

UNIVERSITETET I OSLO

# Fjern fettet før fett fjerner deg

---

Høydose statiner i mottak ved mistanke om ACS  
ved Ullevål sykehus

Gruppe 6

Vegard Solberg Dørum, Antonia Feldmann, Maria Lund Hansen, Kristoffer Holmås, Kristin Langdalen,  
Øyvind Stople Sivertsen og Helle Tangen

01.12.2013



## Innhold

Formålet med oppgaven: .....	2
Bakgrunn og patofysiologi .....	2
Kunnskapsgrunnlaget .....	3
PICO .....	3
Hva anbefaler UpToDate? .....	4
Fire studier.....	4
Diskusjon: .....	5
Anbefaling av atorvastatin: .....	5
Anbefaling om tidlig behandling: .....	5
Hva sier de systematiske oversiktene? .....	6
Oppsummering:.....	8
Dagens praksis.....	8
Mål.....	9
Indikatorer .....	10
Tiltak, prosess, ledelse og organisering.....	11
Modeller og teoretisk bakgrunn for gjennomføring av prosjektet .....	11
Langley-Nolan.....	11
Demings sirkel .....	11
Forberedelse.....	12
Planlegge .....	12
Utføre .....	12
Kontrollere.....	13
Korrigere. Standardisere/følge opp.....	13
Detaljert plan for gjennomføring .....	13
Danne en maktkoalisjon.....	13
Kurs.....	13
Skriftlig informasjon .....	13
Algoritme for behandling av ACS.....	14
Endre lokale retningslinjer .....	14
Tidsplan .....	14
Endringslogg .....	14
Gradering av tiltak.....	14
Kartlegging av motstand.....	14

Administrativ ledelse.....	14
Overleger:.....	15
LIS/turnuskandidater:.....	15
Diskusjon og konklusjon.....	15
Referanser .....	15

## Formålet med oppgaven:

Statiner ble første gang registrert i Norge for 21 år siden. De er i dag hyppig brukte legemidler med mye dokumentasjon på effekt ved kardiovaskulær sykdom<sup>1</sup>, og inngår blant annet i anbefalt sekundærprofylakse etter akutt koronarsyndrom.

Den senere tid er det blitt gjort forskning på høydose statiner i forbindelse med akutt koronarsyndrom (ACS)<sup>2</sup>. Disse resultatene har vært positive, og har blant annet blitt fremhevet i Dagens Medisin. I denne artikkelen kommenterte også avdelingsoverlege Steinar Madsen i Legemiddelverket studiene, og sa dette var resultater som kunne få betydning for klinisk praksis.

Da ACS er relativt vanlig, og kan ha til dels alvorlige komplikasjoner, kan optimalisering av behandling ha forholdsvis store effekter. Vi mente derfor det var viktig å følge opp dette.

Spesifikt ønsket vi å gå nærmere inn på hva disse forskningsresultatene sier, om det foreligger retningslinjer basert på disse, og om dette eventuelt er inkludert i norske retningslinjer. Videre ønsket vi å se på hvorvidt disse bør implementeres, og hvordan dette eventuelt skal gjøres.

Vi fant retningslinjer fra UpToDate som inkluderte høydose statinbehandling ved ACS, og vi fant at det var diskrepans mellom anbefalingene gitt av UpToDate og norske retningslinjer.

Vi vil redegjøre nærmere for dette, samt våre anbefalinger for implementering, i kapitlene som følger.

## Bakgrunn og patofysiologi

Kardiovaskulær sykdom (KVS) er den vanligste dødsårsaken både for menn og kvinner i Norge i dag<sup>3</sup>.

Ved vurdering av hvilke pasienter som har behov for forebyggende behandling, må det gjøres en estimering av kardiovaskulær risiko. Her tar man hensyn til en rekke faktorer, som kjønn, alder, overvekt, røyking, andre sykdommer, blodtrykk, kolesterolverdier og opphopning av hjerte-kar-sykdom i familien.

For pasienter som allerede har gjennomgått en kardiovaskulær hendelse eller har fått påvist aterosklerotisk sykdom, er det imidlertid ingen tvil om at det er indikasjon for sekundærprofylakse. LDL-kolesterol er en viktig risikofaktor som er effektiv å påvirke, hvor LDL-kolesterol <1,8 mmol/L er den anbefalte målverdi (eller 50 % reduksjon fra LDL-utgangsnivå hvis målnivået ikke er mulig å oppnå)<sup>4</sup>. Statiner er i dag en del av standardbehandlingen etter hjerteinfarkt.

Statiner reduserer antallet fatale og nonfatale infarkt, samt total mortalitet ved koronarsykdom. Statiner hemmer enzymet HMG-CoA reduktase i leveren og andre vev. HMG-CoA reduktase er det hastighetsbegrensende enzymet i kolesterolsyntesen i leveren. Dette enzymet katalyserer omdanningen av HMG-CoA til mevalonsyre.

Det er effektene i leveren som er ansvarlige for endringer av lipider. Statiner reduserer syntesen av intracellulært kolesterol. Det forårsaker induksjon og økt antall LDL- reseptorer. Dette fører til økt opptak og metabolisme av kolesterol i leveren. Den reduserte kolesterolsyntesen fører også til redusert produksjon av VLDL, hvilket fører til at totalt serumkolesterol, LDL-kolesterol og apolipoprotein B synker.

Endringene i nivået av serumlipider gir nedsatt lipidavleiring i arterienes intima-lag. Mest sannsynligvis bidrar også en rekke lipiduavhengige effekter. Slike virkningsmekanismer som er påvist er for eksempel antiinflammatoriske effekter, økt syntese av NO, bedret endotelcellefunksjon, økt stabilitet av ateromatøse plakk og neoangiogenese <sup>5</sup>.

Å administrere medikamentet som en kveldsdose er mest effektivt, da kolesterolsyntesen er størst om natten. Reduksjon av LDL-kolesterol ses vanligvis etter ca 2 uker.

Simvastatin, lovastatin og pravastatin er spesifikke, reversible kompetitive HMG-CoA reduktase-inhibitorer. Atorvastatin og rosuvastatin er langtidsvirkende inhibitorer.

Atorvastatin har en mer plakkstabiliserende effekt enn andre statiner, og tolereres bedre av pasienter enn hva tilfellet er for simvastatin <sup>6</sup>.

## Kunnskapsgrunnlaget

For å utforske kunnskapsgrunnlaget for høydose statinbehandling ved ACS, formulerte vi først et PICO-spørsmål. Det ble som følger:

### PICO

**P:** Akutt koronarsyndrom (ACS)

**I:** Atorvastatin 80 mg/dag ved diagnosetidspunkt

**C:** Konvensjonell, moderat statinbehandling

**O:** Død, hjerteinfarkt, hjerneslag.

Vårt kjernespoørsmål dreide seg om effekt av tiltak - derfor var randomiserte, kontrollerte studier best egnet til å besvare vårt spørsmål. Vi ønsket primært å finne systematiske oversiktsartikler og retningslinjer basert på randomiserte, kontrollerte studier.

På bakgrunn av vårt ønske om å finne retningslinjer og systematiske oversiktsartikler, valgte vi McMaster PLUS som søkemotor. Vi formulerte søkeord etter vår PICO. Det ble: "acs AND atorvastatin 80mg at diagnosis AND conventional treatment OR moderat statin dose AND( death OR myocardial infarction OR stroke)".

Vi fikk desverre opp kun oppslagsverk gjennom denne metoden, og for å få en bedre oversikt, endret vi vår søkestrategi til å starte søket bredt. Vi valgte da søkeordene "acs AND statins". Vi fant da én artikkel fra UpToDate og tre systematiske oversikter. Da dette var en svært overkommelig mengde, og alle artiklene var relevante, så vi ikke behov for å avgrense søket ytterligere. Vi gikk igjennom alle artiklene vi hadde funnet, og kvalitetsvurderte i tillegg disse etter skjema fra [www.kunnskapsbasertpraksis.no](http://www.kunnskapsbasertpraksis.no) før inklusjon i oppgaven.

Nedenfor vil vi gå igjennom hva retningslinjen fra UpToDate anbefaler, og deretter resultatene fra de systematiske oversiktsartiklene. Vi vil diskutere anbefalingen og resultatene på slutten av hvert avsnitt, og hvordan de bidrar i vår vurdering.

## Hva anbefaler UpToDate?

Artikkelen fra UpToDate<sup>7</sup> anbefaler spesifikt atorvastatin, i en dose på 80mg/dag til alle med nylig gjennomgått akutt koronarsyndrom. De anbefaler også at behandlingen startes på diagnosetidspunkt.

De nevnte anbefalingene fra UpToDate baserer seg på flere enkeltstudier, og ikke systematiske oversiktsartikler. UpToDate angir heller ikke styrke på anbefalingene. Vi mener dette fordrer en mer nøye gjennomgang av studiene de oppgir som bakgrunn for sin anbefaling. Vi vil derfor redegjøre for studiene som inngår i anbefalingene, og vurdere anbefalingen ut fra studiene.

### Fire studier

Anbefalingen om dose og valg av statiner, baserer seg på fire studier; PROVE-IT TIMI22, A to Z, MIRACL og ARMYDA-ACS.

#### *PROVE-IT TIMI22*

Dette er en dobbeltblindet RCT, som inkluderte 4162 pasienter med ACS i løpet av de ti foregående dager før inklusjon<sup>8</sup>. Pasientene fikk enten pravastatin 40 mg/dag, eller atorvastatin 80 mg/dag. De primære endepunktene var totaldødelighet, hjerteinfarkt, ustabil angina, revaskularisering og slag. Oppfølgingstid var 18 – 36 måneder. Høydose atorvastatinbehandling ga bedre resultater enn moderat dose pravastatin på flere områder. Forskjellene ble synlige etter 30 dager, men ble først signifikant etter 6 måneder. Slått sammen, var det 25 % reduksjon i risiko for død, hjerteinfarkt eller revaskularisering ( $p < 0,001$ ). Enkeltvis var imidlertid kun risiko for revaskularisering og ustabil angina signifikant redusert. Det var 14 % reduksjon i behov for revaskularisering ( $p = 0,04$ ) med henholdsvis 18,8 % mot 16,3%. Det var 29 % reduksjon i risiko for gjentakende ustabil angina ( $p = 0,02$ ), med henholdsvis 5,1% og 3,8%. Det var reduksjon i totaldødelighet og død av hjerteinfarkt, men denne var ikke signifikant. Totalt var det 16 % reduksjon i hazard ratio for de primære endepunktene etter to år ( $p = 0,005$ ; 95 % KI 5 % – 26 %), med henholdsvis 26,3 % og 22,4 %. Det var imidlertid mange endepunkter, og om man ser kun på de alvorligste endepunktene – hjerteinfarkt, død eller slag – var det ingen signifikant forskjell mellom gruppene.

Studien ble sponset av Bristol Myers (produsenten av pravastatin). Bakgrunnen antas å være et ønske om å vise at pravastatin har like god effekt som atorvastatin (produsert av Pfizer). Studien heller likevel i favør av atorvastatin.

#### *A to Z*

Dette er en dobbeltblindet RCT, som inkluderte 4497 pasienter med ACS<sup>9</sup>. Pasientene ble delt inn i to grupper. Den ene gruppen fikk simvastatin 40 mg/dag i én måned, og deretter simvastatin 80 mg/dag. Det står at statiner ble startet opp tidlig, men antall dager etter ACS er ikke spesifisert. Den andre gruppen fikk placebo i fire måneder, og deretter simvastatin 20 mg/dag. Det primære endepunktet var kombinert kardiovaskulær død, hjerteinfarkt, reinnleggelse for ACS og slag. Oppfølgingstid var fra 6 – 24 måneder. Det var ingen forskjell i primære endepunkter ved fire måneder. Etter fire måneder og videre var det imidlertid en signifikant reduksjon av de primære endepunktene i den førstnevnte gruppen (HR=0,75, 95% KI 0,60 – 0,95,  $p = 0,02$ ), med henholdsvis 6,8 % og 9,3 %. Siden det primære endepunktet var disse faktorene samlet, er det vanskelig å vurdere hvor mye av risikoreduksjonen som utgjøres av hver faktor alene. Det var ingen signifikant forskjell i sekundære endepunkter, som totaldødelighet, revaskularisering og nyttilkommet hjertesvikt. Dette er imidlertid sekundære endepunkter, så den statistiske verdien er ikke like stor.

#### *MIRACL*

Dette er en dobbeltblindet RCT med 3086 pasienter med ustabil angina eller non-Q-wave-infarkt<sup>10</sup>. Pasientene fikk enten atorvastatin 80 mg/dag eller placebo 24-96 timer etter innleggelse. Oppfølgingstid var 16 uker. Det primære endepunktet var kombinert død, hjerteinfarkt, hjertestans eller angina. Atorvastatin reduserte risiko for de primære endepunktene kombinert (RR: 0,84; 95 % KI 0,7 – 1,00;  $p = 0,048$ ), med henholdsvis 17,4 % og 14,8 %. De sekundære endepunktene var hendelser av hver del av

det primære endepunktet. De eneste sekundære endepunktene med lavere risiko, der konfidensintervallet ikke innbefatter tallet 1, var angina (RR: 0,74; 95 % KI 0,57 – 0,95), med henholdsvis 8,4 % og 6,2 %. Det var også en signifikant reduksjon av av ikke-fatalt slag (RR: 0,41, 95 % KI 0,2 – 0,87;  $p=0,02$ ) med henholdsvis 1,4 % og 0,6 %. I vurdering av sekundære endepunkter må man som nevnt ta høyde for at studien ble designet med henblikk på de primære endepunktene, og vi har ikke informasjon om hvor stor del av risikoreduksjonen for de primære endepunktene som kommer av reduksjonen i risiko for angina og slag.

### **ARMYDA-ACS**

Dette er en dobbeltblindet RCT, som tok for seg 171 pasienter med NSTEMI som skulle ha PCI<sup>11</sup>. Den ene gruppen fikk atorvastatin 80 mg 12 timer før PCI, samt 40 mg før prosedyren. Den andre gruppen fikk placebo før PCI. Alle pasientene fikk langvarig behandling med atorvastatin 40 mg/dag etter PCI. Det primære endepunktet var død, hjerteinfarkt eller revaskularisering. Her var funnene lavere insidens av postprosedurale infarkter i den førstnevnte gruppen, med henholdsvis 5 % mot 15 % ( $p=0,04$ ), og 70 % reduksjon av insidens av postprosedurale hjerteinfarkt i førstnevnte gruppe. Kombinert var det et lavere antall primære endepunkter i den førstnevnte gruppen, med henholdsvis 5 % og 17 % ( $p=0,001$ ). Mesteparten av dette utgjøres av reduksjonen i postprosedurale infarkter. Et annet funn var en signifikant reduksjon av stigning i CK-MB og troponin I etter PCI. Multivariabel-analyse viste at forbehandling med atorvastatin ga 88 % risikoreduksjon av MACE i en 30-dagers periode etter PCI (OR: 0,12, 95 % KI 0,05 – 0,5;  $p=0,004$ ). Studien fant at NNT for å unngå ett postproseduralt hjerteinfarkt var 10.

Det kan legges til at forløperen til denne studien, ARMYDA, viste 81 % reduksjon av periprocedurale infarkter ved behandling med atorvastatin syv dager før elektiv PCI hos pasienter med stabil angina.

### **Hvordan vurderer UpToDate studiene?**

UpToDate baserer sin anbefaling angående atorvastatin på bakgrunn av resultater fra disse studiene. De fremhever at PROVE-IT, der pasientene fikk atorvastatin, ga effekt sammenliknet med pravastatin innen 30 dager, mens A to Z ikke kunne vise effekt før etter 4 måneder med pravastatin mot placebo. De fremhever også at både MIRACL og ARMYDA ACS viste effekt ved tidlig behandling med atorvastatin. Det påpekes at dosen med pravastatin var lavere i A to Z, og at statineffekten kan være doseavhengig. Imidlertid ble pravastatin sammenliknet med placebo i A to Z, og til tross for dette fant de ikke tidlig effekt. Dette gjør at de konkluderer med at atorvastatin bør foretrekkes. De begrunner dette med at det er en mulighet for at den tidlige gunstige effekten av atorvastatin kan skyldes andre egenskaper ved atorvastatin enn ved de andre statinene.

UpToDate skriver at de baserer sin anbefaling om tidlig behandling med statiner på resultatene fra PROVE-IT og MIRACL. De begrunner ikke dette nærmere. Behandling ved diagnosetidspunkt baseres på ARMYDA-ACS.

## **Diskusjon:**

### **Anbefaling av atorvastatin:**

PROVE-IT TIMI 22 studien sammenliknet ikke atorvastatin med pravastatin i samme dose. Ingen av studiene de refererer til, har undersøkt effekten av 80mg pravastatin. Basert på deres studieutvalg, er vi enige i at atorvastatin har best dokumentasjon for tidlig behandling og i høydose. På bakgrunn av dette, virker det rasjonelt å anbefale atorvastatin for tidlig høydosebehandling. Det synes imidlertid nødvendig med studier på effekten av pravastatin 80mg mot atorvastatin 80mg for å kunne være sikrere på denne anbefalingen.

### **Anbefaling om tidlig behandling:**

MIRACL studien viste signifikant reduksjon av det kombinerte primære endepunktet død, hjerteinfarkt, hjertestans eller angina. Selv om det er vanskelig å fastslå utslaget av reduksjonen i angina og slag på

dette endepunktet, er imidlertid også disse sekundære endepunktene uansett ønskelig å unngå. Sett i sammenheng med de signifikante effektene på flere endepunkter i PROVE-IT studien, som også hadde lenger oppfølgingstid, synes det rasjonelt å anbefale tidlig behandling med atorvastatin.

Det er på bakgrunn av ARMYDA-ACS studien at atorvastatin 80mg/dag anbefales på diagnosetidspunkt. Vi er enige i at den signifikante risikoreduksjonen er av klinisk relevant størrelse, og rettgjør at atorvastatin bør initieres på diagnosetidspunkt for pasientgruppene som er inkludert i studien. Det er imidlertid et problem at de kun har inkludert en begrenset gruppe diagnoser. Det umiddelbare spørsmålet er om dette kan overføres til alle pasienter som skal ha PCI. For det første ble det i ARMYDA-ACS gitt atorvastatin 12 timer før PCI. Dette vil ikke være aktuelt ved STEMI. Vil statiner i det hele tatt ha tid til å gi målbar effekt i det korte tidsrommet fra STEMI er diagnostisert til pasienten får PCI? For det andre, må man være sikre på at høydose atorvastatin ikke vil være skadelig hvis gitt før PCI. Vi mener man i påvente av studier på atorvastatin gitt før PCI ved STEMI, bør ta sikte på å starte opp behandling med høydose atorvastatin innen første liggedøgn hos denne gruppen.

Vår konklusjon om oppstart innen første liggedøgn bygger også på andre rasjonale. Studiene UpToDate baserer seg på, taler som nevnt for tidlig oppstart med høydose statiner. Vi kan se flere fordeler av at denne tidlige oppstarten defineres som første liggedøgn. For det første er det mulig compliance blir bedre, dersom pasienten får initiert behandling av en spesialist, og får tid til å stille spørsmål under oppholdet. En fast regel om at behandling skal startes første liggedøgn, kan sikre at pasienten får tid til å stille spørsmål og få informasjon under liggetiden. Dette i motsetning til å definere tidlig oppstart som å starte medisin før utskrivelse. I et slikt tilfelle, kan det være at pasienter får startet opp atorvastatin på utskrivelsesdagen, og dermed ikke får samme tid til å formulere spørsmål og få informasjon. For det andre, vil man ved oppstart på sykehus, sikre at det ikke blir forsinkelse i oppstart av behandling fra fastlegens side.

En ulempe med UpToDate artikkelen, er at den ikke redegjør for prosessen med å finne artikler, og ikke for hvorfor de aktuelle studiene er valgt ut. Dette er her spesielt viktig, da de kun baserer de aktuelle anbefalingene på enkeltstudier. Hadde de basert anbefalingene på systematiske oversikter, kunne man i det minste ettergå hvordan disse hadde samlet inn enkeltstudiene. Dokumentasjonsgrunnlaget for anbefalingene er heller ikke gradert.

UpToDate fremhever også at alvorlige bivirkninger er sjeldne. Det er imidlertid verdt å merke seg at alle studiene UpToDate har basert seg på, har ekskludert risikogrupper, som f.eks pasienter med høye leververdier, tidligere leversykdom eller forhøyet kreatinin. Resultatene her er dermed ikke umiddelbart overførbare til alle pasienter. Dette er også høydosebehandling, noe som muligvis gjør bivirkningsrisiko enda mer relevant. Vi mener derfor man bør legge til at pasientene bør vurderes individuelt for kontradikasjoner, og at pasientene bør følges opp etter utskrivelse fra sykehus med tanke på bivirkninger.

## Hva sier de systematiske oversiktene?

UpToDate baserte ikke sine råd om det aktuelle temaet på systematiske oversiktsartikler. Som nevnt fant vi tre systematiske oversiktsartikler i vårt søk, og har gjennomgått disse. Alle de systematiske oversiktene sammenlikner studier med forskjellig type statiner og forskjellige doser. De går derfor ikke spesifikt inn på vår problemstilling, med tidlig oppstart av høydose atorvastatin. Alle så imidlertid på tidlig statinbehandling ved ACS. De kan likevel belyse deler av vår problemstilling, angående effekt av høydose statiner generelt og tid for oppstart av behandling.



### *Afilalo et al*

En metaanalyse av Afilalo et al<sup>12</sup> undersøkte effekten av intensiv statinbehandling mot moderat statinbehandling, på totaldødelighet hos pasienter med nylig gjennomgått akutt koronarsyndrom, samt ved stabil koronar hjertesykdom. Vi var interesserte i deres konklusjoner angående akutt koronarsykdom. Deres vurderinger på dette området ble basert på de to tidligere nevnte studiene – A to Z og PROVE IT-TIMI22. Deres konklusjoner samsvarte med UpToDate sine anbefalinger. De fant at intensiv statinbehandling reduserte totaldødelighet uansett årsak fra 4,6 % til 3,5 % (OR: 0,75, 95 % KI 0,61 – 0,93). NNT for å unngå ett dødsfall var 90. De fant også at innleggelser for hjertesvikt ble redusert i gruppen med intensiv statinbehandling (OR=0,63, 95 % KI 0,46 – 0,86). NNT for å unngå én innleggelse på grunn av hjertesvikt var 46. De påpeker også en reduksjon av kardiovaskulær død, ACS eller slag ved intensiv behandling med statiner (OR=0,86, 95 % KI 0,75 til 1,01), men her innlemmer konfidensintervallet 1.

### *Briel et al*

Disse så på tidlig behandling med statiner generelt etter ACS, ikke bare med høydose<sup>13</sup>. De sammenliknet tolv RCTer med 12.024 pasienter som var blitt behandlet med placebo eller statiner med start tidlig i forløpet, det vil si innen 14 dager etter diagnostisert ACS. De fant ingen signifikant reduksjon av død, hjerteinfarkt eller slag etter 4 måneder. Det eneste utfallet med signifikant reduksjon var ustabil angina. Funnet samsvarer således med funnene fra PROVE-IT TIMI22. Denne systematiske oversikten inkluderte imidlertid også studier med forskjellig statinbehandling i forskjellige doser.

### *Hulten et al*

Her ble det også sett på tidlig behandling med statiner<sup>14</sup>. De inkluderte tretten RCTer med 17.963 pasienter, der studiene hadde gitt forskjellig dose og type statiner, samt forskjellige tiltak i kontrollgruppen. De fant ingen reduksjon av kardiovaskulære hendelser de første fire månedene. Etter seks måneder var det imidlertid reduksjon i kardiovaskulære hendelser (HR:0,76; 95 % KI 0,7 – 0,84). Det var en reduksjon av kardiovaskulær død (HR:0,76; 95 % KI 0,66 – 0,87) og iskemi (HR:0,68; 95 % KI 0,5-0,92), men ikke for hjerteinfarkt – hvilket er tankevekkende, også med tanke på mulige andre effekter av statiner.

Flere sider av oversiktartiklene bør diskuteres. Mye handler om hvorvidt studiene kan slås sammen. Afilalo et al. baserte sin oversiktsartikkel på to studier der både pasientpopulasjonene, medikamentene og dosene var forskjellige. 79 % av pasientene i ProveIT TIMI22 var fra USA, mens 21 % av pasientene i A to Z var fra USA. Dette kan gjøre utslag, da studiene fant stor risikoreduksjon hos pasienter fra USA, og mindre risikoreduksjoner blant pasienter utenfor USA, noe som har blitt hypotetisert at kan skyldes høyere bruk av PCI i USA (Rosenson, 2013).

De to sistnevnte oversiktsartiklene samsvarer i at de ikke finner effekt etter 4 måneder, mens Hulten et al, som har lenger oppfølgingstid, finner effekt etter dette. Som nevnt er det sentralt at alle oversiktsartiklene inkluderer studier på mange forskjellige doser og typer statiner. Det er vanskelig å si sikkert hvilken effekt dette kan ha hatt på det samlede resultatet fra metaanalysen, og man kan stille spørsmål om de kan slås sammen.

Flere sider av de ovenfor nevnte oversiktartiklene bør diskuteres. Mye handler om hvorvidt studiene kan slås sammen. Afilalo et al. baserte sin oversiktsartikkel på to studier der både pasientpopulasjonene, medikamentene og dosene var forskjellige. 79% av pasientene i ProveIT TIMI22 var fra USA, mens 21% av pasientene i A to Z var fra USA. Dette kan gjøre utslag, da studiene fant stor risikoreduksjon hos pasienter fra USA, og mindre risikoreduksjoner blant pasienter utenfor USA, noe som har blitt hypotetisert at kan skyldes høyere bruk av PCI i USA (Rosenson, 2013).

De to sistnevnte oversiktsartiklene samsvarer i at de ikke finner effekt etter 4 måneder, mens Hulten et al, som har lenger oppfølgingstid, finner effekt etter dette. Som nevnt er det sentralt at alle oversiktsartiklene inkluderer studier på mange forskjellige doser og typer statiner. Det er vanskelig å si



sikkert hvilken effekt dette kan ha hatt på det samlede resultatet fra metaanalysen, og man kan stille spørsmål om de kan slås sammen.

### Oppsummering:

UpToDate baserer seg kun på enkeltstudier. Studiene de baserer seg på, er imidlertid store og viser klar effekt. UpToDate er et anerkjent verktøy, og vi stoler på deres metoder for utvelgelse av studier. Deres argumenter for anbefalingene er også rasjonelle.

På grunn av usikkerhet rundt hvorvidt studiene i oversiktsartiklene kan sammenslås, blir det vanskeligere å konkludere på bakgrunn av disse. To av dem viser imidlertid effekt på viktige endepunkter, og effekten samsvarer med funnene fra de to store studiene UpToDate har basert seg på.

Vår innsigelse om at UpToDate ikke tok med systematiske oversikter, kan muligvis forklares med de systematiske oversiktsartiklene vi fant – er studiene de baserer seg på egentlig sammenliknbare? Man kan spørre seg om man bør vente med utforme retningslinjen i påvente av flere studier, som kan utgjøre grunnlag for bedre systematiske oversikter. Dette kan imidlertid ta mange år. Vi har allerede store studier som viser klare resultater på til dels alvorlige endepunkter. Ved å vente med innføring, kan pasienter få alvorlige komplikasjoner, som kunne vært unngått. Vi er således enige med UpToDate.

Vår konklusjon blir dermed at anbefalingene fra UpToDate bør følges. Dette innebærer at atorvastatin 80mg skal startes opp tidlig i forløpet til alle pasienter der det ikke foreligger kontraindikasjoner. På bakgrunn av anbefalingene fra UpToDate samt de tidligere nevnte andre rasjonale, mener vi oppstart av behandling bør gjøres innen første liggedøgn.

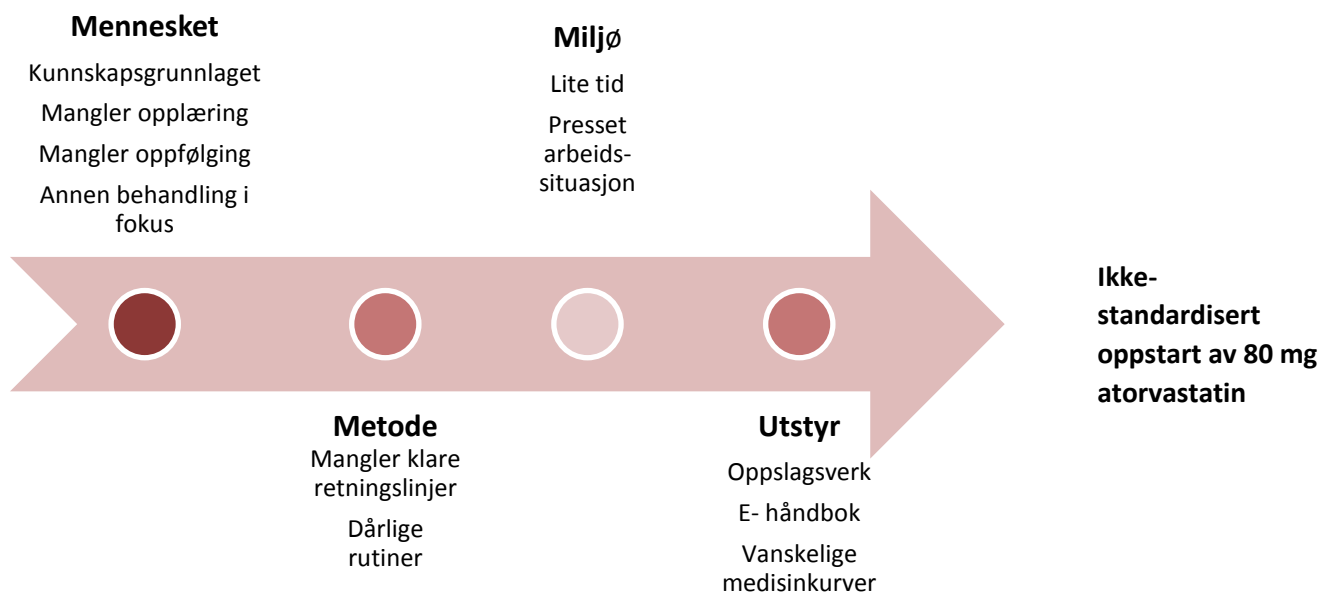
### Dagens praksis

Metodeboken ved OUS Ullevål oppgir at statinbehandling startes straks pasienten er tilbake fra PCI. Alle skal ha statinbehandling, høydosebehandling med atorvastatin kan vurderes individuelt. Før utskrivelse oppgis det at alle skal ha statiner, vel å merke dersom det ikke foreligger kontraindikasjoner.

Det er her ikke oppgitt klare retningslinjer for valg av type statin eller dose av denne. I Norsk elektronisk legehåndbok (NEL) nevnes det heller ingen ting om hvilket statin som er å foretrekke eller dose eller dose av denne. Legene må dermed vurdere individuelt.

Vi har i vår oppgave konsentrert oss om praksis ved OUS Ullevål, men det kan være interessant å nevne at det i metodeboken for Molde sykehus er oppgitt at retningslinjene er å gi atorvastatin (Lipitor) 40 mg x 1. 80 mg vurderes ved høy risiko. Det står også at Simvastatin 40 mg x 1 "eventuelt" kan gis. UpToDate er imidlertid klar på at 80 mg atorvastatin er å foretrekke etter akutt koronar syndrom. Styrken av disse anbefalingene og deres appliserbarhet på vår pasientgruppe under våre forhold, er nærmere diskutert i vår gjennomgang av kunnskapsgrunnlaget for retningslinjene.

I fiskebensdiagrammet under fremgår det mulige årsaker til at optimal statinbehandling ikke blir gitt til alle pasienter med mistenkt ACS innlagt OUS Ullevål <sup>15</sup>.



## Mål

Målet med kvalitetsforbedringsprosjektet er å standardisere optimal statinbehandling ved ACS. Det spesifikke målet er å øke andelen pasienter med akutt koronart syndrom som får høydose atorvastatin (80 mg) innen første ligggedøgn ved Ullevål sykehus. Vi vil øke andelen til 100 % innen 6 måneder etter implementering av prosjektet. Da har vi ekskludert pasienter hvor det er kontraindikasjoner for å gi denne behandlingen.

I utformingen av målet har vi tatt utgangspunkt i SMARTE mål; Spesifikke, Målbare, Ansporende, Realistiske, Tidsbestemte og Enighet om målet. Målet er tydelig, med en entydig behandlingsintervensjon. Det er klare rammer for hvilken pasientgruppe prosjektet omfatter, og det er oppgitt en konkret tidsramme for implementering av prosjektet.

Vi ser det som et realistisk mål at alle pasienter med mistenkt ACS ved OUS Ullevål skal få standard høydosebehandling med atorvastatin, med mindre de har individuelle kontraindikasjoner mot denne behandlingen. Videre mener vi det er et realistisk mål fordi intervensjonen ikke går utover andre arbeidsoppgaver og ressurser i den kliniske hverdagen. Rasjonale for dette er at statinbehandling som oftest allerede blir gitt ved ACS. Det vi ønsker å intervensjonere mot er at riktig medikament (atorvastatin) blir gitt i riktig dose (80 mg) til riktig pasient (mistenkt eller diagnostisert ACS) til rett tid (kort tid etter diagnostetidspunkt).

Det lar seg relativt enkelt gjøre å registrere om målet er nådd. Dette blir beskrevet nærmere under avsnittet om kvalitetsindikatorer.

Det er felles forståelse og enighet i arbeidsgruppen om prosjektets mål. Dette er helt avgjørende for prosjektets suksess. Videre er en felles forståelse med avdelingens ledelse viktig.

Et kvalitetforbedringsprosjekt bør være ansporende, i den forstand at prosjektet er utfordrende, gir mulighet til egenutvikling og inspirerer til nytenkning<sup>16</sup>. Det kan diskuteres om prosjektet er utfordrende nok, da fokus og viktigheten av forebyggende lipidsenkende behandling ved akutt koronart syndrom allerede er godt innarbeidet blant norske leger og på norske sykehus. Allikevel mener vi at det å stimulere leger til kunnskapsbasert praksis er et utfordrende mål i seg selv.

## Indikatorer

En kvalitetsindikator er et indirekte mål som sier noe om kvaliteten på det området som skal måles<sup>17</sup>. Vi har valgt å bruke andel pasienter med diagnostisert ACS som får høydose statinbehandling (80 mg atorvastatin) under innleggelse ved OUS Ullevål som vår kvalitetsindikator.

Indikatoren er en prosessindikator, i det den fokuserer på gjennomføring av behandlingen.

En hovedutfordring i forbedringsarbeidet er å lukke gapet mellom det vi vet, det vi har blitt enige om, og det vi gjør<sup>18</sup>. Derfor er det viktig å registrere det som faktisk blir gjort i klinikken, fremfor å spørre avdelingsleder eller andre klinikere om hva de pleier å gjøre. Her må det nevnes at det er viktig å innhente data for hvordan det fungerer før forbedringstiltaket iverksettes, slik at en får en "baseline"-måling som en kan senere evaluere kvalitetsindikatoren i forhold til.

I følge retningslinjene presentert under kapittelet om kunnskapsgrunnlaget skal atorvastatin gis så fort som mulig etter mistenkt ACS. En mulig indikator er derfor å se på hvor mange av pasientene med innleggesdiagnosen ACS som får 80 mg atorvastatin allerede i akuttmottaket. Siden retningslinjene ikke er entydige på når medikamentet skal gis, velger vi heller å bruke andelen som får atorvastatin under hele innleggelsen som indikator.

Vi ønsker at en gruppe leger ved avdelingen går inn og ser på pasientkurven til pasientene med ACS for å måle indikatoren. At vi ser på hele innleggelsesforløpet, og ikke utelukkende medikamentoppstart i mottak, gjør det enklere å registrere kvalitetsindikatoren, da oppstart av behandling ikke behøver å kobles mot opplysninger i journalen. Dette gjør registreringen tidsbesparende, samt at man unngår problematikken med å gå inn i pasientens journaler. Det er allikevel viktig at det er en god dialog med avdelingsledelsen og at de godkjenner innsyn i pasientenes medisinkurver. I de tilfellene der 80 mg atorvastatin ikke er gitt, må vi kartlegge om det forekommer individuelle kontraindikasjoner mot medikamentet.

Kvalitetsindikatoren vi har valgt for å registrere er relevant og gyldig, da det er klar sammenheng mellom indikator og kvalitet. Dette er godt fundamentert i kunnskapsgrunnlaget. Den er målbar, da man registrerer om pasienten har fått 80 mg atorvastatin eller ikke.

Siden det vi registrerer er konkret (ett medikament, en dose), er det lite rom for individuell tolkning under registreringen. Videre er informasjonen godt tilgjengelig i pasientenes medisinkurve. Vi går ut i fra at medisinkurvene er oppdaterte til enhver tid. I et kvalitetsforbedringsprosjekt er det viktig å ha en kontinuerlig validering av indikatoren – "kvalitetskontroll av kvalitetskontroll"<sup>19</sup>. Til dette ønsker vi å søke Personvernombudet og Regional Etisk Komite (REK), samt avdelingsledelsen, om tillatelse til å se på enkelte pasienters epikriser for å registrere om de skrives ut med 80 mg atorvastatin og kontrollere dette i forhold til medisinkurven. En detaljert beskrivelse av hvordan registreringen vil gjennomføres gis under kapitlet om prosess, ledelse og organisering.

Vi har valgt en prosessindikator i vårt prosjekt og satt et spesifikt mål i henhold til det. Som en utvidelse av dette prosjektet kan en velge resultatindikatorer som måler primære endepunkt som totaldødelighet, hjerteinfarkt, ustabil angina og slag. Dette er endepunkter som har vist risikoreduksjon ved bruk av atorvastatin 80 mg (se avsnitt om kunnskapsgrunnlaget over). For å måle disse kvalitetsindikatorerne er det nødvendig at prosjektet går over flere år. Fordelen med å velge disse indikatorene er at dette vil oppleves som enda mer motiverende for de som affiseres av prosjektet i arbeidet sitt. Ulempene er at det krever større ressurser i forhold til registrering av endepunkter, samt en større tidsramme for prosjektet.

## Tiltak, prosess, ledelse og organisering

### Modeller og teoretisk bakgrunn for gjennomføring av prosjektet

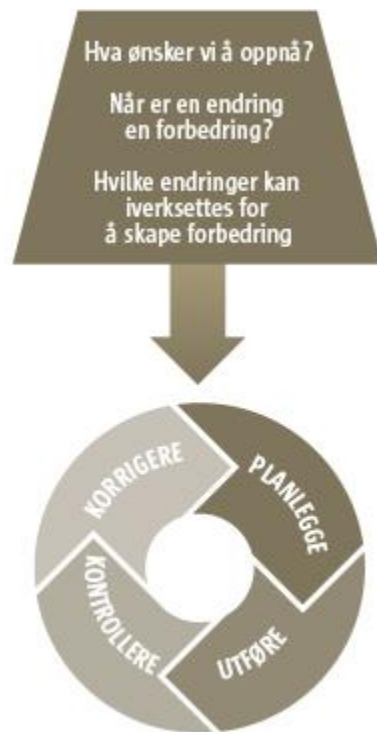
#### Langley-Nolan

Vi har valgt å benytte Langley-Nolan metoden for gjennomføring av vårt kvalitetsforbedringsprosjekt. Denne modellen, utviklet av G. Langley og T. Nolan, er kanskje den mest brukte metode for kvalitetsforbedring internasjonalt <sup>20</sup>. Den tar utgangspunkt i tre spørsmål som man må avklare før man setter et forbedringstiltak ut i livet.

Hva ønsker vi å oppnå?

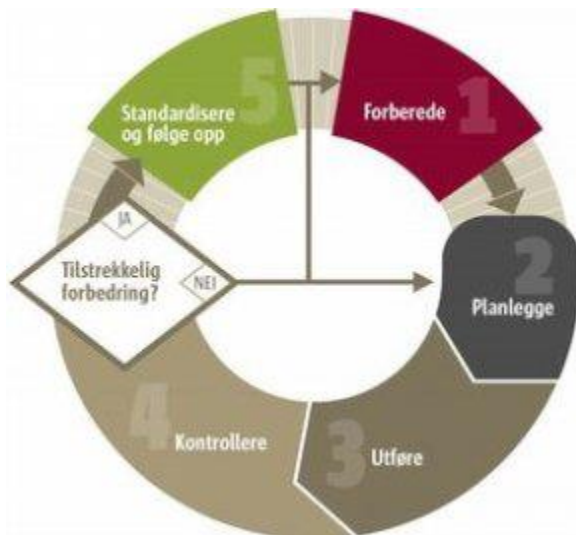
Når er en endring en forbedring?

Hvilke endringer kan iverksettes for å skape forbedring?



#### Demings sirkel

Neste trinn i modellen er en forbedringssirkel (Demings sirkel), utviklet av W. Edward Deming <sup>21</sup>. Denne forbedringssirkelen er også kjent som PUKK modellen, som er akronym for Planlegge, Utføre, Kontrollere, Korrigere/standardisere. Amerikanerne kjenner den best som PDSA - Plan, Do, Study, Act. Vi har valgt denne systematiske problemløsningsmetoden som modell for vårt prosjekt, og vi har som intensjon å følge den gjennom dens fire faser.



## Forberedelse

For å gjennomføre prosjektet så hensiktsmessig som mulig tok vi som nevnt i bruk PUKK-sirkelen i planleggingsfasen av prosjektet. PUKK sikrer også kontroll, evaluering og korrigerende underveis når man har satt tiltak ut i live.

I denne fasen formulerte vi en presis problemstilling, vi gjorde PICO søk i McMaster Plus og gikk gjennom og gjorde kritisk vurdering av kunnskapsgrunnlaget for tiltaket.

## Planlegge

I denne fasen skal endringen planlegges i detalj. Planlegging innebærer ifølge PUKK modellen å avklare situasjonen i øyeblikket, fastsette de mål man vil nå og nødvendige tiltak for å nå målene. Til planleggingen hører også å sørge for at deltakerne har kunnskap og at ressurser nødvendige for gjennomføring er tilgjengelig (folk, tid, penger).

Vi formulerte prosjektets mål etter modellen om SMARTE mål, Spesifikke, Målbare, Ansporende, Realistiske, Tidsbestemte og Enighet om målet<sup>22</sup>. Vi formulerte også spesifikke delmål. Målene er beskrevet i tidligere avsnitt.

Vi la deretter en konkret plan for hvordan vi skulle gjennomføre prosjektet i det kliniske mikrosystemet, hjerteavdelingen/medisinsk avdeling UUS. Dette innebar plan om utførelse, kontroll og hvordan vi endelig vil implementere endringen i mikrosystemet.

## Utføre

I denne fasen skal man iverksette de planlagte tiltakene ved å utføre endringen i gruppen.

### Kotters åttetrinnsmodell

Vi har valgt å bruke Kotters åttetrinnsmodell for endring som utgangspunkt for implementering<sup>23</sup>. Kotters studier på 1980 tallet konkluderte med at for å gjennomføre vellykket endring må man gjennom flere faser, og at dette er tidkrevende. Videre kan feilsteg i en av fasene gjøre at hele prosessen forsinkes eller i verste fall grunnstøter. Kotter konstruerte åtte trinn for å gjennomføre endring.

- Etablere følelse av nødvendighet, skape trang til endring.
- Danne en maktkoalisjon, etablere riktig team.
- Skape en riktig visjon for endring.
- Formidle visjonene, kommunisere for deltakelse.
- Skape handlekraft, gi ansatte makt slik at de kan handle i tråd med visjonen.
- Planlegge for å skape hurtige og synlige resultater. Skape quick wins.
- Konsolidere endringene slik at de utløser enda flere forandringer.

- Institusjonalisere de nye holdningene, få varig endring.

## Kontrollere

I denne fasen skal man kontrollere resultatene. Ifølge PUKK innebærer dette innsamling og analyse av resultatene, og evaluere dem opp mot de forhåndsdefinerte målene. Dersom målet er nådd kan man fortsette til neste fase. Hvis man finner at målsetningen ikke er oppnådd skal man i følge PUKK gå tilbake og identifisere nye tiltak som kan sette prosessen på rett spor, og så starte på en ny runde i syklusen.

## Korrigere. Standardisere/følge opp.

Her skal prosessen oppsummeres basert på evalueringen som ble gjort i kontrollfasen. Finner man at endringene var vellykket, startes man tiltak som sikrer at endringen blir implementert som rutine og standardiseres i hele organisasjonen. Ved avvik må man gå tilbake og korrigere planen eller justere målene. PUKK-syklusen kan ved behov gjentas nødvendig antall ganger for å nå målsetningen for prosjektet.

## Detaljert plan for gjennomføring

Vårt kvalitetsforbedringstiltak er å standardisere at riktig medikament (atorvastatin) i riktig dose (80 mg) gis til rett pasient (mistenkt akutt koronart syndrom) til rett tid (innen første liggedøgn). For å oppnå dette foreslår vi at flere tiltak iverksettes parallelt. Denne fasen tilsvarer utførelsesdelen i PUKK-sirkelen nevnt ovenfor.

## Danne en maktkoalisjon

I tråd med Kotters åttetrinnsmodell, vil vi i utgangspunktet forsøke å etablere en følelse av nødvendighet og danne en koalisjon med ledelsen <sup>24</sup>. Første skritt vil være å ha en samtale med vår overordnede, som i dette tilfellet vil være overlegen på hjerteavdelingen på OUS Ullevål, og gjøre vedkommende bevisst at hverken sykehusets retningslinjer eller daglige praksis er i overensstemmelse med internasjonale retningslinjer. Vi ønsker deretter å invitere til dialog om hvordan vi kan gå fram for å implementere endringen, og presentere våre ideer.

## Kurs

Vi ønsker å formidle informasjon om forbedringstiltaket til alle leger som arbeider i akuttmottaket og på hjerteavdelingen. Dette kan gjøres ved at vi holder et kort kurs, hvor vi tar for oss årsaken til at vi mener endring er nødvendig, det aktuelle kunnskapsgrunnlaget, samt forventede resultater av endringen. Et slikt kurs kan for eksempel holdes på slutten av morgenmøtet, eller i lunsjpausen.

I løpet av kurset er det viktig å åpne for dialog og invitere folk til å bidra med ideer om hvordan tiltaket kan implementeres mest mulig effektivt. Dette er også en del av Kotters modell, og vil forhåpentligvis bidra til å skape handlekraft i legegruppen og en følelse av deltakelse i prosjektet.<sup>1</sup> Hvis det er motstand mot endringen, må det kommuniseres klart og tydelig at det er ønskelig med åpenhet også rundt dette. Dette fremheves av Peter Pronovost som en av de viktigste forutsetningene for å oppnå endring i en personalgruppe: søke å forstå og respektere, snarere enn å fordømme, de motforestillingene og bekymringene personalet måtte ha i forbindelse med en endring.<sup>25</sup>

## Skriftlig informasjon

For å sikre at informasjonen når alle, kan vi sende ut en e-mail i etterkant av kurset. Vi kan også dele ut enkel skriftlig informasjon til de som kommer på kurset, og be dem ta med en ekstra kopi til kollegaer som ikke er til stede.

## Algoritme for behandling av ACS

Vi kan henge opp en plakate på legenes vaktrom i akuttmottaket som viser steg for steg hvordan ACS skal behandles. Atorvastatin 80 mg bør da føres opp på plakaten sammen med annen medikamentell behandling. Alternativt kan vi trykke opp små laminerte kort med en tilsvarende algoritme, som vi deler ut til de legene som er tilknyttet medisinsk avdeling.

## 80 mg atorvastatin som endose

Vi ønsker at kun atorvastatin 80 mg skal være tilgjengelig i mottak for akutt dosering. Man kunne for eksempel ha tablettene tilgjengelig som endose, og signere for avvik dersom man har forordnet annen dose eller medikament. Dette kan blandt annet være aktuelt til pasienter med lever – eller nyresvikt, slik som beskrevet i delen om kunnskapsgrunnlaget.

## Endre lokale retningslinjer

Atorvastatin 80 mg innen første liggedøgn bør stå oppført som standardbehandling ved ACS i Metodebok for OUS Ullevål. Det skal utpekes en spesifikk person som får ansvar for å endre retningslinjene, og det bør gis en tidsfrist for dette.

## Tidsplan

I forbindelse med prosjektet vil vi lage en tidsplan som viser når tiltaket skal iverksettes, når resultater skal måles og når vi forventer å ha nådd målet.

## Endringslogg

Vi skal også lage en endringslogg. Denne loggen skal vise når de ulike endringene ble iverksatt, i hvilken grad endringene ble gjennomført i henhold til planen, og om det oppsto uventede hendelser underveis. Loggen skal være et hjelpemiddel i den såkalte kontrolleringsfasen i PUKK-modellen. Som nevnt ovenfor innebærer denne fasen at vi vurderer om målsetningen er nådd. Dersom dette ikke er tilfellet, skal vi identifisere nye tiltak og begynne på en ny PUKK-syklus.

Den siste fasen i PUKK-modellen handler om å korrigere, standardisere og følge opp, basert på informasjon som man har tilegnet seg i kontrolleringsfasen. Også her vil altså endringsloggen være et viktig verktøy.

## Gradering av tiltak

Tiltak kan graderes i mindre effektive, moderat effektive og meget effektive. Massivt engasjement for pasientsikkerhet i ledelsen regnes som meget effektivt. Derfor er det altså svært viktig å få ledelsen med seg på laget. Endringer i enhetens fysiske utforming regnes også som meget effektivt. Å gjøre kun atorvastatin 80 mg tilgjengelig til akutt dosering, vil altså kunne ha stor effekt. Nye retningslinjer og undervisning regnes som mindre effektive tiltak.<sup>26</sup>

## Kartlegging av motstand

Det er mulig å se for seg flere årsaker til motstand mot forbedringstiltaket hos de ulike gruppene vi ønsker å nå.

## Administrativ ledelse

Implementering av tiltaket vil kunne medføre økte kostnader for helseforetaket, grunnet høyere forbruk av atorvastatin.



### Overleger:

Disse kan mene at kunnskapsgrunnlaget er for dårlig, eller de forstår ikke hvorfor endring er nødvendig eller hva risikoen er ved ikke å foreta en endring. De kan også frykte at endringen vil medføre merarbeid (for eksempel fordi de må endre lokale retningslinjer). Det kan dessuten oppleves som et tap av status hvis uerfarne leger får diktere overlegenes praksis.

### LIS/turnuskandidater:

Disse ønsker antagelig å være lojale mot kulturen på sykehuset og kan frykte å miste jobben hvis de ikke er det. Det kan også være vanskelig å forstå hvorfor et spesifikt statinpreparat skal være bedre enn et annet, og noen vil kanskje mistenke at sterke interesser fra legemiddelfirmaer har påvirket konklusjonen i retningslinjene.<sup>27</sup>

## Diskusjon og konklusjon

Kardiovaskulær sykdom er den vanligste dødsårsaken både for menn og kvinner i Norge i dag. Samtidig er statiner et av de vanligste medikamentene som benyttes for å forebygge kardiovaskulær sykdom. Vi har avdekket at det eksisterer et misforhold mellom UpToDates retningslinjer omkring statinbehandling til ACS-pasienter og dagens praksis i akuttmottaket på OUS Ullevål.

UpToDate-anbefalingene er klare på at 80 mg atorvastatin er den foretrukne behandling. Vårt kvalitetsforbedringstiltak er å standardisere at riktig medikament (atorvastatin) i riktig dose (80 mg) gis til rett pasient (mistenkt akutt koronar syndrom) til rett tid (innen første liggedøgn). For å oppnå dette foreslår vi at flere tiltak iverksettes parallelt. Denne fasen tilsvarer utførelsesdelen i PUKK-sirkelen.

Vi har drøftet tiltak, indikasjoner og prosess med flere ansatte på OUS Ullevål. Særlig var innspillene fra LIS-lege Anna Lensebråten ved Indremedisinsk avdeling på OUS Ullevål nyttige. Hun deler vår entusiasme omkring utdeling av laminerte planser med algoritme for standardbehandling av ACS. I tillegg kan dette utvides til også å innbefatte en "standardpakke" med algoritmer for behandling av forskjellige tilstander man hyppig støter på, som gis til alle nyansatte.

Ellers er hennes innspill at behandlingsalgoritmer bør gjennomgås jevnlig på morgenmøter der ansatte får beskjed om å holde innlegg på forhånd, samt at retningslinjer må implementeres i metodebok. Dette er elementer vi har med i vårt kvalitetsforbedringstiltak.

Vi anser dette kvalitetsforbedringsprosjektet som overkommelig å gjennomføre. Maktkoalisjonen med ledelsen er essensiell. Tiltakene vi setter i verk er lite kostnadskrevenne, og vil sannsynligvis møte kun begrenset motstand blant de ansatte. Det forutsetter imidlertid at kommunikasjonen med legene er god, og at det skapes entusiasme omkring viktigheten av prosjektet.

Det fremholdes fra våre kontaktpunkter på OUS Ullevål at både tiltak og mål i dette kvalitetsforbedringsprosjektet er realistiske og gjennomførbare.

Dersom dette kvalitetsforbedringsprosjektet blir en suksess, ser vi ingen grunn til at dette prosjektet kan implementeres også på øvrige sykehus i Norge, slik at nasjonal standard for statinbehandling er i henhold til UpToDates retningslinjer.

## Referanser

---

<sup>1</sup> M P Bogsrud, Å Reikvam, K Retterstøl Behandling med statiner Tidsskr Nor Legeforen 2013; 133:1316 – 9. Nr. 12/13 – 25. juni 2013. doi: 10.4045/tidsskr.12.0825

---

<sup>2</sup> Artikkel i Dagens Medisin: <http://www.dagensmedisin.no/nyheter/bedre-effekt-ved--hoye-statindoser/>

<sup>3</sup> <http://ssb.no/helse/statistikker/dodsarsak>

<sup>4</sup> Datapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217(1): 3-46. Epub 2011/09/02.

<sup>5</sup> Rang HP, Dale MM, Ritter RJ, Flower RJ. Rang and Dale's Pharmacology. Sixth edition. Elsevier limited;2007.

<sup>6</sup> Fjeldstad T, red. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell. 2010, Oslo.

<sup>7</sup> Rosenson RS, Cannon CP, Freeman MD, Saperia GM Cholesterol lowering after an acute coronary syndrome.

<sup>8</sup> Artikkel fra UpToDate, mars 2013.

Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM, Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators

*N Engl J Med*. 2004;350(15):1495.

<sup>9</sup> de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E, Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial.

*JAMA*. 2004;292(11):1307.

<sup>10</sup> Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T, Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial.

*JAMA*. 2001;285(13):1711.

<sup>11</sup> Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Sardella G, Montinaro A, Di Sciascio G

Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(12):1272.

<sup>12</sup> Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2007 Aug;93(8):914-21. Epub 2007 Feb 3.

<sup>13</sup> Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, et al. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006 May 3;295(17):2046-56. (Systematic Review)

<sup>14</sup> Hultén E, Jackson JL, Douglas K, et al. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006 Sep 25;166(17):1814-21.

<sup>15</sup> [http://www.ogbedreskaldetbli.no/metode\\_Verktoykasse/Planlegge/Fiskebensdiagram/1225](http://www.ogbedreskaldetbli.no/metode_Verktoykasse/Planlegge/Fiskebensdiagram/1225)

- 
- <sup>16</sup> Forelesningsnotat "Verktøy i kvalitetsforbedring" R. B. Jakobsen. Kunnskapshåndtering, ledelse og kvalitetsforbedring, UiO, 14.10.13.
- <sup>17</sup> Forelesningsnotat. "Kvalitetsindikatorer" R. B. Jakobsen. Kunnskapshåndtering, ledelse og kvalitetsforbedring, UiO, 14.10.13
- <sup>18</sup> [http://www.ogbedreskaldetbli.no/metode\\_verktoykasse/Metode\\_for\\_kvalitetsutvikling/1109](http://www.ogbedreskaldetbli.no/metode_verktoykasse/Metode_for_kvalitetsutvikling/1109)
- <sup>19</sup> Forelesningsnotat. "Kvalitetsindikatorer" R. B. Jakobsen. Kunnskapshåndtering, ledelse og kvalitetsforbedring, UiO, 14.10.13
- <sup>20</sup> Langley, Nolan, Nolan, Norman, Provost: The Improvement Guide, New York; Jossey Bass, 1996.
- <sup>21</sup> Kom i gang. Kvalitetsforbedring i praksis. Den norske lægeforening; 2004.
- <sup>22</sup> Jacobsen RB. Verktøy i kvalitetsforbedring. Forelesning, Rikshospitalet: 2013 Okt 14. Web/URL: <https://minestudier.uio.no/med/timetable/lesson.html?id=13H-MEDSEM11-12-1-1-1-121-100>
- <sup>23</sup> Kotter JP. Leading change: Why do transformation efforts fail. Harvard Business Review 1995 Apr.
- <sup>24</sup> Kotter JP. Leading change: Why do transformation efforts fail. Harvard Business Review 1995 Apr.
- <sup>25</sup> Pronovost P. Videoforedrag. Web/URL: <http://folk.uio.no/runebja/KLoK>
- <sup>26</sup> Jacobsen RB. Verktøy i kvalitetsforbedring. Forelesning, Rikshospitalet: 14.10.13. Web/URL: <https://minestudier.uio.no/med/timetable/lesson.html?id=13H-MEDSEM11-12-1-1-1-121-100>
- <sup>27</sup> Frich JCD. Ledelse av kvalitetsforbedring. Forelesning, Rikshospitalet: 14.10.13. Web/URL: <https://minestudier.uio.no/med/timetable/lesson.html?id=13H-MEDSEM11-12-1-1-1-122-100>