

Antikoagulasjonsbehandling ved akutt koronarsyndrom uten ST-elevasjon

Vil endring i antikoagulasjonsbehandling fra Klexane til Arixtra være gunstig for NSTEMI pasienter på hjerteavdelingen ved OUS, Ullevål sykehus?

Maia Blomhoff Holm, Ivan Olegovich Potapenko, Karoline Sunnarvik-Ween, Aisha Jamil, Magnar Eek, Stina Margrethe Stålberg (leder)



KLOK oppgaven i 11. semester ved det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

14.11.2012

Antikoagulasjonsbehandling ved akutt koronarsyndrom uten ST- elevasjon

© Forfatter

År 2012

Tittel: Antikoagulasjonsbehandling ved akutt koronarsyndrom uten ST- elevasjon

Forfattere: Maia Blomhoff Holm, Ivan Olegovich Potapenko, Karoline Sunnarvik-Ween, Aisha Jamil, Magnar Eek, Stina Margrethe Stålberg (leder)

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

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Sammendrag

Bakgrunn

Ca. 15 000 pasienter innlegges i norske sykehus med akutt koronarsyndrom (AKS) hvert år. I Norge utgjør hjerteinfarkt uten ST-elevasjon (NSTEMI) nå ca. 75-80 % av det totale antall hjerteinfarkt. De fleste av disse pasientene blir primært behandlet medikamentelt. Som antikoagulasjonsbehandling anbefaler europeiske retningslinjer fondaparinuks (Arixtra) fremfor enoksaparin (Klexane) og andre antikoagulasjonspreparater ved denne tilstanden. Flertallet av norske sykehus følger imidlertid ikke disse retningslinjene. I denne oppgaven har vi derfor utredet muligheten for å få hjertemedisinsk avdeling ved OUS, Ullevål til å endre sine retningslinjer for behandling av pasienter med AKS uten ST-elevasjon slik at deres praksis følger de europeiske anbefalingene.

Kunnskapsgrunnlag

Hvilke kunnskapsgrunnlag ligger bak de europeiske anbefalingene om bruk av fondaparinuks fremfor andre antikoagulantia, og da først og fremst enoksaparin, ved AKS uten ST-elevasjon? Vi har gjennomført et systematisk litteratursøk som ga et begrenset antall resultater. Den mest robuste kilden er OASIS5-studien, en internasjonal multisenterstudie med over 20 000 pasienter. Denne studien fant signifikant bedre effektivitet og en mer gunstig bivirkningsprofil ved bruk av fondaparinuks sammenliknet med enoksaparin, med et NNT på 46 for reduksjon av alvorlige bivirkninger inklusivt død, iskemi og blødning. Sammen med flere andre kilder beskriver denne studien også at bruk av fondaparinuks er betydelig mer kostnadseffektivt enn andre antikoagulantia.

Tiltak og indikatorer

Fondaparinuks (Arixtra) står nevnt som et alternativt antikoagulasjonsmedikament både i metodeboka til OUS, Ullevål fra 2010 og på prosedyreskjemaet til hjertemedisinsk avdeling ved OUS, Ullevål. Likevel benyttes ikke Arixtra ved hjertemedisinsk avdeling ved OUS, Ullevål i dag. Vi mener at en implementering av Arixtra ved avdelingen er gjennomførbart. For å kontrollere denne endringen vil vi benytte en prosessindikator; «antall NSTEMI-pasienter ved hjertemedisinsk avdeling ved OUS, Ullevål som blir behandlet med Arixtra».

Prosess og organisering

Vårt forbedringsarbeid er satt opp systematisk etter Langley og Nolans modell, og tar utgangspunkt i PUKK-sirkelen. I forberedelsesfasen undersøkes kunnskapsgrunnlaget, det opprettes en prosjektgruppe og det etableres samarbeid med ledelsen. Prosjektgruppen bestemmer forbedringstiltaket, mål, måleverktøy og en gjennomføringsplan.

Gjennomføringen starter med informasjon og opplæring av personalet i bruk av Arixtra. Tiltaket kontrolleres etter en måned med den nevnte prosessindikatoren. Dersom målet ikke oppnås, må det gjøres justeringer i planen og måten prosjektet utføres på. Dersom målet nås, bør Arixtra innføres som førstevalg ved AKS uten ST-elevasjon.

Planen vår for en vellykket endring følger Kotters 8 råd for endring. Når vi skal endre eksisterende praksis og retningslinjer på hjerteavdelingen ved OUS, Ullevål, blir det viktig å ha god kontakt med ledelsen som har ansvaret for retningslinjene og behandlingen som gis på avdelingen. Et av hovedpoengene blir også å informere godt om at Arixtra fortsatt er tilgjengelig selv om det per dags dato er avregistrert, og at det etter planen skal relanseres og registreres igjen i løpet av den nærmeste fremtid.

Konklusjon

Vi anbefaler hjertemedisinsk avdeling ved OUS, Ullevål å endre sine retningslinjer og praksis slik at de følger de europeiske anbefalingene om å bruke fondaparinuks (Arixtra) som førstevalg ved antikoagulasjonsbehandling av pasienter med AKS uten ST-elevasjon.

Innholdsfortegnelse:

Forside	s. I
Sammendrag	s. III
Innholdsfortegnelse	s. V
1 Tema/problemstilling	s. 1
1.1 Bakgrunn for oppgaven	s. 1
1.2 Akutt koronar syndrom	s. 1
1.3 Forekomst og mortalitet	s. 2
1.4 Antikoagulantia	s. 2
1.5 Europeiske retningslinjer	s. 3
1.6 Norske og lokale retningslinjer	s. 4
2 Kunnskapsgrunnlag	s. 5
2.1 Søkestrategi	s. 5
2.2 Primære endepunkter	s. 7
2.3 Sekundære endepunkter	s. 9
2.4 Kost-nytte-studier	s. 9
2.5 Oppsummering og diskusjon	s. 10
3. Dagens praksis, tiltak og indikator	s. 12
3.1 Er tiltaket relevant?	s. 13
3.2 Er tiltaket gjennomførbart?	s. 14
3.3 Indikator	s. 14
4. Prosess, ledelse og organisering	s. 16
4.1 Forberede	s. 16
4.2 Planlegge	s. 17
4.3 Utføre	s. 17
4.4 Kontrollere	s. 18
4.5 Korrigere	s. 18

4.6 Standardisere og følge opp	s. 19
4.7 Kotters råd for endring	s. 19
5 Konklusjon	s. 23
6 Referanseliste	s. 24
7 Vedlegg	s. 28

1 TEMA/ PROBLEMSTILLING

1.1 Bakgrunn for oppgaven

I vårt kvalitetsforbedringsprosjekt ønsket vi å se på retningslinjer for antikoagulasjonsbehandling av akutt koronarsyndrom (AKS) uten ST-elevasjon ved hjertemedisinsk avdeling på OUS, Ullevål. Under sykehuspraksis i 10. semester (2010) erfarte et av medlemmene i gruppen vår at retningslinjene ved Elverum sykehus anbefalte fondaparinuks (Arixtra) som førstevalg av antikoagulasjonspreparater ved behandling av slike pasienter, fremfor enoksaparin (Klexane) som vi ellers er vant med. Etter nærmere undersøkelse viste det seg at Elverum faktisk fulgte gjeldene europeiske retningslinjer, i motsetning til de fleste norske sykehus, inkludert OUS, Ullevål. I denne oppgaven har vi utredet muligheten for å få hjertemedisinsk avdeling ved OUS, Ullevål til å endre sine retningslinjer for behandling av pasienter med AKS uten ST-elevasjon slik at deres praksis følger anbefalingene fra European Society of Cardiology (ESC).

1.2 Akutt koronar syndrom

Akutt koronarsyndrom (AKS) er en gruppe sykdommer i hjertets kransarterier med felles opprinnelse i ruptur eller erosjon av et ateromatøst plakk og sekundær blodplateaggregasjon og trombose. Symptomatologien, som oftest domineres av akutte brystmerter, er også felles. AKS omfatter tre tilstander som klinisk skilles etter funn på EKG og grad av troponinstigning (en infarktmarkør) i blodet: Ved ustabil angina kan man se forbigående ST-segmentdepresjon under smerteanfallene, men ingen troponinstigning. Hjerteinfarkt uten ST-segmentelevasjon (NSTEMI) gir vanligvis vedvarende ST-segmentdepresjon eller negativ T-bølge, mens et hjerteinfarkt med ST-elevasjon (STEMI) vil gi signifikante hevinger av ST-segmentet på EKG. Ved begge typer hjerteinfarkt vil man få stigning av troponiner i blodet. Alle STEMI-pasienter skal i akuttfasen få trombolytisk behandling eller perkutan koronar intervensjon (PCI). Hos pasienter uten ST-segmentelevasjon på EKG er det graden av troponinstigning og pasientens øvrige metabolske, kardiale og renale morbiditet som avgjør om pasienten trenger rask kirurgisk behandling, eller om tilstanden primært bør håndteres konservativt, eventuelt med invasiv utredning og PCI senere i forløpet. Den initiale medikamentelle behandlingen av AKS-pasienter uten ST-elevasjon baserer seg, i tillegg til akuttbehandling med oksygen,

morfin og nitrater, på tre medikamentgrupper: antiiskemiske agens, antiplateterapi og antikoagulantia (1;2). Dette kvalitetsforbedringsprosjektet omhandler retningslinjer for antikoagulasjonsbehandling av AKS uten ST-elevasjon.

1.3 Forekomst og mortalitet

Ca. 15 000 pasienter innlegges i norske sykehus med AKS hvert år. Hyppigheten av hjerteinfarkt med ST-elevasjon har avtatt de siste 20 årene, både her hjemme og på verdensbasis, spesielt i yngre aldersgrupper. Antall NSTEMI har imidlertid økt i samme periode, noe som har sammenheng med bruken av troponiner i de nyeste kriteriene for infarktdiagnosen. I Norge utgjør NSTEMI ca 75-80 % av det totale antall hjerteinfarkt (3;4).

Mortaliteten ved AKS har falt kraftig siden slutten av 80-tallet. En norsk studie oppgir en reduksjon i dødelighet etter hjerteinfarkt for menn og kvinner på henholdsvis 64% og 47 % fra 1987-2007 (5). Dette skyldes delvis nedgangen i forekomst av STEMI, men er også et resultat av bedre behandling. Likevel er AKS fortsatt en av de klart vanligste dødsårsakene i verden (4). I 2010 døde 5200 personer av denne sykdomsgruppen i Norge, noe som utgjorde 12.53% av alle dødsfallene (6). Det er derfor svært viktig med optimal behandling av disse pasientene.

1.4 Antikoagulantia

Antikoagulantia brukes i behandlingen av AKS uten ST-elevasjon for å hemme produksjon/aktivering av trombin og dermed redusere sjansen for trombedannelse. Flere antikoagulasjonspreparater, som virker på forskjellige deler av koagulasjonskaskaden, har dokumentert effekt ved behandling av disse pasientene. Nedenfor følger en kort oversikt over de mest aktuelle preparatene (7).

Ufraksjonert heparin virker på flere trinn i koagulasjonskaskaden. Den viktigste virkningsmekanismen er en doseavhengig potensering av antitrombin, en fysiologisk hemmer av flere koagulasjonsfaktorer som trombin og faktor Xa. Heparin fører også til en frigjøring av koagulasjonshemmeren tissue factor pathway inhibitor (TFPI) fra karveggen. Heparin kan administreres subkuttant eller intravenøst, og dosen justeres etter aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) (8).

Lavmolekylært heparin (LMH) er fraksjonerte hepariner med gjennomsnittlig molekylvekt 4000–6000 (vanlig heparin: ca 15 000). De inaktiverer faktor Xa på samme måte som vanlig heparin, men har mindre effekt på inaktivering av trombin og fører i terapeutiske doser bare til en svak forlengelse av aPTT. Effekten på blodplatefunksjon er også mindre. Forholdet mellom antitrombotisk effekt og risiko for blødning er den samme som for vanlig heparin. **Enoksaparin** (Klexane) er et medikament som brukes ved behandling av AKS uten ST-elevasjon. Dette gis subkutant 1mg/kg kroppsvekt hver 12. time. Andre preparater i denne gruppen er dalteparin (Fragmin) og tinzaparin (Innohep) (9).

Fondaparinuks (Arixtra) er et syntetisk preparat som tilsvarer pentasakkaridsekvensen i vanlig heparin. Det hemmer aktivert faktor X (Xa) selektivt ved å danne et kompleks med antitrombin. Preparatet hemmer ikke trombin, har ingen effekt på blodplater, og i profylaktiske doser påvirkes hverken APTT eller INR. Fondaparinuks administreres subkutant 2,5 mg én gang daglig (10).

Bivalirudin bindes til både koagelbundet og fritt sirkulerende trombin, og hemmer dermed dets trombotiske effekter direkte og spesifikt. Denne typen antikoagulantia gis kun til pasienter med AKS uten ST-elevasjon som er planlagt for øyeblikkelig eller tidlig PCI, og ligger derfor i utgangspunktet utenfor vår oppgave (11).

1.5 Europeiske retningslinjer

European Society of Cardiology oppdaterte i 2011 sine retningslinjer for behandling av AKS uten ST-elevasjon. Disse retningslinjene anbefaler fondaparinuks som klart førstevalg som antikoagulasjonsbehandling hos alle slike pasienter (se fig. 1). Dersom fondaparinuks ikke er tilgjengelig, regnes enoksaparin som et godt andrevalg. Andre alternativer er ufraksjonert heparin eller et annet LMH (2).

Ved senere PCI hos pasienter som initialt har blitt antikoagulert med fondaparinuks, anbefaler ESCs retningslinjer administrering av en bolus ufraksjonert heparin rett før inngrepet. Dette skyldes at trombositendensen under PCI er noe større ved bruk av fondaparinuks sammenlignet med andre antikoagulantia.

1.6 Norske og lokale retningslinjer

Det er ikke utarbeidet egne norske nasjonale retningslinjer for behandling av AKS uten ST-elevasjon. Norsk Cardiologisk Selskap har gjort en systematisk gjennomgang og vurdering av de europeiske retningslinjene, og anbefaler disse (12).

I prosedyreskjema for antitrombotisk behandling av AKS uten ST-elevasjon for Ullevål sykehus finner vi imidlertid at enoksaparin (Klexane) er anbefalt førstevalg. De oppgir fondaparinux (Arixtra) som et alternativt preparat, særlig til pasienter med økt blødningsfare og konservativ strategi. Dalteparin (Fragmin) nevnes som et annet alternativ. Ullevåls retningslinjer avviker dermed fra de europeiske (se vedlegg 1).

Figur 1 (høyre): Gjeldende retningslinjer fra European Society of Cardiology for antikoagulasjonsbehandling av AKS-pasienter uten ST-elevasjon. Tall og bokstaver angir styrken til anbefalingene (2). Klasse 1: Evidens eller generell enighet om at en gitt behandling eller prosedyre er fordelaktig, nyttig eller effektiv. Nivå A: Data hentet fra multiple randomiserte kliniske studier eller metaanalyser.

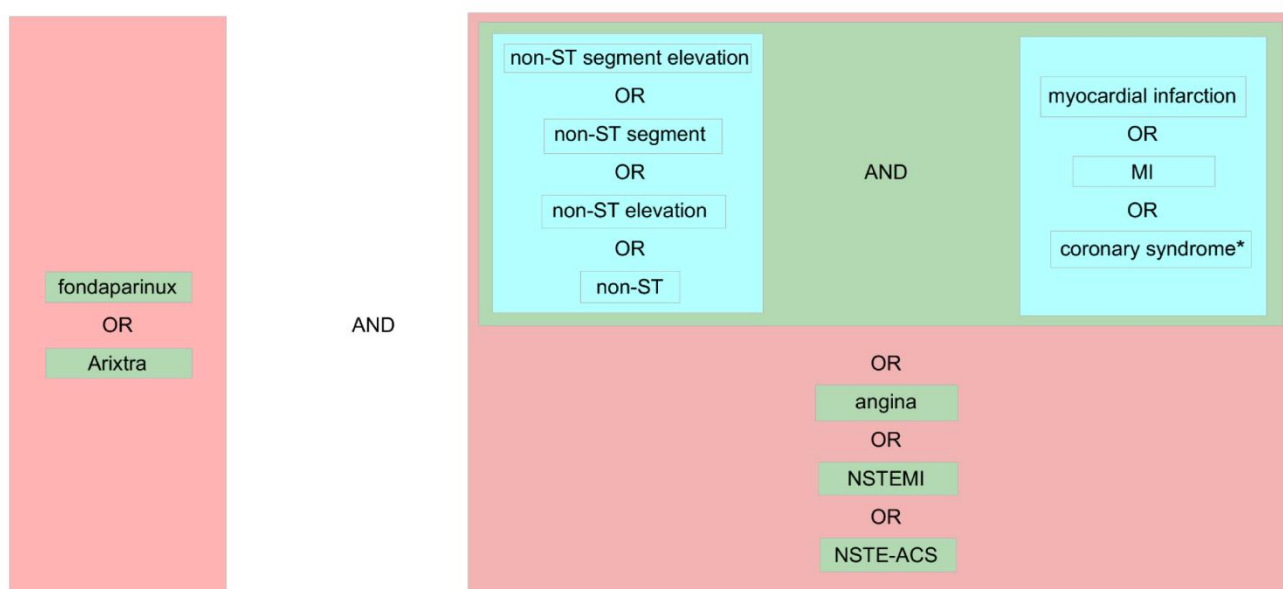
Recommendations	Class ^a	Level ^b
Anticoagulation is recommended for all patients in addition to antiplatelet therapy.	I	A
The anticoagulation should be selected according to both ischaemic and bleeding risks, and according to the efficacy-safety profile of the chosen agent.	I	C
Fondaparinux (2.5 mg subcutaneously daily) is recommended as having the most favourable efficacy-safety profile with respect to anticoagulation.	I	A
If the initial anticoagulant is fondaparinux, a single bolus of UFH (85 IU/kg adapted to ACT, or 60 IU in the case of concomitant use of GP IIb/IIIa receptor inhibitors) should be added at the time of PCI.	I	B
Enoxaparin (1 mg/kg twice daily) is recommended when fondaparinux is not available.	I	B
If fondaparinux or enoxaparin are not available, UFH with a target aPTT of 50–70 s or other LMWHs at the specific recommended doses are indicated.	I	C
Bivalirudin plus provisional GP IIb/IIIa receptor inhibitors are recommended as an alternative to UFH plus GP IIb/IIIa receptor inhibitors in patients with an intended urgent or early invasive strategy, particularly in patients with a high risk of bleeding.	I	B
In a purely conservative strategy, anticoagulation should be maintained up to hospital discharge.	I	A
Discontinuation of anticoagulation should be considered after an invasive procedure unless otherwise indicated.	IIa	C
Crossover of heparins (UFH and LMWH) is not recommended.	III	B

2 KUNNSKAPSGRUNNLAG

2.1 Søkestrategi

Vårt litteratursøk tok sikte på å finne dokumentasjon for bruk av fondaparinuxs som førstevalg i behandling av NSTEMI-pasienter som ikke umiddelbart er kandidater for invasiv behandling. Det konstante leddet i søket, bygget opp i tråd med PICO-prinsippet (pasient og intervensjon), er vist i figur 2.

A)



B)

(arixtra OR fondaparinux) AND (((non-ST segment elevation OR non-ST segment OR non-ST elevation OR non-ST) AND (myocardial infarction OR MI OR coronary syndrome*)) OR unstable angina OR NSTEMI OR NSTE-ACS)

Figur 2. Søkestrategi. A) Illustrasjon av det konstante leddet i søketermen; B) Søkestrengen brukt i bl.a. McMaster PLUS og PubMed.

Søkefrasen ble deretter utvidet med ulike behandlingsalternativer og et utvalg klinisk relevante endepunkter. Enoksaparin ble valgt som den primære kontrollen ettersom dette preparatet anbefales av OUS, Ullevåls interne retningslinjer som førsterekkebehandling for NSTEMI. Andre lavmolekylære hepariner, ufraksjoner heparin samt bivalirudin, ble også

vurdert. Av effektmål ble mortalitet, alvorlige bivirkninger i form av blødning, samt iskemi eller infarkt valgt som indikatorer. For å få en mer helhetlig oversikt over mulige bieffekter, ble en rekke andre sekundære endepunkter også tatt med i betraktningen: utvikling av osteoporose, trombocytopeni og kostnadseffektivitet.

En rekke ulike databaser ble benyttet for innhenting av tilgjengelig litteratur. McMaster PLUS (13), Cochrane Library (14), PubMed (15), Bestpractice (16), samt Tidsskriftet for Den norske legeforening (17). Søkefrasen ble i hvert enkelt tilfelle tilpasset søkemotorens regler (eksempelvis mulighet for å bruke boolske uttrykk og anførselstegn). Betydelig forenkling var nødvendig ved søk i Bestpractice og Tidsskriftet. I tillegg ble referanselister fra innhentede artikler brukt til å supplere allerede funnede kilder. Kun artikler på engelsk og nordiske språk ble vurdert for inklusjon i kunnskapsgrunnlaget.

En oppsummering av søkeresultater er presentert i tabell 1.

Endepunkt	Kildetype - antall	Referanser
Primær (blødning, iskemi, død)	Oppslagsverk - 2	(6, 7)
	Sytematiske oversikter - 1	(10)
	Enkeltstudier - 2	(8, 9)
Kostnad	Systematiske oversikter - 2	(21, 22)
	Enkeltstudier - 5	(18, 19, 20, 23, 24)
Trombocytopeni	Oppsummerte enkeltstudier - 1	(11)
Osteoporose	Systematiske oversikter - 1	(14)
	Oppsummerte enkeltstudier - 2	(13), (25)*
	Enkeltstudier - 3	(15, 16, 17)

Tabell 1. Oppsummering av kilder funnet relevant etter litteraturgjennomgang. Artikler er gruppert etter deres plassering i kunnskapspyramiden. Stjerne betegner referanser som det ikke var mulig å innhente fulltekst til. Dato for siste søk var 21.10.2012.

2.2 Primære endepunkter

UpToDate anbefaler bruk av fondaparinuks fremfor andre antikoagulantia for NSTEMI-pasienter som ikke er planlagt for invasiv behandling. Denne anbefalingen graderes som 2B, og tolkes dermed som svak anbefaling med moderat grad av evidens (18).

Bestpractice anbefaler bruk av fondaparinuks på lik linje med andre antikoagulantia, men unnlater rangere ulike preparater etter deres presumptive nytteverdi (19).

Blant resterende materiale funnet ved litteratursøk, framkom det at hovedkilden til samtlige retningslinjer, inkludert de europeiske, var OASIS 5-studien (The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes) (20). Dette er en randomisert kontrollert studie, blindet for pasienter, behandlere og statistikere. Midler til gjennomføringen ble mottatt fra Sanofi-Aventis, Organon og GlaxoSmithKline. Antall inkluderte pasienter var 20 078, fordelt på 576 sykehus i 41 land. Formålet med denne studien var å sammenlikne enoksaparinbehandling av NSTEMI-pasienter med fondaparinuks.

I denne undersøkelse fant Yusuf et al at bruk av fondaparinuks reduserer dødelighet etter én måned (hasardratio 0.83, 95% KI 0.71–0.97). Samme trend var observert etter 180 dager, men var på det tidspunktet kun grensesignifikant (hasardratio 0.89, 95% KI 0.80–1.00). Det ble også funnet betydelig reduksjon i blødningskomplikasjoner i hele oppfølgingsperioden (hasardratio ved 180 dager var 0.72, 95% KI 0.64–0.82). Det kunne midlertid ikke påvises noen signifikant forskjell i raten av nye hjerteinfarkt (hasardratio 0.95, 95% KI 0.85–1.06).

I absolutte tall er mortalitetsreduksjonen relativt beskjeden, dog signifikant, med en absolutt risikoreduksjon på 0.6%. Dette gir NNT på 173, som vurderes å være relativt høyt. En betydelig lavere NNT ble demonstrert for blødninger (NNT=55), og totalt antall alvorlige bivirkninger inklusivt død (NNT=46). Begge sistnevnte resultater er av en størrelsesorden som gjør at disse menes å være klinisk signifikante.

Resultatene omtalt her har blitt oppsummert i tabell 2.

	Hasardratio (95% KI)	Absolutt risikoreduksjon i prosent (95% KI)	Number needed to treat (95% KI)
Død	0.83 (0.71 – 0.97)	0.6 (0.09 – 1.07)	173 (94 – 1101)
Hjerteinfarkt	0.94 (0.82 – 1.08)	0.3 (-0.29 – 0.79)	395 (—)
Alvorlig blødning	0.62 (0.54 – 0.72)	1.79 (1.27 – 2.36)	55 (42 – 78)
Alle alvorlige bivirkninger	0.82 (0.75 – 0.89)	2.2 (1.29 – 3.04)	46 (33 – 78)

Tabell 2. Sammenfatning av resultater i OASIS 5-studien ved 30 dagers oppfølging. Oppgitte tall er for fondaparinuks sammenliknet med enoksaparin. Hasardratio er hentet fra originalartikkelen, de resterende tallene har blitt beregnet av undertegnede.

I tillegg til OASIS 5-studien, finnes det én enkeltstudie som ble vurdert som relevant. Simoons et al har gjennomført et fase II-forsøk som tok sikte på å evaluere dosering av fondaparinuks (Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA)-studien, (21)). Dette var en randomisert, kontrollert og dobbelblindet studie som inkluderte totalt 929 pasienter fordelt på 5 grupper. Utvalgspopulasjonen var pasienter med akutt koronar syndrom uten ST-elevasjon, og kontrollintervensjonen var et standard syvdagersregime med enoksaparin. Det ble observert lavest antall alvorlige utfall i kohorten som fikk 2.5 mg fondaparinuks (definert som død, infarkt eller iskemi) – 30.0% i fondaparinuksgruppen mot 40.2% hos dem som fikk enoksaparin. Det må bemerkes at i tillegg til det relativt beskjedne antallet deltakere i hver behandlingsgruppe, var ikke denne studien designet for å måle effekt av de nevnte preparatene, men heller dosering av fondaparinuks. Til tross for at trenden er bekreftet i OASIS 5, er det grunnen til at denne studien ble godtatt som veiledende og ikke tilgrunnliggende i vår totalvurdering.

Det ble funnet én artikkel, utarbeidet av Cochrane Heart Group, hvor fondaparinuks ble vurdert opp mot andre preparater brukt ved akutt koronar syndrom (22). Av denne meta-analyse fremgår det at fondaparinuks er et non-inferiort preparat til ufraksjonert heparin og enoksaparin hva reinfarsering og ikke-dødelig infarkt angår, og samtidig superior i forhold til både blødningshendelser og total dødelighet. Disse funn er i stor grad basert på den ovenfor nevnte OASIS 5-studien, som var den største studien inkludert. Sammenslåtte data er kongruente med trender etablert av denne enkeltstudien. Her ble det likevel ikke skilt mellom STEMI eller NSTEMI. Dette gjør at vi bemerker oss trenden, men unnlater å vektlegge denne studien i følgende vurderinger.

Ved vår gjennomgang av tilgjengelig litteratur, ble det ikke funnet studier som tydet på inferioritet av fondaparinuks til fordel for noen av de andre preparater brukt til samme formål (LWMH, UFH eller bivalirudin).

2.3 Sekundære endepunkter

En av komplikasjonene til behandlingen med heparinderiverte preparater, er den såkalte heparininduserte trombocytopenien (HIT). Dette er en komplikasjon med insidens på mellom en og fem prosent, og dødelighet på opptil 30% (23). UpToDate gir en 1B-anbefaling for bruk av preparater som ikke inneholder heparin, deriblant fondaparinuks (24). Forfattere av denne artikkelen tar imidlertid forbehold om at akkurat dette preparatet mangler foreløpig offentlig godkjenning for slik bruk i USA.

Osteoporose er en annen kjent komplikasjon av behandling med ufraksjonert heparin (25), og kan ramme opptil 5% av pasienter som blir behandlet over lengre tid. Det er langt mindre evidens for hvorvidt lavmolekylært heparin kan forårsake liknende effekt, men det er sikkert at dette er i så fall en sjelden bivirkning (26). I norsk sammenheng er osteoporose høyst relevant, grunnet den høye insidensen og sykdomsbyrden i Norges befolkning. Det har vært postulert at fondaparinuks ikke medfører slike bivirkninger, noe som stort sett er basert på *in vitro* studier (25;27-29). Dette kan betraktes som en positiv trend, men vi unnlater å trekke bastante konklusjoner til større oppfølgingsstudier har blitt gjennomført.

2.4 Kost-nytte-studier

Vurdering av kostnadseffektivitet er sentralt for implementering av endringer i bruk av legemidler i klinisk praksis. Nedenfor presenteres en gjennomgang av tilgjengelig litteratur om kostnadseffektiviteten ved bruk av fondaparinuks. Det bør bemerkes at konvertering til norsk valuta og korreksjon for kursendring ikke har blitt gjennomført.

Flere kost-nytte-studier av fondaparinuks har blitt publisert, samtlige av hvilke brukte data fra OASIS 5-studien. Utenom én studie, som sammenliknet fondaparinuks med fire andre antikoagulantia (30), ble enoksaparin benyttet som baseline-behandlingen (31-36). Studiene

var samstemte i at fondaparinuks var det mest kostnadseffektive preparatet hos pasienter som ble konservativt behandlet, særlig sammenliknet med enoksaparin. Likevel er sammenlikning med andre preparater enn enoksaparin kun indirekte, noe Latour-Perez og medarbeidere påpekte i sin gjennomgang av litteraturen (34). De understreket at flere utdypende sensitivitetsanalyser er påkrevd for å kunne bekrefte disse funn, og stilte seg også spørrende til intern og ekstern validitet av eksisterende studier.

Estimert kostnadsreduksjon varierte, fra ubetydelige 2.95% i gjennomsnitt fra en brasiliansk studie (35) - til høyst signifikante 55-63% i Sveitsiske sykehus (36). Analyse av OASIS5-data viste en gjennomsnittlig kostnadsreduksjon på \$547 per pasient sammenliknet med enoksaparin (31). Det ble vist at kostbesparelser kunne forventes i 99.9% av pasienter (32). Dette omfattet til en viss grad også lavrisikopopulasjoner (definert som 1% risiko for blødning) hvor man sparte 28 000 € og oppnådde 12 QALY per 1000 pasienter hvis man byttet fra enoksaparin til fondaparinuks. Sammenlikning med andre antikoagulantia viste at bivalirudin var den mest kostnadseffektive. Fondaparinuks kostet \$53 mer per pas, men førte til færre komplikasjoner (30). De nedsatte kostnadene reflekterer sannsynligvis lavere risiko for blødning (33).

Antall kvalitetsjusterte leveår (QALY) vunnet var estimert til 40 per 1000 pasienter i gjennomsnitt, og opptil 100 i en høyrisikopopulasjon ved seks måneder i OASIS5-studien (31). Forskjellen ble midlertidig betegnet som liten i en senere publisert studie fra Spania som fant NNT for å oppnå 1 QALY til å være 46, alternativt 53 uten justering for livskvalitet (32).

Ingen nordiske studier ble funnet ved gjennomgang av tilgjengelig litteratur.

2.5 Oppsummering og diskusjon

Gjennom et systematisk litteratursøk fant vi fram til et begrenset antall artikler som omhandlet det aktuelle temaet. OASIS 5-studien danner størsteparten av vurderingsgrunnlaget bak de europeiske anbefalingene. Det er en metodologisk robust studie som inneholder et usedvanlig stort antall pasienter som var innhentet fra over 40 land og 500 sykehus. Det som eventuelt vil kunne trekke nøytraliteten av funnene fra denne studien i tvil, er den økonomiske

støtten fra farmasiindustrien. Ideelt sett burde det ha blitt utført flere uavhengige studier for å kunne være sikker på fravær av bias og applikabilitet i ulike populasjoner.

Det må likevel bemerkes at behovet for ytterligere forskning alltid er til stede. Framsatt evidens tilsier at det er overveiende sannsynlig at endring av den nåværende praksis for antikoagulasjonsbehandling av AKS-pasienter uten ST-elevasjon på OUS Ullevål til å følge de europeiske retningslinjene kommer både til å gagne pasienten og gi en helseøkonomisk gevinst, da i form av reduserte kostnader, samt minsket rate av alvorlige komplikasjoner som blødning, trombocytopeni og mortalitet.

Vår vurdering av kunnskapsgrunnlaget er derfor at dokumentasjonen som foreligger er tilstrekkelig for å grunngi en slik endring i praksis og at tiltaket bør gjennomføres.

3 DAGENS PRAKSIS, TILTAK OG INDIKATOR

OUS, Ullevål har funksjon som både lokal- og regionalsykehus og mottar og behandler omtrent 900 NSTEMI-pasienter i året (37).

OUS Ullevål har egne prosedyreskjema/-kort på hjertemedisinsk avdeling for de ulike tilstander vedrørende hjerte. De som jobber på avdelingen får utdelt dette skjemaet (38). På prosedyreskjemaet står det at antikoagulasjonsbehandlingen for ustabil angina pectoris og NSTEMI er

Klexane 1mg/kg x 2 eller Fragmin 120 IE/kg x 2 sc. Eventuelt Arixtra 2,5 mg x 1 sc. Inntil angiografisk avklaring evt. utskrivelse. Arixtra ved økt blødningsfare og konservativ strategi.

Dette er kun antikoagulasjonsbehandlingen på prosedyreskjemaet. For å se hele behandlingsregimet for NSTEMI, se vedlegg 1.

Metodeboka ved Ullevål utgitt i 2010 og prosedyreskjemaet ved hjertemedisinsk avdeling er ikke identiske. Det er forskjeller når det gjelder dosering og førstevalg av visse medikament, også ved antikoagulasjonsbehandlingen (se vedlegg 2).

Prosedureskjema og -bøker blir ikke alltid fulgt, og siden metodeboka for OUS, Ullevål og prosedyreskjema for hjertemedisinsk avdeling OUS, Ullevål ikke stemte overens 18.10.12, valgte vi å intervjuere personale ved avdelingen angående standard behandling av NSTEMI-pasienter.

Ved samtale med leger og sykepleier ved hjertemedisinsk avdeling, fikk vi en oversikt over behandlingsforløpet og medikamenter brukt hos både lokale og regionale pasienter. De lokale pasientene er pasienter som har et NSTEMI og som har OUS, Ullevål som lokalsykehus. De regionale er knyttet til andre lokalsykehus, men kommer til OUS, Ullevål kun for å få angiografi og evt. påfølgende utblokking eller blir vurdert som pasient egnet for åpen hjertekirurgi; by-pass-operasjon (se flytskjema, vedlegg 3). Vanligvis blir de regionale pasientene værende på sengeposten i cirka 1 døgn etter angiografi, og blir så sendt tilbake til

lokalsykehuset de hører til. De lokale pasientene med hjerteinfarkt kommer inn i akuttmottaket på OUS, Ullevål og følger så forløpet i flytskjemaet (se vedlegg 3).

Under samtalen på hjertemedisinsk avdeling kom det også fram at de ikke har benyttet Arixtra som behandling, selv om det står på prosedyreskjemaet. De hadde heller ikke hørt om at noen andre ved avdelingen som har brukt dette. I følge en overlege og en LIS-lege ved avdelingen benytter de seg vanligvis av Fragmin, og regner det som likestilt med Klexane. Overlegen informerer oss om at Arixtra ikke er tilgjengelig i Norge på nåværende tidspunkt og derfor er uaktuelt som antikoagulasjonsbehandling (37).

For å finne ut av dette tok vi kontakt med GlaxoSmithKlein (GSK). I et møte informerer de oss om at Arixtra har per dags dato status som midlertidig utgått. I praksis betyr dette at sykehusene må ta medikamentet inn på registreringsfritak på samme måte som for avregistrerte medikamenter. Medikamenter som er midlertidig utgått kan, i motsetning til avregistrerte medikamenter, tas tilbake på markedet på et senere tidspunkt uten å måtte søke om markedsføringstillatelse. GSK sluttet å markedsføre Arixtra i Norge fordi alle de pakningsstørrelsene som var på markedet i Norge (norske pakninger med norsk tekst) gikk ut av produksjon på produksjonsstedet. På grunn av lite salg i Norge gjennom flere år ble det ikke ansett som nødvendig å lansere nye pakningsstørrelser og Arixtra ble dermed tatt av markedet. GSK besluttet i midten av september 2012 å relansere Arixtra 2,5 mg x 10 etter flere henvendelse fra norske leger (39). Argumentet med at Arixtra ikke er tilgjengelig vil i framtiden derfor bortfalle.

3.1 Er tiltaket relevant?

I følge kunnskapsgrunnlaget er implementering av fondaparinks som førstevalg av antikoagulantia til NSTEMI-pasienter ved hjertemedisinsk avdeling ved OUS, Ullevål relevant. Avdelingen benytter seg per i dag ikke av medikamentet. En endring kan føre til høyere overlevelse og redusert komplikasjonsrisiko i form av blødning for pasientene med NSTEMI. I tillegg vil en unngå den heparininduserte trombocytopenien og endringen vil forhåpentligvis gjøre behandlingen av NSTEMI mer kostnadseffektiv.

3.2 Er tiltaket gjennomførbart?

Vi mener at tiltaket, å få fondaparinuks til å bli førstevalg av antikoagulasjonsmiddel for NSTEMI ved hjertemedisinsk avdeling på OUS, Ullevål, er gjennomførbart.

- Arixtra står allerede på prosedyreskjemaet til avdelingen, og dermed vil endringen kun være en ny rangering. Flere ved avdelingen har nok sett navnet på medikamentet og muligens også gjort seg kjente med Arixtra siden det står på prosedyreskjemaet. En av overlegene ved avdelingen har skrevet de nåværende prosedyrene, og har tydeligvis kjennskap til Arixtra.
- Administrering av fondaparinuks i stedet for enoksaparin eller lavmolekylært heparin resulterer i mindre arbeid for sykepleierne. Ved bruk av fondaparinuks unngår en medikamentregning som er individuell for hver pasient og en setter kun en injeksjon. Siden det er en standarddosering av fondaparinuks vil medikamentet også være sikrere i forhold til feildosering.
- Flere studier viser til at fondaparinuks er et billigere preparat, mer kostnadseffektivt. Dette vil kunne motivere ledelsen ved avdelingen med tanke på et økonomisk perspektiv.
- Ved hjertemedisinsk avdeling var det en positiv innstilling til nye medikamenter hos sykepleierne, men de ønsket opplæring i administrering og litt generell informasjon om medikamentet før oppstart ved avdelingen.

3.3 Indikator

Vi har valgt en prosessindikator som indikator i vårt prosjekt. Indikatoren er antall NSTEMI-pasienter ved hjertemedisinsk avdeling ved OUS, Ullevål som blir behandlet med fondaparinuks. Vi valgte denne indikatoren fordi det er den som viser mest eksakt om våre tiltak fungerer.

For å evaluere dette, må man gå igjennom journalene til pasienter med NSTEMI ved hjertemedisinsk avdeling på OUS, Ullevål for å dokumentere hvilken type antikoagulasjonsbehandling de har fått. Vi må se at våre tiltak fungerer i praksis slik vi har planlagt; altså at legene ved avdelingen velger fondaparinuks som førstevalg ved NSTEMI.

Dette må gjøres allerede etter fire uker inn i prosjektperioden, for å sikre at implementeringen fungerer. Dersom det ikke er blitt noen endring, må man gå inn i en ny runde i PUKK-sirkelen (se senere). Indikatoren må også kontrolleres månedlig for å se at ikke avdelingen går tilbake til tidligere vaner for behandling.

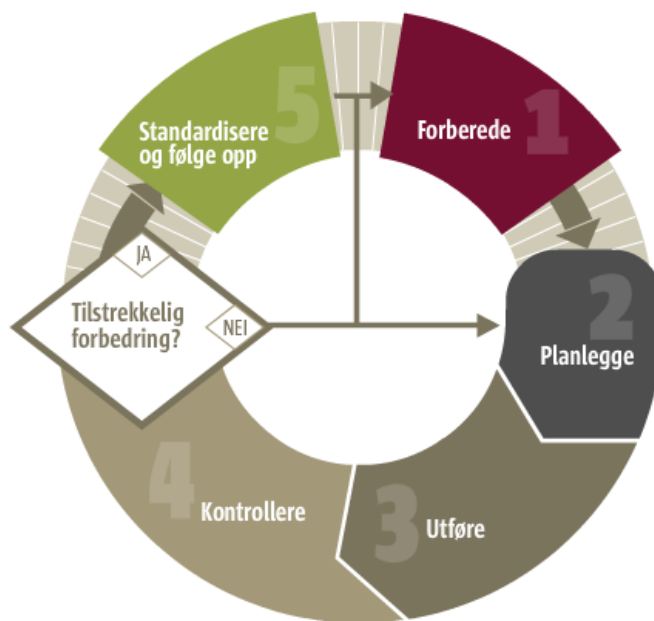
Indikatoren vi har valgt er lett målbar og kontrollerbar. Vårt mål med prosjektet er å øke bruk av fondaparinuks. Dermed er indikatoren relevant, siden den måler akkurat dette.

I framtiden vil det bli aktuelt se på det økonomiske perspektivet (resultatindikator) ved implementeringen.

4 PROSESS, LEDELSE OG ORGANISERING

Som nevnt tidligere i oppgaven ønsker vi at Arixtra skal være førstevalg fremfor Enoksaparin. Et forbedringsprosjekt kan i første omgang virke både tidkrevende og unødvendig. Dersom de ansatte ved avdelingen kun ble

pålagt å bruke Arixtra, kunne dette medført problemer som kunne vært forutsett og unngått i utførelsen av prosjektet. Videre ville det ikke være mulig å sikre at Arixtra faktisk ble brukt som førstevalg uten at dette ble kontrollert. Det er viktig å planlegge og evaluere forbedringsprosjektet på en god måte. Slik sikrer man at forandringen medfører en positiv



kvalitetsutvikling. Langlei on

Figur 3. PUKK-sirkel

Nolan har utviklet et godt verktøy

til dette formålet som bygger på Demnings klassiske PDSA-sirkel (Plan, Do, Study, Act) eller PUKK-sirkel (Planlegge, Utføre, Kontrollere, Korrigere/standardisere) (40). Et systematisk arbeid basert på punktene i denne modellen med utgangspunkt i vårt mikrosystem, vil øke muligheten for enklere gjennomføring og endring av praksis. Vi ønsker derfor å bruke PUKK-sirkelen som utgangspunkt for hvordan vårt forbedringsprosjekt skal gjennomføres.

4.1 Forberede

Første del av et kvalitetsforbedringsarbeid går ut på å erkjenne at det er et behov for forbedring (40). Vårt utgangspunkt er at hjertemedisinsk avdeling ved OUS, Ullevål ikke følger de europeiske retningslinjene hva angår behandling av pasienter med akutt koronart syndrom uten ST-elevasjon. Blant viktige mål for helsetjenesten er at tjenestene som leveres skal være trygge, sikre, virkningsfulle og ha god utnyttelse av ressursene (41). Dersom det

finnes et bedre medikament som ikke brukes ved hjertemedisinsk avdeling ved OUS, Ullevål, vil disse målene ikke være oppfylt. Ut fra kunnskapsgrunnlaget ser det ut som at Arixtra både er billigere og tryggere enn enoksaparin.

Det neste avgjørende punktet er å klargjøre kunnskapsgrunnlaget. For å sikre at tjenestene har høy kvalitet må de bygges på forskningsbasert kunnskap (41). Man må altså undersøke kunnskapsgrunnlaget nærmere før man foreslår prosjektet for ledelsen. Dette kan for eksempel gjøres av en prosjektgruppe som man oppretter. Denne bør helst bestå av engasjert helsepersonell (se nedenfor) som jobber på hjertemedisinsk avdeling ved OUS, Ullevål. Hvordan man kan gå fram for å innhente kunnskap er allerede beskrevet tidligere i oppgaven. Det er av avgjørende betydning å forankre arbeidet i ledelsen (40). Prosjektgruppa kan ta kontakt med ledelsen på avdelingen for å diskutere behovet for kvalitetsforbedring.

Prosjektet er avhengig av at ledelsen er motivert for endring. Dersom prosjektet ikke har støtte hos ledelsen, er det stor sannsynlighet for at det vil mislykkes. Dersom ledelsen sier ja til å innføre Arixtra som førstevalg, er det viktig å involvere andre parter som har en sentral betydning for gjennomføring av prosjektet (40). Dette vil først og fremst være legene og sykepleierne på avdelingen som vil bli de som skal gi pasientene det nye medikamentet.

4.2 Planlegge

I denne fasen bør prosjektgruppa undersøke dagens praksis, det vil si hvordan situasjonen er idag. Dette kan for eksempel gjøres ved hjelp av et flytskjema. Prosjektgruppa bør også komme med forslag til tiltak, sette opp mål og klargjøre måleverktøy for forbedringsarbeidet. Det bør også settes opp en plan for hvordan selve arbeidet skal gjennomføres. Når prosjektgruppa har fullført planleggingsarbeidet, vil det være naturlig å diskutere planen med ledelsen på avdelingen. Når ledelsen er enig i at man vil forsøke å endre medikament, kan man sette i gang med implementeringen.

4.3 Utføre

Når planen er klar, er det viktig å informere og involvere alle som berøres av forbedringsarbeidet (40). I denne fasen er det spesielt viktig med opplæring av både leger og sykepleiere i administrasjonsmåte, dosering, indikasjoner, kontraindikasjoner og eventuelle

forventede bivirkninger. Man starter altså her opp med å bruke Arixtra som førstevalg ved akutt koronart syndrom uten ST-elevasjon.

En utfordring er at Arixtra for tiden er tatt av markedet, så noe av arbeidet består i å skaffe Arixtra. Det er viktig å tydeliggjøre oppgavefordeling og tidsfrister (40). En mulighet er at en eller flere av sykepleierne i prosjektgruppa får i oppgave å søke om godkjenningsfritak. Søkeprosessen er nærmere omtalt under Kotters punkt 5. Dette vil kun være et midlertidig problem, da Arixtra, som tidligere nevnt, skal relanseres.

4.4 Kontrollere

Det er svært viktig å kontrollere i hvor stor grad tiltaket blir gjennomført (40). Ved å analysere og sammenlikne med utgangspunktet kan man finne ut om det har skjedd forbedringer (42). Dette kan gjøres ved å registrere antallet pasienter med AKS uten ST-elevasjon som faktisk får Arixtra (jfr prosessindikatoren). Første kontroll bør allerede avtales en måned etter oppstart. I tillegg kan man bruke kvalitative metoder for innhente erfaringer med den nye prosessen fra medarbeidere. På bakgrunn av dette vil man vite om målene er nådd, eller om det er behov for ytterligere forbedringer (42). Man bør og informere om resultatene på lunsjmøtet. Dersom resultatet er i tråd med målsettingen, er det viktig med ros og oppmuntring til enda bedre resultater. Det kan være aktuelt med kake på lunsjmøtet. Dersom resultatet er under forventning, er det også viktig med oppmuntring. Målingen gjentas på samme måte månedlig i 6 måneder.

4.5 Korrigere

Dersom målet ikke er nådd ved evaluering etter en måned, må det erkjennes at forbedringen ikke har vært tilstrekkelig og at det er behov for å korrigere utførelsen av forbedringsarbeidet. Man må da gå tilbake til forberedelses- og planleggingsfasen og analysere hva som kan ha gått galt (42). Et nyttig verktøy i denne fasen kan være å ha samtaler med både leger og sykepleiere i forhold til hvorfor Arixtra ikke har vært brukt. Man må her altså se på faktorer som hindrer at forbedring skjer og korrigere for disse. Deretter må det gjøres et nytt forsøk med utførelse og kontroll av dette.

4.6 Standardisere og følge opp

Dersom evaluering etter seks måneder viser at man har nådd målet med forbedringsprosjektet, er det viktig med kontinuerlig evaluering for å hindre at man går tilbake til opprinnelig praksis.

4.7 Kotters råd for endring

Vi ønsker en praksisforbedring, det vil se en endring som effektiviserer, besparer og kvalitetssikrer eksisterende praksis ved avdelingen. Dette må vi gjøre ved å endre praksis innen for et mikrosystem. Vårt mikrosystem består av hjertemedisinsk avdeling på OUS, Ullevål. Ledelsen som har ansvaret for utformingen av retningslinjene blir, som nevnt, en viktig del av mikrosystemet. Legene og sykepleierne som har med behandlingen å gjøre bli også sentrale støttespillere. Det er viktig å skaffe seg et bilde av hvor mottakelig avdelingen vil være for en slik endring. Hvilken motstand mot endring kan vi forvente, og hvordan kan denne motstanden håndteres?

For å få til en best mulig endring, anbefaler vi å følge John P. Kotters 8 råd for endring (se vedlegg 4). Under velger vi å belyse enkelte viktige punkter, som ikke har blitt diskutert tidligere i oppgaven.

Formuler en klar visjon og lag en strategi for å nå denne

”Vår visjon er å endre retningslinjer for antikoagulasjonsbehandling av AKS ved NSTEMI fra Klexane til Arixtra”. Vår strategi for å nå målet er å presentere aktuell forskning for ledelsen, høre deres innspill om forsalget og om de kan være interessert i å gjøre en slik endring. Videre vil det være viktig å få med seg legene og sykepleieren på avdelingen. Dette fordi det er de som i den kliniske hverdagen står og skal ta valget mellom Klexane og Arixtra. Det er viktig at de ser nytten for pasientene ved denne endringen. Samtidig er det viktig å poengtere ovenfor sykepleierne at deres arbeidsbelastning reduseres. Dette fordi Arixtra injiseres en gang i døgnet i motsetning til to injiseringer ved Klexane. Vi trenger også å få med oss noen entusiastiske assistentleger som har lyst til å være med å drive frem prosessen og ønsker å være med på prosjektoppfølgning.

Kommunisere visjon og strategi

På denne avdelingen samles alle til lunsjmøte. Dette møte brukes blant annet til undervisning på avdelingen. Dette ser vi på som det beste forum for å informere om endringer i retningslinjer og opplæring i nye. Her er det naturlig å inkludere generell informasjon om hva slags medikament Arixtra er, på hvilken måte det er forskjellig fra enoksaparin, fordeler/ulempes sammenliknet med enoksaparin og lavmolekylært heparin, administrasjonsmåte, kostnader, bivirkninger, forventede positive virkninger med tanke på overlevelse og sykkelighet. Det viktigste vil være å kommunisere innholdet i informasjonsteksten vår (se vedlegg 5). Den kan deles ut skriftlig, evt. distribueres elektronisk. Det vil være viktig at vi her kommunisere at det er evidensbasert forskning som ligger bak endringen av retningslinjer. Vi må opprette en epostadresse for spørsmål og tilbakemelding på hvordan endringen har gått . Dette kan være epost til en av oss, ledelsen eller en entusiastisk assistent lege som har blitt godt informert og ønsker å ha en aktiv rolle i prosessen.

Fjerne hindringer og gjør folk i stand til å arbeide på nye måter

Det finnes flere hindringer for implementering av den planlagte kvalitetsforbedringen. En av hindringene vi kan møte på er problemet med at Arixtra på nåværende tidspunkt tatt av markedet. Hvis sykehuset er interessert i å bruke det er det imidlertid fullt mulig og søke om spesielt godkjenningfritak for avdelingen eller sykehuset for en gitt mengde eller for et begrenset tidsrom, høyst ett år (43). Andre hindringer kan være at ledelsen ikke skjønner hvorfor endring er nødvendig, eller ikke er enige med oss i at det er nødvendig. Et argument kan være at det er økt trombosefare hos pasienter som konverteres til PCI. Europeiske retningslinjer sier at det i slike tilfeller skal gis en bolus med ufraksjonert heparin før PCI (se fig. 1). Da vil denne problemstillingen være eliminert. Det kan også være flere argumenter mot endring av praksis hos ledelsen som vi ikke har forutsett, men må være åpne for å ta hensyn til. Når det gjelder medarbeidere kan vi ikke se så mange hindringer. Men en må alltid regne med motstand da dette er en naturlig reaksjon på endring. Menneske ønsker å beskytte egne interesser. Det blir viktig for oss å få omkanalisert energikilden i motstand til innsats for prosjektet. Arixtra skal være et kjent preparat, men samtaler med helsepersonell tyder på at ikke alle kjenner til det. Dette skal uansett ikke ha så stor betydning, hvis vi

informere godt. Administrasjonsmåte er likt som ved Klexane, bare enklere. For sykepleiere vil arbeidsbyrden bli mindre. Endringer av retningslinjer er noe som skjer fra tid til annen og vi regner med at helsepersonell setter seg inn i disse. Rutiner rundt endring av retningslinjer og holdninger i avdelingen er ting vi også mener ledelsen på avdelingen har ansvaret for å jobbe med.

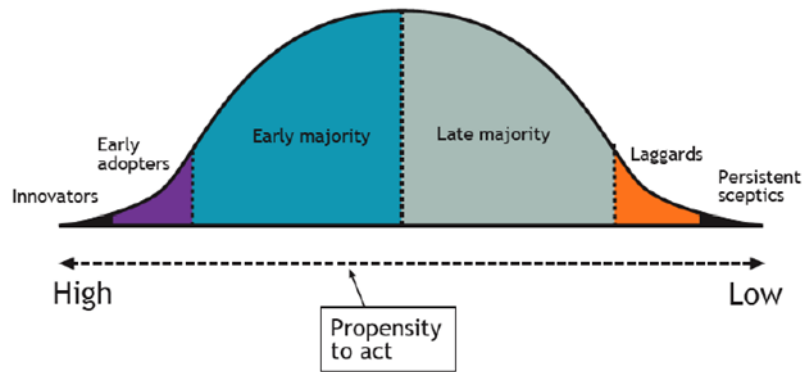
Ikke ta seieren på forskudd, men fokuser på det som gjenstår.

Det er viktig å fortsette å motivere og rose hvis endring har vært vellykket. Avdelingen må fortsette å holde fokus på tema og drive videre evaluering. Det er aktuelt med en oppfølging og kontroll av pasienter som har fått Arixtra. På denne måten kan vi få mer kunnskap om tema og kontrollere at Arixtra faktisk har den effekten vi ønsker å oppnå for pasientene på avdelingen (færre alvorlige bivirkninger og da særlig blødninger og død).

Endringen må forankres i ny organisasjonskultur (vis sammenheng mellom atferd og endring)

Har vi fått etablert en prosjektgruppe og en forståelse i vårt mikrosystem om at det er en nødvendig endring som vil gi pasientene lavere mortalitet og morbiditet? Har vi fått mange nok med på laget, eller er det en stor gruppe av etternølere som ikke helt er overbevist? Det er ofte en liten og innovativ del av gruppen som er veldig positiv til endringer. Denne gruppen kan vi bruke aktivt til å drive fram prosessen og til å få med det store flertallet av gruppen som vanligvis er litt tregere til å adaptere seg til endringer. For å få forankret endringen i gruppen må vi ha med flertallet. Den siste gruppen består gjerne av de konservative, som egentlig synes alt var mye bedre før. Det kan kreve mye å få de med på laget, men ikke nødvendig så lenge vi har med oss flertallet.

Figur 3: Holdninger til endring. Everett Rodgers modell (Diffusion of innovations)



5 KONKLUSJON

AKS er en hyppig årsak til akuttinnleggelser i norske sykehus, og er fortsatt en av de viktigste dødsårsakene i Norge. Optimal behandling av disse pasientene er derfor svært viktig.

Europeiske retningslinjer anbefaler fondaparinuks som førstevalg av antikoagulasjonsbehandling av AKS-pasienter uten ST-elevasjon. Norsk Cardiologisk Selskap har gjennomgått og godkjenner disse, men vi har ikke egne nasjonale retningslinjer i Norge. Retningslinjer for OUS, Ullevål avviker imidlertid fra de europeiske retningslinjene, i det de angir enoksaparin som foretrukket preparat.

Det ble funnet et begrenset utvalg av litteratur om emnet, med den internasjonale OASIS5-studien av over 20 000 som den mest sikre kilden. Totalt sett er vår vurdering at det tilgjengelige kunnskapsgrunnlaget peker mot kostnadseffektiv nytte av fondaparinuks i form av klinisk signifikant insidensreduksjon av blødning, samt nedgang i død og enkelte andre bivirkninger.

Vi mener at kvalitetsforbedringsprosjektet er gjennomførbart. Sykepleiere ved avdelingen er positivt innstilt til en medikamentendring, og legenes hovedargument for at fondaparinuks ikke benyttes er at det er vanskelig tilgjengelig. Dette vil imidlertid ikke være noe problem i framtiden da produsenten GSK vil relansere preparatet og gjøre det tilgjengelig på lik linje med andre medikamenter.

På bakgrunn av dette anbefaler vi at hjertemedisinsk avdeling ved OUS, Ullevål innfører fondaparinks (Arixtra) som førstevalgspreparat ved antikoagulasjonsbehandling av pasienter med AKS uten ST-elevasjon.

6 Referanseliste

- (1) Norsk Elektronisk Legehåndbok. Akutt koronarsyndrom. <http://legehandboka.no/hjerte-kar/tilstander-og-sykdommer/koronarsykdom/akutt-koronarsyndrom-26364.html> 2012 October 15
- (2) European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/Guidelines-NSTE-ACS-FT.pdf> 2011.
- (3) Forening for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok. T8.3.2 Ustabil koronarsykdom (ustabil angina, hjerteinfarkt uten ST-elevasjon, hjerteinfarkt med ST-elevasjon). <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/11804> 2012 October 15
- (4) Norsk Elektronisk Legehåndbok. Hjerteinfarkt. http://legehandboka.no/hjerte-kar/tilstander-og-sykdommer/koronarsykdom/hjerteinfarkt-1566.html#reference_7 2012 October 15
- (5) Tidsskrift for Den norske legeforening. Endringer i dødelighet av hjerteinfarkt. <http://tidsskriftet.no/article/2082155> 2012 October 15
- (6) Statistisk sentralbyrå. Dødsårsaker 2011- Mange unge døde i 2011. <http://www.ssb.no/emner/03/01/10/dodsarsak/> 2012 October 15
- (7) Forening for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok. T8.3.2.1 *Ustabil angina/hjerteinfarkt uten ST-elevasjon. <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/11813> 2012 October 15
- (8) Forening for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok. L4.5.1.1 Standard heparin. <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/49749> 2012 October 15
- (9) Forening for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok. L4.5.1.2 Fraksjonerte (lavmolekylære) hepariner. <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/49847> 2012 October 15
- (10) Forening for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok. L4.5.1.3 Fondaparinuks. <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/s%C3%B8ker/Arixtra/49985#i50021> 2012 October 15
- (11) Forening for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok. L4.5.3.2 Bivalirudin. <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/s%C3%B8ker/bivalirudin/50195> 2012 October 15
- (12) Den Norske Legeforening. Norsk cardiologisk selskap/retningslinjer. <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-cardiologisk-selskap/Retningslinjer/> 2012 October 15

- (13) Health Information Research Unit. McMasterPLUS. 2012 October 21 Available from: URL: <http://plus.mcmaster.ca/helsebiblioteket/Search.aspx>
- (14) The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library. 2012 October 21 Available from: URL: <http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>
- (15) The US National Library of Medicine, National Institutes of Health. PubMed. 2012 October 21 Available from: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- (16) BMJ Evidence Centre. BestPractice. 2012 October 21 Available from: URL: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html>
- (17) Tidsskrift for Den norske legeforening. Tidsskrift for Den norske legeforening. 2012 October 21 Available from: URL: <http://tidsskriftet.no/articlesearch/?mode=advanced>
- (18) UpToDate. Grade 2B recommendation. <http://www.uptodate.com/contents/grade/5?title=Grade%202B&topicKey=CARD/93> 2012 October 21
- (19) BMJ Evidence Centre. Non-ST-elevation myocardial infarction. 2012 October 21 Available from: URL: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/151/treatment.html>
- (20) 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.
- (21) Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, Gardien M, Klootwijk P, Lensing AW, et al. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004 Jun 16;43(12):2183-90.
- (22) Brito V, Ciapponi A, Kwong J. Factor Xa inhibitors for acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD007038.
- (23) Hook KM, Abrams CS. Treatment options in heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol* 2010 Sep;17(5):424-31.
- (24) UpToDate. Heparin-Induced Thrombocytopenia. http://www.uptodate.com/contents/heparin-induced-thrombocytopenia?source=outline_link&view=text 2012 October 21
- (25) Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 Feb;141(2 Suppl):e24S-e43S.
- (26) Lefkou E, Khamashta M, Hampson G, Hunt BJ. Review: Low-molecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity? *Lupus* 2010 Jan;19(1):3-12.

- (27) Handschin AE, Trentz OA, Hoerstrup SP, Kock HJ, Wanner GA, Trentz O. Effect of low molecular weight heparin (dalteparin) and fondaparinux (Arixtra) on human osteoblasts in vitro. *Br J Surg* 2005 Feb;92(2):177-83.
- (28) Matziolis G, Perka C, Disch A, Zippel H. Effects of fondaparinux compared with dalteparin, enoxaparin and unfractionated heparin on human osteoblasts. *Calcif Tissue Int* 2003 Oct;73(4):370-9.
- (29) Papathanasopoulos A, Kouroupis D, Henshaw K, McGonagle D, Jones EA, Giannoudis PV. Effects of antithrombotic drugs fondaparinux and tinzaparin on in vitro proliferation and osteogenic and chondrogenic differentiation of bone-derived mesenchymal stem cells. *J Orthop Res* 2011 Sep;29(9):1327-35.
- (30) Maxwell CB, Holdford DA, Crouch MA, Patel DA. Cost-effectiveness analysis of anticoagulation strategies in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Ann Pharmacother* 2009 Apr;43(4):586-95.
- (31) Sculpher MJ, Lozano-Ortega G, Sambrook J, Palmer S, Ormanidhi O, Bakhai A, et al. Fondaparinux versus Enoxaparin in non-ST-elevation acute coronary syndromes: short-term cost and long-term cost-effectiveness using data from the Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators (OASIS-5) trial. *Am Heart J* 2009 May;157(5):845-52.
- (32) Latour-Perez J, de-Miguel-Balsa E. Cost effectiveness of fondaparinux in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Pharmacoeconomics* 2009;27(7):585-95.
- (33) McKeage K, Lyseng-Williamson KA. Fondaparinux: a pharmacoeconomic review of its use in the management of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Pharmacoeconomics* 2010;28(8):687-98.
- (34) Latour-Perez J, de-Miguel-Balsa E. Cost effectiveness of anticoagulation in acute coronary syndromes. *Pharmacoeconomics* 2012 Apr;30(4):303-21.
- (35) Pepe C, Machado M, Olimpio A, Ramos R. Cost-effectiveness of fondaparinux in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. *Arq Bras Cardiol* 2012 Jul;99(1):613-22.
- (36) Kossovsky M, Keller PF, Mach F, Gaspoz JM. Fondaparinux versus enoxaparin in the management of acute coronary syndromes in Switzerland: A cost comparison analysis. *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13536.
- (37) Eritsland J. SV: KLoK-oppgave 11.sem: NSTEMI. Stålberg S, editor. 23-10-2012. Ref Type: Personlig kommunikasjon, e-post
- (38) Jamil A. Re: KLoK. Stålberg S, editor. 13-10-2012. Ref Type: Personlig kommunikasjon, e-post
- (39) Oksengard AR. Referat møte GlaxoSmithKlein. Eek M, editor. 19-11-2012. Ref Type: Personlig kommunikasjon, e-post

- (40) Kunnskapssenteret. Metoder og verktøy for kvalitetsforbedring- Metode for kvalitetsforbedring. http://www.ogbedreskaldetbli.no/metoder_verktoy/Metode_for_kvalitetsutvikling/1103 2012 October 30
- (41) Kunnskapssenteret. Metoder og verktøy for kvalitetsforbedring- 1. Forberedelse. http://www.ogbedreskaldetbli.no/metoder_verktoy/Metode_for_kvalitetsutvikling/1108 2012 October 30
- (42) Kunnskapssenteret. Metoder og verktøy for kvalitetsforbedring- 4. Kontrollere. http://www.ogbedreskaldetbli.no/metoder_verktoy/Metode_for_kvalitetsutvikling/1113 2012 November 2
- (43) Statens legemiddelverk. Rutinebeskrivelse for spesielt godkjenningsfritak. http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage____30396.aspx 2012 November 12

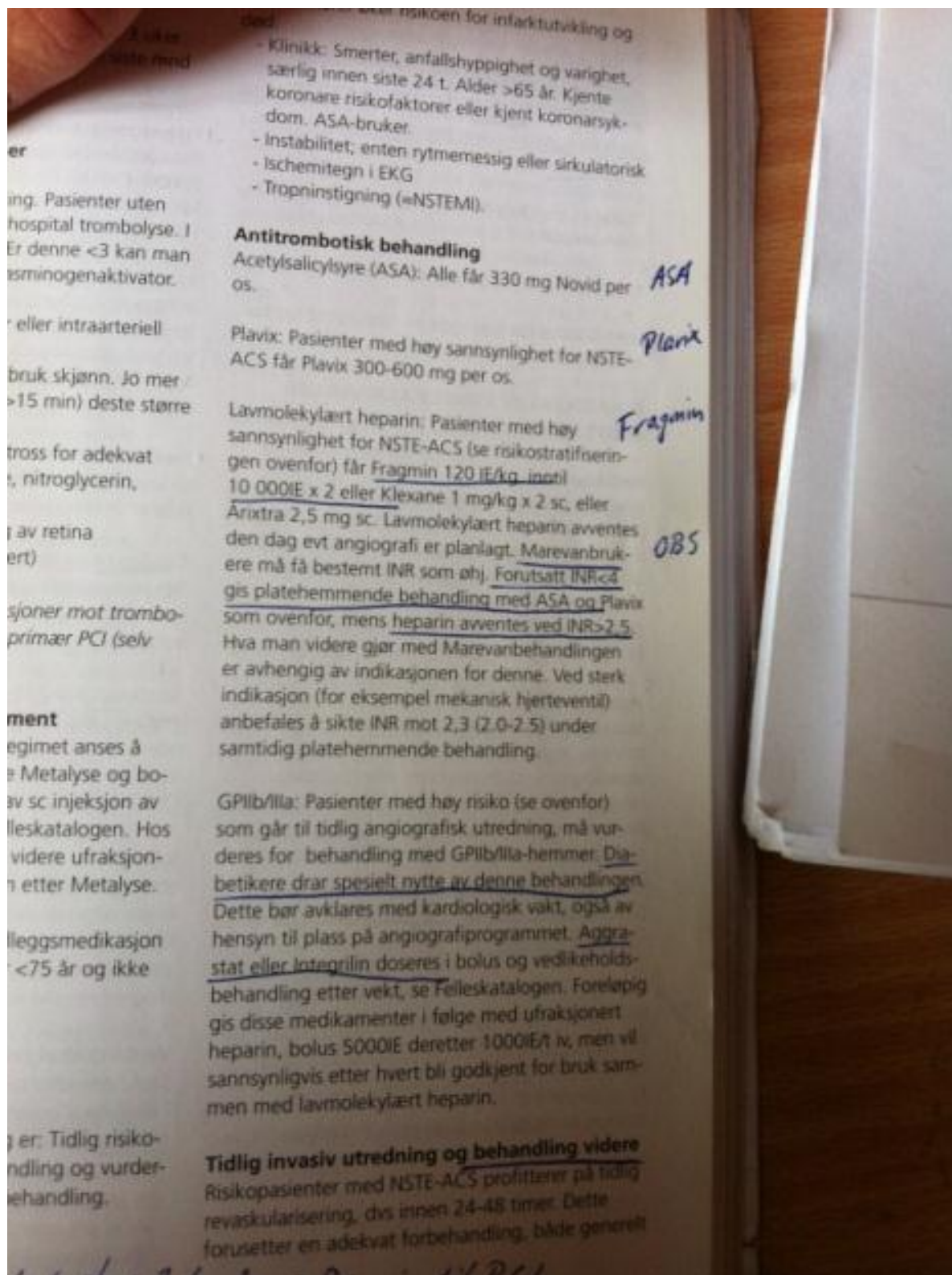
7 Vedlegg

Vedlegg 1. Prosedyreskjema fra hjertemedisinsk avdeling OUS, Ullevål.

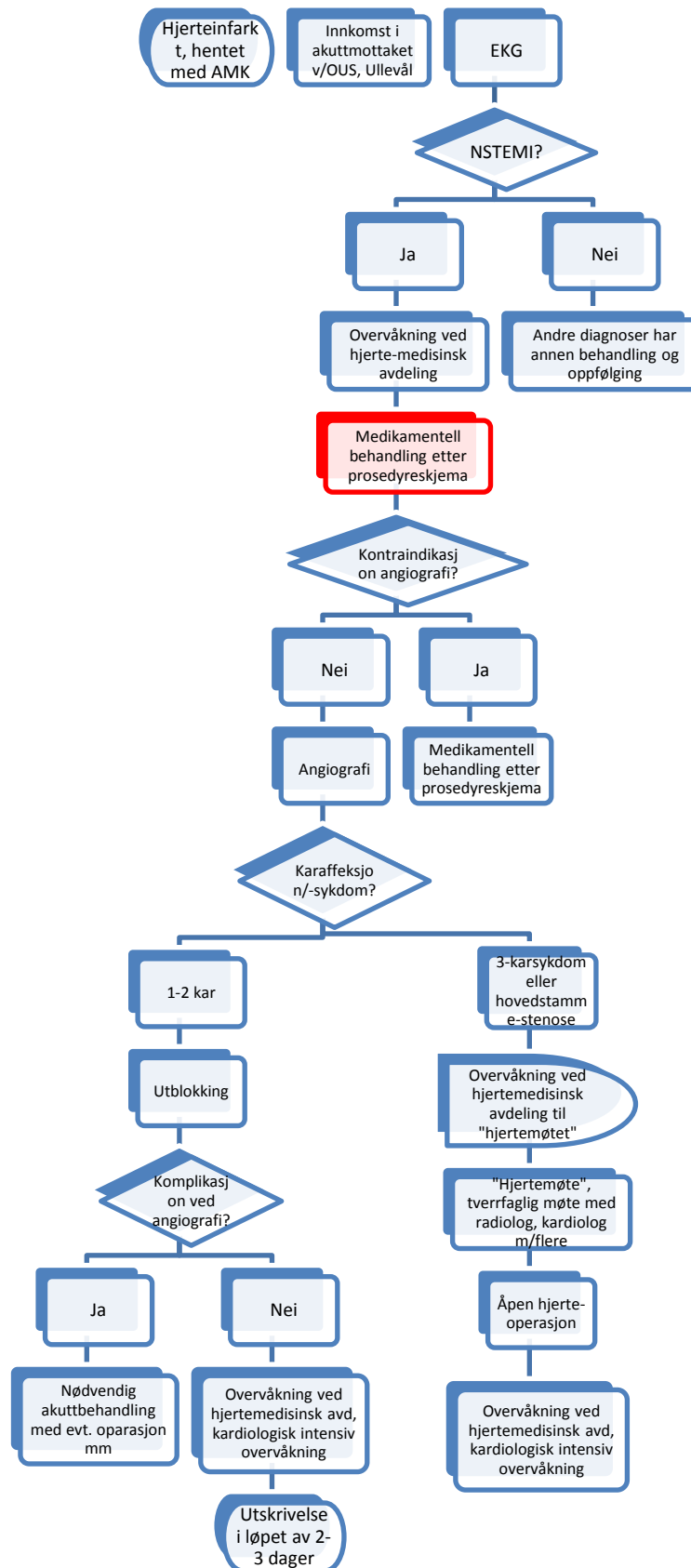
Antitrombotisk behandling ved koronarsykdom	
TILSTAND	MEDIKAMENT + DOSERING + KOMMENTAR
Stabil angina pectoris	Albyl-E® 75 mg x 1 på ubestemt tid. (~ASA)
Stabil angina pectoris etter PCI	Albyl-E® 75 mg x 1 på ubestemt tid. Plavix® 75 mg x 1 i 3-12 mnd*
Ustabil angina pectoris og NSTEMI	ASA mg 300 mg x 1, deretter Albyl-E® 75 mg x 1 på ubestemt tid. Brilique® 180 mg x 1, deretter 90 mg x 2 i (3)-12 mnd*. <i>→ + for å øke</i> (Evt. Plavix® 300-600 mg x 1, deretter 75 mg x 1 i 3-12 mnd*. Ved økt blødningsfare og konservativ strategi uten PCI – spesielt hos eldre.) Klexane® 1 mg/kg x 2 eller Fragmin® 120 IE/kg x 2 sc. Evt. Arixtra® 2,5 mg x 1 sc. Inntil angiografisk avklaring evt. utskrivelse. Arixtra® ved økt blødningsfare og konservativ strategi. Evt. GPIIb/IIIa hemmer / direkte trombinhemmer (Konferer med PCI-teamet)
STEMI og akutt PCI	ASA 300 mg x 1, deretter Albyl-E® 75 mg x 1 på ubestemt tid. Eflent® 60 mg x 1, deretter (5)-10 mg x 1 i (3)-12 mnd* (reduert vedlikeholdsdose ved >75år og <60kg, cave; cerebralt insult). (Evt. Brilique® 180 mg x 1, deretter 90 mg x 2 i (3)-12 mnd*). (Evt. Plavix® 600 mg x 1, deretter 75 mg x 1 i (3)-12 mnd* ved økt blødningsfare.) Ufraksjonert heparin 5000 IE x 1 iv. Kvinner > 70 år, ½ dose
STEMI og trombolyse	ASA 300 mg x 1, deretter Albyl-E® 75 mg x 1 på ubestemt tid. På hjemstedssykehus eller PCI-senter gis Plavix® 300 mg x 1 (> 75 år; 75 mg x 1), deretter 75 mg x 1. Etter angiografisk PCI kontinueres Plavix®, Eflent® eller Brilique® eller individuell vurdering (se doser over). Klexane® vektjustert iv og sc.
Før angiografi eller elektiv PCI	ASA 300 mg x 1. Samme dag eller dagen før, selv om de står på Albyl-E® fra tidligere. Albyl-E® 75 mg dersom ASA 300 mg ble gitt dagen før. Elektiv PCI: Tillegg med Plavix® 300-600 mg x 1, deretter 75 mg x 1 (600 mg dersom <6t til PCI)
Etter PCI og samtidig behov for antikoagulasjon	Albyl-E® 75 mg x 1 på ubestemt tid. Plavix® 75 mg x 1. Brukes 1 mnd (stålstent), 6 mnd (medikamentavgivende stent). Marevan®, INR 2,3 (2,0-2,5). Ved mekanisk mitralventil INR 2,7 (2,5-3,0). Varighet avhengig av årsak til antikoagulasjon.

*Koronar anatomi, stenttype (stålstent / medikamentavgivende stent) og komorbiditet avgjør varigheten av behandlingen. I spesielle tilfeller må behandlingen individualiseres (høy alder, blødningsrisiko, nyresvikt, legemiddel reaksjoner mm).

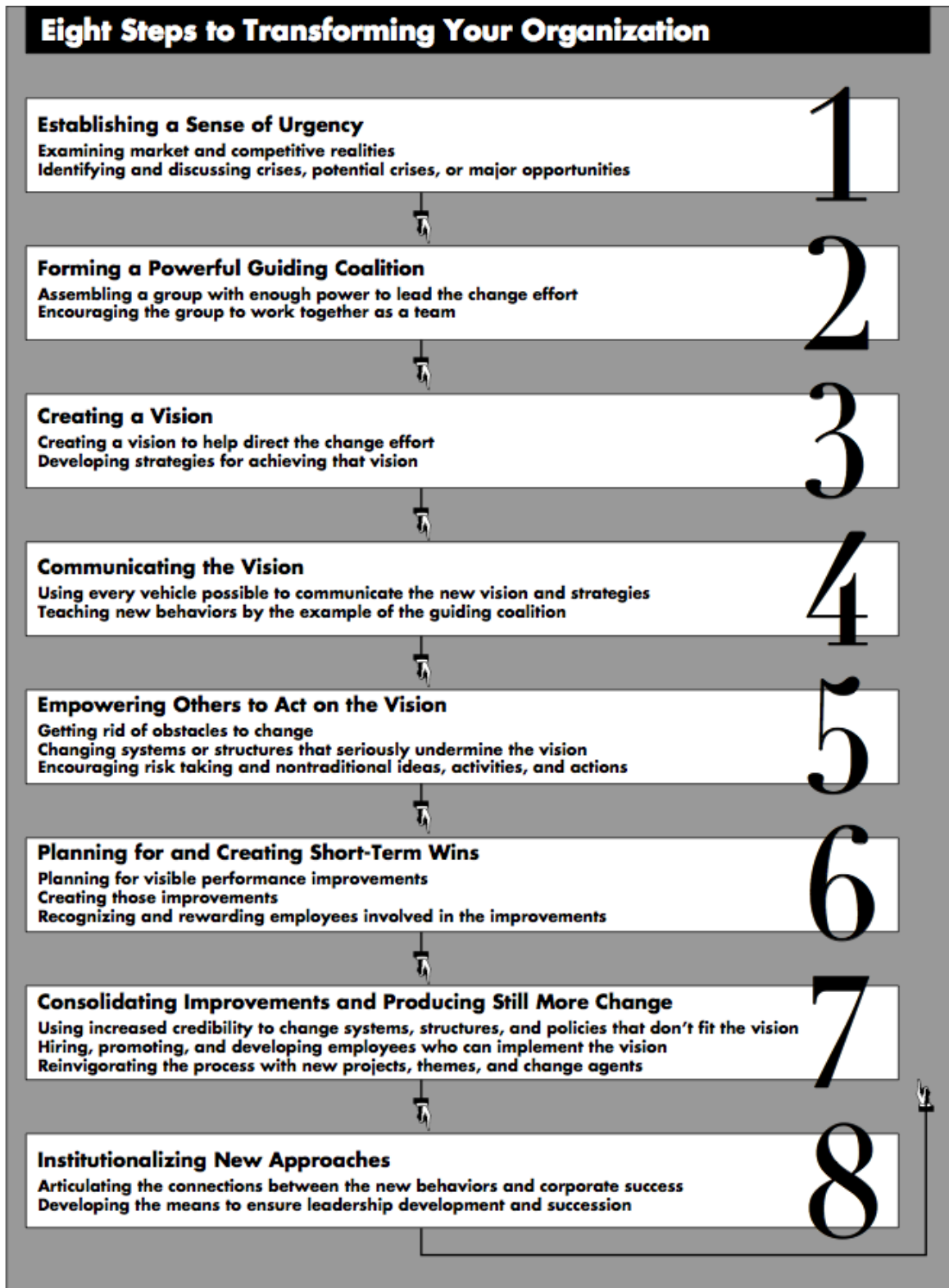
Vedlegg 2. Side fra metodeboka til OUS, Ullevål 2010 med antikoagulasjonsbehandling av NSTEMI-pasienter.



Vedlegg 3. Flytskjema der vi følger en ukomplisert NSTEMI-pasient fra innkomst ved OUS, Ullevål til utskrivelse fra kardiologisk intensiv overvåkning.



Vedlegg 4. Kotters 8 råd for endring.



Vedlegg 5. Blankett med informasjon om Arixtra til opplysning av personell ved hjertemedisinsk avdeling ved OUS, Ullevål.

Arixtra ved Nstemi

1 inj. 2,5 mg X 1 til alle

Anbefalt av European Society of Cardiology.

Færre alvorlige bivirkninger og [lavere dødelighet](#) (NNT = 46)