

Implementering av nye retningslinjer for moderat væskebehandling ved akutt pankreatitt ved Bærum sykehus

Prosjektoppgave i KLOK Modul 8 vår 2023



Forfattere: Aysha Malgorzata Razkowski, Bjørnar Kamøy, Cecilie Kingston, Charlotte hummel, Einar Braatlund Larsen, Elma Lutvica

Det medisinske fakultet
UNIVERSITETET I OSLO
2023

Innholdsfortegnelse

1 Tema og bakgrunn	3
1.1 Hva er Akutt pankreatitt?	3
1.2 Klassifikasjon av Akutt pankreatitt	3
1.3 Behandling av akutt pankreatitt	4
1.4 Vårt møte med problemstillingen	4
1.5 Mål med prosjektet	4
2 Kunnskapsgrunnlaget	4
2.1 PICO-spørsmål	4
2.2 Inklusjons - og eksklusjonskriterier	5
2.3 Søkestrategi	5
2.3.1 Pyramidesøk	6
2.3.2 Pubmed-søk	6
2.4 Best Practice - Acute Pancreatitis	7
2.5 UpToDate - Management of Acute Pancreatitis	7
2.6 Systematisk oversikt - Liao et al.	9
2.7 Randomisert kontrollert studie - de Madaria et al.	10
2.8 Kunnskapsgrunnlaget for dagens praksis - to retrospektive studier	11
3 Dagens praksis	12
3.1 Mikrosystem	12
3.2 Behandling av akutt pankreatitt ved Bærum sykehus	12
3.2.1 Utdrag fra e-håndbok Vestre Viken HF	12
3.2.2 Uttalelse fra LIS2 ved kirurgisk avdeling på Bærum sykehus	13
3.3 Utfordrende praksis: Ikke-spesifisert væskemengde	14
4 Tiltak	14
5 Kvalitetsindikatorer	15
5.1 Struktur- og prosessindikatorer	15
5.2 Resultatindikatorer	15
6 Prosess, ledelse og organisering	16
6.1 Fremdrift og tidsramme	16
6.1.1 Forberedelse og planlegging	16
6.1.2 Utførelse	16
6.1.3 Evaluere og følge opp	17
6.2 Ledelse	17
6.3 Økonomi	17
6.4 Motstand	17
7.0 Konklusjon	18

1 Tema og bakgrunn

Akutt pankreatitt er en potensielt dødelig sykdom med betennelse i pancreas. Sykdommen klassifiseres fra mild til alvorlig hvor den milde typen ofte er asymptomatisk, den alvorlige har en dødelighet på ca. 30%. Viktigste behandling for alle alvorlighetsgrader er intravenøs væske tidlig i forløpet. Tradisjonelt har det vært anbefalt aggressiv væskebehandling med store volum, mens nyere forskning peker på at lavere volum væske gir bedre effekt og mindre komplikasjoner.

Vår gjennomgang av dagens retningslinjer og litteratur viser at dagens praksis baserer seg på eldre forskning med svak evidens. De eldre studiene vurderer ikke hvor mye væske som skal tilføres, men konkluderer med at væske skal gis tidlig i forløpet. Forskerne poengterer også at det mangler kunnskap om hvor mye væske det skal gis og anbefaler mer forskning på tema.

Nyere studier har konkludert med at aggressiv væsketilførsel er forbundet med økt mortalitet og morbiditet¹. En av studiene ble stanset tidlig da kontrollgruppen som fikk aggressiv væskebehandling hadde økt tendens til overhydrering. De anerkjente kliniske oppslagsverkene UpToDate og Best Practice har oppdatert sine retningslinjer^{2,3}.

Basert på kunnskapsgrunnlaget, gjennomgang av dagens praksis og vurdering av faktorene som påvirker kvalitetsforbedringsprosessen, konkluderer vi med at prosjektet vårt er høyest relevant og gjennomførbart. Prosjektet er klart til implementering i andre kvartal av 2023.

1.1 Hva er Akutt pankreatitt?

Akutt pankreatitt er en betennelse i bukspyttkjertelen karakterisert av akutt innsettende smerter i øvre del av abdomen, ofte med utstråling til ryggen⁴. Diagnosen krever to av følgende kriterier: smerter i epigastriet, S-lipase eller S-amylase økt til minst 3 ganger referanseverdi, og/eller radiologiske funn forenlig med akutt pankreatitt⁵. Mild form av akutt pankreatitt er den vanligste og medfører kortvarig sykehusopphold med få symptomer. Utvikling av en mer alvorlig pankreatitt øker faren for nekrotiserende pankreatitt, langvarig sykehusopphold og utvikling av kronisk pankreatitt og død⁶.

Akutt pankreatitt er en relativt vanlig gastroenterologiske innleggelsesårsaker. Insidensraten er anslått til 13-45/100 000 per år og viser en oppadstigende trend⁵. 15-20% av pasienter diagnostisert med akutt pankreatitt utvikler en alvorlig og livstruende tilstand⁵. Den totale mortaliteten ligger på ca. 2%⁶, for alvorlig pankreatitt er dødeligheten på ca. 30%⁵.

Flere tilstander kan utløse akutt pankreatitt. De aller vanligste årsakene er gallestein og alkohol. Alle har samme overlappende patogenese med en kaskadereaksjon som fører til vevsskade⁶. Obstruksjon av papilla Vateri fører til intrapankreatisk trypsinogenaktivering og aktivering av fordøyelsesenzymer i pankreas⁵. Dette fører til autodigestasjon med påfølgende celledød i pankreas og omkringliggende vev⁶.

1.2 Klassifikasjon av Akutt pankreatitt

Atlanta kriterier fra 2012 definerer dagens forståelse av akutt pankreatitt og bestemmer alvorlighetsgraden. Atlanta kriterier skiller også mellom to hovedformer for akutt pankreatitt: den interstitielle og den nekrotiserende som igjen er delt inn i 4 ulike subkategorier⁷.

Alvorlighetsgraden etter Atlanta kriterier baseres på fravær eller tilstedeværelse av organsvikt og lokale/systemiske komplikasjoner⁷. Marshall skår på 2 eller mer for å definere organsvikt⁶. Akutt pankreatitt deles inn i mild, moderat alvorlig og alvorlig. Mild grad av akutt pankreatitt har fravær av både komplikasjoner og organsvikt. Moderat alvorlig pankreatitt er karakterisert av enten forbigående (<48 timer) organsvikt, lokale/systemiske komplikasjoner eller kombinasjon av de to. For å stille diagnose alvorlig akutt pankreatitt krever Atlanta kriterier tilstedeværelse av organsvikt lenger enn 48 timer⁷.

1.3 Behandling av akutt pankreatitt

Behandling inkluderer væskestøtte med iv tilførsel, oksygen på nesekateter, tromboseprofylakse samt monitorering av timediurese og abdominaltrykk vha. blærekateter. Væsketilførsel, både mengde og hastighet, er dårlig definert i dagens retningslinjer. Antibiotika er indisert kun ved væskeansamling eller nekroser. Alle alvorlighetsgrader av akutt pankreatitt skal ha væskebehandling.

1.4 Vårt møte med problemstillingen

Et av våre gruppemedlemmer gjennomførte praksis ved Bærum sykehus. Der observerte han pasienter med akutt pankreatitt, samt behandlingsforløpet. Dagens behandlingsregime for akutt pankreatitt inkluderer væsketilførsel. Dessverre er det ingen presis beskrivelse av hvor mye eller hvor fort iv. væske skal tilføres i e-håndbok eller andre lokale retningslinjer på sykehuset. Dette kan skape usikkerhet blant mindre erfarne leger, behov for konferering med overleger og mulighet for feilbehandling.

1.5 Mål med prosjektet

Dette prosjektet har som formål å heve kunnskapsnivå angående væskebehandling ved akutt pankreatitt. Vi mener at det er hensiktsmessig å endre dagens praksis av aggressiv væskebehandling ved akutt til moderat væskebehandling pankreatitt ved Bærum sykehus.

Endringen av dagens praksis vil trolig redusere andel pasienter som utvikler organsvikt. Det er vanskelig å sette realitetsorienterte mål, dermed velger vi å sette mål som samstemmer med funn i nyere forskning¹. Vi ønsker å redusere andel pasienter overført til intensivavdeling med 75%, samt halvere andel pasienter som utvikler organsvikt eller nekrotiserende pankreatitt post akutt pankreatitt. Det er vanskelig å anslå hvor stor reduksjon av dødelighet kan oppnås grunnet mange konfundere faktorer, men håpet vårt er å redusere den med 25%.

Vi ønsker å implementere nye rutiner for væsketilførsel hos pasienter innlagt med mild og moderat alvorlig form for akutt pankreatitt. Fremgangen blir evaluert etter 1 og 6 måneder med mål om at nye retningslinjer er i bruk hos 100% av pasienter innen 1 år.

2 Kunnskapsgrunnlaget

2.1 PICO-spørsmål

Vi tok utgangspunkt i PICO-metoden for å utforme et presist spørsmål.

P	Pasienter ≥ 18 år med akutt* pankreatitt
I	Moderat væskebehandling**
C	Aggressiv væskebehandling***
O	Sykehusdødelighet, antall liggedøgn, utvikling av organsvikt, overhydrering

Tabell 1: PICO spørsmål

* Nyoppstått pankreatitt: < 24 timer siden symptomdebut

** Moderat væskebehandling: Bolus 10 mL/kg ved tegn til hypovolemi + 1.5 mL/kg/time

*** Aggressiv væskebehandling: Bolus 20 mL/kg + 3.0 mL/kg/time

Ved hjelp av tabellen ovenfor kan vi sette sammen de fire PICO-elementene til et spørsmål:

Blant pasienter med akutt pankreatitt, hvilket utfall gir moderat i forhold til aggressiv væskebehandling, på sykehusdødelighet, antall liggedøgn, utvikling av organsvikt og overhydrering?

Videre definerte vi hvilken type kjernes spørsmål dette er. Vi ønsker å studere effekt av tiltak, og spørsmålet kommer dermed inn under «Hva kan vi gjøre for å forebygge eller behandle problemet?», som besvares best ved hjelp av randomiserte kontrollerte studier (RCT-er)⁸.

2.2 Inklusjons - og eksklusjonskriterier

Inklusjonskriterier:

- Studier som omtaler væskebehandling av akutt, nyoppstått (< 24 timer) pankreatitt hos voksne pasienter (≥ 18 år)
- Studietyper: RCT, systematiske oversikter, oversiktsartikler, kliniske oppslagsverk og retningslinjer
- Artikler skrevet på engelsk eller skandinaviske språk
- Artikler skrevet de siste 20 årene (f.o.m 2003)

Eksklusjonskriterier:

- Studier som omtaler behandling av kronisk pankreatitt og pankreatitt oppstått sekundært til endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi (ERCP)
- Studier som kun studerer effekten av ulike typer intravenøse væskeblandinger
- Studier som omtaler en populasjon med pågående organsvikt i et eller flere organsystemer ved innleggelsestidspunkt/i akuttmottaket
- Editorials, letters, conference abstracts, case reports

2.3 Søkestrategi

Vi bygget videre på PICO-modellen for å definere aktuelle søkeord – og uttrykk.

		MeSH (emneord)	Tekstord
P	Pasienter ≥ 18 år med akutt pankreatitt (< 24 timer siden smertedebut)	Pancreatitis	Acute pancreatitis
I	Moderat* væskebehandling	Fluid therapy	Moderate hydration, moderate fluid resuscitation, conservative hydration
C	Aggressiv væskebehandling	Fluid therapy	Aggressive hydration, aggressive fluid resuscitation
O	Sykehusdødelighet, antall liggedøgn, utvikling av organsvikt, overhydrering	Hospital mortality, length of stay, Water intoxication	In-hospital mortality, length of hospital stay, organ failure, overhydration

*Moderat og konservativ væskebehandling brukes om hverandre, men betyr i praksis det samme. I litteraturen brukes det ulike definisjoner av moderat og aggressiv behandling, der vi har valgt å bruke definisjonene presisert i kapittel 2.1.

2.3.1 Pyramidesøk

Vi utførte pyramidesøk i McMaster plus med søkeordene «Pancreatitis fluid therapy». Siste søket ble utført 13.02.23. Vi brukte inklusjons – og eksklusjonskriteriene beskrevet ovenfor for å avgrense søket. Av totalt 100 treff, var det i hovedsak to treff som oppfylte inklusjonskriteriene definert ovenfor, ett i UpToDate³ og ett i BMJ Best practice². Vi fikk ingen treff på kunnskapsbaserte retningslinjer. På systematisk oversikter fikk vi totalt 6 treff, hvorav ett av treffene var relevant for spørsmålet vi ønsker å besvare⁹. En av de tre kvalitetsvurderte studiene oppfylte også inklusjonskriteriene¹⁰.

2.3.2 Pubmed-søk

Videre gjorde vi søk i PubMed med følgende søkeord (siste søk 13.02.23):

- 1) Acute pancreatitis AND Fluid Resuscitation.
- 2) Acute pancreatitis AND (Aggressive hydration OR Moderate hydration OR Conservative hydration)

For å få relevante treff som oppfyller våre inklusjons – og eksklusjonskriterier, brukte vi følgende filtre: *Results by year*: 2003 – 2023. *Article type*: Guideline, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review. *Species*: Humans. *Language*: English, Danish, Norwegian, Swedish

Det første søket gav oss 23 treff. Etter en gjennomgang av tittel og abstrakt, sitter vi igjen med 4 artikler^{3,8,11,12}. Det andre søket ga oss 28 treff, hvorav 3 oppfylte inklusjonskriteriene etter gjennomgang av tittel og abstrakt^{1,13,14}.

2.4 Best Practice - Acute Pancreatitis

Det kliniske oppslagsverket til BMJ Best Practice har laget en algoritme for behandling med intravenøs væske, der de anbefaler tidlig væskebehandling med jevn hastighet og ikke mer enn 1.5 mL/kg/time og bolus på 10 mL/kg kun ved tegn til hypovolemi³. BMJ adresserer retningslinjene til American College of Gastroenterology (ACG) fra 2013 som anbefaler mer aggressiv væskebehandling, men peker videre på at senere studier støtter en mer moderat tilnærming¹². De refererer spesifikt til en randomisert kontrollert studie publisert i The New England Journal of Medicine, som viste høyere insidens av overvæking i gruppen med aggressiv væskebehandling, uten forbedringer i kliniske utfall¹.

Vurdering av oppslagsverkets metodiske kvalitet

Vi gjorde en kvalitetsvurdering ved hjelp av «sjekklister for vurdering av kapitler i kliniske oppslagsverk» hentet fra helsebiblioteket⁸. Kapittelet beskriver teori, diagnostikk, behandling og oppfølging av akutt pankreatitt, men populasjonen er ikke beskrevet. Behandlingsalgoritmen for intravenøs væske tar for seg «all patients», uten at dette presiseres nærmere. Det kommer tydelig frem hvem forfatterne og fagfellene er, men det foreligger ingen beskrivelse av metodikken. Én av forfatterne og én av fagfellene er forfattere av siterte referanser, men oppgir ellers ingen interessekonflikter. Forfatterne kommer med tydelige anbefalinger for væskebehandlingen, og retningslinjen ble sist oppdatert 5. januar 2023. BMJ Best Practice beskriver at de benytter GRADE til å gradere anbefalingene, men det er kun brukt ved ett tilfelle, hvor det er en svak anbefaling om smertelindring med opioider (evidens C).

2.5 UpToDate - Management of Acute Pancreatitis

I UpToDate anbefales moderat væskebehandling (1,5ml/kg/time med bolus på 10ml/kg til pasienter med hypovolemi) og målrettet væskebehandling³. Det vil si at væskebehovet blir revurdert med hyppige intervaller basert på klinisk undersøkelse.¹² UpToDate anbefaler at væskebehandlingen begrenses til de første 24 til 48 timene etter symptomdebut. Aggressiv væskebehandling etter 48 timer er assosiert med økt behov for intubasjon og økt risiko for abdominal compartment syndrom³.

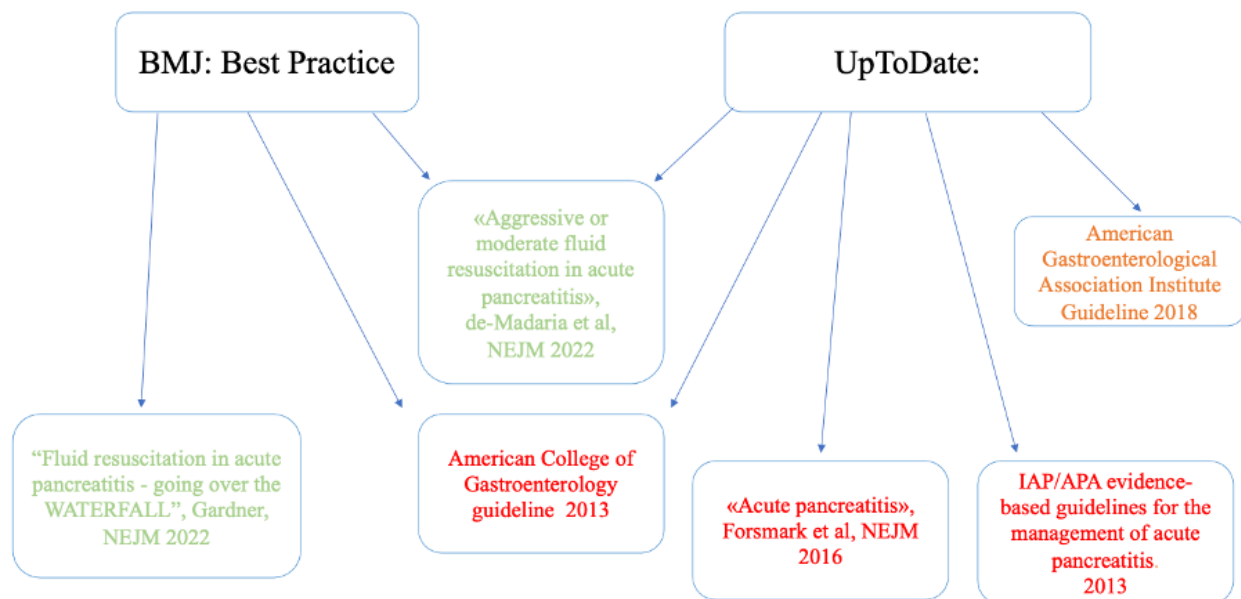
Vurdering av oppslagsverkets metodiske kvalitet

Kapittelet “Management of acute pancreatitis” i UpToDate beskriver behandlingen av akutt pankreatitt³. Vurderingen vår av kapittelet baserer seg på en sjekklister fra Kunnskapsbasert praksis, Helsebiblioteket⁸. Det går klart frem hva kapittelet omhandler, og populasjon. Forfatterne er listet opp med navn, titler og institusjonstilknytning. Kapittelet er fagfellevurdert, men ikke hvem som inngår i fagfellevurderingen. Prosessen for litteratursøket inkludert søkeord, inklusjonskriterier og databaser er ikke beskrevet. Anbefalingene i kapittelet til UpToDate er tydelige og det er spesifikt oppgitt mengde og hastighet. «*We use moderate intravenous hydration (1.5 mL/kg/hour with a 10 mL/kg bolus in patients with hypovolemia) with goal-directed therapy for fluid management*»³. Kapittelet var sist oppdatert 26. september 2022 da denne vurderingen ble gjort (23. jan. 2023) og litteraturgjennomgangen var på det tidspunktet sist oppdatert des 2022. Selv om noen av punktene vurderes som uklare, er totalinntrykket etter denne vurderingen at vi kan stole på anbefalingene i UpToDate.

	UpToDate «Management of acute pancreatitis»	BMJ Best Practice «Acute pancreatitis»
1. Går det klart frem hva kapitlet handler om?	Ja	Uklart
2. Går det klart frem hvem som har skrevet kapitlet?	Uklart	Ja
3. Går det klart frem hvem som har redigert og fagfellevurdert kapitlet?	Uklart	Ja
4. Går det klart frem hvor søket er gjort, og er søkestrategiene omfattende nok?	Nei	Nei
5. Er tilliten til dokumentasjonen vurdert, og er graderingssystemet klart beskrevet?	Uklart	Uklart
6. Er anbefalingene tydelige?	Ja	Ja
7. Har alle anbefalingene henvisning(er)?	Ja	Ja
8. Er anbefalingene oppdatert?	Ja	Ja
9. Er det noen interessekonflikter?	Uklart	Uklart
10. Kan innholdet i kapitlet overføres til praksis?	Ja	Ja

Tabell 2: Vurdering av kapitlene «Management of acute pancreatitis» i UpToDate og «Acute pancreatitis» i BMJ Best Practice i henhold til sjekklisten for kliniske oppslagsverk fra Kunnskapsbasert praksis (3).

I anbefalingene om moderat væskebehandling referer begge oppslagsverkene til studier og retningslinjer. Tabell 4 viser en oversikt over referansene som oppslagsverkene har brukt og fargene viser hva de ulike studiene og retningslinjene anbefaler. Grønn anbefaler moderat væskebehandling. Rød anbefaler aggressiv væskebehandling, svak anbefaling i IAP/APA guidelines¹¹ og sterk anbefaling i ACG guideline¹⁴. Oransje anbefaler målrettet væskebehandling. Ettersom at flere av punktene i vurderingen av oppslagsverkene er uklare, skal vi se nærmere på de viktigste studiene som begge oppslagsverkene baserer seg på.



Figur 1: Retningslinjene og studiene BMJ Best Practice og UpToDate refererer til i anbefalingene om væskebehandling.

2.6 Systematisk oversikt - Liao et al.

Søkene i McMaster plus og Pubmed gav oss treff på 3 metaanalyser^{9,15,16}. Liao et al.¹⁵ publisert i 2022, mens Gad et al.¹⁶ og Haydock et al.⁹ ble publisert i henholdsvis 2020 og 2013. Videre ble metaanalysen til Liao et al. utført fordi forfatterne mente at det var flere mangler i metanalysen til Gad et al. som gjør det vanskelig å kvalitetsvurdere studiene, samt at de muligens overestimerer sikkerheten ved bruk av aggressiv behandling. Selv om de to sistnevnte metanalysene inkluderer mange av de samme studiene, inkluderer Liao et al. flere studier og en større populasjon enn Gad et al.^{15,16}. Basert på at Liao et al. ble publisert sist, og inkluderer flest studier og den største populasjonen, valgte vi å se nærmere på denne.

Resultater

Det primære utfallet i metaanalysen var mortalitet, der data fra 12 studier viste en signifikant forskjell mellom gruppen med aggressiv behandling og gruppen med moderat behandling (9.8 % og 7.6 %; OR 1.66; 95 % KI 1.28 – 2.16; $P = 0.0001$; $I^2 = 26\%$)¹⁵. Det ble testet for ulikheter mellom subgrupper, men det ble ikke funnet evidens for at den høyere mortaliteten i gruppen med aggressiv behandling varierte med studiedesign, gjennomsnittsalder eller av pankreatittens alvorlighetsgrad.

Pasienter i gruppen behandlet med aggressiv væskebehandling opplevde nyresvikt oftere enn pasientene behandlet med moderat væskebehandling (19.2 % og 9.3 %; OR 2.38; 95 % KI 1.78 – 3.18; $P < 0.00001$; $I^2 = 0\%$). I subgruppen bestående av pasienter med mild pankreatitt var effekten av aggressiv væskebehandling uklar (OR 1.18; 95 % KI 0.46 – 3.08, $P = 0.73$), mens det for pasientene med alvorlig pankreatitt var tydelig evidens for konservativ behandling (OR 2.58; 95 % KI 1.90 – 3.50; $P < 0.00001$).

Data fra 6 studier viser en signifikant forskjell mellom de to gruppene (OR 2.34; 95 % KI 1.60 – 3.42; $P < 0.0001$; $I^2 = 0\%$) med hensyn til pankreasnekrose. Begrenset data som vurderer pankreasnekrose i enkelte subgrupper (unge pasienter, RCT-er og alvorlig pankreatitt) viste ingen signifikant forskjell ($P > 0.05$) mellom de behandlet med henholdsvis moderat og aggressiv væskebehandling. De resterende studiene med subgrupper av eldre pasienter, observasjonsstudier og mild pankreatitt viste derimot en signifikant forskjell ($P < 0.00001$) mellom de to gruppene.

8 studier undersøkte insidensen av persistens organsvikt, men fant ingen signifikant forskjell mellom de to gruppene (OR 1.56; 95 % KI 0.93 – 2.61; P = 0.09; I² = 52 %).

Data fra 6 studier viser ingen signifikant forskjell i subgrupper av studietyper og gjennomsnittlig alder (P > 0.05) med hensyn til antall liggedøgn. Det ble derimot funnet en signifikant forskjell mellom pasienter med mild og alvorlig pankreatitt, der det indikeres at pasienter behandlet med aggressiv væskebehandling hadde flere liggedøgn enn de behandlet med moderat væskebehandling i gruppen med alvorlig pankreatitt (P < 0.0001), mens det ikke ble funnet en forskjell i gruppen med mild pankreatitt (P = 0.82)

Data fra 6 studier viste en signifikant ulempe i gruppen som fikk aggressiv væskebehandling med hensyn til insidens av respirasjonssvikt (OR 3.67; 95 % KI 2.62 – 5.14; P < 0.00001; I² = 64 %). Testen for ulikheter mellom subgruppene var ikke-signifikant (P = 0.23).

Studien konkluderer med at aggressiv væskebehandling, sammenliknet med moderat behandling, hos voksne pasienter med akutt pankreatitt er assosiert med økt sykehusmortalitet, og økt insidens av nyresvikt og pankreasnekrose. Videre er aggressiv væskebehandling av eldre pasienter og/eller de med alvorlig pankreatitt trolig relatert til økt insidens av respirasjonssvikt, persistent SIRS og flere liggedøgn. Som følge av metanalysens begrensninger kan ikke forfatterne trekke definitive konklusjoner, og de mener det er et behov for flere studier for å bekrefte funnene.

Vurdering av Liao et al. 2022

Vi gjorde en kvalitetsvurdering av metaanalysen ved hjelp av sjekkliste (ROBIS: Tool to assess risk of bias in systematic reviews) for systematisk oversikter. De har brukt relevante søkeord i flere databaser, og kombinert både tekstord og emneord. Studien inkluderer observasjonsstudier og randomiserte kontrollerte studier (RCT-er). Studiene ble kvalitetsvurdert ved hjelp av GRADE, og kategorisert i følgende fire kriterier: Veldig lav, lav, moderat eller høy. Risikoen for bias ble vurdert ved bruk av Cochrane Collaboration tool og Newcastle Ottawa Scale. Av de totalt fem inkluderte RCT-ene, ble tre vurdert til å være av høy kvalitet og to til å være av lav kvalitet med høy risiko for bias. Blant observasjonsstudiene ble fem av de åtte studiene vurdert til å være av høy kvalitet, mens de resterende tre vurderes å være av lav kvalitet. Resultatene er oppgitt med insidens, odds ratio (OR), konfidensintervall (KI), P-verdi (P) og I². Liao et al har også laget et Forrest plot som presenterer resultatene til de ulike studiene på en oversiktlig måte. Forfatterne har adressert heterogeniteten mellom studiene og gjort subgruppe-analyser for å minimere heterogeniteten av hvert enkelt utfall. Hovedbegrensningen til studien er at cirka halvparten av de inkluderte studiene er observasjonsstudier, og at de inkluderte RCT-ene hadde små populasjoner. Tross de overnevnte begrensningene, anser vi dette for å være en metaanalyse av høy kvalitet.

2.7 Randomisert kontrollert studie - de Madaria et al.

de-Madaria et al. 2022

Studien til de-Madaria et al. er en open-label multisenter randomisert kontrollert studie (WATERFALL) som i 2022 ble publisert i The New England Journal of Medicine¹. Denne studien randomiserte 249 pasienter til enten moderat (n=127) eller aggressiv væskebehandling (n=122). Studien viste en tendens til at moderat gruppen i mindre grad utviklet mer alvorlige former for akutt pankreatitt (p=0,32). Ifølge forfatterne er det sannsynlig at forskjellen hadde vært signifikant dersom populasjonen var større. Det var en signifikant forskjell i utvikling av overhydrering (mild, moderat og alvorlig grad). I gruppen som fikk aggressiv væskebehandling utviklet 20,5% av pasientene væskeoverskudd, sammenlignet med 6,3% i gruppen som fikk moderat væskebehandling (justert relativ risiko 2,85; 95% CI, 1,36 til 5,94, p=0,004). Studien ble stoppet av «data and safety monitoring board» etter første midlertidige analyse på grunn av stor risiko for overhydrering blant pasientene som ble behandlet med aggressiv væskebehandling.

Vurdering av de-Madaria et al. 2022

Vurdering av studien til de-Madaria et al. ble gjort etter sjekkliste for RCT fra Kunnskapsbasert praksis. Forskningsspørsmålet i studien er tydelig med hensyn til populasjon, tiltak, sammenligning og utfall. Populasjonen er pasienter over 18 år med nydiagnostisert akutt pankreatitt som kom til akuttmottaket innen 24 timer fra symptomdebut.

Intervensjonen var aggressiv eller moderat væskebehandling. Gruppen som fikk aggressiv væskebehandling, ble behandlet med en bolusdose Ringer-lactat på 20ml/kg over 2 timer og deretter 3ml/kg/time. Moderat væskebehandling bestod av en dose på 1,5ml/kg/time Ringer-lactat med bolus på 10ml/kg over 2 timer til pasienter med hypovolemi. Primærutfallet i studien var utvikling av moderat alvorlig eller alvorlig pankreatitt. Studien har også flere sekundærutfall som antall liggedøgn, overføring til intensivavdelingen, CRP, organsvikt > 48 timer og død. Overhydrering var det viktigste sikkerhetsutfallet og pasienten måtte oppfylle 2 av 3 kriterier: symptomer, fysiske tegn og radiologiske funn som ved hypervolemi. Overhydrering er en fryktet komplikasjon til væskebehandling da det kan medføre økt mortalitet og morbiditet.

Studien var ikke blindet, noe som kan ha ført til bias. Pasientkarakteristika i de to gruppene var presentert i en tabell og var tilnærmet identiske. Studieprotokollen er tydelig beskrevet og måletidspunktene, undersøkelser og eventuelle tilleggstiltak var likt for begge grupper. Årsaker til eventuell avbrytning av intervensjonen er beskrevet for begge grupper, men det var ingen frafall slik at alle dataene ble analysert etter «intention-to-treat»-prinsippet.

Studien var tiltenkt en populasjon på over 700 pasienter basert på en styrkeberegning før studien ble startet, men ettersom at studien ble stoppet etter første analyse ble kun 249 pasienter inkludert. Til tross for de overnevnte begrensingene til studien, anser vi denne studien av god kvalitet basert på design, resultater, at studien ble stoppet grunnet overhydrering som gir økt risiko for moratlitet og morbiditet, og at studien er publisert i The New England Journal of Medicine.

I en «editorial» i the New England Journal of Medicine “Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis — Going over the WATERFALL” vurderer Gardner studien til de-Madaria et al som svært klinisk relevant og konkluderer tydelig at klinikerne bør fokusere på å gi moderat væskebehandling og grundig klinisk og hemodynamisk monitorering for å unngå overhydrering¹³.

2.8 Kunnskapsgrunnlaget for dagens praksis - to retrospektive studier

Vi har undersøkt kunnskapsgrunnlaget bak dagens retningslinjer med aggressiv væskebehandling. Etter anbefaling fra Gastroenterolog Øyvind Holme kom vi frem til to artikler. Den første fra New England Journal of Medicine i 2016¹⁷, den andre fra 2009, publisert i Pancreology¹⁸.

Artikkel av Gardner et al. er en retrospektiv studie om væskeresustisjon av pasienter med alvorlig akutt pankreatitt¹⁸. Artikkelen ble basert på totalt 45 pasienter. Pasientene ble delt i to grupper: De som mottok over 33% av totalt væskevolum innen de første 24 timer og de som fikk under 33% av totalt væskevolum de første 24 timer. Total lengde på væskebehandlingen var 72 timer. Studien analyserte om pasienter som fikk mest væske initialt hadde bedre overlevelse enn de pasientene som fikk jevnere fordelt i løpet av de første 72 timene.

Pasientene hadde samme baseline kriterier, og det var ingen signifikant forskjell i total mengde væske gitt. Det var ingen signifikant forskjell på utvikling av organsvikt (43% vs. 35%, $p=0.31$), men gruppen som fikk tidlig væskebehandling hadde signifikant lavere mortalitet enn kontrollgruppen (0% vs 18%, $p=0.04$).

Studien konkluderte med at det å gi 1/3 av total væske tidlig i behandlingen medfører lavere risiko for mortalitet. Forfatteren bemerket at det eksisterer presise retningslinjer om aggressiv væskebehandling og hastighet på gitt væske, selv om det eksisterer få gode studier og ingen RTC eller prospektive studier om effekt av aggressiv væskebehandling.

Det er relevant å påpeke at studien er basert på veldig liten populasjon og det ble ikke tatt høyde for annen behandling under forløpet.

Den andre artikkelen er en litteraturstudie av Forsmark et al. Som mener at på bakgrunn av retrospektive studier er det viktig å gi aggressiv væskebehandling tidlig (innen 24 timer) for å redusere morbiditet og mortalitet¹⁷. Videre angir de at overhydrering er en stor utfordring grunnet komplikasjoner. Forfatteren problematiserer også at mengden væske som skal gis er basert på “expert opinions. De trekker ingen konklusjoner på hvor mye væske som skal gis eller til hvilken hastighet. Forfatterne påpeker et stort behov for prospektive studier som vurderer mengden væske og infusjonshastighet som skal gis.

2.9 Oppsummering av kunnskapsgrunlaget

Basert på de kliniske oppslagsverkene, metaanalysen, RCT-studien og to retrospektive studier har vi et tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag for å anbefale moderat væskebehandling. Vi vurderte at RCT-studien til de-Madaria et al. var av høy kvalitet og ettersom at UpToDate og BMJ Best Practice baserer sin anbefaling om moderat væskebehandling hovedsakelig på denne studien støtter dette vår vurdering. I metanalysen konkluderer Liao et al. med at aggressiv væskebehandling, sammenliknet med moderat væskebehandling, er assosiert med økt sykehusmortalitet, samt økt insidens av nyresvikt og pankreasnekrose. Videre er aggressiv væskebehandling av eldre pasienter og/eller de med alvorlig pankreatitt trolig relatert til økt insidens av respirasjonssvikt, persistent SIRS og økt antall liggedøgn. Selv om noen få, eldre studier av lav kvalitet har gitt grunnlag for dagens retningslinjer ved Bærum sykehus, anser vi at nyere og oppdatert evidens gir sterkere holdepunkt for moderat væskebehandling.

3 Dagens praksis

3.1 Mikrosystem

Anslagsvis en til to pasienter legges inn med akutt pankreatitt på Bærum sykehus ukentlig, hvor majoriteten har mild pankreatitt og blir skrevet ut etter kortvarig sykehusopphold. Et fåtall har alvorlig pankreatitt ved innleggelse. Resterende har mild eller moderat pankreatitt, men utvikler alvorlig pankreatitt i løpet av sykehusoppholdet. Endret praksis vil forvente å redusere andelen som utvikler alvorlig pankreatitt i løpet av sykehusoppholdet.

Dagens praksis ved Bærum sykehus: anbefalinger fra lokal metodebok og beskrivelse fra LIS2 ved kirurgisk avdeling Vi ble oversendt en powerpoint fra et morgenmøte om behandling av akutt pankreatitt. Både powerpoint fra morgenmøtet og e-håndbok har en aggressiv tilnærming til bolusdose og vedlikeholdsbehandling med væske.

3.2 Behandling av akutt pankreatitt ved Bærum sykehus

3.2.1 Utdrag fra e-håndbok Vestre Viken HF

Mild og moderat pankreatitt (80-90%)

Pasienter uten særlige allmennsymptomer og upåvirkede vitale funksjoner (temperatur, puls, blodtrykk, respirasjon) kan behandles symptomatisk på sengpost med analgetika og overgang til normal kost etter forbigående faste og infusjon av klare væsker. Drikke og mat så snart pasienten tolerer dette og ikke får økende smerter. Utskrivelse når pasienten er smertefri og tolererer drikke og mat, vanligvis etter fire til fem dager. Etiologien avgjør videre behandling/utredning.

Alvorlig pankreatitt (10-20%):

Hvis 3 eller flere positive kriterier er oppfylt i løpet av de første 48 timene etter innleggelsen.

- $pO_2 < 7,5 \text{ kPa}$
- Hvite $> 15 \times 10^9/L$
- Glukose $> 10 \text{ mmol/L}$
- Urinstoff $> 16 \text{ mmol/l}$
- LD $> 600 \text{ u/l}$
- ASAT $> 100 \text{ U/l}$
- $Ca < 2,0 \text{ mmol/l}$
- Albumin $< 32 \text{ g/l}$
- Alder $> 55 \text{ år}$

Alvorlig pankreatitt defineres ifølge Atlanta-kriteriene som persisterende organsvikt, lokale komplikasjoner (nekrose, abscess) eller systemiske komplikasjoner.

Nyresvikt og SIRS ved ankomst eller persisterende SIRS etter 48 timer predikerer alvorlig pankreatitt.

Sykdommen har et klassisk 2.puklet forløp, hvor behandlingen av første fase angis under.

Behandling 1. fase (<4-5 uker sykdomslengde)

Rikelig intravenøs væske, ofte infusjon med tillegg av væskebolus. Blærekateter med måling av timediuurese. Det angis ikke noe mer detaljert infusjonsregime i den lokale veilederen.

3.2.2 Uttalelse fra LIS2 ved kirurgisk avdeling på Bærum sykehus

“På Bærum sykehus så ser vi egentlig på vitalia og blodgass til pasienten for å beslutte alvorlighetsgrad i akutt mottaket. Hb kan også fortelle litt om hvor «uttørket» pasienten er. Ofte vil CRP dagen etter innleggelse fortelle oss litt om hva vi kan forvente av alvorlighetsgrad i forløpet.

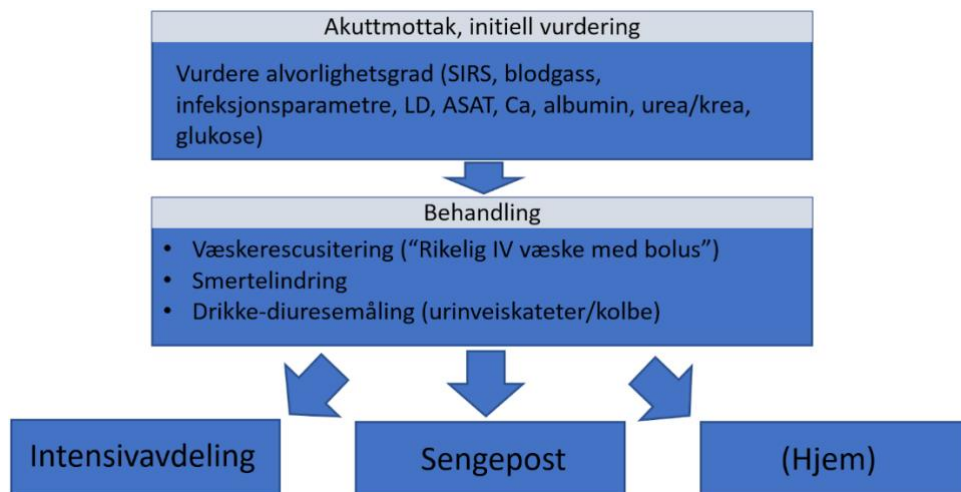
Før oppstart av behandling vurderes alvorlighet og behandlingsnivå.

Essensen av det som skjer i mottaket er:

1. Alle pasienter settes på Ringer snarest. Mengde: 5-10 ml/kg den første timen, dersom sirkulatorisk påvirket kan dette dobles (unngå overvæsking da dette fører til overdødelighet dersom ikke klinisk indisert).
Fortsetter med ca. 3 ml/kg/time til puls < 120 , MAP mellom 65-85 og urinproduksjon mellom 0.5-1 mL/kg/time.
2. Får morfin til NRS mellom 0-5.
3. Ser på kalsium for å vurdere hyperkalsemi som årsak til pankreatitt. Hvis pasienten har hyperkalsemi stanses infusjon med Ringer og pasienten får NaCl.

De fleste pasientene skal ha kateter, men pga. Det enorme spekteret av sykdom så ser vi litt an hvem som får hva. De friskeste pankreatittene blir ikke alltid lagt inn. De som klarer å tisse i kolbe slipper kateter.

Vi bruker ikke Atlantakriteriene slavisk for å klassifisere pankreatittene, men foreligger det betydelig organsvikt så blir det automatisk «mer alvorlig» og kanskje intensivkrevende”.



Figur 2: Flytdiagram over pasientflyt ved akutt pankreatitt. Utdrag fra e-håndbok Vestre Viken.

3.3 Utfordrende praksis: Ikke-spesifisert væskemengde

Lokale retningslinjer og uttalelse fra LIS 2 ved sykehuset antyder at praksisen kan variere fra behandler til behandler, men at sykehuset ligger i den aggressive enden av skalaen angående væskebehandling av akutt pankreatitt. I den tilsendte PowerPointen fra morgenundervisning ble det vist noe mer spesifiserte behandlingsmål med hensyn på væskemengde.

Uavhengig av hvor mye eller lite dagens praksis avviker fra gjeldende anbefalinger bør retningslinjene likevel oppdateres. En spesifisering av retningslinjene vil være en kvalitetsforbedring i seg selv.

4 Tiltak

I lys av det nyere kunnskapsgrunnlaget for væskebehandling ved mild og moderat akutt pankreatitt er hensikten med kvalitetsforbedringsprosjektet å oppdatere retningslinjer og formidle denne. Den moderate væskebehandlingen viser seg å redusere antallet som utvikler alvorlig pankreatitt. Oppdateringen må spesifisere væskemengde i e-håndboken for Vestre Viken, samt informere alle ledd i behandlingen om endringen. Dette inkluderer overleger, LIS-leger og sykepleiere.

Oppdaterte kliniske anbefalinger^{1-3,15}: Væskeresuscitering er eneste effektive behandling de første 24-48 timene etter diagnosen er stilt for alle alvorlighetsgrader. Start intravenøs væskebehandling 1.5 mL/kg/time og gi bolusdose 10 ml/kg hos pasienter med hypovolemi. Titrér væskebehandlingen etter følgende behandlingsmål (hyppig første 6 timer, fortsett observasjonen neste 24-48 timer):

- Puls <120 slag/min
- MAP 65-85 mmHg (8.7-11.3 kPa)
- Urinproduksjon > 0.5 - 1mL/kg/time

- Hematokrit 35-44%

Tiltakets art gjør endringsprosessen til en enkel affære. Vi kan derimot ikke forvente at nye retningslinjer umiddelbart fører til endret praksis. Hvorvidt endringen blir tatt i bruk avhenger av implementeringen i mikrosystemet.

5 Kvalitetsindikatorer

Kvalitetsindikatorer er *indirekte* mål som kan fortelle oss noe om kvaliteten på det som måles. Indikatorene baserer seg på ulike dimensjoner innenfor målområdet for forbedringsarbeidet. I Norge har vi nasjonale kvalitetsindikatorer om kvalitet i helsetjenesten, og bidrar til å rettlede forbedringsarbeid¹⁹.

Det stilles krav til en god kvalitetsindikator, den skal være faglig relevant og valid. Indikatoren må være egnet til å måle effekten av kvalitetsforbedringstiltaket, og sensitiv for endringer som følge av tiltaket. I tillegg må en indikator være praktisk anvendelig: mulig å måle, og med data som er tilgjengelig for prosjektgruppen. Til slutt må den være pålitelig å tolke, med høy reliabilitet²⁰.

5.1 Struktur- og prosessindikatorer

Strukturindikatorer gir informasjon om hvilke ressurser som er tilgjengelig, som tilgang på utstyr og kvalifisert personell. I vårt prosjekt er oppdaterte retningslinjer som en forutsetning for at tiltaket gjennomføres i mikrosystemet. Derfor har vi valgt å sjekke om lokale retningslinjer er oppdatert, og at disse er basert på kunnskapsgrunnet. Indikatoren er enkel og rask å måle etter oppstart av prosjektet.

Dette følges opp med å måle om retningslinjene blir fulgt i mikrosystemet. Dette vil være en prosessindikator, som evaluerer i hvilken grad klinisk praksis samsvarer med prosedyrer og retningslinjer²¹. En måte å vurdere om nye retningslinjer følges er å sjekke hvilken behandling som faktisk er gitt. Væskebehandlingen loggføres i metavision med volum og infusjonshastighet. Gjennomgang av metavision hos aktuelle pasienter kan vise om mikrosystemet har implementert retningslinjene i praksis.

5.2 Resultatindikatorer

Kvalitet kan måles ved å se på utfallsmål som beskriver behandlingsresultatet av et tiltak⁸. Studiene tar i bruk harde endepunkter i form av mortalitet og organsvikt, i tillegg til myke endepunkter som antall innleggelser på intensivavdeling og antall liggedøgn^{1,15}. Antall innleggelser på intensivavdeling er et surrogatmål for forekomsten av komplikasjoner, og er enkelt å telle opp. Varighet av sykehusoppholdet målt med antall liggedøgn gir også en pekepinn på forekomsten av kompliserte behandlingsforløp.

Statistikken kan hentes fra DIPS, og kan sammenlignes med tall fra før tiltaket ble implementert. Dette sikrer informasjon om fremdriften i prosjektet gjennom struktur- og prosessindikatorer. Resultatindikatorer gir begrenset med ekstra informasjon. Fra et kost-nytte perspektiv anser vi det likevel som et nyttig supplement for å validere at prosjektet har medført den kvalitetsforbedringen som var tiltenkt.

Oppsummert er følgende indikatorer valgt for å måle effekt av kvalitetsforbedringsprosjektet:

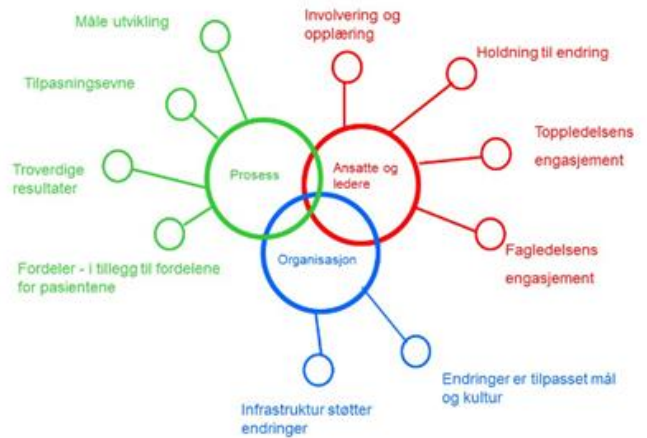
- Strukturindikator: Lokale retningslinjer er oppdatert og evidensbasert
- Prosessindikator: Væskebehandling gitt til pasienter basert på metavision-logg
- Resultatindikatorer: (i) Reduksjon i antall innleggelser på intensivavdeling og (ii) Reduksjon i antall liggedøgn.

6 Prosess, ledelse og organisering

6.1 Fremdrift og tidsramme

Før planlegging av dette prosjektet har vi undersøkt kvalitetsforbedrings modeller tilgjengelig via helsebiblioteket. Vi har brukt PUKK-modellen, som er basert på en rekke trinn som representerer en kontinuerlig kvalitetsforbedring. Disse trinnene er:

1. Forberedelse
2. Planlegge
3. Utføre
4. Evaluere
5. Følge opp



6.1.1 Forberedelse og planlegging

Figur 3: PUKK modell (Kvalitetsforbedring, Helsebiblioteket)

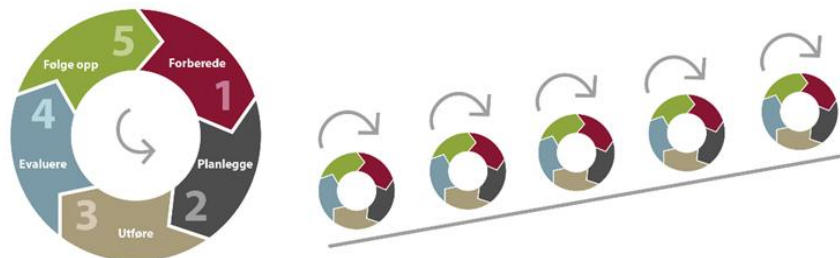
Vi har vært i kontakt med leger fra Bærum sykehus for å kartlegge dagens praksis, hvorfor dagens praksis er slik den er, og for å få tilgang til lokale retningslinjer og eHåndoka til Vestre Viken.

Deretter har vi utført litteratursøk for å undersøke om dagens retningslinjer avviker fra nyeste faglige anbefalingene. Kunnskapsgrunnlaget vårt ble systematisk analysert med hjelp fra veiledere tilgjengelig via Helsebiblioteket^{20,22}.

Vi har planlagt fremgangsmåten for å endre dagens praksis på en strukturert måte. Litteratur angående kvalitetsforbedring legger vekt på viktigheten av 10 faktorer som er nødvendig for at ønskede endringer implementeres med god effekt²².

6.1.2 Utførelse

Ansvar for gjennomføring av prosjektet vil i stor grad falle på avdelingsleder. Det er behjelpelig at Bærum sykehus har en dedikert eHåndboksgruppe sammensatt av fagansvarlige leger. Dermed er det naturlig at fagansvarlig lege tar på seg deler av ansvaret. Vårt prosjekt inneholder følgende tiltak:



- Endring av informasjon tilgjengelig i retningslinjer beskrevet i eHåndboka til Vestre Viken HF.
- Skriftlig informasjon i form av informasjonsplakater og e-post til leger og sykepleier med oppdaterte retningslinjer

- Muntlig informasjon i form av morgenundervisning.
- Fagdag med leger og sykepleiere med gjennomgang av nye retningslinjene og kunnskapsgrunnlaget.

Fagansvarlig lege vil sørge for endring av retningslinjer i eHåndboka og gjennomfører evaluering av endringene. Avdelingsleder skal være ansvarlig for å informere via e-post om endringene. Morgenundervisning kan fordeles mellom avdelingsleder og fagansvarlig, og bør omfatte både leger og sykepleiere.

En systematisk oversikt fra Kunnskapssenteret ser på effekten av ulike tiltak for implementering av kliniske retningslinjer. Her konkluderes med at praksisbesøk og engasjering av lokale opinionsledere i arbeidet er effektive²³. Selv om effekten av skriftlig informasjon er mindre sikker, er det gunstig for yngre leger å ha noe å forholde seg til.

6.1.3 Evaluere og følge opp

Dette prosjektet er satt opp som en kontinuerlig forbedring med oppstart 1. april 2023. Vi setter opp sjekkpunkt på spesifikke tidspunkt for å se om implementeringen er vellykket. Første er 1 måned etter oppstart. Neste sjekkpunkter er etter 6 måneder og 1 år. Ved alle sjekkpunkt skal kvalitetsindikatorer evalueres.

6.2 Ledelse

Avdelingsleder har hovedansvaret for implementering av tiltak, dermed er prosjektet forankret i ledelsen. Forskning viser at ledelse er viktig for et vellykket prosjekt²². §7 i Forskrift om ledelse og kvalitetsforbedring i helse- og omsorgstjenesten forplikter helsetjenester til kvalitetsforbedringsarbeid²⁴. Det kan være utfordrende å presentere prosjektet som nødvendig, kost effektiv og nyttig for bedre og trygge pasientbehandlingen.

6.3 Økonomi

Forberedelse og planlegging av selve prosjektet er basert på frivillig arbeid fra prosjektgruppen. Samtidig krever ingen av tiltakene store økonomiske ressurser.

Kvalitetsindikatorer kan derimot bli forbundet med noe kostnad i form av arbeidstid til ansvarlig lege for evaluering av ny praksis. Det er usikkert hvor mye kvalitetsforbedringsarbeid som er inkludert i stillingen til fagansvarlig. Samtidig er det viktig å sette opp de små kostnadene opp mot, kortere liggetid og bedre behandling. Informasjonen innhentet fra kvalitetsindikatorer kan brukes til forskningsarbeid, noe som kan være en gevinst for både avdelingen og sykehuset som helhet.

6.4 Motstand

Basert på forskjellene mellom dagens praksis og tiltak vi ønsker å implementere har vi kartlagt følgende motstandsmomenter:

Ledelse: Gjennomføring av et slik kvalitetsforbedring medfører få kostnader og materielle ressurser. Samtidig foreligger det kostnader knyttet med organisatoriske behov. Gjennomføring av prosjektet vil kreve at en ansatt blir ansvarlig for oppfølging av effektene. Dette kan anses av ledelsen som en for stor kostnad.

Leger: Dagens praksis er i stor grad basert på ervervet kunnskap til erfarne leger. Endring av rutiner kan være krevende for enkelte. Vår kontakt innen mikrosystem har beskrevet at det er viktig å få med opinion leaders for å kunne utføre endringer. Ved å identifisere slike individer og overbevise de, vil prosjektet bli enklere å implementere. Mindre erfarne leger har vist stor interesse i mer presise retningslinjer som kan være en stor driver for gjennomføring av dette prosjektet.

7.0 Konklusjon

Vår gjennomgang av dagens retningslinjer og litteratur viser at dagens praksis baserer seg på eldre forskning med svak evidens. Studiene undersøker ikke mengde tilført væske, men ser på når i forløpet væske skal tilføres¹⁸. Studien påpeker manglende konsensus på hva optimal væsketilførsel er, og anbefaler videre undersøkelser. Forsmark et al. problematiserer at mengden væske som skal gis er basert på “expert opinions”¹⁷.

Nyere forskning har undersøkt væskebehandling ved akutt pankreatitt. de-Maderia et al. konkluderte med at aggressiv væsketilførsel er forbundet med økt mortalitet og morbiditet¹. Studien deres ble stanset tidlig da kontrollgruppen hadde økt tendens til overhydrering. Både UpToDate og Best Practice har oppdatert sine retningslinjer basert på nyere forskning^{2,3}.

Vi beregner en del motstand for vårt prosjekt fra de mer erfarne leger da endring av vaner kan være vanskelig. Vi har i prosjektet vårt skissert hvordan vi tenker å motvirke denne motstanden: faglunsjer, informasjonsmøter og samtaler med opinion leaders.

Basert på kunnskapsgrunnlaget, for både dagens praksis og nye retningslinjer, gjennomgang av dagens praksis og vurdering av faktorene som påvirker kvalitetsforbedringsprosessen, konkluderer vi med at prosjektet vårt er høyest relevant og gjennomførbart. Prosjektet er klart til implementering i andre kvartal av 2023, med synlige resultater innen utgangen av 2023.

Referanser

1. de-Madaria E, Buxbaum JL, Maisonneuve P, et al. Aggressive or Moderate Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2022;387(11):989-1000.
2. Tenner S. Acute pancreatitis. *BMJ Best Practice*. 2023.
3. Vege SS. Management of acute pancreatitis. *UpToDate*. 2023.
4. Helsenorge.no. Betennelse i bukspyttkjertelen / akutt pankreatitt. <https://www.helsenorge.no/sykdom/mage-og-tarm/akutt-pankreatitt-betennelse-i-bukspyttkjertelen/>. Published 2020. Accessed.
5. Nel.no. Pankreatitt, akutt. <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/magetarm/tilstander-og-sykdommer/bukspyttkjertel/pankreatitt-akutt>. Published 2023. Accessed 26.02.2023.
6. Ånonsen KV. Akutt pankreatitt. <https://indremedisineren.no/2020/12/akutt-pankreatitt/>. Published 2020. Accessed 26.02.2023.
7. Foster BR, Jensen KK, Bakis G, Shaaban AM, Coakley FV. Revised Atlanta Classification for Acute Pancreatitis: A Pictorial Essay. *Radiographics*. 2016;36(3):675-687.
8. praksis K. Kunnskapsbasert praksis. <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/artikler/kunnskapsbasert->

- praksis/kunnskapsbasertpraksis.no#kunnskapsbasert-praksis. Published 2021. Accessed 26.02.2023.
9. Haydock MD, Mittal A, Wilms HR, Phillips A, Petrov MS, Windsor JA. Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody's guess. *Ann Surg*. 2013;257(2):182-188.
 10. Buxbaum JL, Quezada M, Da B, et al. Early Aggressive Hydration Hastens Clinical Improvement in Mild Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(5):797-803.
 11. Working Group IAPAPAAPG. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13(4 Suppl 2):e1-15.
 12. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Conwell DL, Banks PA. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2009;137(1):129-135.
 13. Gardner TB. Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis - Going over the WATERFALL. *N Engl J Med*. 2022;387(11):1038-1039.
 14. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS, American College of G. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(9):1400-1415; 1416.
 15. Liao J, Zhan Y, Wu H, Yao Z, Peng X, Lai J. Effect of aggressive versus conservative hydration for early phase of acute pancreatitis in adult patients: A meta-analysis of 3,127 cases. *Pancreatology*. 2022;22(2):226-234.
 16. Gad MM, Simons-Linares CR. Is aggressive intravenous fluid resuscitation beneficial in acute pancreatitis? A meta-analysis of randomized control trials and cohort studies. *World J Gastroenterol*. 2020;26(10):1098-1106.
 17. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1972-1981.
 18. Gardner TB, Vege SS, Chari ST, et al. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. *Pancreatology*. 2009;9(6):770-776.
 19. Helsedirektoratet. Nasjonale kvalitetsindikatorer (NKI). <https://www.helsedirektoratet.no/statistikk/kvalitetsindikatorer>. Accessed 26.02.2023.
 20. Frich J. Kvalitetsindikatorer. Universitetet i Oslo Web site. <https://www.med.uio.no/studier/ressurser/fagsider/klok/info-fagplanutvalg/kvalitetsindikatorer.html>. Published 2011. Accessed 26.02.2023.
 21. Liv H, Rygh BM. Jakten på de gode kvalitetsindikatorene. Tidsskriftet, Den Norske Legeforening Web site. <https://tidsskriftet.no/2006/11/kronikk/jakten-pa-de-gode-kvalitetsindikatorene>. Published 2006. Accessed 26.02.2023.
 22. Helsbiblioteket. Kvalitetsforbedring. <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/artikler/kvalitetsforbedring/kvalitetsforbedring#modell-for-kvalitetsforbedring-copy>. Published 2021. Accessed 26.02.2023.
 23. Fretheim A FS, Oxman A. Effect of interventions for implementing clinical practice guidelines https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2015/rapport_2015_10_implementering_retningslinjer.pdf. Published 2015. Accessed 26.02.2023.
 24. omsorgsdepartementet H-o. Forskrift om ledelse og kvalitetsforbedring i helse- og omsorgstjenesten [. https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2016-10-28-1250](https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2016-10-28-1250). Published 2016. Accessed 26.02.2023.

