

**Innføring av intermitterende intravenøs  
protonpumpehemmer ved mistenkt  
blødende ulcus**

***Et kvalitetsforbedringsprosjekt ved Sykehuset  
Telemark, Skien***

**Christoffer Melbye, Craig Murray, Ingrid Elise Synstad, Else  
Matilde Vangstad, Kamilla Skram Knudsen og Saumia  
Shankarr**



**Prosjektoppgave ved det medisinske fakultet**

**UNIVERSITETET I OSLO**

**Høst 2019**

Copyright Christoffer Melbye, Craig Murray, Ingrid Elise Synstad, Else Matilde Vangstad, Kamilla Skram Knudsen og Saumia Shankarr

År 2019

Tittel «Innføring av intermitterende intravenøs protonpumpehemmer ved mistenkt blødende ulcus - Et kvalitetsforbedringsprosjekt ved Sykehuset Telemark, Skien»

Forfattere Christoffer Melbye, Craig Murray, Ingrid Elise Synstad, Else Matilde Vangstad, Kamilla Skram Knudsen og Saumia Shankarr

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

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo



# Sammendrag

**Tema og problemstilling:** Intravenøs protonpumpehemmer (PPI) er en viktig del av behandlingsalgoritmen ved blødende magesår. Retningslinjene er samstemte om å initialt gi én bolusdose PPI á 80 mg, men det varierer hvorvidt bolusdosen skal etterfølges av kontinuerlig infusjon (8 mg/t) eller intermitterende dosering (40 mg x2). Vårt mikrosystem ved Sykehuset Telemark, Skien bruker per dags dato kontinuerlig infusjon. I tråd med nyere forskning ønsker vi å endre dagens praksis til intermitterende behandling.

**Kunnskapsgrunnlag:** Vi formulerte et PICO-spørsmål og gjorde et søk i Helsebibliotekets Kunnskapspyramide med følgende søkestrategi "gastrointestinal bleeding AND peptic ulcer AND PPI". Basert på våre inklusjons- og eksklusjonskriterier valgte vi en artikkel fra UpToDate publisert i 2018 (oppdatert 2019) som fundament for vårt kunnskapsgrunnlag. Den anbefaler én bolusdose (80 mg) etterfulgt av intermitterende dosering av PPI (40 mg x2). Artikkelen konkluderer med at behandlingene er klinisk likeverdige, men at intermitterende behandling er ressursbesparende. Dette understøttes av tre andre studier, samt egne utregninger og intervju med en sykepleier.

**Tiltak og kvalitetsindikatorer:** Endringene skal implementeres ved hjelp av fem tiltak som omfatter informasjon til leger og sykepleiere, samt oppdatering av IKT-systemer. Prosessen skal monitoreres ved å telle antall pasienter som får intermitterende behandling versus kontinuerlig infusjon (prosessindikator) og beregne forbruket av pantoprazolpulver til injeksjonsvæske per pasient (resultatindikator).

**Ledelse og organisering:** Det vil opprettes en prosjektgruppe på sykehuset som består av en gastroenterolog, en IKT-ansvarlig og en helsesekretær. Prosjektgruppen har ansvaret for oppstart, oppfølging og vurdering av prosjektet.

**Konklusjon:** Vår konklusjon er at endret praksis med intermitterende behandling er fordelaktig med tanke på ressurser, kostnader og pasientrelaterte faktorer. Vi ønsker derfor å gjennomføre kvalitetsforbedringsprosjektet vårt ved Sykehuset Telemark, Skien.

# Forord

Takk til vår veileder Karl-Arne Johannesen for god oppfølging, tilgjengelighet, konstruktive tilbakemeldinger og oppmuntring.

# Innholdsfortegnelse

1	<i>Tema og problemstilling</i>	6
1.1	Oppgavens tema og problemstilling	6
1.2	Kort om magesår	6
1.3	Behandling av blødende magesår	7
2	<i>Kunnskapsgrunnlag</i>	9
2.1	PICO-spørsmål	9
2.2	Litteratursøk	9
2.3	Kvalitetsvurdering av kunnskapsgrunnlaget	10
2.3.1	UpToDate-anbefaling: «Overview of the treatment of bleeding peptic ulcers»	10
2.3.2	Metaanalyse: «Intermittent vs. Continuous Proton Pump Inhibitor Therapy for High-Risk Bleeding Ulcers: A Systemic Review and Meta-analysis»	11
2.3.3	Konklusjon for kritisk vurdering	11
2.4	Oppsummering av innholdet i UpToDate-anbefalingen	12
2.4.1	UpToDates «Tilnærming til pasienten»	12
2.4.2	Intermitterende versus kontinuerlig dosering av PPI	12
2.5	Viktige momenter ved kunnskapsgrunnlaget	13
2.5.1	Klinisk effekt	13
2.5.2	Ressursbruk	14
	Supplerende betraktninger til ressursbruk	15
3	<i>Dagens praksis, tiltak og indikatorer</i>	17
3.1	Mikrosystemet	17
3.2	Dagens praksis	18
3.3	Praktiske tiltak	20
3.4	Kvalitetsindikatorer	20
3.4.1	Prosessindikator	21
3.4.2	Resultatindikator	21
4	<i>Prosess, ledelse og organisering</i>	22
4.1	Strukturering av prosjektet	22
4.1.1	Planlegge og utføre	23
4.1.2	Kontrollere	23
4.1.3	Korrigere	24
4.2	Ledelsesmessige aspekter knyttet til endring	24
5	<i>Diskusjon</i>	26
6	<i>Konklusjon</i>	28
	<i>Litteraturliste</i>	29

# 1 Tema og problemstilling

## 1.1 Oppgavens tema og problemstilling

Magesår (ulcussykdom) er et sår med diameter over fem millimeter som går gjennom mucosa i ventrikkel eller i proksimale duodenum(1). Det kan blant annet skyldes infeksjon med bakterien *Helicobacter pylori* eller medikamenter som for eksempel NSAIDs og salisylater(2). Øvre gastrointestinalblødning sekundært til ulcussykdom er en vanlig medisinsk tilstand med høy morbiditet og helsekostnader(3). Livstidsinsidensen for magesår er ca. ti prosent, og ved ubehandlet *Helicobacter pylori*-infeksjon, forekommer blødning hos 10-15 % av pasientene(2).

Vår KLoK-oppgave omhandler pasienter som innlegges på sykehus med mistanke om ikke-varikøse blødende magesår) og som skal behandles med protonpumpehemmer (PPI) i påvente av gastroskopi samt de med aktiv blødning eller høy risiko for reblødning etter gastroskopi.

En av studentene i gruppen vår har vært i praksis ved Skien sykehus og sett at pasientene der får kontinuerlig infusjon med PPI i påvente av gastroskopi. Nyere anbefalinger fra 2018 foreslår intermitterende dosering. Formålet med denne oppgaven er å endre retningslinjene for PPI-behandling av pasienter med mistenkt blødende magesår på Skien sykehus til denne anbefalte behandlingen.

Problemstillingen vår lyder som følger:

*"Innføring av én bolusdose PPI etterfulgt av to enkeltdoser PPI per døgn til pasienter med mistenkt eller bekreftet blødende magesår ved Sykehuset Telemark Skien".*

## 1.2 Kort om magesår

Insidensen av duodenalsår er redusert signifikant de siste 30 årene, sannsynligvis grunnet lavere insidens av *Helicobacter pylori*. Insidensen av ventrikkelsår har derimot økt, trolig som følge av økt bruk av NSAIDs. Duodenalsår er hyppigst i alderen 30-55 år, mens ventrikkelsår forekommer oftest i alderen 55-70 år. Det er ingen kjønnsforskjell i forekomst av magesår(2).

Patogenesen i utviklingen av magesår er en ubalanse mellom mucosa-skadelige og mucosa-beskyttende faktorer. Faktorer som beskytter slimhinnen er prostaglandiner, mucus, bikarbonat og blodstrømmen i mucosa(4, 5). Langvarig infeksjon med *Helicobacter pylori* i ventrikkelen svekker slimlaget, skader celleforbindelsene mellom gastriske epitelceller og induserer celledød. Ved bruk av NSAID hemmes cyklooksygenase 1 og 2 og dermed dannelsen av prostaglandiner. Dette fører til nedsatt produksjon av mucus og bikarbonat, hemmet proliferasjon av epitelceller og redusert blodgjennomstrømning i mucosa(2).

Komplikasjoner som kan forekomme ved magesår er blødning, perforasjon og obstruksjon. Komplikasjoner er vanligere hos dem som bruker NSAIDs og hos eldre, og blødning er den hyppigst forekommende komplikasjonen. Symptomer er hematemese og/eller melena, magesmerter, kvalme og brekninger. Den diagnostiske hovedundersøkelsen for å påvise blødningskilden er gastroskopi(6).

### **1.3 Behandling av blødende magesår**

Pasienter som kommer inn på sykehus med mistanke om blødende magesår skal etter internasjonale retningslinjer tidlig behandles med protonpumpehemmer (PPI) intravenøst. Infusjon med PPI i timene før endoskopi reduserer behovet for intervensjon, samtidig som det gir kortere liggetid på sykehuset(7). Supplerende behandling ved blødende magesår er eradikasjon av *H. pylori* dersom dette påvises, seponering av NSAID, væskebehandling intravenøst, blodtransfusjon dersom nødvendig og eventuelt endoskopisk eller kirurgisk intervensjon(6).

Dagens behandling i mikrosystemet vårt (se kapittel 3) baserer seg på europeiske retningslinjer for ikke-varikøse GI-blødninger publisert av European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) i 2015(8). Denne gir en sterk anbefaling om kontinuerlig behandling med PPI basert på evidens av høy kvalitet, mens intermitterende behandling blir foreslått som en svak anbefaling basert på evidens av moderat kvalitet(8). Retningslinjen ble oppdatert i 2018 uten endret anbefaling(9).



I det følgende presenterer vi først kunnskapsgrunnlaget for problemstillingen vår, deretter dagens praksis ved Skien sykehus og tiltak for endring av denne. Deretter beskriver vi mer detaljert hvordan prosjektet skal ledes og organiseres. Til slutt diskuterer vi fordeler og ulemper samt mulige utfordringer knyttet til prosjektet som grunnlag for en konklusjon om at vi ønsker å gjennomføre kvalitetsforbedringsprosjektet.

## 2 Kunnskapsgrunnlag

### 2.1 PICO-spørsmål

Som basis for vårt systematiske litteratursøk formulerte vi følgende PICO-spørsmål: Vil det være fordelaktig å gi pasienter med mistenkt blødende ulcus (P) intermitterende behandling med PPI (I) fremfor kontinuerlig behandling (C) med tanke på kostnadseffektivitet og reblødning innen syv dager (O)?

P	Pasienter med blødende ulcus (ikke-varikøs)
I	Intermitterende behandling med PPI
C	Kontinuerlig behandling med PPI
O	Kostnadseffektivitet, reblødning innen syv dager

Tabell 1: PICO-spørsmål

### 2.2 Litteratursøk

Da det er ønskelig å basere kliniske beslutninger på så oppsummert kunnskap som mulig, valgte vi å gjennomføre et søk i Helsebibliotekets pyramidesøk. Pyramidesøket er en søkemotor hvor det søkes i medisinske oppslagsverk, systematisk utarbeidede anbefalinger og oversiktsartikler, samt kvalitetsvurderte primærstudier samtidig. Søkeresultatet blir strukturert i henhold til kunnskapspyramiden(10, 11). For vår oppgave vil treff øverst i kunnskapspyramiden være de mest relevante. Vi brukte følgende søkeord: "gastrointestinal bleeding AND peptic ulcer AND PPI".

Øverst i pyramiden under kliniske oppslagsverk fikk vi 50 treff i tre ulike databaser: EBM Guidelines, BMJ Best Practise og UpToDate. Vi utelukket treff utenfor PICO-spørsmålet på bakgrunn av overskrifter og sto da igjen med en artikkel fra BMJ og en fra UpToDate. BMJ Best Practice hadde en retningslinje som anbefalte kontinuerlig dosering, men den tok ikke direkte stilling til spørsmålet om intermitterende behandling som et behandlingsalternativ. Anbefalingen var begrunnet med en kildehenvisning til en Cochrane studie fra 2007 som heller ikke vurderte intermitterende dosering.(4, 12) Derfor vil vi i hovedsak basere oss på UpToDate artikkelen, og for å ytterligere belyse ressursaspektet

ved kvalitetsforbedringsprosjektet vårt benyttet vi oss i tillegg av tre artikler av Lei et al. (2018)(13), Worden og Hanna (2017)(14) og Lu et al. (2016)(15).

Som nevnt baserer dagens behandling i mikrosystemet vårt seg på de europeiske retningslinjene fra ESGE fra 2015(8). De vil derfor bli diskutert videre i oppgaven.

## **2.3 Kvalitetsvurdering av kunnskapsgrunnlaget**

### **2.3.1 UpToDate-anbefaling: «Overview of the treatment of bleeding peptic ulcers»**

For å vurdere kvaliteten på retningslinjen fra UpToDate ble verktøyet AGREE brukt(16). Følgende momenter ble vektlagt:

*Omfang og formål:* Formålet med artikkelen er å lage en oversikt over behandlingsoalternativene ved mistenkt blødende ulcus. Populasjonen er pasienter som kommer inn med mistenkt blødende ulcus. Disse er delt inn i ulike alvorlighetsgrader (klasse Ia-III).

*Involvering av relevante parter:* Anbefalingen baserer seg på tidligere studier, og det er implisitt at de retter seg mot helsepersonell på sykehus.

*Metodisk nøyaktighet:* UpToDate har brukt systematiske søk i databaser som Medline, Cochrane library og BMJ Best Practice hvor retningslinjer, kliniske observasjoner og publisert informasjon er gjennomgått. UpToDate har en egen nettside med en generell beskrivelse av metode(17), og har ikke angitt spesifikk søkestrategi eller inklusjon- eller eksklusjonskriterier i akkurat denne artikkelen.

*Klarhet og presisjon:* Anbefalingen om intermitterende behandling kommer klart og tydelig frem i artikkelen.

*Anvendbarhet:* Anbefalingen er lett å forstå, og vi vurderer den som enkel å implementere. Den gir ingen indikasjoner på behov for økt ressursbruk slik at det ikke vil være en begrensning for implementering.

*Redaksjonell uavhengighet:* En av forfatterne (John R Saltzman) oppgir å være konsulent for et firma som driver med gjenkjenning av polypper ved hjelp av kunstig intelligens under koloskopi. De øvrige oppgir ingen interessekonflikter.

### **2.3.2 Metaanalyse: «Intermittent vs. Continuous Proton Pump Inhibitor Therapy for High-Risk Bleeding Ulcers: A Systemic Review and Meta-analysis»**

Metaanalysen av Sachar et al.(18) ble kritisk vurdert ved hjelp av en sjekklister fra Critical Appraisal Skills Programme (CASP)(19). Følgende momenter ble gjennomgått:

*Kan vi stole på resultatene:* Oversikten inneholder en tydelig og velformulert problemstilling som sammenlikner intermitterende PPI behandling med kontinuerlig PPI behandling relatert til risiko for reblødning hos pasienter som har gjennomgått endoskopi etter mistanke om øvre GI-blødning. Søkestrategien er beskrevet. Forfatterne har kun inkludert RCT-er etter tydelige inklusjons- og eksklusjonskriterier som angår populasjon, intervensjon og utfall. Alle inkluderte studier er vurdert for risk of bias. Resultatene er beskrevet i tekst, tabell og figurer. Resultatene i enkeltstudiene var «like nok» til å bli slått sammen, og eventuelle variasjoner har blitt diskutert.

*Hva forteller resultatene:* Forfatterne av metaanalysen konkluderer med at intermitterende terapi ikke er dårligere enn kontinuerlig infusjon, og legger vekt på at intermitterende terapi er enklere å administrere, samt at det innebærer mindre kostnader og ressurser. På bakgrunn av dette kommer forfatterne frem til at retningslinjene bør oppdateres.

*Kan resultatene være til hjelp i praksis:* Studiene som er inkludert, er utført i vestlige land og i enkelte asiatiske land. Til tross for deltakernes etniske variasjon, anser man allikevel at populasjonene er representative for de vi møter i vår praksis.

### **2.3.3 Konklusjon for kritisk vurdering**

Til tross for at UpToDate ikke oppgir et eget metodekapittel for anbefalingen vår, har vi valgt å vurdere den som troverdig, da den intermitterende behandlingen graderes som en 1A-anbefaling og baserer seg på nyeste forskning. Videre vurderer vi også at metaanalysen er til å stole på. Begge artiklene er pålitelige og av god kvalitet og ligger høyt i kunnskapspyramiden. Vi mener anbefalingens plassering i kunnskapspyramiden gir dens anbefalinger forrang for de motstridende retningslinjene.

## 2.4 Oppsummering av innholdet i UpToDate-anbefalingen

UpToDates artikkel gir en oversikt over det de mener er den beste behandlingen av pasienter med mistenkt blødende ulcus. Hovedvekten legges på hvordan man kan forhindre residiverende blødninger.

### 2.4.1 UpToDates «Tilnærming til pasienten»

Første vurdering av pasienter med mistenkt blødende magesår er evaluering av hemodynamisk stabilitet og eventuell behov for væsketilførsel og/eller blodoverføring. Pasienten skal ha intravenøs PPI mens evalueringen gjennomføres (1A). UpToDate anbefaler (1A) en bolusdose PPI (80 mg) etterfulgt av intermitterende infusjoner (40 mg to ganger daglig), fremfor kontinuerlig infusjon (8 mg per time). Når pasienten er stabil, og innen 24 timer etter innkomst (1B), utføres endoskopi for å diagnostisere blødning og lesjoner som kan ha høy risiko for reblødning (1B). Dersom noe av dette bekreftes, utføres endoskopisk terapi. Uten slike funn kan pasienten behandles med PPI alene. Av ulike endoskopiske behandlingsmetoder legger UpToDate mest vekt på termisk koagulasjonsterapi og hemostatiske klips, begge med eller uten injeksjonsterapi med adrenalin. Intravenøs PPI gis intermitterende (40 mg to ganger daglig) til pasienten i 72 timer etter endoskopisk behandling. Dersom det ikke foreligger tegn til reblødning, kan behandlingen deretter administreres peroralt.(3)

### 2.4.2 Intermitterende versus kontinuerlig dosering av PPI

Metaanalysen som UpToDate baserer seg på konkluderer med at intermitterende infusjoner er like god behandling som kontinuerlig infusjon, selv om det innebærer lavere dose PPI og færre doseringer. Hovedindikatoren for sammenligningen var reblødning etter syv dager. Metaanalysen inkluderte 13 RCTs som omfattet 1373 pasienter. Den fant at pasienter som fikk intermitterende dosering hadde lavere risiko for reblødning etter syv dager (RR 0,72). Den absolutte risikodifferansen var -2,6 prosent (95% CI av den øvre grensen av differansen -0,26 prosent). Dette tilsvarer således ca. to-tre færre pasienter med reblødning per 100 pasienter. Intermitterende terapi var også like god når det gjaldt reblødning etter tre dager (-2,4 prosent), reblødning etter 30 dager (-0,97 prosent), mortalitet (-0,74 prosent), behov

for kirurgi (-0,30 prosent) samt i forhold til behov for hasteinngrep (-0,45 prosent) (18). UpToDate vektlegger imidlertid at analysen har den begrensning i forhold til reblødning etter syv dager at de statistiske metodene ikke var gjort for å svare direkte på dette spørsmålet. Men basert på intention-to-treat analyse (tosidig 95% konfidensintervaller) var det en tendens til lavere risiko for reblødning med intermitterende dosering (RR 0,74, 95% CI 0,52 – 1,06).(3)

Ettersom de to behandlingalternativene synes likeverdige konkluderer både UpToDate og metaanalysen at intermitterende bør foretrekkes grunnet ressursbesparelser.

## **2.5 Viktige momenter ved kunnskapsgrunnet**

### **2.5.1 Klinisk effekt**

Det er flere momenter ved metaanalysen og UpToDates anbefaling som må vurderes. For det første er metaanalysen basert på studier som sammenlignet effekten av PPI etter endoskopisk terapi(18), mens anbefalingen gjelder PPI før endoskopisk terapi. UpToDate forsvarer dette med å argumentere for at det er usannsynlig at effekten av intravenøs PPI ville vært annerledes om det var gitt før eller etter endoskopisk terapi da metaanalysen konkluderer på bakgrunn av effekt hos pasienter med høy risiko for reblødning.(3) De viser også til mindre studier, inkludert en RCT som viser omtrent lik effekt av infusjon og intermitterende på gastrisk pH i de tolv første timene etter bolusdosen.(20)

Selv om UpToDates anbefaling står i motsetning til andre retningslinjer (BMJ Best Practice og ESGE) anser vi det slik at det er særlig to grunner til å foretrekke UpToDates anbefaling over de øvrige. For det første står UpToDate som oppslagsverk på toppen av kunnskapspyramiden og vi tillegger derfor denne høyere vekt enn for eksempel et Cochrane review fra 2013(20) som sa seg skeptisk til kunnskapsgrunnet for lavere doseringer enn kontinuerlig infusjon. For det andre får man sterkt inntrykk av at UpToDate baserer sin anbefaling på mer oppdatert kunnskap enn de øvrige kildene, da den legger stor vekt på 2014-metaanalysen som vurderer forskning frem til desember 2013.(3) Til sammenligning er Cochrane-oversikten fra 2013 basert på forskning frem til 2010.(20) Likeledes er BMJ Best

Practices anbefaling(4), som også har status som oppslagsverk i kunnskapspyramiden, basert på en Cochrane studie fra 2007(12) som vurderte forskning frem til november 2004. Vi anser derfor UpToDate vurdering å være basert på nyere vitenskapelig kunnskap enn de øvrige kilder vi har studert.

## 2.5.2 Ressursbruk

UpToDate anbefaling viser til lite dokumentasjon på at intermitterende behandling faktisk er ressursbesparende. Det virker som det er forsket lite på dette, og man må derfor i stor grad støtte seg på logikk og klinisk erfaring. Vi fant imidlertid en oversiktsartikkel fra 2017(14) som oppsummerte forskningen på ressursbruken ved kontinuerlig versus intermitterende. Forfatterne konkluderte med at behandling av øvre GI-blødninger med intermitterende PPI-dosering ville gi direkte kostnads- og bruksreduksjoner av mer enn 50 prosent. Dette baseres på regnestykket med 192 mg per døgn ved kontinuerlig infusjon kontra 80 mg per døgn ved intermitterende dosering etter bolusdosen. De utdypet også med at økende priser på medikamentet samt muligheten for tidvis mangel på det kan styrke denne argumentasjonen. Forfatterne argumenterer også for at indirekte besparelser kan inkludere redusert svinn siden intravenøs infusjon har kortere stabilitetstid enn medisiner i intakt ampulle, samt redusert tidsbruk på lagring og administrering av PPI infusjoner. De påpeker at intermitterende dosering vil innebære færre infusjoner totalt, noe som vil frigjøre plass til andre infusjoner og mindre total væskeadministrasjon. De trekker også frem nylig bekymring for bivirkninger av høydose eller langvarig PPI-bruk inklusiv økt benbrudd, clostridium difficile infeksjoner, pneumoni og ernæringsmangel. Flere studier har konkludert med at risikoen for pneumoni og C. difficile infeksjoner øker med økende pH-suppresjon(21, 22), noe som medfører forlenget sykehusopphold og merkostnadene knyttet til dette.

I tillegg fant vi en Kanadisk retrospektiv studie fra 2018 som rapporterte signifikante besparelser i et helseforetak ved bruk av intermitterende sammenlignet med kontinuerlig PPI(13). Studien målte både medisinkostnader og kostnader relatert til liggedøgn, hvor besparelse ved sistnevnte var desidert størst. Vi fant også en Kanadisk-Amerikansk studie (15) hvor man fant at intermitterende behandling var mer kostnadseffektivt enn kontinuerlig ved å ta hensyn til liggedøgn, behov for

intervensjon ved gastroskopi, komplikasjoner, medikamentpriser og behov for konsultasjon med lege. Sykepleier-tid var ikke tatt med i beregningene. Besparelsene ved intermitterende var på 223 US\$ per pasient sammenliknet med kontinuerlig behandling. Forfatterne konkluderer imidlertid med at det i et amerikansk perspektiv, med en tredjepart som betaler, vil være lite å spare sammenliknet med de totale kostnadene(15). I Norge, hvor sykehusene selv betaler for pasientene mener vi at dette er en betydelig besparelse.

### Supplerende betraktninger til ressursbruk

Da medikamentpriser og tilgjengelighet kan variere fra land til land, valgte vi å gjøre grove estimater på medikamentelle kostnadsbesparelser med utgangspunkt i Felleskatalogens oppgitte priser(23). Våre beregninger anslår at prisen på intermitterende behandling av 150 pasienter med Somac i ett døgn er ca. 31 902 kr sammenliknet med 54 233 kr for kontinuerlig infusjon. Ettersom mange av pasientene også vil få Somac i 72 timer etter gastroskopi, vil det totale årlige besparelsen være høyere.

Somac, pulver til injeksjonsvæske, oppløsning(23):

5 stk (hetteglass)284,00 kr

10 stk (hetteglass)531,70 kr

	Dosering	Total mg/døgn	kr/mg (10 hetteglas s à 40 mg)*	Total pris/døgn	Anslåtte pas i året	Total pris i året (kr)
Kontinuerlig behandling	80 mg + 8 mg/t i 24 t	272	1,33	361,56	150	54 233,40
Intermitterende behandling	80 mg + 40 mg + 40 mg	160	1,33	212,68	150	31 902,00

\* Det er mer lønnsomt å bruke pakningen med 10 stk (hetteglass) enn pakningen med 5 stk (hetteglass).

Tabell 2: Medikamentpriser jf. Felleskatalogen (2019)



En faktor av betydning med hensyn til indirekte kostnadsbesparelser er hvor mye tid som brukes av pleiepersonell på de to ulike behandlingsregimene. For å få en indikasjon på dette spørsmålet har vi vært i kontakt med en sykepleier, Isabell Fredriksen Rudaa, som en av studentene kjenner. Hun jobber på lungemedisinsk avdeling ved Akershus Universitetssykehus og mener klart at intermitterende dosering sparer sykepleierne for mye arbeid.

For det første kan det oppstå en del komplikasjoner ved bruk av infusjonspumper. Pumpene er ikke alltid like håndterlige rent teknisk, og det kan gå mye tid med til innstillinger og justeringer av infusjonspumpene. Det kan også oppstå okklusjon i selve infusjonssettet, eller pasienten kan få venekanylen i klem i albuen, noe som vil føre til forsinkelser i medisineringsen. Pasienten har som regel bare én venekanyle på enten håndbak eller i albue, og dersom pasienten skal ha flere forskjellige infusjoner, blir det forsinkelser i administreringen. Fredriksen Rudaa har også opplevd at dersom pasienten skal til undersøkelser, som for eksempel bildediagnostikk, må sykepleierne stoppe infusjonen for så å fortsette medisineringsen når pasienten kommer tilbake til avdelingen. Å gi enkeltdoser av en medisin i en venekanyle går både raskere for sykepleieren i tillegg til at flere medisiner kan gis samtidig i en og samme venekanyle.

Isabell Fredriksen Rudaa trekker også frem at intermitterende doseringer i tillegg er å foretrekke fra pasientenes side. Pasientene blir i større grad "bundet" til sengen og et stativ når kontinuerlige infusjoner pågår, og flere pasienter har vist sin misnøye ved dette. Fredriksen Rudaa har også opplevd at urolige pasienter kan autoseponere venekanylene sine dersom de får kontinuerlige infusjoner. Sett fra sykepleiernes og pasientenes perspektiv mener vi derfor at intermitterende dosering av PPI er å foretrekke fremfor kontinuerlige infusjoner.

## 3 Dagens praksis, tiltak og indikatorer

### 3.1 Mikrosystemet

Sykehuset i Skien er en del av Sykehuset Telemark Helseforetak (STHF). Det dekker ca. 170 000 innbyggere og har spesialistavdelinger innenfor de fleste felt man forventer å finne på et større sykehus i Norge. I tillegg har sykehuset fire delregionsfunksjoner med plastikk-kirurgi, medisinsk genetikk, arbeidsmedisin og fertilitetsbehandling(24).

Alle øyeblikkelig-hjelp-pasienter og en del elektive pasienter tas imot i akuttmottaket ved ankomst til sykehuset. Akuttmottaket i Skien er det største i Telemark og er alltid bemannet med LIS 1 og LIS 2, samt akuttoverleger på dag og kveld. En pasient med mistenkt GI-blødning vil etter en vurdering i mottak legges inn på intensivavdelingen dersom pasienten er ustabil og trenger omfattende monitorering og intensiv behandling, alternativt på gastromedisinsk sengepost ved mindre kritisk tilstand (2019, personlig meddelelse fra overlege på gastromedisinsk sengepost, Gert Huppertz-Hauss).

Gastromedisinsk sengepost har tolv sengeplasser og om lag 1100 innleggelser per år. Hovedgruppen av pasienter på avdelingen er pasienter med maligne sykdommer i GI-traktus, lever-galle sykdom og pasienter som utredes med mistanke om sykdom i fordøyelseskanalen. Av de totalt 1100 innleggelsene estimeres det av avdelingen at omkring 100-150 pasienter har mistenkt blødende magesår. Som en viktig del av utredningen av disse pasientene blir det utført gastroskopi. Dette er en funksjon som er tilgjengelig på hverdager fra 8-16 og i helger dersom det er nødvendig (2019, personlig meddelelse fra overlege på gastromedisinsk sengepost, Gert Huppertz-Hauss).

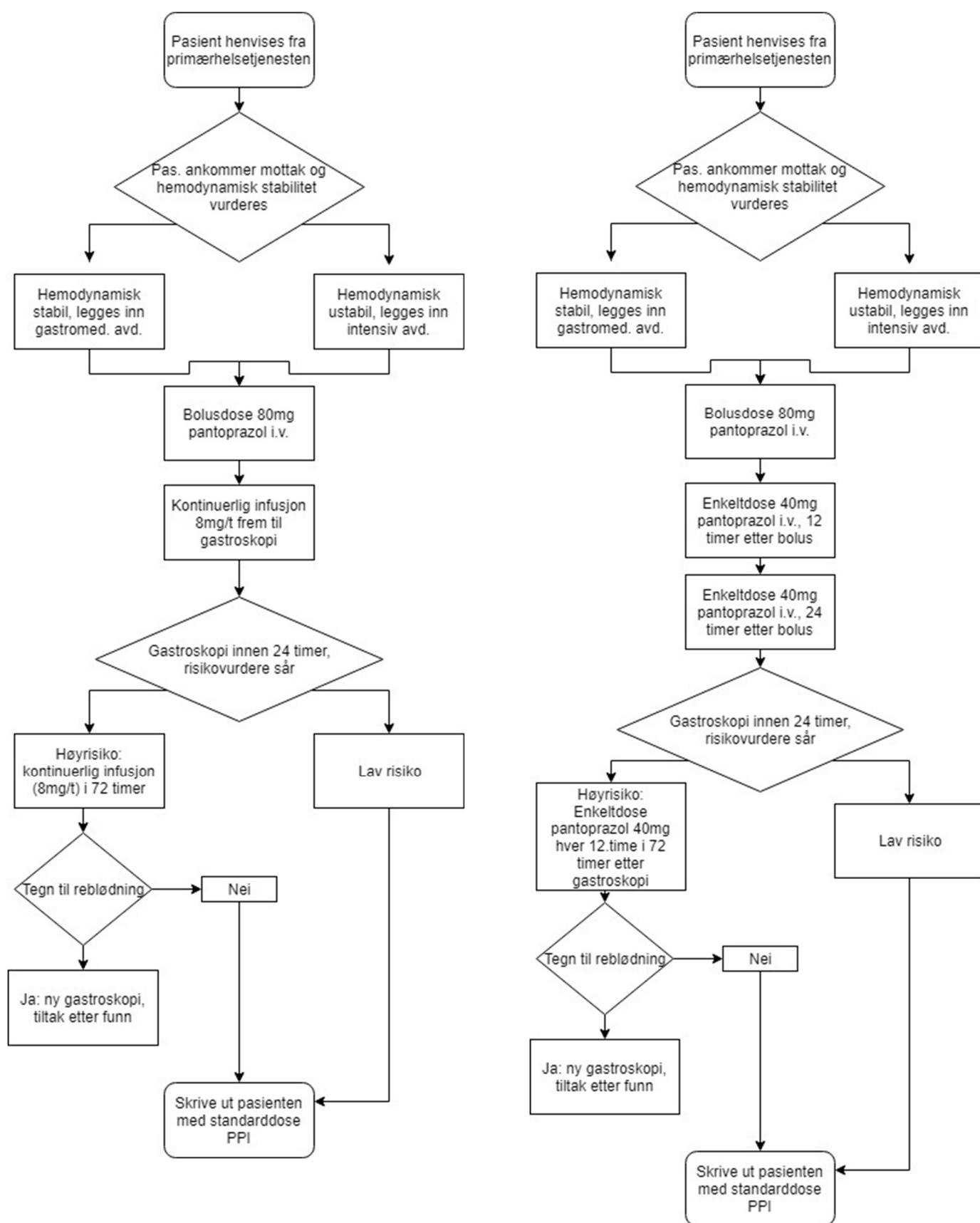
Internt har sykehuset i Skien en database kalt HELIX. Her samles alle fagprosedyrer og retningslinjer for hele sykehuset. Enhver ansatt på sykehuset med tilgang til sykehusets IT-system har mulighet til å sende inn dokumenter til vurdering for implementering. Systemet brukes i varierende grad av legene når man ønsker å finne lokale retningslinjer, da det både kan være vanskelig å søke i, samt at det ikke

alltid finnes retningslinjer for de aktuelle problemstillingene. Det sistnevnte er tilfelle for vår problemstilling (2019, personlig meddelelse fra overlege på gastromedisinsk sengepost, Gert Huppertz-Hauss).

Sykehuset innførte nylig et elektronisk kurvesystem kalt Metavision. Kurven brukes for alle inneliggende pasienter (med unntak av pasienter som både er innlagt på psykiatrisk og somatisk avdeling samtidig). Systemet registrerer målinger av vitalia, forordnede medikamenter og en del andre undersøkelser (avhengig av avdeling). Medikamentene kan forordnes ved manuell inntasting av doser, tidsramme, konsentrasjoner og administrasjonsmåte, eller via allerede fastsatte maler (som foreslår standardforordninger av det aktuelle medikamentet dersom det er lagt inn av sykehusets IT-personell).

## **3.2 Dagens praksis**

En pasient med mistenkt blødende ulcus vil i dag komme til mottak henvist fra primærhelsetjenesten eller eventuelt direkte via ambulanse. Pasienten blir triagert av en sykepleier i mottaket ved hjelp av NEWS-score. En lege vil vurdere pasienten hemodynamisk samt gjøre et journalopptak og ta supplerende undersøkelser som legen ser nødvendig. Blant disse vil både hemofec og hemoglobin være relevante. Dersom det på denne bakgrunn antas at pasienten har et mulig blødende magesår, vil han enten legges inn på gastromedisinsk sengepost (hemodynamisk stabil) eller intensivavdelingen (hemodynamisk ustabil). Pasientene behandles med en bolusdose intravenøs pantoprazol (Somac) á 80 mg. etterfulgt av en kontinuerlig infusjon á 8 mg per time. Innen 24 timer skal pasientene ha vært til gastroskopisk undersøkelse. Under gastroskopien vurderer operatøren om det skal gjøres endoskopisk hemostase eller ikke, basert på høyriskostigmata. Pasienter med høyriskostigmata skal motta kontinuerlig infusjon med pantoprazol (8 mg per time) i 72 timer etter prosedyren. Dersom det ikke er tegn til reblødning etter dette, kan pasientene settes på standarddosering med PPI peroralt og skrives ut. De som bedømmes til å ha lav risiko på den initiale gastroskopien kan skrives ut med standarddose peroral PPI (2019, personlig meddelelse fra overlege på gastromedisinsk sengepost, Gert Huppertz-Hauss).



Figur 1: Flytskjema av dagens praksis (t.v.) og ønsket praksis (t.h.).

### 3.3 Praktiske tiltak

For å innføre den nye prosedyren, har vi flere forslag til tiltak, her rangert etter antatt effektivitet (høy til lav):

Tiltak 1: Informere ved internundervisning og på fagmøter. Vi ønsker å informere legene om kvalitetsforbedringsprosjektet vårt på medisinsk morgenmøte hvor alle indremedisinske avdelinger kan delta. Her er det blant annet intensiv- og akuttmedisinere tilstede. I tillegg vil vi presentere prosjektet vårt i internundervisningen på gastromedisinsk avdeling. Vi vil også informere om at innføringen vil bli målt, og vil fortløpende presenteres etter hvert som resultatene foreligger.

Tiltak 2: Informere sykepleiere om oppdatert behandlingsregime. Oppdaterte sykepleiere kan fungere som kontroll for feil ordinasjon av lege.

Tiltak 3: Opprette en mal for den nye prosedyren i Metavision og fjerne motstridende intravenøse administrasjonsmaler.

Tiltak 4: Henge opp plakater på felles arbeidsrom for leger og sykepleiere. Disse vil minne om det pågående prosjektet.

Tiltak 5: Oppdatere retningslinjene i Helix, som mange leger, spesielt i akuttmottaket, bruker. Dette er et enkelt tiltak å gjennomføre.

Et effektivt tiltak ville vært å ikke kjøpe inn kontinuerlig infusjon med PPI og dermed forhindre gammel praksis. I vår tilfelle er det det samme medikament som brukes i blanding av kontinuerlig og intermitterende behandling, derfor er ikke dette tiltaket relevant i vårt prosjekt.

### 3.4 Kvalitetsindikatorer

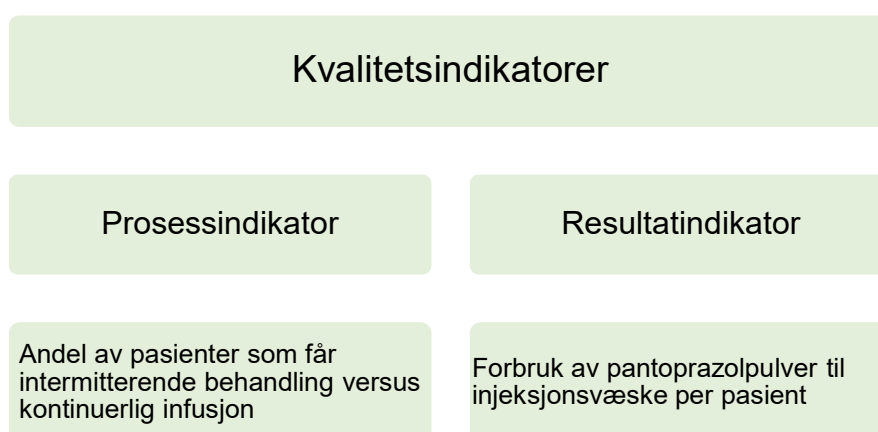
Vi trenger kvalitetsindikatorer for å måle effekten av kvalitetsforbedringsprosjektet vårt. En kvalitetsindikator bør være både relevant, gyldig og målbar. Den skal være tilgjengelig, pålitelig, mulig å tolke, påvirkbar og sensitiv for endring. I dette prosjektet har vi valgt å se på én prosessindikator (som måler aktiviteter i pasientforløpet) og én resultatindikator (som belyser gevinst)(25). Begge disse har blitt vurdert i henhold til disse kriteriene for indikatorer.

### 3.4.1 Prosessindikator

*Andel av pasienter som får intermitterende behandling versus kontinuerlig infusjon:* Målingen av denne prosessindikatoren skal skje i to ledd: før- og etter gastroskopi. Vi vil kartlegge alle pasienter med prosedyrekode for gastroskopi i DIPS og samle pasienter med mistenkt blødende magesår som indikasjon. Deretter vil vi kartlegge hvorvidt pasientene fikk kontinuerlig eller intermitterende intravenøs behandling før og for høyrisikopasienter etter endoskopi, ved å hente data fra Metavision. Ved prosjektoppstart vil vi kartlegge hvorvidt noen får intermitterende behandling. Endringene i prosessindikatoren vil derfor være et resultat av kvalitetsforbedringsprosjektet.

### 3.4.2 Resultatindikator

*Forbruk av pantoprazolpulver til injeksjonsvæske per pasient:* Den nye behandlingen vi ønsker å implementere fører til mindre doser gitt av intravenøs pantoprazol. Dette vil på sikt redusere antall hetteglass det trengs å kjøpes inn, og vi kan derfor bruke dette som en resultatindikator. Imidlertid vil eventuelle kostnadsbesparelse relatert til slik redusert medikamentbruk ha begrenset utslag på avdelingens totalt kostnader. Så enten må man da sikre særskilt regnskapsføring av denne utgiftsposten, eller vurdere om forbruk av PPI-injeksjonsvæske fordelt på antall pasienter som får behandlingen går ned. Da kan innkjøpspris av medikamentet og forbruksvolumet gi en indikator for kostnadsutviklingen relatert til denne særskilte behandlingen. Denne resultatindikatoren tar høyde for varierende antall pasienter per tidsenhet og vil derfor gi et bedre estimat på reell kostnadsbesparelse.



Figur 2: Kvalitetsindikatorer

# 4 Prosess, ledelse og organisering

## 4.1 Strukturering av prosjektet

For at kvalitetsforbedringsprosjektet vårt skal bli implementert på en tilfredsstillende måte, er struktureringen av prosjektet essensiell.

Vi ønsker å benytte oss av metoden for kvalitetsforbedring som Langley og Nolan har utviklet(26). Denne består av to deler. Den første delen tar opp tre spørsmål som handler om å bestemme seg for målene for prosjektet, finne ut om endringen er en forbedring, og velge seg hvilke tiltak som skal føre til forbedringen(26).

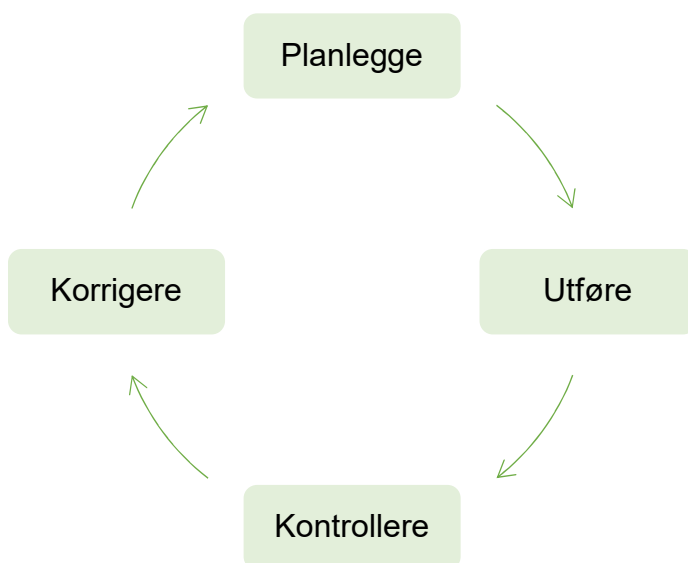
Hva ønsker vi å oppnå?

Hvordan vet vi at endringen er en forbedring?

Hvilke tiltak kan iverksettes for å skape forbedring?

Figur 3: Fase 1 av Langley og Nolan sin metode for kvalitetsforbedring

Den andre delen består av fire elementer som inngår i den såkalte PUKK-sirkelen (se figur 4): planlegge, utføre, kontrollere og korrigere. Sirkelen brukes i forbindelse med implementeringen av kvalitetsforbedringen, og som sirkelformen tilsier, gjentas flere ganger(26).



Figur 4: Fase 2 av Langley og Nolan sin metode for kvalitetsforbedring

### **4.1.1 Planlegge og utføre**

Tiltakene for implementeringen av prosjektet er beskrevet under “praktiske tiltak”. Målet vårt er at avdelingen i løpet av de første tre måneder av prosjektet skal oppnå at minst 50% av pasientene som kommer inn med mistanke om blødende ulcus får intermitterende behandling, økende til over 80% i løpet av seks måneder. Vi regner med at intensivpasienter som er så ustabile at de vil bli tilbudt høydose infusjonsbehandling «for sikkerhets skyld» vil kunne påvirke denne måloppnåelsen, og det bør det korrigeres for.

For å gjennomføre prosjektet vil vi opprette en prosjektgruppe på avdelingen. Gruppen bør bestå av fast ansatte som har mulighet til å følge prosjektet over tid. Vi ønsker å innlemme en gastroenterolog, IKT- ansvarlig og en helsesekretær. Gastroenterologen skal ha hovedansvaret for prosjektet, og vil stå for internundervisningen på morgenmøtet for legene, oppdatering av sykepleierne på det nye behandlingsregimet, samt ha ansvaret for å henge opp plakater med behandlingsalgoritmen på akuttmottaket og mage-tarm-avdelingen. IKT-ansvarlig skal oppdatere retningslinjene i Helix og lage administrasjonssmal i Metavision. Helsesekretæren skal sikre oppfølging av prosjektet ved å ha ansvar for å følge opp kvalitetsindikatorerne. Hovedfokuset vil være på prosessindikatoren, da dette er den indikatoren som mest direkte sier noe om hvor vellykket implementeringen har vært. Helsesekretæren skal dermed undersøke hvilken behandling pasienten som kommer til gastroskopi med mistanke om blødende ulcus har fått i påvente av gastroskopien, samt gå igjennom journalene til høyrisikopasientene for å se hvilken oppfølgingsbehandling de har fått.

### **4.1.2 Kontrollere**

For å kontrollere at implementeringen av prosjektet blir vellykket har vi en prosessindikator og en resultatindikatorer vi skal følge opp. Helsesekretæren som er med i prosjektgruppen skal én gang i uken gå gjennom gastroskopiene som er utført og registrere hvilken behandling pasienter med mistanke om blødende ulcus har fått. Sekretæren skal også sjekke hvilken behandling høyrisikopasientene har fått etter gastroskopien. Resultatene skal rapporteres inn til gruppeleder (gastroenterologen). Rapportene vil lages på bakgrunn av resultatene etter tre og seks måneder, men det



vil kunne virke motiverende å formidle resultatene helsesekretæren finner etter hver uke i begynnelsen. Det må kontinuerlig gjøres vurderinger om prosjektet går som planlagt. Delmålet vårt er at over 50% av pasientene skal få den aktuelle behandlingen allerede etter tre måneder, og er ikke dette oppnådd må prosjektgruppen, i regi av gastroenterologen, vurdere hva som kan gjøres for å få bedre etterlevelse av de nye retningslinjene blant klinikerne. Neste mål er at ved seks måneder har over 80% av pasientene fått riktig behandling. Dersom målet er nådd etter seks måneder, vil vi avslutte kvalitetsforbedringsprosjektet.

### **4.1.3 Korrigere**

Dette er punktet i PUKK-sirkelen som krever evaluering av prosjektet, og de tre tidligere trinnene i sirkelen. Er prosjektet vellykket er det viktig å iverksette tiltak som gjør at prosedyrene blir implementert som standard behandling etter at en definert prosjektperiode er ferdig. Endringene i Helix og Metavision er begge tiltak som vil sikre varig etterfølgelse av den nye metoden i betydelig grad. Vi foreslår videre å la plakatene med informasjonen om prosjektet forbli hengende. Dersom man fortsetter å estimere kostnadsbesparelsene ved det nye regimet kan dette senere brukes som argumentasjon for innføring av den oppdaterte behandlingen på andre norske sykehus.

Er ikke prosjektet vellykket implementert med oppnåelse av målene som er satt, må prosjektgruppen evaluere hva som kan være årsaken, og hva som eventuelt må endres.

## **4.2 Ledelsesmessige aspekter knyttet til endring**

Det er særlig to momenter ved vårt prosjekt som kan møte motstand i ledelsen. *Økonomiske gevinst.* Et av de viktigste argumentene for å innføre endringen er ressursbesparelsene det vil medføre. Samtidig er dette et av de svakere dokumenterte punktene i artikkelen til UpToDate. En implementering av prosjektet vil i seg selv koste penger, og med usikker gevinst vil denne investeringen kunne oppleves som vanskelig å forsvare for ledelsen. Imidlertid har vi ved å vise til annen litteratur, samt gjøre egne estimater vist at antakelsen til UpToDate høyst sannsynlig er korrekt for et sykehus i Norge.

*Skepsis til kunnskapsgrunnlaget.* Praksis på sykehuset i dag er som nevnt i henhold til de europeiske retningslinjene (ESGE). Det er derfor tenkelig at vi vil møte skepsis til informasjonen vi baserer vår anbefaling på. Ledelsen kan derfor både ha manglende interesse og motivasjon for prosjektet, da de kan mene at dagens ordning er velfungerende. Allikevel mener vi at da UpToDate er rangert som høyere i kunnskapspyramiden enn de europeiske retningslinjene, samt vurderes som pålitelige (se kvalitetsvurdering av kunnskapsgrunnlaget), er det riktig å gå for deres anbefaling.

## 5 Diskusjon

Det er flere faktorer som taler for å innføre prosjektet vårt. Intermitterende dosering bruker mindre total dose PPI som gir direkte økonomisk besparelse i medisininnkjøp. Videre er det både litteratur og signaler fra sykepleiere i klinisk praksis at intermitterende dosering er tidsbesparende, noe som også kan medføre økonomisk besparelse over tid. I tillegg oppfattes intermitterende dosering som mer behagelig og praktisk for pasienten. Ettersom behandlingseffekten av intermitterende dosering for å hindre reblødning er like god som dagens praksis, og noen studier i tillegg antyder at bivirkningsprofilen også er lavere ved intermitterende dosering av PPI, mener vi det er gode grunner for å gjennomføre et slikt prosjekt. Vi mener det er grunn til å tro at nåværende retningslinjer på Skien sykehus også er praksis på flere andre sykehus i Norge, og at en implementering på nasjonalt plan vil kunne føre til en kostnadsbesparelse på landsbasis.

Basert på at om lag 100-150 pasienter per år med mistanke om blødende magesår på Skien sykehus (av totalt ca. 1100 innleggelser per år på gastromedisinsk avdeling) utgjør vår pasientgruppe 9-14 prosent av alle innleggelser på gastromedisinsk avdeling. Vi mener derfor at omfanget av problemet vårt er stort nok til å rettferdiggjøre gjennomføringen av prosjektet.

Overlege Gert Huppertz-Hauss på gastromedisinsk avdeling er positiv til å gjennomføre prosjektet vårt, og vi har vurdert at innføringen av tiltaket ikke er forbundet med særlig økt ressursbruk bortsett fra at noe ekstraordinært arbeid vil måtte legges ned i forbindelse med å få prosjektet i gang. Behandlingen i seg selv er en liten endring i forhold til dagens praksis, da man gir samme medikament bare med endret hyppighet og totaldose. Flere tiltak for å innføre endringen er dessuten varige engangstiltak, nemlig endringer i Helix og Metavision. Kontrollfasen innebærer enkelt kodingsarbeid av en helsesekretær. Dette anses ikke å være en for tidkrevende oppgave da det er snakk om å kun registrere én variabel for 100-150 pasienter i året.

Det er imidlertid også utfordringer knyttet til innføringen av kvalitetsforbedringsprosjektet vårt. For det første kan det være noe faglig uenighet om kunnskapsgrunnlaget vårt. UpToDate-anbefalingen har en 1A-gradering, men flere andre anerkjente organisasjoner anbefaler fremdeles kontinuerlig infusjon som førstevalg. Vi har registrert at de fleste av de sistnevnte retningslinjene henviser til eldre studier som ikke tar grundig stilling til andre doseringsregimer. Slik vi tolker det er derfor UpToDate både autoritativt og oppdatert til sammenligning.

For det andre foreligger det få studier som faktisk undersøker om intermitterende behandling er kostnads- og ressursbesparende. Imidlertid viser de studiene vi har funnet, selv uten å ta hensyn til spart sykepleiertid, at intermitterende behandling er ressursbesparende. I tillegg får vi et sterkt inntrykk av at klinikere anser besparelsene som åpenbare, som diskutert ovenfor.

## 6 Konklusjon

Oppsummert vil endret praksis med intermitterende behandling med PPI være fordelaktig med tanke på ressurser, kostnader og pasientrelaterte faktorer.

Kunnskapsgrunnet baserer seg på nyeste forskning og peker i retning av å endre praksis. Innføring av prosjektet vårt er ikke forbundet med stor ressursbruk eller kostnader, og vi mener det er et overkommelig prosjekt for Skien sykehus å gjennomføre. Vi konkluderer dermed med at vi ønsker å gjennomføre kvalitetsforbedringsprosjektet vårt.

# Litteraturliste

1. Fashner J, Gitu AC. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease and H. pylori Infection. Am Fam Physician. 2015;91(4):236-42.
2. Legehåndbok NE. Magesår: Norsk Elektronisk Legehåndbok; 2018 [oppdatert 28.08.18; hentet 2019 09.09]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/magetarm/tilstander-og-sykdommer/magesekk/magesar/#fagmedarbeidere>.
3. Saltzman JR. Overview of the treatment of peptic ulcers Waltham, MA: UpToDate; [oppdatert 04.10.19; hentet 2019 09.09]. Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-bleeding-peptic-ulcers?fbclid=IwAR36kXJtSn5CUJUEHEhtlocTqTYqbn9hgQUZL6xfWRiXdSM-uJq64n1HRQ#H27>.
4. Lynch KL. Peptic ulcer disease: BMJ Best Practice; 2019 [oppdatert 02.2019]. Tilgjengelig fra: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/80>.
5. Vakil NB. Peptic ulcer disease: Epidemiology etiology, and pathogenesis Waltham, MA: UpToDate; [oppdatert 03.10.19. Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/contents/peptic-ulcer-disease-epidemiology-etiology-and-pathogenesis>.
6. Legehåndbok NE. Komplikasjoner til magesår 2017 [oppdatert 24.02.17; hentet 2019 09.09]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/magetarm/tilstander-og-sykdommer/magesekk/magesar-komplikasjoner/>.
7. Lau JY, Leung WK, Wu JCY, Chan FKL, Wong VWS, Chiu PWY, et al. Omeprazole before Endoscopy in Patients with Gastrointestinal Bleeding. New England Journal of Medicine. 2007;356(16):1631-40.
8. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanas A, Sanders DS, Kurien M, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2015;47(10):a1-46.
9. Karstensen JG, Ebigo A, Aabakken L, Dinis-Ribeiro M, Gralnek I, Le Moine O, et al. Nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Cascade Guideline. Endosc Int Open. 2018;6(10):E1256-E63.

10. Langengen IW. McMaster PLUS oppdateres - Pyramidesøket: Helsebiblioteket; 2019 [oppdatert 07.03.19; hentet 2019 15.09]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/om-oss/artikkelarkiv/mcmaster-plus-sok-i-kunnskapspyramiden-hold-deg-oppdatert>.
11. Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evidence Based Medicine. 2016;21(4):123.
12. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton Pump Inhibitor Therapy for Peptic Ulcer Bleeding: Cochrane Collaboration Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Mayo Clinic Proceedings. 2007;82(3):286-96.
13. Lei Y, Halasz J, Novak KL, Congly SE. Su1011 - Significant Cost Savings Through use of Intermittent Proton Pump Inhibitor Therapy in Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeds. Gastroenterology. 2018;154(6):S-454.
14. Worden JC, Hanna KS. Optimizing proton pump inhibitor therapy for treatment of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. American Journal of Health-System Pharmacy. 2017;74(3):109-16.
15. Lu Y, Adam V, Teich V, Barkun A. Timing or Dosing of Intravenous Proton Pump Inhibitors in Acute Upper Gastrointestinal Bleeding Has Low Impact on Costs. Am J Gastroenterol. 2016;111(10):1389-98.
16. Helsebiblioteket. Mal for metoderapport: Helsebiblioteket; 2010 [oppdatert 21.10.19; hentet 2019 15.09]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/fagprosedyrer/lage-og-oppdatere-fagprosedyrer/metode/mal-for-metoderapport>.
17. UpToDate. Editorial Policy Waltham, MA2018 [hentet 2019 22.09]. Tilgjengelig fra: <https://www.uptodate.com/home/editorial-policy>.
18. Sachar H, Vaidya K, Laine L. Intermittent vs continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers: a systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med. 2014;174(11):1755-62.
19. Programme CAS. CASP Systematic Review Checklist Oxford: Critical Appraisal Skills Programme; 2018 [hentet 2019 15.09]. Tilgjengelig fra: [https://casp-uk.net/wp-content/uploads/2018/03/CASP-Systematic-Review-Checklist-2018\\_fillable-form.pdf](https://casp-uk.net/wp-content/uploads/2018/03/CASP-Systematic-Review-Checklist-2018_fillable-form.pdf).
20. Neumann I, Letelier LM, Rada G, Claro JC, Martin J, Howden CW, et al. Comparison of different regimens of proton pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013(6).

21. MacLaren R, Kassel LE, Kiser TH, Fish DN. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists in the intensive care setting: focus on therapeutic and adverse events. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2015;14(2):269-80.
22. Howell MD, Novack V, Grgurich P, Soulliard D, Novack L, Pencina M, et al. Iatrogenic Gastric Acid Suppression and the Risk of Nosocomial *Clostridium difficile* Infection. *JAMA Internal Medicine*. 2010;170(9):784-90.
23. Felleskatalogen. Somac: Felleskatalogen; 2019 [oppdatert 06.09.19; hentet 2019 03.10.19]. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/somac-takeda-564029>.
24. HF ST. Om oss: Sykehuset Telemark HF; 2019 [oppdatert 24.05.19; hentet 2019 12.09.19]. Tilgjengelig fra: <https://www.sthf.no/om-oss>.
25. Frich J. Kvalitetsindikatorer: UiO: Det Medisinske Fakultet; 2011 [oppdatert 23.04.17; hentet 2019 20.09]. Tilgjengelig fra: <https://www.med.uio.no/studier/ressurser/fagsider/klok/info-fagplanutvalg/kvalitetsindikatorer.html>.
26. Frich J. Metode og verktøy for kvalitetsforbedring Oslo: UiO: Det Medisinske Fakultet; 2011 [oppdatert 21.10.15; hentet 2019 20.09]. Tilgjengelig fra: <https://www.med.uio.no/studier/ressurser/fagsider/klok/info-fagplanutvalg/verktoy-og-metoder.html>.