

Er det nødvendigt?[®]

Evidensen bag profylaktisk K-vitamin til raske nyfødte - et litteraturreview

Bachelorprojekt i jordemoderkundskab
14. modul, maj 2014

**Jordemoderuddannelsen,
Professionshøjskolen Metropol**

Udarbejdet af:

Ann-Marie Hellerung Christiansen

Lærke Gaardsvig Kjeldsen

Mie Helweg Wernberg-Mortensen

Vejleder: Anne Mette Vibeke Rasmussen



107.758 anslag

"Dette projekteksemplar er ikke rettet eller kommenteret af Jordemoderuddannelsen, Professionshøjskolen Metropol."



I henhold til Bekendtgørelse om prøver og eksamen i erhvervsrettede videregående uddannelsen nr. 714 af 27/06/2012 bekræfter undertegnede med min underskrift, at opgaven er udfærdiget uden uretmæssig hjælp, jf. §17, stk 6.



Ann-Marie Hellerung Christiansen



Lærke Gaardsvig Kjeldsen



Mie Helweg Wernberg-Mortensen

Resumé

Projektet udgør et litteraturreview der undersøger, hvilken evidens, der ligger til grund for at anbefale profylaktisk K-vitamin til alle raske nyfødte i Danmark. Projektet analyserer og diskuterer fem randomiserede kontrollerede studier. Såfremt studierne udgør evidensgrundlaget for den danske anbefaling, finder projektet evidensgrundlaget lavt. Det undersøges endvidere, hvordan jordemoderen bør informere forældre om behandling med profylaktisk K-vitamin til nyfødte. Her findes, at patienter har ret til at få information om behandlingens virkning, konsekvenser, bivirkninger og andre behandlingsmuligheder. Såfremt forældrene fravælger behandling, skal informationen indeholde konsekvenserne af dette. Projektet konkluderer på, hvad jordemoderens information som minimum bør indeholde i praksis.

Indholdsfortegnelse

1.0 Problemstilling og problemformulering	7
2.0 Afgrænsning	10
3.0 Begrebsafklaring	10
4.0 Metode	12
4.1 Videnskabsteoretiske overvejelser	12
4.2 Litteraturreview	13
4.3 Litteratursøgning:	13
4.3.1 Referencerne bag den danske anbefaling	14
4.3.2 Søgeord.....	14
4.3.3 Databaser	14
4.3.4 Søgestrategi	15
4.3.5 Udvælgelse af litteratur	16
4.4 Præsentation af empiri	17
4.4.1 Sharma.....	17
4.4.2 Malik.....	17
4.4.3 Ulusahin.....	17
4.4.4 Vietti	18
4.4.5 Sutherland.....	18
4.5 Præsentation af teoretisk kilde	18
4.5.1 Evidensbaseret Medicin.....	18
4.6 Præsentation af teori	19
4.7 Projektets opbygning	20
5.0 Redegørelse for teori og analyse af empiri	20
5.1 Studiernes relevans	23
5.1.1 Studiernes kliniske spørgsmål (Mie)	23
5.1.2 Studiernes in- og eksklusionskriterier, herunder sammenlignelighed mellem studiernes kohorte og vores patientgruppe (Mie)	24
5.1.2.1 Inklusionskriterier.....	24
5.1.2.2 Eksklusionskriterier	26
5.1.2.3 Opsamling af studiernes relevans	26

5.2 Studiernes validitet	27
5.2.1 Intern validitet	27
5.2.1.1. Randomisering og blinding (Lærke).....	27
5.2.1.2. Bias og confounders (Lærke)	28
5.2.1.3. Sammenlignelighed mellem kohorterne (Lærke).....	29
5.2.1.4 Loss to follow-up (Lærke).....	30
5.2.1.5. Per protokol/intention to treat (Ann-Marie)	31
5.2.1.6. Opsamling af studienes interne validitet (fælles).....	32
5.2.2. Ekstern validitet (Mie).....	33
5.3 Studiernes resultater	35
5.3.1 P-værdi	35
5.3.1.1 Sharma (Ann-Marie)	37
5.3.1.2 Malik (Ann-Marie)	38
5.3.1.3 Ulusahin (Ann-Marie)	38
5.3.1.4 Vietti (Ann-Marie).....	39
5.3.1.5 Sutherland (Ann-Marie)	40
6.0 Diskussion.....	41
6.1 Diskussion af analysefund.....	41
6.1.1 Sharma og Malik (Mie)	41
6.1.2 Ulusahin (Mie).....	42
6.1.3 Vietti (Lærke)	43
6.1.4 Sutherland (Lærke).....	45
6.1.5 Endelig vurdering af den undersøgte evidensen (fælles)	46
6.2 Diskussion af hvem der bør få K-vitamin	46
6.2.1 Ernæringsstatus (Mie)	46
6.2.2 De nyfødtes helbredsstatus (Lærke)	47
6.2.3 Er det forsvarligt at udelade behandling til raske nyfødte? (Ann-Marie).....	48
6.2.3.1 Konsekvensetikken.....	48
6.2.3.2 Pligtetikken.....	49
6.2.4 Det etiske dilemma (Ann-Marie).....	49
6.2.4.1 Popper.....	50
6.3 Hvad er det nødvendigt for jordemoderen at vide, når forældrene skal informeres?.....	50

6.3.1	Hvornår skal K-vitamin administreres?.....	50
6.3.2	Hvilken dosis skal administreres?	51
6.3.3	Hvad siger lovgivningen?.....	51
6.3.3.1	Hvilken virkning har K-vitamin?	52
6.3.3.2	Hvilke konsekvenser og bivirkninger har behandlingen?	52
6.3.3.3	Hvilke alternativer har vi?	53
6.4	Kritik af projektets metode (Ann-Marie).....	54
6.4.1	Evidensen bag den danske anbefaling	54
6.4.2	Søgestrategi	54
6.4.3	Udvælgelse af litteratur	54
6.4.4	Valg af teori.....	55
6.4.5	Vores forforståelse.....	55
7.0	Konklusion	55
9.0	Referenceliste	57
10.0	Bilag 1: Mailkorrespondance mellem projektgruppen og SST og Jordemoderforeningen.....	61
11.0	Bilag 2: Litteratursøgning	63
12.0	Bilag 3: Oversigt over de ni fundne studier i litteratursøgningen	68
13.0	Bilag 4: Tjekliste fra internettet	69

Antal anslag pr. person:

Ann-Marie Hellerung Christiansen: 18.798 (7,8 sider)

Lærke Gaardsvig Kjeldsen: 17.917 (7,4 sider)

Mie Helweg Wernberg-Mortensen: 18.038 (7,5 sider)

1.0 Problemstilling og problemformulering

I år 1929 beskrev den danske biokemiker Henrik Dam for første gang ”en fedtopløselig koagulationsfaktor”. Denne faktor lykkedes det ham senere at isolere, og produktet kaldte han K-vitamin. Opdagelsen sikrede ham senere Nobel Prisen (Sutor, 2003, s.373-74). K-vitamin er nødvendig for dannelsen af flere af de faktorer, der indgår i koagulationskaskaden, herunder bl.a. faktor II, VII, IX og X (ProMedicin, 2013a).

Nyfødte fødes med et fysiologisk lavt niveau af K-vitamin og K-vitaminafhængige koagulationsfaktorer sammenlignet med voksne. Dette skyldes, at K-vitamin produceres af tarmens bakterier, og da nyfødte fødes med en steril tarm, er K-vitaminiveauet således lavt hos nyfødte (Danielsen, 2010, s.580). Det lave niveau af K-vitamin medfører ifølge Sundhedsstyrelsen (SST), at den nyfødte er i øget risiko for at udvikle blødning (2013, s.163). Blødningen kaldes ”Vitamin K Deficiency Bleeding” (VKDB), som tidligere i litteraturen blev kaldt ”Hemorrhagic Disease of the Newborn” (HDN) (Puckett & Offringa, 2000, s.2). VKDB inddeles i stadierne tidlig, klassisk og sen. Den tidlige blødning har debut inden for de første 24 timer post partum (pp), den klassiske mellem den nyfødtes 2. og 7. levedøgn, og den sene fra den nyfødtes 8. levedøgn (SST, 2013, s.163). For at diagnosen VKDB kan stilles, skal følgende faktorer være til stede: blødning opstået enten spontant eller iatrogen, nedsat aktivitet af K-vitaminafhængige koagulationsfaktorer, normalt niveau af K-vitaminafhængige koagulationsfaktorer, normalt fibrinogen- og trombocytniveau, tilstedeværelse af PIVKA-II samt forlænget prothrombintid. Tilstanden skal kunne normaliseres ved tilførsel af K-vitamin (Sutor et al., 1999, s.457).

Incidensen af VKDB varierer i litteraturen både nationalt og internationalt. Oftest beskriver de angivne incidenser ikke, om de er gældende for nyfødte der har modtaget K-vitamin eller ej. I en artikel fra England beskrives det dog, at incidensen for udviklingen af VKDB er 0,11:100.000, hos nyfødte der har modtaget K-vitamin, og 8,63:100.000 hos nyfødte der ikke har modtaget K-vitamin (McNinch & Tripp, 1991, s.1107).

Grundet det fysiologisk lave K-vitaminiveau anbefaler SST, at jordemoderen skal administrere 1 mg K-vitamin intramuskulært (i.m.) til alle nyfødte. Behandlingen med K-vitamin skal ifølge anbefalingen administreres et par timer efter fødslen, da man på denne måde minimerer risikoen for blødning. Behandling med profylaktisk K-vitamin har været procedure i Danmark siden 1960'erne (SST, 2013, s.163). K-vitaminprofylaksen anbefales

endvidere på verdensplan, idet World Health Organization (WHO) anbefaler, at alle nyfødte *bør* gives 1 mg K-vitamin i.m., og at nyfødte i særlig risiko¹ *skal* gives 1 mg i.m. (2012, s.13).

Differentieringen mellem WHO's *skal* og *bør* fik os til at reflektere over behovet for profylaktisk K-vitamin til raske nyfødte, da vi ikke før havde hørt om en sådan skelnen. Refleksionen blev underbygget af, at én af projektets medlemmer besøgte en fødegang i Kenya, hvor praksis var, at kun de nyfødte i særlig risiko for at udvikle VKDB fik tilbudt 1 mg K-vitamin i.m. Årsagen til dette var, at hospitalet ikke havde ressourcer til at give alle nyfødte profylaksen, hvorfor de måtte prioritere behandlingen. Dette vakte vores interesse for at undersøge, hvilken viden der ligger til grund for den danske anbefaling om, at alle nyfødte skal have profylaktisk K-vitamin.

“Cirkulære for jordemodervirksomhed” lovgiver om, at jordemoderen må administrere K-vitamin til den nyfødte efter fødslen (Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, 2001, §3). Da en injektion med K-vitamin til den nyfødte udgør en behandling, kræves et indhentet informeret samtykke (Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, 2010, kap. 5, §15). For at kunne indhente et informeret samtykke, skal forældrene i forbindelse med K-vitamin administrationen informeres om behandlingen, samt hvilke konsekvenser det kan have, hvis behandlingen ikke iværksættes. Derudover har forældrene ret til information om virkning, konsekvenser, herunder bivirkninger, samt andre behandlingsmuligheder (ibid, kap. 5, §16, stk.4).

Under den teoretiske del af uddannelsen har vi fået kendskab til SSTs anbefalingen omhandlende K-vitamin. Vi har fået kendskab til, at det gives for at forebygge blødning, samt hvordan vi administrerer det, hvilket stof og dosis. Under den kliniske del af uddannelsen har vi erfaret, at der informeres sparsomt, når K-vitamin administreres. Informationen udgøres oftest af, at vi fra hospitalets side anbefaler, at den nyfødte får 1 mg K-vitamin i.m. til forebyggelse af blødning, og at dette givetvis fører til smerte hos den nyfødte. Vi har således ikke erfaret, at der er blevet informeret om bivirkninger, hvad udfaldet ville være, hvis behandlingen ikke blev foretaget, samt hvilke andre

¹ Risikogrupper for udvikling af VKDB udgøres bl.a. af nyfødte der skal opereres, er instrumentelt forløst, har fødselstraumer, er blevet genoplivet som følge af asfyksi, er præterme, er født af mødre der har taget medicin, der kan have haft indvirkning på K-vitaminniveauet (WHO, 2012, s.22; SST, 1998, s.54). Herudover nyfødte med leversygdomme (McNinch, Busfield & Tripp, 2007, s.761-763, tabel 1; Busfield et al., 2013, s.43, table 1)

behandlingsmuligheder, der foreligger. I praktikken har vi selv anbefalet på samme vis, da vi ikke har besiddet nok viden til at kunne informere fyldestgørende. Vi har derfor ikke været i stand til at indhente et reelt informeret samtykke. Hermed er vi blevet opmærksomme på, at vores egen praksis ikke opfyldte de lovmæssige krav. Et manglende grundigt kendskab til K-vitamin har endvidere været problematisk i mødet med forældre, der overvejer at fravælge K-vitamin til den nyfødte. Da vi ønsker at kunne informere forældrene fyldestgørende og give dem et ordentligt grundlag at samtykke på, finder vi det således særdeles vigtigt at øge vores viden inden for dette område. Vi ønsker derfor at undersøge, hvordan jordemoderen bør informere forældrene, så hun lever op til de lovmæssige krav, der stilles før en behandling kan påbegyndes.

“Etiske Retningslinjer for Jordemødre”, der har til hensigt at være retningsgivende for autoriserede jordemødre og studerende, skriver: *“Jordemoderen bidrager til udvikling af jordemoderfaget (...) og vedkender sig medansvar for, at praksis bygger på veldokumenteret viden”* (Iversen et al, 2010, s.5-6). Da vi som studerende og kommende jordemødre skal bidrage til og har et medansvar for, at praksis bygger på veldokumenteret viden, finder vi det yderligere interessant at undersøge, hvad der ligger til grund for den danske anbefaling om profylaktisk K-vitamin til raske nyfødte.

For at kunne undersøge den viden der ligger til grund for den danske anbefaling, er det relevant at undersøge, hvilken evidens anbefalingen bygger på. Evidens betyder bevis og benyttes til at træffe beslutninger ud fra (SST, 2007, s.5), og da det kræves, at sundhedsvæsenet bygger på evidens (Andersen & Matzen, 2010, s.5), må der således foreligge bevis for, at det er nødvendigt at behandle alle raske nyfødte med K-vitamin. Det er denne evidens, altså beviset, bag den danske anbefaling vi finder relevant og interessant at undersøge.

Ovenstående leder os frem til følgende problemformulering:

“Hvilken evidens ligger til grund for at anbefale profylaktisk K-vitamin til alle raske nyfødte i Danmark? Hvordan bør jordemoderen informere forældrene forud for den profylaktiske behandling?”

2.0 Afgrænsning

Vi afgrænser os fra at undersøge evidensen bag profylaktisk behandling med K-vitamin til nyfødte i risiko for at udvikle VKDB.

Derudover afgrænser vi os fra at undersøge, hvilken virkning det kan have på den nyfødtes risiko for at udvikle VKDB, at moderen gives profylaktisk K-vitamin i graviditeten.

Indholdet af K-vitamin er højere i modermælkserstatning end i modermælk (ProMedicin, 2013b). Vi afgrænser os dog fra at undersøge, hvilken indflydelse ernæringsmåden kan have på udviklingen af VKDB. Vi vælger udelukkende at inddrage dette perspektiv i vores diskussion.

Endvidere afgrænser vi os fra at undersøge studier der kun sammenligner effekten af oral og i.m. administreret K-vitamin.

3.0 Begrebsafklaring

Interventionsgruppe:

Gruppe der modtager behandling (Røgind, 2012, s.79). Behandlingen vil i projektet være K-vitamin administreret oralt eller i.m.

Kohorte:

Omfatter en gruppe af inkluderede nyfødte.

Kontrolgruppe:

En gruppe der enten modtager placebo eller ikke modtager behandling (Røgind, 2010, s.79).

Målpopulation:

Den befolkningsgruppe, som det pågældende studie ønsker at udtale sig om.

Protein induced by vitamin K absence (PIVKA-II):

Måleparameter for K-vitamin mangel. Benyttes i to af projektets studier til at undersøge effekten af K-vitamin. Tilstedeværelsen af PIVKA-II er et udtryk for lavt niveau af K-vitamin (Puckett & Offinga, 2000, s.3).

Prothrombintid/index:

Måleparameter for K-vitamin mangel. Forlænget prothrombintid er et udtryk for mangel på K-vitamin (Puckett & Offringa, 2000, s.3). Prothrombintiden opgives undertiden som et index. Lavt prothrombinindex er et udtryk for mangel på K-vitamin (Malik et al., 1992, s. 857).

VKDB generelt:

Omfatter tidlig, klassisk og sen VKDB.

Vores patientgruppe:

Omfatter danske, raske nyfødte, født normalt (spontant, vaginalt) med Apgar $\geq 7/5$, til termin og vægt >2500 g. Dækker endvidere over nyfødte født af raske mødre uden graviditets- eller fødselskomplikationer.

4.0 Metode

I det følgende afsnit vil projektets anvendte metode blive præsenteret. Først beskrives projektets videnskabsteoretiske overvejelser, herunder naturvidenskaben og positivismen som videnskabsteoretisk fundament for projektet. Efterfølgende vil valget af et litteraturreview til besvarelse af projektets problemformulering blive begrundet. Herefter redegøres for projektets litteratursøgning, efterfulgt af en præsentation af den anvendte empiri samt den valgte teoretiske kilde. Afsnittet afsluttes med en præsentation af den teori, der anvendes til at analysere den valgte empiri.

4.1 Videnskabsteoretiske overvejelser

Projektet arbejder ud fra en naturvidenskabelig position. Ifølge cand.mag. i filosofi og psykologi Jacob Birkler, stræber naturvidenskaben efter objektivitet og målbarhed (Birkler, 2009, s.56). Under naturvidenskaben hører positivismen, der undersøger det faktisk forekommende, og verden iagttages med fokus på forhold mellem årsag og virkning, dvs. årsagssammenhænge (Birkler, 2009, s.54-56). Evidens belyser indsatsers forhold mellem årsag og virkning (SST, 2007, s.11), hvorfor projektets fokus på evidensen bag profylaktisk K-vitamin fordrer en positivistisk tilgang. I positivismen søges enhver årsagssammenhæng forklaret og beskrevet ud fra en omhyggelig metodisk indsamling af kvantitative data (Birkler, 2009, s.52). Dette bekræfter projektets positivistiske tilgang, da vi gennem en systematisk indsamling og analyse af kvantitativ empiri ønsker at identificere evidensen bag anbefalingerne om profylaktisk K-vitamin til raske nyfødte.

Inden for positivismen hører den kritiske rationalisme, der er grundlagt af den østrigsk-engelske filosof Karl Popper. Den kritiske rationalisme omhandler den logik, med hvilken påstande skal begrundes. Ifølge Popper skal påstande begrundes ud fra falsifikation af hypoteser (Birkler, 2009, s.79), før der kan være tale om videnskab. Popper mener, at en hypotese aldrig vil kunne verificeres endegyldigt, men at en stærk hypotese derimod vil være en, der ikke lader sig falsificere (Birkler, 2009, s.78). Den eneste vej mod sikker viden består således i at teste hypoteser for deres sandsynlighed gennem falsificering (Birkler, 2009, s.75-78).

Denne videnskabsfilosofi finder vi relevant som fundament for projektet, da vi i vores analyse af kvantitativ empiri bl.a. benytter begrebet p-værdi, som bygger på falsificering af hypoteser (Røgind, 2010, s.88-89).

Inden for falsificering gælder det desuden, at man ikke kun inddrager empiri, der bekræfter ens hypotese, men at man i høj grad forsøger at inddrage empiri, der kan falsificere den (Birkler, 2009, s.78). Vores projekt arbejder ud fra dette princip, da vi gennem en systematisk litteratursøgning har søgt bredt og vurderet relevansen af de fremkomne studier på baggrund af deres formål og metode. Vi har således ikke valgt studier på baggrund af deres resultater.

4.2 Litteraturreview

Eftersom projektet ønsker at undersøge, hvilken evidens der ligger til grund for at give raske nyfødte profylaktisk K-vitamin, er det relevant at undersøge den viden, der allerede eksisterer på området. Ifølge PhD og cand.phil Kirsten Frederiksen og PhD og cand.pæd. Kirsten Beedholm ved Institut for Folkesundhed i Aarhus (Glasdam, 2011, s.13) er det relevant at udarbejde et litteraturreview til at belyse og danne overblik over den allerede eksisterende viden (Frederiksen & Beedholm, 2011, s.47). Derfor bygger projektets metode på et litteraturreview. I et litteraturreview udvælges litteratur på systematisk vis, hvor primær udvælgelse sker ved vurdering af relevansen af artiklers titel og abstract (Madsen & Andersen, 2010, s.58). Artiklerne vurderes sekundært på baggrund af de anvendte metoder, hvor irrelevante studier ekskluderes (ibid., s.58-59). For at sikre kvaliteten af den endelige udvælgelse af empiri skal mindst to personer vurdere artiklerne individuelt (Møller, 2010, s.150). Måden hvorpå vi har søgt og udvalgt litteratur, beskrives i afsnit 4.3 om litteratursøgning.

I et litteraturreview kan de endeligt udvalgte studier herefter opstilles i et skema, som kan skabe overblik til vurderingen af studiernes indhold og kvalitet (Frederiksen & Beedholm, 2011, s.49).

4.3 Litteratursøgning:

I nedestående afsnit vil projektets litteratursøgning blive gennemgået. Først beskrives vores søgning efter referencerne bag den danske anbefaling om profylaktisk K-vitamin til raske nyfødte. Herefter redegøres for hvilke temaer og søgeord vi har anvendt i de forskellige databaser. Dette efterfølges af en detaljeret beskrivelse af, hvordan vi flere gange har søgt i databaserne. Dernæst beskrives, hvilke kriterier den endelige empiri er udvalgt efter.

4.3.1 Referencerne bag den danske anbefaling

Da vi ønsker at undersøge, hvilken evidens der ligger til grund for den danske anbefaling om profylaktisk K-vitamin til raske nyfødte, kontaktede vi SST for at undersøge, om de kunne oplyse referencerne bag denne anbefaling (se bilag 1). Vi emailede og ringede flere gange, men til trods for at de var samarbejdsvillige, var det dog ikke muligt at få oplyst referencerne på denne vis. Vi kontaktede derfor Jordemoderforeningens formand, Lillian Bondo, for at høre om hun kunne hjælpe (se bilag 1). Lillian Bondo kontaktede både SST og en pædiater, hun mente havde siddet i udvalget, da anbefalingen blev udarbejdet, men dette bidrog heller ikke med referencerne. Vi måtte derfor opgive at finde referencerne bag den danske anbefaling, hvorfor vi valgte at udarbejde en søgestrategi.

4.3.2 Søgeord

For at finde litteratur til besvarelse af vores problemformulering udarbejdede vi temaer, som kunne benyttes til at søge efter relevant litteratur i forskellige databaser. Temaerne var: ”K-vitamin”, ”profylakse”, ”spædbarn”, ”lav risiko” og ”intramuskulær administration”. Herefter fandt vi synonymer til alle temaerne, bl.a. ved at benytte en emneordsfunktion - Medical Subject Heading (MeSH terms) i databasen PubMed. Ved at slå de angivne emneord op kunne vi se, hvilke synonymer PubMed automatisk søgte på inden for hvert tema. Hermed fandt vi synonymer, som vi ikke selv var kommet på. Alle de fundne synonymer benyttede vi som søgeord i alle databaserne. Temaet ”profylakse” fik fx tildelt søgeordene: Prophylaxis, prophylactic, prophylactically, prevention, preventive og preemptive. For oversigt over alle temaer og søgeord, se bilag 2, tabel 1.

4.3.3 Databaser

For at finde relevante studier søgte vi i databaserne PubMed, EMBASE, Cinahl og Web of Science. PubMed valgte vi, da det er en stor database med mange artikler fra internationale medicinske tidsskrifter, som er relevante for sundhedsrelaterede faggrupper (PHBIBLIOTEK, 2014a). EMBASE valgte vi, da denne beskrives som værende et godt supplement til PubMed, og da denne indeholder flere europæiske tidsskrifter samt tredjeverdenslitteratur (PHBIBLIOTEK, 2014b). Vi valgte endvidere at søge i databasen Cinahl, da denne beskrives at være relevant for bl.a. jordemoderfaget (PHBIBLIOTEK, 2014c). Slutteligt valgte vi at søge i Web of Science, da der i denne database kan søges på emner og citerede værker (PHBIBLIOTEK, 2014d).

4.3.4 Søgestrategi

Projektets søgning blev bygget op ved at behandle et enkelt tema af gangen. Dette blev gjort ved at søge på alle søgeordene inden for hvert tema med funktionen OR imellem. Herefter blev temaerne kombineret ét af gangen ved at benytte funktionen AND imellem. Denne opbygning af søgningen resulterede i, at vi kunne skabe os et indtryk af, hvilke søgninger der var relevante at forholde os til, samt hvilke der sandsynligvis indeholdt for meget irrelevant materiale. For oversigt over detaljeret søgestrategi se bilag 2.

I vores første søgning benyttede vi databasen PubMed. Her kombinerede vi alle fem temaer, hvilket viste sig at være en begrænset søgning, da antallet af tilgængelige artikler var lavt. Vi valgte derfor at søge bredere ved at kombinere temaerne K-vitamin, profylakse, spædbarn og lavrisiko, hvilket gav 183 artikler, som vi forholdte os kritisk til (se bilag 2, tabel 2, række I). Ved den primære udvælgelse af litteratur blev artiklernes relevans vurderet på baggrund af overskrift og abstract, da dette som nævnt indgår i udførelsen af et litteraturreview. Under denne søgning ville vi udelukkende inkludere studier, hvor K-vitamin blev administreret i.m., da dette er dansk praksis. Denne søgning bidrog bl.a. med et Cochrane review fra 2000 der behandlede vores fokus ud fra fem randomiserede kontrollerede studier (RCT) (Puckett & Offringa, 2000). Studierne skaffede vi efterfølgende hjem via PH Metropols bibliotek og Det Kongelige Bibliotek.

Herefter søgte vi igen på alle fem temaer i databasen EMBASE, hvilket gav 142 artikler (bilag 2, tabel 3, række I), som dog ikke bidrog med ny afgørende viden.

Undervejs fandt vi artikler omhandlende oral administration af K-vitamin, hvilket fik os til at overveje, om disse studier kunne inkluderes til besvarelse af vores problemformulering. Vi tilføjede derfor temaet ”oral administration” til søgestrategien (bilag 2, tabel 1).

Derefter søgte vi igen i PubMed på temaerne K-vitamin, profylakse, spædbarn, intramuskulær- og oral administration. Her fandt vi 117 artikler (bilag 2, tabel 2, række L), hvor flere studier viste, at gentagne orale administrationer af K-vitamin også beskytter mod VKDB, hvilket SST bekræfter (SST, 2013, s.163).

Dette fik os til at udvide vores søgning til ligeledes at inkludere studier omhandlende oral administration. Vi søgte på ny i PubMed, hvor vi søgte på temaerne: K-vitamin, profylakse og spædbarn. Vi undlod at søge på temaet lav risiko for at søge bredere. Derudover

specificerede vi søgningen til kun at omfatte studier publiceret inden for de seneste 10 år. Dette gav 135 artikler, som vi vurderede relevansen af (bilag 2, tabel 2, række N).

Dernæst søgte vi igen i EMBASE. Vi søgte på temaerne K-vitamin, profylakse, spædbarn og lav risiko, hvilket viste sig at være for omfattende. Derfor tilføjede vi igen det filter, der begrænsede søgning til publikationer inden for de sidste 10 år, hvilket gav 201 artikler (bilag 2, tabel 3, række K), som vi gennemgik relevansen af.

Herefter fortsatte vi søgningen i Cinahl, hvor vi forholdt os til 119 artikler, der fremkom ved søgning på temaerne K-vitamin, profylakse og spædbarn (bilag 2, tabel 4, række F).

Afslutningsvis slog vi den fundne litteratur op i databasen Web of Science, for derefter at gennemgå alle de opgivne referencer.

4.3.5 Udvalgelse af litteratur

Inklusionskriterier:

Vi inkluderede kun studier, hvor nyfødte havde modtaget profylaktisk K-vitamin enten oralt eller i.m. Derudover inkluderede vi kun studier, som vi havde fri adgang til via databaserne eller diverse biblioteker.

Eksklusionskriterier:

I vores søgning ekskluderede vi studier, der udelukkende omhandlede præterme eller syge nyfødte. Syge mødre, mødre der tog medicin samt mødre der havde haft en kompliceret graviditet eller fødsel blev ligeledes ekskluderet. Endvidere ekskluderede vi studier, der sammenlignede effekten af oral og i.m. administreret K-vitamin, samt studier der ikke var udgivet på engelsk.

Projektets tre medlemmer har individuelt vurderet artiklerne for at sikre kvaliteten af den endelige udvælgelse af empiri i overensstemmelse med litteraturreviewets metode. På baggrund af de af ovenstående kriterier benyttet i søgestrategien gav vores litteratursøgning ni relevante artikler (se bilag 3). Artiklerne udgjorde de fem RCT'er fra det fundne Cochrane review samt fire artikler indeholdende oversigter over karakteristika for nyfødte, der udviklede VKDB over en given tidsperiode. Ifølge Matzen er det et krav, at effekten af et lægemiddel er vist i randomiserede forsøg, før dette kan bruges til

behandling (Matzen, 2010a, s.107). Idet vores projekt ønsker at undersøge evidensen bag lægemidlet K-vitamin som profylaktisk behandling til raske nyfødte, finder vi det relevant at benytte RCT'er til videre analyse. I overensstemmelse med udførelsen af et litteraturreview blev den sekundære udvælgelse af studier således foretaget på baggrund af studiedesign. De resterende fire studier er inddraget i hhv. problemstillingen og diskussionen.

4.4 Præsentation af empiri

4.4.1 Sharma

Studiet "*Effect of oral water soluble vitamin k on PIVKA-II levels in newborns*", hvis førsteforfatter er Professor PhD R.K Sharma, er udgivet i 1995 i tidsskriftet Indian Pediatrics. Studiets formål er at undersøge effekten af oral administreret K-vitamin på VKDB. Effekten undersøges ved at måle på de nyfødtes PIVKA-II niveau i navlesnoren samt 72-78 timer pp. Den samlede kohorte er ved første blodprøvetagning på 75 nyfødte, som blev inddelt i tre lige store kohorter. Kohorterne udgør to interventionsgrupper og én kontrolgruppe. Fremadrettet vil dette studie blive benævnt *Sharma*.

4.4.2 Malik

Dr. i gynækologi og obstetrik S. Malik er førsteforfatter på studiet "*Comparative study of oral versus injectable vitamin k in neonates*", hvilket er udgivet i 1992 i tidsskriftet Indian Pediatrics. Formålet er at undersøge effekten af oral og i.m. K-vitamin på VKDB. Effekten undersøges ved at tage en blodprøve på de nyfødte 36-72 timer pp og måle prothrombinindexet i blodet. Den samlede kohorte udgør 100 nyfødte, inddelt i fire lige store kohorter. Kohorterne udgør tre interventionsgrupper og én kontrolgruppe. Fremadrettet vil dette studie blive benævnt *Malik*.

4.4.3 Ulusahin

Studiet "*Effect of oral and intramuscular vitamin K prophylaxis on PIVKA-II assay parameters in breastfed infants in Turkey*", hvis førsteforfatter er neonatalog N. Ulusahin, er udgivet i The Turkish Journal of Pediatrics i 1996. Formålet er at undersøge effekten af oral og i.m. administreret K-vitamin på tyrkiske nyfødte. Effekten måles på tilstedeværelsen af PIVKA-II i blodet 68,8±19,9 timer pp samt en måned pp. I studiets første fase udgør den samlede kohorte 44 nyfødte. Kohorten er fordelt i tre ulige kohorter,

som udgøres af to interventionsgrupper og én kontrolgruppe. Fremadrettet vil dette studie blive benævnt *Ulusahin*.

4.4.4 Vietti

Doktor i medicin T.J. Vietti er førsteforfatter på studiet "*Observation on the prophylactic use of vitamin K in the newborn infant*" fra 1960, som er udgivet i *The Journal of Pediatrics*. Formålet er at undersøge K-vitamins virkning på hyppigheden af blødning. Studiet er opdelt i to faser, hvor der i første fase måles på blødning efter omskæring. I anden fase måles prothrombintiden ud fra blodprøver taget 24-72 timer pp. I første fase udgør den samlede kohorte 470 nyfødte drenge, fordelt ulige i en interventions- og kontrolgruppe. I anden fase udgøres den samlede kohorte af 47 nyfødte drenge. Studiet vil fremover i projektet blive omtalt *Vietti*.

4.4.5 Sutherland

"*Hemorrhagic Disease of the Newborn - Breast Feeding as a Necessary Factor in the Pathogenesis*" har J. M. Sutherland som førsteforfatter, og er udgivet i *American Journal of Diseases of Children* i 1967. Formålet er at undersøge hyppigheden af VKDB i Cincinnati i USA hos en population uden sundhedsforsikring samt at undersøge effekten af forskellige doser K-vitamin administreret i.m. Herudover ønskes klarlægning af prædisponerende faktorer for VKDB. Ud fra de forskellige aspekter har vi valgt kun at benytte den del af studiet, der undersøger hyppigheden af VKDB. Dette er gjort, da resten af studiet fokuserer på ernæringens indflydelse på udviklingen af VKDB, hvilket er uden for vores fokus. Effekten af K-vitamin måles på forskellige grader af blødning, herunder let, moderat og alvorlig blødning pp. Studiets samlede kohorte udgøres af 3.338 nyfødte opdelt i tre ulige kohorter, heraf to interventionsgrupper og en kontrolgruppe. I projektet vil studiet blive omtalt *Sutherland*.

4.5 Præsentation af teoretisk kilde

4.5.1 Evidensbaseret Medicin

Bogen *Evidensbaseret Medicin* er udarbejdet som et værktøj til at arbejde evidensbaseret i hverdagen (Andersen & Matzen, 2010, s.5) og vil blive benyttet som teoretisk kilde i dette projekt. Den er skrevet af flere forfattere, der alle har arbejdet med evidensbaseret medicin og er redigeret af Inger Bak Andersen og Peter Matzen, der begge er overlæger på Hvidovre Hospital (ibid., s.7). Bogen findes relevant, da den beskriver, hvordan man

kritisk læser og vurderer kvaliteten af videnskabelige artikler. I bogen præsenteres en tjekliste, der kan benyttes som redskab til at danne overblik over artiklers troværdighed og anvendelighed (ibid., s.5) og henviser endvidere til en internetside, hvor en lignende tjekliste til bedømmelse af RCT kan downloades. De to tjeklister har vi sammenfattet til én samlet, som benyttes til at analysere vores RCT'er. Downloadet tjekliste ses i bilag 4.

4.6 Præsentation af teori

Her præsenteres den sammenfattede tjekliste kort. I analysen vil tjeklistens indhold og begreber løbende blive redegjort for og anvendt til at analysere de fem fundne studier. Punktet omhandlende behandlingens egnethed vil blive belyst i diskussionen.

Tjekliste til kritisk læsning af RCT:

- **Studiernes relevans:**
 - Studiernes kliniske spørgsmål
 - In- og eksklusionskriterier
 - Sammenlignelighed mellem studierne kohorte og vores patientgruppe
- **Studiernes validitet:**
 - Intern validitet:
 - Randomisering
 - Blinding
 - Bias
 - Confounders
 - Sammenlignelighed mellem studiets kohorter
 - Loss to follow-up
 - Intention to treat/Per protokol
 - Ekstern validitet
- **Studiernes resultater:**
 - P-værdi
- **Studiernes egnethed til vores patientgruppe**

(Matzen, 2010a, s.109-114; Andersen & Matzen, 2014)

4.7 Projektets opbygning

De fem fundne RCT'er vil i starten af projektets analyse blive præsenteret i et skema (skema 1), for at hjælpe læseren med at holde dem adskilte og for at skabe overblik i overensstemmelse med litteraturreviewet. Herefter vil en del af tjeklistens begreber benyttes til at analysere de fem studier. I analysen af resultaterne vil der ligeledes blive præsenteret et skema (skema 2) over studierne resultater for at skabe overblik over disse. Efter analysen følger en diskussion af de væsentligste analysefund, samtidig med at sidste del af tjeklisten, studierne egnethed, vil diskuteres. Dette afsluttes med en opsummering og vurdering af studierne samlede kvalitet og evidens, hvilket besvarer første del af problemformuleringen. Herefter vil en diskussion af, hvilke nyfødte der bør behandles med K-vitamin følge, hvor bl.a. etiske aspekter vil indgå. Efterfølgende diskuteres, hvilken viden der er nødvendig for, at jordmoderen kan informere fyldestgørende om profylaktisk K-vitamin til raske nyfødte. Denne diskussion vil ligge til grund for besvarelsen af anden del af problemformuleringen, som først vil blive besvaret endeligt i konklusionen. Herefter vil en kritik af projektets egen metode foreligge. Projektet rundes af med en konklusion, der besvarer problemformuleringen.

5.0 Redegørelse for teori og analyse af empiri

I det følgende afsnit vil de fem fundne studier blive analyseret. Analysen vil løbende uddybe indholdet i skema 1. Tjeklistens hovedpunkter relevans, validitet og resultater vil blive behandlet i hvert deres afsnit. I hvert afsnit vil opbygningen blive præsenteret efterfulgt af en redegørelse for teorien. Herefter vil studierne blive analyseret ud fra teorien. Af hensyn til læsevenligheden, vil der kun henvises til studierne med sidetal, når det er meningsafgørende.

Skema 1: Oversigt over de fem RCT'er (KV: K-vitamin)

Forfatter	Sharma	Malik	Ulusahin	Vietti	Sutherland
År	1995	1992	1996	1960	1967
Land/by	Indien	Indien, Bombay	Tyrkiet, Ankara	USA, Texas, Dallas	USA, Ohio, Cincinnati
Måleparameter	PIVKA-II	Prothrombindex	PIVKA-II	Klinisk blødning Prothrombintid	Klinisk blødning
Antal i kohorter	75 heraf: 1 mg i.m.: 25 2 mg oral: 25 -KV: 25	100 heraf: 1 mg i.m.: 25 0,5 mg i.m.: 25 1 mg oral: 25 -KV: 25	44 heraf: 2 mg oral: 13 1 mg i.m.: 16 -KV: 15	Første fase: 470 heraf: 5 mg KV i.m.: 240 -KV: 230 Anden fase: 47	3.338 heraf: Placebo i.m.: 1.143 100 µg i.m.: 1.132 5 mg i.m.: 1.063
Inklusionskriterier	Børn født på PGIMER hospital fra aug.-sept. 1993 Raske "Passende størrelse" Normal Apgar Til termin Brysternæret	Til termin Fødselsvægt >2500 g Brysternæret Født "normalt"	Til termin Raske Apgar >6/5 Mødre ønsker at amme Mødre med "uneventful" graviditet	Nyfødte drenge	Mødre uden sundhedsforsikring Til termin
Eksklusionskriterier	Perinatale komplikationer fx maternel hypertention eller medicin (aspirin el. luminal) Antibiotika til de nyfødte	-	Mater indtaget anti-koagulanter, vitamin K1 eller medicin mod epilepsi og tuberkulose	-	Hvis koden på ampullen ikke kendes (10 stk.)

Forfatter	Sharma	Malik	Ulusahin	Vietti	Sutherland
Populationsbeskrivelse	-	59 drenge, 41 piger	28 drenge, 16 piger	Mødre uden sundhedsforsikring	2/3 sorte, 1/3 hvide Mindst ét prænatalt besøg. Vægt >2.260 g "De fleste" født af "normale" mødre med ukompliceret fødsel
Sammenlignelighed mellem kohorterne	Fødselsvægt, køn og alder ved blodprøve beskrives sammenlignelige Dog ses stor spredning i den orale kohortes fødselsvægt: 2,77 ($\pm 2,1$) kg	Kohorternes fødselsvægt var sammenlignelig I de to i.m. kohorter samt i kontrolgruppen var der overvægt af drenge.	GA, Apgar efter 5 min., samt alder ved KV administration var sammenlignelig Der ses signifikant forskel i kønsfordelingen	-	-
Randomisering	Ja	Ja	Ja	Ja Fordelt efter lige- og ulige fødselsdatoer	Ja Ampuller tilfældigt administreret
Blinding	Nej	Nej	Nej	Ja	Ja
Risiko for bias og confounders	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

Forfatter	Sharma	Malik	Ulusahin	Vietti	Sutherland
Loss to follow-up	Ved første blodprøve udgik: 0 % Ved anden blodprøve udgik: 1 mg i.m: 11 (44 %) 2 mg oral: 1 (4 %) -KV: 12 (48 %) I alt: 24 (32 %) Opfølgning: 51	Nej	Ved første blodprøve udgik: 0 % Ved anden blodprøve udgik: 2 mg oral: 4 (30,8 %) 1 mg i.m.: 8 (50%) -KV: 7 (46,7 %) I alt: 19 (43,18%) Opfølgning: 25	Sandsynligvis udgik 1 (2,13%)	I den anvendte del af studiet udgik 0%

5.1 Studiernes relevans

Dette afsnit vil omhandle en analyse af studiernes relevans, hvor tjeklistens punkter om studiets kliniske spørgsmål, in-og eksklusionskriterier samt sammenlignelighed mellem studiets kohorter og vores patientgruppe vil indgå. Studiernes kohorter vil løbende blive sammenlignet med vores patientgruppe, når in- og eksklusionskriterierne analyseres. Studierne vil blive analyseret på tværs af hinanden, og afsnittet afsluttes med en opsamling på studiernes relevans hver for sig.

5.1.1 Studiernes kliniske spørgsmål (Mie)

Når studiets relevans skal vurderes, skal man ifølge Matzen bl.a. undersøge, om studiet undersøger det kliniske spørgsmål, man selv ønsker at belyse (2010a, s.111).

Alle studierne har til formål at undersøge effekten af K-vitamin. Denne effekt måles ved hjælp af forskellige måleparametre, herunder måling af PIVKA-II niveau, prothrombinindex, forlænget prothrombintid, blødning efter omskæring samt på andre blødninger. Alle studierne har minimum én interventionsgruppe, der modtager K-vitamin og én kontrolgruppe som effekten sammenlignes med. På baggrund af dette finder vi alle

fem studier relevante til at belyse evidensen bag profylaktisk K-vitamin, da de undersøger det kliniske spørgsmål, som vi selv ønsker at belyse.

5.1.2 Studiernes in- og eksklusionskriterier, herunder sammenlignelighed mellem studierne kohorte og vores patientgruppe (Mie)

Ifølge Matzen skal man vurdere studiets in-og eksklusionskriterier, når studiets relevans skal bestemmes. Herudover skal det undersøges, hvorvidt studiets patientgruppe ligner vores (Matzen, 2010a, s.109). Vi forstår således, at der skal være overensstemmelse mellem studiets kohorte og vores patientgruppe for, at studiet kan være relevant for projektets fokus.

5.1.2.1 Inklusionskriterier

Termin

Alle studierne på nær Vietti inkluderer udelukkende nyfødte født til termin. Vi kan således ikke vide, hvilken gestationsalder (GA) de nyfødte i Vietti har, hvilket gør, at vi ikke med sikkerhed ved, om dette studie udtaler sig om vores patientgruppe. I Sutherlands oversigt over nyfødte med alvorlig blødning ses, trods dette inklusionskriterie, to præterme nyfødte (1967, s.528, table 3). Det er derfor tvivlsomt, hvorvidt Sutherland har været konsekvent i inklusionskriterierne, eller om vi definerer præmaturitet forskelligt. Sharma, Malik og Ulusahin inkluderer alle nyfødte født til termin, hvorfor disse studier ligner vores patientgruppe på dette område.

Raske nyfødte

Malik, Vietti og Sutherland nævner intet om syge eller raske nyfødte i deres inklusionskriterier, hvorfor det ikke med sikkerhed kan vides, om studierne kohorter ligner vores patientgruppe på dette punkt. Sharma og Ulusahin nævner, at de nyfødte i deres studier skal være raske, hvilket stemmer overens med vores patientgruppe.

Fødselsvægt

I Sharma inkluderes udelukkende nyfødte med ”passende størrelse”. Dog ses det i dette studie, at gennemsnitsvægten i kohorten, der modtog oral K-vitamin, havde en gennemsnitsvægt på 2,77 ($\pm 2,1$) kg. Såfremt dette ikke er en trykfejl, er det et udtryk for, at

der sandsynligvis minimum er én nyfødt, der ligger langt fra gennemsnittet. Afhængigt af hvor langt denne nyfødte ligger fra gennemsnittet, er det uvist, om denne egentlig er rask. Vietti og Ulusahin forholder sig ikke til fødselsvægten. Ulusahin inkluderer dog kun raske nyfødte til terminen, hvormed det er sandsynligt, at fødselsvægten også stemmer overens med vores patientgruppe. Vietti forholder sig ikke til fødselsvægten og har ikke andre specifikke inklusionskriterier, der relaterer sig til dette. Det er derfor usikkert, om Viettis kohorte ligner vores patientgruppe. Sutherland beskriver, at deres kohorte indeholder nyfødte over 2.260 g, og Malik inkluderer kun nyfødte over 2.500 g, hvilket stemmer nogenlunde overens med vores patientgruppe.

Fødselsmåde

Sutherland beskriver, at de fleste nyfødte blev født normalt. Dermed må der være inkluderede nyfødte som ikke blev født normalt, hvorfor vi ikke ved, hvor stor en del af Sutherland, der på dette punkt ligner vores patientgruppe. Sharma, Ulusahin og Vietti beskriver ikke, hvordan de inkluderede nyfødte i deres studier er født, hvormed vi ikke kan være sikre på, at disse studier bygger på nyfødte, der svarer til vores patientgruppe. Malik inkluderer kun nyfødte der er født normalt, hvormed deres kohorte stemmer overens med vores patientgruppe, såfremt deres definition af en normal fødsel stemmer overens med vores.

Apgar

Både Sharma og Ulusahin inkluderer kun nyfødte med normal Apgar eller Apgar over 6 efter 5 minutter, hvormed kohorterne repræsenterer vores patientgruppe på dette punkt. Malik, Vietti og Sutherland beskriver ikke inklusion på baggrund af Apgar. Vi ved dermed ikke, hvorvidt Maliks, Viettis og Sutherlands nyfødte repræsenterer vores patientgruppe inden for dette område.

Mødrenes graviditet og sundhedsstatus

I Sutherland beskrives det, at de fleste nyfødte blev født af raske mødre. Det vides derfor ikke, hvor mange nyfødte, der blev født af mødre med komplikationer. Malik og Vietti beskriver ingen inklusionskriterier vedrørende mødre. Dermed kan vi ikke udtale os om, hvorvidt de inkluderede mødre i Sutherland, Malik og Vietti ligner vores patientgruppe. I Sharma inkluderes ikke tilfælde, hvor der opstod perinatale komplikationer som fx maternel hypertension, hvorfor mødrene må have haft en ukompliceret fødsel. Der

inkluderes udelukkende mødre med ”uneventfull” graviditet i Ulusahin, hvorfor Sharma og Ulusahins kohorter i højere grad kan sammenlignes med vores patientgruppe.

5.1.2.2 Eksklusionskriterier

Sharma ekskluderer nyfødte med perinatale komplikationer samt nyfødte, der havde fået antibiotika. I Ulusahin blev mødre, der havde taget antikoagulerende-, epilepsi- eller tuberkulosemedicin ekskluderet. Sharmas og Ulusahins eksklusionskriterier stemmer således overens med vores patientgruppe. Malik og Vietti beskriver ingen eksklusionskriterier. Sutherland ekskluderer nyfødte, hvor informationen om den pågældende behandling gik tabt. Da Maliks, Viettis og Sutherlands eksklusionskriterier ikke er specifikt beskrevet, er det svært at afgøre, om disse studier bygger på kohorter, der er sammenlignelige med vores patientgruppe.

5.1.2.3 Opsamling af studierne relevans

Alle fem studier undersøger effekten af K-vitamin, hvilket er det, vores problemformulering ønsker svar på, hvormed studierne på dette punkt findes relevante. De beskrevne in- og eksklusionskriterier i Sharma og Ulusahin gør, at de samlede kohorter på mange områder er sammenlignelig med vores patientgruppe. Dog mangles information om fødselsmåde, før endelig sammenlignelighed kan bestemmes.

Til trods for, at de beskrevne inklusionskriterier i Malik stemmer overens med vores patientgruppe, mangler vi viden om, hvorvidt de inkluderede mødre og børn var raske. Dette gør, at vi ikke endeligt kan konkludere, at Maliks samlede kohorte er sammenlignelig med vores patientgruppe.

Da Vietti har meget få in- og eksklusionskriterier, kan det ikke afgøres, om deres kohorte er sammenlignelig med vores patientgruppe.

Idet Sutherland ikke beskriver, hvem af de inkluderede mødre og nyfødte der var raske og hvem der blev født ukompliceret, vurderes sammenligneligheden med vores patientgruppe tvivlsom. Tages de ovenstående faktorer i betragtning, er der således ingen af de ovennævnte studiers kohorter, der fuldt ud stemmer overens med vores patientgruppe, hvormed studierne sandsynligvis ikke kan betegnes som værende relevante for vores projekts fokus. Dog vurderes Sharmas og Ulusahins kohorter at være tilnærmelsesvis sammenlignelige med vores patientgruppe.

5.2 Studiernes validitet

Følgende afsnit opdeles i intern- og ekstern validitet. Under den interne validitet vil studierne blive analyseret på tværs af hinanden, og dette afsluttes med en opsamling på de enkelte studiers analysefund. I analysen af den eksterne validitet vil Sharma og Ulusahin blive analyseret samlet, da de ligner hinanden, mens Malik, Vietti og Sutherland bliver analyseret hver for sig.

5.2.1 Intern validitet

Når studiers validitet skal bedømmes, skelnes mellem intern- og ekstern validitet. Den interne validitet omhandler ifølge Matzen, hvorvidt forsøgets resultater er et korrekt estimat af den målte effekt på forsøgspersonerne (2010b, s.223). Ved dette forstår vi, om den anvendte metode, herunder bl.a. om de valgte måleparametre, afspejler det, der ønskes undersøgt. I en vurdering af studiets interne validitet indgår flere forskellige begreber, herunder om studiet var randomiseret (Matzen, 2010a, s.109), hvilket vil sige, om kohorterne blev tilfældigt delt (Madsen & Andersen, 2010, s.62). Man skal desuden undersøge, om forsøget er blindet (Matzen, 2010a, s.111), hvilket betyder om hhv. forsøgsparticipant og forsker ved, hvilken behandling der er givet (Madsen & Andersen, 2010, s.62). Det skal overvejes, om der er systematiske fejl, bias, i udførelsen eller designet af studiet, da dette kan have betydning for resultaterne (Matzen, 2010b, s.214). En måde hvorpå man kan sikre sig mod bias, er ved anvendelse af blinding (Madsen & Andersen, 2010, s.62). Bias kan ligeledes opstå som følge af confounding (Matzen, 2010b, s.214), hvor en confounder er en uerkendt faktor, der har indflydelse på effektmålet. Confounders kan dermed forvrænge resultatet (ibid., s.215).

5.2.1.1. Randomisering og blinding (Lærke)

Alle fem studier nævner, at en randomisering har fundet sted. Dog er det kun Vietti og Sutherland, der beskriver, hvordan denne randomisering er foregået.

Vietti randomiserede første fase af studiet på baggrund af datoerne i måneden. Alle drenge der blev født på lige datoer fik K-vitamin, hvorimod dem der blev født på ulige datoer ikke fik K-vitamin. Endvidere er studiet blindet idet kirurgen, der vurderede blødningen ved omskæringen 24 timer pp, ikke vidste, hvilke nyfødte, der modtog K-vitamin. Da randomiseringen fandt sted på baggrund af datoer, og da omskæringen fandt sted 24 timer pp, er der dog mulighed for, at kirurgen kunne regne sig frem til, hvorvidt den nyfødte

havde modtaget K-vitamin eller ej. Dette kan resultere i bias, idet kirurgen kunne have en forventning om behandlingens effekt på blødningen, hvilket kunne påvirke resultaterne. Til trods for, at Viettis første fase er randomiseret og blindet, vurderes det således, at der stadig er mulighed for bias, hvilket svækker studiets interne validitet. I Viettis anden fase, hvor et antal nyfødte fik målt prothrombintid, beskrives udvælgelsen af disse ikke, hvorfor det må antages, at udvælgelsen ikke blev randomiseret. I denne del af studiet er der derfor ophav til bias, hvilket yderligere bidrager negativt til Viettis interne validitet.

Sutherland anvendte kodede ampuller indeholdende placebo og K-vitamin, der var ens i udseende og mængde. Randomiseringen foregik ved tilfældig udvælgelse samt fordeling af ampullerne. Hospitalets sygeplejersker, der administrerede ampullerne, var uvidende om, hvilken behandling der blev givet. Dermed er Sutherland blindet. Denne randomisering og blinding mindsker risikoen for bias, idet hverken behandler eller patient ved, hvilken behandling der er givet. Her er de nyfødtes forældre mere relevante end patienten selv, idet forældrene deltager i indrapportering af eventuelle blødninger. Randomiseringen og blindingen i Sutherland vurderes at bidrage positivt til den interne validitet. Det skal dog påpeges, at det ikke kan udelukkes, at forskerne, der vurderede blødningerne, kendte til ampullernes codesystem og dermed kunne have kendskab til, hvilke nyfødte, der modtog hvilken behandling. Dette kan være en mulig bias i Sutherland.

Sharma, Malik og Ulusahin beskriver ikke, hvordan randomiseringen er foregået, hvilket er problematisk, da det ikke kan vurderes, om kohorterne er blevet fordelt på en måde der minimerer risikoen for bias. Derudover er det ikke beskrevet, hvorvidt de tre studier har været blindet, hvilket ligeledes kan give ophav til bias, idet forskernes forventninger til effekten kan påvirke resultatet. Da risikoen for bias er til stede, svækkes den interne validitet i Sharma, Malik og Ulusahin.

5.2.1.2. Bias og confounders (Lærke)

Beskrivelse af kohorterne

Som tidligere nævnt er mødrenes og de nyfødtes sundhedsstatus ikke velbeskrevet i Malik, Vietti og Sutherland, hvilket kan give anledning til confounders og dermed bias. Hvis fx mødre i én af kohorterne tager antikoagulerende medicin, eller hvis de nyfødte i én af kohorterne har flere tilfælde af leversygdom, vil dette muligvis betyde en øget blødningsrisiko for denne kohorte. En confounder som sygdom kan således give ophav til bias og dermed en skævvridning af studiets resultater, hvilket svækker den interne validitet i Malik, Vietti og Sutherland.

Beskrivelse af fødselsmåde

Sharma og Malik inkluderer kun nyfødte, født normalt. Ingen af disse studier definerer, hvad der udgør en "normal fødsel". Såfremt deres definition af normal fødsel udgøres af en spontan vaginal fødsel, minimeres risikoen for confounders og dermed bias, hvilket bidrager positivt til Sharmas og Maliks interne validitet.

Sutherland beskriver, at de fleste nyfødte blev født normalt, hvormed vi ikke ved, hvor mange nyfødte der ikke blev født normalt. Ulusahin og Vietti beskriver ikke fødselsmåden. Dermed kan vi ikke vide, om der er nyfødte i de tre studier der fx blev instrumentelt forløst. Dette kan være en mulig confounder, da instrumentel forløsning, som tidligere beskrevet, kan øge blødningsrisikoen, hvilket kan give ophav til bias og dermed have påvirket studierne resultater. Denne mulige confounder svækker Ulusahins, Viettis og Sutherlands interne validitet.

Beskrivelse af ernæringen

Alle studierne på nær Ulusahin angiver, at alle nyfødte var brysternærede. Vi ved dermed ikke, hvilke nyfødte i Ulusahin der blev ernæret ved amning og modermælkserstatning. Da modermælkserstatning, som nævnt, har et højere indhold af K-vitamin end modermælk, kan ernæringsmåden påvirke resultaterne, idet nogle nyfødte i kontrolgruppen kunne have modtaget K-vitamin gennem modermælkserstatning. Hermed kan ernæringsmåden udgøre en mulig confounder, hvilket svækker Ulusahins interne validitet.

5.2.1.3. Sammenlignelighed mellem kohorterne (Lærke)

Ifølge Matzen indgår kohorternes sammenlignelighed i vurderingen af den interne validitet (2010a, s.112). Det er vigtigt, at studierne kohorter er så ens som mulige, da dette øger sandsynligheden for, at studiet er validt (ibid., s.109). Med dette tænker vi, at sammenlignelige kohorter øger muligheden for, at en observeret forskel mellem to kohorter skyldes interventionen og ikke en forskel i kohorterne.

I forhold til, hvorvidt kohorterne er sammenlignelige, vil det bl.a. være relevant at sammenligne dem på baggrund af køn, fødselsvægt, GA, Apgar, fødselsmåde, alder ved K-vitamin administration og alder ved blodprøvetagning. Disse faktorer findes relevante at forholde sig til, da det tænkes, at faktorerne kan have indflydelse på risikoen for blødning samt studiets resultater.

I Sharma beskrives kønsfordeling, alder ved blodprøvetagning samt fødselsvægt som værende sammenlignelige. Sharma forholder sig således til flere af de ovennævnte faktorer, hvilket bidrager positivt til studiets interne validitet. Da der ikke er taget højde for de andre relevante faktorer, er dette bidrag dog middelmådigt.

I Malik beskrives fødselsvægten sammenlignelig mellem kohorterne, mens det ses, at kønsfordelingen er ulige pga. en generel overrepræsentation af drenge. Den sammenlignelige vægt i Malik bidrager positivt til den interne validitet, men da flere andre faktorer ligeledes er relevante, er dette bidrag dog minimalt.

Sammenligneligheden mellem kohorterne i Ulusahin er statistisk beregnet, hvor GA, Apgar efter 5 minutter, samt alder ved administration af K-vitamin var sammenlignelige. Kønsfordelingen var ikke sammenlignelig i Ulusahins kohorter. Grundet de mange inddragede sammenlignelighedsfaktorer, vurderes dette at bidrage positivt til Ulusahins interne validitet.

Vietti og Sutherland beskriver ikke sammenligneligheden mellem deres kohorter. In- og eksklusionskriterierne i Vietti er ikke velbeskrevne, og randomiseringen i første fase er foretaget på en måde, der giver mulighed for bias. Dog bygger Viettis første fase på en forholdsvis stor kohorte, hvormed det er sandsynligt, at dette opvejer for de manglende beskrivelser af kohorterne. Dette skyldes, at forskellige karakteristika kan tænkes at være ligeligt repræsenteret i begge studiets kohorter, hvilket bidrager positivt til Viettis interne validitet i første fase af studiet. I anden fase af Vietti benyttes små kohorter, hvor udvælgelsen ikke er beskrevet. Dermed er det sandsynligt, at der kan eksistere væsentlige forskelle i studiets kohorter, hvilket muliggør, at kohorterne ikke med sikkerhed kan sammenlignes. Dette svækker Viettis interne validitet i studiets anden fase.

Til trods for, at Sutherland ikke beskriver sammenligneligheden mellem kohorterne, og at in- og eksklusionskriterierne ikke er velbeskrevne, skønnes det sandsynligt, at kohorterne i studiet er sammenlignelige. Ligesom i Vietti skyldes dette, at studiet bygger på store kohorter. Derudover er randomiseringen i Sutherland god og velbeskrevet, hvilket ligeledes øger Sutherlands interne validitet.

5.2.1.4 Loss to follow-up (Lærke)

Ifølge Matzen er det afgørende, når den interne validitet skal vurderes, om der er redegjort for alle studiets patienter. Her noteres, hvor stor en andel der er droppet ud af studiet, loss to follow-up (Matzen, 2010a, s.112). Frafalder mere end 20 % af studiets patienter, stiger risikoen for, at studiets resultater er utroværdige (Andersen, 2010, s.175).

Sharma og Ulusahin har et samlet loss to follow-up på hhv. 32 % og 45,5 %. De to studier har således et loss to follow-up på mere end 20 %, hvormed muligheden for, at resultaterne er utroværdige, er til stede. Sharma beskriver, at det store loss to follow-up skyldes, at nogle af blodprøverne mislykkedes, samt at nogle nyfødte gik hjem før anden blodprøvetagning blev foretaget. Til trods for, at Sharma har forklaret årsagen til deres loss to follow-up, mindskes risikoen for bias ikke ved dette, da vi ikke ved, hvad der var karakteristisk for de nyfødte, der tog hjem. Det samme gør sig gældende for Ulusahin, hvor karakteristika for det store loss to follow-up ligeledes ikke er beskrevet. De mangelfulde opfølgninger svækker derfor Sharmas og Ulusahins interne validitet.

I Malik og Sutherland blev der fulgt op på alle de inkluderede nyfødte, hvorfor der således ikke har været noget loss to follow-up i disse studier. Dette mindsker risikoen for bias, hvilket styrker Maliks og Sutherlands interne validitet.

I Vietti beskrives intet loss to follow-up, men det nævnes i en fodnote, at en enkelt nyfødt fik luftemboli. Det nævnes ikke om denne ene nyfødte udgik fra studiet. Dog kan det ud fra en gennemgang af Viettis resultater iagttages, at der mangler én nyfødt i opgørelsen over prothrombintiden (1960, s.344, fig. 2). Derfor vurderes denne ene nyfødte at være udgået. Dette fører til et loss to follow-up på 2,13 %. Da denne procentsats er under 20 %, vurderes det, at Viettis interne validitet ikke svækkes betydeligt til trods for dette loss to follow-up.

5.2.1.5. Per protokol/intention to treat (Ann-Marie)

Ifølge Matzen skelnes mellem hvorvidt studiets resultater er opgjort efter per protokol eller intention to treat, når validiteten skal vurderes (2010a, s.109). I intention to treat medregnes alle forsøgspersoner i den gruppe, de blev randomiseret til, uanset om de fik behandlingen eller ej (Matzen, 2010b, s.217). Ved per protokol medregnes kun de, der gennemførte en behandling i både kontrol- og interventionsgruppen. Intention to treat har størst klinisk betydning, hvorfor denne foretrækkes (ibid., s.220). Med dette forstår vi, at intention to treat i højere grad bidrager positivt til et studies interne validitet, sammenlignet med per protokol.

I både Sharma og Ulusahin er det kun de nyfødte, der gennemførte anden blodprøvetagning, som medregnes i resultaterne. De to studier er derfor opgjort efter per protokol. Da de udgåede nyfødte i Sharma og Ulusahin ikke er medregnet i resultaterne,

svækkes den interne validitet. Dette skyldes, at de udgåede nyfødte kan have udgjort en mulig bias, da vi ikke kan vide, hvordan de kan have påvirket resultaterne.

Som tidligere nævnt antages det, at en enkelt nyfødt i Vietti ikke gennemførte studiet.

Denne ene nyfødte er ikke medregnet i resultaterne, hvorfor Vietti er opgjort efter per protokol. Selvom Vietti er opgjort herefter, drejer udgåelsen sig kun om én nyfødt, hvorfor det vurderes, at den interne validitet ikke svækkes betydeligt på baggrund af dette.

Alle nyfødte i Malik og Sutherland gennemførte undersøgelsen, hvilket styrker den interne validitet. Dette skyldes, at alle nyfødte, randomiseret til en kohorte, er opgjort i de endelige resultater for kohorten.

5.2.1.6. Opsamling af studierne interne validitet (fælles)

Som tidligere nævnt handler intern validitet om, hvorvidt der er sammenhæng mellem det studiet ønsker at undersøge, og måden hvorpå det undersøges.

Sharma ønsker at undersøge effekten af K-vitamin. Idet resultaterne er fremkommet ved at måle på kohorternes PIVKA-II niveau i blodet, undersøger Sharma hermed dét, de havde til formål, da tilstedeværelse af PIVKA-II er et måleparameter for K-vitaminmangel.

Måden hvorpå studiet er udført kan dog kritiseres, idet studiet bl.a. har små kohorter, stort loss to follow-up og resultater opgjort efter per protokol, hvilket skaber mulighed for bias og confounders. Til trods for Sharmas velbeskrevne kohorter vurderes mulighederne for bias og confounders at vægte højest i vurderingen af studiets samlede interne validitet. Således giver studiets metodiske fremgang mulighed for, at resultaterne kan være påvirkede i en sådan grad, at de ikke er troværdige. På baggrund af dette, vurderes Sharmas interne validitet lav.

Maliks formål er at undersøge effekten af K-vitamin til forebyggelse af VKDB. Dette gøres ved at måle prothrombintiden og opgøre dette i et index. Idet prothrombintiden er et måleparameter for VKDB, er der sammenhæng mellem formålet og den måde, hvorpå det undersøges. Metoden hvorpå resultaterne opnås, giver dog flere steder ophav til bias og confounders. Dette skyldes bl.a. de små kohorter, der er mangelfuldt beskrevet. Derudover mangles information om bl.a. sammenligneligheden mellem kohorterne på flere områder. Til trods for, at der ikke er noget loss to follow-up, medfører risikoen for bias og confounders, at studiets resultater kan være utroværdige. Hermed vurderes Maliks interne validitet lav.

Formålet i Ulusahin er at undersøge effekten af K-vitamin. I dette studie måles, som i Sharma, på PIVKA-II-niveauet i kohorterne. Formål og måden, hvorpå dette undersøges, stemmer således overens. Den anvendte metode i Ulusahin giver dog mulighed for bias og confounders flere steder. Dette skyldes, at der er små kohorter med stort loss to follow-up, resultater opgjort efter per protokol samt en skæv kønsfordeling i kohorterne. På trods af, at kohorterne er velbeskrevne, overskygger risikoen for bias og confounders dette, da det er sandsynligt, at resultaterne kan være påvirkede og dermed utroværdige. Den interne validitet vurderes derfor lav i Ulusahin.

I Vietti er formålet at undersøge, hvorvidt blødning er hyppigere hos nyfødte, der ikke har modtaget K-vitamin i forhold til nyfødte, der har. I studiet anvendes måleparametrene blødning efter omskæring og prothrombintid, hvorfor studiets metodiske fremgang stemmer overens med formålet. Den benyttede metode giver dog mulighed for bias og confounders, hvilket især skyldes den manglende beskrivelse af de nyfødtes udvælgelse i studiets anden fase. Kohorternes karakteristika og sammenlignelighed er derudover mangelfuldt beskrevet i hele studiet. De mulige bias og confounders gør Viettis samlede interne validitet lav, da resultaterne kan være blevet forvrængede i en sådan grad, at de er utroværdige.

Sutherlands formål er at undersøge K-vitamins effekt på blødning hos nyfødte. Det anvendte måleparameter er klinisk blødning, hvormed formål og den metodiske fremgang stemmer overens. Da studiet anvender store kohorter, god randomisering og blinding, mindskes risikoen for bias og confounders. Da kohorterne ikke er velbeskrevne, er der dog mulighed for, at der kan opstå risiko for bias. Til trods for denne risiko vurderes det, at størrelsen på kohorterne givetvis opvejer de mulige bias og confounders. På baggrund af dette antages Sutherlands interne validitet at være forholdsvis god, hvormed resultaterne er relativt troværdige.

5.2.2. Ekstern validitet (Mie)

Ifølge Matzen bestemmes den eksterne validitet ved at vurdere, hvorvidt resultaterne i studiet kan overføres til den population, som studiet repræsenterer (2010b, s.223). Med dette forstår vi, hvorvidt resultaterne kan generaliseres til den målpopulation, som forskerne ønsker at udtale sig om.

I Sharma undersøges effekten af K-vitamin på raske nyfødte. Det fremgår dog ikke klart i studiet, hvilken målpopulation, de ønsker at udtale sig om. Dette skyldes, at målpopulationen enten kan tolkes som værende raske indiske nyfødte til termin eller alle nyfødte i verden. Såfremt målpopulationen er raske nyfødte i Indien, repræsenterer Sharmas kohorter denne målpopulation, idet deres in- og eksklusionskriterier er velbeskrevne. Hermed er det sandsynligt, at Sharmas fundne resultater kan generaliseres til målpopulationen. Dog er kohorterne relativt små, hvorfor denne generaliserbarhed ikke er sikker, da det er tvivlsomt, hvorvidt et udsnit på fx 13 nyfødte kan repræsentere målpopulationen.

Hvis målpopulationen derimod er alle nyfødte i verden, kan det i højere grad tænkes, at de fundne resultater ikke kan generaliseres til målpopulationen. Dette skyldes til dels små kohorter, samt at denne målpopulation dermed også ville inkludere syge nyfødte, hvilket Sharma ikke undersøger.

I Malik har forfatterne ligeledes ikke anført en konkret målpopulation, men da de henviser til "deres land" antages det, at studiet ønsker at udtale sig generelt om alle nyfødte til termin i Indien. Studiet inkluderer dog kun nyfødte, der er født normalt, hvorfor det således ikke endegyldigt kan udtale sig om alle nyfødte, da det ikke er alle nyfødte, der fødes normalt. Desuden er kohorterne i Malik små. Dette, sammenfattet med, at der ikke inkluderes nyfødte, som omfatter målpopulationen, gør det tvivlsomt, hvorvidt resultaterne kan generaliseres til målpopulationen.

I Ulusahin udtaler forskerne sig om alle brysternærede tyrkiske nyfødte, hvorfor dette antages at være deres målpopulation. Denne målpopulation inkluderer både raske og syge nyfødte. Da studiet kun inkluderer raske nyfødte, kan det således ikke udtale sig om målpopulationen, da denne også inkluderer syge nyfødte. Idet studiet ligeledes bygger på små kohorter, der ikke fuldstændigt repræsenterer målpopulationen, kan resultaterne ikke med sikkerhed generaliseres til målpopulationen.

Vietti ønsker at udtale sig om alle nyfødte, der fødes på deres hospital. De to kohorter i studiets første fase er relativt store, idet de sammenlagt udgør 470 nyfødte drenge. Kriterierne for kohorterne er dog ikke veldefinerede. De store kohorter virker dog opvejende for de manglende kriterier, da det vurderes sandsynligt, at en samlet kohorte på 470 nyfødte kan repræsentere målpopulationen. I anden fase indgår 22 og 24 nyfødte,

hvilket vurderes som værende små kohorter. Da kohorterne er små samtidig med, at kriterierne for disse ikke er definerede, vurderes det usandsynligt at kohorterne repræsenterer den generelle målpopulation. Derudover ønsker forskerne at udtale sig om alle nyfødte, der fødes på deres hospital, men da studiet kun måler på drenge, kan det ikke bidrage med viden om pigerne. Således kan Viettis resultater ikke generaliseres til målpopulationen.

Da Sutherlands formål er at udtale sig om nyfødte, født af mødre uden sundhedsforsikring, i Cincinnati, lever de op til dette, idet deres kohorter kun inkluderer disse kvinder og nyfødte. Kohorternes størrelse virker opvejende for de ellers vagt beskrevne in- og eksklusionskriterier, da det vurderes, at en sammenlagt kohorte på 3.338 nyfødte giver et repræsentabelt billede af målpopulationen. Hermed vurderes det sandsynligt, at Sutherlands resultater kan generaliseres til målpopulationen.

5.3 Studiernes resultater

Følgende punkt vil omhandle en analyse af studienes resultater ud fra deres p-værdier. Studiernes individuelle resultater med tilhørende p-værdier vil blive præsenteret i skema 2, hvorefter de analyseres hver for sig. I analyseafsnittet af studiets resultater, vil de benyttede overskrifter referere direkte til overskrifterne i skema 2.

5.3.1 P-værdi

Ifølge Matzen skal man forholde sig til studiets resultater, når man læser et RCT (2010a, s.109). Et mål for, om resultaterne er opstået ved en tilfældighed, kaldes p-værdi. Denne værdi sættes oftest til 0,05. Ligger p-værdien under 0,05, betyder det, at den forskel, man undersøger, er statistisk signifikant. Det vil sige, at sandsynligheden for, at resultatet er opstået ved en tilfældighed, er så lille, at det er sandsynligt, at behandlingen har en effekt (Røgind, 2010, s.89). Med dette forstår vi, at man skal forholde sig til studiets resultater, ved at forholde sig til sandsynligheden for, om de kan være opstået tilfældigt. Således analyseres studienes resultater ud fra deres angivne p-værdier.

Skema 2: Skema over de fem analyserede RCT'ers resultater. (KV: K-vitamin)

Forfatter	Resultat			
Sharma	<p>Tilstedeværelse af PIVKA-II:</p> <p><u>I navlesnors blodprøve:</u> Oral: 64,2 % I.m.: 67 % -KV: 61,5 % (p>0,05)</p> <p><u>I blodprøve tre dage pp:</u> Oral: 50 % I.m.: 58,3 % -KV: 76,9 % (p>0,05)</p>	<p>Ændring i PIVKA-II niveau 3 dage pp:</p> <p><u>Oral vs. i.m.:</u> Stigning(↑), fald(↓) og uændret(↔) niveau er sammenlignelig i i.m. og oral kohorterne (p>0,05)</p> <p><u>Stigning:</u> i.m./oral: ↑7,8 %* -KV: ↑30,7 %* (p<0,05)</p> <p><u>Fald eller uændret:</u> i.m./oral: ↓↔ 92,1 % -KV: ↓↔ 69,3 %* (p<0,05)</p>		
Malik	<p>Prothrombinindex:</p> <p>+KV: 1mg i.m: 94,8 % ± 7,7 % +KV: 0,5 mg i.m: 95,0 % ± 9,9 % +KV: 1 mg oral: 92,5 % ± 10,19 % -KV: 80,4 % ± 15,9 %</p> <p>Forskel ml. interventions- og kontrolgruppe: p< 0,05</p>			
Ulusahin	<p>Tilstedeværelsen af PIVKA-II:</p> <p><u>Tre dage pp:</u> +KV: 2 mg oral: 2/13 (15,3* %) +KV: 1 mg i.m.: 4/16 (25 %) -KV: 14/15 (93,3 %)</p> <p>Forskel ml. oral og i.m.: p=0,05 Forskel ml. interventions- og kontrolgruppe: p=0,001</p> <p><u>Én måned pp:</u> +KV: 2 mg oral: 0/9 (0 %) +KV: 1 mg i.m.: 0/8 (0 %) -KV: 0/8 (0 %)</p>			
Vietti	<p><u>Blødning efter omskæring:</u></p> <p>+KV: 2,5 % -KV: 13,9 % (Ingen p-værdi opgivet)</p>	<p><u>Resuturering påkrævet:</u></p> <p>+KV: 1/22 (4,5 %)* -KV: 14/24 (58,3 %)* p<0,01</p>	<p><u>Forlænget prothrombintid:</u></p> <p>+KV: 1/22 (4,5 %)* -KV: 10/24 (41,7 %)* p< 0,01</p>	

Forfatter	Resultat			
Sutherland	<u>Alle grader af blødning:</u> +KV: 100 µg i.m. 5,3 % +KV: 5 mg i.m. 5,7 % Placebo: 7,5% Forskel ml. interventions- og kontrolgruppe: p<0,025	<u>Moderat til alvorlig blødning:</u> +KV: 100 µg i.m. 0,3 % +KV: 5 mg i.m. 0,4 % Placebo: 1,7% Forskel ml. interventions- og kontrolgruppe: p<0,0005	<u>Alvorlig blødning:</u> +KV: 100 µg i.m. 0% +KV: 5 mg i.m. 0 % Placebo: 0,7 % Forskel ml. interventions- og kontrolgruppe: p<0,0005	<u>Blødningens ophavssted:</u> Blødningen blev oftest observeret efter omskæring i alle kohorter. Ellers ses intet tydeligt mønster

*Tal der ikke stemmer overens i forskernes opgørelser og udregninger.

5.3.1.1 Sharma (Ann-Marie)

Tilstedeværelse af PIVKA-II i navlesnorsblodprøve:

Sharmas resultater viser, at der ikke ses signifikant forskel på PIVKA-II-niveauet i navlesnorsblodprøverne mellem kohorterne ($p > 0,05$). Dette tyder på, at alle de nyfødte på dette tidspunkt har samme udgangspunkt i forhold til PIVKA-II-niveauet. Dette virker plausibelt, idet de nyfødte på dette tidspunkt sandsynligvis ikke har nået at få, eller kun lige har modtaget K-vitamin. Er K-vitamin nået at blive administreret, inden navlesnorsblodprøven blev taget, antages det, at dette ikke har nået at blive fuldt optaget. Denne del af studiets resultater viser desuden, at over 60 % af studiets inkluderede nyfødte, fødes med tilstedeværelse af PIVKA-II, og dermed lavt niveau af K-vitamin.

Tilstedeværelse af PIVKA-II i blodprøve tre dage pp:

Tre dage pp er antallet af nyfødte med tilstedeværelse af PIVKA-II højere hos kontrolgruppen end hos interventionsgrupperne. Denne forskel er dog ikke statistisk signifikant ($p > 0,05$). Hermed kan det ikke med sikkerhed konkluderes, hvorvidt profylaktisk K-vitamin har en indvirkning på tilstedeværelsen af PIVKA-II hos nyfødte tre dage pp.

Ændring i PIVKA-II-niveau tre dage pp, oral vs. i.m.:

Det fremgår, at i.m. og oral administration af K-vitamin har samme påvirkning på PIVKA-II niveauet tre dage pp ($p > 0,05$).

Ændring i PIVKA-II-niveau tre dage pp, stigning:

Tre dage pp har kontrolgruppen en signifikant stigning i PIVKA-II niveauet sammenlignet med interventionsgrupperne ($p < 0,05$), hvilket tyder på, at kontrolgruppen her har et lavt niveau af K-vitamin i forhold til interventionsgrupperne. Ud fra dette, kan det udledes, at profylaktisk behandling med K-vitamin muligvis beskytter mod K-vitaminmangel.

Ændring i PIVKA-II-niveau tre dage pp, fald eller uændret:

I studiet ses et signifikant fald eller uændret niveau af PIVKA-II hos interventionsgrupperne sammenlignet med kontrolgruppen ($p < 0,05$). På baggrund af dette, tyder behandling med K-vitamin på, at PIVKA-II niveauet tre dage pp sænkes eller forbliver uændret. Således kan det udledes, at profylaksen sandsynligvis beskytter mod K-vitaminmangel.

Samlet finder Sharma således, at der ikke er signifikant forskel i tilstedeværelsen af PIVKA-II tre dage pp, men at ændringerne i niveauet af PIVKA-II er signifikant forskelligt mellem kohorterne tre dage pp. Dermed tyder Sharmas resultater på, at K-vitamin sandsynligvis beskytter mod VKDB.

5.3.1.2 Malik (Ann-Marie)

Prothrombinindex:

I Maliks resultater vises det, at der tilnærmelsesvist ikke er forskel på prothrombinindexet i kohorterne, der modtager K-vitamin oralt og i.m. i forskellig dosis.

Derudover fremgår det, at forskellen på prothrombinindexet mellem interventionsgrupperne og kontrolgruppen er statistisk signifikant ($p < 0,05$). Dette betyder, at prothrombintiden hos kontrolgruppen er længere end hos interventionsgrupperne, hvilket tyder på, at manglende profylakse øger risikoen for K-vitaminmangel og dermed VKDB.

5.3.1.3 Ulusahin (Ann-Marie)

Tilstedeværelse af PIVKA-II tre dage pp:

Ulusahin finder, ligesom i Sharma, ingen signifikant forskel på PIVKA-II tilstedeværelsen tre dage pp, når K-vitamin administreres oralt og i.m. ($p = 0,05$). Dog skal det pointeres, at

p-værdien kun lige udgør 0,05 og dermed tangerer det bestemte signifikansniveau, hvorfor dette resultat er tæt på at være statistisk signifikant.

Tilstedeværelsen af PIVKA-II i kontrolgruppen er højere end i interventionsgrupperne tre dage pp ($p=0,001$). Da dette er statistisk signifikant, kan det være et udtryk for, at manglende profylakse, kan forårsage en øget risiko for K-vitaminmangel tre dage pp, hvilket Sharmas resultater bekræfter.

Tilstedeværelse af PIVKA-II en måned pp:

Ved opfølgning efter en måned, fandtes ingen nyfødte PIVKA-II positive, hvad enten de havde modtaget K-vitamin eller ej. Resultaterne antyder derfor, at profylaktisk K-vitamin kun beskytter den nyfødte mod K-vitaminmangel og dermed VKDB i en ukendt tidsperiode inden for den første levemåned.

5.3.1.4 Vietti (Ann-Marie)

Blødning efter omskæring:

I studiets første fase angiver resultaterne, at prævalensen af blødning efter omskæring hos kontrolgruppen var 13,9 %, og 2,5 % hos interventionsgruppen. Der nævnes ingen p-værdi mellem disse grupper. Vi kan dermed ikke vide, om denne forskel er statistisk signifikant. Tallene giver dog et indtryk af, at blødning efter omskæring er hyppigere hos nyfødte, der ikke modtager K-vitamin.

Resuturering påkrævet:

Det beskrives endvidere, at 1/22 (4,5 %) i interventionsgruppen skulle resutureres efter omskæring, hvor det i kontrolgruppen var nødvendigt hos 14/24 (58,3 %). Forskellen mellem de to kohorter er statistisk signifikant ($p<0,01$). Vietti fremlægger dog i tabel 1, at 1/240 (0,42 %) i interventionsgruppen og 14/230 (6,09 %) i kontrolgruppen skulle resutureres efter omskæring (1960, s.345). Her ses derfor en uoverensstemmelse i studiets resultater. Hvis tallene ser ud som sidst beskrevet, er procentsatserne ca. reduceret med en faktor 10. Forholdet mellem udregningerne i interventionsgrupperne og kontrolgrupperne er dog ca. lige store, hvorfor resultaterne tyder på, at profylaktisk K-vitamin har en beskyttende effekt mod resuturering efter omskæring. Dog er der væsentlig forskel på risikoen for påkrævet resuturering i de to udregninger.

Forlænget prothrombintid:

I studiets anden fase måles prothrombintiden hos 47 nyfødte, hvor det ses, at der er forlænget prothrombintid hos 10/24 (41,7 %) i kontrolgruppen og 1/22 (4,5 %) i interventionsgruppen. Denne forskel er statistisk signifikant ($p < 0,01$). Resultaterne viser således, at K-vitamin muligvis beskytter mod forlænget prothrombintid. Opgørelsen over de nyfødte i denne del af Vietti stemmer ikke overens, idet summen af de opgjorte nyfødte giver 46, og dermed ikke de beskrevne 47 (1960, s.344, fig. 1).

Samlet set tyder Viettis resultater således på, at profylaktisk K-vitamin beskytter mod VKDB, da det både beskytter mod blødning efter omskæring og forlænget prothrombintid.

5.3.1.5 Sutherland (Ann-Marie)

Alle grader af blødning:

Studiet angiver, at behandling med 100 µg og 5 mg K-vitamin i.m. er tilnærmelsesvis lige effektivt i forebyggelsen af alle studiets benævnte grader af blødning. Der angives ingen p-værdi herfor. Sammenlignes interventionsgrupperne med kontrolgruppen i Sutherland, ses et signifikant øget antal blødninger i alle grader i kontrolgruppen ($p < 0,025$) (1967, s.526, tabel 1). Dette tyder således på, at behandling med K-vitamin i.m., uafhængigt af de anvendte doser, beskytter bedre mod alle grader af blødning i forhold til placebo.

Moderat til alvorlig blødning:

Ved måling på moderat til alvorlig blødning blev ligeledes fundet en signifikant forskel på antallet af blødningstilfælde i interventions- og kontrolgruppen ($p < 0,0005$). Heraf kan det udledes, at K-vitamin sandsynligvis beskytter mere effektivt mod moderat til alvorlig blødning end placebo.

Alvorlig blødning:

Alvorlige blødningstilfælde forekom udelukkende i kontrolgruppen, hvilket ligeledes var statistisk signifikant ($p < 0,0005$). Denne undersøgelse tyder dermed på, at K-vitamin også har en beskyttende effekt mod alvorlige blødninger i forhold til placebo.

Blødningens ophavssted:

I Sutherlands undersøgelse af blødningernes ophavssted fremgår det i tabel 2, at blødningen oftest opstod ved omskæring (1967, s.527). Det beskrives, at der ikke var en

klar sammenhæng mellem behandling med K-vitamin og stedet, hvor blødningen opstod. Ud fra dette kan der således ikke med sikkerhed drages en konklusion om, at K-vitamin beskytter mod blødning bestemte steder.

Samlet set tyder Sutherlands resultater på, at profylaktisk behandling med K-vitamin beskytter mod blødning.

6.0 Diskussion

Følgende afsnit vil indeholde en diskussion af relevante emner. Først vil udvalgte analysefund blive diskuteret, hvorefter studierne endelige bidrag til evidensen vurderes. Herefter diskuteres, hvilke nyfødte der bør få K-vitamin. Dette efterfølges af en diskussion om, hvad det er nødvendigt for jordemoderen at vide forud for indhentning af et informeret samtykke. Til slut vil vi kritisk diskutere projektets metode.

6.1 Diskussion af analysefund

I dette afsnit vil de væsentligste analysefund blive diskuteret. Analysefund inden for studiets relevans, intern validitet og resultater vil blive diskuteret. Derudover vil sidste punkt på tjeklisten, der omhandler studierne egnethed, blive diskuteret. Ifølge Matzen omhandler studierne egnethed, hvorvidt behandlingen er egnet til vores patienter (2010, s.109). Vi må således diskutere, om resultaterne af studierne kan overføres til vores patientgruppe. Efter at have diskuteret disse aspekter, vil studierne kvalitet samt deres bidrag til evidensen bag profylaktisk K-vitamin til vores patientgruppe blive vurderet. Sharma og Malik vil blive diskuteret sammenfattet, og resterende tre studier vil blive behandlet hvert for sig.

6.1.1 Sharma og Malik (Mie)

I analysen af Sharma og Malik fandt vi, at karakteristika for studierne kohorter på flere områder var sammenlignelige med vores patientgruppe. Dog har ingen af studierne beskrevet karakteristika så detaljeret, at en endelig sammenlignelighed med vores patientgruppe kan foretages. Det kan derfor diskuteres, om studierne resultater og dermed behandling kan overføres til vores patientgruppe. Sharma og Malik er begge baseret på indiske nyfødte, og det understreges i Sharma, at mødrene dårlige ernæringsstatus kan have haft indflydelse på niveauet af K-vitamin (1995, s.866). Da Malik ligeledes er fra Indien, kan det tænkes, at det samme gør sig gældende i dette studie. Det er vores

opfattelse, at den generelle ernæringsstatus er god i Danmark. Hermed er det ikke sikkert, at Sharmas og Maliks resultater kan overføres til en dansk population. På den anden side er det ikke sikkert, at alle danske gravide har en god ernæringsstatus, hvorfor Sharmas og Maliks resultater givetvis vil kunne overføres til en begrænset del af en dansk population. Idet studierne er omtrent 20 år gamle, kan det diskuteres, om de fundne resultater er gyldige for nutiden, da der sandsynligvis er sket en udvikling inden for obstetrikken og levestandarden siden da. Sammenfattet er det således tvivlsomt, hvorvidt Sharmas og Maliks resultater kan overføres til vores patientgruppe.

Det blev endvidere fundet i analysen af Sharma og Malik, at K-vitamin sandsynligvis beskytter mod VKDB generelt. Der kan dog stilles spørgsmål ved, om studierne kan udtale sig om VKDB generelt, da der blot måles 72-78 timer pp og 36-72 timer pp i hhv. Sharma og Malik. Dette skyldes, at VKDB også kan opstå fx to måneder pp (Puckett & Offringa, 2000, s.2). Derudover måler Sharma og Malik udelukkende på hhv. PIVKA-II og prothrombinindex, og begge nævner, at ingen nyfødte blødte. Måling på PIVKA-II og forlænget prothrombintid benyttes i studierne som måleparametre for VKDB. Dog er vi blevet opmærksomme på, at diagnosticeringen af VKDB kræver opfyldelse af flere forskellige faktorer. Hermed kan det diskuteres, om man ved måling på PIVKA-II eller forlænget prothrombintid samt fravær af blødning kan tale om reel VKDB.

I analysen fandt vi, at både Sharmas og Maliks interne validitet var lav. Dermed er det ikke sikkert, at deres fundne resultater er troværdige og således gyldige, hvorfor vi ikke med sikkerhed kan stole på studierne konklusioner. På den anden side kan vi ikke udelukke, at konklusionerne er sande, hvorfor vi ikke endeligt kan anvende Sharma og Malik til at udtale os om effekten og nødvendigheden af K-vitamin til nyfødte.

På baggrund af ovennævnte vurderes kvaliteten af Sharma og Malik ringe, og da vi ikke med sikkerhed kan overføre resultaterne til vores patientgruppe, kan det diskuteres, hvorvidt Sharma og Malik bør inddrages som evidensgrundlag for dansk praksis.

6.1.2 Ulusahin (Mie)

Det blev i analysen fundet, at Ulusahins kohorte på flere områder er sammenlignelig med vores patientgruppe. På trods af dette kan det diskuteres, om studiets resultater, og dermed behandling, endegyldigt kan overføres til vores patientgruppe. Ulusahin undersøger tyrkiske nyfødte og påpeger selv, at raceforskelle muligvis kan spille en rolle i forhold til mangel på K-vitamin (1996, s.299). I denne forbindelse kan det således diskuteres,

hvorvidt tyrkiske nyfødte har gener, der kan sammenlignes med danske nyfødtes gener. Det er tænkeligt, at der er forskel i generne mellem de to befolkningsgrupper, men om dette har betydning for K-vitaminmangel hos nyfødte, kan vi ikke endeligt udtale os om. Sammenlignes dansk og tyrkisk levestandard, kan det ligeledes tænkes, at der er en væsentlig forskel mellem de to lande. Det kan dog ikke med sikkerhed afvises, at levestandarden hos den inkluderede kohorte kan sammenlignes med dansk levestandard. Studiet er endvidere udført for næsten 20 år siden, hvorfor samme diskussion om årstallets betydning for overførbareheden til vores patientgruppe gør sig gældende i Ulusahin som i Sharma og Malik. Sammenfattet er det således tvivlsomt, hvorvidt Ulusahins resultater kan overføres til vores patientgruppe.

I analysen af Ulusahins resultater fandt vi, ligesom i Sharma og Malik, at manglende profylakse med K-vitamin kan forårsage en øget risiko for K-vitaminmangel tre dage pp. Diskussionen om, hvorvidt måling tre dage pp kan danne grundlag for at udtale sig om VKDB generelt, gør sig gældende i Ulusahin som i Sharma og Malik. Dog undersøges de nyfødtes PIVKA-II niveau i Ulusahin også en måned pp, hvor det vises, at ingen af de nyfødte var PIVKA-II positive. Vi fandt i analysen, at Ulusahins resultater tyder på, at profylaktisk K-vitamin sandsynligvis kun beskytter den nyfødte mod VKDB i en ukendt tidsperiode inden for den første levemåned. Er dette resultat sandt, tyder det på, at nyfødte der bløder efter en måned pp, sandsynligvis bløder af en anden årsag end K-vitaminmangel, og dermed ikke nødvendigvis lider af VKDB. Skyldes resultatet derimod en tilfældighed, kan resultatet ikke med sikkerhed sige noget om mangel på K-vitamin en måned pp.

I studiets analyse fandt vi, at den interne validitet var lav, hvorfor det er sandsynligt, at Ulusahins resultater er utroværdige og derfor ugyldige. Dermed kan vi, som det var tilfældet i Sharma og Malik, ikke udtale os om effekten og nødvendigheden af K-vitamin. På baggrund af dette finder vi kvaliteten af Ulusahin lav, hvorfor det kan diskuteres, hvorvidt Ulusahin bør bidrage til evidensen bag dansk praksis.

6.1.3 Vietti (Lærke)

I analysen af Vietti fandt vi, at deres in- og eksklusioner ikke var specifikt beskrevet. Da vi hermed ikke kender karakteristika for kohorterne, kan vi ikke vide, om studiets resultater og dermed behandling kan overføres til vores patientgruppe. Dette kan dog heller ikke med sikkerhed afvises. Da studiet inkluderer alle nyfødte, der er født inden for en given periode,

er det dog sandsynligt, at der i studiets kohorte er repræsenteret nyfødte, der er i risiko for at udvikle VKDB, såsom syge nyfødte, hvilket ikke stemmer overens med vores patientgruppe. Vietti er udført i USA, hvilket vi tænker er relativt sammenligneligt med Danmark grundet den vestlige kultur. Studiet bygger dog udelukkende på nyfødte født af mødre uden sundhedsforsikring, hvorfor det kan diskuteres, hvorvidt Viettis resultater kan overføres til vores patientgruppe. At mødrene er uden sundhedsforsikring, kan skyldes, at deres økonomiske status er lav, hvilket vi tænker kan have indflydelse på deres sundhedsstatus. Da kvinderne i Danmark har gratis adgang til sundhedsvæsenet, er det dermed sandsynligt, at deres sundhedsstatus er højere end mødrenes i Vietti, hvormed en sammenlignelighed mellem disse er tvivlsom. Dog er det ikke sikkert, at alle danske kvinder benytter sig af denne adgang, hvormed det ikke kan udelukkes, at resultaterne kan overføres til et begrænset antal af danske nyfødte. Vietti er udført for over 50 år siden, hvorfor overførbarheden af studiets resultater findes endnu mere tvivlsom. Dette skyldes, at der højst sandsynligt er en betydelig forskel på at være født af en mor med mulig lav sundhedsstatus i USA i 1960 og at være født af en dansk mor i 2014. Samlet set er det således tvivlsomt, at Viettis resultater, og dermed behandling, kan overføres til vores patientgruppe.

I analysen af Viettis resultater fandt vi, som for de andre studier, at profylaktisk K-vitamin sandsynligvis beskytter mod VKDB generelt. Da studiet kun måler på blødning efter omskæring samt prothrombintid mellem 24 og 72 timer pp, kan der, ligesom i de foregående studier, stilles spørgsmål ved, om Vietti kan udtale sig fyldestgørende om VKDB generelt. Dette skyldes, at der kun måles på to af de faktorer, der er nødvendige for at diagnosticeringen af VKDB kan finde sted, samt at dette gøres i en begrænset tidsperiode. I studiet fandt vi en samlet blødningsprævalens på 8,1 %, hvilket vi finder højt i forhold til, hvad litteraturen om VKDB ellers beskriver. Dette tænker vi kan skyldes, at de nyfødte er blevet påført en blødningsrisiko i form af omskæring. På den anden side ved vi ikke, om denne høje prævalens ligeledes kan skyldes den mulige lave sundhedsstatus hos de nyfødtes mødre eller en anden ukendt faktor. Dermed kan vi ikke med sikkerhed sige, hvad der ligger til grund for denne høje prævalens.

I analysen blev det endvidere fundet, at Viettis samlede interne validitet var lav, og at resultaterne kan være utroværdige. Er vores antagelse omhandlende, at kohorternes samlede størrelser opvejer de manglende beskrivelser af kohorternes sammenlignelighed forkert, bidrager dette yderligere til Viettis utroværdighed. Denne utroværdighed bliver yderligere forstærket af de uoverensstemmelser, der findes i studiets opgørelser over de

nyfødte. På den anden side tyder studiets resultater på, at K-vitamin beskytter mod VKDB, til trods for uoverensstemmelserne i opgørelserne. Ligesom i de andre studier er det således ikke sikkert, at studiets konklusion er forkert, dog kan de utroværdige resultater ikke endegyldigt understøtte studiets konklusion. Kvaliteten af Vietti vurderes derfor som værende lav, hvorfor dette studie ikke bør ligge til grund for dansk praksis om profylaktisk K-vitamin.

6.1.4 Sutherland (Lærke)

I forhold til diskussionen omkring resultaternes overførbare til vores patientgruppe gør det samme sig gældende for Sutherland som for Vietti. Dette skyldes, at vi i analysen fandt, at sammenligneligheden mellem Sutherlands kohorter og vores patientgruppe var tvivlsom, samt at studiet ligeledes er baseret på amerikanske mødre uden sundhedsforsikring for omtrent 50 år siden. Således er det tvivlsomt, hvorvidt studiets resultater, og dermed behandling, kan overføres til vores patientgruppe.

I analysen af Sutherlands resultater fandt vi, at profylaktisk behandling med K-vitamin muligvis beskytter mod blødning. Da dette kun udgør ét måleparameter i diagnosticeringen af VKDB, kan Sutherland ikke endegyldigt udtale sig om VKDB generelt i denne del af forsøget. Dog benytter Sutherland senere (i den del vi har afgrænset os fra) flere af de måleparametre, som indgår i diagnosticeringen. I Sutherland beskrives det ikke præcist, i hvilken tidsperiode blødningerne hos de nyfødte er opstået, hvorfor vi ikke med sikkerhed ved, hvilken type VKDB studiet finder, at K-vitamin beskytter imod. Vi ved dog, at alle nyfødte i studiet er indlagt mindst fire dage pp, hvormed den tidlige og dele af den klassiske form for VKDB som minimum undersøges. Det er således tvivlsomt, hvorvidt Sutherland kan udtale sig om VKDB generelt, da vi ikke ved, om der blev målt på den sene form.

I analysen fandt vi, at Sutherlands interne validitet var forholdsvis god, hvormed resultaterne sandsynligvis er relativt troværdige. Er vores antagelse om, at studiets store kohorter opvejer de manglende beskrivelser af kohorternes sammenlignelighed, derimod forkert, kan den interne validitet ikke betragtes som værende god. Dette skyldes, at der dermed ville være risiko for, at en faktor ville være overrepræsenteret i én af studiets kohorter, hvilket muligvis kunne have påvirket studiets resultater, der ikke længere ville være troværdige. Er vores antagelse omhandlende kohorternes størrelse derimod rigtig, vurderes resultaterne at være relativt troværdige. Vi mener derfor, at Sutherland kan bidrage til evidensen bag profylaktisk K-vitamin til alle nyfødte. Dog kan studiet ikke med

sikkerhed bidrage til evidensen bag profylaktisk K-vitamin til vores patientgruppe, da vi ikke ved, hvad der er karakteristisk for Sutherlands inkluderede nyfødte. Det er derfor nødvendigt yderligere at undersøge evidensgrundlaget for profylaktisk K-vitamin til raske, danske nyfødte.

6.1.5 Endelig vurdering af den undersøgte evidensen (fælles)

Vi kan hermed konkludere, at kvaliteten og overførbarheden til vores patientgruppe er lav i Sharma, Malik, Ulusahin og Vietti. Kvaliteten i Sutherland vurderes god, men på trods af dette kan studiet ikke med sikkerhed overføres til vores patientgruppe. Vi vurderer derfor, at det undersøgte evidensgrundlag for anbefalingen om profylaktisk K-vitamin til vores patientgruppe er lavt i alle fem studier. Evidensen bag profylaktisk K-vitamin til raske, danske nyfødte bør derfor bygge på andre studier.

6.2 Diskussion af hvem der bør få K-vitamin

Dette afsnit vil indeholde en diskussion af, hvilke nyfødte der bør få K-vitamin. Her vil aspekter om nyfødtes ernæring, nyfødtes helbred og etik indgå. Vi vil i denne del af diskussionen inddrage perspektiver fra tre studier, som vi fandt i vores litteratursøgning, men som vi fravalgte til analysen.

De tre studier er interessante at inddrage, da de indeholder oversigter over, hvor mange nyfødte, der i en given tidsperiode har udviklet VKDB, samt hvad der kendetegner disse nyfødte. Studierne er retrospektive og er udført i Storbritannien, Irland og New Zealand. Metoden hvorpå de er lavet, udgøres af en månedlig indrapportering af alle tilfælde af VKDB fra alle neonatalafdelinger i de respektive lande.

6.2.1 Ernæringsstatus (Mie)

Ud fra oversigterne i de nyinddragede studier, fremgår det, at udviklingen af VKDB hovedsageligt forekommer hos nyfødte, der enten ammes delvist eller fuldt ud (Busfield et al., 2013, s. 43, table 1; Darlow, Phillips og Dickson, 2011, s. 462-463, table 2+3; McNinch, Busfield og Tripp, 2007, s. 761-763, tabel 1+2;). I den del af Sutherland, der ikke er inddraget analysen, vises det desuden, at nyfødte der udelukkende ernæres af modernælkserstatning lavet på komælk, har samme risiko for at udvikle VKDB, som nyfødte der har fået K-vitamin i.m. og som udelukkende ammes (1967, s. 527, fig. 1).

Disse fakta får os til at overveje nødvendigheden af profylaktisk K-vitamin til nyfødte, der udelukkende skal ernæres med modermælkserstatning. Dette skyldes, at resultaterne tyder på, at disse nyfødte er beskyttet mod K-vitaminmangel gennem kosten. Såfremt dette er gældende, kan det derfor diskuteres, hvorvidt nyfødte, der ernæres med modermælkserstatning, skal udsættes for smerte ved injektion samt risiko for bivirkninger. I forbindelse med dette, kan det ligeledes diskuteres, om man risikerer en eventuel overbehandling eller overdosering ved at give profylaktisk K-vitamin til nyfødte, der i forvejen får K-vitamin i modermælkserstatningen. Dog er der ikke beskrevet tilfælde af overdosering i studierne, hvorfor det kan tænkes, at der skal større doser til, før en overdosering forekommer.

På baggrund af dette, tyder studierne på, at det kan være mere relevant at give profylaktisk K-vitamin til ammede nyfødte, end til nyfødte ernæret med modermælkserstatning, da disse muligvis får tilstrækkeligt K-vitamin gennem kosten.

6.2.2 De nyfødtes helbredsstatus (Lærke)

Generelt beskriver de nyinddragede studier, at VKDB er en sjælden men alvorlig sygdom. I oversigterne ses det, at næsten alle nyfødte som udviklede VKDB enten havde en medfødt sygdom eller var i risiko for at udvikle VKDB (McNinch, Busfield & Tripp, 2007, s.761-763, tabel 1+2; Busfield et al., 2013, s.43, table 1). I studierne lider de fleste nyfødte, der har udviklet VKDB, af leversygdomme herunder bl.a. icterus og atresi i galdevejene. De øvrige risikogrupper udgøres bl.a. af nyfødte, som er instrumentelt forløst eller er blevet påført en risiko for blødning såsom omskæring (McNinch, Busfield & Tripp, 2007, s.761-763, tabel 1+2; Busfield et al., 2013, s.43, table 1). Det tyder således på, at nyfødte uden de nævnte sygdomme eller risikofaktorer, kun udgør en lille del af dem, der udvikler VKDB.

Såfremt de nyfødte, der umiddelbart ser ud til at være raske i opgørelserne, ikke lider af en anden uopdaget sygdom, der kunne have indflydelse på udviklingen af VKDB, tyder dette på, at raske nyfødte, som enten ikke har modtaget, eller har modtaget K-vitamin i utilstrækkelig dosis, kan udvikle VKDB. Dog er risikoen langt mindre end ved de syge nyfødte. Dermed kan det udledes, at profylaktisk behandling med K-vitamin højst sandsynligt også beskytter raske nyfødte mod VKDB.

Hvis det på den anden side er tilfældet, at de nyfødte, der i oversigterne umiddelbart ser raske ud, rent faktisk lider af en anden ukendt sygdom, tyder resultaterne på, at raske nyfødte ikke udvikler VKDB. Om dette skyldes at profylaktisk K-vitamin beskytter raske nyfødte mod VKDB, eller om det skyldes, at raske nyfødte ikke udvikler VKDB, fordi de

er raske, ved vi ikke. På baggrund af dette er det således uvist, om profylaktisk behandling med K-vitamin til raske nyfødte er nødvendigt.

6.2.3 Er det forsvarligt at udelade behandling til raske nyfødte? (Ann-Marie)

Da det tyder på, at det hovedsageligt er nyfødte med leversygdomme eller andre risikofaktorer, der er i risiko for at udvikle VKDB, findes det rationelt at behandle profylaktisk på baggrund af risikofaktorer. Nyfødte uden risiko ville således undgå at blive påført unødvendig medicinsk behandling samt mulige bivirkninger, hvilket umiddelbart synes fordelagtigt.

Kritikken af denne tilgang til K-vitaminbehandling ville dog være, at det langt fra er alle risikofaktorer, der kan identificeres før selve blødningen opstår. Dette gælder særligt for nyfødte med leversygdomme, idet mistanken til dette først opstår, når blødningen allerede er til stede (McNinch & Tripp, 1991, s.1108). Hvis man ændrede anbefalingen om profylaktisk K-vitamin, så behandlingen udelukkende skulle administreres til nyfødte med kendt risiko for udvikling af VKDB, kan det tænkes, at man dermed ville overse en del nyfødte, der er i ukendt risiko for at udvikle sygdommen. Dog kan man samtidig stille spørgsmålstegn ved, hvorvidt det er etisk korrekt at behandle flere tusinde nyfødte unødvendigt for at redde nogle meget få.

En sådan diskussion er interessant at belyse ved brug af Jacob Birklers teori om "Etik i sundhedsvæsenet". I teorien om etik er konsekvens- og pligtetikken de to mest fremtrædende (Birkler, 2006, s. 43). Konsekvens- og pligtetikken kan siges at repræsentere hvert deres syn på, hvorvidt det er etisk korrekt, at behandle alle nyfødte med K-vitamin, eller om der blot skal behandles på baggrund af risiko. Derfor findes disse teorier relevante at inddrage i diskussionen.

6.2.3.1 Konsekvensetikken

Ifølge konsekvensetikken handler vi etisk korrekt, når vi handler efter, hvad der kan give størst mulig lykke til flest mulige mennesker. Her har konsekvenserne og/eller målet størst værdi. Dvs. at målet til hver en tid helliger midlet. Dermed er det ikke selve handlingerne der er i fokus, men hvilke konsekvenser og mål, der ønskes opnået (Birkler, 2006, s.44-45).

Konsekvensetikken kan siges at forsvare det synspunkt, der omhandler at *alle* nyfødte skal behandles profylaktisk med K-vitamin, idet der således bringes mest mulig lykke til flest mulige nyfødte. Dette ses, da man på denne måde mindsker risikoen for udvikling af VKDB og dermed fare for sygdom og død hos alle nyfødte. At vi således behandler nogle raske nyfødte, der givetvis ikke har brug for K-vitamin, tillægges ikke stor betydning, da målet - at vi skal redde så mange som muligt - har størst værdi.

6.2.3.2 Pligtetikken

Ifølge pligtetikken handler vi etisk korrekt, når vi handler efter vores pligter, uanset konsekvenserne heraf (Birkler, 2006, s.54). Denne pligt er dannet på baggrund af vores menneskelige fornuft og moral (ibid., s. 59). I pligtetikken er det derfor, *hvordan* vi handler, der har størst værdi og ikke konsekvenserne, som det var tilfældet i konsekvensetikken. Det er således motivet bag handlingen, der ligger til grund for, om noget er etisk korrekt (ibid., s.54). I pligtetikken helliger målet derfor ikke midlet (ibid., s.58).

Da det er kendt viden, at syge nyfødte og nyfødte i risikogruppe har øget risiko for at udvikle VKDB, kan man sige, at vores fornuft og dermed moral foreskriver, at det er vores pligt at behandle disse nyfødte med profylaktisk K-vitamin. Da vi derimod ikke med sikkerhed ved, om raske nyfødte har brug for K-vitamin, kan det virke fornuftigt at undlade behandling af disse, hvormed det kan siges, at vi ikke har samme pligt til at behandle raske nyfødte.

Man kan argumentere for, at pligtetikken i denne sammenhæng fremmer en individorienteret behandling. Dette skyldes, at man i højere grad må tage stilling til den enkelte nyfødtes helbredsstatus og behandle derefter.

6.2.4 Det etiske dilemma (Ann-Marie)

Valget mellem pligt-eller konsekvensetisk ageren kan siges at udgøre et etisk dilemma. Dette ses i og med, at der er tale om en værdikonflikt, der udgøres af to værdifulde handlinger, men kun ét valg. Dette "rette" valg er ikke entydigt og vil få konsekvenser for andre mennesker. (Birkler, 2006, s.20-21).

Det etiske dilemma består således i, hvorvidt man ønsker at redde få nyfødte ved at behandle alle og dermed unødvendigt behandle raske nyfødte, eller om man ønsker kun at behandle de nyfødte, der vurderes i risiko.

Tidligere i diskussionen fandt vi, at ikke alle nyfødte med VKDB viste tegn på at være i risiko før, at blødningen opstod. Da der endnu ikke er udviklet en screening til at opspore de nyfødte, der vil være i risiko for at udvikle VKDB, og da en sådan screening tænkes vanskelig at udføre fyldestgørende, mener vi, at der kan argumenteres for, at det vil være mest etisk korrekt at behandle alle nyfødte, idet konsekvenserne for VKDB kan være fatale. Vi vurderer derfor, at fordelene ved behandling er overvejende store i forhold til den minimale risiko for bivirkninger, hvorfor vi tænker, at konsekvensetikken må vægtes højere end pligtetikken i forhold til behandlingen med profylaktisk K-vitamin til raske nyfødte.

6.2.4.1 Popper

I de førnævnte oversigter over nyfødte, der havde udviklet VKDB, fremkom det, at nogle af de nyfødte, der udviklede VKDB, umiddelbart syntes raske. Dermed er det ikke sikker viden, at det kun er syge nyfødte eller nyfødte i risiko, der udvikler VKDB. At vi ikke kan opnå sikker viden om dette, underbygges af projektets inspiration fra Popper. Idet vi i dette projekt vurderer, at det er mere etisk korrekt at agere på baggrund af konsekvensetikken og dermed behandle alle, tillægger vi det således stor betydning, at vi aldrig kan nå frem til sikker viden vedrørende de raske nyfødte. Vi er bevidste om, at der til hver en tid kan fremtræde en tilsyneladende rask nyfødt, der har udviklet VKDB og modsige, at det udelukkende er de syge nyfødte og dem i risiko, der udvikler VKDB. Det er netop grundet denne mulighed for falsificering af, at de raske aldrig udvikler VKDB, at vi vurderer, at det ikke er etisk korrekt kun at behandle nogle få udvalgte.

6.3 Hvad er det nødvendigt for jordemoderen at vide, når forældrene skal informeres?

Følgende afsnit vil indeholde en diskussion om, hvilken viden der er nødvendig for jordemoderen at besidde, når hun skal anbefale og informere forældrene om profylaktisk K-vitamin til raske nyfødte.

6.3.1 Hvornår skal K-vitamin administreres?

SST angiver ikke et præcist tidspunkt for, hvornår K-vitamin skal administreres, blot at det skal gives inden for de første par timer pp (SST, 2013, s.163). WHO beskriver ligeledes, at

K-vitamin skal gives efter fødslen, men har heller ikke en specifik tidsangivelse på dette (2012, s.22). Da der ingen præcise anbefalinger foreligger om, hvornår det er mest fordelagtigt at administrere K-vitamin, må beslutningen være op til den enkelte jordemoder.

Det kan tænkes, at en fødsel er forbundet med en vis smerte for den nyfødte. Da smerte frigiver endorfiner (Ulvund, 2010, s.444) og da endorfiner virker smertelindrende (Moore, 1997, s.35), kan det tænkes, at den nyfødte er smertelindret umiddelbart efter fødslen. Vælger jordemoderen at administrere K-vitamin lige efter fødslen, kan det derfor tænkes, at den nyfødte vil være smertelindret.

Inden for den første time anbefaler WHO, at den første amning og hud-mod-hud kontakt etableres (2012, s.22). Vælger jordemoderen derfor at administrere K-vitamin i denne periode, kan det tænkes, at den første kontakt kan blive forstyrret. Vælger jordemoderen at administrere K-vitamin senere, forstyrres den første kontakt ikke, men det kan tænkes, at den nyfødte her vil føle mere smerte ved injektionen. Jordemoderen bør således vurdere den enkelte situation, og er der ingen kendt risiko for VKDB, vurderes det, at forældrene kan vælge administrationstidspunktet.

6.3.2 Hvilken dosis skal administreres?

SST anbefaler, at alle nyfødte får 1 mg K-vitamin i.m. ProMedicin foreskriver dog, at nyfødte født før 36. graviditetsuge eller med en vægt under 2,5 kg kun bør få 0,4 mg pr. kg legemsvægt, og at denne dosis *ikke* må overskrides (ProMedicin, 2014). Vi undrer os over, at SSTs anbefalinger ikke er fyldestgørende i forhold til, hvor stor en dosis K-vitamin specifikke nyfødte skal have. Det er særligt interessant, at SST ikke præciserer deres anbefalinger omhandlende de nyfødte, som man ifølge WHO, skal være særligt opmærksomme på. Det er derfor vigtigt, at jordemoderen trods den generelle anbefaling stadig forholder sig til den enkelte nyfødte.

6.3.3 Hvad siger lovgivningen?

For at jordemoderen kan agere lovpligtigt, er det vigtigt, at hun har kendskab til lovgivningen, så hun er bevidst om, hvad hendes information skal indeholde.

Ifølge Sundhedsloven skal jordemoderen, som beskrevet i problemstillingen, indhente et informeret samtykke før enhver behandling (Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, 2010, kap. 5, §15). Patienten har ret til at få information om sygdommen og den påtænkte

behandling på forståelig vis (ibid. §16, stk.3). Derudover har patienten ret til at få information om behandlingens virkning og konsekvenser, herunder bivirkninger samt hvilke andre behandlingsmuligheder der findes. Endvidere har patienten ret til at modtage information om konsekvenserne af, hvis behandlingen fravælges (ibid. §16, stk.4). Patienten har ret til at frabede sig ovenstående information (ibid. §16, stk.2). Såfremt patienten ønsker at modtage information, er det relevant for jordemoderen at besidde følgende viden:

6.3.3.1 Hvilken virkning har K-vitamin?

K-vitamin er nødvendig for dannelsen af flere af de faktorer, der indgår i koagulationskaskaden og er derfor nødvendig for blodets koagulation. Tarmens normale bakterieflora danner K-vitamin (ProMedicin, 2013a), og da nyfødte ikke fødes med denne flora, har de et fysiologisk lavt niveau af K-vitamin. Ved at give K-vitamin forebygges VKDB hos den nyfødte. Ifølge SST forebygger K-vitamin alle former for VKDB (SST, 2013, s.163). Vi er dog blevet opmærksomme på, at K-vitamin administreret i.m., tidligst opnår et klinisk effektivt niveau 12-24 timer efter administration (ProMedicin, 2014). Dermed kan det diskuteres, hvorvidt profylaktisk K-vitamin kan siges at forebygge hele perioden af tidlig VKDB, da denne debuterer inden for den nyfødtes første levedøgn (SST, 2013, s.163). I den forbindelse kan det være relevant for jordemoderen at vide, at den nyfødte ikke nødvendigvis er beskyttet i det første levedøgn, hvorfor hun bør være ekstra opmærksom på blødning i denne periode.

6.3.3.2 Hvilke konsekvenser og bivirkninger har behandlingen?

Det er relevant for jordemoderen at vide, at smerte ved injektionen hos den nyfødte, kan være en konsekvens af behandlingen. Eftersom patienter har ret til at blive informeret om behandlingens konsekvenser, skal jordemoderen således vide, hvilke konsekvenser injektionen har.

Idet patienter har ret til at få information om en behandlings bivirkninger, er det relevant for jordemoderen at vide, at K-vitamins kendte bivirkninger er meget sjældne (under 0,1 %) og udgøres af flebitis ved indstiksstedet og anafylaktisk reaktion (ProMedicin, 2014).

6.3.3.3 Hvilke alternativer har vi?

I år 2000 stoppede de danske medicinselskaber med at producere K-vitamin til oral administration grundet tekniske problemer (SST, 2000). Derfor er det eneste alternativ i Danmark på nuværende tidspunkt at undlade behandling, hvilket forældrene skal informeres om. Hvorvidt et behandlingsalternativ er relevant at indføre i Danmark, kan diskuteres. På den ene side, synes det relevant at have et behandlingsalternativ til de forældre, der fravælger K-vitamin på grund af administrationsmåden, idet man har vurderet, at alle nyfødte skal behandles profylaktisk. På den anden side ved vi ikke, hvor mange forældre der fravælger K-vitamin på baggrund af administrationsmåden, og hvor mange der fravælger på baggrund af selve lægemidlet. Dermed ved vi ikke, hvor stort et behov der er for et behandlingsalternativ, men et sådant kunne udgøres af gentagne doser oral K-vitamin.

Hvis forældrene fravælger K-vitamin på trods af fyldestgørende information, bør jordemoderen, ifølge de etiske retningslinjer, støtte kvinden i hendes valg (Iversen et al., 2010, s.4). I et sådant tilfælde vurderer vi det vigtigt, at jordemoderen har viden om, hvordan hun kan maksimere den naturlige tilførsel af K-vitamin til den nyfødte. Denne viden ville bl.a. inkludere, at colostrum er rig på K-vitamin (Heiberg, 2012, s.10), hvorfor jordemoderen kan understrege vigtigheden af, at kvinden lægger den nyfødte til brystet så hurtigt og hyppigt som muligt. Derudover er relevant viden, at sen afnavling kan reducere risikoen for hjerneblødninger hos præmature, og at dette muligvis også kan reducere risikoen hos andre nyfødte (ibid, s.10). Jordemoderen skal dog vide, at ovennævnte tiltag ikke erstatter profylaktisk K-vitamin. I forlængelse af dette bør jordemoderen ligeledes vide, hvilke symptomer nyfødte kan have på VKDB. Symptomerne kan bl.a. udgøres af blå mærker, blødninger fra fx navlen, kontinuerlig blødning efter PKU, blod i afføringen eller blødning fra næsen (Busfield et al., 2013, s.43, table 1; McNinch, Busfield & Tripp, 2007, s.761-762, table1). Herudover er det vigtigt, at jordemoderen ved, at ikke alle blødninger er synlige, hvilket bl.a. gælder blødninger i CNS (Busfield et al, 2013, s.43, table 1). Da VKDB som førnævnt er en sjælden sygdom, er det ligeledes vigtigt, at jordemoderen ved, at sygdommen opstår hos ca. 8,63 ud af 100.000, hvis ikke der gives profylaktisk K-vitamin. Derudover er det vigtigt, at jordemoderen ved, at hun kan inddrage en pædiater i samtalen med forældrene.

6.4 Kritik af projektets metode (Ann-Marie)

6.4.1 Evidensen bag den danske anbefaling

Til trods for at vi kontaktede SST og Jordemoderforeningen, var det ikke muligt at få oplyst referencerne bag dansk praksis. Det undrer os, at evidensen ikke er tilgængelig for det sundhedspersonale, der skal agere i praksis, da denne tilstræbes at være evidensbaseret (Andersen & Matzen, 2010, s.5). Da projektet ønsker at udtale sig om dansk praksis, kan det kritiseres, at vi ikke med sikkerhed ved, om de fem analyserede studier danner grundlag for denne. Dog har vi fundet, at både WHO's og Hvidovre Hospitals anbefaling bl.a. henviser til det Cochrane review, som de analyserede studier indgår i. Dette sandsynliggør, at de fem studier har udgjort en del af det materiale, som de danske anbefaling bygger på. Vi kan dog ikke konkludere dette endegyldigt, hvilket er kritisabelt for vores projekt.

6.4.2 Søgestrategi

I vores søgning fandt vi færre artikler, der omhandlede vores fokus, end vi havde forventet. Selvom vi har udarbejdet en grundig litteratursøgning, er der risiko for, at vi ikke har fundet al den tilgængelige og relevante evidens, der findes på området. Dette gør sig især gældende for de studier, der lød relevante, men som vi ikke kunne skaffe. Vi kan derfor ikke med sikkerhed konkludere, at vi har fundet al den tilgængelige evidens, der findes på området.

6.4.3 Udvalgelse af litteratur

Til trods for, at vi fandt flere forskellige artikler, der omhandlede behandlingen med K-vitamin, valgte vi kun at analysere RCT'er, der indeholdte kontrolgrupper som ikke modtog K-vitamin. Havde vi ikke valgt dette som udvælgelseskriterie, havde vores opgave muligvis set anderledes ud. Vi har dog valgt at inkludere flere af de resterende relevante artikler i diskussionen, hvormed vi også har forholdt os til deres bidrag til evidensen. Endvidere valgte vi kun at inddrage en del af Sutherland, hvilket kan kritiseres, da resten af studiet også bidrager til evidensen. Vi er blevet opmærksomme på, at vi muligvis kunne have benyttet enkelte dele af den resterende del af studiet. Dog er de statistiske analyser i den resterende del af Sutherland beregnet til at udtale sig om ernæringens betydning for risikoen for udvikling af VKDB. Derfor ville vi ikke kunne benytte disse analyser til at konkludere på de resultater, der ville have været relevante for os, hvorfor vores fravalg synes relativt acceptabelt.

6.4.4 Valg af teori

Vi valgte at benytte tjeklisten som udgangspunkt for vores analyse af de fem studier. Tjeklisten som redskab gav os et overblik over, hvordan vores empiri skulle analyseres. Om valget af anvendelsen af tjeklisten har været det mest hensigtsmæssige kan diskuteres, da vi er blevet opmærksomme på, at tjeklisten ikke indeholder en vurdering af studierne reliabilitet, hvilket ligeledes kan indgå i en vurdering af kvantitative studier (Andersson, 2008, s.118).

6.4.5 Vores forforståelse

I løbet af vores uddannelse er vi blevet undervist ud fra de Ethiske Retningslinjer for Jordemødre, som bl.a. foreskriver, at jordemoderen har et medansvar for, at praksis bygger på veldokumenteret viden (Iversen et al., 2010 s.6). Vi har derfor tilegnet os en forforståelse om, at jordemødre arbejder og anbefaler på baggrund af solid evidens. Vi mener ikke, at vores forforståelse har haft afgørende indflydelse på projektets fund, idet vi er kommet frem til, at evidensen bag profylaktisk K-vitamin til danske, raske nyfødte ikke er veldokumenteret.

7.0 Konklusion

I projektet er undersøgt, hvilken evidens der ligger til grund for at anbefale profylaktisk K-vitamin til alle raske nyfødte i Danmark. Der er foretaget en analyse af studierne Sharma, Malik, Ulusahin, Vietti og Sutherland samt en diskussion af de væsentligste analysefund. Såfremt disse fem studier ligger til grund for den danske anbefaling om profylaktisk K-vitamin til raske nyfødte, konkluderes det, at evidensen bag den danske anbefaling er lav. Anbefalingen for raske, danske nyfødte bør således ikke bygge på disse studier. Derimod vil det være at foretrække, at den danske anbefaling bygger på nyere studier af bedre kvalitet, som kan udgøre et højere evidensgrundlag.

De analyserede studier tyder dog alle på, at behandling med K-vitamin har en positiv indvirkning på de måleparametre, der benyttes til at diagnosticere VKDB. Derudover har vi i oversigter over nyfødte med VKDB set, at der forekommer sjældne tilfælde af VKDB hos nyfødte der umiddelbart synes raske. Hvorvidt de nyfødte der udvikler VKDB er raske eller blot uerkendt syge vides ikke, hvorfor vi konkluderer, at man af etiske årsager ikke kan forsvare at udelade profylaktisk behandling med K-vitamin til alle raske nyfødte.

I projektet er det endvidere diskuteret, hvilken viden, det er nødvendigt, at jordmoderen besidder, for at kunne informere fyldestgørende om profylaktisk K-vitamin til raske nyfødte, når et informeret samtykke skal indhentes. På baggrund af denne diskussion kan det konkluderes, at jordmoderens information som minimum bør indeholde, at VKDB er en sjælden, men alvorlig sygdom, som kan forebygges med K-vitamin i langt de fleste tilfælde. Derudover skal jordmoderens information indeholde K-vitamins virkning, bivirkninger og behandlingsalternativer. Informationen om virkning bør som minimum indeholde, at de nyfødte fødes med et fysiologisk lavt niveau af K-vitamin, da de bakterier der danner K-vitamin ikke er til stede i den nyfødtes tarm ved fødslen. Da K-vitamin er nødvendigt for blodets koagulation, er nyfødte i risiko for at udvikle VKDB. Således forebygger K-vitamin VKDB hos nyfødte.

Information om bivirkninger bør som minimum indeholde, at der i meget sjældne tilfælde kan opstå flebitis ved indstiksstedet og en anafylaktisk reaktion. Derudover skal forældrene vide, at en konsekvens af behandlingen er, at det er smertefuldt for den nyfødte.

Jordmoderen skal ligeledes informere om behandlingsalternativer, og da der ikke findes andre alternativer i Danmark end at fravælge behandlingen, skal jordmoderen informere om dette.

Fravælger forældrene K-vitamin til den nyfødte, bør jordmoderen støtte forældrene i dette valg. I et sådant tilfælde bør hun som minimum informere om risikoen for samt symptomerne på VKDB. Herudover kan hun drøfte den mulige fordel ved tidlig og hyppig amning med forældrene, da colostrum er rig på K-vitamin. I den forbindelse kan jordmoderen ligeledes drøfte muligheden for sen afnavling af den nyfødte, da dette muligvis beskytter mod blødninger i CNS.

9.0 Referenceliste

Referencesystem: Harvard

- Andersen, I.B. 2010, ""Hvad er læren fra en flok" - spørgsmål om prognose eller ætiologi" i *Evidensbaseret Medicin*, eds. I.B. Andersen & P. Matzen, 3. udg., Gads Forlag, Danmark, s. 171-183.
- Andersen, I.B. & Matzen, P. (red) 2010, *Evidensbaseret Medicin*, 3. udg., Gads Forlag, Danmark.
- Andersen, I.B. & Matzen, P. 2014, *Evidensbaseret Medicin - 3. udgave* [Homepage of Gads Forlag], [Online]. Available: <http://gad.dk/evidensbaseret-medicin-3.udgave> [2014, 19/5-2014].
- Andersson, I. 2008, *Epidemiologi for Sundhedspersonale - en introduktion*, 1. udg., Gads Forlag, Danmark.
- Birkler, J. 2009, *Videnskabsteori - En grundbog*, 1. udg., Munksgaard Danmark, København.
- Birkler, J. 2006, *Etik i Sundhedsvæsenet*, 1. udg., Munksgaard Danmark, København.
- Busfield, A., Samuel, R., McNinch, A. & Tripp, J.H. 2013, "Vitamin K deficiency bleeding after NICE guidance and withdrawal of Konakion Neonatal: British Paediatric Surveillance Unit study, 2006-2008", *Archives of Disease in Childhood*, vol. 98, nr. 1, s. 41-47.
- Danielsen, K., Edvard 2010, "Det friske nyfødte barnet" in *Jordmorboka*, red.. A. Brunstad & E. Tegnander, 1. udg., Akribe, Oslo, s. 575-587.
- Darlow, B., A, Phillips, A., A & Dickson, N., P 2011, "New Zealand surveillance of neonatal vitamin K deficiency bleeding (VKDB): 1998-2008", *Journal of Pediatrics and Child Health*, vol. 47, s. 460-464.
- Frederiksen, K. & Beedholm, K. 2011, "Litteraturreview" i *Bachelorprojekter inden for det sundhedsfaglige område - indblik i videnskabelige metoder*, red. S. Glasdam, 1. udg., Nyt nordisk forlag Arnold Busck, København, s. 47-54.
- Glasdam, S. (red) 2011, *Bachelorprojekter inden for det sundhedsfaglige område - indblik i videnskabelige metoder*, 1. udg., Dansk Sygeplejeråd; Nyt nordisk forlag Arnold Busck, København.
- Heiberg, M. 2012, *Høringsuttalelse fra Den norske Jordmorforening: Nasjonal retningslinje for barselomsorg - nytt liv og trygg barseltid for familien*, Den norske Jordmorforening, Oslo, Norge.

- Iversen, R., Toxvig, L., Faaborg, K., Stilling, L., D, Kvist, M. & Bondo, L. 2010, November-sidst opdateret, *Etiske Retningslinjer for Jordemødre* [Hjemmeside fra Jordemoderforeningen], [Online]. Tilgængelig: http://www.jordemoderforeningen.dk/fileadmin/Fag_Forskning/Etiske_retningslinjer/Etiske_Retningslinjer_2010.pdf [2014, 25/5].
- Madsen, J.S. & Andersen, I.B. 2010, "At skelne skidt fra kanel - kritisk læsning af evidens" i *Evidensbaseret Medicin*, red. I.B. Andersen & P. Matzen, 3. udg., Gads Forlag, Danmark, s. 53-74.
- Malik, S., Udani, R.H., Bichile, S.K., Agrawal, R.M., Bahrainwala, A.T. & Tilaye, S. 1992, "Comparative study of oral versus injectable vitamin K in neonates", *Indian pediatrics*, vol. 29, nr. 7, s. 857-859.
- Matzen, P. 2010a, ""Virker det, det stads?" - kritisk læsning af artikler om behandling" i *Evidensbaseret Medicin*, red. I.B. Andersen & P. Matzen, 3. udg., Gads Forlag, Danmark, s. 107-121.
- Matzen, P. 2010b, ""Hvad betyder det?" - Ordliste og definitioner" i *Evidensbaseret Medicin*, red. I.B. Andersen & P. Matzen, 3. udg., Gads Forlag, Danmark, s. 213-223.
- McNinch, A.W. & Tripp, J.H. 1991, "Haemorrhagic disease of the newborn in the British Isles: two year prospective study", *British Medical Journal*, vol. 303, nr. 2, s. 1105-1109.
- McNinch, A., Busfield, A. & Tripp, J. 2007, "Vitamin K deficiency bleeding in Great Britain and Ireland: British Paediatric Surveillance Unit Surveys, 1993-94 and 2001-02", vol. 92, s. 759-766.
- Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse 2010, *Sundhedsloven*, LBK 913 red, Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, København.
- Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse 2001, *Cirkulære for jordemodervirksomhed*, CIR H red, Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, København.
- Møller, A.M. 2010, ""Saml kræfterne" - systematiske oversigter og Cochrane-samarbejdet" i *Evidensbaseret Medicin*, red. I.B. Andersen & P. Matzen, 3. udg., Gads Forlag, Danmark, s. 145-158.
- Moore, S. 1997, "Physiology of pain" in *Understanding Pain and its Relief in Labour*, red. S. Moore, 1. udg., CHURCHILL LIVINGSTONE, England, s. 23-46.
- PHBIBLIOTEK. 2014a, *PubMed* [Homepage of Professionshøjskolen Metropol], [Online]. Tilgængelig fra: <https://www.phbibliotek.dk/da/page/pubmed> [2014a, 24/5].
- PHBIBLIOTEK. 2014b, *EMBASE* [Homepage of Professionshøjskolen Metropol], [Online]. Tilgængelig fra: <https://www.phbibliotek.dk/da/page/embase> [2014b, 24/5].
- PHBIBLIOTEK. 2014c, *Cinahl* [Homepage of Professionshøjskolen Metropol], [Online]. Tilgængelig fra: <https://www.phbibliotek.dk/da/page/cinahl> [2014c, 24/5].

- PHBIBLIOTEK. 2014d, *Web of Science* [Homepage of Professionshøjskolen Metropol], [Online]. Tilgængelig fra: <https://www.phbibliotek.dk/da/page/web-of-science> [2014d, 24/5].
- ProMedicin 2013a, 28/10-sidst opdateret, *Vitamin K (hæmostatika)* [Hjemmeside fra Dansk Lægemiddel Information A/S], [Online]. Tilgængelig fra: <http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/67010> [2012, 22/5].
- ProMedicin 2013b, 19/12-2013-sidst opdateret, *Amning (børneernæring)* [Hjemmeside fra Dansk Lægemiddel Information A/S], [Online]. Tilgængelig fra: <http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/309070> [2014, 14/5].
- ProMedicin 2014, 20/03-sidst opdateret, *Konakion[®] Novum* [Homepage of Dansk Lægemiddel Information], [Online]. Tilgængelig fra: <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/153> [2014, 22/05].
- Puckett, R.M. & Offringa, M. 2000, "Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates", *The Cochrane database of systematic reviews*, vol. (4), nr. 4, s. CD002776.
- Røgind, H. 2010, "Statistik for ikke-statistikere" i *Evidensbaseret Medicin*, red. I.B. Andersen & P. Matzen, 3. udg., Gads Forlag, Danmark, s. 75-106.
- Sharma, R.,K, Marwaha, N., Kumar, P. & Narang, A. 1995, "Effect of oral water soluble vitamin K on PIVKA-II levels in newborns", *Indian Pediatrics*, vol. 32, s. 863-867.
- Sundhedsstyrelsen 2013, *Anbefalinger for svangreomsorgen*, 2. udg., Sundhedsstyrelsen, København.
- Sundhedsstyrelsen 2007, *Evidens i forebyggelsen*, 1. udg., Sundhedsstyrelsen, København.
- Sundhedsstyrelsen 2000, 16. juni-sidst opdateret, *Retningslinier for jordemødre* [Homepage of Sundhedsstyrelsen], [Online]. Tilgængelig fra: <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/nyheder/2000/retningslinier-for-jordemoedre> [2014, 6/5].
- Sundhedsstyrelsen 1998, *Svangreomsorg - Retningslinier og redegørelse*, Sundhedsstyrelsen, Danmark.
- Sutherland, J.M., Glueck, H.I. & Gleser, G. 1967, "Hemorrhagic disease of the newborn. Breast feeding as a necessary factor in the pathogenesis", *American Journal of Diseases of Children (1960)*, vol. 113, nr. 5, s. 524-533.
- Sutor, A.H. 2003, "New Aspects of Vitamin K Prophylaxis", *Seminars In Thrombosis and Hemostasis*, vol. 29, nr. 4, s. 373.
- Sutor, A.H., Von Kries, Rüdiger, Cornelissen, E, A, Marlies & McNinch, A.W. 1999, "Vitamin K Deficiency Bleeding (VKDB) in Infancy", *Schattauer Verlag*, vol. 81, s. 456-461.

- Ulusahin, N., Saadet, A. & Ertogan, F. 1996, "Effects of oral and intramuscular vitamin K prophylaxis on PIVKA-II assay parameters in breastfed infants in Turkey", *The Turkish Journal of Pediatrics*, vol. 38, nr. 3, s. 295-300.
- Ulvund, I. 2010, "Fødselssmerte og smertelindring" i *Jordmorboka*, red. A. Brunstad & E. Tegnander, 1. udg., Akribe, Oslo, s. 439-455.
- Vietti, T.J., Murphy, M.D., James, J.A. & Pritchard, M.D. 1960, "Observations on the prophylactic use of vitamin K in the newborn infant", *The Journal of Pediatrics*, vol. 56, nr. 3, s. 343-346.
- WHO 2012, *Recommendations for management of common childhood conditions*, 1. udg., WHO, Schweiz.

10.0 Bilag 1: Mailkorrespondance mellem projektgruppen og SST og Jordemoderforeningen.

Nedestående er eksempler på mails fra SST og Jordemoderforeningen.

SST:

From: jnr@sst.dk
To: annmarie676@hotmail.com
Date: Tue, 1 Apr 2014 16:48:26 +0200
Subject: SV: Referencer til brugen af K-vitamin

Kære Lærke, Mie og Ann-Marie

I kan læse mere om anbefalingerne vedr. k-vitamin til nyfødte og baggrunden på Sundhedsstyrelsens hjemmeside:
<https://sundhedsstyrelsen.dk/da/nyheder/2000/retningslinier-for-jordemoedre>

Med venlig hilsen

Jeppe Nørgaard Rasmussen

Jeppe Nørgaard Rasmussen

Læge, PhD

Medical Officer, PhD

T (dir.) [+45 7222 7574](tel:+4572227574)

jnr@sst.dk

Sundhedsstyrelsen

Forebyggelse og borgernære sundhedstilbud

Det vedhæftede link indeholdte ikke referencerne bag den danske anbefaling om profylaktisk K-vitamin til raske nyfødte.

Jordemoderforeningen:

Den 2. apr. 2014 kl. 13.54 skrev Lillian Bondo <lib@jordemoderforeningen.dk>:

...



Lillian Bondo

til Anne-Mette, mig ▾

21. apr. ☆



Har jagtet SST. Men vil forsøge at rykke igen i denne uge. Beklager!

Med venlig hilsen

Lillian Bondo
Formand for Jordemoderforeningen

Sankt Annæ Plads 30
1250 København K

+45 23 43 94 33 lib@jordemoderforeningen.dk

Sendt fra telefon

Den 21/04/2014 kl. 09.28 skrev "Laerke Kjeldsen" <laerke_gaardsvig_kjeldsen@gmail.com>:

...



Anne-Mette Schroll <ams@jordemoderforeningen.dk>

til mig ▾

22. apr. ☆



Efter længere mailkorrespondance med Jordemoderforeningen lykkedes det os ikke at få oplyst referencerne bag den danske anbefaling.

11.0 Bilag 2: Litteratursøgning

Følgende bilag indeholder oversigter over de søgninger vi har lavet i databaserne PubMed, EMBASE og Cinahl.

Søgeord:

Tabel 1 er en oversigt over de 6 temaer, som alle vores søgninger bygger på i de forskellige databaser. Tabellen viser endvidere, hvilke søgeord vi har benyttet inden for hvert tema i søgninger i alle databaserne.

Tabel 1: Oversigt over valgte temaer med tilhørende søgeord der benyttes i alle databaserne. Søgedetaljer fra søgning i PubMed er desuden præsenteret.

Tema:	Søgeord:	Søgedetaljer fra PubMed:
K-vitamin:	”Vitamin K” <hr/> Konakion <hr/> Phytomenadione	”Vitamin K [All Fields] <hr/> "vitamin k 1"[MeSH Terms] OR "vitamin k 1"[All Fields] OR "konakion"[All Fields] <hr/> "vitamin k 1"[MeSH Terms] OR "vitamin k 1"[All Fields] OR "phytomenadione"[All Fields]
Profylakse:	Prophylaxis <hr/> Prophylactic <hr/> Prophylactically <hr/> Prevention <hr/> Preventive <hr/> Preemptive	"prevention and control"[Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "prophylaxis"[All Fields] <hr/> Prophylactic[All Fields] <hr/> Prophylactically[All Fields] <hr/> "prevention and control"[Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "prevention"[All Fields] <hr/> Preventive[All Fields] <hr/> Preemptive[All Fields]
Spædbarn:	Baby <hr/> Newborn	"infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "baby"[All Fields] OR "infant"[MeSH Terms] OR "infant"[All Fields] <hr/> "infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "newborn"[All Fields]

	New-born	New-born[All Fields]
	“Newly born”	"Newly born"[All Fields]
	Neonate	"infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "neonate"[All Fields]
	Infant	"infant"[MeSH Terms] OR "infant"[All Fields]
Lav risiko:	Low risk	Low[All Fields] AND (“risk”[MeSH] OR “risk”[All fields])
	Healthy	Healthy[All Fields]
	Normal	Normal[All Fields]
	Uncomplicated	Uncomplicated[All Fields]
	Term	Term[All Fields]
Intramus- kulær administra- tion:	Intramuscular	"injections, intramuscular"[MeSH Terms] OR ("injections"[All Fields] AND "intramuscular"[All Fields]) OR "intramuscular injections"[All Fields] OR "intramuscular"[All Fields]
	Injection	"injections"[MeSH Terms] OR "injections"[All Fields] OR "injection"[All Fields]
	Parenteral	parenteral[All Fields]
Oral administrati on:	Oral	"mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields] OR "oral"[All Fields]
	Mouth	"mouth"[MeSH Terms] OR "mouth"[All Fields]
	Peroral	peroral[All Fields]

PubMed:

Tabel 1 viser, udover de anvendte temaer og søgeord, søgedetaljerne fra vores søgning i PubMed. I søgedetaljerne fremgår det, at vi både har søgt med fritekst (All Fields) og med emneord (MeSH).

Tabel 2: Systematisk søgestrategi fra PubMed.

	Tildelt nr.:	Kombination af søgeord:	Antal artikler:
A	#1	"Vitamin K" OR Konakion OR Phytomenadione	16.401
B	#2	Prophylaxis OR Prophylactic OR Prophylactically OR Prevention OR Preventive OR Preemptive	1.391.461
C	#3	Baby OR Newborn OR New-born OR "Newly born" OR Neonate OR Infant	1.102.678
D	#4	"Low risk" OR Healthy OR Normal OR Uncomplicated OR Term	2.649.688
E	#5	Intramuscular OR Injection OR Parenteral	675.843
F	#6	Oral OR Mouth OR peroral	815.174
G	#7	#1 AND #2	3.062
H	#8	#1 AND #2 AND #3	636
I	#9	#1 AND #2 AND #3 AND #4	183
J	#10	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5	63
K	#11	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #6	66
L	#12	#1 AND #2 AND #3 AND #5 AND #6	117
M	#13	#1 AND #2 AND #3 AND #6	182
N	#14	#1 AND #2 AND #3 (publiceret indenfor de seneste 10 år)	135

Søgningen i PubMed fremgår af tabel 2. Vi byggede søgningen op, ved at behandle alle temaerne hver for sig. Dette gjorde vi ved at benytte funktionen OR imellem alle søgeordene (se tabel 2 række A-E). Herefter kombinerede vi temaerne med hinanden et af gangen (se tabel 2, række G-J). Ved at kombinere temaerne K-vitamin, profylakse, spædbarn og lavrisiko (tabel 2, række I, markeret med gul) fandt vi 183 artikler som vi forholdte os til.

I søgningen efter hvorvidt oral og i.m. administreret K-vitamin er lige effektivt, søgte vi på temaerne K-vitamin, profylakse, spædbarn, intramuskulær administration og oral administration. Her fandt vi 117 artikler, som vi forholdte os til (Tabel 2, række L, markeret med gul).

I en senere søgning kombinerede vi temaerne K-vitamin, profylakse og spædbarn hvor vi specificerede søgningen til udelukkende at omhandle publikationer inden for de seneste 10 år. Her fandt vi 135 artikler, som vi gennemgik relevansen af (tabel 2, række N, markeret med gul).

EMBASE

Vi søgte endvidere i databasen EMBASE, hvilket fremgår af tabel 3. Her byggede vi søgningen op ligesom i PubMed.

Tabel 3: Søgestrategi udført i databasen EMBASE.

	Tildelt nr.:	Kombination af søgeord:	Antal artikler:
A	§1	"Vitamin K" OR Konakion OR Phytomenadione	27.895
B	§2	Prophylaxis OR Prophylactic OR Prophylactically OR Prevention OR Preventive OR Preemptive	2.547.057
C	§3	Baby OR Newborn OR New-born OR "Newly born" OR Neonate OR Infant	1.853.632
D	§4	"Low risk" OR Healthy OR Normal OR Uncomplicated OR Term	4.139.388
E	§5	Intramuscular OR injection OR parenteral	702.966
F	§6	§1 AND §2	6.178
G	§7	§1 AND §2 AND §3	1.326
H	§8	§1 AND §2 AND §3 AND §4	383
I	§9	§1 AND §2 AND §3 AND §4 AND §5	142
J	§10	§1 AND §2 AND §3 (publiceret indenfor de seneste 10 år)	581
K	§10	§1 AND §2 AND §3 AND §4 (publiceret indenfor de seneste 10 år)	201

Ved søgning på temaerne K-vitamin, profylakse, spædbarn, lav-risiko og intramuskulær administration fandt vi 142 artikler, som vi gennemgik relevansen af (Tabel 3, række I, markeret med gult).

I en senere søgning søgte vi på temaerne K-vitamin, profylakse, spædbarn og lav-risiko, specificerede søgningen til kun at indeholde artikler publiceret indenfor de seneste 10 år. Her fremkom der 201 artikler, som vi gennemgik relevansen af (Tabel 3, række K, markeret med gult).

Cinahl:

Vi søgte endvidere i databasen Cinahl, hvilket fremgår af tabel 4.

Tabel 4. Oversigt over søgestrategien udført i databasen Cinahl.

	Tildelt nr.:	Kombination af søgeord:	Antal artikler:
A	§1	"Vitamin K" OR Konaktion OR Phytomenadione	1.855
B	§2	Prophylaxis OR Prophylactic OR Prophylactically OR Prevention OR Preventive OR Preemptive	409.798
C	§3	Baby OR Newborn OR New-born OR "Newly born" OR Neonate OR Infant	175.915
D	§4	Low risk OR Healthy OR Normal OR Uncomplicated OR Term	243.386
E	§5	§1 AND §2	734
F	§6	§1 AND §2 AND §3	119
G	§7	§1 AND §2 AND §3 AND §4	22

Her kombinerede vi temaerne K-vitamin, profylakse og spædbarn, hvilket resulterede i 119 artikler, som vi gennemgik relevansen af (Tabel 4, række F, markeret med gul).

12.0 Bilag 3: Oversigt over de ni fundne studier i litteratursøgningen

De fem fundne RCTer:

Malik, S., Udani, R.H., Bichile, S.K., Agrawal, R.M., Bahrainwala, A.T. & Tilaye, S. 1992, "Comparative study of oral versus injectable vitamin K in neonates", *Indian pediatrics*, vol. 29, no. 7, pp. 857-859.

Sharma, R.,K, Marwaha, N., Kumar, P. & Narang, A. 1995, "Effect of oral water soluble vitamin K on PIVKA-II levels in newborns", *Indian Pediatrics*, vol. 32, pp. 863-867.

Sutherland, J.M., Glueck, H.I. & Gleser, G. 1967, "Hemorrhagic disease of the newborn. Breast feeding as a necessary factor in the pathogenesis", *American Journal of Diseases of Children (1960)*, vol. 113, no. 5, pp. 524-533.

Ulusahin, N., Saadet, A. & Ertogan, F. 1996, "Effects of oral and intramuscular vitamin K prophylaxis on PIVKA-II assay parameters in breastfed infants in Turkey", *The Turkish Journal of Pediatrics*, vol. 38, no. 3, pp. 295-300.

Vietti, T.J., Murphy, M.D., James, J.A. & Pritchard, M.D. 1960, "Observations on the prophylactic use of vitamin K in the newborn infant", *The Journal of Pediatrics*, vol. 56, no. 3, pp. 343-346.

De fire studier med oversigter over nyfødte med VKDB:

Busfield, A., Samuel, R., McNinch, A. & Tripp, J.H. 2013, "Vitamin K deficiency bleeding after NICE guidance and withdrawal of Konakion Neonatal: British Paediatric Surveillance Unit study, 2006-2008", *Archives of Disease in Childhood*, vol. 98, no. 1, pp. 41-47.

Darlow, B., A, Phillips, A., A & Dickson, N., P 2011, "New Zealand surveillance of neonatal vitamin K deficiency bleeding (VKDB): 1998-2008", *Journal of Pediatrics and Child Health*, vol. 47, pp. 460-464.

McNinch, A.W. & Tripp, J.H. 1991, "Haemorrhagic disease of the newborn in the British Isles: two year prospective study", *British Medical Journal*, vol. 303, no. 2, pp. 1105-1109.

McNinch, A., Busfield, A. & Tripp, J. 2007, "Vitamin K deficiency bleeding in Great Britain and Ireland: British Paediatric Surveillance Unit Surveys, 1993-94 and 2001-02", vol. 92, pp. 759-766.

13.0 Bilag 4: Tjekliste fra internettet

Hentet d. 18.05.14 fra:

[file:///C:/Users/L%C3%A6rke/Pictures/Randomiseret%20unders%C3%B8gelse%202014%20\(3\).pdf](file:///C:/Users/L%C3%A6rke/Pictures/Randomiseret%20unders%C3%B8gelse%202014%20(3).pdf)

© 2014, Gads Forlag og forfatterne

Evidensbaseret medicin

Randomiseret undersøgelse

Artiklens forfattere. Titel. Tidsskrift. Årstal; bind: sidetal fra-til

I. Studiets troværdighed	
1. Hvilket klinisk problem belyser artiklen?	
2. Hvilke in- og eksklusionskriterier er anvendt? - Kunne din patient være indgået i studiet?	
3. Ligner artiklens patienter din patient? - Er der en tabel med patientkarakteristika?	
4. Var studiet randomiseret? - Var randomiseringslisten skjult? - Blinding af patient? - af behandler?	
5. Var den eksperimentelle gruppe og kontrolgruppen sammenlignelige?	
6. Er der redegjort for alle inkluderede? - Hvor stor var drop-out? - Har mindst 80% fuldført?	
7. Blev alle patienter gjort op i den gruppe, hvortil de var randomiseret?	
8. Er resultaterne opgjort efter Intention to Treat? - eller per protokol (kun de der har gennemført)?	
II. Studiets resultater	
9. Hvor stor var behandlingens effekt*?	
10. Hvor præcist var estimatet af behandlingens effekt*?	
III Kan jeg bruge resultaterne i behandlingen af mine patienter?	
11. Ligner undersøgelsens patienter mine patienter?	

*Diverse ARR, NNT og 95 % -sikkerhedsgrenser kan beregnes vha. regnearket "EBM-beregninger" på cd-rom'en.