

Bruk av albumin hos intensivpasienter med sepsis

En prosjektoppgave i KLoK

**Victoria Désirée Bakke, Caroline Rootwelt, Anja Sidseldatter
Husebye, Astrid Sandstad Skrondal, Marcus Hermansson, Audun
Elias Os Eskeland**



Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Mai 2016

© Forfatter

Mai 2016

Bruk av albumin hos intensivpasienter med sepsis

Victoria Désirée Bakke, Caroline Rootwelt, Anja Sidseldatter Husebye, Astrid Sandstad Skrondal, Marcus Hermansson, Audun Elias Os Eskeland

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

Innholdsfortegnelse

1	Sammendrag.....	1
2	Tema/Problemstilling.....	2
	Bakgrunn	2
	Dagens retningslinjer	3
3	Kunnskapsgrunnlag	4
	SSAI-retningslinjene og kritisk vurdering	4
	Litteratursøk og søkestrategi	4
	Oppsummering av litteratur	5
4	Dagens praksis, tiltak og indikatorer.....	7
	Dagens praksis.....	7
	Forslag til forbedring/tiltak?.....	8
	Kvalitetsindikatorer.....	10
5	Prosess, ledelse og organisering.....	12
	Forberedelse.....	13
	Planlegging (SMARTE).....	13
	Utførelse/gjennomføring.....	14
	Evaluerings.....	15
	Oppfølging.....	15
6	Diskusjon.....	17
7	Konklusjon.....	18
	Referanser.....	19

Sammendrag

Dette kvalitetsforbedringsprosjektet i kunnskapshåndtering, ledelse og kvalitetsforbedring (KLoK) omhandler bruken av albumin som væskerescusitering hos intensivpasienter med sepsis. Avdelingen vi samarbeider med er Generell intensiv på Rikshospitalet, Oslo Universitetssykehus. Historisk har albumin som ledd i væskerescusitering vært omdiskutert, og også på Generell intensiv pågår det en debatt om temaet. Gjennom denne prosjektoppgaven ønsker vi å presentere kunnskapsbaserte anbefalinger, samt å komme med et forslag til hvordan man kan kontrollere om det er et overforbruk og hvordan avdelingen kan jobbe for å senke et eventuelt overforbruk.

I 2014 publiserte *The Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine* (SSAI) retningslinjer for væskebehandling av kritisk syke pasienter. I etterkant av dette har det blitt publisert flere andre artikler om temaet. Gjennom litteratursøk basert på PICO-spørsmål fant vi flere relevante oversiktsartikler. Alle artiklene, med unntak av en, viste ikke signifikant forskjell i harde endepunkter mellom albumin og krystalloider ved væskerescusitering av sepsispasienter, og vi er derfor enige med SSAIs konklusjon om en svak anbefaling for krystalloider over albumin. Utover at det ikke ser ut å være en forskjell i risiko for pasienten finnes det en økonomisk gevinst ved å minimere overforbruk av albumin, da dette er et dyrt produkt.

På Generell intensiv på Rikshospitalet finnes det i dag ingen retningslinjer for bruk av albumin. Man prøver å ha en restriktiv praksis rundt å gi albumin ved væskerescusitering, men valget blir opp til den enkelte lege. Noen av legene er mer liberale enn andre og det angis at albumin ved noen tilfeller føres opp som behovsmedisin for kveld- og natt, noe som gir sykepleiere i oppgave å vurdere om albumin skal gis. Assisterende seksjonsleder opplyser om at det i 2015 ble brukt 3390 flasker med 20% albuminløsning på avdelingen.

For å gjennomføre prosjektet foreslår vi at det opprettes en prosjektgruppe på avdelingen som skal ha ansvar for å drive en kampanje på avdelingen og følge opp resultatene. Tiltak vi foreslår for å begrense albuminbruk utenfor indikasjon er: informasjonsformidling, reduksjon av "ved behov"-foreskrivning, dokumentasjon på indikasjon for forskrivning av albumin i journalen, og at det etter hvert skal utarbeides retningslinjer for bruk av albumin hos sepsispasienter ved avdelingen. Dette skal gjennomføres gjennom en modell som på norsk kalles PUKK-sirkelen. Den består av fem steg som gjentas til man oppnår ønsket resultat. Målet vi har satt for prosjektet er en 50 % reduksjon av albuminbruken til pasienter uten annen indikasjon for hypovolemibehandling enn sepsis innen 8 måneder med et delmål på 20 % reduksjon innen 3 måneder.

Albumin er kostbart, og ved å redusere bruken utenfor indikasjon vil man spare ressurser som kan anvendes andre steder. Vi mener at prosjektet er gjennomførbart, overførbart til intensivavdelinger ved andre sykehus enn Rikshospitalet og kan bidra til hevet kvalitet gjennom ressursbesparelser.

Tema/Problemstilling

Bakgrunn

Albumin har blitt brukt som ledd i behandlingen av alvorlig syke pasienter siden andre verdenskrig (1). Ved å tilføre albumin til pasienter i sjokk har man kunnet øke det kolloidosmotiske trykket og det intravaskulære volumet, og dermed stabilisere pasientene sirkulatorisk. Historisk sett har bruken av albumin hatt både opp- og nedturer. En Cochraneanalyse i 1998 (2) viste at albumin kunne gi økt mortalitet blant intensivpasienter, hvilket medførte tilbakeholdenhet i bruken. Senere litteratur har derimot avvist dette, men usikkerheten er fremdeles til stede. Dette har ført til økt interesse, forskning og debatt rundt temaet (3,4).

Dette prosjektet i KLoK omhandler bruken av albumin som væskebehandling hos sepsispasienter. Gruppen var i utgangspunktet interessert i å gjøre et prosjekt som omhandlet intensivpasienter. Det ble derfor etablert kontakt med intensivavdelingen på Rikshospitalet, og vi ble informert om at det pågikk en debatt rundt bruken av albumin blant klinikerne. De var usikre på om det var et overforbruk av albumin i avdelingen, og om albumin ble gitt på klare og riktige indikasjoner. Vi bestemte oss derfor for å se om dagens bruk av albumin er i tråd med litteraturen, og valgte å fokusere på sepsis-pasienter, da sepsis er hyppig forekommende på intensivavdelinger.

Sepsis er en alvorlig diagnose for pasienter og en kostbar tilstand å behandle for helsevesenet. I Norge står sepsis for om lag 1% av alle innleggelseser i sykehus med en insidens på 150/100000 og en dødelighet på 13% (5). Sepsis er en klinisk diagnose som stilles dersom man har en mistenkt infeksjon og samtidig oppfyllt minst tre av fire kriterier for systemisk inflammatorisk respons syndrom (SIRS). Med alvorlig sepsis menes sepsis med organdysfunksjon, hypoperfusjon eller hypotensjon. Septisk sjokk er definert som sepsis med vedvarende hypoperfusjon eller hypotensjon tross adekvat væskebehandling (6). Om lag en tredjedel av pasientene som får stilt en sepsisdiagnose utvikler alvorlig sepsis.

For å bremse eller forhindre utviklingen til alvorlig sepsis og septisk sjokk er det i tillegg til annen behandling nødvendig med tidlig væsketilførsel for å redusere sannsynligheten for irreversibelt sjokk, multiorgansvikt og iskemisk skade (7). For pasienter med hypovolemisk sjokk har klinikere i hovedsak tre klasser med væske de kan benytte: Krystalloider (inkluderer saltvannsløsninger og bufferløsninger som Ringer acetat), kolloider (inkluderer blant annet albumin) og blodprodukter. Som hovedprinsipp vil man ønske å erstatte den væsken som er tapt, det vil si at blodprodukter i de fleste tilfeller ikke er aktuelle for pasienter uten pågående blødning.

Albumin er dyrt i innkjøp, og ved å gjennomføre et kvalitetsforbedringsprosjekt hvor man vurderer om dagens praksis er i tråd med gjeldende kunnskap på området vil man potensielt

kunne spare økonomiske ressurser, noe som kan bidra til å øke kvaliteten på andre områder. Gjennom dette prosjektet gjør vi rede for hvordan en slik prosess kan gjennomføres.

Dagens retningslinjer

På Generell intensiv på Rikshospitalet finnes det per dags dato ingen interne retningslinjer for albumin-behandling. *The Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine* (SSAI) publisert i 2014 en artikkel vedrørende væskebehandling av intensivpasienter, der bla væskebehandling hos sepsispasienten ble tatt opp (8). SSAI fant ingen signifikant forskjell på mortalitet og «alvorlige hendelser» ved å bruke albumin i stedet for krystalloider, men siden albumin er et begrenset og dyrt forbruksmateriale gir de en svak anbefaling om å bruke krystalloider i resuscitering av sepsispasienter. Disse retningslinjene har ikke blitt tatt aktivt i bruk på Generell intensiv.

Metodeboken til Ullevål Sykehus, som er tilgjengelig for alle avdelinger på Oslo Universitetssykehus, inneholder retningslinjer for sepsisbehandling. Retningslinjene angir følgende: «*Ved mistanke om alvorlig sepsis med fare for utvikling av septisk sjokk gis snarest 1-2 liter saltholdig intravenøs væske (Ringer eller NaCl)*» og at «*pasienter med septisk sjokk kan ofte trenge 8-10 liter væske eller mer i løpet av første døgn.*» (9). Det presiseres ikke hva slags væske man skal bruke i videre resuscitering etter de første 1-2 literene, noe som derfor i stor grad blir opp til den enkelte kliniker.

Det bemerkes at metodeboken ikke tar utgangspunkt i en intensivpopulasjonen. Retningslinjene er derfor ikke alltid overførbare til pasientpopulasjonen på intensivavdelingen.

Kunnskapsgrunnlag

SSAI-retningslinjene og kritisk vurdering

SSAI-retningslinjene var vårt primære holdepunkt for anbefalt praksis idag. Vi gjennomførte en kritisk vurdering av artikkelen basert på «*Sjekkliste for vurdering av en faglig retningslinje*» utarbeidet av Nasjonalt Kunnskapssenter for Helsetjenesten (10). Basert på dette vil vi si at studien er av høy kvalitet.

Artikkelen ble publisert høsten 2014, definerer klart hva retningslinjene handler om og hvem som er målgruppen. Artikkelen har god dokumentasjon på hvem som har utarbeidet retningslinjene og hvilke prosesser som er benyttet for dette, samt søkestrategier, inklusjons- og eksklusjonskriterier. Etter en kritisk vurdering av hver enkeltstudie ble det satt sammen til en metaanalyse, og anbefalinger ble gradert som sterke eller svake.

Anbefalingene om at krystalloider bør være førstevalget i væskebehandling av sepsis-pasienter er både kostnadsbesparende og frigjør ressurser som kan brukes til andre formål uten at det ser ut til å påvirke mortalitet og morbiditet. Dog tar retningslinjene også for seg sikkerheten i gjennomgåtte studier, og det presiseres at siden kvaliteten på noen av innhentede studier er lav er det noen mulighet for bias og behov for fremtidige studier. Derfor gir man per dags dato kun en svak anbefaling.

Litteratursøk og søkestrategi

Det vært mye forskning rundt bruken av albumin de siste årene, og det var derfor nødvendig å få oversikt over litteraturen som blitt publisert etter SSAI-retningslinjene (8). Vi gjorde et søk i McMaster plus, Cochrane Library og Pubmed. For å gjennomføre denne prosessen på best mulig måte benyttet vi følgende PICO-spørsmål:

P	I	C	O
Voksne intensivpasienter (> 18 år) med sepsis	Albumin	Krystalloider	Mortalitet

Vi startet med å gjøre følgende søk i McMaster plus: «albumin AND sepsis». Dette resulterte i to relevante UpToDate-artikler: *Evaluation and management of severe sepsis and septic shock in adults* (11) og *Treatment of severe hypovolemia or hypovolemic shock in adults* (7). Vi gjorde også et tilleggssøk hvor vi kun brukte søkeordet “albumin». Dette ga ingen ytterligere relevante artikler.

Deretter søkte vi i Cochrane library med søkeordet «albumin». Dette ga 48 treff. Titlene på artiklene ble gjennomgått og vurdert etter relevans. Artikler som omfattet barn ble ekskludert. Etter denne vurderingen satt vi igjen med to relevante artikler som ble gjennomgått:

- o Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients (2011) (12)
- o Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients (2013) (13)

Til slutt gjorde vi et søk i PubMed med søkeordene som er beskrevet i tabell 1:

Tabell 1: Pubmed-søk			
Søkeord	Restriksjon	Totalt antall treff	Antall relevante treff
(albumin) AND sepsis	Clinical trial, review eller systematic review.	297	14
((albumin) AND sepsis) AND (critically ill OR ICU OR Seriously ill)		91	10
((Albumin[MeSH Major Topic]) OR albumin[MeSH Subheading]) AND sepsis		81	7

SSAI-retningslinjene angir at siste litteratursøk ble gjennomført i april 2014. Vi ekskluderte derfor litteratur som var publisert før 2014. Artikler som omhandlet barn ble også ekskludert. De gjenværende titlene ble gjennomgått og vurdert for relevans til vårt PICO-spørsmål, hvilket resulterte i 12 artikler. En av disse var på spansk, og ble ekskludert. De gjenværende artiklene ble kritisk vurdert ved hjelp av sjekklister fra Kunnskapscenteret.no, og de fire oversiktene med høyest kvalitet ble selektert ut.

Vi gjorde også et raskt søk i Google scholar med søkeordene “albumin sepsis ICU critical care”, men vi fant ingen ytterligere relevante artikler.

Oppsummering av litteratur

Artikler fra pubmed:

Patel et al lagde en systematisk oversikt med metaanalyse basert på 16 RCT-er (4190 pasienter) (14). De konkluderte med at albumin ikke var signifikant bedre enn krystalloider i å redusere

mortalitet blant pasienter med sepsis, med eller uten baseline hypoalbuminemi (RR = 0,93, 95 % KI 0,96-1,01), og uavhengig av grad av sepsis. De fant en reduksjon i mortalitet hos pasienter med septisk sjokk sammenlignet med pasienter med alvorlig sepsis når albumin ble brukt i stedet for krystalloider, men denne var ikke signifikant. De konkluderer derfor med at de ikke kan anbefale rutinebruk av albumin fremfor krystalloider, hvilket samsvarer med SSAI-retningslinjene.

Xu et al. gjennomførte en metanalyse for å sammenligne albumin og krystalloider, og deres effekt på mortalitet ved bruk i resuscitering av pasienter med alvorlig sepsis og septisk sjokk (15). Fem studier ble inkludert. Metaanalysen viste at albumin ga en ikke-signifikant reduksjon i 90-dagers mortalitet blant pasienter med alvorlig sepsis (OR = 0,88, 95 % 0,76-1,01, $p = 0,08$), mens det førte til en signifikant reduksjon i 90-dagers mortalitet blant pasienter med septisk sjokk (OR = 0,81, 95 % KI 0,67-0,97, $p = 0,03$). Resultatene samsvarer dermed ikke med SSAI-retningslinjene. De understreker behovet for nye RCT-er som kan se nærmere på disse pasientgruppene og kartlegge effekten av albumin vs. krystalloider. Ulempen med denne oversikten er at den ikke diskuterer de økonomiske konsekvensene ved bruk av albumin.

Jiang et al. gjennomførte i 2014 en metanalyse basert på 15 RCT-er (6998 pasienter) om bruk av albumin i resuscitering av sepsispasienten (16). De kom med samme konklusjon som retningslinjene fra SSAI. De fant ingen statistisk signifikant forskjell i 28-dagers mortalitet i bruk av albumin vs. krystalloider (RR 0,95, 95% KI: 0,87-1,04). På grunn av kost-nytteeffekten av å bruke albumin anbefalte de derfor at krystalloider skal være førstevalget i behandling av sepsispasienten.

Rochweg et al. gjennomførte i 2014 en metaanalyse av 14 studier (18 916 pasienter) der man studerte væskebruk i resusciteringen av sepsispasienter (17).. Resultatene viste en trend mot lavere 90-dagers mortalitet ved bruk av balanserte krystalloider og albumin sammenlignet med saltvann (OR henholdsvis 0,78 (95 % KI: 0,58-1,05) og 0,82 (95 % KI: 0,65-1,04)). De angir derfor at krystalloider, helst balanserte, er gode resusiteringsvæsker i sepsisbehandling. De kom frem til at albumin er et godt alternativ, men ikke førstevalget på grunn av høye kostnader og risiko knyttet til transfusjon av blodprodukter.

Cochrane-oversikter:

Cochrane oversiktene ble publisert i 2011 og 2013. Da det har kommet nye studier etter dette, er de ikke lenger oppdaterte. Oversikten fra 2013 vurderte heller ikke sepsispasienter. Disse artiklene har derfor ikke blitt vektlagt i vår oppgave.

UpToDate-oversikter:

Vi vurderte to oversikter fra UpToDate; *Treatment of severe hypovolemia or hypovolemic shock in adults* (7) og *Evaluation and management of severe sepsis and septic shock in adults* (11). Begge oversiktene henviser til hverandre og gir en GRADE 2B anbefaling om at pasienter med sepsis og septisk sjokk bør behandles med krystalloider fremfor albumin.

Konklusjon:

Oversiktene vi har vurdert har stort sett basert seg på de samme RCT-ene. De fleste oversiktene viste ingen signifikant forskjell i mortalitet ved bruk av albumin vs. krystalloider ved sepsis. Anbefalingene som ble gitt tilsvarte derfor SSAI-retningslinjene. Xu et al. skiller seg ut ved at de påviste signifikant mortalitetsreduksjon blant pasienter med septisk sjokk som fikk albumin, og de gir derfor en anbefaling om å bruke albumin i tillegg til krystalloider i initial resuscitering av pasienter med alvorlig sepsis og septisk sjokk. De har derimot ikke tatt hensyn til økonomiske kostnader i sin vurdering.

Vi konkluderte med at SSAI sine anbefalinger passer godt med hovedparten av oppdatert litteratur. Det er likevel behov for flere studier, både pga Xu sine resultater og fordi flere av de andre studiene påviste en underliggende trend til redusert mortalitet blant pasienter med alvorlig sepsis og septisk sjokk som fikk albuminbehandling.

Dagens praksis, tiltak og indikatorer

Dagens praksis

Generell intensiv behandler akutt kritisk syke pasienter. Det ble registrert 1048 opphold på intensivavdelingene på Rikshospitalet i 2014 av totalt 16431 på alle intensivavdelingene i Norge (18). Rikshospitalet har ansvar for landets organtransplantasjoner, og har i tillegg mange pasienter med maligne hematologiske sykdommer. Mange av pasientene er derfor immunkomprimerte, og står i risiko for å utvikle sepsis.

Vår hovedkontakt var assisterende seksjonsleder på Generell intensiv på Rikshospitalet. I tillegg har vi kommunisert med to andre overleger på avdelingen som begge er spesielt interesserte i temaet albumin-bruk. Samtaler med disse legene ga inntrykk av at det er stor variasjon i hvordan albumin benyttes på avdelingen. Hovedinnstillingen er dog at de har en restriktiv holdning til bruk av albumin utenfor indikasjon.

Det som anerkjennes av legene som korrekt indikasjon for albuminbruk har (stort sett) god støtte i litteraturen. Dette omfatter spesielt behandling av pasienter med levercirrhose og dekompensert leversvikt, ved følgende tilstander/situasjoner:

- Spontan bakteriell peritonitt (19)
- Hepatorenalt syndrom (20)
- Post-paracentese for å forebygge sirkulatorisk dysfunksjon (21)

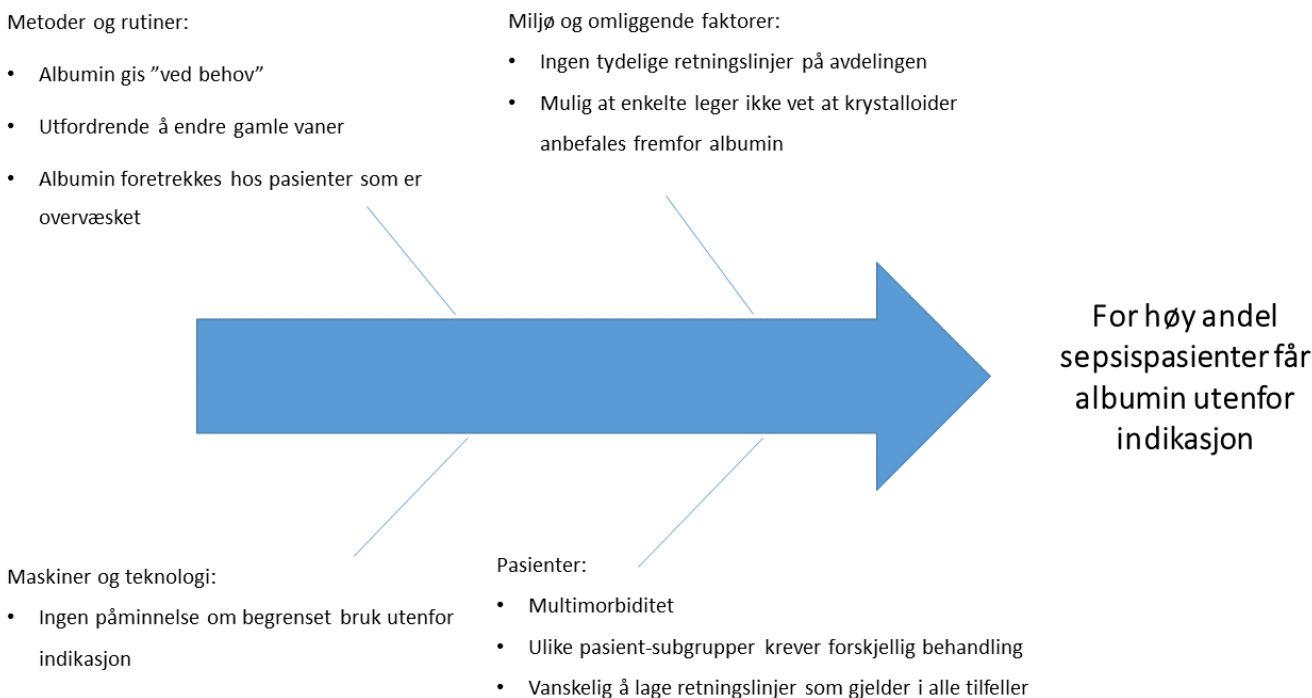
I tillegg til dette benyttes albumin også for å stabilisere pasienter under dialysebehandling.

Når det gjelder behandling av sepsis-pasienter uttrykker legene usikkerhet rundt hva som er dagens praksis. Det foreligger en uskreven regel om at legene skal utvise tilbakeholdenhet med å

gi albumin i væskerescusitering av disse pasientene, men vurderingen blir opp til den enkelte lege. Det anerkjennes at noen av legene er mer liberale enn andre. I tillegg angis det at albumin-bruken er mer liberal på kveld- og nattestid. Albumin føres opp som behovsmedisin, og sykepleiere kan derfor velge å gi albumin dersom de anser dette som nødvendig. I noen tilfeller skjer dette uten at lege konsulteres.

Den generelle usikkerheten rundt albuminbehandling er en anerkjent problemstilling på avdelingen, og temaet har blitt diskutert blant avdelingens Intensivråd. Intensivrådet består av fem overleger, deriblant assisterende seksjonslege, som møtes en gang i måneden for å diskutere faglige vurderinger i forhold til behandling. De har satt et mål om å gi god opplæring av nye leger rundt det de anser å være gode indikasjoner for albuminbruk.

Til tross for dette tiltaket foreligger det fortsatt usikkerhet rundt albuminbehandling til sepsis-pasienter. Vi har laget et fiskebeinsdiagram for å illustrere mulige årsaker til dette.



Figur. 1. Fiskebeinsdiagram.

Generell intensiv er en spesialisert avdeling på et sykehus som er opptatt av å holde tritt med ny forskning og utvikling. Det er derfor grunn til å tro at dette problemet også kan foreligge på intensivavdelingene på andre sykehus.

Forslag til forbedring/tiltak:

Det har foregått mye forskning rundt albumin-bruk de siste årene, og det kan være en utfordring å holde seg oppdatert på litteraturen. Det er derfor forståelig at ikke alle leger er helt oppdatert. Vi

anser avdelingens opplæring av nye leger som et godt tiltak, men vi mener også at det er viktig å oppnå større enighet og mer homogen behandling blant de nåværende legene.

SSAI-retningslinjene er relativt nye, og ikke alle legene er godt kjent med disse. Vi foreslår derfor at det gjennomføres en opplysningskampanje hvor hovedbudskapet er at dagens retningslinjer anbefaler bruk av krystalloider fremfor albumin i behandling av pasienter med sepsis. Det skal også opplyses om at man ved hjelp av en slik kampanje ønsker å oppnå en reduksjon av albumin-bruk utenfor indikasjon, og at dette vil kunne medføre en økonomisk ressursbesparelse. Kampanjen skal være rettet mot både sykepleiere og leger. Den vil bestå av flere elementer som er nevnt under.

1. Informasjonsgivning

Informasjon knyttet til kampanjen skal i første omgang gis muntlig på undervisningsmøter og morgenmøter. Undervisningsmøtene på onsdager kan benyttes slik at man unngår å bruke ressurser på å arrangere ekstraordinære undervisningsmøter. Kampanjen skal også refereres på vaktrapporter og morgenmøter, og informasjon sendes på e-post til leger og sykepleiere. Informasjonsskriv kan henges opp på informasjonstavle og på vaktrom, møterom og medisinrom. Informasjonen som gis skal være kort og presis, inneholde budskapet til kampanjen, retningslinjer og litteratur som ligger til grunn for dette (fortrinnsvis SSAI-retningslinjene), samt informasjon om gevinsten rundt en slik kampanje. Disse tiltakene er enkle og billige å gjennomføre, samtidig som de gir økt oppmerksomhet rundt kampanjen.

2. Reduksjon av “ved behov” foreskrivning

Albumin blir ofte forordnet “ved behov” av legene. Det blir dermed opp til sykepleierne å vurdere om de synes det er behov for å administrere albumin, og i mange tilfeller gjøres dette uten at lege konsulteres. Vi foreslår at legene forsøker å være restriktive med å forordne albumin ved behov. Dersom dette absolutt må gjøres skal sykepleierne konsultere med legen før albumin gis. Dette vil kunne oppfattes som et irritasjonsmoment for både leger og sykepleiere i starten, men vi anser det som et viktig tiltak i omstillingsprosessen slik at legene påminnes at man skal være restriktive i albumin-forordningen. Dette er et enkelt og billig tiltak som vil kunne ha god effekt så lenge det følges opp av leger og sykepleiere.

3. Journaldokumentasjon

Som et ledd i kampanjen foreslår vi at legene skal dokumentere både behandling med albumin og indikasjon for behandlingen i pasientens journal. Dette står i tråd med “Forskrift om pasientjournal”, §8e, nemlig at leger har plikt til å “dokumentere opplysninger om pågående behandling” (22). Dokumentasjon for indikasjon av albuminbehandling er viktig både for at legene skal ha et bevisst forhold til hvorfor de gir albumin, men også fordi man da åpner opp mulighet for å føre statistikk på hvorfor albumin blir gitt på avdelingen. Dette er et billig tiltak, og det medfører ingen ekstra belastning for legen fordi de uansett må skrive et notat om pasientbehandling.

4. Retningslinjer

Vi foreslår at det etter hvert produseres skriftlige retningslinjer rundt behandling med albumin på avdelingen. Vi har tro på at retningslinjer i det lange løp vil kunne ha en positiv innvirkning på avdelingen fordi det legger et grunnlag for homogen behandlingspraksis og kan skape mindre usikkerhet hos den enkelte lege. Dette er dog en tidkrevende prosess som vil kreve kontinuerlig oppdatering av retningslinjene slik at disse står i tråd med utvikling av forskningslitteratur. Dette er derfor ikke et av hovedtiltakene i denne oppgaven.

Gevinst med kampanjen:

Vi anser reduksjon av albuminbruk som et sannsynlig utfall av å gjennomføre en slik kampanje. Det er vanskelig å direkte sammenligne kostnadene ved bruk av krystalloider og albumin, men det er tydelig at det er økonomisk gevinst ved å benytte krystalloider (23, 24) fremfor albumin. Dette samsvarer med konklusjonen til SSAI: "No cost minimisation analysis was made in SAFE, but albumin is a blood product and as such a limited resource and its cost is much higher than that of crystalloids. Therefore, we suggest using the latter in general ICU patients"(8). Ved en avdeling som intensivavdelingen på Rikshospitalet, der det i 2015 ble brukt 3390 flasker med albumin 20% løsning, kan besparelsen bli stor.

Kvalitetsindikatorer

Mange faktorer vil påvirke gjennomførelse og utfall ved en sykehusavdeling. Flere av disse er målbare, men alt som kan måles forteller ikke nødvendigvis noe om kvalitet og noen ting som måles kan gi villedende tall. For å måle status på de områder som ønskes forbedret i et prosjekt som dette, er det lurt å velge indikatorer som gir pålitelig informasjon om disse. Vi ønsket å velge indikatorer som var relevante for det vi ønsket å forbedre, hadde gyldig sammenheng med kvaliteten, var målbare, gav pålitelige målverdier, var sensitive for de endringer vi ønsket å gjennomføre og ikke var villedende på den måten at den totale kvaliteten kan gå ned selv om indikatoren viser gode resultater (25).

Indikatorer kan deles opp i tre: Strukturindikator, prosessindikator og resultatindikator (25). Strukturindikatorer sier noe om forutsetninger og rammer som finnes når det kommer til ressurser, kompetanse og utstyr. Prosessindikatorer beskriver aktiviteter eller prosedyrer i en pasients behandlingsforløp og forteller om pasienten har mottatt ytelse de bør få. Resultatindikatorer angir utfall av behandlingen. Dette kan for eksempel være overlevelse, liggedøgn, laboratorieverdier eller tilstedeværelse av symptomer.

Indikatorer vi har valgt for dette prosjekt er følgende:

1. Tilstedeværelse av tydelige og kunnskapsbaserte retningslinjer (strukturindikator)
2. Andel sepsispasienter som får albumin som ledd i væskeresuscitering uten annen indikasjon enn sepsis (prosessindikator)

1. Tilstedeværelse av tydelige og kunnskapsbaserte retningslinjer

Retningslinjene for væskebehandling ved Oslo Universitetssykehus har blitt beskrevet i det tidligere avsnitt *Dagens retningslinjer*, men disse brukes ikke på avdelingen. Dette betyr at avdelingen i praksis per i dag ikke har retningslinjer for bruk av albumin hos sepsispasienter.

Hvis nye retningslinjer som er i tråd med retningslinjene fra SSAI og aktuelt kunnskapsgrunnlag blir produsert, vil det kunne påvirke strukturindikatoren vi har valgt i dette prosjekt. Tilstedeværelse av tydelige retningslinjer oppfyller kravene for en god kvalitetsindikator såfremt retningslinjene følges, og vil kunne forandre bruken av albumin ved avdelingen.

2. Andel pasienter som får albumin som ledd i væskeresuscitering uten annen indikasjon enn sepsis

Siden vi i prosjektet ønsker å begrense overforbruk av albumin som infusjonsvæske hos pasienter med sepsis uten annen indikasjon, vil det være hensiktsmessig å måle hvor mange av disse pasientene som får albumin. Kunnskapsgrunnlaget sier at albumin ikke bør gis på indikasjonen sepsis alene. Andelen pasienter med sepsis som får albumin bør derfor være lav. For å få frem andelen sepsispasienter som får albumin trenger vi å måle hvor mange som har sepsis, og hvor mange av de med sepsis som fått albumininfusjon. Man må på avdelingen kontrollere hvilke pasienter som har sepsis, og ut fra det elektroniske kurvesystemet Metavision kan man utlese hvilke av disse som har fått albumin. Det vil dog være noen pasienter som har tilleggstilstander hvor albumininfusjon er indisert, ikke minst på en intensivavdeling på et sykehus som Rikshospitalet. For eksempel er pasienter med leversvikt en pasientgruppe som er sterkere representert på Rikshospitalet enn på mindre sykehus, og innenfor denne gruppe finnes underkategorier som ser ut til å tjene på å få albumin (19, 20, 21). Pasienter med klar indikasjon for albumininfusjon som samtidig har sepsis kommer til å påvirke gyldigheten av indikatoren og dette må vi ta hensyn til. Antall pasienter som får albumin må sees i sammenheng med på hvilken indikasjon de fikk det. Det vi velger å kalle unødvendig bruk er de tilfeller hvor albumin ble gitt med indikasjonen sepsis uten andre indikasjoner. Som nevnt under *Forslag til forbedring* skal legene dokumentere indikasjonene for gitt albumin i journalen. Da kan en prosjektgruppe relativt enkelt kartlegge tilleggsindikasjoner, og ikke telle med disse albumininfusjonene. Dette vil styrke indikatorens gyldighet.

Om antall pasienter som får albumin innenfor gruppen sepsispasienter, uten andre tilleggsindikasjoner for albumin, synker vil det påvirke indikatoren, men indikatoren tar ikke hensyn til hvor mange pasienter med sepsis som ligger på avdelingen. Svingninger i enkeltmålinger som kan oppstå av den grunn kan jevnes ut ved måling over tid.

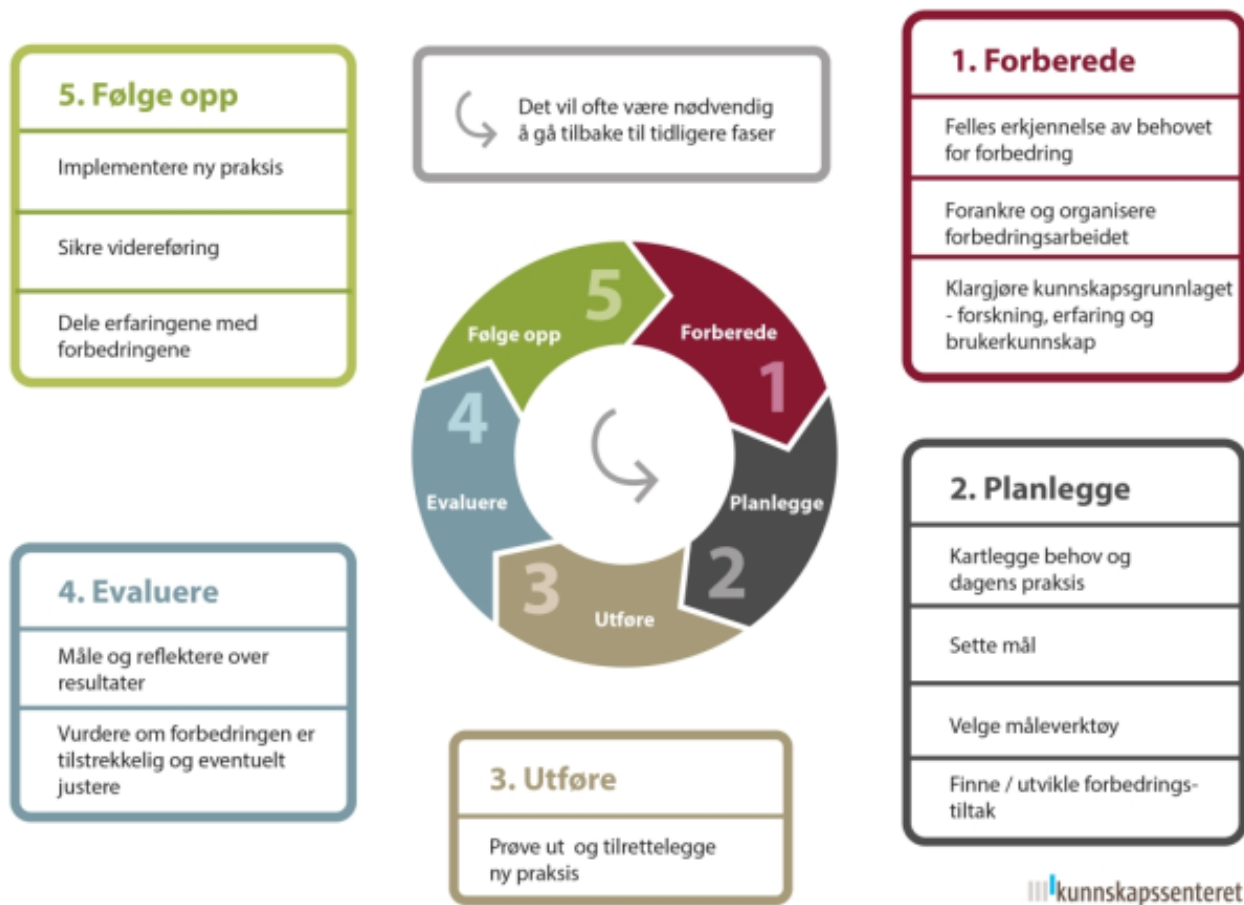
Forkastede forslag til indikatorer

En indikator vi kunne ha valgt, bla. fordi den er enkel å måle, er hvor mye albumin som kjøpes inn til avdelingen. Vi kom imidlertid frem til at dette ikke er en gyldig indikator siden det kan finnes mange pasienter som trenger albumin på indikasjoner utenfor pasientgruppen vi fokuserer på. Dessuten vil bruken variere med antall pasienter på avdelingen. Dette vil kunne føre til konfundering. Vi mener også at tiltakene har godt nok kunnskapsgrunnlag til at prosessindikatoren vil være et mål på kvalitet, og at vi dermed ikke trenger en resultatindikator. Å bruke en resultatindikator som liggedøgn eller mortalitet kunne ha blitt utfordrende da det ville vært for få pasienter til å gi et mål å stole på, og det ville ha krevet ekstra resurser å måle. Fordelen ville ha vært at det muligens kunne gi en motiverende tilbakemelding til de ansatte, samt at nytten av tiltaket konkretiseres og kvantifiseres.

Prosess, ledelse og implementering

Langley og Nolans (27) metode for kvalitetsforbedring beskriver sentrale elementer som må reflektere nøye over før planlegging og iverksetting av et forbedringsprosjekt. Metodens første fase innebærer å klargjøre hva man ønsker å oppnå og hvorvidt endringen utgjør en forbedring. I tillegg bør man ha klare tanker om hvilke tiltak som må iverksettes for å oppnå endring. Som argumentert for tidligere i oppgaven, mener vi at disse kriteriene er oppfylt for vårt prosjekt.

Neste fase innebærer å benytte kvalitetsforbedringsmodell i gjennomføringen av forbedringsprosjektet. Vi benytter en modell utviklet av Kunnskapssenteret. Den er en videreutvikling av 'Demings sirkel', på norsk 'PUKK-sirkelen (28). Den er utformet som et hjul for å illustrere at denne type prosesser ikke er lineære med start og slutt, men snarere kontinuerlige. Tanken er at trinnene i modellen (1. Forberedelse, 2. Planlegging, 3. Utførelse, 4. Evaluering og 5. Oppfølging) bør revurderes for justeringer etterhvert som man innhenter erfaringer og ser resultater fra endringsarbeidet. Dette for å oppnå en best mulig tilpasset endringsmodell og stadig bedre resultater.



Figur 2 er hentet fra hjemmesiden til Kunnskapssenteret (28) og illustrerer at forbedringsarbeid er en kontinuerlig prosess.

1. Forberedelse

Hovedmålet i forberedelsesfasen er å skape erkjennelse, eierskap og engasjement for forbedringsprosjektet hos alle involverte parter, hos ledelsen i særdeleshet.

Da ideen til denne oppgaven kom etter et initiativ fra assisterende avdelingsleder ved intensivavdelingen, legger vi til grunn at engasjement og erkjennelse av behov for forbedring er tilstede hos ledelsen. Blant enkelte av legene ved avdelingen finnes både engasjement og motivasjon for bevisstgjøring og forbedring, men det er viktig å sikre at alle involverte parter deler denne erkjennelsen.

Et godt definert og oppdatert kunnskapsgrunnlag er avgjørende for å sikre engasjement. Vår gjennomgang av litteraturen understøtter prosjektet. Usikkerhet rundt kjennskapen til oppdatert litteratur ved avdelingen aktualiserer prosjektet.

Som et ledd i forberedelsene anbefaler vi at det opprettes en prosjektgruppe som skal være ansvarlig for implementering og oppfølging. Den bør bestå av to overleger med spesielt engasjement for prosjektet og en eller to sykepleiere, gjerne avdelingssykepleier. Dette for å bidra til eierskap og interesse tidlig i prosessen hos dem som skal sette endringer ut i praksis. Assisterende avdelingsleder bør være tett knyttet opp mot denne prosjektgruppen og holdes løpende oppdatert på arbeidet.

2. Planlegging (SMARTER)

Neste steg i prosessen innebærer å kartlegge behov og dagens praksis, definere spesifikke mål og måleverktøy samt å finne forbedringstiltak. For å kunne vurdere om tiltakene har ønsket effekt, bør målene være tidsbegrensede og egnet for jevnlig monitorering og oppfølging. Kunnskapssenteret.no har utarbeidet et nyttig hjelpemiddel for utarbeidelse av gode mål, nemlig akronymet SMARTER (spesifikke, målbare, ansporende, realistiske, tidsbegrensede, enighet om målet). For dette forbedringsprosjektet har vi valgt følgende målformulering:

- Redusere andel sepsispasienter som får albumin utenfor indikasjon med 50% inne 8 mnd
 - Delmål; innen 4 mnd skal andel ha kommet ned til 20%

For å kunne følge og evaluere et tiltak er det gunstig å ha et kvantifisert uttrykk for dagens situasjon eller 'baseline'. Vi tenker oss her en måte å innhente baseline på som krever daglig informasjonsinnhenting, som ikke bør innebære for mye ekstraarbeid. Prosjektgruppen må daglig kartlegge hvor mange pasienter som har sepsis, og registrere dette i et eget perm-system for prosjektet. (informasjonen skal holdes anonym). Deretter må det kartlegges om det er gitt albumin som ledd i behandlingen hos noen av disse pasientene (kan enkelt kartlegges i elektronisk kurvesystem Metavision), og det må innhentes informasjon om indikasjon fra

behandlende lege. Innhenting av baseline-data kan foregå for eksempel over 2-3 måneder for å skaffe et pålitelig utgangspunkt (22). Baseline vil kunne bli noe påvirket av indirekte fokus på bruken av albumin.

3. Utførelse/Gjennomføring

For at dette prosjektet skal lykkes, vil bred formidling av SSAI-retningslinjene og rasjonalet for tiltakene på avdelingen være svært viktig. Vi forslår derfor å lansere en informasjonskampanje tidlig i gjennomføringsfasen, med tittel 'albumin-sepsis-kampanjen' for å oppnå økt oppmerksomhet. Tidlig i prosessen bør de ansattes erfaringer og eventuelle motforestillinger i forhold til tiltakene kartlegges. Undervisningsmøter ved avdelingen er en god arena. Kampanjen bør introduseres ved at prosjektet presenteres i sin helhet med kunnskapsgrunnlag, rasjonale (ressursbesparelse) og tiltak. Det er viktig at flest mulig av legene ved avdelingen er tilstede (også fortrinnsvis sykepleiere/avdelingssykepleier) slik at de ansatte får mulighet til å aktivt delta og komme med innspill, spørsmål og eventuelle motforestillinger. For å sikre god informasjonsspredning bør denne informasjon også sendes e-post til alle leger og sykepleiere ved avdelingen..

I tillegg bør prosjektet/kampanjen gis plass på undervisningsmøter og nevnes på morgenmøter for å sikre god informasjon og skape engasjement. Avdelingssykepleier viderefremidler ved fellesmøter for sykepleierne ettersom denne gruppen også er viktig for å lykkes med tiltakene.

For en vellykket implementering bør tiltakene være enkle og lite tidkrevende. Vi ser for oss at informasjonsarbeidet krever mye fokus i oppstartsfasen, men at dette krever mindre arbeidsbelastning utover i prosjektet. Morgenmøter, undervisningsmøter og e-post er nyttige arener prosjektgruppen bør benytte for jevnlig påminnelser om prosjektet.

En konkret fremdriftsplan for gjennomføringen av opplysningskampanjen bør utarbeides av prosjektgruppen. I grove trekk kan den se ut som dette:

1. Etablering av baseline (Varighet 2-3 mnd)
2. Informasjonsmøte for leger og seksjonssykepleiere. I tillegg sendes e-post med informasjon om prosjektet til legene på avdelingen. Seksjonssykepleier sørger for at prosjektet blir beskrevet i den ukentlige e-posten til sykepleierne med oppdatering fra avdelingen.
3. Undervisningsmøte for legene og avdelingssykepleier, der tiltak og plan for gjennomføring presenteres i mer detalj, med påminnelse om at legene må føre indikasjon for albuminbehandling i journal.
4. Morgenmøtene benyttes til å minne kort om prosjektet jevnlig, spesielt de første ukene, med fokus på føring av indikasjon i journal og kravet til at sykepleier konfererer før albumin gis ved behov. Dette er også en viktig arena for tilbakemeldinger fra legene når det gjelder tiltakene.

5. Relativt kort tid etter oppstart (f.eks to måneder) bør prosjektgruppen innkalle til informasjonsmøte ved avdelingen der man presenterer delresultater og åpner for innspill fra leger og sykepleiere ved avdelingen. Fungerer tiltak etter hensikten? Er det fortsatt noe usikkerhet omkring hva som er riktig indikasjon for bruk av albumin? Eventuelle andre utfordringer eller invendinger bør kartlegges, slik at dette kan tas hensyn til. Her bør assisterende avdelingsleder være tilstede slik at eventuelle justeringer som gjøres forankres hos ledelsen.
6. Møte i prosjektgruppen (etter 4 mnd) for å vurdere oppnåelse av delmål. Resultatet evalueres, eventuelle årsaker til manglende oppnåelse analyseres. Virker målene realistiske? Eventuelle nye tiltak vurderes.
7. Resultatskjema henges opp på en av avdelingens oppslagstavler (møterom og vaktrom), slik at delmål og progresjon kan publiseres synlig for alle på avdelingen. Dette både for å sikre fortsatt fokus på prosjektet og motivasjon for ytterligere forbedring. Resultater kan også formidles under undervisningsmøter og via e-post.
8. Avdelingssykepleiere sender ut oppdateringsmail til sykepleierne jevnlig, og bør få med status på prosjektet på disse mailene innimellom.

Parallellt med informasjonskampanjen starter datainnsamlingen som ligger til grunn for å vurdere måloppnåelse. Prosjektgruppen må daglig innhente informasjon om antall sepsispasienter, hvorvidt de har fått albumin og på hvilke indikasjoner (denne informasjonen lagres anonymt). Legene i prosjektgruppen er også behandlende leger ved avdelingen, og har god innsikt i hvilke pasienter som har hatt sepsis. Ved tvil kan de høre med andre vakthavende leger. Metavision benyttes til å registrere hvor mange av disse pasientene som har fått albumin. Indikasjon for albuminbehandling hentes ut fra pasientjournal (DIPS), da behandlende lege skal dokumentere dette. Denne informasjonsinnhentingen forventes ikke å ta mer enn 20 minutter daglig, noe som bør være gjennomførbart. Dette arbeidet må gjøres gjennom hele prosjektperioden for å kunne vurdere oppnåelse av delmål etter 4 mnd og endelig mål etter 8 mnd. Denne informasjonen er helt avgjørende for å kunne vurdere måloppnåelse og evaluere prosjektet som helhet.

4. Evaluering

Siste steg i prosessen vil være å evaluere og følge opp resultater. Prosjektgruppen bør i tidlig fase ha relativt hyppige møter der man med utgangspunkt i kvalitetsindikatorene evaluerer progresjon, delmål og identifiserer eventuelle utfordringer. Det er særlig viktig å fange opp avvik fra planen tidlig slik at det kan gjøres justeringer og tilpasninger så tidlig som mulig. Evalueringsmøter kan forekomme mindre hyppig etter de første månedene av prosjektet dersom det går etter plan.

Allerede i den tidlige fasen (etablering av 'baseline' for prosjektet) kan det for eksempel bli nødvendig å utvide tidsestimater dersom prosjektgruppen vurderer grunnlaget for å etablere 'baseline' som for tynt.

5. Oppfølging

Etter 8 måneder (første syklus i forbedringsmodellen) må prosjektgruppen vurdere måloppnåelse

for prosjektet, og hvorvidt man ønsker å gå videre/eventuelt gå gjennom en ny iterasjon for ytterligere forbedringer. Dersom resultatene er tilfredsstillende bør neste steg være å etablere retningslinjer for albuminbruk ved avdelingen og sørge for gode rutiner for innføring i disse for nyansatte leger og sykepleiere. Dette for å sikre videreføring av forbedringer etter at prosjektet er ferdig. Det er gjort noe forskning på effekt av tiltak for implementering av kliniske retningslinjer, men feltet er forbundet med mye usikkerhet (29).

Ledelsen kan bidra til å opprettholde motivasjon for mer bevisst bruk av albumin ved å berømme god innsats og understreke betydningen av ressursbesparelse ved avdelingen med tanke på totale ytelser til pasientene. Dersom det har oppstått motstand mot deler av forbedringsprosjektet er det viktig at prosjektgruppen identifiserer og håndterer dette underveis. Det krever fokus på åpenhet og inkludering, og et aktivt forhold til avdelingskultur. Det kan vise seg at storparten av utfordringene i et slikt endringsprosjekt bunnar i kultur for kommunikasjon og samarbeid, som isåfall krever særskilt(e) fokus og tiltak.

Er resultatene ikke som forventet bør man identifisere årsaker og mulige tiltak. I tillegg må det da utarbeides en revidert plan for implementering og nye tilpassede målformuleringer (28).

Diskusjon

Bruk av albumin i sepsisbehandling, såfremt som ved andre indikasjoner for væskebehandling, er et dagsaktuelt tema, og det kommer stadig ny litteratur. Etter gjennomgang av oppdatert litteratur fant vi at anbefalingene stort sett er de samme; en svak anbefaling for at krystalloider skal gis istedenfor albumin i resusciteringen av sepsispasienter, argumentert ut fra de høye kostnadene ved albumin og at det ikke er noen statistisk signifikant forskjell i mortalitet. Ingen av studiene har gitt en sterk anbefaling. Selv om ikke statistisk signifikant, har flere av metaanalysene vist en trend mot redusert dødlighet ved albuminbruk. Noe som kan tas opp for diskusjon er hvorvidt videre underklassifisering kunne ha funnet statistisk signifikante forskjeller. Flere av studiene har angitt svakheter og usikkerhet som bør utforskes nærmere. Blant annet ble det i studien til Rochweg et al (17) diskutert hvorvidt trenden til lavere mortalitet man så ved bruk av albumin sammenlignet med saltvann kunne skyldes at elektrolyttnivået i albuminholdige væsker er mer tilsvarende det man finner i balanserte krystalloider sammenlignet med saltvann, som på grunn av sin høye kloridkonsentrasjon kan føre til en hyperkloremisk metabolsk acidose. Flere av studiene har heller ikke presisert hva slags albuminkonsentrasjon de bruker (4% vs 20%) eller gradert alvorligheten av sepsis. Xu et al. fant en statistisk signifikant reduksjon i 90-dagers mortalitet blant pasienter med septisk sjokk ved bruk av albumin (15). Det hadde vært ønskelig med flere studier med underklassifisering i bruk av forskjellige typer krystalloider (både balanserte og ubalanserte), albuminkonsentrasjon og gradering av sepsis i sepsis, alvorlig sepsis og septisk sjokk, for å se om det er spesielle pasientgrupper som hadde hatt bedre nytte av albumin. I påvente av slike studier bør man følge dagens anbefalinger, der argumentet med å spare unødvendige kostnader står sterkt.

Prosjektet vil være tidkrevende for de i prosjektgruppen, og det legger nok en oppgave på allerede pressede klinikere. Avdelingens interesse og pågående diskusjon viser likevel at flere leger har ansett dette som et aktuelt forbedringsområde. Selv om avdelingen har prøvd å legge noe fokus på korrekt albuminbruk, ser det ikke ut som at de har klart å skape enighet om dette. Hva som kan ha vært bremsende faktor til forandring vil være nyttig å kartlegge, da det har betydning for sannsynligheten for at forbedringsprosjektet blir vellykket.

Ett viktig holdepunkt for dette implementeringsprosjektet er å skaffe et godt system for å registrere indikasjonen for albuminbruk ved sepsispasienter. Vi har samtidig ønsket å kartlegge omfanget av overforbruket. Dette har vært en av våre store utfordringer. Vårt mål er å senke den unødvendige bruken samtidig som det skal være rom for å gi albumin når det finnes indikasjon for det. Gode kvalitetsindikatorer som sier noe om bruk av albumin ved indikasjon og som samtidig er enkle å måle, har vært vanskelig å finne. Dette gav oss en utfordring med å måle resultatet av prosjektet, men vi tror nå at vi har funnet nyttige indikatorer.

Vi mener at prosjektet har nok verdi og slagkraft til å gjennomføres. Det kan hende det ville vært enda mer å tjene på andre sykehus som i mindre grad er oppdatert på dagens litteratur og som har høy forekomst av sepsis-pasienter. Vi anser overførbarheten til andre sykehus er høy, da det er en

aktuell problemstilling for alle sykehus, samt at gjennomføringen av et lignende prosjekt på andre sykehus ville være nokså lik.

Konklusjon

Vi mener at vårt forslag til forbedringsprosjekt på intensivavdelingen potensielt kan bidra til mer homogen behandling og mindre usikkerhet blant legene hva gjelder bruk av albumin i væskebehandling av sepsispasienter. Hovedfokuset i prosjektet er å spre kunnskap om oppdatert litteratur og retningslinjer, og vil derfor kunne veilede klinikerne uten at det går på bekostning av klinisk skjønn, som jo er viktig i behandlingen av en intensivpasientpopulasjon. En reduksjon av albuminbruk utenfor indikasjon vil kunne medføre en økonomisk ressursbesparelse, som kan komme pasienter til gode på andre områder. Dersom dette prosjektet viser seg å være vellykket vil det også være overførbart til andre intensivavdelinger.

Referanser

1. Caironi P, Gattinoni L. The Clinical Use of Albumin: The Point of View of a Specialist in Intensive Care. *Blood Transfusion* 7.4 (2009): 259–267. PMC.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2782803/#b5-bl-07-259> (04.05.16)
2. Cochrane Injuries Group, Department of Epidemiology and Public Health, Institute of Child Health, London WC1N 1EH. Human Albumin Administration in Critically Ill Patients: Systematic Review of Randomised Controlled Trials.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9677209> (04.05.16)
3. Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Klinikum Der Stadt Ludwigshafen. Use of Albumin: An Update.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100698>. (04.05.16)
4. Boldt J. Querschnittleitlinien Zur Therapie Mit Blutkomponenten Und Plasmaderivaten: Humanalbumin. <http://link.springer.com/article/10.1007/s00101-010-1734-6> (04.05.16)
5. Norsk Legemiddelhåndbok. <http://legemiddelhandboka.no/terapi/1780> (15.04.16)
6. Norsk Legemiddelhåndbok. <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/3111> (15.04.16)
7. Mandel J, Palevsky PM. Treatment of Severe Hypovolemia or Hypovolemic Shock in Adults. <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-severe-hypovolemia-or-hypovolemic-shock-in-adults>. (04.05.16)
8. Perner A, Junttila E, Haney M et al. Scandinavian clinical practice guideline on choice of fluid in resuscitation of critically ill patients with acute circulatory failure. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2015;59(3):274-85.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aas.12429/full>. (04.05.16)
9. Dunlop O, Opdahl H, Jacobsen D. Septisk Sjokk.
<http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/metodebok/akuttmedisin/septisk-sjokk>. (04.05.16)
10. Kunnskapssenteret. Sjekkliste for Vurdering Av Forskningsartikler.
<http://www.kunnskapssenteret.no/verktoy/sjekkliste-for-vurdering-av-forskningsartikler>. (04.05.16)
11. Schmidt GA, Mandel J. Evaluation and Management of Severe Sepsis and Septic Shock in Adults. In *Intensive Care*. <http://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-severe-sepsis-and-septic-shock-in-adults>. (04.05.16)

12. Roberts I, Blackhall K, Alderson P et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. The Cochrane database of systematic reviews. 2011(11):Cd001208.
13. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;2:Cd000567.
14. Patel A, Laffan MA, Waheed U et al. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014;349:g4561.
15. Xu JY, Chen QH, Xie JF et al. Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Critical care (London, England)*. 2014;18(6):702.
16. Jiang L, Jiang S, Zhang M et al. Albumin versus other fluids for fluid resuscitation in patients with sepsis: a meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(12):e114666.
17. Rochweg B, Alhazzani W, Sindi A et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2014;161(5):347-55.
18. Norsk Intensivregister. Årsrapporter NIR.
<http://www.intensivregister.no/Referat/Årsrapportar/tabid/55/Default.aspx>. (04.05.16)
19. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ et al. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2012;55(4):1172-81.
20. Gluud LL, Christensen K, Christensen E et al. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2010;51(2):576-84.
21. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of Hepatology* , Volume 53 , Issue 3 , 397 – 417.
22. Lovdata. Forskrift Om Pasientjournal. <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2000-12-21-1385>. (04.05.16)
23. Norsk Legemiddelhåndbok. L23.7 Blod, Plasma Og Væskesubstitutter.
<http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/83196?expand=1>. (04.05.16)
24. Norsk Legemiddelhåndbok. L23.7.1.1 Albumin.
<http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/83206?expand=1>. (04.05.16)

25. Uio: Det Medisinske Fakultet. Kvalitetsindikatorer.
<http://www.med.uio.no/studier/ressurser/fagsider/klok/info-fagplanutvalg/kvalitetsindikatorer.html>. (04.05.16)
26. Kunnskapssenteret. Verktøy for Vedvarende Forbedring - Sustainability-modellen.
<http://www.kunnskapssenteret.no/165350/verktoy-for-vedvarende-forbedring-sustainability-modellen>. (04.05.16)
27. Uio: Det Medisinske Fakultet. Metode Og Verktøy for Kvalitetsforbedring.
<http://www.med.uio.no/studier/ressurser/fagsider/klok/info-fagplanutvalg/verktoy-og-metoder.html>. (04.05.16)
28. Helsebiblioteket. Modell for Kvalitetsforbedring.
<http://www.helsebiblioteket.no/kvalitetsforbedring/slik-kommer-du-i-gang/modell-for-kvalitetsforbedring>. (04.05.16)
29. Kunnskapssenteret. Effekt Av Tiltak for Implementering Av Kliniske Retningslinjer.
<http://www.kunnskapssenteret.no/publikasjoner/effekt-av-tiltak-for-implementering-av-kliniske-retningslinjer>. (04.05.16)