

Reduksjon av NSAID-induserte ulcus hos gonartrosepasienter

Gruppe K-3, H07

Annika Jøntvedt Bock
Håkon Kravdal
Ine Røed
Ingvild Madland Størdal
Kristin Løge Aanestad
Tone Vibecke Johansen



Prosjektoppgave i faget Kunnskapshåndtering, ledelse og
kvalitetsforbedring (KLoK)

Institutt for helse og samfunn

Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

07.12.2012

Innholdsfortegnelse

SAMMENDRAG	3
BAKGRUNN/TEMA.....	3
KUNNSKAPSGRUNNLAG	3
DAGENS PRAKSIS/KVALITETSINDIKATOR.....	3
LEDELSE/ORGANISERING	3
KONKLUSJON	4

DEL I

TEMA/PROBLEMSTILLING	5
KUNNSKAPSGRUNNLAGET	6
GONARTROSE	6
SØKESTRATEGI	8
KOMBINASJONSBEHANDLING MED PPI FOR Å REDUSERE RISIKOEN FOR NSAID-INDUSERT ULCUSSYKDOM	9
KUNNSKAPSSENTERETS SJEKKLISTE FOR VURDERING AV OVERSIKTSARTIKKELEN:	10
DAGENS PRAKSIS	13
KVALITETSINDIKATORER	15
PROSESSINDIKATOR.....	15
STRUKTURINDIKATOR.....	16
RESULTATINDIKATOR	16
PROSESS, LEDELSE OG ORGANISERING	17
Hva ønsker vi å oppnå?	18
Når er en endring en forbedring?	18
Hvilke endringer kan iverksettes for å skape en forbedring?.....	18
PLANLEGGE	18
UTFØRE	20
KONTROLLERE.....	21
KORRIGERE	21
FORVENTET MOTSTAND	21
HVORDAN HÅNTERE MOTSTAND OG INNARBEIDE EVENTUELLE FORBEDRINGER I DAGLIG DRIFT?.....	23
DISKUSJON/KONKLUSJON	24
REFERANSER	26

Sammendrag

Bakgrunn/tema: Forbruket av enkelte legemidler utgjør en betydelig risikofaktor for utvikling av gastrointestinalt ulcus, og NSAIDs fremstår som den viktigste medikamentgruppen. Forebygging med PPI kan redusere risikoen for blødende magesår, og vårt mål er følgelig å innføre en kvalitetsforbedring som fører til økt forskrivelse av PPI som ulcus-profylakse, og dermed en reduksjon av NSAID-induserte ulcus hos gonartrosepasienter.

Kunnskapsgrunnlag: Vi valgte å utforme et PICO-spørsmål, og via Helsebiblioteket søkte vi i McMaster PLUS, med treff øverst i Kunnskapspyramiden, både i UpToDate og BMJ Best Practice. UpToDate anbefaler med styrken 1B at pasienter som må behandles med et NSAID, og som har høy eller moderat risiko for ulcussykdom, gis tilleggsbehandling med en protonpumpehemmer. Anbefalingene fra Best Practice samsvarer med de vi fant hos UpToDate. I tillegg fant vi en systematisk oversikt som ble utført på vegne av The Cochrane Library, og denne støttet oppunder anbefalingene omtalt over.

Dagens praksis/kvalitetsindikator: Vi tok kontakt med åtte ortopeder på fem ulike sykehus, alle innen Helse Sør-Øst, for å forhøre oss om hvordan disse forholder seg til forskrivelse av PPI som ulcus-profylakse til gonartrosepasienter som står på NSAIDs over lengre tid. Alle bekreftet at det ikke finnes noen metodebok eller lignende som omtaler PPI-profylakse. Vårt tiltak er å innføre retningslinjer for ulcus-profylakse med PPI, og dermed redusere antall NSAID-induserte magesår hos risikopasienter. Vi valgte å benytte oss av en prosess-, en struktur- og en resultatindikator. Prosessindikatoren er andelen gonartrosepasienter med risiko for ulcussykdom og behov for langvarig NSAID-behandling, som utskrives fra ortopedisk avdeling med profylaktisk PPI. Strukturindikatoren er andel ortopeder som kjenner retningslinjene for bruk av profylaktisk PPI ved samtidig NSAID-behandling, og som driver klinisk praksis i henhold til retningslinjene. Resultatindikatoren er andel gonartrosepasienter utskrevet fra ortopedisk avdeling med NSAID-indusert ulcus.

Ledelse/organisering: Til å lede og organisere forbedringsarbeidet ser vi for oss at det skal opprettes en tverrfaglig prosjektgruppe. Vi har brukt PUKK-sirkelen til å beskrive hvordan vi vil få kvalitetsforbedringsprosjektet implementert i dagens praksis, og hvordan det skal struktureres og organiseres. Vi har også benyttet oss av flytskjema og fiskebensdiagram.

Prosjektgruppen bør møtes etter tre måneder, seks måneder og etter et år, i henhold til de ulike delmålene og hovedmålene vi har satt for prosjektet.

Konklusjon: NSAIDs er en viktig årsak til ulcussykdom, og bruk av PPI kan i mange tilfeller forebygge tilstanden. Det er en viss divergens mellom dagens praksis og kunnskapsgrunnlaget, og et behov for å øke bruken av PPI som ulcus-profylakse. Dette gjøres best ved å innføre klare retningslinjer for profylaktisk bruk av PPI, og dette tiltaket er gjennomførbart i praksis.

Del I

Tema/problemstilling

Å redusere antall NSAID-induserte magesår ved å innføre retningslinjer for ulcus-profylakse med protonpumpehemmer.

Hvert år legges hundrevis av pasienter med blødende ulcus inn på norske sykehus. Legger en tall fra en studie ved Ullevål sykehus til grunn (1), kan man anta at insidensen av blødende sår i ventrikkel og duodenum er om lag 60-70 tilfeller per 100 000 innbyggere per år. Denne pasientgruppen legger dermed beslag på betydelige ressurser, både økonomiske og menneskelige.

Årsakene til sår i ventrikkel og duodenum er sammensatte. Så godt som alle duodenalsår og 70% av sår i ventrikkelen er infisert av *Helicobacter pylori* (2). Dette er ofte ikke tilstrekkelig til å gi sykdom, andre miljøfaktorer kan bidra. Opptil 90% av pasienter som legges inn med blødende ulcus bruker medikamenter som øker risikoen for ulcussykdom (1). Ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) synes å være den viktigste medikamentgruppen.

Mange av pasientene med magesår er eldre personer med flere sykdommer, og man kan derfor ofte ikke uten videre seponere alle medikamenter som øker ulcus-risikoen. Løsningen kan imidlertid være å legge til profylakse med syresekresjonshemmende medikamenter, først og fremst protonpumpehemmer (PPI).

Vårt inntrykk er at mange pasienter som legges inn på sykehus med blødende ulcus, ikke står på PPI, og at det finnes et stort potensial for forebygging av denne tilstanden. Dagens forskrivningspraksis synes, både ut i fra ulike gastroenterologers og egne erfaringer, å være noe vilkårlig. Dette kan skyldes at vi per i dag ikke har klare retningslinjer for bruk av PPI som ulcus-profylakse. Dette er for øvrig også konklusjonen til gastroenterolog Taran Søberg, hvis kommentarartikkel i Tidsskriftet inspirerte til vårt valg av tema for denne oppgaven (3).

I denne oppgaven skal vi forsøke å planlegge tiltak for å innføre retningslinjer i norsk praksis. Disse retningslinjene vil være svært relevante innenfor mange fagfelt, blant annet ortopedi, revmatologi og allmenmedisin, der NSAIDs hyppig forskrives. På grunn av oppgavens gitte

begrensning har vi valgt å planlegge kvalitetsforbedringstiltak for en ortopedisk avdeling ved et av sykehusene vi har kontaktet. Etter forslag fra blant andre Jan Frich har vi også valgt å fokusere på en bestemt pasientgruppe, nemlig pasienter med gonartrose.

Kunnskapsgrunnlaget

UpToDate anbefaler at pasienter som må behandles med et NSAID, og som har høy eller moderat risiko for ulcussykdom, gis tilleggsbehandling med PPI (Grade 1B, dvs. en sterk anbefaling av middels god evidens) (4). Tilsvarende anbefaling gis i Best Practice (Evidence B, dvs. at anbefalingen er basert på enten randomiserte kontrollerte studier (RCTer) med < 200 pasienter; RCTer med > 200 pasienter, men med metodologiske svakheter; systematiske oversikter med metodologiske svakheter; kohortstudier av god kvalitet) (5). Det er best evidens for at pasienter som tidligere har hatt ulcussykdom bør gis tilleggsbehandling med en protonpumpehemmer, dersom de av ulike grunner må bruke et NSAID (Grade 1A, sterk anbefaling basert på meget god evidens) (6).

Gonartrose

Gonartrose skyldes degenerative forandringer i kneleddet, og ødelegger fortrinnsvis leddbrusken, men også synovia og skjelettet affiseres ved mer fremskreden sykdom. Gonartrose er en vanlig årsak til kroniske og invalidiserende smerter. Gonartrose forekommer hos 10 % av befolkningen over 55 år, mens hver tredje person over 65 år er rammet i varierende grad (oppsummert i (7)).

Behandlingsalternativer ved gonartrose

Ingen medikamentell behandling har effekt på bruskødeleggelsen ved gonartrose (8). Behandling tar sikte på å lindre smerter, justere feilstilling i kneet, forebygge sykdomsprogresjon og bedre livskvalitet. Individualisert behandling er viktig, og avhenger av pasientens forventninger, leddaffeksjon, yrke og fritidsaktiviteter, samt komorbiditet. Ikke-farmakologiske tiltak, som vektreduksjon, avlastning, fysisk aktivitet som skåner kneet og støtdempende fottøy, kan redusere gonartrose-relaterte smerter og utgjør en viktig del av behandlingen, men gir ikke alltid tilstrekkelig smertelindring (9).

Symptomatisk behandling med paracetamol inntil 3g/døgn er førstevalget blant analgetika (7, 8). Det har imidlertid vist seg at NSAIDs gir bedre smertelindring enn paracetamol ved

gonartrose (8, 10). Et NSAID er indisert hvis pasienten fortsatt plages av smerter i kneet, til tross for behandling med paracetamol i maksimal døgndose. Langtidsbehandling med NSAIDs er problematisk fordi det kan gi alvorlige bivirkninger, særlig hos risikopasienter. Opioid-analgetika bør ikke brukes over lengre tid i behandling av kroniske smerter, men kan være aktuelle i en begrenset periode med akutt smerteforverring (7, 8). Intraartikulære steroidinjeksjoner kan gi smertelindring ved gonartrose. Lokalbehandling med et NSAID har muligens effekt (8). Kirurgi er god behandling for mange pasienter med gonartrose ved utilfredsstillende effekt av andre tiltak (11).

NSAIDs ved gonartrose-relaterte smerter

En systematisk oversikt utført på vegne av The Cochrane Library tok for seg syv randomiserte kontrollerte studier (RCTer) som sammenlignet paracetamol og placebo, og ti RCTer som sammenlignet et NSAID og paracetamol, ved gonartrose. Man fant at NSAIDs ga bedre smertelindring enn paracetamol. Imidlertid hadde pasienter som fikk et NSAID større risiko for gastrointestinale bivirkninger sammenlignet med pasienter som fikk paracetamol (RR 1.47; 95 % KI 1.08 til 2.00). Nitten prosent av pasientene i NSAID-gruppen, sammenlignet med tretten prosent av pasientene i paracetamol-gruppen, fikk en gastrointestinal bivirkning i løpet av oppfølgingstiden. I den systematiske oversikten understrekes det at median varighet av de inkluderte studiene bare var 6 uker, og forekomsten av bivirkninger kan ha blitt underestimert (10).

Ulike NSAIDs har likeverdig smertelindrende effekt ved gonartrose (8). Noen studier indikerer at meoxicam og ibuprofen er assosiert med en lavere risiko for gastrointestinale komplikasjoner sammenlignet med andre NSAIDs. Risikoen for gastrointestinal toksisitet korreler med daglig NSAID-dose og behandlingsvarighet (4). De fleste gastrointestinale komplikasjoner opptrer i løpet av de første 3 månedene etter oppstart av behandlingen. Unge, friske personer vil veldig sjelden få gastrointestinale bivirkninger når de behandles med et NSAID i underkant av en uke (12).

NSAIDs er i utgangspunktet kontraindisert til pasienter som har mage- eller duodenalsår, og bør unngås ved tidligere ulcussykdom (8). Selektive cyclooxygenase-2-hemmere (COX-2-hemmere) gir færre gastrointestinale bivirkninger enn vanlige NSAIDs, som også hemmer COX-1. Selektive COX-2-hemmere er assosiert med økt risiko for kardiovaskulære hendelser, og skal bare brukes med varsomhet (4).

NSAID-bruk og *H. pylori*-infeksjon er uavhengige og synergistiske risikofaktorer for ukomplisert og blødende ulcussykdom (12). Pasienter som tidligere har hatt mage- eller duodenalsår, og som må behandles med et NSAID, bør gjennomgå testing for *H. pylori* før behandlingsoppstart. Pasienter som tester positivt behandles i henhold til kliniske retningslinjer for *H. pylori*-eradikasjon. Det kan også være nyttig å teste for *H. pylori*-infeksjon hos pasienter uten tidligere ulcussykdom, dersom de må bruke et NSAID over lengre tid (4).

Søkestrategi

Vi brukte PICO-formatet for å søke etter relevant litteratur og gjeldende anbefalinger.

Population: Pasienter som må behandles med et NSAID og som har risikofaktorer for ulcussykdom.

Intervention: NSAID i kombinasjon med en protonpumpehemmer

Comparison: NSAID uten tillegg av protonpumpehemmer

Outcome: NSAID-induserte ulcera

Vi utarbeidet kjernes spørsmålet: Vil forebygging med PPI redusere antall NSAID-induserte ulcus hos risikopasienter, sammenlignet med forekomsten av ulcus hos risikopasienter som ikke får PPI?

Via Helsebiblioteket søkte vi i McMaster PLUS. Søkeordene ”NSAID”, ”proton pump inhibitor” og ”peptic ulcer” ble benyttet. Dette ga relevante og samsvarende treff øverst i Kunnskapspyramiden, både i UpToDate og BMJ Best Practice (4-6). En systematisk oversikt utført på vegne av The Cochrane Library støttet oppunder anbefalingene (13). Clinical Evidence viser til studier som indikerer at kombinasjonsbehandling med PPI reduserer risikoen for NSAID-indusert ulcussykdom. Clinical Evidence skriver imidlertid at det foreløpig ikke finnes tilstrekkelig evidens for å vurdere effekten av slik behandling.

Vi søkte etter relevante norske retningslinjer i Helsebiblioteket og slo opp i anbefalingene i Norsk Legemiddelhandbok. Refusjonslisten til Statens Legemiddelverk ble gjennomgått.

Kombinasjonsbehandling med PPI for å redusere risikoen for NSAID-indusert ulcussykdom

UpToDate anbefaler at pasienter som må behandles med et NSAID-preparat, og som har høy eller moderat risiko for gastrointestinale bivirkninger, gis tilleggsbehandling med PPI (Grade 1B). Pasienter med høy risiko for gastrointestinale bivirkninger angis å være pasienter som tidligere har hatt blødende ulcussykdom, eller pasienter med mer enn to av følgende risikofaktorer: alder over 65 år, høydose NSAID-behandling, tidligere ukomplisert ulcussykdom, samtidig behandling med acetylsalicylsyre, kortikosteroider eller et antikoagulantium. Pasienter med én eller to av disse risikofaktorene anses å ha moderat risiko for gastrointestinale bivirkninger ved behandling med et NSAID (4). Det er best evidens for at pasienter som tidligere har hatt ulcussykdom bør gis tilleggsbehandling med PPI, dersom de av ulike grunner må bruke et NSAID (Grade 1A) (6). UpToDate anbefaler tilleggsbehandling med PPI framfor andre preventive tiltak mot NSAID-indusert ulcussykdom (som kombinasjonsbehandling med misoprostol eller H₂-reseptor antagonist, eller forskrivning av en selektiv COX-2 hemmer), fordi PPIer har god sikkerhetsprofil. PPI reduserer risikoen for NSAID-indusert ulcer i større grad enn H₂-reseptor antagonister. Misoprostol, en prostaglandin E₁ analog, krever dosering 4 ganger daglig, gir flere gastrointestinale bivirkninger, og har ikke bedre ulcer-forebyggende effekt, sammenlignet med PPI. Bruken av selektive COX-2-hemmere begrenses, som tidligere nevnt, av risikoen for kardiovaskulære hendelser (4).

Anbefalingene i Best Practice er i tråd med de som gitt i UpToDate. Forskrivning av PPI kan være nyttig til pasienter med risiko for mage- og duodenalsår som må bruke et NSAID (Evidence B). I anbefalingen i Best Practice understrekes det at NSAIDs bør brukes med forsiktighet, særlig av pasienter over 60 år og ved samtidig behandling med kortikosteroider. Best Practice anbefaler at man tester for og behandler *H. pylori*-infeksjon før man starter langvarig medisinerings med et NSAID (5).

En systematisk oversikt av The Cochrane Library konkluderte med at PPI, misoprostol og dobbel dose av H₂-reseptor-antagonister er effektive preventive tiltak som reduserer risikoen for NSAID-induserte mage- og duodenalsår. PPI reduserte risikoen for endoskopisk påviste duodenalsår (RR 0,20; 95% CI 0,10 til 0,39) og magesår (RR 0,39; 95% CI 0,31 til 0,50), sammenlignet med placebo. De inkluderte studiene viste samsvarende resultater for primær- og sekundærprofylakse. Kombinasjonen av et NSAID og PPI var like effektiv i forebygging

av reblødninger ved ulcussykdom, som en COX-2 hemmer uten tillegg av en PPI. Forekomsten av reblødninger var lavest hos pasienter som fikk en COX-2 hemmer i kombinasjon med PPI (13). Vi benyttet kunnskapssenterets sjekklister for å vurdere kvaliteten av den systematiske oversikten (14).

I følge Clinical Evidence er det ikke tilstrekkelig evidens for at PPI er mer effektivt enn placebo i forebygging av NSAID-indusert ulcussykdom. Ved samme indikasjon skal det være moderat evidens for at PPI er mer effektivt enn H₂-resptor antagonister. Det kan være verdt å nevne at denne oversikten i Clinical Evidence er basert på et søk som sist ble oppdatert i september 2009 (15).

Når det gjelder eksisterende norske retningslinjer og anbefalinger, står det i "Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen" at ulcusprofylakse med PPI gis til pasienter med risikofaktorer, for eksempel pasienter som tidligere har hatt ulcus, når disse behandles med et NSAID. Retningslinjene spesifiserer ikke når man bør gi primærprofylakse (16). Norsk legemiddelhandbok skriver at COX-2-hemmere foretrekkes til pasienter med risiko for gastrointestinale bivirkninger av vanlige NSAIDs, men ulcusprofylakse i form av PPI eller misoprostol kan alternativt overveies (17). Forebygging av mage- og duodenalsår hos risikopasienter med behov for langtidsbehandling med et NSAID berettiger forskrivning av PPI på blåresept (18).

U.S. Food and Drug Administration har advart om at PPI-behandling i noen observasjonsstudier har vært assosiert med økt risiko for femur-, håndledds- og columnafrakturer. Risikoen øker særlig dersom PPI brukes i mer enn ett år. Det påpekes at man bør forskrive laveste dose PPI og ikke behandle lenger enn nødvendig, basert på en klinisk vurdering. Man bør måle bentetthet i henhold til gjeldende klinisk praksis hos pasienter med risiko for osteoporose (19).

Kunnskapssenterets sjekklister for vurdering av oversiktsartikkelen:

Rostom A, Dube C, Wells G et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2002;(4):CD002296.

Er formålet med oversikten klart formulert?

Ja, målet med oversiktsartikkelen var å vurdere effekten av prostaglandinanaloger, H₂-reseptorantagonister og PPI for å forebygge NSAID-indusert ulcussykdom. Problemstillingen er relevant for vår KLoK-oppgave.

Er det klare kriterier for inklusjon av enkeltstudiene?

Ja, oversikten inkluderte RCTer som vurderte insidensen av NSAID-indusert ulcussykdom ved kombinasjonsbehandling med prostaglandinanaloger, H₂-reseptorantagonister eller PPI. RCT er det beste studiedesignet for å belyse den aktuelle problemstillingen. Pasienter skulle ha brukt NSAIDs i over tre uker. Inkluderte studier ble klassifisert på bakgrunn av om de tok for seg primær- eller sekundærprofylakse mot NSAID-indusert ulcussykdom.

Primære utfallsmål i denne systematiske oversikten var:

- forekomst av mage- og duodenalsår påvist ved endoskopi
- forekomst av komplikasjoner til mage- og duodenalsår (blødning, perforasjon, pylorusobstruksjon eller død)

Sekundære utfallsmål i denne systematiske oversikten var:

- symptomer på mage- og duodenalsår (kvalme, oppkast, dyspepsi, magesmerter og diaré)

Er det sannsynlig at relevante studier er funnet?

Ja, det ble søkt i Medline etter artikler publisert mellom 1966 og mai 2009. I tillegg søkte man etter publikasjoner registrert i Current Contents, EMBASE og Cochrane Controlled Trails Register. Referanselister ble gjennomført og man kontaktet ressurspersoner i fagfeltet.

Er risikoen for bias (systematiske feil) på de inkluderte studiene vurdert?

Ja, to reviewere vurderte uavhengig av hverandre kvaliteten av de inkluderte studiene. Dette ble gjort ved hjelp av et validert instrument som tar for seg blant annet randomisering, blinding og grad av follow-up. Dersom de to reviewerne var uenige i evalueringen av en enkeltstudie, ble denne diskutert på et konsensumøte, der også en tredje reviewer deltok. Forfatterne fremstilte muligheten for publikasjonsbias ved hjelp av et invertert Funnel-plot.

Er analysen gjennomført på en tilfredsstillende måte?

Heterogenitet ble testet ved Chi-kvadrat test med (N-1) frihetsgrader, der N utgjorde antallet inkluderte studier. Med ett unntak ble det ikke funnet signifikant heterogenitet som kunne

vanskeliggjøre metaanalysen. Heterogenitet ble funnet da man skulle se på forekomsten av duodenalsår etter tre måneders behandling med misoprostol. Problemet ble løst ved at man grupperte studiene basert på administrert dose av misoprostol. Funn og variasjon i resultatene ble nøye diskutert.

Hva forteller resultatene?

PPI reduserte risikoen for endoskopisk påviste duodenalsår (RR 0,20; 95% CI 0,10 til 0,39) og magesår (RR 0,39; 95% CI 0,31 til 0,50) sammenlignet med placebo.

Hvor presise er resultatene?

Konfidensintervallene er relativt smale, og angir dermed ganske presise effektestimater.

Kan resultatene overføres til praksis?

Studiedeltakerne virker å være representative for den pasientgruppen vi tar for oss i vår KLoK-oppgave. Mange av de pasientene som er aktuelle for kombinasjonsbehandling med et NSAID og PPI, også bruker andre legemidler. Interaksjoner kan dermed skape problemer.

Ble alle viktige utfallsmål vurdert?

I oversiktsartikkelen vurderte man flere relevante utfallsmål: forekomsten av mage- og duodenalsår påvist ved endoskopi, forekomsten av komplikasjoner til mage- og duodenalsår (blødning, perforasjon, pylorusobstruksjon og død) og prevalensen av symptomer på mage- og duodenalsår (kvalme, oppkast, dyspepsi, magesmerter og diaré). Flere av utfallsmålene er relevante både for pasienter og klinikere. Utfallsmålene kan også være viktige for eksperter og politikere i beslutningsprosesser.

I oversikten tok man ikke stilling til hva det vil koste å systematisere profylaktisk behandling med PPI. Forekomsten av bivirkninger ved kombinasjonsbehandling med NSAID og PPI inngår heller ikke i oversikten.

Bør praksis endres som følge av funnene i denne oversikten?

Praksis bør ikke endres basert på funnene i denne oversikten alene, ettersom den ikke tar for seg kostnad-nytte-spørsmålet og forekomsten av bivirkninger og interaksjoner. Funnene indikerer dog at man bør fremme profylaktisk behandling med PPI mot NSAID-indusert ulcusykdom hos risikopasienter. Sammenholdt med anbefalingene gitt i UpToDate (4, 6) og

BestPractice (5), bør man endre dagens praksis slik at klinikere mer systematisk vurderer hvorvidt man skal forskrive PPI for ulcusprofylakse når man starter behandling med et NSAID.

Kan man unngå medikamentet og potensielt farlige bivirkninger ved å iverksette andre tiltak?

Ny evidens kan tyde på at PPI øker risikoen for osteoporose og *Clostridium difficile*-kolitt. PPI kan i tillegg interagere med platehemmere. I møtet med den enkelte pasient bør man, i tillegg til å følge retningslinjer, bruke klinisk skjønn og vurdere indikasjoner, kontraindikasjoner og om det finnes andre, bedre behandlingsmuligheter.

Dagens praksis

Vi kontaktet flere ortopediske avdelinger for å kartlegge dagens praksis, og hvordan de ulike sykehusene og legene forholder seg til retningslinjene som skisseres i kunnskapsgrunnlaget. Felles for tilbakemeldingene fra ortopedene er at det ikke finnes særegne retningslinjer ved avdelingene for bruk av PPI ved langtidsbehandling med NSAIDs hos gonartrosepasienter. Den aktuelle problemstillingen omtales heller ikke i noen metodebøker ved sykehusene.

- 1. Sykehuset Telemark:** En av legene ved ortopedisk avdeling forteller at det ikke finnes egne retningslinjer ved avdelingen ved bruk av NSAIDs hos gonartrosepasienter. Ortopeden peker på at avdelingen i utgangspunktet antar at pasientenes medikamentregime administreres av fastlegen før disse pasientene kommer til avdelingen for operasjonsvurdering. Dersom smertebehandlingsregimet i regi av fastlegen er utilstrekkelig, vil det vurderes ved ortopedisk poliklinikk om det er nødvendig med ytterligere smertestillende behandling. I denne situasjonen vil poliklinikken ta hensyn til risikofaktorer med tanke på NSAID-behandling, uten at disse risikofaktorene fremstår som klare. Postoperativt brukes basis av Paracet, Tramadol og NSAIDs for en kortere periode, uten at det spesifiseres hvor lang denne perioden er, og om det er sykehuslegen eller fastlegen som seponerer denne. En annen ortoped bekrefter at avdelingen ikke har noen prosedyre/metodebok som angir hvem som skal ha NSAIDs med eller uten profylakse. Denne legen forteller at han i utgangspunktet er forsiktig med å skrive ut lengre NSAID-kurer, og forsøker å begrense disse til 2-3 uker, og at han samtidig gjør pasientene oppmerksomme på mulige bivirkninger av NSAIDs. I tillegg ber han pasienten kontakte fastlegen etter NSAID-kur for oppfølging, dersom det ikke er avtalt kontrolltime ved ortopedisk

poliklinikk. Denne legen forskriver PPI til høyrisiko-pasienter, eller velger å avstå fra å forskrive NSAIDs. En tredje ortoped påpeker at legene vegrer seg mot å forskrive NSAIDs over lengre tid til risikopasienter, da de føler at de kjenner pasienten for lite til å sikre seg mot eventuelle bivirkninger.

2. **Oslo Universitetssykehus, Ullevål:** I følge en av overlegene ved proteseseksjonen finnes det ingen protokoll eller metodebok som omtaler profylaktisk bruk av PPI for å forebygge ulcus ved langtidsbehandling med NSAIDs hos gonartrosepasienter. Ved proteseseksjonen vurderes det i mindre grad hvem som skal ha PPI. De overlater dette ofte til pasientenes fastleger. En annen av overlegene ved avdelingen forklarer at han bruker lite NSAIDs og aldri hos risikopasienter. Risikopasienter er etter denne legens definisjon pasienter som har ulcus – og/eller gastrittanamnese. Også denne legen angir at temaet ikke er omtalt i sykehusets metodebok.
3. **Divisjon Gjøvik – Sykehuset Innlandet:** Vi tar først kontakt med en av gastroenterologene ved sykehuset, som forteller at han i stor grad forholder seg til pasientgruppen vi er interessert i, og anser problemstillingen som interessant for ortopedisk avdeling. En av ortopedene ved sykehuset understreker at problemstillingen er relevant, men at det ikke er etablert noen egen rutine for bruk av PPI hos gonartrosepasienter som står på NSAIDs. En av årsakene til at egne retningslinjer verken er etablert eller implementert ved avdelingen, mener legen er at ansvaret for smertebehandlingen primært ligger hos pasientenes fastleger. Ortopedene endrer i liten grad medikasjonen i påvente av en operasjon, selv når pasientene står på NSAIDs fast.
4. **Drammen Sykehus, Vestre Viken HF:** I følge ortopedene vi har hatt kontakt med, eksisterer det ingen etablert praksis på dette området. Det finnes heller ingen metodebok som omtaler problemstillingen eller aktuelle retningslinjer. I den grad denne legen skriver ut NSAID-preparater til pasienter med artrose, pleier ikke vedkommende å skrive ut PPI. Vedkommende avstår fra å skrive ut NSAIDs hvis risikoen er for stor, men det presiseres ikke hvilke risikofaktorer som vurderes.
5. **Divisjon Elverum – Sykehuset Innlandet:** Legen vi har hatt kontakt med ved denne ortopediske avdelingen, forteller at det ikke finnes noen retningslinjer for profylaktisk behandling med PPI hos gonartrosepasienter som i lengre tid har stått på NSAIDs. Vedkommende forteller at avdelingens leger er restriktive med å forskrive NSAIDs, da legene ikke har tilstrekkelig kjennskap til pasientens risikoprofil. Derfor overlates ofte både oppstart og oppfølging av NSAID-behandling til fastlegene.

Det ser ut til at det ikke er konsensus mellom sykehusavdelingene for hvordan man skal forholde seg til forebyggende behandling med PPI. Det eksisterer ikke retningslinjer eller metodebøker for den aktuelle problemstillingen ved sykehusene. Det virker som om de ortopediske avdelingene mener at ansvaret for profylaktisk behandling med PPI primært ligger hos fastlegene, men ansvarsfordelingen mellom primærleger og ortopeder virker noe uklar. Det finnes ingen nasjonale anbefalinger som understreker at fastlegene ene og alene skal stå for smertebehandlingsregimet. Det later til at ortopedene i mindre grad vurderer smertebehandlingen som fastlegen har instruert.

Kvalitetsindikatorer

Målet med prosjektet er å redusere antall NSAID-induserte ulcus hos pasienter med høy risiko for ulcussykdom. Dette vil vi gjøre ved å øke andelen av disse pasientene som får forebyggende behandling i form av PPI. For å måle effekten av tiltakene er det nødvendig å benytte kvalitetsindikatorer. Kvalitetsindikatorer brukes i overvåkning av helsevesenets arbeid, og ved bruk av kvalitetsindikatorer vil man godt kunne synliggjøre effekten av forbedringstiltak i klinisk praksis (20-22).

Kvalitetsindikatorerne kan deles inn i tre kategorier: strukturindikatorer, prosessindikatorer og resultatindikatorer. Strukturindikatorer måler helsevesenets ressurser, både i form av personalets kompetanse og tilgang til utstyr og teknologiske hjelpemidler. Prosessindikatorer måler i hvilken grad pasientene mottar helsehjelpen som ansees å være mest optimal i følge kliniske retningslinjer. Resultatindikatorer måler den effekten pasientene har av behandlingen, for eksempel i form av overlevelse eller bedret fysisk helse (20, 22). Vi har benyttet en prosess-, en struktur- og en resultatindikator.

Prosessindikator

Andelen gonartrosepasienter med risiko for ulcussykdom og behov for langvarig NSAID-behandling, som utskrives fra ortopedisk avdeling med profylaktisk PPI.

Indikatoren er relevant da den måler i hvilken grad kvalitetsforbedringen vi ønsker å innføre blir implementert. Dersom flere risikopasienter utskrives med forebyggende PPI-behandling, betyr dette at klinisk praksis i større grad følger kliniske retningslinjer. Indikatoren ansees

derfor å være gyldig. Ved systematisk gjennomgang av avdelingens epikriser, vil man kunne måle indikatoren, og endringen kan tallfestes. Påliteligheten kan påvirkes av feilkoding og ufullstendig innsamling av materiale.

Strukturindikator

Andel ortopeder som kjenner retningslinjene for bruk av profylaktisk PPI ved samtidig NSAID-behandling, og som driver klinisk praksis i henhold til retningslinjene.

Indikatoren er en forutsetning for at sykehusavdelingen skal kunne yte helsetjenester av høy kvalitet, og er derfor relevant. Indikatoren kan være vanskelig å måle. Vi vil forsøke å utarbeide et spørreskjema som kartlegger endringer i ortopedenes kunnskap. Spørreskjemaet kan inneholde følgende spørsmål:

1. Hvilke pasienter med behov for NSAIDs bør få profylaktisk behandling mot ulcus?
2. Hvordan vurderer du hvilke pasienter som har behov for ulcus-profylakse?
3. Hvilket preparat velger du å gi som profylakse?

Spørreskjemaet bør fylles ut av alle ortopedene ved avdelingen ved oppstart av kvalitetsforbedringsprosjektet og deretter hver tredje måned i prosjektperioden. Høy svarprosent er nødvendig for at dette skal være en pålitelig indikator. Derfor bør spørreskjemaet være kort, og et medlem av prosjektgruppen bør sørge for å innhente flest mulig svar. Spørsmålene kan tolkes ulikt av de ulike legene. Ytterligere spørsmål kan øke påliteligheten av spørreskjemaet, men kan redusere svarprosenten.

Resultatindikator

Andel gonartrosepasienter utskrevet fra ortopedisk avdeling med NSAID-indusert ulcus.

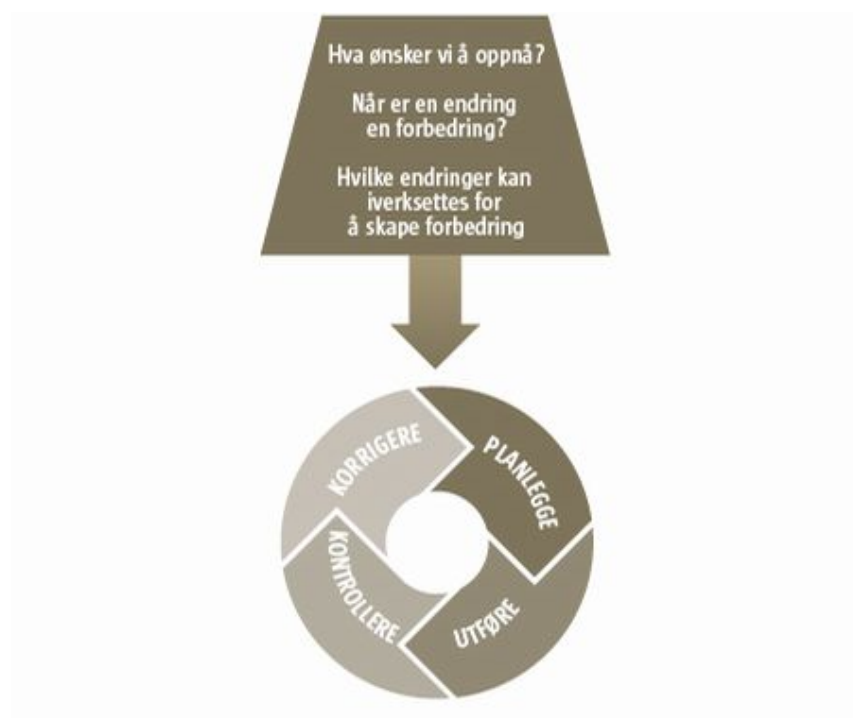
Vi har valgt å bruke en resultatindikator i forbedringsarbeidet, selv om det foreligger analytiske utfordringer knyttet til indikatoren. Indikatoren vil være relevant og gyldig på bakgrunn av kunnskapsgrunnlaget. Ressursindikatoren fordrer et tverrfaglig samarbeid. Pasienter med akutt presenterende ulcussykdom innlegges ved gastromedisinsk avdeling, og for å måle resultatene må prosjektgruppen inkludere en representant fra denne avdelingen. Indikatoren er målbar og tilgjengelig; man kan undersøke hvor stor andel av gonartrosepasientene som innlegges på grunn av ulcus. Imidlertid kan ø.hjelp-pasienter ha

blitt innlagt ved andre sykehus enn sektorsykehuset. Det vil ta tid å opparbeide et tilstrekkelig stort pasientgrunnlag for å vurdere effekten av tiltaket.

Prosess, ledelse og organisering

Vi forslår at det opprettes en prosjektgruppe som skal lede og organisere kvalitetsforbedringsprosjektet. Denne bør bestå av personer med tilstrekkelig innflytelse og bredde til at prosjektet får gjennomslagskraft. Gruppen kan bestå av overlege/avdelingsleder, en LIS-lege og en sykepleier fra ortopedisk avdeling, en gastromedisinsk LIS-lege, samt fagansvarlig ved sykehuset. Det viktigste er at gruppemedlemmene er engasjerte i temaet og er positive til prosjektet.

Vi benytter oss av Langley et al. sin modell for å strukturere, organisere og implementere kvalitetsforbedringsprosjektet i dagens praksis (23). Denne modellen kombinerer PUKK-sirkelen (planlegge, utføre, kontrollere og korrigere) med tre spørsmål man bør stille, før man starter et forbedringstiltak (figur 1). Modellen og de tre spørsmålene anbefales som verktøy i Nasjonal strategi for kvalitetsforbedring for sosial- og helsetjenesten (23).



Figur 1: Langley et al. sin modell for forbedring

Hva ønsker vi å oppnå?

Vi vil redusere antall NSAID-induserte ulcus hos høy-risiko gonartrosepasienter ved hjelp av forebygging med PPI. Dette oppnås ved at flere ortopeder skriver ut PPI til risikopasienter.

Når er en endring en forbedring?

Dersom flere ortopeder skriver ut PPI til høyrisikopasienter, og denne forebyggingen gir en signifikant nedgang i NSAID-induserte ulcus, vil endringen være en forbedring.

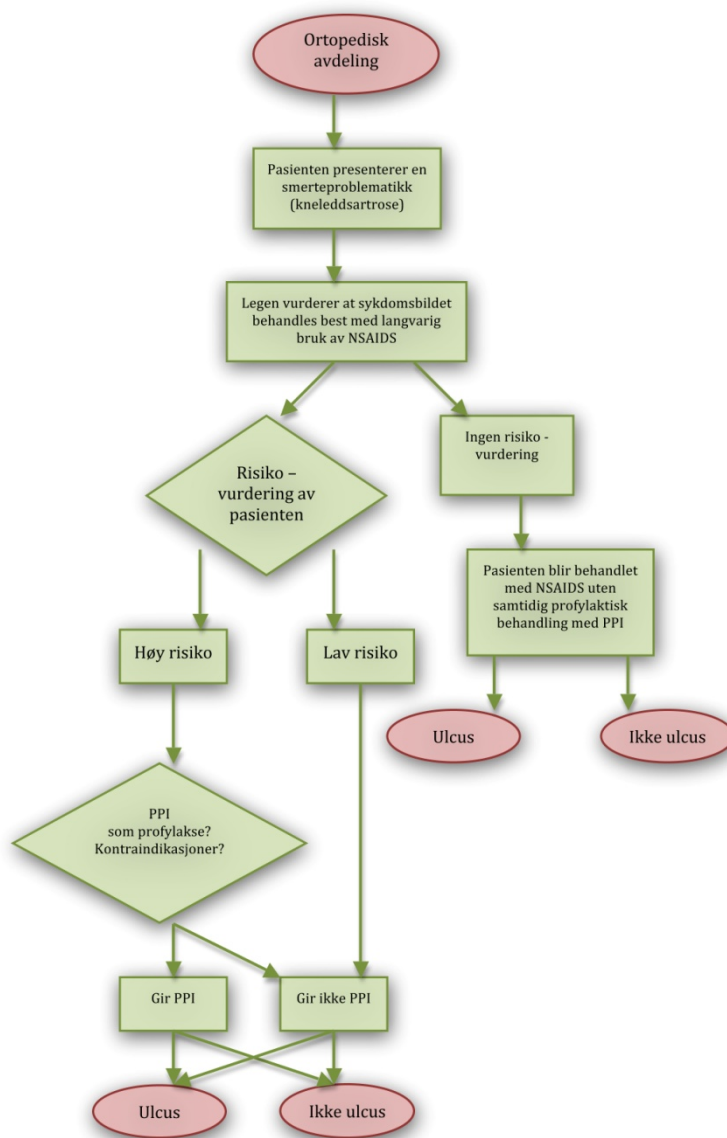
Hvilke endringer kan iverksettes for å skape forbedring?

- Vurdere indikasjonene for NSAIDs og overveie om annen behandling er bedre.
- Øke legenes kjennskap til risikofaktorer og skrive ut PPI dersom det er indisert.
- Understreke ovenfor pasienten hvorfor man forskriver PPI, for på den måten å øke compliance.
- Sørg for at det finnes tilgjengelige retningslinjer for å identifisere risikopasienter.

Planlegge

Å erkjenne et behov er utgangspunktet for alt kvalitetsforbedringsarbeid (23). Uheldige hendelser, som økning i antall NSAID-induserte ulcus hos gonartrosepasienter, kan bidra til dette. Kunnskapsgrunnet må deretter kartlegges.

Før man kan iverksette forbedring er det nødvendig å undersøke dagens praksis. Det kan bidra til å avdekke hva som bør forbedres, og vil være et godt utgangspunkt for å etablere konkrete mål for forbedringsarbeidet. Vi illustrerer dagens praksis ved å bruke flytskjema:



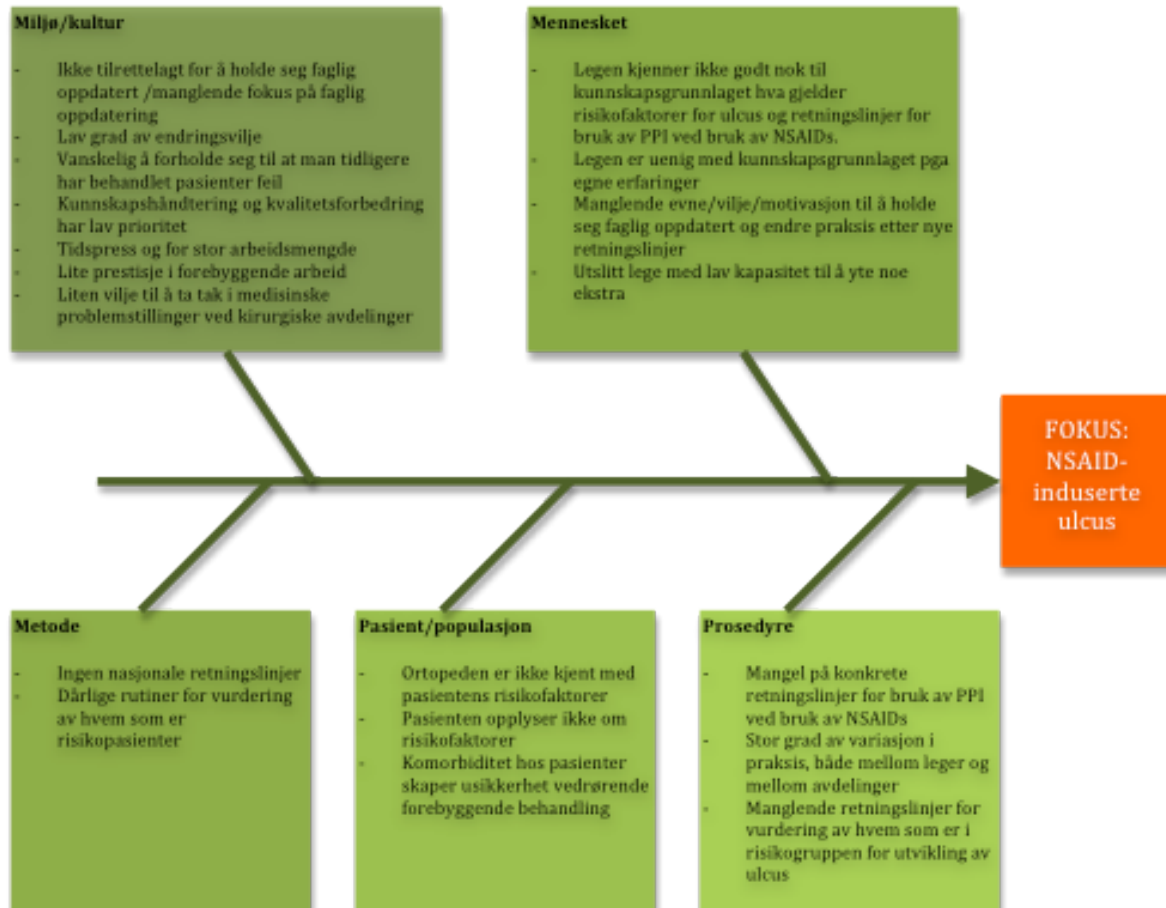
Figur 2: Flytskjema som illustrer dagens praksis.

Det ideelle vil være et tverrfaglig samarbeid mellom ortopedisk og gastromedisinsk avdeling. Ved oppstart tenker vi oss at gastromedisinsk LIS-lege i prosjektgruppen kartlegger pasienter som i løpet av siste tre måneder har vært innlagt på grunn av ulcerus, eksempelvis ved hjelp av ICD-10/DRG-koder. Epikrisen benyttes for å identifisere gonartrosepasienter med risikofaktorer for ulcussykdom som har stått på NSAIDs ved utskrivelse fra ortopedisk avdeling. Andelen av disse som har fått kombinasjonsbehandling med PPI registreres.

Målsetting for prosjektet:

- Delmål 1: Øke PPI-forskrivningen til risikopasienter med gonartrose som står på NSAIDs med 50 prosent innen tre måneder.

- Delmål 2: Øke PPI-forskrivningen til risikopasienter med gonartrose som står på NSAIDs med 80 prosent innen seks måneder.
- Hovedmål: Halvere antall NSAID-induserte ulcus hos gonartrosepasienter som har vært innlagt ved ortopedisk avdeling innen ett år.



Figur 3: Fiskebensdiagram som identifiserer mulige årsaker til at praksis avviker fra retningslinjene som forsøkes innarbeidet.

Utføre

Etter planlegging og forberedelser kan prosjektet igangsettes. Mulige tiltak:

- Gastromedisinsk LIS-lege kan holde et foredrag for prosjektgruppen om NSAID-indusert ulcus, for slik å øke kunnskapsnivået.
- Informasjon til alle involverte parter om tiltaket og hva man ønsker å oppnå, for eksempel ved at prosjektgruppen presenterer kunnskapsgrunnlaget og prosjektets mål på internundervisning eller lignende.
- Opplyse om de ulike PPI-preparatene.

- Prosjektgruppen kan presentere prosjektet på ortopedisk høstmøte for å skape «blest» rundt emnet.
- En oversiktlig plansje med kriteriene for hvem som er risikopasienter kan henge på legekantorene, slik at arbeidet med å identifisere disse blir enkelt. I tillegg kan kriteriene finnes på sykehusets intranett/metodebok.
- Skrive en kommentarartikkel i Ortoped-posten.

Kontrollere

Etter tre, seks og tolv måneder kan prosjektgruppen gå gjennom epikrisene og måle indikatorene, og vurdere om resultatet innfrir målet som ble satt under planleggingsfasen. Dersom prosjektet var vellykket, er det viktig å kommunisere dette til de involverte underveis og belønne positive holdninger. Hvis resultatene ikke viste seg å være som forventet, må man korrigere.

Korrigere

Hvis resultatene er utilfredsstillende, må man finne årsaken til dette. Man kan stille følgende spørsmål:

- Ble kunnskapsgrunnlaget kommunisert ut til legene i god nok grad?
- Er det noen som er uenige i og motarbeider prosjektet?
- Synes legene det er vanskelig å identifisere risikopasienter? Glemmes det?
- Er prosjektgruppen motivert?
- Er målene for høye?
- Er observasjonstiden for kort til at tiltakene kan ha gitt resultater? Vurdere status på nytt om et halvt år?

Man kan diskutere hvorfor man ikke har oppnådd det ønskede målet på et nytt møte der man lufter frustrasjon eller erfaringer. Dette kan bidra til å løse problemene.

Forventet motstand

Forbedringer innebærer alltid endringer som krever at vi fjerner oss fra det forutsigbare kjente til det nye og ukjente, og slik skaper endringer ofte motstand (23).

Motstand mot endring kan ha positive og negative virkninger. Det kan bidra til konstruktive tilbakemeldinger som kan løfte og bedre prosjektet, eller motarbeidelse, boikott og stille-

motstand. Sistnevnte kan bli energikrevende og konfliktskapende (24). Rogers fem faktorer kan belyse mulig motstand ved innføring av PPI-profylakse (25):

1. *Relativ fordel kontra ulempe.* Innføring av PPI til risikopasienter som bruker NSAIDs kan redusere ulcusforekomst og påfølgende komplikasjoner. PPI kan disponere for frakturer, inkludert lårhalsbrudd. Bivirkninger ved langvarig bruk av NSAIDs er sannsynligvis hyppigere.
2. *Kompatibilitet.* Hvis en innovasjon oppfattes å være i samsvar med eksisterende kunnskap og tidligere erfaringer vil den spres raskere enn hvis innovasjonen i liten grad er forenelig med tidligere erfaringer. Ulcussykdom ved langvarig bruk av NSAIDs er en vanlig, kjent bivirkning, og kunnskapsnivået som allerede eksisterer vil gi prosjektet høyt nivå av kompatibilitet. Utfordringen er å opplyse om og innføre de nye retningslinjene. Pasientens utfordring kan være ”nok et medikament å holde styr på”, men NSAIDs og PPI eksisterer allerede i en kombinasjonsform.
3. *Kompleksitet kontra forenkling.* Identifisering av risikopasienter kan utgjøre en flaskehals. Gastromedisineren ser effekten av tiltaket, mens ortopedien må utøve forbedringen – det vil si identifisere risikopasienter og forskrive PPI. Ergo kan det forventes motstand mot PPI-forskrivning fra ortopedien i form av et følt merarbeid.
4. *Utpøving.* Det vil være enkelt å prøve ut kvalitetsforbedringen i et begrenset omfang før implementeringen av nye retningslinjer. Det kan gjøres ved at man en dag på ortopedisk poliklinikk risikovurderer alle pasientene med tanke på NSAID-indusert ulcus.
5. *Synliggjøring.* Bruk av NSAIDs mot kroniske leddsmerter er relativt vanlig hos eldre, og NSAID-indusert ulcus ses ofte. Innføring av profylaktisk PPI kan redusere forekomsten og komme til uttrykk i helsestatistikker og rapporter. Det kan motivere prosjektgruppe, ledelse og klinikere. Det kan imidlertid være vanskelig for ortopedene å se resultatene av økt PPI-forskrivning.

Hvordan håndtere motstand og innarbeide forbedringer i daglig drift?

Kotters 8-punktsmodell kan benyttes for å håndtere motstand og innarbeide prosjektet i daglig drift (26). John F. Kotter har formulert åtte råd for en vellykket endringsprosess, de fire første er mest aktuelle i denne oppgaven:

1. *Skape kriseforståelse, og at en endring er nødvendig.* Siden gastromedisineren kjenner til behovet, og ortopedien forskriver medikamentene – er det desto viktigere å skape en ”sense of urgency” hos sistnevnte. Endringen vi står overfor i denne oppgaven er evidensbasert, og målet er å spre nye retningslinjer på tvers av spesialiteter. Dette kan foregå i prosjektgrupper hvor representanter fra indremedisinske, kirurgiske og intensivmedisinske avdelinger møtes for kunnskapsutveksling.
2. *Etabler en allianse av aktører med myndighet til å gjennomføre endringer.* Det er viktig med en sterk ledelse som formidler ”sense of urgency” til undergrupper. En sterk allianse med avdelingens ledelse er viktig.
3. *Formuler en klar visjon og en strategi for hvordan den kan nås.* Visjonen i dette tilfellet er å redusere insidensen av NSAID-induserte ulcus. Alle pasienter som bruker NSAIDs må vurderes etter kriteriene i retningslinjene for å avgjøre om de er risikopasienter.
4. *Kommuniser visjonen og strategien med ulike virkemidler.* Visjonen må kommuniseres til fastleger og ortopeder, som begge forskriver NSAIDs til gonartrosepasienter. Kjennskap til nye retningslinjer, publisering i et tidsskrift og presentasjon på høstmøtet er aktuelle virkemidler. Retningslinjene må være tilgjengelige. Helsepersonellens evne til å oppsøke ny kunnskap, nye anbefalinger og retningslinjer er avgjørende. Man kan skrive brev til fastleger angående nye retningslinjer. Viktigst er økt kunnskap om NSAID-indusert ulcus hos leger og pasienter.

Diskusjon/konklusjon

Denne oppgaven beskriver en viktig og gjennomførbar kvalitetsforbedring. NSAID-induserte ulcus utgjør et problem som i mange tilfeller kan forebygges med PPI-profylakse.

Forskrivning av PPI kan systematiseres ved å innføre klare retningslinjer.

Vi har forhørt oss om forskrivningen av NSAIDs til gonartrosepasienter ved noen sykehus på sør-østlandet. Det viser seg at det ofte er fastlegene som skriver ut NSAIDs til gonartrosepasienter, og at ortopedene primært tar stilling til kirurgisk behandling. Ortopedene vegrer seg i noen grad for å skrive ut nye medikamenter til pasienter, da de antar at fastlegen kjenner pasienten best. Vi avdekket uansett en mangel på retningslinjer for tillegg av PPI ved samtidig bruk av NSAIDs. Den enkelte lege har lite å støtte seg til når vedkommende skal avgjøre hvorvidt PPI skal forskrives eller ikke. Slike situasjoner kan resultere i ugunstig behandling av pasienten. Oppgaven kan ha overføringsverdi til andre pasientgrupper som bruker NSAIDs av andre årsaker enn gonartrose. Behovet for innføring av retningslinjer for PPI-profylakse er sentralt. Vi har skissert flere forslag til hvordan retningslinjer kan innføres på en ortopedisk avdeling. Forslagene er ikke forbundet med store strukturelle omlegginger eller høye kostnader for sykehuset.

Et viktig skritt på veien mot å endre forskrivningspraksis, vil være å etablere egne norske retningslinjer som samsvarer med anbefalinger skissert i kunnskapsgrunnlaget. Man bør merke seg at PPI synes å øke risikoen for lårhalsbrudd. Etersom forekomsten av osteoporotiske brudd er svært høy i Norge (27), må dette tas i betraktning ved utformingen av retningslinjene.

Økonomiske forhold er viktig ved etablering av nye retningslinjer. Komplikasjoner til NSAID-indusert ulcus, som blødning og perforasjon, er forbundet med store utgifter. I mange tilfeller vil pasientene selv måtte dekke kostnaden ved PPI-profylakse. Staten vil påføres økte utgifter gjennom forskrivning av PPI på blå resept. Kostnad-nytte-beregning må utføres før nye retningslinjer kan implementeres.

Vi konkluderer med at man bør vurdere å innføre nye retningslinjer for PPI-profylakse mot NSAID-indusert ulcus hos gonartrosepasienter ved ortopediske avdelinger. Det er viktig for å hindre tilfeller av NSAID-indusert ulcussykdom, som til en viss grad kan forebygges. I

tillegg synes ikke våre forslag til endring å ville medføre store strukturelle eller kostnadmessige utfordringer.

Referanser

1. Søberg T HB, Sandvik L et al. Risikofaktorer for blødende magesår. Tidsskr Nor Legeforen. 2010;130:1135 – 9.
2. Foreningen-for-utgivelse-av-Norsk-legemiddelhandbok. Norsk Legemiddelhandbok. Ulcussykdom, kapittel T12.1.2. 20-6-2010 [10-2012]. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/16541>.
3. T S. Protonpumpehemmer forebygger medikamentindusert blødende magesår. Tidsskr Nor Legeforen 2012;132:1208-9.
4. Mark Feldman SD. NSAIDs (including aspirin): Primary prevention of gastroduodenal toxicity.: UpToDate; 2012 [10-2012]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/nsaids-including-aspirin-primary-prevention-of-gastroduodenal-toxicity?source=search_result&search=primary+prevention+gastroduodenal&selectedTitle=1%7E150.
5. Moss S. Peptic ulcer disease: primary prevention.: BestPractice; 2012 [10-2012]. Available from: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/80/prevention/primary.html>
6. Feldman M. Secondary prevention of gastroduodenal toxicity: UpToDate; 2012 [10-2012]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/nsaids-including-aspirin-secondary-prevention-of-gastroduodenal-toxicity?source=search_result&search=Secondary+prevention+of+gastroduodenal+toxicity&selectedTitle=1%7E150.
7. Arild Aamodt IL, Stig Fossum, Bendik Johannessen. . Norsk elektronisk legehåndbok: Kneleddartrose 2012 [cited 10-2012]. Available from: <http://legehandboka.no/ortopedi/tilstander-og-sykdommer/kne/kneleddsartrose-2751.html>.
8. Kalunian KC. Pharmacologic therapy of osteoarthritis. : UpToDate; 2012 [10-2012]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/pharmacologic-therapy-of-osteoarthritis?source=search_result&search=Pharmacologic+therapy+of+osteoarthritis&selectedTitle=25%7E150.
9. Kalunian. KC. Non-pharmacologic therapy of osteoarthritis.: UpToDate; 2012 [10-2012]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/nonpharmacologic-therapy-of-osteoarthritis?source=search_result&search=Non-pharmacologic+therapy+of+osteoarthritis&selectedTitle=2%7E150.
10. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. Cochrane database of systematic reviews. 2006 (1):CD004257. PubMed PMID: 16437479.
11. Gregory M Martin TST. Total knee arthroplasty: UpToDate; 2012 [10-2012]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/total-knee-arthroplasty?source=search_result&search=Total+knee+arthroplasty.&selectedTitle=1%7E57.
12. Feldman M. NSAID (including aspirin): Pathogenesis of gastroduodenal toxicity. : UpToDate; 2012 [cited 10-2012]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/nsaids-including-aspirin-pathogenesis-of-gastroduodenal-toxicity?source=search_result&search=Pathogenesis+of+gastroduodenal+toxicity.&selectedTitle=1%7E150.

13. Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. Cochrane database of systematic reviews. 2002 (4):CD002296. PubMed PMID: 12519573.
14. Kunnskapssenteret. Sjekklistor for vurdering av forskningsartikler. 2012 [10-2012]. Available from: <http://www.kunnskapssenteret.no/Verktøy/Sjekklistor+for+vurdering+av+forskningsartikler.2031.cms>
15. Gøtzsche PC. Proton pump inhibitors in people who cannot avoid oral NSAIDs: ClinicalEvidence; 2012 [10-2012]. Available from: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/evidence/intervention/1108/1/sr-1108-i5.html?allow-access=true>.
16. Dagny Faksvåg Haugen NA, Lotte Rogg, Jan Henrik Rosland, Jørgen Hansen, Anne Kvikstad, et al. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen.: HelseDirektoratet; 2012.
17. Foreningen-for-utgivelse-av-Norsk-Legemiddelhandbok. Norsk Legemiddelhandbok. Ikke-steroid antiinflammatoriske midler, kapittel L17.1.1. 20-6-2010 [10-2012]. Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/s%C3%B8ker/protonpumpehemmer/74761#i74832>
18. Refusjonslisten: Statens Legemiddelverk; 28-10-2012. Available from: http://www.legemiddelverket.no/upload/90471/refusjonsliste_2011_12.pdf
19. FDA Drug Safety Communication: Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. : U.S Department of Health and Human Services; 23-3-2011 [10-2012]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213206.htm#SafetyAnnouncement>.
20. Kvalitetsindikatorer: Fagplanutvalget KLOK. Universitetet i Oslo. ; [10-2012]. Available from: <http://www.med.uio.no/studier/ressurser/fagsider/klok/info-fagplanutvalg/kvalitetsindikatorer.html>.
21. Helsenorge.no. Om kvalitet og kvalitetsindikatorer [10-2012]. Available from: <http://helsenorge.no/Helsetjenester/Sider/Om-kvalitet-i-helsetjenesten.aspx>.
22. Rygh LH MB. Jakten på de gode kvalitetsindikatorene. Tidsskr Nor Legeforen. 2006;126:2822-5. .
23. Kvalitetsforbedring - Slik kommer du i gang [10-2012]. Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/kvalitetsforbedring/slik-kommer-du-i-gang>.
24. Kvalitetsforbedring - Hva gjør jeg med dem som motarbeider forbedringer? [10-2012]. Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/kvalitetsforbedring/slik-kommer-du-i-gang/ofte-stilte-spørsmål/hva-gjør-jeg-med-dem-som-motarbeider-forbedringer>.
25. Rogers EM, Rogers EM. Diffusion of innovations. New York: Free Press; 2003. XXI, 551 s. : fig. p.
26. Kotter J. Why transformation efforts fail. Harvard business Review. 1995.

27. Lofthus CM, Osnes EK, Falch JA, Kaastad TS, Kristiansen IS, Nordsletten L, et al. Epidemiology of hip fractures in Oslo, Norway. *Bone*. 2001 Nov;29(5):413-8. PubMed PMID: 11704490.