

1. Kort klinisk retningslinje vedr.

Anvendelse af dual mobility cup

Anbefaling:

↓ = Anvend kun dual mobility cup efter nøje overvejelse, da den gavnlige effekt hos standardpatienten med artrose sammenlignet med en unipolær cup er usikker (+).

√ Anvendelse af dual mobility cuppen kan være relevant hos artrose patienter med lavt funktionsniveau og forhøjet risiko for luksation (f.eks. , neuromuskulær sygdom, øget faldtendens og/eller nedsat spinopelvin mobilitet grundet lumbal dese).

2. Udarbejdet af

Dansk Selskab for Hofte- og Knæalloplastik (DSHK)

3. Forfattere:

Morten Bøgehøj (DSHK)

Thomas Jakobsen (DSHK)

Martin Lamm (DSHK)

4. Godkendelse

Forventes godkendt forud for DOS kongressen 2022 efter høring på DOS hjemmesiden.

5. Baggrund for valg af spørgsmål:

Indsættelse af total hofte alloplastik (THA) er en veldokumenteret behandling med høj sandsynlighed for godt resultat og lav risiko for alvorlige komplikationer. Luksation er en af de hyppigste komplikationer. En række forhold øger risikoen for luksation efter THA, herunder bl.a. følger efter hoftebrud, høj alder og lumbal dese. For at nedsætte risikoen for luksation hos risiko patienter, anvendes dual mobility cupper (DMC) ofte som en ”anti- luksationscup”.

Studier har i litteraturen beskrevet anvendelse af dual mobility cupper, som en standard komponent til patienter, som opereres med en THA. Der beskrives lave luksationsrater.

En dual mobility cup består af to artikulationer og dermed en stor overflade for slid. Ydermere er der beskrevet løsning af metal partikler i forbindelse med indsættelse af cuppen.

Formålet med aktuelle KKR er, at undersøge størrelsen af den potentielle anti-luksationseffekt ved anvendelse af dual-mobility cupper og holde denne op mod potentielle negative effekter.

PICO spørgsmål #1:

Retningslinjen er udarbejdet med udgangspunkt i følgende PICO-spørgsmål:

Har patienter over 70 år med hofteledsartrose og indikation for indsættelse af en THA bedre effekt af en dual mobility cup end en unipolær med hensyn til luksation, reoperation samt funktionsevne?

<u>Population:</u>	Alle patienter over 70 år med hofteledsartrose, hvor der er indikation for indsættelse af en total hoftealloplastik
<u>Intervention:</u>	Dual mobility acetabular komponent
<u>Comparator:</u>	Unipolar acetabular komponent.
<u>Outcome:</u>	Luksation inden for 1 år (Kritisk outcome) Reoperation indenfor 1 år (Kritisk outcome). Reoperation indenfor 5 år (Kritisk outcome) Patient reporteret funktionsevne samt funktionsmåling efter et år (Sekundært outcome)

6. Anbefaling:

Følgende symboler, indikerer styrken af anbefalingerne:

↑↑ = Stærk anbefaling for

↑ = Svag/betinget anbefaling for

↓ = Svag/betinget anbefaling imod

↓↓ = Stærk anbefaling imod

√ God praksis. Anvendes hvor der ikke findes evidens på området, men hvor arbejdsgruppen ønsker at fremhæve særlige aspekter af anerkendt klinisk praksis.

Følgende symboler angiver evidensniveau:

(+)(+)(+)(+) = Høj

(+)(+)(+) = Moderat

(+)(+) = Lav

(+) = Meget Lav

↓ = Anvendt kun dual mobility cup efter nøje overvejelse, da den gavnlige effekt hos standardpatienten med artrose sammenlignet med en unipolær cup er usikker (+).

√ Anvendelse af dual mobility cuppen kan være relevant hos artrose patienter med lavt funktionsniveau og forhøjet risiko for luksation (f.eks. øget faldtendens og/eller nedsat spinopelvin mobilitet grundet lumbal dese).

7. Litteratur:

Luksation inden for 1 år

Minus viden fra register studies

3 systematiske reviews / metaanalyser konkluderer, at der er lavere risiko for luksation for patienter opereret med DMC sammenlignet med standard THA (STHA) ved primær THA og revision. Fælles for analyserne er, at der sammenlignes med STHA med hovedstørrelser fra 22.2 til 36 mm. Jonker 2020 rapporterer som det eneste systematiske review/metaanalyse, således om hovedstørrelse i de inkluderede studier, og fandt at 3 ud af 5 case kontrol studier anvendte hoveder på 22.2 eller 28 mm til STHA. Pituckanotai rapporterede ikke om hovedstørrelse men inddelte i DMC, STHA og BTHA (Big Head THA: 36 mm hoved) uden at definere grupperne af STHA og BTHA nærmere og fandt, at DMC og BTHA havde færre luksationer og revisioner end STHA.

Romagnoli fandt signifikant lavere luksations risiko for patienter opereret med DMC såvel for primær THA (herunder for degenerativ lidelse og frakturfølger) og for revisioner. Der var ingen opgørelse over hovedstørrelse. Jf. data fra DHR, har der de senere år hovedsageligt været anvendt 36 og 32 mm til primær standard THA. Resultaterne fra de foreliggende systematiske reviews / metaanalyser kan derfor næppe umiddelbart overføres til danske forhold.

Reoperation indenfor 1 år og 5 år

Samme risiko for revision, men forskellige årsager. Forskellige tidsintervaller.

Patient reporteret funktionsevne samt funktionsmåling efter et år

Minus viden fra register studies, metaanalyser og systematiske reviews.

8. Evidens:

Luksation inden for 1 år (Kritisk outcome)

Ingen info fra register studier, fra reviews er sammenligningerne ikke helt repræsentative. Desuden er der i alle studier problemer med *confounding by indication samt* overførbarhed grundet hovedstørrelser. Derfor vurderes evidencen til at være meget lav (+).

Reoperation indenfor 1 år og 5 år (Kritisk outcome)

Denne parameter er vurderet ud fra 4 registre studier, hvor de 3 er velrenommerede registre med høje kompleksheds grader. I alle studier problemer med *confounding by indication samt* overførbarhed grundet hovedstørrelser. Der anvendes forskellige observationsperioder i de forskellige studier. Evidencen vurderes meget lav (+).

9. Implementering og monitorering:

Brugen af dual mobility cupper anbefales monitoreret gennem Dansk Hoftealloplastik Register.

10. Bilag:

Bilag 1: Søgestrategi og søgestreng

Bilag 2: Flowskema over litteraturudvælgelse

Bilag 3: ROBINS-I. Vurdering af risiko for bias i inkluderet registerstudier.

Bilag 4: AMSTAR. Vurdering af risiko for bias i inkluderet reviews.

Bilag 5: Summary of Findings tabel – Register studier

Bilag 6: Summary of Findings tabel – Reviews

Bilag 7: GRADE vurderinger

11. Litteraturliste

Bloemheuvel EM, van Steenberg LN, Swierstra BA. Dual mobility cups in primary total hip arthroplasties: trend over time in use, patient characteristics, and mid-term revision in 3,038 cases in the Dutch Arthroplasty Register (2007-2016). *Acta Orthop*. 2019 Feb;90(1):11-14. doi: 10.1080/17453674.2018.1542210. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30451041; PMCID: PMC6366470.

Kreipke R, Rogmark C, Pedersen AB, Kärrholm J, Hallan G, Havelin LI, Mäkelä K, Overgaard S. Dual Mobility Cups: Effect on Risk of Revision of Primary Total Hip Arthroplasty Due to Osteoarthritis: A Matched Population-Based Study Using the Nordic Arthroplasty Register Association Database. *J Bone Joint Surg Am*. 2019 Jan 16;101(2):169-176. doi: 10.2106/JBJS.17.00841. PMID: 30653047.

Hailer NP, Weiss RJ, Stark A, Kärrholm J. The risk of revision due to dislocation after total hip arthroplasty depends on surgical approach, femoral head size, sex, and primary diagnosis. An analysis of 78,098 operations in the Swedish Hip Arthroplasty Register. *Acta Orthop*. 2012 Oct;83(5):442-8. doi: 10.3109/17453674.2012.733919. Epub 2012 Oct 8. PMID: 23039167; PMCID: PMC3488169.

Tarasevicius S, Smailys A, Grigaitis K, Robertsson O, Stucinskas J. Short-term outcome after total hip arthroplasty using dual-mobility cup: report from Lithuanian Arthroplasty Register. *Int Orthop*. 2017 Mar;41(3):595-598. doi: 10.1007/s00264-016-3389-7. Epub 2017 Jan 12. PMID: 28078363.

Jonker RC, van Beers LWAH, van der Wal BCH, Vogely HC, Parratte S, Castelein RM, Poolman RW. Can dual mobility cups prevent dislocation without increasing revision rates in primary total hip arthroplasty? A systematic review. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2020 May;106(3):509-517. doi: 10.1016/j.otsr.2019.12.019. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32278733.

Pituckanotai K, Arirachakaran A, Tuchinda H, Putananon C, Nuallsalee N, Setrkraising K, Kongtharvonskul J. Risk of revision and dislocation in single, dual mobility and large femoral head total hip arthroplasty: systematic review and network meta-analysis. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2018 Apr;28(3):445-455. doi: 10.1007/s00590-017-2073-y. Epub 2017 Nov 8. PMID: 29119371.

Romagnoli M, Grassi A, Costa GG, Lazaro LE, Lo Presti M, Zaffagnini S. The efficacy of dual-mobility cup in preventing dislocation after total hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Int Orthop*. 2019 May;43(5):1071-1082. doi: 10.1007/s00264-018-4062-0. Epub 2018 Jul 21. PMID: 30032356.

Bilag 1

Søgestrategi og søgestreng

Søgestreng er udarbejdet med udgangspunkt i følgende PICO-spørgsmål:

- Population:** Alle patienter over 70 år med hofteledsartrose, hvor der er indikation for indsættelse af en total hoftealloplastik..
- Intervention:** Dual mobility acetabular komponent
- Comparator:** Unipolar acetabular komponent.
- Outcome:** Luksation inden for 1 år (Kritisk outcome)
Reoperation indenfor 1 år (Kritisk outcome).
Reoperation indenfor 5 år (Kritisk outcome)
Patient reporteret funktionsevne samt funktionsmåling efter et år (Sekundært outcome)

Søgeord med udgangspunkt i PICO spørgsmål:

Patient:

"arthroplasty, replacement, hip"[MeSH Terms] OR "Hip Prosthesis"[MeSH Terms] OR ("hip"[Text Word] AND ("arthroplast*"[Text Word] OR "prothes*"[Text Word] OR "implant*"[Text Word] OR "replacement*"[Text Word]))

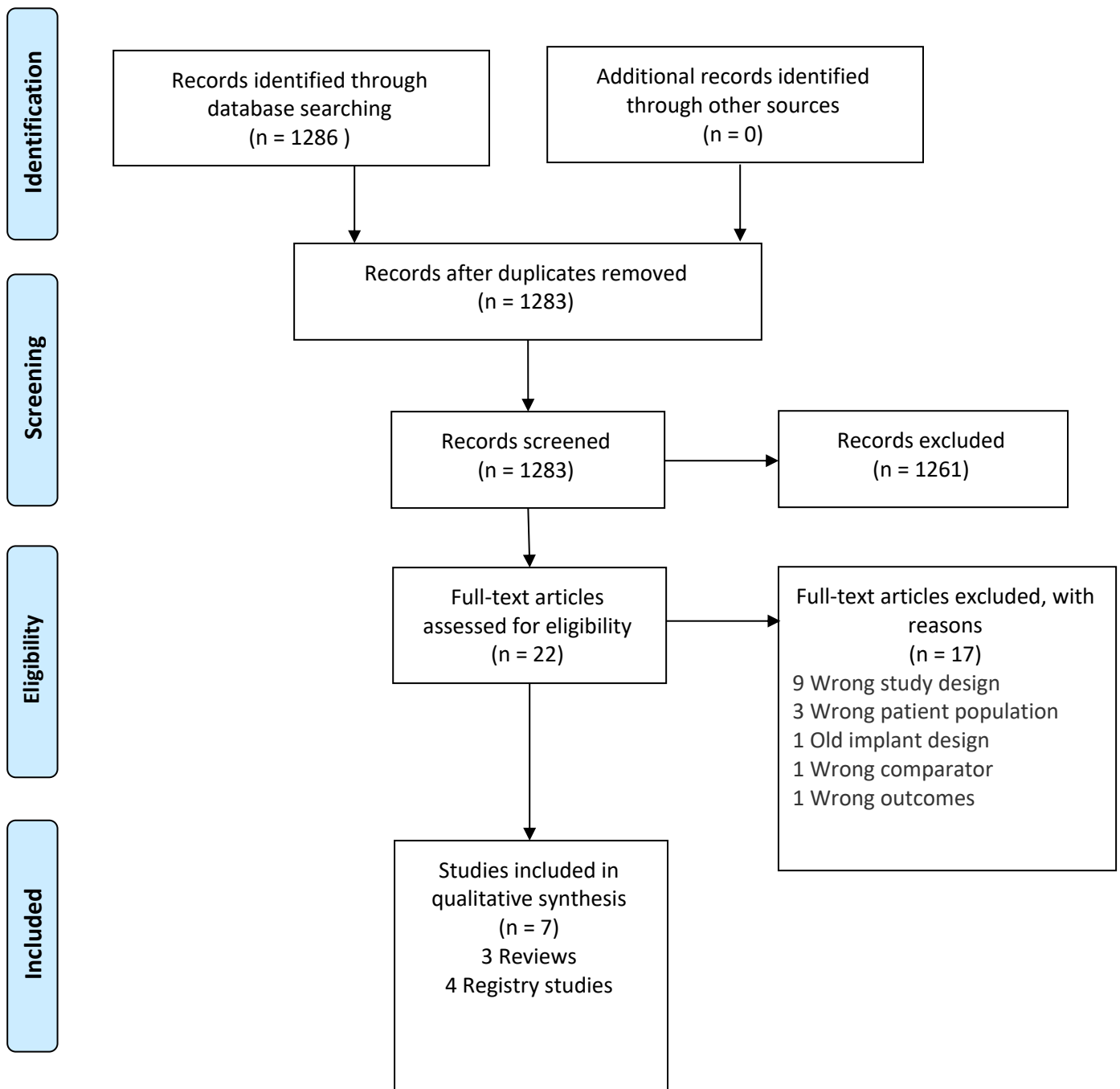
Intervention + Comparison:

("dual"[Text Word] OR "double"[Text Word]) AND ("cup"[Text Word] OR "implant*"[Text Word] OR "cups"[Text Word])

Søgningen er lavet uden tidsbegrænsning.

Søgning foretaget d. 3. marts 2022 i Pubmed og Embase.

Bilag 2 – Flowskema over litteraturudvælgelse (PRISMA-diagram)



Bilag 3

Pre-intervention and at-intervention domains

Post-intervention domains

Artikel navn	outcome	Confounding	Support for judgement	Selection	Support for judgement	Classification of intervention	Support for judgement	Deviation from intended intervention	Support for judgement	Missing data	Support for judgement	Measurement of outcomes	Support for judgement	Reported result	Support for judgement
Bloemheuvel et al.		Serious risk of bias	register	Low risk of bias		Low risk of bias	register	Low risk of bias		Low risk of bias		Low risk of bias		Low risk of bias	
Hailer et al.		Serious risk of bias		Low risk of bias		Low risk of bias		Low risk of bias		Low risk of bias		Low risk of bias		Low risk of bias	
Kreipke et al.		Moderate risk of bias	Register, Propensity matched	Low risk of bias		Low risk of bias		Low risk of bias		Low risk of bias		Low risk of bias		Low risk of bias	
Terasevicius et al.		Serious risk of bias	Lithuanian Register, non-matched	Serious risk of bias	Low completeness in register	Low risk of bias		Low risk of bias		Low risk of bias		Low risk of bias		Low risk of bias	

Bilag 4 – AMSTAR Vurdering

Jonker RC, van Beers LWAH, van der Wal BCH, Vogely HC, Parratte S, Castelein RM, Poolman RW. Can dual mobility cups prevent dislocation without increasing revision rates in primary total hip arthroplasty? A systematic review. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2020 May;106(3):509-517. doi: 10.1016/j.otsr.2019.12.019. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32278733.

1 Was an a priori design provided?	Yes
2 Was there duplicate study selection and data extraction?	Yes
3 Was a comprehensive literature search performed?	Yes
4 Was the status of publication (i.e. grey litteratur) used as an inclusion criteria?	Yes
5 Was a list of studies (included and excluded) provided?	No
6 Were the characteristics of the included studies provided?	Yes
7 Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?	Yes
8 Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?	Yes
9 Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?	Yes
10 Was the likelihood of publication bias assessed?	No
11 Was the conflict of interest included?	Yes

AMSTAR 9 af 11

Pituckanotai K, Arirachakaran A, Tuchinda H, Putananon C, Nualsalee N, Setrkraising K, Kongtharvonskul J. Risk of revision and dislocation in single, dual mobility and large femoral head total hip arthroplasty: systematic review and network meta-analysis. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2018 Apr;28(3):445-455. doi: 10.1007/s00590-017-2073-y. Epub 2017 Nov 8. PMID: 29119371.

1 Was an a priori design provided?	Yes
2 Was there duplicate study selection and data extraction?	Yes
3 Was a comprehensive literature search performed?	Yes
4 Was the status of publication (i.e. grey litteratur) used as an inclusion criteria?	Yes
5 Was a list of studies (included and excluded) provided?	No
6 Were the characteristics of the included studies provided?	Yes
7 Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?	Yes
8 Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?	Yes
9 Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?	Yes
10 Was the likelihood of publication bias assessed?	Yes
11 Was the conflict of interest included?	Yes

AMSTAR 10 af 11

Romagnoli M, Grassi A, Costa GG, Lazaro LE, Lo Presti M, Zaffagnini S. The efficacy of dual-mobility cup in preventing dislocation after total hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Int Orthop.* 2019 May;43(5):1071-1082. doi: 10.1007/s00264-018-4062-0. Epub 2018 Jul 21. PMID: 30032356.

1 Was an a priori design provided?	Yes
2 Was there duplicate study selection and data extraction?	Yes
3 Was a comprehensive literature search performed?	Yes
4 Was the status of publication (i.e. grey litteratur) used as an inclusion criteria?	Yes
5 Was a list of studies (included and excluded) provided?	No
6 Were the characteristics of the included studies provided?	Yes
7 Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?	Yes
8 Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?	Yes
9 Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?	Yes
10 Was the likelihood of publication bias assessed?	Yes
11 Was the conflict of interest included?	Yes

AMSTAR 10 af 11

Bilag 5: Results of included registry studies.

Author	Total operated hips (n)	DM Cup (n)	UP cup (n)	Mean age		Gender DM cup (M/F)	Gender Up cup (M/F)	Follow-up DM cup	Follow-up UP cup	Revisions for dislocation DM cup (n)	Revisions for dislocation UP cup (n)	Total revisions DM cups (n)	Total revisions UP cups (n)
				Mean age DM cup (years)	Mean age Up cup (years)								
Tarasevicius et al.	2.790	620	2.107	63,2	68	237/383	787/1383	Median 2,5 years	Median 2,5 years	4	52	14	86
Kreipke et al.	4554	2277	2277	75,5	75,5	896/1381	914/1363	Median 2,99 years	median 3,2 years	2	24	97	72
Bloemhevel et al.	215953	3038	212915	70	69	1104/1934	70144/142771	Median 3 years	Median 3 Yeras	8	1017	50	3174
Hailer et al.	78098	287	77811	NA		NA	NA	Mean 2,7 years	Mean 2,7 years	1	399	NA	1301

Bilag 6

Jonker RC, van Beers LWAH, van der Wal BCH, Vogely HC, Parratte S, Castelein RM, Poolman RW. Can dual mobility cups prevent dislocation without increasing revision rates in primary total hip arthroplasty? A systematic review. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2020 May;106(3):509-517. doi: 10.1016/j.otsr.2019.12.019. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32278733.

Dette systematiske review undersøgte, om der er forskel på luksations eller revisionsraterne efter primær THA, med DMC (Dual Mobility Cup) eller Unipolær THA (UP) hos patienter med degenerativ hofteledelse. En systematisk litteratursøgning efter PRISMA guidelines i PubMed, Embase, og Cochrane databasen blev foretaget, og studier inkluderet som beskrev patienter behandlet med primær THA på degenerativ baggrund, DMC brugt som intervention og UP cup brugt som kontrol, med luksation og/eller revision som outcome med minimum follow-up på 6 mdr. Efter systematisk gennemgang af søgeresultaterne blev fundet 8 studier publiceret i perioden 2011-2019. 5 Case-control studier og 3 register studier. Hovedstørrelser var 22.2 - >38 mm for UP cupper og 22.2, 28 mm eller ikke specificeret for DMC. 3 ud af 5 af case-control studierne anvendte 28 mm eller mindre hovedstørrelse for UP, og kun 1 studie omfattede UP cupper med hovedstørrelse på 32 mm eller derover (table 1). DMC omfattede Novae (Serf), Quattro (Lepine), Avantage (Biomet), ADM/MDM (Stryker), Saturne (Amplitude), Polarcup (S&N), Selexys (Mathys) og Gyros-cup (DePuy). Der kunne ikke foretages en egentlig Meta-Analyse pga. for stor dissimilaritet i studiernes metodologi. Case-kontrol studierne omfattede i alt 1.198 hofter heraf 549 DMC og 649 UP cupper, og fandt 1 luksation (0.2%) for DMC og 46 luksationer (7.1%) for UP cupperne. Samlet revisions rate var 1.6% for DMC, og 6.0% for UP cupperne, hvor 76.9% af revisioner var pga. instabilitet. Cup revisions-raten var 0.4% for DMC og 5.1% for UP cupper. Registerstudiet omfattede 223.297 hofter heraf 5.935 DMC og 217.362 UP cupper. Samlet revisions rate var 2.7% for DMC, og 1.5 % for UP cupper. 8.7 % af revisioner i af DMC var pga. luksation mod 32.8% for UP cupper. Studiet konkluderer, at det tyder på at DMC medfører færre luksationer, og færre revisioner pga. luksation, men, at der ikke kan drages sikre konklusioner i forhold til anvendelse af DMC til primær THA.

Kommentar: Studiet rapporterer ikke PRO data. Follow-up: minimum 6 mdr. Rapportering om hovedstørrelse med anvendelse af UP cupper med hovedstørrelse 22.2->38 mm. Ingen opgørelse af cup position.

Pituckanotai K, Arirachakaran A, Tuchinda H, Putananon C, Nualsalee N, Setrkraising K, Kongtharvonskul J. Risk of revision and dislocation in single, dual mobility and large femoral head total hip arthroplasty: systematic review and network meta-analysis. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2018 Apr;28(3):445-455. doi: 10.1007/s00590-017-2073-y. Epub 2017 Nov 8. PMID: 29119371.

Denne meta-analyse fra 2017 forsøgte at sammenligne postoperativ luksation og revision hos patienter opereret med STHA (standard THA), BHTHA (Big Head THA), CTHA (constrained THA) og DMC, hos såvel patienter opereret med primær og revisions THA. Der blev efter PRISMA guidelines foretaget en søgning i Medline og Scopus efter studier med DMC og THA. Studierne blev herefter selekteret til inklusion af 2 forfattere hvis de var RCT eller case-control studier som sammenlignede postoperativ revision og luksation af DMC, STHA, BHTHA og CTHA

hos ptt. opereret med primær eller revisions THA. Der blev fundet 11 studier til inklusion, 2 RCT og 9 case-control studier. Antallet af patienter var: DMC: N=1068, STHA: N=2568, BTHA: N=378, CTHA: N=70.

3 studier rapporterede om revision, 8 studier om primær THA. En direkte meta-analyse fandt at DMC viste signifikant lavere risiko for revision og luksation sammenlignet med STHA, mens der ikke var nogen forskel på dette ved en sammenligning af BTHA og CTHA med DMC. En Network meta-analyse viste, at DMC efterfulgt af BTHA, klarede sig bedst sammenlignet med STHA ved primær THA. Der var større effekt på revision og luksation ved anvendelse af DMC og BTHA ved revision end ved primær THA. Forfatterne vurderer, at DMC eller BTHA nedsætter risikoen for postoperative komplikationer, men også, at der ikke endnu er viden om hvordan effekten er ved længere follow-up. Kvaliteten af inkluderede studier var ikke høj. Der konkluderes, at DMC efterfulgt af BTHA med kort follow-up, har laveste risiko for revision og luksation efter THA.

Kommentar: Studiet rapporterer ikke om kriterierne for at indgå i grupperne af STHA og BTHA og dermed hvilke hoved-størrelse der er anvendt. Der er ingen rapporter om PRO data. Endelig er der ingen opgørelse af cup position.

Romagnoli M, Grassi A, Costa GG, Lazaro LE, Lo Presti M, Zaffagnini S. The efficacy of dual-mobility cup in preventing dislocation after total hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Int Orthop.* 2019 May;43(5):1071-1082. doi: 10.1007/s00264-018-4062-0. Epub 2018 Jul 21. PMID: 30032356.

Dette studie foretog efter PRISMA guidelines en søgning i PubMed, Google Scholar, Cochrane Library og EMBASE efter 1: RCT og 2 arms case-control studier, af patienter som fik THA med enten standard artikulation eller DMC. 2: hvor der var rapportering af resultater fra begge grupper, enten ved primær eller revisions THA. 3: Hvor rapporteringen omfattede outcome i form af luksation (primært outcome), protese overlevelse, og kliniske og funktionelle resultater. Minimum follow up 6 mdr. Der blev fundet 1 RCT og 14 case-control studier alle fra perioden 2010-2017, og omfattende i alt 2408 THA med 50,6% DMC, og 49,4 standard artikulation. 10 studier beskrev primær THA (72%), 5 studier beskrev revisions THA. Metaanalysen fandt en statistisk signifikant lavere risiko for luksation for patienter opereret med DMC, såvel for primær THA som revisions THA. Analysen viste også lavere luksationrate for patienter med degenerative lidelser og frakturfølger opereret med DMC.

Studiet konkluderer, at der generelt er lav metodologisk kvalitet af de rapporterede studier, og at ingen af studierne opgjorde cup position, og evt. forskel mellem standardcup og DMC, samt at follow-up var for kort, og dermed at det var svært at konkludere noget på lang sigt. Der advares mod at anvende DMC til rutine primær THA, før der foreligger mere solid evidens og længere follow up.

Kommentar: Minimum followup 6 mdr. Der er ingen opgørelse over hvilke hoved størrelser der er anvendt til standard artikulation. Ingen rapportering om PRO data. Ingen rapportering af cup position.

Bilag 7
GRADE Vurderinger

Quality assessment (GRADE)								
	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication	Quality	
Outcome: Luksation inden for 1 år (Kritisk outcome)								
	4 registerstudier 3 reviews	Moderat til alvorlig risiko for bias.	Nej	Ja, flere som ikke medregner lukket reponering efter luksation, men kun revision pga. luksation. Mange studier inkluderet i reviews er baseret på små hoveder.	Ja, flere non-signifikante estimater.	Nej	Meget lav	Nedgraderes grundet Risk of Bias, Indirectness og Imprecision
Outcome: Reoperation indenfor 1 og 5 år (Kritisk outcome)								
	4 registerstudier 3 reviews	Moderat til alvorlig risiko for bias.	Ja, forskellige resultater fra forskellige typer af studier.	Ja, flere studier inkluderer anvendelse af små hoveder. Flere studier oplyser ikke hovedstørrelse.	Ja, flere non-signifikante estimater.	Nej	Meget lav	Nedgraderes grundet imprecision og Imprecision

HØRING

Høringssvar: Fraset at et enkelt medlem efterlyser en specifik artikel i den udarbejdede KKR er der Ingen høringssvar indkommet.

Forfattergruppens svar: Efter høring på DOS hjemmeside i 6 uger er kun indkommet ovennævnte høringssvar. Forfattergruppen har ikke fundet indikation for at gennemføre ændringer i forhold til den oprindelige version.

Med venlig hilsen Forfattergruppen

Evt. ændring i KKR: Ingen