



REFERAT

Emne Virtuelt 4. arbejdsgruppemøde for nationale kliniske anbefalinger for igangsættelse af fødsler

Mødedato 11. februar 2021 kl. 10.30-14.30

Sted Teams

Deltagere Eva Rydahl, Jordemoderforeningen
Nina Olsén Nathan, Jordemoderforeningen
Anne-Mette Schroll, Jordemoderforeningen
Lone Hvidman, Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi
Lars H Pedersen, Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi
Lise Lotte Torvin Andersen, Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi
Birgitte Halkjær Storgaard, Forældre og Fødsel
Lærke Jønck, Forældre og Fødsel
Morten Breindahl, Dansk Pædiatrisk Selskab
Peter Ehlert Nielsen, Dansk Pædiatrisk Selskab

15. februar 2021
Sagsnr.05-0000-61
Reference mkmk
E nkrsekretariat@sst.dk

Sekretariatet i Sundhedsstyrelsen

Maria Herlev Ahrenfeldt, Formand
Marie-Louise Kirkegaard Mikkelsen, Projektleder
Jeppe Schroll, Fagkonsulent
Jeanett Friis Rohde, Metodekonsulent
Birgitte Holm Petersen, Søgesepecialist
Liv Lyngå von Folsach, Overlæge
Mina Händel, Metodekonsulent

4. møde i arbejdsgruppen

Punkt 1. Velkomst og godkendelse af dagsorden ved Maria Herlev Ahrenfeldt

Maria præsenterede formålet med dagens møde, som er at gennemgå de enkelte outcomes i evidensprofilen.

Punkt 2. Godkendelse af referat fra mødet d. 11. januar 2021

Maria oplyste at referatet ikke er en slavisk gennemgang af hvad der er blevet sagt på mødet. Der er begrænsninger på hvor detaljeret referaterne kan være. Maria oplyste i øvrigt at alt hvad der bliver sendt ind til Sundhedsstyrelsen bliver journaliseret og er åben for aktindsigt.

Punkt 3. Status på evidens ved metodekonsulent Jeanett Friis Rohde

Jeanett Friis Rohde præsenterede kort den del af GRADE processen som omhandler sammenfatning af evidens samt nedgradering

af kvalitet af evidensen. Yderligere gav hun en status på det meto-
diske siden sidste møde. Præsentationen er vedhæftet referatet.

Der er lavet en søgning på kvalitative studier. Planen er at få hjælp
fra Merete Bjerrum fra Aarhus Universitet til at sammenfatte re-
sultaterne fra de kvalitative studier, så de kan belyse patientrelate-
rede outcomes og patientpræferencer.

Der blev i arbejdsgruppen spurgt ind til, hvorfor det er de poolede
estimer der er præsenteret og ikke subgruppeanalyserne. Sekre-
tariatet oplyste, at det er standard praksis, hvis der ikke findes
subgruppeforskelle. I dette tilfælde er der ikke fundet nogen forskel
i subgrupperne og det poolede estimat er derfor præsenteret i evi-
densprofilen.

Det blev påpeget af nogle i arbejdsgruppen, at det oprindelige
PICO var at kigge på dansk praksis sammenlignet med andre tids-
punkter. Derfor mente man ikke, at det ville give mening klinisk at
præsentere resultater fra studier der ligger meget langt væk fra det
tidspunkt, da man ved at der er eksponentiel vækst i fosterdød fra
uge 42+0 og frem.

Det blev også påpeget af nogle i arbejdsgruppen, at grunden til at
man ikke ser en forskel i mellem subgrupperne kan være fordi, at i
de studier hvor man afventer, vil de fleste alligevel føde spontant
inden den fastlagte tidsramme.

Endelig blev det også påpeget af nogle, at en del af evidensen hvi-
ler på gamle studier med mangelfulde metodologiske beskrivelser,
hvor man kan blive i tvivl om for eksempel randomiseringen.

Sekretariatet fortalte at man kan præsentere subgruppeanalyserne i
sammenfatningen og det kan inkluderes som bilag. Der var opbak-
ning fra arbejdsgruppen til dette.

Punkt 4. Gennemgang af udkast til evidensprofil i Magic ved fagkon- sulent Jeppe Schroll

For et outcome af gangen gennemgik Jeppe udkastet til evidens-
profilen for sammenligningen mellem igangsættelse 41+0 og se-
nere igangsættelse eller afventen. Nedgraderinger og sammendrag
blev drøftet sammen i arbejdsgruppen.

Intrauterin fosterdød

Det blev påpeget af nogle i arbejdsgruppen, at man ikke mente at Cochranes
RoB tog højde for alt, hvad der burde være taget højde for. Sekretariatet op-
lyste, at man ikke mente at RoB betød noget særligt for dette outcome, da for
eksempel blinding ikke vil have en påvirkning på død.

Det blev påpeget af nogle i arbejdsgruppen, at studierne er meget forskellige
og det er vanskeligt at kvalitetsvurdere studierne på tværs og at det ville være

lettere hvis subgrupperne var præsenteret. Der var desuden flere kommentarer i arbejdsgruppen om, at flere af studierne ikke passer på population, intervention og komparator, og der bør nedgraderes for dette. Der var ikke enighed om dette, da nogle ikke mente der skulle nedgraderes, da studierne viser det samme. Det blev påpeget i sekretariatet, at man narrativt kan beskrive alle overvejelser og bekymringer om studierne. Sekretariatet påpegede, at Jeppe og Jeanett vil gennemgå studierne igen for at undersøge hvilke studier der ikke passer i forhold til population og intervention i forhold til at kunne argumentere for at nedgradere for indirectness.

Det blev også påpeget af nogle i arbejdsgruppen, at det ene af studierne, der bidrager med en stor vægt i analyserne, blev stoppet før fuld inklusion. Ifølge en GRADE metodeartikel fra Journal of Clinical Epidemiology bør det medføre ekstra bevågenhed, når sådanne studier indgår i evidensgrundlaget, da der er risiko for alvorlig overestimering af behandlingseffekten, især hvis der er under 200 events i studiet. Hertil blev det kommenteret af nogle i arbejdsgruppen, at selvom der statistisk vil være en tendens til overestimering, er den i dette tilfælde ikke væsentlig, og de andre studier viser resultater i samme retning.

Der var enighed i arbejdsgruppen om, at ordet 'væsentligt' skal fjernes fra sammendraget.

Der blev nedgraderet én gang for manglende overførbarehed (indirectness). Tiltroen til estimatet landede på moderat for nu. Der var uenighed i arbejdsgruppen om, denne nedgradering skulle finde sted. Sekretariatet vil blive kigget på studierne population igen ift. hvor meget de afviger fra PICO og derfor giver grund til nedgradering.

Formuleringen af sammendraget endte på: *"Igangsættelse ved gestrationsalder 41+0 nedsætter intrauterin fosterdød."*

Perinatal død

Der var enighed i arbejdsgruppen om at nedgradering og sammendrag for dette outcome skal være det samme som for intrauterin død, da de i store træk er baseret på de samme studier.

Terapeutisk hypotermi

Der blev nedgraderet to gange for upræcist effektestimater (imprecision) pga. brede konfidensintervaller. Tiltroen til evidensen endte derfor på lav. Der var enighed i arbejdsgruppen om, at outcomet er usikkert og standardformuleringen blev formuleret til *"Vi er usikre på, om igangsættelse nedsætter behovet for terapeutisk hypotermi"*

Alvorlige skadevirkninger - Hyperstimulation

Der blev stillet spørgsmål til hvorfor subgrupperne ikke var præsenteret i evidensprofilen. Sekretariatet oplyste, at der for dette outcome kun er to studier og det er i forvejen en subgruppe af alvorlige komplikationer. Rent teknisk giver det ikke meget mening at lave subgrupper af subgrupper.

Det blev påpeget i arbejdsgruppen, at der bør nedgraderes for overførbare da der er forskelle i intervention/komparator.

Der blev stillet spørgsmål fra nogle i arbejdsgruppen om, hvorfor der for 1 outcome kunne nedgraderes én gang for brede konfidensintervaller og et andet outcome nedgraderes 2 gange af samme årsag. Sekretariatet forklarede, at man godt kan gradbøje nedgraderingerne efter fx hvor brede konfidensintervallerne er og dermed hvor stor usikkerheden er. Dette er op til en vurdering og følger ikke nogle fastsatte regler.

Der blev nedgraderet to gange pga. upræcist effekttestimat (imprecision) og manglende overførbare (indirectness) og tiltroen til evidensen endte på lav. Sammenfatningen blev formuleret til ” *Igangsættelse ved gestrationsalder 41+0 øger muligvis forekomsten af hyperstimulation i nogen grad*”.

Alvorlige skadevirkninger - Abruptio placentae

Der blev nedgraderet 3 gange: en gang for manglende overførbare (indirectness) pga. forskelle i intervention/komparator og to gange for upræcist effekttestimat (imprecision) pga. brede konfidensintervaller og at der kun var 1 studie der bidrog til outcomet. Tiltroen til evidensen endte derfor på meget lav. Sammenfatningen lød: ” *Vi er usikre på, om igangsættelse øger abruptio placentae*”.

Alvorlige skadevirkninger - Uterus Ruptur

Det har ikke været muligt at generere et estimat, da der ikke var data nok. Der var lavet en narrativ beskrivelse, som lød ” *Kun Wennerholm, 2019 har rapporteret uterus ruptur og fandt 0 events i begge arme.*”

Fødsels- og graviditetsoplevelse

Dette var kun rapporteret i ét studie, som ikke direkte undersøgte fødselsoplevelse, men rettere om de gravide var blevet allokeret til den gruppe (igangsættelse eller afventen) de håbede på.

Der blev nedgraderet to gange: en gang for manglende overførbare (indirectness) og to gange for upræcist effekttestimat (imprecision). Tiltroen til evidensen endte derfor på lav.

Der blev ikke taget stilling til sammenfatningen. Sekretariatet foreslog, at man kunne lave en narrativ beskrivelse af studiets resultat. Man er i øvrigt ved at gennemgå kvalitative studier for at få mere information til dette outcome. Der var enighed i arbejdsgruppen om at vente med at gøre mere ved dette outcome, indtil der foreligger resultater af de kvalitative studier.

Arteriel navlesnors pH under 7.00

Der blev nedgraderet en gang for upræcist effekttestimat (imprecision) pga. brede konfidensintervaller. Tiltroen til evidensen endte derfor på moderat. Sammendraget lød: *"Igangsættelse ved gestationsalder 41+0 påvirker sandsynligvis ikke arteriel navlesnors pH < 7.00 i betydelig grad"*

Det blev påpeget i arbejdsgruppen, at man mente, at det gør en stor forskel om der præsenteres subgruppe på dette outcome, da resultaterne går i hver sin retning. Det blev yderligere påpeget, at Wennerholm studiet mangler på dette outcome. Sekretariatet kigger på tallene igen.

Apgar score mindre end 7 efter 5 min

Der blev nedgraderet én gang for upræcist effekttestimat (imprecision) pga. brede konfidensintervaller. Tiltroen til evidensen endte derfor på moderat. Sammendraget lød: *"Igangsættelse ved gestationsalder 41+0 nedsætter sandsynligvis risikoen for apgar score mindre end 7 efter 5 min i nogen grad"*.

Det blev påpeget af nogle i arbejdsgruppen, at man mente, at det gør en stor forskel om der præsenteres subgruppe på dette outcome.

Etableret amning

Der blev nedgraderet én gang for upræcist effekttestimat (imprecision) fordi der kun var et studie der bidrog til outcomet. Tiltroen til evidensen endte derfor på moderat. Der var ingen forskel mellem grupperne. Sammendraget lød: *"Igangsættelse ved 41+0 påvirker sandsynligvis ikke amning i betydelig grad"*.

Maternal infektion – sepsis

Der blev nedgraderet to gange for upræcist effekttestimat (imprecision) pga. meget brede konfidensintervaller. Tiltroen til evidensen endte derfor på lav. Sammendraget lød: *"Igangsættelse ved gestationsalder 41+0 øger muligvis maternal infektion - sepsis i nogen grad"*.

Maternal infektion – endometrit

Nedgraderet 1 gang da der kun var et studie

Der blev nedgraderet én gang for upræcist effekttestimat (imprecision) fordi der kun var et studie der bidrog til outcomet. Tiltroen til evidensen endte derfor på moderat. Sammendraget lød: *"Igangsættelse ved gestationsalder 41+0 øger sandsynligvis maternal infektion - endometritis væsentligt"*.

Postpartum blødning

Der blev ikke nedgraderet på dette outcome og tiltroen til evidensen endte derfor på høj. Der var ingen forskel mellem grupperne. Sammendraget lød:

"Igangsættelse ved 41+0 påvirker ikke postpartum blødning i betydelig grad".

Epidural bedøvelse

Der blev ikke nedgraderet på dette outcome og tiltroen til evidensen endte derfor på høj. Sammendraget lød: *"Igangsættelse ved 41+0 øger epidural bedøvelse i nogen grad".*

Det blev påpeget i arbejdsgruppen, at sammendraget bør omformuleres til øget brug af epidural.

Kejsersnit

Der var enighed i arbejdsgruppen om, at sekretariatet skal kigge på om dette outcome skal skilles ad i en subgruppe. Derfor er der ikke taget endelig stilling til nedgraderinger og sammendrag.

Instrumental vaginal forløsning

Der blev ikke nedgraderet på dette outcome og tiltroen til evidensen endte derfor på høj. Der var ingen forskel mellem grupperne. Sammendraget lød: *"Igangsættelse ved 41+0 påvirker ikke instrumental vaginal forløsning i betydelig grad".*

Intrauterin væksthæmning

Der blev nedgraderet to gange: en gang for inkonsistente resultater (inconsistency) pga. høj statistisk heterogenitet og en gang for upræcist effektestimater (imprecision) pga. brede konfidensintervaller. Tiltroen til evidensen endte derfor på lav. Der var enighed i arbejdsgruppen om at forskellen var klinisk relevant. Sammendraget lød: *"Igangsættelse ved gestationsalder 41+0 (op til 41+2) nedsætter muligvis intrauterin væksthæmning (fetal growth restriction) i nogen grad".*

Inklusion af observationelle studier

Der var enighed i arbejdsgruppen om at inkludere observationel evidens for de kritiske outcome hvor tiltroen til evidensen var endt på lav eller meget lav. Det gælder for terapeutisk hypotermi og alvorlige skadevirkninger (hyperstimulation, abruptio placentae og ruptur). Der er allerede foretaget søgning på reviews, hvor der blev fundet 3 reviews, men da kun få studier går igen på tværs af de 3 reviews, er det blevet vurderet, at man ikke vil bruge de 3 reviews som udgangspunkt for den videre søgning efter primær studier. Derfor vil der blive foretaget en søgning efter primærstudier.

Det blev påpeget i arbejdsgruppen, at der bør være en tidsafgrænsning på søgningen, da der er sket meget inden for de metoder man anvender til igangsættelse og derfor kan det have påvirket skadevirkninger.

Sekretariat forklarede, at man bruger ROBINS-I til at vurdere for risiko for bias i observationelle studier. Dette er betydeligt mere tidskrævende end RoB for RCT studier. Derfor vil der blive indhentet assistance fra Mina Händel, som er ekstern metodekonsulent i Sundhedsstyrelsen og har stor erfaring med observationel forskning. Mina loggede derfor på mødet for at introducere sig selv og forklare lidt om metoden.

En del af ROBINS-I er at man skal vurdere om studierne har taget højde for relevante confoundere, som er en variabel associeret med både exposure og outcome og skal være målt før både exposure og outcome. For at kunne gøre dette, skal confoundere prædefineres af arbejdsgruppen og kan ikke ændres efterfølgende. Det er derfor vigtigt at arbejdsgruppen er enige om de valgte confoundere. Der vælges typisk 3-5 confoundere. Forslag til confoundere var: Alder, BMI, tidligere sectio, tidligere indgreb på livmoderen.

Eva og Lars meldte sig til at være tovholdere på de observationelle studier, hvilket inkluderer at screene studier og lave ROBINS-I. En vejledning til ROBINS-I vil blive sendt ud til hele arbejdsgruppen.

Punkt 5. Drøftelse af monitorering

Dette blev ikke nået. Det blev påpeget i arbejdsgruppen, at det er problematisk at monitorering aldrig bliver nået da det står sidst på dagsorden. Tovholdere på dette outcome er i gang med at undersøge hvordan praksis ser ud i Danmark.

Punkt 6. Den videre proces og næste møde ved Marie-Louise Kirkegaard Mikkelsen

Møde d. 3/3 aflyses. Der holdes fast i mødet 24/3, og der vil blive lagt et møde ind i maj.

Punkt 7. Eventuelt