

Innføring av probiotika ved antibiotikabehandling hos barn under 2 år

*Et forbedringsprosjekt rettet mot Nedre
Romerike legevakt*

Mette Mesel Bech, Malin Eijsink, Caroline Mehl Fjellstad,
Zhala Rzgar Hassan Mustafa, Audun Bratland Romuld,
Martin Nassim Sund, Anna Louise Astad Sørлие



Kunnskapshåndtering, ledelse og kvalitetsforbedringsprosjekt
ved Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

18.03.2019

**Innføring av probiotika ved
antibiotikabehandling hos barn under 2 år -
Et forbedringsprosjekt rettet mot Nedre
Romerike legevakt**

© Mette Mesel Bech, Malin Eijsink, Caroline Mehl Fjellstad, Audun Bratland Romuld, Zhala Rzgar Hassan Mustafa, Martin Nassim Sund, Anna Louise Astad Sørлие

2019

Innføring av probiotika ved antibiotikabehandling hos barn under 2 år

Mette Mesel Bech, Malin Eijsink, Caroline Mehl Fjellstad, Audun Bratland Romuld, Zhala Rzgar Hassan Mustafa, Martin Sund, Anna Louise Astad Sørлие

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Sammendrag

I dette kvalitetsforbedringsprosjektet har vi sett på rutine for å gi probiotika til barn under 2 år som får antibiotika mot infeksjon ved Nedre Romerike legevakt i Akershus fylke. Ved inntak av antibiotika i forbindelse med infeksjon, er man utsatt for å få antibiotika-assosiert diaré. Nye anbefalinger viser at det er fordelaktig å gi probiotika for å forebygge slike plager hos barn mellom 1 måned og 2 år. Ved Nedre Romerike legevakt gis det ikke rutinemessig råd om inntak av probiotika i forbindelse med antibiotikabehandling. I denne oppgaven vurderer vi kunnskapsgrunnlaget og kommer med konkrete forslag til hvordan man ved Nedre Romerike legevakt kan implementere dette tiltaket. Vårt forslag innebærer å oppfordre personalet til å veilede foreldrene og gi konkrete råd, samt foreskrive resept på det vi har landet på som et egnet probiotika i Norge kalt Precosa. Implementeringen innebærer en opprettelse av en prosjektgruppe, som kan informere øvrig personell, med kontroll av journalsystemet for å se etter endringer i andel antibiotikabehandlede barn som får utskrevet Precosa.

Innholdsfortegnelse

1	Introduksjon	1
1.1	Antibiotikabruk og bivirkninger	1
1.2	Antibiotika påvirker tarmen og gir AAD.....	2
1.3	Behandling av AAD med probiotika	2
1.4	Ny kunnskap om bruk av probiotika og muligheter for kvalitetsforbedring	3
2	Kunnskapshåndtering	4
2.1	PICO	4
2.2	Søkestrategi	4
2.3	Retningslinjer for probiotika ved antibiotikabruk	4
2.4	Vurdering av retningslinjens troverdighet	5
2.5	Ytterligere kunnskapsgrunnlag.....	7
3	Dagens praksis, tiltak og indikator	9
3.1	Mikrosystemet Nedre Romerike legevakt	9
3.1.1	Dagens praksis ved Nedre Romerike legevakt.....	9
3.2	Probiotika.....	11
3.3	Type probiotika i retningslinjen: LGG og <i>S. boulardii</i>	11
3.3.1	Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)	11
3.3.2	Saccharomyces boulardii.....	12
3.4	Produkter	12
3.5	Valg av produkt	13
3.6	Administrasjonsmåte og varighet av behandlingen	13
3.7	Tiltak.....	14
3.8	Kvalitetsindikatorer for innføring av probiotika.....	14
4	Prosess, ledelse og organisering	16
5	Diskusjon.....	18
6	Konklusjon	19
	Litteraturliste	20
	Figur 1: Fiskebeinsdiagram	10
	Figur 2: Produktoversikt.....	12
	Figur 3: PUKK-sirkel	16

1 Introduksjon

1.1 Antibiotikabruk og bivirkninger

Antibiotikaforbruket i Norge i dag er høyt. Ifølge data fra Reseptregisteret hentet 192 per 1000 innbyggere ut minst én resept på antibiotika i løpet av 2018. Også blant de minste er forbruket stort. Data fra Reseptregisteret viser at 186 per 1000 i aldersgruppen 0-4 år fikk utlevert antibiotika på resept minst én gang i 2018. For Akershus, fylket vår oppgaves mikromiljø ligger i, er tallene 194 barn per 1000 (1). For barn mellom 0 og 2 år finnes det ikke egne data i Reseptregisteret. Imidlertid viser en rapport fra Folkehelseinstituttet utgitt 2018 at de yngste barna bruker mest antibiotika, og at det er ved toårsalder vi ser høyest forbruk (2) - I 2017 fikk 240 per 1000 toårige jenter og 270 per 1000 toårige gutter minst én antibiotikakur.

Antibiotikabehandling er ofte nødvendig, men bruken er ikke uproblematisk. Eksempler inkluderer resistensutvikling og bivirkninger som allergiske reaksjoner, hudutslett, eller gastrointestinale bivirkninger som kvalme, oppkast og diaré (3)

Antibiotikaassosiert diaré (AAD) er en av de vanlige bivirkningene. Det finnes ingen klare tall på forekomsten av AAD i Norge, men i den systematiske oversikten som vi diskuterer senere i oppgaven ble det funnet en forekomst på 19% (4). Disse tallene gjelder ikke Norge, men studiene er utført i land som kan antas å ha pasientpopulasjoner som er sammenlignbare med vår. Det synes derfor rimelig å anta at AAD er et vesentlig problem også her.

1.2 Antibiotika påvirker tarmen og gir AAD

I tarmen vokser det et stort mangfold av forskjellige mikroorganismer. Bakterier og andre mikroorganismer som vanligvis lever i tarmkanalen betegnes som tarmens normalflora. En av tarmfloraens viktigste roller er å stimulere immunforsvaret og beskytte oss mot infeksjoner ved å utkonkurrere sykdomsfremkallende mikrober. Uten denne beskyttelsen er vi sårbare for infeksjoner med opportunistiske patogener (5). Antibiotika angriper både patogene og ikke-patogene bakterier og kan dermed forstyrre tarmfloraen. Dette kan føre til de ovennevnte plagsomme gastrointestinale bivirkningene og er patogenesen bak AAD (6).

AAD fører som oftest til milde og kortvarige symptomer, men dehydrering og kraftig diaré med slim og blod kan forekomme. I de alvorligste tilfellene kan det føre til toksisk megakolon, sepsis og pseudomembranøs kolitt med feber, magesmerter og påvirket allmenntilstand. Bakterien *Clostridium difficile* gir oftere de mer alvorlige komplikasjonene. *C. difficile* er imidlertid en mer sjelden årsak til AAD hos de minste barna. Mange spedbarn er asymptomatiske bærere, og man tror årsaken til at de ikke utvikler sykdom er fordi de ennå ikke har utviklet reseptorer for bakteriens toksin på tarmcellene sine (7).

En konsekvens av plagene ved AAD er dårlig behandlingsetterlevelse med for tidlig avbrutt antibiotikakur. Et hovedproblem med dette er at man vil ha gjenværende patogene bakterier som kan gi residiv og kan bidra til resistensutvikling (8). Alvorlige tilfeller av AAD kan nødvendiggjøre sykehusinnleggelse. Dersom pasienten allerede er inneliggende er AAD vist å gi et forlenget sykehusopphold med 3-7 dager, noe som gir økt ressursbruk (6).

1.3 Behandling av AAD med probiotika

Som tidligere beskrevet er antibiotikabruk utbredt, og med det tilkommer også en vesentlig risiko for AAD. Risikoreduksjon ville derfor hatt stor nytteverdi. Probiotika har lenge vært diskutert som en mulig forebyggende behandling mot AAD. Probiotika inneholder levende organismer som har helsefremmende effekt. Disse organismene kan for eksempel være melkesyrebakterier eller gjærsopp. Formålet med å tilføre disse organismene er å endre sammensetningen av mage- og tarmkanalens flora ved å tilføre det som ansees å være ufarlige organismer for å forhindre overvekst av ugunstige organismer (9). Behandling med probiotika regnes som lett tilgjengelig, relativt trygt, enkelt å utføre og billig.

Det finnes ingen generelle norske retningslinjer for bruk av probiotika ved antibiotikabehandling, hverken for barn eller voksne. For pasienter med *C. difficile*-assosiert diaré konkluderer Helsedirektoratet med at «effekten av probiotika er ikke endelig avklart, men midlene har trolig en verdi hos pasienter som gis antibiotika og som har risikofaktorer for infeksjon med *Clostridium difficile*» (3). Dette er basert på en metaanalyse fra 2012.

I den Generelle veilederen i pediatri fra Norsk barnelegeforening som inneholder egne retningslinjer for barn gis det heller ingen tydelige anbefalinger når det gjelder probiotika til de minste. Veilederen foreslår at man ved kan vurdere å gi 5 mL Biola daglig til immunsupprimerte barn med diare), og viser til at sykdomsvarigheten ved gastroenteritt kan forkortes med 20-50% ved bruk av 5-15 mL Biola, alternativt 1-2 tabletter "Bifolac" ved kumelkintoleranse, daglig i 5 dager (10).

1.4 Ny kunnskap om bruk av probiotika og muligheter for kvalitetsforbedring

Ut fra hva nasjonale retningslinjer viser, samt våre egne erfaringer, er det ikke vanlig å anbefale probiotika ved infeksjon. Tross dette finnes det nyere forskning som indikerer at det kan gi en helsegevinst hos barn mellom 1 måned og 2 år som mottar antibiotika (11).

Implementering av tiltak som fører til økt bruk av probiotika til denne pasientgruppen vil dermed være et kvalitetsforbedrende prosjekt. Med utgangspunkt i Nedre Romerike Legevakt vil vi videre i denne oppgaven vurdere mulighetene for implementering av et slikt tiltak. For å gjøre dette vil vi se nærmere på det aktuelle kunnskapsgrunnlaget, vurdere hvor sikkert det er og hvorvidt det kan overføres til Norge og norske forhold. Vi vil også gå nærmere inn på dagens praksis ved Nedre Romerike legevakt, se på hvilke tiltak som kan være aktuelle, hvordan forbedringsprosjektet kan organiseres, samt hvordan resultatene kan følges.

2 Kunnskapshåndtering

2.1 PICO

P: Barn mellom 1 måned og 2 år som får antibiotikabehandling.

I: Samtidig administrering av probiotika.

C: Barn som ikke mottar probiotika.

O: Insidens av AAD.

2.2 Søkestrategi

Oppgaven vår er basert på en anbefaling vi fant på MAGICapp, en nettside som utformer kliniske retningslinjer. I etterkant utformet vi et PICO-spørsmål og utførte et litteratursøk for å kartlegge annet kunnskapsgrunnlag om temaet. Vi gjorde også et annet søk på komplikasjoner og negative helseeffekter ved bruk av probiotika. I søkene brukte vi nøkkelord som “probiotika”, “probiotics”, “melkesyrebakterier”, “antibiotikaassosiert diaré”, “negativ helseeffekt”, “negative effects” i søkene, og søkte primært i Google Scholar, PubMed, NCBI og McMaster plus. Kilder som ble brukt i de artiklene vi fant med denne metoden ble også gjennomgått for å finne ytterligere informasjon. Til sist brukte vi også kildene i retningslinjen fra MAGICapp som vi brukte som utgangspunkt for vår oppgave.

2.3 Retningslinjer for probiotika ved antibiotikabruk

Vårt forbedringsprosjekt tar utgangspunkt i en anbefaling som ser på bruk av probiotika hos barn som får antibiotika. (11). Retningslinjen ble publisert i MAGICapp i 2016. MAGICapp er en nettside som produserer strukturerte og kontrollerte kliniske anbefalinger ved hjelp av GRADE-metoden, og regnes som en pålitelig kilde til informasjon (12). Artikkelen vi har sett på kommer med en sterk anbefaling om å gi probiotika til barn mellom 1 måned og 2 år som mottar antibiotika.

Anbefalingen gjelder to ulike probiotika, som foreløpig ansees som likeverdige. Det dreier seg om *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) og *Saccharomyces boulardii*, hvor evidensen henholdsvis er hentet fra fire ulike studier med totalt 711 pasienter og fire ulike studier med totalt 1611 pasienter. Retningslinjen anbefaler 10 til 40 milliarder kolonidannende enheter per dag. Disse blir anbefalt fordelt på to doser, og bør ikke gis 30 minutter før eller etter antibiotikaen.

Retningslinjen begrunner anbefalingen med at bruk av probiotika vil gi redusert insidens av AAD, alvorlig AAD og *Clostridium difficile*-assosiert diaré. Anbefalingen tar utgangspunkt i data fra 3898 pasienter i totalt 22 studier og estimerer en reduksjon i antall tilfeller AAD fra 180 til 83 per 1000 antibiotikabehandlede pasienter. Dette gir en absolutt risikoreduksjon på 9,7%, og en relativ risiko på 0,46 for å utvikle AAD for pasienter som får probiotika kontra de som ikke får probiotika. I tillegg angir den en reduksjon i sjansen for å utvikle alvorlig AAD fra 18 til 8 per 1000 pasienter (ARR 1 %), samt en reduksjon i sjansen for å utvikle *C. difficile*-assosiert diaré fra 59 til 24 per 1000 pasienter (ARR 3,5 %). Andel med gastrointestinale bivirkninger (35 per 1000) og probiotikarelaterte sepsiser (0 per 1000) påvirkes ikke av probiotikabehandling. De har vurdert mulige skadevirkninger som små ettersom probiotika gitt til friske barn ikke øker risikoen for gastrointestinale bivirkninger eller probiotikarelatert sepsis. Det er varierende grad av kvalitet på evidensen. Kvaliteten anses som moderat vedrørende reduksjon av antibiotikaassosiert diaré, GI-bivirkninger og probiotikarelatert sepsis, mens den er lav for reduksjon av alvorlig AAD og veldig lav for reduksjon av *C. difficile*-assosiert diaré. I vurderingen er det vektlagt at det er minimale bivirkninger ved probiotikabehandling og at omsorgsgivere sannsynligvis vil ønske å forebygge AAD, og at nytten ved behandlingen er større enn kostnaden og byrden ved å gi probiotika ettersom probiotika både er lite kostbart og lett tilgjengelig. På tross av moderat sikker evidens var effekten stor. Den absolutte risikoen for AAD ble redusert med 9,7 %, det var lite evidens for at behandling med probiotika ville gjøre skade, og behandlingen er billig og lett tilgjengelig. (11)

2.4 Vurdering av retningslinjens troverdighet

Et sentralt spørsmål er hvorvidt retningslinjen er til å stole på. Det finnes flere verktøy som kan være til hjelp for å vurdere dette. Vi har vurdert retningslinjen ved hjelp av kriterier fra "Sjekkliste for vurdering av en faglig retningslinje eller fagprosedyre" utarbeidet av nettstedet

kunnskapsbasertpraxis.no. Nettstedet er utviklet og drives av Folkehelseinstituttet, Høgskulen på Vestlandet og Universitetet i Oslo.

Kriteriene består av 23 spørsmål som besvares "ja", "uklart" eller "nei". Jo flere spørsmål man kan svare "ja" på, jo mer vitner det om at retningslinjen er til å stole på. Vi kunne besvare 20 av spørsmålene "ja," og tre av spørsmålene "nei." Spørsmålene vi besvarte "nei" omhandlet hvorvidt retningslinjen var blitt vurdert eksternt av eksperter før publisering, hvorvidt synspunkter fra pasienter/brukere ble forsøkt inkludert ved utformingen av retningslinjene og hvorvidt det er oppgitt noen prosedyre for oppdatering av retningslinjen. Vi får ikke svar på noen av disse spørsmålene i selve retningslinjen.

Generelt fremgår det godt hvilke studier retningslinjen er basert på, hvilken pasientgruppe og behandlingsmåte den gjelder for og hvilke interessekonflikter de involverte forfatterne har. Det vi savner er mer informasjon om den faglige prosessen som ligger bak utformingen av anbefalingene. Det største problemet slik vi ser det er at det ikke er åpenbart i MAGICapp om retningslinjen er vurdert eksternt før publisering.

Fire av fem av retningslinjens anbefalinger er imidlertid hentet fra én Cochrane-artikkel og flere av forfatterne av retningslinjen er også forfattere av denne Cochrane-artikkelen. På grunn av at de mest relevante delene av retningslinjen er basert på denne ene studien, og siden studien og retningslinjen har flere felles forfattere synes det rimelig å vurdere studien og retningslinjen felles i vurderingen om hvorvidt vi kan stole på kunnskapsgrunlaget for retningslinjene. Den opprinnelige Cochrane-artikkelen er ikke ment å fungere som en retningslinje og spørsmålet om hvorvidt synspunkter fra pasienter/brukere er inkludert i å utforme retningslinjen er dermed ikke anvendbart. Videre kommer vi til spørsmålet om materialet er vurdert av eksterne eksperter før publisering. Artikkelen er publisert i Cochrane Database of Systematic Reviews som en Intervention Review, og på Cochrane Librarys hjemmesider er det oppgitt at alle oversiktsartikler publisert der er fagfelle-vurdert i henhold til prosedyrene i deres håndbok. Når det kommer til spørsmålet om oppdatering av retningslinjen er dette temaet nevnt i Cochrane Librarys håndbok. En eldre utgave av håndboken er tilgjengelig uten å måtte opprette bruker, og her ser man at Cochrane Library har som policy å oppdatere alle Intervention Reviews innen to år, og dersom de ikke oppdateres skal det inkluderes en kommentar som forklarer hvorfor det ikke har kommet noen oppdatering (se Part 1, Chapter 3). Man kan ved hjelp av et Google-søk finne en tidligere versjon av oversiktsartikkelen fra 2011 (13), som fikk en vesentlig oppdatering den 24.11.14 før ny

publikasjon av siste versjon i 2015 med nye forfattere og nye konklusjoner. Sistnevnte versjon av artikkelen er den retningslinjen tar utgangspunkt i. Oppsummert kan man si at kunnskapsgrunnlaget for retningslinjen er i kontinuerlig oppdatering, selv om dette ikke er nevnt i selve retningslinjen, og at det klart fremkommer at alle artikler i Cochrane Database of Systematic Reviews er fagfellevurdert av eksterne spesialister (14). Dermed vil antallet spørsmål som må besvares “nei” gå fra tre til ett, og det eneste vi kan utsette på anbefalingen er at den ikke er forsøkt å inkludere synspunkter fra pasienter/brukere ved dens utforming.

2.5 Ytterligere kunnskapsgrunnlag

Probiotika har inntil nylig stort sett blitt omtalt som ufarlig og helsefremmende, og mulige negative effekter er blitt viet lite spalteplass. Anbefalingen vi ser på er fra 2016, men det er siden da kommet flere artikler og studier som kan tyde på at probiotika også kan ha negative helseeffekter.

I en artikkel fra 2016 utfordret de fire norske forfattere Berstad, Raa, Midtvedt og Valeur synet på probiotika som kun «snille» bakterier, og kalte bakteriene for “tarmens gjøkunger” (15). Det diskuteres her om det er slik at melkesyrebakteriene utkonkurrerer andre bakterier for deretter selv å forlate tarmen, med den konsekvens at bakteriefloraen endres i negativ retning. I tillegg diskuteres en mulig årsakssammenheng mellom den endrede tarmfloraen og langtidseffekter i form av vektøkning og overvekt. Det ble i den samme artikkelen også påpekt at probiotika i spesielle og sjeldne tilfeller kan gi sepsis, leverabscess, endokarditt og død.

I en annen studie fra 2018, så man på effekten av probiotika gitt til mus infisert med parasitten *Cryptosporidium*. Denne parasitten gir hyppig diaré hos små barn, og det finnes ingen effektiv behandling. Resultatet var at infiserte mus som fikk probiotika ble hardere rammet av infeksjonen enn ikke-infiserte mus, og forskerne antok at melkesyrebakteriene hadde endret tarmfloraen og på denne måten fremmet vekstvilkårene til parasitten i tarmepitelet. Dette var riktignok et dyreforsøk, og ikke nødvendigvis overførbart til mennesker, men man kan likevel tenke seg at det også hos mennesker potensielt kan ha en tilsvarende negativ effekt ved ulike infeksjoner (16).

I tillegg blir mulige negative effekter ved probiotika sjeldent nevnt i studier som ser på effekt av probiotika. En systematisk oversikt publisert i 2018 ser på nettopp dette. Konklusjonen i

studien er at rapportering av negative helseeffekter er manglende eller inadekvat i mange studier, og at man derfor ikke nødvendigvis kan konkludere med at intervensjonene er så trygge som en kan få inntrykk av (17).

I New England Journal of Medicine publiserte 14. februar 2019 en randomisert dobbeltblindet studie (n=943) som ikke viste noen signifikant forskjell mellom LGG og placebo som profylakse mot AAD. Denne studien gjaldt barn mellom 3 måneder og 4 år gitt en 5-dagers kur med LGG administrert to ganger daglig (18).

3 Dagens praksis, tiltak og indikator

3.1 Mikrosystemet Nedre Romerike legevakt

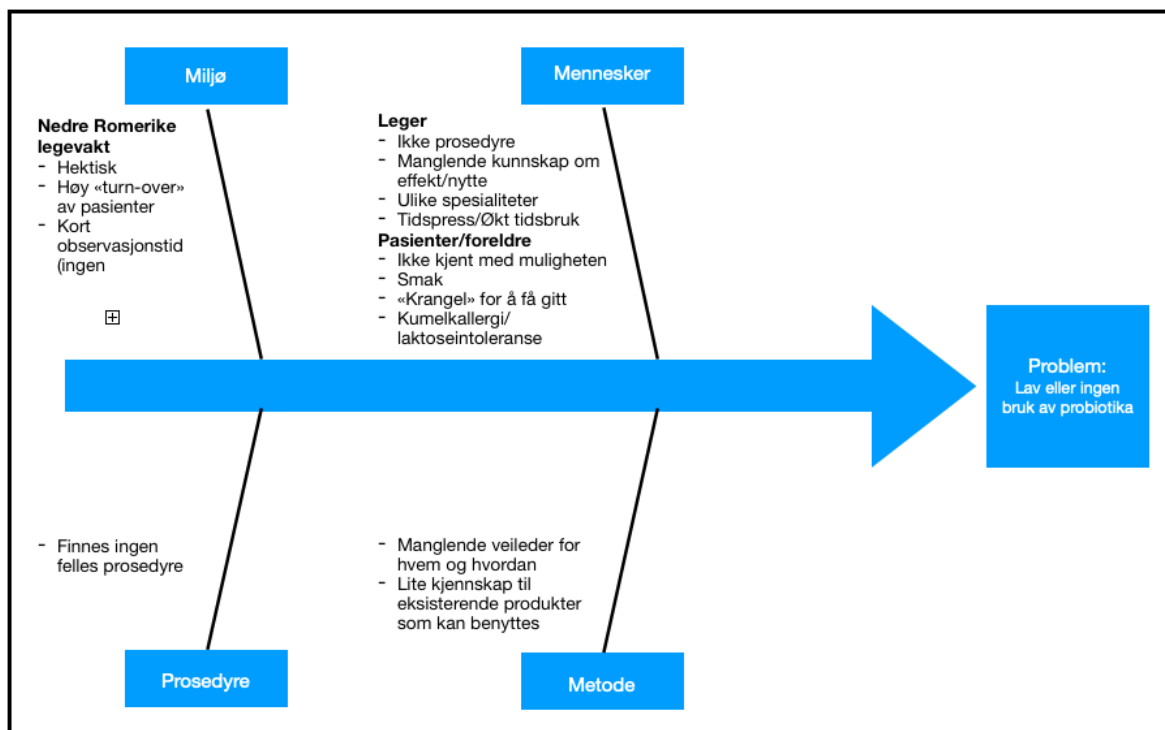
Vi har valgt Nedre Romerike legevakt som utgangspunkt for vårt kvalitetsforbedringsprosjekt. Avdelingsoverlege Kiana Kasiri forteller at legevakten per i dag yter tjenester til om lag 128.000 innbyggere fra Skedsmo, Lørenskog, Rælingen og Fet, men grunnet forestående kommunesammenslåing i 2020 vil tallet etterhvert stige. Totalt 54 leger er ansatt ved legevakten, hvorav de fleste er, eller er i utdanningsløp for å bli, spesialister i allmenntilleggsmedisin. De resterende legene har spesialisert seg innen radiologi, ortopedi, indremedisin, psykiatri og pediatri.

3.1.1 Dagens praksis ved Nedre Romerike legevakt

Vi har vært i kontakt med avdelingsoverlegen ved Nedre Romerike legevakt som kan fortelle at det per i dag ikke er prosedyre å gi råd eller veiledning om probiotika til foreldre med barn i aldersgruppen en måned til to år som får antibiotika. Videre sendte vi ut en mail til de av legene vi kunne finne kontaktinformasjon til (n=33) for å forsøke å kartlegge den enkelte leges praksis ved legevakten. Legene ble spurt om de anbefaler foreldre med barn i denne aldersgruppen å gi probiotika når barnet samtidig behandles med antibiotika eller om de kunne gi en kort begrunnelse for hvorfor de eventuelt *ikke* anbefaler bruk av probiotika. Dersom legene svarte at de anbefaler probiotika ble de videre bedt om å besvare to tilleggsspørsmål som omhandlet hvorvidt legen alltid gir en slik anbefaling eller om han/hun kun anbefaler det i spesielle tilfeller, samt hvilken type probiotika de anbefaler. Av de som mottok mailen fikk vi svar fra fire leger (12 %). Av disse var det tre som svarte at de ikke har for vane å gi råd om probiotika, verken til denne aldersgruppen eller eldre barn. De samme legene svarte også at foreldrene fikk råd om bruk av probiotika i tilfeller hvor det ble kjent at barnet tidligere hadde hatt løs mage eller diare i forbindelse med antibiotikabehandling. Kun én lege svarte at vedkommende uten unntak ga råd om bruk av probiotika ved antibiotikabehandling og at dette var uavhengig av type infeksjon, type antibiotika og behandlingsvarighet. Vedrørende hvilken type probiotika legene anbefalte svarte samtlige at de anbefalte Biola eller "andre syrnede meieriprodukter" (ikke videre spesifisert i svarene),

men at de også viste til apotekene og rådet foreldre til å forhøre seg der for informasjon om andre produkter som kan benyttes.

Figur 1 viser et fiskebeinsdiagram som peker på mulige årsaker til hvorfor problemet med lav eller ingen bruk av probiotika eksisterer ved Nedre Romerike legevakt.



Figur 1: Fiskebeinsdiagram

I følge Statistisk Sentralbyrås kommunefakta finnes det totalt 7444 barn mellom 0-4 år i de ulike kommunene i Nedre Romerike legevakts nedslagsfelt per 4. kvartal 2018 (19). Ut fra tallene fra Reseptregisteret nevnt i innledningen kan man da anslå at det er 1384 barn mellom 0-4 år som har fått utlevert minst en antibiotikaresept i 2018. Vi vet ikke nøyaktig hvor mange av disse som er i målgruppen for vår retningslinje, det vil si mellom 1 måned og 2 år, men grovt anslått kan vi si at det er halvparten, det vil si 692 barn. Med utgangspunkt i tallene fra MAGICapp-retningslinjen, kan man beregne at 125 (18 %) av disse vil få antibiotikaassosiert diaré, mens tallet anslagsvis vil være 58 (8,3 %) ved bruk av probiotika. En kan altså forebygge 67 tilfeller av antibiotikaassosiert diaré i legevaktens nedslagsområde. Det må tas i betraktning at ikke alle barna mellom 0-4 år får antibiotikabehandlingen fra legevakten da det kan være foreskrevet fra flere ulike steder, blant annet fastlegekontor.

3.2 Probiotika

Probiotika omfatter en rekke ulike bakteriestammer og gjærsopper. Disse har evnen til å kolonisere tarmen, og utøve en lokal helsefremmende effekt. Med mangfoldet av bakteriestammer og gjærsopper, finnes også en variasjon i de ulike stammenes helsebringende effekter. Helsebringende effekter er blant annet styrking av epitelbarrieren i tarmen via signalveier som induserer mucusproduksjon eller tight-junctions og induksjon av immunresponser både lokalt og systemisk. Med dette vil kolonisering av probiotika i mennesketarmen kunne forhindre infeksjon av patogener eller opportunistiske infeksjoner og styrke epitelbarrieren (20).

3.3 Type probiotika i retningslinjen: LGG og *S. boulardii*

Retningslinjen tar for seg to probiotika som anbefales til den definerte aldersgruppen 1 mnd. til 2 år: Melkesyrebakterien *Lactobacillus rhamnosus GG* og gjærsoppen *Saccharomyces boulardii*. Melkesyrebakterier finnes i en rekke matvarer som melk og yoghurt. Dette er probiotika som hyppigst har blitt brukt i studier, først og fremst på grunn av utstrakt bruk i flere land. Probiotiske produkter inneholder enten en eller flere bakteriestammer, og kan derfor også utøve ulike effekter hos verten/individet. F.eks har nyfødte en mindre etablert normalflora enn voksne, og dette kan tenkes å være av betydning ved valg av type probiotika (20). I en randomisert studie fra 2003 ble premature barn, født i gestasjonsuke 28-32, tilført *S.boulardii* i en mikstur, og resultatet viste at *S.Boulardii* var godt tolerert blant de nyfødte (21). Studier av probiotika administrert til nyfødte, har vist at LGG har en bedre evne enn andre melkesyrebakterier til å kolonisere og adherere seg til epitellaget hos nyfødte (20).

3.3.1 *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG)

LGG er den stammen av melkesyrebakteriefamilien som er mest brukt i probiotiske produkter. Tarmvennlige egenskaper hos LGG er induksjon av mucinproduksjon og tight-junctions. Adheranseevnen til epitellaget i tarmen, som er en utpekt egenskap hos LGG, begrunnes med målbare høye konsentrasjoner av bakteriestammen i feces, også i syv eller flere dager etter inntak.

Det sees også en antiapoptotisk effekt hos LGG som hindrer epitelceller i å destrueres. En årsak til forstyrrelse av normalflora eller destruksjon av tarmens epitelceller er antibiotikabruk. (20)

3.3.2 *Saccharomyces boulardii*

Saccharomyces boulardii er en gjærsopp som i likhet med LGG har en helsefremmende effekt på tarmen. Egenskapene er tilsvarende som nevnt over for melkesyre bakterier.

3.4 Produkter

Tabellen under er en oversikt over aktuelle probiotiske produkter. Kun produkter som er tilgjengelig i norske matbutikker eller apotek er tatt med. Bifolac, som anbefales som et alternativ til Biola i pediatriveilederen (10), er ikke tatt med da det ikke lenger finnes i databaser til apotek eller Felleskatalogen.

<i>Produktnavn, pris</i>	<i>Innhold</i>	<i>Administrasjonsform</i>	<i>Annet</i>
<i>Precosa, 276 kr/pk</i>	<i>S.boulardii</i> , laktose	Kapsler, pulverform	Reseptpliktig
<i>Idoform tyggetabletter, 189 kr/pk</i>	LGG, BB-12, B1, B6, sukker	Tabletter	
<i>Idoform travel</i>	LGG, LA-5, LBY-27, BB-12, STY-31, LBY-27, sukker	Tabletter	
<i>Idoform Immuno, 209 kr/pk</i>	LGG, Vitamin C, A, B6, B9, B12, jern, sink, selen	Tabletter	
<i>Biola</i>	LGG, LA-5, BB-12, melk, yoghurtkultur, vit D, vit B12, riboflavin, kalium, kalsium, fosfor, jod	Drikke	

Figur 2: Produktoversikt

3.5 Valg av produkt

Retningslinjen presiserer hverken administrasjonsmåte eller anbefalt probiotisk produkt. Anbefalt dose er oppgitt i kolonidannende enheter (CFU) og frekvens. Det er ingen signifikant forskjell mellom LGG og *S.bouardii*. Det foreligger derimot lite kunnskap om effekten av andre probiotika hos små barn, eller tilførsel av LGG/*S.bouardii* i kombinasjon med andre probiotiske stammer. Dette er av relevans ved valg av produkt da flere probiotiske produkter ofte inneholder flere bakteriestammer og/eller gjærsopper. Med eksisterende kunnskap som finnes per dags dato, er det ønskelig med et produkt som: inneholder utelukkende LGG og/eller *S.bouardii* Og er tilgjengelig på norske apotek.

Av aktuelle produkter er Precosa eneste produktet som faller inn under anbefalingen og punktene ovenfor. Precosa er for øvrig et reseptpliktig (gruppe C) legemiddel.

Etter søk på internett, i Felleskatalogen og i apotek sine databaser, finnes det ikke et tilgjengelig produkt som inneholder LGG som eneste bakteriestamme. Det er også usikkert hvor man kan kjøpe Bifolac som pediatriveilederen anbefaler, men Bifolac er forøvrig ikke et rent LGG-produkt, men inneholder *Bifidobacterium Longum* som ikke nevnes i anbefalingen. På grunn av dette faller Bifolac vekk som et aktuelt produkt dersom anbefalingen skal følges.

3.6 Administrasjonsmåte og varighet av behandlingen

Til barn administreres Precosa som pulver løst opp i valgfri væske til barn. Felleskatalogen har dog ikke presisert dosering og varighet ved bruk av Precosa til andre enn voksne. Den svenske legemiddelindustriforeningens side, www.fass.se, anbefaler 250 mg (1 pose) Precosa i pulverform morgen og kveld til barn. Varigheten skal være minst 3 dager, og ikke overskride 4 uker.

3.7 Tiltak

For å oppnå eventuell kvalitetsforbedring ønsker vi å innføre en ny prosedyre ved Nedre Romerike legevakt. Vi ser for oss at legene informerer foreldre med barn mellom 1 måned og 2 år som får resept på antibiotika om fordeler og mulige bivirkninger ved inntak av probiotika, samt tilbud om resept på Precosa.

Vi ønsker at det etableres en skriftlig prosedyre som skal være tilgjengelig for alle som jobber ved legevakten. Den skal alle ansatte ha tilgang til via mail, samt at det henges opp informasjonsskriv om den nye retningslinjen på legekantorene og i resepsjonen.

Vi ser også for oss at det opprettes en faggruppe som kan ta ansvar for opplæring av de ansatte der retningslinjen blir presentert muntlig. Hvordan dette skal organiseres, for en mest mulig suksessfull implementering, ser vi på i neste kapittel.

Tiltakene vurderes som enkle å gjennomføre og koster lite. Det at man velger ulike virkemidler vil også øke sannsynligheten for en vellykket implementering. En mulig utfordring vil være at flere av legene vil kunne være negative til intervensjonen eller ikke se nytteeffekten av behandlingen.

3.8 Kvalitetsindikatorer for innføring av probiotika

Vi er avhengige av kvalitetsindikatorer for å bestemme hvorvidt innføringen av den nye retningslinjen har fungert. Det er vanlig å dele kvalitetsindikatorer i tre typer, strukturindikatorer, prosessindikatorer og resultatindikatorer:

Strukturindikatorer beskriver i grove trekk rammene helsevesenet jobber innenfor. Herunder kommer ressurser, kompetanse og tilgjengelighet til utstyr. Probiotika er både relativt billig og lett tilgjengelig, og ressursmessig er det lite som står i veien for en rask og fullstendig innføring. Etter en utredning av aktuelle probiotika som kan gis har vi konkludert med at Precosa, et reseptpliktig legemiddel som inneholder kun *S. Boulardii* er det beste valget for vår pasientgruppe. Med henblikk på kompetanse er det viktig at både leger og pasientenes foresatte får informasjon om fordelene ved å gi probiotika ved antibiotikabehandling slik at man sikrer best mulig etterlevelse fra begge hold. Konkrete strategier for implementering og informering diskuteres under.

Prosessindikatorer beskriver konkrete aktiviteter i pasientforløp, og gir et bilde av i hvilket omfang prosedyrer har blitt utført. Innføringen av retningslinjen vi har fokusert på krever kun at én prosess skal gjennomføres; at de relevante pasienter får skrevet ut probiotika. Den enkleste måten å kunne loggføre og etterprøve hvorvidt pasienter får dette vil være å forsikre seg om at det loggføres automatisk i journalprogram, eventuelt i reseptformidleren. Så kan man etter en tid se over alle relevante pasienter og sjekke hvor mange som fikk resept.

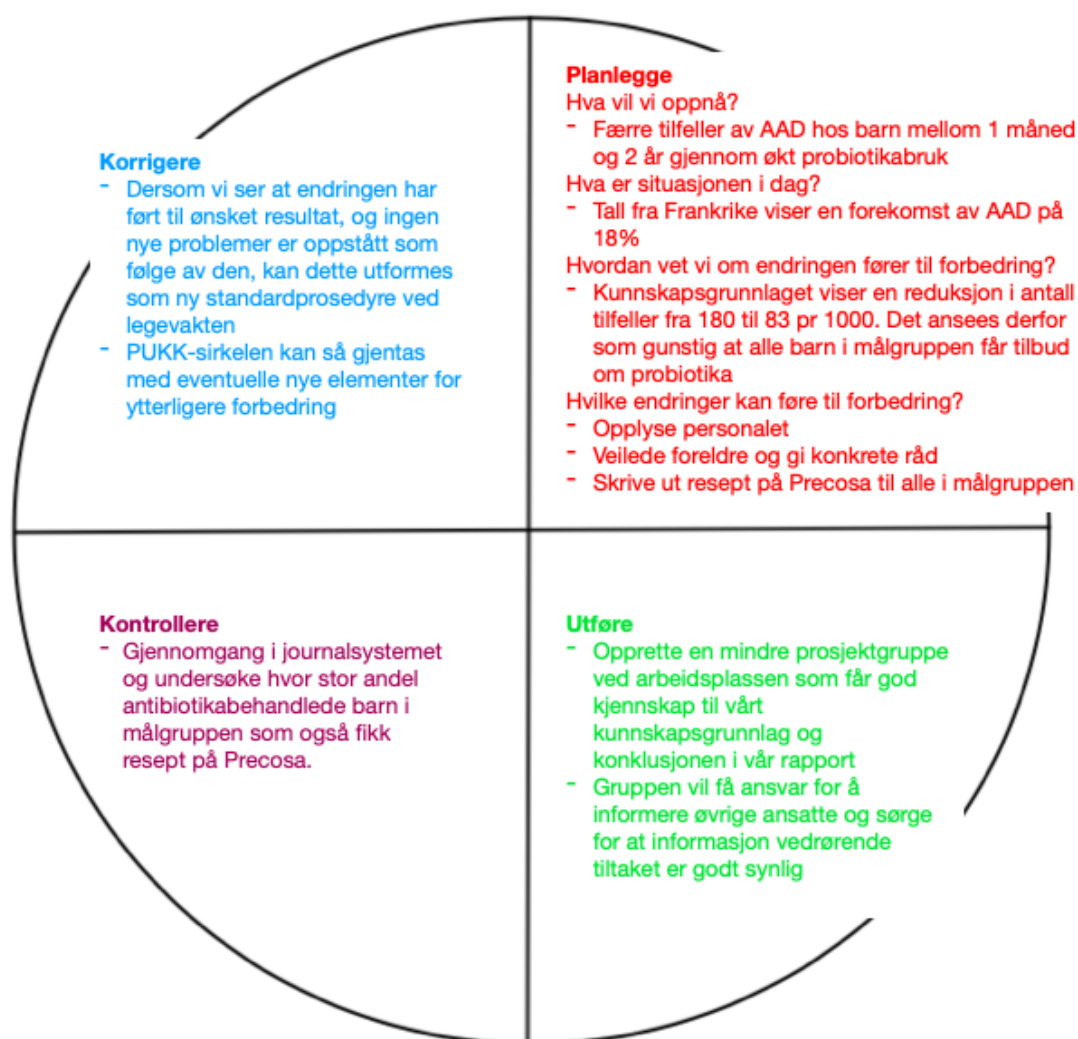
Resultatindikatorer belyser pasienters helsemessige gevinst av endringene. Under dette punktet ville det aller beste være om en kunne vise til f.eks. en nedgang i registrering av diagnosekoder for diaré hos barn mellom 1 mnd. og 2 år som nylig har blitt behandlet med antibiotika. Mikromiljøet vårt er imidlertid en legevakt og det synes rimelig å anta at mange pasienter vil oppsøke legevakten for en diaré de fikk som følge av antibiotika skrevet ut av sin fastlege, og at mange som får diaré som følge av antibiotika fra legevakten velger å oppsøke fastlegen for dette. Dermed vil man ha vanskelig for å bevise at en endring i antall tilfeller antibiotikaassosiert diaré i en bestemt tidsperiode vil kunne tilskrives våre tiltak.

Basert på dette er konklusjonen vår at den beste kvalitetsindikatoren for dette prosjektet vil være en prosessindikator hvor man går gjennom journalprogrammet og/eller reseptformidleren og ser hvilken andel antibiotikabehandlede barn mellom 1 måned og 2 år som også får resept på Precosa. Denne metoden har fordelene at det er objektivt målbart og at det er relativt lite ressurskrevende.

4 Prosess, ledelse og organisering

Til dette prosjektet ønsker vi å bruke et verktøy for kvalitetsforbedring utviklet av G. Langley og T. Nolan. Metoden består av to deler. Før en går i gang med utprøving av tiltak for å fremme kvalitet må følgende tre grunnleggende spørsmål besvares; «Hva ønsker vi å oppnå?», «Når er en endring en forbedring?» og «Hvilke endringer kan iverksettes for å skape forbedring?»

Når disse spørsmålene er besvart går en videre til del 2 av metoden, den såkalte PUKK-sirkelen. PUKK står for henholdsvis “planlegge, utføre, korrigere og kontrollere”. Vårt forslag til hvordan implementeringen av økt probiotikabruk kan foregå er illustrert i figur 2.



Figur 3: PUKK-sirkel

For å gjennomføre forbedringsprosjektet ved Nedre Romerike legevakt, er det viktig å engasjere de ansatte. Vi ønsker å opprette en prosjektgruppe med to leger og to sykepleiere

som har en viss interesse, og som kan ha et spesielt ansvar for å følge opp prosjektet. Lederen kan velges internt i denne gruppen. Til hjelp vil de ha vår rapport, og vi kan ha et møte med dem i starten av perioden. De involverte i prosjektgruppen får et spesielt ansvar for å informere andre ansatte, sørge for at informasjon vedrørende tiltaket er synlig ved legevakten, og å arrangere raske informasjonsmøter for eksempel i en lunsjpause. Alle leger skal involveres. Det kan bli en utfordring at de ansatte kanskje ikke ser poenget i de nye retningslinjene, og derfor er det viktig å informere godt om hvilke effekter som er dokumenterte.

Effekten av implementeringen måles som en endring i andelen pasienter mellom 1 måned og 2 år som antibiotikabehandles som også får resept på Precosa. En kan måle dette retrospektivt slik at en får data fra før implementasjonen, og sammenligne med etter implementasjonen. Målet vil være at 100% av pasienter blir tilbudt en slik resept.

5 Diskusjon

I denne oppgaven har vi sett nærmere på muligheten for å implementere rådgivning om probiotika til barn som får antibiotika ved Nedre Romerike legevakt.

Det er usikkert hvorvidt pasienter, pårørende og leger vil være mottagelige til å benytte probiotika så ofte som denne anbefalingen ønsker. I 2012 fattet Mattilsynet et vedtak om forbud mot omsetning av barnematprodukter som inneholder enkelte probiotiske bakteriestammer til barn under ett år (22). Bakgrunnen for beslutningen er at Vitenskapskomiteen for mat og miljø (VKM) har konkludert med at vi vet for lite om langtidseffekter ved langvarig tilførsel av probiotika. Omsetningsforbudet gjelder matprodukter som f.eks. morsmelkerstatning og barnegrøt. Det er rimelig å anta at dette forbudet bidrar til at enkelte kan føle motstand mot bruk av probiotika også i medisinsk øyemed.

I Norge er det mest aktuelle produktet reseptpliktige Precosa som inneholder gjærsoppen *S. boulardii*. Precosa koster 276 kroner, noe som er relativt dyrt sett i forhold til mange andre typer probiotika som ikke tas opp i denne anbefalingen. Vi må derfor anta at prisen på produktet vil kunne føre til at flere småbarnsfamilier vil velge bort Precosa. Det vil også være nærliggende å tro at flere leger vil unngå å skrive ut resept dersom de mener at gevinsten i forhold til kostnad er for liten. Mange foreldre og leger vil trolig ikke se på antibiotikainduisert diaré som et stort problem, men en forbigående bivirkning.

Tidligere i oppgaven ble det nevnt at studier om probiotika i liten grad rapporterer negative effekter, og at dette kan gi et falskt trygt bilde av probiotika som behandling. Også nyere artikler og studier om mulige negative effekter ved inntak av probiotika setter spørsmålsteget ved om det er trygt å gi dette til små barn.

6 Konklusjon

Antibiotikaassosiert diaré er et plagsomt problem med vesentlig omfang for barn som antibiotikabehandles. Den faglige anbefalingen vi har tatt for oss demonstrerer at det finnes en betydelig gevinst i å gi samtidig probiotika ved antibiotikabehandling. Det produktet som ligger tettest opp mot produktene som er forsket på er Precosa. Vi har kommet til konklusjonen at å innføre en praksis hvor Precosa foreskrives samtidig med antibiotikabehandling for barn mellom 1 måned og 2 år i vårt mikrosystem vil være relativt enkelt, og at effekten av intervensjonen vil være enkel å måle. Det er to vesentlige ulemper med intervensjonen. Den ene er at Precosa har en høy pris, 276 kroner, som representerer et hinder for noen barnefamilier. Det andre er at mange studier ikke rapporterer om negative effekter av probiotikabehandling, noe som representerer en usikkerhet i hvorvidt man kan påføre pasientene skade. Dette er et tema som bør forskes ytterligere på. Likevel anser vi det slik at fordelene klart veier opp for ulempene, og at det er en stor potensiell gevinst ved å gjennomføre intervensjonen vi har beskrevet.

Litteraturliste

1. Reseptregisteret. Reseptregisteret 2019 [Available from: <http://www.reseptregisteret.no/Prevalens.aspx>.
2. Furu K HV, Hartz I, Karlstad Ø, Skurtveit S, Blix HS, Strøm H, Selmer R. Legemiddelbruk hos barn og unge i Norge 2008-2017. www.fhi.no: Folkehelseinstituttet; 2018.
3. Helsedirektoratet. Veileder for antibiotika i sykehus <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus>: Helsedirektoratet; 2019 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus>.
4. Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. The Cochrane database of systematic reviews. 2015(12):CD004827.
5. Tønjum T. Normalflora Store medisinske leksikon2018 [Available from: <https://sml.sn.no/normalflora>.
6. Løge I. Antibiotikaassosiert diare Legehåndboka.no [Available from: <https://legehåndboka.no/handboken/kliniske-kapitler/magetarm/tilstander-og-sykdommer/tarminfeksjoner/antibiotika-assosiert-diare/#fagmedarbeidere>.
7. Folkehelseinstituttet. Clostridioides difficile (Clostridium difficile)-infeksjon - veileder for helsepersonell www.fhi.no2010 [updated 02/04/2019. Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/clostridium-difficile-infeksjon/>.
8. Høye S. Myteknusing tar tid. Tidsskr Nor Laegeforen. 2017.
9. Tønjum T, 20. februar). probiotika. I Store medisinske leksikon. Hentet 2. mai 2019 fra <https://sml.sn.no/probiotika>. Probiotika Store medisinske leksikon2018 [updated 15/05/2018. Available from: <https://sml.sn.no/probiotika>.
10. Barnelegeforening N. Pediatriveilederen. 2013.
11. Reed A, Siemieniuk LL, Haresh Kirpalani, Bert Aertgeerts, Leigh-Anne Bakel, Peter Church, et al. Probiotics for children receiving antibiotics MAGICapp: MAGICapp; 2016 [updated 01/12/2016. Available from: <https://app.magicapp.org/app#/guideline/1455>.
12. Otto CM, Spencer FA, Olav Vandvik P. Evidence, experts, trustworthy guidelines and WikiRecs. Heart. 2017;103(1):3-5.
13. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. The Cochrane database of systematic reviews. 2011(11):Cd004827.
14. Urquhart B. Cochrane peer review policy Cochrane Cochrane community; 2018 [updated 18/06/2018. Available from: <https://community.cochrane.org/editorial-and-publishing-policy-resource/cochrane-review-management/cochrane-peer-review-policy>.
15. Berstad A, Raa J, Midtvedt T, Valeur J. Probiotic lactic acid bacteria - the fledgling cuckoos of the gut? Microbial ecology in health and disease. 2016;27:31557-.
16. Oliveira BCM, Widmer G. Probiotic Product Enhances Susceptibility of Mice to Cryptosporidiosis. Applied and Environmental Microbiology. 2018;84(21):e01408-18.
17. Bafeta A, Koh M, Riveros C, Ravaud P. Harms Reporting in Randomized Controlled Trials of Interventions Aimed at Modifying Microbiota: A Systematic Review. Ann Intern Med. 2018;169(4):240-7.
18. Schnadower D, Tarr PI, Casper TC, Gorelick MH, Dean JM, O'Connell KJ, et al. Lactobacillus rhamnosus GG versus Placebo for Acute Gastroenteritis in Children. New England Journal of Medicine. 2018;379(21):2002-14.
19. sentralbyrå S. Kommunefakta. SSB.no2019.

20. Segers ME, Lebeer S. Towards a better understanding of *Lactobacillus rhamnosus* GG--host interactions. *Microbial cell factories*. 2014;13 Suppl 1(Suppl 1):S7-S.
21. Costalos C, Skouteri V, Gounaris A, Sevastiadou S, Triandafilidou A, Ekonomidou C, et al. Enteral feeding of premature infants with *Saccharomyces boulardii*. *Early human development*. 2003;74(2):89-96.
22. Mattilsynet. Probiotika til barn under ett år mattilsynet.no2012 [Available from: https://www.mattilsynet.no/mat_og_vann/spesialmat_og_kosttilskudd/barnemat/probiotika_til_barn_under_ett_aar.3000].