-Olsen, Nora Strøm Haraldstad, John Kim Hiller,
Hedda Holm, Tuong Vi Thi Nguyen, Veronika Østenstad



Prosjektoppgave i faget KLoK

Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

April 2024

Innholdsfortegnelse

SAMMENDRAG	3
1. TEMA/PROBLEMSTILLING	4
1.1. UTGANGSPUNKT FOR OPPGAVEN	4
1.2. GASTROINTESTINAL KIRURGI OG ANTIBIOTIKAPROFYLAKSE	4
1.3. MIKROSYSTEM	4
2. KUNNSKAPSGRUNNLAG	6
2.1. LITTERATURSØK OG VURDERING AV EVIDENS	6
2.2. DOKSYSYKLIN SOM ANTIBIOTIKAPROFYLAKSE	6
2.2.1. <i>Egenskaper ved doksisyklin</i>	6
2.2.2. <i>Doksisyklin gir færre postoperative infeksjoner og bivirkninger enn andre antibiotika</i>	6
2.2.3. <i>Helsedirektoratets retningslinjer</i>	8
2.2.4. <i>Konklusjon</i>	9
2.3. BRUK AV DOKSYSYKLIN HOS BARN	10
2.3.1. <i>Patogenese ved tannmisfarging</i>	10
2.3.2. <i>Studier viser at doksisyklin er trygt for barn</i>	10
2.3.3. <i>Konklusjon</i>	12
3. DAGENS PRAKSIS, TILTAK OG KVALITETSINDIKATORER	13
3.1. DAGENS PRAKSIS.....	13
3.1.1. <i>Flytskjema</i>	14
3.2. MÅL MED PROSJEKTET	14
3.3. TILTAK	15
3.4. KVALITETSINDIKATORER	16
3.4.1. <i>Prosessindikatorer</i>	16
3.4.2. <i>Strukturindikatorer</i>	17
4. PROSESS, LEDELSE OG ORGANISERING	18
4.1. UTFØRELSE OG EVALUERING.....	18
4.1.1. <i>Opprettelse av prosjektgruppen</i>	18
4.1.2. <i>Utførelse av tiltak</i>	19
4.1.3. <i>Evaluering av tiltak</i>	19
4.2. OPPFØLGING.....	20
4.3. MØTSTAND.....	20
5. DISKUSJON OG KONKLUSJON	21
5.1. DISKUSJON	21
5.1.1 <i>Kunnskapsgrunnlag</i>	21
5.1.2 <i>Tiltak og evaluering</i>	21
5.2. KONKLUSJON	22
REFERANSER	23
VEDLEGG	25
SPØRRESKJEMA OM ANTIBIOTIKAPROFYLAKSE VED GASTROKIRURGISK AVDELING, ÅHUS	25

Sammendrag

Tema/problemstilling: Antibiotikaprofylakse ved appendektomier er vist å redusere risikoen for postoperative infeksjoner. Helsedirektoratet anbefaler doksisyklin + metronidazol ved gastrointestinal kirurgi for voksne, men det mangler retningslinjer for barn, og tradisjonelt har man unngått bruk av doksisyklin og andre tetrasykliner hos barn grunnet frykt for misfarging av tenner. På Gastrokirurgisk avdeling ved Akershus universitetssykehus brukes derfor cefazolin + metronidazol til barn. Basert på kunnskapsgrunnlaget ønsker vi å endre praksisen.

Kunnskapsgrunnlag: Kunnskapsgrunnlaget er basert på Helsedirektoratets retningslinjer for antibiotikabruk og på artikler funnet ved litteratursøk. Doksisyklin er del av standardregimet for antibiotikaprofylakse ved gastrointestinal kirurgi for voksne fordi det har mange gode farmakokinetiske egenskaper, gir færre postoperative infeksjoner sammenlignet med alternative antibiotika og fordi det gir få bivirkninger. Systematiske litteraturstudier viser at medikamentet er trygt for barn ved kortvarig bruk.

Tiltak og kvalitetsindikatorer: For å iverksette endring i rutinene på Gastrokirurgisk avdeling, foreslår vi at de lager lokale retningslinjer, arrangerer informasjonsmøte, lager skriftlig informasjon om endringen og oppdaterer preoperative sjekklister. For å vurdere om tiltakene forbedrer kvaliteten, har vi valgt kvalitetsindikator knyttet til andel barn som får antibiotikaprofylakse etter tiltakene og ansattes kunnskap om disse. Tallene sammenlignes med andel barn som mottok antibiotikaprofylakse med doksisyklin + metronidazol før prosjektoppstart.

Ledelse og organisering: Vi har tatt utgangspunkt i Helsebibliotekets modell for kvalitetsforbedring for å organisere kvalitetsforbedringsprosjektet. Det vil opprettes en prosjektgruppe bestående av leger og sykepleier. Gruppen vil gjennomføre tiltakene og evaluere dem månedlig frem til prosjektets slutt ett år etter oppstart.

Konklusjon: Kunnskapsgrunnlaget viser at doksisyklin har en rekke fordeler ved gastrointestinal kirurgi og at det er et trygt alternativ for barn ved kortvarig bruk. Ved hjelp av tiltakene skissert i oppgaven, kan Gastrokirurgisk avdeling ved Akershus universitetssykehus på en effektiv måte innføre bruk av doksisyklin + metronidazol også hos barn. Vi anbefaler derfor at vårt mikrosystem innfører dette kvalitetsforbedringsprosjektet.

1. Tema/problemstilling

1.1. Utgangspunkt for oppgaven

I et debattinnlegg i Tidsskriftet publisert i oktober 2023 (1) tok seks overleger fra Oslo universitetssykehus ved Avdeling for gastro- og barnekirurgi og Avdeling for barnemedisin til orde for at antibiotikaprofylakse ved gastrointestinale inngrep hos barn bør standardiseres. De mener regimet som benyttes hos voksne, med doksisyklin + metronidazol, også bør benyttes hos barn, «blant annet på grunn av lang halveringstid og fordelaktig resistens- og økologiprofil sammenlignet med regimer med kefalosporiner». Innlegget ble utgangspunktet for vårt kvalitetsforbedringsprosjekt.

1.2. Gastrointestinal kirurgi og antibiotikaprofylakse

Gastrointestinal kirurgi omfatter inngrep som involverer fordøyelseskanalen fra øsofagus til rektum samt lever, galleveier og pankreas. Fordi vårt kvalitetsforbedringsprosjekt er knyttet til gastrokirurgiske inngrep hos barn og appendektomier er det vanligste inngrepet, valgte vi å begrense oppgaven til appendicitter. De fleste andre gastrointestinale inngrep på barn gjøres på Barne- og ungdomsklinikken ved Akershus universitetssykehus (Ahus). Akutt appendicitt rammer omtrent 115 per 100 000 per år, og insidensraten er høyest hos barn og voksne i aldersgruppen 10-29 år (2). Antibiotikaprofylakse er anbefalt ved appendektomier, da det er vist å redusere risikoen for postoperative infeksjoner (3). I Helsedirektoratets retningslinje for antibiotikabruk i sykehus anbefales kombinasjonen doksisyklin 400 mg + metronidazol 1 g som profylakse ved gastrointestinal kirurgi hos voksne.

1.3. Mikrosystem

Vi tok kontakt med Gastrokirurgisk avdeling ved Ahus for å undersøke deres praksis. Grunnet mangel på lokale og nasjonale retningslinjer for valg av antibiotikaprofylakse ved gastrointestinale inngrep hos barn, velges ofte antibiotika basert på kirurgenes egne erfaringer. På Ahus brukes det i dag ofte en kombinasjon av cefazolin + metronidazol som standard antibiotikaprofylakse ved inngrep hos barn med appendicitt. Tradisjonelt har man unngått bruk av doksisyklin og andre tetrasykliner hos barn grunnet frykt for bivirkninger i form av misfarging av tenner. Vi ville undersøke kunnskapsgrunnlaget for Helsedirektoratets anbefaling om bruk av doksisyklin + metronidazol som profylakse ved inngrep i buken og om doksisyklin er trygt å bruke hos barn som engangsdose ved kirurgi. Dersom kunnskapsgrunnlaget viser at doksisyklin er et trygt alternativ for barn, og at det i tillegg er

bedre enn cefazolin for å forebygge postoperative infeksjoner, burde man vurdere å endre praksis for antibiotikavalg.

2. Kunnskapsgrunnlag

2.1. Litteratursøk og vurdering av evidens

Vi gjennomgikk Helsedirektoratets retningslinjer for preoperativ antibiotikaprofylakse ved abdominalkirurgi (3) og UpToDate sitt kapittel for bruk av tetrasykliner (4), samt den refererte litteraturen. For å undersøke bivirkningsprofilen for doksisyklin hos barn, ble det også benyttet et semisystematisk litteratursøk (5) i PubMed med søkeordet «((doxycycline) AND (dental) AND ((pediatric) OR (children)))». Dette søket ga 59 treff (per 04.03.24) og litteraturen ble gjennomgått. Studiene som er omtalt i oppgaven ble vurdert basert på Helsebiblioteket sine sjekklister for vurdering av randomiserte kontrollerte studier (RCT), kohortstudier, retningslinjer og litteraturstudier (6).

2.2. Doksisyklin som antibiotikaprofylakse

2.2.1. Egenskaper ved doksisyklin

Doksisyklin tilhører gruppen tetrasykliner. Det er et bredspektret antibiotikum som dekker mange aerobe grampositive og gramnegative bakterier (4). Doksisyklin kan administreres både peroralt og intravenøst. Biotilgjengeligheten er tilnærmet 100 % ved peroral administrering, og medikamentet har god penetrasjon til vev og kroppsvæsker (7). I tillegg har det en lang halveringstid på 16-18 timer. Grunnet den lange halveringstiden, er det uaktuelt med repeterte doser. Giercksky et al. gjennomførte en prospektiv kohortstudie for å sammenligne effekten av én enkelt dose versus repeterte doser, som ikke viste statistisk signifikant forskjell i forekomst av postoperative infeksjoner (8). Ved én enkelt dose av 400 mg doksisyklin oppnår man minimum inhibitory concentration (MIC) i vev og kroppsvæske i over 24 timer.

2.2.2. Doksisyklin gir færre postoperative infeksjoner og bivirkninger enn andre antibiotika

I 1980 gjennomførte Giercksky et al. en stor RCT med 307 pasienter som gjennomgikk elektiv gastrointestinalkirurgi (9). 145 pasienter ble inkludert og randomisert til enten gruppe 1) doksisyklin + tinidazole, gruppe 2) tre doser av klindamycin + gentamicin, eller gruppe 3) placebo. Endepunktene i studien var bakterievekst av sårsekret, hudabscess, intraabdominal abscess og sepsis. Etter en periode så man forskjell i antall postoperative infeksjoner mellom gruppe 1 og 2, da det ble observert ett tilfelle av abscess i sår i gruppe 1 og fem tilfeller i gruppe 2. Studien ble etter denne perioden endret til randomisering til enten gruppe 1 eller 3 (*Figur 1*) for å minske antallet postoperative infeksjoner. Forskningsspørsmålet for denne

studien er tydelig formulert med hensyn til populasjon, intervensjon, sammenligning og utfall. Pasientene inkludert i studien ble randomisert til tre forskjellige grupper, men det fremkommer ikke hvilken randomiseringsmetode som ble brukt, og det fremkommer heller ikke om det er gjennomført styrkeberegning i forkant. Undersøkende kirurg etter operasjon ble blindet. Det beskrives tydelige inklusjons- og eksklusjonskriterier. Gruppene hadde samme studieprotokoll, som inkluderer lik undersøkelsesmetode og likt undersøkelsesintervall, og det ble brukt en standardisert lukkingsteknikk av alle operasjonssår. Resultatene ble presentert på en enkel måte. Det er oppgitt antall pasienter med postoperative komplikasjoner, men vi savner absolutte tall og konfidensintervall for resultatene. Studien vurderes som god og resultatene kan stoles på, til tross for manglende styrkeberegning.

Table III. Infectious complications in 307 patients following elective gastro-intestinal surgery

Group	No. patients	Intra-abdominal-abscess	Septicaemia	Wound abscess	No. patients with infectious complications
1	130(48)	0(0)	0(0)	4 (1)	4(3%)*
2	(49)	0(0)	0(0)	(5)	5(10%)
3	128(48)	9(3)	10(4)	37(15)	45(35%)

Differences between Groups 1 and 3 were tested by the chi square test. * $p < 0.01$.

Figur 1: Figur fra Giercksky et. al (1980): Combined Tinidazole and Doxycycline Short Term Chemotherapeutic Prophylaxis in Gastro-intestinal Surgery (9). Infectious complications in 307 patients following elective gastro-intestinal surgery. Tabellen viser antall pasienter randomisert til hver gruppe, samt antall postoperative infeksjoner i samtlige grupper. Gruppe 1 fikk doksisyklin + metronidazol, gruppe 2 fikk klindamycin + gentamicin og gruppe 3 fikk ingen profylakse. Tall i parentes representerer første periode, før gruppe 2 ble ekskludert. Tabellen viser at det er færre postoperative infeksjoner i gruppe 1 (3 %) enn i gruppe 2 (10 %) og gruppe 3 (35 %).

I en kohortstudie av Baatrup et al. i 2009 (10) ble effekten av doksisyklin sammenlignet med effekten av cefalotin, et førstegenerasjons cefalosporinantibiotikum, hos pasienter som gjennomgikk gastrointestinalkirurgi eller hysterektomi. Det må bemerkes at denne studien ikke er inkludert i Helsedirektoratets retningslinjer, men ble funnet gjennom et enkelt søk i PubMed med søkeord «doxycycline AND cephalothin AND prophylaxis». 886 pasienter som gjennomgikk gastrointestinal kirurgi ble inkludert. I første periode fikk de administrert doksisyklin + metronidazol, i andre periode ble doksisyklin byttet ut med cefalotin, før de byttet tilbake igjen til doksisyklin i tredje periode. Da doksisyklin ble byttet til cefalotin i andre periode, så man en økning av postoperative infeksjoner fra 19 % til 30 % ($P = 0.002$).

Dette tallet gikk ned til 17 % da regimet ble endret tilbake til doksisyklin i tredje periode. I denne studien er formålet klart formulert med hensyn til populasjon, eksponering, sammenheng og utfall. 83 % av 1882 pasienter som gjennomgikk gastrointestinalkirurgi eller hysterektomi fullførte registreringen, som inkluderte en obligatorisk og standardisert registrering av sårinfeksjon og et spørreskjema som pasienten besvarte selv 25-30 dager etter operasjonsdag. Appendektomier ble ikke inkludert i studien da inngrepet ikke er en del av protokollen for nasjonal prospektiv overvåkning av infeksjoner i operasjonsområde (NOIS-POSI) (11). Dette kan tenkes å begrense overføringsverdien til vårt kvalitetsforbedringsprosjekt, men samtidig er antibiotikaproylakse likt for all gastrointestinal kirurgi, utenom brokkoperasjoner. Den statistiske metoden og prosessen er godt og tydelig beskrevet. Studien inkluderer et stort antall pasienter, og resultater og metoder er tydelig beskrevet. Denne studien vurderes som god. Det kan tenkes at denne studien ikke er inkludert i Helsedirektoratets retningslinjer grunnet inklusjonskriteriene som ikke omfatter appendektomier.

2.2.3. Helsedirektoratets retningslinjer

I Helsedirektoratets retningslinjer for preoperativ antibiotikaproylakse ved abdominalkirurgi er doksisyklin + metronidazol anbefalt som profylaktisk standardregime for voksne (3). I Norge har regimet vært i praksis siden 80-tallet etter studier av Gierckxy et al. (8, 9, 12, 13). Det er gjennomført få studier i nyere tid, men det er ikke funnet grunn til å endre denne praksisen (3). Anbefalingen ble sist endret i 2018 og inneholder 18 kilder, deriblant store systemiske oversiktsartikler.

Det overordnede målet i Helsedirektoratets retningslinjer er klart beskrevet, og de helsemessige fordelene blir spesifikt omtalt under avsnittet for forskningsgrunnlaget. PICO er ikke fullstendig definert i avsnittet om forskningsgrunnlaget, men populasjonen og intervensjonen er tydelig beskrevet. Populasjonen er godt definert med hvilke pasientgrupper og indikasjoner anbefalingen er gjeldende for, og det er oppgitt alternativer for gravide/ammende og ved penicillin straksallergi. Intervensjonen er klart formulert med tydelig dosering, administrasjonsform og tid for administrasjon. Sammenlikning og utfall er derimot ikke tydelig beskrevet, men studiene som refereres til sammenlikner doksisyklin + metronidazol både med andre antibiotika og placebo. Fagnettverket for infeksjoner i abdomen består av ti deltakere fra store deler av landet, bestående av både gastrokirurger, mikrobiologer og infeksjonsmedisinere (14). Målgruppen for retningslinjen er hovedsakelig

LIS og sykehusleger. Metoden og prosessen for utarbeidelsen av den nasjonale retningslinjen er ikke tydelig beskrevet, og inklusjons-/eksklusjonskriterier av dokumentasjon er manglende. For hvert kapittel anvendes AGREE Global Rating Scale for å vurdere retningslinjer og overføringsverdi til norske forhold (15). AGREE er et anerkjent verktøy for kvalitetsvurdering av faglige retningslinjer, hvor det brukes en skala fra 1 («strongly disagree») til 7 («strongly agree») (16).

Det er godt dokumentert at forekomsten av postoperative infeksjoner reduseres betraktelig ved bruk av antibiotikaproylaks ved kolorektalkirurgi, ventrikkelkirurgi og appendektomi (17-19). Disse systematiske oversiktene konkluderer ikke med hvilken antibiotika som er foretrukket. Det er ingen statistisk signifikant forskjell i postoperative infeksjoner ved bruk av én dose versus flere doser, dermed er ikke «forlenget» profylakse utover operasjonsdagen nyttig (8, 20). Effekten av profylaksen er bedre ved å kombinere antibiotika som dekker både aerobe og anaerobe bakterier, og evidensgrunnlaget for dette er vurdert som sterkt (18, 20).

Retningslinjen har tydelig avgrensning og formål for anbefalingen, og den er utarbeidet av et tverrfaglig fagnettverk spredt i hele landet. Det brukes AGREE Global Rating Scale for å vurdere internasjonale retningslinje. PICO-spørsmålet er derimot ikke tydelig formulert, som gjør at litteratursøket ikke kan kvalitetssikres. Det blir dermed uklart om all relevant litteratur er inkludert og vurdert. Retningslinjen vurderes som lite-moderat god.

2.2.4. Konklusjon

Doksisyklin har gode farmakokinetiske egenskaper, med god biotilgjengelighet, god penetrasjonsevne og lang halveringstid (3, 7). Det er også en fordel at doksisyklin kan administreres peroralt. Doksisyklin reduserer forekomsten av postoperative infeksjoner og har få bivirkninger sammenlignet med klindamycin + gentamicin (9). Sammenlignet med cefalotin gir også doksisyklin færre postoperative infeksjoner (10). Sammen danner dette noe av grunnlaget for Helsedirektoratets retningslinjer for preoperativ antibiotikaproylaks ved abdominalkirurgi, hvor doksisyklin + metronidazol er anbefalt som profylaktisk standardregime.

2.3. Bruk av doksyklyn hos barn

Historisk har man vært tilbakeholden med bruk av doksyklyn hos barn på grunn av risiko for permanente bivirkninger knyttet til tannutvikling og misfarging. Den første studien som dokumenterte tetrasyklins potensial til å forårsake tannmisfarging, ble publisert på 1950-tallet (21). Denne studien indikerte en sammenheng mellom administrasjon av tetrasykliner til gravide kvinner og utvikling av misfargede tenner hos barna deres. Senere forskning har bekreftet at tetrasykliner kan føre til misfarging av tennene (22).

2.3.1. Patogenese ved tannmisfarging

Risikoen for tannmisfarging oppstår når tetrasykliner administreres under tannutvikling (23), og retningslinjer anbefaler derfor begrenset bruk hos barn i denne perioden (4, 24).

Tetrasykliner absorberes av mineraliserende vev som tannemalje og bein. Når tetrasykliner er til stede under dannelsen av tannemaljen, kan de forårsake misfarging av permanente tenner, som skyldes tetrasyklins tendens til å binde seg til kalsiumioner (22). Risikoen for tannmisfarging varierer blant annet med dose, behandlingsvarighet og tidspunktet i tannutviklingen for administrasjon av tetrasykliner (22).

Ikke alle tetrasykliner har samme potensial for misfarging av tenner. Doksyklyn, et andregenerasjons semisyntetisk tetrasyklyn som ble utviklet på 1960-tallet (23), har blitt undersøkt i senere forskning og funnet å ha en betydelig lavere risiko for tannmisfarging sammenlignet med andre medlemmer av tetrasyklinfamilien (25). Dette skyldes doksyklyns lavere tendens til å binde seg til kalsiumioner og dets evne til å penetrere vev på en måte som minimerer eksponeringen av tannemaljen. Kalsiumbindingskapasiteten til andre tetrasykliner varierer mellom 39.5 % og 74.5 %, mens doksyklyn sin evne til å binde kalsiumioner er vist å være på 19 % (25).

2.3.2. Studier viser at doksyklyn er trygt for barn

2.3.2.1. RCT

Det er vist i en rekke kliniske studier at doksyklyn administrert i korte kurer ikke medfører økt risiko for tannmisfarging hos barn under åtte år. Volovitz et al. publiserte i 2007 en RCT (26) for å sammenligne tannfargen mellom barn som hadde mottatt doksyklyn og barn som hadde mottatt annen antibiotika. Indikasjonen for administrasjon av antibiotika var astmaanfall som ikke responderte på konvensjonell antiastmatisk behandling og som ble

antatt å være forårsaket av atypiske agens. I den ene gruppen hadde 31 barn gjennomgått en tidagers kur med doksisyklin, mens den andre gruppen på 30 barn mottok annen antibiotika. I gjennomsnitt hadde pasientene i doksisyklin-gruppen mottatt to kurer hver. Gruppene ble undersøkt av barnetannlege, minst to år etter siste kur. Det ble ikke funnet noen misfarging av tenner i noen av gruppene, og det var dermed ingen forskjell mellom dem. Funnene taler dermed for at doksisyklin tolereres godt hos barn. Dette er en RCT med en tilfredsstillende metodisk kvalitet som inkluderte blinding av deltakerne med hensyn til hvilket tiltak de mottok. Resultatene av studien ble godt og entydig rapportert. Funnene kan på en enkel måte implementeres og anvendes i klinisk praksis. Derimot var antall deltakere relativt lavt, og det var uklart om barnetannlegen som analyserte utfallene ble blindet. De statistiske resultatene oppga heller ikke statistisk presisjon rundt effektestimatene. Studien vurderes som middels god.

2.3.2.2. Systematiske litteraturstudier

Det er også gjort systematiske litteraturstudier på bivirkninger av doksisyklin hos barn. I 2016 publiserte Cross et al. en systematisk litteraturstudie med hensikt å oppsummere forskning som har blitt gjort på bivirkninger av doksisyklin-bruk under graviditet og i barndom (25). De inkluderte 140 publikasjoner og konkluderte basert på litteraturgjennomgangen og en metaanalyse at kunnskapsgrunnlaget peker mot at doksisyklin er trygt å administrere til barn under åtte år når man ikke overstiger en dosering på 200 mg daglig i maksimum 14 dager av gangen. Studien hadde et godt formulert forskningsspørsmål og fulgte en god og anerkjent metode for utføring av litteratursøk og inklusjon av relevante artikler i systematiske oversikter (PRISMA-metoden (27)). Søket ble gjort i flere anerkjente databaser, noe som sannsynliggjør at alle viktige og relevante studier ble identifisert. I tillegg gjennomførte Cross et al. en metaanalyse for å statistisk sammenligne funnene i de inkluderte studiene. Funnene viste at det er lav risiko for permanent tannmisfarging ved administrasjon av doksisyklin til unge barn, og dette kan enkelt anvendes i vårt mikrosystem. I oversiktsartikkelen ble ikke de inkluderte studiene systematisk vurdert, og det er dermed noe uklart om man kan stole på resultatene. De inkluderte artiklene var noe heterogene i metodikk og omfang, som bidrar til å svekke resultatene i den systematiske oversikten. Dermed vurderes denne oversikten som middels god.

Ravindra et al. publiserte en systematisk oversikt i 2023 som vurderte tetrasykliner sin virkning på tannhelse ved eksponering i tidlig barndom (28). Basert på de 34 inkluderte

publikasjonene, konkluderte de med at det ikke var evidens for at doksosyklin var assosiert med misfarging av tenner eller andre tannhelse relaterte bivirkninger hos barn. Dermed viser også nyere systematiske oversikter at doksosyklin, til forskjell fra andre tetrasyklin-antibiotika, ikke medfører en signifikant økt risiko for misfarging av tenner hos barn. Studien ble vurdert ved hjelp av sjekklister. Også denne studien hadde et klart formulert forskningsspørsmål og benyttet PRISMA-metoden for systematiske oversikter (27). Litteratursøket ble gjort i en rekke anerkjente databaser, og det er sannsynlig at alle relevante artikler ble funnet. De vurderte kvaliteten på evidensen i hver enkelt studie ved bruk av Newcastle-Ottawa Bias Analysis (29), og funnene vurderes dermed som troverdige. Resultatene av studien var godt formulert og nøye diskutert, og statistisk presisjon rundt effektestimater ble rapportert. Funnene kan lett anvendes i klinisk praksis. Ravindra et al. sin systematiske oversikt vurderes dermed som god.

2.3.3. Konklusjon

Samlet danner disse forskningsfunnene grunnlaget for at bruk av doksosyklin i opptil 21 dager av gangen er ansett som trygt hos barn i alle aldre. Dette er i samsvar med kliniske oppslagsverk og retningslinjer som UpToDate (4) og American Academy of Pediatrics 2021 Red Book (24). Dermed viser kunnskapsgrunnlaget at doksosyklin kan være et trygt og effektivt alternativ for antibiotikaprofylakse hos barn som mottar abdominal kirurgi, samtidig som risikoen for bivirkninger, inkludert tannmisfarging, blir minimert.

3. Dagens praksis, tiltak og kvalitetsindikatorer

3.1. Dagens praksis

Mikrosystemet vi har valgt som utgangspunkt for kvalitetsforbedringsprosjektet er Gastrokirurgisk avdeling ved Ahus. Vi har vært i kontakt med avdelingsleder, samt en lege i spesialisering (LIS) ved avdelingen som også er stipendiat ved Klinikk for Kirurgiske fag, Universitetet i Oslo. Avdelingen har virksomhet ved operasjonsavdelingen, dagkirurgisk senter, i sengeområder og poliklinikk (30).

For barn under 18 år er det primært appendektomier og brokkoperasjoner som utføres ved Gastrokirurgisk avdeling. Ellers dekkes mye av gastrointestinal kirurgi hos barn på egne barnekirurgiske avdelinger. Anbefalinger for valg av antibiotikaprofylakse gjelder for gastrointestinal kirurgi generelt, men for å begrense oppgavens omfang og relevans for mikrosystemet, har vi valgt å fokusere på appendektomier hos barn.

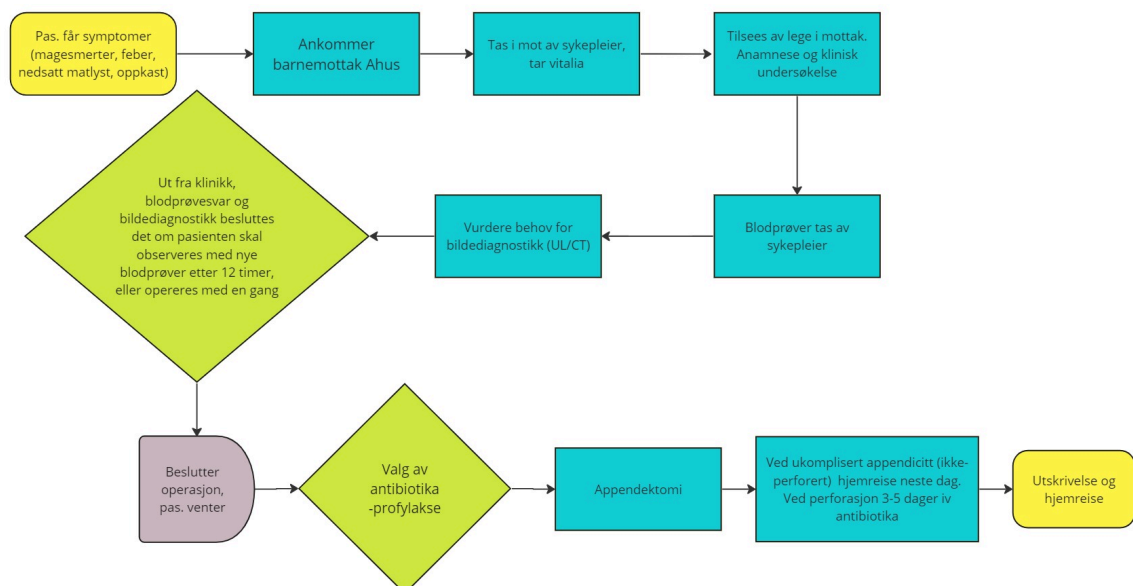
I 2021 ble 122 barn under 18 år operert for appendicitt ved Gastrokirurgisk avdeling, Ahus. Det foreligger ikke tilgjengelige tall fra senere år. Det er i dag varierende hvilken antibiotikaprofylakse som gis til barn som skal gjennomgå gastrointestinal kirurgi, både på ulike sykehus og mellom ulike kirurger på samme sykehus. Det er ikke etablert et standardregime slik det i større grad er for voksne, og valget av antibiotikaprofylakse er ofte erfaringsbasert. Ofte lener de seg på Oslo universitetssykehus sine retningslinjer (eHåndbok for Oslo universitetssykehus), som igjen er basert på Helsedirektoratets retningslinjer, men denne retningslinjen omtaler kun doksisyklin som alternativ til voksne og spesifiserer ikke valg av antibiotikaprofylakse til barn (31). Ifølge informasjon fra mikrosystemet velger de fleste ved Ahus metronidazol + cefazolin, et førstegenerasjons cefalosporinantibiotikum, som preoperativ antibiotikaprofylakse. En mulig årsak til hvorfor doksisyklin ikke blir benyttet hos barn ved Ahus, kan i stor grad skyldes manglende kunnskap om studiene som viser at dette er et trygt og effektivt valg.

Av de 122 appendektomiene som ble utført på barn i 2021 er det uvisst hvor mange som fikk profylaktisk antibiotika. Det vil være mulig å gjennomgå disse 122 journalene for å se hvor mange som mottok antibiotikaprofylakse og i så fall hvilket antibiotikum, men dette strekker seg utenfor omfanget av vårt valgte kvalitetsforbedringsprosjekt. Det finnes per i dag ingen annen enkel måte å hente ut informasjon fra journalsystemet på som kan differensiere mellom

de som får antibiotika kun som profylakse, og de som får det som ledd i behandling av infeksjon etter en perforert appendicitt eller sepsis. Forhåpentligvis vil journalsystemene i framtiden legge bedre til rette for slik informasjonsuthenting.

3.1.1. Flytskjema

For å få bedre oversikt over dagens praksis, har vi valgt å lage et flytskjema (Figur 2). Flytskjemaet har som hensikt å kartlegge et typisk forløp for barn med appendicitt og belyse hvor i forløpet valget om antibiotikaprofylakse kommer inn. Vi vil understreke at flytskjemaet ikke representerer forløpet til en virkelig pasient, men et tiltenkt typisk forløp for et barn som kommer inn til Ahus med spørsmål om appendicitt, fra innleggelse til utskrivelse.



Figur 2: Flytskjema som viser et typisk forløp for et barn med appendicitt

3.2. Mål med prosjektet

Det overordnede målet med dette kvalitetsforbedringsprosjektet er å innføre doksisyklin + metronidazol som standard antibiotikaprofylakse ved appendektomi hos barn ved Gastrokirurgisk avdeling, Ahus, fremfor tidligere erfaringsbaserte praksis. Målet er at andelen barn som mottar doksisyklin + metronidazol skal være 70 % innen ett år etter prosjektets start. Vi velger å ikke sette mål om høyere andel fordi det i noen tilfeller kan være god indikasjon for å velge et annet antibiotikaregime. Dette kan eksempelvis være grunnet kontraindikasjoner, allergier eller av behandlingsmessige årsaker. Vi har valgt ett år som tidfestet mål for å ha et tilstrekkelig antall appendektomier for å vurdere effekt av tiltakene,

men en utfordring kan likevel bli å opprettholde interesse innad i avdelingen for prosjektet over såpass lang tid. Gjennom dette året vil det gjennomføres fortløpende evalueringer ved hjelp av spørreskjemaer og run-diagram basert på tall fra MetaVision, slik at det tall- og tidfestede målet kan revurderes og justeres ved behov.

3.3. Tiltak

Kunnskapsgrunnlaget viser at doksisyklin + metronidazol er anbefalt som antibiotikaproylakse før gastrointestinal kirurgi og at det er trygt også for barn. For å kunne endre en allerede etablert praksis, er det viktig med konkrete og gjennomførbare tiltak. Vi foreslår følgende tiltak:

- **Lage lokale retningslinjer:** Ahus benytter fra før EQS kvalitetssystem hvor blant annet prosedyrer, lokale retningslinjer og sjekklister er samlet. Vi foreslår å lage en ny lokal retningslinje i EQS som beskriver valg av antibiotikaproylakse ved gastrointestinal kirurgi spesifikt for barn. Når den nye retningslinjen publiseres i EQS, vil det sendes ut e-post med varsling til alle ansatte ved gastrokirurgisk avdeling.
- **Arrangere informasjonsmøte:** Prosjektgruppen vil ha ansvar for å arrangere et felles møte hvor det informeres om den nye retningslinjen og hvor kunnskapsgrunnlaget som viser at antibiotikaregimet er trygt for barn presenteres. På dette informasjonsmøtet vil både sykepleiere, LIS og overleger delta. Sykepleierne vil bli oppfordret til å minne legene på doksisyklin som antibiotikavalg dersom legene ordinerer noe annet.
- **Skriftlig informasjon på møterom/kontorer/sengepost:** Det vil lages skriftlig informasjon som kort og konsist får frem at doksisyklin + metronidazol er nye standardregime for preoperativ antibiotikaproylakse ved gastrointestinal kirurgi hos barn. Denne informasjonen henges opp på oppslagstavler, møterom, kontorer og tunene på sengepostene.
- **Oppdatere preoperative sjekklister:** WHO's «Sjekkliste for Trygg Kirurgi» gjennomgås før hver operasjon av operasjonsteamet. Under punktet «Infeksjonsforebyggende tiltak» er det spørsmål om antibiotikaproylakse er gitt i henhold til prosedyrer for operasjonen som skal gjennomføres. Her foreslår vi å lage en modifisert sjekkliste for gastrointestinal kirurgi på barn, hvor man legger til en spesifisering om det er valgt doksisyklin + metronidazol.

De foreslåtte tiltakene ansees som mindre til moderat effektive. Likevel har vi valgt tiltak ut ifra hva vi anser som gjennomførbart. En ulempe med å iverksette flere tiltak parallelt er at det er vanskelig å vite akkurat hvilke tiltak som har effekt (32). Målingen av kvalitetsindikatorerne bør startes før de nye tiltakene iverksettes slik at man har et utgangspunkt for å synliggjøre endringene. Deretter gjøres fortløpende målinger slik at man kan dokumentere endringene som skjer og justere tiltakene dersom det er nødvendig (32).

3.4. Kvalitetsindikatorer

En kvalitetsindikator er et indirekte mål på kvalitet. Kvalitetsindikatorerne kan deles inn i tre kategorier ut ifra om de måler strukturer, prosesser eller resultater (33). Vi har kommet fram til at en prosessindikator og en strukturindikator er best egnet til å måle forbedring i vårt prosjekt.

- **Prosessindikator:** Andel barn under 18 år som får antibiotikaprofylakse med doksisyklin + metronidazol før appendektomi.
- **Strukturindikator:** De ansattes kunnskap om lokale retningslinjer for valg av antibiotikaprofylakse.

3.4.1. Prosessindikatorer

Prosessindikatorer beskriver konkrete aktiviteter i pasientforløpet og sier noe om utførelsen av prosedyrer som har med eksempelvis forebygging, diagnostikk og behandling å gjøre (33). Prosessindikatoren belyser selvet målet med prosjektet og er derfor relevant. Vi har valgt å benytte oss av et run-diagram for å måle prosessindikatoren og vurdere om de iverksatte tiltakene har hatt effekt. Dette er en form for tidsserie hvor endringer i prosessen presenteres på en enkel og oversiktlig måte. Run-diagrammet lages ved at det gjøres månedlige punktmålinger av andelen appendektomerte barn under 18 år som mottok antibiotikaprofylakse med doksisyklin + metronidazol. Punktmålingene plottes så inn i et run-diagram hvor x-aksen utgjør tid (måneder) og y-aksen utgjør andelen barn. Vi anbefaler at det gjøres en måling før oppstart for å kunne vurdere endring utover i prosjektet. Deretter gjennomgår avdelingsleder ved starten av hver måned alle appendektomier gjort på barn under 18 år på Gastrokirurgisk avdeling den forrige måneden og ser hvor mange av disse som har fått antibiotikaprofylakse med doksisyklin + metronidazol, hentet fra kurven i

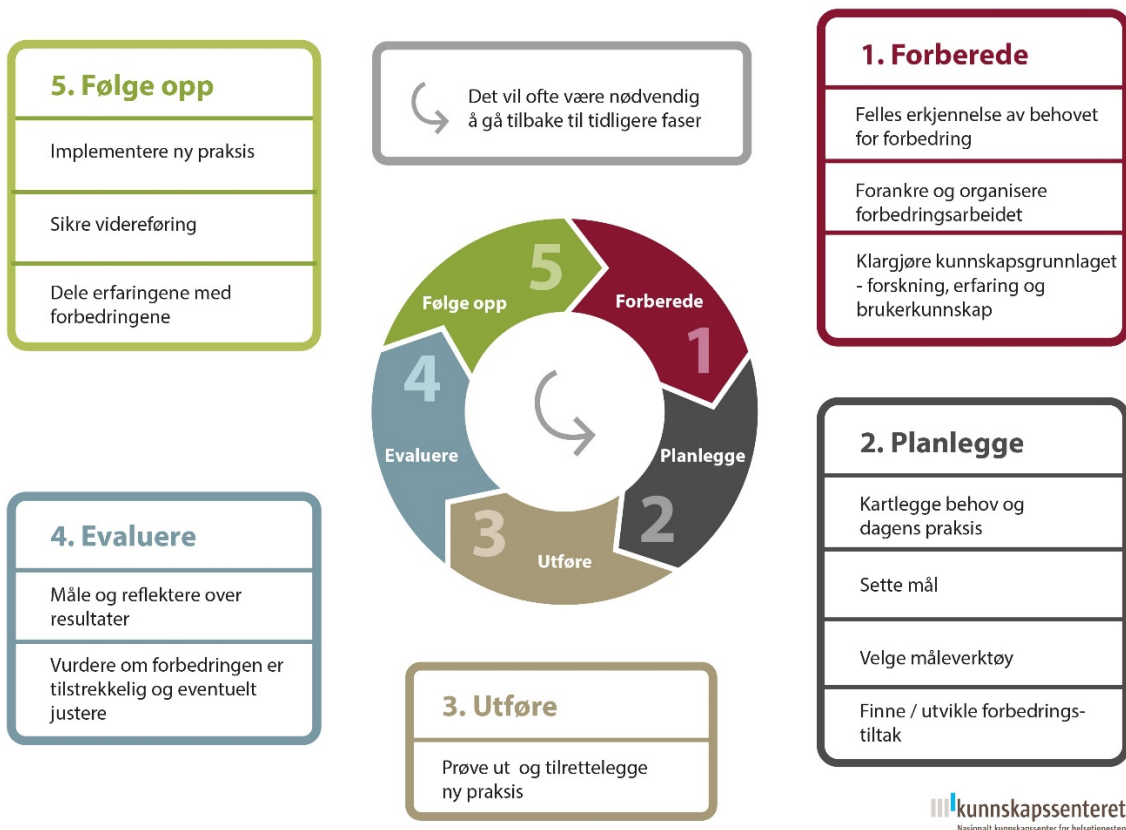
MetaVision. Fordelene med å benytte et run-diagram er at det er enkelt å konstruere, tolke og forstå og gir en løpende oversikt over dataene (34). Indikatoren er gyldig i og med at det primært er måling av prosessindikatoren over tid vi er interessert i. Punktmålinger kan alene være villedende, men ved å måle hyppig og over tid, vil man få et reliabelt mål.

3.4.2. Strukturindikatorer

Strukturindikatorer beskriver helsevesenets rammer og ressurser, slik som helsepersonells kompetanse og tilgjengelighet på utstyr, teknologi og fasiliteter (33). Både doksyklin og metronidazol er medikamenter som ansees som godt etablerte og kjente blant ansatte på avdelingen. Prosjektet handler altså ikke om å innføre en helt ny type behandling, men kun utvide bruken av et allerede kjent antibiotikaregime. En avgjørende forutsetning for god kvalitet i helsetjenesten er likevel nødvendig og relevant kompetanse. Det er viktig at de ansatte ved avdelingen er godt informerte om bakgrunnen for valg av antibiotikaproylaks og at det foreligger tydelige og etablerte retningslinjer. For å måle de ansattes bruk av det gitte antibiotikaregime og kjennskap til retningslinjer og rutiner, vil vi innføre et kort spørreskjema (*Vedlegg 1*) som utfylles månedlig av både LIS og overleger ved avdelingen. Spørreskjemaer belager seg på personlige svar fra de ansatte og kan medføre flere potensielle feilkilder, men vi mener likevel dette er en relevant målemetode som kan fange opp endring.

4. Prosess, ledelse og organisering

Vi har tatt utgangspunkt i Helsebibliotekets modell for kvalitetsforbedring for å ha en strukturert tilnærming til kvalitetsforbedringsprosjektet. Modellen beskriver en femtrinnsprosess for å oppnå forbedringer i helsetjenester og fungerer som en veiledning basert på faktorer som forskning og erfaring har vist er avgjørende for en vellykket gjennomføring. Hver av de fem fasene består av flere trinn, som tydelig illustrert i figur 3 (32).



Figur 3: Helsebibliotekets modell for kvalitetsforbedring (32).

4.1. Utførelse og evaluering

4.1.1. Opprettelse av prosjektgruppen

Vi ser på det som nødvendig å inkludere ulike nivåer av mikrosystemet for å kunne gjennomføre prosjektet, og vi anbefaler derfor at det opprettes en prosjektgruppe. Vi foreslår at avdelingsleder tillegges overordnede ansvar for styring og implementering av prosjektet og at prosjektgruppen også inkluderer nøkkelrepresentanter fra ulike faglige bakgrunner. Den foreslåtte sammensetningen vil i tillegg til avdelingsleder inkludere en overlege, en LIS2/3 og en sykepleier.

Vi vil gjennomføre et møte med avdelingsleder der vi presenterer kunnskapsgrunnlaget for fordelene ved innføring av doksysyklin + metronidazol som profylakse ved appendektomier hos barn. Deretter vil vi igangsette opprettelse av prosjektgruppen. En dato for første møte vil bli satt, og innen da er det ønskelig at avdelingsleder har opprettet prosjektgruppen. På deres første møte vil avdelingsleder presentere kunnskapsgrunnlaget, dele ut spørreskjemaene og fordele oppgaver til gruppemedlemmene.

4.1.2. Utførelse av tiltak

Etter prosjektgruppen er opprettet, vil et av medlemmene lage lokale retningslinjer som publiseres i EQS og som sendes ut på e-post til alle ansatte på Gastrokirurgisk avdeling. Etter dette vil avdelingsleder arrangere et informasjonsmøte hvor kunnskapsgrunnlaget presenteres. I tillegg forslår vi at overlegen og LIS2/3 tar ansvar for å lage, skrive ut og henge opp skriftlig informasjon om prosjektet på møterom, kontorer og sengepost, samt oppdatere preoperative sjekklister.

4.1.3. Evaluering av tiltak

Avdelingsleder har ansvar for utlevering og innsamling av spørreskjema som skal fylles ut en gang i måneden av overleger og LIS ved avdelingen. Vi foreslår at spørreskjemaet utleveres på morgenmøte. Et gruppemedlem vil påta seg ansvaret for å gjennomgå spørreskjemaene, finne de konkrete tallene og se på årsakene til at doksysyklin + metronidazol eventuelt ikke har blitt brukt.

Vi foreslår av prosjektgruppen møtes månedlig. Vi anbefaler at et av gruppemedlemmene månedlig lager et run-diagram. Dette skal medbringes til hvert månedlig møte. Etter tre måneder evaluerer de prosjektet ved hjelp av Helsebibliotekets modell for kvalitetsforbedring. Vi vil sette et konkret delmål etter tre måneder avhengig av innhentede data før prosjektets oppstart. Etter seks og ni måneder gjentas samme prosess. Det siste møtet blir etter 12 måneder. Etter hvert prosjektgruppemøte har overlege og sykepleier i prosjektgruppen ansvar for å oppdatere sin yrkesgruppe angående prosjektet, både skriftlig på e-post og muntlig på morgenmøte.

Etter tre, seks, ni og tolv måneder er det viktig å stille følgende spørsmål: Kan det hende at forankringen og organiseringen ikke har vært tilstrekkelig? Er det elementer i organisasjonskulturen som hemmer fremdriften av forbedringsarbeidet? Har resultatene fra utprøvingen indikert behov for justering av målene? (32) Videre må prosjektgruppen ta en ny runde med Helsebibliotekets modell for kvalitetsforbedring basert på dataene som blir presentert og svarene på spørsmålene over. På det siste møtet skal det tas stilling til om hovedmålet, som er å innføre bruk av doksyklin + metronidazol som standardregime i 70 % av tilfellene, er nådd. Eventuelt kan dette målet justeres basert på svar fra spørreskjema, for eksempel hvis det viser seg at legene ofte har godt grunnlag for å velge et annet antibiotikum når de fraviker de nye retningslinjene.

4.2. Oppfølging

Det er viktig at alle ansatte ved avdelingen påtar seg et ansvar for å videreføre praksisen etter endt prosjekt. Et mer konkret forslag er at prosjektgruppen samles et halvt år etter endt prosjekt og går gjennom tall for å se om prosjektet har blitt opprettholdt. Det samme kan gjøres etter ett år.

4.3. Motstand

Ved å anerkjenne og adressere utfordringer mot implementering av ny praksis, vil det trolig bli lettere å gjennomføre kvalitetsforbedringsprosjektet. Det er flere grunner til at vi kan forvente motstand mot prosjektet, blant annet tidspress. Helsepersonell kan føle seg overveldet av arbeidsmengden og ha begrenset tid til å tilpasse seg nye prosedyrer eller behandlingsmetoder. I tillegg kan helsepersonell ha vært vant til å utføre oppgaver på en spesifikk måte over lang tid, og endring kan oppleves som unødvendig eller forstyrrende for den etablerte rutinen. Likevel er forbedring en viktig del av rollen til helsepersonell og avgjørende for at medisinen skal utvikle seg fremover. En annen potensiell utfordring er et hierarkisk helsevesen, der sykepleiere eller annet personell kan føle seg motvillige til å utfordre legers autoritet. Det er viktig at det er rom for både å gi og motta konstruktiv kritikk på tvers av yrkesgrupper i helsevesenet for å sikre pasientsikkerhet og kvalitet i omsorgen.

5. Diskusjon og konklusjon

5.1. Diskusjon

5.1.1 Kunnskapsgrunnlag

Helsedirektoratet anbefaler en kombinasjon av doksisyklin + metronidazol som profylakse ved gastrointestinal kirurgi hos voksne (3). En stor RCT fra 1980 viste at et regime med doksisyklin + tinidazol ga færre infeksjonsrelaterte komplikasjoner enn klindamycin + gentamicin (9). Tinidazol er ikke helt identisk med metronidazol, men de to medikamentene har nokså lik antimikrobielle virkningsmåte (35), og overføringsverdien fra studien vil sannsynligvis være stor. I en prospektiv studie fra 2009 ble det vist at doksisyklin hadde bedre effekt enn cefalotin i forebygging av postoperative komplikasjoner (10). Vårt mikrosystem bruker som oftest cefazolin til barn. Det er rimelig å anta at cefalotin og cefazolin, som begge er førstegenerasjons cefalosporiner, har sammenlignbar effekt, og at doksisyklin derfor vil være bedre enn cefazolin.

Andre fordeler med doksisyklin er dets gode farmakokinetiske egenskaper, blant annet at det kan administreres peroralt, slik at man kan slippe å utsette barnet for unødvendige stikk.

Doksisyklin vil dessuten være billigere i bruk enn cefazolin. En dose med 200 mg doksisyklin-kapsler koster 14.24 kr (36), mens et hetteglass cefazolin koster 70.50 kr (37).

Retningslinjer anbefaler begrenset bruk av tetrasykliner til barn (4, 24) på grunn av risiko for misfarging av tennene (22). Doksisyklin er dog vist å ha lavere affinitet for kalsiumioner og redusert opptak i tenner sammenliknet med andre tetrasykliner og dermed redusert risiko for misfarging av tennene (25). Når doksisyklin brukes i korte kurer, er det ikke vist økt risiko for tannbivirkninger i en RCT fra 2007 (26). Senere har flere systematiske oversikter kommet til samme konklusjon (25, 28). Dermed finnes det god evidens for at behandling av barn med profylaktisk enkeltdose med doksisyklin er trygt.

5.1.2. Tiltak og evaluering

Valg av antibiotika ved mikrosystemet er i dag opp til hver enkelt lege, grunnet mangel på lokale og nasjonale retningslinjer for barn. Vi ønsker å innføre en lokal retningslinje i mikrosystemet som tilsvarende den for voksne. Målet med kvalitetsforbedringsprosjektet er at 70 % av pasientene som gjennomgår appendektomi skal få doksisyklin + metronidazol som profylakse. Vi mener at dette er et fornuftig mål, da det ikke er realistisk at alle skal eller kan

få denne kombinasjonen, blant annet på grunn av kontraindikasjoner eller av behandlingsmessige årsaker.

For å nå målet, har vi valgt noen enkle tiltak som er mindre til moderat effektive, men som vi tror vil være enkle å gjennomføre i vårt mikrosystem. Disse tiltakene er blant annet å utforme lokale retningslinjer i EQS, informasjonsmøte og skriftlig informasjon til ansatte, samt oppdatering av preoperative sjekklister. Tiltakene krever lite ressurser og er dermed kostnadseffektive, samtidig som de medfører lite merarbeid for hver ansatt ved at de integreres i sjekklister og systemer som de ansatte allerede bruker. Dette tror vi er viktig for at motstanden mot endring skal bli minst mulig. En prosjektgruppe vil opprettes for å gjennomføre prosjektet. Disse vil ha månedlige møter, hvor de henter data på doksisyklin- bruk fra MetaVision og spørreskjema. Underveis vil de evaluere prosjektet ved hjelp av Helsebibliotekets modell for kvalitetsforbedring. Det siste møtet blir etter 12 måneder.

5.2. Konklusjon

Det foreligger per nå ingen lokale eller nasjonale retningslinjer for antibiotikaprofylakse ved gastrointestinal kirurgi hos barn. Kunnskapsgrunnlaget viser at doksisyklin har en rekke farmakokinetiske fordeler, reduserer risikoen for postoperative infeksjoner sammenliknet med andre antibiotika og at det er et trygt alternativ for barn ved kortvarig bruk. Ved hjelp av tiltakene skissert i oppgaven, kan Gastrokirurgisk avdeling ved Ahus på en effektiv måte innføre bruk av doksisyklin + metronidazol også hos barn. Vi anbefaler derfor at vårt mikrosystem innfører dette kvalitetsforbedringsprosjektet.

Referanser

1. Kazaryan AM, Knudsen PK, Dretvik T, Ertresvåg KN, Aksnes G, Schistad O. Perioperative antibiotic prophylaxis for children undergoing gastrointestinal surgery. Tidsskr Nor Laegeforen. 2023;143(17).
2. Johannesen, T. NEL - Norsk Elektronisk Legehåndbok. [09.03.24]. Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/magetarm/tilstander-og-sykdommer/tykktarm/blindtarmbetennelse-akutt>.
3. Helsedirektoratet. Gastrointestinal kirurgi - utenom brokk [05.03.24]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/antibiotikaproylakse-ved-kirurgi/gastrointestinal-kirurgi/gastrointestinal-kirurgi-utenom-brokk>.
4. UpToDate. Tetracyclines [01.03.24]. Available from: https://www.uptodate.com.ezproxy.uio.no/contents/tetracyclines?search=tetracycline&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1.
5. Snyder H. Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. J Bus Res. 01.11.19.
6. Helsebiblioteket. Kunnskapsbasert praksis.no [04.03.24]. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/artikler/kunnskapsbasert-praksis/kunnskapsbasertpraksis.no>.
7. Norsk legemiddelhandbok. Doksisyklin. 2016 [Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/L1.2.7.1/Doksisyklin>].
8. Giercksky KE, Danielsen S, Garberg O, Grüner OP, Holter O, Johnson JA, et al. A single dose tinidazole and doxycycline prophylaxis in elective surgery of colon and rectum. A prospective controlled clinical multicenter study. Ann Surg. 1982;195(2):227-31.
9. Giercksky KE, Christiansen E, Berge L, Fuglesang J, Johnson JA. Combined tinidazole and doxycycline short term chemotherapeutic prophylaxis in gastro-intestinal surgery. Scand J Gastroenterol Suppl. 1980;59:41-4.
10. Baatrup G, Nilsen RM, Svensen R, Akselsen PE. Increased incidence of postoperative infections during prophylaxis with cephalothin compared to doxycycline in intestinal surgery. BMC Surg. 2009;9:17.
11. Folkehelseinstituttet. Overvåkingsmal for NOIS-POSI [Available from: <https://www.fhi.no/sm/overvaking/nois/insidens-nois-posi/registreringsmal-for-nois-posi/>].
12. Giercksky KE, Fuglesang J, Christiansen E, Johnson JA, Bergan T. Short term chemotherapeutic prophylaxis in gastrointestinal operations. Surg Gynecol Obstet. 1980;151(3):349-52.
13. Giercksky K. Should antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery include agents effective against both anaerobic and aerobic microorganisms? A double-blind, multicenter study. The Norwegian Study Group for Colorectal Surgery. Surgery. 1985;97(4):402-8.
14. Helsedirektoratet. Oppdatering av retningslinjen for antibiotikabruk i sykehus – informasjon om prosjektet 2022 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/antibiotika/oppdatering-av-retningslinjen-for-antibiotikabruk-i-sykehus-informasjon-om-prosjektet#fagnettverk>].
15. Helsedirektoratet. Metode og prosess 2023 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/metode-og-prosess>].
16. The AGREE Collaboration, Sosial- og helsedirektoratet. Evaluering av faglige retningslinjer - AGREE-instrumentet. 2003 [Available from: http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-UsersManual-and-23-item-Instrument_2009_UPDATE_2013.pdf].
17. Nelson RL, Gladman E, Barbateskovic M. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(5):Cd001181.

18. SBU. Statens beredning för medicinsk utvärdering. Swedish Council on Health Technology Assessment: Antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp. En systematisk litteraturoversikt. 2010.
19. Lipp A, Lusardi G. Systemic antimicrobial prophylaxis for percutaneous endoscopic gastrostomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(11):Cd005571.
20. Nelson RL, Glenn AM, Song F. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):Cd001181.
21. Schuster A, Shwachman H. The tetracyclines; applied pharmacology. *Pediatr Clin North Am.* 1956;295-303.
22. Wormser GP, Wormser RP, Strle F, Myers R, Cunha BA. How safe is doxycycline for young children or for pregnant or breastfeeding women? *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019;93(3):238-42.
23. Nelson ML, Levy SB. The history of the tetracyclines. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1241:17-32.
24. Committee on Infectious Diseases AAoP, Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH. Red Book: 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases (32nd Edition). 2021.
25. Cross R, Ling C, Day NP, McGready R, Paris DH. Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood--time to rebuild its reputation? *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(3):367-82.
26. Volovitz B, Shkap R, Amir J, Calderon S, Varsano I, Nussinovitch M. Absence of tooth staining with doxycycline treatment in young children. *Clin Pediatr (Phila).* 2007;46(2):121-6.
27. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev.* 2021;10(1):89.
28. Ravindra D, Huang G, Hallett K, Burgner DP, Gwee A, Silva MJ. Antibiotic Exposure and Dental Health: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2023;152(1).
29. Ottawa Hospital Research Institute. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [01.03.24]. Available from: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
30. Akershus universitetssykehus. Gastrokirurgi [05.03.24]. Available from: <https://www.ahus.no/avdelinger/kirurgisk-divisjon/gastrokirurgi/>
31. Oslo Universitetssykehus, eHåndbok, Gastrokirurgisk metodebok. Antibiotikaprofylakse ved gastrointestinal kirurgi, inkludert endokardittprofylakse AGK [05.03.24]. Available from: <https://ehandboken.ous-hf.no/document/64667>
32. Helsebiblioteket. Kvalitetsforbedring [updated 10.12.19. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/artikler/kvalitetsforbedring/kvalitetsforbedring>.
33. Frich J. Kvalitetsindikatorer [05.03.24]. Available from: <https://www.med.uio.no/studier/ressurser/fagsider/klok/info-fagplanutvalg/kvalitetsindikatorer.html>.
34. Nyen B. Kompendium Forbedringsarbeid og Statistisk Prosesskontroll (SPC). 2. versjon. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten - Seksjon for kvalitetsutvikling – GRUK. 2019.
35. Johnson, G. L. American Academy of Family Physicians (AAFP) [09.03.24]. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2009/0115/p102.html>.
36. Felleskatalogen. Doxylin [09.03.24]. Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/doxylin-actavis-548151#pakninger>.
37. Felleskatalogen. Cefazolin [09.03.24]. Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/cefazolin-mip-mip-pharma-614005>.

Vedlegg

Spørreskjema om antibiotikaprofylakse ved Gastrokirurgisk avdeling, Ahus

1) *Kjenner du til de nye retningslinjene om valg av doksisyklin + metronidazol som antibiotikaprofylakse hos barn under 18 år som skal gjennomgå appendektomi?*

- Ja
- Nei

2) *Har du valgt å bruke en annen antibiotikaprofylakse enn den nye retningslinjen anbefaler?*

- Ja
- Nei

3) *Hvis du har svart ja på forrige spørsmål: Hvorfor har du valgt annen antibiotikaprofylakse enn retningslinjen anbefaler?*

- Visste ikke om den nye retningslinjen eller at doksisyklin er et aktuelt alternativ
- Annet antibiotikum var bedre alternativ
- Kontraindikasjon
- Annet (fyll inn fritekst)