

Titel: Væske- og elektrolytbalancen hos fødende kvinder

Indholdsfortegnelse

1.0 Baggrund

1.1 Formål

2.0 Metode

2.1 Inklusions- og eksklusionskriterier

2.2 Rekruttering og informeret samtykke

2.3 Indsamling og analyse af prøver

2.4 Statistiske overvejelser

3.0 Risici, bivirkninger og ulemper på kort og lang sigt

4.0 Oplysninger fra patientjournaler

4.1 Behandling af personoplysninger

5.0 Videnskabsetisk redegørelse

6.0 Økonomi

6.1 Vederlag

7.0 Offentliggørelse af resultater

1.0 Baggrund

I 2016 fik 36% af alle førstegangsfødende på landsplan diagnosen dystoci (ve-svækkelse) (1). Ve-stimulation med syntetisk oxytocin (Syntocinon®) er således en af de mest almindelige interventioner under fødslen, men kan potentielt have en negativ effekt på såvel mor som barn. De alvorligste utilsigtede effekter på moren er hyper-stimulation med for hyppige, langvarige og/eller kraftige veer til følge, hvilket kan resultere i asfyksi (iltmangel) hos fosteret og uterusruptur hos moderen (2,3).

I 2014 udgav Sundhedsstyrelsen en National Klinisk Retningslinje (NKR) med det formål, at sikre en evidensbaseret indsats overfor dystoci (4). Heri angives i.v. (intravenøs) væsketerapi som en mulig forebyggende indsats. Hypotesen bag dette tiltag stammer fra idrætsfysiologien, som har påvist at skeletmuskulatur arbejder bedre ved regelmæssig væsketilførsel (5). Da en fødsel ligeledes er at betragte som en fysisk krævende præstation, menes de samme mekanismer at kunne gøre sig gældende i myometriet (uterusmuskulaturen) (6).

Få studier har undersøgt effekten af i.v. væske på fødselsvarighed, og NKR Dystoci guidelinen (4) bygger sin anbefaling på to randomiserede studier (7,8) som indgik i et systematisk review (9). I en metaanalyse af disse to studier fandt man, at i.v. væsketerapi givet som supplement til frit føde- og væskeindtag var

associeret med en signifikant reduceret fødselsvarighed (28 minutter), og at der var sjældnere behov for ve-stimulation med syntetisk oxytocin hos de fødende, der fik i.v. væsketilskud sammenlignet med kvinder, som kunne spise og drikke frit, men som ikke fik i.v. væsketilskud. Kvaliteten af denne evidens blev vurderet som værende af moderat til meget lav kvalitet. Rationalet bag rutinemæssig administration af i.v. væske under fødslen er således, at man kan nedbringe fødsels varighed og muligvis forebygge dystoci.

På trods af, at i.v. væsketilskud er praksis i mange lande, er der ingen konsensus om typen eller mængden af væske, eller hvorvidt i.v. væsketerapi overhovedet er nødvendig (9). Samtidig har andre studier belyst bivirkninger ved for stort væskeindtag under fødslen. I et observationelt svensk studie, hvor de fødende både kunne drikke frit og nogle fik væsketilskud, fandt forfatterne, at 26% af de fødende var overhydrerede, og at dette var associeret med hyponatriæmi (saltmangel) i kvindernes blodprøver (10). Der findes ligeledes case studier som viser, at overdreven væskeindtag, eller det at drikke over tørst, i sjældne tilfælde kan medføre alvorlig og symptomatisk hyponatriæmi hos kvinder, såvel som nyfødte med kramper og gulsot til følge (11,12).

Så vidt vides foreligger der ingen studier af maternel forskydning i væske- og/eller elektrolytbalancen ved dystoci, og det vides derfor ikke, om dette er årsagen til en eventuel effekt af i.v. væske. Den begrænsede viden vi har om betydningen af væske- og elektrolytbalancen for myometriets og verner stammer fra studier, der har set på enkelte faktorer. Eksempelvis så man i et *ex vivo* forsøg, at ændringer i pH påvirker myometriets kontraktilitet igennem calciumsignalerne (13). Et andet studie af kvinder, der undergik akut sectio pga. dystoci, fandt en signifikant højere forekomst af laktatacidose i myometriets kar sammenlignet med kvinder der fik akut sectio på andre indikationer (14). Dette tyder på at ændringer i laktatniveauet kan have betydning for myometriets' arbejdsevne. Endelig beskriver to ældre studier, at fødende kvinder ofte har et forhøjet niveau af ketonstoffer (15,16), og at dette er associeret med dystoci (15). Om disse biokemiske ændringer er udtryk for et normalt fysiologisk respons eller er relateret til kvindens hydreringsstatus vides ikke. I et Cochrane review af væskeinterventioner til at nedbringe fødsels varighed efterlyses derfor netop baggrundsstudier af kvinders væske- og elektrolytbalance under fødsel (9).

På baggrund af ovenstående findes det relevant at undersøge hvorvidt der findes forskydninger i væske- og elektrolytbalancen blandt danske fødende kvinder, herunder om de er dehydrerede eller overhydrerede. Ydermere om det er en sammenhæng mellem ændringer i væske- og elektrolytbalancen og risikoen for at udvikle dystoci under fødslen.

1.1 Formål

At beskrive ændringer i væske- og elektrolytbalancen hos fødende og undersøge associationen mellem disse

blodprøveværdier og risikoen for dystoci.

2.0 Metode

Et klinisk prospektivt observationelt studie af den pågældende studiepopulation (se nedenfor) visiteret til fødsel ved Obstetrisk Klinik, Rigshospitalet. Antal deltagere forventes at være i alt 200 kvinder, der inkluderes fortløbende. Forud for studiet planlægges et pilotprojekt med 5-10 deltagere.

2.1 Inklusions- og eksklusionskriterier

Inklusionskriterierne er: Alder ≥ 18 , forstår og læser dansk eller engelsk, førstegangsfødende, spontant indsættende fødsel til terminen (gestationsalder 37+0 - 42+0) med et barn i hovedstilling, og indlagt i aktiv fødsel på fødeafdelingen, Obstetrisk Klinik, Rigshospitalet.

Eksklusionskriterierne er: Igangsat fødsel, præterm fødsel (gestationsalder $\leq 36+6$), planlagt sectio eller hjemmefødsel, BMI > 35 (kg/m²), hyperemesis i graviditeten, kendt anæmi, hjerte-, eller nyresygdom, diabetes, hypertension, koagulopati, præeklamsi, smitsomme sygdomme såsom hepatitis eller HIV.

Eksklusionskriterier relateret til barnet er: På forhånd kendte misdannelser, syndromer eller akutte tilstande som kræver længerevarende neonatal behandling.

2.2 Rekruttering og informeret samtykke

Den første kontakt til mulige deltagere foregår i Rigshospitalets jordemoderkonsultationen. I forbindelse med kvindens konsultation i graviditetsuge 35-41 hvertes deltagerne til studiet. Dette kan foregå ved, at konsultationsjordemoderen henvender sig til kvinden/parret, efter deres normale svangre konsultation er afsluttet og spørger, om hun mundtlig og skriftlig må informere om pågældende studie. Alternativt kan hun spørge om en projektjordemoder må ringe kvinden op med henblik på at give denne information, eller informere om projektet efter konsultationens afslutning. Ved ønske om deltagelse underskrives samtykkeerklæringen. Deltagerne kan gøre brug af betænkningstid frem til næste konsultation (oftest 14 dage) eller helt frem til fødslen. Skulle kvinden ønske at have en bisidder med opfordres hun til dette. Information om studiet præsenteres også i forbindelse med fælles fødselsforberedelse i Rigshospitalets auditorier som varetages af jordemødre. I fald en kvinde ikke har hørt eller taget stilling til projektet kan jordemoderen i forbindelse med fødslen også indhente informeret samtykke.

I tilfælde af at COVID-19 at pandemien påvirker den vanlige arbejdsgange og organisering af svangreomsorgen ønskes der tillige mulighed for at rekruttere kvinderne via e-Boks. Det foregår således: I forbindelse med gravide kvinders jordemoderkonsultation i tredje trimester på Rigshospitalet screenes lister

over konsultationsprogrammet for potentielle deltagere til studiet. Kvinder som møder inklusionskriterierne inviteres til at deltage via e-Boks med brevet *'Invitation til deltagelse i DRIP-studiet under din fødsel'*.

Denne invitation indeholder en kort beskrivelse af studiet og kvinden har da følgende valgmuligheder for at svare på e-mail:

- A) Takke nej til yderligere information og deltagelse. Kontaktes da ikke igen.
- B) Takke ja til yderligere information. Disse kvinder vil modtage en opringning fra en projektjordemoder som fortæller uddybende om projektet, hvad deltagelse indebærer og informerer om forsøgspersoners rettigheder. Den samme information sendes skriftligt via e-Boks i form af materialet *'Deltagerinformation'* og *'Forsøgspersoners rettigheder i sundhedsvidenskabelige forskningsprojekter'* sammen med samtykkeblanket. Samtykker kvinden til deltagelse sender hun samtykkeerklæring med underskrift retur, enten skannet og via vores sikker e-mail, eller printet og med posten.
- C) Svarer kvinden ikke sendes én opfølgende invitation ugen efter pr. e-Boks.

2.3 Indsamling og analyse af prøver

Blodprøver indsamles på i alt tre tidspunkter i forbindelse med fødslen. Første prøve tages når kvinden indlægges på fødegangen i aktiv fødsel (defineret som regelmæssige veer og orificium (livmodermunden) 4-6cm), dernæst før pressefasen initieres (orificium 8-10cm), og umiddelbart efter barnets fødsel (op til 3t post partum). Det er den pågældende jordemoder, der varetager fødselsforløbet som tager prøverne fra kvinden (ca. 10mL hver gang). Skulle kvinden foretrække det kan der i stedet anlægges et perifært venekateter ved indsamlingen af den første blodprøve, således at de efterfølgende prøver også kan trækkes herfra.

Blodprøverne analyseres for følgende værdier: Hæmoglobin, hæmatokrit, kreatinin, kalium, natrium, total calcium, magnesium, albumin, glucose, , pCO₂ og osmolalitet.

Se tabel 1. for en detaljeret beskrivelse af hvordan blodprøverne tages.

Umiddelbart efter at blodprøverne er taget, sendes disse til Klinisk Biokemisk Afdeling Rigshospitalet og Glostrup, hvor de behandles og analyseres ved hjælp af afdelingens standard metoder.

Tabel 1. Blodprøvetagning

Forbered det udstyr du skal bruge dvs. staseslange, sommerfugl-nål, desinficerende swab, handsker, vacutainer rør, og blodprøveglass.

Udfør patientidentifikation og mærk alle blodprøveglass med etiketter fra rekvisitionssedlen. Placer kvinden så komfortabelt som muligt i en halvliggende stilling. Stram staseslange ca. 7-12 cm over det potentielle

punkteringssted. Det mest almindelige sted at vælge er armens albuebøjning, hvor venerne er fremtrædende og nær hudens overflade.

En færdigpakket desinficerende swab (70% isopropylalkohol) er det foretrukne antiseptiske middel til at desinficere. Området skal have lov til at lufttørre i 30-60 sekunder.

Venepunktur foretages med almindelig sommerfugl-nål. Indfør jævnt og hurtigt nålen i en 15 graders vinkel i forhold til huden. Fyld de relevante rør, og udtag altid disse, såvel som staseslangen, før nålen tages ud.

Når du har trukket nålen ud, skal punkteringsstedet have påført tryk i mindst 5 minutter for at undgå et eventuelt hæmatom. Kassér straks nålen.

Ydermere donorer kvinderne to urinprøver i forbindelse med deres fødsel til analyse for urin-osmolalitet. Dette gøres samtidig med den første blodprøve og første vandladning efter fødslen.

Efter analysering, vil det resterende prøvemateriale blive destrueret i overensstemmelse med forskrifter for bortskaffelse af biofarligt affald. Dette er også tilfældet, hvis en deltager trækker sit samtykke tilbage. Der oprettes ikke en biobank, da blod- og urinprøverne ikke opbevares udover den tid det tager at indsamle og analysere prøverne (17), hvilket typisk vil være samme eller næste dag.

2.4 Statistiske overvejelser

Idet det ønskes at fastsætte et referenceinterval for de tre tidspunkter under fødslen for de undersøgte biokemiske parametre, vil der blive inkluderet 120 kvinder, der opfylder inklusionskriterierne, og hvor der ikke forekommer dystoci. Dette antal er baseret på den anbefalede sample size for den non-parametriske metode til at etablere et referenceinterval (18). Idet dystoci forekommer hos ca. 1/3 af alle fødende kvinder, skal der inkluderes 180 kvinder for at opnå en sample size på 120 fødende uden dystoci. Den endelige sample size vil udgøre 180 fuldstændige blodprøvesæt, idet frafald efter inklusion ikke kendes.

Desuden undersøges sammenhængen mellem en række variable (blodprøveresultater, væske- og/eller energiindtag, og udgift) og det kontinuerte outcome fødselsvarighed i multiple lineære regressionsanalyser. Prædiktorer for de dikotome outcome dystoci, instrumentel forløsning og sectio undersøges i multiple logistiske regressionsanalyser.

3.0 Risici, bivirkninger og ulemper på kort og lang sigt

Vi definerer bivirkninger som de uønskede virkninger, der skyldes vores intervention i form af blodprøver. Nedenstående potentielle bivirkninger forklares for deltagerne forud for samtykke.

I forbindelse med blodprøvetagning kan forekomme et minimum af ubehag i form af nålestikket. Det samlede blodtab for kvinden (i alt 30mL) forbliver så lille, at der ikke er symptomer ved dette. Der kan i meget sjældne tilfælde opstå lokal irritation, infektion eller et hæmatom ved indstiksstedet.

Studiet er omfattet af patienterstatningen og der tegnes ikke selvstændig forsikring.

4.0 Oplysninger fra patientjournaler

Der indhentes ingen oplysninger fra patientjournaler forud for at deltagerne har afgivet deres samtykke.

Til brug ved de planlagte statistiske analyser indhentes en række oplysninger fra patientjournaler efter at deltagerne har afgivet deres samtykke.

Information om alder, vægt, højde og evt. graviditetskomplikationer indsamles fra den gravides journal.

Ydermere indsamles fødselsdata:

- orificiums dilatation ved indlæggelse (cm)
- dystoci (ja/nej)
- orificiums dilatation ved dystoci (cm)
- fødselsvarighed (timer og minutter)
- fødselsmåde (vaginal, instrumentel, sectio) og indikation
- gestationsalder (UU+DD)
- kontinuerlig tilstedeværelse af jordemoder under fødslen (ja/nej)
- smertelindring (type)
- maternel feber (grader celcius)
- barnets vægt (gram)
- navlesnors-pH og SBE (arteriel og venøs)
- indlæggelse på neonatal afdeling (ja/nej) og indikation

Undervejs i fødslen føres væskeskema over indgift (per oralt og iv. væske, mængde og type) og udgift (diurese, opkastninger).

4.1 Behandling af personoplysninger

Ved inklusion tildeles alle deltagerne et unikt projekt-id., som vil blive anført på blodprøveglas og dataark, hvorved anonymitet opretholdes. Kvindernes fulde navn, CPR-nr. og projekt-id opbevares separat og aflåst. Alle personlige oplysninger og data vil blive behandlet fortroligt og udelukkende i videnskabeligt øjemed. Opbevaring af personhenførbare data sker under iagttagelse af databeskyttelsesforordningen, databeskyttelsesloven og sundhedsloven. Datatilsynet under Region Hovedstaden har givet tilladelse til

indhentelse og opbevaring af personoplysninger (j.nr. VD-2018-511) omfattet af databeskyttelsesloven.

5.0 Videnskabsetisk redegørelse

Den potentielle viden, som dette studie kan bidrage med, er væsentlig for den kliniske håndtering af dystoci. Den nuværende kliniske praksis, med administration af iv. væske under fødslen, hviler på et lille evidensgrundlag af lav kvalitet. Gennemførelsen af det planlagte studie vil være med til at belyse sammenhængen mellem ændringer i væske- og elektrolytbalancen og dystoci. Forskergruppen mener, at resultaterne fra dette studie opvejer de små risici, der kan være for deltagerne ved afgivelse af blodprøver. Hvis der af forskellige årsager skal tages andre blodprøver relateret til fødslen, vil vores prøver altid komme i anden række i forhold til kliniske undersøgelser, behandling eller hospitalets kvalitetssikring og rutiner. Der planlægges et pilotprojekt forud for studiet med 5-10 deltagere. Studiet afbrydes såfremt det viser sig, at studiets resultater ikke kan medføre valide resultater. I dette tilfælde vil deltagerne blive informeret.

6.0 Økonomi

Studiet er et delstudie under et større ph.d.-projekt. Pågældende projekt er et samarbejde mellem tre afdelinger på Rigshospitalet, nemlig: Obstetrisk Klinik, Anæsthesiklinikken og Klinisk Biokemisk Afdeling. Initiativtager til studiet er jordemoder og ph.d.-studerende Nina Olsén Nathan. Sponsor, forsøgsansvarlig er seniorforsker, lektor, ph.d. Hanne Kristine Hegaard, og afdelingslæge ph.d. Line Rode har det lægefaglige ansvar. Ph.d.en finansieres med DKK 1,680,000,- fra Rigshospitalets forskningspulje (lønudgifter, annuum, studieafgift), og med DKK 50,000 fra Hanne Kjærgaards Mindelegat (blodprøveanalyser). Der søges på nuværende tidspunkt eksterne midler til den praktiske gennemførelse af studiet. Modtages der yderligere støtte orienteres den videnskabsetiske komite Region Hovedstaden og forsøgsdeltagere. Alle midler der er modtages udbetales til projektets forskningsfond som administreres af Rigshospitalet. Den forsøgsansvarlig har ingen egen økonomisk tilknytning til støttegiver.

6.1 Vederlag

Der ydes ikke vederlag for deltagelse i studiet.

7.0 Offentliggørelse af resultater

Studiets samlede resultater er ikke umiddelbart tilgængelige efter disse er indsamlet. Dette skyldes at der skal finde en omfattende databehandling og statistisk analyse sted. De samlede resultater fra studiet vil blive søgt publiceret i faglige tidsskrifter uanset om disse er negative, positive eller inkonklusive. Forsøgets resultater vil under alle omstændigheder blive offentliggjort.

Referencer

1. Fødsler og fødte Avanceret [Internet]. [cited 2018 Jan 10]. Available from: <http://www.esundhed.dk/sundhedsregistre/MFR/Sider/MFR06A.aspx>
2. Syntocinon® Indlægsseddel [Internet]. [cited 2018 Jan 23]. Available from: <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/397>
3. Kenyon S, Tokumasu H, Dowswell T, Pledge D, Mori R. High-dose versus low-dose oxytocin for augmentation of delayed labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD007201.
4. Sundhedsstyrelsen, Lægemiddelstyrelsen, Styrelsen for Patientsikkerhed. National Klinisk Retningslinje: Førstegangsfødende med dystoci [Internet]. Kbh.; 2014 [cited 2015 Oct 14]. Available from: <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/udgivelser/2014/nkr-dystoci>
5. Casa DJ, Clarkson PM, Roberts WO. American College of Sports Medicine roundtable on hydration and physical activity: consensus statements. *Curr Sports Med Rep*. 2005 Jun;4(3):115–27.
6. Dawood MY. Novel approach to oxytocin induction-augmentation of labor. Application of oxytocin physiology during pregnancy. *Adv Exp Med Biol*. 1995;395:585–94.
7. Direkvand-Moghadam A, Rezaeian M. Increased intravenous hydration of nulliparas in labor. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2012 Sep;118(3):213–5.
8. Kavitha A, Chacko KP, Thomas E, Rathore S, Christoper S, Biswas B, et al. A randomized controlled trial to study the effect of IV hydration on the duration of labor in nulliparous women. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Feb;285(2):343–6.
9. Dawood F, Dowswell T, Quenby S. Intravenous fluids for reducing the duration of labour in low risk nulliparous women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 18;(6):CD007715.
10. Moen V, Brudin L, Rundgren M, Irestedt L. Hyponatremia complicating labour--rare or unrecognised? A prospective observational study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2009 Mar;116(4):552–61.
11. Graham K, Palmer J. Severe hyponatraemia as a result of primary polydipsia in labour. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2004 Dec;44(6):586–7.
12. Johansson S, Lindow S, Kapadia H, Norman M. Perinatal water intoxication due to excessive oral intake during labour. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2002;91(7):811–4.
13. Pierce SJ, Kupittayanant S, Shmygol T, Wray S. The effects of pH change on Ca(++) signaling and force in pregnant human myometrium. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Apr;188(4):1031–8.
14. Quenby S, Pierce SJ, Brigham S, Wray S. Dysfunctional labor and myometrial lactic acidosis. *Obstet Gynecol*. 2004 Apr;103(4):718–23.
15. Paterson P, Sheath J, Taft P, Wood C. MATERNAL AND FETAL KETONE CONCENTRATIONS IN PLASMA AND URINE. *The Lancet*. 1967 Apr 22;289(7495):862–5.
16. Dumoulin JG, Foulkes JE. Ketonuria during labour. *Br J Obstet Gynaecol*. 1984 Feb;91(2):97–8.

17. National Videnskabsetisk Komité. Vejledning om brug af biologisk materiale i sundhedsvidenskabelige forskningsprojekter [Internet]. [cited 2018 Nov 5]. Available from: http://www.nvk.dk/emner/biobanker/vejledning-om-bio-mat#2.4_Forskningsbiobank
18. Horowitz GL, Altaie S, Boyd JC. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline - third edition. Wayne, Pa., U.S.A: CLSI; 2010.