

Behandling av øsofageal candidiasis hos immunosupprimerte pasienter

Et kvalitetsforbedringsprosjekt ved Sykehuset Østfold

Lars Kristian Lunden, Rebecca Rootwelt, Bart M. G. Baekelandt, Monica
Baumann, Conor Farrell, Maren Gartland, Kari Johanne E. Benitez

Veileder: Jo Inge Myhre, Akershus Universitetssykehus, UiO



Prosjekt i kunnskap ledelse og kvalitetsforbedring (KLoK)

Gruppe 6

Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo

Mai 2016

Innholdsfortegnelse

Sammendrag.....	3
Innledning og bakgrunn.....	4
Kunnskapsgrunnlaget.....	6
Dagens praksis, tiltak og indikatorer.....	11
Prosess, ledelse og organisering.....	19
Konklusjon.....	25
Sluttord.....	26
Litteraturliste/referanser.....	27

Sammendrag

Tema/problemstilling

Øsofageal candidiasis er en tilstand som særlig rammer allerede sårbare og svekkede pasientgrupper. Vi har observert en noe sprikende og usystematisk behandlingspraksis ved kreftavdelingen på sykehuset i Østfold, og mener dette er en problemstilling som er viktig å ta tak i. Dette da den aktuelle pasientgruppen vil kunne ha stor gevinst av optimal behandling.

Kunnskapsgrunnlag

Retningslinjene både fra UpToDate, Best Practice og Helsedirektoratet er sterke og entydige på at systemisk behandling med antimykotika er førstevalgs behandling for denne pasientgruppen. Topikale midler har ingen plass i behandlingen.

Tiltak og indikatorer

Undersøkelse av dagens praksis viser altså et gap mellom praksis ved avdelingen og nasjonale/internasjonale retningslinjer. Mulig årsak kan være mangel på informasjon om retningslinjer. Det viktigste tiltaket vil være opplæring og informasjonsarbeid. For å måle effekten av tiltakene vil både struktur-, prosess-, og resultatsindikatorer være nyttige. Den fremste strukturindikatoren er andel pasienter som mottar behandling etter dagens praksis. Ved prosjektets slutt er målet at pasienter med mistenkt øsofageal candidiasis mottar riktig behandling.

Prosess, ledelse og organisering

For gjennomføring av kvalitetsforbedringsprosjektet foreslår vi å opprette en tverrfaglig prosjektgruppe bestående av minimum én lege og én sykepleier fra avdelingen. Prosjektgruppen må tidlig og kontinuerlig involvere avdelingsleder og avdelingens øvrige personale ved å gi dem informasjon og mulighet til å kunne bidra med innspill og tilbakemeldinger. Forbedringsarbeidet kan gjennomføres etter PUKK-modellen, med gjentatte sykluser innenfor en tidsramme på 20 uker.

Konklusjon

Vi mener dette er et viktig forbedringsarbeid. Øsofageal candidiasis rammer mange pasienter på en kreftavdeling, og gir plager som forringer livskvalitet, i tillegg til at det ytterligere vanskeliggjør en allerede sårbar ernærings situasjon. Anbefalingen fra Up To Date er sterk og entydig og sier at systemisk behandling er det beste valget for denne pasientgruppen. Det er et enkelt prosjekt som er realistisk å gjennomføre.

Innledning og bakgrunn

Candida er en stamme gjærsopp ansett som en del av human normalflora i gastrointestinal traktus og urinveier. Den har evnen til å forårsake sykdom hvis det oppstår forstyrrelser av normalfloraens balanse, slimhinnebarrieren blir brutt eller ved svekkelse av immunsystemet (1). Den kliniske manifestasjonen av *Candida* infeksjon varierer fra lokal slimhinneinfeksjon til disseminert infeksjon med multiorgansvikt, og vertens immunrespons er en viktig determinant for hvor alvorlig infeksjonen blir (2, 3).

Øsofageal candidiasis skyldes vanligvis *C. albicans* og sees bl.a. hos HIV-positive, ved hematologisk malignitet, ved inhalering av kortikosteroider, ved idiopatisk CD4+ lymfocytopeni og cancerpasienter (4, 5). Samtidig orofaryngeal candidiasis kan forekomme (3), men fravær av orofaryngeal candidiasis utelukker ikke diagnosen. Typiske symptomer er dysfagi og odynofagi, vanligvis lokalisert retrosternalt. Gullstandard for diagnostikk er endoskopi med visualisering av hvite plakk på slimhinnen, og bekreftende biopsi som viser invadering av slimhinneepitel av sporer og pseudohyfer (4). En alternativ diagnostisk metode har blitt benyttet blant AIDS pasienter, der man behandler med systemisk antimykotika på bakgrunn av pasientens angitte symptomer. Hvis symptomene ikke bedres innen tre-fire dager skal endoskopi og biopsi utføres, da det er sannsynlig at det er en annen tilstand som forårsaker odynofagien (4).

Øsofageal candidiasis krever antimykotisk behandling (6) og skal aldri behandles med topikale medikamenter (7). I følge UpToDate er et empirisk behandlingsforsøk med systemiske antimykotika hensiktsmessig hos immunsupprimerte pasienter med symptomer på odynofagi eller dysfagi, endoskopi kan utføres om symptomene ikke bedres etter rundt 72 timer (5). Terskelen for å utføre endoskopi bør være lavere for pasienter uten tegn til orofaryngeal candidiasis, da annen etiologi kan ligge til grunn for pasientens plager (5). Gjennomsnittlig behandlingsvarighet er 14-21 dager (2), intravenøs administrasjon kan være nødvendig initialt hos pasienter som ikke tolererer oral terapi grunnet uttalt sykdom (5). Fluconazol er anbefalt behandling da den er enkel å administrere, har lav kostnad, har god bivirkningsprofil og god effekt, studier viser effektivitet mellom 80-90% (5). Anbefalt dosering er 400 mg ved første dose, deretter 200-400 mg daglig i 14-21 dager, per oralt eller intravenøst (2).

Under vår tid i sykehuspraksis har vi oppdaget et gap mellom kunnskapsbasert og dagens praksis, der vi har observert en utstrakt bruk av topikale antimykotika (nystatin) i tilfeller der det er indikasjon for bruk av systemiske midler, grunnet pasientens angivelse av ovennevnte symptomer. Vi har opplevd det noe vilkårlig hvem som mottar behandling i henhold til UpToDate's retningslinjer, og pasienter har ofte blitt stående på topikale midler over lang tid med liten eller ingen bedring av deres plager. I tillegg sier Helsedirektoratet i sine retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen at ikke bare er systemiske midler anbefalt, men at det ikke foreligger evidens for antimykotisk effekt ved bruk av topikale midler (8). Derfor mener vi dagens praksis har klare forbedringspotensialer i henhold til både internasjonale og nasjonale retningslinjer. At det anbefalte legemidlet har lav kostnad, er enkelt å administrere samt har god effekt er alle poeng som vi mener bør trekke i retning for at fokus på denne problemstillingen er velkommen og at endring av dagens praksis er gjennomførbar.

Vi synes dette er en viktig problemstilling da pasientene dette dreier seg om er sårbare, ofte med betydelige plager assosiert til sin tilstand, og enhver liten forbedring i assosierte smerter eller ubehag kan ha stor effekt på deres opplevde livskvalitet. Videre vil både oral og øsofageal candidiasis kunne gi store problemer med svelging og dermed redusert kaloriinntak, slik at god og effektiv behandling vil være helt avgjørende for adekvat ernæring.

Våre observasjoner er primært gjort ved kreftavdelingen på sykehuset i Østfold. Vi har opprettet kontakt med den aktuelle avdelingen og gjennom dette fått bekreftet våre observasjoner om et gap mellom dagens praksis og ovennevnte retningslinjer.

Kunnskapsgrunnlaget

Dette avsnittet omtaler kunnskapsgrunnlaget vårt prosjekt bygger på. Mer presist omtales søkestrategi og hvilke kilder som er benyttet. De ulike kildene og evidensgrunnlaget vil bli diskutert/vurdert, og effektestimater vil bli presentert.

Søkestrategi:

Basert på problemstillingen vår formulerte vi et PICO-spørsmål for å presisere de ulike elementene, samt for å kunne gjøre relevante søk i kunnskapsgrunnlaget:

P (population):	Immunsupprimerte pasienter med symptomer på eller bekreftet øsofagal candidiasis
I (intervention):	Systemisk antimykotika
C (Control):	Topikal antimykotika
O (outcome):	Symptomreduksjon

Vi utførte et pyramidesøk i McMaster Plus gjennom helsebiblioteket ved å bruke og kombinere flere søkeord, bl.a:

- Esophageal candidiasis
- Treatment
- Immunosuppressive patients

Kilder

Søket ledet til flere funn, men vi valgte å fokusere på en retningslinje fra UpToDate («Treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis») da denne virket mest relevant for vårt tema, samt at denne kunnskapskilden befinner seg på toppen av kunnskapspyramiden (5). Videre valgte vi å rette fokus mot studiene som ble referert til som grunnlag for anbefalingene. Søket ledet også til funn i Best Practice («HIV-related opportunistic infections») (9) der vi fant retningslinjer for behandling av vår pasientpopulasjon. Retningslinjene samsvarte, men da kilden i UpToDate var mer omfattende er hovedvekten lagt på denne. Vi ønsket også å undersøke om det fantes nasjonale retningslinjer. Vi søkte da i helsedirektoratets søkemotor hvor vi i «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen», fant konkrete anbefalinger for behandling av immunsupprimerte pasienter med symptomer på eller bekreftet øsofagal candidiasis (8).

Anbefalingene fra de ulike kildene

(1) UpToDate:

- *We recommend systemic agents for the treatment of documented or suspected esophageal candidiasis (Grade 1A). We recommend fluconazole (400 mg loading dose followed by 200 to 400 mg daily for 14 to 21 days) for the treatment of esophageal candidiasis due to its ease of administration, lack of toxicity, and lower cost (Grade 1A).*

(2) Best Practice:

- *For øsofageal candidiasis, systemic antifungals are required for effective treatment rate of øsofageal candidiasis with echinocandins (caspofungin, micafungin) than with fluconazole has been reported. The duration of treatment is 14 to 21 days.*

(3) Nasjonale/Helsedirektoratet:

- *Metaanalyser viser evidens for at antimykotika som absorberes fra mage-tarm-kanalen både forebygger og helbreder soppinfeksjoner i munnhulen. Det er imidlertid tendens til økende resistensutvikling mot denne type antimykotika. Det er ikke evidens for antimykotisk effekt av midler som ikke absorberes fra mage-tarm-kanalen, for eksempel nystatin mikstur.*

Vi ser at de tre kunnskapskildene ovenfor har samme anbefaling når det gjelder vår problemstilling, nemlig at immunosupprimerte pasienter med mistenkt eller påvist øsofagal candidiasis skal behandles med systemisk antimykotika, ikke med topikal antimykotika. Det kan også presiseres at anbefalingene i UpToDate er av sterkeste grad (1A) (5). Anbefalingene til Helsedirektoratet går enda lenger, og anbefaler kun bruk av systemisk antimykotika, også ved oral candidiasis uten tegn til øsofagusaffeksjon. I følge Helsedirektoratet har topikal antimykotika ingen plass i behandling av orofaryngeal candidiasis, da studier ikke viser noen effekt av denne behandlingen (8).

Som nevnt ovenfor er hovedvekten lagt på retningslinjene fra UpToDate. Vi har gått inn i kunnskapsgrunnlaget som ligger til grunn for UpToDate-anbefalingene. Disse bygger bl.a på retningslinjer utarbeidet av "Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health" og «Infectious Diseases Society of America» samt et utvalg av enkeltartikler.

Retningslinjer fra “Infectious Diseases Society of America”

Retningslinjene er utarbeidet i 2016 og omtaler behandling av øsofagal candidiasis (2). De bygger på en rekke studier, bl.a. store dobbelt-blindede RCT-studier. Det presiseres at et terapeutisk behandlingsregime med systemisk fluconazol hos pasienter med mistenkt øsofagal candida er et kostnadseffektivt alternativ til endoskopisk underøkelse. Hos de fleste pasienter vil dette ha symptomlindrende effekt innen 7 dager dersom diagnosen er riktig. Dette illustrerer noen viktige poenger, nemlig at pasienter med allerede svekket immunforsvar kan unngå en prosedyre som kan øke infeksjonsfaren. Videre skånes pasienten fra en smertefull utredning, hvilket i tillegg kan være både tids- og kostnadsbesparende for avdelingen. Anbefalingene fra denne retningslinjen er gradert som sterke:

Systemic antifungal therapy is always required. A diagnostic trial of antifungal therapy is appropriate before performing an endoscopic examination (strong recommendation; high-quality evidence).

Retningslinjen fremviser en algoritme for kvalitetsikrings- og vurderingsmetodikk. Dette viser at kunnskapsgrunnlaget som ligger til grunn er nøye og kritisk gjennomgått. De har altså benyttet GRADE-systemet (se illustrasjon nedenfor):

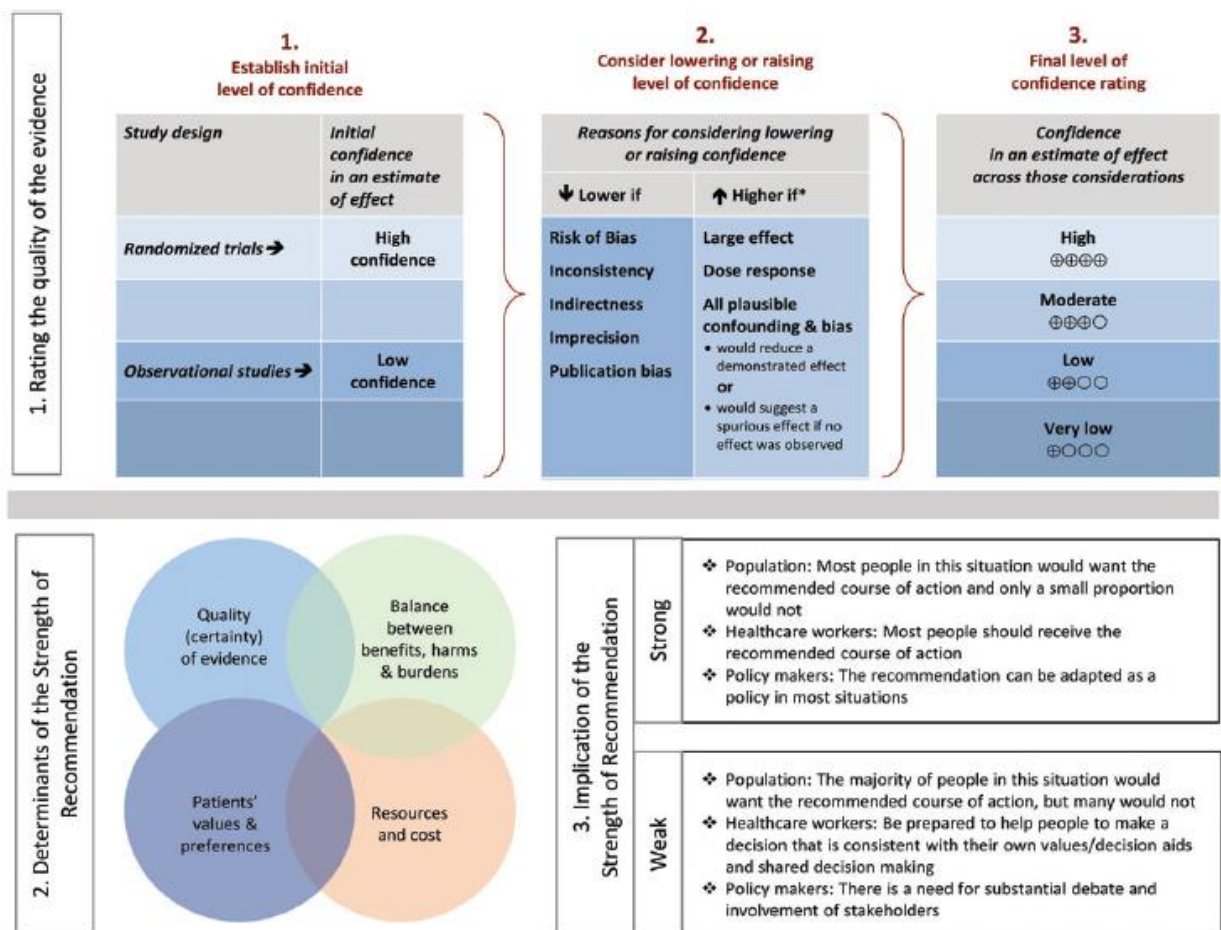


Figure 1. Approach and implications to rating the quality of evidence and strength of recommendations using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) methodology (unrestricted use of the figure granted by the US GRADE Network) [3].

Retningslinjer fra “Centers for Disease Control and Prevention, NIH”

Disse retningslinjene er utarbeidet i 2015 (6) og omtaler bl.a vår problemstilling (øsofagal candidiasis). De er rettet mot immunsupprimerte pasienter. Retningslinjene innehar et presist graderingssystem, hvilket er av betydning når vi skal bedømme deres styrke. Det angis at anbefalte behandling for vår pasientgruppe er systemisk behandling med fluconazol (grad A1). Denne behandlingen er i studier vist å være mer effektiv enn topikal behandling (6). Videre er fluconazol 1. valg, da andre midler er vist å kunne øke risikoen for residiv. Det benyttes i denne retningslinjen et eget graderingssystem:

Rating System for Prevention and Treatment Recommendations

Strength of Recommendation	Quality of Evidence for the Recommendation
A: Strong recommendation for the statement	I: One or more randomized trials with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints
B: Moderate recommendation for the statement	II: One or more well-designed, non-randomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes
C: Optional recommendation for the statement	III: Expert opinion

Relevante enkeltstudier som ligger til grunn for anbefalingene fra UpToDate

UpToDate anbefaler at øsofagal candidiasis alltid behandles med systemisk antimykotika. De baserer seg på en samlet anbefaling gitt ut av *Infectious Diseases Society of America (HIV Medicine Association)*, *Centers for Disease Control and Prevention*, og *The National Institutes of Health* i heftet *Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents* (6). Videre legges det til grunn en oversiktsstudie fra 1998 (7) som viser at systemisk bruk av antimykotika er bedre egnet til å kurere øsofagal candidiasis enn lokal behandling. Oversiktsstudien vurderte blant annet 6 studier som sammenlignet lokal versus systemisk bruk av antimykotika (Tabell 1), hvor alle viste bedre effekt av systemisk behandling. Det ble ikke utført en metaanalyse av dataene.

Tabell 1: Oversikt over studier som sammenlignet systemisk vs. lokal behandling av oral og øsofagal candidiasis.

Type studie	Pasientnummer og pasienttype	Klinisk bedring	Mykologisk bedring
Fluconazole vs. clotrimazole sugetablett	39 HIV+	100% fluconazole 65% clotrimazole P = .018	75% fluconazole 20% clotrimazole P = .004
Fluconazole vs. clotrimazole sugetablett	45 HIV+/AIDS	96% fluconazole 91% clotrimazole P = NA	49% fluconazole 27% clotrimazole P = NA
Fluconazole vs. clotrimazole sugetablett	334 HIV+	91% fluconazole 85% clotrimazole P = .005	65% fluconazole 48% clotrimazole P = .005
Fluconazole vs. nystatin	182 immunosupprimerte barn 5-14 år.	91% fluconazole 51% nystatin P < .001	76% fluconazole 11% nystatin P < .001
Fluconazole vs. nystatin	167 HIV+	87% fluconazole 52% nystatin P < .001	60% fluconazole 6% nystatin P < .001
Itraconazole vs. clotrimazole sugetablett	162 immunosupprimerte	77% itraconazole 70% clotrimazole P < .001	60% itraconazole 32% clotrimazole P < .001

Nasjonale retningslinjer, Helsedirektoratet

De nasjonale retningslinjene til Helsedirektoratet (8) støtter anbefalingene fra UpToDate (5) når det gjelder øsofagal candidiasis, i tillegg til at de anbefaler systemisk behandling av oral candidiasis. Helsedirektoratet baserer sin anbefaling på en metaanalyse fra 2007 som tok for seg profylaktisk bruk av antimykotika i kreftpasienter (10). Metaanalysen fra Clarkson et al. tok for seg 28 studier og totalt 4226 pasienter. De fant at antimykotika som absorberes fra mage-tarm-kanalen forhindret oral candidiasis mer effektivt enn en plasebo eller ingen behandling. RR for antimykotika som absorberes fra mage-tarm-kanalen var 0.47 (95% konfidens intervall 0.29 til 0.78). I en populasjon med en insidens på 20% (typisk for studiene i metaanalysen) gir dette en NNT verdi på 9 (95% konfidens intervall 7 til 13). Behandling som ikke omfattet GI (slik som Nystatin mikstur) hadde ikke signifikant effekt. I tillegg til metaanalysen fra Worthington et al., refererer Helsedirektoratet også til en enkelstudie fra 1998 som tok for seg profylaktisk bruk av flukonazol i HIV pasienter (11). Denne studien fant at profylaktisk bruk av flukonazol ga en signifikant reduksjon i forekomsten av oral candidiasis ($p < 0.01$). På bakgrunn av dette har anbefalingen til Helsedirektoratet om systemisk bruk av flukonazol eller ketokonazol evidensnivå A.

Dagens praksis, tiltak og indikatorer

Dagens praksis

- Sommeren 2015 ble det observert av uttalt bruk av nystatin hos de immunsuprimerte pasientene ved onkologisk avdeling på Sykehuset i Østfold, og sannsynligvis også hos noen pasienter med svelgesmerter.
- Det ligger til en hver tid 18 pasienter på onkologisk sengepost. Det er anslått at ca 30-40% av disse har oral candidiasis. Hvor mange av disse som har svelgsmerter og svelgvansker varierer og er vanskelig å tallfeste.
- Standard regime på avdelingen er at disse pasientene gis topikal behandling med nystatin, også dersom pasienten rapporterer dysfagi. Systemisk behandling med fluconazol gis kun 1) dersom pasientens allmenntilstand er påvirket, 2) dersom det er positiv dyrkning fra spiserørssekret hos utvalgte pasienter, ved 3) positiv blodkultur og 4) ofte til pasienter som innlegges med akutt leukemi. Fluconazol brukes altså ved avdelingen, men ikke i alle tilfellene der det bør brukes.
- Alle pasienter spørres rutinemessig om svelgsmerter og svelgvansker. At dette allerede er rutine forenkler vårt arbeide.
- Endoskopi benyttes svært sjeldent, behandling gis på klinisk indikasjon. Dette er i samsvar med retningslinjer.

Det er en rekke spørsmål vi ikke har fått svar på, men som må kartlegges før forbedringsprosjektet iverksettes.

- Det viser seg at avdelingen behandler med nystatin i tilfeller der retningslinjene anbefaler fluconazol. Hva tenker dere er årsaken til dette? Kan det være på grunn av mangel på kunnskap om retningslinjer blant legene?
 - o Her kan vi tenke oss at dersom retningslinjer ikke følges, til tross for at de er så klare, så skyldes det mangel på informasjon. At leger ved avdelingen informeres om dagens retningslinjer vil være grunnlaget for forbedringsprosjektet.

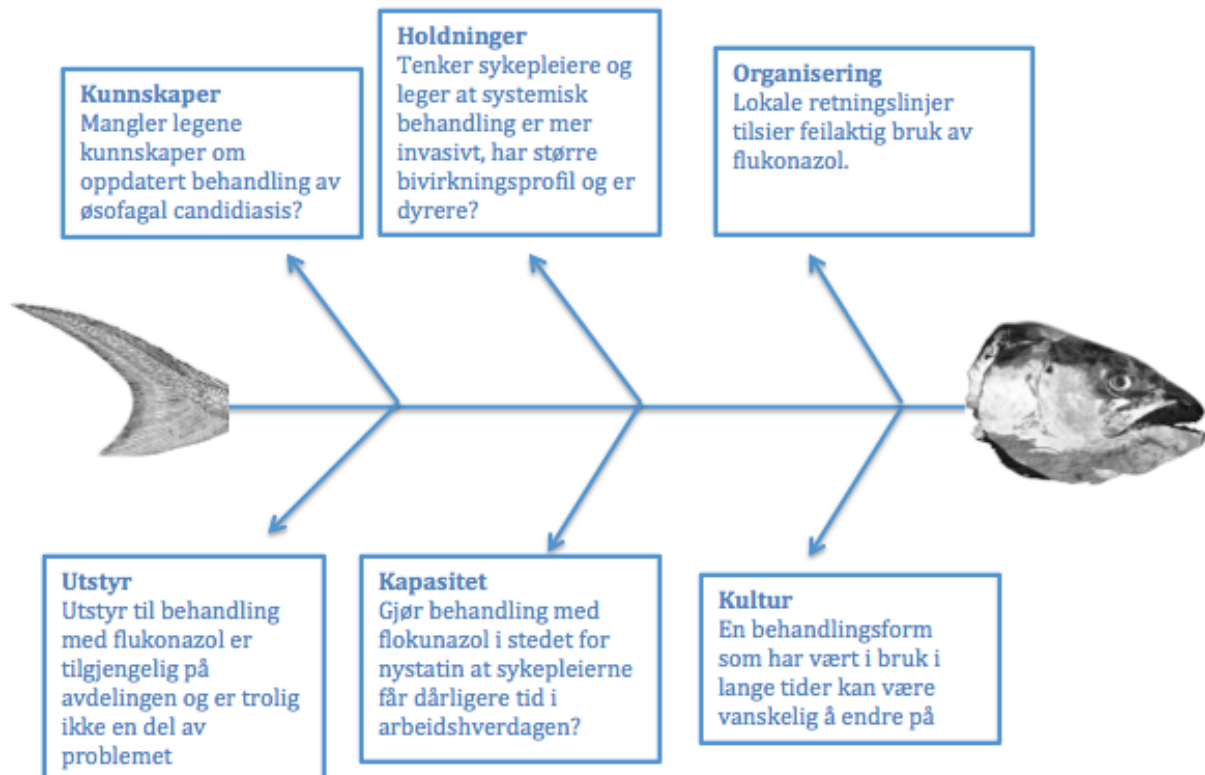
- Hva slags holdninger er det ved avdelingen hva gjelder systemisk antisoppbehandling? Blir det sett på som for invasivt? Er man redd for bivirkninger? Resistensutvikling? Kostnader?
 - o I tillegg til mangel på informasjon om retningslinjer, kan det være noe motstand mot bruken av systemisk behandling, både av frykt for bivirkninger og resistensutvikling, og muligens frykt blandt ledelsen for økte kostnader. Det blir viktig å informere om at retningslinjer både tar bivirkninger og kostnader til betraktning, og at systemisk behandling er sterkt anbefalt.

- Hvor på avdelingen har dere nystatin stående? Er det lett tilgjengelig? Hva med fluconazol tabletter eller væske til intravenøs behandling? Er det like lett tilgjengelig?
 - o Siden nystatin ofte brukes, i motsetning til fluconazol, vil det være naturlig at nystatin er lettere tilgjengelig. Dersom det er tilfelle vil dette måtte rettes opp, for å redusere den fysiske barrieren og eventuell motstand blandt sykepleiere.

Dette viser at dagens praksis ikke er i tråd med internasjonale (UpToDate, BMJ) eller nasjonale (Helsedirektoratet) retningslinjer. Samtidig gis flukonazol systematisk i veldefinerte tilfeller ved avdelingen. Dermed oppstår et gap mellom dagens praksis og gjeldene kunnskapsgrunnlag som ikke skyldes manglende diagnostikk eller rutiner, men heller grunnes i at rutinene ikke er faglig oppdaterte.

Mulige årsaker til gap mellom dagens praksis og gjeldende retningslinjer illustrert i et fiskebensdiagram (12).

Fig 1. Fiskebensdiagram av mulige årsaker til gap mellom dagens praksis og retningslinjer



Tiltak

Når mulige årsaker til kvalitetssvikten er identifisert, vil tiltak rettet mot disse kunne utvikles (13). Årsaken til gapet mellom anbefalte retningslinjer og praksis kan være flere grunner, men det er nærliggende å tro at en hovedårsak er manglende kunnskaper om oppdaterte anbefalte retningslinjer. Dagens praksis viser at flukonazol brukes i tilfeller av alvorlig øsofageal candidiasis ved avdelingen. Dette viser at flukonazol brukes i noen grad, og det er enklere å øke bruken av et medikament som allerede er i bruk, enn å skulle innføre et nytt medikament. Ved å følge retningslinjene blir det også lettere for legen å huske hvilke pasienter som skal ha flukonazol (alle immunosupprimerte pasienter med svelgevansker) enn å skulle gjøre en individuell vurdering av alle pasientene. Dermed er det muligens også tidsbesparende. Derfor vil opplæring/ informasjon være det viktigste tiltaket.

Infrastrukturelle tiltak

1. Kurs og faglig opplæring med forankring i internasjonale retningslinjer er det viktigste tiltaket for å få leger og sykepleiere med på endringen. Dette kan inkorporeres som en del av internundervisningen som allerede er i system på avdelingen. Undervisningen skal inneholde de diagnostiske kriterier for å starte opp med flukonazol (immunsupprimert pasient med svelgesmerter eller svelgevansker), dosering og administrasjon, behandlingens lengde, tiltak dersom ingen effekt (dersom ingen effekt etter 72 timer bør pasienten henvises til endoskopi for å utelukke annen årsak, og særlig dersom det ikke er synlig oral candidiasis), kostnader (flukonazol er kostnadseffektivt) og bivirkninger (meget lite bivirkninger). Dersom det foreligger skriftlige lokale retningslinjer som ikke er i tråd med nasjonale eller internasjonale retningslinjer må disse endres. Helsepersonellet ønsker å gi pasienten den beste behandlingen, og denne behandlingen baserer seg på deres erfaringer og kunnskaper. Ved å øke kunnskapsnivået vil handling endres.

Tiltaket er meget gjennomførbart. Tidsmessig er det allerede satt av tid til internundervisning av legene ved avdelingen en gang i uken, og en underviser trenger kun å være tilstede ved én anledning for å gjennomføre kurs/undervisning. Internundervisning kan gjennomføres av avdelingens egne leger (etter å ha lest denne prosjektoppgaven) og behøver ikke være økonomisk belastende.

2. Endring av praksisen kan også påminnes på morgenmøtet daglig i en ukens tid etter kurset slik at ikke den teoretiske kunnskapen forsvinner i det praktiske arbeidet. Påminnelse om endringen på morgenmøtet er både relevant og gjennomførbart. Det tar liten tid for lederen av morgenmøte å gjennomføre dette.
3. En plakat vil være et nyttig verktøy både fordi det er en fysisk påminnelse som er tilstede der avgjørelse om behandling skjer, samt at det er tidsbesparende å ha en plakat som opplyser om dose, administrasjon og varighet av behandlingen.

4. De immunsupprimerte pasientene ved avdelingen blir allerede rutinemessig spurt om svelgesmerter/svelgevansker, men dette er ikke inkorporert i en sjekklister. En daglig sjekklister for sykepleier eller lege med tre enkle spørsmål vil kunne være effektivt:
 - I. Er pasienten immunsupprimert?
 - II. Har pasienten svelgesmerter/svelgevansker?
 - III. Står pasienten på flokunazol/systemisk behandling?

Fysiske tiltak

5. Fysisk flytting av flukonazol slik at det blir enklere tilgjengelig på medisinerrommet er enkelt gjennomførbart. Relevansen er noe usikker, da det er legen som bestemmer medikamentet, og det er sykepleier som henter/preparerer medikamenter på medisinerrommet.

Indikatorer

I et forbedringsprosjekt er det viktig å måle effekten av tiltakene, for å undersøke om man er kommet nærmere målet med prosjektet, og eventuelt om man må tilpasse tiltakene til realiteten på avdelingen, enten ved å styrke tiltakene fordi effekten ikke var oppnådd, eller ved å øke målenes dristighet dersom effekten er større/raskere enn forventet. Vi ønsker å måle effekten av både fysiske og infrastrukturelle tiltak. Indikatorer kan deles opp i struktur-, prosess-, og resultatsindikatorer (14).

Strukturindikatorer

Når det gjelder de fysiske tiltak har vi to relaterte strukturindikatorer. For det første skal man undersøke om utstyr og materiell for systemisk behandling er gjort mer tilgjengelig. Motsatt skal man også se om medikamenter for topikalbehandling er gjort mindre tilgjengelig. Disse strukturindikatorerne vil være målbare og politelige, det er enkle ja/nei spørsmål som kan kartlegges kort tid etter at prosjektet begynner. Likeledes er de sensitive for endring, og vanskelig å feiltolke. De gir ikke rom for å plukke opp eventuelle negative effekter av tiltakene. Derimot er de relevante og valide; et «ja» på disse strukturindikatorerne vil være et ledd i å få opp bruken av systemisk behandling og få ned bruken av topikal behandling.

Prosessindikatorer

Vår viktigste indikator kartlegger det vi faktisk ønsker å oppnå med prosjektet; at pasienter får den behandlingen som samsvarer med retningslinjene. Det vil være svært relevant å måle, og vi anser det som målbart, selvom det vil kreve litt mer enn andre indikatorer. Ved visitt spør lege/sykepleier pasienten om hun/han har symptomer (svelgvansker og svelgsmerter) og undersøker om pasienten får systemisk behandling. Hvis svaret er ja på begge får pasienten riktig behandling. Dersom svaret er ja på første og nei på det andre er det feil behandling. Det vil være en ekstra arbeidsbyrde å holde oversikt, enten på papir eller elektronisk. Men om disse dataene vises på avdelingen og oppdateres ukentlig, f.eks. på et ark på veggen eller på en tavle, vil det kunne inspirere til å heve kvaliteten.

Vi ønsker oss også en indikator som kartlegger de eventuelt negative effektene ved de infrastrukturelle tiltakene. Et spørreskjema til sykepleierne ved avdelingen vil oppspore endringer i avdelingen, og vil inneholde disse spørsmål: *Har du fått bedre eller dårligere tid etter at prosjektet var igangsatt? Er det oppstått uoverenstemmelser mellom sykepleiere og leger på grunn av tiltakene i prosjektet?* For å kartlegge endringer i kultur vil vi også spørre om: *Hva mener du bør brukes mot øsofageal candidiasis, systemisk eller topikal behandling? Skriv med få ord de opplevde positive og negative aspekter ved hver av behandlingene.* Det vil også være relevant å kartlegge endring i legenes adferd og kultur: *Har du endret din praksis i utskriving av systemisk vs. topikal behandling av mistenkt øsofageal candidiasis?* Både spørsmål til sykepleiere og leger har moderat relevans i forhold til å undersøke om vi har oppnådd målene med våre fysiske og infrastrukturelle tiltak, men vil være nyttige for å se på endring i adferd/kultur, samt kartlegge negative sider ved tiltakene.

Resultatindikatorer

Ved riktig behandling kan man forvente en kortere tid til symptomlindring, som igjen vil føre til at færre pasienter på avdelingen til en hver tid har smerter ved svelging eller svelgvansker. To naturlige resultatindikatorer vil da være tid fra behandlingsstart til symptomlindring og andel pasienter ved avdelingen som til en hver tid har de nevnte symptomene. Begge vil være relevante og valide, men tid til symptomlindring vil være vanskelig å måle uten å legge ned noe arbeid, som igjen kan føre til motstand mot prosjektet blant behandlere. Man vil da daglig måtte spørre om symptomer, skrive ned dato for start av behandling, skrive ned dato for symptomfrihet, og analysere disse dataene for å finne median tid til symptomlindring. Vi ser for oss at dette vil være tidkrevende og dermed vanskelig gjennomførbart, men

prosjektgruppen ved avdelingen må selv beslutte om det er mulig å gjennomføre. Det vil ikke være nødvendig å holde en kontinuerlig oversikt over median tid til symptomlindring, men når det måles vil det måtte måles over flere dager/uker.

Andel pasienter på avdelingen som har symptomer vil være lettere å måle. Man trenger ikke kontinuerlige longitudinelle data, men kun å kartlegge hvor mange pasienter som har symptomer, med et visst tidsintervall mellom hver måling. Det vil være sensitivt for endring, men kan feiltolkes. Variasjoner fra måling til måling kan være et resultat av behandlingseffekt, men kan også være tilfeldige variasjoner: andel pasienter med *øsofageal* candidiasis ved avdelingen er ikke stabil. Derimot kan vi se om det over tid er en generell tendens som viser færre pasienter med symptomer, dette kan være en indikasjon på at tiltakene har effekt.

Med disse struktur-, prosess- og resultatindikatorerne ønsker vi at avdelingen skal kunne kartlegge om tiltakene har virket slik man ønsker det, det vil si at målene er oppnådd, så pasientene får den beste behandlingen etter retningslinjene.

Mål

Målene vi skal oppnå med valgte tiltak, og som skal måles ved hjelp av indikatorerne, bør følge «SMARTE-mål»-teorien (13).

SMARTE mål:

- S - spesifikk (Entydig angivelse av forventet resultat, tallfestet)
- M - målbar (Er målet nådd? Pålitelig mål?)
- A - ambisiøst (Utfordrende, inspirerer til nyteking)
- R - realistisk (Oppnåelig i forhold til andre oppgaver)
- T - tidsbestet (Når skal resultatet være nådd?)
- E - Enighet (Forankring hos medarbeidere og ledelse)

Mål

- Gjøre systemisk behandling mer tilgjengelig, altså flytte medikamentet fysisk til et sted som er enkelt å komme til, samt gjøre lokalbehandling, som etter retningslinjene ikke skal brukes, mindre tilgjengelig, innen 5 dager etter at prosjektet iverksettes.
- Halvere andel pasienter ved avdelingen som har plager fra svelg innen 5 måneder.
- Øke andel pasienter som får riktig behandling til 75% innen 3 måneder, og 100% innen 5 måneder.
- Dersom man ser at tid til symptomlindring er en målbar indikator, vil målet være å redusere tid fra behandlingsstart til symptomlindring til 5 dager innen 3 måneder, og 3 dager innen 5 måneder.

Prosess, ledelse og organisering

For gjennomføring av kvalitetsforbedringsprosjektet foreslås det å opprette en tverrfaglig prosjektgruppe med ansvar for planlegging, utføring, evaluering og evt. justering av prosjektet. Prosjektgruppen kan i utgangspunktet bestå av én lege og én sykepleier fra avdelingen, men kan utvides ved behov. Hvorvidt vedkommende lege er under spesialisering eller ferdig spesialist er underordnet viktigheten av at han/hun gjør seg godt kjent med kunnskapsgrunnlaget og slik kan representere gruppens medisinsk-faglige ekspertise. Gjennom sitt daglige stell og sin daglige omsorg for pasientene, kan sykepleieren bidra med et mer pasientsentrert og praktisk fokus.

Prosjektgruppen må tidlig og kontinuerlig involvere avdelingsleder og avdelingens øvrige personale ved å gi dem informasjon og kompetanse til å kunne bidra med innspill og tilbakemeldinger. Slik kan man skape et felles eierskap til endringsarbeidet og en større motivasjon til å gjennomføre kvalitetsforbedringsprosjektet. Man må anerkjenne eventuelle motforestillinger som felles problem. Evt. kan man føre personlige samtaler eller loggbøker hvor personalet kan beskrive sine forventninger og opplevelser (kfr. prosessindikatorer for endring av adferd og kultur). Her kan man også hente ideer fra de mest engasjerte til å engasjere også de mest skeptiske. Ved en slik generell involvering kan man redusere den typen motstand som kan oppstå mot eksterne tiltak som kan føles «tvungne» eller «ovenfra og ned». Vi forventer imidlertid i utgangspunktet lite av denne typen motstand, da foreslåtte endring er relativt liten i sykehussammenheng og det antas at sykehuset regelmessig gjør slike oppdateringer av praksis etter oppdatert kunnskap.

Om man likevel skulle møte motstand i form av et personale som er fornøyd med eksisterende tilstand og ikke ser behovet for forandring, kan det være nyttig å skape en «kriseforståelse», (15) aller helst illustrert ved et konkret kasus hvor en av avdelingens inneliggende pasienter selv forteller om sine plager. Dette kan fungere som et virkemiddel med særlig appell til de ansattes emosjonelle sider, og kommer selvsagt i tillegg til en fremstilling av kunnskapsgrunnlaget med referanser til klare nasjonale og internasjonale retningslinjer for å appellere til personalets logiske og formelle sider (kfr. infrastrukturelle tiltak).

En annen type motstand som kan forventes er knyttet til usikkerhet rundt diagnostikk. Personalet kan være bekymret for kunnskaper, ferdigheter og tid som kreves for å skille øsofageal candidiasis fra oral. Her er det svært viktig å understreke at noen endelig diagnose

ved gastroskopi eller annet aldeles ikke er nødvendig; mistanke om øsofageal affeksjon er alene nok til å indisere systemisk behandling med flukonazol. En slik behandling kan på denne måten også fungere diagnostisk og dermed heller være endoskopibesparende (kfr. kunnskapsgrunnlag).

Personalet kan også frykte økt arbeid ved systemisk behandling og at man må vurdere bivirkninger og interaksjoner. Selv om flukonazol har en mild bivirkningsprofil må slike eventuelle bekymringer møtes med respekt og prosjektgruppens medisinske ekspertise kan tilby bistand i vurderingen av behandlingsalternativer hos den enkelte pasient. Da systemisk soppbehandling allerede har vært i bruk hos flere pasienter ved avdelingen, skulle det imidlertid ikke være mange uforutsette bivirkninger eller interaksjoner og dette burde ikke representere en ny utfordring. Ved overgang fra munnskylling til kapsler skulle dessuten endringen heller medføre mindre arbeid enn mer. Det kan dog tenkes at noen pasienter vil ha så store svelgvansker at man initialt må behandle intravenøst, noe som kunne tenkes å medføre noe økt arbeidsbelastning. Dette må prosjektgruppen evaluere, slik at om det skulle bli et problem, kan det raskt tas tak i og prosjektet evt. justeres. Med så store svelgvansker er imidlertid indikasjonen for systemisk behandling enda større.

At man oppnår en tidlig forankring i ledelsen er viktig for at endringen får prioritering. Med ledelsen menes her avdelingslederen, som også kan kommunisere med høyere leder for ytterligere legitimering og evt. involvering av andre avdelinger. Det ansees imidlertid ikke som nødvendig at sykehusledelsen er direkte deltagende i endringsarbeidet, men at det med fordel kan åpnes for engasjement ved interesse. Utover beskrevne eventuelle motforestillinger hos personalet, kan ledelsen også tenkes å bekymre seg for økte omkostninger. De evt. økte kostnadene ved bytte fra lokal til systemisk behandling er imidlertid beskjedne i forhold til den sterkt kunnskapsbaserte økte effekten, og ved å benytte de samme formelle, logiske og emosjonelle argumentene som ovenfor nevnt forventes det ikke stor motstand på dette punktet. Særlig i kommunikasjon med ledelsen, men også generelt kan prosjektet få større gjennomslag om arbeidet formuleres i tråd med sykehusets visjon og strategi. For Sykehuset Østfold vil det bli naturlig å referere til «kvalitet», et ord som går igjen i både verdigrunnlag og strategiske mål. Sykehuset har også et overordnet mål om at «Pasientene skal oppleve tilgjengelige, forutsigbare og helhetlige tjenester.» (16). Øsofageal candidiasis er et problem som tross daglige, plagsomme symptomer lett kan anses som lite i de berørte pasientenes totale sykdomsbilde, men som like fullt burde prioriteres i en helhetlig tjeneste.

Gjennomføring av forbedringsarbeidet

Vi foreslår at prosjektgruppen benytter seg av Langley og Nolans modell for kvalitetsforbedring (17). Den består av to faser. I fase 1 er det viktig å avklare tre grunnleggende spørsmål:

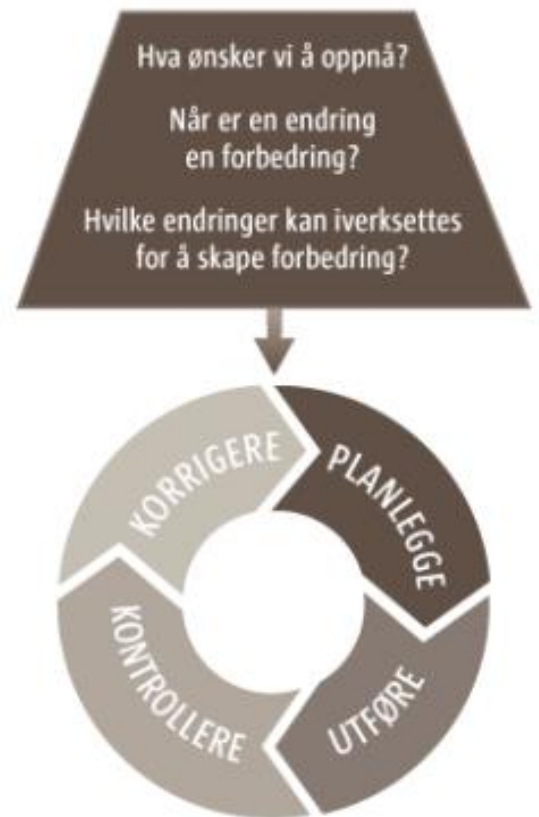
1. Hva ønsker vi å oppnå?
2. Når er en endring en forbedring?
3. Hvilke endringer kan iverksettes for å skape forbedring?

Fase 2 i Langley og Nolans modell struktureres som en forbedringssirkel bestående av de fire trinnene planlegge, utføre, kontrollere og korrigere. Et forbedringsarbeid kjennetegnes av at man måler indikatorer underveis og gjør nødvendige justeringer av tiltak hvis resultatene uteblir. Det kan også være riktig å justere målene underveis. Det er derfor å forvente at forbedringssirkelen gjentas flere ganger i løpet av forbedringsarbeidet. Det er også naturlig at trinnene overlapper hverandre tidsmessig og at man i noen tilfeller går tilbake til en tidligere fase i prosessen. Vi vil her foreslå momenter som kan inngå på de ulike trinnene i dette forbedringsarbeidet ved sykehuset Østfold. Avhengig av resultater ved målinger underveis kan det bli nødvendig å øke innsatsen i form av antall tiltak eller å avvikle tiltak som ser ut til å ha liten effekt. For å vite hvilke tiltak som gir resultatene som måles, er det viktig at det føres en endringslogg.

Planlegge

Arbeidsgruppen må sette seg inn i kunnskapsgrunnlaget for behandling av øsofageal candidiasis. Dagens praksis må kartlegges, og arbeidsgruppen må være enige om at dagens praksis ikke er i tråd med anbefalingene. De må også være enige om at det vil være en forbedring å endre praksis i tråd med anbefalingene.

Videre må de diskutere hvilke tiltak som kan være effektive og gjennomførbare på avdelingen. De bør også tenke gjennom hvorfor behandlingen ikke er i tråd med anbefalinger i dag og ta hensyn til dette ved valg av tiltak. De bør allerede i denne fasen ha tanker om hvilken motstand de kan møte fra involverte yrkesgrupper (leger og sykepleiere) og hvordan



de kan møte denne. Arbeidsgruppen må også bli enige om hvordan man skal måle effekten av tiltakene som velges og hvilke mål som skal settes for forbedringsarbeidet.

Utføre

Siden dette forbedringsarbeidet skal gjennomføres kun på én avdeling, ser vi ikke for oss at det er nødvendig med en pilotutprøving i mindre skala. Onkologisk avdeling utgjør et klinisk mikrosystem, og det vil antakelig ikke gi et riktig bilde om man skulle skille ut en undergruppe.

Det er naturlig å iverksette flere av tiltakene samtidig, da de i stor grad supplerer hverandre. Problemet med dette er at vi ikke kan vite hvilke tiltak som er effektive og hvilke som er mindre effektive. De foreslåtte tiltakene er, som beskrevet over: kurs og faglig opplæring, påminnelse om endringen på morgenmøter, plakater med påminnelse og informasjon, en ny sjekkliste for sykepleierne og eventuelt endret plassering av medikamentene, slik at flukonazol blir lettere tilgjengelig.

Vi tror disse tiltakene sikrer god informasjon til alle parter, både om selve forbedringsarbeidet og hva som er målet med det. Nødvendig opplæring før oppstart er sikret gjennom at dette inngår som et av de foreslåtte tiltakene.

Det er viktig at arbeidsgruppen tar hensyn til ferier og høytider i tidsplanen for arbeidet.

Underveis må arbeidsgruppen sørge for at endringsloggen føres.

Vi ser for oss at uke 5-8 av forbedringsarbeidet brukes til å sikre opplæring og informasjon og implementering av ny sjekkliste. I løpet av denne perioden kan det være mulig å se en begynnende bedring av praksis, hvis de valgte tiltakene har den effekten man har sett for seg.

Kontrollere

Vi ser for oss ukentlig måling av valgte indikatorer, med oppstart i uke 3. Dette er da 2 uker før implementering av selve forbedringsarbeidet, og man får da en 0-måling de første to ukene for de indikatorene dette kan være interessant for. Målingene må analyseres som run-diagram. Endringsloggen vil gjøre det enklere å se hvilke tiltak som faktisk har effekt. For tidlig å kunne korrigere feil og for å legge til rette for varig kvalitetsforbedring, foreslår vi at prosjektgruppen i samarbeid med en gruppe av ansatte (leger og sykepleiere) fyller ut eller har en samtale rundt Kunnskapssenterets spørreskjemaverktøy for vedvarende forbedring (18) i uke 5, uke 12 og uke 16.

Korrigere

Dersom målinger viser at forbedringsarbeidet ikke utvikler seg som forventet, vil det være aktuelt å gjøre endringer fortløpende i prosjektperioden. Man må da forsøke å analysere tiltakene for å se hva som ikke ser ut til å ha effekt. Videre må man lete etter motstand mot endring som man ikke forutså i første syklus og forsøke å komme frem til tiltak for å møte denne motstanden.



Tidsplan

Vi ser for oss at planleggingsdelen vil ta ca 4 uker. I løpet av denne tiden bør det også være mulig å gjøre en måling av dagens praksis for behandling av øsofageal candidiasis. Videre tror vi at implementering av tiltak og undervisning vil ta ytterligere fire uker, før vi ser for oss at prosjektet løper i ytterligere 12 uker. Totalt 20 uker og 16-18 målinger av valgt indikator, avhengig av når man starter med måling av de ulike indikatorene. Underveis bør man evaluere om det er nødvendig å utvide prosjektperioden.

Vedvarende endring

Vi ser for oss at det etter prosjektperioden vil være etablert ny praksis for behandling av øsofageal candidiasis. Tiltak som varer utover prosjektperioden er punktene på sykepleiernes sjekkliste som er utarbeidet som del av forbedringsarbeidet. Dette tiltaket legger til rette for at den nye praksisen vedvarer. Hvis legene opplever at det blir lettere å stille diagnosen øsofageal candidiasis med informasjon om diagnosekriteriene, og de i tillegg opplever at pasienter responderer godt på behandling, kan noen måneders erfaring med dette også medvirke til at flukonazol blir et mer naturlig førstevalg.

Konklusjon

Vi mener dette er et viktig forbedringsarbeid. Øsofageal candidiasis rammer mange pasienter på en kreftavdeling, og gir plager som forringer livskvalitet, i tillegg til at det ytterligere vanskeliggjør en allerede sårbar ernærings situasjon.

Anbefalingen fra Up To Date er sterk og entydig og sier at systemisk behandling er det beste valget for denne pasientgruppen. Det er et enkelt prosjekt som kan bety mye for en stor pasientgruppe. Det er lite trolig at denne endringen i håndtering av øsofageal candidiasis vil medføre merarbeid for de ansatte eller stjele tid fra andre oppgaver. Lav kostnad, lite tidkrevende og bedre for pasient. Vi vurderer de foreslåtte tiltakene til å være enkle å gjennomføre. Det er vanskelig å forutsi om tiltakene vi har den ønskede effekten, men vi tror de foreslåtte indikatorene er egnet til å måle en eventuell effekt. De foreslåtte indikatorene vil sannsynligvis vise om tiltakene har den ønskede effekten. Vi mener derfor at forbedringsarbeidet bør gjennomføres.

Vi foreslår at arbeidet organiseres ved at det nedsettes en prosjektgruppe bestående av leger og sykepleiere. Prosjektgruppen som har ansvar for å planlegge, utføre, kontrollere og korrigere forbedringsarbeidet. Selve prosjektet er forholdsvis lite ressurskrevende. Plakater og sjekklister vil medføre en liten kostnad, i tillegg må de ansatte i prosjektgruppen sette av noe arbeidstid til prosjektet. Eventuell kostnadsforskjell mellom selve behandlingsoppleggene er vanskelig å beregne, ettersom de vil ha mer vidtrekkende effekter enn kun selve behandlingsforløpet. Kvaliteten av behandlingen vil kunne påvirke ernæringsstatus og helsetilstand og ha betydning for det videre behandlingsforløpet for grunnsykdommen. Systemisk behandling med flukonazol er ikke spesielt kostbar sett i sammenheng med annen behandling disse pasientene ofte får.

Sykehuset har et overordnet mål om at pasientene skal oppleve tilgjengelige, forutsigbare og helhetlige tjenester. Øsofageal candidiasis er et problem som til tross for daglige, plagsomme symptomer lett kan anses som lite i de berørte pasientens totale sykdomsbilde, men som like fullt burde prioriteres i en helhetlig tjeneste. Vi håper dette forbedringsarbeidet kan bedre kreftpasientenes livskvalitet, og kanskje kan det være en påminnelse til avdelingen om å hele tiden utøve kunnskapsbasert praksis.

Sluttord

Vi ønsker å takke vår veileder Jo Inge Myhre for all hjelp og gode tilbakemeldinger.

En spesiell takk til Dr. Andreas Stensvold og Dr. Sajitha Desingh ved onkologisk avdeling,
Sykehuset Østfold

Litteraturliste/Referanser

1. Kourkoumpetis TK, Velmahos GC, Ziakas PD, Tampakakis E, Manolakaki D, Coleman JJ, et al. The Effect of Cumulative Length of Hospital Stay on the Antifungal Resistance of Candida Strains Isolated from Critically Ill Surgical Patients. *Mycopathologia*. 2011;171(2):85-91.
2. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;62(4):e1-e50.
3. Kauffman CA MK, Thorner AR. Overview of Candida infections UpToDate2016.
4. Kauffman. Clinical manifestations of oropharyngeal and esophageal candidiasis UpToDate2016.
5. Kauffman. Treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis UpToDate2016.
6. National Institutes of Health atHMAotIDSoA. Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents 2015.
7. Darouiche RO. Oropharyngeal and esophageal candidiasis in immunocompromised patients: treatment issues. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1998;26(2):259-72; quiz 73-4.
8. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen 2015.
9. Best-Practice. HIV-related opportunistic infections BMJ Best Practice2015.
10. Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(4):Cd000978.
11. Just-Nubling G, Gentschew G, Meissner K, Odewald J, Staszewski S, Helm EB, et al. Fluconazole prophylaxis of recurrent oral candidiasis in HIV-positive patients. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 1991;10(11):917-21.
12. Brudvik. Kvalitetsforbedring - Slik kommer du i gang: Fiskebeinsdiagram Helsebiblioteket2010.
13. helsetjenesten Nkf. Kvalitetsforbedring - Slik kommer du i gang: Modell for kvalitetsforbedring Helsebiblioteket2015.
14. Mainz J. Defining and classifying clinical indicators for quality improvement. *International journal for quality in health care : journal of the International Society for Quality in Health Care / ISQua*. 2003;15(6):523-30.

15. Kotter JP. Leading change: Why transformation efforts fail. Harvard business review. 1995;73(2):59-67.
16. Sykehuset-Østfold. Mål og strategier, Sykehuset Østfold <http://www.sykehuset-ostfold.no/om-oss/m%C3%A5l-og-strategier2016>.
17. Langley GL MR, Nolan KM, Nolan TW, Norman CL, Provost LP. The Improvement Guide: A Practical Approach to Enhancing Organizational Performance (2nd Edition): San Francisco, California, USA: Jossey-Bass Publishers; 2009; 2009.
18. Konsmo. Skåringsark for å måle faktorer som er avgjørende for vedvarende forbedring Helsebiblioteket: http://www.helsebiblioteket.no/kvalitetsforbedring/slik-kommer-du-i-gang/verktøy/_attachment/193087?_download=true&_ts=14b073ee65c.