

Risikovurdering ved antikoagulasjonsbehandling hos pasienter med atrieflimmer

*Implementering av HAS-BLED i tillegg til
CHA₂DS₂-VASc ved Hjereteavdelingen på AHUS*

Gruppe K13

Dipali Gulati

Karoline Kraft

Lin Sadi

Maria Leerberg

Mariam Ali

Tarmo Tavas



KLOK-Prosjektoppgave
UNIVERSITETET I OSLO

Oktober 2012

Sammendrag

Tema/ problemstilling: Temaet for oppgaven er å gjøre en bedre vurdering av blødningsrisiko ved hjelp av HAS-BLED-scoring før igangsetting av oral antikoagulasjonsbehandling ved nyoppdaget atrieflimmer. Vi planlegger å gjennomføre prosjektet i samarbeid med hjertemedisinsk avdeling på Ahus.

Kunnskapsgrunnlaget: HAS-BLED er det beste standardiserte prediksjonsverktøyet for vurdering av blødningsrisiko og er blitt validert gjennom en omfattende svensk kohortstudie. HAS-BLED er implementert i UpToDate-retningslinjene, i ESC sine nyeste retningslinjer og i kanadiske retningslinjer. Det forventes også at HAS-BLED vil inkluderes i de nye norske retningslinjene for antikoagulasjonsbehandling som publiseres i løpet av 2013.

Dagens praksis og indikatorer: Dagens praksis ved hjertemedisinsk avdeling baserer seg i hovedtrekk på en klinisk, skjønnsmessig vurdering av blødningsrisiko. Vi har definert ulike struktur-, prosess- og resultatindikatorer for å registrere, monitorere og evaluere endring. Prosjektet krever i utgangspunktet lite investering og strukturelle endringer. Endringene vi foreslår går ut på å fasilitere endring og gjøre ressurser tilgjengelig. For å måle graden av måloppnåelse foreslår vi først og fremst å bruke epikriser som kilde.

Prosess, ledelse og organisering: Som en mal for prosessen bak å innføre HAS-BLED har vi tatt utgangspunkt i Kotters åtte punkter for en forandringsprosess. Disse åtte punktene kan i tillegg deles inn i fem ulike faser; initiativfasen, oppstartsfasen, planleggingsfasen, gjennomføringsfasen og avslutningsfasen. Vi har også kartlagt forventet motstand mot innføringen av HAS-BLED.

Diskusjon/ konklusjon: Vi anser prosjektet å være aktuelt og relevant i arbeidet med kvalitetsforbedring av helsetjenestene. Bruk av HAS-BLED vil både gi en bedre vurdering av risikofaktorer for blødning og gjøre det enklere å påvirke risikofaktorer som det er mulig å endre. Samtidig som det er et spennende prosjekt, ser vi noen svakheter i kunnskapsgrunnlaget og mulige utfordringer knyttet til gjennomføringen av prosjektet. Vi vil allikevel konkludere med at vi anbefaler å innføre HAS-BLED på hjertemedisinsk avdeling, med forbehold om at man begrenser ressursbruken.

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	2
1 Tema/problemstilling	4
2 Kunnskapsgrunnlaget	9
2.1 Vurdering av den svenske atrieflimmerkohort-studien fra 2012 ⁽¹¹⁾ :	12
2.2 Vurdering av European Society of Cardiologists retningslinjer for behandlingen av pasienter med AF ⁽⁷⁾ :	13
2.3 Vurdering av UpToDate retningslinjene ⁽³¹⁾ :	14
2.4 Kan HAS-BLED forbedres?	15
3 Dagens praksis, tiltak og indikator	16
3.1 Dagen praksis	16
3.2 Tenkt praksis etter implementering av HAS-BLED	17
3.3 Årsaksforhold	18
3.4 Vurdering av tiltak	18
3.5 Indikatorer	18
3.5.1 Strukturindikatorer	19
3.5.2 Prosessindikatorer	19
3.5.3 Resultatindikatorer	19
4 Prosess, ledelse og organisering	21
4.1 Initiativfasen	22
4.1.1 Skape «sense of urgency».....	22
4.1.2 Danne en arbeidsgruppe	22
4.1.3 Lage en målsetting/ visjon.....	22
4.2 Oppstartfasen	22
4.2.1 Kommunisere målsettingen.....	22
4.3 Planleggingsfasen	23
4.3.1 Gjøre andre i stand til å utføre målsettingen	23
4.3.2 PDSA-sirkelen.....	23
4.4 Gjennomføringsfasen	24
4.4.1 Planlegge synlige forbedringer og kortsiktige gevinster.....	24
4.5 Avslutningsfasen	24
4.5.1 Befeste forbedringer og fortsette å gjøre forandringer.....	24
4.6 Forventet motstand	25
5 Diskusjon	26
6 Konklusjon	28
7 Referanser	29

1 Tema/problemstilling

Den nye helse- og omsorgstjenesteloven fra 1.1.2012 har et sterkt fokus på å sikre tjenestetilbudets kvalitet og et likeverdig helsetjenestetilbud. Nasjonal helse- og omsorgsplan ⁽¹⁾ og Nasjonal strategi for kvalitetsforbedring i sosial- og helsetjenesten *..Og bedre skal det bli!* ⁽²⁾ har en felles framstilling av sentrale dimensjoner som inngår i kvalitetsbegrepet:

For at tjenestene skal ha god kvalitet må de være

- virkningsfulle (fører til en helsegevinst);
- trygge og sikre (unngår uønskede hendelser);
- involverer brukerne og gir dem innflytelse;
- er samordnet og preget av kontinuitet;
- utnytter ressursene på en god måte;
- er tilgjengelige og rettferdig fordelt.

I vår kliniske undervisning, praksis og utplassering har vi gjort erfaringer med pasienter med behov for livslang behandling med antitrombotiske medikamenter. Én av hovedindikasjonene for dette er tromboseprofylakse ved atrieflimmer (AF). Prevalensen til AF i befolkningen er økende ⁽³⁾ og anslås å være 0,5-1 % ⁽⁴⁾, stiger med alderen til 6% i aldersgruppen 65-74 år, 12% i aldersgruppen 75-84 år, og 16% i aldersgruppen over 85 år ⁽⁵⁾. Det vil si at det p.t. er opp mot 50.000 pasienter med AF i Norge. En av de mest fryktede og ikke sjelden dødelige komplikasjonene er tromboembolisme og iskemisk hjerneslag. Pasienter med AF har 6 ganger høyere risiko for slag sammenlignet med bakgrunnsbefolkningen ⁽⁶⁾, men denne risikoen varierer sterkt med alder, kjønn og en rekke andre faktorer (tabell 1.1).

Tabell 1.1 CHA₂DSVA₂Sc

Risikofaktor		Score
Congestive heart failure / LV dysfunction	Hjertesvikt / venstre ventrikel dysfunksjon	1
Hypertention	Høyt blodtrykk	1
Age ≥ 75 years	Alder over 74 år	2
Diabetes mellitus		1
Stroke / TIA/ thromboembolism	Slag / TIA / tromboembolisk sykdom	2
Vascular disease	Karsykdom	1
Age 65 – 74 years	Alder 65 – 74 år	1
Sex category / female	Kjønn / kvinne	1

Det har blitt brukt ulike algoritmer for beregning av denne risikoen, blant disse er det CHA₂DSVA₂Sc som har vist å kunne predikere faren best og anbefales brukt i flere retningslinjer ⁽⁷⁻⁹⁾ (tabell 1.2).

Tabell 1.2 Vekting av risikofaktorer for tromboembolisme ⁽¹⁰⁾

Risikofaktor	Score
Tidligere iskemisk hjerneslag	7,4
Diabetes mellitus	3,6
Hypertensjon	2,6
Hjertesvikt	3,5
Koronarsykdom	2,9
Alder > 75 år	3,2
Ingen	0,4

Risikoen for tromboembolisk hjerneslag ved AF kan reduseres effektivt ved bruk orale antikoagulasjonsmedisiner (OAC) (se tabell 1.3).

Tabell 1.3 Risikostratifisering v.h.a CHA₂DSVA₂Sc og risikoreduksjon ved warfarinbehandling

CHADSVASC score	Risiko for iskemisk hjerneslag % per år (11)	Risiko for en tromboembolisk hendelse % per år (11)	RRR med warfarin (12)	NNT
0	0,2	0,30	64 %	320
1	0,6	1,00	64 %	107
2	2,5	3,30	64 %	26
3	3,7	5,30	64 %	17
4	5,5	7,80	64 %	12
5	8,4	11,70	64 %	8
6	11,4	15,90	64 %	6
7	13,1	18,40	64 %	5
8	12,6	17,90	64 %	5
9	14,4	20,30	64 %	4
Alle	5	7,00	64 %	13

NNT – Numbers needed to treat, RRR – Relativ risikoreduksjon

Bruken av OAC har vært økende og det er nærmere 100 000 brukere av slike medisiner (utenom ASA) i Norge (tabell 1.4).

Tabell 1.4 Orale antikoagulasjonsmedikamenter i Norge 2009-2011⁽¹³⁻¹⁵⁾

Virkestoff og salgsnavn	2009	2010	2011
warfarin (vitamin K antagonist) <i>Marevan, Warfarin</i>	86 317	88 628	92 126
rivaroksaban (faktor Xa hemmer) <i>Xarelto</i>	45	191	898
dabigatraneteksilat (direkte trombinhemmer) <i>Pradaxa</i>	9	187	1 168
acetylsalisylsyre (blodplatehemmer) <i>Acetylsalisylsyre, Albyl-E, Magnyl-E</i>	370 127	376 008	377 727
klopidogrel (blodplatehemmer) <i>Plavix, Clopidogrel, Asasantin Retard</i>	31 984	37 157	40 789

De nyere OAC ser ut til å ha minst like god effekt mot tromboembolier som warfarin, med noe redusert (opptil 20 %) tendens til å gi intrakranielle blødninger men det har blitt rapportert økt fare for hjerteinfarkt (dabigatran), gastrointestinale blødninger (rivaroksaban)^(16, 17). Det må tas forbehold om at de er nokså nye på markedet og risikoprofilen er ikke endelig kartlagt. Acetylsalisylsyre (ASA) alene har svært beskjeden antitrombotisk effekt sammenlignet med andre OAC men innebærer like høy risiko for intrakranielle blødninger, spesielt hos eldre⁽¹⁸⁾. Samtidig administrasjon av klopidogrel økte den antitrombotiske effekten av ASA, men økte også blødningsfaren signifikant⁽¹⁹⁾.

Alle OAC medfører en betydelig økt fare for blødninger, inklusive symptomgivende eller letale intrakranielle og gastrointestinale blødninger. Warfarin har vist til å doble den generelle risikoen til rundt 3 % for alvorlig blødning (definisjonskriterier etter International Society on Thrombosis and Haemostasis criteria for major bleeding)⁽²⁰⁾ og 0,5 % spesifikt for intrakranielle blødninger per år⁽²¹⁻²³⁾. I Norge har Marevan vært det enkelte medikamentet med flest alvorlige og dødelige bivirkninger i form av blødninger, og gruppen antitrombotiske og antikoagulerende legemidler (ATC-gruppe B) samlet vært blant de viktigste årsakene til legemiddelasosiert død^(tabell 1.5).

Tabell 1.5 Rapporterte dødelige legemiddelbivirkninger i Norge 2009-11⁽²⁴⁻²⁶⁾

År	Totalt antall legemiddelasosierte dødsfall	Andel som tilskrives ATC gruppe B	Antall pasienter
2009	127	25 %	32
2010	127	37 %	47
2011	144	23 %	33

Risikoen for alvorlig blødning ved bruk av OAC varierer med alder og en rekke andre faktorer⁽²⁷⁾. I Norge har det ikke vært tradisjon for å stratifisere denne risikoen kvantitativt, klinikere har i stor grad måttet ty til en mer eller mindre skjønnsmessig vurdering av denne. Internasjonalt har det blitt utviklet flere scoringsmodeller – HEMORR₂HAGES, ATRIA, RIETE, OBRI, mOBRI og HAS BLED^(27, 28).

Siden beslutningen om å starte eller la være å bruke antikoagulasjon ved AF kan ha svært alvorlige konsekvenser, må klinikeren sammen med pasienten kunne avveie trombosefaren opp mot blødningsfare. Vi mener at bruken av slike scoringsverktøy gjennom kvantifisering og visualisering vil kunne hjelpe klinikeren og pasienten å komme frem til gjennomtenkt, individualisert behandling. Konkretisering og kvantifisering av de ovennevnte risiki er viktig når man skal involvere pasienten i beslutningsprosessen. Målet for vår prosjektoppgave er å innføre et standardisert scoringsverktøy i form av HAS BLED i vurderingen av oppstart av OAC som tromboseprofylakse hos pasienter utredet og behandlet for AF ved hjerteavdelingen på Akershus Universitetssykehus.

2 Kunnskapsgrunnlaget

Poengsystemet HAS-BLED er et klinisk verktøy for bedømming av blødningsrisiko før oppstart av peroral antikoagulasjonsbehandling eksempelvis hos pasienter med atrieflimmer (5) ⁽²⁹⁾. HAS-BLED står for:

			Score
H	Hypertension	Høyt blodtrykk	1
A	Abnormal renal or liver function	Avvikende lever- og/ eller nyrefunksjon 1-2	
S	Stroke	Slag	1
B	Bleeding	Blødning	1
L	Labile INRs	Labil (svingende) INR	1
E	Elderly (age> 65 years)	Eldre	1
D	Drugs or alcohol	Legemiddel- og/ eller alkoholbruk	1-2
			Total= 9

HAS-BLED ble først presentert i en artikkel inkludert i The Euro Heart Survey, publisert i Chest i 2010 ⁽²⁹⁾. Målet med den beskrevne studien var å utvikle en anvendbar risikoskåre for å kunne estimere 1-års risikoen for alvorlig blødning ved bruk av peroral antikoagulasjonsbehandling hos pasienter med AF. Alvorlig blødning ble definert som enhver blødning som krevde sykehusinnleggelse og/eller forårsaket et fall i Hb på over 2g/L og/eller krevde blodtransfusjon eller intrakraniell blødning definert som plutselig oppståtte fokalnevrologiske utfall, som vedvarte over 24 timer og som skyldtes påviselig blødning.

Studiepopulasjonen på 5333 pasienter ble hentet fra databasen til den prospektive Euro Heart studien (Euro Heart Survey) om AF, med datainnsamling fra 2003 og 2004. Risikofaktorene som danner skåren ble selektert fra denne undersøkelsen og slått sammen med etablerte risikofaktorer fra tidligere systematiske oversikter og multivariate analyser.

Hypertensjon er definert som et systolisk blodtrykk over 160 mmHg. Svekket nyrefunksjon er definert som tilstedeværelsen av kronisk dialyse eller nyretransplantasjon eller serum kreatinin lik eller over 200 mikromol/l. Svekket leverfunksjon er definert som kronisk hepatisk sykdom (for eksempel cirrhose) eller biokjemiske verdier som tyder på betydelig hepatisk dysfunksjon (for eksempel en serum bilirubin mer en dobbelt så høy som øvre referansegrense, assosiert med ASAT/ALAT/ALP høyere enn tre ganger øvre referansegrense for de respektive prøvene, osv.). Blødning refererer til tidligere blødning i anamnesen og/eller predisposisjon til blødning (for eksempel hemorragisk diatase, anemi, osv.). Labil INR refererer til ustabile/høye INR verdier eller at verdiene befinner seg i liten grad i det terapeutiske vindu (for eksempel under 60 % av behandlingstiden). Med medisiner og alkohol bruk menes det samtidig bruk av legemidler slik som platehemmere og NSAIDs, og/eller samtidig misbruk av alkohol ⁽²⁹⁾. Misbruk av alkohol er definert som 8 eller flere enheter ukentlig. Faktorene som utgjør HAS-BLED skåringsskjemaet er alle uavhengige risikofaktorer for klinisk relevant blødning.

HAS-BLED ≥ 3 indikerer høy blødningsrisiko ⁽³⁰⁾. Hos flertallet av pasientene med AF som trenger peroral antikoagulasjonsbehandling (CHA₂DS₂-VASc indeks ≥ 2) vil blødningsrisikoen oppveie antikoagulasjonsbehandlingens potensielle gevinst hvis HAS-BLED skåren overstiger den individuelle CHA₂DS₂-VASc indeksen ⁽²⁹⁾.

Kunnskapsgrunnlaget:

Vi har brukt en systematisk søkestrategi ved hjelp av PICO-spørsmål for å finne god, evidensbasert kunnskap for vårt tema. Denne typen spørsmål benyttes for å forenkle søk i litteraturen.

Kjernes spørsmålet vårt er:

Kan HAS-BLED score på en bedre måte enn klinisk vurdering predikere og redusere komplikasjoner i form av reinnleggelser på grunn av alvorlig blødning hos pasienter med atrieflimmer som bruker antikoagulasjonsbehandling?

Med utgangspunkt i kjernespørsmålet, har vi formulert følgende PICO-spørsmål:

	Norske ord	MeSH Emneord
P – Population	Pasienter med atrieflimmer som skal starte opp med antikoagulasjon	Anticoagulation therapy
I – Intervention	Scoring med CHA ₂ DS ₂ -VASc/HAS-BLED score (+ CHA ₂ HAS-BLED før oppstart av DS ₂ -VASc) antikoagulasjon /standardisert verktøy	
C – Control	Nåværende praksis, klinisk vurdering av blødningsrisiko	(Clinical assessment)
O - Outcome	Redusert antall alvorlige blødninger/ død	Hemorrhage

For å få oversikt over kunnskapsgrunlaget begynte vi med pyramidesøk i McMaster PLUS via helsebiblioteket.no med emneordene: ”Anticoagulation therapy has-bled hemorrhage”.

Resultatene inkluderte ingen systematiske oversikter, derimot var HAS-BLED nevnt og anbefalt i to retningslinjer utarbeidet av UpToDate. Søket viste til flere enkeltstudier, bla en svensk kohortstudie hvor man hadde evaluert risikovurderingsskjemaer blant 182 678 pasienter med atrieflimmer.

Videre har vi søkt etter systematiske oversikter i Cochrane Library, dog uten å finne noen relevante resultater. Deretter har vi søkt via Google for European Society of Cardiologists sine guidelines for behandlingen av pasienter med atrieflimmer.

Vi utførte også et søk i PubMed med emneordet "HAS-BLED" og fikk da opp 38 treff. Imidlertid var det ingen av disse som bidro med tilleggsinformasjon til litteraturen vi hadde funnet via McMaster PLUS.

Vi har valgt å se nærmere på anbefalingen fra UpToDate ⁽³¹⁾, den svenske kohortstudien ⁽¹¹⁾ samt European Society of Cardiologists sine guidelines ⁽⁷⁾.

2.1 Vurdering av den svenske atrieflimmerkohort-studien fra 2012 ⁽¹¹⁾:

Formålet med oversikten er klart formulert. Forfatterne ønsker å kartlegge risikofaktorer for hjerneinfarkt og blødning (ikke utelukkende i CNS) ved atrieflimmer (AF), samt bruk av de nye CHA₂DS₂-VASc og HAS-BLED skårer i risikovurderingen av respektivt hjerneinfarkt og blødning.

Studiepopulasjonen var pasienter med AF som ble innlagt ved samtlige svenske sykehus f.o.m 1 juli 2005 tom 31 desember 2008. 182 678 pasienter ble inkludert hvis gjennomsnittsalder var 76 år. De ble fulgt opp over gjennomsnittlig 1.5 år. Valgte studiedesign var dermed en prospektiv kohortstudie. Dette designet er hensiktsmessig når man ønsker å evaluere forekomst av en hendelse blant eksponerte versus non-eksponerte og videre anslå hendelsens insidens i den studerte populasjonen. Den passer dermed godt til den aktuelle problemstillingen der hendelsen er alvorlig blødning og eksponeringen er de forskjellige risikofaktorene som utgjør skåringsverktøyet.

Populasjonen ble videre delt i to grupper etter hvorvidt individene sto på warfarin under oppfølgingsperioden eller ikke. De fleste analysene ble utført blant den gruppen som ikke sto på slik behandling. Det var snakk om 90 490 pasienter (50 % av studiepopulasjonen).

Først ble risikofaktorene for iskemisk hjerneslag kartlagt, herunder tromboembolisme og blødning, samt bruken av standardiserte risikovurderingsskjema vurdert. Multivariate analyser identifiserte en rekke risikofaktorer assosiert med tromboemboliske hendelser.

De har sammenlignet HAS-BLED med HEMORR₂HAGES ved å bruke c-statistikk som muliggjør kvantifisering av forskjellige infarkt- og blødningsrisikovurderingsskjemaers prediktive validitet.

HAS-BLED viste seg å være like god til å forutse blødningsrisiko som HEMORR₂HAGES, imidlertid blir HAS-BLED anbefalt grunnet at den er enklere å bruke i klinisk praksis.

C-ratio for HAS-BLED var 0,61. C- ratio varierer mellom 0,5 og 1,0. Modellen som analyseres skårer høyere jo mer prediktiv verdi den har. En verdi på 0,5 tilsier at modellen ikke er bedre enn det man kan forvente av tilfeldigheter til å forutsi et utfall, mens en verdi på 1,0 tyder på en perfekt modell. I praksis regner man verdier over 0,8 som sterkt prediktive og at verdier over 0,7 med rimelighet kan forutsi utfall. (32) C-ratio på 0,61 er derfor nokså svakt (se diskusjon).

En viktig begrensning i vurderingen av prediktive verdier for infarkt blant AF pasienter som ikke bruker warfarin, er seleksjonsskjevheten. Det vil si at det kan tenkes at det finnes konfunderende faktorer tilsvarende grunner til at disse pasientene ikke bruker warfarin, eksempelvis økt falltendens. Videre hadde de ikke nok data til å kunne bruke de reelle skårene i sin helhet. For eksempel ble pasienters samtidig bruk av NSAIDs ikke tatt med i vurderingen. Det vil si at forfatterne har operert med modifiserte skårer.

2.2 Vurdering av European Society of Cardiologists retningslinjer for behandlingen av pasienter med AF (7):

The European Society of Cardiologists (ESC) har utarbeidet kliniske retningslinjer som kan brukes ved behandling av pasienter med atrieflimmer. Her anbefales HAS-BLED på nivå IIa, i blødningsfarevurderingen før oppstart med antikoagulasjonsbehandling. Nevnte forebyggende behandling er anbefalt ved CHA₂DS₂-VASc score lik eller mer enn 2.

I retningslinjene står det at HAS-BLED bør brukes sammen med CHA₂DS₂-VASc for å kunne identifisere modifiserbare risikofaktorer (for eksempel bruk av alkohol, NSAID, hypertensjon) samt justering av disse. HAS-BLED bør ikke brukes stil å ekskludere pasienter fra antikoagulasjonsterapi, men muliggjør systematisk kartlegging av enkelte pasientens blødningsrisiko. Denne fremgangsmåten muliggjør mer individualisert pasientbehandling, som antageligvis vil redusere antallet alvorlige bivirkninger som følge av antikoagulasjon.

Retningslinjene har overskriften ”2012 focused update of the ESC Guidelines for management of atrial fibrillation”. Tittelen er tydelig og det fremkommer at målgruppen er pasienter med atrieflimmer. Retningslinjene er godkjent av ”European Board of Accreditation

in Cardiology” og utarbeidet av ESC. Alle forfattere har blitt spurt om mulig interessekonflikt for å vurdere eventuell bias, men det fremkommer ikke om noen av forfatterne har oppgitt interessekonflikter.

En ekspertgruppe innenfor fagfeltet ble dannet. Denne gruppen utarbeidet en oversikt over relevante publikasjoner for å så kunne vurdere anbefalingens evidensgrad. ESC har en egen komité ved navn ”Committee for Practice Guidelines” som har ansvar for koordinering, kontroll og godkjenning av retningslinjene som lages av en slik ekspertgruppe.

Retningslinjene ble publisert 24 august i år, og er en oppdatering av retningslinjene som ble publisert i 2010. De nyeste referansene som står oppført er fra 2011 og 2012.

Blant risikovurderingsskjemaene som finnes, har følgende blitt validert blant pasienter med atrieflimmer: HEMORR₂ HAGES, HAS-BLED og ATRIA ⁽³¹⁾.

I følge retningslinjene har HAS-BLED vist seg å ha bedre prediktiv verdi enn ATRIA. I tillegg er den enklere å bruke. HAS-BLED har blitt validert i flere kohortstudier. Det finnes ingen systematiske oversikter som bekrefter det samme.

Ved en HAS-BLED score over 3 indikerer høy risiko for blødning ved antikoagulasjonsbehandling og pasienten bør følges opp tettere og justerbare risikofaktorer bør korrigeres. Denne vurderingen har en evidensgrad A.

Anbefalingene er lette å forstå og stemmer overens med hva vi ønsker å oppnå i klinisk praksis ved Ahus. HAS-BLED er veldig enkel å bruke, og den kan lett memoreres og brukes sammen med CHA₂DS₂-VASc.

2.3 Vurdering av UpToDate retningslinjene ⁽³¹⁾:

Denne retningslinjen omhandler terapeutisk bruk av warfarin, inneholder et avsnitt om blødningsrisikoen ved slik behandling, og herunder vurderingen av nevnte risiko ved bruk av HAS-BLED.

UpToDate retningslinjene utarbeides av eksperter på aktuelle fagfelt, som følger en fastsatt fremgangsmåte. Publiserte retningslinjer revurderes fortløpende. ”Therapeutic use of

warfarin” ble sist oppdatert 9 august i år. Referansene inkluderer flere systematiske oversikter og tilsvarer dermed et meget godt dokumentasjonsgrunnlag.

Her, av samme årsaker som nevnt i tidligere refererte publikasjoner, blir HAS-BLED fremmet som verktøy i beslutningsprosessen om hvorvidt pasienter med diverse hjertesykdommer skal få antikoagulasjons- eller platehemmende legemidler.

Det understrekes at HAS-BLED har prestert likt som HEMORR₂ HAGES i å beregne blødningsrisiko, men har vist seg å være bedre enn HEMORR₂ HAGES og ATRIA til å forutse enhver klinisk relevant blødning. Videre er det av de tre skårene kun HAS-BLED som har vist signifikant verdi hva gjelder prediksjon av intrakraniell blødning hos AF pasienter som antikoaguleres. Her henvises det også til ESC retningslinjene som vi har referert til tidligere.

2.4 Kan HAS-BLED forbedres?

Følgende justeringer kan forbedre HAS-BLED ⁽³⁰⁾:

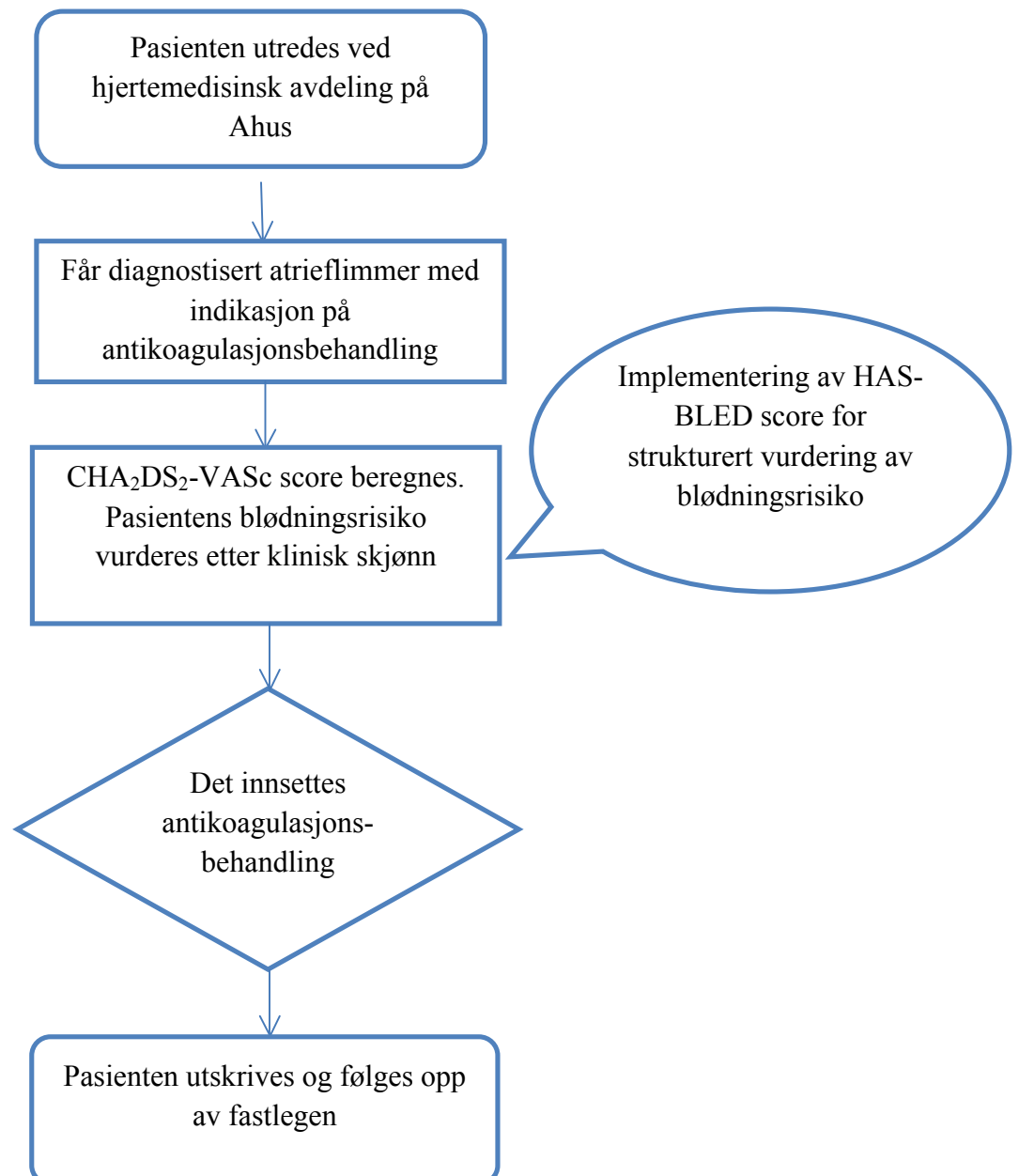
- Alderskriteriet på > 65 år er for vidt da blødningsrisikoen hos pasienter over 80 år er markant økt sammenlignet med yngre pasienter.
- Blødningsrisikoen er høyere ved hemorragisk infarkt enn ischemisk infarkt.
- Nyrefunksjonen defineres basert på S-Kreatinin (>200 mikromol/l) alene, ikke kreatininclearance. Dette kan være problematisk, spesielt hos eldre pasienter som kan ha serum kreatinin under 200 mikromol/l, men samtidig lav nyrefunksjon med kreatininclearance < 50 ml/minutt.
- Man bør ta hensyn til andre risikofaktorer for blødning, eksempelvis malignitet, dårlig almenntilstand og lav kroppsvekt.

3 Dagens praksis, tiltak og indikator

3.1 Dagen praksis

For kartlegging av dagens praksis har vi hatt samtale med seksjonsoverlege Pål Smith på hjertemedisinsk avdeling, Ahus. Dagens praksis av risikovurdering av blødningsrisiko hos pasienter med atrieflimmer bygger på en klinisk, skjønsmessig vurdering og ikke en strukturert risikovurdering. HAS-BLED score brukes altså ikke.

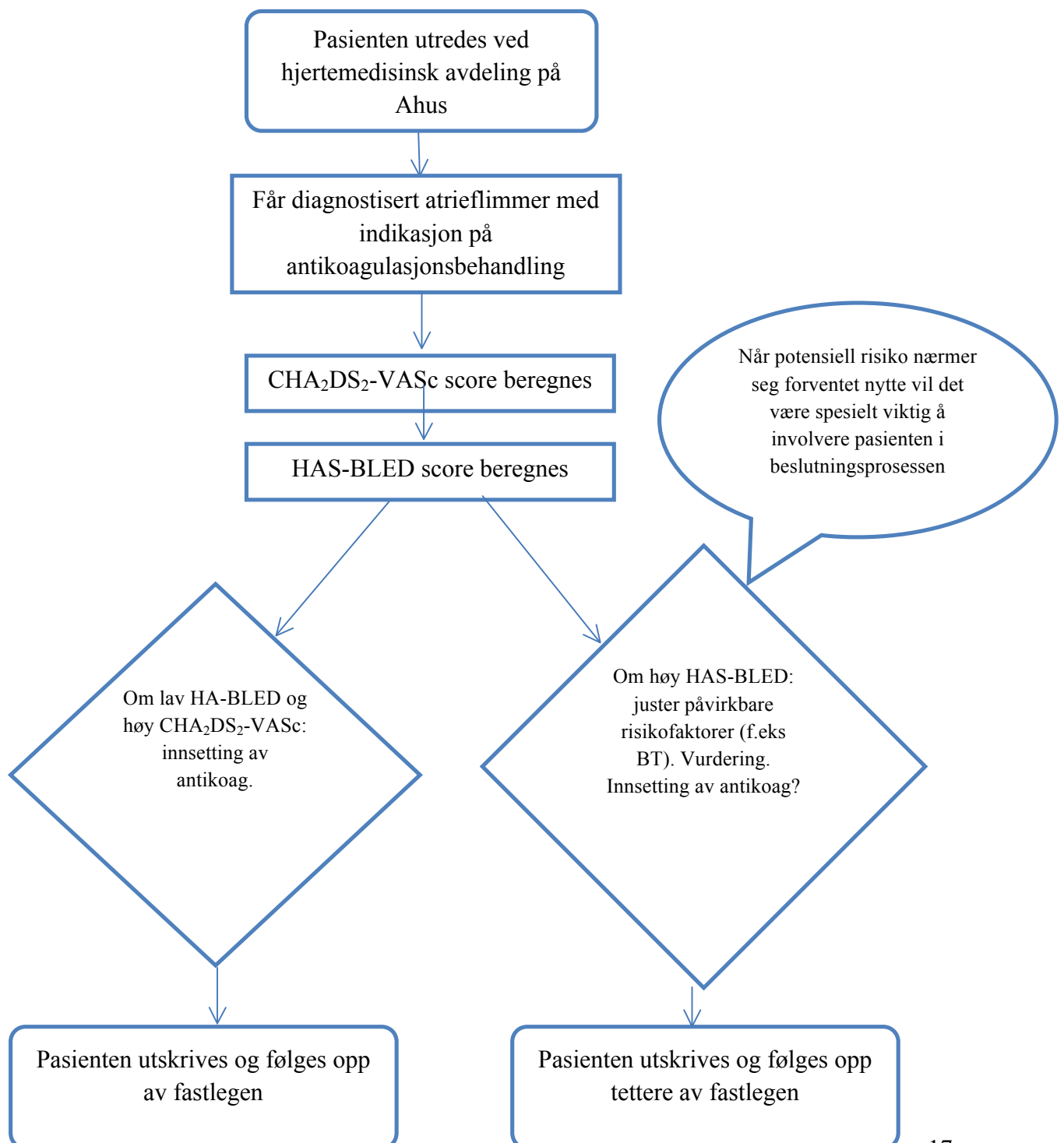
Figur 3.1: Flytskjema over dagens praksis



3.2 Tenkt praksis etter implementering av HAS-BLED

Målet med implementeringen er en kvalitetsforbedring, og under er et flytdiagram over ønsket praksis etter implementering av både HAS-BLED og CHA₂DS₂-VASc som scoringsverktøy før igangsetting av antikoagulasjonsbehandling.

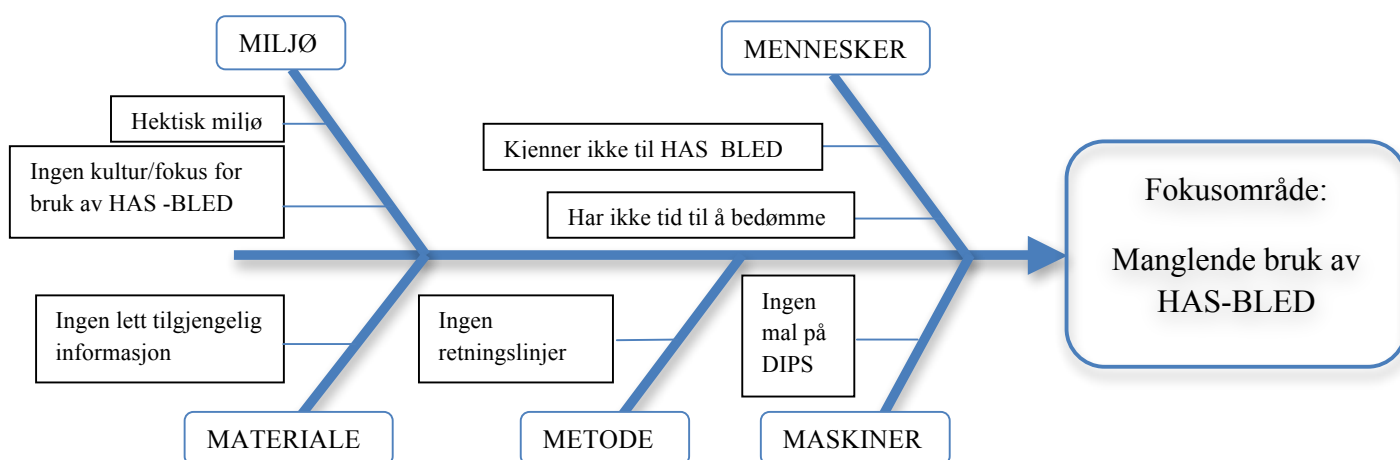
Figur 3.2: Flytskjema over tenkt praksis



3.3 Årsaksforhold

For å kartlegge mulige sammenhenger mellom årsakene til manglende bruk av dette scoringsverktøyet, samt for å visualisere årsakene for å få et mer helhetlig bilde av problemet benyttet vi oss av et fiskebensdiagram

Figur 3.3: Fiskebensdiagram



3.4 Vurdering av tiltak

Som nevnt i kunnskapsgrunnlaget, er det vist at bruk av HAS-BLED er nyttig for vurdering av blødningsrisiko. Det er et kostnadsfritt og enkelt verktøy som kan være med på å øke livskvaliteten til atrieflimmer-pasienter. Blødningsrisikovurdering er allerede i bruk, og dermed vil det være en gjennomførbar prosess å implementere dette. Forskjellen er at det blir en mer strukturert måte å bedømme blødningsrisiko, dette som et ledd i kvalitetsforbedring.

3.5 Indikatorer

Kvalitetsindikatorer er et indirekte mål på kvalitet, og vi har brukt det som en støtte til kvalitetsforbedring. Indikatorer deles ofte i tre typer; resultatindikator, strukturindikator og prosessindikator ⁽³³⁾. Vi har valgt å bruke alle tre typene for å hjelpe oss å måle resultat i kvalitetsforbedringen.

3.5.1 Strukturindikatorer

Strukturindikator beskriver helsevesenets økonomiske, organisatoriske og fysiske forutsetninger og rammer for den aktuelle helsetjenesten. De uttrykker forutsetninger for forebygging, diagnostikk, behandling, pleie og rehabilitering ⁽³⁴⁾. I vårt prosjekt har vi planlagt tilgjengelige plakater, musematter og laminerte kort. Disse skal inneholde informasjon og formel på HAS-BLED- og $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ score, og de skal ligge/henges på arbeidsstasjoner. For å måle de aktuelle strukturindikatorer kan man undersøke om musematter og laminerte kort er tilgjengelige for alle legers daglige arbeid ved hjertemedisinsk avdeling. I tillegg ønsker vi tilgjengelige oppdaterte retningslinjer, samt en integrert kalkulator i journalsystemet DIPS. Strukturindikatorene våre er enkle å måle. Det innebærer kun å sjekke at disse ressursene er tilgjengelig for legene. Det er relevant i forhold til implementeringen av HAS-BLED at slike ressurser er tilgjengelige. Samtidig sier strukturindikatorene lite om man faktisk har lykket med implementeringen.

3.5.2 Prosessindikatorer

Prosessindikator beskriver aktiviteter i prosessens forløp, og i hvilken grad klinisk praksis samsvarer med retningslinjer. De kan omhandle i hvilken grad helsepersonell har utført prosedyrer som pleie, behandling eller diagnostikk ⁽³⁴⁾. Vi har valgt å se på informasjonsdistribusjon, og da måle om alle legene ved hjertemedisinsk avdeling har fått e-post med informasjon om HAS-BLED, og om det blitt holdt undervisning på morgenmøte. På samme måte som strukturindikatorene våre, er disse prosessindikatorene enkle å måle, men vanskelige å tolke i forhold til om man har nådd målet. Det er enkelt å måle om det har blitt sendt ut informasjon og gjennomført undervisning, men mer ressurskrevende å for eksempel undersøke om informasjonen er mottatt og forstått. Man kunne gjort dette med spørreskjemaer til legene, men dette tror vi er mer ressurskrevende enn gevinsten det faktisk gir. I tillegg vil undervisningen på morgenmøtet helt sikkert ikke nå alle, av den enkle grunn at ikke alle legene alltid er tilstede (noen har fri, noen er syke, noen har vakt, noen skal på vakt, osv.).

3.5.3 Resultatindikatorer

Resultatindikator omhandler tiltakets gevinst og gir informasjon om effekten av tiltaket. Vi vil innføre at leger ved hjertemedisinsk avdeling aktivt bedømmer HAS-BLED-score, i tillegg til $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ ved vurdering av oppstart med OAC ved nyoppdaget atrieflimmer. For å

vurdere dette kan man kvantifisere andelen aktuelle pasientjournaler samt epikriser som inkluderer HAS-BLED-vurderingen. Før implementering vil kunne man samle en ukes epikriser fra hjertemedisinsk avdeling med diagnosen atrieflimmer for å tallfeste bruken av HAS-BLED i dagens praksis. Kontinuerlig måling av antall aktuelle epikriser som inkluderer HAS-BLED virker for tidkrevende og omfattende som oppfølgingsstrategi med sikte på å vurdere endring i praksis. En mulighet er å ta en ukes epikriser hver tredje måned der en administrativt eller merkantilt ansatt går gjennom epikrisene med diagnosen atrieflimmer, og ser om HAS-BLED er inkludert. Lignende gjøres allerede gjennom bruk av Global Trigger Tool, men med tanke på å evaluere implementeringen av HAS-BLED må det gjøres mer systematisk. Å undersøke epikriser for å se om HAS-BLED brukes er et svært relevant og valid mål på om man har lykket med implementeringen. Et problem med målingen av resultatindikatoren på denne måten er at det ikke er aktuelt å vurdere HAS-BLED (og CHA₂DS₂-VASc) hos pasienter som allerede står på OAC, samtidig som det kan være både vanskelig og tidkrevende for de administrativt/ merkantilt ansatte å skille ut disse.

Vårt prosjekt krever i utgangspunktet lite investering og strukturelle endringer. Endringene vi foreslår går ut på å fasilitere endring og gjøre ressurser tilgjengelig. På den annen siden er slike endringer vanskeligere å måle.

4 Prosess, ledelse og organisering

Når man skal jobbe for kvalitetsforbedring og endring av praksis i helsevesenet, gjelder de samme prinsipper som for å skape endring i andre typer bedrifter og foretak. John P. Kotter skriver at det grunnleggende målet som regel er det samme, uansett hva slags bransje man er i, man ønsker å gjøre omfattende forandringer i den gjeldende praksisen for å møte nye utfordringer i stadig forandring ⁽³⁵⁾. Kotter skriver videre at det som kjennetegner vellykkede forandrings(forbedrings-)prosesser er at man går gjennom en rekke faser, noe som kan ta tid. Disse fasene er:

1. Skape «sense of urgency»
2. Danne en arbeidsgruppe
3. Lage en målsetting/ en visjon
4. Kommunisere målsettingen
5. Gjøre andre i stand til å utføre målsettingen
6. Planleggesynlige forbedringer og kortsiktige gevinster
7. Befeste forbedringer og fortsette å gjøre forandringer
8. Institusjonalisere de nye tilnærmingene fra ⁽³⁵⁾

Et kvalitetsforbedringsprosjekt kan også deles inn i fem ulike faser. I *initiativfasen* er de tre første punktene viktige, nemlig å skape «sense of urgency», danne en arbeidsgruppe med representanter fra ulike yrkesgrupper/ nivåer, og lage en klar målsetting. I den neste fasen, *oppstartsfasen*, er det viktig å kommunisere målsettingen tydelig til de som er involvert. Deretter følger *planleggingsfasen* hvor man gjør andre i stand til å utføre målsettingen. I *gjennomføringsfasen* vil man underveis planlegge synlige forbedringer og gi kortsiktige gevinster (for å «holde moralen oppe», motivere). I denne fasen er det også viktig at man husker på å evaluere prosjektet og eventuelt gjøre forandringer slik at man kommer til målet. Dette kan illustreres ved hjelp av PDSA-sirkelen (se nedenfor), hvor man går nye runder i sirkelen frem til man nå målet. I *avslutningsfasen* skal de nye tilnærmingene institusjonaliseres og forankres i virksomheten for fremtiden.

I vårt prosjekt ser vi for oss at innholdet i de ulike fasene kan være dette:

4.1 Initiativfasen

4.1.1 Skape «sense of urgency»

HAS-BLED-scoring av pasienter på antikoagulasjonsbehandling anbefales i de nyeste retningslinjene som er utarbeidet av European Society of Cardiology ⁽⁷⁾. I 2013 kommer det også nye norske retningslinjer for antitrombotisk behandling som følger opp denne anbefalingen (ref. muntlig fra Per Vandvik). Dette vil vi bruke som grunnlag for å skape en «sense of urgency» blant legene på Hjereteavdelingen i forhold til å starte med å bruke HAS-BLED allerede nå.

4.1.2 Danne en arbeidsgruppe

Vi kontaktet professor og avdelingssjef på Hjereteavdelingen på Ahus, dr. Pål Smith, som er svært positiv til prosjektet og at dette gjennomføres på hans avdeling. En arbeidsgruppe kan for eksempel tenkes å bestå av en overlege, en lege i spesialisering, en sekretær/ representant fra merkantil og en IT-representant eller DIPS superbruker.

4.1.3 Lage en målsetting/ visjon

Vår målsetting er å innføre HAS-BLED- i tillegg til CHA₂DS₂-VASc-scoring av alle pasienter med atrieflimmer som utredes i forbindelse med oppstart av oral antikoagulasjonsbehandling (OAC) på hjereteavdelingen på Ahus. Bakgrunnen for dette er beskrevet i delen om kunnskapsgrunnlaget.

4.2 Oppstartfasen

4.2.1 Kommunisere målsettingen

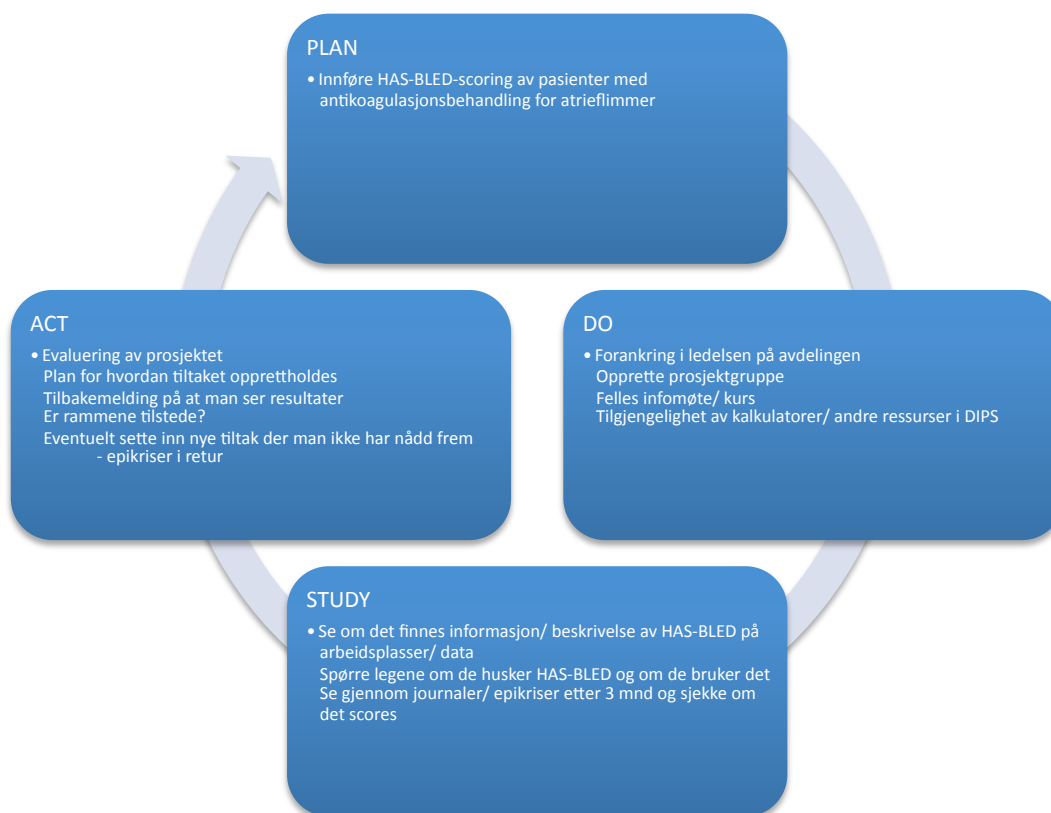
Det neste skrittet er å formidle endringen til de som vil være involvert, det vil si samtlige leger på hjereteavdelingen. Vi tenker at dette for eksempel kan skje ved at man har dette som tema for internundervisningen på avdelingen. Et slikt foredrag kan da både inneholde noe om bakgrunnen for at man ønsker å innføre HAS-BLED, samt en opplæring i hvordan man utfører scoringen og når den skal brukes. Vi vil i tillegg supplere med informasjon på e-post for å nå ut til de som ikke er tilstede. Vi ser også for oss at det kan være et krav fra avdelingsledelsen om scoring av HAS-BLED i forbindelse med oppstart av antikoagulasjonsbehandling.

4.3 Planleggingsfasen

4.3.1 Gjøre andre i stand til å utføre målsettingen

For å gjøre legene på avdelingen i stand til å gjennomføre målsettingen (score HAS-BLED), kreves ikke så mye mer enn informasjon og enkel opplæring. Det er derfor et relativt lite ressurskrevende kvalitetsforbedringstiltak. Man kan i tillegg supplere med materiale, f. eks musematter, laminerte kort eller plakater, men vi tror egentlig ikke at dette er nødvendig. Det som kan være mer aktuelt er å involvere IT-ansvarlige for å legge inn en automatisk påminnelse i pasientjournalssystemet (DIPS) ved ordinasjon av OAC og lenke til de nasjonale retningslinjene. Det kan også være en mulighet å legge inn en kalkulator i DIPS som regner ut HAS-BLED- og CHA₂DS₂-VASc-score. Dette kan kreve noen ressurser, men vil være et engangsbeløp.

4.3.2 PDSA-sirkelen



Prosjektgruppen kan for eksempel bruke PDSA-sirkelen for å planlegge implementeringen av HAS-BLED på Hjereteavdelingen.

4.4 Gjennomføringsfasen

Forslag til hvordan man kan jobbe for å endre praksis:

- Oppdatere retningslinjene på sykehuset
- Møte/ kurs for leger på avdelingen med informasjon
- Plakater med scoringsverktøyet
- Elektronisk påminnelse i pasientjournalssystemet

4.4.1 Planlegge synlige forbedringer og kortsiktige gevinster

En synlig forbedring kan være at legene ser at det blir gjort endringer som forenkler den scoringen, for eksempel at det er hengt opp plakater og at det er gjort tilpasninger i pasientjournalssystemet. Det kan være en motivasjonsfaktor i seg selv å se at et ønske om forbedring av praksis faktisk kan føre til endringer på systemnivå. Det kan også være en motivasjonsfaktor at man tar det opp igjen på påfølgende morgenmøter og viser statistikk over avdelingens økende andel HAS-BLED-scoring av pasienter. I tillegg ser vi for oss at det kan være god motivasjon for legene på hjerteavdelingen å være en slags foregangsavdeling for dette før de nye norske retningslinjene kommer og andre avdelinger rundt om i landet også vil ta i bruk HAS-BLED. Man kan også trekke frem og rose de legene som er flinke til å bruke HAS-BLED.

4.5 Avslutningsfasen

4.5.1 Befeste forbedringer og fortsette å gjøre forandringer

Som sagt vil HAS-BLED inkluderes i de nasjonale retningslinjene for antikoagulasjonsbehandling fra 2013. Dersom vi klarer å innføre bruk av HAS-BLED på Ahus, vil det være et viktig skritt på veien til bedre kvalitet på helsetjenesten og implementeringen av disse anbefalingene i de nasjonale retningslinjene vil befeste dette. For å fortsette å gjøre forandringer som bedrer kvaliteten på helsetjenestene, er vårt forslag av hjerteavdelingen viderefører denne prosjektgruppen for å se på andre tiltak for kvalitetsforbedring av sine tjenester.

4.6 Forventet motstand

Når man skal innføre en forandring, enten det er i helsevesenet eller i andre virksomheter, må man forvente å møte motstand. Studier viser at man i helsevesenet kan forvente å møte motstand på ulike nivåer: blant pasienter, hos helsearbeideren, i teamet, hos ledelsen eller ellers i miljøet.

Motstanden kan også grupperes etter ulike karakteristika.⁽³⁶⁾ En type motstand er den sosiale motstanden. Eksempler på dette kan være faste rutiner, meningsledere, lærdom man har med seg fra studietiden og påvirkning utenfra. En annen type motstand handler om de fysiske rammene, altså mer organisatoriske utfordringer. Dette kan være mangel på finansiering, mangel på tid og hensyn til pasienten. En siste type motstand kan dreie seg om kunnskap og holdninger, en form for profesjonell motstand, for eksempel klinisk usikkerhet, selvsikkerhet i egen kunnskap, ønske om å ”gjøre noe” og informasjonsoverflod.

Hva kan vi se for oss av forventet motstand på hjerteavdelingen:

- blant legene: mer å gjøre, vanskelig å lære seg, ”stress”, ikke tilstede ved presentasjon, mye arbeid for overlegene å sjekke at det gjøres, kommer ovenfra, redsel for merarbeid, dagens praksis er ”bra nok”, frykt for standardisert medisin, man stoler ikke på den enkelte klinikers dømmekraft (her er prosjektgruppen viktig).
- blant andre: IT: problematisk/ krevende å implementere påminnelse/ kalkulator/ lenke i DIPS, merarbeid for merkantilt ansatte
- Vi kan også se for oss at prosjektet ikke er bærekraftig, at endringen kun skjer i oppstartsfasen, men at man ”glemmer” det over tid og det ikke følges opp.

5 Diskusjon

Gjennom arbeidet med kunnskapsgrunnlaget for denne problemstillingen og implementering, har vi kommet frem til at det er et viktig tema med stort potensiale. Temaet er i tillegg svært aktuelt og relevant i arbeidet med kvalitetsforbedring av helsetjenestene. Samtidig som det er et spennende prosjekt, ser vi noen svakheter i kunnskapsgrunnlaget og mulige utfordringer knyttet til gjennomføringen av prosjektet.

Flere studier konkluderer med at HAS-BLED er et godt verktøy for å forutse blødningsrisiko hos pasienter på orale antikoagulasjonsbehandling. Det kan minne oss på å kartlegge risikofaktorer og redusere de modifiserbare risikofaktorer. I tillegg kan man kvantifisere blødningsrisikoen hos den enkelte pasient og dermed også lettere kommunisere denne risikoen til pasienten og involvere han/hun i beslutningsprosessen. I tillegg vil bruk av HAS-BLED være anbefalt i nye norske retningslinjer for antikoagulasjonsbehandling. Dette er i seg selv et argument for å innføre bruk av HAS-BLED ved norske sykehus.

HAS-BLED er det beste scoringsverktøyet man har per i dag for å vurdere blødningsrisiko. Dette på bakgrunn av at det både har best prediksjonsevne for blødningsrisiko, og fordi det er det enkleste å bruke. Denne prediksjonsevnen er dog kun moderat (C-score 0,61), men er allikevel den beste modellen vi har i dag. Til sammenligning er C-ratio for CHA₂DS₂-VASc 0,67, og på tross av dette svært utbredt i bruk. I tillegg har HAS-BLED også store forbedringspotensialer, spesielt når det gjelder alderskriteriet (for stort spenn, stor forskjell på 65 år og 80-90 år) og vurderingen av nyrefunksjon som kun er basert på kreatininmål (kan overse eldre med lav kreatinin og nyresvikt). Se avsnitt om dette i kunnskapsgrunnlaget.

Det er også et viktig poeng at kunnskapsgrunnlaget kun støtter HAS-BLED som prediksjonsverktøy. Man har foreløpig ikke grunnlag for å si at HAS-BLED-scoring reduserer dødelighet eller andel alvorlige blødninger. Vi har ikke funnet noen studie som direkte tallfester at bruk av HAS-BLED reduserer risiko for blødninger og reinnleggelse. Dette kan være ressurskrevende å måle da det er avhengig av hvordan pasienter med høy HAS-BLED score blir fulgt opp, samt om risikofaktorer som hypertensjon, alkoholforbruk, bruk av NSAIDs blir korrigerte.

Et annet problem med scoring av HAS-BLED og CHA₂DS₂-VASc er at risikofaktorer for blødning og trombose er ofte overlappende. En pasient med høy alder (> 75), hypertensjon og tidligere slag vil for eksempel score 5 poeng i CHA₂DS₂-VASc og 3 poeng i HAS-BLED, det vil si økt risiko for både trombose og blødning. Dette kan skape forvirring i forbindelse med den kliniske vurderingen.

Et annet viktig kriterium for bruk av slike scoringsverktøy er at parameterne må være enkle å undersøke enten klinisk eller med prøver. Dette kriteriet oppfyller både HAS-BLED og CHA₂DS₂-VASc.

Det er også et problem at de nevnte anbefalingene i stor grad ser ut til å basere seg på en enkeltstudie, nemlig den nevnte svenske kohortstudien. Selv om denne studien er omfattende og har en god design, kan man sette spørsmålsteget ved hvorfor det ikke er inkludert eller utført flere slike studier eller metaanalyser før man går ut med såpass omfattende anbefalinger (grad IIa i ESC guidelines) som vi har funnet i ESC guidelines, UpToDate, kanadiske retningslinjer og de nye norske retningslinjene. AHA, NICE og BestPractice gir for eksempel ikke konkrete anbefalinger om bruk av HAS-BLED.

Når det gjelder selve kvalitetsforbedringsprosjektet som omhandler innføring av HAS-BLED, har vi stilt oss spørsmålet om det er nødvendig å sette i gang et omfattende prosjekt for å innføre dette på en avdeling. Det kan hende det hadde vært tilstrekkelig at avdelingsledelsen bestemte at man skulle innføre bruk av HAS-BLED på avdelingen, og at alle legene måtte forholde seg til dette.

Vi ser for oss at motstanden mot dette prosjektet først og fremst vil komme fra legene. Noe av motstanden vil kanskje dreie seg om at man er fornøyd med dagens praksis, at man frykter standardisering av medisinfaget og at man føler at det svekker klinikerens skjønn. Dette kan man håndtere ved å legge vekt på at HAS-BLED-scoring ligner den vurderingen klinikerer gjør hver dag, men at det er enklere å huske alle risikofaktorene med et slikt akronym. Man kan også vektlegge at selv om man bruker HAS-BLED, må klinikerer fortsatt gjøre en vurdering i forhold til om pasienten skal ha oral antikoagulasjon, og hva slags oppfølging pasienten skal ha.

Annen motstand blant legene kan være at man synes det virker arbeidsomt og tidkrevende å lære seg noe nytt og at de er bekymret for at det skal være vanskelig. Det kan også være

problematisk at dette kommer ”ovenfra”. I forhold til dette blir prosjektgruppen veldig viktig for at de ansatte skal føle eierskap til prosjektet.

6 Konklusjon

De fleste vil være enige i at det er en fordel å vurdere risikofaktorer på en systematisk måte slik både HAS-BLED og CHA₂DS₂-VASc legger opp til. På denne måten vil det være mindre sannsynlig at man glemmer å vurdere enkelte risikofaktorer. Man blir også mer bevisst på de risikofaktorene man vurderer, slik at man eventuelt kan påvirke enkelte risikofaktorer og følge opp høyrisikopasienter tettere. HAS-BLED er omtrent like godt validert som CHA₂DS₂-VASc som brukes bredt i dag.

Vi mener dette kvalitetsforbedringsprosjektet bør gjennomføres som planlagt. I alt er tiltaket trygt og kostnadseffektivt. Implementeringen vil kreve få ressurser, og vi forventer heller ikke vesentlig motstand i forbindelse med innføringen. Kunnskapsgrunnlaget for endringen er nokså overbevisende. I tillegg regner vi med vesentlige langtidseffekter i form av bedre ivaretagelse av pasientsikkerhet og brukarmedvirkning, selv om det foreløpig ikke foreligger evidensbasert kunnskap om det.

7 Referanser

1. Helse-_og_omsorgs_departementet. St. Meld. 16 Nasjonal helse og omsorgsplan (2011-2015). 2010 - 2011.
2. Helsedirektoratet. ... og bedre skal det bli! Nasjonal strategi for kvalitetsforbedring i sosial- og helsetjenesten (2005-2015). 2005.
3. Majeed A, Moser K, Carroll K. Trends in the prevalence and management of atrial fibrillation in general practice in England and Wales, 1994-1998: analysis of data from the general practice research database. *Heart*. 2001 Sep;86(3):284-8.
4. Olsson S. Förmaksflimmer - epidemiologiska och elektrofysiologiska aspekter. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 1999;119:1601-4.
5. Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, Mant J, Murray ET, Holder R, et al. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2007 Aug 25;335(7616):383.
6. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991 Aug;22(8):983-8.
7. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation * Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012 Aug 24.
8. WJ Manning DS, GYH Lip. Antithrombotic therapy to prevent embolization in nonvalvular atrial fibrillation. *UpToDate*. 2012.
9. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurtry MS, et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol*. 2012 Mar-Apr;28(2):125-36.
10. Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA*. 2003 Nov 26;290(20):2685-92.
11. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012 Jun;33(12):1500-10.

12. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007 Jun 19;146(12):857-67.
13. _Legemiddelindustrien FA. Felleskatalogen. 2012.
14. Foreningen_for_utgivelse_av_nosk_legemiddelhandbok. Legemiddelhandboka. 2012.
15. Norsk_Folkehelseinstitutt. Reseptregisteret. 2012.
16. Poller L, Jespersen J, Ibrahim S. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Dec 31;361(27):2673-4; author reply 4-5.
17. Pearson S, Troughton R, Richards AM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Dec 15;365(24):2334-5; author reply 5.
18. Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoff O, Hansen ML, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2011 Oct;106(4):739-49.
19. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 May 14;360(20):2066-78.
20. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005 Apr;3(4):692-4.
21. Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med.* 2004 Apr 26;164(8):880-4.
22. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke.* 2005 Jul;36(7):1588-93.
23. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2012 Aug 1;110(3):453-60.
24. Statens_Legemiddelverk. Bivirkningsrapport for 2009. 2010.
25. Statens_Legemiddelverk. Bivirkningsrapport for 2010. 2011.
26. Statens_Legemiddelverk. Bivirkningsrapport for 2011. 2012.

27. Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Executive Summary of a Position Document from the European Heart Rhythm Association [EHRA], endorsed by the European Society of Cardiology [ESC] Working Group on Thrombosis. *Thromb Haemost.* 2011 Dec;106(6):997-1011.
28. Loewen P, Dahri K. Risk of bleeding with oral anticoagulants: an updated systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Ann Hematol.* 2011 Oct;90(10):1191-200.
29. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010 Nov;138(5):1093-100.
30. Alshakarchi J, Terent A. [HAS-BLED shows bleeding risk in ischemic stroke and atrial fibrillation. But adjustments are needed for safer assessment, according to quality study]. *Lakartidningen.* 2012 Sep 19-26;109(38):1670-2.
31. Valentine KH, RD. Therapeutic use of warfarin. UpToDate. 2012 27.12.2012.
32. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. 2nd ed. New York: Wiley; 2000.
33. Rygh LH, Morland B. [The good quality indicators]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2006 Nov 2;126(21):2822-5.
34. Mainz J. Defining and classifying clinical indicators for quality improvement. *Int J Qual Health Care.* 2003 Dec;15(6):523-30.
35. Kotter J. Leading change: Why Transformation Efforts Fail. *Harvard Business Review.* 1995:59-67.
36. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet.* 2003 Oct 11;362(9391):1225-30.