

Bytte fra warfarin til DOAK ved atrieflimmer

Er det indikasjon for å bytte, og hvordan skal pasientmedvirkning sikres?

Julie Bergh, Juni Osnes Lund, Nora Botten, Nils Laike og Ole Torvanger



KLoK-oppgave Modul 8 ved Det Medisinske Fakultet UNIVERSITETET

I OSLO

09.11.2018

Copyright Forfatter

År: 2018

Tittel: Bytte fra warfarin til DOAK ved atrieflimmer, Er det indikasjon for å bytte, og hvordan skal pasientmedvirkning sikres?

Forfattere: Julie Bergh, Juni Osnes Lund, Nora Botten, Nils Laike og Ole Torvanger

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

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Innholdsfortegnelse

1. Sammendrag.....	4
2. Innledning	4
2.1 Atrieflimmer.....	5
2.2 Antikoagulasjonsbehandling ved atrieflimmer	6
3. Bakgrunn for valg av oppgave	7
4. Kunnskapsgrunnlaget.....	8
4.1 Risiko for tromboembolisme og blødning	8
4.2 Pasienttilfredshet	10
5. Pasientmedvirkning.....	10
6. Mikrosystem.....	11
7. Målsetning og tiltak	11
8. Kvalitetsindikatorer.....	14
8.1 Strukturindikatorer	14
8.2 Prosessindikatorer	14
8.3 Resultatindikatorer	14
9. Prosess, ledelse og organisering.....	16
9.1 Trinn 1: Forberede	17
9.2 Trinn 2: Planlegge	17
9.3 Trinn 3: Utføre	20
9.4 Trinn 4 og 5: Evaluere og følge opp	21
10. Kartlegging av motstand	23
11. Diskusjon og konklusjon.....	24
12. Referanser	25

1. Sammendrag

Dette kvalitetsforbedringsprosjektet ønsker å se på indikasjon for å bytte fra warfarin til DOAK hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer hos fastlegen og gjøre denne prosessen lettere. Fokuset er brukermedvirkning for pasientene og å forbedre praksisen for fastlegene.

Atrieflimmer er den vanligste hjerterytmeforstyrrelsen. En av de mest alvorlige komplikasjonene er hjerneslag grunnet embolisering. For å forhindre dette, kan antikoagulasjonsbehandling brukes. Risikoen for embolisering skal veies mot risikoen for blødning. Tradisjonelt sett har valget av antikoagulasjonsbehandling vært warfarin. UpToDate gir en sterk anbefaling for antikoagulasjon ved CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 (grad 1A). Videre foreslår UpToDate å bruke DOAK fremfor warfarin hos pasienter med atrieflimmer uten klaffesykdom (grad 2B). Dette er en svak anbefaling, og det er ikke vist en klart bedre effekt av DOAK, men begrunnet med at medikamentene er enklere å ta, og en slipper INRkontroller.

Bakgrunnen for dette kvalitetsforbedringsprosjektet er at vi, studenter, under praksistiden på fastlegekontor observerte at fastlegen brukte mye tid på INR-kontroller. Gjennom å skifte antikoagulasjonsbehandling, kan denne tiden reduseres. Prosjektet skal utføres ved Brandbu legegruppe og ledes av vår kontaktperson ved senteret. Målsetningen er at alle pasienter behandlet med warfarin får informasjon om mulighet for bytte til DOAK. Vår viktigste kvalitetsindikator er antall pasienter som får informasjon om mulig medikamentbytte samt tilfredshet blant leger og pasienter. Dette bør være et gjennomførbart prosjekt som kommer pasienter og leger til gode. Selv om litteraturen ikke gir en sterk anbefaling for å bytte fra warfarin til DOAK, kan dette medføre klare fordeler for utvalgte pasienter.

2. Innledning

I dette kvalitetsforbedringsprosjektet ser vi på antikoagulasjonsbehandling ved ikkeklaffeassosiert atrieflimmer og muligheten å skifte antikoagulasjonsbehandling fra warfarin til direktevirkende peroral antikoagulantia (DOAK). Oppgaven omfatter pasienter med tidligere diagnostisert atrieflimmer hvor man har funnet indikasjon for antikoagulasjonsbehandling med warfarin. Spørsmålet er om man hos disse pasientene skal bytte antikoagulasjonsbehandling til DOAK og hvordan dette skal gjøres, samtidig som vi sikrer pasienttilfredsheten.

Innledningen vil dekke atrieflimmer, hva tilstanden skyldes og indikasjoner for oppstart med antikoagulasjon. Deretter går vi gjennom kunnskapsgrunnlaget når det gjelder de ulike formene for antikoagulasjon. Vi har tatt for oss et mikrosystem hvor kvalitetsforbedringene skal implementeres og lagt en plan for hvordan dette skal utføres i praksis, samt verktøy for å kartlegge tilfredsheten til leger og pasienter basert på kvalitetsindikatorer. Vi har også tatt for oss hva vi forventer å møte av motstand. Til slutt diskuterer vi erfaringer fra prosjektet og tanker rundt indikasjon for å iverksette et slikt prosjekt.

2.1 Atrieflimmer

Atrieflimmer er den vanligste hjerterytmeforstyrrelsen med en estimert prevalens på rundt 1% i den voksne befolkningen. Den nylig publiserte artikkelen fra The Akershus Cardiac Examination (ACE) 1950 Study finner en prevalens på 4,5% blant normalbefolkningen i Akershus i aldersgruppen 63-65 år ved screening¹. Prevalensen av atrieflimmer øker med økende alder. En amerikansk studie finner en prevalens på 0,1% hos pasienter yngre enn 55 år. Prevalensen øker til 9% hos pasienter 80 år eller eldre². Atrieflimmer har økende prevalens på bakgrunn av økende andel eldre og økt prevalens av risikofaktorer, samt økt overlevelse av andre kardiovaskulære sykdommer^{1,2}. Risikofaktorer for atrieflimmer er hypertensjon, overvekt, diabetes mellitus, røyking og tidligere hjertesykdom³.

Den mest fryktede komplikasjonen til atrieflimmer er hjerneslag. I tillegg til de elektrofysiologiske endringene i atriene fører atrieflimmer til strukturelle endringer slik som fibrose, inflammasjon og myokardødeleggelse. Dette gir et protrombotisk miljø. Sammen med stase av blod i atriene fører dette til økt risiko for trombedannelse spesielt i venstre atriums aurikkel. Blodproppen kan embolisere til hjernen og forårsake hjerneslag. Omtrent 20% av alle hjerneslag skyldes kardiale embolier⁴. Atrieflimmer øker dermed risikoen for slag og fører til betydelig mortalitet.

Det finnes flere årsaker til atrieflimmer. I de fleste tilfeller kan man påvise underliggende sykdom hos pasienten, eksempelvis koronarsykdom, hjerteklaffefeil, forhøyet stoffskifte eller hjertesvikt⁴. I dette kvalitetsforbedringsprosjektet undersøkes pasienter med ikkeklaffeassosiert atrieflimmer. Klaffeassosiert atrieflimmer er atrieflimmer som henger sammen med mitralstenose eller med artifiell hjerteklaff⁵. All annen atrieflimmer defineres som ikkeklaffeassosiert atrieflimmer. Det gjelder egne retningslinjer for pasienter med klaffeassosiert atrieflimmer,⁶ og vi har derfor valgt å ikke ta med denne pasientgruppen i prosjektet.

Behandlingen av atrieflimmer har tre hovedfunksjoner: rytmekontroll, frekvenskontroll og antikoagulasjon for å hindre kompliserende tromboembolismer⁴. Rytmekontroll vil si å gjenopprette sinusrytme og gjøres ved elektrokonvertering eller farmakologisk konvertering^{4,7}. Det gjelder egne retningslinjer for når det er trygt å konvertere atrieflimmer med tanke på risiko for tromboembolisme⁸. Dersom rytmekontroll ikke lykkes, behandler man pasienten med medikamenter som hindrer overledningen i AV-knuten og dermed hindrer den ukontrollerte overledningen av impulser fra atriene^{4,7,8}. Dette fører ofte til betydelig symptomlettelse for pasienten. Alle pasienter med atrieflimmer skal vurderes for oppstart med antikoagulasjon.

2.2 Antikoagulasjon ved atrieflimmer

Reduksjon i risikoen for hjerneslag er en viktig del av behandlingen for pasienter med atrieflimmer. For å vurdere risiko for slag hos en pasient med atrieflimmer, brukes et scoringssystem for ikke-klaffeassosiert atrieflimmer som kalles CHA₂DS₂-VASc (tabell 1). CHA₂DS₂-VASc estimerer årlig risiko for slag hos pasientene basert på risikofaktorer som øker risiko for slag: hjertesvikt, hypertensjon, alder, diabetes mellitus, tidligere slag eller TIA, karsykdom og kjønn^{4,8}. Dette er et verktøy for å estimere risiko for slag, som må sammenlignes med risiko for blødning ved bruk av antikoagulantia⁶.

	Risk factor	Score
C	Congestive heart failure	1
H	Hypertension	1
A ₂	Age > 75 years	2
D	Diabetes	1
S ₂	Stroke/TIA	2
V	Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque)	1

A	Age 65-75 years	1
Sc	Sex category	1

Tradisjonelt sett har man brukt warfarin som antikoagulasjon. Warfarin er en vitamin K-antagonist og hemmer syntesen av de vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorene II, VII, IX og X⁹. De siste tiårene har utviklingen av medikamenter med andre virkningsmekanismer, DOAK, ført til valgmuligheter når det gjelder antikoagulasjon hos disse pasientene. Blant DOAK inngår den direkte trombinhemmeren dabigatran og faktor Xa-hemmerne apixaban, rivaroxaban og edoxaban⁹. Effekten av warfarin måles med protrombintid og uttrykkes som INR (international normalized ratio) og anbefales normalt å ligge mellom 2 og 3 for pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer⁶. For DOAK kan serumkonsentrasjonen av medikamentene måles, men det finnes ingen mål for effekten i blodet. Antidot mot warfarin er vitamin K⁹. For DOAK finnes det kun antidot mot dabigatran¹⁰.

3. Bakgrunn for valg av oppgave

Vi er flere på gruppen som i praksisperioden på fastlegekontor har gjort mange INRkontroller. Vi er enige om at dette tar mye tid for både fastleger og pasienter. Alle som bruker warfarin, må gå til faste kontroller av INR-verdi månedlig eller oftere. I praksisperioden så vi også at det var til dels lange ventetider for å få legetime. INR-kontroller stjeler tid fra andre pasienter og problemstillinger, og de koster pasienter, kommuner og HELFO mye penger. I 2017 var det ifølge søk i Reseptregisteret 51 251 pasienter som brukte warfarin i Norge. En norsk studie av warfarinbehandling i allmennpraksis fra 2006 viste at det var atrieflimmerpasienter som utgjorde den største andelen av warfarinbrukere ved fastlegesenteret som ble studert. Omtrent 12% av alle konsultasjonene ved fastlegesenteret var INR-kontroller¹¹. I en refusjonsrapport fra Legemiddelverket konkluderer de med at behandling med apixaban sannsynligvis er kostnadseffektivt sammenliknet med warfarin for forebygging av slag og systemisk emboli hos atrieflimmerpasienter¹². Det er vår erfaring at det er DOAK som er førstevalget ved oppstart av antikoagulasjon hos pasienter med ikkeklaffeassosiert atrieflimmer på sykehus. Det er derfor pasientene i allmennpraksis som står på warfarin fra før som blir vårt fokus.

4. Kunnskapsgrunnlaget

For å undersøke kunnskapsgrunnlaget for å velge antikoagulasjon med DOAK eller warfarin ved atrieflimmer gitt at pasienten er i risikogruppe og trenger antikoagulasjon, formulerte vi følgende **PICO** spørsmål:

Problem: Pasienter med atrieflimmer som behandles med warfarin

Intervention: Antikoagulasjon med DOAK

Control: Fortsette med warfarin-behandling

Outcome: slag/blødning, pasienttilfredshet

Vi gjennomførte deretter et pyramidesøk i McMaster Pluss gjennom Helsebiblioteket med søkeordene «anticoagulation atrial fibrillation» og fant artikler i oppslagsverkene UpToDate, Best Practice og EBM Guidelines. Kilder til oppsummert forskning ligger øverst i kunnskapspyramiden og danner grunnlaget for kunnskapsbasert praksis. Vi valgte derfor å se nærmere på artikkelen fra UpToDate med tittelen «Atrial fibrillation: Anticoagulant therapy to prevent embolization» for å finne retningslinjer og anbefalinger. Litteraturgjennomgangen for denne artikkelen er oppgitt å være oppdatert i oktober 2018 og artikkelen ble sist oppdatert 24. juli 2018⁶.

For dette litteratursøket legger vi til grunn at pasientene skal ha antikoagulasjonsbehandling. Spørsmålet er *hvilken* antikoagulasjon som er mest egnet med tanke på risiko for tromboembolisme/blødning og pasienttilfredsheten. Denne oppgaven handler om hvordan pasienter skal ta et informert valg ved et eventuelt bytte fra warfarin til DOAK, og dersom man skal kunne anbefale en pasient å bytte, må det ligge til grunn at DOAK er bedre egnet og at pasienttilfredsheten med DOAK er bedre.

4.1 Risiko for tromboembolisme og blødning

Warfarin har i lang tid vært førstevalget for antikoagulasjon ved atrieflimmer basert på en rekke randomiserte kontrollerte studier utført på 90-tallet som viser at warfarin reduserer forekomsten av slag mot en akseptabel blødningsrisiko hos disse pasientene¹³⁻¹⁸. Det finnes derfor ikke studier som sammenlikner DOAK med placebo, men kun med warfarin. Det finnes heller ingen randomiserte kontrollerte studier som sammenlikner de ulike DOAK eller studier som undersøker pasienter som bytter fra warfarin til DOAK.

Retningslinjene baserer seg i hovedsak på tre randomiserte kontrollerte studier¹⁹⁻²¹ (tabell 2) og viser at DOAK gir samme eller lavere forekomst av iskemisk hjerneinfarkt og stor

blødning sammenliknet med warfarin med INR mellom 2 og 3. Studiene viser en høy relativ med liten absolutt reduksjon i risiko for intrakraniell blødning¹⁹⁻²¹. Selv om den absolutte effekten er liten, kan det være klinisk relevant fordi intrakraniell blødning i mange tilfeller er dødelig⁶. Metaanalyser av studiene trekker de samme konklusjonene med signifikant reduksjon i systemisk tromboembolisme, slag og store blødninger, markant relativ nedgang i antall hjerneblødninger og reduksjon av total dødelighet. Metaanalysene viser også tendens til redusert blødning ved bruk av DOAK^{22, 23}. Litteraturen støtter at DOAK i mange tilfeller der det ikke er kontraindikasjoner, vil være det beste valget.

Tabell 2: Oversikt over Randomiserte Kontrollerte Studier ¹⁹⁻²¹			
Studie	Medikament	Primære endepunkter	Def. stor blødning
RE-LY	Dabigatran	Slag, systemisk embolisme	Fall i Hb minimum 2 g/dl eller symptomatisk blødning i kritisk organ
ROCKET AF	Rivaroxaban	Slag, systemisk embolisme	Stor eller liten klinisk relevant blødning
ARISTOTLE	Apixaban	Slag, systemisk embolisme	Åpen blødning og fall i Hb minimum 2 g/dl eller transfusjon 2 enheter røde blodceller på kritisk sted eller med dødelig utfall

Artikkelen fra UpToDate gir en sterk anbefaling for antikoagulasjon ved CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 (grad 1A)⁶. Dette er det liten uenighet om og er praksis ved norske sykehus og i primærhelsetjenesten etter vår erfaring. For score 0-1 er det mer uenighet vedrørende antikoagulasjon, og det blir i større grad opp til lokale retningslinjer og individuell vurdering. UpToDate foreslår videre å bruke DOAK fremfor warfarin basert på litteraturen i avsnittet over. UpToDate foreslår bruk av direkte trombininhibitorer eller faktor Xa inhibitorer over warfarin hos pasienter med atrieflimmer uten klaffesykdom (grad 2B). Basert på evidensen kan man ikke skille mellom de ulike DOAK, og UpToDate foreslår at hver lege velger en-to

DOAK som de er komfortable med å bruke⁶. I denne oppgaven har vi valgt å bruke apixaban (Eliquis) basert på tall fra Reseptregisteret fra 2017 for antall brukere i alle aldre hvor vi sammenliknet preparatene apixaban (Eliquis), dabigatran (Pradaxa) og rivaroxaban (Xarelto). Eliquis er basert på disse tallene det mest brukte DOAK i Norge.

4.2 Pasienttilfredshet

UpToDate tar ikke for seg pasienttilfredsheten i stor grad i anbefalingene sine, men påpeker en del fordeler med DOAK fremfor tradisjonell antikoagulasjon med warfarin⁶. Fordelene (sett bort ifra fordelene med tanke på tromboembolisme og blødning) er at pasienten slipper å måle INR, ingen interaksjoner med kosthold slik som med warfarin og mindre interaksjoner med andre legemidler. Potensielt negative sider er at det i stor grad mangler studier som viser effektivitet og sikkerhet hos pasienter med alvorlig nyresvikt, det er vanskelig å monitorere nivåer av antikoagulasjon i blodet og dermed nytte og compliance hos den enkelte og det er en viss mulighet for uforutsette bivirkninger^{6, 8}.

En nylig publisert studie fra ulike sentere i Europa har sett på hva som er viktig i valg av medikament. Viktigste faktorer er effektivitet og bivirkninger. «Convenience» var relativt sett mindre viktig i beslutningen, men innenfor denne kategorien var hyppige INR målinger, restriksjoner i diett og mindre hyppig dosering viktige faktorer i valg av antikoagulantia²⁴. En kvalitativ studie konkluderte med at ulemper med vitamin K antagonister slik som INR måling og interaksjoner med kosthold kan få pasienter til å bytte antikoagulasjon til DOAK²⁵. Litteraturen rundt antikoagulasjon dreier seg først og fremst om harde endepunkter som tromboembolisme, blødning og død og mindre om pasientperspektivet. De to studiene nevnt over indikerer at pasienter foretrekker DOAK over warfarin, men dette er sannsynligvis ulikt mellom ulike pasienter. UpToDate foreslår oppstart med DOAK (grad 2B anbefaling) men warfarin dersom pasienten er komfortabel med INR-målinger, og disse har vært innenfor målområdet minst 65% av målingene⁶.

5. Pasientmedvirkning

Det er mange som ikke vet så mye om sin egen sykdom, og som overlater alt ansvar til fastlegen når det kommer til beslutninger om behandling og oppfølging av sykdommen. Dermed blir det opp til fastlegen å bestemme om pasienten med atrieflimmer skal fortsette å bruke warfarin eller bytte til DOAK. I *Lov om pasient- og brukerrettigheter* står det: ”

Pasienten skal ha den informasjon som er nødvendig for å få innsikt i sin helsetilstand og innholdet i helsehjelpen. Pasienten skal også informeres om mulige risikoer og bivirkninger. Pasient eller bruker har rett til å medvirke ved valg mellom tilgjengelige og forsvarlige tjenesteformer og undersøkelses- og behandlingsmetoder⁹.” Denne loven utfordrer balansegangen mellom pasientens autonomi på den ene siden, og legens makt og utstråling av kunnskap og tillit på den andre siden. Det er ikke alle pasienter som ønsker å ta medisinske valg selv. Fastleger må derfor i hver enkelt tilfelle vurdere hvorvidt en pasient ønsker mye informasjon og muligheten til å ta et selvstendig valg¹⁰. Det er et poeng at pasienter i det minste skal opplyses om at det finnes alternativer til den medisinen de bruker.

6. Mikrosystem

Vi har valgt å knytte prosjektet vårt opp mot Brandbu legegruppe. Dette er et fastlegesenter på Hadeland med 5 fastlegehjemler. Grunnen til at vi valgte dette mikrosystemet er at det er et praksissted tilknyttet UiO med en fastlege som ønsker å samarbeide om kvalitetsforbedringsprosjektet. Bente Calmeyer Gauslaa er fastlege ved Brandbu legegruppe og har flere pasienter som bruker warfarin. Den siste måneden har hun hatt 8 INR-kontroller. Hennes førstevalg ved antikoagulasjon hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer er i dag DOAK, men hun har likevel en del pasienter som fortsatt bruker warfarin. Noen av pasientene som bruker warfarin, har kontraindikasjoner mot DOAK, betydelig redusert nyrefunksjon eller er pasienter som har godt av å komme til jevnlig kontroll på legekontoret og som er godt regulert på warfarin. Det er fortsatt en gruppe pasienter som antikoaguleres med warfarin som kunne byttet til DOAK. Av fordeler ved DOAK nevner hun færre kontroller og mindre matrestriksjoner sammenliknet med warfarin. Hun poengterer at det er en fordel å ha et antidot mot warfarin og at det ville føles enda tryggere å bytte over til DOAK om alle de nye perorale antikoagulasjonsmidlene hadde hatt et antidot.

7. Målsetning og tiltak

Hovedmålsetningen med prosjektet er at pasientene skal ha mulighet til å ta et informert valg om bruk av antikoagulasjon. Målsetningen blir derfor å øke brukermedvirkningen i denne situasjonen hvor medikamentene har lik klinisk effekt. Vi har satt som mål at 100% av pasienter med atrieflimmer som står på warfarin, skal ha blitt vurdert i henhold til vurderingsskjema. (fig. 2) Der det ikke er kontraindisert, skal pasientene ha fått informasjon

om mulig bytte til DOAK. I tillegg har vi underordnede kvalitative delmål om pasienttilfredsheten og legetilfredsheten. Vi har underordnede kvantitative delmål om å frigjøre tid for legen ved å redusere antall INR-kontroller samt at pasienter som ikke har kontraindikasjoner mot DOAK, skal bytte.

Vårt tiltak i dette kvalitetsforbedringsprosjektet er å gi legen verktøy som de kan bruke for å gi god pasientinformasjon. Informasjonen til pasientene gis muntlig fra legene under konsultasjonen samt i et skriv pasientene får med seg hjem (fig. 1). Tiltaket vårt blir dermed informasjon.

Figur 1: Informasjonsskriv til pasienter¹⁹⁻²¹

Informasjonsskriv pasienter

Du mottar dette skrivet fordi du er en av din fastleges pasienter som har atrieflimmer og som bruker Marevan på grunn av dette. Marevan er en blodfortynnende medisin som skal hindre dannelse av blodpropper og redusere sjansen for hjerneslag. Din fastlege er for tiden med i et prosjekt der vi vil undersøke om det kan være fordelaktig, både for pasienter og for leger å bytte fra Marevan til et annet, nyere blodfortynnende medikament kalt Eliquis.

Du velger selv om du vil være med i prosjektet med bytte fra Marevan til Eliquis, men vi ber deg lese informasjonen under, slik at du er informert om hva et eventuelt bytte medfører. Skulle du ombestemme deg underveis, er det også mulig å bytte tilbake til Marevan. Still gjerne fastlegen din spørsmål dersom det er noe du skulle lure på. Målet vårt med dette prosjektet er å gjøre behandlingen av atrieflimmer lettere, både for pasienter og leger. Det er viktig for oss med tilbakemeldinger underveis, slik at vi best mulig kan tilpasse dette for ditt legesenter.

Hva innebærer det å bytte fra Marevan til Eliquis?

Når du har sluttet med Marevan og begynt med Eliquis tar du 2 tabletter hver dag, og du trenger ikke lenger komme til månedlige INR-kontroller for stikk i fingeren og måling av blodets tykkelse. I praksis vil dette si at du får en mer stabil blodtykkelse som ikke trenger å kontrolleres. Det innebærer også at du ikke trenger bekymre deg for at moderat alkoholinntak, endret nivå av fysisk aktivitet eller ulike typer mat vil påvirke medisinenes blodfortynnende virkning. Det er vist at Eliquis har en minst like god effekt som Marevan når det kommer til beskyttelse mot blodpropp og hjerneslag, og gir en lavere risiko for store blødninger.

Hva kan være grunner til at jeg bør fortsette med Marevan?

Om du har brukt Marevan i mange år og pleier å ha en fin INR-verdi ved kontroller, er det ikke sikkert du vil bli mer fornøyd ved å bytte til Eliquis. Om du har mye plager av din atrieflimmer som du ønsker å diskutere jevnlig med din fastlege, kan de faste INR-kontrollene gi mulighet til god oppfølging. Om du synes det er vanskelig å huske på å ta tabletter 2 ganger om dagen hver dag, er det mulig at Marevan gir et tryggere behandlingsopplegg. Dette er fordi det er mulig å måle blodtykkelsen ved hjelp av INR, mens det ikke finnes noe liknende enkelt verktøy ved bruk av Eliquis. Om du da tror eller vet at du har glemt å ta tabletter kan den videre doseringen justeres ut fra INR-verdien.

Hvordan bytter man fra Marevan til Eliquis?

Det er en enkel prosedyre å bytte fra Marevan til Eliquis. Du kan slutte å ta Marevan den ene dagen og begynne på Eliquis så fort INR-verdien er under 2. Dette skal du få gjøre hos fastlegen din. Eliquis skal tas to ganger om dagen, en gang om morgenen og en gang om kvelden.

Etter at du har byttet fra Marevan til Eliquis, vil du bli innkalt til ny time hos fastlegen etter fire uker for evaluering av hvordan du synes byttet har gått. Man kontrollerer da at blodprøvene dine er fine, og du får fylle ut et spørreskjema for at vi skal kunne evaluere hvordan du synes byttet har gått. Etter dette trengs det ikke jevnlig oppfølging av fastlegen for å vurdere hvordan medikamentbyttet går, men du vil motta et nytt spørreskjema i posten etter to måneder av oss.

8. Kvalitetsindikatorer

8.1 Strukturindikatorer:

Strukturindikatorer beskriver organisasjon med dens økonomiske og materielle ressurser^{26, 27}.

Dette prosjektet krever lite ressurser og brukerutstyr som ikke allerede finnes på legekantorene. Prosjektet vurderes derfor ikke ut fra slike strukturindikatorer.

8.2 Prosessindikatorer:

En prosessindikator er en indikator som måler aktiviteten i pasientforløpet^{26, 27}. Vår hovedindikator er: *“Hvor mange får informasjon og spørsmål om de ønsker å bytte fra warfarin til DOAK?”* Ettersom studiene vi har i dag, viser lik effekt av de ulike medikamentene¹⁹⁻²¹, er dette vår viktigste indikator for å se om prosjektet er godt gjennomført. Rent praktisk fyller fastlegen ut et skjema for hver pasient som har blitt informert om muligheten til å bytte (fig. 2).

8.3 Resultatindikatorer:

Resultatindikatorer er antall komplikasjoner, pasienttilfredshet, helsegevinst, overlevelse og re-innleggelse^{26, 27}. Vi har valgt flere resultatindikatorer. Resultatindikatorerne er i dette prosjektet knyttet til de ulike delmålene nevnt under punkt 7. Målsetning og tiltak. To av disse er kvalitative og skal måle om det gir god pasienttilfredshet å bli tatt med i beslutningen om egen behandling og hvordan legene opplever å innføre prosjektet i egen praksis. Vi har valgt følgende resultatindikatorer; *“Er pasientene fornøyde med informasjonen og det å bli tatt med i avgjørelsen om egen behandling?”* og *“Er legene fornøyd med tiltaket og finner det nyttig for sin praksis?”*. Oppfølgingen av pasienten blir et spørreskjema (fig. 3) ved kontroll etter fire uker eller ny INR-kontroll og brev med samme skjema etter 2 måneder. Legen bes også om å fylle ut skjema for hver pasient som har blitt gitt informasjon (fig. 2) og en samlet muntlig vurdering ved siste månedlige evaluering (avsnitt 9.4: trinn 4 og 5: evaluere og følge opp).

For legens praksis er prosjektet aktuelt ved å redusere antall INR-kontroller. Dette vil frigjøre tid som kan brukes til andre pasienter. Indikatoren blir antall færre INR-kontroller fastlegen utfører siste måned i prosjektet (mai) sammenlignet med måneden før prosjektet begynner.

Det viktigste er ikke hvor mange som velger å skifte fra warfarin til DOAK, men det er interessant å se om informasjonen de får, gjør at de bytter. Derfor har vi valgt indikatoren; *Hvor mange har byttet fra warfarin til DOAK?* Dette måles enkelt ved at fastlegen svarer på spørreskjemaet (fig. 2).

Figur 228, 29:

Vurderingsskjema for legen:					
Foreligger det kontraindikasjoner mot bytte fra warfarin til DOAK?	Ja		Nei		
Fikk pasienten informasjon om bytte fra warfarin til DOAK?	Ja		Nei		
Byttet pasienten fra warfarin til DOAK?	Ja		Nei		
Hvor godt fornøyd er du med konsultasjonen? Grader fra 1 (ikke i det hele tatt) til 5 (veldig fornøyd)	1	2	3	4	5
Opplvde du at pasienten forstod informasjonen som ble gitt og at det dermed økte brukermedvirkningen? Grader fra 1 (ikke i det hele tatt) til 5 (I stor grad)	1	2	3	4	5

Figur 3²⁸:

Spørreskjema til pasienter som har fått informasjon om mulig bytte av antikoagulantia (warfarin til DOAK)					
Hvor forståelig var informasjonen om antikoagulasjonbehandling? Grader fra 1 (ikke i det hele tatt) til 5 (veldig fornøyd)	1	2	3	4	5
Var det aktuelt å bytte?	Ja			Nei	
De som byttet: Hva var den viktigste grunnen for å bytte?	Legen anbefalte byttet				
	Lettere å bruke				
	Slipper INR-kontroller				
	Annet				
De som fortsatte med warfarin: Hva var den viktigste grunnen for å fortsette med warfarin?	Godt fornøyd med warfarin, lettere å bare fortsette				

	Har ikke troen på den nye medisinen				
	Liker å måtte komme til INR-kontroller				
	Annet				
Satte du pris på å bli inkludert i avgjørelsen? Grader fra 1 (ikke i det hele tatt) til 5 (veldig fornøyd)	1	2	3	4	5

9. Prosess, ledelse og organisering

For gjennomføring av vårt prosjekt har vi valgt å ta utgangspunkt i Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten sin ”Modell for kvalitetsforbedring” (fig. 4).

Modellen består av ulike faser, som sammen danner en sirkel basert på den kjente Demings sirkel. Underveis i arbeidet kreves det at man analyserer gjennomføring av prosjektet, og i arbeidet med kvalitetsforbedring, er det vanlig å gå gjennom de ulike fasene i sirkelen flere ganger for ytterligere forbedring og evaluering. Modellen for kvalitetsforbedring er tenkt å skulle sikre systematikk i gjennomføring av komplekse prosjekter^{30, 31}.

Figur 4: Modell for Kvalitetsforbedring^{31, 32}



Kvalitetsprosjektet er planlagt gjennomført på Brandbu legegruppe i perioden januar-mai 2019. Vi har planlagt en tidsramme på fem måneder til gjennomføring av prosjektet. Det er viktig for oss å komme raskt i gang og tidlig få tilbakemeldinger fra aktørene, slik at eventuelle endringer kan gjøres underveis. Samtidig er tidsbruk for de ulike aktørene et viktig aspekt. Vi ønsker at gjennomføring av prosjektet og eventuelle medikamentendringer skal implementeres som en del av hverdagen på legekantoret, uten at det skal ta mye ekstra tid, verken for pasienter eller ansatte. Tanken er derfor at mye av pasient-lege-kontakt som prosjektet krever, skal knyttes opp til allerede planlagte INR-kontroller for pasientene som

bruker warfarin. Disse vil vanligvis finne sted med noen ukers mellomrom, og det kreves derfor at prosjektet er av en viss varighet.

9.1 Trinn 1: Forberede

I forberedelsesprosessen har det vært viktig å bli kjent med mikrosystemet prosjektet skal gjennomføres i og forankre og organisere forbedringsarbeidet der. Viktige aktører er de fem legene på senteret og pasienter i aktuelle pasientgrupper (atrieflimmer, bruker warfarin, ingen kontraindikasjoner mot bruk av DOAK), men også helsesekretærene som utfører INRkontroller. Prosjektets leder vil være fastlegen som er vår kontaktperson på senteret, og som har vært veileder for et av gruppemedlemmene under forrige termins praksisperiode. Denne legen vil være viktig for forankring av prosjektet på senteret. Blant annet er det gjennom National Health Service sin modell for vedvarende forbedring, rettet fokus mot lederens engasjement og involvering³³. Lederen vil være viktig for inkludering, støtte og involvering av de ansatte i prosjektet, blant annet ved å organisere en klar ansvarsfordeling og utarbeiding av fast møteplan for evaluering og avdekking av mulige barrierer. Lederen har også en viktig rolle i formidling av engasjement for å sikre god oppslutning rundt prosjektet blant de andre ansatte^{31,33}. Vi kommer tilbake til gjennomføringen av dette senere i oppgaven.

9.2 Trinn 2: Planlegge

I planleggingsarbeidet har det vært viktig å kartlegge dagens situasjon på Brandbu legegruppe, få innspill og erfaringer fra de ansatte og sørge for at disse er informert om gjennomføring av prosjektet og kunnskapsgrunnlaget som ligger bak dette. Det er også blitt gjort en kartlegging av ressurser. Tiltaksplanen vi har laget, er planlagt som tiltak inkorporert i hverdagen som allerede eksisterer på legekantoret, slik at det skal ta minst mulig ekstra tid. Ingen tiltak krever innkjøp av nytt utstyr eller utvidet arbeidstid for de ansatte, så vi anser det som lite sannsynlig at det skal oppstå økonomiske utfordringer i gjennomføring av prosjektet.

Planleggingsfasen utføres i henhold til Modell for Kvalitetsforbedring (fig. 4)^{31,34}.

Det vil være naturlig å ha et informasjonsmøte for legene i desember 2018 før oppstart i januar 2019. Representanter fra vår prosjektgruppe skal være tilstede under dette møtet. Det skal informeres om kunnskapsgrunnlaget for prosjektet, planlagt gjennomføring med en tydelig rollefordeling og tidsramme, samt målsettingene våre. Informasjonsmøtet vil også være en viktig anledning til innspill fra ansattgruppen, der eventuell motstand og spørsmål kan tas opp. De ulike aktørene vil i ettertid motta informasjonsskriv (fig. 5) om prosjektet på mail. De vil også motta flytskjema for prosjektplan (fig. 6). Det kan være aktuelt å henge opp

plakater med flytskjemaet (fig. 6) på pauserom i innkjøringsfasen, slik at man får stadige påminnelser om prosjektet og kan bruke informasjonen som rettesnorer.

Figur 5: Informasjonsskriv til lege²⁹

Informasjonsskriv lege

Vi har startet et kvalitetsforbedringsprosjekt der vi ønsker å rette fokus mot mulighet for medikamentbytte for pasienter med atrieflimmer i allmennpraksis. I dag er det svært mange som bruker Marevan, men som også er aktuelle kandidater for bruk av DOAK = direktevirkende perorale antikoagulantia. Et medikamentbytte vil særlig være motivert av praktiske fordeler mulige å oppnå. Vi har opplevd og fått tilbakemelding på at fastleger bruker mye tid i hverdagen på INR-målinger og oppfølginger av pasienter som går på Marevan. Det vil være et mål for oss å forsøke å gjennomføre et prosjekt som gir tidsbesparing i hverdagen, og som også oppleves som tilfredsstillende for pasientene. Det er ikke nødvendigvis et mål at alle aktuelle pasienter skal bytte fra Marevan til Eliquis. Derimot er et viktig mål at pasientene er godt informert om muligheten for medikamentbytte og hva det vil innebære, slik at de på bakgrunn av dette kan ta et informert, selvstendig valg angående bruk av antikoagulasjonsmiddel.

I kvalitetsforbedringsprosjektet har vi valgt ut ett DOAK; Eliquis som pasientene kan bytte til. Dette for at fastlegene vil ha mulighet til å lære ett medikament å kjenne i løpet av perioden prosjektet pågår.

Kontraindikasjoner

For hver pasient som kommer til INR-kontroll, skal vurderingsskjema utfylles. Her må legen krysse av for om det foreligger kontraindikasjoner for rekruttering av aktuell pasient til kvalitetsforbedringsprosjektet. Kontraindikasjoner mot bruk av Eliquis er mekanisk hjerteklaff, aktiv blødning eller risikofaktorer for blødning, leversykdom assosiert med koagulopati eller GFR <15

Prosess i kvalitetsforbedringsprosjekt

INR-kontroll, informasjon til pasient

- utfylling av vurderingsskjema for å kartlegge om pasient er aktuell kandidat for prosjektgjennomføring.
- Pasienten informeres og mottar informasjonsskriv.
- Blodprøver tas for kontroll: kreatinin, eGFR, hemoglobin, trombocytter, ALAT, gamma-GT, INR, APTT.

Oppfølgingsamtale ved neste INR-kontroll og eventuelt bytte til Eliquis

- Dersom pasienten ønsker bytte, vil Marevan seponeres.

Daglig INR-kontroll for eventuell oppstart

- INR må overvåkes daglig til denne er under 2. Resept er skrevet ut på forhånd. Helsesekretærer gjennomfører daglige målinger og informerer pasient om oppstart av Eliquis ved tilfredsstillende INR-verdi.

Oppfølgingssamtale etter fire uker

- Oppfølgingssamtale ved lege om eventuelle bivirkninger, blødningstendenser og kontroll av vitalia. Dette vil være i terapeutisk øyemed og er ikke en del av kunnskapsgrunnlaget brukt for evaluering.
- Pasient og lege fyller ut spørreskjema om prosessen, som sendes inn til evaluering. Dette gjelder også pasienter som ikke har gjennomført medikamentbytte, men kommer til INR-kontroll.

Utfylling spørreskjema etter tre måneder

- spørreskjema sendes hjem til pasienten av prosjektgruppe.

Gjennomføring bytte av medikament

Seponering av warfarin og påfølgende oppstart Eliquis

- Seponere warfarin
- Overvåk INR til denne er under 2 (daglig frem til INR er under 2)
- Start deretter opp med Eliquis 2 ganger daglig

Dosering

5 mg x 2

Anbefales for de fleste pasienter.

2,5 mg x 2 dersom pasienten har eGFR mellom 15-29 ml/min eller minst to av karakteristika stemmer for pasient

- Alder over 80 år
- Kroppsvekt under 60 kg
- Serumkreatinin over 133 mikromol/L

Evaluering av kvalitetsforbedringsprosjekt

Det er viktig med kontinuerlig evaluering av prosjektet, slik at eventuelle endringer eller justeringer raskt kan utføres. Dels vil dette basere seg på tilbakemelding fra pasientene etter fire uker og tre måneder, men klinikers oppfatning av gjennomføring er like viktig.

Evaluering ved pasienter

- spørreskjema fire uker
- spørreskjema to måneder

Evaluering ved fastlege

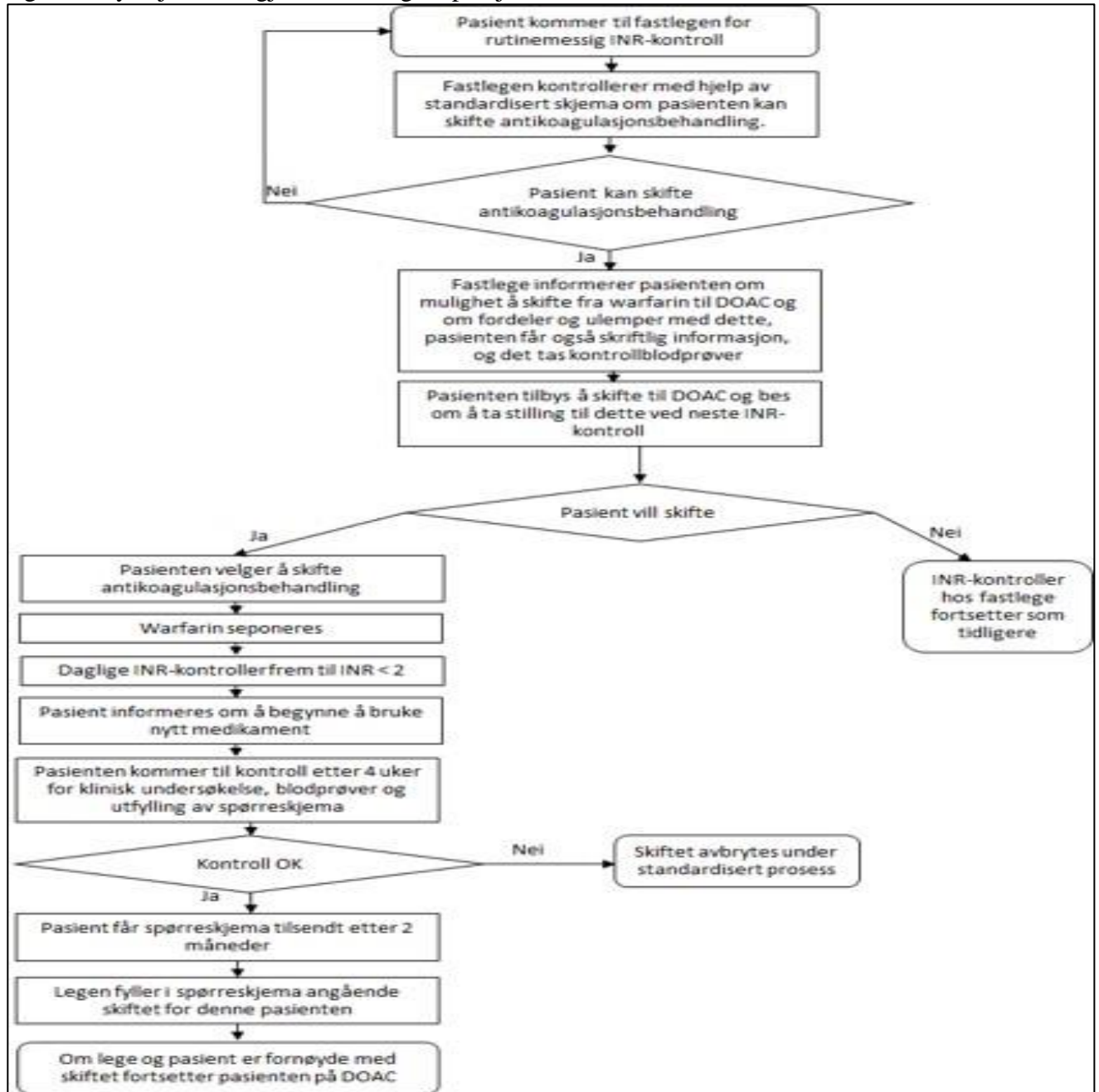
- Utfylling av spørreskjema i tilknytning til vurderingsskjema for hver pasient aktuell for kvalitetsprosjekt.
- Jevnlige analyser av hvor mange som har gjennomført samtale om medikamentendring og antall pasienter som har foretatt et medikamentbytte.

9.3 Trinn 3: Utføre

Flytskjema (fig. 6) viser i detalj hvordan prosjektet skal utføres. Planlagt oppstart er januar 2019. For hver INR-kontroll, skal legen i forkant av eller underveis i konsultasjonen fylle ut et vurderingsskjema (fig. 2) som inkluderer eksklusjonskriterier etter standardiserte betingelser²⁹ for å avklare om pasienten kan være en del av prosjektet. Dersom pasienten er en aktuell kandidat, skal han/hun få informasjon om prosjektet og hva et medikamentbytte vil ha å si. Det tas blodprøver for kontroll av kreatinin, eGFR, hemoglobin, trombocytter, ALAT, gamma-GT, INR, APTT²⁹. Deretter får pasienten med seg et informasjonsskriv (fig. 1) hjem og bes om å ta stilling til spørsmål om medikamentbytte frem til neste INR-kontroll.

Ved neste INR-kontroll avklares det om pasienten ønsker å bytte til Eliquis eller ikke. Dersom pasienten ønsker et medikamentbytte, må warfarin seponeres samme dag, og det vil være nødvendig med daglig INR-kontroll frem til INR er under 2²⁹. For å gjøre denne prosessen så lite tidkrevende som mulig, er det ikke nødvendig med egen legekonsultasjon for INRkontroll. Dette kan gjøres av helsesekretærer som på forhånd er grundig informert om å si fra til pasienten den dagen han/hun har oppnådd tilfredsstillende INR at han/hun kan begynne på det nye medikamentet. Det settes ikke opp time for disse daglige INR-kontrollene. Det er avklart med helsesekretærene at pasientene kan henvende seg i luken og tas innimellom andre pasienter. Etter fire uker planlegges det oppfølgingskontroll hos lege, der man gjennomgår eventuelle bivirkninger, blødningstendenser, kontroll av vitalia og nyre- og leverfunksjon. Dette vil være i terapeutisk øyemed og er ikke en del av kunnskapsgrunnlaget brukt for evaluering. Men pasienten fyller ut et spørreskjema (fig. 3) om prosessen hittil i forbindelse med konsultasjonen, som kan leveres inn til senterets helsesekretærer.

Figur 6: Flytskjema for gjennomføring av prosjektet



9.4 Trinn 4 og 5: Evaluere og følge opp

Det er planlagt ulike milepæler for evaluering underveis i prosjektet, både slik at vi kan se hvordan vi ligger an i forhold til de planlagte målene, men også for å kunne gjøre eventuelle endringer. Det er forventet og planlagt at de ulike trinnene i "Modell for kvalitetsforbedring"^{31, 32, 34} (Fig. 4) må gås gjennom flere ganger. Vi har valgt å gjøre både kvalitative og kvantitative undersøkelser, da våre mål er basert på begge disse dimensjonene.

Kvantitative analyser

I henhold til våre kvalitetsindikatorer: antall pasienter som får informasjon og spørsmål om de ønsker bytte, samt antall pasienter som har byttet fra warfarin til DOAK, er det planlagt kontinuerlig registrering av antall som har byttet og antall som har fått informasjon. Vi skal også telle opp antall utførte INR-kontroller siste måned i prosjektet (mai) sammenlignet med måneden før prosjektet begynner.

Kvalitative analyser

En av våre resultatindikatorer er relatert til pasientens tilfredshet med informasjon og eventuelt medikamentbytte. Det er derfor ønskelig med deres tilbakemelding. Dette vil foregå gjennom et standardisert spørreskjema (fig. 3) utfyllt på legekantor på kontroll fire uker etter bytte av medikament eller evt. neste INR-kontroll dersom pasienten velger ikke å bytte. I tillegg vil pasientene som valgte å bytte medikament, motta et spørreskjema i posten etter to måneder for ytterligere evaluering. Til hvert vurderingsskjema vil det være et avkrysningskjema til lege angående deres opplevelse og tilfredshet av prosjektarbeid for den enkelte pasient (fig. 2).

Korrigerings

Vi har et forholdsvis lite mikrosystem, der det er mye kontakt mellom de ulike aktørene. Dette ser vi på som en fordel i evaluerings- og korrigeringsarbeidet. Ved at det foregår en jevnlig gjennomgang og måling av de ulike kvalitetsindikatorerne og hvordan vi ligger an i forhold til målsettingene vi har satt oss, vil det også gjøre det enklere å utføre eventuelle endringer. Det er viktig at dette skjer i samarbeid med alle som jobber på legekantoret, slik at alle er opplyst om hva endringer vil ha å si for deres deltakelse i prosjektet. Det er naturlig at dette blir en viktig oppgave for lederen av prosjektet. Prosjektgruppen vil analysere de kvantitative og kvalitative tilbakemeldingene. Til å begynne med vil lederen legge frem de ukentlige analysene for de ansatte på hvert fredagsmøte, slik at det her kan diskuteres og gjennomgås i fellesskap. Resten av prosjekttiden er det planlagt månedlig evaluering og gjennomgang av tilbakemeldinger.

Oppfølging

Dersom prosjektet skulle vise seg å oppleves som vellykket og et konsept Brandbu legegruppe ønsker å ta med videre i sin praksis, er det viktig å opprettholde tiltak som evaluerer og analyserer gjennomføring av prosjektet³¹. Vi har tenkt at det en gang i halvåret kan gjennomføres kvantitative analyser av hvor mange som er blitt tilbudt og hvor mange som har gjennomført medikamentbytte.

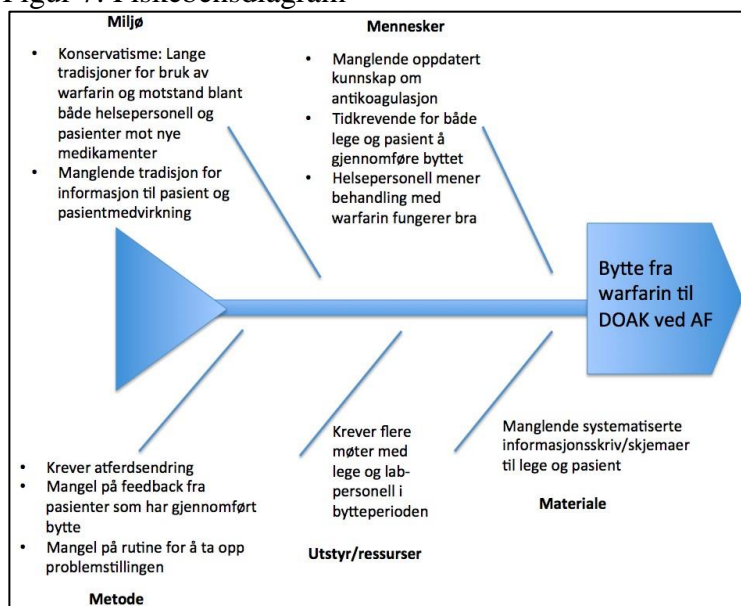
10. Kartlegging av motstand

Ved innføring av kvalitetsforbedringstiltak, må man være forberedt på motstand, både fra legene som skal implementere tiltaket og brukergruppen. Implementeringen vil i begynnelsen kreve tid i en allerede travel hverdag. Derfor er det viktig å formidle vårt mål om at det på lengre sikt vil være tidsbesparende for legen. INR-kontroller er gunstige for legen sett fra et økonomisk ståsted. Det er raske legekonsultasjoner og gir refusjon fra HELFO.

For pasientene kan det føles trygt med månedlige kontroller med mulighet for å ta opp andre medisinske problemstillinger. Det er et fast møtepunkt og for noen deres eneste sosiale omgang den dagen. I tillegg kan det å ha en INR-verdi som mål på effekten av antikoagulasjon oppleves trygt. Vi må være forberedt på at det for mange leger og pasienter vil kunne oppleves trygt å bruke et medikament de er kjent med, og at dette kan medføre motstand mot et eventuelt bytte. Det er derfor viktig at legen er godt informert, og at legen setter av nok tid til å gi informasjon til pasientene, slik at de trygges på at medikamentet er godt utprøvd og et godt alternativ.

I forbindelse med kartlegging av motstand har vi laget et fiskebenediagram (fig. 7). Dette er et verktøy for å lage en skjematisk fremstilling av mulige årsaker til problemstillingen man jobber med og motstand mot endring. Diagrammet er en skisse som synliggjør mulige angrepspunkter for et kvalitetsforbedringstiltak³⁵.

Figur 7: Fiskebenediagram³⁵



11. Diskusjon og konklusjon

INR-kontroller er en hyppig årsak til kontakter mellom pasient og lege i primærhelsetjenesten. Dette er tidkrevende for pasient og lege, samt ressurskrevende for samfunnet. Vi har derfor valgt å sette i gang et prosjekt der vi gir informasjon til pasienter om alternativ antikoagulasjon med DOAK og hva dette innebærer med målsetning om at pasienter skal kunne ta et informert valg vedrørende sin antikoagulasjonsbehandling.

Litteraturen når det gjelder antikoagulasjon viser en nokså utvetydig forbedring av risiko for slag ved bruk av antikoagulantia ved CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 (grad 1A anbefaling om antikoagulasjonsbehandling hos disse pasientene)⁶. Det er ikke like stor grad av konsensus rundt spørsmålet om *hvilken* antikoagulant som skal velges ved ikke-klaffeassosiert atrieflimmer. Det er svak anbefaling for å velge DOAK over warfarin⁶, men mange pasienter behandles fortsatt med warfarin. Vi har tidligere i oppgaven belyst ulike grunner til dette. Det er ikke gjort studier som viser at pasienter som står på warfarin bør bytte til DOAK. Hull i kunnskapsgrunnlaget gjør at prosjektet potensielt kan møte motstand. Litteraturen peker imidlertid mot at DOAK reduserer risiko for blødning noe sammenlignet med warfarin og dermed er det beste alternativet for disse pasientene¹⁹⁻²³.

Vi har valgt å gjennomføre prosjektet i løpet av en fem måneders periode med jevnlig evalueringer. Hensikten med slike evalueringer er fortløpende å kunne gjøre endringer i gjennomføringen av prosjektet i henhold til modellen for kvalitetsforbedring^{31, 32, 34}. Vi har lagt opp til at gjennomføringen er fleksibel og vil ta til oss kritikk fra leger og pasienter angående gjennomføringen og veien videre. Prosjektplanen er basert på egne erfaringer og samtaler med legene i mikrosystemet, men vi kjenner ikke til at liknende prosjekter er blitt utført tidligere og kan derfor ikke basere prosjektplanen på tidligere gjennomførte prosjekter.

Det finnes ingen forskning som sier noe om hvilke kvalitetsindikatorer som er best for å gjennomføre et slikt prosjekt. Vi har derfor valgt indikatorene på bakgrunn av at de er relativt enkle å måle gjennom spørreskjemaer (fig. 2 og 3). Spørreskjemaene er enkle og lite tidkrevende for pasienter og leger og vil øke andelen spørreskjemaer som fylles ut på en ordentlig måte.

Vi konkluderer med at dette bør være et gjennomførbart prosjekt som kommer pasienter og leger til gode. Selv om litteraturen ikke gir en sterk anbefaling for å bytte fra warfarin til DOAK, kan dette medføre klare fordeler for utvalgte pasienter⁶. Det viktigste i en slik setting

blir at pasientene får informasjon, og at hver pasient vurderes individuelt med tanke på kontraindikasjoner og om et medikamentbytte vil være hensiktsmessig for den enkelte.

12. Referanser

1. Berge T, Lyngbakken MN, Ihle-Hansen H, Brynildsen J, Pervez MO, Aagaard EN *et al.* Prevalence of atrial fibrillation and cardiovascular risk factors in a 63-65 years old general population cohort: the Akershus Cardiac Examination (ACE) 1950 Study. *BMJ open* 2018; **8**(7): e021704.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV *et al.* Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Jama* 2001; **285**(18): 2370-2375.
3. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ *et al.* Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011; **123**(14): 1501-1508.
4. Walker B, Colledge NR, Ralston SH, Penman ID. *Davidson`s Principles and Practices of Medicine*. 22nd edn. Elsevier Limited: Edinburgh, UK, 2014.
5. Fauchier L, Philippart R, Clementy N, Bourguignon T, Angoulvant D, Ivanes F *et al.* How to define valvular atrial fibrillation? *Archives of cardiovascular diseases* 2015; **108**(10): 530-539.
6. Manning W, Singer DE, Lip GYH. Atrial fibrillation: Anticoagulant therapy to prevent embolization [Internett]. Alphen an der Rijn, Nederland; 24.07.2018 [hentet 2018-11-07]. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/atrial-fibrillationanticoagulant-therapy-to-preventembolization?search=atrial%20fibrillation%20anticoagulation&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
7. Kumar K. Overview of Atrial Fibrillation [Internett]. Alphen an der Rijn, Nederland; 04.09.2018 [hentet 2018-11-07]. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-atrial-fibrillation?search=atrial%20fibrillation&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
8. Legemiddelhåndboka [Internett]. Oslo; 09.05.2018 [hentet 2018-11-07]. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/12248?expand=1>.

9. Rang HP DM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Rang and Dales Pharmacology*. Elsevier, 2012.
10. Burnett A, Siegal D, Crowther M. Specific antidotes for bleeding associated with direct oral anticoagulants. *BMJ (Clinical research ed)* 2017; **357**: j2216.
11. B B. Warfarinbehandling i allmennpraksis. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; **126**: 162-165.
12. Statens Legemiddelverk [Internett]. Oslo; 03.07.2013 [hentet 2018-11-07]. Refusjonsrapport: Apixaban (Eliquis) til forebygging av slag og systemisk emboli. Tilgjengelig fra:
https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/E/Eliquis_atrieflimmer_2013.pdf?fbclid=IwAR2XwNTFI9rdRUAlMyVRA8bJmNy9C_1RcMmIjUVZze6BOz-9Sme5q-V62Uw
13. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *Journal of the American College of Cardiology* 1991; **18**(2): 349-355.
14. Singer DE, Hughes RA, Gress DR, Sheehan MA, Oertel LB, Maraventano SW *et al*. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 1990; **323**(22): 1505-1511.
15. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet (London, England)* 1989; **1**(8631): 175-179.
16. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991; **84**(2): 527-539.
17. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC *et al*. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *The New England journal of medicine* 1992; **327**(20): 1406-1412.
18. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet (London, England)* 1994; **343**(8899): 687-691.

19. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 2011; **365**(10): 883-891.
20. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 2009; **361**(12): 1139-1151.
21. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine* 2011; **365**(11): 981-992.
22. Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams JW, Jr. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review. *Annals of internal medicine* 2012; **157**(11): 796-807.
23. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: An updated systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society* 2017; **12**(6): 589-596.
24. Weernink MGM, Vaanholt MCW, Groothuis-Oudshoorn CGM, von Birgelen C, MJ IJ, van Til JA. Patients' Priorities for Oral Anticoagulation Therapy in Non-valvular Atrial Fibrillation: a Multi-criteria Decision Analysis. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions* 2018.
25. Vaanholt MCW, Weernink MGM, von Birgelen C, Groothuis-Oudshoorn CGM, MJ IJ, van Til JA. Perceived advantages and disadvantages of oral anticoagulants, and the trade-offs patients make in choosing anticoagulant therapy and adhering to their drug regimen. *Patient education and counseling* 2018; **101**(11): 1982-1989.
26. Helsebiblioteket.no/Helsedirektoratet [Internett]. Oslo; 30.10.2014 [hentet 2018-11-07]. Om kvalitet og kvalitetsindikatorer. Tilgjengelig fra: <https://helsenorge.no/Kvalitetsindikatorer/om-kvalitet-og-kvalitetsindikatorer>.
27. Haugan L. Arbeidet med nasjonale kvalitetsindikatorer i Helsedirektoratet [Internett]. Oslo; 22.01.2014 [hentet 2018-11-07]. Tilgjengelig fra: https://www.ssb.no/offentligsektor/kommune-stat-rapportering/_attachment/162686?_ts=1441d000728.

28. Folkehelseinstituttet [Internett]. Oslo; 04.10.2014 [hentet 2018-11-07]. Sjekkliste: Planlegging av lokale kvantitative brukerunder-søkelser. Tilgjengelig fra: https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/tema/kvalitet-ogkunnskap/sjekkliste_lokale_v5_2015_0327.pdf.
29. Helsedirektoratet, Nasjonal rådgivende spesialistgruppe innen antikoagulasjon [Internett]. Oslo; april 2015 [hentet 2018-11-07]. Informasjon om warfarin og de direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apixaban. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/informasjon-omwarfarin-og-de-perorale-antikoagulasjonsmidlene-dabigatran-rivaroksaban-ogapixaban>.
30. Kongsmo T, de Vibe M, Bakke T, Udness E, Eggesvik S, Norheim G, Brudvik M, Vege A. Modell for kvalitetsforbedring – utvikling og bruk av modellen i praktisk forbedringsarbeid. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2015 [hentet 2018-11-07]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/publ/2015/modell-for-kvalitetsforbedring--utvikling-og-brukav-modellen-i-praktisk-fo/>.
31. Helsebiblioteket.no/Helsedirektoratet [Internett]. Oslo; 20.08.2015 [hentet 2018-11-07]. Modell for kvalitetsindikatorer. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/kvalitetsforbedring/metoder-og-verktoy/modell-for-kvalitetsforbedring>.
32. Helsebiblioteket.no/Helsedirektoratet [Internett]. Oslo; 20.08.2015 [hentet 2018-11-07]. Modell for kvalitetsindikatorer. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/kvalitetsforbedring/metoder-og-verktoy/modell-for-kvalitetsforbedring>.
33. Helsebiblioteket.no/Helsedirektoratet [Internett]. Oslo; 19.01.2015 [hentet 2018-11-07]. Hvordan skape vedvarende forbedringer?. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/kvalitetsforbedring/metoder-og-verktoy/verktoy-forvedvarende-forbedringer-sustainability>.
34. Helsebiblioteket.no/Helsedirektoratet [Internett]. Oslo; 10.02.2011 [hentet 2018-11-07]. Modell for forbedring - Langlee et. al. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/kvalitetsforbedring/metoder-og-verktoy/modell-forforbedring-langley-nolan>.
35. Helsebiblioteket.no/Helsedirektoratet [Internett]. Oslo; 23.09.2010 [hentet 2018-11-07]. Fiskebensdiagram. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/kvalitetsforbedring/metoder-ogverktoy/fiskebensdiagram>.