

Forslag til endring av retningslinje ved konservativ behandling av NSTEMI

Universitetet i Oslo

Medisinske fakultet

Institutt for allmenn - og samfunnsmedisin

KLoK

Kull H-03

2008/2009

Jan-Henrik Opsahl (leder), Kjersti Oppen, Kaja Grønning, Marianne Ekornes Strøm, Henrik Horndalsveen, Linn Austdal og Caroline Erstad.

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	s. 2
Del 1	
1.1 Innledning	s. 3
1.2 Kunnskapsgrunnlaget	s. 4
1.2.1 Lokale retningslinjer	s. 4
1.2.2 Nasjonale retningslinjer	s. 5
1.2.3 Originalartikler	s. 6
1.2.4 Internasjonale guidelines	s. 6
1.2.5 Administrasjon og kostnader	s. 7
1.2.6 Kontraindikasjoner ved fondaparinuks	s. 7
1.3 Forbedringsarbeidet	s. 9
1.3.1 Observasjoner og praksis	s. 9
1.3.2 Indikatorvalg	s. 10
1.3.3 Begrunnet tiltak	s. 12
1.4 Prosess og organisering for bedre praksis	s. 16
1.4.1 Organisering av forbedringsprosjektet	s. 16
1.4.2 Ledelsesaspekter	s. 16
1.4.3 Sikring av forbedring i fremtiden	s. 17
1.5 Evaluering	s. 18
1.6 Diskusjon	s. 19
1.7 Konklusjon	s. 21
1.8 Takksigelser	s. 21
1.9 Referanser del 1	s. 21

Sammendrag

Bakgrunn

Studier gjort internasjonalt har vist at fondaparinuks gir lavere morbiditet og mortalitet på lang sikt, sammenlignet med det lavmolekylære heparinet enoksaparin, ved konservativ antitrombotisk behandling av NSTEMI.

Med bakgrunn i dette har vi sett på nåværende praksis for slik behandling av denne pasientgruppen på hjerteavdelingen på Ullevål Universitetssykehus (UUS).

Da det ikke er samsvar mellom praksis på UUS og internasjonale guidelines, ønsket vi å utarbeide en strategi for implementering av en ny retningslinje for antitrombotisk behandling ved NSTEMI, med bytte fra enoksaparin til fondaparinuks.

Metode

Kunnskapsgrunnlaget ble bekreftet ved søk i medline/pubmed, og det ble gjort en spørreskjemaundersøkelse for å avdekke gjeldende praksis. Videre ble det gjort litteratursøk i Medline/Ovid for å finne dokumenterte implementeringstiltak.

Resultater

Ved UUS brukes det i hovedsak dalteparin ved konservativ behandling av NSTEMI, hvilket samsvarer med de nasjonale retningslinjer.

Flere tiltak for endring av den lokale retningslinjen ble vurdert, og følgende tiltak foreslås:

1. Avdelingsledelsen nedsetter en ansvarlig prosjektgruppe med en prosjektkoordinator.
2. Felles undervisningsmøter med utdeling av spørreskjemaer for tilbakemelding.
3. Muntlig orientering samt informasjonsskriv om det nye tiltaket til personalet.
4. Regelmessige møter i prosjektgruppen med evaluering av resultater samt tilbakemeldinger fra personalet.
5. Kontinuerlig oppdatering om resultatene av prosjektet til personalet både muntlig og via e-post, samt oppfordring til å gi respons på hvordan det fungerer.
6. Evaluering av prosjektet etter ett år. Her benyttes indikatoren ”andelen pasienter med NSTEMI som blir behandlet konservativt i akuttfasen med fondaparinuks ved hjerteavdelingen på UUS.”

Konklusjon

Kunnskapsgrunnlaget viser at et bytte til fondaparinuks er fordelaktig med tanke på redusert morbiditet og mortalitet på lang sikt, lettere administrasjon og reduserte kostnader. De tiltakene vi har kommet frem til kan være praktisk gjennomførbare i den aktuelle avdelingen, og kan være hensiktsmessige i innføringen av en ny retningslinje.

Del 1

1.1 Innledning

Pasienter med akutt koronarsyndrom utgjør en stor gruppe pasienter på norske sykehus. Mens behandling av ST-elevasjons infarkt (STEMI) er sentralisert, behandles pasienter med ustabil angina og non ST-elevasjonsinfarkt (NSTEMI) på alle sykehus. Alle tre gruppene kan presentere seg med typiske iskemismerter, skillet går på funn av ST-elevasjon på EKG og hvorvidt det er forhøyede troponiner i serum, hvilket er tilfellet ved NSTEMI og STEMI.

En del av behandlingen er antitrombotisk, og her har det vært tradisjon for å bruke lavmolekylært heparin. Beskrivelse av ulike gjeldende retningslinjer for behandling kommer senere. Vi har imidlertid erfart at noen sykehus har byttet fra lavmolekylært heparin til fondaparinuks ved behandling av NSTEMI, og har i den forbindelse stilt oss spørsmål om dette har en dokumentert bedre effekt, og om et slikt bytte kan anbefales til andre sykehus. Videre utredning vil kun omhandle NSTEMI som behandles konservativt, både fordi dette utgjør en definert pasientgruppe, og fordi det kommer kompliserende faktorer inn i bildet med hensyn til behandling når det i tillegg planlegges akutt perkutan koronar intervensjon (PCI).

Oppgaven går gjennom det vitenskapelige grunnlaget for effekten av fondaparinuks i forhold til lavmolekylært heparin. Det er flere grunner til at vi mener det er viktig å belyse dette. For det første tilstrebes det til enhver tid å benytte det mest optimale preparatet for pasientene med hensyn til effekt, bivirkninger og harde endepunkter. I tillegg er det ønskelig å benytte et preparat som er fordelaktig med hensyn til administrasjon og pris.

Problemstilling:

- Gir fondaparinuks lavere forekomst av harde endepunkter enn lavmolekylært heparin for pasienter med NSTEMI som initialt behandles konservativt?
- Vil andre faktorer som pris og administrasjon favorisere et bytte til fondaparinuks?

1.2 Kunnskapsgrunnlaget

Søk er blitt utført i pubmed/medline på relevante søkeord, inkludert ”fondaparinuks and enoksaparin and acute coronary syndromes” og ”fondaparinuks and nstemi” og ”guidelines and nstemi”. Samtidig er relevante referanser fulgt opp.

Faktaboks 1

Enoksaparin sodium

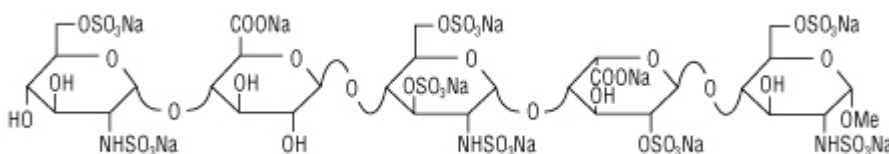
Enoksaparin sodium (Klexane) er et lavmolekylært heparin (LMWH), som virker antitrombotisk ved å hemme den aktiverte koagulasjonsfaktoren Xa gjennom å danne et kompleks med antitrombin. Det hemmer ikke primærtrombosen siden trombocytene ikke blir påvirket i så stor grad (1). Det har en mer forutsigbar antikoagulerende effekt enn ufraksjonert heparin, og det er ikke så stort behov for å følge opp med koagulasjonstester.

Enoksaparin sodium har vist seg å være det lavmolekulære heparinet som har bedre økonomiske og kliniske fordeler i forhold til ufraksjonert heparin i behandlingen av NSTEMI (2). Den samme metaanalysen trekker frem ESSENCE studien, hvor en fant at på både kort og lang sikt reduserte enoksaparin risiko for død, myokardinfarkt og residiverende angina mer enn det ufraksjonert heparin gjorde. Pasientene hadde også mindre behov for senere invasiv revaskularisering (2).

Fondaparinuksnatrium

Fondaparinuksnatrium (Arixtra) er en selektiv hemmer av faktor Xa, og avbryter derfor koagulasjonskaskaden og trombedannelse. Den har ingen påvirkning på trombocytene, og rutinekoagulasjonstester viser normale verdier.

I Felleskatalogen står fondaparinuks nå oppført som indisert behandling av ustabil angina og NSTEMI pasienter hvor rask (<120min) invasiv behandling ikke er indisert. Andre indikasjoner er dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (1).



Strukturformel for fondaparinuksnatrium (3)

1.2.1 Lokal retningslinje

I de lokale retningslinjer for behandling av NSTEMI ved Ullevål Universitetssykehus (UUS) (4) er hovedtrekkene:

1. Strakstiltak som ved alle akutte koronarsyndromer.
2. Antitrombotisk behandling med acetyl salicylsyre, klopidrogrel og lavmolekylært heparin (dalteparin) som ved nasjonale retningslinjer. GPIIb/IIIa hemmere gis til høyrisikopasienter (troponinstigning, ischেমিতেগ্ন på EKG, smerter og anfallshyppighet økende, alder > 65år).
3. Tidlig (24-48 timer) revaskularisering ved PCI til høyrisikopasienter. Lavrisikopasienter (smertefrie ved behandling) skal ligge på post og utredes videre.

1.2.2 Nasjonale retningslinjer

For å se hva som anbefales ved behandling av NSTEMI (pasienter med typiske smerter og troponin-T-verdi $\geq 0,03$ $\mu\text{g/l}$, men uten typiske ST-elevasjoner på EKG) (5) i det kardiologiske miljøet i Norge, ble det søkt på Norsk Cardiologisk Selskap sine nettsider (6). Her fant vi en oversikt over diagnostikk og behandling av akutt koronarsyndrom, oppdatert i 2007 (5) og spesielt tilpasset norske forhold i forhold til transporttid til sykehus osv.. Etter disse anbefalingene skal den medikamentelle behandlingen (etter initial behandling med acetyl salicylsyre (ASA), morfin, oksygen og metoklopramid) av NSTEMI på sykehus bestå av:

- Antitrombotisk behandling: En kombinasjon av ASA, klopidrogrel (Plavix) og lavmolekylært heparin, i form av dalteparin eller enoksaparin. Sistnevnte skal administreres med en dose på 1mg/kg kroppsvekt s. c. hver 12. time, i maksimum 8 dager (ufraksjonert heparin er mindre aktuell i den basale medikamentelle behandlingen). Basisbehandlingen er ofte nok i akuttfasen for lavrisikogruppen (smertefri etter behandling), så videre behandling med GPIIb/IIIa hemmere er ofte forbeholdt høyrisikopasienter (residiverende iskemi etter innleggelse, hemodynamisk ustabil, høye troponinverdier, alvorlige arytmier og diabetes), og bør gis i. v. ved ankomst til angiografilaboratoriet (for eventuell rask PCI innen 48 timer) (5). Høyrisikopasienter profiterer også på GPIIb/IIIa hemmer behandlingen i seg selv (5).
- Anti-iskemisk behandling: Består av en betablokker og nitroglycerin i. v. (symptomatisk effekt).
- Plakkstabiliserende behandling: Statiner brukes både i akuttfasen og som sekundærprofylakse.
- Koronar angiografi tilbys alle kort tid etter den akutte fasen, og det avgjøres hvilken invasiv behandling som skal eventuelt foretas (PCI eller bypassoperasjon). Ved PCI

1.2.3 Originalartikler

OASIS 5 studien (7) som kom i 2006 danner basis for mye av det som er skrevet og vurdert med hensyn til valg av antikoagulasjon ved NSTEMI som skal behandles konservativt. Dette er en randomisert dobbeltblind studie som inkluderte 20 078 pasienter fra 576 sentre i 41 land.

Studien sammenliknet bruk av enoksaparin og fondaparinuks. Fondaparinuks ble dosert som 2,5 mg subkutan en gang daglig og en dose placebo, mens enoksaparin ble dosert med 1 mg per kg to ganger daglig. Fondaparinuks ble gitt enten til utreise eller i åtte dager (det som inntraff først i tid). Enoksaparin ble gitt i to til åtte dager eller til pasienten ble klinisk stabil.

Endepunkter ble vurdert etter 9 dager og 180 dager. De primære endepunktene var død, hjerteinfarkt eller refraktær iskemi etter 9 dager, og studien viste ingen signifikante forskjeller med hensyn til dette. Frekvensen av blødningsepisoder ved dag 9 var imidlertid signifikant lavere i fondaparinuksgruppen. Totalt sett var fondaparinuks assosiert med en lavere mortalitet, og nesten hele differansen kunne relateres til den lavere forekomsten av blødninger.

Andre relevante funn i studien var en signifikant reduksjon av slag i fondaparinuksgruppen ($p=0,004$). Blødningsraten var også lavere ved fondaparinuks hos pasienter med en kreatininclearance under 30ml/min.

Konklusjonen av studien er altså at fondaparinuks og enoksaparin har like hyppige primære endepunkter på kort sikt (9 dager), men at fondaparinuks reduserer antall blødninger signifikant og at dette er med på å gjøre at fondaparinuks har lavere langtids mortalitet og morbiditet (180 dager).

I kjølvannet av denne studien er det flere ekspertgrupper som har vurdert kunnskapsgrunnlaget for valg av antikoagulasjon i denne settingen.

1.2.4 Internasjonale Guidelines

Oppdaterte guidelines er beskrevet i en artikkel fra 2007 i *Annals of Pharmacotherapy* (8). På basis av OASIS 5 studien konkluderes det med at fondaparinuks er et godt alternativ til enoksaparin ved konservativ behandling, og at de lavere blødningsratene videre støtter dette. Konklusjonen er noe mer usikker ved invasiv behandling, men det er utenfor denne gjennomgangens område.

American College of Cardiology /American Heart Association guidelines (9) for behandling av ustabil angina og NSTEMI har listet fondaparinuks som en klasse 1 anbefaling ved konservativ og invasiv behandling.

Cochrane har planlagt en studie om bruk av fondaparinuks, men ellers er det ingen relevante treff på søk i Cochrane.

1.2.5 Administrasjon og kostnader

Priser for alle medikamentene samt dosering av enoksaparin og dalteparin (Fragmin) er hentet fra Felleskatalogen (1). Dosering av fondaparinuks er hentet fra OASIS studien (7). Alle gis subcutant. Enoksaparin doseres etter vekt (1 mg/kg) to ganger daglig. Ved fondaparinuks gis 2,5 mg en gang daglig uavhengig av vekt. Dalteparin doseres som 120 IE/kg to ganger daglig subcutant.

Kostnader per dag beregnet for en pasient på 80 kg utgjør 112,40 kr for enoksaparin, 50,33 kr ved fondaparinuks og 150,28 kroner ved dalteparin. Alle er beregnet ut fra ferdigfylte sprøyter. Det er noe forskjell hvis det brukes hetteglass, men de grove trekkene er fortsatt de samme.

1.2.6 Kontraindikasjoner ved fondaparinuks

Vi fant ingen studier som omtaler spesifikt kontraindikasjoner ved bruk av fondaparinuks. Dette skyldes trolig at fondaparinuks både klassifiseres som lavmolekylært heparin og som en faktor Xa-hemmer. I retningslinjene til European Society of Cardiology (ESC) finnes egne avsnitt både om fondaparinuks/faktor Xa-hemmere og lavmolekylære hepariner i NSTEMI-behandling (10). Her nevnes kun *kreatininclearance < 30 mL/min* som kontraindikasjon for begge behandlingsoalternativene. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell (11) omtaler også fondaparinuks for seg, og oppgir følgende kontraindikasjoner: *Kjent overfølsomhet for fondaparinuks, pågående blødning, generell hemostasedefekt, alvorlig grad av nyresvikt (kreatininclearance < 30 mL/min), ukontrollert hypertensjon, bakteriell endokarditt,*

epiduralkateter, heparinindusert trombocytopeni (HIT). De samme kontraindikasjonene står oppført under avsnittet om standard heparin og angis å gjelde lavmolekylært heparin i tillegg. For standard og lavmolekylært heparin nevnes dessuten *nylig operasjon eller traume* og *cerebrovaskulær sykdom* som kontraindikasjoner. I Rang and Dale's Pharmacology (12) skilles det mellom standard og lavmolekylært heparin. Her anbefaler forfatterne bruk av ufraksjonert heparin ved nedsatt nyrefunksjon, siden lavmolekylært heparin har større grad av renal utskillelse enn det ufraksjonerte heparinet. Det vil derfor gi økt blødningstendens pga medikamentopphopning ved svekket nyrefunksjon (13). Grensen for kreatininclearance på 30 mL/min er omdiskutert, og i følge et av de refererte abstracts ikke tilstrekkelig begrunnet (13-15). Det er altså grunn til å tro at nedsatt nyrefunksjon ikke er en absolutt kontraindikasjon for bruk av verken fondaparinuxs eller enoksaparin.

Andelen pasienter med kontraindikasjoner i vår indikatorpopulasjon vil trolig ikke bli større dersom man erstatter enoksaparin med fondaparinuxs i behandlingen. I OASIS-studien (7) er det oppgitt at totalt 535 av 20 078 pasienter, dvs 2,66 %, hadde kreatininclearance < 30 mL pr. minutt ved studiens start. Også blant disse var det signifikant lavere frekvens av alvorlig blødning i fondaparinuxsgruppen enn i enoksaparingruppen (henholdsvis 2,4 og 9,9 %). Dette er et svært interessant resultat, fordi det kan tolkes som at nedsatt nyrefunksjon i mindre grad er kontraindisert ved bruk av fondaparinuxs enn ved bruk av enoksaparin. Samtidig er nedsatt nyrefunksjon altså trolig ingen absolutt kontraindikasjon.

1.3 Forbedringsarbeidet

1.3.1 Observasjoner og praksis

Amerikanske retningslinjer anbefaler enoksaparin eller fondaparinuks ved konservativ behandling av NSTEMI (8). De europeiske retningslinjene gjør det samme (16). Rikshospitalets kardiologer opplyser at de bruker ESC (European Society of Cardiology) guidelines (16) ved behandling av NSTEMI, mens det ved UUS henvises til Metodebok for leger (4).

Lokale forhold

Vi leverte ut et spørreskjema på morgenmøtet for kardiologene på Rikshospitalet og UUS som inneholdt følgende 3 spørsmål:

- Sist du behandlet pasient med NSTEMI brukte du fondaparinuks eller enoksaparin?
- Hvorfor valgte du som du gjorde?
- Hvis man lagde nye retningslinjer for behandling av NSTEMI, hva vil være utfordringen(e), slik du ser det, for å få endret rutinene?

På Rikshospitalet ble det levert ut 22 skjema, hvorav 21 ble levert inn og to leverte blankt. 17 brukte enoksaparin, en brukte fondaparinuks og en hadde ikke brukt noe da pasienten gikk rett til PCI. Bjørn Bendz, overlege ved Hjertemedisinsk avdeling, Rikshospitalet, opplyste oss om at man på Rikshospitalet bruker enoksaparin da de fleste av pasientene som kommer hit skal til intervensjon. Innad blant legene var det forskjellige grunner til at de valgte som de gjorde. 13 valgte medikament etter ”guidelines”/”rutiner ved avdelingen”/”retningslinjer”, tre fordi pasienten skulle rett til angiografi, en valgte det samme som pasienten stod på fra tidligere, mens to svarte blankt. En oppga at han brukte enoksaparin da dette var billigere enn fondaparinuks, hvilket ikke stemmer. Legene oppgir i svarene at for at man vil endre rutinene ved Rikshospitalet må dokumentasjonen for endringen være god, endringen må ikke resultere i et mer komplisert opplegg for behandlingen med tanke på gjennomføring og monitorering, og det nye alternativet må være billigere.

Ved UUS var det 11 kardiologer på morgenmøtet som fikk spørreskjemaet, av disse leverte to blankt. Ingen brukte fondaparinuks eller enoksaparin, da de lokale rutinene ved sykehuset er

dalteparin. Alle valgte medikament ut fra rutiner som brukes ved sykehuset. For at legene ved UUS skulle endret rutiner ønsket de god dokumentasjon som taler for et bytte, enighet om at et av preparatene er minst like godt eller bedre enn de andre, samt har mindre bivirkninger.

Sammenlignbarhet mellom dalteparin og enoksaparin

Kunnskapsgrunnlaget for oppgaven baserer seg på undersøkelser som er gjort ved å sammenligne fondaparinuks og enoksaparin. I vårt tilfelle bruker ikke den aktuelle avdelingen vi har tatt for oss, hjerteavdelingen ved UUS (se 1.3.2.), enoksaparin, men derimot dalteparin. Det var derfor nødvendig å få svar på om vi kunne ta utgangspunkt i at dalteparin og enoksaparin kunne sees på som likeverdige, eller om disse to lavmolekylære heparinene er for ulike.

Litteratursøk viser at det er vanlig praksis å likestille disse medikamentene. Flere studier der man sammenlikner lavmolekylært heparin med annen antikoagulasjon, likestilles dalteparin og enoksaparin (17-19).

En studie er gjort for å sammenlikne de tre lavmolekylære heparinene enoksaparin, dalteparin og nadroparin innbyrdes. Studien konkluderte med at det ikke var noen signifikant forskjell når det gjelder effekt av enoksaparin, dalteparin og nadroparin ved behandling av ustabil angina (20).

1.3.2 Indikatorvalg

Vi har benyttet indikatoren ”andelen pasienter med NSTEMI som blir behandlet konservativt i akutfasen med fondaparinuks ved hjerteavdelingen på Ullevål Universitetssykehus”.

Vurdering av kvalitetsindikatoren:

Relevans og validitet:

Antikoagulasjonsbehandling ved NSTEMI er et viktig område av flere grunner. Pasienter med NSTEMI utgjør en stor pasientgruppe med betydelig morbiditet og mortalitet. Antikoagulasjonsbehandling er svært sentralt i den akutte sykdomsfasen, og det er variasjoner mellom ulike sykehus med hensyn til hvilken type antikoagulantia man bruker. Dersom man kan optimalisere denne behandlingen vil det kunne ha store helsegevinster. Mange sykehus bruker i dag ikke fondaparinuks til tross for at det er holdepunkter for at dette vil være et bedre valg enn gjeldende behandlingsregimer for mange pasienter.

Ut ifra vår problemstilling er kvalitetsindikatoren svært relevant, og den uttrykker direkte i hvilken grad ønsket kvalitetsforbedring har blitt gjennomført. Vi har valgt å begrense kvalitetsforbedringsprosjektet til hjerteavdelingen på UUS. På denne måten får vi konsentrert oss om et enkelt oversiktlig mikrosystem hvor vi enkelt kan måle effekten av tiltaket, samtidig som vi får inkludert et ganske stort antall pasienter.

For at indikatoren skal være valid holder det ikke bare at den måler det den er ment å skulle beskrive, men det må også være en sammenheng mellom verdi av indikatoren og høy kvalitet. Som tidligere nevnt er det holdepunkter for at fondaparinuks har klare fordeler sammenliknet med andre typer antikoagulantia ved behandling av pasienter med NSTEMI. Samtidig må det sies at kunnskapsgrunnlaget på dette området foreløpig ikke er veldig omfattende, og at det fortsatt er noe omstridt hvilke pasienter som er tjent med fondaparinuks. Dette gjelder spesielt for pasienter som skal til rask invasiv intervensjon (PCI). Vi har derfor valgt å begrense prosjektet og indikatoren til å gjelde de pasientene med NSTEMI som ikke behandles invasivt i akutfasen, definert som under det aktuelle sykehusoppholdet. Håndteringen av pasienter med NSTEMI på UUS er i praksis slik at det ved innleggelse gjøres en risikostratifisering basert på klinikk, alder, kjente koronare risikofaktorer eller kjent koronarsykdom, EKG og troponinstigning. Risikopasienter profitterer på rask invasiv utredning og tidlig invasiv behandling dersom forholdene ellers ligger til rette for dette (4). Et problem ved å velge UUS som sykehus for dette kvalitetsforbedringsprosjektet er at en ganske stor andel av pasientene som innlegges med NSTEMI behandles med PCI under sykehusoppholdet. Tall fra infarktregisteret ved Ullevål angir denne andelen i 2006 og 2007 til henholdsvis 35 % og 44 % (21). Derfor kunne det vært ønskelig å iverksette prosjektet på et mindre lokalsykehus hvor PCI ikke utføres.

Målbarhet og pålitelighet:

Kvalitetsindikatoren er en numerisk størrelse som er lett å måle. Både indikatoren som helhet og nevneren er tydelig definert. Målingene er reproduserbare, noe som gir høy pålitelighet.

Datatilgjengelighet:

Data som gjør det mulig å måle indikatoren registreres kontinuerlig i Hjerteinfarktregisteret ved UUS. Datainnsamlingen kan således gå raskt uten krav til spesielle ressurser.

Mulig å påvirke:

Ved å iverksette de aktuelle tiltakene og gjennom dette endre rutinene i praksis, vil det være mulig å påvirke kvalitetsindikatoren. Dette kan i prinsippet skje raskt. Siden data registreres kontinuerlig, vil endringer kunne spores fortløpende.

Tolkbarhet:

Kvalitetsindikatoren har lav sannsynlighet for feiltolkning.

1.3.3 Begrunnet tiltak

Kunnskapsgrunnlag

For å finne velbegrunnete implementeringstiltak, gjorde vi litteratursøk i Medline/Ovid på ulike kombinasjoner av søkeordene ”Quality improvement”, ”Quality improvement tool”, ”guidelines”, ”implementation”, ”implementation strategies”, ”NSTEMI” og ”Drug administration”. Relevante referanser ble fulgt opp. Inklusjonskriterier var engelsk eller norsk språk, og utgivelsesår 2004 eller senere. Etter vurdering av en rekke abstracts og publikasjonstitler ble sju artikler (22-28) lagt til grunn for vårt valg av tiltak.

Alle artiklene understreker betydningen av samspill mellom flere faktorer i implementeringsarbeidet. Lukas C. et. al. benytter i en av artiklene (22) en modell for analyse av implementeringsfaktorer der følgende tre hovedområder er av betydning: 1) *Implementeringsaktiviteter*, 2) *Holdninger og kunnskap hos personalet* og 3) *Logistikk / fasilitering*. I den samme studien beskrives en implementeringsstrategi med de fire hovedelementene informasjon, kommunikasjon, sosiale systemer og infrastruktur. Inkludert i begrepet infrastruktur er støtte fra ledelsen, nivåstrategi, teknisk støtte, evalueringssystemer og fortløpende dokumentasjon/håndtering av prosjektet. En annen studier oppgir følgende fem elementer som sentrale for vellykket omgjøring: 1) *drivkraft (impetus)* / vilje til endring, 2) *ledelse* som vektlegger kvalitet, 3) *aktiv engasjering* av personalet, 4) *innretting (alignment)* slik at hele organisasjonen jobber mot et felles mål og 5) *integrering/”brobygging”* mellom organisasjonens ulike deler (23). Disse to artiklene har altså en noe ulik inndeling av implementeringsfaktorer, men stor grad av innholdsmessig overlappning. Litteraturen legger dessuten vekt på å identifisere barrierer i implementeringsarbeidet både før og underveis i prosjektet. Blant annet nevnes barrierene tidsmangel og prioriteringsdilemmaer (28).

Dette innebærer at konkrete strategier krever både forhåndsanalyse og god planlegging. I planleggingsfasen bør representanter for hver gruppe som er involvert i prosjektet delta (avdelingsoverlege, avdelingssykepleier, teamledere og eventuelle andre involverte) (23).

Disse kan videre i prosjektet fungere som kontaktpersoner for sin gruppe. En idé kan være i tillegg å alliere seg med en ekspert innen fagområdet, i vårt tilfelle behandling av pasienter med hjerteinfarkt, som fungerer som faglig støtte og pådriver gjennom prosjektet. Jones DW. et. al. (24) skriver i sin artikkel at American Heart Association kontinuerlig søker å tilpasse gjeldende retningslinjer etter nye forskningsresultater, og at innspill fra eksperter er en viktig del av dette arbeidet. Planleggingen bør inkludere et verktøy for dokumentasjon og evaluering underveis i prosjektet.

Med utgangspunkt i det som til nå er nevnt, har vi forsøkt å tilpasse de mer generelle analysene og strategiene til vårt prosjekt. Vi har kommet fram til at punktene nedenfor er et godt grunnlag for planlegging av tiltakene. Målet for tiltakene våre er å innføre en ny retningslinje for behandling av pasienter med NSTEMI.

Undervisningsmøter

Flere av forfatterne bak vårt kunnskapsgrunnlag påpeker betydningen av personalets kunnskap og ferdigheter for vellykket implementering (22;24;26). I tillegg har personalets engasjement og deltakelse dokumentert betydning for grad av implementering (22;23). Undervisningsmøter er enkle og rimelige å gjennomføre dersom det legges til rette for det fra avdelingsledelsens side. En artikkel slår fast at farmasøyter har en sentral rolle i å sikre tilpasning til nye retningslinjer (26). I vårt tilfelle kan det være aktuelt å leie inn en uavhengig farmasøyt til undervisningsdelen av tiltaket.

Spørreskjema

I en av studiene til Lukas C. et. al. (22) ble det delt ut spørreskjemaer underveis i endringen til alle ansatte som var involvert. Her ble det spurt om generell bakgrunn/rolle i staben, rolle i implementeringsarbeidet, hvordan deres teamarbeid fungerte og hvordan de oppfattet endringen som ble gjennomført. Et liknende tiltak lar seg lett og rimelig overføre til vårt prosjekt. Vi tenker oss da et spørreskjema som deles ut før selve omgjøringen er i gang, slik at vi gjennom skjemaet identifiserer barrierer og eventuell motstand hos personalet. Underveis i implementeringen kan skjemaet deles ut på nytt og fungere som en del av evalueringen. Eventuelle nye hindringer som har dukket opp kan da oppdages og arbeides med (22).

Elektroniske hjelpemidler

Elektroniske hjelpemidler utgjør en del av avdelingenes infrastruktur. Infrastruktur regnes som et av hovedelementene for implementering i en av våre artikler. Siden vårt

forbedringsprosjekt er langt mindre omfattende enn prosjektet som er beskrevet i artikkelen, vektlegger vi ikke elektroniske hjelpemidler i gjennomføringen. Det som likevel er en viktig forutsetning for vår implementering, er en systematisk registrering av pasienter med NSTEMI. Til dette bruker vi Infarktregisteret på UUS, noe som i denne sammenhengen kan ses på som elektronisk hjelpemiddel og infrastruktur.

Sjekkliste

En annen dokumentert metode for vellykket implementering er bruk av sjekklister (27). Også dette er en lite ressurskrevende metode sammenliknet med for eksempel omgjøring av dataprogrammer. En "sjekkliste" kan i vårt tilfelle bestå i at behandlende lege som *ikke* gir fondaparinuks må journalføre en begrunnelse for dette.

Ansvarliggjøring / bevisstgjøring

I den ene artikkelen til Lukas C. et. al. (23) nevnes spesielt ansvarliggjøring av hver enkelt ansatt som et effektivt virkemiddel for implementering. I tillegg understrekes det at avdelingen som helhet er ansvarlig for resultatoppnåelse. Ansvarliggjøringen må uttrykkes på informasjonsmøter, og i tillegg vil regelen om journalført bruk av annet enn fondaparinuks trolig bidra til bevissthet omkring den enkeltes ansvar.

Evaluering

Representantene som deltar i planleggingsfasen bør som nevnt være kontaktpersoner for sine respektive yrkesgrupper / "ansattegrupper". De bør også være med på jevnlig evalueringsmøter gjennom prosjektet og dermed sørge for at det er overensstemmelse (alignment) mellom de delene av avdelingen som er involvert i omleggingen. En av våre gjennomgåtte studier (22) brukte noe forfatterne kaller "point of contact" (kontaktperson for hvert klinisk område som skulle endres) til en form for evaluering underveis. Slike møter er kostnadsfrie bortsett fra at det krever tid som ellers kunne ha vært brukt til direkte pasientarbeid.

Evaluering skjer også gjennom mål på grad av implementering (22). I vårt tilfelle er altså tiltakets mål å innføre en ny retningslinje. Det er derfor naturlig at grad av implementering måles gjennom tallfesting av pasienter som behandles etter den nye retningslinjen etter en viss tid.

Tidsperspektivet

Flere gjennomgåtte artikler (22;23) slår fast at endringer skjer over tid, og at tiden derfor er en egen faktor i implementeringen. En av artiklene foreslår at forholdet mellom tid og grad av implementering følger en såkalt terskelmodell, der implementeringsgraden flater ut etter å ha nådd et visst nivå selv om tiden går (22). Selv om artikkelen tar for seg et langt mer komplisert forbedringstiltak enn vårt, kan det tenkes at dette er overførbart til enklere tiltak. I så fall bør det settes en tidsfrist for når vi forventer å ha oppnådd en gitt grad av implementering, for eksempel at en bestemt prosentandel NSTEMI-pasienter uten kontraindikasjoner skal ha blitt behandlet med fondaparinuks.

Oppsummering av tiltak

Basert på foreliggende dokumentasjon har vi kommet fram til følgende konkrete tiltak:

- 1) En prosjektgruppe bestående av representanter for alle involverte yrkesgrupper settes sammen. Gruppen oppnevner en prosjektkoordinator, som skal lede gruppen og prosjektet. Avdelingsledelsen tar initiativ til dette, og er ansvarlig for oppfølging av gruppen underveis. Gruppen skal sørge for gjennomføring av forbedringsprosjektet og håndtering av eventuelle problemer underveis.
- 2) Det holdes et undervisningsmøte (ev. som del av et avdelingsmøte), helst med innlegg fra farmasøyt, der så mange ansatte som mulig er til stede. På møtet deles første runde med spørreskjemaer ut. Spørreskjemaene er med på å danne grunnlag for prosjektgruppens videre arbeid. På informasjonsmøtet presenteres også regelen om at man må journalføre begrunnelse for ikke å gi pasienten fondaparinuks.
- 3) I tillegg til muntlig orientering får hver ansatt på avdelingen et informasjonsskriv om det nye tiltaket, som også sier at avvik fra ny retningslinje må journalføres.
- 4) Gruppen med kontaktpersoner møtes regelmessig, for eksempel en gang i kvartalet, for å identifisere problemer som oppstår underveis og forsøke å løse disse. Før hvert møte hentes det ut tall fra avdelingens register som fungerer som et mål på grad av implementering. Spørreskjemaer til de ansatte deles også ut etter for eksempel et halvt år, eventuelt før hvert kvartalsmøte.
- 5) Ansatte informeres via e-post og muntlig fra yrkesgrupperepresentantene om resultater av prosjektet underveis. De bør da også oppfordres til å komme med tilbakemeldinger fortløpende. Prosjektgruppen er ansvarlig for informasjon, samt behandling av tilbakemeldinger.
- 6) Etter ett år evalueres prosjektet med tanke på andel NSTEMI-pasienter som får fondaparinuks.

1.4 Prosess og organisering for bedre praksis

1.4.1 Organisering av forbedringsprosjektet

Basis for alt forbedringsarbeid er engasjement og medvirkning fra alle ansatte (29). Det er dermed ønskelig at alle medarbeidere i organisasjonen, som vil påvirkes av en endring av retningslinjene for behandling av NSTEMI, blir tidlig informert om at en slik endring vil skje, samt hvorfor dette er tilfelle. I en slik tidlig informasjonsfase er det også avgjørende at reaksjoner på og spørsmål om de forestående endringer lett kan fremmes, samt få raskt tilsvarende. Undersøkelser har vist at skriftlig informasjon har lite virkning på klinisk praksis, og at dette trolig har liten effekt med hensyn til å engasjere medarbeiderne i tiltaket (30). Vi vet at faglige retningslinjer har vist seg å ha god effekt på praksis. Dette fordrer imidlertid at disse ikke bare spres passivt ved utlevering av skriftlig materiale, men at det også benyttes andre implementeringstiltak (31).

En strategi for implementering av tiltaket vårt kunne som nevnt være å holde et tidlig informasjonsmøte om innføringen av den nye faglige retningslinjen for alle involverte. Dette vil si alle leger/sykepleiere som deltar i å administrere fondaparinuks, de som håndterer bestilling/innkjøp, samt annet personale på avdelingen som dette kan være av interesse for. Da antallet involverte og deres respektive vaktordninger ved UUS gjør at det kan være noe tungvint å få samlet alle til et slikt møte, bør informasjonen i tillegg til dette gå via de ulike teamledere/yrkesgrupperepresentanter. Disse bør samle sitt team til informasjonsmøte og stå for eventuell opplæring (Trengs det for eksempel et lynkurs i administreringen for hvert vaktteam?). Her deles ut informasjonsskriv til alle, som også kan sendes til personalets internmailadresse. De må der lese den nye retningslinjen og informasjon om denne, og deretter bekrefte gjennomlesningen elektronisk såfremt dette lar seg gjøre.

1.4.2 Ledelsesaspekter

I første omgang bør dette forbedringsprosjektet inn i avdelingens/klinikkens styringsdokumenter. Dette er dokumenter som gir retningslinjer for planlegging, organisering og gjennomføring av aktiviteter, og som kan gjelde for hele sykehuset (nivå 1-dokumenter), eller på klinikk-/avdelingsnivå (nivå 2-dokumenter) (29). Når så informasjon og evt. opplæring går ut til de involverte medarbeidere, er det som nevnt avgjørende med god informasjon om bakgrunnen for tiltaket, samt at alle har god mulighet for å gi tilbakemeldinger på hvordan dette synes å fungere. Her bør det også oppfordres til å komme med gode forslag til hvordan man kan takle eventuelle problemer som har oppstått. Det bør

informeres tydelig og hyppig om hvordan prosjektgruppen/-koordinator kan kontaktes pr. e-post eller brev.

1.4.3 Sikring av forbedring i fremtiden

For å sikre at tiltaket blir godt integrert i daglig drift, samt at det foregår en kontinuerlig forbedring, er det avgjørende at prosjektgruppen jevnlig følger opp statistikken på hvorvidt tiltaket blir gjennomført. Disse bør dessuten jobbe aktivt med motivering for videre fremdrift gjennom hyppige tilbakemeldinger til personalet (28). Dette kan, foruten nevnte e-postkorrespondanse og spørreskjemaer, gjøres ved at gruppen gjennomfører en regelmessig audit med tilbakemelding til medarbeiderne. Her blir alle informert om resultater fra siste periode, eksempelvis i hvert enkelt vaktteam. Det bør ved hver slik anledning oppfordres til gode tilbakemeldinger på hvordan tiltakene fungerer i praksis, samt hva som kan forbedres. Audit og feedback på denne måten har vist noen grad av effekt på forbedringsarbeidet i større studier (32).

1.5 Evaluering

I «Retningslinjer for retningslinjer» utarbeidet av Kunnskapssenteret (33) finnes et avsnitt om evaluering. Følgende to punkter står oppført der, og lar seg overføre til å gjelde vårt prosjekt:

- Evalueringen må skje i forhold til de resultatmål man tidligere har bestemt.
- Både kvantitative og kvalitative evalueringsmetoder kan gi nyttig informasjon.

Annen litteratur (34) viser at det tradisjonelt er vanlig å vurdere et prosjekt etter gitte suksesskriterier som bl.a. kan være:

- Prosjektgjennomføring. Innenfor dette punktet kommer kostnadsspørsmål, hvorvidt tidsrammer er holdt og kvalitative aspekter ved prosjektet.
- Prosjektresultat.
- Implementering (vellykket innføring, opplæring, tilpasning, aksept og modifisering)
- Effekt/Nytte for organisasjonen, her avdelingen.
- Effekt/Nytte for interessenter.

Prosjektet bør evalueres etter en viss tidsperiode, f.eks. etter ett år. Vurderingen av resultatet av tiltaket baserer seg på tall fra infarktregisteret ved UUS. Koordinator for prosjektet tar en gjennomgang av statistikk materialet med tanke på hvor stor andel av de aktuelle pasientene som har fått fondaparinuks. Det er også ønskelig å undersøke hvordan det har gått med pasientene, med tanke på harde endepunkter.

Dersom eget materiale er noe lite til å kunne vurdere effekt etter f.eks. et år, er det mulig å kontakte andre sykehus der det er gjort tilsvarende bytte og få deres resultater.

Man bør også evaluere hvordan prosjektet har lyktes å la seg gjennomføre på den aktuelle avdelingen.

Med bakgrunn i evalueringen vil man vurdere om prosjektet skal videreføres, utvides eller avsluttes.

1.6 Diskusjon

Kunnskapsgrunnlaget

Evidensen for forslaget baserer seg i hovedsak på resultatet av en stor studie (7). Det finnes andre artikler som støtter resultatet av denne studien, men det er ikke utført andre kliniske forsøk. Et diskusjonsspørsmål blir derfor om kunnskapsgrunnlaget er tilstrekkelig for å foreta et bytte av medikasjon, eller om det er ønskelig med et større materiale å basere seg på før man velger å foreta et slikt bytte.

Denne studien er imidlertid stor, og har medført endringer i europeiske og amerikanske guidelines (8;9). Fondaparinuks har også vært på markedet lenge, og er både kjent og utbredt ved andre indikasjoner. Kravet til dokumentasjon for et kjent og utprøvd medikament, som skal brukes på en ny indikasjon, vil ofte være mindre enn for et nytt preparat som ikke har vært gjennom fase IV studier for noen indikasjon.

Et viktig punkt som taler for at bytte bør skje er at det vil gi mindre morbiditet og mortalitet på lang sikt (7).

Pasientgruppen

Vår definerte pasientgruppe er en undergruppe av en større pasientgruppe. Vi vil kun endre behandling for de av NSTEMI-pasientene som skal behandles konservativt. Dette kan være noe problematisk da en pasient kan risikere å flyttes fra undergruppe til undergruppe. En pasient som i utgangspunktet blir definert til å skulle motta konservativ behandling, og derfor få fondaparinuks, kan senere ende opp med PCI-behandling.

Videre må man se det problematiske i å operere med ulike medikamenter for subgrupper av samme pasientgruppe. Dette er ikke problematisk i seg selv, men ved innføring av nye rutiner, vil det kreve ekstra innsats i form av utarbeidelse av tydelige retningslinjer og tydelig opplæring.

Kontraindikasjoner

Når det gjelder kontraindikasjoner mot bruk av fondaparinuks går disse, i tillegg til ved situasjoner med økt blødningsrisiko, på nedsatt nyrefunksjon gitt ved en grense på kreatininclearance < 30 mL/min (10). Denne grensen er omdiskutert. De samme kontraindikasjonene gjelder for standard heparin og lavmolekylært heparin. Ved nedsatt nyrefunksjon er ufraksjonert heparin å foretrekke da lavmolekylært heparin kan gi økt

blødningstendens. Det er likevel grunn til å tro at nedsatt nyrefunksjon ikke er en absolutt kontraindikasjon for bruk av verken fondaparinuks eller enoksaparin. Andelen pasienter med kontraindikasjon i vår indikatorpopulasjon vil trolig ikke bli større om man erstatter enoksaparin med fondaparinuks. Det er totalt sett manglende dokumentasjon når det gjelder kontraindikasjoner ved bruk av fondaparinuks versus enoksaparin. Resultater fra OASIS-studien (7) viser at det kan se ut som fondaparinuks i mindre grad er kontraindisert til pasienter med nedsatt nyrefunksjon enn hva enoksaparin er. I diskusjonen om prosjektet bør gjennomføres, vil ikke punktet om kontraindikasjoner trekke i retning av ikke å utføre byttet sett i forhold til den kunnskapen vi har i dag.

Kostnad - nytte - perspektivet

Tiltakene som må til for å gjennomføre endringen er i utgangspunktet lite kostbare. Innføring av nye retningslinjer og opplæring er ikke dyrt, men det vil kreve innsats og motivasjon fra de ansattes side. Det skiftes til et rimeligere medikament, og dette vil gi økonomisk gevinst over tid. Dette trekker i retning av å gjennomføre prosjektet. Et spørsmål man må ta stilling til i denne sammenhengen er om kostnadsreduksjonen er stor nok sammenlignet med innsatsen som må gjøres for å få endringen igjennom. Det vil ta tid å få satt i gang prosjektet, men medikamentet er også lettere å administrere, og det kan lette arbeidet og frigjøre tid på sikt.

En betydelig kostnadsreduksjon og lettere administrasjon taler for å gjennomføre byttet. Dette er en høyprevalent pasientgruppe, og en endring vil kunne ha positiv effekt med tanke på økonomi.

Det er tenkelig at prosjektet er vanskeligere å gjennomføre ved UUS enn et mindre sykehus. UUS har en pasientpopulasjon der invasive prosedyrer er aktuelt. Dette gjør som nevnt at man vil ha subgrupper av samme pasientgruppe med henhold til medikamentvalg, noe som gjør prosjektet blir mer tungvint og ressurskrevende å gjennomføre. Et mindre sykehus uten akutt PCI funksjon vil muligens være bedre egnet.

Det er også tenkelig at et mindre sykehus har et mindre tungrodd system enn et stort sykehus som UUS, slik at endringer er lettere å få igjennom.

Det er lite forskjell med tanke på kontraindikasjoner mellom de to medikamentene. Dessuten ser det ut til at fondaparinuks gir lavere forekomst av harde endepunkter på lang sikt. Opplysninger om dette, samt opplysning om kostnadsreduksjon og lettere administrasjon vil kunne motivere de ansatte i så stor grad at motstand mot endring ikke er et argument mot å

gjennomføre prosjektet. Det kan derimot hende at evidensen for positivt utfall av tiltaket ansees som for liten på nåværende tidspunkt.

1.7 Konklusjon

Det er gode argumenter for at prosjektet kan gjennomføres. Selv om prosjektet kan tenkes å være lettere å gjennomføre ved et annet sykehus enn UUS, vil vi anbefale at prosjektet gjennomføres som planlagt. Innføringen av bytte til fondaparinuks på den foreslåtte avdelingen vil komme et stort antall pasienter til gode. Det gjelder spesielt med tanke på redusert blødningstendens på sikt med påfølgende redusert mortalitet og morbiditet. I tillegg er lettere administrasjon og sparte utgifter til medikamenter gode argumenter for å gjennomføre byttet. Kunnskapsgrunlaget bør sies å være godt nok da det baserer seg på en omfattende studie og kunnskap om et godt utprøvd medikament. Et grundig forarbeid for å håndtere problemer knyttet til innføringen av nye rutiner, gjør prosjektet gjennomførbart selv om det kommer til kompliserende faktorer. De tiltakene vi har kommet frem til ser også ut til å være hensiktsmessige ved innføringen av en ny retningslinje.

1.8 Takksigelser

Takk til:

- Hjerterefarktregisteret Ullevål Universitetssykehus v/ Sigrun Halvorsen.
- Veileder Pål Gulbrandsen

1.9 Referanser del 1 Reference List

- (1) **Felleskatalogen. 2008.**
- (2) **Cohen M. The role of low-molecular-weight heparin in the management of acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2003 Feb 19;41(4 Suppl S):55S-61S.**
- (3) **Arixtra, <http://www.druglib.com/druginfo/arixtra/description/>. 2009.
Ref Type: Internet Communication**
- (4) **Sandstad O., Jacobsen D. Metodebok for leger. 9 ed. Oslo: Medisinsk klinikk, Hjerterefarktesenteret, Ullevål Universitetssykehus; 2002.**
- (5) **Otterstad JE, Platou ES, Mangschau A, ndresen K. Hjerterefarkt - diagnostikk og behandling. Hjerteforum 20 (Suppl. 1), 51-52. 2007.
Ref Type: Generic**

- (6) www.hjerte.no. 2009.
Ref Type: Internet Communication
- (7) Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006 Apr 6;354(14):1464-76.
- (8) Coons JC, Battistone S. 2007 Guideline update for unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction: focus on antiplatelet and anticoagulant therapies. *Ann Pharmacother* 2008 Jul;42(7):989-1001.
- (9) Mehta SR, Boden WE, Eikelboom JW, Flather M, Steg PG, Avezum A, et al. Antithrombotic therapy with fondaparinux in relation to interventional management strategy in patients with ST- and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: an individual patient-level combined analysis of the Fifth and Sixth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes (OASIS 5 and 6) randomized trials. *Circulation* 2008 Nov 11;118(20):2038-46.
- (10) European Society of Cardiology. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/guidelinesdocuments/guidelines-nste-acsc-ft.pdf>. 2009.
Ref Type: Internet Communication
- (11) Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. 2004.
- (12) Rang HP, Dale MM, et.al. ISBN 0443069115Pharmacology. Churchill Livingstone Elsevier; 2007.
- (13) Nagge J, Crowther M, Hirsh J. Is impaired renal function a contraindication to the use of low-molecular-weight heparin? *Arch Intern Med* 2002 Dec 9;162(22):2605-9.
- (14) Hartmann A, Stobe J, Mickley F. [Low molecular weight heparin in chronic renal failure: clinical use]. *Hamostaseologie* 2005 May;25(2):213-7.
- (15) O'Shea SI, Ortel TL. Issues in the utilization of low molecular weight heparins. *Semin Hematol* 2002 Jul;39(3):172-8.
- (16) Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007 Jul;28(13):1598-660.
- (17) Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, Douketis J, Solymoss S, Ockelford P, et al. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2006 Aug 23;296(8):935-42.
- (18) De LG, Marino P. Adjunctive benefits from low-molecular-weight heparins as compared to unfractionated heparin among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with thrombolysis. A meta-analysis of the randomized trials. *Am Heart J* 2007 Dec;154(6):1085-6.

- (19) **Kanaan AO, Silva MA, Donovan JL, Roy T, Al-Homsi AS. Meta-analysis of venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients. Clin Ther 2007 Nov;29(11):2395-405.**
- (20) **Shafiq N, Malhotra S, Pandhi P, Sharma N, Bhalla A, Grover A. A randomized controlled clinical trial to evaluate the efficacy, safety, cost-effectiveness and effect on PAI-1 levels of the three low-molecular-weight heparins--enoxaparin, nadroparin and dalteparin. The ESCAPE-END study. Pharmacology 2006;78(3):136-43.**
- (21) **Hansen CH, Ziener M., Halvorsen S. Hjerteinfarktregisteret Ullevål Universitetssykehus, Årsrapport 2007-2008. 2008.**
- (22) **Lukas CV, Meterko MM, Mohr D, Seibert MN, Parlier R, Levesque O, et al. Implementation of a clinical innovation: the case of advanced clinic access in the Department of Veterans Affairs. J Ambul Care Manage 2008 Apr;31(2):94-108.**
- (23) **Lukas CV, Holmes SK, Cohen AB, Restuccia J, Cramer IE, Shwartz M, et al. Transformational change in health care systems: an organizational model. Health Care Manage Rev 2007 Oct;32(4):309-20.**
- (24) **Jones DW, Peterson ED, Bonow RO, Masoudi FA, Fonarow GC, Smith SC, Jr., et al. Translating research into practice for healthcare providers: the American Heart Association's strategy for building healthier lives, free of cardiovascular diseases and stroke. Circulation 2008 Aug 5;118(6):687-96.**
- (25) **Doherty S. Evidence-based implementation of evidence-based guidelines. Int J Health Care Qual Assur Inc Leadersh Health Serv 2006;19(1):32-41.**
- (26) **Bottorff MB, Nutescu EA, Spinler S. Antiplatelet therapy in patients with unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the CRUSADE national quality improvement initiative. Pharmacotherapy 2007 Aug;27(8):1145-62.**
- (27) **Wolff AM, Taylor SA, McCabe JF. Using checklists and reminders in clinical pathways to improve hospital inpatient care. Med J Aust 2004 Oct 18;181(8):428-31.**
- (28) **Lazorick S, Crowe VL, Dolins JC, Lannon CM. Structured intervention utilizing state professional societies to foster quality improvement in practice. J Contin Educ Health Prof 2008;28(3):131-9.**
- (29) **Statens helsetilsyn utredningsserie 2-98. Kvalitetsstyre helseorganisasjoner – til deg som leder. 2009. Report No.: IK- 2615.**
- (30) **Thomson O'Brien MA, Oxman AD, Davis DA, Haynes RB, Freemantle N, Harvey EL. Audit and feedback versus alternative strategies: effects on professional practice and health care outcomes. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD000260.**

- (31) Grimshaw JM, Thomas RE, Maclennan G, Fraser C, Ramsay CR, Vale L, et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technol Assess* 2004 Feb;8(6):iii-72.
- (32) Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT, O'Brien MA, Oxman AD. Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD000259.
- (33) http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonale_faglige_retningslinjer/retningslinjer_for_retningslinjer_2912. 27-3-2009.
Ref Type: Internet Communication
- (34) Karlsen J.T., Gottschalk P. Prosjektledelse. Universitetsforlaget; 2005.

