

**Validering og bruk av et verktøy for å vurdere
kvalitet i sekundærprofylaktisk behandling ved
hjerte- kar sykdom.**



MASTEROPPGAVE I FARMASI

Erik Eidem Skare

2008/2009

**Avdeling for farmakologi
Institutt for farmasi
Det medisinske fakultet
Universitetet i Tromsø**

FORORD

Masteroppgaven er utført ved Institutt for Farmasi, Avdeling for farmakologi ved Universitetet i Tromsø, høsten -08 og våren -09.

Takk til Institutt for Farmasi for tildeling av masteroppgave i klinisk farmasi, et nytt og spennende fagfelt jeg har hatt stor glede av å arbeide med. Spesielt takk til veiledere for oppgaven; førsteamanuensis Trude Giverhaug og stipendiat Beate Garcia. Deres råd og konstruktive tilbakemeldinger har vært av uvurderlig betydning under arbeidet med masteroppgaven.

Takk til overingeniør Frode Skjold og førsteamanuensis Tom Wilsgaard for veiledning rundt statistiske metoder og bruk av SPSS.

Takk til Universitetsykehuset Nord Norge for tilgang på pasientmateriale og bruk av lokale til datainnsamling.

Dette arbeid er dedikert til min bror Henrik Skare.

Tromsø, mai 2009

Erik Eidem Skare

FORKORTELSER

ACE- I	Angiotensin- converting enzyme inhibitor
ACS	Acute Coronary Syndromes
ARB	Angiotensin reseptor Blokker
AP	Angina pectoris
ASA	Acetyl- salisylysyre
BMI	Body Mass Index
BMS	Bare Metal Stent
CHD	Coronary Hearth Disease
COX	Cyclo oxygenase
CVD	Coronar Vascular Disease
DES	Drug Eluting Stent
DM	Diabetes mellitus
ESC	European Society of Cardiology
GI	Gastrointestinal
HbA _{1c}	Glykosylert hemoglobin
HDL	High Density Lipoprotein
KI	Kontra Indikasjon
LDL	Low Density Lipoprotein
LRP	Legemiddelrelatert Problem
MAT	Medication Assessment Tool
MI	Myocardial Infarction; hjerteinfarkt
PCI	Perkutan Koronar Intervensjon
SIGN	Scottish Intercollegiate Network
SLV	Statens Legemiddelverk
UNN	Universitetsykehuset i Nord Norge
USAP	Unstable Angina pectoris
WHO	Verdens helseorganisasjon

SAMMENDRAG

Bakgrunn

Masteroppgaven er en del av et doktorgradsprosjekt for utvikling av en klinisk farmasøytisk service for pasienter med etablert CHD. Legemiddelrelaterede problemer kan gi økte kostnader og redusert klinisk effekt av medisinsk behandling, og gode verktøy for vurdering av kvalitet i legemiddelbehandling er mangelvare. Forekomsten av CHD er økende i den vestlige verden, og en økende andel av hjerte-karpatienter behandles sekundærprofylaktisk livet ut som følge av CHD. Et verktøy for å vurdere kvaliteten i sekundærprofylaktisk legemiddelbehandling ved CHD er i denne studien validert og anvendt på en pasientpopulasjon. Verktøyet; et *Medication Assesement Tool* vurderer hvorvidt behandlingen som er gitt samsvarer med kliniske retningslinjer.

Materiale og metode

Et tidligere utviklet MAT (MAT- CHD_{sp}) for sekundærprofylakse ved CHD ble validert, revidert og anvendt på pasientpopulasjon med etablert CHD. Validering ble gjort før og etter revidering av MAT- CHD_{sp} og bestod av testing av reproduserbarhet ved intra og inter – rater test, gjennomførbarhet ved tidsbruk og appliserbarhet og klinisk samsvar ved adherence. Revidert MAT- CHD_{sp} ble retrospektivt anvendt på et materiale bestående av 298 pasienter som fikk implantert stent ved hjertemedisinsk avdeling, UNN i 2008.

Resultater

Overordnet reproduserbarhet for mat MAT -CHD_{sp} var utmerket før og etter revidering, men enkelte kriterier hadde lav reproduserbarhet. Erfaring og trening med applisering av MAT- CHD_{sp} viste seg å gi lavere tidsbruk. Det var ingen signifikant endring av kappa før og etter revidering av MAT -CHD_{sp}. Prevalens for CHD dominerte i aldersgruppen 60 -80år der 79,2 % av populasjonen var menn. Adherence til anbefalt behandling var overordnet moderat, der enkelte kriterium hadde problematisk adherence. Etablering av platehemmende, lipidmodifiserende og blodtrykksenkende behandling var tilfredsstillende, men der de to siste grupper hadde begrenset samsvar for oppnåelse av behandlingsmål.

Fortolkning

Et MAT rettet mot sekundærprofylakse ved koronarsykdom er validert og anvendt for kvalitetssikring av legemiddelbehandling for pasientgruppen.

Paradoksale resultater ved bruk av Cohen`s kappa kan ha bidratt til usikker reproduserbarhet hos enkelte kriterium og det anbefales inklusjon av separate mål for enighet ved fremtidig bruk av kappa som mål for reproduserbarhet. Fordeling av MI og AP for pasienter med koronarsykdom viser liten kjønnsmessig forskjell der tileggsdiagnoser som hypertensjon, DM og KOLS inkluderer sykdomsbildet hos flere av pasientene. Samsvar til sekundærprofylaktisk legemiddelbehandling synes tilfredsstillende, men der oppnåelse av behandlingsmål er begrenset.

INNHALDSFORTEGNELSE

KAPITTEL 1: INTRODUKSJON	9
1.1 KLINISK FARMASI	9
1.1.1 Definisjon	9
1.1.2 Legemiddel relaterte problemer	10
1.1.3 Nytteverdi av klinisk farmasi.....	11
1.2: KORONARSYKDOM	12
1.2.1: Definisjon, patofysiologi, epidemiologi:	12
1.2.2: Risikofaktorer	14
1.2.3: Medikamentell sekundærprofylakse:	18
1.3: RETNINGSLINJER FOR KLINISK PRAKSIS:	22
1.3.1: Definisjon og hensikt:	22
1.3.2: Etablering av kliniske retningslinjer:	23
1.3.3: Implementering og evaluering av kliniske retningslinjer:	24
1.4 KVALITATIV VURDERING AV FARMAKOTERAPI:	25
1.4.1 Gjennomføring av legemiddelbehandling:	25
1.4.2: Evaluering av medisinsk behandling:	26
1.4.3 Kvalitetsindikatorer	27
1.4.4: Medication assesement tool:	28
1.5 Formål	29
KAPITTEL 2: MATERIALE OG METODE	30
2.1 Fremgangsmåte	30
2.2 Validering av MAT -CHD_{sp}	33
2.2.1 Testing av reproduserbarhet	33
2.2.2 Gjennomførbarhet.....	35
2.2.3 Revidering av MAT -CHD _{sp}	36
2.3 Retrospektiv pasientstudie	37
2.3.1 Beregning av utvalgstørrelse:	37
2.3.2 Praktisk utførelse av pasientstudien.....	38
KAPITTEL 3: RESULTATER	39
3.1 Validering av MAT- CHD_{sp}	39
3.1.1 Reproduserbarhet.....	39
3.1.2 Gjennomførbarhet.....	44

3.1.3 Revidering av MAT- CHD _{sp}	45
3.2 Retrospektiv pasientstudie	49
3.2.1 Beregning av utvalgstørrelse	49
3.2.2 Demografiske data:.....	50
3.2.3 Adherence til MAT- CHD _{sp}	54
3.2.4 Validering av revidert MAT -CHD _{sp}	56
KAPITTEL 4: DISKUSJON	58
4.1 Validering av MAT- CHD_{sp}	58
4.1.1 Reproduserbarhet.....	58
4.1.2 Gjennomførbarhet.....	63
4.1.3 Revidering av MAT- CHD _{sp}	64
4.2 Retrospektiv pasientstudie	65
4.2.1 Beregning av utvalgstørrelse	65
4.2.2 Demografiske data.....	65
4.2.3 Adherence til MAT- CHD _{sp}	67
4.2.4 Validering av revidert MAT- CHD _{sp}	70
4.3 Framtidig arbeid	71
KAPITTEL 5: KONKLUSJON.....	73
LITTERATUR:	74
VEDLEGG	78
Vedlegg 1: Legemiddelprofil.....	79
Vedlegg 2: Applikasjonsguide.....	80
Vedlegg 3: Beregning av reproduserbarhet	86
Vedlegg 4: Intra- rater test- validering av MAT- CHD_{sp}.....	87
Vedlegg 5: Inter- Rater test- validering av MAT- CHD_{sp}.....	92
Vedlegg 6: Utvalgstørrelse -retrospektiv studie	97

KAPITTEL 1: INTRODUKSJON

1.1 KLINISK FARMASI

1.1.1 Definisjon

Klinisk farmasi defineres som *”the responsible provision of drug therapy for the purpose of achieving definite outcomes that improve a patient’s quality of life.”*^[1]. I flere hundre år var farmasøytens oppgaver formulering og utlevering av legemidler. Behovet for en sikker og effektiv tilvirkning resulterte i at industrien overtok ansvaret for legemiddelproduksjon mens farmasøyten fokuserte på utlevering av det ferdige produkt. Uklarheter rundt terapeutisk utbytte og sikkerhet for pasienten, har gjennom de siste tiår involvert farmasøyten som en ressurs for tilrettelegging av legemiddelbehandling. Utviklingen av farmasøytens oppgaver har gått fra produktorientert til pasientorientert virksomhet.

Klinisk farmasi ble formelt introdusert i USA av Hepler og Strand (1990). Utviklingen dannet grunnlaget for farmasøyter som profesjonelle helsepersonell med delansvar i pasientbehandling. Farmasøyten skulle gjennom rasjonell legemiddelterapi fremme kurering av sykdom, reduksjon av symptomer og nedsette sykdomsutvikling. Kompleksitet, risiko og kostnader forbundet med legemiddelterapi tilsier at tilfredsstillende pasientomsorg ikke kan oppnås uten tilstedeværelse av farmasøytisk kunnskap^[1].

Norge er i utvikling når det gjelder klinisk farmasi. Innholdet rundt den farmasøytiske grunnutdanning blir i økende grad rettet mot farmakologi og optimalisering av legemiddelbehandling. Samtidig er det opprettet en videreutdanning i klinisk farmasi for autoriserte farmasøyter (2009). Ved flere norske sykehus utføres legemiddelgjennomganger i tverrfaglige team bestående av lege, sykepleier og farmasøyt. Farmasøyten fungerer som rådgiver for behandlende lege vedrørende rasjonell farmakoterapi. Formelle krav til faglige kvalifikasjoner eller autorisasjon som ”klinisk farmasøyt” er imidlertid ikke klarlagt.

1.1.2 Legemiddel relaterte problemer

Legemidler har til hensikt å lindre og kurere sykdom, men kan også bidra til skade og potensiell død. Konsekvensene av Thalidomid skandalen på 1960- tallet rettet fokuset mot problematiske forhold knyttet til legemiddelet og ikke utelukkende terapeutisk virkning. Legemiddelrelaterte problemer (LRP) kan defineres som intrinsic eller extrinsic toksisitet ^[2]. Intrinsic toksisitet er synonymt med adverse drug reaction (ADR) og involverer interaksjon mellom farmasøytisk substans og annet legemiddel eller humant biosystem. Extrinsic toksisitet involverer bruk av legemiddel gjennom helsepersonell eller pasienten selv som ikke er i samsvar med kliniske retningslinjer.

En fransk retrospektiv studie utført på 329 innlagte pasienter dokumenterte at 3 % av alle sykehusinnleggelse var relatert til LRP ^[3]. Tilsvarende hadde 6,6 % av alle hospitaliserte pasienter LRP der 70 % av tilfellene var relatert til farmakologiske interaksjoner som kunne vært forebygget. Eliminering av kun halvparten (35 %) av LRP relatert til farmakologiske interaksjoner ville spart helseforetaket for 50 000 Euro. Korrekt farmakologisk behandling vil utvilsomt forebygge prevalens av LRP med økt helsegevinst for pasienten og økonomiske besparelser for helseforetaket.

Identifisering av LRP krever systematisering av klinisk kunnskap og klassifisering av utløsende årsaker. Et utvalg av leger og farmasøyter med erfaring i legemiddelgjennomgang har i 2007 utviklet et verktøy for klassifisering av LRP ^[4]. Verktøyets oppbygning består av seks hovedgrupper: legemiddelvalg, dosering, bivirkning, interaksjon, avvikende legemiddelbruk og annet. Målgruppe for anvendelse av verktøyet er sykehus, sykehjem, allmenpraksis og apotek.

1.1.3 Nytteverdi av klinisk farmasi

Stortingsmelding nr. 18 (2004- 2005) framhever ny kompetanse som en forutsetning for å oppnå riktigere legemiddelbruk i Norge. Med ny kompetanse menes inklusjon av spesielt trent helsepersonell for evaluering tilrettelegging av medikamentell behandling. Bidrag av farmasøytisk kunnskap i klinisk sektor hevdes å kunne gi fordeler som reduksjon i antall LRP, bedre lagerstyring, frigjøring av sykepleiere til omsorgsoppgaver og styrket pasientopplæring. Forutsetningen for anvendelse av farmasøyter i klinisk virksomhet er godt trent personell med gjennomgått spesialopplæring.

I en prospektiv studie av 332 pasienter ved Aker universitetssykehus ble 265 LRP identifisert ved bruk av klinisk farmasøyt^[5]. Hele 239 av de observerte LRP fikk videre betydning for medikamentforskrivningen, noe som indikerer nytteverdien av å ha farmasøyter i det terapeutiske team. Klinisk trente farmasøyter kan øke forståelsen for bruk av legemidler som behandlingsalternativ slik at legene i større grad kan fokusere på diagnostisering og undersøkelser av pasienten.

Apotekstyrt legemiddellager blir ikke primært sett på som klinisk- farmasøytisk service, men har stor verdi for rasjonell og sikker legemiddelbehandling. Ved å la sykehusapoteket ha ansvar over legemiddelforsyningen til de ulike avdelinger vil farmasøyten få bedret tilgjengelighet for utveksling av kunnskap med annet helsepersonell. Samtidig vil varekontrollen forebedres med redusert kassaksjon av legemidler. Studie utført ved en norsk sengepost med årlige utgifter på legemidler tilsvarende 5,9 millioner kroner dokumenterte en besparelse på 164 000kr i løpet av et halvt år ved innføring av apotekstyrt legemiddellager^[6].

1.2: KORONARSYKDOM

1.2.1: Definisjon, patofysiologi, epidemiologi:

Koronarsykdommer (CHD) omfatter lidelser i hjerte- kar systemet som også omtales kardiovaskulær lidelse (CVD) og iskemisk hjertesykdom (IHD).

Koronarsykdom ligger til grunn der det oppstår et misforhold mellom myokardets oksygenbehov og koronararterienes evne til å forsyne hjertet med oksygen^[7]. CHD omfatter i hovedsak stabil angina pectoris, ustabil angina pectoris (USAP) og hjerteinfarkt (MI)^[8].

Til tross for moderne medisinsk behandling har pasienter med CHD en høy rate av død og re -innleggelser. CHD krever på verdensbasis 6,5million liv årlig^[10].

Koronar hjertesykdom har et dynamisk forløp der myokardets nedsatte oksygentilførsel (iskemi) initialt ikke representerer en overhengende fare for hjertemuskulaturen. Dersom iskemi med tiden forverres vil muskelceller dø; det utvikles et hjerteinfarkt. MI kan være det første tegn på CHD, men også fremkomme ved etablert sykdom. Fra et epidemiologisk ståsted vil insidens av MI i en populasjon kunne anvendes som et mål for innsidens av CHD for populasjonen^[8]. Hjertemarkører (Tropoiner) spiller en sentral rolle ved diagnostisering av CHD. Nyere biomarkører som C-reaktivt protein (CRP) og B-type natriuretic peptider (BNP) har vist usikker klinisk betydning og krever ytterligere studier^[11]. Begrensning av kardiovaskulær morbiditet er foruten et solid behandlingsregime også avhengig av pasientens deltagelse. Verktøy benyttet til håndtering av kroniske lidelser; terapeutisk undervisning og motivasjonsintervju kan med fordel utnyttes av pasienten^[12].

Forsnevring av koronararterier på grunn av aterosklerose er den vanligste årsaken til CHD^[7]. Aterosklerose er en progressiv sykdomsprosess i arteriene med et komplisert forløp. Det antas at endotel dysfunksjon oppstår ved mekanisk påvirkning (hypertensjon), biokjemisk påvirkning (diabetes mellitus) eller ved kjemiske irritanter (røyking). Skjærekrefter mellom arterieveggen og blodstrøm (shear stress) er en sentral patofysiologisk årsak til aterosklerose. Mekanisk påvirkning av endotel kan endre produksjon av signalstoffer som kan øke penetrasjon av lipider gjennom arterieveggen med resulterende remodelering.

Aterosklerose kan foruten koronararteriene også ramme aorta og hjernearteriene. Prosessen oppstår ved at arterieveggen enkelte steder fortykkes ved en unormal vekst og deling av glatte muskelceller, inkludert opphopning av makrofager som stammer fra monocytter i blodet. De fettholdige makrofager og glatte muskelceller invaderes av bindevevsceller med resulterende utfelling av kalsiumsalter. Over tid vil aterosklerose forsnøvre arteriens hulrom slik at blodgjennomstrømningen hindres. Det utvikles ubalanse mellom forsyning og behov for oksygen (iskemi). Aterosklerose er mest uttalt der arterien deler seg grunnet stor variasjon i lokale skjærekrefter ^[13].

Hjerte-karsykdommer utgjorde i 2005 36 % av alle dødsfall i Norge med en prevalens på 131 dødsfall per 10000 innbyggere ^[14]. Imidlertid var tilsvarende prevalens i 1996 på 205 dødsfall per 100000 innbyggere, altså en nedgang på 36 % på 10 år. Nedgangen i hjerte-kar-relaterte dødsfall kan trolig assosieres med økt bruk av profylaktisk medisiner, endret livsstil og bedret akuttbehandling.

Epidemiologi vedrørende CHD bærer preg av kjønnsforskjeller. Dødeligheten øker sterkt med alderen og er signifikant høyere hos menn enn kvinner. Årsaker til økt dødelighet hos menn kan være forskjeller i HDL -nivå som sekundært påvirkes av testosteron (TAB 1.1). HDL er involvert i kolesteroltransport fra perifere kar til lever og beskytter mot hjerteinfarkt. Eksperimenter utført av Bagatell CJ har vist at fysiologiske konsentrasjoner av testosteron senker nivå av HDL -kolesterol resulterende i økt risiko for kardiovaskulær sykdom ^[15].

TAB 1.1: Mortalitet av CHD i perioden 1996-98 fordelt på kjønn.

Tabell 1 Antall innbyggere, antall døde og dødelighetsrater av koronar hjertesykdom (ICD10: I20-I25) i Norge 1996 - 98. Basert på data fra Statens helseundersøkelser (8)							
Alder (år)	Befolkning i tusen ¹		Antall døde per år ²		Dødelighetsrater per million per år		Overdødelighet hos menn per million per år ³
	Menn	Kvinner	Menn	Kvinner	Menn	Kvinner	
25 - 29	174	168	3	1	17	4	13
30 - 34	173	165	6	1	37	6	31
35 - 39	163	156	15	2	90	15	75
40 - 44	159	154	42	5	266	35	231
45 - 49	156	148	100	11	640	74	566
50 - 54	145	139	153	33	1 059	237	822
55 - 59	102	102	176	31	1 727	306	1 421
60 - 64	85	90	293	78	3 442	875	2 567
65 - 69	84	93	499	156	5 946	1 675	4 271
70 - 74	79	98	475	360	10 139	3 689	6 450
75 - 79	64	92	1 044	665	16 435	7 240	9 195
80 - 84	38	66	985	902	26 221	13 613	12 608
85 - 89	17	38	634	913	37 233	23 902	13 331
90+	6	18	314	741	54 273	42 089	12 184

¹ Gjennomsnittlig folkekemengde i perioden 1996 - 98
² Gjennomsnittlig antall døde per år i perioden 1996 - 98
³ Overdødelighet hos menn i forhold til kvinner er beregnet som dødelighetsrater for menn minus dødelighetsrater for kvinner

1.2.2: Risikofaktorer

Det er dokumentert sammenheng mellom diett, livsstil og risiko for utvikling av CHD.

Helsepersonell og myndigheter har en utfordring i å fremlegge en strategi som resulterer i gunstige livsstilsendringer hos befolkningen ^[16].

RØYKING:

Røyking hos et friskt individ vil umiddelbart utløse økt hjertefrekvens, økt blodtrykk og økt minuttvolum ^[17]. På lengre sikt vil utvikling av aterosklerose fremskyndes inkludert trombotiske og vasospastiske effekter ^[18]. Sentrale morfologiske mekanismer forårsaket av røyking antas å være myokardiel celle -nekrose som involverer ødeleggelse av celler i myokardet og koronar arterievegg ^[19]. Dette fører til cellulær hypoksi som kan relateres til patogenesen for CHD.

I Europa skyldes 20 % av dødsfall relatert til CHD for menn røyking versus 3 % hos kvinner [20]. Funn fra INTERHEARTH- studien konkluderer med at røyking sammen med dyslipidemi står for hele 2/3 av total risiko for CHD [21]. Umiddelbar røykeslutt etter gjennomgått MI antas å være det beste preventive tiltak for forebygging av ytterligere kardiovaskulær morbiditet [22].

OVERVEKT:

Fett er et metabolsk aktivt vev for syntese og frigjøring av forbindelser essensielle for den kardiovaskulære homeostase [22]. Konsekvenser av økt fettmengde er økt frisetting av frie fettsyrer, hyperinsulinemi, hypertensjon og dyslipidemi. Overvekt og diabetes antas å øke i fremtiden der andre risikofaktorer for CHD går tilbake. INTERHEARTH -studien har anslått at 63 % av hjerteinfarkt i vest Europa kan knyttes til abdominal overvekt. BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ eller midjeomkrets, WC $\geq 102\text{cm}$ (menn) / 88cm (kvinner) indikerer overvektig tilstand forbundet med risiko for CHD.

Abdominal overvekt antas å utgjøre en større risikofaktor for CHD enn BMI [20].

FYSISK AKTIVITET:

Aerob fysisk trening av kroppens store muskelgrupper har en gunstig effekt på hjerte og kretsløp. Den forebyggende effekt på utviklingen av aterosklerose antas å være 20-25 % reduksjon i total mortalitet [22]. En metaanalyse av flere randomiserte, kontrollerte studier har påvist moderat, men signifikant økning av HDL -kolesterol på $0,065\text{mmol/l}$ ved minimum 120min fysisk aktivitet pr. uke [23].

Lav grad av fysisk aktivitet kan bidra til tidlig etablering og progresjon av CHD [22]. En sedativ livsstil assosieres med doblet risiko for prematur død herunder økt risiko for CHD. Verdens helse rapport i 2002 estimerte at fysisk inaktivitet sto for over 20 % av oppstått CHD i utviklingsland [20]. WHO definerer redusert fysisk aktivitet til mindre enn 2,5t/uke moderat aktivitet eller mindre enn 1t/uke intensiv aktivitet.

HYPERTENSJON:

Forhøyet blodtrykk er en risikofaktor for utvikling av CHD, samt. hjertesvikt, perifer vaskulær skade og nyresvikt^[22]. Kronisk hypertensjon kan føre til økt kalsiumavleiring og kollagenproduksjon i arterieveggen med økt risiko for aterosklerose^[24].

Dødelighet for CHD og hjerneslag synes å øke lineært fra 115mm/hg systolisk og 75mm/hg diastolisk blodtrykk. Funn fra INTERHEARTH- studien tilsier at 22 % av hjerteinfarkt i vest Europa og 25 % av tilfeller i øst Europa kan relateres til hypertensjon^[21]. Studien konkluderte med individer med hypertensjon har en nesten doblet risiko for CHD sammenlignet med individer uten etablert hypertensjon.

DYSLIPIDEMI:

High density lipoprotein (HDL-kolesterol) er fraksjonen av kolesterol som fjerner kolesterolet fra blodet via lever. Lavt nivå av HDL er assosiert med økt risiko for CHD og forverret prognose etter infarkt^[20]. Generelt bør mengde total plasma kolesterol (TC) være 5mmol/L og mengde low density lipoprotein (LDL) < 3mmol/L^[22]. Til tross for at det foreligger et signifikant forhold mellom HDL og risiko for CHD er det ikke definert et terapeutisk nivå for konsentrasjon HDL.

Risiko for CHD er direkte relatert til nivået kolesterol i blodet. Konsentrasjoner av lipider og lipoproteiner varierer mellom populasjoner der nasjoner bestående av vestlig diett generelt har et høyere nivå av TC og LDL^[10]. Det antas at 45 % av hjerteinfarkt i vest Europa og tilsvarende 35 % i øst Europa kan knyttes til dyslipidemi. Personer med en unormal lipidprofil har tredoblet risiko for CHD sammenlignet med individer uten dyslipidemi^[21].

DIABETES MELLITUS:

Diabetes mellitus (DM) spiller en vesentlig rolle for utvikling av CHD. Hyperglykemi karakteriseres ved DM type 1 og 2. Hyperglykemi bidrar til reduksjon av vaskulær NO - biotilgjengelighet etterfulgt av redusert vasodilatasjon og plate hemming. Prosessen vil gi økt trombedannelse med risiko for aterosklerose. Hyperglykemi vil øke O₂ -formasjonen i elektrontransportkjeden med aktivering av protein kinase -C (PKC). Stimulans av PKC vil oppregulere tromboxane og COX-2 som resulterer i oksidativt stress og endotel dysfunksjon^[25].

Det anslås at 15 % av registrerte hjerteinfarkt i vest Europa og tilsvarende 9 % i øst Europa kan assosieres med DM. Risiko for CHD er tredoblet hos diabetikere sammenlignet med ikke-diabetikere ^[21]. CHD representerer vanligste dødsårsak for voksne individer med etablert DM og illustrerer sammenhengen mellom de to sykdomsgrupper ^[25].

METABOLSK SYNDROM:

Metabolsk syndrom er et begrep som benyttes når 2 eller flere av følgende tilstander er tilstede: Livvidde $\geq 94 / 80$ cm for menn/ kvinner inkludert to av følgende komponenter; triglyserider $\geq 1,7$ mmol/l, HDL $\leq 1,03$ mmol/l, BP ≥ 130 mmHg systolisk/ 85mmHg diastolisk og fastende glukose $\geq 6,1$ mmol/l ^[22]. Prevalens for metabolsk syndrom utgjør 20-40 % av befolkningen i industrialiserte land.

Patofysiologien er generelt karakterisert av insulinresistens med økt konsentrasjon av fettsyrer. Det antas at proinflammatoriske prosesser kan bidra til metabolsk syndrom ^[26]. Metabolsk syndrom utgjør et multippelt risikobilde for CHD og er i stor grad influert av livsstil.

PSYKOSOSIALE FAKTORER:

Det er dokumentert at psykososiale forhold kan bidra til risiko for CHD ^[27]. Psykiske faktorer vil opptre som en barriere for overholdelse av behandling og anstrengelser ved endring av levesett. Lav sosialøkonomisk status, isolasjon fra menneskelig kontakt, stress rundt arbeid/familiært liv og depresjoner er således faktorer av betydning for utvikling av CHD ^[22].

Det er mangelfull dokumentasjon for CHD -dødsfall relatert til psykososiale faktorer. Det er imidlertid opplagt at inadekvat sosial funksjonsevne generelt har en destruktiv effekt på helsetilstand og forebygging av sykdom ^[20].

1.2.3: Medikamentell sekundærprofylakse:

Profylaktisk farmakologisk behandling av CHD har i kliniske studier vist å kunne redusere morbiditet og mortalitet. ESC (European Society of Cardiology) anbefaler bruk av platehemmende legemidler, β -blokkere, ACE-hammere og statiner som sekunderprofylakse ved CHD [28]. Anbefalingen samsvarer med norsk praksis for CHD- sekundærprofylakse [29].

PLATEHEMMENDE LEGEMIDLER:

Acetylsalisylsyre (ASA) inducerer en langvarig defekt i platefunksjonen som klinisk assosieres med økt blødningstid. Substansen inaktiverer enzymet prostaglandin (PG) H-synthase, ansvarlig for dannelse av PGH_2 . PGH_2 er forløperen til tromboxane, TXA_2 som er en sentral plateaktiverende faktor for initiering av irreversibel plateaggregasjon. Acetylsalisylsyre inhiberer permanent cyclooxygenase (COX) aktivitet til PGH, der aktivitet fra hydroperoxidase ikke påvirkes. En høyere konsentrasjon ASA er nødvendig for COX-2 inhibisjon sammenlignet med COX-1 (det grunnleggende enzym) inhibisjon [30]. Dette kan forklare forskjell i dosering for oppnåelse av anti-inflammatorisk og platehemmende effekt ved bruk av ASA. European society of cardiology (ESC) anbefaler 75-150mg daglig dosering ASA som langtidsprofylakse ved CHD [22]. ASA ved etablert CHD kan gjennomføres som livslang behandling.

Klopidogrel inhiberer selektivt ADP- indusert plate -aggregasjon uten direkte effekt på metabolismen av arachidonsyre [30]. *In-vitro* forsøk der klopidogrel er titrert opp til $500\mu\text{M}$ har vist fraværende plateinhibisjon. Det antas at *in-vivo* hepatisk transformasjon fra clopidogrel til aktiv metabolitt/er er nødvendig for oppnåelse av platehemmende effekt. Klopidogrel har i likhet med ASA et farmakodynamisk bilde der plateinhibisjon etableres ved gjentatt behandling. Klopidogrel kan benyttes som CHD- profylakse ved 75mg/dag, men bør kun være aktuelt dersom allergi for ASA dokumenteres. ESC anbefaler behandling med ASA og klopidogrel i 9-12 måneder for pasienter med implantert stent eller gjennomgått USAP eller MI [31]. ASA 75-160mg/dag livslangt og klopidogrel 75mg/dag i 3-4uker anbefales etter innsetting av konvensjonell stent (BMS) og 6-12 måneder etter innsetting av medikamentavgivende (DES) [32].

β- BLOKKERE:

β -adrenerge antagonister (β- blokkere) reduserer hjertets oksygenforbruk ved reduksjon av minuttvolumet. Effekten skyldes selektiv binding til β -adrenoceptorer i hjertet, med kompetitiv og reversibel antagonisme av β -adrenerg stimulering. Farmakodynamisk virkning er kompleks og skyldes trolig motvirkning av kardiotoxiske effekter forårsaket av katekolaminer^[33]. Anti -iskemisk virkning skyldes redusert hjerterate, kontraktilitet og systolisk blodtrykk. Hemning av renin -frisetting og dermed dannelse av vasokonstriktoren angiotensin II medierer den antihypertensive effekten.

β- blokkere gir reduksjon mortalitet og morbiditet ved etablert CHD. Terapeutisk fordel med β- blokade har vist seg størst hos eldre pasienter (> 60 år) og hos individer med økt risiko for reinfarkt og død^[22]. Ulike β- blokkere klassifiseres som selektive (β₁- antagonisme) og uselektive (β₁ og β₂ – antagonisme) forbindelser der selektivitet er en doseavhengig parameter^[33]. Hydrofile β- blokkere (atenolol) viser ufullstendig gastrointestinal (GI) absorpsjon og utskilles uforandret i urinen. Halveringstid er 6-24t og passasje til blod hjerne barrieren (BBB) er minimal. Lipofile β- blokkere (metoprolol, timolol, propranolol) har redusert halveringstid (1-5t) og oral biotilgjengelighet (10-30 %) grunnet økt GI- metabolisme. Styrket lipofilisitet favoriserer BBB- penetrasjon med risiko for sentralnervøse sideeffekter^[33].

ESC anbefaler β- blokkere som sekundærprofylakse for pasienter med gjennomgått akutt hjerteinfarkt forutsatt at kontraindikasjoner ikke foreligger^[33].

β- blokkere gitt som forebyggende behandling har vist signifikant reduksjon i kardiologisk mortalitet, plutselig hjertedød og re -infarkt. Sekundærprofylakse med β- blokkere bør administreres på ubestemt tid.

ACE- HEMMERE/ ANGIOTENSIN RESEPTOR ANTAGONISTER:

Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE-I) gir kompetitiv inhibisjon av angiotensin converting enzyme (ACE) og blokkerer katalyse av angiotensin I (et inaktivt oktapeptid) til angiotensin II (potent vasokonstriktor). ACE- I inhiberer i tillegg enzymet kininase som katalyserer degradering av bradykinin og andre vasodilatorer. ACE-I reduserer sekresjon av ADH (vasopressin) og aldosteron som medierer hypertensiv effekt. Inhibisjon av kininase bidrar til økt nivå av bradykinin som gir frisetting av nitrogenoksid (NO) med påfølgende vasodilatasjon. ACE-I reduserer total perifer vaskulær motstand og fremmer natriurese der endring i hjerterate ikke påvirkes signifikant ^[34]. *Angiotensin II reseptorantagonist (ARB)* hemmer angiotensin II- mediert binding til reseptor med klinisk effekt tilsvarende ACE-I. ESC anbefaler bruk av ARB til pasienter der ACE-I ikke tolereres ^[22].

ACE-I har under kliniske studier gitt redusert risiko for mortalitet, re -infarkt og utvikling av hjertesvikt hos pasienter med CHD ^[22].

ACE-I klassifiseres i 3 kategorier med hensyn til hvilket sink- ligand ACE bindes til; sulfhydril (Captopril), carboxyl (Enalapril) eller fosforylgruppe (Fosinopril). Imidlertid vil ACE-I uavhengig av klassifisering utøve lik klinisk effekt på blodtrykket ^[22]. ACE-I administrert som prodrug (Lisinopril, Ramipiril) gir økt tilgang til virkestedet der modersubstansen hydrolyseres til aktiv forbindelse (Fase I- reaksjon).

ACE-I anbefales som sekundærprofylakse til pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt med påvist hjertesvikt ^[22]. Asymptomatiske postinfarktpasienter med redusert venstre ventrikkelfunksjon (EF < 40 %) er anbefalt ACE-I profylakse. ACE-I vil signifikant redusere mortalitet og risiko for pasienter med gjennomgått MI og venstre ventrikulær systolisk dysfunksjon ^[28].

LIPID- MODIFISERENDE BEHANDLING:

HMG -CoA reductase er det hastighetsbegrensende enzym i kolesterolsyntesen som katalyserer HMG -CoA til mevalonsyre, resulterende i biosyntese av kolesterol.

Statiner er spesifikke, reversible inhibitorer av HMG -CoA reductase ^[35]. Nedsatt hepatisk kolesterolsyntese medfører en oppregulering i antall LDL- reseptorer og øker LDL -clearance fra plasma til lever- celler. Statiner gir reduksjon i LDL-C og plasma triglyserider inkludert økning av HDL-C. Farmakologisk effekt er uavhengig av fysiologisk lipidprofil ^[36].

Fibrater er en alternativ gruppe lipidsenkende substanser med antatt 10 % reduksjon LDL og tilsvarende økning i HDL- kolesterol. Fibrater har en kompleks virkningsmekanisme som skjematisk involverer agonisme for lipid- kontrollerte gen -regulatoriske elementer (PPARs⁴). Stimulering av nukleære reseptorer induserer transkripsjon av genet apoA1 og apoA5 som øker hepatisk LDL- opptak ^[35]. Statiner er førstevalg foran fibrater pga gunstig bivirkningsprofil.

Det hevdes at 10 % økning i LDL gir ytterligere 20 % økning i risiko for CHD ^[28].

LIPID- studien påviste at sekundærprofylakse med pravastain ga 24 % reduksjon i koronar død og 29 % reduksjon i risiko for re -infarkt for pasienter med gjennomgått MI. En annen studie omhandlet pasienter med konsentrasjon HDL \leq 40mg/dl, konsentrasjon LDL \leq 140 mg/dl, triglyserider \leq 300mg/dl behandlet med fibratet gemfibrizil. Pasientene oppnådde etter behandling 24 % reduksjon i dødsrate etter gjennomgått MI ^[37]. Imidlertid viser en meta - analyse fra 10 randomiserte kontrollerte studier at profylakse med fibrater gir forhøyet odds for non- kardiovaskulær mortalitet (P = 0,004) ^[38].

ESC anbefaler lipid- senkende behandling som sekundærprofylakse hos pasienter med gjennomgått MI eller USAP. Statiner anbefales dersom totalt kolesterol \geq 190mg/dl eller LDL \geq 115mg/ml når dietiske tiltak har vært forsøkt. Pasienter med HDL \leq 45mg/dl og triglyserider \geq 200mg/dl. anbefales fibrater som lipidsenkende terapi ^[37]. Lipidsenkende behandling kan administreres på ubestemt tid.

1.3: RETNINGSLINJER FOR KLINISK PRAKSIS:

1.3.1: Definisjon og hensikt:

Kliniske retningslinjer beskrives som *"systematically developed statements to assist practitioners and patient decisions about appropriate health care for specific circumstances"*^[40]. Formålet med kliniske retningslinjer å fremme tilfredsstillende behandling basert på vitenskapelig evidens samt. eliminere uønskede variasjoner i klinisk praksis.

Utarbeidelse av kliniske retningslinjer vil lette kommunikasjonen rundt kliniske problemstillinger der disse fungerer som et felles "språk" for klinikere, pasienter og forskere med økt forutsetning for en effektiv informasjonsformidling^[41].

US Institutt for medisin har i 1990 utarbeidet "essential elements of good guidelines", en anbefaling i konstruering av kliniske retningslinjer. Forutsetninger for gode kliniske retningslinjer inkluderer validitet, reliabilitet, klinisk appliserbarhet, klinisk fleksibilitet, klarhet og dokumentasjon^[42].

Strategi for en god utvikling av kliniske retningslinjer^[41]:

1. Selektere avgjørelser av betydning for terapeutisk utbytte. Identifisere sentrale argumenter relevant til pasienten og definere hvilke konsekvenser som forventes å kunne oppstå.
2. Drøfte validert evidens relatert til fordeler, risiko og kostnader ved alternative avgjørelser. Evidens relatert til klinisk praksis skal være relevant for den individuelle pasient.
3. Presentasjon av evidens relatert til beslutning av nøkkeltavgjørelser i et enkelt format. Beslutningstaker skal kunne gjenfinne og bearbeide informasjonen raskt.

1.3.2: Etablering av kliniske retningslinjer:

Evidens- basert medisin defineres som “*conscientious, explicit, and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients*” [43].

Formålet med evidens- basert medisin er inkludering av klinisk ekspertise basert på klinisk evidens fra systematisk forskning. Anbefalninger (rekommandasjon) for kliniske retningslinjer graderes etter evidens ved en objektiv vurdering av design og kvalitet i studien. Hensikten er utarbeidelse av anbefalninger basert på evidens som er implementable (se pkt 1.1.3). Merk at gradering ikke relateres til viktigheten av anbefalningen, men til styrken av underliggende evidens [42].

Retningslinjer basert på usystematisk litteraturgranskning eller konsensus ekspert opinion er i følge Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) utsatt for bias. Det anbefales derfor en systematisk evaluering av evidens ved utarbeidelse av kliniske retningslinjer [42]. Gradering relateres til styrke av evidens anbefalningen er basert på (FIG 1.1) Graderingen inkluderer ikke klinisk viktighet av retningslinjen.

NIVÅ AV EVIDENS:

Nivå 1++: Høy kvalitet metaanalyser, systematisk systematisk sammendrag eller RCT med meget lav risiko for bias.

Nivå 1+: Godt ivaretatt meta -analyser, systematisk sammendrag eller RCT med lav risiko for bias.

Nivå 1-: Meta -analyser, systematisk sammendrag eller RCT med stor risiko for bias.

Nivå 2++: Høy kvalitet systematisk sammendrag av CCT eller CHT med meget lav risiko for bias og med stor sjanse for kausalitet.

Nivå 2+: Godt ivaretatt CCT eller CHT med meget lav risiko for bias med moderat sjanse for kausalitet.

Nivå 2-: CCT eller CHT med høy risiko for bias med signifikant sjanse for ikke-kausalitet.

Nivå 3: Ikke analytiske studier, kasustikker.

Nivå 4: Ekspert opinion.

GRAD AV REKOMMODASJON:

Grad A: Minst 1 meta -analyse,

sammendrag eller RCT gradert til 1++ og direkte appliserbart til målpopulasjon. Evidens bestående av studier gradert 1+, direkte appliserbart til målpopulasjon demonstrerer godt resultatsamsvar.

Grad B: Evidens inkludert studier gradert 2++, direkte appliserbare til populasjon, demonstrerende samsvar i resultater, eller ekstrapolert evidens fra studier gradert 1++ eller 1+.

Grad C: Evidens inkludert studier gradert 2+ direkte appliserbart til målpopulasjon og viser totalt samsvar i resultater eller ekstrapolert evidens fra studier gradert 2++.

Evidens nivå 3 eller 4 eller ekstrapolert evidens fra studier gradert som 2+.

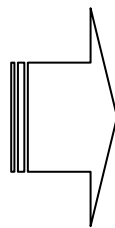


FIG 1.1: Gradering av anbefalninger relatert til evidens [42]. (Innholdet er oversatt til norsk.)

1.3.3: Implementering og evaluering av kliniske retningslinjer:

Med implementering forstås anvendelse av kliniske retningslinjer i praksis. Korrekt implementering skal sikre at klinikeren oppdaterer og anvender sin kliniske praksis tilpasset retningslinjen for best resultat. To typer barrierer regulerer utfallet av implementering; interne kriterier relatert til selve retningslinjen og eksterne barrierer relatert til det kliniske miljø ^[42].

Potensielle eksterne barrierer relatert til effektivitet av implementering:

- Strukturelle faktorer; finansielle hindringer.
- Organisatoriske faktorer; mangel på fasiliteter og relevant kompetanse.
- Gruppe faktorer; lokale standarder for omsorg ikke tilpasset foretrukket praksis.
- Individuelle faktorer; manglende kunnskap, holdninger, ferdigheter.
- Profesjon -pasient interaksjon; problemer ved informasjonsformidling.

Utarbeidelse og implementering av faglige retningslinjer er ressurskrevende der virksomheten bør involvere alle beslutningstakere i helsevesenet; helsefagpersoner, epidemiologer, helsepolitikere og aktuelle pasientgrupper. De mest anvendbare retningslinjer dannes når flere ressursgrupper deltar i implementeringsarbeidet ^[44]. Det er verdt å merke seg at retningslinjer ikke utgjør et selvstendig beslutningsgrunnlag og må sees i sammenheng med klinisk erfaring og skjønn.

Evaluering av kliniske retningslinjer kan utføres etter en kvantitativ eller kvalitativ metode ^[44]. Kvantitativ analyse måler utgangsverdien av resultatmålet før implementeringen fant sted. Effektmål identifiseres når data tilegnes fra retningslinjen etter foretatt implementering. Kvalitativ vurdering retter seg mot deltakere i utformingen av retningslinjen, både utøvere og brukere. Jevnlig oppdatering av kliniske retningslinjer fra helsepersonell og brukere vil tilpasse innholdet til målgruppens behov og styrke rekommodasjonen.

1.4 KVALITATIV VURDERING AV FARMAKOTERAPI:

1.4.1 Gjennomføring av legemiddelbehandling:

Rasjonell medisinsk terapi forutsetter detaljert kunnskap om hvordan behandlingen fungerer og hvor sikker den er. Behandling med legemidler er en kontinuerlig prosess bestående av flere trinn som fører til det endelige resultat (FIG 1.2). Farmakoterapi kan illustreres som et tilbakeførende system basert på sekvensene initiering, administrering og evaluering av behandling ^[45].

Valg av farmakologisk terapi baseres på behandlingens formål og forutsetninger fra pasientens kliniske tilstand og anerkjente kliniske retningslinjer. Administrasjon av behandling iverksettes når initieringen er fullført. Denne fasen med administrering av legemidler representerer farmasøytisk omsorg og krever monitorering (definert som ”justeringer”) for oppnåelse av optimalt utbytte. Evaluering av pasientens behandling er nødvendig for bekreftelse om de overordnede terapimål er oppnådd. Modifisering av initieringsfasen eller revidering av aktuelle kriterier kan være nødvendig.

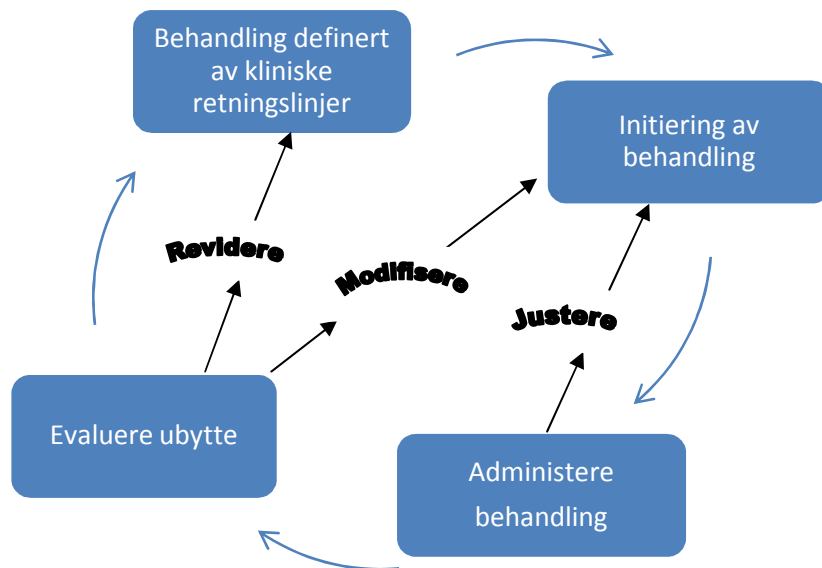


FIG 1.2: Legemiddelbehandling beskrevet som et tilbakeførende kvalitetssystem ^[45].

1.4.2: Evaluering av medisinsk behandling:

Tilfredsstillende vurdering av behandling vil øke presisjonen rundt de medisinske prosedyrer og fremme terapeutisk gevinst for pasienten. Klinisk beslutningstaking krever ivaretagelse av pasientens individuelle behov for tilrettelegging av en individualisert behandling. Kamyar et. al. hevder at kliniske retningslinjer i stor grad rettes mot klinisk beslutningsvirksomhet og det foreslås utarbeidelse av et verktøy som monitorerer samsvar med kliniske retningslinjer og gjeldende praksis ^[31].

Medisinsk behandling kan vurderes fra et eksplisitt (direkte forstått) eller implisitt (underforstått) perspektiv. Eksplisitt evaluering utføres etter predefinerte kriterier med lite rom for individuell tolkning. Implisitt analyse utføres av en profesjonell fagperson som vurderer ulike aspekter ved pasientomsorg. Tradisjonelt har den kompleksitet og heterogenitet karakterisert ved medisinsk behandling foretrukket implisitt analyse som evalueringsmetodikk ^[46]. Gjennomgang av legemiddelregimer (drug regimen review) for identifisering av LRP er et eksempel på klinisk eksplisitt virksomhet ^[47]. Implisitt analyse er tidkrevende der en individuell og udefinert arbeidstrategi gir risiko for bias.

Med bakgrunn i evidensbaserte kliniske retningslinjer er det med tiden vist økt betydning for en objektiv vurdering av forskrivning. Fokus er rettet mot en systematisk revisjon rundt forskrivningen av legemidler basert på kvalitetsindikatorer. Indikatorer søkes definert etter en eksplisitt modell og foreslås integrert i framtidig helse- service.

1.4.3 Kvalitetsindikatorer

Kvalitetsindikatorer defineres som “*explicitly defined and measurable items referring to the structures, processes, or outcomes of care*”^[48]. Indikatorer er anvendt ved bruk av ulike kriterier for kvalitet^[49]. Kvalitetskriterier defineres som “*systematically developed statement relating to a single act of medical care*”^[49]. Kvalitetsindikatorer med henblikk på helsevesenet gjelder vurderinger om særskilte krav eller standarder (f.eks kliniske retningslinjer) er oppfylt.

Kvalitetsindikatorer kan inndeles i struktur -prosess -resultatmål^[50]. Struktur mål retter seg mot egenskaper som kapasitet og kompetanse på personell. Prosessmål måler hvorvidt klinisk praksis er i samsvar med optimale prosedyrer for utredning og behandling. Resultatmål gir opplysninger rundt kliniske effekter som funksjonskapasitet og overlevelse. Det eksisterer ingen konsensus for hvilke delmål som bør velges med henblikk på utforming av kvalitetsindikatorer^[50]. Prosessmål har klinisk relevans da disse baseres på dokumentasjon (f.eks om pasienter etter MI får forskrevet ASA) med tilfredsstillende innhenting og bearbeidelse av data. Resultatmål (for eksempel dødelighet etter gjennomgått MI) synes relevant der problemet søkes belyst i et epidemiologisk perspektiv.

Etablering av kvalitetsindikatorer utføres ved systematiske eller ikke-systematiske metoder. Ikke systematiske metoder er i motsetning til systematiske metoder ikke evidens- basert, men er raske og enkle i utvikling. Kvalitetsindikatorer skal hvis mulig utformes av vitenskapelige evidens -baserte empiriske studier^[49]. Økende evidens vil gi fordeler ved etablering av kvalitetsindikatorer relatert til sykелighet og dødelighet. Eksempel på evidens basert indikator er at pasienter med etablert CHD skal ha ASA- lavdose terapi (75mg), der ASA er assosiert med økt helsemessig gevinst for pasientgruppen^[49]. Dog påpeker Rygh og Mørland i sin artikkel at utviklingsarbeidet rundt nasjonale kvalitetsindikatorer er basert på skjønn og ikke formaliserte konsensusprosesser og valideringsstudier^[50].

1.4.4: Medication assesement tool:

Medication assesement tool (MAT) er et klinisk verktøy som identifiserer i hvilken grad legemiddelbehandling er i samsvar med evidens- baserte kliniske retningslinjer. MAT kan alternativt utgjøre et forskningsverktøy for evaluering av endringer i legemiddelbehandling assosiert med farmasøytisk omsorg^[51]. Verktøyet representerer altså en metode for evaluering av hvorvidt kvalitetsindikatorer er oppfylt.

MAT ble opprinnelig utviklet ved University of Strathclyde i Glasgow år 2003.

Mc Anaw et. al beskriver i sin artikkel en økt betydning av kliniske retningslinjer for utførelse av helsetjenester og screening av klinisk effektivitet. Dette krever systematiske metoder for kvalitetssikring av legemiddelbehandling^[51]. MAT var i utgangspunktet designet for demonstrasjon av terapeutisk kvalitet hos pasienter med HF basert på retningslinjer fra Scottish Intercollegiate Network^[51]. Verktøyet er i senere tid blitt tilpasset andre diagnosekriterier. Et MAT tilpasset behandling av kreft ble publisert i 2006^[52]. Verktøyet er spesifikt tilpasset de ulike terapiområder, men deler den samme grunnleggende struktur.

MAT består av ulike kriterier basert på kliniske retningslinjer. Kriterier er sammensatt av en kvalifikator (q) etterfulgt av en eller flere standarder (s) (FIG 1.3). Kvalifikatoren avgjør om kriteriet er gjeldende (appliserbart) for pasienten der standarden kan testes. Standarden henviser til den kliniske retningslinjen og besvares med ”ja” eller ”nei” sett fra om standarden er oppfylt. Kriteriet må være appliserbart for at en gitt standard skal være relevant.

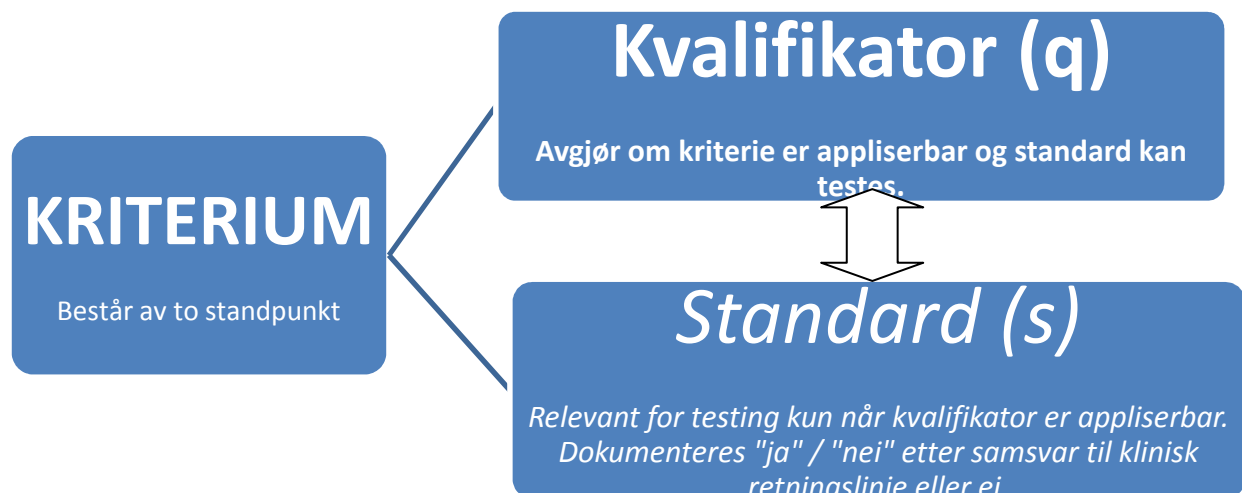


FIG 1.3: Oppbygningen av medication assesement tool fremstilt skjematisk.

1.5 Formål

Masterprosjektet er en del av et doktorgradprosjekt der hensikten er utvikling av klinisk farmasøytisk oppfølgingstjeneste for pasienter med etablert CHD. Det er utviklet et verktøy for evaluering av sekundærprofylaktisk behandling, MAT- CHD_{sp} hvilket kan identifisere områder med behov for farmasøytisk omsorg.

Formålet med denne studien er å anvende MAT for å kartlegge hvorvidt sekundærprofylaktisk behandling hos pasienter med etablert CHD er i henhold til kliniske retningslinjer. Før anvendelse skal MAT valideres med hensyn på reproduserbarhet og gjennomførbarhet.

KAPITTEL 2: MATERIALE OG METODE

2.1 Fremgangsmåte

MAT- CHD_{SP} utgjør verktøyet som skal valideres og anvendes. Verktøyet er et medication assesement tool (MAT) bestående av 26 kriterier som omhandler kliniske anbefalinger for sekundærprofylakse ved etablert koronarsykdom. Fem av kriteriene omhandler warfarin (kriterium nr. 5-9) og har ikke gjennomgått innholdsvaliditetstesting. De 5 kriterier er inkludert for å se hvorvidt deres problemstilling er aktuell for pasientgruppen.

MAT- CHD_{SP} består av totalt 26 kriterium der enkelte stammer fra MAT-CHD mens andre kriterium er utviklet for MAT -CHD_{sp}. Utkast til MAT- CHD_{sp} er presentert i FIG 2.1.

IDnr:

Kriterier til bruk hos alle pasienter med etablert hjerte- og karsykdom

Tid (min):

IA = ikke anvendbar, JA = oppfylt, NEI = ikke oppfylt, NEIb = begrunnet nei, MDk= manglende data kvalifikator, MDs = manglende data standard

Kvalifikator		Standard	Kryss av i den riktige boksen og noter b/k/s hvis passende			
Pasient med hjerte- og karsykdom...		<input type="checkbox"/> Mann <input type="checkbox"/> Kvinne Informasjonskilder:	Fødselsår: 19	Verktøy anvendt/...../.....	Sign:	
			<input type="checkbox"/> Epikrise <input type="checkbox"/> Pasientorientering <input type="checkbox"/> Innkost <input type="checkbox"/> Laboratoriedata			
Nr.	Antitrombotisk behandling		IA	JA	NEI b	MD k/s
1	...	er foreskrevet ASA ^a daglig dose <input type="checkbox"/> 75 mg <input type="checkbox"/> 160 mg <input type="checkbox"/> annen _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	... og ikke foreskrevet ASA pga KI/I ^b KI/I (notèr): _____	er foreskrevet klopidogrel 75 mg daglig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	... og gjennomgått N -stemi eller USAP ^c og <u>ikke</u> fått implantert stent	er foreskrevet klopidogrel 75 mg daglig i tillegg til ASA for 9 måneder	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	... og har fått en stent implantert Notèr: <input type="checkbox"/> BMS <input type="checkbox"/> DES	er foreskrevet klopidogrel 75 mg daglig i tillegg til ASA for 6-12 mnd. Notèr: <input type="checkbox"/> 6 mnd <input type="checkbox"/> 9 mnd <input type="checkbox"/> 12 mnd	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... og i behandling med warfarin (fortsett med 5-8 kun hvis 'JA')			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
5	...	har INR ^d verdi innenfor målområdet (2.0-3.0 evt. 2.5-3.5 hos pasienter i intensivehandling)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	... og med dokumenterte INR verdier utenfor målområdet	har fått justert dosen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	... og warfarin er initiert under sykehusopphold	har målområde for INR dokumentert i epikrise	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	... og warfarin er initiert under sykehusopphold	har dokumentert mottatt info og veiledning om warfarin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lipidsenkende behandling						
9	...	er foreskrevet et statin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	... og foreskrevet et statin	er foreskrevet simvastatin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	... og på lipidsenkende behandling	har oppnådd <u>begge</u> målverdier for kolesterol: TC ^e < 4.5 mmol/l og LDL ^f < 2.5 mmol/l	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	... og på lipidsenkende behandling med <u>en</u> <u>eller begge</u> målverdier <u>over</u> terapimål (TC ^e > 4.5 mmol/l og/eller LDL ^f > 2.5 mmol/l)	har hatt endringer i sitt lipidsenkende behandlingsregime <input type="checkbox"/> økt dose <input type="checkbox"/> bytte av legemiddel <input type="checkbox"/> tillegg av legemiddel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blotrykkssenkende og hjertebeskyttende behandling						
13	...	er foreskrevet en β-blokker	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	...	har dokumentert SBT ^g < 130 mmHg <u>og</u> DBT ^h < 80 mmHg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	... og <input type="checkbox"/> SBT ^g > 130 <u>og/eller</u> <input type="checkbox"/> DBT ^h > 80 mmHg	har hatt endringer i blodtrykkssenkende regime: <input type="checkbox"/> økt dose <input type="checkbox"/> bytte av legemiddel <input type="checkbox"/> tillegg av legemiddel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	... og venstre ventrikel dysfunksjon (EF ⁱ < 45%)	er forskrevet en <input type="checkbox"/> ACE ^j -hemmer <u>og/eller</u> <input type="checkbox"/> ARB ^k	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	... og DM ^l med hypertensjon <u>eller</u> med nefropati	er forskrevet en <input type="checkbox"/> ACE ^j -hemmer <u>og/eller</u> <input type="checkbox"/> ARB ^k	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	... foreskrevet ARB ^k og <u>ikke</u> ACE ^j -hemmer	har en dokumentert KI/I ^b mot ACE ^j -hemmer KI/I ^b (notèr): _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Glykemisk kontroll og modifiserbare risikofaktorer						
19	...	har dokumenterte målverdier av <input type="checkbox"/> blod glukose < 7.0 mmol/L <u>og/eller</u> <input type="checkbox"/> Hb _{A1c} ^m < 6.5 %	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	... og dokumenterte verdier av <input type="checkbox"/> blod glukose > 7.0 mmol/L <u>og/eller</u> <input type="checkbox"/> Hb _{A1c} ^m > 6.5 %	har fått en ny måling av <input type="checkbox"/> blod glukose <u>og/eller</u> <input type="checkbox"/> Hb _{A1c} ^m	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	... og røyker	har dokumentert mottatt røykesluttråd	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	... og tidligere røyker	har holdt opp med å røyke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	...	har dokumentert informasjon om <input type="checkbox"/> vekt <input type="checkbox"/> høyde <input type="checkbox"/> BMI ⁿ <input type="checkbox"/> midjemål	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24	... og er overvektig (BMI ⁿ > 30 kg/m ²)	har dokumentert mottatt råd om vektreduksjon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25	...	har dokumentert mottatt kostholdsrad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26	...	har dokumentert mottatt råd om fysisk aktivitet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FIG 2.1: MAT- CHD_{sp}

Valideringen av MAT- CHD_{SP} er innledet i et tidligere masterprosjekt ved Institutt for farmasi, Universitetet i Tromsø^[53]. Verktøyet ble i denne sammenheng validert med hensyn på reproduserbarhet og gjennomførbarhet som beskrevet i pkt 2.2 og 2.3. En pilotstudie av MAT- CHD_{SP} ble utført høsten 2008 i forbindelse med tidligere nevnt doktorgradsprosjekt. Totalt 85 pasienter samtykket for deltagelse. Det ble laget legemiddelprofiler for alle inkluderte pasienter hvilket dannet informasjonsgrunnlaget for MAT-CHD_{SP} applikasjon. Dette ble utført av klinisk farmasøyt og disse legemiddelprofilene og appliserte MAT-CHD_{SP}'er er i denne oppgaven brukt som en del av reliabilitetstesting.

Validert MAT- CHD_{SP} fra pilotstudien ble anvendt på et utvalg bestående av 298 pasienter med etablert CHD som fikk implantert stent ved hjertemedisinsk avdeling, UNN i perioden 1. Januar- 31. juli 2008. Statistiske beregninger ble utført ved Microsoft Excel[®] og SPSS 15.0 for Windows. Se FIG 2.2 for prosessen bak validering og anvendelsen av MAT- CHD_{SP}.

FASE 1 [OKTOBER 2008]: Forberedelser til validering av MAT- CHD_{SP}. Litteratursøk for innhenting av relevant informasjon. Oppdatering på terapifeltet CHD.



FASE 2 [NOVEMBER 2008- JANUAR 2009]: MAT- CHD_{SP} testes for reproduserbarhet ved intra og inter -rater test på 85 pasientprofiler. Applikasjonstid noteres som et uttrykk for brukbarhet.



FASE 3 [FEBRUAR - APRIL 2009]: Retrospektiv journalstudie av 298 pasienter som fikk implantert koronar stent i 2008. Legemiddelprofiler utarbeides og MAT- CHD_{SP} appliseres.

FIG 2.2: Fremgangsmåte for validering og anvendelse av MAT- CHD_{SP}

Praktisk bruk av MAT -CHD_{sp} foregikk i to steg; innhenting av informasjon og applisering av MAT -CHD_{sp} (FIG 2.3). Pasientopplysninger ble nedskrevet på legemiddelprofil (se vedlegg 1) hvilket utgjorde informasjonskilden for MAT- applikasjon. Til applisering av de ulike kriterier i MAT- CHD_{sp} er det utviklet en applikasjonsguide. Denne er for øyeblikket på engelsk men vil i fremtiden bli oversatt til norsk (se vedlegg 2).



FIG 2.3: Fremstilling av applisering for MAT -CHD_{sp}

2.2 Validering av MAT -CHD_{sp}

2.2.1 Testing av reproduserbarhet

Reproduserbarhet ble testet ved bruk av intra -rater og inter -rater test. De 85 pasientprofiler utarbeidet i pilotstudien (se avsnitt 2.1) ble brukt som utgangspunkt for MAT- applikasjon. Informasjon fra den enkelte pasient var innhentet via det elektroniske journalprogrammet DIPS. Samtlige pasienter hadde gitt sitt samtykke for deltagelse i studien.

Intra -rater test ble utført av samme observatør herunder masterstudent. MAT- CHD_{sp} ble applisert 2 ganger av samme observatør med 3 ukers opphold for unngåelse av "recall- bias". Inter- rater test ble utført av masterstudent, herunder observatør 1 og doktorgradsstudent, herunder observatør 2.

Enighet fra intra og inter -rater forsøket ble statistisk beregnet ved bruk av Cohens`s kappa (κ)^[54].

$$\text{Kappa, } \kappa = \frac{P_0[1 - P_e]}{n[1 - P_e]^2}$$

, der P_0 er eksakt enighet og P_e er enighet forventet ved tilfeldighet.

Kappa benyttes som et mål for reliabilitet ved diagnostiske studier involverende enkelt eller flere operatører. Fordelen med bruk av Cohen`s kappa er at det skilles mellom observert enighet (P_0) og enighet forventet ved tilfeldighet (P_e). Enighet vil ha begrenset relevans dersom den har oppstått ved tilfeldighet og ikke etter begrunnet valg. Troverdige enighet ("true agreement") vil derfor være forholdet mellom observert enighet og perfekt enighet der begge verdier er trukket fra enighet forventet ved tilfeldighet^[55]. Kappa ble beregnet på kriteriumnivå og overordnet for hele verktøyet. Klassifisering av kappa er beskrevet i Håkonsen^[47] (se TAB 2.1)

TAB 2.1: Signifikansnivå ved ulike verdier av kappa.

KAPPA, κ	ENIGHET:
$\geq 0,75$	Utmerket
[0,60- 0,75]	God
[0,40- 0,60]	Brukbar

2.2.2 Gjennomførbarhet

Gjennomførbarhet ble vurdert ut i fra tidsbruk og appliserbarhet. Tidsbruk er et mål for hvor ressurskrevende og praktisk nyttig verktøyet er under anvendelse. Tidsbruk for applisering av hver pasient ble notert. Signifikanstest for endringer rundt gjennomsnittlig tidsbruk og 95 % konfidensintervall mellom observatør 1 og observatør 2 ble beregnet.

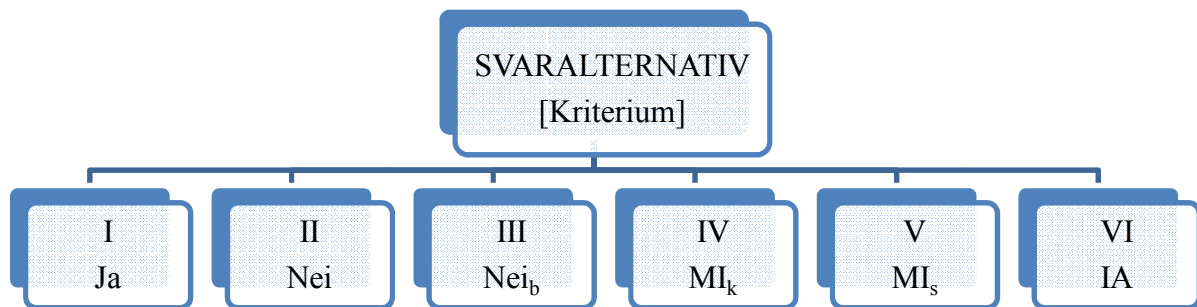
Appliserbarhet fastslår hvorvidt hvert kriterium kan anvendes på pasientpopulasjonen, dvs. hvorvidt kvalifikatoren er oppfylt. Appliserbarhet ble beregnet for hvert kriterium inkludert en overordnet verdi for hele utvalget. Håkonsen definerer i sin avhandling akseptabel appliserbarhet $\geq 10\%$ ^[47].

Klinisk samsvar ble vurdert etter adherence. Adherence angir grad av samsvar mellom faktisk behandling og anbefalninger i kliniske retningslinjer. Ikke appliserbare kriterium vil derfor ikke ha tilgjengelig adherence. Appliserbarhet og adherence ble beregnet for hvert kriterium og sammenlignet mot overordnet verdi. Klassifisering av adherence er fremstilt i TAB 2.2.

TAB 2.2: Prosentvis klassifisering av adherence ^[47]

Adherence	Klassifisering:
$\geq 75\%$	Høy
50 - 75 %	Intermediær
$< 50\%$	Lav

Appliserbarhet og adherence beregnes ut i fra applisering av svaralternativer for det enkelte kriterium. Femstilling av kriterium med de ulike svaralternativer er vist i FIG 2.3:



Ja = ja, Nei = nei, Nei_b = begrunnet nei, MI_k = manglende informasjon kvalifikator, MI_s = manglende informasjon standard, IA = ikke appliserbar.

FIG 2.3: Kriterium tilhørende MAT -CHD_{sp} med svaralternativer.

2.2.3 Revidering av MAT -CHD_{sp}

Etter gjennomført validering av MAT -CHD_{sp} ble legemiddelprofil, applikasjonsguide og MAT- CHD_{sp} revidert på grunnlag av resultater oppnådd under valideringsfasen.

Skriftlig utforming av legemiddelprofil ble drøftet mellom master og doktorgradstudent, med grunnlag i faglige opplysninger og tolkbarheten rundt disse. Legemiddelprofilen ble evaluert etter klarhet i formuleringer og tilgjengelighet av opplysninger etterspurt i MAT -CHD_{sp}.

Evalueringen av applikasjonsguide foregikk parallelt med evaluering av MAT- CHD_{sp}. Samsvar mellom teoretisk tolkning fra applikasjonsguide ble vurdert opp mot aktuelle appliseringer på MAT- CHD_{sp}. Ulikheter i appliseringer mellom observatører ble statistisk kartlagt der årsak til avvik ble forsøkt identifisert. Hvert kriterium ble gradert etter klinisk samsvar og relevans til pasientmaterialet.

Appliserbarhet og uenighet i appliseringer (avvik) ble brukt som mål for henholdsvis klinisk relevans og presisjon. Kriteriet ble vurdert som signifikant anvendbart dersom appliserbarhet > 10 % og andel avvik < 5 % av totale antall avvik ved intra -rater og/eller inter -rater test. Kriterier som oppfylte krav for klinisk relevans med andel avvik \geq 5 % ble forsøkt korrigert for bedret presisjon.

TAB 2.3: Klassifisering av kriterier etter validering.

STATUS _{KRITERIUM}	BESKRIVELSE:
AKSEPTABEL	Appliserbarhet > 10 % <u>og</u> avvik < 5 %
KORREKSJON	Appliserbarhet > 10 % <u>og</u> avvik ≥ 5 %
PROBLEMATISK	Appliserbarhet ≤ 10 %

2.3 Retrospektiv pasientstudie

2.3.1 Beregning av utvalgstørrelse:

Etter gjennomført revidering skulle MAT -CHD_{sp} ved en retrospektiv studie anvendes på en pasientpopulasjon som fikk implantert stent ved Hjertemedisinsk avdeling, UNN i 2008. Utvalgstørrelse (n) ble estimert etter overall adherence fra MAT -CHD_{sp} ved intra -rater forsøket (Se vedlegg 6). Standardfeilen for overall adherence, se_m var produktet av konfidensintervallet og standardavviket for utvalget, se_{utvalg} dividert på utvalgstørrelsen, n. Det ble besluttet å angi overall adherence med et slingringsmonn ± 4%. Kravet for et akseptabelt utvalg ble dermed $se_m \leq 4,0\%$ ved et 95 % konfidensintervall.

$$\text{Standardfeil for gjennomsnittet, } se_m = \frac{[KI] * se_{utvalg}}{\sqrt{n}}$$

,der se_m er gjennomsnittets standardfeil ved konfidensintervallet,

$[KI]$ og se_{andel} utgjør standaravviket for en utvalget.

2.3.2 Praktisk utførelse av pasientstudien

Pasienter benyttet til studien ble identifisert via PCI register tilhørende Hjertemedisinsk avdeling. Med utgangspunkt i liste over alle pasienter som hadde fått implantert koronar stent ved UNN i 2008 ble de 300 første pasienter inkludert i studien etter beregning beskrevet i avsnitt 2.3.1.

Pasientdata ble innhentet ved hjelp av det elektroniske journalprogrammet DIPS fra følgende dokumenter: innkostjournal, epikrise og laboratoreverdier ved innkost og under oppholdet. MAT-relaterte opplysninger i tillegg til demografiske data og tilleggsdiagnoser ble nedtegnet i anonymiserte legemiddelprofiler. Tidsbruk for applisering av hver enkelt pasient på revidert MAT- CHD_{sp} ble notert som et mål for gjennomførbarhet. Applisering av opplysninger fra legemiddelprofilen ble utført på revidert MAT- CHD_{sp} . Et totalt antall av 98 tilfeldig valgte legemiddelprofiler ble brukt som informasjonskilder for MAT-applisering ved nye inter- og intrarater reproduserbarhetstester, slik beskrevet i avsnitt 2.2.1.

KAPITTEL 3: RESULTATER

3.1 Validering av MAT- CHD_{sp}

3.1.1 Reproduserbarhet

Resultatet av intra og inter -rater tester fremkommer i TAB 3.1 og TAB 3.2. Overordnet kappa var henholdsvis 0,91 og 0,82. Med bakgrunn i klassifisering av kappa i avsnitt 2.2.1 tolkes begge verdier som ”utmerket enighet.”

TAB 3.1: Enighet av deltakernes appliseringer av MAT_{CHD-SP} ved intra -rater test (n = 85).

TOTAL									
	Observatør 1- 1. gang								
Observatør 1- 2.gang	Ja	Nei	Nei _j	MI _q	MI _s	IA	Total	Kalkulering	
Ja	673	8	3	0	0	3	687		
Nei	19	353	13	2	2	5	394		
Nei _j	5	15	20	0	2	1	43		
MI _q	0	2	0	23	2	1	28	K = 0,91	
MI _s	1	5	0	1	20	0	27	P ₀ = 0,94	
IA	16	13	2	5	4	991	1031	P _c = 0,34	
Total	714	396	38	31	30	1001	2210		

TAB 3.2: Enighet av deltakernes appliseringer av MAT_{CHD-SP} ved inter -rater test (n = 85).

TOTAL									
	Observatør 1								
Observatør 2	Ja	Nei	Nei _j	MI _q	MI _s	IA	Total	Kalkulering	
Ja	671	11	1	1	0	3	687		
Nei	46	250	69	2	1	26	394		
Nei _j	23	3	4	0	0	13	43		
MI _q	0	1	0	25	0	2	28	K = 0,82	
MI _s	0	25	0	0	0	1	26	P ₀ = 0,88	
IA	54	6	1	4	0	967	1032	P _c = 0,35	
Total	794	296	75	32	1	1012	2210		

Overordnet verdi av kappa gir et upresist bilde av individuell enighet og det er derfor nyttig å studere kappa og eksakt enighet fordelt på hvert kriterium (TAB 3.3 – 3.4). Totalt 9 kriterier (3, 11, 12, 13, 15, 18, 20, 22 og 24) oppnådde ikke -akseptabel enighet ved intra og inter -rater forsøket.

TAB 3.3: Resultat fra intra -rater test (n = 85).

KRITERIUM	P ₀ (%)	P _c	κ**	TOLKNING, κ	TOLKNING, P ₀ *
1	100 %	0,89	1	Utmerket	Akseptabel
2	96 %	0,9	0,66	Bra	Akseptabel
3	74 %	0,42	0,55	Tilfredsstillende	Problematiske
4	98 %	0,5	0,95	Utmerket	Akseptabel
5	98 %	0,85	0,85	Utmerket	Akseptabel
6	94 %	0,89	0,48	Tilfredsstillende	Akseptabel
7	96 %	0,94	0,39	Problematiske	Akseptabel
8	95 %	0,94	0,19	Problematiske	Akseptabel
9	99 %	0,91	0,87	Utmerket	Akseptabel
10	98 %	0,69	0,92	Utmerket	Akseptabel
11	94 %	0,48	0,89	Utmerket	Akseptabel
12	88 %	0,28	0,84	Utmerket	Korreksjon
13	96 %	0,57	0,92	Utmerket	Akseptabel
14	98 %	0,65	0,93	Utmerket	Akseptabel
15	86 %	0,53	0,7	Bra	Korreksjon
16	94 %	0,81	0,68	Bra	Akseptabel
17	92 %	0,56	0,81	Utmerket	Akseptabel
18	95 %	0,63	0,87	Utmerket	Akseptabel
19	99 %	0,56	0,97	Utmerket	Akseptabel
20	95 %	0,53	0,9	Utmerket	Akseptabel
21	95 %	0,66	0,86	Utmerket	Akseptabel
22	96 %	0,96	*	*	Akseptabel
23	98 %	0,57	0,95	Utmerket	Akseptabel
24	80 %	0,35	0,69	Bra	Korreksjon
25	96 %	0,68	0,89	Utmerket	Akseptabel
26	95 %	0,74	0,82	Utmerket	Akseptabel
Gj. snitt	94 %	0,67	0,78	Utmerket	Akseptabel

*Eksakt enighet: ≥ 90% = akseptabel, 89% -80% = korreksjon, < 80% = problematisk^[47].

** Kappa merket * kan hverken beregnes eller tolkes.

TAB 3.4: Resultat etter inter -rater test (n = 85).

KRITERIUM	P ₀ %	P _c	κ ^{**}	TOLKNING _k	TOLKNING p ₀ [*]
1	100 %	0,89	1	Utmerket	Akseptabel
2	95 %	0,93	0,32	Problematisk	Akseptabel
3	60 %	0,6	*	*	Problematisk
4	98 %	0,5	0,95	Utmerket	Akseptabel
5	94 %	0,84	0,62	Bra	Akseptabel
6	96 %	0,87	0,74	Bra	Akseptabel
7	99 %	0,99	*	*	Akseptabel
8	99 %	0,98	0,5	Tilfredsstillende	Akseptabel
9	99 %	0,91	0,87	Utmerket	Akseptabel
10	94 %	0,67	0,82	Utmerket	Akseptabel
11	75 %	0,35	0,62	Bra	Problematisk
12	59 %	0,26	0,44	Tilfredsstillende	Problematisk
13	84 %	0,52	0,65	Bra	Korreksjon
14	99 %	0,64	0,97	Utmerket	Akseptabel
15	73 %	0,4	0,55	Tilfredsstillende	Problematisk
16	94 %	0,84	0,62	Bra	Akseptabel
17	94 %	0,59	0,86	Utmerket	Akseptabel
18	72 %	0,57	0,35	Problematisk	Problematisk
19	99 %	0,55	0,97	Utmerket	Akseptabel
20	88 %	0,51	0,76	Utmerket	Korreksjon
21	98 %	0,66	0,93	Utmerket	Akseptabel
22	46 %	0,46	*	*	Problematisk
23	99 %	0,56	0,97	Utmerket	Akseptabel
24	85 %	0,37	0,76	Utmerket	Korreksjon
25	95 %	0,69	0,85	Utmerket	Akseptabel
26	94 %	0,74	0,77	Utmerket	Akseptabel
Gj. snitt	88 %	0,65	0,73	Bra	Korreksjon

*Eksakt enighet: ≥ 90% = akseptabel, 89% -80% = korreksjon, < 80% = problematisk^[47].

** Kappa merket * kan verken beregnes eller tolkes.

Validering av MAT- CHD_{sp} avdekket flere kriterier med avvik i appliseringer mellom observatør 1 og observatør 2. Avvik for hvert enkelt kriterium ved intra og inter -rater test er fremstilt i TAB 3.5- 3-6. Intra -rater test hadde 130 avvik der kriterium 3 hadde størst antall avvik (22) og kriterium 1 hadde ingen avvik. Inter- rater test hadde totalt 266 avvik der kriterium 22 hadde størst antall avvik (46) og kriterium 1 hadde ingen avvik. Det var ikke signifikant forskjell for prosentvis avvik mellom intra og inter- rater forsøket. (t-test, P > 0,2).

TAB 3.5: Avvik i appliseringer ved intra -rater test i prosenter av totalt antall avvik.

KRITERIUM	AVVIK n(%)	FORKLARING TIL AVVIK*
1	0 (0)	-
2	3 (2,3)	A
3	22 (16,0)	C
4	2 (1,5)	B
5	2 (1,5)	B
6	5 (3,8)	C
7	3 (2,3)	B
8	4 (3,1)	B
9	1 (0,8)	B
10	2 (1,5)	B
11	5 (3,8)	C
12	10 (7,7)	C
13	3 (2,3)	B
14	2 (1,5)	B
15	12 (9,2)	C
16	5 (3,8)	C
17	7 (5,4)	C
18	4 (3,1)	A
19	1 (0,8)	B
20	4 (3,1)	C
21	4 (3,1)	A
22	3 (2,3)	A
23	2 (1,5)	B
24	17 (13,0)	C
25	3 (2,3)	A
26	4 (3,1)	A
SUM	130 (100)	

*A: Feiltolkning av applikasjonsgudie, B: ikke observert informasjon fra legemiddelprofil, C: Feiltolkning av applikasjonsguide og ikke observert informasjon fra legemiddelprofil.

TAB 3.6: Avvik i appliseringer ved inter- rater test i prosenter av totalt antall avvik.

KRITERIUM	AVVIK n(%)	FORKLARING TIL AVVIK*
1	0 (0)	-
2	4 (1,5)	B
3	34 (12,)	C
4	2 (0,8)	B
5	5 (1,9)	A
6	3 (1,1)	C
7	1 (0,4)	B
8	1 (0,4)	A
9	1 (0,4)	B
10	5 (1,9)	B
11	21 (7,9)	C
12	35 (13, 0)	C
13	14 (5,3)	C
14	1 (0,4)	B
15	23 (8,6)	C
16	5 (1,9)	B
17	5 (1,9)	A
18	24 (9,0)	C
19	1 (0,4)	B
20	10 (3,8)	A
21	2 (0,8)	B
22	46 (17,)	C
23	1 (0,4)	A
24	13 (4,9)	C
25	4 (1,5)	B
26	5 (1,9)	B
SUM	266 (100)	

*A: Feiltolkning av applikasjonsgudie, B: ikke observert informasjon fra legemiddelprofil, C: Feiltolkning av applikasjonsguide og ikke observert informasjon fra legemiddelprofil.

3.1.2 Gjennomførbarhet

Applikasjonstid av MAT- CHD_{sp} for testing av reproduserbarhet er presentert i FIG 3.1. Det observeres at tidsbruk for hver enkelt pasient reduseres etter antall pasienter applisert. Tidsbruk for observatør 1 er gjennomgående lavere ved 2. gangs applisering sammenlignet med 1. gangs applisering. Observatør 2 viser relativt stabil tidsbruk gjennom hele pasientutvalget.

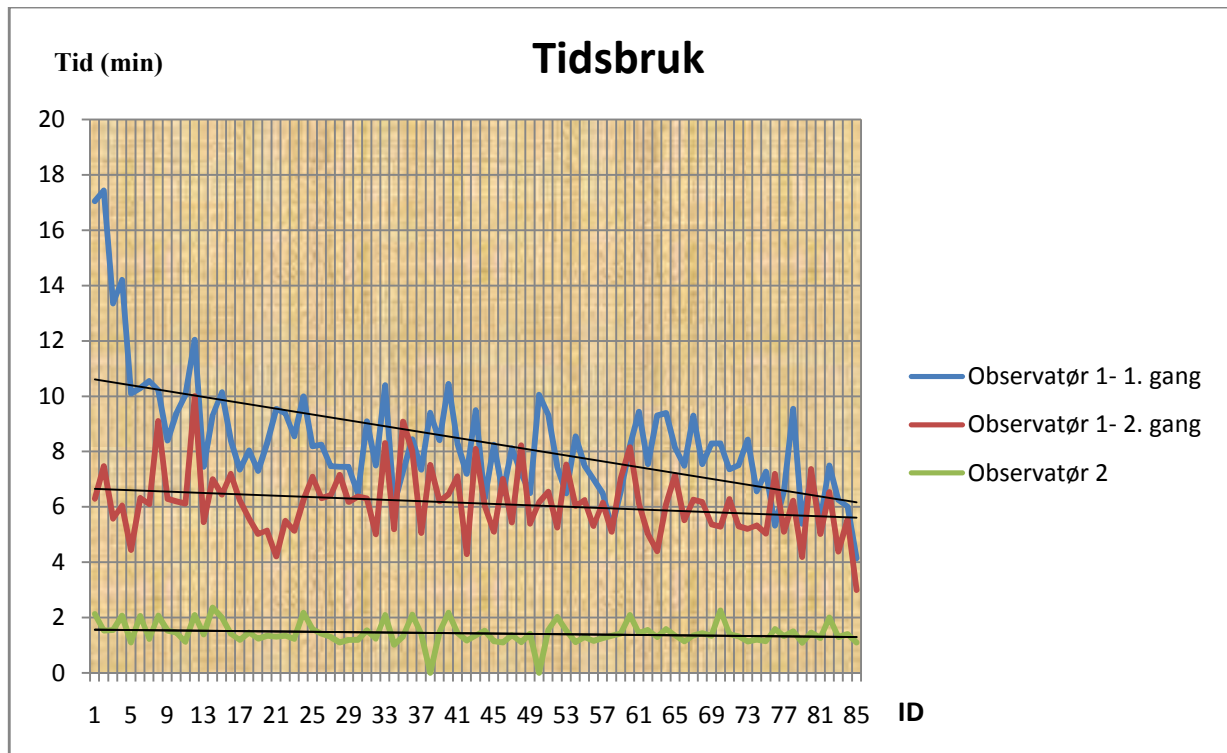


FIG 3.1: Fremstilling av applikasjonstid som funksjon av antall appliserte MAT_{CHD-SP} (n = 85).

Gjennomsnittlig applikasjonstid for observatør 1 under testing av reproduserbarhet var henholdsvis 8,38 og 6,14 minutter ved første og andre gangs applisering hvilket ga statistisk signifikant forskjell (t- test, $P < 0,001$). Gjennomsnittlig applikasjon for observatør 2 under testing av reproduserbarhet var statistisk signifikant lavere enn observatør 1's applikasjoner med 1,47 minutter (t- test, $P < 0,001$).

TAB 3.7: Applikasjonstid av MAT -CHD_{sp} (n = 85).

Variabel	Observatør 1 1. gang	Observatør 2 2. gang	Observatør 2	Observatør 1- 1. gang V.S Observatør 1- 2. gang	Observatør 1- 2.gang V.S Observatør 2
Gj.snitt [KI=95%]	8,38 ± 0,46	6,14 ± 0,25	1,47 ± 0,02	p < 0,001*	p < 0,001*
T _{min} , T _{max}	<4,15-17,43>	<3, 10,01>	<1,02, 2,36>		

*t – test benyttet som signifikanstest.

3.1.3 Revidering av MAT- CHD_{sp}

Uklarheter rundt tolkning av legemiddelprofil og applikasjonsguide bidro til korreksjon hos enkelte kriterium uten at kriteriets formulering ble sett på som problematisk (TAB 3.8). Kriterium 2 og 16 ble begrunnet uproblematisk selv om andel observerte avvik $\geq 5\%$. Feiltolkning av applikasjonsguide ble oppklart der det ikke var behov for skriftlige endringer.

Evaluering av legemiddelprofil bestod av mindre justeringer for økt tolkbarhet. Status som tidligere røyker ble omtalt som ”tidl.” og ikke ”eks” som var blitt feiltolket under validering av MAT- CHD_{sp}. Avkrysningsmuighet for vektreduksjonsråd var ikke tidligere inkludert i legemiddelprofilen og ble oppført i rubrikken for rådgivning om kosthold. Under legemiddelopplysninger ble klopidogrel og ASA oppført som faste legemidler da disse hadde relevans til et flertall av pasientene. Operatøren kunne her krysse av for aktuell dosering og terapivarighet. Utkast til revidert legemiddelprofil er presentert i FIG 3.2.

Brukbarhet til de ulike kriterium ble vurdert etter appliserbarhet og presisjon (TAB 3.8). Kriterium 5,6,7,8 hadde appliserbarhet $\leq 10\%$ og begrenset relevans for pasientutvalget. Kriterium 22 hadde appliserbarhet $\leq 10\%$ og problematisk tolkbarhet. Samtlige kriterium nevnt over ble vurdert som ”problematisk” og ekskludert for videre bruk i MAT -CHD_{sp}. Kriterium 2 og 16 hadde status som ”problematisk”, men ble vurdert som brukbare da formulering av kriteriumet syntes uproblematisk. Revidert MAT- CHD_{sp} er presentert i FIG 3.3.

TAB 3.8: Klassifisering av kriterier etter validering av MAT -CHD_{sp}

KRITERIUM	APPLISERBARHET (%)**	MAKSIMALT AVVIK (%)*	STATUS	VURDERING
1	100,0	0	AKSEPTABEL	Intet å anføre rundt problemstillinger relatert til formulering av kriterium.
2	3,5	2,3	PROBLEMATISK	Intet å anføre rundt problemstillinger relatert til formulering av kriterium.
3	40,0	16,9	KORREKSJON	Avvik ikke relatert til formulering av kriterium.
4	43,5	1,5	AKSEPTABEL	Intet å anføre rundt problemstillinger relatert til formulering av kriterium.
5	8,2	1,9	PROBLEMATISK	Redusert relevans for pasientmaterialet. Inkludering i MAT- CHD _{sp} bør vurderes.
6	7,1	3,8	PROBLEMATISK	Redusert relevans for pasientmaterialet. Inkludering i MAT- CHD _{sp} bør vurderes.
7	1,2	2,3	PROBLEMATISK	Redusert relevans for pasientmaterialet. Inkludering i MAT- CHD _{sp} bør vurderes.
8	1,2	3,1	PROBLEMATISK	Redusert relevans for pasientmaterialet. Inkludering i MAT- CHD _{sp} bør vurderes.
9	100,0	0,8	AKSEPTABEL	Intet å anføre rundt problemstillinger relatert til formulering av kriterium.
10	95,3	1,9	AKSEPTABEL	Intet å anføre rundt problemstillinger relatert til formulering av kriterium.
11	95,3	7,9	KORREKSJON	Avvik ikke relatert til formulering av kriterium.
12	62,4	13,2	KORREKSJON	Oppstart av legemiddel tilsvarer tillegg av legemiddel
13	100,0	5,3	KORREKSJON	Avvik ikke relatert til formulering av kriterium.
14	100,0	1,5	AKSEPTABEL	Intet å anføre rundt problemstillinger relatert til formulering av kriterium.
15	77,6	9,2	KORREKSJON	Oppstart av legemiddel tilsvarer tillegg av legemiddel
16	8,2	3,8	PROBLEMATISK	Intet å anføre rundt problemstillinger relatert til formulering av kriterium.
17	25,9	5,4	KORREKSJON	Avvik ikke relatert til formulering av kriterium
18	22,4	9	KORREKSJON	Ikke foreskrevet ARB kvalifiserer til ikke appliserbart resultat
19	100,0	0,8	AKSEPTABEL	Intet å anføre rundt problemstillinger relatert til formulering av kriterium.
20	31,8	3,8	AKSEPTABEL	Intet å anføre rundt problemstillinger relatert til formulering av kriterium.
21	20,0	3,1	AKSEPTABEL	Intet å anføre rundt problemstillinger relatert til formulering av kriterium.
22	0,0	17,3	PROBLEMATISK	Kriterium har ingen tolkbarhet. Inkludering i MAT- CHD _{sp} bør vurderes.
23	100,0	1,5	AKSEPTABEL	Intet å anføre rundt problemstillinger relatert til formulering av kriterium.
24	16,5	13,1	KORREKSJON	Avvik ikke relatert til formulering av kriterium
25	97,6	2,3	AKSEPTABEL	Intet å anføre rundt problemstillinger relatert til formulering av kriterium.
26	96,5	3,1	AKSEPTABEL	Intet å anføre rundt problemstillinger relatert til formulering av kriterium.

* Maksimalt avvik tilsvarer største andel avvik oppnådd ved intra- rater eller inter- rater test.

$$**\text{Appliserbarhet} = \frac{Ja + Ne_i + Ne_j + MI_s}{SUM \quad ALLE \quad SVARALTERNATIVER}$$

IDnr:					Tid (min):		
Innl.periode:	LEGEMIDDELPROFIL FOR PASIENT (Notér, kryss av eller sett ring der det passer)				Avdeling: HJS1		
Navn	Fødselsnummer	Høyde(cm)	Vekt(kg)	BMI (regn ut)	Monitort	2)	
					1)	3)	
Informasjonskilder: <input type="checkbox"/> Epikrise <input type="checkbox"/> Pasientorientering <input type="checkbox"/> Innkomstjournal <input type="checkbox"/> Laboratoriedata							
Arsak/symptomer til innleggelse	Pasientstatus. Sett ring rundt riktig og kryss av for evt. rådgivning.			Råd gitt	Allergi / Kontraindikasjon		
	Familær disp.: Ja / Nei						
	Røyking: Ja,per uke/dag / Nei / Tidl. / - info			<input type="checkbox"/>			
	Alkohol: Mye / Moderat / Lite / Aldri			<input type="checkbox"/>			
	Fysisk aktivitet: Ja,per uke/ Nei/- info			<input type="checkbox"/>			
Kosthold/ Vektreduksjonsråd gitt			<input type="checkbox"/>				
Diagnoser og prosedyrer				Aktuelt	Legemiddelnavn		
Diagnoser ved aktuell utskrivning				Overført fra.....Sykehus			
Tidligere diagnoser				EF vurdert (dato) / % Normal <input type="checkbox"/> Ikke vurdert <input type="checkbox"/>			
Prosedyrer under innleggelse PCI m/ <input type="checkbox"/> BMS <input type="checkbox"/> DES <input type="checkbox"/> type ikke angitt				Legemidler utskrivning Plavix 75 mg daglig i <input type="checkbox"/> 6 mnd <input type="checkbox"/> 12 mnd eller mnd Albyl E <input type="checkbox"/> 75 mg daglig <input type="checkbox"/> 160 mg daglig			
Laboratorieverdier (notér oppgitte verdier gjennom hele sykehusoppholdet)							
Dato →							
Tidspunkt →							
Hb							
Leukocyt							
Tromboc							
SR							
INR							
Na ⁺							
K ⁺							
Ca ²⁺							
Urinstoff					Blodtrykk/.....mmHg	Puls....., ureg./reg.	
Kreatinin					Oppfølging av:.....		
Urinsyre					Følges opp av <input type="checkbox"/> fastlege <input type="checkbox"/> UNN <input type="checkbox"/> lokalsykehus		
Albumin					Kommentarer (måldose- og terapimårelatert)		
CRP							
Glucose							
HbA1c							
Tot. Chol							
LDL							
HDL							
TG							
ASAT							
ALAT							
ALP							
TropT							
CK							
CK-MB							
Folat							
Vit B12							
TIBC							
Thyroxin							
TSH							
FT ₄					Blodtrykk/.....mmHg	Puls....., ureg./reg.	
MCV					Kommentarer (måldose- og terapimårelatert)		
D-Dimer							
Albumin (urin)							

FIG 3.2: Legemiddelprofil etter revidering

Kvalifikator		Standard	Kryss av i den riktige boksen og noter b/k/s hvis passende			
Pasient med hjerte- og karsykdom...		<input type="checkbox"/> Mann <input type="checkbox"/> Kvinne Informasjonskild er:	Fødselsår: 19 <input type="checkbox"/> Epikrise <input type="checkbox"/> Pasientorientering <input type="checkbox"/> Innkomst <input type="checkbox"/> Laboratoriedata	Verktøy anvendt/...../.....	Sign:	
Nr.	Antitrombotisk behandling		IA	JA	NE b	MD k/s
1	...	er foreskrevet ASA ^a daglig dose <input type="checkbox"/> 75 mg <input type="checkbox"/> 160 mg <input type="checkbox"/> annen _____		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	... og ikke foreskrevet ASA pga KI/I ^b KI/I (notèr): _____	er foreskrevet klopidogrel 75 mg daglig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	... og gjennomgått Nstemi eller USAP ^c og <u>ikke</u> fått implantert stent	er foreskrevet klopidogrel 75 mg daglig i tillegg til ASA for 9 måneder	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	... og har fått en stent implantert Notèr: <input type="checkbox"/> BMS <input type="checkbox"/> DES	er foreskrevet klopidogrel 75 mg daglig i tillegg til ASA for 6-12 mnd. Notèr: <input type="checkbox"/> 6 mnd <input type="checkbox"/> 9 mnd <input type="checkbox"/> 12 mnd	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lipidsenkende behandling						
5	...	er foreskrevet et statin		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	... og foreskrevet et statin	er foreskrevet simvastatin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	... og på lipidsenkende behandling	har oppnådd <u>begge</u> målverdier for kolesterol: TC ^e < 4.5 mmol/l og LDL ^f < 2.5 mmol/l	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	... og på lipidsenkende behandling med <u>en</u> eller <u>begge</u> målverdier <u>over</u> terapimål (TC ^e > 4.5 mmol/l og/eller LDL ^f > 2.5 mmol/l)	har hatt endringer i sitt lipidsenkende behandlingsregime <input type="checkbox"/> økt dose <input type="checkbox"/> bytte av legemiddel <input type="checkbox"/> tillegg av legemiddel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Blotrykkssenkende og hjertebeskyttende behandling						
9	...	er foreskrevet en β-blokker		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	...	har dokumentert SBT ^g < 130 mmHg <u>og</u> DBT ^h < 80 mmHg		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	... og <input type="checkbox"/> SBT ^g > 130 <u>og/eller</u> <input type="checkbox"/> DBT ^h > 80 mmHg	har hatt endringer i blodtrykkssenkende regime: <input type="checkbox"/> økt dose <input type="checkbox"/> bytte av legemiddel <input type="checkbox"/> tillegg av legemiddel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	... og venstre ventrikel dysfunksjon (EF ⁱ < 45%)	er forskrevet en <input type="checkbox"/> ACE ^j -hemmer <u>og/eller</u> <input type="checkbox"/> ARB ^k	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	... og DM ^l med hypertensjon <u>eller</u> med nefropati	er forskrevet en <input type="checkbox"/> ACE ^j -hemmer <u>og/eller</u> <input type="checkbox"/> ARB ^k	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	... foreskrevet ARB ^k og <u>ikke</u> ACE ^j -hemmer	har en dokumentert KI/I ^b mot ACE ^j -hemmer KI/I ^b (notèr): _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Glykemisk kontroll og modifiserbare risikofaktorer						
15	...	har dokumenterte målverdier av <input type="checkbox"/> blod glukose < 7.0 mmol/L <u>og/eller</u> <input type="checkbox"/> Hb _{A1c} ^m < 6.5 %		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	... og dokumenterte verdier av <input type="checkbox"/> blod glukose > 7.0 mmol/L <u>og/eller</u> <input type="checkbox"/> Hb _{A1c} ^m > 6.5 %	har fått en ny måling av <input type="checkbox"/> blod glukose <u>og/eller</u> <input type="checkbox"/> Hb _{A1c} ^m	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	... og røyker	har dokumentert mottatt røykesluttråd	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	...	har dokumentert informasjon om <input type="checkbox"/> vekt <input type="checkbox"/> høyde <input type="checkbox"/> BMI ⁿ		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
19	... og er overvektig (BMI ⁿ > 30 kg/m ²)	har dokumentert mottatt råd om vektreduksjon	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	...	har dokumentert mottatt kostholdsrad		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
21	...	har dokumentert mottatt råd om fysisk aktivitet		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

FIG 3.3: Revidert MAT- CHD_{sp} bestående av 21 kriterium.

3.2 Retrospektiv pasientstudie

3.2.1 Beregning av utvalgstørrelse

Utvalgstørrelsen for retrospektiv pasientstudie ble beregnet etter metode angitt i pkt. 2.3.1. Matematisk utledninger for utvalgstørrelse kan studeres i vedlegg 6. Det ble i tillegg til statistiske beregninger tatt hensyn til tidsaspekt for gjennomføring av forsøket.

Utvalgstørrelsen for applisering av MAT CHD_{sp} viste at utvalget, $n > 295$ for standardfeil, $se_m \leq 4,0 \%$ ved et 95 % konfidensintervall. Tidsaspektet for gjennomførelse ble vurdert som realistisk sett fra tilgjengelige ressurser.

Beregning av utvalgstørrelse ved 99 % konfidensintervall ville gitt økt presisjon, men ble ikke vurdert som gjennomførbart med de tidsrammer som forelå. Dette fordi et 99 % konfidensintervall krever et større utvalg for oppnåelse av signifikant se_m . Det kan av FIG 3.4 tolkes at se_m aldri vil bli konstant ved et gitt utvalg, men der $n \rightarrow \infty$ når $se_m \rightarrow 0$. Det ble valgt å basere utvalget på 300 pasienter. Grunnet 2 dokumenterte dødsfall ble utvalget for studien på totalt 298 pasienter. Grafisk fremstilling av utvalgstørrelse er vist i fig 3.4.

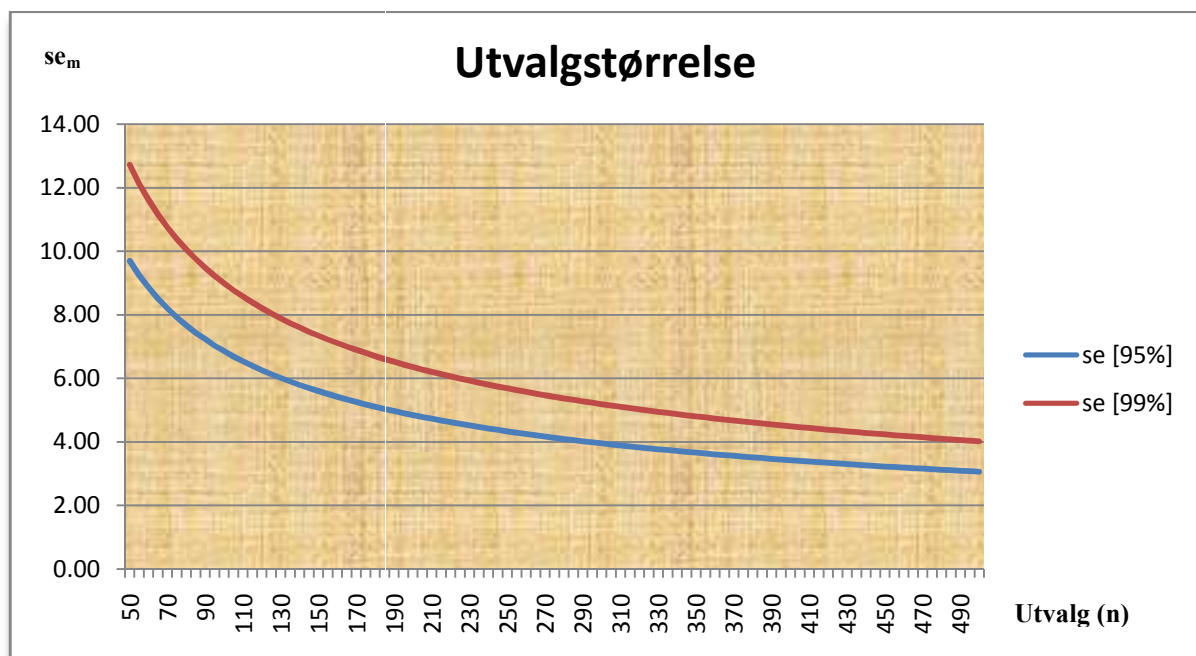


FIG 3.4: Utvalgstørrelse for pasientstudie som funksjon av standardfeil for et gjennomsnitt, se_m ved 95 % og 99 % konfidensintervall.

3.2.2 Demografiske data:

Alderssammensetningen for utvalget var tilnærmet normalfordelt og majoriteten av pasientene tilhørte aldersgruppen 60- 80år (FIG 3.5). Menn var overrepresentert for utvalget med 79,2 %. Over halvparten (54 %) av pasientene hadde familiær hereditet for CHD. Gjennomsnittlig innleggelsestid på sykehus var ca 4 døgn. Pasienter som røyker eller tidligere har røyket representerte 55,7 % av utvalget. Gjennomsnittlig verdi for henholdsvis total kolesterol, LDL-kolesterol og SBT/DBT var 4,7 mmol/L, 3mmol/L og 137/79mmHg.

TAB 3.9: Demografiske egenskaper ved retrospektiv studie (n = 298).

Karakteristikk	n
Alder (år)	
Median	66
Gjennomsnitt	66,1
min, max	<35,97>
Kjønn (%)	
Mann	79,2
Kvinne	20,8
Hereditet for CHD (%)	
Ja	54
Nei	11
Ukjent	36
Innleggelsestid (Døgn)	
Median	3
Gjennomsnitt	3,9
min, max	<1, 35>
Røyking (%)	
Ja	26,5
Nei	29,5
Tidligere røyker	29,2
Ukjent	14,8
Diabetes mellitus (%)	
Diagnostisert	14,3
Ikke diagnostisert	85,7
SBT/DBT (mmHg)	
Gjennomsnitt	137/79
Median	133/80
min, max	<82/36, 200/119>
LDL/TC (mmol/L)	
Gjennomsnitt	3, 4,7
Median	2,9, 4,5
min, max	<1,6/ 2,5, 8/ 8,4>

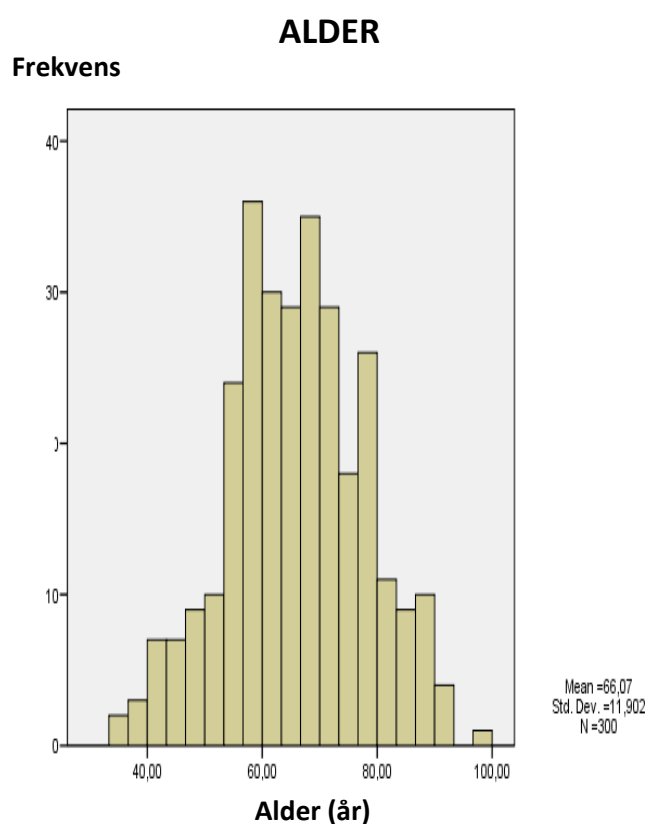


FIG 3.5: Aldersfordeling for utvalget (n = 298)

Forholdet mellom andel menn og andel kvinner innlagt for CHD- utredning er beskrevet i FIG 3.6. Det ses en tendens til at andel kvinner reduseres i de lavere aldersgrupper der andel menn øker. Imidlertid synes andel kvinner å øke i de øvre aldersgrupper der andel menn reduseres. Ratio mellom kvinner/menn i pasientutvalget er 2,7 % ved alderen 46-60 år og hele 46,0 % ved aldersgruppen 76- 90år.

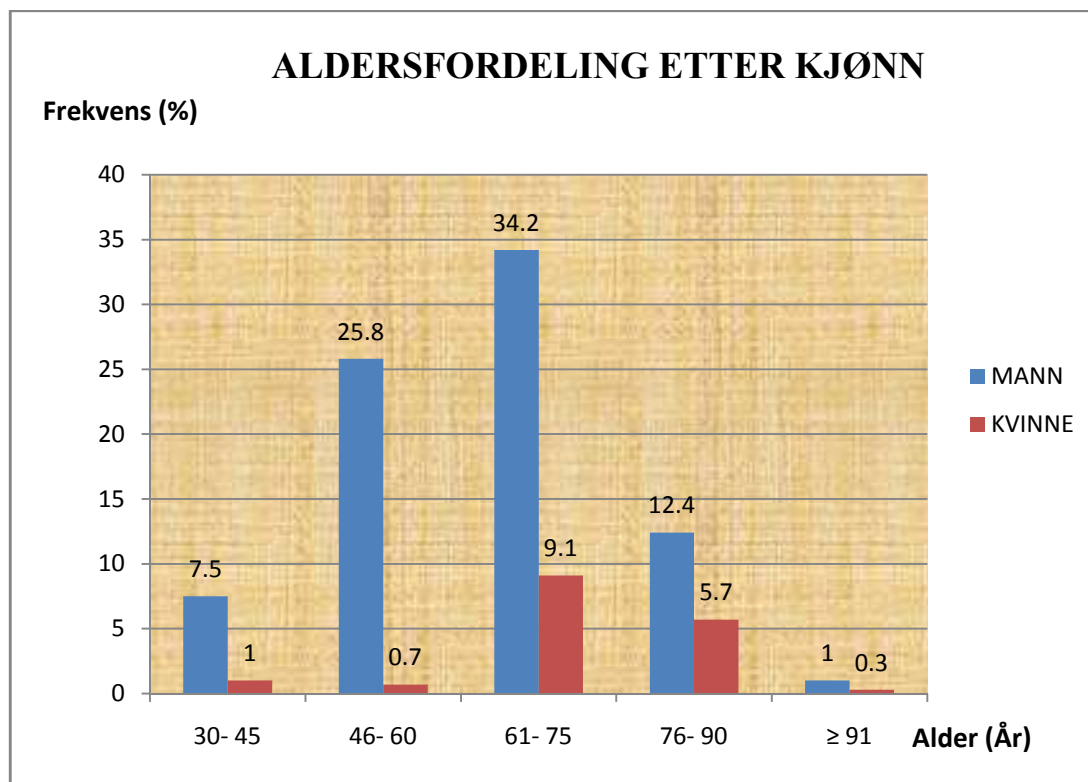
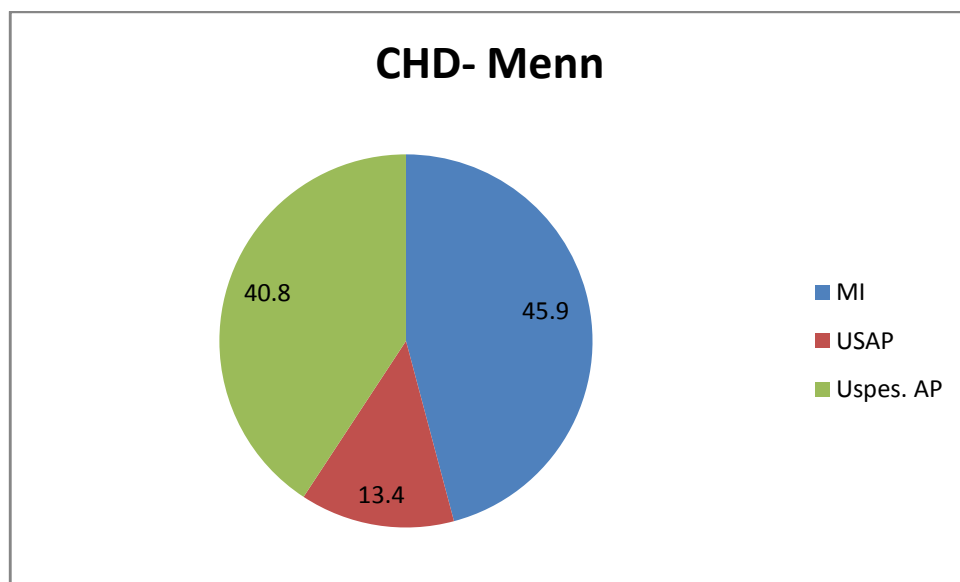


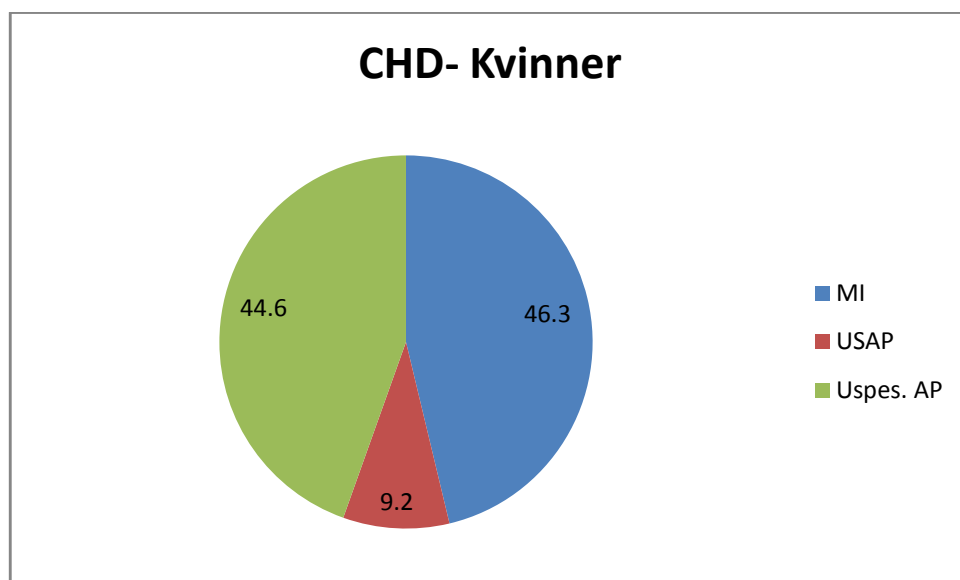
FIG 3.6: Alder og kjønnsfordeling (n = 298).

Forekomst av ulike CHD- diagnoser for andel menn i utvalget bærer likheter i prevalens mellom Uspes. AP og MI. Andel menn med diagnostisert USAP er på 13,4 % versus 9,2% hos kvinner. Kvinner i utvalget har større prevalens for både MI og Uspes AP sammenlignet med andel menn. Fordeling av CHD er imidlertid relativt identisk for begge kjønn og er presentert i FIG 3.7- 3.9.



MI: Hjerterinfarkt, USAP: Ustabil angina pectoris, Uspes. AP: Uspesifikk angina pectoris.

FIG 3.7: Andel menn med diagnostisert koronar hjertesykdom (CHD) etter sykehusopphold (n = 236)



MI: Hjerterinfarkt, USAP: Ustabil angina pectoris, Uspes. AP: Uspesifikk angina pectoris.

FIG 3.8: Andel kvinner med diagnostisert koronar hjertesykdom (CHD) etter sykehusopphold (n = 62)

Dokumenterte risikofaktorer inkluderte sykdomsbildet for et flertall av pasientene med diagnostisert CHD. Av pasienter med diagnostisert MI hadde totalt 30,6 % en tilleggsdiagnose av betydning for utvikling av CHD. Hypertensjon var den dominerende risikofaktor hos pasienter med diagnostisert MI og Uspes AP. For pasienter med diagnostisert USAP hadde 25,1 % tilleggsdiagnose relevant for CHD- utvikling. Tilsvarende tall for Uspes AP var på hele 37,5 %. KOLS representerte en like stor risikofaktor som hypertensjon hos pasienter med USAP. Sammenheng mellom diagnostisert CHD og risikofaktorer er presentert i FIG 3.10.

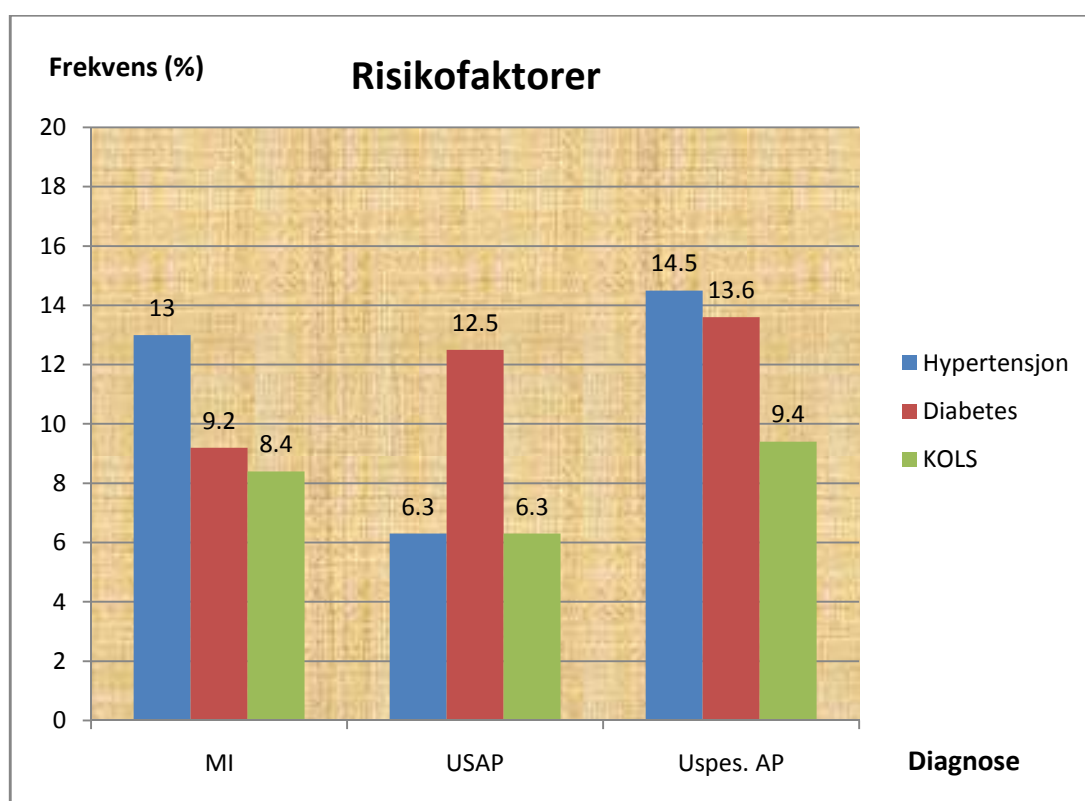


FIG 3.10 Tilleggsdiagnose av hypertensjon, diabetes mellitus og KOLS hos pasienter med diagnostisert CHD (n = 281).

3.2.3 Adherence til MAT- CHD_{sp}

Adherence til guidelines er presentert TAB 3.10. Overall adherence var på 52,9% (95% KI 51,3, 54,5%) for 3799 appliserbare kriterium og tolkes som moderat samsvar. Høyeste og laveste verdi av adherence var på henholdsvis 97,7 og 2,1%. Fem kriterium hadde utmerket adherence mens 10 kriterium hadde lav adherence.

Kriterium 1 som gjelder forskrivning av ASA hadde 97,7% appliserbarhet som tilsier at 97,7% av pasientutvalget hadde ASA som en del av sekundærprofylaktisk behandling. Kriterium 2 og 3 som omhandler antitrombotisk behandling hadde begge adherence < 40 %. Resultatet tilsier at kun 40 % av pasienter ikke forskrevet ASA hadde dokumentert forskrivning av klopido-rel. Likedales hadde 40 % av pasienter med gjennomgått MI/USAP og ikke stentet forskrevet klopido-rel i 9mnd som tilleggsbehandling til ASA.

Kriterium 5 og 6 omhandler forskrivning av statiner og har adherence på henholdsvis 88,6 og 85%. Resultatet tyder på at 88,6% av pasientene er foreskrevet statiner som en del av sekundærprofylaktisk behandling. Andel forskrevet simvastin utgjør 85% av utvalget med dokumentert forskrivning av statiner. Kriterium 7 hadde derimot lav adherence som indikerer at kun 36,5 % av alle pasienter på lipidsenkende behandling fikk oppnådd begge målverdier for kolesterol (TC > 4,5mmol/L og LDL > 2,5mmol/L).

Kriterium 9 hadde adherence på 76,8 % som tilsier at 76,8 % av pasientutvalget var foreskrevet β - blokker som en del av sekundærprofylaktisk terapi. Imidlertid hadde kriterium 10 og 11 begge adherence = 36,1 % der førstnevnte kriterium tilsier at kun 36,1% av pasientutvalget fikk dokumentert SBT < 130mmHg og SBT < 80mmHg. Kriterium 11 indikerer at kun 36,1% av alle pasienter med forhøyet blodtrykk har fått endringer i sitt blodtrykksenkende regime.

Oppsummert sier resultatet at et flertall av pasientene fikk administrert sekundærprofylakse ved CHD, men der terapeutisk måloppnåelse var mangelfull.

TAB 3.10: Appliserbarhet og adherence (n = 298).

KRITERIUM- MATCHD _{sp}	Appliserbarhet- n (%)	Nei _b	MI _k	MI _s	IA	Adherence n (%)*	95% KI
Antitrombotisk behandling							
1 Foreskrevet ASA	298 (100,0)	5		2		291 (97,7)	<95,9, 99,4>
2 Ikke forskrevet ASA pga. KI	5 (1,7)	3	2		291	2 (40,0)	-
3 Gjennomgått NSTEMI/USAP og ikke stentet	15 (5,0)	9			283	6 (40,0)	<15,2, 64,8>
4 Stent implantert	251 (84,2)	12		4	47	234 (93,2)	<90,1, 96,3>
Lipidsenkende behandling							
5 Foreskrevet statin	298 (100,0)	5		2		264 (88,6)	<85,0, 92,2>
6 Foreskrevet simvastatin	266 (89,3)	5	1	1	31	226 (85,0)	<80,7, 89,3>
7 Begge lipidmål for kolesterol oppnådd	266 (89,3)	46	3	21	29	97 (36,5)	<30,7, 42,3>
8 Endringer i lipidsenkende regime	152 (51,0)	2	23	1	123	91 (59,9)	<52,1, 67,7>
Blodtrykksenkende og beskyttende behandling							
9 Foreskrevet betablokker	297 (99,7)	53		2	1	228 (76,8)	<72,0, 81,6>
10 Begge mål for blodtrykk oppnådd	296 (99,3)	16	1	11	1	107 (36,1)	<30,7, 41,6>
11 Endringer i blodtrykksenkende regime	180 (60,4)	3	11	7	197	65 (36,1)	<29,1, 43,1>
12 Venstre ventrikel dysfunksjon (EF < 45%)	23 (7,7)	2	2	1	273	17 (73,9)	<56,0, 91,9>
13 DM med hypertensjon eller nefropati	41 (13,8)	2			257	27 (65,9)	<51,3, 80,4>
14 Foreskrevet ARB og ikke ACE- hemmer	47 (15,8)	1	39	14	212	1 (2,1)	-
Glykemisk kontroll og modifierbare risikofaktorer							
15 Dokumenterte målverdier av glukose/Hba1c	296 (99,3)		2	24		206 (69,6)	<64,4, 74,8>
16 Ny målning av blodglukose/ Hba1c utført	76 (25,5)	1	22	4	200	15 (19,7)	<10,8, 28,7>
17 Røyker med dokumentert rådgivning	81 (27,2)	1	32	1	185	44 (54,3)	<43,5, 65,2>
18 Informasjon om vekt/høyde/BMI/midjemål	297 (99,7)		1			60 (20,2)	<15,6, 24,8>
19 Overvektig (BMI > 30)	20 (6,7)		238		40	12 (60,0)	<38,5, 81,5>
20 Dokumentert kostholdsrad	297 (99,7)	4	1			61 (20,5)	<15,9, 25,1>
21 Dokumentert råd om fysisk aktivitet	297 (99,7)	4	1			102 (34,3)	<28,9, 39,7>
Totalt for 21 kriterier	3799 (60,7)					2156 (52,9)	<51,3, 54,5>

$$*Adherence = \frac{Ja}{Ja + Nei + Nei_b + MI_k}$$

** Konfidensintervall (KI) med verdier ≤ 0 er ikke presentert

3.2.4 Validering av revidert MAT -CHD_{sp}

Overordnet kappa for intra -rater test ble 0,91 og tilsvarende 0,89 for inter -rater test for revidert MAT- CHD_{sp}. Med bakgrunn i klassifisering av kappa (pkt. 2.2) tolkes begge verdier som utmerket enighet. Overordnet eksakt enighet var 0,94 ved intra -rater test og 0,92 ved inter -rater test og tilsvarer akseptabelt resultat. Det ble for begge rater -forsøk ikke dokumentert signifikant endring for kappa mellom revidert og ikke revidert MAT -CHD_{sp}. (t-test, $p > 0,2$). Kappa fra utvalget anvendt til validering av MAT- CHD_{sp} (A, n = 85) og utvalget anvendt til retrospektiv studie (B, n = 98) er vist i FIG 3.12- 3.13.

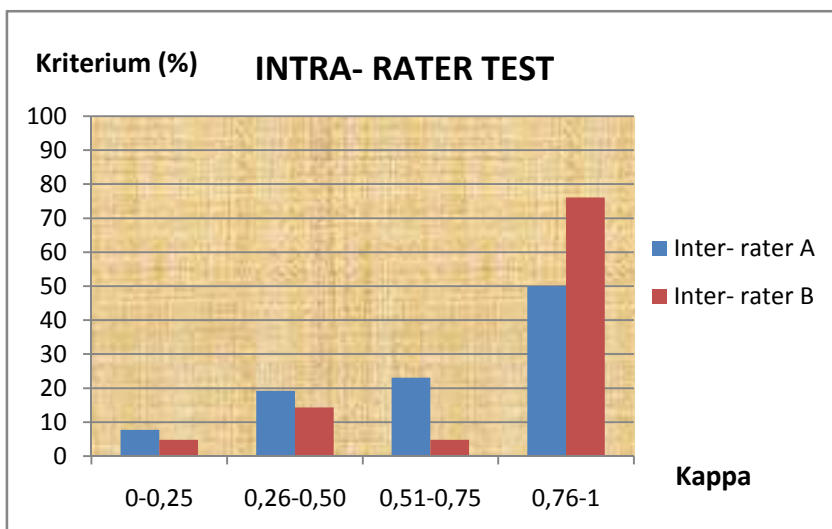


FIG 3.12: Prosentvis fordeling av kappa for intra- rater test før (A, n =85) og etter (B, n =98) revidering av MAT- CHD_{sp}

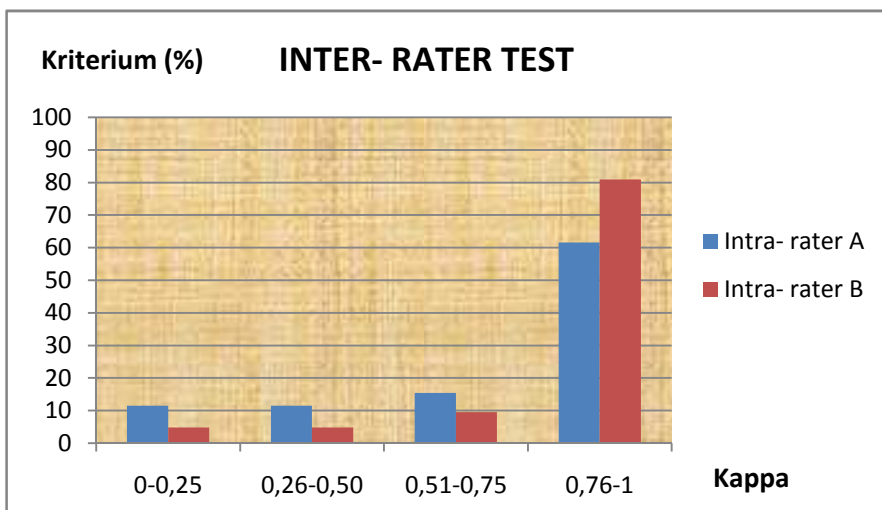


FIG 3.13: Prosentvis fordeling av kappa for inter- rater test før (A, n =85) og etter (B, n =98) revidering av MAT- CHD_{sp}

Observatør 1 og observatør 2 viser redusert tidsbruk etter antall appliseringer (FIG 3.14). Observatør 2 har gjennomgående lavere tidsbruk pr. applisering sammenlignet med observatør 1. Det ble observert signifikant endring i tidsbruk for appliseringer mellom observatør 1 og observatør 2 (t- test, $P < 0,01$). Tidsbruk for applisering av revidert MAT-CHD_{sp} er presentert i TAB 3.11.

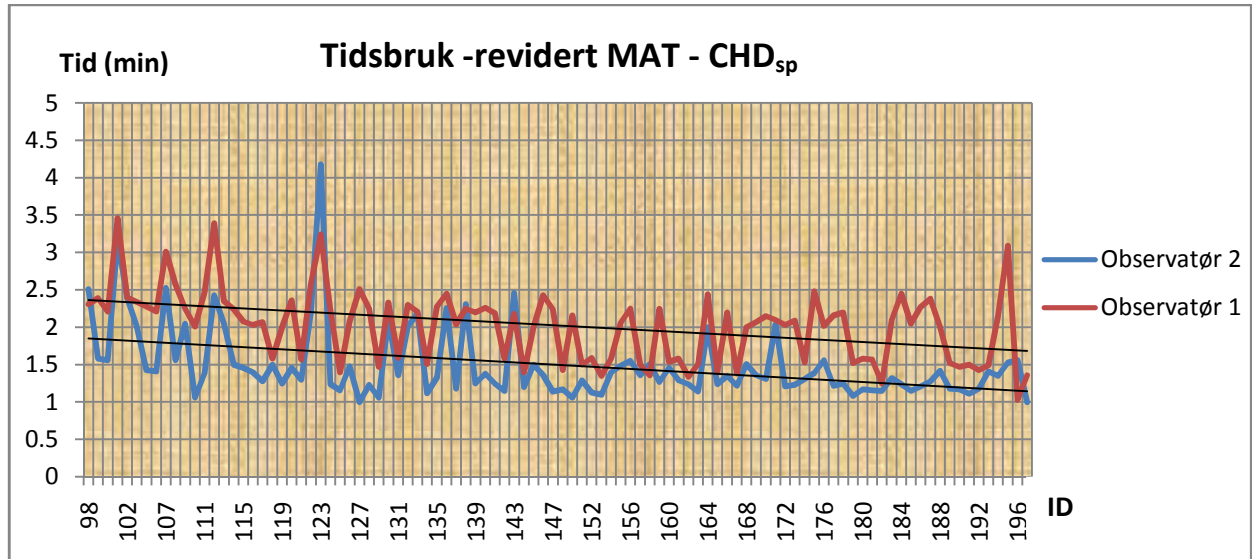


FIG 3.14: Fremstilling av tidsbruk som funksjon av antall appliseringer ved inter -rater test (n = 98).

TAB 3.11: Tidsbruk mellom observatør 1 og observatør 2.

Variabel	Observatør 1	Observatør 2	Observatør 1 V. S Observatør 2
Gj.snitt [KI=95 %]	1,30 ± 0,1	2,02 ± 0,1	P < 0,01*
T _{min} , T _{max}	<1, 4,18>	<1,03, 3,46>	

*t- test benyttet som signifikanstest

KAPITTEL 4: DISKUSJON

4.1 Validering av MAT- CHD_{sp}

4.1.1 Reproduserbarhet

Inspeksjon av formelen for utregning av kappa, $k = \frac{P_0 - P_e}{1 - P_e}$ tilsier at ved en gitt eksakt

enighet, P_0 vil kappa oppnå størst verdi dersom P_e er så liten som mulig. Jfr. TAB 3.3 vil kriterium 7 og 8 utvise lav kappa -verdi til tross for høy eksakt enighet, P_0 . En høy verdi av forventet enighet ved sjanse, P_e vil konvertere høy verdi av P_0 til en lav kappa. Et slikt paradoks beskriver at kappa ikke gir et korrekt bilde av enighet ved usymmetrisk prevalens i enighetstabeller ^[55].

Cohen`s kappa representerer en parameter som et tallmessig mål på reproduserbarhet. Overordnet kappa -verdi ved inter og intra- rater forsøket var henholdsvis $\kappa = 0,91$ og $\kappa = 0,82$. Begge verdier tilsvarer kappa $> 0,75$ og resultatet tolkes etter definerte grenseverdier som utmerket enighet. Derimot var det totalt 10 kriterier (3, 11, 12, 13, 15, 18, 20, 22, 23 og 24) som ikke oppnådde akseptabel enighet ved inter -rater og inter - rater test. 2 kriterier (7 og 8) ved intra -rater forsøket og kriterium 2 fra inter -rater forsøket hadde problematisk verdi av kappa til tross for akseptabel eksakt enighet.

Årsaker til dårlig reproduserbarhet kan være relatert både til operatør og kalkulasjonsmetode. Mennesket er et selvstendig individ der tolkning av informasjon kan gi individuelle forskjeller. Innhenting av informasjon fra legemiddelprofil kan misoppfattes slik at appliseringer i verktøyet ikke samsvarer med faktiske opplysninger. Analyse av appliseringer etter utført rater -forsøk dokumenterte tilfeldige avvik som kunne vært avverget med styrket opplæring i verktøy og samtrenning mellom involverte observatører. Feiltolkning av applikasjonsguide utgjorde henholdsvis 57,7% og 53,8% av totale avvik ved intra- rater og inter- rater test (TAB 3.5- 3.6).

Kalkulering av reproduserbarhet herunder Cohen`s kappa og eksakt enighet utgjør et tallmessig uttrykk som kan være misvisende rundt de faktiske forhold. Alvan et. al beskriver to ulike paradokser ved kappa; 1. høy eksakt enighet (p_0) kan konvertere lav verdi av kappa, 2. ubalansert marginal total gir høyre kappa sett fra en mer balansert marginal total^[55]. Med marginal total menes symmetri av appliseringer for en enighetsmatrise. Begge paradokser skulle tilsi at en høy kappa -verdi ikke nødvendigvis er ensbetydende med materialets faktiske reproduserbarhet. Det kan derfor være nødvendig å studere fordelingen av de marginale totaler i tillegg til kalkulert kappa for et helhetlig bilde av reproduserbarhet.

Kriterier som ut i fra intra og inter -rater forsøket fikk avdekket mangelfull reproduserbarhet er omtalt nedenfor. 14 kriterier (1, 4, 5, 6, 9, 10, 14, 16, 17, 19, 21, 23, 25 og 26) ble vurdert som uproblematiske og vil ikke bli omtalt.

Kriterium 2 [ikke foreskrevet ASA pga KI] viser under intra -rater og inter -rater forsøket problematisk kappa og akseptabel eksakt enighet. Hypotesen rundt ulike tolkninger mellom observatør 1 og observatør 2 forkastes da relative avvik utgjør henholdsvis 2,3 % og 1,5 % av totale avvik for kriteriet (TAB 3.5-6). Det observeres symmetrisk ubalanse i marginale totaler ved enighetsmatriser for begge rater -forsøk (vedlegg 4 og 5). P_c er forhøyet og kan ha medvirket til lav kappa -verdi til tross for akseptabel eksakt enighet. Det antas at det første paradoks vedrørende kappa - metoden har inntruffet.

Kriterium 3 [Gjennomgått N -stemi eller USAP og ikke fått implantert stent] har i motsetning til kriterium 2 tilfredsstillende kappa -verdi ved intra -rater test, men problematisk eksakt enighet ved intra -rater og inter -rater test. Kappa kunne ikke beregnes ved inter -rater test. Jfr. TAB 3.5-6 observeres det et relativt stort antall avvik som utgjør henholdsvis 16,9 % og 12,8 % av totale avvik fra intra -rater og inter -rater test. Antall avvik taler for at ulike tolkninger mellom observatør 1 og observatør 2 kan ha forårsaket redusert enighet. Dette kan i sin tur skyldes en kombinasjon av manglende forkunnskap for verktøyet og samtrening mellom observatører. Det synes ingen konkret grunn for modifisering av kriteriets formulering.

Kriterium 7 [og warfarin initiert under sykehusopphold; har målområde for INR dokumentert i epikrise] utviser problematisk kappa og akseptabel eksakt enighet ved intra -rater test. Inter- rater test gir utmerket kappa og akseptabel enighet. Marginal total ved inter -rater test er tilnærmet perfekt symmetrisk ubalansert og antall avvik er begrenset ved begge rater forsøk. Det synes derfor ingen klare mangler ved kriteriet, der mangelfull tolkning av legemiddelprofilen før applisering kan utgjøre en sannsynlig årsak. Applisering av warfarin - terapi der warfarin er initiert ved et tidligere tidspunkt vil føre til feilaktig appliserbarhet for kriteriet.

Kriterium 8 [og warfarin initiert under sykehusopphold; har dokumentert og mottatt info om veiledning om warfarin] har i likhet med kriterium 7 problematisk kappa og akseptabel enighet ved intra - rater test. Inter- rater test gir tilsvarende akseptabel kappa og eksakt enighet. Kriteriet har ingen observerte avvik for inter -rater test, som eliminerer hypotesen rundt ulike tolkninger mellom observatør 1 og 2. Vedlegg 4 viser enighetsmatrisen for kriterium 8 der forhøyet P_c kan ha medvirket til at kappa reduseres på tross av akseptabel eksakt enighet. Hypotesen om det første kappa -paradoks styrkes ytterligere da det observeres tilnærmet perfekt symmetrisk ubalanse i matrisen. Det kan være behov for korreksjon ved legemiddelprofilen da svaralternativ ”nei” og ”MI_s” kan tolkes til samme budskap. Begge alternativer beskriver ikke dokumentert rådgivning ved ”rådgivning ikke observert” eller ”manglende journaldata”. Ikke dokumentert rådgivning kan dermed gi to ulike appliseringer da årsak til manglende informasjon ikke angis på legemiddelprofilen. Problemet kan løses ved å angi på legemiddelprofilen om rådgivning faktisk er utført eller om opplysninger er utilgjengelig.

Kriterium 11 [og på lipidsenkende behandling; oppnådd begge måleverdier for kolesterol] gir utmerket kappa og akseptabel eksakt enighet under intra -rater test, men problematisk eksakt enighet ved inter -rater test. Årsak til redusert enighet skyldes trolig ulike tolkninger mellom observatør 1 og 2. Observatør 2 har ved 18 tilfeller applisert ikke oppnådd lipidverdier (Nei) der begrunnelse i terapivarighet < 6 uker foreligger. Tiltak til forebygging av problemet er nøyaktighet under tolkning av applikasjonsguide og samtrenting mellom observatører.

Kriterium 12 [og på lipidsenkende behandling med en eller begge målverdier over terapimål] har ved inter -rater forsøket utmerket kappa, men korreksjon ved eksakt enighet. Inter- rater test ga tilfredsstillende kappa, men problematisk eksakt enighet. Kriteriet har i følge TAB 3.5-6 35 avvik ved inter -rater test versus 10 avvik ved intra -rater test. Det antas at årsaken til redusert enighet ligger i ulike tolkninger mellom observatør-1 og observatør-2. Vedlegg 5 viser 7 tilfeller der observatør 2 har applisert ingen endringer i lipidsenkende regime (Nei) når observatør 1 har markert endringer grunnet oppstart av lipidsenkende behandling (Nei_b). Misforståelsen bærer preg av at oppstart av legemiddel = tillegg av nytt legemiddel. Dette har observatør 1 akseptert, men ikke observatør 2. Resultatet kunne trolig vært forbedret med styrket samtrening vedrørende tolkning av applikasjonsguide.

Kriterium 13 [;er foreskrevet beta -blokker] har ved inter -rater test utmerket kappa og akseptabel eksakt enighet. Til sammenligning er kappa tilfredsstillende og eksakt enighet til korreksjon ved Inter- rater test. 3 observerte avvik ved intra -rater test og hele 14 avvik ved inter -rater forsøket kan forklare forskjell i kappa. Det er med andre ord snakk om ulike tolkninger mellom observatør 1 og 2. Majoriteten av avvik ved inter -rater forsøket oppstår der observatør 2 har applisert ”nei” der betablokker ikke er foreskrevet grunnet ikke diagnostisert MI. Det korrekte svar ved gjennomgått MI vil i følge applikasjonsguide være ”Nei_b”, da det dokumenteres en begrunnet årsak for ikke foreskrevet beta- blokker.

Kriterium 15 [SBT > 130 og/eller DBT > 80mmhg; endringer i blodtrykksenkende regime] utviser ved intra -rater forsøket bra kappa - verdi, men korreksjon rundt eksakt enighet. Eksakt enighet er tilsvarende problematisk ved inter -rater test. Antall avvik ved intra/inter -rater test er henholdsvis 12 og 23 som indikerer ulike tolkninger som sannsynlig årsak til redusert enighet. Studie av vedlegg 5 dokumenterer at observatør 1 har applisert for endringer i antihypertensiv terapi der dette ikke var foretatt. Det antas at tilfeldige feil og ikke formuleringen av kriteriet har bidratt til redusert enighet.

Kriterium 18 [Foreskrevet ARB og ikke ACE- hemmer; dokumentert KI mot ACE- hemmer] viser utmerket kappa og akseptabel enighet ved intra -rater testen. Ved inter -rater forsøket er både kappa og eksakt enighet definert som problematisk. Antall avvik representerer hele 9 % av totale avvik ved inter -rater forsøket mot tilsvarende 3,1 % ved intra -rater test. Årsak til den reduserte enighet ved inter -rater forsøket kan være der applisert ”nei” og ”MI_s” kan tolkes fra samme budskap. Problemet oppstår når det ikke angis på legemiddelprofilen om KI faktisk foreligger eller om nødvendige data mangler. Fremtidige tiltak for å bøte på problemet kan være grundig samtrening før bruk av verktøyet eller opprettelse av informasjonsrubrikk på legemiddelprofilen. Det første alternativet foretrekkes da legemiddelprofilen har begrenset plass for tilføyelser for at en oversiktlig og effektivt informasjonsinnhenting skal opprettholdes.

Kriterium 20 [og dokumenterte verdier av blodglukose > 7mmol/l og/eller Hb_{a1c} > 6,5 %] viser ved intra -rater forsøket utmerket kappa og akseptabel enighet. Inter- rater test dokumenterer utmerket kappa og korleksjon rundt eksakt enighet. Problemet synes å omfatte formulering av kriteriet og applikasjonsguide. Dersom dokumenterte målninger av glukose/Hb_{a1c} > 2 og en av målningene er utenfor målområde vil kriteriet bli appliserbar/ikke-appliserbart etter hvilke målning operatøren legger til grunn for vurdering. Måloppnåelse av behandling må tolkes til siste daterte målning og problemet kan forebygges ved fastsettelse av siste målverdi som tellende. Kriteriet vil da kartlegge om det er utført flere målninger i forkant av siste dokumenterte målverdi.

Kriterium 22 [tidligere røyker; har holdt opp med å røyke] har ved begge rater -forsøk ikke kalkulerbar kappa. Problematisk eksakt enighet foreligger ved inter -rater forsøket. Ved inter -rater forsøket er P_c relativt høy som kan ha konvertert høy verdi av eksakt enighet til en lav kappa -verdi. Kappa er med andre ord utsatt for dets første paradoks med påfølgende lav verdi selv om akseptabel eksakt enighet foreligger. Ulike tolkninger mellom observatør 1 og 2 vurderes ikke som sannsynlig årsak til redusert enighet. TAB 3.6 angir antall avvik ved inter -rater som det største av alle kriterier med hele 17,3 % av totale avvik. Ulike tolkninger mellom observatør 1 og 2 kan i dette tilfelle ligge til grunn for redusert enighet. Kriteriet synes ikke signifikant anvendbart da status som ”tidligere røyker” kvalifiserer til ”ikke røyker”. Det kan derfor være grunn til å ekskludere kriteriet fra MAT -CHD_{sp} da røykestatus dokumenteres gjennom kriterium 21. ”Tidligere røyker” kan integreres i applikasjonsguiden for kriterium 21 under ”ikke appliserbar” jfr. FIG 4.1.

- 21 'NA' if patient is a non-smoker or has previously been smoking
'IDq' if smoking status is unknown
'YES' if applicable and smoking cessation-advice has been given
'NO' if applicable and smoking cessation-advice has not been given
'NOj'/ 'IDs' – there's no justified reasons for non-adherence and 'IDs' becomes a 'NO'

FIG 4.1: Forslag til modifisering av applikasjonsguide for kriterium 21 (Se vedlegg 2 for ikke revidert utgave).

Kriterium 24 [er overvektig; har dokumentert råd om vektreduksjon] utviser ved begge rater forsøk akseptabel kappa -verdi, men korreksjon i eksakt enighet. Årsak til redusert enighet skyldes trolig ulike appliseringer mellom observatør 1 og 2. Overvekt har ved enkelte tilfeller blitt stadfestet ved notering av ”overvektig” i feltet for aktuell BMI- verdi. Dette har av observatør 1 ikke blitt tolket som dokumentert overvekt da $BMI > 30\text{kg/m}^2$ ikke foreligger. Problemet kan løses ved og utelukkende basere status om overvekt etter dokumentert BMI - verdi slik applikasjonsguide beskriver.

4.1.2 Gjennomførbarhet

Det er signifikant forskjell i tidsbruk mellom observatør 1 og observatør 2 ved applisering av MAT -CHD_{sp}. Jfr. FIG 3.1 har observatør 2 gjennomgående lavere tidsbruk pr. applisering versus observatør 1. Trendlinjen på funksjonen til observatør 1- 2. gang antas å ha et stigningstall ≈ 0 som indikerer at tidsforbruket er stabilisert med små individuelle variasjoner. Operatøren har oppnådd et ”platå” der ytterligere forbedring er liten med et stabilt og forutsigbart resultat.

Observatør 2 har i følge FIG 3.1 et tidsforbruk nesten 3 ganger så høyt som observatør 1- 2. gang. Trendlinjen for funksjonen tilsier et relativt lite stigningstall som indikerer redusert forbedring av tidsbruk ved ytterligere applikasjoner. Sammenligning av tidsforbruket til observatør 1- 1. gang viser derimot en klar forbedring i applikasjonstid mellom de to forsøk. Trendlinja til observatør 1- 1. gang har et klart negativt stigningstall som viser gjennomgående forbedring av tidsbruk med økende antall applikasjoner. Platåfasen tolkes dermed til å ha oppstått ved observatør 2 og ikke hos observatør 1- 2. gang.

Årsaker til signifikante endring ($p < 0,001$) i tidsbruk kan skyldes både intraindividuelle og interindividuelle forskjeller. Intraindividuelle forskjeller er som tidligere nevnt minimale hos observatør 2 da platåfasen synes oppnådd. Sammenligning i tidsbruk mellom observatør 1 – 2.

gang og observatør 2 viser en imidlertid en klar forskjell. Ratio $\frac{t_{\max}}{t_{\min}}$ er hele 4,2 ved

observatør 2 mot 2,31 ved observatør 1- 2. gang. (TAB 3.7). Observatør 1 har redusert trening og erfaring med applikasjonsarbeid som tilsier at mengdetrening kreves for oppnåelse av stabile resultater. Observatør 2 arbeider til daglig som sykehusfarmasøyt med kjennskap til applikasjonsarbeid og kliniske studier. Vedkommende innehar derfor nødvendig grunntrening og erfaring for raskt og presist arbeid med MAT -CHD_{sp}. Hjelpemidler for applisering av MAT -CHD_{sp} synes å være en relevant interindividuell faktor. Observatør 2 har gjennomført appliseringer ved håndskrift på kopier av MAT -CHD_{sp} mens observatør 1 har applisert via inntasting på tekstdokument. Det er grunn til å tro at applisering utført ved inntasting krever mer tid sammenlignet med appliseringer utført skriftlig.

4.1.3 Revidering av MAT- CHD_{sp}

Gjennomført validering av MAT- CHD_{sp} dannet grunnlaget for den reviderte versjon av MAT- CHD_{sp} der uønskede elementer fra valideringsfasen var forsøkt eliminert. Kriterier ble videreført eller forkastet med bakgrunn i oppnådd appliserbarhet pga relevans for pasientmaterialet. 5 kriterier (5, 6, 7, 8 og 22) ble vurdert ikke signifikant for videre anvendelse. Gruppen hadde oppnådd appliserbarhet $\leq 10\%$ og begrenset relevans for pasientmaterialet som kvalifiserte til eliminering fra MAT- CHD_{sp}.

Kriterium 2 og 16 hadde appliserbarhet $\leq 10\%$, men ble likevel vurdert som relevant for videre bruk i MAT- CHD_{sp}. Dette fordi lav appliserbarhet ikke sier om kriteriets innhold er av betydning for studien. Kriterium 2 som dokumenterer KI ved bruk av ASA som forekommer relativt sjelden, men gir viktig informasjon om årsaker til ASA- intoleranse. Kriterium 16 dokumenterer venstre ventrikkel dysfunksjon som til tross for liten utbredelse kan utgjøre en komplikasjon ved utviklet CHD.

4.2 Retrospektiv pasientstudie

4.2.1 Beregning av utvalgstørrelse

Beregnet utvalgstørrelse til applisering av revidert MAT -CHD_{sp} var i prinsippet et samspill mellom presisjon og tilgjengelige ressurser. Signifikansnivå på $se_m \leq 4,0\%$ ble fastslått som akseptabel grenseverdi med de tidsrammer som forelå. Standardfeilen for gjennomsnittet (se_m) kan videre utledes til relativ endring for $se_m \rightarrow \Delta se_m$. Dersom $\Delta se_m = 0$ vil det ikke være nødvendig å øke utvalget ytterligere for økt signifikans. Studie av vedlegg 6 indikerer at Δse_m aldri vil bli 0, men at $se_m \rightarrow 0$ når $n \rightarrow \infty$. Følgelig vil det aldri oppnås et utvalg som gir ”perfekt” presisjon der standardfeilen forblir konstant. Beregning av utvalgstørrelse blir dermed en skjønnsmessig vurdering. Jfr. vedlegg 6 vil $n = 305$ gi $\Delta se_m < 1\%$ som vurderes som brukbar presisjon. Til sammenligning vil et utvalg der $n = 500$ gi $\Delta se_m < 0,5\%$. Siste alternativ ble ikke vurdert som realistisk etter de tidsrammer som forelå.

Beregning av korrekt utvalgstørrelse er ikke alene tilstrekkelig for et signifikant resultat. Like viktig er nødvendig samtrening mellom observatører rundt forsøket der utvalget søkes anvendt. Det er grunn til å tro at styrket kunnskap rundt verktøyet og økt samtrening før anvendelse av MAT- CHD_{sp} ville gi bedret presisjon uten økning av testutvalg.

4.2.2 Demografiske data

Aldersfordeling i populasjonen tolkes tilnærmet normalfordelt da median alder \approx gjennomsnittlig alder. Flertallet av pasientene befinner seg i gruppen 60 -80år som samsvarer med alder for størst risiko av CHD ^[15]. Yngste pasient med diagnostisert CHD var født år 1972 og tidligere hjertefrisk. Personen hadde imidlertid familiær hereditet og en fortid som rusmisbruker som kan ha bidratt til økt risiko for CHD. Familiær hereditet for CHD var påvist hos 54 % av utvalget i motsetning til 11 % med ikke dokumentert hereditet. Imidlertid hadde 36 % av utvalget ukjent status og sammenheng mellom hereditet og CHD bør tolkes med forsiktighet.

Andel røykende og ikke- røykende pasienter var relativt identisk med henholdsvis 26,5 og 29,5 %. Sammenhengen mellom røyking og utvikling av CHD blir mer tydelig når andel tidligere røykere inkluderes. Ser en bort i fra andel med ukjent røykestatus vil 65 % av pasientene ha eller har hatt et forhold til røyking.

Forholdet mellom kjønn og innleggelse ved hjertemedisinsk avdeling er sterkt favorisert av menn (FIG 3.6). Tolkes tall for innleggelse som kardiovaskulær morbiditet kan resultatet si at prevalens for CHD er størst hos menn i alle aldersgrupper. Funnet understøttes av studier utført mellom kjønn og risiko for CHD ^[15]. Fra aldersgrupper > 61 år vil andel kvinner innlagt ved hjertemedisinsk avdeling være økende der andel menn reduseres. Resultatet kan tyde på en større andel kvinner med etablert CHD i populasjoner med høy alder. Årsaken skyldes trolig ikke økt risiko for kvinner, men der kvinner utgjør en større andel av de øvre aldersgrupper ^[15].

Andel diagnostisert med MI og Uspes. AP er tilnærmet identisk for begge kjønn (FIG 3.7-3.8). Summeres USAP og Uspes AP vil total prevalens av AP overgå MI for begge kjønn. Andel kvinner og menn innlagt med MI er henholdsvis 46,3 % og 45,9 %. Tilsvarende tall for tilfeller av AP er henholdsvis 53,8 % og 54,2 %. Resultatet tyder på at forekomst av AP og MI utviser minimale kjønnsforskjeller hos individer med etablert CHD. Funn fra Tromsø-undersøkelsen foretatt i 1994-95 hevder at rapporterte tilfeller av AP var identisk hos kvinner og menn. Menn hadde derimot flere rapporterte tilfeller av MI sammenlignet med kvinner ^[15]. Resultatet lar seg vanskelig tolkes til pasientgruppen (n = 298) da testutvalget her bestod av individer innlagt for koronar utredning. Pasientene er derfor lite representative for en tilfeldig utvalgt populasjon.

Totalt 10 pasienter hadde uspesifikke brystmerter som ikke skyldtes tidligere etablert CHD. Sykdommer med utløsning av diffuse brystmerter inkluderte alvorlig nyresvikt, KOLS, ulcus ventriculi og kraftige influensasymptomer. Pasienter med angioplastisk implantat (pacemaker) ble ved 2 tilfeller innkalt til rutinemessig kontroll. Tilsvarende kontroll ble gjennomført for 2 pasienter inkludert i Bifurkatur- studien. Implantasjon av pacemaker ble gjennomført for 2 pasienter med diagnostisert AV- blokk.

Hypertensjon, KOLS og DM er representert ved alle diagnoser for CHD (FIG 3.10). Nevnte risikofaktorer er i tillegg til røyking og dyslipidemi sentrale for utvikling CHD [28]. DM utgjorde den mest fremtredende risikofaktor med gjennomsnittlig 11,8 % tilstedeværelse for alle diagnoser versus 11,3 % for hypertensjon. Gjennomsnittlig tilstedeværelse av KOLS var imidlertid 8 % for hver diagnose som indikerer en mulig sammenheng mellom obstruktiv lungesykdom og utvikling av CHD. Nagao et. al hevder i sin artikkel at KOLS bidrar til redusert oksygenering av pulmonalt blod som sekundært kan bidra til iskemi med påfølgende utvikling av CHD^[56]. Etiologien rundt KOLS domineres av røyking som bør ansees som den fundamentale risikofaktor.

4.2.3 Adherence til MAT- CHD_{sp}

Adherence benyttes under klinisk forskning for identifisering av statistisk styrke, der observerte ulikheter mellom flere behandlingsformer kartlegger validitet av studien. Utilstrekkelig adherence vil gi redusert statistisk styrke med økt risiko for falske negative resultater^[57]. Ved klinisk praksis dokumenterer adherence samsvar mellom anvendt behandling og kliniske retningslinjer. Dårlig adherence vil lede til suboptimal behandling av medisinske tilstander. Klassifisering av adherence er omtalt i pkt 2.2.2. Totalt 4 kriterium (1, 4, 5 og 9) har adherence ≥ 75 % og ytterligere 11 kriterium (2, 3, 6, 7, 10, 11, 14, 16, 18, 20 og 21) har adherence ≤ 50 %. Intet kriterium har oppnådd utmerket adherence = 100 %. Ekskludering av problematiske kriterium og forbedret tolkbarhet av applikasjonsguide kan utgjøre tiltak for styrket adherence. Nedenfor følger en individuell vurdering av hvert kriterium og klinisk samsvar.

Kriterium 1 [foreskrivning av ASA] ga 97,7 % adherence. Kriteriet er alltid appliserbart og kan ikke besvares IA eller ID_k ASA representerer førstevalget for sekundærprofylakse ved CHD som reflekteres av den høye adherence. Årsaker til adherence < 100 % skyldes 5 tilfeller der pasienten ikke er forekrevet ASA grunnet KI. Det er ved 1 tilfelle har feilaktig applisert foreskrivning av ASA som ikke foreskrevet (Nei).

Kriterium 2 [forskrevet klopidogrel ved KI- ASA] har adherence på 40%. Årsak til lav adherence skyldes kun 5 appliserbare tilfeller der to pasienter hadde feilaktig applisert forskrevet klopidogrel som ”ikke foreskrevet”. Korrekt resultat skulle tilsi at 80% av pasienter ikke foreskrevet ASA fikk forskrevet klopidogrel.

Kriterium 3-4 [foreskrevet klopidogrel ved gjennomgått ACS eller stentimplantasjon] adherence på henholdsvis 40,0 % og 93,2 %. Lav adherence for kriterium 3 skyldtes at 60% av pasienter ikke forskrevet ASA har begrunnet fravær av klopidogrel- forskrivning. Disse pasienter hadde diagnostisert CHD i sykehistorien der tidspunkt for diagnostisering > 9 måneder som ikke kvalifiserte til forskrivning av klopidogrel. Høy adherence for kriterium 4 signaliserer at klopidogrel er forskrevet etter stentimplantasjon.

Kriterium 5 [foreskrevet statin] utviser 88,6 % adherence. Kriteriet er alltid appliserbart og kan ikke besvares NA eller ID_q. Tilfeller der statin ikke er forskrevet skyldtes KI eller ikke initiert behandling ved innleggelse. Adherence bekrefter at hele 88,6% av pasientutvalget var forskrevet statiner som en del av CHD- sekundærprofylakse.

Kriterium 6 [foreskrevet simvastatin] har adherence = 85,0 %. Ikke oppnådd 100% adherence skyldtes forskrivning av alternativt statin eller ikke initiert lipidsenkende behandling i likhet med kriterium 5. Simvastatin som førstevalg ved lipidsenkende behandling bekreftes ved at hele 85% av pasienter forskrevet statiner fikk på simvastatin.

Kriterium 7 [oppnådd begge målverdier av kolesterol] utviser relativt laber adherence. Ratio mellom lipidmål oppnådd/ikke- oppnådd var tilnærmet 1/1 og tilsier at halvparten av utvalget på lipidsenkende behandling var utilstrekkelig behandlet. Årsaker kan være nylig initiert lipidsenkende terapi som ikke klassifiserer til monitorering.

Kriterium 8 [endringer i lipidsenkende regime] hadde adherence på ca 59,9%. Resultatet kan tolkes til at ca 60% av pasientene med lipidverdier over terapimål hadde endringer i sitt lipidsenkende regime. Tilfeldig feil er observert hos 2 pasienter der applisering av "Nei_b" i stedet for "Ja" for dokumentert endring i lipidsenkende regime.

Kriterium 9-10 [foreskrevet β- blokker; dokumentert oppnådd blodtrykk] oppnådde adherence på henholdsvis 76,8 og 36,1%. Begge kriterier er alltid appliserbare og kan ikke besvares IA eller ID_k Ratio av pasienter foreskrevet β- blokker versus ikke foreskrevet var 16/1 som tilsier at flertallet av utvalget er foreskrevet antihypertensiv terapi. Kriterium 10 har imidlertid laber adherence der kun 36,1% av pasientutvalget fikk oppnådd blodtrykksmål. Mulige årsaker til ikke oppnådd blodtrykksmål kan være dårlig kontrollert hypertensjon før innleggelse eller nylig diagnostisert tilstand med latenstid for forbedring.

Kriterium 11 [endringer blodtrykksenkende regime ved ikke oppnådd blodtrykksmål] fikk i likhet med kriterium 10 lavere adherence der 36,1% av pasienter med ikke oppnådd blodtrykksmål hadde endringer i sitt blodtrykksenkende regime. Dette tilsvarte en lavere andel pasienter med endringer i antihypertensiv terapi sammenlignet med lipidsenkende terapi (se kriterium 8). Tillegg av nytt legemiddel er feilaktig applisert som ingen dokumentert endring (Nei) og kan ha påvirket aktuell adherence.

Kriterium 12 [foreskrevet ACE-I/ARB ved venstre ventrikkel dysfunksjon] oppnådde adherence på 73,9 %. Resultatet tilsier at 73,9 % av pasienter med venstre ventrikkel dysfunksjon fikk foreskrevet ACE- I, et funn som er i tråd med kliniske retningslinjer^[22]. Ikke dokumentert informasjon om ventrikkel dysfunksjon hadde ved 3 tilfeller feilaktig blitt applisert "Nei" og ikke "JA" og kan ha påvirket aktuell appliserbarhet.

Kriterium 13 [foreskrevet ACE-I/ARB ved diabetes mellitus] har adherence = 65,9%. Resultatet tilsier at ca 1/3 av alle pasienter med etablert DM ikke er forskrevet ARB eller ACE- I. Det ble observert 2 tilfeller der pasient med DM ikke var foreskrevet ARB/ACE-I grunnet nyresvikt.

Kriterium 14 [Foreskrevet ARB og ikke ACE- I med dokumentert KI] hadde lavest adherence av samtlige kriterium med 2,1%. Av 47 pasienter forskrevet ARB var det kun 1 pasient med KI for ACE-I. Funnet har lite samsvar med kliniske retningslinjer som anbefaler ARB når dokumentert KI for ACE- I foreligger^[22]. Det observeres 14 tilfeller der ikke dokumentert KI til ACE- I er applisert "MI" og ikke "Nei".

Kriterium 15- 16 [oppnådd verdi av blodglukose, ny måling av blodglukose ved ikke oppnådd måleverdi] fikk adherence på henholdsvis 69,6 % og 19,7 %. Høy adherence ved kriterium 15 indikerte at et flertall av pasientene hadde tilfredsstillende blodglukose ved utskrivelse. Redusert adherence ved kriterium 16 tydet på at flertallet av pasienter med ikke oppnådd blodsuktermål ikke fikk en ny monitorering av blodsukkeret.

Kriterium 17 [Røyker med dokumentert rådgivning] oppnådde adherence på 54,3 % som tilsier at omtrent halvparten av røykende hadde mottatt rådgivning. Det var vanskelig å observere informasjon rundt rådgivning ved enkelte pasientjuornaler som kan ha påvirket aktuell adherence.

Kriterium 18 [dokumenter informasjon om høyde, vekt, BMI, midjemål] har laber adherence som tilsier at kun 20,2% av pasientutvalget har dokumenterte kroppsmål. Kriteriet er alltid appliserbart og kan ikke besvares IA eller ID_k. I likhet med kriterium 17 har enkelte pasientjournaler ikke vært entydige for informasjon rundt kroppsmål som kan ha påvirket aktuell adherence..

Kriterium 19 [Overvektig, dokumentert råd om vektreduksjon] hadde adherence som tilsvarte at 60 % av pasienter klassifisert som overvektige fikk mottatt rådgivning. Moderat adherence ga i likhet med kriterium 18 potensial for bedret oppfølging av overvektige pasienter etter klinisk undersøkelse.

Kriterium 20-21 [dokumentert kostholdsråd; råd om fysisk aktivitet] fikk begge adherence < 40 %. Samtlige kriterium er alltid appliserbare og kan ikke besvares IA eller ID_q. Laber adherence tydet på at en begrenset del av pasientutvalget fikk mottatt rådgivning om kosthold og fysisk aktivitet.

4.2.4 Validering av revidert MAT- CHD_{sp}

Revidert MAT -CHD_{sp} hadde en overordnet kappa ved intra -rater og inter -rater test på henholdsvis 0,91 og 0,89. Begge verdier svarer til kappa > 0,75 og tolkes til utmerket enighet. Eksakt enighet fra intra og inter -rater test hadde overordnet verdi på henholdsvis 94 % og 92 %. Begge verdier tilsvare P₀ > 90 % og tolkes til et akseptabelt resultat. Ikke revidert MAT -CHD_{sp} hadde til sammenligning utmerket overordnet eksakt enighet ved intra -rater test, men korleksjon ved inter -rater test. Det ble ikke funnet signifikant endring i kappa for MAT -CHD_{sp} før og etter revidering (t- test, P > 0,1). Derimot tilhørte en større andel kriterium ved begge rater -forsøk gruppen med størst kappa verdi etter revidering (FIG 3.12-3.13)

Årsaker til dårlig reproduserbarhet kan skyldes avvik mellom observatører og kalkulasjonsmetode for enighet. Kappa er en parameter som kan påvirkes av symmetrien i enighetsmatrisen og der det kan oppstå paradoksale resultater vedrørende reproduserbarhet (PKT 4.1.1). Samtreening mellom operatører er trolig styrket etter revidering av MAT -CHD_{sp} med minsket risiko for tilfeldige avvik. Likevel kan tilfeldige feil aldri elimineres fullstendig når en formidabel mengde informasjon håndteres av flere individer.

Forskjellen i tidsbruk mellom observatør 1 og observatør 2 er klart mindre sammenlignet med tidsbruk under valideringen av MAT -CHD_{sp} (FIG 3.14). En mulig årsak kan være at observatør 2 ved dette forsøk ikke appliserte fra selvkomponerte legemiddelprofiler. Tolkning av håndskrift og opplysninger fra andreperson kan bidra til økt tidsbruk ved applisering. Appliseringer av MAT -CHD_{sp} har av begge observatører blitt utført ved håndskrift som kan ha bidratt til likverdige forutsetninger for arbeidsteknikk og tidsbruk. Det var likevel signifikant forskjell i tidsbruk mellom observatør 1 og observatør 2 (t- test, P < 0,01).

4.3 Framtidig arbeid

MAT -CHD_{sp} ansees på bakgrunn av oppnådde resultater sluttvalidert og bør i fremtiden integreres i klinisk arbeid av pasienter med hjerte/kar sykdommer. Validering av revidert MAT -CHD_{sp} dokumenterte gjennomgående konsensus, men enkelte kriterium viste mangelfull reproduserbarhet, gjennomførbarhet og adherence. Dette må utbedres før systematisk bruk av behandlingsverktøyet blir iverksatt. Et hvert kriterium skal kontinuerlig oppdateres i henhold til endringer i kliniske retningslinjer. Anvendelse av MAT -CHD_{sp} bør ikke utelukkende evalueres av kliniske farmasøyter der også annet involvert helsepersonell kan bidra til utvikling av verktøyet.

Fremtidig validering av reproduserbarhet herunder estimering av kappa bør inkluderes av separate mål for enighet ^[58]. Slike mål kommer til uttrykk som henholdsvis positiv enighet (p_{pos}) og negativ enighet (p_{neg}). Begge parametere har ikke et ”reciprocal” forhold til hverandre og vil gi et uavhengig uttrykk av observatørens prestasjoner. For det første vil p_{pos} og p_{neg} beskrive konsistens mellom begge observatører ved kartlegging av positive og negative avgjørelser. For det andre vil paradoksal adferd til kappa elimineres der p_{pos} og p_{neg} korrigerer for ubalanserte marginale totaler. Metoden er illustrert i FIG 4.4.

	JA	NEI	SUM
JA	a	b	g ₁
NEI	c	d	g ₂
SUM	f ₁	f ₂	N

$$p_{\text{pos}} = \frac{2a}{f_1 + g_1}, \quad p_{\text{neg}} = \frac{2d}{f_2 + g_2} \text{ der } (p_{\text{pos}} - p_{\text{neg}}) * (f_1 - f_2) = 0 \text{ for signifikant k.}$$

FIG 4.4: Kalkulering av p_{pos} og p_{neg} med utgangspunkt i 2x2 enighetsmatrise, der g_1 , g_2 og f_1 , f_2 utgjør marginal total.

KAPITTEL 5: KONKLUSJON

Et MAT rettet mot sekundærprofylakse ved koronarsykdom er validert og anvendt for kvalitetssikring av behandling for pasientgruppen.

Verktøyet er validert etter anerkjente vitenskapelige metoder for testing av reproduserbarhet, gjennomførbarhet og klinisk relevans. Anvendelse av verktøyet er utført ved en retrospektiv studie av pasienter med etablert koronarsykdom.

Overordnet reproduserbarhet for MAT er utmerket, men er hos enkelte kriterium problematisk med behov for økt reproduserbarhet. Paradoksale resultater kan ha bidratt til problematisk reproduserbarhet hos enkelte kriterium og det anbefales foruten økt opplæring rundt bruken av verktøyet inklusjon av separate mål for enighet ved fremtidige studier av reproduserbarhet. Studie av pasienter med etablert koronarsykdom viser en karakteristisk fordeling mellom de ulike kjønn der risiko for sykdom øker med alderen. Fordeling av hjerteinfarkt og angina pectoris for pasienter med koronarsykdom er relativt identisk mellom de ulike kjønn der tilleggdiagnoser som hypertensjon, diabetes mellitus og kronisk obstruktiv lungesykdom har inkludert sykdomsbildet til flere av pasientene. Overordnet adherence til anbefalt behandling var moderat, men er hos flere kriterium problematisk med behov for økt adherence. Samsvar til sekundærprofylaktisk legemiddelbehandling synes tilfredsstillende, men der oppnåelse av behandlingsmål er begrenset.

LITTERATUR:

1. *Shakhaa, W., Zairi, Mohammed, Delivering effective health care through teamwork: the role of pharmaceutical care management. Health Manpower Management, 1998. 24(6).*
2. *Van den bemt, P., Egberts, Professor, Drug related problems: Definitions and classifications. EJHPPpractice, 2007. 13.*
3. *Nicholas Moore, D.L., Catherine Noblet, Michel Mabilie, Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. British Journal of clinical Pharmacology, 1997. 45: p. 301- 308.*
4. *S Ruths, K.K.V., H S Blix Klassifisering av legemiddelrelaterte problemer. Tidsskrift for Den norske legeförening, 2007. 23.*
5. *Humerfelt, P.P.S.W.H.S., Klinisk farmasøyt forbedrer legemiddelbruken i sykehus. Tidsskrift for Den norske legeförening, 2004. 124.*
6. *Refsum, E.T.E.G.K.M.N., Apotekstyrt legemiddellager kan redusere legemiddelutgiftene i sykehus. Tidsskrift for Den norske legeförening, 2005. 125.*
7. *Sand, O., Sjaastad Øystein, Haug, Egil., Menneskets Fysiologi. 1 ed. 2005: Gyldendal akademisk.*
8. *Thygesen, K., Alpert, Joseph, White, Harvey., Universal definition of myocardial infarction. European Hearth Journal, 2007. 28: p. 2525- 2538.*
9. *Vik-Mo, H., Gulbrandsen, Pål, Akutt koronarsyndrom. Tidsskrift for den norske lægeförening, 2002. 1.*
10. *Walker, R., Edwards, Clive, Clinical Pharmacy and Therapeutics. 3 ed. 2003: Churchill Livingstone. 937.*
11. *Weber M, H.C., Redefinition of myocardial infarction--relevance of biomarkers. Abteilung für Kardiologie, Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, 2008: p. 115-121.*
12. *Keller PF, B.V., Scherrer-Burri F, Lagger G, Carballo S., Fighting heart attacks and atherosclerosis: a therapeutical challenge. Service de cardiologie, HUG, 2008(159): p. 1345-6, 1348-9.*
13. *Dahl, A., Lund, Christian, Russel, David, Aterosklerose og hjerneinfarkt. Tidsskrift for Den norske legeförening, 2007. 7: p. 127.*
14. *folkehelseinstitutt, N., 2005: Hjertedødsfall synker fortsatt. 2007.*
15. *Bønnaa, K.H., En alternativ hypotese som forklarer kjønnsforskjellene i risikofor koronar hjertesykdom. Tidsskrift for Den norske legeförening, 2002. 18: p. 122.*
16. *Howard; Njeri Karanja; Michael Lefevre; Lawrence Rudel; Frank Sacks; Linda Van Horn; Mary Winston; Judith Wylie-Rosett , A.H.L.L.J.A.M.B.M.C.S.D.H.A.F.B.F.P.K.-E.W.S.H.B., Summary of*

- American Heart Association Diet and Lifestyle Recommendations Revision 2006 American Heart Association, 2006.*
17. *Pentecost, B., Shillingford, John, THE ACUTE EFFECTS OF SMOKING ON MYOCARDIAL PERFORMANCE IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERIAL DISEASE. British Hearth Journal, 1964.*
 18. *ROBINSON, K.C., Ronan M., MULCAHY, Ristead, Smoking and acute coronary heart disease: a comparative study. British Hearth Journal 1988. 60: p. 465-9.*
 19. *Leone A, L.L.J., Biadi O, Balbarini A, Smoking and cardiovascular system: cellular features of the damage. 2008.*
 20. *S Allender, P.S., V Peto and M Rayner., European cardiovascular disease statistics 2008 2008, British Hearth Foundation.*
 21. *Yusuf S, H.S., Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanan F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L, Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. The Lancet, 2004.*
 22. *Saner, H., Giannuzzi, Pantaleo, Wood, David A., European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation 2007.*
 23. *Kodama S, T.S., Saito K et al, Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. Archives of Internal Medicine, 2007: p. 999 - 1008.*
 24. *Kjeldsen, E.G.P.O.R.M.S., Hypertensjon og hjertesykdom. Tidsskrift for Den norske legeförening, 2004: p. 802-5.*
 25. *Lars Rydén, C.-C., Eberhard Standl, Diabetes, Pre-Diabetes and Cardiovascular Diseases. European society of cardiology, 2007.*
 26. *Eckel RH, G.S., Zimmet PZ., The metabolic syndrome. The Lancet, 2005: p. 1415-28.*
 27. *m.fl, A.H.L.L.J.A.M.B., Summary of American Heart Association Diet and Lifestyle Recommendations Revision 2006 American Heart Association, 2006.*
 28. *David Wood, G.D.B., Ole Faergeman, Ian Graham, and G.M.a.K.P.r. la, Prevention of coronary heart disease in clinical practice European Heart Journal, 1998. 19: p. 1434–1503.*
 29. *Vilberg, A., Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell 2007. 2007: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok.*
 30. *C. Patrono (Chairperson), F.B., C. Baigent, C. Bode, R. De Caterina, B. Charbonnier, D. Fitzgerald, J. Hirsh, S. Husted, J. Kvasnicka, G. Montalescot, L. A. García Rodríguez, F. Verheugt, J. Vermylen, L. Wallentin Antiplatelet Agents (Expert Consensus Document on the Use of). European Society of Cardiology 2003. 25: p. 166-181.*
 31. *Majidreza Kamyar, J.J., R.L.-G. John J. McAnaw, and S.A. Hudson, Adherence to clinical guidelines in the prevention of coronary heart disease in type II diabetes mellitus. Pharm World Sci, 2007: p. 120–127.*
 32. *S. Silber (Chairperson), P.A., F. Fernandez-Avilès, P. G. Camici, A. Colombo, C. Hamm, E. Jorgensen, J. Marco, J-E. Nordrehaug, W. Ruzyllo, P. Urban, G. W. Stone, W. Wijns*

- Percutaneous Coronary Interventions (Guidelines for)*. *European Heart Journal*, 2005. **26**: p. 804-847.
33. J. Lopez-Sendon (Chairperson), K.S., J. McMurray, J. Tamargo, A. P. Maggioni, H. Dargie, M. Tendera, F. Waagstein, J. Kjekshus, P. Lechat, C. Torp-Pedersen *B-Adrenergic Receptor Blockers (Expert Consensus Document on)*. *European Heart Journal* 25, 2004. **25**: p. 1341–1362.
 34. J. Lopez-Sendon (Chairperson), K.S., J. McMurray, J. Tamargo, A. P. Maggioni, H. Dargie, M. Tendera, F. Waagstein, J. Kjekshus, P. Lechat, C. Torp-Pedersen *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in Cardiovascular Disease (Expert Consensus Document on)*. *European Heart Journal*, 2004. **25**: p. 1454- 1470.
 35. Rang, H.P., Dale, M.M, Ritter, J.M, Flower, R.J, Rang and Dale`s *Pharmacology*. 6 ed. 2007: Churchill Livingstone. 829.
 36. *Legemiddelverk, S., Preparatomtale- SPC, S. Legemiddelverk, Editor. 2005.*
 37. Frans Van de Werf Chair, D.A., Amadeo Betriu, Dennis V. Cokkinos, Erling Falk, Keith A.A. Fox, Desmond Julian, Maria Lengyel, Franz-Josef Neumann, Witold Ruzyllo, Christian Thygesen, S. Richard Underwood, Alec Vahanian, Freek W.A. Verheugt, William Wijns *Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation (Management of)*. *European Heart Journal*, 2003. **24**: p. 28-66.
 38. Sandeep Ajoy Saha, L.G.K., Amol Bahekar, Rohit R. Arora, *The role of fibrates in the prevention of cardiovascular disease—a pooled meta-analysis of long-term randomized placebo-controlled clinical trials*. *American Heart Journal*, 2007. **154**: p. 943- 953.
 39. Bredal, W., *Behandling av hyperlipidemi*, S. Legemiddelverk, Editor. 2008.
 40. Thomson, R., *Clinical Practice Guidelines*. 2006.
 41. Feder, G., Jackson, Rodney, *Guidelines for clinical guidelines A simple, pragmatic strategy for guideline development* *British Medical Journal*, 1998. **317**: p. 427-428.
 42. Network, S.I.G. (2008) *SIGN 50 A guideline developer`s handbook*. **Volume**,
 43. David L Sackett, W.M.C.R., J A Muir Gray, R Brian Haynes, W Scott Richardson *Evidence based medicine: what it is and what it isn't* *British Medical Journal*, 1996. **317**: p. 71-72.
 44. Forland, F. (1998) *Prosesser og metoder for utvikling og implementering av faglige retningslinjer*. **Volume**,
 45. Stephen Arthur Hudson, J.J.M.A., Barbara Julienne Johnson, *The Changing Roles Of Pharmacists In Society International E- journal of Science, Medicine and Education.*, 2007. **1**: p. 22- 34.
 46. Bernard, R.A.H.L.F.M.a.A.M., *Evaluating the Care of General Medicine Inpatients: How Good Is Implicit Review?* . *Annals of Internal Medicine* 1993. **118**(7): p. 550- 556.
 47. Håkonsen, G.D., *the development and application of a novel medication assessment tool Care issues in the management of malignant pain*. 2007, University of Tromsø, Faculty of Medicine: [Tromsø]. p. 1 b. (flere pag.).
 48. McGlynn, E., Asch, Steven M, *Developing a Clinical Performance Measure* *American Journal of Preventive Medicine* 1999. **14**(3): p. 14-21.

49. *Campbell, S.M., Braspenning, J, Hutchinson, A, Marshall, M N, Research methods used in developing and applying quality indicators in primary care British Medical Journal, 2003. 326: p. 816- 819.*
50. *Rygh, L., Mørland , B Jakten på de gode kvalitetsindikatorene. Tidsskrift for den Norske Lægeforening 2006. 126: p. 2822-5.*
51. *McAnaw, J., Hudson, S, McGlynn, S, Development of an medication assesement tool to demonstrate the quality of drug therapy use in patients with hearth failure. The International Journal of Pharmacy Practice, 2003. 11.*
52. *Håkonsen, G.D., Hudson, Steve, Loennechen, Thrina, Design and validation of a medication assesement tool for cancer pain management. Pharmacy World Science, 2006. 28: p. 342-351.*
53. *Utnes, J., Utvikling av en metode for evaluering av sekundærprofylaktisk behandling ved koronarsykdom elektronisk ressurs. 2008, Universitetet i Tromsø: Tromsø. p. 142 s.*
54. *Robson, C., Real World Research. 2007: Blackwell Publishing.*
55. *Feinstein, A., Cicchetti, Domenic., High agreement, but low kappa: I. The problems of two paradoxes. Journal Of Clinical Epidemiology, 1989. 43(6): p. 543- 49.*
56. *Nagao, M., Murase, Kenya, Ichiki, Taku, Sakai, Shinya, Yasuhara, Yoshifumi, Ikezoe, Junpei Relationship between regional severity of emphysema and coronary hearth disease. Annals Of Nuclear Medicine, 2000. 14(5): p. 369- 372.*
57. *Hess, L., Raebel, Marsha, Conner, Douglas, Malone, Daniel, Measurment of Adherence in Pharmacy Administrative Databases: A Proposal for Standard Definitions and Preferred Measures Ann Pharmacoter, 2006. 40: p. 1280-8.*
58. *Cicchetti, D.V., Feinstein, Alvan R, High agreement but low kappa: II. Resolving the paradoxes. Journal Of Clinical Epidemiology, 1989. 43(6): p. 551- 558.*

VEDLEGG

Vedlegg 1: Legemiddelprofil

Vedlegg 2: Applikasjonsguide

Vedlegg 3: Beregning av reproduserbarhet

Vedlegg 4: Intra- rater test- validering av MAT- CHD_{sp}

Vedlegg 5: Inter- rater test- validering av MAT- CHD_{sp}

Vedlegg 6: Utvalgstørrelse- retrospektiv studie

Vedlegg 1: Legemiddelprofil

IDnr:					Tid (min):	
Innl.periode:		LEGEMIDDELPROFIL FOR PASIENT (Notér, kryss av eller sett ring der det passer)			Avdeling: HJS1	
Navn	Fødselsnummer	Høyde(cm)	Vekt(kg)	BMI (regn ut)	Monitorert	2)
					1)	3)
Informasjonskilder: <input type="checkbox"/> Epikrise <input type="checkbox"/> Pasientorientering <input type="checkbox"/> Innkomstjournal <input type="checkbox"/> Laboratoriedata						
Arsak/symptomer til innleggelse		Pasientstatus. Sett ring rundt riktig og kryss av for evt. rådgivning.		Råd gitt	Allergi / Kontraindikasjon	
		Familiær disp.: Ja / Nei				
		Røyking: Ja,per uke/dag / Nei / Eks / - info		<input type="checkbox"/>		
		Alkohol: Mye / Moderat / Lite / Aldri		<input type="checkbox"/>		
		Mosjon: Mye / Moderat / Lite / Aldri		<input type="checkbox"/>		
		Kostholdsråd gitt		<input type="checkbox"/>		
Diagnoser og prosedyrer		Aktuelt		Legemiddelnavn		
Diagnoser ved aktuell utskrivning		Overført fra.....Sykehus				
Tidligere diagnoser		EF vurdert (dato) / % Normal <input type="checkbox"/> Ikke vurdert <input type="checkbox"/>				
Prosedyrer under innleggelse PCI m/ <input type="checkbox"/> BMS <input type="checkbox"/> DES <input type="checkbox"/> type ikke angitt		Legemidler utskrivning		Plavix 75 mg daglig i <input type="checkbox"/> 6 mnd <input type="checkbox"/> 12 mnd eller mnd Albyl E <input type="checkbox"/> 75 mg daglig <input type="checkbox"/> 160 mg daglig		
Laboratorieverdier (notér oppgitte verdier gjennom hele sykehusoppholdet)						
Dato →						
Tidspunkt →						
Hb						
Leukocyt						
Tromboc						
SR						
INR						
Na ⁺						
K ⁺						
Ca ²⁺						
Urinstoff						
Kreatinin						
Urinsyre						
Albumin						
CRP						
Glucose						
HbA1c						
Tot. Chol						
LDL						
HDL						
TG						
ASAT						
ALAT						
ALP						
TropT						
CK						
CK-MB						
Folat						
Vit B12						
TIBC						
Thyroxin						
TSH						
FT ₄						
MCV						
D-Dimer						
Albumin (urin)						
		Blodtrykk/.....mmHg		Puls....., ureg./reg.		
		Oppfølging av:.....		Følges opp av <input type="checkbox"/> fastlege <input type="checkbox"/> UNN <input type="checkbox"/> lokalsykehus		
				Kommentarer (måldose- og terapimårelatert)		
				Legemidler innleggelse		
		Blodtrykk/.....mmHg		Puls....., ureg./reg.		
				Kommentarer (måldose- og terapimårelatert)		

Vedlegg 2: Applikasjonsguide

APPLICATION GUIDE

1. General instructions

The medication assessment tool (MAT) for secondary prevention of Coronary Heart Diseases (MAT-CHDSP) comprises 24 criteria derived from guidelines for secondary prevention of CHD issued by the European Society of Cardiology (ESC). The criteria are given in the form of two statements where a qualifying statement (*q*) is followed by an audit standard (*s*). Each criterion is evaluated and responded to, based on information recorded in the Data Collection Form (DCF) which is an extraction of relevant data from the patients' medical records. The appropriate responses to the criteria are selected among four main response categories; applicability (**NA**), adherence (**YES**), non-adherence (**NO**) and insufficient data (**ID**).

Criterion applicability

When applying the MAT-CHDSP criteria to patient data, the qualifying statement (qualifier) of each criterion needs to be addressed first. The qualifier determines whether the criterion applies to the patient and indicates if the standard can be tested. If the circumstance specified by the qualifier is not present for the patient in question, the criterion is answered by ticking **NA** (not applicable).

Adherence or non-adherence to guideline standards

If the criterion is applicable, the standard following the qualifier can be tested. The standard is a statement of the guideline recommendation and requires a '**YES**' or '**NO**' response on the basis of evidence that the standard is being met. If a deviation (no-response) from the guideline standard is justified by a cause documented in the patients' medical records, this is indicated by adding a 'j' (justified) next to the appropriate box (also indicated as '**NOj**'). Further information on conditions considered as justified reasons for non-adherence is given in chapter 3 below.

Missing information

If sufficient information is missing for the appropriate response to the qualifier or the standard, this is recorded as insufficient data (**ID**) affecting either the application of the qualifier (**IDq**) or the standard (**IDs**). If information is missing on both the qualifier and the standard, the appropriate response is always '**IDq**'. Missing information is recorded by ticking the '**ID**'-box and indicating which of the statements (*q* or *s*) that is affected. A '*q*' is written next to the box when data regarding applicability is missing. Similarly, an '*s*' is denoted when data regarding the standard is missing.

2. Abbreviations

Abbreviation	Full text	Comment
DCF	Data Collection Form	Patient profile with information extracted from patients' medical records
IDq (MDk)	Insufficient information related to the qualifier	Missing information affecting the application of the MAT-CP criterion
IDs (MDs)	Insufficient information related to the standard	Missing information affecting the response to the MAT-CP criterion standard
NA (IA)	Not applicable	The MAT-CP criterion qualifier is not applicable to the patient
NOj (Neib)	No justified	A justified cause of non-adherence to the criterion standard
q (k)	Qualifier	A statement to determine whether the MAT-CP criterion applies to the patient and indicates that the standard can be tested
s (s)	Standard	A statement of the guideline recommendation for a specific qualifier

3. Instructions specific to each criterion

General instructions:

- Use the *DCF* to decide if the qualifier is present (see attached to mail).
- Use table 1-3 to identify Generic name/Brand name/drug group (will be made later on)

Antiplatelet treatment (criteria 1-8)	
1	<p>The criterion will always be applicable in patients with CHD and NA/IDq will not be relevant</p> <p>'YES' if patients <u>is</u> prescribed aspirin, independent of the dose. Tick the correct daily dose.</p> <p>'NO' if patient is <u>not</u> prescribed aspirin.</p> <p>'NOj' applicable but 'NO' due to</p> <ul style="list-style-type: none"> - GP advised - an explicitly documented contraindication or intolerance (CI/I) - documented allergy - documented prescriber choice - documented patient choice <p>'IDs' if information concerning prescription overall is missing.</p>
2	<p>'NA' if patient is prescribed aspirin, i.e. 'YES' in no 1</p> <p>'IDq' if 'no' in no 1+ clopidogrel is <u>not</u> prescribed + CI/I to aspirin is unknown.</p> <p>'YES' if applicable and clopidogrel <u>is</u> prescribed.</p> <p>'NO' if applicable but clopidogrel is <u>not</u> prescribed</p> <p>'NOj' if applicable but 'NO' due to</p> <ul style="list-style-type: none"> - GP advised - an explicitly documented contraindication or intolerance (CI/I) - documented allergy - documented prescriber choice - documented patient choice <p>'IDs' if applicable but information regarding prescription is missing.</p>
3	<p>'NA' if the patient does not have a diagnose of ACS (Stemi, Nstemi and UAP) or has been stented</p> <p>'IDq' if diagnosis are unknown</p> <p>'YES' if applicable and prescribed clopidogrel</p> <p>'NO' if applicable but <u>not</u> prescribed clopidogrel</p> <p>'NOj' if applicable and 'NO' due to</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnose of ACS \geq 9 months ago - GP advised - an explicitly documented contraindication or intolerance (CI/I) - documented allergy - documented prescriber choice - documented patient choice <p>'IDs' if applicable but information regarding prescription is missing</p>
4	<p>'NA' if the patient has <u>not</u> undergone PCI with stent implantation</p> <p>'IDq' if stent implantation is unknown</p> <p>'YES' if applicable and clopidogrel <u>is</u> prescribed for 6-12 months</p> <p>'NO' if applicable but clopidogrel is <u>not</u> prescribed for 6-12 months</p> <p>'NOj' if applicable and 'NO' due to</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stent inserted \geq 6-12 months ago - Another time interval for therapy has been documented - GP advised - an explicitly documented contraindication or intolerance (CI/I) - documented allergy - documented prescriber choice - documented patient choice <p>'IDs' if applicable but information regarding prescription is missing</p>
	<p>Tick 'NA' if patient if not on warfarin therapy, tick 'YES' if patient is on warfarin therapy. Only in latter case, continue to criteria 5-8.</p>
5	<p>The criterion will always be applicable in patients with CHD and on warfarin therapy. 'NA/IDq' will not be relevant</p> <p>'YES' if INR value is within therapy range</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2.0 – 3.0 for most patints - 2.5 – 3.5 in patients in intensive therapy <p>'NO' if INR value is outside therapy target range</p> <p>'NOj' if applicable and 'NO' due to</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - warfarin therapy has just been initiated and INR not yet stabilised - warfarin dose in being adjusted - GP advised - an explicitly documented contraindication or intolerance (CI/I) - documented prescriber choice - documented patient choice <p>'IDs' if applicable but information regarding INR is missing</p>
6	<p>'NA' if INR values within therapy range, i.e. 'YES' in no 5 above if specific therapy goal is documented different from guideline recommendations</p> <p>'IDq' if information regarding INR values is missing</p> <p>'YES' if applicable dose has been adjusted</p> <p>'NO' if applicable and dose has not been adjusted</p> <p>'NOj' if applicable and 'NO' due to</p> <ul style="list-style-type: none"> - duration of therapy after initiation or adjustment of dose is < 1 week - GP advised - an explicitly documented contraindication or intolerance (CI/I) - documented prescriber choice - documented patient choice <p>'IDs' will become a 'NO' if information regarding dose adjustments is missing</p>
7	<p>'NA' if warfarin has <u>not</u> been initiated during the present hospital stay</p> <p>'IDq' if information regarding warfarin initiation is missing, e.g. if drug list at admission is lacking in addition to other information</p> <p>'YES' if applicable and INR therapy range <u>is</u> documented in the discharge papers</p> <p>'NO' if applicable and INR therapy range <u>is not</u> documented in the discharge papers</p> <p>'NOj' will not be tickable as there are no justified reasons for not documenting INR therapy range</p> <p>'IDs' if applicable but discharge papers are not available</p>
8	<p>'NA' if warfarin has <u>not</u> been initiated during the present hospital stay</p> <p>'IDq' if information regarding warfarin initiation is missing, e.g. if drug list at admission is lacking in addition to other information</p> <p>'YES' if applicable and patient information/guidance on warfarin therapy <u>is</u> documented in the patient records</p> <p>'NO' if applicable and patient information/guidance on warfarin therapy <u>is not</u> documented in the patient records</p> <p>'NOj' will not be tickable as there are no justified reasons for not documenting INR therapy range</p> <p>'IDs' if applicable but discharge papers are not available</p>
Lipid-lowering therapy (criterion 9-12)	
9	<p>The criterion will always be applicable in patients with CHD and 'NA'/'IDq' will not be relevant</p> <p>'YES' if patient <u>is</u> prescribed a statin</p> <p>'NO' if patient is <u>not</u> prescribed a statin</p> <p>'NOj' if patient is <u>not</u> prescribed a statin due to</p> <ul style="list-style-type: none"> - GP advised - an explicitly documented contraindication or intolerance (CI/I) - documented allergy - documented prescriber choice - documented patient choice <p>'IDs' if applicable but information regarding prescription is missing</p>
10	<p>'NA' if patient is <u>not</u> prescribed a statin, i.e. 'NO' or 'NOj' in no 9.</p> <p>'IDq' if information regarding prescription is missing</p> <p>'YES' if applicable and patient <u>is</u> prescribed simvastatin</p> <p>'NO' if applicable and another statin than simvastatin is prescribed</p> <p>'NOj' if applicable and 'NO' due to</p> <ul style="list-style-type: none"> - documented target level not achieved on max dose of simvastatin - documented medical reasons, e.g. side effects and/or interactions <p>'IDs' if applicable but information regarding prescription or statin type is missing</p>
11	<p>'NA' if patient is <u>not</u> prescribed any lipid-lowering therapy</p> <p>'IDq' if information regarding prescription is missing</p> <p>'YES' if applicable and <u>both</u> target values have been achieved</p> <p>'NO' if applicable and <u>both</u> target values have <u>not</u> been achieved, also if one of the targets have been achieved but not the other</p> <p>'NOj' if applicable and 'NO' due to that</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - duration of therapy is < 6 weeks - GP advised - an explicitly documented contraindication or intolerance (CI/I) - documented allergy - documented prescriber choice - documented patient choice <p>'IDs' if applicable but cholesterol values are missing</p>
12	<p>'NA' if either 1) patient is <u>not</u> prescribed lipid-lowering therapy or 2) both therapy targets have been achieved or 3) a justified reason for non-achievement of therapy goal is documented, i.e. 'NA', 'YES' or 'NOj' in no 11 above.</p> <p>'IDq' if cholesterol values are missing</p> <p>'YES' if applicable and amendments have been done</p> <p>'NO' if applicable and amendments have <u>not</u> been done</p> <p>'NOj' if applicable and 'NO' due to</p> <ul style="list-style-type: none"> - duration of therapy (on new dose) is < 6 weeks - maximum tolerated dose has been achieved so that additional lowering is not possible - GP advised - an explicitly documented contraindication or intolerance (CI/I) - documented allergy - documented prescriber choice - documented patient choice <p>'IDs' if applicable but information regarding prescription is missing</p>
Antihypertensive and cardio protective therapy	
13	<p>The criterion will always be applicable in patients with CHD and 'NA'/'IDq' will not be relevant</p> <p>'YES' if a β-blocker <u>is</u> prescribed</p> <p>'NO' if a β-blocker is <u>not</u> prescribed</p> <p>'NOj' if 'NO' due to</p> <ul style="list-style-type: none"> - if patient has not undergone an MI (Non-stemi or stemi) - GP advised - an explicitly documented contraindication or intolerance (CI/I) - documented allergy - documented prescriber choice - documented patient choice <p>'IDs' if information regarding prescription is missing</p>
14	<p>The criterion will always be applicable in patients with CHD and 'NA'/'IDq' will not be relevant</p> <p>'YES' if <u>both</u> blood pressure target values <u>are</u> achieved</p> <p>'NO' if <u>both</u> blood pressure target values are <u>not</u> achieved</p> <p>'NOj' if 'NO' but</p> <ul style="list-style-type: none"> - duration of therapy on new dose is < 4 weeks - maximum tolerated dose has been achieved so that additional lowering is not possible - GP advised - an explicitly documented contraindication or intolerance (CI/I) - documented allergy - documented prescriber choice - documented patient choice <p>'IDs' if applicable but blood pressure values are missing/not accessible</p>
15	<p>'NA' if either 1) both blood pressure targets have been achieved or 2) a justified reason for non-achievement is given, i.e. 'YES' or 'NOj' in no 14 above.</p> <p>'IDq' if blood pressure values are missing/not accessible</p> <p>'YES' if applicable and amendments <u>have</u> been done, tick the correct box.</p> <p>'NO' if applicable and amendments have <u>not</u> been done</p> <p>'NOj' if applicable and 'NO' due to</p> <ul style="list-style-type: none"> - duration of therapy on new dose is < 4 weeks - maximum tolerated dose has been achieved so that additional lowering is not possible - GP advised - an explicitly documented contraindication or intolerance (CI/I) - documented allergy - documented prescriber choice - documented patient choice

	'IDs' if applicable but information regarding prescription is missing
16	'NA' if patient is not diagnosed with heart failure (LSVD) with EF < 45 % or if information regarding EF or heart failure (LSVD) is missing in patient information profile 'IDq' if diagnoses concerning heart failure or EF value is unknown 'YES' if applicable and ACE-inhibitor <u>or</u> ARB <u>is</u> prescribed 'NO' if applicable and ACE-inhibitor <u>or</u> ARB is <u>not</u> prescribed 'NOj' if applicable and 'NO' due to <ul style="list-style-type: none"> - GP advised - an explicitly documented contraindication or intolerance (CI/I) - documented allergy - documented prescriber choice - documented patient choice 'IDs' if applicable but information regarding prescription is missing
17	'NA' if patient is not diagnosed with diabetes mellitus with either hypertension or nephropathy 'IDq' if diagnoses are missing 'YES' if applicable and ACE-inhibitor <u>or</u> ARB <u>is</u> prescribed 'NO' if applicable and ACE-inhibitor <u>or</u> ARB is <u>not</u> prescribed 'NOj' if applicable and 'NO' due to <ul style="list-style-type: none"> - GP advised - an explicitly documented contraindication or intolerance (CI/I) - documented allergy - documented prescriber choice - documented patient choice 'IDs' if applicable but information regarding prescription is missing
18	'NA' if ARB is not prescribed or if ARB <u>and</u> ACE-inhibitor is prescribed 'IDq' if information regarding prescription is missing 'YES' if applicable and CI/Is <u>are</u> documented, i.e. <input type="checkbox"/> cough <input type="checkbox"/> pruritus/urticaria <input type="checkbox"/> angio-oedema due to ACE-inhibitor(s) 'NO' if applicable and CI/Is are <u>not</u> documented 'NOj' if applicable and 'NO' due to <ul style="list-style-type: none"> - GP advised - an explicitly documented contraindication or intolerance (CI/I) - documented allergy - documented prescriber choice 'IDs' if applicable will become a 'NO' if information regarding CI/Is are missing
Glycaemic control and modifiable risk factors (criterion 17- 25)	
19	The criterion will always be applicable in patients with CHD and 'NA'/'IDq' will not be relevant 'YES' if <u>one or both</u> values are documented <u>below</u> target 'NO' if <u>one or both</u> values are documented <u>above</u> target 'NOj' there will be no justified reasons, see criterion 20 below 'IDs' if blood glucose or HbA1c values are missing or not accessible
20	'NA' if one or both values are below target value, i.e. 'YES' in no 19 above 'IDq' if blood glucose or HbA1c values are missing or not accessible, i.e. 'IDs' in no 19 above 'YES' if applicable and a new blood glucose measurement has been made 'NO' if applicable and <u>no</u> new blood glucose measurement has been made 'NOj' if applicable but <ul style="list-style-type: none"> - HbA1c has been measured and found to be below target value - HbA1c has been measure ≤ 3 months ago and found below target value 'IDs' if applicable, will become a 'NO' if information regarding a new measurement is lacking
21	'NA' if patient is a non-smoker 'IDq' if smoking status is unknown 'YES' if applicable and smoking cessation-advice <u>has</u> been given 'NO' if applicable and smoking cessation-advice <u>has not</u> been given 'NOj'/'IDs' – there's no justified reasons for non-adherence and 'IDs' becomes a 'NO'
22	'NA' if patient is a smoker or has never been smoking 'IDq' if smoking status is unknown Only 'YES' will be tickable if applicable.

23	<p>The criterion will always be applicable in patients with CHD and 'NA'/'IDq' will not be relevant 'YES' if information regarding bodymass is documented. Tick the correct box. 'NO' if information regarding bodymass is missing 'NOj'/'IDs' – there's no justified reasons for non-adherence and 'IDs' becomes a 'NO'</p>
24	<p>'NA' if patient is not overweight (BMI > 30) 'IDq' if information regarding bodymass <u>and</u> height/bmi is missing, i.e. 'NO' in no 23 'YES' if applicable and weight reduction advice is documented 'NO' if applicable and no information concerning weight reduction advice is documented 'NOj'/'IDs' – there's no justified reasons for non-adherence and 'IDs' becomes a 'NO'</p>
25	<p>The criterion will always be applicable in patients with CHD and 'NA'/'IDq' will not be relevant 'YES' if dietary advice is documented 'NO' if dietary advice is not documented 'NOj'/'IDs' – there's no justified reasons for non-adherence and 'IDs' becomes a 'NO'</p>
26	<p>The criterion will always be applicable in patients with CHD and 'NA'/'IDq' will not be relevant 'YES' if exercise advice is documented 'NO' if exercise advice is not documented 'NOj'/'IDs' – there's no justified reasons for non-adherence and 'IDs' becomes a 'NO'</p>

Vedlegg 3: Beregning av reproduserbarhet

Enighetsmatrise (6x6):

	Rater X						
Rater Y	Ja	Nei	Nei _b	MI _k	MI _s	IA	Total
Ja	A1	A2	A3	A4	A5	A6	G1
Nei	B1	B2	B3	B4	B5	B6	G2
Nei _b	C1	C2	C3	C4	C5	C6	G3
MI _k	D1	D2	D3	D4	D5	D6	G4
MI _s	E1	E2	E3	E4	E5	E6	G5
IA	F1	F2	F3	F4	F5	F6	G6
Total	H1	H2	H3	H4	H5	H6	N

I: Grad av eksakt enighet:

$$p_0 = \frac{[A1 + B2 + C3 + D4 + E5 + F6]}{N}$$

II: Grad av tilfeldig enighet:

$$p_c = \left[\frac{G1 * H1}{N} + \frac{G2 * H2}{N} + \frac{G3 * H3}{N} + \frac{G4 * H4}{N} + \frac{G5 * H5}{N} + \frac{G6 * H6}{N} \right]$$

III: Cohen`s kappa

$$K = \frac{P_0 - P_c}{1 - P_c}$$

Vedlegg 4: Intra- rater test- validering av MAT- CHD_{sp}

KRITERIUM 1								
	Obs. 1- 1.g							
Obs. 1- 2.g	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalku lering
Ja	80						80	
Nei		5					5	
Nei _b							0	
ID _k							0	1
ID _s							0	1
IA							0	0,89
Total	80	5	0	0	0	0	85	

KRITERIUM 2								
	Obs. 1- 1.g							
Obs. 1- 2.g	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalku lering
Ja	1						1	
Nei							2	
Nei _b							0	
ID _k							1	0,66
ID _s							0	0,96
IA							1	0,9
Total	1	0	0	4	0	80	85	

KRITERIUM 3								
	Obs. 1- 1.g							
Obs. 1- 2.g	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalku lering
Ja	1						1	
Nei	3	14	1			2	20	
Nei _b	1	10	1		1		13	
ID _k							0	0,55
ID _s							0	0,74
IA	2	1	1			47	51	0,42
Total	7	25	3	0	1	49	85	

KRITERIUM 4								
	Obs. 1- 1.g							
Obs. 1- 2.g	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalku lering
Ja	35					1	36	
Nei							0	
Nei _b			1				1	
ID _k							0	0,95
ID _s							0	0,98
IA	1					47	48	0,5
Total	36	0	1	0	0	48	85	

KRITERIUM 5								
	Obs. 1- 1.g							
Obs. 1- 2.g	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalku lering
Ja	1						1	
Nei	2	4					6	
Nei _b							0	
ID _k							0	0,85
ID _s							0	0,98
IA						78	78	0,85
Total	3	4	0	0	0	78	85	

KRITERIUM 6								
	Obs. 1- 1.g							
Obs. 1- 2.g	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalku lering
Ja			1				1	
Nei		1	1			1	3	
Nei _b					1	1	2	
ID _k							0	0,48
ID _s							0	0,94
IA						79	79	0,89
Total	0	1	2	0	1	81	85	

KRITERIUM 7								
	Obs. 1- 1.g							
Obs. 1- 2.g	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalku lering
Ja							0	
Nei							0	
Nei _b							0	
ID _k							0	0,39
ID _s					1		1	0,96
IA	1	1			1	81	84	0,94
Total	1	1	0	0	2	81	85	

κ
P₀
P_c

KRITERIUM 8								
	Obs. 1- 1.g							
Obs. 1- 2.g	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalku lering
Ja							0	
Nei							0	
Nei _b							0	
ID _k							0	0,19
ID _s	1						1	0,95
IA	2	1				81	84	0,94
Total	3	1	0	0	0	81	85	

κ
P₀
P_c

KRITERIUM 9								
	Obs. 1- 1.g							
Obs. 1- 2.g	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalku lering
Ja	81						81	
Nei		3					3	
Nei _b		1					1	
ID _k							0	0,87
ID _s							0	0,99
IA							0	0,91
Total	81	4	0	0	0	0	85	

κ
P₀
P_c

KRITERIUM 10								
	Obs. 1- 1.g							
Obs. 1- 2.g	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalku lering
Ja	69						69	
Nei	1	11					12	
Nei _b							0	
ID _k							0	0,92
ID _s							0	0,98
IA		1				3	4	0,69
Total	70	12	0	0	0	3	85	

κ
P₀
P_c

KRITERIUM 11								
	Obs. 1- 1.g							
Obs. 1- 2.g	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalku lering
Ja	29						29	
Nei	1	49	2				52	
Nei _b							0	
ID _k							0	0,89
ID _s							0	0,94
IA	2					2	4	0,48
Total	32	49	2	0	0	2	85	

κ
P₀
P_c

KRITERIUM 12								
	Obs. 1- 1.g							
Obs. 1- 2.g	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalku lering
Ja	13		1			1	15	
Nei	1	12	2			1	16	
Nei _b	4		18				22	
ID _k							0	0,84
ID _s							0	0,88
IA						32	32	0,28
Total	18	12	21	0	0	34	85	

κ
P₀
P_c

KRITERIUM 13								
	Obs. 1- 1.g							
Obs. 1- 2.g	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalku lering
Ja	59						59	
Nei	1	23					24	
Nei _b		2					2	
ID _k							0	0,92
ID _s							0	0,96
IA							0	0,57
Total	60	25	0	0	0	0	85	

κ

P₀P_c

KRITERIUM 14								
	Obs. 1- 1.g							
Obs. 1- 2.g	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalku lering
Ja	18	1					19	
Nei		65	1				66	
Nei _b							0	
ID _k							0	0,93
ID _s							0	0,98
IA							0	0,65
Total	18	66	1	0	0	0	85	

κ

P₀P_c

KRITERIUM 15								
	Obs. 1- 1.g							
Obs. 1- 2.g	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalku lering
Ja	1	1	1				3	
Nei	3	53	5				61	
Nei _b		2					2	
ID _k							0	0,7
ID _s							0	0,86
IA						19	19	0,53
Total	4	56	6	0	0	19	85	

κ

P₀P_c

KRITERIUM 16								
	Obs. 1- 1.g							
Obs. 1- 2.g	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalku lering
Ja	4						4	
Nei		2				1	3	
Nei _b							0	
ID _k							0	0,68
ID _s							0	0,94
IA	2	2				74	78	0,81
Total	6	4	0	0	0	75	85	

κ

P₀P_c

KRITERIUM 17								
	Obs. 1- 1.g							
Obs. 1- 2.g	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalku lering
Ja	10	2					12	
Nei	2	8					10	
Nei _b							0	
ID _k							0	0,81
ID _s							0	0,92
IA		3				60	63	0,56
Total	12	13	0	0	0	60	85	

κ

P₀P_c

KRITERIUM 18								
	Obs. 1- 1.g							
Obs. 1- 2.g	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalku lering
Ja							0	
Nei							0	
Nei _b							0	
ID _k							0	0,87
ID _s		1			1	17	19	0,95
IA					1	1	64	0,63
Total	0	1	0	2	18	64	85	

κ

P₀P_c

KRITERIUM 19								
	Obs. 1- 1.g							
Obs. 1- 2.g	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalku lering
Ja	57						57	
Nei	1	27					28	
Nei _b							0	
ID _k							0	0,97
ID _s							0	0,99
IA							0	0,56
Total	58	27	0	0	0	0	85	

κ

P₀P_c

KRITERIUM 20								
	Obs. 1- 1.g							
Obs. 1- 2.g	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalku lering
Ja	3	1					4	
Nei	1	22					23	
Nei _b							0	
ID _k							0	0,9
ID _s							0	0,95
IA		2					56	0,53
Total	4	25	0	0	0	56	85	

κ

P₀P_c

KRITERIUM 21								
	Obs. 1- 1.g							
Obs. 1- 2.g	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalku lering
Ja	13					1	14	
Nei	1	2					3	
Nei _b							0	
ID _k							0	0,86
ID _s							0	0,95
IA		1		1		66	68	0,66
Total	14	3	0	1	0	67	85	

κ

P₀P_c

KRITERIUM 22								
	Obs. 1- 1.g							
Obs. 1- 2.g	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalku lering
Ja							0	
Nei							0	
Nei _b							0	
ID _k							0	0
ID _s							0	0,96
IA			1	1	1	82	85	0,96
Total	0	0	1	1	1	82	85	

κ

P₀P_c

KRITERIUM 23								
	Obs. 1- 1.g							
Obs. 1- 2.g	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalku lering
Ja	58						58	
Nei	1	25	1				27	
Nei _b							0	
ID _k							0	0,95
ID _s							0	0,98
IA							0	0,57
Total	59	25	1	0	0	0	85	

κ

P₀P_c

KRITERIUM 24								
	Obs. 1- 1.g							
Obs. 1- 2.g	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalku lering
Ja	3	1					4	
Nei	1	1				2	4	
Nei _b							0	
ID _k		2			22	2	27	0,69
ID _s		4				2	6	0,8
IA	1	1		1	1	40	44	0,35
Total	5	9	0	23	7	41	85	

κ

P₀P_c

KRITERIUM 25								
	Obs. 1- 1.g							
Obs. 1- 2.g	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalku lering
Ja	67	1					68	
Nei		15					15	
Nei _b							0	
ID _k							0	0,89
ID _s							0	0,96
IA	2						2	0,68
Total	69	16	0	0	0	0	85	

κ
P₀
P_c

KRITERIUM 26								
	Obs. 1- 1.g							
Obs. 1- 2.g	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalku lering
Ja	70	1					71	
Nei		11					11	
Nei _b							0	
ID _k							0	0,82
ID _s							0	0,95
IA	3						3	0,74
Total	73	12	0	0	0	0	85	

κ
P₀
P_c

Vedlegg 5: Inter- Rater test- validering av MAT- CHD_{sp}

KRITERIUM 1								
	Obs. 1							
Obs. 2	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalkulering
Ja	80						80	
Nei		5					5	
Nei _b							0	
ID _k							0	1
ID _s							0	1
IA							0	0,89
Total	80	5	0	0	0	0	85	

κ

P₀

P_c

KRITERIUM 2								
	Obs. 1							
Obs. 2	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalkulering
Ja							1	1
Nei							1	2
Nei _b							0	0
ID _k							1	1
ID _s							0	0,95
IA							81	81
Total	0	0	0	2	0	83	85	

κ

P₀

P_c

KRITERIUM 3								
	Obs. 1							
Obs. 2	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalkulering
Ja							1	1
Nei							20	20
Nei _b							13	13
ID _k							0	0
ID _s							0	0,6
IA							51	51
Total	0	0	0	0	0	85	85	

κ

P₀

P_c

KRITERIUM 4								
	Obs. 1							
Obs. 2	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalkulering
Ja	36						36	
Nei							0	
Nei _b	1						1	
ID _k							0	0,95
ID _s							0	0,98
IA	1						47	48
Total	38	0	0	0	0	47	85	

κ

P₀

P_c

KRITERIUM 5								
	Obs. 1							
Obs. 2	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalkulering
Ja	1						1	
Nei		1	5				6	
Nei _b							0	
ID _k							0	0,63
ID _s							0	0,94
IA						78	78	0,84
Total	1	1	5	0	0	78	85	

κ

P₀P_c

KRITERIUM 6								
	Obs. 1							
Obs. 2	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalkulering
Ja			1				1	
Nei		2			1		3	
Nei _b	1		1				2	
ID _k							0	0,74
ID _s							0	0,96
IA						79	79	0,87
Total	1	2	2	0	1	79	85	

κ

P₀P_c

KRITERIUM 7								
	Obs. 1							
Obs. 2	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalkulering
Ja							0	
Nei							0	
Nei _b							0	
ID _k							0	0
ID _s							0	0,99
IA	1					84	85	0,99
Total	1	0	0	0	0	84	85	

κ

P₀P_c

KRITERIUM 8								
	Obs. 1							
Obs. 2	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalkulering
Ja							0	
Nei							0	
Nei _b							0	
ID _k							0	0,5
ID _s		1					1	0,99
IA						84	84	0,98
Total	0	1	0	0	0	84	85	

κ

P₀P_c

KRITERIUM 9								
	Obs. 1							
Obs. 2	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalkulering
Ja	81						81	
Nei		3					3	
Nei _b		1					1	
ID _k							0	0,87
ID _s							0	0,99
IA							0	0,91
Total	81	4	0	0	0	0	85	

κ

P₀P_c

KRITERIUM 10								
	Obs. 1							
Obs. 2	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalkulering
Ja	68	1					69	
Nei	2	8	2				12	
Nei _b							0	
ID _k							0	0,81
ID _s							0	0,94
IA						4	4	0,69
Total	70	9	2	0	0	4	85	

κ

P₀P_c

KRITERIUM 11								
	Obs. 1							
Obs. 2	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalkulering
Ja	29						29	
Nei	1	31	20				52	
Nei _b							0	
ID _k							0	0,62
ID _s							0	0,75
IA						4	4	0,35
Total	30	31	20		0	0	4	85

κ
P₀
P_c

KRITERIUM 12								
	Obs. 1							
Obs. 2	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalkulering
Ja	13	1				1	15	
Nei	3	5	7			1	16	
Nei _b	21	1					22	
ID _k							0	0,44
ID _s							0	0,59
IA						32	32	0,26
Total	37	7	7		0	0	34	85

κ
P₀
P_c

KRITERIUM 13								
	Obs. 1							
Obs. 2	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalkulering
Ja	59						59	
Nei	1	10	13				24	
Nei _b			2				2	
ID _k							0	0,65
ID _s							0	0,84
IA							0	0,52
Total	60	10	15		0	0	0	85

κ
P₀
P_c

KRITERIUM 14								
	Obs. 1							
Obs. 2	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalkulering
Ja	19						19	
Nei		65	1				66	
Nei _b							0	
ID _k							0	0,97
ID _s							0	0,99
IA							0	0,64
Total	19	65	1		0	0	0	85

κ
P₀
P_c

KRITERIUM 15								
	Obs. 1							
Obs. 2	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalkulering
Ja	3						3	
Nei	5	39	17				61	
Nei _b		1	1				2	
ID _k							0	0,55
ID _s							0	0,73
IA						19	19	0,4
Total	8	40	18		0	0	19	85

κ
P₀
P_c

KRITERIUM 16								
	Obs. 1							
Obs. 2	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalkulering
Ja	4						4	
Nei			1			2	3	
Nei _b							0	
ID _k							0	0,62
ID _s							0	0,94
IA	1		1			76	78	0,84
Total	5	0	2		0	0	78	85

κ
P₀
P_c

KRITERIUM 17								
	Obs. 1							
Obs. 2	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalkulering
Ja	11	1					12	
Nei	1	7				2	10	
Nei _b							0	
ID _k							0	0,86
ID _s							0	0,94
IA		1				62	63	0,59
Total	12	9	0	0	0	64	85	

κ
P₀
P_c

KRITERIUM 18								
	Obs. 1							
Obs. 2	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalkulering
Ja							0	
Nei							0	
Nei _b							0	
ID _k							0	0,35
ID _s		18				1	19	0,72
IA		4			1	61	66	0,57
Total	0	22	0	1	0	62	85	

κ
P₀
P_c

KRITERIUM 19								
	Obs. 1							
Obs. 2	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalkulering
Ja	56	1					57	
Nei		28					28	
Nei _b							0	
ID _k							0	0,97
ID _s							0	0,99
IA							0	0,55
Total	56	29	0	0	0	0	85	

κ
P₀
P_c

KRITERIUM 20								
	Obs. 1							
Obs. 2	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalkulering
Ja	3	1					4	
Nei	3	16	3		1		23	
Nei _b							0	
ID _k							0	0,76
ID _s							0	0,88
IA	1	1				56	58	0,51
Total	7	18	3	1	0	56	85	

κ
P₀
P_c

KRITERIUM 21								
	Obs. 1							
Obs. 2	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalkulering
Ja	14						14	
Nei	1	2					3	
Nei _b							0	
ID _k							0	0,93
ID _s							0	0,98
IA					1	67	68	0,66
Total	15	2	0	1	0	67	85	

κ
P₀
P_c

KRITERIUM 22								
	Obs. 1							
Obs. 2	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalkulering
Ja							0	
Nei							0	
Nei _b							0	
ID _k							0	0
ID _s							0	0,46
IA	45				1	39	85	0,46
Total	45	0	0	1	0	39	85	

κ
P₀
P_c

KRITERIUM 23								
	Obs. 1							
Obs. 2	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalkulering
Ja	57					1	58	
Nei		27					27	
Nei _b							0	
ID _k							0	0,97
ID _s							0	0,99
IA							0	0,56
Total	57	27	0	0	0	1	85	

κ
P₀
P_c

KRITERIUM 24								
	Obs. 1							
Obs. 2	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalkulering
Ja		4					4	
Nei		4					4	
Nei _b							0	
ID _k		1		25		1	27	0,76
ID _s		6					6	0,85
IA					1	43	44	0,37
Total	0	15	0	26	0	44	85	

κ
P₀
P_c

KRITERIUM 25								
	Obs. 1							
Obs. 2	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalkulering
Yes	67	1					68	
No	1	14					15	
No _j							0	
ID _q							0	0,85
ID _s							0	0,95
NA	2						2	0,69
Total	70	15	0	0	0	0	85	

κ
P₀
P_c

KRITERIUM 26								
	Obs. 1							
Obs. 2	Ja	Nei	Nei _b	ID _k	ID _s	IA	Total	Kalkulering
Yes	70	1					71	
No	1	10					11	
No _j							0	
ID _q							0	0,77
ID _s							0	0,94
NA	3						3	0,74
Total	74	11	0	0	0	0	85	

κ
P₀
P_c

Vedlegg 6: Utvalgstørrelse -retrospektiv studie

N	se _{andel}	[KI]=95 %	[KI]=99 %	se _m [95 %]	se _m [99 %]	Δse _m
50	35,00	1,96	2,57	9,70	12,72	
65	35,00	1,96	2,57	8,51	11,16	-3,92
80	35,00	1,96	2,57	7,67	10,06	-3,18
95	35,00	1,96	2,57	7,04	9,23	-2,67
110	35,00	1,96	2,57	6,54	8,58	-2,30
125	35,00	1,96	2,57	6,14	8,05	-2,02
140	35,00	1,96	2,57	5,80	7,60	-1,80
155	35,00	1,96	2,57	5,51	7,22	-1,63
170	35,00	1,96	2,57	5,26	6,90	-1,48
185	35,00	1,96	2,57	5,04	6,61	-1,36
200	35,00	1,96	2,57	4,85	6,36	-1,26
215	35,00	1,96	2,57	4,68	6,13	-1,17
230	35,00	1,96	2,57	4,52	5,93	-1,09
245	35,00	1,96	2,57	4,38	5,75	-1,03
260	35,00	1,96	2,57	4,25	5,58	-0,97
275	35,00	1,96	2,57	4,14	5,42	-0,91
290	35,00	1,96	2,57	4,03	5,28	-0,87
305	35,00	1,96	2,57	3,93	5,15	-0,82
320	35,00	1,96	2,57	3,83	5,03	-0,78
335	35,00	1,96	2,57	3,75	4,91	-0,75
350	35,00	1,96	2,57	3,67	4,81	-0,72
365	35,00	1,96	2,57	3,59	4,71	-0,69
380	35,00	1,96	2,57	3,52	4,61	-0,66
395	35,00	1,96	2,57	3,45	4,53	-0,63
410	35,00	1,96	2,57	3,39	4,44	-0,61
425	35,00	1,96	2,57	3,33	4,36	-0,59
440	35,00	1,96	2,57	3,27	4,29	-0,57
455	35,00	1,96	2,57	3,22	4,22	-0,55
470	35,00	1,96	2,57	3,16	4,15	-0,53
485	35,00	1,96	2,57	3,11	4,08	-0,52
500	35,00	1,96	2,57	3,07	4,02	-0,50