

Implementering av probiotika for å forebygge antibiotikaassosiert diaré hos barn

Prosjektoppgave i faget KLoK, Institutt for helse og samfunn,
Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo



Gruppe K10

Kull V-08

Vår 2013

Anila Hanif

Andrea Brodahl

Cecilie Midttun

Elin Marie Erikstad

Ingrid Kvello Stake

Lene Sleire

Pål Sverre Stange

Trude Linja

Sammendrag

Tema/ problemstilling

Antibiotikaassosiert diaré (AAD) er en vanlig bivirkning ved antibiotikabehandling. Profylaktisk bruk av probiotika vil kunne redusere den relative risiko for AAD med 66 %. Hvert år blir om lag 9 % av norske barn behandlet med minst én antibiotika-kur. Ved bruk av bredspektret antibiotika forekommer AAD hos 11-40 % av pasientene. I dag finnes ingen nasjonale retningslinjer for bruk av probiotika ved antibiotikabehandling, og praksis varierer både i primær- og spesialisthelsetjenesten. I vår oppgave legger vi frem forslag til hvordan infeksjonsavdelingen på Barnesenteret ved Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus, kan implementere probiotika for å forebygge AAD.

Kunnskapsgrunnlag

Vi utformet først et PICO-spørsmål som grunnlag for søk i McMaster PLUS og var hovedsakelig på utkikk etter oppdaterte, kunnskapsbaserte faglige retningslinjer. I fravær av dette valgte vi å fokusere på ferske systematiske oversikter eller metaanalyser som sammenfattet flere RCTer. Vi valgte ut to systematiske oversikter som vårt kunnskapsgrunnlag og begge behandlet spørsmålet om effekt og bivirkninger av probiotika som AAD-profylakse, den ene konsentrert om barn, den andre om både barn og voksne. Kunnskapsgrunnlaget ble vurdert å være av god kvalitet.

Tiltak/kvalitetsindikator

Vårt tiltak er å innføre probiotika-profylakse til barn som behandles med antibiotika på infeksjonsavdelingen på Barnesenteret ved OUS, Ullevål sykehus. Basert på vårt kunnskapsgrunnlag er dette et lite kostbart, enkelt og effektivt tiltak. Per dags dato har avdelingen ingen skriftlig prosedyre for å tilby probiotika ved antibiotikabehandling, dog anbefaler enkelte sykepleiere litt Biola daglig til barna som mottar antibiotika. Da det er snakk om implementering av en prosedyre bruker vi en prosessindikator som kvalitetsindikator, nærmere bestemt ”andelen pasienter som får probiotika ved antibiotikabehandling”.

Ledelse/ organisering

Prosjektet bør organiseres av en arbeidsgruppe på barneavdelingen bestående av to leger, avdelingssykepleier og en klinisk ernæringsfysiolog. Disse vil ha ulike synspunkter på prosjektet og kan sammen planlegge og gjennomføre implementeringen. Vi har blant annet brukt PUKK-sirkelen for å illustrere stegene i prosjektet. Mulige utfordringer i forhold til implementering er nevnt, hovedsakelig i form av ytre motstand, og tiltak for å håndtere disse.

Konklusjon

Vi anbefaler infeksjonsavdelingen på Barnesenteret ved OUS, Ullevål sykehus å innføre bruk av probiotika for å forebygge AAD. Vi anser dette tiltaket som lite ressurskrevende, kostnadseffektivt og til fordel for pasientene.

Innholdsfortegnelse

Tema og problemstilling.....	3
Kunnskapsgrunnlaget	5
Artikkel 1	6
Artikkel 2	7
Oppsummering av kunnskapsgrunnlaget	8
Dagens praksis.....	8
Tiltak	10
Kvalitetsindikatorer	10
Fiskebeinsdiagram: Hva er årsaken til at probiotika brukes i liten grad?	12
Prosess, ledelse og organisering for bedre praksis	12
1. Forberedelsesfasen	13
2. Planlegging, gjennomføring og avslutningsfasen: PUKK-sirkelen	16
1. Planlegge	17
2. Utføre	18
3. Kontrollere.....	19
4. Korrigere.....	20
3. Ytre motstand.....	20
Diskusjon og konklusjon	21
Referanser	23
Vedlegg 1: Pasientinformasjon	25
Vedlegg 2: Informasjonsskriv til helsepersonell.....	26

Tema og problemstilling

Antibiotikaassosiert diaré (AAD) er en vanlig bivirkning ved antibiotikabehandling. Ifølge dagens kunnskapsgrunnlag forekommer AAD hos 11-40 % av barn i alderen 0-18 år som behandles med bredspektret antibiotika(1). Tall fra Folkehelseinstituttet(2009) viser at hvert år blir om lag 9 % av norske barn behandlet med minst én antibiotika-kur, da oftest i form av fenoksymetylpenicillin. Slår man opp på fenoksymetylpenicillin i Felleskatalogen ser man at løs avføring forekommer blant 1-10 % av pasientene. Altså er AAD en vanlig bivirkning også ved bruk av smalspektret antibiotika. Et enkelt, rimelig og trygt tiltak som reduserer forekomsten av AAD er bruk av probiotika ved antibiotikabehandling. Ifølge en metaanalyse publisert i *Annals of Internal Medicine* fra 2012 vil probiotika redusere den relative risiko for alvorlig AAD med 66 % (2).

Antibiotikaassosiert diaré

Gastrointestinaltraktus er kolonisert av store mengder ikke-patogene bakterier som utgjør tarmens normalflora. Normalfloraen har i oppgave å forhindre infeksjon ved å utkonkurrere patogene mikrober, stimulere vertens immunforsvar og bidra til nedbrytning og fordøyelse av næringsstoffer (3). Ved per oral antibiotikabehandling kan tarmens normalflora bli forstyrret og potensielt sykdomsfremkallende endogene eller eksogene bakterier vil kunne infisere tarmslimhinnen og forårsake AAD. Definisjonen av AAD varierer blant studier. Ifølge WHO defineres diaré som " tre eller flere løse/vandige avføringer per døgn". AAD ses særlig ved bruk av bredspektret antibiotika som påvirker anaerobe bakterier(aminopenicilliner, cefalosporiner og clindamycin), og kan inntreffe fra oppstart av behandling inntil to måneder etter avsluttet kur. I tillegg til diaré vil pasienten oppleve magekramper og tømningstrang, og i de verste tilfeller vil man kunne se elektrolyttforstyrrelser, dehydrering, pseudomembranøs colitt, toksisk megacolon og fare for død (4, 5).

Clostridium difficile assosiert diare(CDAD) utgjør omtrent en tredel av alle tilfeller av AAD og er derav det agens som er sterkest assosiert med AAD (2). CDAD ses hyppigst blant eldre, immunosupprimerte pasienter innlagt på sykehus. Bakterien er av opportunistisk karakter og vil proliferere når tarmen er i mikrobiell ubalanse som følge av antibiotikabehandling. Sykdomsforløpet varierer fra lett diaré til alvorlig diaré med blod og slim ledsaget av en septisk og livstruende tilstand (6). I høyinntektsland er CDAD den vanligste årsak til nosokomial infeksjons diaré (2). Mer enn 300 000 sykehuspasienter rammes årlig i USA. Flere høyinntektsland har de senere år opplevd en dramatisk økning i insidens og alvorlighetsgrad av CDAD, og studier har rapportert opptil 10 % mortalitet ved CDAD(7).

Probiotika

Probiotika defineres som en gruppe ikke-patogene mikroorganismer som utøver positive effekter på verten og derav reduserer risikoen for AAD (1). Disse mikroorganismene har evnen til å undertrykke vekst og binding av patogene bakterier til tarmepitelet, forbedre

tarmens barrierefunksjon, stimulere immunsystemet og modulere smertefølelsen i tarmen (8). Probiotika utgjøres hovedsakelig av melkesyrebakterier og kan deles inn i høydose og lavdose avhengig av produktets kvantitative innhold av mikroorganismer. Produkter med døgndoser over 5 milliarder CFU (colony forming units) anses som høydose probiotika. Ifølge dagens kunnskapsgrunnlag skal det være trygt å gi barn probiotika i form av melkesyrebakterien *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) og gjærsoppen *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) (1), og det antas at høydose er mest effektiv.

Eksempler på probiotika i Norge som inneholder melkesyrebakterier er Biola, Cultura, BioQ, Actimel, Activia, Idoform og en rekke helsekostprodukter. Av disse inneholder Biola, Idoform Regular, Idoform Tyggetablett og helsekostproduktet Bio Dophilus den anbefalte melkesyrebakterien LGG. Biola i doser over 30 milliliter og Bio Dophilus er eksempler på høydose probiotika. Det reseptbelagte produktet Precosa inneholder gjærsoppen *S. boulardii* og anbefales som profylakse mot AAD, spesielt til pasienter som tidligere har gjennomgått CDAD.

Retningslinjer, dagens praksis og kvalitetsutfordringer

Temaet for vår KLoK-oppgave er følgende "bruk av probiotika for å forebygge antibiotikaassosiert diaré (AAD) hos barn". Vår problemstilling lyder "hvordan øke bruken av probiotika blant barn som får antibiotikabehandling?". Vi anser bruk av probiotika som et enkelt, kostnadseffektivt og viktig tiltak for å redusere forekomsten av AAD blant barn. Kunnskapsgrunnlaget er av god kvalitet og viser en signifikant reduksjon i AAD. Probiotika er lett tilgjengelig på markedet, rimelig i pris og uten skadelige bivirkninger. For øyeblikket foreligger et sprik mellom kunnskap og praksis. Det finnes ikke norske nasjonale retningslinjer som anbefaler probiotika ved antibiotikabehandling. Praksis varierer både i primær- og spesialisthelsetjenesten. Dog er nye retningslinjer for bruk av antibiotika i spesialisthelsetjenesten under utarbeiding, og det antas at anbefalinger av probiotika vil bli innført.

Vårt kvalitetsforbedringsprosjekt tar utgangspunkt i infeksjonsavdelingen på Barnesenteret ved OUS, Ullevål sykehus. Avdelingen har i dag ingen retningslinjer for bruk av probiotika ved antibiotikabehandling. Dagens kultur synes å være at enkelte sykepleiere anbefaler Biola, mens legene først anbefaler Biola ved manifest AAD. Vår gruppe anser prosjektets største kvalitetsutfordringer å være:

1. Overbevise legene på avdelingen om at AAD er en hyppig og potensielt alvorlig tilstand.
2. Overbevise helsepersonell om at probiotika effektivt reduserer forekomsten av AAD.
3. Komme frem til effektive tiltak for å øke bruken av probiotika ved antibiotikabehandling.

Kunnskapsgrunnlaget

For å finne studier som kunne få klarhet i om det er grunnlag for å anbefale probiotika til barn, utformet vi et PICO-spørsmål:

P – populasjon: Barn fra 0-18 år som behandles med antibiotika

I – intervensjon: Profylaktisk probiotika

C – kontroll: Placebo, alternativ behandling eller ingen behandling

O - utfall: Forekomst av antibiotikaassosiert diaré (AAD)

Hos barn fra 0-18 år som behandles med antibiotika, hva er best av probiotika eller placebo/ingen behandling for å forebygge AAD? Vårt kjernesporsmål dreier seg altså om effekt av et tiltak. Det er dermed best å se på randomiserte kontrollerte studier(RCTer).

Vi brukte søkemotoren McMaster plus, og var hovedsakelig på utkikk etter kunnskapsbaserte faglige retningslinjer. I fravær av oppdaterte og kunnskapsbaserte retningslinjer valgte vi å fokusere på ferske systematiske oversikter eller metaanalyser som sammenfattat flere RCTer. Søkene ble gjennomført ved å bruke stikkordene "probiotics", "antibiotic-associated diarrhea", "pediatric" og "children" i ulike kombinasjoner og resulterte i flere studier. Det ble også supplert med søk i Pubmed der vi fant ytterligere oversikter. Da disse ikke var å finne på norsk eller engelsk kunne de ikke inkluderes.

Vi så nærmere på flere studier, og basert på studiestørrelse og oversiktighet har vi valgt to systematiske oversikter som vårt kunnskapsgrunnlag. Begge studiene har anvendt GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) for å vurdere kvalitet på dokumentasjonen (tillit til effekt-estimatene). En randomisert studie kan ha visse begrensninger, som hos GRADE er delt inn i fem kategorier;

1. Risiko for bias
2. Samsvar mellom studiene (consistency)
3. Hvor like studiedeltakerne, tiltakene og utfallsmålene i de inkluderte studiene er i forhold til de personer, tiltak og utfall man egentlig er opptatt av (directness)
4. Unøyaktighet (imprecision)
5. Rapporteringsbias (reporting bias)

Basert på dette kan kvaliteten på dokumentasjonen graderes som høy, moderat, lav eller veldig lav (9, 10).

Artikkel 1

Den første artikkelen heter "Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic associated diarrhea" av Johnston et al og ble publisert i Cochrane Database of Systematic Reviews i 2011 (1).

Artikkelen har et klart formål – primært å ta for seg om probiotika har forebyggende effekt, og å avdekke eventuelle bivirkninger ved bruk av dette sammen med antibiotika hos barn. Sekundært tar de for seg hvilke typer og doser av probiotika som har effekt, om varigheten av diaré blir redusert og om avføringsfrekvensen blir lavere.

Studien har vurdert alle RCTer der et spesifikt probiotikaprodukt har blitt sammenlignet med placebo, alternativ behandling eller ingen behandling, og det er brukt klare kriterier både for populasjon, intervensjon og utfallsmål. Det er benyttet søk i flere relevante databaser, og studier har blitt inkludert uavhengig av språk og publikasjonsstatus. Studien har også vurdert risiko for systematiske feil i de inkluderte studiene.

I alt 16 studier oppfylte inklusjonskriteriene, med til sammen 3432 deltagere. Insidensen av AAD var 9 % i gruppa som fikk probiotika og 18 % i kontrollgruppa (RR: 0.52, 95 % KI 0.38-0.72). På grunn av høyt frafall, særlig i intervensjonsgruppen, ble dette resultatet ikke funnet statistisk signifikant i en ekstremt plausibel intention to treat (ITT) analyse (RR:0.81, 95 % KI 0.63-1.04). En slik analyse går ut fra at alle som ikke har blitt fulgt opp etter studien har fått et dårlig utfall. Selv om det er svært lite sannsynlig at alle de som falt fra utviklet AAD gir analysen noe svekket tillit til effekt-estimatene.

Det ble så gjort subgruppe-analyser der en differensierte mellom lavdose og høydose probiotika. Insidensen av AAD var 8 % i høydosegruppa sammenlignet med 22 % i kontrollgruppa (RR: 0.40, 95% KI 0.29-0.55). Dette var fortsatt signifikant i en ekstremt plausibel ITT-analyse. Subgruppe-analysen bekrefter altså at høydose probiotika er effektivt, selv om en går ut fra at alle som har falt fra studien fikk diaré.

Number needed to treat(NNT) for å forebygge AAD var 7 ved bruk av høydose probiotika. Studien fant ingen forskjell i forekomst av bivirkninger hos intervensjonsgruppene og kontrollgruppene.

Som nevnt tidligere brukte forfatterne GRADE-systemet for å vurdere kvaliteten på evidensen i studien og konkluderte med lav kvalitet på dokumentasjonen på grunn av nevnte mulighet for systematisk feil (risiko for bias) grunnet høyt frafall og relativt få tilfeller av AAD

sammenlagt. Dette innebærer at man har begrenset tiltro til effektestimater, det er mulig at den sanne effekten er vesentlig forskjellig fra det man har funnet i studien (10).

Artikkel 2

Den andre artikkelen som gir ytterligere overbevisende dokumentasjon for effekten av probiotika for å forebygge AAD hos både voksne og barn heter "Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea: A Systematic Review and Meta-analysis" av Johnston et al, og ble publisert i Annals of Internal Medicine i 2012.

Artikkelen er en systematisk oversikt og metanalyse som tar for seg effekten og sikkerheten rundt bruken av probiotika for å forhindre Clostridium difficile-assosiert diaré (CDAD) hos både barn og voksne som mottar antibiotika.

Artikkelen tar for seg randomiserte, kontrollerte studier som inkluderer voksne eller pediatriske pasienter som mottok antibiotika, som sammenligner en hvilken som helst type eller dose av et spesifisert probiotikum med placebo eller ingen behandling, og som rapporterte insidensen av CDAD. Det er benyttet søk i seks medisinske databaser og studien har vurdert risiko for systematiske feil i de inkluderte studiene.

Til sammen 20 studier som totalt inkluderte 3818 deltakere fylte kriteriene og ble gjennomgått. Det viste seg at probiotika reduserte insidensen av CDAD med 66 % (RR: 0.34, 95 % KI 0.24-0.49). I en populasjon med en 5 % insidens av CDAD (median control group risk), forebygget probiotikaprofylakse 33 av 50 episoder (95 % KI 25-38 episoder) per 1000 personer. 9,3 % av de probiotikabehandlede pasientene opplevde bivirkninger, sammenlignet med 12,6 % av kontrollpasientene (RR: 0.82, 95 % KI 0.65-1.05). De vanligste bivirkningene var magekramper, kvalme, feber, løs avføring, flatulens og smaksforstyrrelser. Ingen alvorlige bivirkninger ble spesifikt relatert til den probiotiske intervensjonen. Derimot fant man høyere forekomst av alvorlige bivirkninger i kontrollgruppen. Resultatene var generelt tilsvarende hos voksne og barn, samt ved både høy- og lavdose. Studier som benyttet multiple arter av probiotiske bakterier, viste større effekt enn de som benyttet én enkelt art. Når det gjelder feilkilder, manglet det i 13 av studiene data om CDAD hos mellom 5 % og 45 % av pasientene. Resultatene ble imidlertid vurdert som robuste overfor «worst plausible assumption» ITT analyser også for studier med manglende data.

Artikkelen konkluderer med at det foreligger dokumentasjon av moderat kvalitet som viser at probiotikaprofylakse gir en stor reduksjon av CDAD. Forfatterne har på bakgrunn av resultatene moderat tiltro til at korttidsbehandling med probiotika til friske personer ikke gir betydelige bivirkninger. I lys av dette samt den lave kostnaden på legemidlene, finner artikkelforfatterne liten grunn til å ikke oppfordre bruken av probiotika hos pasienter som mottar antibiotika og som har risiko for å utvikle CDAD.

Oppsummering av kunnskapsgrunnlaget

På bakgrunn av vårt PICO-spørsmål og litteratursøket basert på dette, tok vi for oss to relevante systematiske oversiktsartikler. Begge behandlet spørsmålet om effekt og bivirkninger av probiotika som AAD-profylakse hos pasienter som mottar antibiotikabehandling, den ene konsentrert om barn, den andre om både barn og voksne.

Oppsummert fant begge artiklene signifikant lavere insidens av AAD hos pasienter som mottok probiotika i forhold til kontrollgruppene, uten økning i bivirkninger. Kvaliteten på resultatene i artikkelen "Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic associated diarrhea" ble på grunn av enkelte svakheter, kategorisert som GRADE-low. "Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea: A Systematic Review and Meta-analysis" ble derimot kategorisert som GRADE-moderate, noe som reflekterer relativ stor tiltro til resultatene. Artiklene peker samlet i retning av at probiotika er et effektivt og trygt legemiddel for å forhindre AAD hos voksne og barn.

Da AAD forekommer hyppig hos barn som får antibiotika vil den absolutte gevinsten av probiotika være betydelig og samlet sett vurderer vi at det er moderat kvalitet på dokumentasjonen for at probiotika reduserer AAD, med en forventet NNT på under 10. Fraværet av påvisbare bivirkninger i meta-analysen og det faktum at probiotika er greit å innta og billig i bruk styrker rasjonalet for å tilby slik behandling til barn som får antibiotika. Vi mener dette gir grunnlag for en sterk anbefaling slik det er formulert med GRADE systemet: Alle eller nær sagt alle barn og deres foreldre ville ønsket å bruke probiotika dersom de var godt informert om fordelene og fravær av påvisbare bivirkninger (iht Helsedirektoratets veileder for kunnskapsbaserte retningslinjer publisert 2012).

Dagens praksis

Valg av mikrosystem

Vi valgte infeksjonsavdelingen på Barnesenteret ved OUS, Ullevål sykehus som utgangspunkt for vårt kvalitetsforbedringsprosjekt. Det er en avdeling som hver uke behandler flere barn med antibiotika grunnet pneumonier, osteomyelitter og lignende. Antall liggedøgn per pasient har gått ned de siste årene og er nå på gjennomsnittlig tre døgn. Vi fikk snakke med et par sykepleiere og en overlege ved avdelingen. I tillegg hadde vi en mailkorrespondanse med en overlege ved en annen barnemedisinsk avdeling ved Ullevål sykehus.

Dagens praksis i Norge

Det har gjennom de siste årene vært ulike anbefalinger og holdninger til probiotikabruk hos barn i Norge. Vi får opplyst at Mattilsynet har forbydd tilsetninger av probiotika i barnegrøter og morsmelkerstatninger grunnet frykt for blant annet overføring av resistente gener. Vitenskapskomiteen for mattrygghet, som gjør vitenskapelige risikovurderinger for Mattilsynet, kom i 2009 ut med en rapport om bruk av probiotika (11). Den advarer mot tilførsel av probiotika til pasienter med akutt sykdom grunnet negative helseeffekter. Videre hevder rapporten at det ikke er funnet bevis for gunstig effekt av probiotikatilførsel ved blant annet AAD. Etter at dette kom ut, ble det ved en avdeling på Ullevål sykehus slutt på rutinen for å gi 40 milliliter Biola daglig til barn som ble behandlet med antibiotika. Ifølge en barnegastroenterolog ved Ullevål sykehus var det pediatriiske gastromiljøet i Norge uenig i de norske restriksjonene/vurderingene fra Mattilsynet. Vi antar at mye av dagens praksis begrunnes i denne rapporten som ble utgitt av Mattilsynet.

Det har i perioder vært informasjonsbrosjyrer tilgjengelig på apotekene om forebyggende probiotika for å hindre løs mage ved antibiotikabehandling. I hvilken grad foreldre har fanget opp dette og gitt probiotika til sine barn, er vanskelig å si noe om. Om probiotika anbefales på legesentrene er for oss uvisst, men vi antar at praksis varierer.

Dagens praksis ved infeksjonsavdelingen på Barnesenteret, OUS, Ullevål sykehus

På infeksjonsavdelingen er det ikke prosedyre å tilby probiotika ved antibiotikabehandling. Ifølge en av sykepleierne på avdelingen er det blant noen av dem med lengst erfaring, en slags kultur å anbefale litt Biola daglig ved antibiotikabehandling. Dette er et tiltak som blir spesielt fremmet i tilfeller hvor barn behandles over lengre tid. Det finnes Biola på avdelingen som blir satt frem til måltidene. Hvorvidt nye sykepleiere er informert om denne anbefalingen er uvisst. Det kommer også frem at enkelte sykepleiere ikke anser AAD som et stort problem, men snarere en selvbegrensende tilstand som går over i løpet av en til to dager. Denne oppfatningen er feil jamfør dagens kunnskapsgrunnlag, og vi anser derfor at helsepersonell ved avdelingen er i behov av oppdatert informasjon om probiotika og AAD.

Vi snakket også med en overlege på samme avdeling. Hun oppfattet heller ikke AAD som et stort problem og mente det var for lite evidensbasert kunnskap bak anbefalingene om probiotikabruk, og var av den grunn ikke særlig interessert å bruke ressurser på å innføre dette. Tiltaket ville være både tids- og ressurskrevende, ikke minst for sykepleierne. Hun bekreftet at det ikke fantes skriftlige prosedyrer for bruk av probiotika i forbindelse med antibiotikabehandling.

Vi satt igjen med inntrykket av at det vil være mulig å innføre rutiner for bruk av probiotika på avdelingen dersom evidensbasert kunnskap kan vise en nytteeffekt.

Tiltak

Hensikten med vårt kvalitetsforbedringsprosjekt er å øke andelen av barn som får probiotika ved antibiotikabehandling og dermed redusere forekomsten av AAD. Vi anser følgende tiltak som viktige for å sikre innføring av probiotika:

1. Presentere dagens kunnskapsgrunnlag til legene og sykepleierne på avdelingen.
2. Lage skriftlige retningslinjer med følgende hovedpunkter:
 - legene skal føre opp probiotika på medisinkurven ved oppstart av antibiotikabehandling.
 - prosedyrebok til sykepleierne med omtale av anbefalte typer probiotika og doseringsforhold.
3. Muntlig og skriftlig informasjon til foreldre og pasient.
4. Sikre at probiotika er lett tilgjengelig på avdelingen.

Kvalitetsindikatorer

Våre mål er utarbeidet ved bruk av SMARTe kriterier (Spesifikke, Målbare, Akseptable, Realistiske og Tidsbestemte). Det er viktig at effekten av tiltakene blir målt, noe som vi vil gjøre ved bruk av kvalitetsindikatorer. Disse indikatorene brukes for å overvåke helsetjenestens ytelse slik at helsepersonell kan følge opp og forbedre egen klinisk praksis (12).

Når det gjelder indikatorer for vårt prosjekt ble det i utgangspunktet vurdert å benytte både en prosessindikator og en resultatindikator. En prosessindikator beskriver konkrete aktiviteter i et pasientforløp, og vil dermed gi et mål på hvorvidt pasientene mottar den helsehjelp som anses å være mest optimal i følge kliniske retningslinjer (13). En resultatindikator måler effekten av et forbedringstiltak (12). Med det menes pasientens gevinst i form av for eksempel overlevelse, tilfredshet med behandlingen, symptomatologiske og laboratoriemessige karakteristika.

Prosessindikator

Andelen pasienter som får probiotika ved antibiotikabehandling.

Denne indikatoren er aktuell da den måler i hvilken grad kvalitetsforbedringen vi ønsker å innføre blir implementert. Dersom færre barn får AAD etter at de er gitt probiotika, betyr dette at klinisk praksis følger det som er dokumentert i kunnskapsgrunnlaget. Indikatoren vil av den grunn ansees som gyldig og målbar; det er snakk om en andel og målingene kan gjentas. Det som kan svekke påliteligheten er at det ikke registreres at probiotika er gitt eller at det skjer en ufullstendig innsamling av materiale. Når det gjelder helsepersonell ved avdelingen så er sykepleierne motiverte og inneforstått med den nye prosedyrens hensikt, og de er klar over at dette ikke påvirker deres daglige arbeid i en merkbar grad. Utfordringen ligger i å overbevise legene, og å få dem med på implementeringen av dette tiltaket.

Resultatindikator

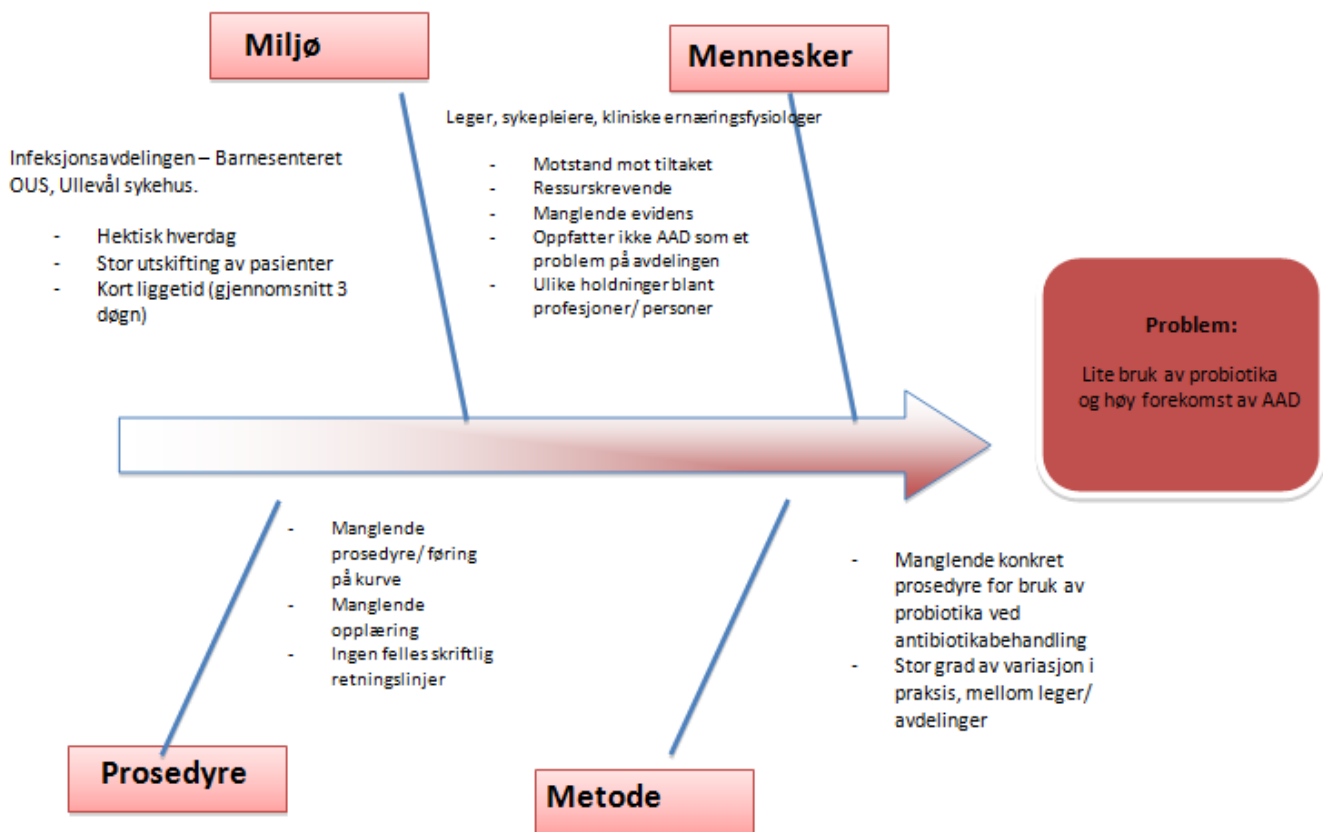
Andelen pasienter som får AAD etter innføring av probiotikabehandling.

Resultatindikatoren skulle benyttes for å måle effekten av vårt forbedringstiltak. Indikatoren er relevant siden den måler forekomsten av AAD, noe som vil gjenspeile om probiotika blir gitt eller ikke. Dette vil i sin tur illustrere om implementeringen er vellykket eller ikke. Det foreligger utfordringer i henhold til måling av denne indikatoren, ettersom AAD i de fleste tilfeller oppstår etter utskrivelse fra sykehus. Vi har valgt å se bort fra denne indikatoren grunnet overnevnte utfordring og det faktum at det foreligger god dokumentasjon som viser at probiotika reduserer forekomsten av AAD.

Kvalitetsindikatoren for dette prosjektet blir dermed en prosessindikator.

Fiskebeinsdiagram: Hva er årsaken til at probiotika brukes i liten grad?

Årsakene til dette er mange og sammensatte. De dreier seg om forhold knyttet til både legene og sykepleiere. Faktorene er illustrert ved bruk av et fiskebeinsdiagram i figur 1:



Prosess, ledelse og organisering for bedre praksis

Basert på ny og overbevisende forskningsbasert kunnskap ønsker vi å etablere ny praksis med innføring av probiotika til barn som behandles med antibiotika. Dette er et enkelt og relativt lite kostbart tiltak som passer "Sosial og helsedirektoratets strategi for kvalitetsforbedring" hvor definisjonen av kvalitet er at tiltaket er "virkningsfullt", "sikkert og trygt" og "utnytter ressursene på en god måte".

Vi ser for oss at tiltaket kan innføres på nasjonalt nivå, både i allmennpraksis og i sykehus, men for enkelthets skyld har vi valgt å ta utgangspunkt i infeksjonsavdelingen på

Barnesenteret ved OUS, Ullevål sykehus. For at organiseringen av prosjektet skal være vellykket har vi prøvd å implementere *Kotters åtte råd* for endring. Et kvalitetsforbedringsprosjekt kan deles inn i ulike faser; forberedelse, planlegging, gjennomføring og avslutning.

1. Forberedelsesfasen

I forberedelsesfasen er det viktig å *erkjenne behov for forbedring, klargjøre kunnskapsgrunnlaget* og tilslutt *forankre og organisere forbedringsarbeidet* (14). Kotters første fire trinn i en vellykket endringsprosess er innarbeidet i denne fasen (15):

1. Etabler en forståelse av nødvendighet. Identifiser kriser, potensielle kriser og store muligheter.
2. Etabler en sterk koalisjon; ledere og samarbeidspartnere som veileder endringsarbeidet. Gruppen oppmuntres til å arbeide som et team som fronter endringen.
3. Utform en tydelig visjon. Utarbeid strategier for å nå visjonen.
4. Kommuniser visjonen.

Erkjennelsen av behov for forbedring

Erkjennelsen kan komme som resultat av ytre krav og innspill, ønske om faglig utvikling eller uheldige hendelser og avvik. Det er *lederne* som fatter beslutningen om hvilke områder som skal prioriteres. I en sykehusavdeling ville det vært hensiktsmessig å overbevise avdelingsoverlegen i første omgang om tiltakets gevinst. Implementering av probiotika ved antibiotikabehandling hos barn kan ha stor betydning for barnet som slipper å ha diaré, men også for foreldre, sykepleiere og legene på avdelingen. Effekten vil ofte være mer synlig etter utskrivelse, men ved å redusere forekomsten av AAD kan man redusere antall reinnleggelse og forebygge forlenget liggetid hos dem som får AAD på sykehus. Forkortet liggetid kan være av økonomisk interesse for den administrerende ledelsen på sykehuset.

Vi mener vi har et godt utgangspunkt ved å ha et prosjekt som er viktig og vanlig, som krever minimalt med ressurser og som har få negative konsekvenser. Vi må skape en forståelse av viktigheten av dette prosjektet for at det skal bli skapt et engasjement blant leger og ledelsen til å drive prosjektet videre.

Klargjøre kunnskapsgrunnlaget

Det foreligger solid dokumentasjon for at probiotika reduserer forekomsten av AAD. Dokumentasjonen (1, 2) har først i 2012 blitt såpass god (GRADE moderate) at man har kunnet anbefale bruk av probiotika for å redusere AAD på generelt grunnlag. Foruten forskningsbasert kunnskap er det nødvendig at den vurderes og integreres opp mot erfaringsbasert kunnskap samt brukernes preferanser og medvirkning. Det er lite som indikerer at foreldre vil være skeptiske til å gi probiotika til barna imens de behandles med antibiotika. Anbefalt dose er håndterlig for de fleste barna.

I Norge har man måttet ta hensyn til Mattilsynets restriksjoner fra 2009 som medførte forbud mot tilsetning av probiotika i en rekke matvareprodukter til barn (11). Dette står i strid med europeiske anbefalinger og oppfatninger i det pediatriske gastroenterologiske miljøet i Norge. Mattilsynet bør nå bli informert om den nye kunnskapen omkring dette temaet slik at anbefalingene kan bli revurdert. Mattilsynets restriksjoner har til nå omfattet matvarer til den generelle befolkningen og det er usikkert om redusert bruk av probiotika mot AAD henger sammen med disse restriksjonene. Dersom det er slik, bør Mattilsynets restriksjoner ikke være noen hindring for innføring av vårt tiltak jamfør dagens veldokumenterte kunnskapsgrunnlag.

Forankre og organisere forbedringsarbeidet

Forankring i ledelsen, fagmiljøet og hos andre berørte parter er avgjørende for å lykkes. Avdelingen bør involveres i utformingen av tiltaket; de har kanskje klare formeninger om hva som kan fungere. Det er viktig å ha en klar visjon samtidig som ledelsen sørger for at det settes av tilstrekkelig tid og ressurser. Vi ser for oss at det blir opprettet en tverrfaglig arbeidsgruppe som også samarbeider opp mot ledelsen. Det bør være informasjonsmøte i forkant av prosjektets oppstart og underveis. Bruk av media kan være virkningsfullt, på den annen side kan det virke mot sin hensikt ved at mange ikke tar et forsideoppslag i Dagbladet seriøst. I vårt tilfelle tror vi at media kan fungere som en informasjonsspreder ettersom det er et tiltak folk kjenner til fra før ("alle" har Biola i kjøleskapet), og som er uten bivirkninger.

Prosjektgruppen

Prosjektet bør organiseres av en arbeidsgruppe på barneavdelingen bestående av to leger, avdelingssykepleier og en klinisk ernæringsfysiolog. Disse vil ha ulike synspunkter på prosjektet og vil sammen kunne planlegge og gjennomføre implementeringen.

Arbeidsgruppen bør:

- 1. Sette mål** for prosjektet. Målet er å øke andelen som får probiotika blant pasienter som behandles med antibiotika.

2. Planlegge og organisere implementeringen av de nye anbefalingene på avdelingen. Det må enten være legene eller sykepleierne som har ansvaret for implementeringen av probiotika. Dersom ansvaret ligger hos sykepleierne vil det være deres ansvar å huske på at probiotika skal gis til pasientene når antibiotikabehandling står oppført på medisinkurven. Dersom ansvaret ligger hos legene, vil det være legenes oppgave å føre probiotika på medisinkurven sammen med oppføringen av antibiotika. Sykepleierne vil da gi probiotika til pasientene kun når probiotika er oppført på medisinkurven, samt anbefale videre bruk av probiotika etter utskrivelse fra sykehuset. Dette er nok en bedre tilnærming som vi vil ta utgangspunkt i. På denne måten vil det være mer sannsynlig at praksisen videreføres gjennom generasjoner. Det vil også være lettere for sykepleierne å huske på probiotikabehandlingen samtidig som de slipper å ta på seg ansvar for hva pasientene skal ha av behandling.

De nye rutine om probiotikabehandling må inkluderes i sykepleierprosedyrene på avdelingen. Videre kan implementeringen gjøres ved å presentere kunnskapsgrunnlaget til leger, sykepleiere og ernæringsfysiologer ved å holde foredrag, sende informasjon på mail og henge opp informasjonsplakater for sykepleierne. Skriftlig informasjon til foreldrene bør deles ut av sykepleierne ved oppstart av probiotikabehandling. Probiotika må være lett tilgjengelig på avdelingen.

3. Motivere helsepersonellet på avdelingen. Legene må motiveres til å føre opp probiotika på medisinkurven sammen med antibiotika, og sykepleierne må motiveres til å anbefale og tilby pasientene probiotika. Vi mener motiverte leger vil gi motiverte sykepleiere.

4. Kontrollere at helsepersonellet følger de nye retningslinjene. Dette kan gjøres ved å innhente erfaringer fra pasienter og helsepersonell, eventuelt ved å føre statistikk over andelen barn som får probiotika basert på kurveføringen.

2. Planlegging, gjennomføring og avslutningsfasen: PUKK-sirkelen

Etter forberedelsesfasen kommer planlegging, gjennomføring og avslutningsfasen. Disse siste tre fasene kan struktureres etter den anerkjente modellen for kvalitetsforbedring utarbeidet av Langlely og Nolan, PDSA-sirkelen eller PUKK-sirkelen på norsk, som har fire trinn med vekt på følgende punkter (14, 15):

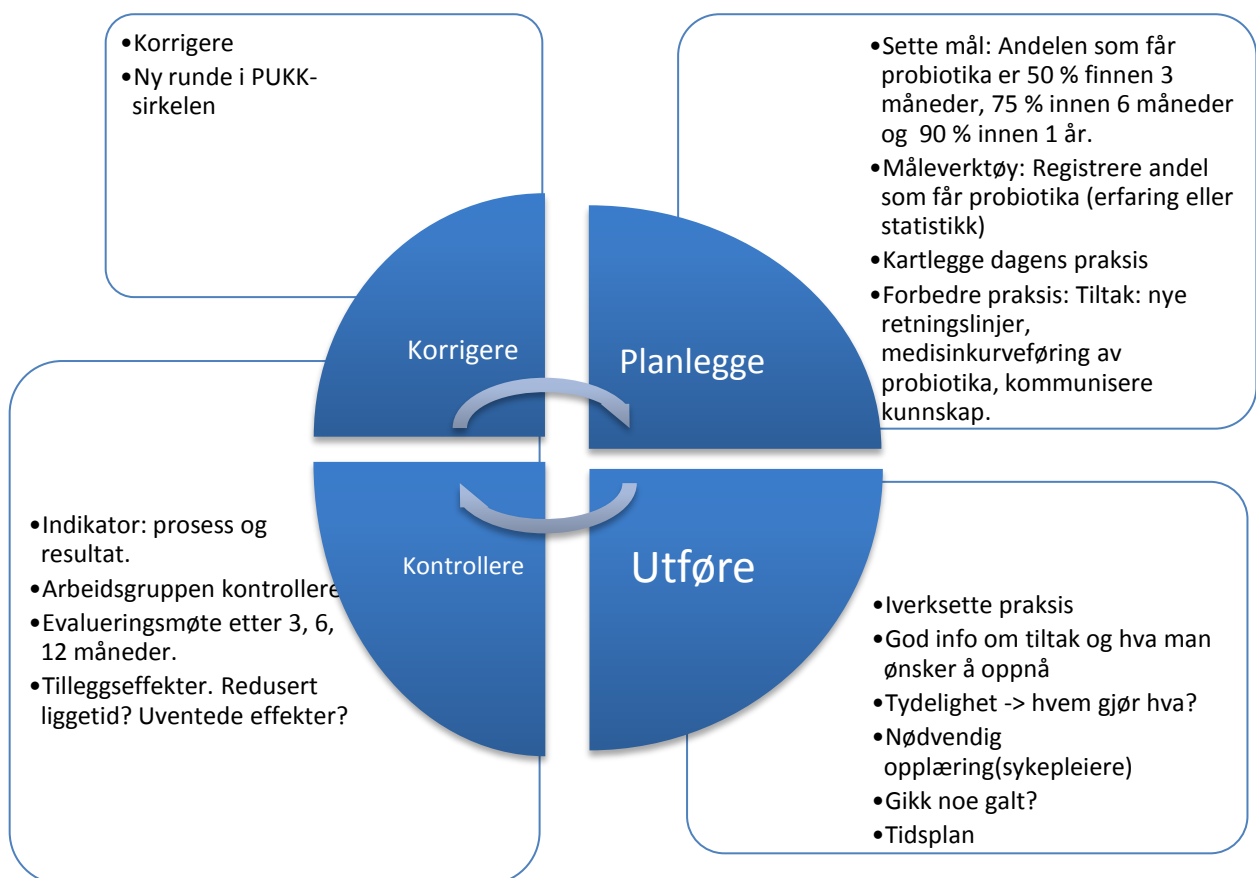
Planlegge (Plan)

Utføre (Do)

Kontrollere (Study)

Korrigere (Act)

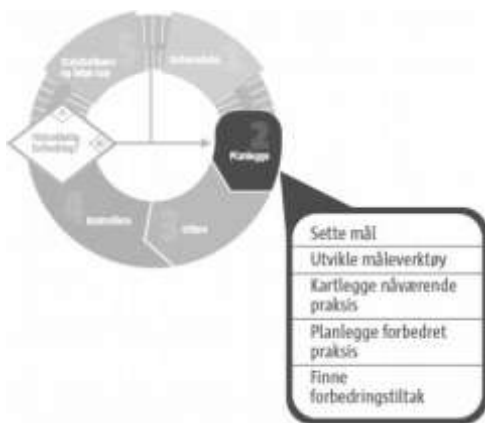
Når et område som trenger forbedring er identifisert, vil gjennomgangen av de ulike trinnene gi mulighet til rask utprøving av nye tiltak i liten skala. Effekten av disse endringene evalueres før ytterligere endringer gjennomføres.



Vi har integrert Kotters siste fire punkter i denne delen (15):

5. Styrke medarbeidere. Fjern barrierer og systemer som hindrer endring.
6. Skape kortsiktige gevinster og forbedringer. Synliggjør gevinster og belønn ansatte som er involvert i forbedringsarbeid.
7. Ta vare på gevinster og viderefør endringene. Konsolider endringen ved å sikre at strukturer og systemer støtter endringen.
8. Sørg for forankring av endringen i ny kultur. Fokuser på suksess i organisasjonen som følge av endringen.

1. Planlegge



Først må man analysere problemet man ønsker å forbedre og deretter utarbeide en plan for hvordan man kan endre praksis.

Vi brukte SMARTe kriterier (Spesifikke, Målbare, Akseptable, Realistiske og Tidsbestemte) som hjelpemiddel for å utarbeide målet for prosjektet (16). Vårt mål er "å øke andelen barn som får probiotika ved antibiotikabehandling med 50 % innen 3 måneder, 75 % innen 6 måneder og 90 % innen 1 år". Grunnen til at vi ikke setter 100 % som endelig

mål skyldes at tiltaket ikke er livsnødvendig, og dersom det i enkelte tilfeller er vanskelig gjennomførbart skal man ikke påføre barnet plager ved å tvinge han/henne til å ta probiotika.

For å måle om en endring er en forbedring kan man bruke ulike måleverktøy som prosessmål og/eller resultatmål. Prosessmålet i vårt prosjekt er "andelen i pasientgruppen som får probiotika" og dette kan grovt evalueres på evalueringsmøtene etter 3, 6 og 12 måneder eller ved statistikk. Det kan være hensiktsmessig å legge disse møtene til faglunsjene. Resultatmålet er "andelen pasienter som får AAD etter innføring av probiotikabehandling". Man kan anta at populasjonen på infeksjonsavdelingen på Barnesenteret ved OUS ikke skiller seg vesentlig fra populasjonen i de internasjonale artiklene, og at effekten derfor kan overføres. Dersom man ønsket å spesifikt måle resultater på OUS kunne man bedt foreldrene gi tilbakemelding dersom barnet utviklet AAD etter hjemreise.

Som tidligere nevnt er det ikke standard prosedyre på avdelingen å tilby barna profylaktisk probiotika ved antibiotikabehandling. Dette til tross for at kunnskapsgrunnlaget er tilstrekkelig for en slik anbefaling. På grunn av redusert forekomst av AAD ved bruk av

probiotika foreslår vi at rutiner for dette innføres ved avdelingen. Tiltakene vi ønsker å iverksette er følgende (med vurdering av effektivitet i parentes) (17):

1. Presentere kunnskapsgrunnlag til legene og sykepleierne (mindre effektivt tiltak) slik at man skaper et massivt engasjement for pasientsikkerhet i ledelsen (meget effektivt tiltak). Ny kunnskap kan effektivt formidles til tverrfaglig helsepersonell gjennom korte foredrag. Faglunsjen en gang i uken er en naturlig arena. Arbeidsgruppen kan henge opp kort informasjon om nytt tiltak på steder hvor sykepleierne og legene ser den.

2. Muntlig og skriftlig info til foreldrene (mindre effektivt tiltak). Det bør også finnes tilpasset skriftlig informasjon til foreldrene på avdelingen, som kan gis ut ved oppstart av probiotika eller eventuelt ved hjemreise (se vedlegg 1: Pasientinformasjon). Dette ansvaret tildeles sykepleierne.

3. Nye retningslinjer (mindre effektivt tiltak): *Sette opp probiotika på pasientens medisinkurve* (moderat effektivt tiltak). Ansvaret ligger hos legen som fører opp probiotika sammen med antibiotika på medisinkurven på lik linje med slik man i dag fører opp tran og vitaminer. Når sykepleier ser at probiotika er oppført må de i samråd med foreldrene finne egnet type probiotika og samtidig forklare hensikten med tiltaket. Det anses som enkelt å få sykepleierne med på tiltaket, da de i stor grad utfører det som legene anbefaler. I tillegg fremstår sykepleierne motiverte for tiltaket.

Nye skriftlige sykepleierprosedyrer med informasjon om å gi probiotika av relevant type, dose, til faste tidspunkt og varighet av behandlingen. Rutinene bør eventuelt implementeres i opplæringspermen/rutinepermen for sykepleierne.

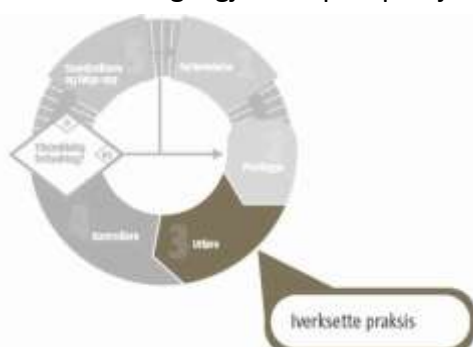
4. Probiotika må være tilgjengelig på avdelingen (meget effektivt tiltak). Biola er i dag tilgjengelig på avdelingen, så man trenger bare å opprettholde praksis, eventuelt få inn andre alternativer til Biola.

2. Utføre

I utføringsfasen ønsker man å sette tiltakene ut i praksis og det kan noen ganger være hensiktsmessig å gjøre et pilotprosjekt først for å unngå store investeringer i form av tid eller

penger på tiltak som ikke er effektive. Vårt tiltak ansees som såpass enkelt og lite kostbart at det ikke er nødvendig med et pilotprosjekt først.

Arbeidsgruppen må først etableres, deretter formidle kunnskap videre til de ansatte på avdelingen og til slutt iverksette tiltaket. Det må bli



satt av et tidspunkt for denne undervisningen og både sykepleiere, leger og ernæringsfysiologer må inviteres. Medlemmene i arbeidsgruppa er ansvarlige for informasjonen som gis. Det mest essensielle vil da være å presentere et overbevisende kunnskapsgrunnlag og informere legene om at de skal begynne å føre probiotika på medisinkurven.

Det er usannsynlig at alle ansatte på avdelingen vil kunne delta på et slikt møte og man får da basere seg på at informasjonen når dem via mail (se vedlegg 2: Informasjonsskriv til helsepersonell) eller via muntlig beskjed. Det er ikke nødvendig med ytterliggående opplæring av sykepleierne i hvordan man skal gi probiotika da det er en relativt enkel og forståelig prosedyre. Arbeidsgruppen må videre sørge for at probiotika er tilgjengelig på avdelingen, eventuelt delegerer dette ansvaret til en gitt person. Informasjonsskriv til foreldre utarbeides av arbeidsgruppa og gjøres lett tilgjengelig for sykepleiere som aktivt deler det ut til foreldrene.

Vi anbefaler at arbeidsgruppen blir opprettet tre uker før første informasjonsmøte, og deretter innføres tiltaket umiddelbart. Kurven blir prosjektets sjekkliste for å kontrollere at legene gjør det de skal. Videre evaluering kan gjøres ved at man diskuterer iverksetting av tiltaket i et nytt tverrfaglig lunsjmøte etter 3, 6 og 12 måneder.

3. Kontrollere



Arbeidsgruppa tar ansvar for å vurdere om prosessmålet er nådd. Dette kan både måles kvantitativt og kvalitativt. Først kan man innhente erfaringer fra pasienter og medarbeidere. Hvis det er tvil om at tiltaket har effekt, kan det føres statistikk over andelen som får probiotika basert på kurveføringen. Noen barn får antakeligvis probiotika selv om det ikke står på kurven, men for å få best mulige resultater underveis oppfordres legene til konsekvent kurveføring. Ved

bruk av statistikk, kan resultater utarbeides i forkant av evalueringsmøtene etter 3, 6 og 12 måneder. Dersom målet er nådd kan dette motivere for opprettholdelse av nyinnført praksis.

Av tilleggseffekter kan det tenkes at sykepleierne har merket mindre forekomst av diaré selv om dette var noe de ikke tenkte på i utgangspunktet, som igjen kan friggi tid til andre oppgaver. I tillegg kan det resultere i spart tid, penger og ressurser ved på- og avkledning med smittevernutstyr. Barna blir fortore friske og foreldrene kan potensielt være mindre borte fra jobb. Kunnskap til foreldre kan gi en positiv spiraleffekt ved at informasjonen spres

ut i lokalmiljøet og at det blir en generell kultur for å gi probiotika ved antibiotikabehandling også utenfor sykehus. På sikt kan da tiltaket bli landsomfattende.

4. Korrigere



Siste ledd i prosessen blir å foreta en oppsummering av prosessen basert på evalueringen i forrige trinn. Dersom implementering av probiotika viser seg å være vellykket, bør arbeidsgruppen sørge for at tiltaket opprettholdes og videreføres gjennom oppdaterte fagmøter. Hvis en person (gjerne et av medlemmene i arbeidsgruppen) er spesielt opptatt

av tiltaket kan han/hun være ansvarlig for å holde seg oppdatert innen feltet og jevnlig spre informasjon på avdelingen. Ved avvik må man enten korrigere planen eller justere målene. Man gjennomfører da PUKK-sirkelen på ny hvor disse endringene er implementert og vurderer så den nye effekten opp mot målene. Dette kan gjentas flere ganger.



Hvis tiltaket er effektivt kan man senere videreføre tiltaket til andre sykehus, ut på fastlegekontorene og til voksne pasienter. Innføring av nye rutiner basert på ny kunnskap motiverer til faglig kompetanseutvikling og man kan etter et vellykket prosjekt gå i gang med et nytt tema for forbedring.

3. Ytre motstand

Det er vanlig at organisasjoner motsetter seg endring, og også på infeksjonsavdelingen på Barnesenteret ved OUS, Ullevål sykehus regner vi med å møte motstand. Motstanden vi forventer er konsentrert omkring følgende punkter:

1. Helsepersonellet skjønner ikke hvorfor rutinene skal endres, de anser AAD som et lite problem.

2. Helsepersonellet er fornøyd med dagens rutiner.
3. Helsepersonellet er skeptiske til å anbefale probiotika og mener kunnskapsgrunnlaget er for usikkert.
4. Helsepersonellet får mer å gjøre.
5. Ledelsen mener det tar for mye tid i en allerede travel hverdag.
6. Ledelsen tror gevinsten er for liten i forhold til kostnadene; tiltakene er for ressurskrevende.
7. Ledelsen mener problemet med AAD ikke er i sykehusene, men heller utenfor sykehusene, altså en oppgave for allmennpraktikerne.

For å håndtere motstanden er det viktig at ledelsen blir klar over hvor stort problemet med AAD er, og hvor god effekten av probiotika er vist å være. Dette må begrunnes i kunnskapsgrunnlaget. Først når ledelsen er overbevist om gevinsten av å implementere probiotika som rutinebehandling sammen med antibiotika vil det være mulig å overbevise helsepersonell på avdelingen og derfra endre dagens rutiner. Man vil da ha felles oppfatninger og mål, og dermed ha en bedre forutsetning for å iverksette overnevnte tiltak på en vellykket måte.

Diskusjon og konklusjon

I denne oppgaven har vi sett nærmere på probiotika som forebyggende tiltak mot antibiotikaassosiert diaré (AAD) hos barn. Vi anser AAD som et viktig problem, og har derfor ønsket å utrede hvordan innføring av probiotikaproylakse på en barneavdeling kan gjennomføres. Vi valgte infeksjonsavdelingen på Barnesenteret ved OUS, Ullevål sykehus som vårt mikrosystem.

Etter en gjennomgang av kunnskapsgrunnlaget fant vi at AAD forekommer relativt hyppig hos barn under antibiotikabehandling. Hos barn som får bredspektret antibiotika er forekomsten 11-40 %. Felleskatalogen rapporterer at ved smalspektret antibiotikabehandling forekommer AAD hos 1-10 %. Det er vist at probiotika har en signifikant effekt for å forebygge denne tilstanden, med forventet NNT under 10. Det er heller ikke vist at de som får probiotika er plaget av bivirkninger fra denne behandlingen.

Da vi snakket med helsepersonell på vår valgte avdeling, fikk vi vite at det sporadisk blir gitt Biola til pasienter som får antibiotikabehandling. Oppfatningene var blandet, og legene hadde ønske om at behandlingen skulle være fundert i evidensbasert medisin. Med kunnskapsgrunnlaget vi presenterer i denne oppgaven er dette klart ivaretatt. Ved å presentere dette for personalet på avdelingen i den faste faglunsjen, tror vi at det vil være mulig å skape engasjement for å gjennomføre tiltaket.

Vi mener at dersom legen fører probiotika på kurven sammen med antibiotika vil det bli enkelt å holde styr på hvem som skal ha behandlingen. Det bør også være enkelt å få sykepleierne med på dette, da de i stor grad gjennomfører det legene anbefaler. Sykepleierne virker også i utgangspunktet motiverte for tiltaket.

Vi vil også ha tilgjengelig et enkelt og lettfattelig informasjonsskriv til foreldrene, som forklarer AAD og probiotika – slik at de selv kan motiveres for å fortsette tiltaket etter hjemreise (se vedlegg 1: Pasientinformasjon). Vår oppfatning er at dersom pasientene og foreldrene selv fikk velge, ville de valgt å få probiotika som profylakse mot AAD.

Kort oppsummert er probiotika et billig og effektivt tiltak, som ikke er plagsomt eller medfører bivirkninger for pasienten. Derimot forebygger det en tilstand som er plagsom og potensielt alvorlig for pasienten med fare for dehydrering og elektrolyttforstyrrelser. Tiltaket er enkelt å gjennomføre, og belaster ikke ressursene på avdelingen nevneverdig. Vi foreslår derfor at probiotika innføres som profylakse mot AAD etter vår modell.

Referanser

1. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;CD004827. [PMID: 22071814]
2. Johnston BC, Ma SSY, Goldenberg JZ et al. Probiotics for the Prevention of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea- A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012; 157: 878-888.
3. Tønjum T. Normalflora. Store norske leksikon- medisin. http://snl.no/.sml_artikkel/normalflora (09.04.2013)
4. Berrington A, Borriello SP, Brazier J et al. National *Clostridium difficile* Standards Group: Report to the Department of Health. *Journal of Hospital Infection* 2004; 56 Suppl 1: 1–38.
5. Arvola T, Laiho K, Torkkeli S et al. Prophylactic lactobacillus GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics* 1999; 104(5): e64.
6. Jensenius M. Infeksjonssykdommer- infeksjose enteritter. I: Fjeldstad T, red. *Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell*. Bergen: John Grieg AS, 2010: 50-51.
7. Oake N, Taljaard M, van Walraven C et al. The effect of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection on in-hospital mortality. *Arch Intern Med.* 2010; 170:1804-10.
8. Sartor RB. Probiotics for gastrointestinal diseases. Up To Date versjon 17.0, 2013. http://www.uptodate.com/contents/probiotics-for-gastrointestinal-diseases?source=search_result&search=Probiotics+for+gastrointestinal+diseases&selectedTitle=1%7E150 (09.04.2013)
9. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008; 336(7651): 995–8.
10. Kunnskapsbasert praksis. GRADE.
<http://kunnskapsbasertpraksis.no/ordliste/grade/>(14.04.2013)
11. Halvorsen R, Berstad A, Lassen J et al. Bruk av probiotika til kritisk syke pasienter. Oslo: Vitenskapskomiteen for mattrygghet, 2009.
12. Rygh LH, Mørland B. Jakten på de gode kvalitetsindikatorene. *Tidsskr Nor Legeforen* 2006; 126: 2822-5.
13. KLoK fagsider. Kvalitetsindikatorer.
<http://www.med.uio.no/studier/ressurser/fagsider/klok/info-fagplanutvalg/kvalitetsindikatorer.html> (03.05.2013)
14. Sosial- og helsedirektoratet: ...og bedre skal det bli! Nasjonal strategi for kvalitetsforbedring i helse- og sosialtjenesten (2005-215).

15. Kotter JP. "Leading Change. Why Transformation Efforts Fail". Harvard Business Review. 1995; March-April: 59-67.

16. Kunnskapssenterets hjemmeside. Metoder og verktøy for kvalitetsforbedring.

www.ogbedreskaldetbli.no/metoder_verktoy (02.05.2013)

17. Sarah Eileen Frandsen Gran; forelesning 18.03.2013: Hvilke verktøy kan brukes ved kvalitetsforbedring?

Vedlegg 1: Pasientinformasjon

Probiotika til barn som får antibiotika

Du som får dette skrevet har et barn som er under antibiotikabehandling. Dette er for å fjerne en bakterie som gjør barnet ditt sykt.

En bivirkning av slik behandling kan være at barnet ditt får diaré. Grunnen til dette er at antibiotika ikke bare fjerner de "slemme" bakteriene, men også noen av de "snille" bakteriene vi har i tarmen. Dette forstyrrer midlertidig den naturlige bakteriebalansen i tarmen og kan gi diaré.

Det er vist at tilførsel av probiotika under antibiotikabehandling kan forebygge dette. Probiotika er såkalte "snille" bakterier, som vil gjenopprette den naturlige balansen i tarmen.

Probiotika finnes i flere former:

½ glass Biola

Idoform Tyggetablett

Idoform Regular

Bio Dophilus (helsekostprodukt, kan gis til barn over 3 år)

Vi anbefaler derfor å gi probiotika til barn som behandles med antibiotika.

Vedlegg 2: Informasjonsskriv til helsepersonell

Informasjonsskriv til helsepersonell vedrørende antibiotikabehandling hos barn

I Norge behandles ca 9 % av barn (0 - 17 år) med antibiotika hvert år. Antibiotikabehandling kan forstyrre den normale bakteriefloraen i tarmen. Den normale bakteriefloraen kan bli brutt ned, mens sykdomsfremkallende bakterier kan øke i mengde. Dette kan føre til symptomer; vanligst er antibiotikaassosiert diaré(AAD). Clostridium difficile er den sykdomsfremkallende bakterien i tarmen som oftest øker i mengde etter antibiotika behandling. C. difficile trenger ikke å gi symptomer, men kan av og til gi diaré, betennelse i tarmen og i verste fall død. De siste 10 årene har C. difficile assosiert diaré(CDAD) økt i forekomst og alvorlighet på sykehus i flere land.

Probiotika er mikroorganismer som kan motstå forstyrrelser i tarmfloraen og dermed redusere risikoen for økning av sykdomsfremkallende bakterier, inkludert C. difficile. Probiotika gjenoppretter den normale tarmfloraen og forhindrer at sykdomsfremkallende bakterier fester seg i tarmen, øker i mengde og invaderer tarmveggen.

Godt utførte og oppdaterte systematiske oversikter viser at probiotika er effektive, billige og ikke gir økt forekomst av bivirkninger. Den nyeste studien (Johnston et. al, 2012) viser at probiotika reduserer forekomsten av CDAD med 66 %. Dette vil si at i en populasjon med 5 % forekomst av CDAD etter antibiotikabehandling vil probiotika kombinert med antibiotikabehandlingen forhindre 33 av 50 episoder blant 1000 personer. De konkluderer med at probiotika fører til en stor reduksjon av CDAD uten en økning i komplikasjoner.

Vi anbefaler derfor at barn tar probiotika sammen med antibiotika behandling for å forhindre diaré og andre komplikasjoner.

Behandlingen kan bestå av Biola i doser over 30 milliliter daglig, alternativt helsekostpreparatet Bio Dophilus til barn over 3 år. Dette gis så lenge barnet er under antibiotikabehandling. I tillegg finnes det reseptbelagte produktet Precosa som anbefales som profylakse mot AAD, spesielt til pasienter som tidligere har gjennomgått CDAD.

Vi anbefaler foreløpig ikke probiotika til nyfødte, barn som er immunosupprimerte eller barn som er alvorlig syke da disse kan være utsatte for komplikasjoner av probiotika.