

Epigenetik og Mikrobiologi

- et bachelorprojekt
om fødselsmådens betydning
for menneskets
to genomer.



Sara Mbaye Karentius &
Friederike Hector

Vejleder: Maj-Britt Schulze Romme

Bachelorprojekt i jordemoderkundskab, modul 14

Jordemoderuddannelsen,

Professionshøjskolen Metropol

Antal anslag inkl. mellemrum: 94.256

Aflevering: December 2015

- Dette projektemplar er ikke rettet eller kommenteret af Jordemoderuddannelsen, Professionshøjskolen Metropol

Resumé

Ved analyse af empiri, der behandler epigenomets og mikrobiomets kompositoriske udtryk som følge af fødselsmåde og inddragelse af to hypoteser, undersøger dette projekt fødselsmåderelaterede kausale sammenhænge, der kan være afgørende for sectioets betydning for disponering for ikke-smitsomme sygdomme. Efterfølgende analyseres DSOG's nationale kliniske guideline for elektivt sectio for at vurdere, om denne retmæssigt tager højde for barnets tarv ved ikke at beskrive sectio-relaterede langsigtede konsekvenser for barnet. Det konkluderes, at det elektive sectio har væsentlige mikrobiologiske og epigenetiske konsekvenser for barnet som, grundet deres potentielle helbredsmæssige betydning, vurderes uhensigtsmæssige ikke at inddrage i nationale kliniske guidelines.

Indholdsfortegnelse

1.0 Problemstilling	5
1.1 The EPIIC Hypothesis og The Completed Self	6
2.0 Problemformulering	8
3.0 Metode	9
3.1 Struktur over opgaven	9
3.2 Videnskabsteoretiske overvejelser	9
3.3 Primære kilder	10
3.3.1. Søgestrategi og udvalgt empiri	10
3.3.2 DSOG's guideline <i>Maternal request</i>	11
3.4 Analysestrategi	11
3.4.1 Analyseredskaber	12
3.4.2 Præsentation af <i>begrebet</i> Evidensbaseret Medicin (EBM)	12
3.4.3 Den bedste foreliggende evidens	13
3.4.4 Det kontrollerede ikke-randomiserede studie	13
1. del	
4.0 Analyse af "Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns"	14
4.1 Studiets problemstilling	14
4.2 Studiedesignets egnethed til besvarelse af forskningsmålet	15
4.3 Fordeling af grupperne	15
4.4 Forsøgets blinding	16
4.5 Opfølgning af studiepopulation	16
4.6 Konsekvens i dataindsamling	17
4.7 Studiets størrelse	18
4.8 Prøver, beregninger og resultater	18
4.9 Resultaternes signifikans og studiets reliabilitet og validitet	19
4.10 Ekstern validitet	20
5.0 Analysefund sat i forhold til hypotesen, <i>The Completed Self</i>	21
6.0 Analyse af "Cesarean delivery and hematopoietic stem cell epigenetics in the newborn infant: implications for future health?"	22
6.1 Studiets problemstilling	22
6.2 Studiedesignets egnethed til besvarelse af forskningsmålet	22
6.3 Fordeling af grupperne	23
6.4 Forsøgets blinding og reliabilitet	25
6.5 Opfølgning af studiepopulationen	25
6.6 Konsekvens i dataindsamling	25
6.7 Studiets størrelse	25
6.8 Prøver, beregninger og resultater	26

6.9 Resultaternes signifikans og studiets interne validitet	27
6.10 Ekstern validitet	27
7.0 Analysefund sat i forhold til hypotesen, EPIIC.....	28
8.0 Diskussion – jordmoderens muligheder for at reducere det elektive sectios effekt på menneskets to genomer	29
8.1 Menneskets økosystem	30
8.2 Nedbringelse af sectionraten	30
8.3 Reduktion af sectioets forstyrrelser af de neonatale biomarkører	31
8.4 Fra tendens til praksis.....	33
2. del	
9.0 Analyse af DSOG´s guideline <i>Maternal Request</i>.....	34
9.1 Metodisk kvalitet i barnets interesse	35
9.2 "Væsentlige" neonatale udfald	36
9.3 "Relative fordele, risici og alternativer"	38
9.4 Jordmoderens funktion?	38
10.0 Diskussion – jordmoderens informationsgivning omkring det elektive sectio	39
10.1 Jordmoderens lovmæssige forpligtelser.....	39
10.2 Fyldestgørende information	39
10.3 Ajourføringspligten	40
10.4 At handle i uoverensstemmelse med retningslinjer.....	41
11.0 Metodekritik	42
12.0 Konklusion	44
13.0 Note	45
14.0 Referenceliste	46
Bilag 1 – Ordforklaringer	51
Bilag 2 – Søgestrategi	52
Bilag 3 – Analytiske begreber	58

1.0 Problemstilling

Sectio er blevet "sikkert". I 1973 lå sectio-frekvensen nationalt på omkring 5% af alle fødsler. Frekvensen er steget markant og har siden 2004 ligget på over 20% (Sundhedsdatastyrelsen). De samme tendenser ses i resten af verden, hvor sectioet nu er den hyppigst udførte operation på kvinder i den fertile alder (Menacker et al., 2006). Omkring halvdelen af sectioerne i Danmark er elektive uden foregående veaktivitet eller akut indikation, og af denne gruppe er en voksende andel sectio på "maternal request" uden medicinsk indikation. Årsagen til den store forekomst af de elektive sectioer kan være, at de anæstesiologiske og kirurgiske komplikationer ved indgrebet er faldende, samt at der både indenfor sundhedsvæsenet og socialt er en stigende accept af at vælge den vaginale fødsel fra (DSOG, 2006:4).

Selv om komplikationerne ved kejsersnittet er faldende, findes der bivirkninger for både mor og barn. Maternelle risici er grundigt beskrevet i nationale og internationale guidelines samt i pensum på jordemoderuddannelsen, hvorimod bivirkninger for barnet i samme kilder udelukkende angives som værende kortsigtede eller af yderst sjælden operativ art (Sørensen et al., 2011:191+194 ; Henderson og Macdonald, 2004:978 ; DSOG, 2006:17,20 ; NICE, 2011).

Sectiobørn disponeret for ikke-smitsomme sygdomme. På verdensplan er der igennem de sidste årtier sket en voldsom udvikling af de "ikke-smitsomme sygdomme", som populært kaldes for livsstilssygdomme (Global Health - beyond 2015). Disse udgør et stejlt voksende globalt sundhedsproblem og udgør i dag 43 % af den globale sygdomsbyrde, hvilket skønnes at stige til 60 % i 2020. Sygdommene medfører ofte langvarig nedsat livskvalitet og risiko for udvikling af andre ikke-smitsomme sygdomme. De er som gruppe således af stor betydning både for den enkelte og for samfundsøkonomien og anses for at være et globalt humanitært problem, som i nyere tid er under stor årvågenhed (WHO, 2015a).

Flere metaanalyser har fundet overbevisende sammenhænge mellem det at blive født ved sectio og risikoen for senere udvikling af ikke-smitsomme sygdomme så som astma og diabetes (Thavagnanam et al., 2008; Cardwell et al., 2008), mens andre studier af lavere evidensgrad har fundet lignende sammenhænge i forhold til overvægt (Huh et al., 2012), allergier og visse kræftformer (Cho et al., 2012). Årsagssammenhænge mellem fødselsmåden og disponeringen for de ikke-smitsomme sygdomme er dog ikke kortlagt.

I forbindelse med kurset "Summerschool in International Health" på Københavns Universitet, august 2015, blev vi præsenteret for dokumentarfilmen *Microbirth* (2014). Her refereres til to hypoteser, som beskriver og forklarer fødselens betydning i forhold til disponeringen for ikke-smitsomme sygdomme.

1.1 The EPIIC Hypothesis og The Completed Self

Hypotesernes fagspecifikke termer forklares på bilag 1.

The EPIIC Hypothesis: Intrapartum effects on the neonatal epigenome and consequent health,
(senere: *EPIIC*).

Dahlen et al., 2013.

EPIIC er en forkortelse for "Epigenetic Impact of Childbirth". Dahlen et al. tager udgangspunkt i, at epigenetiske abnormaliteter anses som værende afgørende i udviklingen af immunrelaterede ikke-smitsomme sygdomme.

Ifølge *EPIIC* er fødslen en epigenetisk *formativ* begivenhed, der gennem en positiv stresspåvirkning former det humane genom og herigennem forbereder barnet hensigtsmæssigt på det ekstrauterine liv. *EPIIC* hypotiserer følgelig, at epigenetiske abnormaliteter kan skyldes forstyrrelser af den fysiologiske fødsel - som fx intrapartum antibiotika, vefremmende midler og sectio.

EPIIC tager udgangspunkt i det epigenetiske forskningsområde og studier, der har undersøgt den globale methylering ved fødselsøjeblikket som følge af fødselsmåde, og pointerer behovet for fremtidig forskning, der undersøger locispecifikke neonatale methyleringsgrader for at få viden om hvilke funktioner, der er skrøbelige overfor fødselsrelateret påvirkning.

The Completed Self: An Immunological View of the Human Microbiome Superorganism and Risk of Chronic Diseases, (senere: *The Completed Self*).

Dietert og Dietert, 2012.

The Completed Self bygger på overbevisningen om, at der under fødslen og i den tidlige barndom - igennem udviklingen af immunsystemet - sker en fusionering af barnet og dets omgivelser, hvilket skaber en human-mikrobial symbiose.

Ifølge *The Completed Self* vil en uhensigtsmæssig dannelse af denne symbiose skabe et suboptimalt immunforsvar, hvilket ifølge forfatterne netop er den biologiske dysfunktion, der er fællesdisponerende for (næsten) alle ikke-smitsomme sygdomme. På denne måde forener *The Completed Self* mikrobiomet med immunsystemet og følgelig immunsystemet med disponeringen for ikke-smitsomme sygdomme.

I hypotesen opstilles tre hovedelementer, der kan forstyrre den human-mikrobiale symbiose og svække mennesket i forhold til senere udefrakommende påvirkninger: arvelig (ikke fødselsrelateret) epigenetik, miljøpåvirkninger samt forstyrrelser af den nyfødtes bakterielle kolonisering af tarmen, hvor den vaginale passage er afgørende. Det er dette sidste specifikt fødselsrelaterede element, vi vil tage udgangspunkt i i projektet.

Ovenstående hypoteser tager begge udgangspunkt i den nyeste forståelse af immunsystemet som et unikt fingeraftryk, der definerer mennesket og dets funktion (Dietert og Dietert, 2012:13-14; Dahlen et al., 2013:7) og hypotiserer, at forstyrrelser af den fysiologiske fødsel kan give det nyfødte barn et suboptimalt immunologisk udgangspunkt. *The Completed Self* begrundet dette i bakterielle forstyrrelser, mens *EPIIC* begrundet det i epigenetiske. Fælles for hypoteserne er således, at de begge tillægger håndteringen og prioriteringen af fødslen og dermed jordemoderens virksomhedsområde stor værdi for menneskelig sundhed og sygdom.

Jordemoderfaglig viden af betydning for erhvervsudøvelsen. Ifølge Vejledning om jordemødres virksomhedsområde, journalføringspligt, indberetningspligt mv. er jordemoderen forpligtiget til at "... gøre sig fortrolig med ny viden af betydning for erhvervsudøvelsen." (Sundhedsstyrelsen, 2001a). Som kommende jordemødre finder vi det derfor relevant at benytte vores

bacheloropgaveproces til at undersøge troværdigheden af hypoteserne, hvis indhold sætter barnets fremtidige sundhed og sygdom i et yderst jordemoderfagligt perspektiv.

Dansk selskab for Obstetrik og Gynækologi (senere: DSOG) udarbejder nationale guidelines, der er grundlaget for de enkelte hospitalers retningslinjer og dermed også for jordemoderens praktiske handlerum (Sundhedsstyrelsen, 2000). I DSOG's guideline for elektive sectioner nævnes ikke langsigtede konsekvenser for barnet (DSOG,2006), hvilket vi stiller os undrende overfor. Eftersom jordemoderen ifølge etiske retningslinjer skal "... yde en jordemoderfaglig omsorg, der tilgodeser principperne om at gavne og frem for alt ikke at skade" (Iversen et al., 2010:6), finder vi det relevant at undersøge, om den nuværende kliniske guideline lever op til sin formål om at styrke patientsikkerheden (Sundhedsstyrelsen, 2000).

2.0 Problemformulering

Fremførte problemstilling har ledt os til følgende problemformulering:

Hvilken helbredsmæssig betydning kan det elektive sectio have for barnets epigenom og mikrobiom?

- Og hvordan lever DSOG's guideline *Maternal Request* op til de krav, der stilles til nationale kliniske retningslinjer, når man analyserer indholdet med udgangspunkt i barnets interesser?

3.0 Metode

I dette afsnit fremlægges opgavens opbygning og vores videnskabsteoretiske overvejelser. Efterfølgende præsenteres opgavens empiri, teoretiske referenceramme og analysestrategi.

3.1 Struktur over opgaven

Projektets første del vil igennem systematisk analyse af kvantitativ empiri forsøge, ud fra den bedst foreliggende evidens, at besvare problemformuleringens første del: *"Hvilken helbredsmæssig betydning kan det elektive sectio have for barnets epigenetiske og mikrobiologiske udtryk?"*. Herunder diskuteres handlemuligheder af formodet betydning for de neonatale biomarkørers udtryk, som ud fra de analytiske fund vurderes relevante for jordemoderens kliniske arbejde.

I projektets anden del analyseres, hvorvidt DSOG's guideline *"Maternal Request"* lever op til de krav der stilles til udarbejdelse og indhold af kliniske retningslinjer. Herefter diskuteres analysefundenes relevans for jordemoderfaglig praksis i forhold til varetagelsen af barnets interesser i informationsgivning omkring det elektive sectio.

I projektets konklusion vil problemformuleringen forsøges besvaret.

3.2 Videnskabsteoretiske overvejelser

I opgaven ønsker vi at undersøge de mikrobiologiske og epigenetiske biomarkører som følge af en given behandling, det elektive sectio. Det videnskabelige arbejde inden for henholdsvis mikrobiologien og epigenetikken præges af arbejdsmetoder, hvor man kan måle resultaterne i tal og mængde. Opgaven vil derfor lægge sig op ad *den naturvidenskabelige tradition*, der forener empirisk iagttagelse med matematisk teori og rationalisme og kun ser det, der kan måles eller gøres målbart, som videnskabeligt objekt (Thisted, 2011:32-33). Projektets formål, at undersøge kausale sammenhænge mellem sectioet og neonatale biomarkørers udtryk, lægger sig op af den naturvidenskabelige grundposition *positivismens* måde at forsøge at kortlægge kausale lovmæssigheder (Birkler, 2006:55-56).

Problemformuleringen udspringer af *og* belyses blandt andet igennem to hypoteser. Dette fordi problemformuleringens første del i sin helhed ud fra nuværende forskning ikke kan belyses med empiri af stærkere evidens. Igennem projektet undersøges hypotesernes antagelser om fødselsmådens kausale sammenhænge med de neonatale biomarkørers udtryk for at undersøge hypotesernes evidensgrundlag og validitet.

I arbejdet med hypoteserne vil projektet tage sit udspring i *den hypotetisk deduktive metode*, hvor en hypoteses rigtighed testes igennem observationer (Birkler, 2006:72). At deducere vil sige, at man logisk udleder konsekvenser, som bør være gældende, hvis hypotesen er sand, for herefter at teste, hvorvidt disse konsekvenser eksisterer (Sohlberg og Sohlberg, 2004:111). I de i projektet inddragede hypoteser er sådanne logiske konsekvenser, at sectioet medfører ændringer i de neonatale biomarkører. Karl Popper grundlagde *den kritiske rationalisme* og herunder *falsifikationismen*. Denne videnskabsteoretiske tilgang til hypotesetestning ligger til grund for udformningen af kvantitative studier i dag og har som udgangspunkt, at man aldrig bør forsøge eller reelt kan bekræfte sine hypoteser, men igennem mislykkede falsifikationsforsøg kan styrke deres evidens (Birkler, 2006:75-76). Det er denne form for validitetsundersøgelse, vi igennem projektets første to analyser vil forsøge at udføre.

3.3 Primære kilder

I dette afsnit vil vi redegøre for, hvordan opgavens empiri er fremfundet samt hvilken teoretisk referenceramme og hvilke analyseredskaber, vi vil benytte os af.

3.3.1. Søgestrategi og udvalgt empiri

I følgende afsnit bliver vores søgestrategi, hvis opbygning tager udgangspunkt i Andersen og Matzens bog *Evidensbaseret Medicin*, skitseret. Søgestrategien foldes yderligere ud i bilag 2.

PubMed. Vi startede vores systematiske søgning ved at benytte den naturvidenskabelige, medicinske internationale database PubMed, der giver adgang til flere tusinde medicinske tidsskrifter (Phbibliotek). Her udførte vi både fritekstsøgninger og emneordssøgninger – MeSH søgninger – for at indfange flest mulige relevante studier. Efter hver enkelt søgning gennemgik vi hver især søgeresultaternes titler og abstracts for herefter at sammenholde vores udvalgte studier og igennem dybdegående læsning finde de studier, der havde relevans og nyhedsværdi i forhold til problemformulering og hypoteserne.

Web of Science. Efter at have søgt i PubMed søgte vi, ud fra reviews og originalstudier, i citationsindekset, Web of Science. Ved disse søgninger fremkom ikke for problemformuleringen nye relevante studier, hvilket bekræftede os i værdien af vores systematiske søgninger i PubMed. Vi brugte løbende Web of Science som et redskab til umiddelbar validering af studiers kvalitet igennem information om hvor mange gange, et studie er blevet citeret.

Til besvarelse af problemformuleringens første del udvalgte vi fra søgninger i PubMed to primære studier:

- *Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple habitats in newborns* af Dominguez-Bello, MG. et al., 2010 samt
- *Cesarean delivery and hematopoietic stem cell epigenetics in newborn infant: implications for future health?* af Almgren M. et al., 2014

Vi har læst og vurderet andre fundne studier indenfor de to forskningsfelter, der behandler fødselsmådens betydning, og vil inddrage fund herfra som komparativt valideringsgrundlag i analyserne samt i diskussionsafsnittene.

3.3.2 DSOG's guideline *Maternal request*

I projektets anden del vil vi som empirisk materiale inddrage og analysere DSOG's nationale kliniske retningslinje *Sandbjerg 2006 – guideline, Maternal Request* (senere *Maternal Request*), da denne danner grundlag for jordemoderfaglig praksis på området og har som funktion at styrke patientsikkerheden.

3.4 Analysestrategi

I følgende afsnit vil strategien for analyse af projektets empiri blive fremlagt. Dette gøres igennem begrundelse for valg af og præsentation af opgavens teoretiske referenceramme og analyseredskaber.

3.4.1 Analyseredskaber

For at vurdere den videnskabelige værdi og anvendelighed af den valgte empiri, bruger vi bogen *Evidensbaseret Medicin* af Inger Bak Andersen og Peter Matzen samt tjeklisten *Kritisk læsning af en klinisk kontrolleret undersøgelse*, som vil blive præsenteret nedenfor og vil være det primære analyseredskab i projektets første del. DSOG's guideline analyseres ud fra *Evidensbaseret Medicin's "Tjekliste til kliniske retningslinjer"*, der kan bruges for at vurdere, om en klinisk retningslinje er udarbejdet hensigtsmæssigt og fyldestgørende (Andersen og Matzen, 2014:163).

Tjeklisten *Kritisk læsning af en klinisk kontrolleret undersøgelse* (Odense Universitetshospital, 2014) er en dansk oversættelse af CASP tjeklisten, der blev udviklet af National Health Service i Oxford, England i 1993 for at fremme sundhedsprofessionelles kompetencer i at praktisere EBM (CASP UK, 2013 ; se afsnit 3.4.2). Vi har valgt denne tjekliste, da den er udarbejdet netop med henblik at praktisere EBM (se afsnit 3.4.2) og er mere dybdegående end Andersen og Matzens tjeklister til læsning af originalstudier.

Vi har valgt tjeklisten, da vi ikke har kunnet finde lignende analyseredskaber, der retter sig direkte mod de valgte studiers forskningsdesign (se afsnit 3.4.3 og 3.4.4). Vi vil følgelig undlade at behandle de spørgsmål, vi ikke skønner relevante for forskningsdesignet, men har uddybet tjeklisten ved at sammenholde studiets interne validitet under punkt 9. Vi skønner dette vigtigt for at kunne vurdere fundenes værdi for praksis.

3.4.2 Præsentation af *begrebet Evidensbaseret Medicin* (senere: EBM)

Vi vil benytte begrebet EBM, som det fremstilles i Andersens og Matzens bog, som teoretisk referenceramme i opgavens anden del. At praktisere EBM er ifølge David Sackett, der er en af pionererne indenfor EBM, "*at man foretager en systematisk og afvejet brug af den bedste foreliggende evidens fra den kliniske forskning kombineret med en klinisk vurdering*" (Andersen og Matzen, 2010:18). EBM fordrer således, at den sundhedsprofessionelle tager udgangspunkt i den nyeste forskning i sit kliniske skøn, som ifølge Andersen og Matzen skal favne såvel den kliniske situation som den enkelte patients oplevelser og forventninger. Den bedste foreliggende evidens skal altså være fundamentet, ud fra hvilket både behandler og patient kan træffe beslutninger om behandling (Ibid: 207).

3.4.3 Den bedste foreliggende evidens

Sundhedsstyrelsen beskriver begrebet evidens som værende et bevis, man kan benytte i planlægning og beslutningstagning (Sundhedsstyrelsen, 2007:5). Evidensen kan udvindes af forskellige typer studier, og for at have en rettesnor for hvilke "beviser", der skal tillægges mest styrke, anvendes evidenshierakiet (Andersen og Matzen, 2010:57).

Øverst i evidenshierakiet (evidensstyrke A) ligger Metaanalysen, det Randomiserede kontrollerede forsøg (RCT) og det systematiske review af RCT'er (Andersen og Matzen, 2014:57). Styrken af evidens er dog ikke ensbetydende med værdien og vigtigheden af evidensen. Dette skyldes, at forskellige spørgsmål lader sig besvare igennem forskellige studiedesign, hvoraf nogle per definition skaber evidens af en lavere styrke end andre. Spørgsmålets vigtighed degraderes dog ikke af den grund (Ibid:212). Af etiske grunde er det ikke muligt at randomisere kvinder til at føde ved sectio, og derfor vil det aldrig være muligt at finde evidens af styrke A, der kan belyse vores problemformulering. Vi har derfor benyttet os af kontrollerede ikke-randomiserede studier (evidensstyrke B) som empiri, da disse udgør den bedst foreliggende evidens på området. I analysen af studierne vil vi grundet studiedesignet være særligt opmærksomme på gruppernes sammenlignelighed, da der i ikke-randomiserede studier er en stor risiko for selektionsbias (Juil, 2012:84).

3.4.4 Det kontrollerede ikke-randomiserede studie

De to studier, vi har valgt at bruge som empiri i projektets første del, vedkender sig ikke at være udarbejdet indenfor et specifikt forskningsdesign. I dette afsnit vil vi argumentere for, at de begge kan kategoriseres – og analyseres – som kontrollerede ikke-randomiserede studier.

For at finde svar på kausale sammenhænge benytter man sig af eksperimentelle forskningsdesign, hvor en kontrolgruppe sammenlignes med en interventionsgruppe. Den gyldne standard er her at randomisere studiepopulationen, men hvor dette ikke er muligt, kan man i stedet benytte sammenligningsgrupper, som vurderes sammenlignelige i forhold til det fænomen, man ønsker undersøgt (Launsø et al., 2011:93-96). Vi antager i projektet, at eksperimentdesignet, hvor sammenligningsgrupper anvendes, er det samme som "det kontrollerede ikke-randomiserede studie", som Andersen og Matzen opstiller i evidenshierakiet (evidensstyrke B), men ikke yderligere forklarer (Andersen og Matzen, 2010:57). Vi vurderer

således, at de to udvalgte studier tilhører det kontrollerede ikke-randomiserede studiedesign, som udelukkende adskiller sig fra RCT'et ved ikke at være randomiseret, og følgelig, at vi kan analysere disse ved brug af tjeklister udarbejdet til RCT'er.

1. del

4.0 Analyse af "Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns"

I følgende afsnit vil vi redegøre for studiet af Dominguez-Bello et al. og ved hjælp af tjeklisten *Kritisk læsning af en klinisk kontrolleret undersøgelse* udføre en systematisk analyse for at vurdere den videnskabelige værdi af studiets fund og disses relevans for problemformuleringens første del: "Hvilken helbredsmæssig betydning kan det elektive sectio have for barnets epigenom og mikrobiom?"

Redegørelse for studiet. Studiet er udført af syv forskere, der alle med forskellige specialer arbejder inden for det biologiske forskningsfelt. Studiet har indhentet empiri i Venezuela og er publiceret i PNAS, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, som er et peer reviewed tidsskrift, i 2010. Igennem et kontrolleret ikke-randomiseret forskningsdesign undersøger studiet 10 nyfødtes mikrobiota på forskellige kropsdele samt denne initiale kompositions lighed med moderens bakterieflora i forhold til forskellige fødselsmåder.

4.1 Studiets problemstilling

Studiet har en samfundsrelevant problemstilling, der tager udgangspunkt i sectioets udbredelse og dets indflydelse på forskelle helbredsmæssige faktorer hos det enkelte menneske. Forskerne hypotiserer, at barnets første kontakt med bakterier er afgørende for, hvordan mikrobiomet kommer til at fungere senere i livet. Ud fra denne hypotese er deres forventninger til studiet at finde: 1) struktur og diversitet af den neonatale mikrobiota på forskellige kropsdele hos børn født ved henholdsvis elektivt sectio og vaginal fødsel og 2) hvordan denne mikrobiota er associeret med deres mødres bakterielle flora.

Ud fra ovenstående vurderes, at grundlaget for og relevansen af studiets forskningsmål er velovervejet og stemmer overens med denne opgaves fokusområde. Ved at analysere dette studie, forventes det således at kunne frembringe viden, der er af relevans for opgavens problemformulering og supplerer *The Completed Self's* evidensgrundlag.

4.2 Studiedesignets egnethed til besvarelse af forskningsmålet

Som beskrevet i afsnit 3.4.3 er det kontrollerede ikke-randomiserede studie det studiedesign af højeste evidens, som etisk kan forsvares, når studiets forskningsmål er at finde forskelle som følge af fødselsmåde.

4.3 Fordeling af grupperne

Som beskrevet i afsnit 3.4.3 er det i ikke-randomiserede studier afgørende at være opmærksom på gruppernes sammenlignelighed, da heterogenitet af disse kan medføre selektionsbias af betydning for studiets resultater. Bias er en skævvridning mellem de fundne resultater og de sande resultater, som skyldes fejl eller mangler i udførelsen af studiet. Dette kan fx være i forhold til gruppernes sammenlignelighed, selektionsbias (se bilag 3).

Studiets population er fire vaginalt fødte børn og 6 børn født ved elektivt sectio, herunder et par dizygote gemelli. Grupperne, der sammenlignes, er derfor såvel mødrene, der skal føde på forskellige måder, og børnene, der skal fødes på forskellige måder.

Sammenlignelighed. Der er ikke opstillet tydelige in- og eksklusionskriterier for hverken mødre eller børn rekrutteret til forsøget. Det fremgår, hvilken kulturel baggrund mødrene har, at de har haft sunde graviditeter til termin, og at de vaginale fødsler forløb uden komplikationer. Men der mangler definitionsafklaringer af, hvad en "sund graviditet" anses for at være, og hvornår en fødsel klassificeres som værende "ukompliceret". Dette mindsker studiets metodiske transparens (se bilag 3) og derigennem muligheden for at vurdere homogeniteten af grupperne. Det vurderes, at forskerne med fordel kunne have fremlagt en tabel med baggrundsdata for populationen før og efter fødslen, så vi med vores jordemoderfaglige viden ville kunne vurdere risikoen for typer af selektionsbias, som forskerne muligvis ikke selv har haft fagligheden til at tage højde for.

Forskerne fremlægger forskelle i brugen af antibiotika grupperne imellem og gør rede for, at der ikke ses en forskel i mødrenes bakterieflora som følge af denne. Det vurderes dog, at det ikke kan udelukkes, at den heterogene administration af antibiotika under henholdsvis vaginale fødsler og sectio *kan* være en confounder af betydning for studiets fund. En confounder er en uerkendt faktor, der har effekt på resultatet, men som fejlagtigt ikke medregnes i årsag-virkningssammenhængen (se bilag 3). Vi vil diskutere antibiotikaens mulige confounding i afsnit 8.3.

Procedurer. Studiets transparens vurderes ligeledes mangelfuld i forbindelse med de procedurer, den enkelte fødselsmåde er associeret med. Vi kunne have ønsket os information om: operationsprocedure og procedurer i forbindelse med en vaginal ukompliceret fødsel - herunder sterilprocedurer, antallet af vaginaleksplorationer, om barnet kommer direkte op på moderens bryst eller om det først bliver undersøgt af sundhedsprofessionelle. Disse informationer er nødvendige for at kunne vurdere, hvor mange forskellige bakteriekilder børnene i forsøget er kommet i kontakt med, og om disse kan give anledning til bias. Dette er en mangel ved studiet, da forskerne selv angiver, at ikke-maternelle bakteriekilder som faderen eller sundhedsprofessionelle *kan* have betydning for den initiale mikrobiota.

4.4 Forsøgets blinding

En primær blinding er grundet forskningsdesignet ikke mulig. Dog ville det have været muligt at blinde analytikerne, der analyserede prøverne. En sådan blinding er ikke omtalt i det publicerede materiale. Det anses dog ikke for sandsynligt, at fraværet af denne type blinding har medført bias. Det er mere sandsynligt, at studiet kan indeholde målebias (se bilag 3) grundet fejlkalibrering eller fejlvalg af måleinstrumenter. Dette ligger dog udenfor vores ekspertise, hvorfor vi må stole på at peer-revieweren har taget højde for sådanne risici i sin vurdering.

4.5 Opfølgning af studiepopulation

Ud fra det publicerede materiale synes der ikke at være frafald i løbet af forsøget. Da der ikke fremstilles en oprindelig studiepopulation, kan det dog ikke udelukkes, at der i løbet af de 4 dages indhentning af empiri, kan have været inkluderet flere mødre og børn end dem, der endeligt behandles i det publicerede materiale. Et frafald kunne fx skyldes en initialt ukompliceret fødende, der senere udviklede infektion intrapartum. Det anses ikke for muligt, at

mikrobiologiske forskelle af betydning for studiets fund kan have været direkte skyld i eventuelle eksklusioner undervejs i forsøget. Til gengæld ville fortsat behandling af ovenstående eksempel have kunnet skævvride resultaterne. Den manglende transparens i fremlæggelsen af forsøgets initiale population vurderes således at være kritisabel, men ikke af betydning for forsøgets resultater.

4.6 Konsekvens i dataindsamling

Der blev taget forskellige prøver fra mødre og børn, og studiet gør tydeligt rede for, hvilke samt hvornår disse indhentes. Hos de vaginalt fødende kvinder indhentes prøverne, deriblandt en vaginal prøve, angiveligt en time før fødslen. Dette vurderes at være behæftet med usikkerhed, da vaginale fødselstidspunkter aldrig kendes på forhånd. Omstændighederne i forbindelse med den vaginale prøvetagning fremlægges heller ikke. Vores faglige vurdering er, at eventuel vandafgang kan have været af betydning for den indhentede prøves bakteriekultur og følgelig af betydning for de vaginale prøvers forskelligartede struktur og diversitet. Hos to af sectionmødrene indhentes vaginale prøver af uvis grund ikke. Dette mindsker sammenligningsgrundlaget mødrene imellem, men anses ikke at være af betydning for studiets primære fund.

Vandafgang? Den individuelle vaginale bakterieflora hos moderen, som i studiet viser sig at variere meget, findes at have betydning for barnets neonatale mikrobiota ved vaginale fødsler. For at se sammenfaldet af bakterielle sekvenser sammenlignes derfor intrapartum vaginale prøver med det nyfødte barns mikrobiota. Det må antages, at de af forskerne ikke overvejede faktorer (såsom forekomst af vandafgang) kan ændre den vaginale prøves bakteriekultur og dermed grundlaget ud fra hvilket, den sammenlignes med barnet. Mellem mødre og børn i den vaginale gruppe var der én mor, hvis vaginale prøve ikke lignede hendes eget barns mikrobiota signifikant mere, end de andre vaginalt fødte børns (Dominguez-Bello et al., 2010:11974). Det kunne være interessant at vide, om denne kvinde i modsætning til de andre kvinder i samme gruppe ikke havde haft vandafgang ved prøvetagning. Disse informationer ville i lyset af den nyeste viden om forekomsten af bakterielle kulturer i det intrauterine miljø (Mueller et al., 2015:4) være yderst relevante. Dog troede man på tidspunktet for Dominguez-Bello et al.'s studie stadig, at det intrauterine miljø var sterilt (Dominguez-Bello et al., 2010:11971), hvorfor vandafgangen ikke er fremlagt som betydningsfuld for den vaginale prøve, men af os vurderes at *kunne* have været en confounder.

4.7 Studiets størrelse

Vi har valgt at behandle studiet på trods af den meget lille population på henholdsvis 9 mødre og 10 børn. I vurderingen af resultaterne haves derfor in mente, at enkelttilfælde er af stor betydning for studiets konklusioner. Som ovenfor anført findes én af kvinderne i den vaginale gruppe ikke at have signifikant mere tilfælles med sit eget barns mikrobiota end med de andre vaginalfødte børns. Dette kan muligvis skyldes forskellige udgangspunkter (fx vandafgang) ved indhentning af de vaginale prøver, det kan være undtagelsen der bekræfter reglen, eller det kan reelt være tilfældet for 25 % af vaginale fødsler, at en sådan individuel videregivelse ikke er definerende for det neonatale mikrobiom. Med andre ord er grundlaget for sammenligning og dragning af konklusioner spinkelt. Det vurderes, at forskerne burde have angivet hvor stor en population, de fandt acceptabel for med rimelighed at kunne drage konklusioner ud fra studiets resultater.

Validiteten af studiets fund – troværdighed i forhold til om studiet måler på det, det ønsker at måle (se bilag 3) – styrkes af, at der tages fire prøver fra hvert enkelt barn, og at disse prøver i alle tilfælde understøtter hinandens homogene indhold og derigennem også fødselsmådens betydning. Studiets fund bygger således ikke bare på 10, men på 40 prøver, hvilket gør grundlaget for studiets beregninger og konklusioner større end den faktiske population.

Hvis et resultat er signifikant, har statistisk analyse og den fastsatte signifikansgrænse fundet det usandsynligt, at resultatet skyldes en tilfældighed (se bilag 3). Risikoen, for at studiet konkluderer på et fejlagtigt grundlag, minimeres af den lavt satte signifikansgrænse ($p < 0,01$), hvilket øger validiteten (Andersen og Matzen, 2014:89)

4.8 Prøver, beregninger og resultater

Fra både mødre og børn blev der indhentet forskellige bakterielle prøver inden og efter forløsningen. Mikrobiotaens struktur og diversitet blev undersøgt ved at analysere de enkelte DNA-sekvenser, og resultaterne blev efterfølgende sammenlignet på kryds og tværs.

Studiets primære fund er, at den nyfødtes mikrobiota er uspecificeret over forskellige kropsdele, og at dens initiale sammensætning og lighed med morens bakterieflora er afhængig af fødselsmåden. De vaginalt fødte børns mikrobiota lignede signifikant mere deres respektive mødres individuelle vaginalflora end studiets andre mødres vaginalprøver. Sectiobørnenes mikrobiota var derimod uden signifikant lighed med deres egen mors individuelle flora og

lignede generel hudbakteriel flora. På trods af, at tidligere forskning har vist, at den enkelte persons hudflora er højst individuel (Gregory, 2011:160), blev den individuelle bakterieflora altså ikke givet videre til de nyfødte sectiobørn. I tråd med disse fund fandt forskerne også, at ligheden i mikrobiotaen mellem børnene født ved sectio var større end mellem de vaginalt fødte børn.

Af relevans for opgavens problemformulering frembringer studiet således en ny viden om, at det elektive sectio kan minimere den specifikke videregivelse af mikroflora fra mor til barn og resultere i en mindre individuel og personlig neonatal mikrobiota med fravær af vaginale bakterier hos det enkelte barn.

Sekundære fund. Udover studiets primære fund finder forskerne, at tvillingerne, som er født ved sectio, bakterielt ligner hinanden signifikant mere, end det var tilfældet andre børn imellem. Dette fund finder vi to mulige tolkninger af. 1) At det styrker teorien om, at ikke-maternelle kilder post partum er af betydning for den neonatale mikrobiota. 2) At de intrauterint forekomne bakteriekulturer *kan* have betydning for det neontale mikrobiom. Findes den sidste forklaringsmodel via fremtidig forskning at være af betydning for det nyfødte barns mikrobiota, skønner vi, at sectioets konsekvens for barnets mikrobiota muligvis *kan* være mindre afgørende, end hvad den nuværende forskning indikerer.

4.9 Resultaternes signifikans og studiets reliabilitet og validitet

Reliabiliteten er et udtryk for studiets pålidelighed og reproducerbarhed (se bilag 3). Som beskrevet i afsnit 4.4 må vi i bedømmelsen af studiets reliabilitet stole på peer-reviewerens vurdering, da vi ikke har den fornødne tekniske ekspertise. Reliabiliteten styrkes dog af, at der er fundet enslydende svar på samme spørgsmål ved forskellige udregningsmetoder. Fx er sammenligneligheden mellem mor og barn både opgjort og understøttet af udregninger i den individuelle forskellighed (Dominguez-Bello et al., 2010:11974) målt i UniFrac distance og det individuelle sammenfald (Dominguez-Bello et al., 2010 a) målt i OTUs og UCLUST.

Samlet intern validitet. Forskerne er tydelige i deres forskningsspørgsmål og måler på det, de ønsker at finde svar på. Dog finder vi i analysen, at forskellige faktorer og manglende informationer kan have udgjort en bias i studiet og dermed påvirket studiets resultater. Fx manglende metodisk transparens, populationens størrelse og manglende blik for mulige confoundere. Disse kilder til bias må fremtidige studier kortlægge betydningen af.

Studiets primære fund er signifikante, og den fremfundne evidens er qua studiedesignet af evidensstyrke B. Da studiet finder nye sammenhænge mellem fødselsmåde og det neonatale mikrobiom, vurderes den fremfundne evidens på trods af de nævnte risici for bias at udgøre et til dato vigtigt fundament, som kan være afgørende for fremtidig forskning i kortlægning og forståelse af sammenhænge mellem fødselsmåde og senere udvikling af livsstilssygdomme. Det vurderes dog ikke, at resultaterne i sig selv er handlingsanvisende, da de ikke er direkte koblet til en konsekvens som fx en specifik sygdom.

4.10 Ekstern validitet

Studiets eksterne validitet omhandler, hvorvidt de fundne resultater er mulige at overføre til dansk praksis (se bilag 3). Det antages ikke, at studiepopulationens nationale baggrund i denne henseende er af betydning, da resultaterne er person- og relationspecifikke og kun er knyttet til omgivelserne ved fødselsmåden, hvis procedurer til gengæld er afgørende og i dette studie ikke fyldestgørende fremlagt.

Komparativ validering af studiets fund. Ifølge Andersen og Matzen er en måde at validere et studies fund at sammenligne disse med studier med samme forskningsmål (Andersen og Matzen, 2014:115). Nedenfor vil studiet *Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section* (Jakobsson et al.,2013) inddrages, da det så vidt vides til dato er det eneste studie, der undersøger fødselsmådens indvirkning på det neonatale mikrobioms strukturelle og kompositoriske sammensætning og materielle lighed som studiet af Dominguez-Bello et al.

Jakobsson et al.'s fund understøtter Dominguez-Bello et al.'s fund om den individuelle videregivelse af DNA-sekvenser fra mor til barn ved vaginale fødsler. Studiet finder hertil, at forskellene i mikrobiotaens diversitet er persisterende i de første to leveår, og at der i samme periode ses en signifikant reduceret Th1 respons hos børn født ved sectio. Th1 funktionen er tæt forbundet med immunsystemet, hvorfor dette fund vurderes at understøtte studiet af Dominguez-Bello et al.'s validitet og formodningen om, at den initiale mikrobiota er af betydning for udviklingen af immunsystemet og herigennem for fremtidigt helbred.

5.0 Analysefund sat i forhold til hypotesen, *The Completed Self*

I dette afsnit vil vi sammenholde den ovenfor fremkomne viden med *The Completed Self's* antagelse om fødsels betydning for immunsystemets funktion igennem den fødselsrelaterede mikrobielle eksponering. Ved at gøre dette vil vi se, om denne viden falsificerer eller underbygger hypotesen, som i sin form af ekspertudtalelse (evidensstyrke D) til dato er den stærkeste evidens, der kobler mikrobielle fødselsrelaterede fund til fremtidigt helbred.

Studiet af Dominguez-Bello et al. uddyber, gennem fundene af det neonatale mikrobioms sammensætning og lighed med sit maternelle ophav som følge af fødselsmåde, tidligere viden om fødsels effekt på det neonatale mikrobiom. Herved underbygges og uddybes *The Completed Self's* antagelse af fødselsmådens betydning for udgangspunktet for den human-mikrobielle symbiose.

Studiet af Dominguez-Bello et al.'s fund kan i sig selv ikke bevise noget om mikrobiotaens effekt på udviklingen af immunsystemet, hvis funktion ifølge hypotesen er afgørende for udviklingen af ikke-smitsomme sygdomme. Igennem inddragelsen af studiet af Jakobsson et al. fremfindes ny viden om, at den initiale mikrobiotas komposition er afgørende for funktionaliteten af den immunrelaterede Th1 respons gennem de første to leveår. Dette underbygger hypotesens antagelse om, at fødslen er en programmeringsbegivenhed for immunologisk udvikling igennem prægning af den mikrobielle komposition.

Vores analysefund underbygger således hypotesens grundantagelser og tydeliggør samtidig behovet for fremtidige observationelle, prospektive studier, der kan belyse det neonatale mikrobioms udvikling og betydning for immunsystemets funktion samt immunsystemets betydning for disponeringen for ikke-smitsomme sygdomme. Sådanne studier er per definition tidskrævende, og praksisnære beslutninger må derfor træffes med udgangspunkt i det bedst foreliggende evidensgrundlag (se afsnit 3.4.2 og 3.4.3).

6.0 Analyse af "Cesarean delivery and hematopoietic stem cell epigenetics in the newborn infant: implications for future health?"

I de følgende afsnit vil vi redegøre for studiet af Almgren M, Schlinzig T, Gomez-Cabrero D, et al. (senere: Almgren et al.) og ved hjælp af tjeklisten *Kritisk læsning af en klinisk kontrolleret undersøgelse* udføre en systematisk analyse for at kunne vurdere den videnskabelige værdi af studiets fund og disses relevans for problemformulerings første del: "Hvilken helbredsmæssig betydning kan det elektive sectio have for barnets epigenom og mikrobiom?"

Redegørelse for studiet. Studiet er udført af otte forskere fra tre forskellige medicinske afdelinger på Karolinska Institutet i Stockholm, Sverige. Studiet har indhentet empiri på Danderyds Hospital og er publiceret i november 2014 i *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, som er et velrenommeret, peer reviewet amerikansk tidsskrift. Igennem et kontrolleret ikke-randomiseret forskningsdesign undersøges den globale og den genspecifikke methylering i blodstamceller (CD34+ celler) som følge af fødselsmåde hos 64 nyfødte. Studiet finder evidens for, at fødslen er afgørende for både den globale og den locispecifikke methyleringsgrad, og at det elektive sectio medfører methyleringsforandringer på gener med helbredsmæssig relevans.

6.1 Studiets problemstilling

Forskerne tager udgangspunkt i, at epigenetikken er afgørende for funktionaliteten af vores genom og derigennem vores tilpasning til og samspil med vores omgivelser, og at tidligere studier har påvist fødselsmådens relevans for det neonatale epigenom. De hypotiserer, at methyleringsgraden i neonatale blodstamcellers specifikke gener er påvirkelige af fødslen, og at forstyrrelser af denne derfor kan være en disponerende faktor for senere helbredsmæssige udfordringer. Studiets forskningsmål er at frembringe viden om fødselsmåderelaterede forskelle i henholdsvis den globale og den locispecifikke methyleringsgrad i CD34+ celler. Studiet anses derfor at have relevans for opgavens problemformulering og for falsifikationsforsøg af *EPIIC*.

6.2 Studiedesignets egnethed til besvarelse af forskningsmålet

Da studiedesign såvel som intervention, det elektive sectio, er ens i de to analyserede studier, henvises her til afsnit 4.2.

6.3 Fordeling af grupperne

Forsøgets resultater er beregnet ud fra blodprøver fra 64 børn: 27 født ved elektivt sectio og 37 vaginalt fødte.

Sammenlignelighed. Der fremlægges graviditetsrelaterede in- og eksklusionskriterier. Dette udelukker adskillige confoundere i forbindelse med inklusion og styrker studiets validitet. En af de signifikante forskelle mellem de to grupper er gestationsalderen (38,9 >< 40,3 uger) ved forløsning. Ifølge forskerne kan det ikke udelukkes, at denne forskel kan give anledning til confounding, da de vaginale børn har haft længere tid intrauterint. Set i forhold til studiets sekundære resultater vurderes denne uundgåelige forskel ikke at udgøre confounding, da methyleringsgraden for børnene født ved elektivt sectio minder om den hos børnene født efter meget hurtige vaginale fødsler (se afsnit 6.8). Dette indikerer, at udgangspunktet for de to grupper, trods forskelle i gestationsalder, er sammenligneligt.

En forskel mellem grupperne, som forskerne i det publicerede materiale ikke har forholdt sig til betydningen af, er, at kvinderne i sectiogrupperne fik anlagt spinalanæstesi. Det vurderes, at denne forskel kan have været en confounder på linje med eventuel epiduralanæstesi i den vaginale gruppe. Denne problematik behandles i nedenstående afsnit om manglende procedurer.

Det vurderes, at det styrker gruppernes sammenlignelighed og derved studiets validitet, at rygereg er ekskluderet, og at der ikke er signifikante forskelle i mødrenes BMI. Disse faktorer er indikatorer for livsstil, hvilket vides af have epigenetisk betydning (Alegria-Torres et al., 2013) og følgelig kunne have været afgørende for den arvelige videregivelse af epigenetiske mønstre. Da dette studie – i modsætning til studiet af Dominguez-Bello et al. – ikke sammenligner værdierne med mødrene, men kun med hinanden, stiller det høje krav til sammenlignelighed af de maternelle grupper. Er grupperne ikke sammenlignelige, vurderes det, at forskerne risikerer at komme til at måle på den arvelige epigenetik (der belyses af både *EPIIC* og *The Completed Self*) i stedet for den fødselsrelaterede. Samlet set vurderes det, at forskerne har taget højde for mange risici for selektionsbias. Studiets funds videnskabelige værdi ville dog øges, hvis det havde været muligt at tage højde for de neonatale biomarkørers sammenlignelighed med de respektive maternelle og paternelle genetiske mønstre.

Procedurer. Studiets empiri er indhentet i Sverige, hvorfor procedurerne generelt ikke er langt fra de danske. Dog mangler vi information om procedurer, der foreskriver udførelsen af det elektive sectio og definitionen og håndteringen af "*spontaneous, nonassisted vaginal delivery*" (Almgren et al., 2014:e2) for at kunne vurdere, hvorvidt fødselsmådens karakter kan have givet anledning til bias og confounding. I forhold til dette er vores største anke den manglende information om, hvorvidt der i den vaginale gruppe blev anlagt epidural og/eller administreret intrapartum antibiotika og vefremmende midler, samt om kvinderne i sectiogruppen fik profylaktisk antibiotika og i givet fald hvornår. Dette er, ligesom anlæggelsen af spinalanæstesi, alle faktorer, som ifølge *EPIIC* vurderes at have relevans for epigenetiske forandringer. Derfor vurderes, at forskerne burde have forholdt sig til disse mulige confoundere for at øge sandsynligheden for, at studiets resultater er et udtryk for selve fødselsmådens effekt på epigenomet og ikke fødselsrelaterede confounderes.

Den manglende beskrivelse af procedurer forringer studiets metodiske transparens. Det er en svaghed, som kan medføre, at studiet mister sin videnskabelige værdi, hvis fremtidig forskning finder, at fødselsrelaterede faktorer som ovenfor beskrevet er af afgørende betydning for epigenomet. Dog ændrer det ikke ved det faktum, at studiet af Almgren et al. er et pionerstudie og i sig selv giver anledning til retningen af den fremtidige forskning (se afsnit 6.9).

Flere grupper i én. Analyserne, der ligger til grund for studiets resultater, er alle beregnet ud fra delgrupper af studiets population. 43 børns blodprøver anvendes til beregningen af den globale methylering i CD34+ celler, mens de resterendes blodprøver anvendes til locispecifik beregning og validering af denne (se afsnit 6.7).

Det publicerede materiale giver indtryk af, at den globale methyleringsgrad udregnes og konkluderes på baggrund af alle 64 blodprøver. Først efter mailkorrespondance med to af studiets forskere, Malin Almgren og Tomas Ekström, blev vi klar over, at dette ikke er tilfældet. Denne korrespondance klargjorde, at forskerne har taget højde for og beregnet de enkelte gruppers sammenlignelighed, hvilket er information, som anses væsentlig for studiets troværdighed og derfor relevant at inkludere i det publicerede materiale. Den metodiske uigennemsigthed underbygges af, at jordemoder Nina Olsen Sørensen i sit resumé af studiet ikke synes at have bemærket denne opdeling (Sørensen, 2015). Da antallet af forsøgspersoner i kvantitative studier er af betydning for resultaternes troværdighed, anses denne uklarhed kritisabel.

6.4 Forsøgets blinding og reliabilitet

Som behandlet i analysen af studiet af Dominguez-Bello et al. må vi i vurderingen af studiets reliabilitet stole på peer reviewerens ekspertise. Forskerne begrundet deres valg af måleinstrumenter, og analytikerne er i behandlingen af blodprøverne blindet for fødselsmåde. Studiet er desuden publiceret i et velrenommeret tidsskrift. Disse faktorer øger alle reliabiliteten, som samlet skønnes god. Dog gør det faktum, at peer-revieweren ikke har reageret på den som ovenfor beskrevet metodiske uigennemsigthed, at der sættes spørgsmålstegn ved peer-reviewerens nøjagtighed.

6.5 Opfølgning af studiepopulationen

En stor del af populationen ekskluderes grundet manglende blodmængder i de indhentede navlesnorsprøver. Ligeledes ekskluderes et præmaturt barn, som fejlagtigt var blevet inkluderet fra start. Vi vurderer dertil, at der statistisk set må have været et intrapartum frafald i den vaginale gruppe grundet tilstødende fødselskomplikationer. Denne mulige eksklusion nævnes ikke, hvilket vurderes kritisabelt for studiets metodiske transparens, men ikke i sig selv af betydning for resultaterne.

6.6 Konsekvens i dataindsamling

Navlesnoren blev konsekvent og uafhængigt af fødselsmåde afklemmt indenfor 30 sekunder post partum, hvorefter blodprøverne blev udvundet af det afklemte stykke. Bias i forbindelse med dataindsamlingsmetode vurderes således ikke sandsynlige.

6.7 Studiets størrelse

Studiets population er i alt 64 kvinder og 64 børn, 37 født vaginalt og 27 født ved elektivt sectio. Dog er grupperne, der udgør beregnings- og konklusionsgrundlaget for de enkelte fund, mindre.

- 43 børns blod testes med LUMA for at undersøge den globale methylering i CD 34+ celler
- 11 børns blod udgør grundlaget for Illumina 450K analyse af locispecifik methyleringsgrad
- 19 børns blod testes med bisulfite pyrosequencing for at validere fundene fra Illumina 450K analysen

Forskerne har ikke fremlagt, hvor store grupperne vurderes at skulle være, for at der med rimelighed kan drages konklusioner ud fra studiets resultater. En sådan ekspertvurdering ville have været gavnlig for vurderingen af fundenes videnskabelige værdi. Det vurderes, at de enkelte grupper i forhold det kvantitative studiedesign er små og resultaterne således i risiko for at være udtryk for individuelle forskelle. Det er dog meget positivt, at forskellige målemetoder har valideret studiets fund om locispecifik fødselsafhængig methyleringsgrad.

6.8 Prøver, beregninger og resultater

Forskerne undersøgte CD34+ celler fra navlesnorsblod for at bedømme såvel den globale som den locispecifikke methyleringsgrad som følge af fødselsmåde. Herefter undersøgte funktionsrelevansen af specifikke forskelligt methylerede loci igennem analyseredskabet GREAT.

Studiets primære fund. Studiet finder, at den globale methyleringsgrad hos børnene født ved elektivt sectio er signifikant højere end hos de vaginalt fødte børn ($p < 0,02$). Dertil findes, mellem de vaginalt fødte børn og sectiobørnene, signifikante forskelle i methyleringsgraden i 343 loci, hvoraf 179 af disse til dato er associeret med kendte gener. Forskerne tager højde for kønsspecifikke forskelle ved at udelukke gener på X og Y kromosomet i analysen. Andelen af signifikante ($p < 0,01$) locispecifikke forskelle er betinget af den af forskerne opstillede grænse på 10 %, som markør for, hvornår forskelle i methyleringsgraden med rette kan antages at være fødselsrelateret og ikke blot et udtryk for individuel, normal varians. Ud fra vores viden anses denne grænse for rimelig.

Af de locispecifikke gener, hvor der fandtes fødselsrelaterede methyleringsforskelle, var 76 % i gruppen af sectiobørn hypo-methylerede i forhold de vaginalt fødte børn. Denne diskrepans mellem sectiobørnenes *globale* tendens til hyper-methylering og den *locispecifikke* tendens til hypo-methylering underbygger nødvendigheden af at måle på locispecifikke forskelle i methyleringsgrader, hvilket Almgren et al. er nogle af de første, der gør.

GREAT. Funktionsrelevansen af de 179 fundne, kendte loci blev igennem analyseredskabet GREAT forbundet med 20 biologiske processer. De fire mest markante i denne analyse var alle af helbredsmæssig relevans: 1) immunoglobulin biosyntese, 2) glykose-regulering, 3) regulering af keton metabolisme og 4) regulering af respons på mad. Dette underbygger *EPIIC's* antagelse, at fødselsmåden kan være af helbredsmæssig betydning for det humane genom.

Sekundære fund. Uafhængigt af studiets forskningsmål, men af relevans for valideringen af de primære fund og dermed også for vores problemformulering, fandt studiet, at epigenetiske forandringer var relateret til fødselslængden. Illumina 450K analysen viste, at graden af hypermethyleringen hos de vaginalt fødte børn korresponderende med fødselslængden, og at blodprøverne taget efter korte fødsler således var mere lig prøverne taget fra børn født ved elektivt sectio. Dette fund vurderes at styrke sandsynligheden for, at de primære resultater reelt er fødselsbetingede, ligesom det underbygger de to gruppers initiale lighed og herigennem minimerer risikoen for selektionsbias (se afsnit 6.3) og den arvelige epigenetiks mulige confounding.

6.9 Resultaternes signifikans og studiets interne validitet

Intern validitet. Studiets resultater viser diskrepans mellem tendens til henholdsvis hypo- og hypermethylering hos sectiobørnene alt efter, om der måles på methyleringsgraden globalt eller locispecifikt. Dette fund indikerer nødvendigheden af at fokusere på locispecifik methylering og styrker studiets interne validitet, - at forskerne igennem deres metodiske design reelt har mulighed for at finde svar på deres forskningsspørgsmål. Tidligere studiers konklusioner på baggrund af undersøgelser af globale methyleringsgrader mister samtidig deres videnskabelige værdi.

Som tidligere behandlet formår studiet ikke at udelukke risici for fødselsrelaterede confoundere, hvilket fremtidig forskning må afgøre betydningen af. Det vurderes således, at fødselsrelateret confounding er plausibel, men at studiet igennem dets metodiske tilgang og resultaternes tydelige signifikans ($p < 0,02$ og $p < 0,01$) giver os den til dato mest detaljerede viden på området.

6.10 Ekstern validitet

Forsøget udføres i Sverige, og det vurderes, at den svenske og den danske population har et sammenligneligt epigenetisk udgangspunkt for fødselsrelateret påvirkning. Grundet manglende viden om procedurer i forhold til udførelsen af det elektive sectio og definitionen på og håndteringen af den spontane fødsel er der svært at vurdere, om håndteringen af fødselsmåderne kan sammenlignes direkte med dansk praksis. Vi mener dog, at landenes fødekulturer ikke har markante forskelle, hvilket styrker den eksterne validitet.

Komparativ validering af studiets fund. Studiet *Global and single gene DNA methylation in umbilical cord blood cells after elective caesarean: a pilot study* (Franz et al., 2014) er så vidt vides det til dato eneste studie udover studiet af Almgren et al., der undersøger fødselsmådens indvirkning på den locispecifikke methyleringsgrad af det neonatale genom.

Franz et al. anvender en anden metodisk tilgang end Almgren et al. og tager udgangspunkt i gener af kendt immunologisk betydning, for at se om disse (n=96) påvirkes af fødselsmåden. Forskerne finder, at to af disse gener (associeret med udviklingen af immunrelaterede blodsygdomme og uhæmmet celledeling) er signifikant *mere* hyper-methylerede efter et elektivt sectio end efter en vaginal fødsel.

Almgren et al. finder, at forandringer i methyleringsgraden som følge af fødselsmåde både ses som hypo- og hyper-methylering, samt at majoriteten af forandringerne som følge af elektivt sectio ses som hypo-methylering. Det vurderes således, at Franz et al. via deres snævre fokus på forskelle i *hyper*-methylering grupperne imellem forringer studiets validitet og indskrænker mængden af fundne resultater. Franz et al.'s fund understøtter trods denne problematik, at fødselsmåden medfører signifikante forskelle i methyleringsgraden på specifikke gener og derved også nødvendigheden af at undersøge det neonatale genom kompositorisk for at få viden om fødselsrelaterede forandringers helbredsmæssige betydning.

Fundene vurderes ikke isoleret at være handlingsanvisende for praksis, da de ikke knytter sig til en specifik virkning. Dog viser de tendenser, som kan være afgørende for fremtidig kortlægning af kausale sammenhænge mellem sectioet og disponeringen for ikke-smitsomme sygdomme, hvis værdi derfor må inddrages i en etisk overvejelse af praksis.

7.0 Analysefund sat i forhold til hypotesen, *EPIIC*

I dette afsnit vil vi sammenholde vores analysefund med *EPIIC*'s antagelser om fødsels betydning for epigenomet. Ved at gøre dette vil vi se, om denne viden falsificerer eller underbygger hypotesen, som i sin form af ekspertudtalelse (evidens styrke D) til dato er den stærkeste evidens, der kobler epigenetiske fødselsrelaterede fund til fremtidig virkning.

EPIIC antager, at fødselsmåden påvirker det neonatale epigenom og efterlyser genspecifikke undersøgelser, der kan belyse hvordan samt påvirkningens helbredsmæssige betydning. Almgren et al. og Franz et al. undersøger netop den genspecifikke påvirkning, hvorfor vi vurderer

at fundene af fødselsmådens betydning for locispecifik methylering og de enkelte loci's helbredsmæssige betydninger underbygger og uddyber *EPIIC's* grundantagelse. Vi kan således konkludere, at den bedst foreliggende evidens understøtter *EPIIC's* antagelse om fødslen som formativ begivenhed (se afsnit 1.1) af betydning for helbredsmæssige markører i det neonatale genom.

EPIIC antager, at den fysiologiske fødsel er optimal for den formative fødselsproces. Almgren et al. mangler definitionsafklaringer, hvorfor vi ikke kan vurdere, om forskerne som sammenligningsgrundlag for det elektive sectios epigenetiske effekt rent faktisk har udfaldet af den fysiologiske fødsel. Er dette ikke tilfældet, og har der i den vaginale gruppe været confoundere af epigenetisk forstyrrende karakter (fx epidural blokade), vurderer vi dog, at skævvridningen af de sande resultater har ført de to grupper nærmere hinanden. Resultaterne i Almgren et al. *kan* således være en undervurdering af fødselsmådens reelle epigenetiske betydning.

EPIIC vurderer fødselsrelateret stresspåvirkning af betydning for formationen det neonatale epigenom. Almgren et al. holder ikke deres fund op mod stressniveauet. Andre studier har fundet sammenhænge mellem helbredsrelevante neonatale markører i blodet og barnets fødselsrelaterede stressniveau målt ved navlenors-pH (Yektaei-Karin et al., 2007). Det kunne således i sammenholdningen af studiets fund med *EPIIC* have været spændende, om Almgren et al. havde undersøgt, om der var en sammenhæng mellem de fødselslængde-relaterede methyleringsgrader (se afsnit 6.8) og stresspåvirkningen.

Vores analyser falsificerer således ikke hypotesen, men underbygger behovet for fremtidige observationelle, prospektive studier, der med udgangspunkt i den fysiologiske fødsel belyser epigenomets initiale komposition samt dettes efterfølgende udviklingsproces.

8.0 Diskussion – jordemoderens muligheder for at reducere det elektive sectios effekt på menneskets to genomer

I følgende afsnit vil vi sammenholde analysefundene fra de foregående afsnit og de valgte hypoteser med hinanden. Gennem inddragelse af relevante studier og reviews vil vi diskutere jordemoderens muligheder for at reducere sectioets forstyrrelser af de neonatale biomarkører.

8.1 Menneskets økosystem

De analyserede studier finder ny evidens for fødselsmådens betydning for neonatale biomarkører. Studierne er dog enestående indenfor deres respektive forskningsfelter, og de fundne virkninger er begrænsede til fødselsøjeblikket, hvorfor de ikke i sig selv giver viden om resultaternes betydning for menneskets udvikling. Analysefundene underbygger og uddyber til gengæld de valgte hypoteser, som dermed styrkes. Nedenfor vil vi diskutere, hvordan hypoteserne hver især også styrker hinanden og derigennem deres fælles vurdering af behovet for prioriteringen af den fysiologiske fødsel.

Zhu et al. beskriver i deres review *Human gut microbiome: the second genome of human body* mikrobiomets alsidighed og dets betydning for det enkelte individs personlighed og funktionalitet. Det humane genom og mikrobiomet er ifølge forfatterne grundmaterialet, to af hinanden påvirkelige og afhængige genomer, der som et økosystem definerer og udgør det enkelte menneske i et størrelsesforhold, hvor mikrobiomet udgør 10 gange så mange celler som det humane genom (Zhu et al., 2010). Vores projekt behandler således gennem valgte hypoteser og studier fødselsmådens effekt på menneskets to genomer. Studiernes fund er følgelig af betydning for hinanden og dermed også for de to genomers funktionelle udvikling herfra, hvilket vil være genstand for fremtidig forskning.

Grundet den lave evidensstyrke og studierne mulige confoundere er det en klar mulighed, at en af hypoteserne vil blive forkastet helt eller delvist. Den anden vil dog muligvis stadig bestå og fra sit standpunkt bevidne den fysiologiske fødsels vigtighed for barnets fremtidige sundhed og reduktion af de ikke-smitsomme sygdomme, som på verdensplan truer samfundsøkonomien (Meyrowitsch et al., 2007).

8.2 Nedbringelse af sectioraten

Nationalt såvel som internationalt ses initiativer for at reducere andelen af sectioer. WHO har netop i 2015 meldt ud, at sectioraten globalt bør ligge omkring 10 - 15 % grundet manglende evidens for nyttevirkningen af en højere rate. I deres rapport medtages, at fremtidig forskning bør belyse eventuelle langsigtede konsekvenser for barnet (WHO, 2015b). Nationalt er jordemoderforeningens fokusområde for 2016 i tråd med dette, "Jordemoderen og kejsersnittet", som specielt vil fokusere på de kejsersnit, der udføres på baggrund af en initial lav risiko (Jordemoderforeningen, 2015a).

De sectioer, vi har valgt at bruge som genstand for analyserne af sectioets effekt på neonatale biomarkører, har været elektive sectioer. Dette for at minimere confounding ved bedst muligt at kunne isolere fødselsmådens form og herved sammenholde de fundne resultater med denne. Vores analysefund indikerer, at fødselsprocessens påvirkning af barnet er afgørende for det epigenetiske udtryk, hvorfor det akutte sectio muligvis er mindre forstyrrende for epigenomet end det elektive. Dette sætter spørgsmålstegn ved nytten at den praksis, der anbefaler et elektivt sectio grundet en givet risiko for et akut sectio (se afsnit 9.4).

En nedbringelse af sectoraten vurderes at være en langsigtet proces, som tager udgangspunkt i faglighed, ledelse og værdier, og som må tilrettelægges forskelligt, alt efter hvilken type sectio, den behandler. Sectioet vil samtidig altid være et livreddende indgreb, hvorfor vi i den daglige praksis må forsøge at skabe de bedst mulige operationelle betingelser for mor og barn. Nedenfor vil vi derfor med udgangspunkt i reviewet *The infant microbiome development: mom matters* (Mueller et al., 2015) diskutere, hvilke fødselsrelaterede muligheder vi som jordmødre har for at mildne sectioets forstyrrelser af det neonatale mikrobiome.

8.3 Reduktion af sectioets forstyrrelser af de neonatale biomarkører

Vaginal Gaze. I analysen af studiet af Dominguez-Bello et al. fandt vi, at vaginalpassagen er afgørende for det neonatale mikrobiotas lighed med den maternale bakterieflora og forekomst af vaginalbakterier. I forbindelse med udførelsen af sectioet anbefaler Mueller et al., at der bliver lagt en steril gaze op i moderens vagina, som fjernes umiddelbart inden operationen og føres den over barnets hud, næse og mund for at efterligne den vaginale passage umiddelbart efter forløsningen (Mueller et al., 2014:8). Initiativet bygger på endnu uudgivet materiale fra et stort studie, hvis delresultater viser, at sectiobørn, der introduceres til gazen ved fødslen, 30 dage post partum mikrobielt ligner de vaginalt fødte børn signifikant mere end kontrolgruppen (De Jesus-Laboy et al., 2014). Det endelige studie er ifølge Maria Gloria Dominguez-Bello, som er forsker og medforfatter af studiet, netop nu i peer review proces. Vi har beretninger om, at ønsket om vaginal gaze i forbindelse med sectio efterleves på nogle hospitaler i hovedstadsregionen og vurderer, at publiceringen af ovenfor nævnte studie kan have potentiale til at ændre danske standardprocedurer for udførelsen af kejsersnit.

Hud-mod-hud. Fundene fra analysen af Dominguez-Bello et al. viser, at børn født ved sectio har mikrobiota, der ligner de generelle hudbakterier, men ikke specifikt deres egen mors. Mueller et al. anbefaler, at alle raske sectiobørn lægges direkte hud-mod-hud efter forløsningen (Mueller

et al., 2014:7). En sådan procedure vurderes at øge sandsynligheden for, at den nyfødte koloniseres med moderens specifikke hudflora, ligesom forskning har vist, at det virker promoverende for den ammeopstart, der for mange sectionmødre mislykkes (Centers for Disease Control and Prevention, 2014:3). Vi kan ikke bedømme, om denne procedure ville have ændret fundene i studiet af Dominguez-Bello et al., da de ikke beskriver operationelle procedurer.

Amning. Med udgangspunkt i specifikke bakteriekulturer, der relateres til den vaginale passage under fødslen, har tidligere studier fundet, at neonatale bakterielle forskelle som følge af fødselsmåde kan modificeres i løbet af de første uger og måneder (Makino et al., 2013). I modermælken – i modsætning til modermælkserstatningen – findes oligosakkarider, der ikke kan nedbrydes af de humane, men er nødvendige for mikrobielle celler, ligesom der findes nogle af de samme bakteriekulturer som i vagina, bifidobakterier og lactobacillus (Mueller et al., 2014:5). Amningen fungerer således som postnatal pre- og probiotisk balancering af mikrobiomet, hvilket kan forklare de tidligere studiers fund og underbygges af den nyeste forskning på området (Jakobsson et al. 2014, Azad et al. 2015). Ammehjælp synes således at være essentiel for at hjælpe mor og barn til selv at kunne modificere sectionets effekt på mikrobiomet, hvilket igen underbygger vigtigheden af implementering af direkte hud-mod-hud kontakt post partum.

Pre- og probiotika. Mueller et al. anbefaler ligeledes administration af farmakologisk pre- og probiotika til den nyfødte efter sectionet (Mueller et al., 2014:8-9). Fremtidig forskning må belyse vigtigheden og funktionen af denne behandling. Givet, at de vaginale børns mikrobiota er individuelle og maternelt afhængige (Dominguez-Bello et al., 2010), vurderes en sådan behandling dog ikke at kunne sidestilles med vaginal gaze, hud-mod-hud eller amning, men ses som generelt bakteriel understøttende behandling eller som et alternativ, hvor de andre foranstaltninger ikke er mulige.

Antibiotika. Mueller et al. nævner også intrapartum antibiotika som forstyrrende for det neonatale mikrobiom, hvorfor det i reviewet anbefales, at der i forbindelse med sectionet først administreres antibiotika efter afklemning af navlesnoren (Mueller et al., 2014:18). Begge de i projektet inddragede hypoteser behandler antibiotika som værende af betydning for henholdsvis mikrobiomet og epigenomet, mens de analyserede studier, som fremført i foregående analyser, ikke tager højde for denne mulige confounding.

I forskningen er der til dato ligeledes ikke konsensus om, hvorvidt intrapartum antibiotika udgør en betydelig confounder for den neonatale mikrobiota efter sectio. Jakobsson et al. konkluderer, at dette ikke er tilfældet, mens Azad et al. finder, at der er en signifikant forskel i den neonatale mikrobiota ved administration af intrapartum antibiotika - også i forbindelse med vaginale fødsler (Jakobsson et al., 2013 og Azad et al., 2015). Indenfor det epigenetiske område er effekten af antibiotika så vidt vides endnu ikke undersøgt. Fremtidig forskning må forsøge at kortlægge såvel intrapartum antibiotika som sectioets isolerede betydning for de neonatale biomarkører, for at procedurer herom kan foreskrives mest hensigtsmæssigt for mor og barn.

8.4 Fra tendens til praksis

Der er som ovenfor beskrevet flere muligheder for at mindske de mikrobakterielle konsekvenser af at blive født ved sectio, hvis karakter er jordemoderfagligt nære, og som kan udføres i den tid, vi har ansvar for mor og barn under og efter fødslen. Da disse foranstaltninger i sig selv ikke anses for at være associeret med en risiko, men potentielt kan mildne sectioets langsigtede mulige helbredsmæssige konsekvenser, vurderes de med fordel at kunne implementeres i praksis.

Fra et epigenetisk perspektiv synes sådanne foranstaltninger dog til dato ikke at være behandlet i litteraturen. Vi vurderer, at dette kan skyldes, at de epigenetiske påvirkninger foregår i vores humane celler, som ikke er lige så manipulerbare som de mikrobielle. Styrker fremtidig forskning fortsat *EPIIC*, skønnes vigtigheden af at understøtte og prioritere den fysiologiske fødsel så længe som muligt derfor at være essentiel i varetagelsen af det ufødte barns interesser.

Ved at beskæftige sig med disse nye forskningsfelter er det projektets præmis, at den fremfundne evidens og de herudfra betydningsfulde forebyggende og genopbyggende foranstaltninger for praksis er af lav evidensstyrke. Præmissen gør i sig selv ikke fundene mindre klinisk vigtige, men komplicerer udarbejdelsen af handleforskrifter, idet disse med øje for ny forskning må afveje risiko for at handle eller ikke at handle på den videnskabelige tendens imod den med evidensstyrken behæftede usikkerhed (se afsnit 3.4.3).

At praktisere EBM er ifølge Andersen og Matzen at arbejde ud fra bedste foreliggende evidens og sit personlige skøn med inddragelse af patientens ønsker (se afsnit 3.4.2). Spørgsmålet er nu: Hvor stærk skal evidensen være for at indgå i de nationale kliniske guidelines? Og hvor stærk skal den være for at indgå i det personlige skøn og i den information, hvorudfra patienten

træffer sine valg? I projektets anden del vil vi for at undersøge jordemoderens rolle i forbindelse med sectioet analysere, om DSOG's guideline *Maternal Request*, der ikke beskriver langsigtede konsekvenser for barnet, lever op til de krav, der stilles til nationale kliniske guidelines.

2. del

9.0 Analyse af DSOG's guideline *Maternal Request*

I følgende afsnit vil vi med udgangspunkt i relevante dele af Andersen og Matzens *Tjekliste til kliniske retningslinjer* (Andersen og Matzen, 2014:161-173) analysere DSOG's guideline *Maternal request* (DSOG, 2006). Dette for at finde svar på problemformuleringens anden del: "hvordan lever DSOG's guideline *Maternal Request* op til de krav, der stilles til nationale kliniske retningslinjer, når man analyserer indholdet med udgangspunkt i barnets interesser?"

Præsentation af DSOG's guideline *Maternal Request*. Den kliniske guideline er udarbejdet af en arbejdsgruppe, bestående af 11 læger og 3 jordemødre ud fra foreliggende litteratur og diskussioner arbejdsgruppen imellem. Guidelinen fungerer 1) definitionsafklarende for typer af elektive sectioer 2) som handleforeskrivende grundlag for de enkelte nationale hospitalers praksis for anbefaling af elektive sectioer og 3) vejledende for håndtering af ønsker om sectio uden medicinsk indikation, maternal request. Guidelinen indeholder juridiske aspekter, risici for mor og barn samt forslag til patientinformation, men ikke operative og perinatale procedurer.

Med henblik på at vurdere guidelinens overordnede validitet og brugbarhed har vi analyseret den systematisk ved hjælp af *Tjekliste til kliniske retningslinjer*. Denne analyse finder guidelinen yderst kritisabel, men vil grundet opgavens begrænsning ikke fremgå i sin fulde form i projektet. Nedenfor vil vi fremlægge de analytiske pointer, vi specifikt finder relevante for opgavens problemformulerings fokus på barnet.

9.1 Metodisk kvalitet i barnets interesse

Guidelinens alder. Ifølge *Tjekliste til kliniske retningslinjer* bør kliniske retningslinjer opdateres jævnligt, fx hvert eller hvert 3. år - specielt på områder i stor udvikling, da retningslinjerne ellers risikerer ikke at omtale "*væsentlige nyopdagede bivirkninger ved behandlingen*" (Andersen og Matzen, 2014:169). Projektets første dels fund var ikke videnskabeligt belyst i 2006, hvorfor arbejdsgruppen ikke kan kritiseres for at undlade at behandle dem. Derimod kan det kritiseres, at den manglende opdatering lader et forældet indhold ligge til grund for nuværende nationale praksis.

Guidelinens evidensgrundlag. Ifølge tjeklisten er det for en guidelines troværdighed vigtigt, at den bygger på en systematisk litteratursøgning (Andersen og Matzen, 2014:165). *Maternal Request* angives at være udarbejdet "*på baggrund af foreliggende litteratur, men primært efter diskussioner i den bredt sammensatte gruppe*" (DSOG, 2006:4), hvorfor den ikke lever op til dette krav og vurderes at have form af en usystematisk ekspertvurdering, og af konsensusbeslutninger og følgelig er i stor risiko for at være farvet af enkeltpersoners overbevisninger (Ibid:168). Der er således risiko for selektionsbias i guidelinen. Dette kan betyde, at arbejdsgruppen ikke har set nødvendigheden i at inddrage eksisterende studier af betydning for barnets tarv. Risikoen for selektionsbias vurderes yderligere høj ud fra guidelinens beskedne 20 referencer, hvoraf en stor del er sekundær litteratur, der i sig selv kan være farvet af holdninger.

Arbejdsgruppen. Grundet den manglende systematik i udarbejdelsen af guidelinen er arbejdsgruppens personlige skøn af stor betydning for dens indhold, hvorfor det er problematisk, at gruppen ikke præsenteres i forhold til faglige baggrund, ansættelsessted, hvorvidt arbejdsgruppens holdninger er repræsentative for dansk obstetrik, samt om der kan være interessekonflikter i forhold til at være delagtige i udformning af en guideline om sectio på mors ønske.

Vi har undersøgt arbejdsgruppens faglige sammensætning og har fundet, at 11 ud af 14 er læger, hvoraf 9 er obstetrikere. Som guidelinen selv foreskriver, har der indenfor denne faggruppe gennem tiden været personer, som har ment, at det elektive sectio var helbredsmæssigt mere sikker for mor og barn end den intenderede vaginale fødsel (DSOG, 2006:4). Hvorvidt der i arbejdsgruppen er dominante obstetrikere, hvis personlige holdninger anno 2006 er, at dette forhold stadig er gældende for barnet, kan ikke udelukkes. Disse

troværdighedsproblematikker kunne ifølge tjeklisten være modificeret, hvis guidelinen havde undergået ekstern peer review (Andersen og Matzen, 2014:170), hvilket dog ikke synes at være tilfældet.

Én titel, et andet indhold. Ifølge tjeklisten er det for at bedømme en guidelines brugbarhed vigtigt, at den har et klart formuleret formål (Andersen og Matzen, 2014:164). *Maternal Request* har ifølge indledende afsnit som formål, at foreskrive ”... forslag til, hvorledes en henvendelse fra en gravid med ønske om sectio på maternal request (MR) kan håndteres.” (DSOG, 2006:4). Guidelinen er dog ikke bare definitionsafklarende og handleforeskrivende for denne type sectio, men for alle former for elektivt sectio. Guidelinen favner således langt mere end sit fremlagte formål, hvilket mindsker dens transparens og gør sammenligningsgrundlaget for de enkelte dele af patientpopulationen i forhold til effekt og risici ved indgrebet usammenligneligt. Dette forringer guidelinens brugbarhed i forhold til barnets tarv.

9.2 ”Væsentlige” neonatale udfald

Ifølge tjeklisten skal den bedste foreliggende evidens ligge til grund for den kliniske guideline, hvori alle *væsentlige* udfald ved en given behandling skal beskrives (Andersen og Matzen, 2014:167). Andersen og Matzen beskriver ikke, hvor evidente eller veldokumenterede udfald skal være for at være ”væsentlige” nok til at skulle indgå i guidelinen og dermed i den enkelte fagpersons praktisering af EBM i forbindelse med den givne behandling. Det kan derfor ud fra tjeklisten ikke entydigt vurderes, om den nationale guideline for elektive sectioner kan kritiseres for ikke at favne den i opgavens første del erhvervede viden. Vi vurderer, at denne viden er væsentlig, men er selvfølgelig præget af den arbejdsproces, vi i skrivende stund befinder os i. Derfor vil vi nedenfor analysere evidensgrundlaget for afsnittet *Føtale komplikationer ved kejsersnit og vaginal fødsel* (DSOG, 2006:17) og holde dette op imod den i projektets første del fremfundne evidens. Herigennem vil vi komparativt vurdere, hvorvidt den nye videns ”væsentlighed” findes stærk nok til at indgå i guidelinen.

Maternal Request behandler, med reference til NICE guidelines 2004, i skematisk form seks mulige neonatale bivirkninger og komplikationer ved det elektive sectio set i forhold til den vaginale fødsel. Det fremgår ikke, hvorvidt disse skønnes fyldestgørende, eller om andre udfald vurderes mulige. Guidelinen gør i afsnittet rede for, at resultaterne er behæftet med stor usikkerhed grundet heterogenitet i de bagvedliggende studiers population, indikation og studiedesign og den generelt store sandsynlighed for confounding. Af de seks behandlede udfald

er "respiratoriske problemer" (absolut risiko = 3,5 ; evidensgrad 3) det eneste udfald, hvis risiko er signifikant forøget hos børn født ved sectio. De resterende udfald har absolutte risici <1 (procentvis forekomst, se bilag 3) for begge grupper, de bygger på evidens af graderne 2b og 3 og er ikke signifikant hyppigere forekomne ved elektive sectioner end ved vaginale fødsler.

DSOG behandler endnu en 7. mulig konsekvens ved sectioet: en øget risiko for intrauterin fosterdød i følgende graviditeter. Dette bygger på fund fra et skotsk studie, der er publiceret i Lancet i 2003. Den absolutte risiko er 0,011 og den relative risiko 2,2 set i forhold til tidligere vaginal fødsel (tallene er omregnet fra de af DSOG angivne målestoksforhold). Der er således tale om et meget væsentligt, meget sjældent udfald for *kommende* børn - ikke dem der er guidelinens patientgruppe. Arbejdsgruppen tager det forbehold for udfaldet, at sandhedsværdien bør valideres af fremtidige studier. De argumenterer dog for berettigelsen af at behandle risikoen i guidelinen på grund af dennes alvor. Den nævnes yderligere i *Forslag til patientinformation* (DSOG,2006:20), hvorfor de antages, at arbejdsgruppen enten er overbeviste om fundets sandhedsværdi eller mener, at parret bør informeres om alle mulige udfald af stor betydning for deres familie.

De i guidelinen behandlede neonatale risici er således sjældent forekomne og vurderes behæftede med stor videnskabelig usikkerhed grundet guidelinens metodiske kvalitet, empiriske evidensstyrke, heterogenitet og risiko for bias. Hertil ses, at de eneste to signifikante risici (intrauterin fosterdød for kommende børn og respiratoriske problemer) er henholdsvis meget sjældne og ikke af betydning for indeværende graviditet eller vurderes af mild sundhedsmæssig betydning. Ud fra denne analyse skønnes, at arbejdsgruppen i deres udvalg af empiri omhandlende neonatale udfald som følge af sectioet ikke har haft kriterier i forhold til signifikans, evidensstyrke eller udfaldets karakter.

Ud fra ovenstående analyse vurderes den i projektets første del behandlede empiri at vise lige så evidente, hyppigere forekomne og potentielt mere betydningsfulde udfald for barnet end de i *Maternal Request* behandlede neonatale udfald. Væsentligheden af sectioets forstyrrelser af det neonatale mikrobiom og epigenom vurderes således af en sådan betydning, at det ikke skønnes forsvarligt at udelade deres betydning fra en national guideline om sectio.

9.3 "Relative fordele, risici og alternativer"

Tjeklisten foreskriver, at en guideline bør beskrive alle væsentlige behandlingsmuligheder (Andersen og Matzen, 2014:167), og i *Maternal Request* skriver arbejdsgruppen i tråd med dette, at informationen om sectioet ud fra bedst tilgængelige viden bør inkludere "*de relative fordele, risici og alternativer*" (DSOG, 2006:5). Som behandlet i afsnit 8.3 og 8.4 er der - ud fra den til dato bedst tilgængelige viden - perinatale alternativer til nuværende nationale praksis for udførelsen af elektive sectioer. Disse vurderes af relevans for guidelinens indhold, da de kan være af betydning for de relative fordele og risici ved indgrebet.

Som det fremgår af første del af projektet, synes fødselsprocessen afgørende for det neonatale epigenom, hvilket indikerer, at et akut sectio kan have mildere epigenetiske konsekvenser end et planlagt. Ifølge *Maternal Request* er risikoen ved et akut sectio (> 50 %) i sig selv indikation for udførelsen af et elektivt (DSOG, 2006:10). Der nævnes ingen obstetrisk eller sundhedsmæssig grund til denne vurdering. Denne vanskeligt beregnelige indikation udsætter uundgåeligt børn og mødre for unødvendige indgreb og indikerer, modsat de i projektet belyste forskningsområder, at det elektive sectio er at foretrække frem for det akutte.

9.4 Jordemoderens funktion?

Ifølge tjeklisten bør det af en guideline tydeligt fremgå, hvem der er dens målgruppe, herunder hvordan og af hvem undersøgelser og behandlinger skal udføres, for at sikre dens brugbarhed og anvendelighed i praksis (Andersen og Matzen, 2014:165+172). I *Maternal Request* er disse krav ikke overholdt. Jordemoderens funktion behandles i forbindelse med samtale og informationsgivning, som ifølge arbejdsgruppen er afgørende for parrets ønsker om fødselsmåde (DSOG,2006:11,18). Vi vurderer herudfra, at jordemoderen er en del af guidelinens målgruppe, men en faglig arbejdsopdeling fremgår ikke.

Mødet med patienten skal ifølge EBM bygge på information og handling ud fra den bedste foreliggende evidens og det kliniske skøn (Andersen og Matzen, 2014:18). Den kliniske guidelines funktion er at optimere den sundhedsprofessionelles kliniske praksis ved at indeholde lettilgængelig, systematisk fremfundet evidens og handleforskrifter (Ibid:162). Ud fra den manglende behandling af langsigtede konsekvenser for barnet og ikke eksisterende fagopdeling vurderes *Maternal Request* følgelig ikke at kunne opfylde sin funktion og derigennem være svær

at arbejde ud fra. I følgende diskussionsafsnit vil vi belyse, hvordan denne problematik kan komplicere den jordemoderfaglige praksis i forhold til information omkring elektive sectioner.

10.0 Diskussion – jordemoderens informationsgivning omkring det elektive section

I nedenstående afsnit vil vi ud fra jordemoderfaglige policydokumenter diskutere betydningen af projektets analysefunds for jordemoderens informationsgivning omkring det elektive section.

10.1 Jordemoderens lovmæssige forpligtelser

Som det fremgår af projektets empiri, er der divergens mellem den nyeste forskning om sectionens betydning for barnets tarv og DSOG's guideline *Maternal Request*, som er handlingsfreskrivende for dansk praksis. Dette lader os tilbage med spørgsmålet om, hvordan jordemoderen i sit virke skal forholde sig til informationsgivning og handlinger omkring sectionet.

Jordemoderen arbejder på hospitalerne under retningslinjer, der er udarbejdet af den enkelte afdeling og tager udgangspunkt i DSOG's guidelines, hvis funktion ifølge Sundhedsstyrelsen er at styrke patientsikkerheden (Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, 2000). Retningslinjerne er således jordemoderens foreliggende opslagsværk for "bedste foreliggende evidens" og god faglig norm, samt ensretning af den faglige standard. Deres indhold er dog ikke lovmæssigt pålagt jordemoderen. Jordemoderen er lovmæssigt forpligtet til at handle efter *Sundhedsloven* (Ministeriet for sundhed og forebyggelse, 2014), herunder de fagspecifikke uddybninger i *Cirkulære for jordemodervirksomhed* (Sundhedsstyrelsen, 2001b) og *Vejledning om jordemødres virksomhedsområde, journalføringspligt, indberetningspligt mv.* (Sundhedsstyrelsen, 2001a).

10.2 Fyldestgørende information

I gennem ovenstående policydokumenter forpligtes jordemoderen til at give fyldestgørende information og herudfra indhente informeret samtykke fra kvinden forinden enhver handling for at sikre dennes retmæssige medbestemmelse og forståelse for beslutningens betydning (Ministeriet for sundhed og forebyggelse, 2014: kap. 5 ; Sundhedsstyrelsen, 2001a: stk. 4, 5). Vi vil argumentere for, at denne "fyldestgørende" information er betinget af at være et produkt af

den "bedste foreliggende evidens", der for praktisering af EBM er afgørende. Ud fra denne antagelse bør de nationale kliniske guidelines være foreskrivende for fyldestgørende information i forbindelse med en given behandling til en given dato.

Ved sammenstillingen af projektets fund ser vi dog, at dette ikke er gældende, hvorfor vi må konkludere, at jordmoderen ikke overholder sine lovmæssige forpligtelser til fyldestgørende information ved at tage udgangspunkt i DSOG's guideline *Maternal Request*. Denne erkendelse lægger et stort ansvar på den enkelte jordemoder og kan følgelig sætte hende i dilemmaer, hvor procedurer i praksis ikke stemmer overens med hendes lovmæssige forpligtelser. Dette vil vi diskutere i de følgende delafsnit.

10.3 Ajourføringspligten

Ifølge *Vejledning om jordemødres virksomhedsområde, journalføringspligt, indberetningspligt mv.* skal jordmoderen "... gøre sig fortrolig med ny viden af betydning for erhvervsudøvelsen" (Sundhedsstyrelsen, 2001a: stk. 4). I dette projekt er vi blevet fortrolige med viden af relevans for barnets tarv og derfor også for jordmoderens fyldestgørende informationsgivning i forbindelse med elektive sectioner. Spørgsmålet er - ud fra erkendelsen af at vores lovmæssige forpligtelse ikke kan forventes indfriet ved at handle ud fra foreliggende guidelines - hvor langt vores forpligtelse om faglig ajourføring går.

Ifølge *Etiske Retninglinjer for jordemødre* skal jordmoderen holde sin faglige viden ajour og anvende denne viden til at udvikle og forbedre praksis samt generelt til "... at kunne yde en jordemoderfaglig omsorg, der tilgodeser principperne om at gavne og frem for alt ikke at skade og vedkende sig medansvar for, at praksis bygger på veldokumenteret viden" (Iversen et al., 2010:5-6). Herudfra mener vi ikke, at standarden for jordemoderfaglig ajourføring kan indfries ved at underlægge sig en praksis, der ikke tager højde for væsentlige sectio-relaterede konsekvenser af betydning for barnets tarv. En realistisk fortolkning af denne ajourføringspligt, anser vi, kan være at holde sig fagligt opdateret igennem *Tidsskrift for Jordemødre* eller lignende internationale fagmagasiners gengivelse af fagrelevant forskning.

I *Tidsskrift for Jordemødre* er sectioets mulige langsigtede konsekvenser for barnet fornylig blevet belyst (Sørensen, 2015: a, b). Derfor anses det ikke for urealistisk, at jordmoderen på nuværende tidspunkt kender til de i projektet behandlede forskningsområders eksistens. Vi mener dog, at disse forskningsresuméer blot kan bevidstgøre jordmoderen om *eksistensen* af

viden, men ikke, hvorvidt denne bør implementeres i hendes kliniske praksis. Praktiseringen af EBM bygger på den bedste foreliggende evidens fremfundet ved systematisk litteratursøgning, hvilket er en proces, der tager tid (Andersen og Matzen, 2014:22). Jordemoderfaglig informationsgivning ud fra nævnte resuméer af originallitteratur vil således supplere nuværende nationale guideline for elektive sectioer, men ikke være et udtryk for god sundhedsfaglig praksis. Det er derfor urealistisk at tro, at jordemoderens ajourføring kan opdatere hende fyldestgørende om hendes virksomhedsområde og om hvilken information, hun i den enkelte situation bør videregive til familierne. Dette understreger vigtigheden af, at de kliniske guidelines lever op til deres formål af at styrke patientsikkerheden ved at være handleforeskrivende for god sundhedsfaglig praksis.

10.4 At handle i uoverensstemmelse med retningslinjer

Som ovenfor diskuteret mener vi ikke, jordemoderen har mulighed for selvstændigt at vurdere evidensgrundlaget for sit virke. På specifikke interesseområder kan jordemoderen dog tilegne sig en viden, der gør hende i stand til at vurdere områdets praksis set i forhold til EBM. Igennem bachelorprojekt-processen har vi tilegnet os en sådan interessespecifik viden. Dette gør, at vi i vores kommende jordemoderfaglige praksis vil anse det for uetisk og lovmæssigt uansvarligt ikke at lade de i projektets første del behandlede risici ved sectioet samt mulige handlinger for at mildne disse fremtidige konsekvens indgå i vores fyldestgørende information om det elektive sectio.

Sectioet ligger udenfor jordemoderens selvstændige virksomhedsområde, hvorfor lægelig information er en betinget del af ordinationen. Elektive sectioer vil således altid ordineres på baggrund af informationer fra flere fagprofessionelle og to forskellige faggrupper. Faggrupper som har fælles fodfæste i en guideline, der ikke behandler væsentlige forhold for barnet, og som ikke angiver en faglig rollefordeling. Information, der går ud over hospitalets retningslinjers indhold, står således ikke alene og vil være i risiko for at være divergerende i forhold til anden information, kvinden har modtaget eller vil modtage. Informationen om risici ved sectioet samt mulige handlinger for at mildne den fremtidige konsekvens af disse kan derfor ukonstruktivt forvirre og skræmme parret, som kan blive bevidste om konsekvenser, som nuværende retningslinjer og praksis ikke tager højde for.

I en artikelserie i avisen *Information*, 2013 udtalte kvinder med ønske om sectio sig om mødet med jordemoderen. De interviewede kvinder beskrev en frygt for dette møde, da de oplevede

jordemoderens informationsgivning som en skræmmekampagne og et forsøg på at overtale dem til en vaginal fødsel (Information, 2013). Som tidligere nævnt foreskriver *Etiske Retningslinjer for jordemødre*, at jordemoderen skal holde sin viden ved lige og tage medansvar for, at den jordemoderfaglige omsorg gavner og frem for alt ikke skader (Iversen et al., 2010:5-6). Risikoen for, at denne viden er divergerende i forhold til anden sundhedsprofessionel information og samtidig kommer til at fremstå ukonstruktiv og skræmmende for kvinden og hendes partner, synes dog stor. Dette indikerer, at jordemoderen må træde varsomt for ikke igennem sit ønske om at give fyldestgørende information at komme til at modarbejde tillidsforholdet til parret.

Grundet ovenfor diskuterede problematikker i forhold til at give "fyldestgørende information", er vi usikre på, hvilken afvejning af den i projektet fremfundne viden, der til dato vil være mest gavnlig at videregive parret i informationsgivning om elektive sectioer. Vi har svært ved at bedømme værdien af den enkelte jordemoders ajourføring, så længe de handleforskrivende guidelines ikke skaber et tværfagligt fundament for god sundhedsfaglig praksis.

11.0 Metodekritik

I følgende afsnit vil vi diskutere, hvad vores valg af fokusområde, metode, empiri og analyseredskaber har gjort for projektets fund og konklusioner.

Fokus på ikke-smitsomme sygdomme. Projektet belyser den jordemoderfaglige omsorgs betydning for barnets fremtidige sundhed ud fra fødselsmådens konsekvens for de neonatale biomarkører. Vi er bevidste om, at det jordemoderfaglige virkes relevans for barnets disponering for ikke-smitsomme sygdomme ikke behandles fyldestgørende ved at belyse fødselsmåden alene. Forskning, der belyser det intrauterine miljøets betydning for netop udviklingen af disse sygdomme, er i hastig udvikling (Dietert, 2014 ; Department of Public Health) og kan muligvis vise sig mere betydningsfuld for fremtidig jordemoderfaglig praksis, end det i projektet valgte fokus på fødselsmåde.

Arbejde med – to – hypoteser. Vi har valgt at behandle sectioets betydning for barnets sundhed igennem to hypotetiske forklaringsmodeller. Dette valg har medført en begrænsning af mængden af empiri, vi i forhold til de respektive hypoteser har kunnet behandle analytisk i projektet. Vi mener dog ikke, at dette har haft en negativ betydning for opgaven, da mængden

af humane originalstudier, der kan benyttes til besvarelse af problemformuleringen, er begrænset. Dette, da såvel det epigenetiske som det mikrobiologiske forskningsfelt er i en sådan udvikling, at den inddragede empiri igennem sine fund forkaster tidligere studiers relevans for problemformuleringen. Ud fra vores nuværende faglige indsigt i de respektive forskningsfelter mener vi derimod, at projektets sammenholdning af fødselsens indvirkning på menneskets to genomer er unik.

Ved at beskæftige sig med nye forskningsfelter og hypoteser er projektets analysefund samt koblingerne af disse til fremtidig sundhedsrelevans behæftet med usikkerhed. Vi kunne have valgt at undlade de hypotetiske forklaringsmodeller i projektet og udelukkende behandle de neonatale biomarkører. Dette ville have højnet den samlede evidensstyrke af projektets, men elimineret sammenligningen med nuværende nationale kliniske guidelines, de herigennem gjorde fund og følgelig diskussionen om fundenes betydning for jordemoderfaglig praksis.

Vi mener således, at opdelingerne af projektet har resulteret i, at det fremviser et mere troværdigt billede af sectionens betydning for barnet, end de enkelte forskningsfelter hver for sig, og at denne viden sættes i en jordemoderfaglig, praksisnær kontekst.

Brug af tjeklister. I valideringsprocessen af empiri har vi valgt at benytte to forskellige tjeklister for systematisk at nå frem de til fund, der er afgørende for god sundhedsfaglig praksis, EBM. Grundet de behandlede studiers forskningsdesign har vi været nødt til at analysere dem ud fra en tjekliste, der er udarbejdet til et randomiseret forskningsdesign, hvilket ikke er optimalt.

Vi mener derudover, at tjeklisterne mangler opsummeringer, der foreskriver, hvordan analysefundene internt skal prioriteres i forhold til en samlet vurdering. Dette gør, at brugbarheden, trods den systematiske opbygning, er afhængig af brugerens forforståelser og tolkning af de enkelte funds værdi. Vi har forsøgt at tage højde for denne mangel ved at sammenholde de i analysen gjorde fund af betydning for intern validitet under "punkt 9" i analyserne i projektets første del.

En anden kritik ved de benyttede tjeklister er manglende begrebsafklaringer, som fx hvad "væsentlig udfald" dækker over (Andersen og Matzen, 2014:167). Denne problematik forsøgte vi at tage højde for ved at vurdere væsentlighed af projektets fund op imod væsentligheden af de i *Maternal Request* allerede beskrevne udfald for barnet. Dette er ikke optimalt, da guidelinen, som det fremgår i analysen, i sig selv ikke lever op til kravene for en klinisk guideline og derfor ikke udgør et korrekt sammenligningsgrundlag.

Naturvidenskabelig tilgang. Projektet er udarbejdet ud fra en naturvidenskabelig tilgang. I projektets anden del diskuteres, hvordan jordmoderen igennem forpligtelsen til faglig ajourføring bør forholde sig til projektets fund - herunder risikoen for, at information ikke kan efterleves i praksis og/eller skræmmer kvinden. Denne praksisnære informationsproblematik kunne, som det fremgår i artiklen fra *Information* (se punkt 10.4), igennem en kvalitativ tilgang udfoldes.

Forforståelser. I analyserne og senere i diskussionen af analysefundene har vi måttet tolke adjektivers ladning (fx "væsentlige" udfald og "fyldestgørende" information) og graden af jordmoderens lovmæssige ajourføringspligt for at kunne vurdere empiriens validitet og herudfra dennes betydning for jordmoderens praksis. Disse tolkninger er ligesom samtlige valg og afgrænsninger i projektet ufravigeligt præget af vores personlige interesser og fagrelaterede forforståelser (Birkler, 2006:101). Vi er således bevidste om, at projektets fund ikke er udtryk for en objektiv sandhed, og at et lignende projekt udarbejdet af en anden faggruppe *kan* fremkomme med andre værdimæssige tolkninger af den tidlige epigenetiske og mikrobiologiske forsknings tendenser.

12.0 Konklusion

I projektets første del undersøges, hvordan det elektive sectio påvirker epigenomet og mikrobiomet. Dette gøres ved kvantitativ analyse af to kontrollerede ikke-randomiserede studier og med inddragelse af to hypoteser, der sætter studierne fund i en fremtidsrelateret kontekst. Det konkluderes, at det elektive sectio medfører locispecifikke methyleringsforandringer af det neonatale epigenom og mindsker den arvelige videregivelse af mikrobiota, og at disse forstyrrelser associeres med udviklingen af immunsystemet og deraf også disponeringen for ikke-smitsomme sygdomme. Der er dog et stort behov for fremtidige observationelle studier for at validere projektets fund og kortlægge genomernes udvikling fra det neonatale stadie. I diskussionen belyses hypotesernes internt komplementerende funktion, samt hvilke muligheder jordmoderen har for at reducere sectioets forstyrrelser af de neonatale biomarkører.

I projektets anden del undersøges, hvilken værdi den fremfundne viden har for jordmoderens varetagelse af barnets interesse. Igennem analyse af DSOG's guideline *Maternal Request* konkluderes, at den manglende behandling af sectioets mulige langsigtede konsekvenser for

barnet er kritisabel, og at guidelinen ikke lever op til sit formål om at styrke patientsikkerheden og ensrette god sundhedsfaglig praksis.

Med udgangspunkt i projektets analysefund og jordemoderfaglige policydokumenter diskuteres guidelinens betydning for jordemoderens kliniske praksis. Det konkluderes, at der ligger en stor udfordring i at handle efter EBM og de lovmæssigt foreskrevne jordemoderfaglige forpligtelser, når disse ikke fagligt understøttes af hospitalernes retningslinjer. En opdatering af DSOG's guideline for elektive sectioner vurderes derfor essentiel for at kunne praktisere god sundhedsfaglig praksis med varetagelse af barnets interesser.

13.0 Note

Ifølge *Etiske retningslinjer for Jordemødre* skal jordemoderen understøtte "... at fødslen forløber så ukompliceret som muligt, da den spontant forløbende fødsel antages at rumme kvaliteter som fysisk sikkerhed, menneskelig styrke og personlig vækst" (Iversen et al., 2010). Denne grundlæggende jordemoderfaglige tilgang til fødslen har hidtil taget udgangspunkt i kvindens tarv. Igennem dette projekt er vi kommet til en erkendelse af, at understøttelse af fysiologien også er afgørende for barnets sikkerhed, styrke og vækst. Vi ser frem til at følge forskningens kortlægning af fødselsmådens betydning for barnet fremtidige sundhed, og hvorvidt denne kommer til at være med til at definere svangreomsorgens værdigrundlag fremadrettet.

14.0 Referenceliste

Bøger

- Andersen, I. og Matzen, P. (2014) 4. Udg. *Evidensbaseret Medicin*, København: Gads Forlag.
- Birkler, J. (2006) *Videnskabsteori*, København: Munksgaard Danmark.
- Henderson, C. og Macdonald, S. (2004) *Mayes' Midwifery: A Textbook for Midwives*, 13th Edition, Kina: Elsevier Limited.
- Juul, S. (2012) 2. Udg. *Epidemiologi og evidens*, København: Munksgaard.
- Launsø, L., Olsen, L., Rieper, O. (2011) *Forskning om og med mennesker*, København: Nyt Nordisk Forlag.
- Nielsen, K.A., Greve, A., Hansson, F. & Rasborg, K. (1999): *Risiko, politik & miljø i det moderne samfund: en antologi om en aktuel kontrovers*. København: Samfundslitteratur.
- Sohlberg, P. og Sohlberg, B-M. (2004) *Erkendelsens Former – videnskabsteori og forskningsmetode*, Århus: Forlaget Klim.
- Sørensen, J. et al. (2011) *Ars parienti – Håndgreb og akut behandling ved fødsler* København: Munksgaard Danmark.
- Thisted, J. (2011) *Forskningsmetode i PRAKSIS – Projektorienteret videnskab og forskningsmetodik* København: Munksgaard Danmark.

Tidsskrifter

- Jordemoderforeningen (2015)a, *Tidsskrift for jordemødre*, 125(8), s 37
- Jordemoderforeningen (2015)b, *Tidsskrift for jordemødre*, 125(9), s 12-13

Artikler

- Alegria-Torres, et al. (Author Manuscript 2013) Epigenetics and lifestyle *Epigenomics* (2011) 3(3) s. 267–277.
- Almgren M, Schlinzig T, Gomez-Cabrero D, et al. (2014) Cesarean delivery and hematopoietic stem cell epigenetics in newborn infant: implications for future health?, *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 211 (5) s. 502.e1-8.

- Azad et al. (2015) Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study, *BJOG*, Publiceret online 28/9-2015.
- Cardwell et al. (2008) Cesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus; a meta-analysis of observational studies, *Diabetologica*, 51 (5) s.726-35.
- Cho et al., (2012) Cesarean section and development of the immune system in the offspring, *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 208 (4) s.249-54.
- Dahlen et al., 2013. The EPIIC Hypothesis: Intrapartum effects on the neonatal epigenome and consequent health, *Med Hypotheses*, 80 (5) s.656-662.
- Dietert R. og Dietert J. (2012) The Completed Self: An Immunological View of the Human Microbiome Superorganism and Risk of Chronic Diseases, *Entropy*, 14 s.2036-2065.
- Dietert, R. (2014) Developmental Immunotoxicity, Perinatal Programming, and Noncommunicable Diseases: Focus on Human Studies, *Hindawi Publishing Corporation – Advances in Medicin*, Article ID 867805.
- Dominguez-Bello et al. (2010) Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns, *PNAS*, s.11971-11975.
- Franz et al. (2014) Global and single gene DNA methylation in umbilical cord blood cells after elective caesarean: a pilot study, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, s.121-124.
- Gregory, K. E. (2011) Microbiome Aspects of Perinatal and Neonatal Health, *JPNN Journal*, 25 (2) s.158-162.
- Huh et al. (2012) Delivery by caesarean section and risk of obesity in preschool age children: a prospective cohort study, *Arch Dis Child*, 97 s.610-616.
- Jakobsson et al. (2014) Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section, *Gut* 63 s.559-566.
- Makino et al. (2013) Mother-to-Infant Transmission of Intestinal Bifidobacterial Strains Has an Impact on the Early Development of Vaginally Delivered Infant's Microbiota, *PLOS ONE*, 8 (11).
- Menacker et al. (2006) Cesarean delivery: background, trends, and epidemiology, *Semin Perinatol* 30 s.235-41.

- Mueller et al. (2014) The infant microbiome development: mom matters, *Trends in Molecular Medicine* 21 (2) s.109-117.
- Sørensen, N.O. (2015) a Resume af forskning: Epigenetiske forandringer hos nyfødte efter sectio – en mulig forklaring på øget risiko for sygdom, *Tidsskrift for Jordemødre*, 125 (1).
- Sørensen, N.O (2015) b Resume af forskning: Udviklingen af barnets mikrobiom det første leveår – et prospektivt kohorte studie, *Tidsskrift for Jordemødre*, 125 (9), s. 12-13.
- Thavagnanam et al. (2008) A Meta-analysis of the association between cesarean section and childhood asthma *Clin Exp Allergy* 38 s.629-633.
- Yektaei-Karin et al. (2007) The Stress of birth enhances *in vitro* spontaneous and IL-8-induced neutrophil chemotaxis in the human newborn, *Pediatric allergy and immunology* 18 s. 643-651.
- Zhu, B. et al (2010) Human gut microbiome: the second genome of human body, *Protein & cell*, 1 (8) s.718-725.

Kilder fra internet

- CASP UK, (2013), Lokaliseret på www.casp-uk.net/#!history/cnxo 16/12-2015
- Centers for Disease Control and Prevention, (2014), Lokaliseret på: <http://www.cdc.gov/breastfeeding/pdf/2014breastfeedingreportcard.pdf> 17/12-15
- De Jesus-Laboy et al., (2014), Lokaliseret på: <http://www.asmonlineeducation.com/php/asm2014abstracts/data/papers/l-741.htm> 17/12-15
- Department for Public Health, *FOETALforNC*, Lokaliseret på: <http://publichealth.ku.dk/sections/global/project/foetalforncd/> 17/12-15
- Dominguez-Bello et al., (2010)a, *Supporting Information* Lokaliseret på: <http://www.pnas.org/content/suppl/2010/06/09/1002601107.DCSupplemental/pnas.201002601SI.pdf#nameddest=ST1> 17/12-15
- Genetic Home Reference, *What is the epigenome?* Lokaliseret på: <http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/howgeneswork/epigenome> 18/12-15
- Global Health – beyond 2015, Lokaliseret på: <http://www.sls.se/GlobalHealth/Omkonferensen/Informations-grafik/Livsstilssjukdomar1/> 17/12-15

- Gyldendal (2009), *Locus*, Lokaliseret på: http://www.denstoredanske.dk/Natur_og_milj%C3%B8/Genetik_og_evolution/Genetik/locus 17/12-15
- Gyldendal (2012), *Methylering*, Lokaliseret på: http://www.denstoredanske.dk/It_teknik_og_naturvidenskab/Kemi/Organisk_kemi_og_stof typer/methylering 17/12-15
- Information (2013) *Kampen om fødslerne*, Lokaliseret på: www.information.dk/479663 17/12-15
- Meyrowitsch et al., (2007), Lokaliseret på: <http://globalhealth.ku.dk/biggest-challenges/dmb3881.pdf> 17/12-15
- Odense Universitetshospital (2014), *Tjeklister – tjeklister på dansk - Tjekliste til klinisk kontrolleret undersøgelse*, Lokaliseret på: <http://www.ouh.dk/wm440061> 16/12-2015
- Phbibliotek, *PubMed*, Lokaliseret på: <https://www.phbibliotek.dk/da/page/pubmed> 16/12-2015
- Stemcare *Hvad er stamceller?* (2015), Lokaliseret på: <http://www.stemcare.dk/hvad-er-stamceller> 13/12-15
- Sundhedsdatastyrelsen, *Fødsler og fødte – Fødsler i Danmark – Fødsler*, Lokaliseret på: <http://www.esundhed.dk/sundhedsregistre/MFR/Sider/MFR01.aspx> 17/12-15
- Sundhedsstyrelsen (2007) *Evidens i forebyggelsen*, Lokaliseret på: <http://sundhedsstyrelsen.dk/~media/2005D73969F948B9B247D43AB7BD29D7> 17/12-15
- WHO (2015)a *WHO NCD Surveillance strategy*, Lokaliseret på: http://www.who.int/ncd_surveillance/strategy/en/ 17/12-15
- WHO (2015)b, *WHO Statement on Caesarean Section Rates*, Lokaliseret på: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/161442/1/WHO_RHR_15.02_eng.pdf?ua=1 17/12-15

Policydokumenter

- Sundhedsstyrelsen (2001)a, *Vejledning om jordemødres virksomhedsområde, journalføringspligt, indberetningspligt mv.* Lokaliseret på:
<https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=21704> 17/12-15
- Sundhedsstyrelsen (2001)b, *Cirkulære om jordemodervirksomhed*, Lokaliseret på:
<https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=21702> 17/12-15
- Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, nov. 2014, *Sundhedsloven*, Lokaliseret på:
<https://www.retsinformation.dk/forms/r0710.aspx?id=152710> 17/12-15
- DSOG (2006), *Sandbjerg 2006 – guideline, Maternal Request*, Lokaliseret på:
<http://www.dsog.dk/obstetrik/> 17/12-15
- NICE (2011) peer reviewed 2014 *Caesarean section* Lokaliseret på:
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg132> 17/12-15
- Iversen et al. (2010) *Etiske retningslinjer*, Lokaliseret på:
http://www.jordemoderforeningen.dk/fileadmin/Fag_Forskning/Etiske_retningslinjer/Etiske_Retningslinjer_2010.pdf 17/12-15
- Sundhedsstyrelsen (2000) *Vejledning om udfærdigelse af instrukser*, Lokaliseret på:
<https://sundhedsstyrelsen.dk/da/udgivelser/2000/vejledning-om-udfaerdigelse-af-instrukser> 17/12-15

Film

- *Microbirth. Revealing the microscopic events during childbirth that could hold the key to the future of humanity* (2014) Film, af Harman, T. Og Wakeford, A. (DVD). Alto Films Ltd.

Bilag 1 – Ordforklaringer

Mikrobiologi

Mikrobiotaen er betegnelsen for alle de mikroorganismer, der lever i og på menneskekroppen.

Mikrobial (fx "human-mikrobial symbiose") henviser i projektet til dette.

Mikrobiomet er mikrobiotaens genetiske materiale, heraf betegnelse "det humane mikrobiom" (Mueller et al., 2015:1).

Blodstamceller er den type stamceller, der i sig har potentialet til at udvikle sig til enhver slags blodceller (Stemcare).

Epigenetik

Epigenetik er et molekylærblogisk forskningsfelt, der behandler ændringer i genomets arvelige egenskaber, som *ikke* sker på grund af ændringer i DNA'ets grundlæggende sekvenser, men er afgørende for genernes funktion (Genetic Home Reference, 2015).

Epigenomet er et system af kemiske markører, der, ved at tænde og slukke for gensekvenser, kontrollerer DNA'ets udtryk og herigennem genomets funktion (Ibid).

Methylering er en epigenetisk kemisk proces hvor en methylgruppe "åbner" eller "lukker" for gensekvenser, hvilket resulterer i at genspressionen ændres (Gyldendal, 2012).

Methyleringsgraden henviser til mængden af methylgrupper i en given komponent.

Global methylering er i Almgren et al.'s studie betegnelsen for methyleringsgraden i blodstamceller. Andre studier har tidligere undersøgt "global methylering", men fokuseret på andre blodkomponenter (fx navlesnorsblod og hvide blodlegemer). Global methylering er således et begreb, der er afhængigt af det enkelte studies forskningsgenstand.

Locispecifik (genspecifik) methylering. Loci kommer af ordet "locus" fra latin, der betyder "plads". Locispecifik methyleringsgrad er således methyleringsgraden på specifikke dele af kromosomer eller DNA-molekylet, dvs. på specifikke gener (Gyldendal, 2009).

Bilag 2 – Søgestrategi

Vi udførte vores systematiske søgninger den 28. oktober, 2015. Som beskrevet i afsnit 3.3.1, startede vi vores søgning med fritekstsøgninger og MeSH søgninger i databasen PubMed, hvorefter vi søgte i citationsindekset Web of Science.

Nedenfor fremgår vores systematiske søgninger, herunder de enkelte delsøgninger og hvordan disse blev koblet sammen til de søgninger, hvorfra vores empiri stammer. Efter hver søgning skimmede vi titler og abstracts for at vurdere, hvilke studier der virkede relevante for vores problemformulering. I samtlige søgninger afgrænsede vi søgningen til humane studier.

Som nævnt i projektets problemstilling, blev vi bekendt med hypoteserne, *EPIIC* og *The Completed Self* fra filmen *Microbirth*. Hypoteserne fremkom dog også af vores systematiske litteratursøgning.

Nedenfor er projektets mest benyttede empiri angivet med ”**fed**” under de søgninger, hvorfra de blev fundet første gang.

PubMed

FRITEKSTSØGNINGER

Søgning A, fødselsmåde relateret til sundhedskonsekvenser

Fødselsmåde:

Med den boolske algebra ”OR”:

”delivery mode*”, intervention*, ”physiological (birth*” OR delivery OR labour*)”, ”vaginal (birth* OR delivery OR labour*)”, intrapartum, caesarean, cesarean, ceasarean, ”c-section”, sectio

Antal hits = 1420618

Sundhedskonsekvenser:

Med den boolske algebra "OR":

"("non-communicable" OR chronic OR autoimmune OR atopic) disease*" OR "health outcome*", "immune respons*", immunological*, "immune system*", "(infant OR future OR neonatal) (health OR disease)"

Antal hits = 7802914

Ovenstående søgninger koblet sammen med den boolske algebra "AND":

Antal hits = 757085 -> **Søgning A**

Søgning B, det mikrobakterielle aspekt

Først lavede vi en "OR" søgning relateret til mikrobiologiske termer:

Microbiome*, microbiota, microflora*, microorganism*, microbial, "gut bacteria*", "gut flora", "vaginal flora", "vaginal bacteria*", ecosystem*

Antal hits = 446779

Derefter koblede vi denne søgning sammen med de fødselsrelaterede sundhedskonsekvenser (søgning A) med den boolske algebra "AND":

Antal hits = 369 -> **Søgning B**

Vi vurderede, at det ville være ideelt at lave yderligere en afgrænsning for at indskrænke søgeresultaterne. Gentagne forsøg viste dog, at sådanne afgrænsninger afskar os fra relevant materiale. Derfor skimmede vi titler og abstracs fra samtlige fund og endte med at udvælge følgende to studier, som var af størst relevans for problemformuleringen, og derfor blev brugt i analyse og diskussion:

Dominguez-Bello et al. (2010) Delivery mode shapes the aquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns, PNAS, s.11971-11975

Jakobsson et al. (2014) Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section, Gut 63 s.559-566

Nedenstående studier, blev brugt som supplerende empiri.

Mueller et al. (2014) The infant microbiome development: mom matters, Trends in Molecular Medicine 21 (2) s.109-117

Makino et al. (2013) Mother-to-Infant Transmission of Intestinal Bifidobacterial Strains Has an Impact of the Early Development of Vaginally Delivered Infant's Microbiota, PLOS ONE, 8 (11)

Søgning C, det epigenetiske aspekt

Først lavede vi en "OR" søgning ud fra epigenetiske termer:

Methylation*, epigenome*, epigenetic*, eustress

Antal hits = 109270

Denne søgning blev koblet til fødselsmåde og sundhedskonsekvenser (søgning A) med den boolske algebra "AND":

Antal hits = 109 -> **Søgning C**

Vi endte med at udvælge følgende studier til analyse:

Almgren M, Schlinzig T, Gomez-Cabrero D, et al. (2014) Cesarean delivery and hematopoietic stem cell epigenetics in newborn infant: implications for future health?, American Journal of Obstetrics & Gynecology, 211 (5) s. 502.e1-8

Franz et al. (2014) Global and single gene DNA methylation in umbilical cord blood cells after elective caesarean: a pilot study, European Journal of Obstetrics & Gynecology nd Reproductive Biology, s.121-124

MESH-SØGNINGER

I denne søgning var langt færre ord tilgængelige. Vi udførte fire delsøgninger og koblede dem efterfølgende sammen til én epigenetisk og én mikrobiologisk søgning.

Først lavede vi en **fødselsrelateret** MeSH-søgning, MeSH-søgning A

Med "OR":

Caesarean, Cesarean, Birth

Antal hits = 45034 → **MeSH-søgning A**

Derefter lavede vi en **sundhedsrelateret** søgning, MeSH-søgning B

Med "OR":

"Infant health", "chronic disease*", "immune system"

Antal hits = 1203914 → **MeSH-søgning B**

Derefter lavede vi en søgning relateret til det **mikrobiologiske** aspekt MeSH-søgning C

Med "OR":

"Immune system", Microbiology, Microbiome, "Human Microbiome", Microbiota

Antal hits = 1023167 → **MeSH-søgning C**

Til sidst lavede vi en søgning relateret til det **epigenetiske** aspekt, MeSH-søgning D

Med "OR":

Methylation, Methylations, Epigenetic, "Gene expression"

Antal hits = 415333 → **MeSH søgning D**

Mikrobakteriel MeSH-søgning

Med "AND":

Fødselsmåde (MeSH-søgning A), sundhed (MeSH-søgning B), mikrobiologisk (MeSH-søgning C)

Antal hits = 209

Af denne søgning fremkom nedenstående studie, der ikke var blevet fundet via fritekstsøgningen, men vurderedes relevant for projektet:

Yektaei-Karin et al. (2007) The Stress of birth enhances in vitro spontaneous and IL-8-induced neutrophil chemotaxis in the human newborn, Pediatric allergy and immunology 18 s. 643-651

Epigenetisk MeSH-søgning

Med "AND":

Fødselsmåde (MeSH-søgning A), sundhed (MeSH-søgning B), epigenetik (MeSH-søgning D)

Antal hits = 8

For at udvide denne søgning, lavede vi en søgning som udelukkede det sundhedsrelaterede aspekt:

(MeSH-søgning A) AND (MeSH-søgning D) Antal hits = 95

Der fremkom ikke nye relevante studier via disse søgninger.

Web of Science

Efter at have søgt i PubMed, søgte vi i citationsindekset, Web of Science for at se, om vi kunne finde yderligere relevant litteratur. Dette gjorde vi med udgangspunkt i den i PubMed fremfundne empiri og hypoteserne.

Igennem denne søgning kunne vi se, at studiet af Dominguez-Bello et al. fra 2010 var blevet citeret 612 gange, hvilket indikere, at andre forskere har fundet studiet værdifuldt. Dette

medvirkede til, at vi besluttede os for at bruge det i vores analyse, på trods af dets størrelse og alder i forhold til andre søgefund.

Ud fra ovenstående søgninger i de to databaser fandt vi en stor mængde litteratur, som har givet os en grundlæggende forståelse af de fødselsrelaterede forskningsområder indenfor epigenetikken og mikrobiologien. Noget af denne litteratur har vi refereret til i opgavens diskussionsafsnit.

Grundet de meget omfattende søgeresultater har vi prioriteret kun at fremlægge udvalgte studier i dette bilag.

Bilag 3 – Analytiske begreber

Bias er en skævvridning mellem de fundne resultater og de sande resultater. Bias skyldes forskellige fejl eller mangler i studiet udførelse, som man i den kritiske læsning af studiet må være opmærksom på. Dette kan fx være selektionsbias, herunder inklusions- og eksklusionskriterier og homogenitet grupperne imellem, eller forsknings- eller målebias. Der kan også være tale om bias som følge af confounding (Juul, 2012:106).

En **Confounder** er en uerkendt faktor, eksponering, der har en effekt på resultatet, men som fejlagtigt ikke medregnes i årsag-virkningssammenhængen (Ibid:278).

Absolut risiko (AR) er en angivelse for hvor stor procentvis forekomst et givent udfald har (Ibid:73).

Relativ risiko (RR) er den statistiske forskel mellem to risici. Ved $RR=1$ er der ingen forskel mellem gruppernes risici (Ibid:285).

Nulhypotese (H₀) er muligheden for at forsøgsgruppen og kontrolgruppen har samme risiko, $RR=1$. Ved falsifikationsprincippet forsøges denne hypotese at falsificeres, forkastes. H_0 sættes op imod **H_a**, der er den alternative hypotese, i vores opgave "The EPIIC Hypothesis" og "The Completed Self". Kan H_0 forkastes, styrkes H_a (Andersen og Matzen, 2010:88-89).

P-værdien er et estimat, der angiver, med hvor stor sandsynlighed studiets fund er en tilfældighed, og om H_0 kan være gældende (Juul, 2012:286).

Signifikans. Ved en tilstrækkelig lav p-værdi (typisk $< 0,05$) konkluderes, at H_0 ikke er mulig, og at forskellen mellem de to grupper er statistisk sikker, signifikant (Ibid:286).

Reliabiliteten er et udtryk for studiets pålidelighed, præcision og reproducerbarhed, dvs. hvor godt målingerne er udført. Risikoen for målebias forringer et studies reliabilitet (Ibid:106).

Intern validitet. Styrken af validitet er et udtryk for, om studiets fund er troværdige, dvs. om studiet måler, hvad det angiver at ville måle. Validiteten forringes, hvis der er bias og confoundere, der kan spille ind på og give en skævvridning af studiets resultat (Ibid:134).

Ekstern validitet. Selv hvis validitet og reliabilitet vurderes god, er det vigtigt at være opmærksom på anvendeligheden af studiets fund i den praksis, man ønsker at undersøge (Andersen & Matzen, 2007:68). Dette kaldes også studiets eksterne validitet (Juul, 2012:134).

Evidensen af et studies fund vurderes dels ved studiedesignets evidensstyrke (A-D) og evidensgrad (Ia-IV), dels ved læserens vurdering af validiteten og reliabiliteten. Derved er studiets evidens tæt forbundet med ovenstående parametre (Ibid:189-190).