

1.0 Problemstilling

I den kliniske del af uddannelsen har det overrasket os, hvor ofte jordemødre administrerer antibiotika til kvinder i fødsel. Forebyggende antibiotikabehandling (profylaksis) anvendes til fødende med særlige risikofaktorer, for at undgå neonatal infektion. Gruppe B streptokokker (GBS) er den hyppigste årsag til "early-onset"¹ neonatal infektion blandt børn født til terminen (DSOG, Feber under fødslen 2003:5). GBS er en type bakterier, som findes i kroppens naturlige bakterieflora, men kan ved overførsel til barnet i sjældne tilfælde give anledning til alvorlig neonatal infektion med symptomer på sepsis, meningitis eller lungebetændelse. GBS og E. coli bakterier kan desuden give anledning til chorioamnionitis. For at forebygge GBS-infektion hos barnet anvendes der antibiotikaprofylakse til særlige risikofaktorer, som: GBS bakterieuri i aktuel graviditet, tidligere barn med invasiv GBS infektion, præterm fødsel, temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$, samt vandafgang >24 timer (DSOG, GBS guideline 2012:2).

Der er særligt én af de ovenstående risikofaktorer, der har vakt stor undring hos os. Det omhandler antibiotikabehandling til fødende med temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ – også selvom feberen er opstået efter anlæggelse af epiduralblokade. Det undrer os, da det siden 1989 er dokumenteret i adskillelige artikler, at epiduralanalgesi under fødslen kan medføre temperaturforhøjelse som bivirkning hos den fødende (DSOG, Feber under fødslen 2003:4) og således ikke nødvendigvis er infektionsbetinget.

Vores oplevelse er, at der trods anbefalingen fra DSOG, ikke er konsensus for behandling på dette område i praksis. Som studerende på Hvidovre-, Herlev- og Rigshospitalet, som alle tre hører under Region Hovedstaden, er vi blevet bevidste om, hvor forskelligt epidural-relateret feber bliver behandlet i de enkelte kliniske retningslinjer. Vi undrer os over, hvilket fagligt standpunkt vi skal indtage og hvilken information vi skal give de fødende - og over hvorvidt denne forskellighed er et udtryk for manglende evidens på området. Ydermere er det overraskende, at behandlingstilbuddene ikke er ensrettet i regionen, da Region Hovedstaden har haft stort fokus på at opnå netop dette. I forsøget på at skabe lighed i regionernes behandlingstilbud er der blevet udarbejdet en kvalitetsplan for perioden 2010 til 2013, hvor et af målene var at udarbejde fælles vejledninger (Region Hovedstaden 1, 2010:7).

¹ Indenfor den første uge efter fødslen

1.1 Antibiotikaresistens

Som kommende jordemødre finder vi det yderst relevant, at få en større indsigt og viden om brugen af antibiotika, da cirka 25% af Region Hovedstadens fødende får epiduralblokada (SSI 1) og ca. en fjerdedel efterfølgende får feber (Sørensen et al. 2011:94). Dette svarer til ca. 4.950 fødende om året (SSI 1).

Opdagelsen af antibiotika har revolutioneret den medicinske verden og har de seneste 70 år bekæmpet smitsomme bakterielle sygdomme og reddet mennesket fra sygdomme, som vi i dag anser for ufarlige (Europa-kommissionen 2014). I de senere år er der opstået et paradoks, hvor den livreddende behandling viser sig at koste menneskeliv og ufarlige sygdomme som halsbetændelse og lungebetændelse bliver sværere, og i nogle situationer umulige, at bekæmpe. Det Europæiske Center for Forebyggelse af og Kontrol med Sygdomme vurderer, at antimikrobiel resistens hvert år koster 25.000 europæer livet (ibid2014). Denne antimikrobielle resistens opstår, når der bliver anvendt store mængder antibiotika til mennesker og dyr. WHO understreger; *"...the critical importance of 'rational antibiotic use'"* (WHO 2014). Organisationen fremhæver vigtigheden af universel pålidelig og let tilgængelig information om rationel ordination af lægemidlet og erklærer at der er; *"...an urgent need for concerted action"* (ibid2014).

Der findes to overordnede former for antibiotika – smalspektret og bredspektret. Som udgangspunkt ønskes det at anvende de smalspektrede stoffer, da disse påvirker tarmens normalflora i mindre grad end bredspektret antibiotika. Ifølge Statens Serum Institut (SSI) er der i perioden fra 2002 til 2011 set en stigning på 28% i det samlede antibiotikaforbrug hos danske praktiserende læger og på landets sygehuse. Der bliver i større grad behandlet med bredspektret antibiotika, hvilket rammer flere bakterietyper, men samtidig medvirker til, at langt flere bakterier udvikler resistens. Dette er også tilfældet på Region Hovedstadens obstetriske afdelinger, hvor der på samtlige afdelinger anvendes bredspektret antibiotika til epidural-relateret feber og feber af ukendt årsag (Region Hovedstaden 2). Inden for de seneste år er der grundet antibiotikaforbruget set en stigende forekomst af multiresistente bakterier i Danmark, herunder blandt andet Methicillin Resistent Staphylococcus Aureus (MRSA) og colibakterier (SSI 2). MRSA ligger til grund for en national risikoscreening af alle gravide, hvilket bevirker at jordemoderen må forholde sig til problematikken omkring

multiresistente bakterier (SST 1). Problematikken med stigningen af multiresistente bakterier er netop i disse år et vigtigt og alvorligt emne på verdensplan, især da det forventes at kun få nye antibiotika vil være tilgængelige i den nærmeste fremtid (SSI 3). I 2012 blev der afholdt en europæisk konference i København, hvor WHO's generaldirektør understregede alvoren i problematikken.

"Den post-antibiotiske æra vil betyde enden på den moderne lægevidenskab, som vi kender den i dag. En almindelig streptokok-halsbetændelse eller en hudafskrabning på et barns knæ vil igen kunne dræbe. Visse avancerede behandlinger, som indsætning af en ny hofte, organtransplantation, kemoterapi af kræft og behandling af for tidligt fødte børn vil blive meget mere vanskelige eller endog for farlige at gennemføre". (SSI 4)

Ifølge WHO og SSI bliver kampen mod antibiotikaresistens dermed en af de vigtigste udfordringer i de kommende år og skal Danmarks sundhedsvæsen bevares intakt, må alle i sundhedsvæsenet og industrierne bidrage konstruktivt (ibid).

Etisk Råd udgav en udtalelse i starten af år 2014, samt en række anbefalinger for anvendelsen af antibiotika. De skriver således; *"Det Etiske Råd ønsker med denne udtalelse at kvalificere den samfundsmæssige stillingtagen til, hvordan vi imødegår truslen fra udviklingen af resistens imod antibiotika."* (Det Etiske Råd 2014). I udtalelsen sætter de også fokus på nødvendigheden af, at udvise tilbageholdenhed med brugen af antibiotika og at unødvendig brug af antibiotika bør undgås. De beskriver blandt andet, at brug af antibiotika "for en sikkerheds skyld" eller for at reducere ubehag bør undgås i et samspil mellem læger og patienter (ibid:4).

1.2 Lovgivning og etik

Som kommende jordemødre bør vi, ifølge de *"Etiske Retningslinjer for Jordemødre"*, bestræbe at holde os opdateret på ny viden inden for jordemoderfaget. Endvidere står der beskrevet, at *"Jordemoderen bidrager til udvikling af jordemoderfaget for at kunne yde en jordemoderfaglig omsorg, der tilgodeser principperne om at gavne og frem for alt ikke at skade og vedkender sig medansvar for, at praksis bygger på veldokumenteret viden."* (Jordemoderforeningen 2010:6). Vi finder det derfor jordemoderfagligt relevant, at belyse evidensgrundlaget for brugen af antibiotika ved epidural-relateret feber, da man som jordemoder er forpligtiget til at holde sin viden ajour, samt vedkende sig et medansvar for, at praksis bygger på veldokumenteret viden.

Endvidere bør man yde jordemoderfaglig omsorg, der tilgodeser principperne om at gavne og frem for alt ikke skade. Dette princip, også kaldet *Primum non nocere* eller ikke-skadeprincippet, er en af de principielle forskrifter inden for medicinsk etik. Som kommende jordemødre, er vi således etisk forpligtiget til at overveje den potentielle skadelige konsekvens af de store mængder antibiotika, som administreres i vores praksis, samt om denne handling er baseret på bedst mulig viden.

Endvidere bør jordemoderen være bekendt med den nyeste viden på området, for at kunne efterleve "*Bekendtgørelse af Sundhedsloven*" omkring det informerede samtykke, herunder en fyldestgørende information om risiko for komplikationer og bivirkninger ved en given handling (Ministeriet for Sundhed & Forebyggelse 2). I denne forbindelse finder vi det relevant, at forholde os til *Forsigtighedsprincippet*, et europæisk konstitueret princip, hvis formål blandt andet er, at se på risici som kan være skadelige for menneskets sundhed (Europa-kommissionen 2011). Gennem de seneste år er der forsket meget i, hvilke konsekvenser antibiotika kan have for mennesket og de potentielle sygdomme og resistens, det kan medføre. Der foreligger dog ingen sikker viden for indikation af antibiotikabehandling ved epidural-relateret feber og vi finder det derfor relevant at undersøge nærmere.

1.3 DSOG guidelines

DSOG skriver i deres guideline omkring feber under fødsel, at det ikke er "*...klart om feber uden andre risikofaktorer, eller andre tegn på chorioamnionitis, betinger, at barnet er i øget risiko for neonatal infektion, specielt når det gælder feber i forbindelse med epiduralanalgesi intrapartum.*" (DSOG, Feber under fødslen 2003:4). Samtidig beskrives, at der ikke foreligger nogle randomiserede studier, der viser, om antibiotika givet til fødende med epiduralblokade og ledsagende feber, kan bedre det neonatale outcome. Men da feber under fødslen er en af flere kendte risikofaktorer for GBS infektion, anbefales antibiotika, da det kan være svært at skelne fra epidural-relateret feber (DSOG, Feber under fødslen 2003:7). Ved termin er ca. 10-36% af danske gravide kvinder koloniseret med GBS i cervix, mens 2-7% af gravide har GBS i urinen. Perinatal transmission af GBS til barnet forekommer hos omkring 50% af de fødende, som er koloniseret. 1% af de eksponerede børn får "early-onset" neonatal infektion og færre børn får "late-onset" neonatal infektion. Sygdommen indtræffer i 90% af tilfældene indenfor 48 timer efter fødslen (DSOG, GBS guideline 2012:1). Statistisk set er det derfor et relativt lille

antal, der udvikler neonatal infektion. Samtidig skriver DSOG, at evidensen vedrørende antibiotikabehandling til fødende med epidural-relateret feber er uklar. På baggrund af dette øget fokus på at opnå et mere rationelt brug af antibiotika, samt ikke at anvende antibiotika "for en sikkerhedsskyld", undrer det os således, om evidensgrundlaget for at anvende antibiotika til fødende med epidural-relateret feber er stærkt nok. Ydermere er DSOG's guideline om feber under fødsel fra år 2003, hvorfor vi formoder, at der er fremkommet nyere studier siden, der belyser området.

Dette leder os frem til følgende problemformulering:

2.0 Problemformulering

Hvilken evidens foreligger der for, at jordemoderen anvender antibiotika til fødende med epidural-relateret feber? Hvilke mulige konsekvenser kan antibiotikaforbruget medføre og hvilke overvejelser bør jordemoderen gøre sig om dette i praksis?

2.1 Begrebsafklaring

Epidural-relateret feber

Når vi i projektet omtaler epidural-relateret feber, forstås feber opstået efter anlæggelse af føde-epiduralblokade. Feber er ifølge DSOG defineret som temperatur lig med eller over 38°C (DSOG, Feber under fødslen 2003:1).

Antibiotikaresistens

Ved behandling med store mængder antibiotika er der risiko for udvikling af resistens hos mikroorganismene. Det betyder, at de skadelige bakterier man ønsker at bekæmpe med antibiotikabehandlingen enten har dannet enzymer, som er i stand til at nedbryde antibiotika eller at resistensen er opstået ved, at en resistent bakterie lægger sig tæt op ad en ikke-resistent bakterie og overfører sit resistente arvemateriale til denne bakterie. Hvordan resistensen er opstået er betydningsløs, da konsekvensen er den samme, nemlig at behandlingen med antibiotika er nyttesløs, da bakterien er blevet resistent overfor den valgte behandling (Jordemoderforeningen).

Kliniske risikotegn på infektion

Når vi i projektet benævner kliniske tegn på infektion, herunder chorioamnionitis, menes: Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$, maternel puls >100 , uterin ømhed, misfarvet/ildelugtende fostervand, FHR >160 . Der bør desuden foretages: urinstix og/eller dyrkning, samt ved temperatur $>39^{\circ}\text{C}$ evt. podning fra cervix og bloddyrkning (DSOG, Feber under fødslen 2003:1).

3.0 Metode

I følgende afsnit redegøres for projektets opbygning og analysestrategi, samt videnskabsteoretiske overvejelser. Herefter følger et afsnit omhandlende søgestrategi og udvælgelse af empiri. Afslutningsvis redegøres for valg af teori og empiri.

3.1 Projektets opbygning og analysestrategi

Da projektets problemformuleringen er todelt synes det relevant, at der foretages to adskilte analyser. Der vil løbende blive redegjort for de teoretiske begreber som anvendes til analysere af den udvalgte empiri. Indledningsvis foretages en analyse omhandlende evidens på området, hvor vi ønsker at analysere projektets empiri ud fra en naturvidenskabelig tilgang. Vi vil indtage et positivistisk perspektiv til analysen og ved hjælp af kritisk læsning udarbejde en kvantitativ analyse med udgangspunkt i Evidensbaseret Medicin (EBM). Vi har valgt at inddrage "*Evidensbaseret medicin*" af Inger Bak Andersen og Peter Matzen og "*Rationel klinik*" af Wulff og Gøtzsche. Denne litteratur er valgt, da vi ønsker at opnå redskaber til kritisk læsning af vores valgte empiri. Til dette formål vil vi desuden anvende Sundhedsstyrelsens "*Checkliste 4 – Casecontrolundersøgelser*". Fordelen ved at analysere ud fra tjeklister er, at fokus fastholdes på studiets opbygning og validitet, samt at få et overblik over de hyppigste faldgrupper ved forskellige studiedesigns (Andersen og Matzen 2010:20). Afslutningsvis følger en delkonklusion, hvor der vil blive redegjort for analysens væsentligste fund.

Herefter følger projektets anden analyse omhandlende antibiotikaforbrugets mulige konsekvenser, samt hvilke overvejelser jordemoderen bør gøre sig om dette i praksis. Vi vil anvende kritisk teori, herunder Ulrich Becks teori om *Risikosamfundet*. Ulrich Beck er en af vor nyere tids samfundsteoretikere. Becks teorier er samtidsorienteret og beskæftiger sig med menneskeskabte risici, hvor valg truffet i det senmoderne samfund, som umiddelbart virker fornuftige, kan vise sig at forårsage nogle utilsigtede konsekvenser. Vi mener, at Becks

teori om risikosamfundet er relevant for besvarelsen af vores problemformulering, da antibiotikaresistens netop er en menneskeskabt og utilsigtet risiko, og da vi i projektet stræber efter den nyeste viden. Vi inddrager herunder *"Risikosamfundet – på vej mod ny modernitet"* af Ulrich Beck. Analysens væsentligste fund vil blive samlet i en delkonklusion.

Herefter følger et diskussionsafsnit, hvor spørgsmålet om hvilke overvejelser jordmoderen bør gøre sig i praksis vil blive yderligere udfoldet. Desuden vil afsnittet indeholde en diskussion af de to analyseafsnits resultater, samt en kritisk diskussion af dette projekts metode. Afslutningsvis vil et konklusionsafsnit samle projektets fund og besvare vores problemformulering.

3.2 Videnskabsteoretiske overvejelser

I dette afsnit redegøres og begrundes valg af metode, ud fra ontologiske og epistemologiske traditioner som findes relevante i besvarelsen af projektets problemformulering. For at undersøge evidensen, vil vi belyse spørgsmålet ud fra den naturvidenskabelige positivistiske, samt falsifikationistiske epistemologi og ontologi.

3.2.1 Positivism

Naturvidenskabens epistemologi er en erkendelsesteori, hvor al viden bygger på sanseerfaringer. Disse sanseerfaringer er ifølge positivismen den virkelige verden og har dermed et objektivt fundament. Den grundlæggende ontologiske opfattelse er derfor, at på baggrund af et sikkert og objektivt fundament af empiriske fakta, foreligger virkeligheden objektivt for os (Thisted 2012:38). Dette videnskabelige perspektiv anskuer verden og dens indhold som målbare objekter, hvilket betyder, at det enkelte individ ikke bliver vurderet, men ses som et målbart objekt.

Med denne ontologi kan vi gennem en positivistisk kvantitativ metode se på målbare data og herved forsøge at besvare vores problemformulering om evidens ud fra en statistisk analyse og fortolkning (Andersen og Matzen 2010:76). Vi forholder os dog til, grundet den variation som projektets empiri repræsenterer, at der altid vil være en usikkerhed i det resultat som fremkommer af analysen, som kan gøre resultatet vanskeligt at generalisere ud i en population. Vi vil derfor ikke have mulighed for at drage en almenyldig sandhed om, hvordan det enkelte individ, jordmoderen, skal handle i enkeltstående situationer (ibid:77). Vi kan

dog gennem prædiktiv statistik få et indblik i noget af populationen, som vi måler på og dermed vil svaret på vores problemformulering få karakter af et sandsynlighedsudsagn (ibid:77). Dette betyder, at første del af vores problemformulering vil blive analyseret ud fra en positivistisk vinkel, hvor vi vil afdække årsagssammenhængen i brugen af antibiotika til fødende med epidural-relateret feber. Her er det, ifølge positivismen, vigtigt at forholde sig objektivt for at skabe en verificerbarhed, så andre vil kunne nå frem til samme resultat og projektet dermed lever op til det naturvidenskabelige ideal om den sikre viden (Birkler 2007:56). Ved brug af denne ontologi, er det dog vigtigt samtidig at forholde sig til andre sider af naturvidenskaben, for at få en mere nuanceret tilgang til viden og derfor reflekteres over videnskabsfilosoffen Karl Poppers teori om falsifikationisme.

3.2.2 Falsifikationisme

Karl Popper var ikke enig i positivismens sikre vej til viden og med hans ideal om falsificerbarhed udfordrede han positivismen til et højere niveau, hvor det ikke handler om at teste en hypotese positiv, men negativ (Birkler 2007:75). Viden er skabt på baggrund af hypoteser om virkeligheden. For at finde frem til en sand hypotese skal man kunne falsificere den, hvilket Popper mener "*...er den eneste vej mod sikker viden*" (ibid:77). Dette betyder dog ikke, at der findes en sikker viden, da Popper mener, at viden bygger på antagelser som kan være fejlagtige og derfor er viden kun foreløbig med mulighed for korrektioner. Med positivismen og falsifikationismens ontologiske tilgange til videnskab vil vi forsøge at belyse projektets første del af problemformuleringen. I bestræbelsen på at besvare problemformuleringen ud fra sikker viden er vi opmærksomme på naturvidenskabens ensidige ontologi og forholder os til jordemodervidenskaben som en sundhedsvidenskab og ikke udelukkende en naturvidenskab. Ifølge Jacob Birkler er det i sundhedsvidenskaben nødvendigt, at kunne se og anvende de muligheder og begrænsninger som er til stede i de forskellige videnskabsteoretiske tilgange (ibid:47). Med dette perspektiv på videnskab, ønsker vi derfor at besvare anden del af vores problemformulering med samfundsvidenskabens kritiske teori.

3.2.3 Kritisk teori

Kritisk teori blev defineret i 1920'erne og 1930'erne, hvor datidens store tænkere stillede sig kritiske over for samfundsudviklingen. Teorien forsøger at sætte hermeneutikken i et

samfundsperspektiv, hvor forståelse ofte skjules i samfundets mekanismer. Teorien anser samfundets mekanismer som undertrykkende og kontrollerende for individet og har som mål at frisætte individet. Samtidig ønsker kritik teori at se kritisk på videnskabens grundlag, for at få en rationel forståelse for videnskaben og dermed samfundet som dominerende instans (Birkler 2007:111).

Teorien beskriver et paradoks som består i, at mennesket har fået den opfattelse, at videnskaben gennem oplysning kan frisætte mennesket ved at beherske naturen (ibid:112). Ontologien beskriver dog, at det modsatte sker "*...når denne beherskelse slår over i en beherskelse af menneskets egen natur. Frigørelsen fra naturen skaber med andre ord et nyt bånd til videnskaben, som kan være langt sværere for mennesket at løsrive sig fra.*" (ibid:112). Med denne klassiske grundtanke vil vi forholde os til empirien i projektets analyse, hvor vi ser antibiotikaforbruget som et videnskabeligt bånd, som binder mennesket til antibiotikaresistens problematikken. Den klassiske kritiske teori er nuanceret af den tyske filosof og sociolog Jürgen Habermas omkring 1930 (ibid:112).

Ifølge Habermas, kan positivismen som erkendelsesteori ikke forstå den grundlæggende forbindelse mellem teori og praksis og Habermas forsvarer derfor tanken om, at videnskab og teori skal kunne oversættes til den sociale livsverden og samfundet (ibid:115). I modsætning til positivismens enhedsvidenskab mener Habermas, at videnskaben kan adskilles i tre hovedområder; naturvidenskaben, humanvidenskaben og samfundsvidenskaben, og på denne måde frigøre individet fra en samfundsmæssig objektivisering (ibid:113). Med denne ontologi forholder den kritiske metode sig både objektivt og subjektivt til mennesket og de sociale handlinger og processer i samfundet og metoden kan dermed være med til, at nuancere vores projekts naturvidenskabelige dominans. Dette gøres i samspil med Ulrich Beck, som er sociolog og repræsenterer nyere tids syn på den kritiske teori. Med Becks udgivelse af *Risikosamfundet* i 1986, fremlægger han samfundskritiske teorier om det senmoderne samfund.

Beck forholder sig grundlæggende negativt til det senmoderne samfund og globaliseringen og ser samfundet som et *Risikosamfund*. Beck mener, at hvor samfundet førhen producerede velfærd, er det nu endt i en *risikoproducering*, hvor bagsiden af velfærden er menneskeskabte risici (Beck 1997:15). Disse risici er for Beck bla. miljøkatastrofer, terrorisme, genteknologi og

teknologi som han beskriver som samfundets moderniseringsprocesser og som indbefatter uigenkaldelige konsekvenser (ibid:28). Netop denne teori om uigenkaldelige konsekvenser, har betydning for vores analyse af projektets empiri, da vi ønsker at belyse konsekvenser ved brug af antibiotika. Her ser vi antibiotika som en værdi, som er menneskeskabt i velfærdssamfundet og som netop fører uigenkaldelige konsekvenser med sig. Samtidig findes Becks teori relevant, da han forholder sig løsningsorienteret til risiciene ved tanken om en helt ny type videnskab og borger, nemlig den refleksive videnskab og borger (ibid:262). Dette ser vi som en styrke ved teorien da det er løsningsorienteret og muligvis kan hjælpe i besvarelsen af problemformuleringen.

3.3 Søgestrategi

I følgende afsnit beskrives projektets søgestrategi og litteraturudvælgelse, herunder anvendt søgeprofil, søgedatabaser, argumentation for fravalg af studier, samt søgninger foretaget på relevante organisationers hjemmeside.

Til besvarelse af problemformuleringens første del er der først og fremmest foretaget en systematisk søgning på databasen PubMed, da problemformuleringen lægger op til at anvende kvantitative studier. PubMed indeholder mere end 23 millioner citationer til biomedicinsk litteratur fra Medline, tidsskrifter og online bøger (NCBI 2014). Medline anses for at være en af de vigtigste databaser inden for det medicinske område (Andersen og Matzen 2010:36). Databaserne The Cochrane Library og Web of Science er valgt for at supplere søgningen i PubMed, og for at sikre, at vi har fundet frem til alt relevant litteratur. Til den systematiske søgning er der udarbejdet en søgeprofil med relevante emneord og synonymer og som herefter er kombineret på forskellig vis, som det fremgår af bilag 2. Af udvælgelseskriterier har vi valgt at inkludere studier fra år 2010 og frem, da vi ønsker at belyse den nyeste evidens på området. Endvidere har vi valgt, at inkludere studier med alle slags forskningsdesign for at afdække alt nyere litteratur på området.

3.4 Litteraturudvælgelse

Til den videre søgeproces har vi valgt at tage udgangspunkt i Andersen og Matzens beskrivelse af udvælgelse af relevant litteratur. Ved primær litteraturudvælgelse vælges studier på baggrund af emneord, titel og abstract (Andersen og Matzen 2010:58). Som det fremgår af bilag 2 er der ved en primær litteraturudvælgelse fundet frem til 13 relevante

studier i PubMed. Der er herefter foretaget en systematisk søgning med de udvalgte søgetermer i databaserne Cochrane og Web of Science. Der fremkom ingen studier, som vi ikke allerede havde fundet via PubMed. Vi anvendte desuden citationssøgning ud fra enkelte af de nyere studiers litteraturliste, hvorved der heller ikke fremkom andre studier. Det tyder derfor på, at vi har afdækket størstedelen af litteratur på området, der kan besvare vores problemformulering.

Ved en sekundær litteraturudvælgelse gennemgås de udvalgte studier i fuldtekst med det formål at ekskludere dem på baggrund af manglende relevans eller oplagte metodologiske svagheder (ibid:58-59). Vi læste derfor de 13 studier igennem, med særlig fokus på deres metodeafsnit. I bilag 3 medfølger en oversigt over de udvalgte studier, samt fravælgelsesårsag. De resterende studier der opfyldte vores kriterier var et randomiseret kontrolleret studie, en metanalyse og to case-control studier. Efter en systematisk gennemlæsning af studierne blev metanalysen fravalgt, da den bestod af to randomiseret kontrolleret undersøgelser (RCT) og tre case-control studier, hvoraf størstedelen af studierne var af ældre dato og derfor ikke var relevant i forhold til besvarelse af problemformuleringen. Af de to case-control studier fravalgte vi det ene, da det andet studie svarede mere præcist på vores problemformulering.

Til besvarelse af anden del af problemformuleringen, har vi søgt målrettet efter officielle rapporter af nyere dato, der belyser mulige konsekvenser, samt handlemuligheder ift. antibiotikaresistens. Vi ønskede ikke at afgrænse søgningen ift. Danmark eller sammenlignelige lande, da vi fandt det relevant at belyse problematikken i global sammenhæng. Med disse kriterier har vi foretaget en ikke-systematisk søgning på Google søgedatabase, og fundet frem til diverse relevante organisationer, som belyser emnet, såsom WHO, ECDC², CDC³, og DANMAP⁴. Der findes en omfattende mængde materiale om emnet og vi fandt flere udgivelser, der var anvendelige til besvarelse af problemformuleringen. Flere udgivelser blev fravalgt, da vi enten ikke fandt dem omfattende nok, eller fandt dem for

² European Centre for Disease Prevention and Resistance

³ U.S. Department for Human Health and Human Services: Centers for Disease Control and Prevention

⁴ The Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme.

afgrænsede ift. at anse problematikken i national sammenhæng. Vores endelige valg blev en amerikansk rapport fra CDC, det nationale offentlige sundhedsvæsen i USA, samt en rapport fra The Lancet Infectious Diseases Commission, som er verdens førende lægevidenskabelige tidsskrift, bl.a. med speciale i infektionssygdomme.

3.5 Valg af empiri

Til besvarelse af første del af problemformuleringen har vi valgt at inddrage det amerikanske studie "*A Randomized Trial of the effect of Antibiotic Prophylaxis on Epidural-Related Fever in Labor*" fra 2014. Studiet er relevant da en RCT er det optimale forskningsdesign, når målet er at finde svar på spørgsmål, der drejer sig om behandling (Andersen og Matzen 2010: 61). Desuden ligger forskningsdesignet højt placeret i evidenshierarkiet. Ifølge Andersen og Matzen er princippet i evidenshierarkiet, at forskellige forskningsdesign klassificeres med tal og bogstaver, som udtryk for de enkelte studiers styrke og evidens. Den valgte RCT er den nyeste på området, hvilket lever op til vores krav om at afdække den nyeste evidensbaserede viden. Samtidig vurderer vi at resultaterne i studiet kan overføres til dansk kontekst, da USA og Danmark er vestlige sammenlignelige lande.

Ydermere har vi valgt at inddrage "*Association of Epidural-Related Fever and Noninfectious Inflammation in Term Labor*", som er et amerikansk case-control studie fra 2011. Studiet er således af nyere dato og kan samtidig overføres til danske forhold. Vi er bekendt med, at dette studiedesign ikke rangerer højt i evidenshierarkiet og ikke kan stå alene i forhold til at komme med troværdig, evidensbaseret viden omkring effekt af en given behandling. Da studiet er relevant for projektets problemstilling, kan man dog ifølge Andersen og Matzen acceptere et lavere evidensniveau. Case-control studiet er et optimalt studiedesign til at afdække årsagssammenhænge, og da vi ønsker at undersøge årsagssammenhængen ved epidural-relateret feber, har vi valgt at inddrage studiet.

Endelig har vi valgt at inddrage DSOG's guideline "*Feber under fødslen*" fra år 2003, da det synes relevant at undersøge, hvilke retningslinjer jordemoderen arbejder ud fra ved epidural-relateret feber. Her havde det syntes oplagt at vælge guidelinen om "*Epidural analgesi til vaginal fødsel*" fra 2011, men da den ikke kommenterer og uddyber epidural-relateret feber blev den fravalgt. Guidelines kan bruges af sundhedsfagligt personale, hvis der ønskes hurtig

adgang til opdaterede oplysninger på et specifikt område (Andersen og Matzen 2010: 161) og disse bør sammenholde den nyeste og bedste evidens, således at en optimal behandling kan iværksættes. På denne baggrund vurderer vi, at det er interessant at inddrage den pågældende guideline og forsøge at finde svar på, om guidelinen fremstår opdateret og evidensbaseret.

Til besvarelse af anden del af problemformuleringen har vi valgt at inddrage "*Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013*", samt "*Antibiotic resistance – the need for global solutions*". Det overordnede formål med rapporterne er, at øge bevidstheden omkring den trussel som antibiotikaresistens udgør, samt at opfordre til øjeblikkelig handling. Da rapporterne sætter fokus på konsekvenserne af antibiotikaresistens på et overordnet globalt plan, mener vi, at de kan hjælpe til at besvare anden del af vores problemformulering. Ydermere har vi valgt at inddrage Sundhedsstyrelsens "*Vejledning om lægers ordination af antibiotika*", da vi desuden ønsker at forholde os til antibiotikaproblematikken i en dansk kontekst. Da denne vejledning henvender sig til *landets læger med flere* (SST 2) må jordemoderen antages at høre herunder. Jordemoderen er lovmæssigt forpligtet til at følge Autorisationsloven, herunder Sundhedsstyrelsens regler for udøvelse af virksomhed som autoriseret sundhedsperson (Ministeriet for Sundhed & Forebyggelse 3), hvorfor det synes relevant at inddrage vejledningen.

4.0 Kvantitativ analyse

I det følgende afsnit vil vi præsentere og analysere den udvalgte kvantitative empiri. Analysen foretages ud fra teoretiske begreber inden for Evidensbaseret Medicin og kritisk litteraturvurdering, som der fortløbende redegøres for. Begreberne benyttes til at vurdere empiriens relevans og validitet i henhold til besvarelse af problemformuleringens første del: Hvilken evidens foreligger der for, at jordemoderen anvender antibiotika til fødende med epidural-relateret feber?

4.1 Præsentation og analyse af studiet "*A randomized trial of the effects of antibiotic prophylaxis on epidural-related fever in labor*"

Studiet af Sharma et al. er fra Texas og blev gennemført i perioden fra juni 2002 til december 2005. Det er et randomiseret kontrolleret studie, som involverer 400 lavrisiko

førstegangsfødende, der ud fra et ønske om epiduralblokade enten randomiseres til at modtage profylaktisk antibiotika ved epidural anlæggelse eller et lignende placebo præparat. Studiets formål er at undersøge, om profylaktisk antibiotika ved anlæggelse af epiduralblokade kan nedsætte risikoen for, at den fødende udvikler feber under fødslen.

4.1.1 Studiets relevans

Forfatterne af studiet argumenterer for dets kliniske relevans, idet det endnu ikke er klarlagt, hvilke mekanismer der forårsager feber ved epiduralblokade. Forfatterne har en hypotese om, at feber associeret med epiduralblokade blandt andet kan skyldes en intrapartum infektion, hvorfor man ved behandling med profylaktisk antibiotika ved epidural anlæggelse, sandsynligvis kan forhindre at den fødende udvikler feber. Intrapartum feber beskrives at forårsage en øget neonatal udredning for infektion, øget brug af antibiotika og forlænget indlæggelsestid (Sharma et al. 2014:605). Studiets kliniske problemstilling vurderes at have stor relevans for besvarelse af projektets problemformulering, dog uden at være helt nøjagtig, da det er effekten af profylaktisk antibiotika på maternel feber, der undersøges, og ikke selve antibiotikabehandlingen, når der er opstået feber. Studiet kan dog bidrage til en forståelse af, hvad der forårsager feberen og om den er bakteriel betinget eller ej. Hvis det viser sig, at profylaktisk antibiotika har en forebyggende effekt på feberudviklingen, tyder det altså på, at feberen er forårsaget af en bakteriel infektion. Hvis ikke profylaktisk antibiotika har en effekt, tyder det derimod på at feberen skyldes en anden mekanisme, hvor antibiotikabehandling muligvis vil være uden betydning,

For at sikre at studiets resultater er overførbare til dansk praksis og derved til besvarelse af projektets problemformulering, har Wulff og Gøtzsche opstillet disse tre følgende betingelser: *"Indgangskriterierne må være veldefinerede, patienterne i forsøget må udgøre en tilfældig stikprøve af alle patienter, der opfyldte indgangskriterierne, og ens egne patienter må ligne de patienter, der indgik i forsøget."* (Wulff og Gøtzshe 2006:167). I studiet er der tydeligt redegjort for de valgte inklusionskriterier. Disse bestod af raske førstegangsgravide til termin, med et enkelt barn i hovedstilling, og som henvender sig på Parkland Hospital med spontant indsættende veer, er i aktiv fødsel (med en cervikal dilation mellem 4-6 cm og regelmæssige veer), og som ønsker en epiduralblokade (Sharma et al. 2014:605). Der er ikke redegjort for eksklusionskriterier, hvorfor det må formodes at alle der ikke opfyldte inklusionskriterierne

således blev ekskluderet. Inklusionskriterierne vurderes at være veldefinerede. Derudover er inklusionskriterierne overførbare til, hvad der i Danmark betragtes som en normal lavrisiko graviditet og befolkningen vurderes sammenlignelig i forhold til hygiejnetilstand, hvilket kunne have en indirekte effekt på infektion og derved resultatet.

4.1.2 Studiets validitet (Mette)

Confounding

Ved at opstille veldefinerede inklusionskriterier, sørger forskerne for at minimere forekomsten af eventuelle confounders. Ved confounders forstås, at det kliniske effektmål kan påvirkes af andre faktorer, fx paritet eller overvægt, og derved kan være helt eller delvis årsag til den forskel, der ses mellem grupperne. Confounding kan derfor, hvis det ikke erkendes, give anledning til en skævridding af resultaterne, også kaldet bias. (Andersen og Matzen 2010:215). Vi mener, at de valgte inklusionskriterier er yderst relevante, og vurderes at kunne reducere mulige confounders, idet inklusion af eksempelvis igangsættelsesforløb kunne øge risikoen for infektion pga. et længere fødselsforløb og flere vaginale eksplorationer. Igangsættelse kunne derfor være en confounder for maternel feber. At have tydelige og afgrænsede inklusionskriterier styrker derfor validiteten af studiet. Veludførte randomiserede undersøgelser er dog generelt ikke sårbare overfor confounders, idet de forskellige grupper af forsøgspersoner udelukkende adskiller sig ved den behandling de bevidst udsættes for. En confounder vil således gennemsnitligt påvirke alle grupper lige meget, således at den eventuelle forskel i outcome kan tilskrives behandlingen grupperne bevidst er udsat for.

Randomisering og bias

Randomisering betyder en tilfældig fordeling af deltagere til to behandlingsgrupper ved lodtrækning. Formålet med lodtrækningen er at sikre, at grupperne bliver så lig hinanden som muligt, så forskellen mellem dem kan tilskrives behandlingerne, og ikke confounding fra kendte og ukendte betydende faktorer (Wulff og Gøtzsche 2006:169). Randomisering er derved det vigtigste princip til at forebygge bias. Bias defineres typisk som en systematisk skævridding eller afvigelse mellem de fundne resultater og de sande resultater pga. en mangel eller fejl i et studies design eller udførelse, fx som følge af de implicerede parter (typisk patient og behandler) bevidste eller ubevidste præferencer. (Andersen og Matzen 2010:79) At

studiet er randomiseret styrker derfor validiteten af de fundne resultater, da risikoen for præferencebias er minimeret.

Selve metoden for randomiseringen har også en stor betydning for validiteten. I studiet blev de 400 kvinder efter informeret samtykke fordelt til enten interventions- eller kontrolgruppen ved hjælp af en computergeneret blokrandomisering. Ved blokrandomisering bliver allokering af deltagerne foretaget i blokke, hvor der indenfor hver blok er lige mange af hver behandlingstype. Blokrandomisering er en udviklet randomiseringsprocedure, som anvendes for at sikre, at undergrupper af patientmaterialet er ligeligt repræsenteret i henholdsvis interventions- og kontrolgruppen (Wulff og Gøtzche 2006:171). At der er anvendt blokrandomisering ses derfor som en styrke i studiets metodologiske design.

Randomiseringen blev foretaget ved hjælp af uigennemsigtige konvolutter. Brug af konvolutter kan muliggøre snyd, da det sommetider er muligt at afsløre hvilken gruppe kvinden er randomiseret til, hvis konvolutten holdes op mod lyset (Wulff og Gøtzche 2006:170-171) Det styrker studiets validitet, at der er anvendt uigennemsigtige konvolutter, idet mulige præferencebias reduceres. Ved dette studie kunne det fx tænkes, at behandlerens præferencer kunne forårsage bias, idet forskerne netop har en hypotese (og håb muligvis) om at profylaktisk antibiotika ville kunne forhindre en udvikling af maternel feber.

Homogenitet mellem grupperne

Studiets forskere sammenlignede efter randomiseringen de to grupper ud fra personkarakteristik. Denne beskrev de gravides alder, højde, vægt, race/etnicitet, og temperatur, spontant vandafgang og cervikal dilation ved epidural anlæggelsen (Sharma et al. 2014: Tabel 1). Der ses ingen statistisk forskel i kategorierne omhandlede deltagernes karakteristika, bortset fra at der var signifikant flere afroamerikanerne i placebogruppen. Dette vurderer vi dog ikke svækker validiteten, da race ikke bør have indflydelse på infektion og feberudvikling.

Studiet har desuden foretaget en sammenligning mellem gruppernes fødselskarakteristik (Sharma et al. 2014:Tabel 2). Der er redegjort for relevante faktorer såsom varighed af fødslen, varighed af epiduralanalgesi, fødselsvarighed >10 timer, S-drop, antallet af vaginale eksplorationer, varigheden af vandafgang, samt maternel feber før fødslen. Faktorerne anses for at være veludvalgte, da eksempelvis antallet af vaginal eksplorationer kan medføre en øget risiko for infektion og derfor kunne forårsage en skævridding af resultatet, hvis antallet var

ulige fordelt. Der ses ingen signifikant forskel i kategorierne mellem grupperne. Vi vurderer randomiseringen som vellykket, da formålet er at sikre, at de to grupper som udgangspunkt er sammenlignelige og mulige confounders derved er ligeligt fordelt mellem grupperne.

Blinding

Med blinding opnår man, at vurderingen af effekten og eventuelle bivirkninger foregår uden kendskab til behandlingen. Blinding er et andet vigtigt princip, der tilsigter at mindske bias, der kan være betinget af, at både de, der iværksætter undersøgelsen og de, der deltager, kan have særlige bevidste eller ubevidste præferencer til interventionen, hvilket kan påvirke de effektmål, der studeres. Ved en enkeltblindet undersøgelse er enten forsøgsdeltageren eller den, der varetager undersøgelsen, uvidende om, hvem der er i interventionsgruppen, og hvem der er i kontrolgruppen, og ved en dobbeltblindet undersøgelse ved ingen af parterne dette. (Andersen og Matzen 2010:62) Det er ikke altid muligt at blinde alle parter, da interventionen i nogle studier er umulige at blinde for (ibid:79). Foretager man et åbent forsøg, vil der være betydelig risiko for bias. Fx kan resultat blive påvirket af de implicerede parters egen holdning til interventionen, hvilket således kan enten over- eller undervurderes (Wulff og Gøtzsche 2006:174).

I dette studie er der anvendt en doubleblindet metode, idet både behandleren og den fødende er uden kendskab til behandlingen. Det styrker validiteten af studiet, da der således er en lille risiko for bias. I studiet beskrives at kvinderne fordeles tilfældigt og gives enten profylaktisk antibiotikabehandling (cefexitin) eller et identisk lignende placebo præparat (NaCl). Der er dog ikke redegjort for administrationsmåden, hvilket kan have en stor betydning for at afsløre blindingen og dermed svække validiteten. Hvis det er givet intravenøst kan man undres over, hvordan de to IV væsker, antibiotikablanding og NaCl, kan have et identisk udseende. Hvis det derimod er givet oralt, kan man stille spørgsmålstegn ved, om de har taget højde for ens smag af tabletten. Ydermere blev patologen, som undersøgte placentaerne, også blindet for behandlingen. Det anses ligeledes som en metodologisk styrke, da der ellers kan forekomme målebias, idet forskeren bevidst eller ubevidst kan påvirke målingerne i en bestemt retning. Da det er målingerne, som er grundlaget for at afgøre, om den nye behandling er bedre end kontrolbehandlingen, kan en sådan situation påvirke hele resultatet af studiet.

4.1.3 Studiets databehandling, mål og resultater

Behandling af data er foregået ud fra et intention-to-treat princip (Sharma et al. 2014:605). Intention-to-treat er med til at gøre resultaterne af et RCT studie mere pålidelige. I en intention-to-treat analyse, skal alle studiets randomiserede deltagere, opgøres i deres respektive grupper. Det er uanset om de endte med at modtage og gennemføre den behandling, de var randomiseret til (Wulff og Gøtzsche 2006:185). I dette studie er der dog intet frafald, dvs. inkluderede fødende som ikke har modtaget den behandling, som de var randomiseret til. Dette styrker studiets validitet, da man ved et frafald af inkluderede deltagere, kan ende med forskellige grupper, der ikke kan sammenlignes. Dog var der kun 302 placentae til rådighed ud af de 400 fødende. Da det er ligeligt fordelt mellem grupperne, med en rådighed på henholdsvis 150 i antibiotikagruppen og 152 i placebogruppen, vurderes det ikke at have en betydning for resultatet.

Studiets primære effektmål var maternel feber, dvs. temperatur $>38^{\circ}\text{C}$. Studiets sekundære effektmål var histologiske fund af placenta og neonatal outcome (Sharma et al. 2014:607-608). Til at beregne om studiets resultater er signifikante, har forskerne benyttet signifikanstestningen p-værdi ($p < 0,05$), samt beregnet absolut risikoreduktion og dets dertilhørende konfidensinterval (95% CI). Ved udregning af P-værdi opstilles en 0-hypotese, som forsøges forkastet. P-værdien er sandsynligheden for, at den forskel vi finder mellem de to forsøgsgrupper skyldes tilfældigheder. Jo større forskel der er mellem de to grupper, jo mindre vil sandsynligheden (p) være for, at der er tale om en tilfældighed. Det gælder, at ved $p < 0,05$ forkastes 0-hypotesen, da der er påvist en væsentlig signifikans (Andersen og Matzen 2010:217).

Ved en gennemgang af studiets resultater ses det, at der ikke findes signifikant forskel mellem behandlingsgruppen og placebogruppen i forhold til maternel feber, både ved feber $>38^{\circ}\text{C}$ og feber $>39^{\circ}\text{C}$. 38% af kvinderne fra behandlingsgruppen og 40% af kvinderne fra placebogruppen udviklede feber ($p = 0,68$). Forfatterne konkluderer derfor, at profylaktisk antibiotika ikke har en forebyggende effekt på epidural-relateret feber, hvilket betyder at feberen sandsynligvis ikke opstår som følge af en infektionstilstand. Derudover blev der påvist en inflammationstilstand i placenta hos omtrent halvdelen af hver undersøgelsesgruppe, men antibiotikabehandlingen havde ingen signifikant effekt på graden

af inflammation. Der sås dog, at feber udvikledes oftere hos kvinder med inflammation i placenta ($p < 0,001$). Det tyder derfor på, at feberen opstår på baggrund af en ikke-infektiøs inflammationstilstand i placenta og profylaktisk antibiotika derfor ingen effekt har. Der var desuden ingen signifikant forskel på neonatal outcome mellem grupperne. Vi vurderer dog at resultaterne omkring neonatal outcome ikke kan anvendes til at besvare dette projekts problemformulering, da der i forsøget blev givet IV antibiotikabehandling ved maternel feber $> 38^{\circ}\text{C}$.

4.1.4 Samlet vurdering af studiet og dets overførbarehed

Ud fra analysen af studiet vurderer vi dets metodologiske design til at være veludført og studiet vurderes at have en høj validitet. Dette vurderes samlet set på baggrund af en veludført randomisering og blinding, hvoraf det fremgår, at der er homogenitet mellem behandlingsgruppen og placebogruppen.

Som konklusion finder Sharma et al. frem til at det ikke har nogen effekt på feberudviklingen at anvende profylaktisk antibiotika. Vi stoler på dets resultat, da den manglende forskel mellem grupperne, vurderes ikke at skyldes tilfældigheder, på baggrund af et veludført metodologisk design. Ud fra studiet kan vi dog ikke konkludere om antibiotikabehandling til epidural-relateret feber har en betydning for det neonatale outcome, da de i studiet behandlede intrapartum feber med IV antibiotikabehandling. Om antibiotikabehandling har en forebyggende effekt på neonatal infektion kan derfor ikke udelukkes. Studiet kan dog bidrage til en forståelse af den bagvedliggende årsag til epidural-relateret feber. Ud fra studiets resultater tyder det på, at feberen opstår på baggrund af en ikke-infektiøs inflammationstilstand i placenta og således ikke er bakteriel betinget. Man kan derfor stille spørgsmålstejn ved om antibiotikabehandling overhovedet har en effekt på epidural-relateret feber, da antibiotika kun har en virkning på bakterielle infektioner.

4.2 Præsentation og analyse af *“Assosiation of Epidural-Related Fever and Noninfectious Inflammation in Term Labor”*.

Dette amerikanske studie fra år 2011 er et case-control studie på baggrund af data fra en RCT gennemført i perioden fra år 2002 til 2005. Formålet med studiet er at undersøge, hvorvidt epidural-relateret feber skyldes en infektion eller en ikke-infektiøs inflammation i placenta. Dette er gjort ved at inkludere 200 raske lav-risiko fødende til termin og undersøge, hvorvidt

bakteriekulturen i placenta og niveauet af cytokiner⁵ postpartum spiller en rolle i forhold til udviklingen af epidural-relateret feber. Princippet i et case-control studie er, at man tager udgangspunkt i patienter (cases) med en bestemt sygdom. I dette studie tages udgangspunkt i kvinder med epiduralblokade og disse kvinder udgør således case-gruppen, selvom en epiduralblokade ikke kan betegnes som en sygdom. Herefter sammenligner man med kontrolpersoner, der ikke har "sygdommen", i dette tilfælde kvinder uden epiduralblokade, men som ellers er sammenlignelig med case-gruppen (Andersen og Matzen 2010:64). Case-control studiets største metodologiske svaghed er, at finde en egnet kontrolgruppe og der er stor risiko for at introducere bias i undersøgelsen (ibid:64). På baggrund af dette vil der i denne analyse af studiet blive gået i dybden med blandt andet bias og confounders, samt studiets validitet og overførbarehed.

4.2.1 Studiets relevans

Forfatterne af studiet har en teori om, at epidural-relateret feber skyldes en ikke-infektøs inflammationsproces i placenta grundet epiduralblokaden. Ud fra analyse af bakteriekulturen i placenta ønskes det at undersøge, hvorvidt epidural-relateret feber er infektøs betinget eller ej. Studiets problemstilling vurderes at være velafgrænset og relevant ift. besvarelse af projektets problemformulering.

Der foreligger klare definitioner af de inkluderede deltagere i den RCT som case-control studiet undersøger ud fra. De inkluderede kvinder i RCT'en var alle lavrisiko, førstegangsfødende, gravide med et enkelt foster og planlagt hospitalsfødsel. Derudover var alle kvinderne 18 år eller ældre, havde et BMI <40 ved første graviditetsundersøgelse og var engelsktalende, eller i følgeskab med en tolk ved de kliniske undersøgelser i graviditeten (Riley et al. 2011:589). Kvinder med tidligere aborter ved 20. gestationsuge eller senere blev ekskluderet fra studiet. Det samme gjaldt for kvinder med cerclage, kroniske medicinske sygdomme, som hypertension eller diabetes før graviditeten, kvinder med kontraindikation for fødsel, kvinder i medicinsk behandling inden for det sidste år på grund af psykiske lidelser, samt kvinder med brug af steroider og/eller ulovlige stoffer det seneste år (ibid:589). Ud af de tilbageværende, inkluderede kvinder blev en tredjedel af kvinderne - halvdelen med

⁵ Cytokiner er signalproteiner med centrale funktioner som regulatorer af immunsystemet og produceres ofte som svar på en infektion. Niveauet af cytokiner kan derfor indikere infektion- og inflammationstilstande.

epiduralblokada og halvdelen uden - randomiseret til at få foretaget biologiske prøver som analyserede på niveauet af cytokiner ved indlæggelse til fødsel og postpartum, samt cytokineniveauet i blod udtaget fra navlesnoren. Derudover analyserede man placentas bakteriekultur og histologi. Case-control studiet tager udgangspunkt i den tredjedel kvinder (n=256) og forfatterne mener, at disse kvinder er repræsentative for baggrundspopulationen, idet de skriver "*Demographic and clinical characteristics of this subsample were not significantly different from those of the overall enrolled population..*" (ibid: 590).

Der er således grundigt redegjort for de inkluderede kvinder i RCT'en. Derudover er der også tydelig redegjort for in- og eksklusionskriterier for case-control studiet. Af de 256 kvinder inkluderet blev 56 ekskluderet af forskellige årsager (ibid:590). Tilbage er de 200 inkluderede kvinder som alle havde fået foretaget biologiske prøver og mindst en serum prøve, hvorfra cytokineniveauet blev analyseret. Dét, at forfatterne er yderst grundige i deres beskrivelse af in- og eksklusionskriterier, både for RCT'en og deres eget case-control studie, er en betragtelig fordel i forhold til at opnå intern validitet (SST 3).

4.2.2 Studiets validitet (Cathrine)

Homogenitet mellem grupperne

Ifølge SST Checkliste 4 er det vigtigt, at de to grupper, der udvælges til sammenligning, er så ens som mulig mht. alle karakteristika, da resultaterne derved kan tilskrives behandlingen og ikke eventuelle confounders. I studiet er der en oversigt over karakteristika for kvinderne med epiduralblokada og for kvinderne uden (Riley et al. 2011: tabel 2), hvori det fremgår, at grupperne synes homogene. Der er anvendt samme eksklusionskriterier for både case-gruppen og kontrolgruppen, hvilket mindsker risikoen for bias betydeligt (SST 3). Der er dog en forskel i deltagerprocenten i de to grupper, idet case-gruppen består af 150 kvinder og kontrolgruppen af blot 50 kvinder. Ifølge SST's tjekliste gælder det, at "*Ved lav deltagelsesprocent eller ved store forskelle mellem de to grupper, er undersøgelsen mindre troværdig*". Man bør nedgraduere undersøgelsen på baggrund af dette og eventuelt overveje, hvorvidt undersøgelsen bør forkastes (SST 3). Der vil blive taget stilling til studiets deltagerprocent senere i analysen under afsnittet *Samlet vurdering af studiet og dets overførbarehed*.

Confounders og bias

Ifølge SST's Checkliste 4 bør undersøgelsen angive, hvilke mulige confoundere, der er taget i betragtning, og hvorledes de er medinddraget i analyserne. Forfatterne oplyser, at der er taget højde for sådanne variabler idét brugen af epiduralblokade, GBS status, fødsels varighed, orificiums dilatation ved indlæggelse (under 3 cm, 3 cm eller over 3 cm), IL-6⁶ cytokin niveau ved indlæggelse (under eller over 11pg/mL) er inkluderet. I denne udregning er vandafgang som variabel ikke inkluderet. Dette skyldes ifølge Riley et al. en kraftigt sammenhæng mellem vandafgang og fødsels varighed. Forfatterne ytrer at de har undersøgt, hvorvidt profylaktisk antibiotikabehandling givet til kvinder med mistanke om GBS eller chorioamnionitis kan have maskeret eventuelle infektionstilstande hos kvinderne (Riley et al.:591). Det præciseres dog ikke, hvordan de har taget højde for denne mulige confounder og det forbliver uklart, hvilken betydning dette kan have haft på studiets resultater, hvilket svækker studiets validitet.

Deltagerne får målt deres temperatur hver 2. time i løbet af fødslen af en repræsentant fra studiet. Det er ikke uddybet nærmere, hvorledes temperaturen er målt (fx rektalt, oralt eller i armhulen) og eventuelle målebias kan derfor mistænkes. Dog er alle temperaturmålinger og biologiske prøver indsamlet af samme repræsentant, således at udførelsen må antages at være ens hos alle deltagere. Proceduren omkring indsamling, behandling og analyse af de biologiske prøver er udførligt beskrevet, hvilket styrker studiets validitet (ibid:589).

4.2.3 Studiets databehandling og resultater (Kristina)

Der er tydeligt redegjort for, hvordan studiets resultater er behandlet og korrigeret for de førnævnte mulige confoundere (Riley et al.: 590). Der er anvendt samme databehandling i case-gruppen og kontrolgruppen, hvilket bidrager til sammenlignelige data og et validt resultat (SST 3). Studiet fandt, at kvinder med epiduralblokade oftere udviklede feber under fødslen sammenlignet med kvinder uden epiduralblokade ($P=0.009$). Til gengæld havde de ikke større risiko for at have en infektion i placenta ($P>0.99$). Resultaterne viste desuden, at risikoen for infektion var den samme uanset om der er maternal feber eller ej ($P=0.7$). Dette fund er overraskende, da intrapartum feber i praksis anses som et alment klinisk tegn på

⁶ IL-6 er cytokiner der stimulerer immunreaktionen, fx under infektion og efter traumer, især forbrændinger eller andre vævsskader, der fører til inflammation. IL-6 spiller også en rolle i bekæmpelse af infektion.

infektion. Studiet finder således ingen tegn på, at en epiduralblokade øger risikoen for infektion.

Studiet finder signifikante resultater i case-gruppen, til gengæld er det svært for studiet at fremlægge signifikante resultater ud fra målingerne på kontrolgruppen pga. det lave deltagerantal. Forfatterne er bevidste herom, idét de konstaterer at "*interpretation is complicated by the small number of febrile women in this group*" (Riley et al.: 591). Da studiet finder, at maternal feber som oftest ikke er associeret med infektion, ser de nærmere på de fysiologiske faktorer vedrørende ikke-infektios feber. Der analyseres ud fra IL-6 niveauet ved indlæggelse og ved fødsel. I case-gruppen ses en signifikant sammenhæng mellem et højt IL-6 niveau (over 11pg/mL) ved indlæggelse og udvikling af feber i løbet af fødslen. 36.4% af kvinderne i case-gruppen med IL-6 over 11pg/mL udviklede feber i løbet af fødslen imod blot 15.7% af kvinderne med IL-6 under 11pg/mL ved indlæggelse (P=0.008). I case-gruppen er der dermed opnået signifikante resultater. I kontrolgruppen gjaldt det også, at kvinder med et højt IL-6 niveau ved indlæggelse oftere udviklede feber under fødslen, men her opnåede resultaterne ikke signifikans (ibid:591). Studiet finder således tegn på, at kvinder med et aktiveret immunsystem, i form af højt IL-6 niveau ved indlæggelse til fødsel, højst sandsynligt reagerer anderledes på en epiduralblokade end kvinder med et lavt IL-6 niveau og at de dermed er i større risiko for at udvikle feber. Forfatterne opfordrer til, at der forskes mere i betydningen af forhøjet IL-6 niveau, eller med andre ord; et aktiveret immunsystem, ved indlæggelse til fødsel og der må flere studier til, for at klarlægge IL-6's rolle i placenta ift. ikke-infektiose inflammatoriske processer som er associeret med epidural-relateret feber.

4.2.4 Samlet vurdering af studiet og dets overførbarhed (Cathrine)

Når man kigger på karakteristika af de amerikanske kvinder inkluderet i studiet, ville danske kvinder ligeledes have kunne deltaget. Dette er afgørende for om studiets resultater kan generaliseres til danske fødende (Andersen og Matzen 2010: 69). Studiets største svaghed er, at kontrolgruppen blot involverede 50 kvinder, hvoraf blot 3 kvinder udviklede feber, og at størrelsesforskellen fra case-gruppen på 150 kvinder var betydelige. Kontrolgruppen er for lille til, at kunne afgive signifikante resultater, men vi mener dog, at studiet på andre områder er veludført og har tydelige metodologiske redegørelser, der samlet set medvirker til en middel validitet. Studiet påviser en mulig sammenhæng mellem epidural-relateret feber og en

ikke-infektøs inflammatorisk proces. Kvinder med et aktiveret immunsystem ved indlæggelse til fødsel har muligvis større risiko for at udvikle intrapartum feber. Vi vurderer, at studiet er af middel validitet og de fundne resultater kan overføres til danske forhold.

4.3 Analyse af DSOG's guideline "*Feber under fødsel*"

DSOG's guideline om "*Feber under fødsel*" analyseres for at undersøge den evidens om temperaturforhøjelse efter epidural anlæggelse, som ligger til grund for de kliniske retningslinjer i praksis. Denne analyse findes relevant, da den kan hjælpe til at give et indblik i den evidens, som jordemødre på nuværende tidspunkt arbejder ud fra. Analysen gennemarbejdes systematisk ud fra Evidensbaseret Medicin's "*Tjekliste til kliniske retningslinjer*" (Andersen og Matzen 2010:159) og vil primært fokusere på den del af guidelinen som omhandler feber efter epidural anlæggelse. Ud fra en sådan analyse, vil det være muligt at kommentere på validiteten og brugbarheden af guidelinen.

4.3.1 Præsentation af "*Feber under fødsel*"

Guidelinen er fra år 2003 og gennemgår fysiologien og håndteringen af feber under fødslen. På baggrund af studier fra perioden år 1970-2002 redegøres der for chorioamnionitis og dens risici, samt hvilke forholdsregler og handlinger der knyttes til denne tilstand. Herunder gennemgås epidural-relateret feber som risikofaktor.

4.3.2 Den kliniske retningslinjes brugbarhed (Kristina)

Indledningsvist ønskes et beskrevet formål af guidelinen, samt en defineret målgruppe (Andersen og Matzen 2010:162). Dette fremgår ikke af guidelinen og det er derfor op til læseren at tolke formål og målgruppe, hvilket kan give en usikker indgangsvinkel. Der er ikke en klar problemstilling som definerer omfanget af det faglige område i guidelinen, hvilket kan give læseren en usikkerhed om omfanget af guidelinens fokusområde. Diagnostik og behandling er medtaget og klart stillet op for læseren, hvilket giver modtageren mulighed for at tolke en problemstilling.

Validitet

Ved udarbejdelse af kliniske retningslinjer er det vigtigt, at litteraturen er fremkommet via en systematisk litteratursøgning og det fundne materiale herefter er kvalitetsvurderet (Andersen

og Matzen 2010:163). Det fremgår dog ikke af DSOG's guideline om de har lavet en litteratursøgning og det er derfor ikke muligt at vide, om der er søgt i forskellige databaser, hvilke søgeord der er anvendt og hvordan den pågældende litteratur er udvalgt. Uden en søgestrategi er det ikke muligt for læseren at vurdere de eventuelle bias, der ofte opstår i udvælgelsen af litteratur (ibid:163). Derudover fremgår der ikke et evidensniveau på den udvalgte litteratur, hvilket gør det vanskeligt at validere litteraturens anvendelighed.

Ifølge Andersen og Matzen er det vigtigt at tage stilling til flere forskellige behandlingsmetoder og beskrive fordele og ulemper i vurderingen af, hvilken der er den bedste behandlingsmetode (ibid:164). Denne metode er ikke anvendt i guidelinen og det er derfor ikke muligt at vide, om der er bias i udvælgelsen af behandlingsmetode. Derudover står det ikke skrevet, om guidelinen har anvendt sammenlignelige studier eller om de er medtaget på et objektivt grundlag ud fra en objektiv beslutningsproces (ibid:165). En objektiv beslutningsproces kaldes også et peer-review, hvor eksterne eksperter vurderer på udvælgelsen og tolkningen af evidensen. Dette kan især være en fordel indenfor diagnostik, da evidensen ofte kan være af svag karakter indenfor dette område (ibid:166). En sådan foranstaltning ville have øget guidelinens troværdighed.

For at kunne have tillid til en guideline, er det afgørende, at der er anvendt den nyeste og bedst opdateret viden (ibid:165). Her kan det via en gennemgang af guidelinens litteraturliste bestemmes, at litteraturen er fra år 1970-2002, med overvejende flest studier fra 1990'erne. Der er anvendt 48 studier, hvoraf 2 er fra 1970'erne, 7 studier fra 1980'erne, 28 studier fra 1990'erne og 11 studier fra årtusindskiftet (DSOG, Feber under fødslen 2003:7-9). I det specifikke afsnit om epidural-relateret feber anvendes 1 studie fra 1989, 3 studier fra 1990'erne og 3 studier fra 2000, hvilket betyder, at studierne er mellem 14 og 25 år gamle. Dette svækker guidelinens information om epidural-relateret feber væsentligt, da det ikke lever op til korrekt evidensbaseret medicin og da der er fare for forkert behandling (Andersen og Matzen 2010:166). Ifølge DSOG's hjemmeside skal en guideline opdateres hvert tredje år, hvis der skønnes, at være fremkommet ny og relevant viden indenfor det givne område. Hvis det ikke er tilfældet, at en guideline er revideret indenfor tre år skal vurderingen for dette foreligge (DSOG). Årsagen til den manglende revidering er ikke defineret og det er derfor ikke muligt at vide, om det skyldes at DSOG skønner, at der ikke er fremkommet ny relevant viden.

Guidelinens indhold

Punktet i guidelinen som omhandler *Feber ved epiduralblokade/feber af ukendt årsag*, angiver en kort og konkret anbefaling til behandling af feber efter epiduralblokade. Længere inde i guidelinen står der under 'Vurderinger' beskrevet, hvilke studier der ligger til grund for anbefalingen. Ifølge Andersen og Matzen, skal en anbefaling være udarbejdet på baggrund af systematik indsamlet evidens, så det er nemt tilgængeligt for modtageren at foretage en klinisk relevant vurdering ud fra anbefalingen (Andersen og Matzen 2010:167). Guidelinen oplyser dog ikke en metodisk fremgang til indsamling af evidens og anbefalingen kan da opleves som usikker og svært anvendelig, da der ikke oplyses en evidensstyrke. Evidensstyrken er et bogstav fra A-D, som henviser til kvaliteten af den litteratur anbefalingen bygger på, og som hjælper den fagprofessionelle til at tage en hurtig beslutning om den rette behandling (ibid:168). Da der ikke er oplyst en evidensstyrke, gør det guidelinen svært anvendelig i praksis.

4.3.3 Samlet vurdering af DSOG's guideline (Kristina)

På baggrund af denne analytiske gennemgang af DSOG's guideline om *Feber under fødsel* findes guidelinen mangelfuld og utilstrækkelig på mange punkter. De væsentligste punkter synes at være den manglende metodegennemgang af en systematisk litteratursøgning, som gør det svært for læseren at tage stilling til validiteten af de anvendte studier. Samtidig giver den manglende evidensstyrke et usikkert udgangspunkt for den fagprofessionelle, da det ikke er muligt at vurdere validiteten af guidelinen og man dermed ikke har mulighed for at vide, om man behandler ud fra den bedste evidens. Derudover er det undrende, at guidelinen ikke er blevet revideret siden 2003, hvilket svækker guidelinens validitet betragteligt.

4.4 Første delkonklusion

På baggrund af den kvantitative analyse vurderer vi, at RCT studiet er veludført og fremkommer med valide resultater. Ifølge Sharma et al. har behandling med profylaktisk antibiotika ingen effekt på udvikling af feber og det tyder således på, at epidural-relateret feber sandsynligvis skyldes en ikke-infektøs inflammationstilstand i placenta, hvilket stemmer overens med resultaterne som Riley et al kommer frem til i case-control studiet. Det kan derved diskuteres hvorvidt behandling med antibiotika er den rette behandling, da antibiotika kun har en effekt på bakterielle infektioner. Ud fra studiet kan vi dog ikke

konkludere om antibiotikabehandling til epidural-relateret feber har en betydning for det neonatale outcome, da de i studiet behandlede intrapartum feber med IV antibiotikabehandling. Studiet af Riley et al. påviser desuden at kvinder med et aktiveret immunsystem ved indlæggelse til fødsel, muligvis har en øget risiko for at udvikle intrapartum feber. Dog må det konkluderes, at case-control studiets deltagerprocent i kontrolgruppen er for lille til, at det formår at komme med overbevisende resultater. På baggrund af den kvantitative analyse kan vi desuden konkludere, at DSOG's guideline om *Feber under fødsel*, fremstår mangelfuld og utilstrækkelig i forhold til at komme med valid, evidensbaseret viden på området.

5.0 Kritisk teoretisk analyse

I det følgende afsnit vil vi analysere den udvalgte empiri ud fra et samfundsvidenskabeligt kritisk perspektiv. Analysen foretages ud fra teoretiske begreber inden for kritisk teori af Ulrich Beck, som der fortløbende redegøres for. Ud fra analysen besvares anden del af projektets problemformulering: Hvilke mulige konsekvenser kan antibiotikaforbruget medføre og hvilke overvejelser bør jordemoderen gøre sig om dette i praksis?

5.1 Antibiotikaforbrugets mulige konsekvenser (Kristina)

De udvalgte rapporter er inddraget med henblik på, at belyse mulige konsekvenser som antibiotika kan medføre på et overordnet samfundsmæssigt plan. Rapporten "*Antibiotic resistance – the need for global solutions*" udtrykker det paradoks som beskrives indenfor kritisk teori, hvor man tror at videnskaben kan frisætte mennesket ved at beherske naturen, men hvor det i stedet sker, at frigørelsen fra naturen skaber et nyt bånd til videnskaben, som kan være langt sværere at løsrive sig fra (Birkler 2007:112). Her tænkes på den beherskelse som der i årtier har ligget i antibiotikas effekt, som har reddet mange menneskeliv, men som nu har udviklet sig til en faretruende resistens og på den måde har skabt et helt nyt bånd til videnskaben. Dette er et bånd som binder det moderne samfund til en 'ny' problematik, antibiotikaresistensen, hvor samfundet er tvunget til at revurdere brugen og afhængigheden af antibiotika. Videnskaben står nu i kraft af sin beherskelse overfor hvad der i *Antibiotic resistance – the need for global solutions*, kaldes for "...the dawn of a postantibiotic era." (Laxminarayan et al. 2013:1057). Rapporten beskriver konsekvenser ved overforbruget af antibiotika, som har udviklet sig til en faretruende resistens. Denne resistens skaber den

så kaldte postantibiotiske æra, en æra eller med andre ord et nyt bånd til videnskaben, som giver videnskabsfolk og sundhedsprofessionelle en ny og stor udfordring i bekæmpelsen af antibiotikaresistens (ibid:1057).

Ulrich Beck beskriver dette paradoks som det *nye paradigme om risikosamfundet*, hvor den højt udviklede moderniseringsproces katalyserer nye problemer med 'latente følgevirkninger' som skaber fare og risici (Beck 1997:28). Et af vort samfunds 'latente følgevirkninger' består i antibiotikaresistensens fare og risici. Disse farer og risici har hele tiden været kendte faktorer (Laxminarayan et al. 2013:1061), men har ligget 'latent' og været 'usynlige' – og først nu hvor konsekvenserne er synlige, tager samfundet disse følgevirkninger alvorligt. Ud fra rapporten er der et globalt resistensproblem som manifesterer sig primært i tre store konsekvenser. Den første er længere sygdomsperioder og større mortalitet blandt patienter med resistente infektioner. Den næste beskriver det omfattende økonomiske aspekt, der følger med længere sygdomsperioder samt, at det ikke vil være muligt for sundhedsprofessionelle at behandle infektioner med antibiotika (Laxminarayan et al. 2013:1059). Et eksempel på en multiresistent bakterie, er MRSA, som er direkte overført fra dyr til mennesker. I USA i 2011, forårsagede MRSA omkring 80.461 invasive infektioner som var hospitalskrævende, hvoraf 11.285 mennesker døde (CDC 2013:78). På nuværende tidspunkt dør der hvert år i USA 23.000 mennesker pga. antibiotikaresistente bakterier og endnu flere mennesker bliver indlagt og får behandling (ibid:6). Denne behandling er langt dyrere end normalt, da resistente bakterier tager længere tid at slå ned og ikke kan behandles med almindeligt antibiotika. Den tredje store konsekvens består i, at det på sigt vil være umuligt at foretage operative indgreb, da det vil indebære for stor en risiko for patientens liv, da en opstået infektion kan blive umulig at behandle (Laxminarayan et al. 2013:1059). Dette er konsekvenser som skaber nye konsekvenser. Jo mere antibiotika der bruges, jo mere resistens vil opstå, og jo mere bredspektret antibiotika vil blive anvendt, som både er dyrere og skaber endnu mere resistens (ibid:1059).

Disse store og alvorlige konsekvenser adskiller antibiotika fra andre medicintyper, da dets bivirkninger ikke kun rammer det behandlede individ, men resistensen breder sig til en samfundsmæssig og global konsekvens (ibid:1061). Beck beskriver hvordan moderniseringsprocessen mister sit legitimeringsgrundlag, "*...nemlig bekæmpelsen af den*

åbenlyse nød, for hvis skyld man var parat til at tage en række (ikke længere helt) uforudsete konsekvenser med i købet." (Beck 1997:29). Dette forklarer Beck med udviklingen fra industrisamfundet til moderniteten gennem begreberne 'rigdomsproduktion' og 'risikoproduktion'. Industrisamfundet var legitimeret af det, som han kalder knaphedssamfundet. Knaphedssamfundet udnyttede og anvendte økonomiske og teknologiske fremskridt for at komme social nød, fattigdom og ulighed til livs (ibid:27). Her kan antibiotika ses som en livsreddende rigdomsproduktion, som var et stort fremskridt indenfor den medicinske verden.

Men i denne proces, hvor man producerede rigdom, var man parat til at tage en række uforudsete konsekvenser med i købet for at afhjælpe den åbenlyse nød. Her skriver Becks teori sig ind i antibiotikaproblematikken, da videnskaben for længst har bekæmpet den først opstået nød med antibiotika og nu har ansvaret for de konsekvenser, antibiotikaresistensen, der følger med rigdomsproduktionen.

CDC rapporten beskriver, hvordan unødvendig brug af antibiotika har været medvirkende årsag til den globale resistensproblematik (CDC 2013:11). Ud fra Becks ontologiske perspektiv om *Rigdomsfordelingens og risikofordelingens logik* har denne ukritiske rigdomsproduktion mistet sin legitimitet i samfundet og måske netop derfor, ses det som 'manglende forståelse' af brugen af antibiotika. I stedet er rigdomsproduktionen slået over i en egentlig risikoproduktion, efterhånden som industrisamfundet har bevæget sig ind i moderniteten og er begyndt at reflektere over de uheldige og farlige følger af de økonomiske og teknologiske fremskridt (Beck 1997:29). Det er disse følgevirkninger sundhedsvidenskaben og de sundhedsvidenskabelige professioner står overfor og hvor der netop nu reflekteres over konsekvenserne ved antibiotikaforbruget.

Årtiers forbrug uden omtanke og forståelse har skabt resistens på tværs af landegrænser og kontinenter (Laxminarayan et al. 2013:1057). I tredje verdens lande er forbruget af antibiotika enormt, da hygiejnestandarderne er kritisable og folk derfor skal have store og mange doser antibiotika for at bekæmpe en infektion. Dette skaber en øget antibiotikaresistens – en resistens som bevæger sig over landegrænser på grund af den øgede internationale infrastruktur, hvilket derfor kan blive en potentiel fare og udgøre risici for store dele af verden (ibid:1057). Et eksempel på dette er fundet af NDM-1, et enzym som nedbryder antibiotika og skaber resistens. Dette enzym blev opdaget i 2008 i Indien og har nu

spredt sig globalt (ibid:1058). Beck beskriver, hvordan mange af samtidens producerede risici ofte er usynlige og svære at erfare direkte for den enkelte (Beck 1997:37). Disse risici indebærer farer som bliver mere og mere centrale i vores samfund og som hidtil ikke har været synlige og som stadig kan være svære at få øje på. Her tænkes på antibiotikaresistensen, hvor bakterier som spredes globalt netop ikke er synlige for den enkelte, og den resistens som følger med først viser sig langt senere. Sådanne farer, mener Beck, kræver videnskabens *"... 'sanseorganer' – teorier, eksperimenter, måleinstrumenter – hvis de overhovedet skal blive 'synlige' og mulige at fortolke som farer."* (ibid:38), med andre ord skal farerne, eller følgevirkningerne, vurderes og man bliver nødt til at handle på dem (ibid:285).

5.2 Analyse af jordemoderfaglige overvejelser

I følgende afsnit analyseres hvilke overvejelser jordemoderen, som den sundhedsprofessionelle, bør gøre sig om nutidens store antibiotikaforbrug, set i lyset af forrige afsnits belyste konsekvenser ved antibiotikaresistens.

5.2.1 Rationelt brug af antibiotika (Mette)

Ifølge Beck er lægevidenskab et eksempel på en såkaldt subpolitik. Subpolitik forstås som den form for politik, der føres og opereres uden for de demokratiske institutioner og politiske partier. Beck beskriver, at der i den politiske sfære er en overvejende overensstemmelse mellem dels bevidsthed og indflydelse, dels de udførte funktioner og opgaver. I subpolitikken, mener han derimod, at der er en grundlæggende diskrepans mellem bevidsthed og den faktiske effekt, og mellem samfundsmæssig forandring og indflydelse (Beck 1997:341). Eksemplificeret i lægevidenskabens subpolitik betyder det, at lægevidenskaben, på grund af den konstante stræben efter at opnå fremskridt, får en stor samfundsmæssig indflydelse og magt. Med det følger dog ikke en bevidsthed omkring den samfundsmæssige betydning og konsekvens, en given medicinsk udvikling kan have, set i et fremtidigt perspektiv (ibid:341).

Det helt store fokus i debatten omkring antibiotikaforbrug og resistens er, at der bør stræbes efter et mere rationelt brug af antibiotika. I følge rapporten af CDC viser forskning, at det i 50% af tilfældene, hvor der ordineres antibiotika, enten ikke er nødvendigt, eller at det anvendes uhensigtsmæssigt (CDC 2013:41). Formålet med Sundhedsstyrelsens vejledning om

antibiotikaordination, er netop at *"Ændre ordinationsmønsteret af antibiotika i en mere rationel retning - herunder sikre en reduktion af unødvendig brug"* (SST 2:15).

Ud fra Becks forståelse af lægevidenskaben kan det således tolkes, at brugen af antibiotika på mange måder foregår uden en samfundsmæssig bevidsthed og erkendelse af dets medfølgende problematikker. Beck skriver, at *"Den enkelte læge har ingen indflydelse på de samfundsmæssige konsekvenser af hans arbejde. De indgår slet ikke i hans synsfelt, men opfattes som havende med de utilsigtede konsekvenser af den medicinske praksis at gøre"* (Beck 1997:341). Det betyder, at den enkelte sundhedsprofessionelle arbejder ud fra et meget målrettet fokus, fx på at behandle en given infektion, og mangler en mere overordnet samfundsmæssig bevidsthed, hvilket fører til et irrationelt brug af antibiotika. Set ud fra et jordemoderfagligt perspektiv, betyder det, at jordemoderen i sin dagligdag ikke overvejer og er bevidst omkring konsekvenser, som hun har en indflydelse på, men opfatter problematikken som værende en utilsigtet konsekvens af den medicinske udvikling.

For at videnskaben er i stand til at kontrollere dets selvforskyldte risici, mener Beck, at det er afgørende at genskabe en læreevne, foretage en tilbunds gående analyse af risici og farer, og ikke forsøger at bagatellisere og tilsløre dem (ibid:258). Ud fra Becks tankegang betyder det, at det afgørende er, at jordemoderen som sundhedsprofessionel ikke bagatelliserer risiciene ved antibiotikaresistens, men netop skaber en overordnet samfundsmæssig bevidsthed, reflekterer over dets konsekvenser, stiller spørgsmålstejn ved brugen og lærer af tidligere fejl.

5.2.2 Forandring af de sociale normer (Mette)

Sundhedsstyrelsen ønsker at indikationerne for, hvornår der bruges antibiotika strammes og at der anvendes præparater, der sjældnere giver anledning til resistensudvikling. *"Dette vil nok for mange læger og også befolkningen kræve et holdningsskifte"* (SST 2:4). Beck hævder, at enhver samfundsmæssigt anerkendt "årsag" stilles overfor et massivt krav om forandring (Beck 1997:44). Den indbyrdes afhængighed mellem moderniseringens stærkt specialiserede aktører betyder dog, at der aldrig er tale om isolerede årsager og ansvarssammenhænge. På samme måde er antibiotikaproblematikken så kompleks og involverer så mange aktører (landbrug, medicinalindustrien, fødevarerindustrien, primær og sekundær sundhedssektor), at man umuligt kan tale om isolerede årsager og ansvarssammenhænge. Dette betyder, at

årsagerne forsvinder lidt efter lidt i en almen vekselvirkning af aktører og betingelser, reaktion og modreaktioner. *"Man kan gøre noget, og gøre det igen, uden at man personligt behøver at stå til ansvar"* (ibid:45).

I Laxminarayan et al.'s rapport beskrives det, at *"When irrational use of antibiotics repeatedly happens among the public and health professionals, it becomes the norm"* (Laxminarayan et al. 2013:1063). Ud fra Becks teori kan det således betyde, at sundhedsprofessionelle ikke overvejer deres medansvar for problematikken og bryder normen, da antibiotikaproblematikken er så kompleks, så det altid er muligt at sende skylden videre. Set i et jordemoderfagligt perspektiv, kan det tænkes, at jordemoderen fx pålægger lægen ansvaret, da de (som oftest) har ordinationsretten og jordemoderen kun dispenserer og administrerer antibiotikabehandlingen. Endvidere handler jordemoderen ud fra nogle givne retningslinjer på hospitalet og er derved underlagt "systemet". Ud fra Becks forståelse handler den sundhedsprofessionelle så at sige, uden selv at være til stede. *"Man handler fysisk, men ikke moralsk og politisk"* (Beck 1997:45). Det kan således tænkes, at jordemoderen ikke stiller moralske spørgsmålstegn ved sin handling eller overvejer, hvilke konsekvenser det kan have, set i et samfundsmæssigt fremtidsperspektiv. *"Stillet overfor den truende katastrofe sendes 'sorteper' således videre"* (ibid:45). Samtidig er jordemoderen dog lovmæssigt forpligtet til, via Cirkulære for Jordemødre, herunder Omhu og Samvittighedsfuldhed, at følge udviklingen inden for jordemoderfaget og gøre sig fortrolig med ny viden af betydning for erhvervsudførelsen (Ministeriet for Sundhed & Forebyggelse 1:pkt. 5)

Ud fra lovgivningen har jordemoderen dermed et ansvar for at holde sig opdateret på ny viden og følge udviklingen inden for faget. En udvikling i sundhedsfaget, der nu stræber efter at ændre brugen af antibiotika i en mere rationel retning.

Laxminarayan et al. mener, at der i bestræbelse på at bryde dette normmønster, bør sættes fokus på at undervise alle former for sundhedspersonale, laboratoriemedarbejdere, dyrlæger og den generelle befolkning om et mere hensigtsmæssigt antibiotikaforbrug og undervisningen bør startes tidligt i uddannelsen for at skabe adfærd frem for at skulle ændre den. (Laxminarayan et al. 2013:1063) Ud fra Becks tankegang, ville det betyde, at alle moderniseringens specialiserede aktører ville opnå en forståelse for

antibiotikaproblematikken, vedkende sig et medansvar og at man gennem en koordineret indsats ville kunne ændre brugen i en mere rationel retning.

5.2.3 Diagnostik og det kliniske skøn (Cathrine)

Ifølge Laxminarayan et al. kan det være svært for sundhedsprofessionelle, herunder læger og jordemødre, at fastslå hvornår der reelt er brug for antibiotikabehandling og hvornår der er tale om unødvendig overbehandling.

"Diagnostic (viral or bacterial cause) or prognostics (life-threatening or self-limiting infection) uncertainty makes it difficult for clinicians to know when to provide and when to withhold antibiotic treatment. Consequently, antibiotics are overused in hospitals and outpatient settings, resulting in increased antibiotic resistance..." (Laxminarayan et al 2013:1065)

Diagnostisk og prognostisk usikkerhed fører dermed til et overforbrug af antibiotika, hvilket medvirker til udviklingen af antibiotikaresistens. Beck hævder, at hvor farer tidligere var forårsaget af "eksterne" faktorer (eksempelvis naturen) består den historisk nye kvalitet ved risici i, at de på én gang konstitueres videnskabeligt og samfundsmæssigt. Dette kan siges at gøre sig gældende i en tredobbelt forstand, idet videnskaben bliver henholdsvis en medvirkende årsag til, et redskab til at definere, samt et middel til at afhjælpe risici (Beck 1997:254). Set i forhold til antibiotikaresistens, kan det forstås som om, at videnskaben har været en medvirkende årsag til risici, ved netop at skabe og udvikle antibiotika, og derved antibiotikaresistens. Samtidig er videnskaben, på baggrund af en omfattende forskning, med til at definere risici ved antibiotikaresistens. Og endeligt skal videnskaben nu medvirke til at afhjælpe faren ved antibiotikaresistens, fx ved udvikling af nye former for antibiotika og nye metoder til diagnostik.

Det opfordrer Laxminarayan et al. ligeledes til, idet de skriver, at *"Diagnostic methods that reduce antibiotic use or narrow the spectrum should be promoted"* (Laxminarayan et al. 2013:1063). For at nedbringe den tid det tager at få svar på relevante mikrobiologiske prøver, er der udviklet nye metoder, der kan hjælpe til at kortlægge de sygdomsfremkaldende bakterier i et samspil med de traditionelle prøver, der analyserer på bakteriekulturen. *"Speed of testing and laboratory automation have been the focus of recent developments"* (ibid:1063)

og fordelene ved disse nye metoder er, at de er mere præcise og designet til blot at kigge på én bestemt bakterie, som er relevant ift. den enkelte patient (ibid:1063). Denne udvikling pointerer eksperterne som en vigtig faktor i bekæmpelsen af antibiotikaresistens og de mener, at bedre og mere præcise mikrobiologiske prøver kan mindske brugen af bredspektret antibiotika og nedbringe det samlede antibiotikaforbrug.

I forhold til jordemoderens overvejelser om konsekvenserne ved antibiotikabehandling spiller det kliniske skøn en væsentlig rolle ift. bedre diagnosticering. Det kliniske skøn sikrer en individuel behandling af hver enkelt fødende, hvor behandlingen er tilpasset den specifikke situation og ikke blot efterlever afdelingens retningslinjer på området. Som nævnt ovenfor kan gentagen praksis blive normen og sundhedspersonale kan have tendens til, helt ukritisk, at arbejde ud fra en afdelings guidelines. Dét på trods af, at disse guidelines ikke nødvendigvis foreskriver den optimale måde at behandle på. *"Many guidelines do not recommend conventional diagnostics to identify the pathogens or they recommend treatment initiation within a short timeframe... leading to excessive empirical treatment with broad-spectrum antibiotics."* (ibid:1067).

Ifølge SST's *"Vejledning for læger om ordination af antibiotik"* bør der *"...altid foretages prøvetagning til mikrobiologisk diagnostik før iværksættelse af en antibiotisk behandling"* og desuden bør kliniske og diagnostiske undersøgelser *"...være udført i en grad, der som minimum sandsynliggør bakteriel årsag"* (SST 2:8). Når dette ikke efterleves på hospitalerne kan det antages, at sundhedspersonalet vurderer, at der ikke er tid til at vente på svar fra mikrobiologisk afdeling og derfor påbegynder behandling med antibiotika uden, at der foreligger mikrobiologisk diagnostik. På den baggrund bliver mange fødende kvinder behandlet med antibiotika efter "for en sikkerheds skyld princippet". I denne sammenhæng taler Ulrich Beck om *risikotænkning*, hvor mennesket i *risikosamfundet* handler ud fra noget, der endnu ikke eksisterer og måske heller aldrig vil komme til det. Problemet opstår når der forekommer komplikationer, i denne sammenhæng antibiotikaresistens, netop fordi man forsøger at forebygge. Beck mener at miljøproblemer, herunder antibiotikaproblematikken, har tendens til at blive anset i et naturvidenskabeligt perspektiv og i vid udstrækning ses som noget der udelukkende vedrører natur, teknologi, økonomi og medicin. Selvom denne naturvidenskabelige tilgang til problemet er ensporet og medfører utallige konsekvenser for

menneskenes sundhed og samfundsmæssige liv, er det ifølge Beck sådan man angriber problemer i det senmoderne, højtudviklede samfund. Denne form for tænkning er kendetegnet ved et fravær af samfundsmæssig tænkning (Beck 1997:35).

5.2.4 Stewardship (Cathrine)

Som tidligere beskrevet er det ifølge Beck naturligt, at forskere der udvikler antibiotika ikke har en overordnet samfundsmæssig bevidsthed, da deres fokus qua deres arbejdsområde er drevet af en naturvidenskabelig, fremskridtpræget tankegang. Den samfundsmæssige tænkning påhviler andre instanser og ifølge Beck er det afgørende, at problemet, i denne sammenhæng antibiotikaresistens, erkendes og anerkendes som en effekt af industrialiseringen (Beck 1997:43). Ved erkendelse af problemet bliver antibiotikaresistens et langfristet, systematisk betinget problem, som ikke kan løses lokalt, men tværtimod kræver politiske løsninger (ibid:43). CDC rapporten redegør for fire overordnede strategier til at forebygge antibiotikaresistens, hvori et af dem er et forslag til, hvordan denne politiske løsning kan udforme sig i kraft af *stewardships* (CDC 2013:41). I denne sammenhæng er stewardship et politisk tiltag, der omfatter at bevare en strategisk retning for udvikling og gennemførelse, samt at opdage og korrigere uønskede tendenser, regulere sundhedspersoners opførsel og etablere effektive mekanismer for ansvarlighed. Ved at nedsætte ekspertudvalg på hospitalerne er målet, at opnå en koordineret indsats på nationalt niveau med ensrettede retningslinjer om administrationen af antibiotika, som bygger på den nyeste viden på området, hvilket kan nedbringe antibiotikaforbruget og derved mindske farerne ved antibiotikaresistens. Laxminarayan et al. mener, at effektive stewardship programmer kan mindske antibiotikaforbruget med 20-40%, samt mindske infektioner, herunder blandt andet MRSA. Desuden mindskes indlæggelsestiden på hospitalet og prævalensen af antibiotikaresistens (Laxminarayan et al. 2013:1062).

"Its combined goals are improved outcomes for patients, containment of antibiotic resistance, and increased cost-effectiveness of care" (ibid:1062).

Ifølge Beck er det afgørende om der metodisk og sagligt foretages en tilbundsående analyse af risici og farer eller om man forsøger at bagatellisere og tilsløre dem, da de disse farer er selvforskyldte (Beck 1997:258). I forhold til antibiotikaproblematikken kan det tolkes som om, at rapporterne og SST's vejledning om ordination af antibiotika er medvirkende til at

erkende og anerkende det stigende problem med antibiotikaresistens. Problemstillingen bliver ikke bagatelliseret, idet der fremstilles forslag til mulige løsninger på området.

"Det afgørende spørgsmål i forbindelse med moderniseringens risici er, om en symptombehandling kan erstattes af en eliminering af årsagerne." (ibid:258). I forhold til antibiotikaproblematikken vil det betyde, at man kan tilstræbe at eliminere årsagerne til antibiotikaresistens, dvs. reducere forbruget, samt mindske behandling med bredspektret antibiotika, fremfor at symptombehandle, hvilket udviklingen af ny antibiotika kan være et eksempel på. Disse stewardships antages at være en mulig løsning i retningen af et mere rationelt antibiotikaforbrug. Ifølge Laxminarayan et al. er det nødvendigt med en fokuseret indsats på nationalt niveau, hvor guidelines omhandlende standard antibiotikabehandling revideres, så der foreligger klare, opdaterede, evidensbaserede, lokalt relevante og tilgængelige guidelines på området (Laxminarayan et al. 2013:1062).

5.3 Anden delkonklusion

På baggrund af den kritisk teoretiske analyse vurderes det, at de mulige konsekvenser ved antibiotikaresistens manifesterer sig i tre overordnede konsekvenser: længere sygdomsperioder, større mortalitet blandt patienter med resistente infektioner, samt et omfattende økonomisk aspekt. Disse omfattende konsekvenser fordrer, at der bør tilstræbes et mere rationelt brug af antibiotika. Ud fra analysen kan det konkluderes, at det kræver en holdningsændring hos sundhedspersonalet at bryde det normmønster, der ses på nuværende tidspunkt ift. antibiotikaadministration. Analysen finder, at en vigtig faktor i bekæmpelsen af antibiotikaresistens er bedre og mere præcise mikrobiologiske prøver og diagnostik, hvilket kan mindske brugen af bredspektret antibiotika og nedbringe det samlede antibiotikaforbrug. Igennem en koordineret indsats og ved hjælp af stewardships tilstræbes en fokuseret indsats på nationalt niveau, hvor guidelines omhandlende standard antibiotikabehandling revideres, så der foreligger klare, opdaterede, evidensbaserede, lokalt relevante og tilgængelige guidelines på området. Dette menes, at kunne ændre brugen i en mere rationel retning og jordemoderen bør derfor have ovenstående med i sine overvejelser.

6.0 Diskussion

I følgende afsnit vil analysens vigtigste fund sammenholdes og diskuteres. Region Hovedstadens kliniske retningslinjer omkring epidural-relateret feber vil blive sammenholdt, hvorefter antibiotikaforbrugets konsekvenser samt betydningen for den kliniske praksis vil blive diskuteret. Afslutningsvis følger et metodekritisk afsnit, hvor vi forholder os kritisk til projektets anvendte metode, samt vores forforståelser.

6.1 Evidens og de kliniske retningslinjer (Mette)

Ved sammenligning af de kliniske retningslinjer i Region Hovedstaden findes en divergerende tilgang til behandlingen af epidural-relateret feber. Samtlige af vejledningerne beskriver, at feber er en almindelig bivirkning ved epiduralblokade og at der ved feber bør undersøges for infektion, herunder kliniske tegn og eventuelle diagnostiske prøver. Nordsjælland og Herlev hospital anbefaler antibiotikabehandling ved temperatur $>38^{\circ}\text{C}$, samt at man ved vedvarende maternel temperatur $>38,5^{\circ}\text{C}$, bør overveje at forløse barnet inden for få timer (VIP-portal 1: Feber under fødslen). Ud fra det må vi tolke, at en mulig konsekvens ved epidural-relateret feber derved også kan være fremskynding af fødslen, i form af ve-stimulerende drop, cup-forløsning og kejsersnit. Hvidovre har ikke en retningslinje om intrapartum feber, men beskriver, at en bivirkning ved epiduralblokade kan være feber, hvilket kan medføre antibiotikabehandling (VIP-portal 2: Epidural Anæstesi). Rigshospitalet skriver derimod, at man kan vælge at observere uden behandling med antibiotika, hvis den fødende med epiduralblokade får temperaturforhøjelse op til $38,5^{\circ}\text{C}$, men ikke har andre tegn på infektion og <24 timers vandafgang (VIP-portal 3: Feber under fødslen). Rigshospitalets vejledning skiller sig derfor ud, da det er den eneste vejledning, der skelner mellem epidural-relateret feber og feber af anden årsag. Endvidere anbefaler de fleste af hospitalerne, at mor og barn indlægges på barselsafdeling til observation i 48 timer, samt at barnet får taget infektionsprøver, hvis moderen har fået mindre end to doser antibiotika under fødslen. Epidural-relateret feber medfører derved også konsekvenser i form af længere indlæggelsestid, indlæggelse på en barselsafdeling frem for barselshotel eller ambulante udskrivelse, samt eventuel blodprøvetagning på barnet.

Jordemoderen skal ifølge Cirkulære for jordemodervirksomhed under udøvelse af sin virksomhed udvise omhu og samvittighedsfuldhed. I vejledning om Jordemødres

Virksomhedsområde uddybes dette med at "*Jordemoderen har pligt til at holde sin uddannelse ved lige, følge udviklingen inden for jordemoderfaget, og gøre sig fortrolig med ny viden*" (Ministeriet for Sundhed & Forebyggelse 1:pkt.4). Vi har derfor en forventning om, at DSOG's guideline og fødestedernes retningslinjer vedr. antibiotikabehandling til epidural-relateret feber, bygger på den nyeste evidensbaserede viden på området og at de revideres i takt med nyere publiceret studier. Ud fra ovenstående gennemgang af de kliniske vejledninger må vi konstatere, at det for størstedelen ikke forholder sig således. DSOG skriver i deres guideline *Feber under fødsel*, at det ikke er klart om feber uden andre risikofaktorer betinger, at barnet er i øget risiko for neonatal infektion, specielt når det gælder feber i forbindelse med epiduralblokade. Guidelinen er fra år 2003 og vi har i vores søgning efter litteratur fundet flere nyere studier, der belyser området.

Ud fra de kvantitative studier findes en overvejende sandsynlighed for, at feberen skyldes et ikke-infektios inflammatorisk respons, og således ikke kan behandles med antibiotika. Da nyere evidens derved peger på, at tilstanden ikke skyldes infektion, må vi stille spørgsmålstegn ved, om evidensgrundlaget for at anvende antibiotika til fødende med epidural-relateret feber er stærkt nok, især når det øget fokus på at undgå unødvendig brug af antibiotika tages i betragtning. Dog må vi stadig forholde os til, at det kan være svært at skelne mellem feber opstået som følge af epiduralanalgesi og en reel infektion, samt at de kvantitative studier ikke belyser om antibiotikabehandling har en effekt på det neonatale outcome. I overensstemmelse med Rigshospitalets guideline, kunne et forslag til jordemoderens varetagelse af epidural-relateret feber være, at observere uden behandling med antibiotika, hvis den fødende med epiduralblokade får temperaturforhøjelse op til 38,5°C, men ikke har andre kliniske tegn på infektion og <24 timers vandafgang, samt observere barnet for infektion på et barselsafsnit i 48 timer efter fødslen. Jordemoderen ville derved opnå et mere rationelt brug af antibiotika, men fortsat være opmærksom på den lille risici for infektion.

Endvidere må vi stille os kritiske overfor de kliniske vejledninger på området, da størstedelen af dem referer til DSOG's guideline, som bygger på ældre litteratur, samt at denne tilgang kan føre til antibiotikabehandling med dets mulige bivirkninger, fremskyndelse af fødslen, længere indlæggelsestid og blodprøvetagning på barnet. Vi har undervejs i klinikperioden

aldrig oplevet, at der ved information omkring epiduralblokade og medfølgende feber, blev informeret om ovenstående. Vi må derfor ligeledes stille spørgsmålstejn ved, om jordemoderen efterlever loven omkring informeret samtykke, da det står beskrevet i Bekendtgørelse af sundhedsloven, at informeret samtykke, forstås som et samtykke, der er givet på grundlag af en fyldestgørende information fra sundhedspersoners side (Ministeriet for Sundhed & Forebyggelse 1: pkt.5).

6.2 Mulige konsekvenser (Cathrine)

I projektets anden analyse har fokus været på antibiotikaresistens som konsekvens af antibiotikaforbruget. Et andet perspektiv, som fortjener at blive belyst i den sammenhæng, er andre bivirkningerne der kan følge med antibiotikabehandling. Dette har et nyere dansk studie undersøgt nærmere. Undersøgelsen kaldet "*Use of Antibiotics during Pregnancy Increases the Risk of Asthma in Early Childhood*", er et prospektivt kohorte studie publiceret i 2012 i *Journal of Pediatrics*, som viser en sammenhæng mellem brugen af antibiotika i løbet af graviditet, herunder også fødslen, og øget risiko for udvikling af astma i barnets første leveår (Stensballe et al. 2013). Ifølge studiet spiller balancen mellem gavnlige og patogene bakterier, i både mor og barns tarmflora, en rolle ift. at udvikle astma i barnets første leveår (ibid:). Ved at behandle med antibiotika bliver de patogene bakterier slået ned, men det gælder også for de gavnlige bakterier, hvilket kan være skadeligt for det ufødte barn. Der er således meget der tyder på, at antibiotikabehandling i løbet af graviditeten kan have alvorlige konsekvenser for barnet. Når disse konsekvenser er af så betydelig og foruroligende karakter, både i forhold til udviklingen af resistens og astma, kan det diskuteres, hvorvidt konsekvenserne er så alvorlige, at de opvejer den lille risiko der er for, at en epidural-relateret feber skyldes en reel infektion. Vi mener, at jordemoderen bør have disse mulige konsekvenser med i sine overvejelser ved antibiotikaadministration – især da jordemoderen er lovmæssigt forpligtet til, at informere om mulige bivirkninger ved en given behandling (Ministeriet for Sundhed & Forebyggelse 2).

Der er længe blevet forsket i graviditetens betydning for barnets sundhed og flere studier indenfor epigenetisk forskning påviser, at perioden omfattende graviditet og "nyfødt-stadie" er særlig påvirkeligt i forhold til epigenetiske ændringer. Begrebet epigenetik beskæftiger sig med ændringer i menneskets celler som kan overføres fra en cellegeneration til en anden,

men uden direkte at forandre den genetiske kode (Helin 2012:15). Epigenetiske mekanismer er ansvarlige for, at 'slukke' og 'tænde' for udvalgte gener, så kun de rette gener er tændt i en given celletype. Hver celle har en bestemt funktion og identitet. Sker der fejl i de epigenetiske mekanismer kan funktionen og identiteten ikke bevares og cellen vil dele sig ukontrolleret (Helin 2012:16). Faktorer såsom alder, forurening, stress, kemikalier, lægemidler og diæt kan påvirke disse mekanismer. Der er endnu meget lidt viden omkring perioden under fødslen og dennes betydning for barnets fremtidige sundhed og epigenetiske ændringer, men en artikel fra maj 2013 kaldet "*The EPIIC hypothesis: Intrapartum effects on the neonatal epigenome and consequent health outcomes*" har beskæftiget sig med netop dette problemfelt. EPIIC (Epigenetic Impact of Childbirth) er et internationalt, interdisciplinært forskningssamarbejde bestående af eksperter indenfor genetik, fysiologi, udviklingsbiologi, epidemiologi, medicin, fødselshjælp og sygepleje (Dahlen 2013:1). Disse eksperter, som er forfatterne til artiklen, opstiller en hypotese, hvor de antager at visse faktorer under fødslen, især brugen af syntetisk oxytocin, antibiotika og kejsersnit, har en effekt på epigenetiske ændringer og kan påvirke kvindens og hendes ufødte barns sundhed. De omtaler, at ny viden på området peger på at intrapartum perioden er en kritisk fase for menneskets genomen pga. den store omstilling fosteret udsættes for under fødslen (Dahlen 2013:1).

Epigenetiske ændringer på baggrund af fejl i de epigenetiske mekanismer, menes blandt andet at blive påvirket af lægemidler, herunder antibiotika, og konsekvenserne af disse ændringer kan være sygdom. En af årsagerne til udvikling af kræftsygdomme, menes at være, at celler der fejlagtigt er 'tændt' eller 'slukket' modtager signaler om, at de besidder stamcelleegenskaber. Det får cellerne til at dele sig ukontrolleret, hvilket giver ophav til kræft (Helin 2012:16).

Tidsrummet i løbet af en fødsel, hvor jordemoderen kontinuertligt er tilstede hos kvinden og yder jordemoderfaglig hjælp, er således muligvis en afgørende periode for barnets fremtidige sundhed og jordemoderens vigtige rolle i forhold til at gøre sig grundige overvejelser omkring den bedst mulige behandling pointeres endnu engang. Konsekvenserne ved irrationelt overforbrug af antibiotika kan således antages at medføre risiko for både resistens, astma og muligvis epigenetiske ændringer hos barnet.

6.3 Betydning for klinisk praksis (Kristina)

Som jordemoder og sundhedsprofessionel, må man altid spørge sig selv hvad ens handlinger har af betydning – for den enkelte, men også på et større samfundsmæssigt plan. Jordemoderen udøver sin praksis ud fra lovgivning og etiske retningslinjer, som er med til at guide den enkelte jordemoder i hendes faglige skøn. I forhold til administrering af antibiotika må jordemoderen derfor også medtænke, hvad dette kan have af betydning. Denne situation foregår i et samarbejde med lægen, idet jordemoderen ikke ordinerer antibiotika i henhold til hendes virksomhedsområde (Ministeriet for Sundhed & Forebyggelse 1:pkt. 3). Som jordemoder skal man udvise omhu og samvittighedsfuldhed i sit faglige arbejde og ved samarbejde med læge påhviler det jordemoderen, at være tro mod sin egen faglighed og eget skøn, hvis dette afviger fra lægens faglige skøn (Ministeriet for Sundhed & Forebyggelse 1:pkt. 4). Dette betyder at ved uenighed mellem jordemoder og læge, skal der bringes en tredjepart ind i problemløsningen. Derfor kan der argumenteres for, at jordemoderen som administrator af antibiotika er medbestemmende i ordinationen, selvom hun ikke besidder ordinationsretten og derfor er det ligeså relevant for jordemoderen at tage stilling til SST's "*Vejledning til læger om ordination af antibiotika*", samt forholde sig til den globale antibiotikaproblematik. Her tænkes på de konsekvenser og bivirkninger som antibiotika kan forårsage, både for det enkelte menneske, men også på et globalt niveau i form af resistens. Her bør man forholde sig til den nyeste viden om sammenhængen mellem bl.a. antibiotika og astma, samt hypotesen om epigenetisk påvirkning.

Ud fra SST's vejledning om ordination af antibiotika, mener vi at jordemoderen spiller en central rolle som sundhedsprofessionel i bekæmpelsen af resistens, da hun sammen med lægen vurderer om en antibiotikabehandling er nødvendig og rationel for den fødende med epidural-relateret feber. Ydermere praktiserer jordemoderen på hospitalet, ud fra retningslinjer som fungerer som guidelines for behandlinger, og som hun må tage stilling til. Her er det vigtigt at forholde sig kritisk til retningslinjernes validitet, for at kunne vurdere om det er nyeste evidens og dermed den bedst mulige behandling som bliver tilbudt den fødende.

Med den omfattende globale antibiotikaresistens-problematik og Ulrich Becks teori om *Risikosamfundet* mener vi, at det er relevant at medtænke og reflektere over *Forsigtighedsprincippet*. Dette princip anvendes ud fra en risikoanalyse, i tilfælde hvor der

muligvis foreligger en fare for miljøet og menneskets sundhed og hvor videnskabelige data ikke muliggør en fuldstændig risikovurdering. I sådanne situationer kan princippet anvendes for at skabe fokus på et bestemt område og lave handleplaner herfor (Europa-kommissionen 2011). Dette er netop hvad der sker indenfor store områder af antibiotikafeltet. Også DSOG har lavet handleplaner for resistensproblematikken i 2012 (DSOG Antibiotika), men guidelinen for behandling af epidural-relateret feber, har ikke taget stilling til dette, samtidig med den ikke lever op til korrekt evidensbaseret praksis. Dette ser vi som en betydelig risiko i udførelsen af en sikker og samvittighedsfuld jordemoderpraksis og mener det er en nødvendighed, at tage stilling til dette hurtigst mulig, især da antallet af fødepiduraler og dermed også de mulige konsekvenser af forebyggende antibiotikabehandling, er stigende.

6.4 Metodekritik

I dette afsnit ønsker vi at diskutere og reflektere over valget af vores metode til besvarelse af projektets problemformulering, samt hvilke konsekvenser dette har for konklusionen. Derudover ønsker vi indledningsvis at forholde os til vores forforståelser, da dette kan have betydning for projektet.

Som beskrevet i vores problemformulering har det undret os meget i vores klinik, hvor ofte der bliver anvendt antibiotika til epidural-relateret feber. Vores subjektive oplevelser er defineret ud fra de retningslinjer vi hver især har forholdt os til på 3 forskellige af Region Hovedstadens hospitaler. Vi har enstemmigt oplevelsen af, at der bliver ordineret mere antibiotika i disse situationer, end hvad vores kliniske skøn vurderer nødvendigt. Vi har fra projektets start gjort os vores forforståelser bevidste og har derfor været opmærksomme på ikke at lade os vildlede.

I metoden har vi bestræbt os på, at være så neutrale og objektive som muligt, for at skabe en objektiv tilgang til projektets problemfelt. I litteratursøgningen til besvarelse af første del af problemformuleringen, søgte vi derfor systematisk og bredt på antibiotika og gennemlæste mange forskellige studier - heriblandt også studier som stod i opposition til vores forforståelse. Disse studier blev dog fravalgt, da deres studiedesign ikke blev vurderet valide. De valgte studier blev inddraget da de er metodisk stærke, ud fra hver deres studiedesign. Her kan det dog diskuteres om det havde været oplagt at fravælge case-controlstudiet da det

rangerer lavt i evidenshierarkiet. Vi er bevidste om at det som oftest er RCT'er og metaanalyser som bidrager med evidens til sundhedsvæsnet. Vi kunne muligvis have fået en stærkere konklusion med et RCT og en metaanalyse, men vi forholder os til, at case-controlstudier kan være en vigtig, og til tider afgørende, medspiller.

Til besvarelse af projektets anden del af problemformuleringen, lavede vi en usystematisk søgning og vi vedkender os derfor, at vores forforståelser kan have domineret denne søgning. Ydermere er vi opmærksomme på, at vores metode muligvis ville have været stærkere, hvis vi havde anvendt eksempelvis peer-reviewed artikler. En sådan artikel er bedømt af flere forskellige forskere og fagfolk med forskellige baggrunde, hvilket giver en høj validitet (Andersen og Matzen 2010:166). Vi mener dog empirien er anvendelig, da den kommer fra store instanser som er sammenlignelige med den danske sundhedsstyrelse, hvor et stort hold af forskellige forskere har udfærdiget rapporterne.

Vores søgestrategi har været omgangsrig for at dække vores problemstilling. Resistensproblematikken er en meget stor og bred problematik, som rækker langt ud over det område vi har beskæftiget os med. Her er det væsentligt at nævne, at det ikke kun er sundhedsvæsnet, men også landbruget og fødevarerindustrien som har et stort ansvar. Disse er essentielle aktører i resistensproblematikken. Ulrich Beck påpeger også denne overordnede samfundsmæssige dominans, hvor samfundets store institutioner bidrager til *Risikosamfundets farer*. Vi er bevidste om det er et lille område af problematikken vi har afdækket og på et overordnet plan, samt at sundhedsvæsnet ikke er ene aktører i denne debat.

Ud fra vores videnskabsteoretiske overvejelser, reflekterer vi over den viden og metode vi har anvendt for at nå til vores konklusion. Med Poppers falsifikationisme forholder vi os til viden som en foranderlig størrelse, som konstant kan indtage nye positioner og holdninger. Vi mener derfor ikke, at vores konklusion kan ses som endegyldig viden og sandhed, men som et sandsynlighedsudsagn som kan give stof til eftertanke og ligge op til debat og yderligere forskning på området.

7.0 Konklusion

I projektet ønskede vi at undersøge, hvilken evidens der foreligger for, at jordemoderen anvender antibiotika til fødende med epidural-relateret feber, samt hvilke mulige konsekvenser antibiotikaforbruget kan medføre og hvilke overvejelser jordemoderen bør gøre sig om dette i praksis.

Ud fra den kvantitative analyse kan vi konkludere, at epidural-relateret feber sandsynligvis ikke opstår på baggrund af en bakteriel infektion. Ud fra den nyeste foreliggende evidens på området kan det derved diskuteres, hvorvidt anvendelse af antibiotika til fødende med epidural-relateret feber er den rette behandling, da antibiotika kun har en effekt på bakterielle infektioner. Ydermere findes evidensgrundlaget bag DSOG's guideline om feber under fødsel mangelfuld, da guidelinen bygger på studier af ældre dato, og derved ikke repræsenterer den nyeste evidens på området. Ud fra den kritisk teoretiske analyse kan vi konkludere at antibiotikaforbruget kan medføre resistens og som følge heraf; længere sygdomsperioder, større mortalitet blandt patienter med resistente infektioner, samt et omfattende økonomisk aspekt. En alvorlig konsekvens ved antibiotikaresistens er, at operative indgreb på sigt kan blive umulige at udføre, da det kan udgøre for stor en risiko for patientens liv. Yderligere foreligger der flere mulige bivirkninger ved antibiotika i form af risiko for udvikling af astma og epigenetiske ændringer. På baggrund af projektets anden analyse kan vi konkludere, at der bør tilstræbes et mere rationelt brug af antibiotika, hvilket kan nedbringe det samlede antibiotikaforbrug. Dette kan blandt andet opnås ved bedre diagnostik og mikrobiologiske prøver, individuelt klinisk skøn, en fokuseret indsats i form af stewardships, samt ensrettede og opdaterede, evidensbaserede guidelines på området.

Med dette projekt mener vi, at have fundet frem til mulige overvejelser jordemoderen bør gøre sig om antibiotikaproblematikken i praksis. Da det kan være svært at skelne mellem feber opstået som følge af epiduralanalgesi og en reel infektion, kunne et forslag til varetagelse af epidural-relateret feber være (i overensstemmelse med Rigshospitalets guideline), at observere uden behandling med antibiotika, hvis den fødende med epiduralblokade får temperaturforhøjelse op til 38,5°C, men ikke har andre tegn på infektion og <24 timers vandafgang, samt observere barnet for infektion på et barselsafsnit i 48 timer efter fødslen.

8.0 Litteraturliste

Andersen, Inger Bak & Matzen, Peter (2010). *Evidensbaseret Medicin*. Gads Forlag, 2010, 3. udgave, 1. Oplag

Beck, Ulrich (1997). *Risikosamfundet – på vej mod ny modernitet*. Hans Reitzels Forlag, 1997, 2. Oplag.

Birkler, Jacob (2007). *Videnskabsteori*. Munksgaard Danmark. 1. udgave, 4. oplag.

CDC (2013). *Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013*. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease and Control and Prevention (CDC).

Dahlen et al. (2013). *The EPIIC hypothesis: Intrapartum effects on the neonatal epigenome and consequent health outcomes*. Med Hypotheses, Authors manuscript.

Det Etiske Råd (2014). *Det Etiske Råds udtalelse vedrørende anvendelse af antibiotika*.
<http://www.etiskraad.dk/EtiskRaad/Projekter/Antibiotika.aspx>

DSOG. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Lokaliseret d. 24/5-2014 på
<http://dsog.dk/wp/guidelines-2/om-guidelines/>

DSOG (2003) *Feber under fødsel*. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Lokaliseret d. 24/5-2014 på http://www.dsog.dk/files/feber_intrapartum.pdf

DSOG (2012) *GBS Guideline*. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Lokaliseret d. 24/5-2014 på
<http://www.dsog.dk/sandbjerg/120426%20GBS%20guideline%20endelig%2025%204%2012.pdf>

DSOG (2012) *Antibiotika*. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Lokaliseret d. 24/5-2014 på
<http://www.dsog.dk/sandbjerg/120425%20ANTIBIOTIKA%20endelig%2025%204%2012.pdf>

Europa-kommissionen (2014). Lokaliseret d. 24/5-2014 på
http://ec.europa.eu/index_da.htm

Europa-kommissionen (2011). Lokaliseret d. 24/5-2014 på
http://europa.eu/legislation_summaries/consumers/consumer_safety/l32042_da.htm

Helin, Kristian (2012). *Center for Epigenetik – når den genetiske kode ikke giver (hele) svaret*. Københavns Universitet. Lokaliseret d. 24/5-2014 på http://www.biokemi.org/pdfs/2434/BioZoom_022012-3.pdf?1345981905

Jordemoderforeningen (2010). *Etiske retningslinjer for jordemødre*. Jordemoderforeningen, 2010, s. 5-6. Lokaliseret d. 24/5-2014 på http://www.jordemoderforeningen.dk/fileadmin/Fag_Forskning/Etiske_retningslinjer/Etiske_Retningslinjer_2010.pdf

Jordemoderforeningen. Lokaliseret d. 24/5-2014 på <http://www.jordemoderforeningen.dk/fag-forskning/farmakologi/19-antimikrobielle-laegemidler/#c1323>

Laxminarayan et al. (2013). *Antibiotic resistance – the need for global solutions*. The Lancet Infectious Diseases Commission. Lokaliseret d. 24/5-2014 på [http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(13\)70318-9/fulltext#article_upsell](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(13)70318-9/fulltext#article_upsell)

Ministeriet for Sundhed & Forebyggelse 1 (2001). *Vejledning om jordemødres virksomhedsområde, journalføringspligt, indberetningspligt mv.*. VEJ nr. 151 af 08/08/2001, pkt. 3, 4 og 5. Lokaliseret d. 24/5-2014 på <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=21704>

Ministeriet for Sundhed & Forebyggelse 2 (2010). *Bekendtgørelse af Sundhedsloven*. LBK nr 913 af 13/07/2010 Kap. 5, §15 og §16. Lokaliseret d. 24/5-2014 på <https://www.retsinformation.dk/forms/r0710.aspx?id=130455#K5>

Ministeriet for Sundhed & Forebyggelse 3 (2011). *Autorisationsloven*. LBK nr 877 af 04/08/2011 Kap. 14, §55, stk. 5. Lokaliseret d. 24/5-2014 på <https://www.retsinformation.dk/Forms/r0710.aspx?id=138178#K14>

NCBI (2014). Lokaliseret d. 24/5-2014 på <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Region Hovedstaden 1 (2010). *Kvalitet først*. Region Hovedstaden, 2010. Lokaliseret d. 24/5-2014 på <http://www.regionh.dk/NR/rdonlyres/D9F6B30D-9EBA-4596-8925-53BB7E59312A/0/...>

Region Hovedstaden 2. *VIP-portal*. Region Hovedstaden. Lokaliseret d. 24/5-2014 på <http://vip.regionh.dk/VIP/Admin/GUI.nsf/Desktop.html>

Riley et al. (2011). *Association of Epidural-Related Fever and Noninfectious Inflammation in Term Labor*. 2011. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Lippincott Williams & Wilkins

Sharma et al. (2014). *A randomized trial of the effects of antibiotic prophylaxis on epidural-related fever in labor*. Departments of Anesthesiology, Obstetrics and Gynecology, and Pathology på the University of Texas Southwestern Medical Center i Dallas, USA.

Statens Serum Institut (SSI) 1. *Sundhedsdata og -it*. Lokaliseret d. 24/5-2014 på <http://www.ssi.dk/Sundhedsdataogit/Dataformidling/Sundhedsdata/Fodsler/Sygehusfodsler.aspx>

Statens Serum Institut (SSI) 2. Lokaliseret d. 24/5-2014 på <http://www.ssi.dk/Smitteberedskab/Infektionshygiejne/Retningslinjer/Supplerende%20infektionshygiejniske%20retningslinjer/MRSA.aspx>

Statens Serum Institut (SSI) 3. Lokaliseret d. 24/5-2014 på <http://www.ssi.dk/Aktuelt/Temaer/Generelle%20temaer/Antibiotika.aspx>

Statens Serum Institut (SSI) 4 (2013). Lokaliseret d. 24/5-2014 på <http://www.ssi.dk/Aktuelt/Temaer/Generelle%20temaer/Fremtidens%20udfordringer%20for%20det%20danske%20smitteberedskab.aspx>

Stensballe et al. (2013). *Use of Antibiotics during Pregnancy Increases the Risk of Asthma in Early Childhood*. Journal of Pediatrics.

Sundhedsstyrelsen 1 (2012). *Vejledning om forebyggelse af spredning af MRSA*, s. 17. Lokaliseret d. 24/5-2014 på <http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/Publ2012/11nov/MRSAvejl2udg.pdf>

Sundhedsstyrelsen 2 (2012). *Vejledning om lægers ordination af antibiotika*. Lokaliseret d. 24/5-2014 på <http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/Publ2012/11nov/AntibiotikaOrdvejl.pdf>

Sundhedsstyrelsen 3. *Checkliste 4 – Casekontrolundersøgelser*. Lokaliseret d. 24/5-2014 på <http://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/kvalitet-og-retningslinjer/medicinske-teknologivurdering-mtv/litteraturvurdering/checkliste-4-casekontrolundersogelser>

Sørensen et. al. (2011). *Ars Pariendi – håndgreb og akut behandling ved fødsler*. Munksgaard Danmark, København, 2011.

Thisted, Jens (2012). *Forskningsmetode i praksis – Projektorienteret videnskabsteori og forskningsmetodik*. Munksgaard, 2010, 1. Udgave, 3. Oplag.

VIP-portal 1. (2013). *Feber under fødsel*. Nordsjællands Hospital + Herlev Hospital

VIP-portal 2. (2012) *Epidural-anæstesi*. Amager og Hvidovre Hospitaler

VIP-portal 3. (2012). *Feber under fødslen (intrapartum feber)*. Rigshospitalet

WHO (2014) Lokaliseret d. 24/5 på

http://www.who.int/rhem/didyouknow/essential_medicines/rational_antibiotic_use/en/

Wulff, Henrik R. Og Gøtzsche, Peter C. (2006). *Rationel klinik – Evidensbaseret, diagnostiske og terapeutiske beslutninger*. Munksgaard, Danmark, 5. Udgave.

BILAG 1

Projektet søgeprofil:

Emneord 1 AND	Emneord 2 AND	Emneord 3 AND	Emneord 4
Labor	Epidural	Fever	Antibiotic
OR	OR	OR	
Labour	Epidural analgesia	Epidural-related fever	
OR	OR	OR	
Childbirth	Epidural anaesthesia	Hyperthermia	
		OR	
		Intrapartum fever	

Bilag 2

Søgestrategi:

1. **Database:** PubMed
2. **Periode:** Last 5 years
3. **Søgeord:** Labor OR Labour OR Childbirth AND Epidural AND Fever AND Antibiotic
4. **Samlet resultat:** 7
4 studier findes anvendelige:

- *Epidural Use and Clinical Chorioamnionitis among Women Who Delivered Vaginally*
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24705965>
- *A randomized trial of the effects of antibiotic prophylaxis on epidural-related fever in labor*
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24299929>
- *The association between epidural labor analgesia and maternal fever*
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23972746>
- *Labour epidural analgesia and anti-infectious management of the neonate: a meta-analysis*
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23093080>

1. **Database:** PubMed
2. **Periode:** Last 5 years
3. **Søgeord:** Labor OR Labour OR Childbirth AND Epidural-related fever
4. **Samlet resultat:** 4
4 studier findes anvendelige, hvor 3 ikke er fundet ved tidligere søgning

- *Epidural analgesia and maternal fever: a clinical and research update –*
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473213>
- *Intrapartum temperature elevation, epidural use, and adverse outcome in term infants*
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22291120>
- *Association of epidural-related fever and noninfectious inflammation in term labor*
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343762>

1. **Database:** Pubmed
2. **Periode:** Last 5 years
3. **Søgeord:** Labor OR Labour OR Childbirth AND Epidural AND Epidural analgesia AND fever AND hyperthermia
4. **Samlet resultat:** 37
11 studier findes anvendelige, hvoraf 5 ikke er fundet ved tidligere søgning

- *Intrapartum fever at term: clinical characteristics and placental pathology*
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21992451>
- *What factors affect intrapartum maternal temperature? A prospective cohort study: maternal intrapartum temperature*
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22828418>
- *Labor epidural analgesia is independent risk factor for neonatal pyrexia. -*
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21247230>
- *Labor epidural analgesia and maternal fever*
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20861420>
- *Epidural fever and its implications for mothers and neonates: taking the heat*
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22251917>

1. **Database:** Pubmed

2. **Periode:** Last 5 years

Søgeord: Labor OR Labour OR Childbirth AND epidural anaesthesia AND intrapartum fever

3. **Samlet resultat:** 5

3 studier findes anvendelige, hvoraf 1 ikke er fundet ved tidligere søgning

- *Combined spinal and epidural anaesthesia and maternal intrapartum temperature during vaginal delivery: a randomized clinical trial*
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21743067>