

# Antibiotikavalg ved erytema migrans ved Oslo skadelegevakt

Rim Abu Afifi, Elisabeth Joy Rivertz Lister, Tigist Alemu Berhanemeskel, Hannah Weinmayer, Magnus Gustav Borgen Borggaard, Mathias Eskelund Grøan og Amalie Haugland



Prosjektoppgave i kunnskap, ledelse og kvalitetsforbedring (KLoK)  
Modul 8. Gruppe 6

Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo  
Høst 2022

# Sammendrag

## Tema og problemstilling

Tema for kvalitetsforbedringsprosjektet er antibiotikavalg ved solitær erytema migrans. Det er sprikende anbefalinger hva angår antibiotikavalg. Skadelegevaktens metodebok anbefaler doksisyklin mens nasjonal retningslinje for antibiotikavalg i primærhelsetjenesten anbefaler fenoksymetylpenicillin. Vi har undersøkt for behandlingseffekt, og utvikling av antibiotikaresistens. Målet er å endre forskrivningspraksis av antibiotika ved solitær erytema migrans ved Skadelegevakten.

## Kunnskapsgrunnlag

Vi har gjennomgått nasjonale retningslinjer for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten, samt UpToDate og BMJ Best Practice etter pyramidesøk i McMaster PLUS. Ved gjennomgang av kunnskapsgrunnlaget har vi funnet nokså lite dokumentasjon på at fenoksymetylpenicillin og doksisyklin har likeverdig behandlingseffekt. Vi har etter en gjennomgang av generell kunnskap om antibiotika og resistensutvikling dog funnet at doksisyklin med stor sannsynlighet er betydelig mer resistensdrivende enn fenoksymetylpenicillin. Direkte sammenlikninger av de aktuelle antibiotikum ble ikke funnet hva resistensutvikling angår.

## Tiltak og kvalitetsindikatorer

Vi har kommet frem til konkrete tiltak ved hjelp av NHS sin modell for forbedringsarbeid. Anbefalte tiltak inkluderer oppdatering av metodeboken, internundervisning, epost med referat fra internundervisningen og oppretting av en prosjektgruppe. Som kvalitetsindikatorer har vi valgt å bruke en prosessindikator for hvor mange pasienter som får forskrevet fenoksymetylpenicillin sammenliknet med doksisyklin, samt en strukturindikator på om Skadelegevaktens metodebok endrer sin antibiotika-anbefaling.

## Ledelse og organisering

I denne oppgaven har vi brukt PDSA-syklusen for å beskrive hvordan kvalitetsforbedringsprosjektet bør gjennomføres. Utover dette har vi også laget et forslag til tidsramme for prosjektet.

## Konklusjon

Vår konklusjon er at Oslo skadelegevakt bør gjennomføre tiltak for å redusere forskrivningen av doksisyklin til fordel for fenoksymetylpenicillin ved solitær erytema migrans.

## Innholdsfortegnelse

<b>1 BAKGRUNN</b> .....	<b>4</b>
<b>2 KUNNSKAPSGRUNNLAG</b> .....	<b>6</b>
2.1 HAR FENOKSYMETYLPENICILLIN OG DOKSYSYKLIN LIKEVERDIG BEHANDLINGSEFFEKT? .....	6
2.1.1 Søkestrategi.....	6
2.1.2 Gjennomgang av kunnskapsgrunnlaget.....	7
2.1.3 Totalvurdering av kunnskapsgrunnlaget.....	8
2.2 ANTIBIOTIKARESISTENS .....	9
2.2.1 Vil overgang til fenoksymetylpenicillin minimere antibiotikaresistens?.....	9
<b>3 DAGENS PRAKSIS, TILTAK OG INDIKATOR</b> .....	<b>12</b>
3.1 SKADELEGEVAKTEN I OSLO, OPPGAVENS MIKROSYSTEM .....	12
3.2 DAGENS PRAKSIS .....	13
3.3 TILTAK .....	14
3.3.1 Kunnskapsgrunnlaget bak tiltakene .....	14
3.3.2 Organisasjon.....	14
3.3.3 Ansatte og ledere .....	15
3.3.4 Den nye arbeidsprosessen .....	15
3.3.5 Praktiske tiltak oppsummert .....	15
3.4 KVALITETSINDIKATORER .....	16
3.5 MÅL MED PROSJEKTET.....	18
<b>4 PROSESS, LEDELSE OG ORGANISERING</b> .....	<b>18</b>
4.1 PROSJEKLEDELSE OG ORGANISERING .....	18
4.2 STRUKTURERING AV PROSJEKTET.....	19
<b>5 DISKUSJON OG KONKLUSJON</b> .....	<b>21</b>
5.1 KUNNSKAPSGRUNNLAGET .....	21
5.1.1 Likeverdig behandlingseffekt?.....	21
5.1.2 Antibiotikaresistens .....	22
5.2 FAGLIG FORSVARLIGHET .....	23
5.3 GJENNOMFØRBARHET .....	24
<b>6 KONKLUSJON - BØR PROSJEKTET GJENNOMFØRES?</b> .....	<b>24</b>

# 1 Bakgrunn

Borreliose, også kalt Lyme borreliose, er en lokal (solitær) eller systemisk (disseminert) infeksjon forårsaket av borreliabakterier overført med skogflått (1). Infeksjonssykdommen er hos mennesket forårsaket av spiroketen *Borrelia burgdorferi* som videre inndeles i 13 ulike subtyper (2).

De ulike subtypene har ulik geografisk utbredelse. I Europa og Skandinavia er det høyest forekomst av *B. Afzelii*, som er assosiert med erytema migrans og acrodermatitis chronica atrophicans. *B. burgdorferi sensu stricto* er subtypen som forekommer i Nord-Amerika, og denne er derimot i større grad assosiert med artritt (3). Skogflåtten er i all hovedsak aktiv fra april til november, og i Norge ses den særlig i kystområdene fra Østfold til Troms (4). Forekomst av borrelia i skogflått varierer fra 1-2% til over 60% av flått, med spesielt høy forekomst langs sørlandskysten og i Brønnøysund. Risiko for borreliose i Norge etter flåttbitt er beregnet til å ligge på 0.5-2% (5;6).

Erytema migrans er det vanligste symptomet på borreliose og karakteriseres av et smertefritt, rødlig utslett som vokser utover bittstedet etter 3- 30 dager. Diagnosen stilles på bakgrunn av anamnese og kliniske funn. Hudutslettet er ikke meldepliktig og det er derfor vanskelig å estimere eksakte tall, men det er beregnet at omtrent 7000 nordmenn får solitær erytema migrans hvert år (4). Selv uten behandling vil erytema migrans ofte gå over av seg selv uten komplikasjoner, men behandlingen reduserer risikoen for at bakterien kan spre seg til andre deler av kroppen. Antibiotikaveilederen anbefaler at asymptomatisk flåttbitt og lokal bittreaksjon ikke behandles med antibiotika. Disseminert borreliose omhandler særlig nevroborreliose og artritt, og skal behandles med et mer bredspektret antibiotikum. Gjennom meldesystem for meldepliktige sykdommer (MSIS) ble det i 2020 meldt om 512 tilfeller av disseminert borreliose (7).

Gjennom arbeid ved Oslo skadelegevakt har en av oppgaveforfatterene erfart sprikende anbefalinger når det gjelder valg av antibiotika ved behandling av solitær erytema migrans. På grunnlag av dette har vi valgt å utarbeide et kvalitetsforbedringsprosjekt hvor vi drøfter antibiotikavalg ved solitær erytema migrans opp mot behandlingseffekt og antibiotikaresistens.



***Figur 1. Klassisk erytema migrans (8).***

## 2 Kunnskapsgrunnlag

Til forskjell fra antibiotikaveilederen i primærhelsetjenesten, som anbefaler penicillin 1 g x 4 i 10 dager (9), anbefaler skadelegevaktens metodebok doksysyklin 20 mg x 1 i 14 dager (10). Legevaktens anbefaling bygger på UpToDate (11), og metodeboken har ikke blitt oppdatert siden 2012 (se vedlegg 1). Vi ønsket å undersøke kunnskapsgrunnlaget for antibiotikavalg ved solitær erytema migrans.

### PICO

For å klargjøre vår problemstilling for litteratursøk, formulerte vi et PICO-spørsmål:

- P (populasjon): Voksne pasienter med solitær erytema migrans
- I (intervensjon): Fenoksymetylpenicillin
- C (kontroll): Doksysyklin
- O (utfall): Remisjon av erytema migrans, minimere antibiotikaresistens

Hos voksne pasienter med solitær erytema migrans, vil fenoksymetylpenicillin og doksysyklin i lik grad gi remisjon av erytema migrans? Og vil fenoksymetylpenicillin være mindre resistensdrivende?

## 2.1 Har fenoksymetylpenicillin og doksysyklin likeverdig behandlingseffekt?

### 2.1.1 Søkestrategi

Til å besvare spørsmålet har vi gjennomgått Helsedirektoratets nasjonale faglige retningslinje for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten (9), og kildene retningslinjen refererer til. Vi gjennomførte også et litteratursøk i Pyramidesøket fra McMaster PLUS. Vi brukte søkeordet «erythema migrans». Søket ga totalt 89 treff på det øverste nivået i kunnskapspyramiden. De to mest relevante kliniske oppslagsverkene fant vi i BMJ Best Practice og UpToDate. Oppslagsverket i BMJ Best Practice heter Lyme disease (12), og i UpToDate heter det Treatment of Lyme Disease (11).

## 2.1.2 Gjennomgang av kunnskapsgrunnlaget

I nasjonal faglig retningslinje for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten finner vi en anbefaling om antibiotikabehandling ved solitær erytema migrans. Retningslinjen anbefaler fenoksymetylpenicillin peroralt 1 g x 4 i 10 døgn (9). Retningslinjen refererer til totalt 10 kilder, hvorav kun én av disse er en randomisert kontrollert studie (RCT).

Tross vår tillit til Helsedirektoratet skulle vi ønske at retningslinjen var bedre utformet, da særlig metodisk nøyaktighet og anvendbarhet er spesielt mangelfullt redegjort for.

Studien det vises til er en norsk, enkeltblindet multisenterstudie fra 2018. Den hadde som mål å sammenligne de tre mest brukte antibiotikaene til behandling av erytema migrans i Norge (fenoksymetylpenicillin, amoksisicillin og doksysyklin), og inkluderte 180 pasienter fra 44 ulike fastlegekontor. Alder over 18 år var et inklusjonskriterie, så populasjonen i studien tilsvarer dermed populasjonen av interesse for denne oppgaven. Av 180 pasienter ble 56 behandlet med fenoksymetylpenicillin, 64 med amoksisicillin, og 68 med doksysyklin. Alle ble behandlet i 14 dager. Behandlingen var blindet for forskerne og fastlegene, men ikke for pasientene. Pasientene ble fulgt opp hos egen fastlege 14 dager etter behandlingsstart, samt etter et år. Median varighet av erytema migrans var 14 dager (range 5-91) i pasientgruppen som ble behandlet med fenoksymetylpenicillin, 13 dager (range 4-179) for amoksisicillin, og 14 dager (range 3-293) for doksysyklin. Det var ingen signifikant forskjell i varigheten av erytema migrans mellom de ulike behandlingalternativene ( $p = 0.277$ ). Ingen av pasientene fikk disseminert lyme borreliose under oppfølgingstiden. Studien konkluderer med at det er like god behandlingseffekt av fenoksymetylpenicillin som amoksisicillin og doksysyklin ved erytema migrans. Det ble ikke sett signifikante forskjeller i bivirkninger (13).

Ved gjennomgang av den øvrige litteraturen er det lite som gir oss et godt grunnlag for å vurdere de aktuelle antibiotikaene opp mot hverandre. Kilder som UpToDate og BMJ Best Practice lener seg i stor grad på Amerikanske retningslinjer, og her er fenoksymetylpenicillin i liten grad utforsket. I Amerikanske Guidelines fra 2020 anbefales det å bruke doksysyklin, amoksisicillin eller cefuroksim peroralt (14). Fenoksymetylpenicillin nevnes som en mulig behandling med henvisning til Eliassen et al. Evidensen i retningslinjen er hovedsakelig basert på europeiske og amerikanske kliniske studier som sammenligner de tre anbefalte antibiotikaene. Interessant nok trekker forfatterne frem at det er ønskelig med studier som utforsker fenoksymetylpenicillin som behandling i en Amerikansk kontekst.

Tross dette sidestilles fenoksymetylpenicillin som et likeverdig førstevalg av BMJ Best Practise med henvisning til Eliassen et al. sin RCT. UpToDate, som skadelegevakten bygger sin anbefaling på, har som nevnt ikke med fenoksymetylpenicillin som et likeverdig førstevalg.

Som vi tidligere har redegjort for dominerer ulike subtyper av borreliabakterien med sine ulike sykdomsmanifestasjoner i USA sammenliknet med Skandinavia, noe forfatterne av oversiktsartikkelen *Lyme Borreliose. Klinik, diagnostik og behandling i Danmark* trekker frem som en sannsynlig forklaring på sprikende behandlingsanbefalinger i Amerika og Skandinavia (3). En liknende tilnærming anerkjenner også BMJ Best Practice, da de anbefaler praktiserende leger å være oppdatert på lokale retningslinjer ettersom disse kan belyse informasjon som er relevant for sykdomstilnærmingen (12).

Vi har i gjennomgangen av våre kilder funnet henvisninger til ytterligere to studier som har sett på behandlingseffekt ved bruk av penicillin i tilknytning til borreliose.

Den danske oversiktsartikkelen viser blant annet til en tysk RCT fra 1990 som sammenlignet ceftriaxon intramuskulært og penicillin peroralt til behandling av solitær erytema migrans. Studien viste at ceftriaxon ikke hadde bedre behandlingseffekt enn penicillin (3;15).

Videre viser BMJ Best Practice til en RCT, publisert i *Journal of Neurology* i 1989, som anbefaler penicillin. I studien er det gjort en sammenligning av intravenøs behandling med doksisyklin og penicillin G ved nevrologiske symptomer på lyme borreliose. Studien inkluderer 75 pasienter, hvorav 39 pasienter fikk doksisyklin intravenøst og 36 pasienter fikk penicillin G per oralt. Det var ikke signifikant forskjell mellom pasientgruppene etter verken 2 uker eller ett år. Behandlingene ble derfor ifølge studien ansett som likeverdige (16).

### **2.1.3 Totalvurdering av kunnskapsgrunnlaget**

Samlet sett er det lite kunnskapsgrunnlag å bygge på når vi ønsker å sammenlikne behandlingseffekten til fenoksymetylpenicillin med dosisyklin. De nasjonale retningslinjene viser til en enkelt norsk RCT fra 2018 som viste at fenoksymetylpenicillin har like god behandlingseffekt som amoksisillin og doksisyklin (13). Utvalget i studien var dog lite ( $n = 180$ ), og det er dermed en mulig risiko for type II-feil, altså at en feilaktig unnlater å forkaste en usann nullhypotese. Den danske oversiktsartikkelen som den norske retningslinjen



refererer til viser til en eldre og mindre relevante RCT, samt til at fenoksymetylpenicillin brukes i nordiske land grunnet tradisjon (3). Den svenske retningslinjen viser (utrolig nok) ikke til en eneste referanse (17).

Den norske retningslinjen har ikke blitt GRADE-vurdert, og vi har derfor gjort en sjekklistervurdering (vedlegg 2).

Det er gjennomgående sett lite på penicillin i europeiske og amerikanske studier, mens doksisyklin er derimot bedre studert. Som det nevnes i flere av kildene antar vi at dette har en sammenheng med at Skandinavia skiller seg ut i verdenssammenheng med relativt sett høyere bruk av smalspektret antibiotika, og at sykdomspanoramaet i særlig USA innebærer mer disseminert sykdom der mer bredspektret antibiotika er et naturlig valg.

UpToDate kommer med en 2C anbefaling, altså en svak anbefaling med evidens av lav kvalitet, som med andre ord kan bety at andre behandlingsalternativer kan være like gode (11).

Selv om det samlet sett er lite evidens, er det verdt å nevne at de RCT'ene vi har funnet som har sett på penicillin til bruk ved borreliose alle har konkludert med penicillin som et likeverdige behandlingsvalg.

## **2.2 Antibiotikaresistens**

Antibiotikaresistens er et globalt problem som medfører økonomiske tap så vel som økt mortalitet og morbiditet. Helsedepartementet har siden år 2000 hatt flere handlingsplaner for å takle økende antibiotikaresistens. I 2021 ble 85% av Norges antibiotikaforbruk foreskrevet fra primærhelsetjenesten, som dermed er et viktig mål for intervensjon i bekjempelsen av antibiotikaresistens (18).

### **2.2.1 Vil overgang til fenoksymetylpenicillin minimere antibiotikaresistens?**

#### **2.2.1.1 Søkestrategi**

Søket «penicillin doxycycline antibiotic resistance» ga ingen treff på noen av pyramidens nivåer som kunne gi oss et direkte svar basert på sammenlikninger av de to. Liknende søk har heller ikke gitt resultater. Vi har derfor måttet tilnærme oss spørsmålet på en mer indirekte og generell måte.

Søket “antibiotic resistance” i McMaster pyramidesøket ledet til UpToDate sin artikkel “antimicrobial stewardship in hospital settings”. Denne siden linker videre til European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) og World Health Organization (WHO) sine sider om antibiotikaresistens, som også er benyttet. Via ECDC sine sider ble Livermore DM sin artikkel funnet. Søk etter metastudier med søkeord “antibiotic resistance” i PubMed ga treff på de to studiene som har sett på en generell sammenheng mellom antibiotikabruk og resistensutvikling på samfunnsnivå og individnivå. FHI sine temasider om antibiotikaresistens har blitt gjennomgått, samt rapporter og handlingsplaner som det her vises til.

Videre har vi kontaktet fagpersoner innen fagfeltet, som har gitt oss råd om å se på rapporter fra Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM), samt anbefalt artikkelen ”Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance” utgitt av Holmes et al. På universitetsbiblioteket ble det funnet særlig to lærebøker som omhandler antibiotikaresistens, ”Antibiotika och antibiotikaresistens” utgitt av Ola Sköld, og ”Risking Antimicrobial Resistance. A collection of one-health studies of antibiotics and its social and health consequences”, som er en samling av flere studier og forskningsartikler. I sistnevnte lærebok ble Jensen et al. sin artikkel ”Concluding Remarks on Risking Antimicrobial Resistance” funnet.

### **2.2.1.2 Gjennomgang av kunnskapsgrunnlag**

Antibiotikaresistens kan være naturlig forekommende i bakterier, men drives også videre av seleksjonspresset som oppstår når bakterier utsettes for antibiotika. Resistens oppfører seg slik i tråd med Darwins teori om naturlig seleksjon. Antibiotikabruk resulterer i et forhøyet seleksjonspress på bakteriefloraen som rammes, der subtyper/kolonier av bakterier som tåler antibiotikaen best vinner frem (19). Læreboken til Ola Sköld ”Antibiotika och antibiotikaresistens”, utgitt i 2006, beskriver nok et perspektiv som er viktig i forståelsen av antibiotikaresistens. Integronmekanismen til bakterier tillater en horisontal overføring av resistensgener. Dette fenomenet der bakterier under seleksjonspress av antibiotika kan overføre resistensgener mellom bakterier, i tillegg til den vertikale overføringen som skjer mellom generasjoner, medfører økt og mer kompleks utvikling av resistens (20).

I flere av kildene vi har gjennomgått er det gjentagende at det viktigste virkemiddelet mot resistens er å begrense bruken av antibiotika. Artikkelen til Jensen et al. ”Concluding Remarks on Risking Antimicrobial Resistance”, samt artikkelen til Holmes et al. ”Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance” støtter Sköld i å

unngå overforbruk. Videre er de alle enige i at resistens utvikles som en konsekvens av seleksjonspresset bakterier utsettes for i møte med antibiotika, uten at de går inn på noen direkte sammenlikning av bredspektret og smalspektret antibiotika (20-22).

NORM-rapporten fra 2021 skildrer sammenhengen mellom bruk av ciprofloxacin, et bredspektret antibiotikum, og utviklingen av E.coli-bakterier resistente mot denne typen antibiotika. Her så man at den økende bruken av ciprofloxacin økte tilsvarende resistens blant bakteriene. Etter 2013 var forbruket av ciprofloxacin fallende, dog fortsatte resistensen mot antibiotikumet. År 2018-2020 forble antibiotikaresistensen uendret. Årsaken til ytterligere økning i resistens mellom 2013 og 2018 kan være at bakteriene som er resistente har formert seg videre (18). Dette illustrerer at sammenheng mellom forbruk og resistens kan være vanskelig å forutsi.

Sammenhengen mellom antibiotikabruk og -resistens er også bekreftet i større epidemiologiske studier. Bell et al. fant i en metastudie signifikant sammenheng mellom forekomst av antibiotikaresistens i samfunnet og antibiotikaforbruk (binomial test fant en positiv sammenheng  $p < 0.001$ , metaanalyse med pooled OR (odds ratio) 2.3 [2.2-2.5]) (23). Sammenhengen mellom antibiotikabruk og forekomst av resistens er også studert på individnivå. Costelloe et al. så i en metastudie på forekomst av resistens hos pasienter som har fått forskrevet antibiotika i primærhelsetjenesten. For både urinveisinfeksjoner (UVI) og luftveisinfeksjoner (LVI) var det signifikant økt forekomst av resistente bakterier både to og 12 måneder etter gjennomgått antibiotikakur (UVI 2 mnd pooled OR 2.5 [2.1-2.9], UVI 12 mnd pooled OR 1.33 [1.2-1.5], LVI 2 mnd 2.4 [1.4-3.9], LVI 12 mnd 2.4 [1.3-4.5]) (24).

Videre forklares det i flere rapporter og veiledere at bredspektrede antibiotika er mer resistensdrivende enn smalspektrede antibiotika, blant annet WHO sin retningslinje rettet mot fornuftig antibiotikabruk (25). Tross dette gjentagende mantraet om økt bruk av smalspektrede antibiotika for minimering av resistensutvikling har det ikke lyktes oss å finne studier som bekrefter en slik sammenheng hverken i kildelistene til disse rapportene eller gjennom søk i McMaster/PubMed. Bredspektrede antibiotika virker mot flere typer bakterier, og medfører slik et mer omfattende seleksjonspress som i teorien skal disponere for mer utvikling av antibiotikaresistens (26).

### **2.2.2.3 Totalvurdering av kunnskapsgrunnlaget**

Norske veiledere og rapporter slår tydeligere fast at bredspektret antibiotika fører til en relativt større resistensutvikling enn smalspektrede antibiotika, enn ECDC, WHO og UpToDate. Dette uten å referere til artikler og studier som bekrefter en slik sammenheng. Likevel oppgir både ECDC og WHO at å fortrinnsvis bruke smalspektrede antibiotika er et sentralt virkemiddel i bekjempelsen av antibiotikaresistens og dermed underforstått at bredspektrede antibiotika er mer resistensdrivende. Det som er bevist i grunnforskning så vel som epidemiologiske studier er at bruk av antibiotika gir en økt resistensutvikling. Dette medfører at gjentagende bruk av en type antibiotika vil medføre økt resistens mot denne antibiotika-typen. Derfor argumenteres det også for at mer bredspektrede antibiotika som er mer “potente”/effektive bør spares til infeksjoner der andre mer smalspektrede antibiotika ikke kan benyttes.

Grunnforskningen på antibiotikaresistens slår fast at ervervet antibiotikaresistens i bakterier kan utvikles som følge av det seleksjonspresset eksponering for antibiotika medfører. Logisk fra dette medfølger det at bredspektrede antibiotika vil utøve et større slikt seleksjonspress, og dermed føre til større risiko for resistensutvikling.

Dermed vil det basert på det teoretiske kunnskapsgrunnlaget være naturlig å innta en “føre var” holdning til bruk av bredspektret antibiotika.

## **3 Dagens praksis, tiltak og indikator**

### **3.1 Skadelegevakten i Oslo, oppgavens mikrosystem**

Legevakten i Storgata 40 består av en kommunal Allmennlegevakt som behandler akutt sykdom, og Skadelegevakten som behandler akutte skader. Skadelegevakten er en del av Oslo universitetssykehus, og ligger under ortopedisk avdeling. Skadelegevakten driftes av cirka 140 ansatte og er en av Europas største. Skadelegevakten er felles poliklinikk for alle sykehusene i Oslo, og er det eneste offentlige tilbudet for skadebehandling i hovedstaden (27).

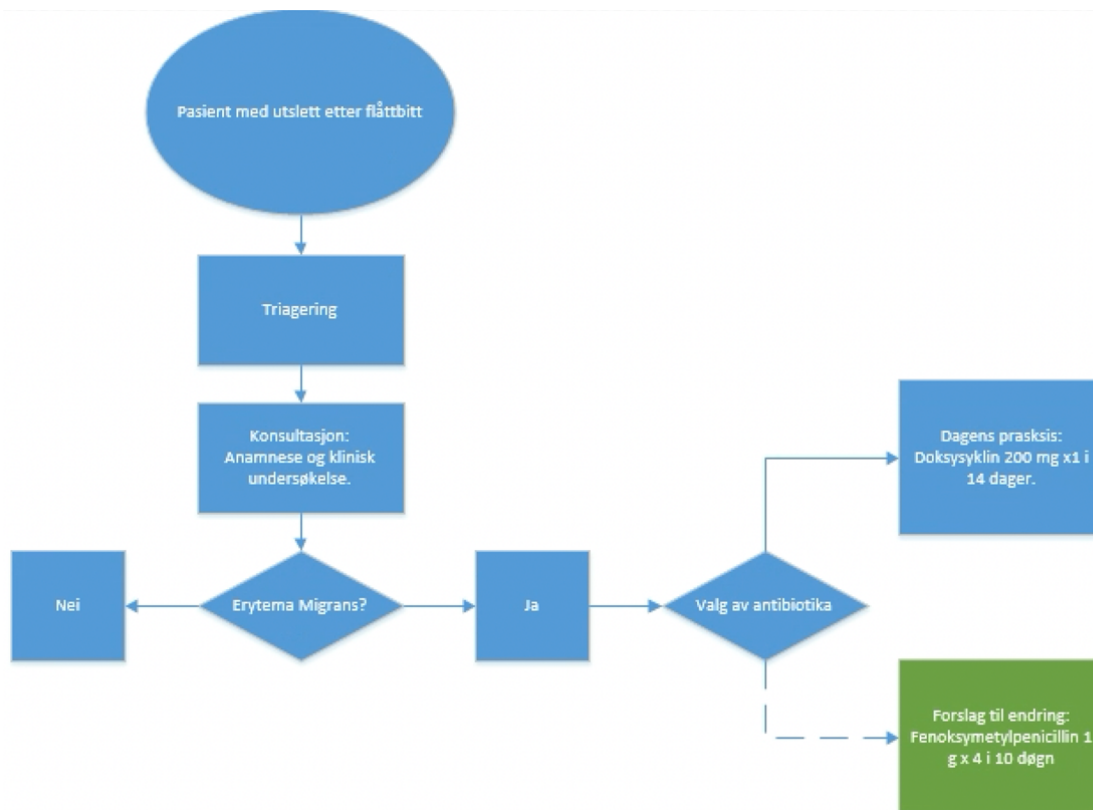
Skadelegevakten registrerer alle skader i et nasjonalt skaderegister. Alle pasienter som behandles i spesialisthelsetjenesten blir registrert i Norsk pasientregister (NPR) i henhold til kodeverket International Classification of Diseases (ICD). Til forskjell fra brudd- og sårskadediagnoser utløser ikke diagnosene som erytema migrans faller under en direkte utfylling av et skaderegistreringsskjema. Behandlende lege må selv opprette et slikt skjema og det er derfor stor grunn til å tro at det foreligger underrapporterte tall. Stikkprøver tatt basert på emnefeltet pasienten er skrevet inn med, eksempelvis “flåttbitt”, viser at kun rundt 50% har latt seg registrere. Antall skaderegistrerte flått var i sommermånedene juni-august 2022 på henholdsvis 14, 32 og 24 stykk (M. Enger, personlig kommunikasjon, 12. oktober 2022).

## 3.2 Dagens praksis

Skadelegevakten følger egen metodebok i skadebehandling (10). Behandling av erytema migrans finnes under fanen “såravdeling” og videre under “flåttbitt”. Metodeavsnittet ble sist oppdatert i 2012, og omhandler mekanisk fjerning av fastsittende flått, kriterier for profylakse, og antibiotikavalg ved erytema migrans (vedlegg 1). I denne oppgaven ser vi kun på behandling ved solitær erytema migrans.

Pasienter henvender seg til Skadelegevakten både med fastsittende flått i hud, bittreaksjon etter flåttbitt og ved utslett eller plager i etterkant av et kjent eller mistenkt flåttbitt. Pasientene triageres etter hastegrad i mottak av sykepleier og faller typisk under en grønn triagering. Pasientene som henvender seg med mistanke om flåttrelatert sykdom eller plager skrives inn med emnefeltet “flått/flåttbitt” av sykepleier. Vi har laget et flytskjema for pasientforløpet ved legevakten hos pasienter med utslett etter flåttbitt, se figur 2. Erytema migrans er en klinisk diagnose som stilles på bakgrunn av anamnese og klinisk undersøkelse.

Ved nyansettelse av leger og sykepleiere ved legevakten introduseres metodeboken som supplement i skadebehandlingen (10). Nyansatte rådes til å følge metodeboken tett da den inneholder utfyllende informasjon om akuttbehandling av skade samt videre behandlingsforløp og oppfølging.



*Figur 2: Flytskjema i behandling av EM.*

## 3.3 Tiltak

### 3.3.1 Kunnskapsgrunnlaget bak tiltakene

Vi har valgt å ta utgangspunkt i modell for vedvarende forbedring («Sustainability») utviklet av National Health Service (NHS). Denne modellen tar utgangspunkt i ti faktorer fordelt på tre områder: organisasjon, ansatte og ledere, og den nye arbeidsprosessen (28). Med utgangspunkt i vårt prosjekt har vi valgt ut de faktorene vi anser som særlig relevante og gjennomførbare.

### 3.3.2 Organisasjon

For at prosjektet skal lykkes må infrastrukturen støtte forbedringene. Derfor anser vi at et helt sentralt tiltak i forbedringsarbeidet vil være at fagansvarlig lege endrer anbefalingen for antibiotikavalg ved erytema migrans i skadelegevaktens metodebok.

### **3.3.3 Ansatte og ledere**

Vi vil sikre god informasjon til ansatte gjennom internundervisning på morgenmøter og e-poster med kortfattet informasjon. Aller viktigst er det å nå skadelegevaktens supervisorer. Dersom de har god innsikt i problemstillingen vil de kunne svare på spørsmål underveis i den kliniske hverdagen, og på denne måten fortløpende promotere denne ønskede endringen.

Et annet punkt i modellen knytter seg til å sikre holdninger og motivasjon hos de ansatte. Vi anser her overnevnte informasjonsgiving gjennom undervisning og e-poster som et sentralt tiltak. Kjennskap til problemstillingen og det aktuelle kunnskapsgrunnlaget vil gi den enkelte lege et større eierskap til prosjektet og tematikken. Det å skulle velge et antibiotikum til fordel for et annet antar vi ikke vil bli møtt med mye motstand, men likevel vil supervisorer og særlig prosjektgruppen spille en viktig rolle som kontaktpersoner en kan ytre eventuelle spørsmål og bekymringer til.

Prosjektgruppen skal sikre den overordnede ledelsens engasjement for forbedringsarbeid ved å sette det i kontekst med generelle mål som skadelegevakten jobber mot. Ved å argumentere for at arbeidet vil kunne bidra til mindre resistensutvikling, tror vi ledelsen lettere vil forstå viktigheten av arbeidet. Metodeboken er forøvrig mye brukt av instanser utenfor mikrosystemet, og det er derfor i ledelsens interesse at informasjonen som står der er mest mulig oppdatert for at skadelegevakten skal opprettholde sitt gode rykte.

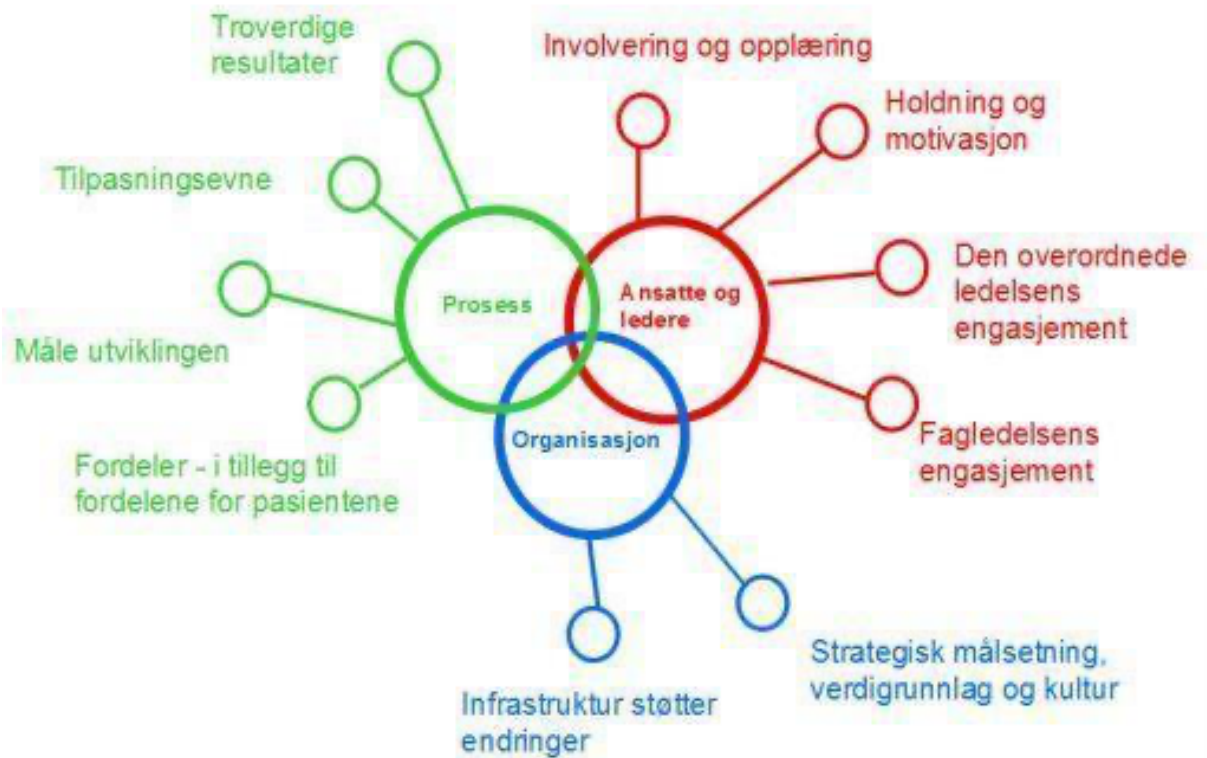
### **3.3.4 Den nye arbeidsprosessen**

For å sikre at endringen i metodeboken blir fanget opp og tatt i bruk av de ansatte, vil det gjennom internundervisningen også være fokus på funksjonen «siste oppdaterte retningslinjer» i metodeboken. Dette er en funksjon som inneholder alle nylige endringer i metodeboken, og alle nyansatte blir informert om denne. Ved å øke fokus på å ta i bruk denne funksjonen vil dette trolig føre til raskere etterlevelse ved endring av metodeboken også på et senere tidspunkt.

### **3.3.5 Praktiske tiltak oppsummert**

Ved hjelp av NHS sin modell for forbedringsarbeid har vi kommet fram til noen konkrete tiltak vi ønsker å iverksette i forbedringsarbeidet vårt. Dette innebærer endring av

metodeboken, internundervisning om temaet med referat på e-post, fokus på “siste oppdaterte retningslinjer”-funksjonen og opprettelse av en prosjektgruppe som kan besvare spørsmål og bekymringer. Ledelsen vil også bli orientert om prosjektet og kan dermed lettere involveres på et senere tidspunkt dersom dette skulle bli nødvendig.



*Figur 3: Modell for vedvarende forbedring (28).*

### 3.4 Kvalitetsindikatorer

Helt sentralt i mikrosystemets håndtering av erytema migrans står metodebokens anbefaling. Metodeboken er en viktig del av skadelegevaktens infrastruktur, og setter rammene for mye av behandlingen som foregår i regi av skadelegevakten. Det vil derfor være en viktig strukturindikator i dette prosjektet at metodeboken oppdateres i tråd med vår foreslåtte behandling.

Som gjort rede for i kunnskapsgrunnlaget overfor er det ikke overbevisende dokumentasjon om at behandlingsalternativene er likestilte med tanke på effekt. Det trengs flere studier og



oversiktsartikler for å kunne sikkert si noe om behandlingseffekten av fenoksymetylpenicillin ved erytema migrans. Vi anser det likvel som utenfor dette forbedringsarbeidets formål å følge prosjektet med en resultatindikator som måler effekt av behandling. For at dette skulle vært hensiktsmessig måtte prosjektet blitt organisert som en RCT.

I denne typen forbedringsarbeid, hvor vi ønsker å måle type behandling gitt, er det naturlig å velge en prosessindikator. En prosessindikator er *relevant* hvis den gir informasjon om hvilken type antibiotika som blir foreskrevet, og dersom den tallfester hvor mange ganger de ulike alternativene blir foreskrevet. Indikatoren vil være *gyldig*, da en målbar nedgang i unødvendig bruk av mer bredspektrede antibiotikum vil kunne anses som en kvalitetsforbedring gitt at forskrivningen skjer på rett indikasjon.

Det er grunnet datatekniske faktorer krevende å hente ut et slikt datamateriale uten manuell gjennomgang. Hovedårsaken til dette er at det ikke blir brukt en spesifikk diagnosekode for solitær erytema migrans. Derfor må datamaterialet genereres ved manuell gjennomgang av journaldokumenter registrert med diagnosekodene som oftest brukes ved solitær erytema migrans; «R21 Utslett og annet uspesifikt hudutbrudd» og «L08.8 Andre spesifiserte lokale infeksjoner i hud og underhud».

Sammen med fagansvarlig for metodeboken ved Skadelegevakten, Martine Enger, har vi gjort en gjennomgang av registrerte diagnoser i DIPS arena for juni 2022 som viser at 204 pasienter fikk diagnosen L08.8 Andre spesifiserte lokale infeksjoner i hud og underhud, og 25 pasienter fikk diagnosen R21 Utslett og annet uspesifikt hudutbrudd. Ved å gå nærmere inn i de enkelte journaldokumentene finner vi at om lag 20 av disse diagnosene er relatert til flåttbitt med erytema migrans som mest sannsynlige diagnose (M. Enger, personlig kommunikasjon, 12. oktober 2022). Gitt at bruken av de to diagnosekodene holder seg stabilt, anslår vi at om lag 700 journaler må gjennomgås manuelt for hver flåttsesong for å få gode tall til prosessindikatoren. Ut ifra tiden det tok å gå gjennom de 229 journalene med de nevnte diagnosekodene for juni 2022, anser vi dette som gjennomførbart uten at det blir for ressurskrevende.

## 3.5 Mål med prosjektet

For å kunne sette opp et realistisk mål har gruppen brukt SMART metoden. Denne metoden bidrar til å sette et konkret mål som er tydelig, gjennomførbart og målbart (29). SMART står for (30):

- Spesifikk- Målet skal være tydelig og nøyaktig beskrevet
- Målbart- Målet skal kunne tallfestes, slik at det er mulig å måle reell endring
- Akseptert- Målet bør være engasjerende og inspirerende for slik å bidra til utvikling
- Realistisk- Målet som settes skal være oppnåelig, slik at det ikke virker demotiverende
- Tidsbestemt- Målet må ha en klar tidsramme

En flåttsesong i Norge defineres fra april til november (4). Vi har valgt å fokusere på sommermånedene juni til august som anses som høysesong for flåttbitt. For å få et tallfestet sammenligningsgrunnlag skal det gjøres en manuell journalgjennomgang som beskrevet under punkt 3.4 Kvalitetsindikatorer. Målet er å redusere forskrivningen av doksosyklin ved solitær erytema migrans på skadelegevakten med 50% for perioden juni til august 2023 sammenlignet med tilsvarende periode i 2022. Vi valgte 50% for å kunne ha et mål som er passe ambisiøst samtidig som vi anser det som realistisk. Målet oppnås ved å innføre tiltakene gjennomgått i punkt 3.3 med indikatorer som nevnt ovenfor.

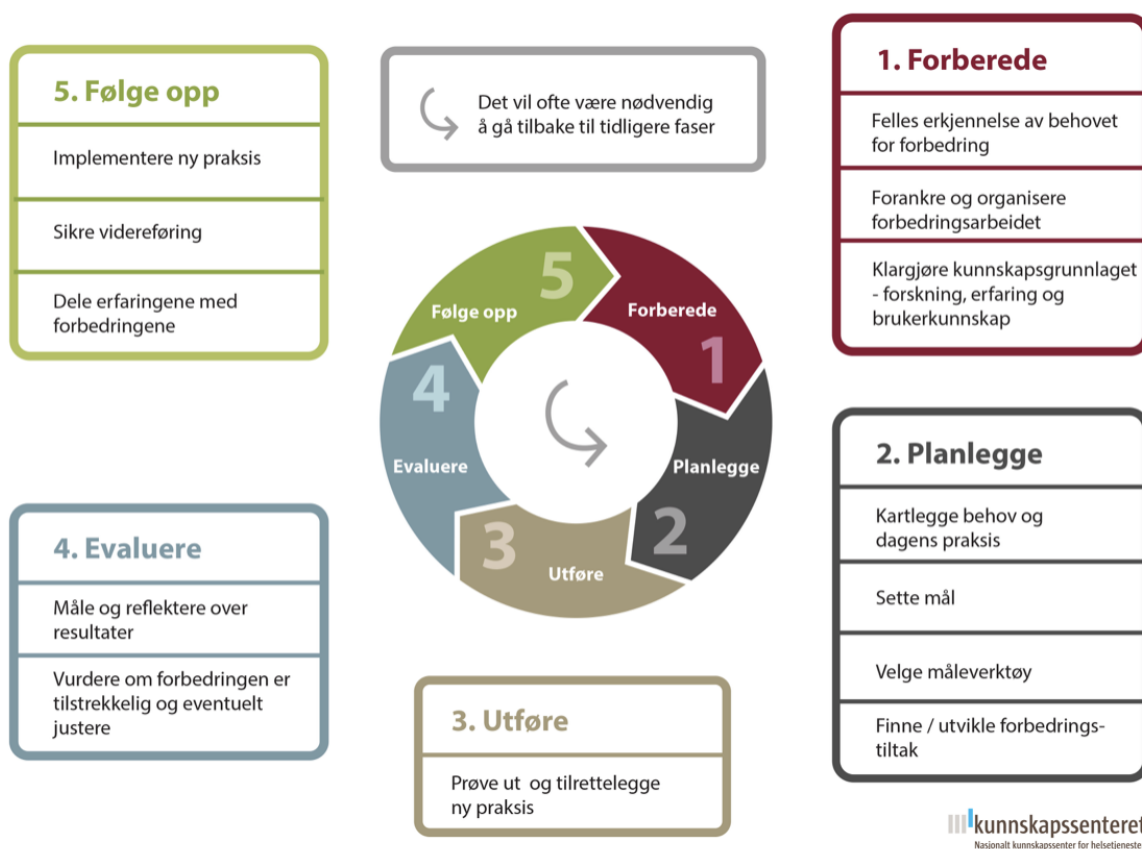
# 4 Prosess, ledelse og organisering

## 4.1 Prosjektledelse og organisering

For at forbedringsprosjektet skal ha gjennomføringskraft må det opprettes en prosjektgruppe. Vi vil sikre forankring av prosjektet i ledelsen og organisasjonen gjennom å utnevne fagansvarlig lege med ansvar for metodeboken som prosjektleder. Utover dette skal prosjektgruppen inkludere to sykepleiere som har ansvar for opplæring av nyansatte, og tre supervisorer. Prosjektgruppen skal bestå av fast ansatte, noe som vil sørge for kontinuitet i arbeidet ved å gjøre det mindre sårbart for utskiftninger av personalet (30).

## 4.2 Strukturering av prosjektet

I planleggingen av prosjektet har vi brukt Helsebibliotekets Kvalitetsforbedring som veiledning. De presenterer en arbeidsmodell for kvalitetsforbedring som vi har brukt som utgangspunkt. Modellen består av fem faser; forberede, planlegge, utføre, evaluere og følge opp (Figur 4). Pilen i midten illustrerer hvordan det i kvalitetsforbedrende prosjekter kan være behov for å gjennomgå flere sykluser for å oppnå ønsket mål (30). Under skal vi gjøre rede for de ulike fasene i prosjektet vårt.



**Figur 4:** Modell for kvalitetsforbedring (30).

### Forberedelsesfasen

Den forberedende fasen handler om å identifisere et behov for forbedring før man setter i gang med det kvalitetsforbedrende arbeidet (30). Dette har vi gjort gjennom å få oversikt over våre forkunnskaper om mikrosystemet, samt gjeldende praksis her, og en grundig kartlegging av kunnskapsgrunnlaget for den aktuelle problemstillingen.

### Planleggingsfasen

I denne fasen planlegger vi for implementeringen av kvalitetsforbedringen (30). Vi har i mer detalj kartlagt dagens praksis gjennom samtale med ansatte på Skadelegevakten og med fagansvarlig lege for metodeboken. Her har det blant annet vært viktig å finne en strategi for hvordan kvalitetsforbedringen kan måles.

Prosjektet har oppstart 1. november 2022 og varer frem til 1. januar 2024. Prosjektgruppen vil før oppstart innhente data fra juni til august 2022, og deretter fra juni til august etter flåttsesongen 2023. Ved prosjektslutt vil resultatene presenteres i et histogram, og vi får en grafisk fremstilling på om det er forskrevet mer fenoksymetylpenicillin og mindre doksosyklin hos pasienter etter endring av metodeboken. Med statistisk visning av kvantitativ datamateriale kan vi måle endring før og etter tiltak (31). Se «prosjektplan» under for forslag til en fremdriftsplan.

### Utførelsen i praksis

Tiltakene som beskrevet i punkt 3.3 må gjennomføres. Se også prosjektplan under.

Prosjektgruppen og involverte bør etter beste evne spre entusiasme og fremsnakke prosjektet.

### Prosjektplan

*Oppstart: 1. november 2022*

- Opprette prosjektgruppe og utnevne prosjektleder:
  - Fagansvarlig lege for Skadelegevaktens metodebok.
  - 2 sykepleier, 3 leger/skiftledere.
- Datainnsamling før implementering: manuell gjennomgang av journaler i tidsperioden 01.06.22 til og med 31.08.22.
- Implementering av tiltak:
  - Endre metodebok.

*Flåttsesong 2023: april til november*

- Utsending av nyhetsbrev til alle ansatte om endring av metodebok hver mandag gjennom høysesong, juni til august 2023.
- Internundervisning på morgenmøter hver første mandag i måneden gjennom flåttsesongen 2023:
  - Oppdatert metodebok
  - Antibiotikaresistens

*Etter flåttsesong 2023 til 1. januar 2024*

- Datainnsamling etter implementering av tiltak:
  - Manuell gjennomgang av journal fra juni til august 2023.
- Evaluering
- Presentasjon av resultater

### Evaluerings- og oppfølgingsfase

Evalueringsfasen har som mål å gjennomgå og reflektere over resultatene (30). Først vil vi undersøke om vi har nådd målsettingen vår, 50% reduksjon i forskrivning av doksisyklin.

Dette lar seg gjøre med manuell gjennomgang av journaler, som beskrevet i del tre.

Resultatene kan gi oss en pekepinn på om informasjonsflyten og etterlevelsen blant klinikere er god nok. Dersom vi ved prosjektslutt ikke oppnår forventet nedgang i forskrivning av doksisyklin vil det være viktig at prosjektgruppen evaluerer arbeidet og på bakgrunn av dette gjennomfører nye tiltak og ny syklus av prosjektet.

## **5 Diskusjon og konklusjon**

### **5.1 Kunnskapsgrunnlaget**

Oppgaven ser på om fenoksymetylpenicillin og doksisyklin har likeverdig behandlingseffekt ved solitær erytema migrans, og om de er tilsvarende resistensdrivende. Vi har gjort en gjennomgang av de ulike retningslinjenes kunnskapsgrunnlag samt gjort litteratursøk for å forsøke å besvare problemstillingen. Dette er et sentralt spørsmål som bør forsøkes besvart for å kunne si noe om mikrosystemet bør gjennomføre forbedringsprosjektet eller ikke.

#### **5.1.1 Likeverdig behandlingseffekt?**

Den nasjonale retningslinjen *antibiotikaveileder i primærhelsetjenesten* viser til totalt ti referanser som belegg for sin anbefaling. Kun et fåtall av dem kan brukes til å argumentere for likeverdig behandlingseffekt for de ulike antibiotikatyperne. Retningslinjens sterkeste referanse er en norsk RCT fra 2018 som viste like gode behandlingsresultater av fenoksymetylpenicillin og doksisyklin (13). Det refereres også til en dansk oversiktsartikkel fra 2014, som igjen omtaler en tysk RCT fra 1990 som fant likeverdig behandlingseffekt

mellom ceftriakson intramuskulært og penicillin peroralt til behandling av solitær erytema migrans (3;15). Den danske oversiktsartikkelen forklarer også at fenoksymetylpenicillin brukes i nordiske land grunnet tradisjon (3). Samlet sett er grunnlaget nokså tynt for å påstå at de to antibiotikaene har lik behandlingseffekt. Det bør også på generelt grunnlag utvises forsiktighet med å konkludere bastant basert på enkeltstudier, særlig med tanke på at studien fra 2018 kun hadde 180 deltakere (13). Den norske retningslinjen skårer lavt på metodisk nøyaktighet, jamført sjekklisten som er fylt ut (vedlegg 2), og sår tvil om troverdigheten til denne kilden.

Mikrosystemets metodebok er basert på det kliniske oppslagsverket UpToDate, som bygger på amerikanske guidelines (10;11;14). Disse to kildene sidestiller doksisyklin, amoksicillin og cefuroksim til behandling av solitær erytema migrans. Anbefalingen er en GRADE 2C-anbefaling, noe som betyr at andre behandlingsalternativer kan være like gode. De amerikanske retningslinjene nevner fenoksymetylpenicillin som et mulig alternativ, og viser til den norske studien fra Eliassen et. al, men etterlyser flere studier for å undersøke effekten av fenoksymetylpenicillin ved erytema migrans i en amerikansk setting.

Det kliniske oppslagsverket BMJ best practice inkluderer i tillegg fenoksymetylpenicillin med de tre andre behandlingsalternativene, til tross for at de ikke har ytterligere referanser som underbygger dette valget (12). Det kan virke som at BMJ best practice har valgt å inkludere fenoksymetylpenicillin som behandlingsalternativ på et tynnere grunnlag enn UpToDate har vært villig til.

Til syvende og sist kan det virke som at vi står igjen med at det er én eneste RCT som kan brukes til å forsvare påstanden om at fenoksymetylpenicillin har likeverdig behandlingseffekt som doksisyklin (13).

### **5.1.2 Antibiotikaresistens**

Kunnskapsgrunnlaget bak at smalspektrede antibiotika er mindre resistensdrivende enn bredspektrede synes å være mer overbevisende. Vi har dog ikke funnet studier som spesifikt har sammenlignet resistensdrivende egenskaper ved bruk av fenoksymetylpenicillin og doksisyklin mot borreliainfeksjoner. Basalforskningen er tydelig på at ervervet antibiotikaresistens i bakterier kan utvikles som følge av seleksjonspresset eksponering for

antibiotika medfører (21;22). Logisk fra dette medfølger det at bredspektrede antibiotika til enhver tid vil utøve et større seleksjonspress, og dermed kunne føre til større risiko for resistensutvikling.

NORM sin rapport fra 2021, samt metastudiene av Bell et al og Costelloe et al viser tydelig sammenhengen mellom antibiotikabruk og resistensutvikling gjennom populasjonsdata (18;23;24). Andre kilder, slik som artiklene til Jensen et al. og Holm et al., samt læreboken utgitt av Sköld, tar ikke for seg forskjellen mellom bredspektret og smalspektret antibiotika når de skildrer antibiotikaresistens som tema, men at et generelt overforbruk av antibiotika er en viktig årsak til denne utviklingen, og anbefaler videre å redusere bruken (20-22).

Både ECDC, WHO, UpToDate og norske veiledere og rapporter oppgir at bredspektret antibiotika fører til en relativt større resistensutvikling enn smalspektret antibiotika. Dette synes å være en “vedtatt sannhet”, sannsynlig basert på grunnforskning og den nåværende forståelsen vi har av resistensutvikling.

## 5.2 Faglig forsvarlighet

Spørsmålet vi må stille oss er om det er faglig forsvarlig å endre retningslinjene basert på det til dels tynne kunnskapsgrunnlaget vedrørende behandlingseffekt. Antibiotikaveilederen i primærhelsetjenesten har på samme kunnskapsgrunnlag konkludert med å anbefale fenoksymetylpenicillin. Det kan spekuleres i om den økologiske fordelene ved å anbefale et smalspektret antibiotikum framfor et bredspektret er det som har veid tyngst i beslutningen. Antibiotikaresistens anses å være en av vår tids største trusler mot medisinsk behandling (25;26), og vi anser det derfor fornuftig å innta en føre-var holdning til bruk av bredspektret antibiotika.

Det er også verdt å nevne at vi i Norge har lavere forekomst av borreliasubtypene assosiert med disseminerte infeksjoner. Dette kan også påvirke valget, da det dermed vil være mindre risiko forbundet med terapivikt. I de nordiske landene er det tradisjon for å bruke penicillin ved erytema migrans (3), noe som kan gi en trygghet på at det er et forsvarlig valg i klinisk praksis, til tross for at det ikke er veldig godt dokumentert. Dette kan begrunnes med at det

som ledd i kunnskapsbasert praksis også legges vekt på den erfaringsbaserte kunnskapen, som er opparbeidet gjennom flere år med denne behandlingspraksisen.

## 5.3 Gjennomførbarhet

Et nøkkelmoment ved et forbedringsarbeid er at gevinsten av prosjektet må være proporsjonal med ressursene som kreves for å gjennomføre det. Tiltakene vi har landet på å gjennomføre som å oppdatere skadelegevaktens metodebok, holde internundervisning og sende referat på e-post anser vi som relativt lite ressurskrevende. I tillegg bør prosjektet være målbart for å kunne sikkert fastslå at tiltakene har medført endring. Utfordringen knyttet til prosjektets målbart ligger i at mikrosystemet ikke anvender en egen diagnosekode for erytema migrans som kan brukes for enkel uthenting av tallmateriale. Som nevnt under del 3.4

*Kvalitetsindikatorer* har vi landet på at tallmaterialet må innhentes ved hjelp av manuell gjennomgang av relevante journaldokumenter. Denne prosessen vil gi de beste og mest pålitelige tallene, men vil være noe mer ressurskrevende enn en automatisk innsamling.

Vi har undersøkt om det finnes enklere måter å hente ut tallmateriale på, blant annet ved å innhente tall fra reseptregisteret. Etter kontakt med reseptregisteret og mikrosystemet har vi funnet ut at dette ikke vil være mulig. En manuell gjennomgang av journaldokumentene sikrer det helt sentrale aspektet av kvalitetsforbedringsarbeidet, som er å gjøre prosjektet målbart, og det er derfor nødvendig å prioritere ressurser til dette.

## 6 Konklusjon - bør prosjektet gjennomføres?

Vår totalvurdering er at forbedringsprosjektet bør gjennomføres i mikrosystemet. Det innebærer å endre metodeboken i henhold til antibiotikaveilederen i primærhelsetjenesten. Som gjort rede for tidligere i oppgaven er ikke kunnskapsgrunnlaget bak et slikt valg solid. Antagelsen om at fenoksymetylpenicillin har likeverdig behandlingseffekt bygger hovedsakelig på én RCT. Vedrørende spørsmålet om fenoksymetylpenicillin er mindre



resistensdrivende har vi heller ikke funnet konkrete svar, men anser det som sannsynlig gitt kunnskapen vi har om smalspektrede versus bredspektrede antibiotikas resistensdrivende egenskaper. Hovedargumentet for å gjennomføre prosjektet er derfor å følge nasjonale retningslinjer, og dermed bidra i kampen mot antibiotikaresistens. Det er viktig å presisere rasjonale bak valget ovenfor mikrosystemet, dersom de skulle bestemme seg for å gjennomføre prosjektet.

I skrivende stund er metodeboken til vår glede oppdatert i tråd med vår anbefalte kvalitetsforbedring. Vi vil anbefale skadelegevakten også å gjennomføre oppfølgingen av prosessindikatoren. Dersom prosjektet umiddelbart gir mersmak vil vi oppfordre mikrosystemet til å vurdere å utforske problemstillingen gjennom et RCT-design. Dette for å sikre et større kunnskapsgrunnlag vedrørende fenoksymetylpenicillins behandlingseffekt ved erytema migrans. Å besvare spørsmålet om antibiotikaresistens anser vi ikke som gjennomførbart for Skadelegevakten.

## Referanser

1. Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis. Lancet. 2003;362(9396):1639-47.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14798-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14798-8).
2. Shapiro ED. Clinical practice. Lyme disease. N Engl J Med. 2014;370(18):1724-31.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp1314325>.
3. Dessau RB, Bangsberg JM, Hansen K. Lyme Borreliose. Klinik, diagnostik og behandling i Danmark. 2014.[Internett] [hentet 20.09 2022]. Tilgjengelig fra:  
<https://dskm.dk/onewebmedia/Borrelia%20klaringsrapport%202.udgave%202014.pdf>
4. Flåttsenteret. [Internett]; [hentet 04.10 2022]. Tilgjengelig fra:  
<https://flattsenteret.no/borreliose/>
5. Fryland L, Wilhelmsson P, Lindgren P-E, Nyman D, Ekerfelt C, Forsberg P. Low risk of developing Borrelia burgdorferi infection in the south-east of Sweden after being bitten by a Borrelia burgdorferi -infected tick. Int J Infect Dis. 2010;15(3):e174-e81.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2010.10.006>.
6. Wilhelmsson P, Fryland L, Lindblom P, Sjöwall J, Ahlm C, Berglund J, et al. A prospective study on the incidence of Borrelia burgdorferi sensu lato infection after a tick bite in Sweden and on the Åland Islands, Finland (2008-2009). Ticks Tick Borne Dis. 2016;7(1):71-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2015.08.009>.
7. Lyngstad TM, Astrup E, Brandal LCT, Eide HN, Feruglio SL, Grøneng GM, et al. Overvåkning av infeksjonssykdommer som smitter fra mat, vann og dyr, inkludert vektorbårne sykdommer. Folkehelseinstituttet; 2021.
8. Dermnet. Erythema migrans [Internett]; [hentet 26.09 2022]. Tilgjengelig fra:  
<https://dermnetnz.org/topics/erythema-migrans-images>
9. Helsedirektoratet. Antibiotika i primærhelsetjenesten. [Internett]; [hentet 01.10 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-primærhelsetjenesten>
10. Oslo Skadelegevakt. Metodebok i skadebehandling [Internett] [hentet 15.09.22 2022]. Tilgjengelig fra: <https://skadelegevakten.no/>
11. Hu L, Shapiro ED. Treatment of lyme disease [Internett]: UpToDate [hentet 20.09 2022]. Tilgjengelig fra: [https://www.uptodate-com.ezproxy.uio.no/contents/treatment-of-lyme-disease?search=erythema%20migrans&source=search\\_result&selectedTitle=2~74](https://www.uptodate-com.ezproxy.uio.no/contents/treatment-of-lyme-disease?search=erythema%20migrans&source=search_result&selectedTitle=2~74)

12. Koirala J. Lyme disease [Internett]: BMJ; [hentet 19.09 2022]. Tilgjengelig fra: <https://bestpractice-bmj-com.ezproxy.uio.no/topics/en-us/224>
13. Eliassen KE, Reiso H, Berild D, Lindbæk M. Comparison of phenoxymethylpenicillin, amoxicillin, and doxycycline for erythema migrans in general practice. A randomized controlled trial with a 1-year follow-up. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(12):1290-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2018.02.028>.
14. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Lyme Disease. [Internett] [hentet 19.09 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/lyme-disease>
15. Weber K, Preac-Mursic V, Wilske B, Thurmayer R, Neubert U, Scherwitz C. A randomized trial of ceftriaxone versus oral penicillin for the treatment of early European lyme borreliosis. *Infection.* 1990;18(2):91-6. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01641422>.
16. Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG. Treatment of lyme borreliosis: randomized comparison of doxycycline and penicillin G. *J Neurol.* 1989;236(8):464-9. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00328508>.
17. Läkemedelsverket. Läkemedelsbehandling av borreliainfektion – ny rekommendation 2009.[Internett] [hentet 04.10 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.lakemedelsverket.se/48e6e7/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/behandlingsrekommendation/behandlingsrekommendation-borrelia.pdf>
18. Akselsen PE, Andersen CT, Caugant DAY, Dansie LS, Elstrøm P, Simonsen GS, et al. NORM/NORM-VET 2021: Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway. Rapport nr. 1890-9965. 2022.[Internett]: Veterinærinstituttet og Folkehelseinstituttet; [hentet 13.09 2022].
19. Livermore DM. Bacterial Resistance: Origins, Epidemiology, and Impact. *Clinical Infectious Diseases.* 2003;36(Supplement-1):S11-S23. <http://dx.doi.org/10.1086/344654>.
20. Sköld O. Antibiotika och antibiotikaresistens. Lund: Studentlitteratur; 2006.
21. Holmes AHP, Moore LSPMPH, Sundsfjord AMD, Steinbakk MMD, Regmi SM, Karkey AD, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet.* 2016;387(10014):176-87. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00473-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00473-0).

22. Jensen CS, Nielsen SB, Fynbo L. Concluding Remarks on 'Risking Antimicrobial Resistance' I. Cham: Cham: Springer International Publishing; 2018. s. 199-208.
23. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. BMC infectious diseases. 2014;14(1):13. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-14-13>.
24. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2010;340(7756):1120. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c2096>.
25. World Health Organization. Regional Office for Europe. Antimicrobial stewardship interventions: a practical guide. 2021.[Internett]. Tilgjengelig fra: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340709>
26. Astrup E, Blix HS, Eriksen-Volle H-M, Litleskare I, Elstrøm P. Antibiotikaresistens i Norge 2014.[Internett]: Folkehelseinstituttet; [oppdatert 26.11.2021; hentet 18.10 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/smitte/resistens/>
27. Oslo Universitetssykehus. Skadelegevakten i Oslo - en av Europas største [Internett] [hentet 20.09 2022]. Tilgjengelig fra: <https://oslo-universitetssykehus.no/avdelinger/ortopedisk-klinikk/ortopedisk-avdeling-skadelegevakten/skadelegevakten-i-oslo-en-av-europas-storste>
28. Helsebiblioteket. Hvordan skape vedvarende forbedringer. [Internett] [hentet 27.09 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/kvalitetsforbedring/metoder-og-verktoy/verktoy-for-vedvarende-forbedringer-sustainability>
29. Doran G. There's a S.M.A.R.T. Way to Write Management's Goals and Objectives. American Medical Association 1981;70 (11):35-6.
30. Helsebiblioteket. Kvalitetsforbedring [Internett] [hentet 30.09 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/artikler/kvalitetsforbedring/kvalitetsforbedring>
31. Nyen B. Forbedringsarbeid og Statistisk Prosesskontroll (SPC). 2. utg. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2009.[hentet 28.10 2022].

# Vedlegg

## BEHANDLING AV BORRELIØSE:

Viktig at behandling igangsettes i stadium 1, for å unngå utvikling til 2 og 3.

Mekanisk fjerning av selve flåtten:

- Flåtten trekkes skånsomt men bestemt ut med egen flåttpinsett eller pinsett.
- Rens såret grundig etterpå. Vask hendene hvis kontakt med flåtten
- Flåtters biteredskap sitter ofte igjen i bittstedet, men må ikke fjernes! Det representerer ingen risiko for smittoverføring og vil avstøtes i forløpet.
- Det finnes et utall "kjerringråd" mot flått, f.eks. å smøre den inn med

smør, olje, gin, petroleum o.l., men dette har ingen hensikt.

Fjern flåtten med pinsett og ferdig med det!

- Bittstedet bør observeres i opp til 30 dager mhp EM. Komponenter i flåttspyttet kan gi forbigående erythem som ikke må forveksles med EM.
- Fjerning av flåtten < 2-3 dager forebygger infeksjon

Det er ikke indikasjon for serologisk prøvetaking ved flåttbitt uten symptomer eller ved isolert erythema migrans uten andre symptomer.

Ved feber, nedsatt allmenntilstand eller symptom på disseminert sykdom (nevrologiske symptomer, artritt osv.) skal det konfereres med infeksjonsmedisinsk avdeling.

**Profylakse** er per 01/12/12 anbefalt i UpToDate med 1B-evidens dersom alle følgende kriterier er oppfylt:

- Flåtten er identifisert som sikker vanlig flått (også nymfe)
- Flåtten er anslått til å ha sittet i huden  $\geq 36$  timer (ut fra anamnese og størrelse)
- Profylakse kan påbegynnes innen 72 timer etter at flåtten er fjernet
- Lokal forekomst av borelliainfisert flått > 20%
- Doxycyclin er ikke kontraindisert (dvs pasienten er ikke < 8 år, gravid, ammende med mer. Ingen med kontraind. skal ha profylakse, sjekk Felleskatalogen ved behov.)

	VOKSNE OG BARN >12 ÅR	Barn under 12 år:	Gravide
PROFYLAKSE, OVENSTÅENDE KRITERIER OPPFYLT	Doxycyclin tabl 200 mg som engangsdose	Barn 8 – 12 år: 4 mg doxycyclin per kilo kroppsvekt, max 200 mg	
ERYTHEMA MIGRANS	Doxycyclin tabl 200 mg x 1 (eller 100 mg x 2) i 14 dager Alternativt: Amoxicillin tabl 500 mg x 3 i 14 dager	Imacillin® (amoxicillin)	Amoxicillin tabl 500 mg x 3 i 14 dager, dobbel dose i 2. og 3. trimester

Vedlegg 1. Metodeboken før revisjon. Lastet ned 30.09.22.

<b>1. Avgrensning og formål</b>	
Er retningslinjens overordnede mål klart beskrevet?	Ja
Er kliniske eller organisatoriske spørsmål i retningslinjen klart beskrevet?	Ja
Er populasjonene (pasienter) retningslinjen omfatter klart beskrevet?	Ja
<b>2. Involvering og interesser</b>	
Er arbeidsgruppen som har utarbeidet retningslinjen har med personer fra alle relevante faggrupper?	Uklart
Er synspunkter og ønsker fra populasjonen retningslinjen omhandler (pasienter) forsøkt inkludert?	Uklart
Er retningslinjens målgruppe (de som skal bruke retningslinjen) er klart definert?	Ja
<b>3. Metodisk nøyaktighet</b>	
Ble systematiske metoder brukt for å søke etter kunnskapsgrunnlaget?	Nei
Er Kriterier for utvelgelse av kunnskapsgrunnlaget klart beskrevet?	Nei
Er styrker og svakheter ved kunnskapsgrunnlaget klart beskrevet?	Nei
Er metodene som er brukt for å utarbeide anbefalingene tydelig beskrevet?	Nei

Er helsemessige fordeler, bivirkninger og risikoer tatt i betraktning ved utarbeidelsen av anbefalingene?	Nei
Fremgår det tydelig hvordan anbefalingene henger sammen med kunnskapsgrunnlaget?	Ja
Har retningslinjen blitt vurdert eksternt av eksperter før publisering?	Nei
Er prosedyre for oppdatering av retningslinjen beskrevet?	Nei
<b>4. Klarhet og presisjon</b>	
Er anbefalingene spesifikke og tydelige?	Ja
Er de ulike muligheter for håndtering av tilstanden klart beskrevet?	Ja
Er de sentrale anbefalingene lette å identifisere?	Ja
<b>5. Anvendbarhet</b>	
Er Faktorer som kan hemme og fremme bruk av retningslinjen beskrevet?	Nei
Er retningslinjen støttet av råd og/eller verktøy for bruk i praksis?	Nei
Er Potensielle ressursmessige implikasjoner ved å følge anbefalingene tatt i betraktning?	Nei
Inneholder retningslinjen vurderingskriterier for monitorering og/eller evaluering?	Nei
<b>6. Redaksjonell uavhengighet</b>	
Er retningslinjen redaksjonelt uavhengig av den bidragsytende instans?	Ja

Er det redegjort for interessekonflikter for arbeidsgruppens medlemmer?	Nei
---	-----

**Vedlegg 2.** Sjekklistevurdering av nasjonal faglig retningslinje for antibiotikabruk i primærhelsetjenesten- Borreliose – erytema migrans.

<b>Tema</b>	
Går det klart frem hva kapitlet handler om?	Ja
Går det klart frem hvem som har skrevet kapitlet?	Ja
Går det klart frem hvem som har redusert og fagfellevurdert kapitlet?	Ja
Går det klart frem hvor søket er gjort, og er søkestrategiene omfattende nok?	Uklart
Er tilliten til dokumentasjonen vurdert, og er graderingssystemet klart beskrevet?	Nei
<b>Innhold</b>	
Er anbefalingene tydelige?	Ja
Har alle anbefalingene henvisning(er)?	Ja
Er anbefalingene oppdatert?	Ja
Er det noen interessekonflikter?	Nei
<b>Anvendbarhet</b>	
Kan innholdet i kapitlet overføres til praksis?	Ja

**Vedlegg 3.** Sjekklistevurdering av BMJ Best Practice om Lyme disease.