

ABC om

Handläggning vid hotande förtidsbörd

ANNIKA EKLUNDH, underläkare, Sachsska barnsjukhuset, Södersjukhuset (med kand, Karolinska institutet, vid artikelns tillkomst)
annika.eklundh@gmail.com

CHARLOTTA GRUNEWALD, docent, överläkare, kvinnokliniken, Södersjukhuset, institutet för klinisk forskning och utbildning, Karolinska institutet; båda Stockholm

Förtidsbörd/prematuritet definieras som förlossning mellan 22+0 och 36+6 graviditetsveckor och är över hela världen ett betydande perinatalt hälsoproblem. Incidensen är mellan drygt 12 procent (Afrika och Nordamerika) och 5–6 procent (Sverige) [1, 2]. Antalet prematura födselar ökar. I exempelvis USA var ökningen 20 procent mellan åren 1990 och 2006 [3]. Ökningen orsakas av att allt fler förlossningar induceras i förtid och av att en allt större andel graviditeter är resultatet av assisterad befruktning [4, 5]. Sverige är dock ett av få länder i världen där andelen förtidsbördar har minskat [6].

Trots att den perinatale morbiditeten och mortaliteten är högre vid förtidsbörd än vid fullgången graviditet har neonatalvårdens framsteg resulterat i att även mycket för tidigt födda barn har en god chans att överleva i dag [7]. En hög förekomst av neonatala komplikationer – andningsstörningar, sepsis, nekrotiserande enterokolit, hjärnskador och synstörningar – kvarstår dock [1]. Prematura barn löper också ökad risk för cerebral pares; risken är omvänt proportionell mot gestationsåldern [8]. Vid uppföljande studier av prematura barn ses en ökad frekvens av bl a läs-, skriv- och koncentrationssvårigheter [1, 4, 9].

Cirka 25–30 procent av alla förtidsbördar startar spontant med för tidig vattenavgång, enligt definitionen minst en timme före värkstart (preterm premature rupture of membranes, PPRM). För tidigt värkarbete (preterm labour, PTL) definieras som förekomst av regelbundna värkar och påverkad cervix (40–45 procent). Vid såväl PPRM som PTL är infektion (oftast subklinisk) en vanlig utlösande faktor. För tidig födsel kan också induceras och ske vaginalt eller genom kejsarsnitt på grund av faktorer hos mamman eller fostret (30–35 procent) [4].

RISKFAKTORER

En lång rad riskfaktorer för förtidsbörd har identifierats [3, 8, 10]. Flerbörd är en av de vanligaste bakomliggande faktorerna [4]. Tidigare förtidsbörd ökar risken för upprepning. Ju tidigare i graviditeten barnet föds eller ju kortare intervall (<6 månader) mellan graviditeterna, desto högre blir risken för förtidsbörd även vid nästa graviditet [1, 9]. Demografiska maternella riskfaktorer är låg utbildningsnivå, låg inkomst, låg eller hög ålder (<20, >35 år) och att vara ensamstående [1, 4, 10]. I USA är andelen för tidig födsel dubbelt så hög hos svarta kvinnor som hos vita, med en fyrdubbelt ökad risk för uppre-



Foto: SPL/IBL och Colourbox

Den komplexa blandningen av miljöfaktorer och genetiska faktorer, i kombination med infektion och inflammation, gör att det inte finns något enkelt svar på vad förtidsbörd beror på.

■ riskfaktorer

- Flerbörd
- Tidigare förtidsbörd
- Kort intervall mellan graviditeterna
- Låg socioekonomisk status, låg/hög ålder, ensamstående
- Fysisk/psykisk sjukdom, stress
- Rökning, droger
- Lågt BMI
- Poly-/oligohydramnios
- IVF-graviditet
- Infektion

■ de första åtgärderna

Förslag till rutin vid ankomst till sjukhus vid hotande förtidsbörd med eller utan vattenavgång

- Anamnes
- CTG-registrering under minst 30 minuter (fosterhjärtljud, värkar)
- Steril spekulumundersökning för att utesluta vattenavgång, blödning, infektionstecken och cervixpåverkan
- Odling från vagina, urin och rektum
- Cervixpalpation, eventuellt vaginalt ultraljud (undviks vid vattenavgång på grund av ökad infektionsrisk)
- Abdominellt ultraljud med bedömning av fosterläge, fosterbjudning, fosterväntemängd och fosterrörelser. Inom de närmaste dagarna även bedömning av morfologi och vikt
- Temperatur, CRP

pad förtidsbörd hos svarta [9]. Kvinnor med ursprung i Ostasien och Sydamerika har däremot en lägre andel prematura födselar [3, 4]. Det bör dock poängteras att mer än hälften av alla kvinnor som föder för tidigt saknar kända riskfaktorer [1, 8, 10].

Under en graviditet kan en rad faktorer bidra till för tidig födsel, exempelvis fysisk eller psykisk sjukdom hos mamman, rökning, droger, lågt BMI och för mycket eller för lite foster-vatten (poly- och oligohydramnios). Högt BMI skyddar mot spontan förtidsbörd men ökar å andra sidan risken för en inducerad för tidig förlossning på grund av komplikationer som preeklampsi och diabetes. Vid IVF-graviditeter är generellt sett risken för förtidsbörd ökad, framför allt vid flerbörd men även vid enkelbörd [1, 3, 4, 11].

ORSAKER

Cirka 25–40 procent av all förtidsbörd orsakas av någon form av infektion, vanligen bakteriell korioamnionit [1, 3, 4, 8]. Ju tidigare i graviditeten PTL/PPROM inträffar, desto större risk att en infektion är den utlösande faktorn. Vid prematur födsel vid 23 veckors gestationsålder ses histologiskt korioamnionit i 79 procent av fallen, jämfört med 11 procent vid gestationsveckorna 31–34 [3]. *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, peptostreptokocker och *Bacteroides*-arter är de agens som oftast kan identifieras i amnionvätska vid PTL. I synnerhet bakteriell vaginos anses vara associerad med ökad risk för förtidsbörd. Efter PPROM är grupp B-streptokocker och *E coli* vanliga orsaker till korioamnionit [12]. Icke-genitala infektioner som pyelonefrit, pneumoni och appendicit kan öka uterusaktiviteten och därmed predisponera för en för tidig födsel [9]. Evidensen för att virusinfektioner skulle öka risken för förtidsbörd är däremot låg [4].

En faktor associerad med förtidsbörd är cervixpåverkan <25 mm längd, mätt med vaginalt ultraljud. Förekomst av fe-talt fibronektin i vagina är ett diagnostiskt test för förtidsbörd, i synnerhet vid mycket för tidiga förlossningar (graviditetsvecka 22–24), med starkt negativt men sämre positivt prediktivt värde [4, 13]. Dessa två markörer kan tillsammans eller var för sig bidra till att diagnostisera ett falskt värkarbete [1, 10].

PREVENTIVA ÅTGÄRDER

Preventiva åtgärder för att minska förekomsten av spontan prematurbörd kan riktas mot kvinnor i allmänhet före eller under graviditeten (primär prevention), vid ökad risk (sekundär prevention) eller för att förhindra eller fördröja förlossning och optimera förutsättningarna för barnet vid etablerat prematurt förlossningsarbete (tertiär prevention). En viktig primärpreventiv åtgärd är rökstopp. Sekundärpreventiva åtgärder kan vara riktade insatser mot kvinnor som på grund av socioekonomiska faktorer eller sjukdom löper högre risk för förtidsbörd. Progesteronbehandling och cerklage hos kvinnor med tidigare förtidsbörd är andra exempel på sekundärprevention [10].

Den här artikeln fokuserar på vissa sekundärpreventiva åtgärder men i första hand på tertiär prevention. Översikten baseras på litteratursökning i databaserna PubMed, Cochrane och TRIP. Sökningen har begränsats till att innefatta endast översikter och systematiska översikter. Evidensen har graderats med hjälp av SBU:s riktlinjer för evidensstyrka: starkt, måttligt, begränsat och otillräckligt vetenskapligt underlag.

FARMAKOLOGISK HANDLÄGGNING

Antibiotika. Stark vetenskaplig evidens finns för att antibiotikabehandling vid PPROM reducerar antalet barn som föds

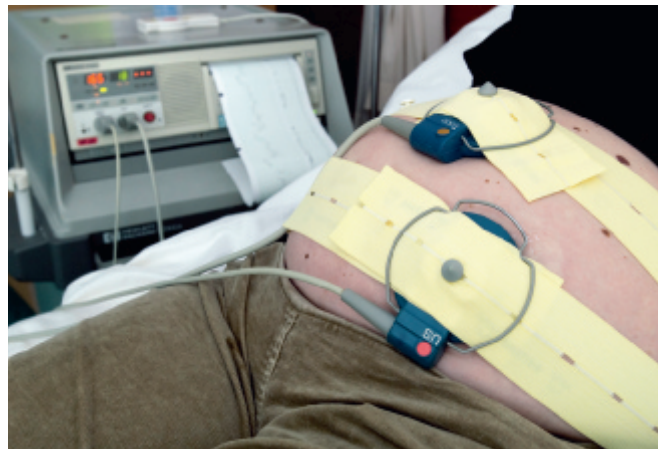


Foto: SPL/IBL

CTG-registrering under minst 30 minuter är en av rutinåtgärderna vid hotande förtidsbörd med eller utan vattenavgång.

■ rutiner i sverige

För att få en bild av hur praxis för handläggning av hotande förtidsbörd ser ut i Sverige har information från förlossningskliniker vid samtliga universitetssjukhus erhållits via telefon, e-post eller intranät. Den övergripande handläggningen baseras på aktuell gestationsvecka. Följande tydliga gränsdragningar görs.

Före vecka 22–23 + 0 dagar

- Expektativ handläggning och individuell bedömning.
- Kortikosteroider eller tokolys ges inte.
- I princip sker ingen överföring till regionklinik med neonatal intensivvård.
- Föräldrar informeras om den dåliga prognosen. (7/11 kliniker sätter 23 + 0 som nedre gräns.)

Mellan vecka 22–23 + 0 och vecka 32 + 0 till 33 + 6 dagar

- Aktiv handläggning med kortikosteroider, tokolys, antibiotika (vid PPROM).
- Alla kliniker behandlar med en omgång kortikosteroider. Två kliniker anger i sina PM att ytterligare en dos (12 mg) kortikosteroider kan ges under vissa premisser.
- 8/11 kliniker ger profylaktisk antibiotikabehandling med erytromycin till alla patienter med PPROM.
- Majoriteten väljer en be-

handlingstid på sju dagar snarare än de tio dagar som rekommenderas av Strama.

- 10/11 kliniker ger profylax mot grupp B-streptokocker med penicillin G intrapartalt vid alla prematura förlossningar. En klinik ger sådan behandling endast vid positivt odlingssvar eller långvarig vattenavgång.
- De flesta kliniker provar initialt terbutalin 0,25 mg subkutant/intravenöst (kan upprepas). Om effekt inte uppnås startas infusion med atosiban (eller ges atosiban direkt). Som alternativ till atosiban anges i första hand terbutalininfusion, därefter tablett/suppositorium indometacin eller tablett nifedipin. (6/11 kliniker har 32 + 6 som övre gräns.)

Mellan vecka 32 + 0 och vecka 33 + 6 till 36 + 6 dagar

- Individuell bedömning görs, men grundprincipen är att förlossning induceras ca 48 timmar efter vattenavgång (efter vecka 34) eller tidigare vid tecken på infektion.
- Kortikosteroider eller tokolys ges i princip inte.
- Profylax mot grupp B-streptokocker ges intrapartalt.

inom 48 timmar respektive inom 7 dagar samt minskar den maternella och neonatala morbiditeten (korioamnionit respektive neonatal infektion, neurologiska skador samt behov av surfaktant och syrgas). Data baseras på 14 randomiserade kontrollerade studier innefattande >6000 kvinnor [10, 14-16]. Otillräcklig evidens finns för effekt på den perinatala mortaliteten liksom för vilken typ av antibiotika som är mest effektiv. Amoxicillin + klavulansyra (Spektramox) rekommenderas inte på grund av risken för nekrotiserande enterokolit [14, 15, 17]. Vid PTL utan kliniska tecken på infektion saknas evidens för att rutinmässigt ge antibiotika [15, 17-19].

Ovanstående data talar för att det är rimligt att rekommendera initial behandling med antibiotika vid PPRM. Enligt Strama ges i första hand erytromycin (250 mg × 4 per os i tio dygn) vid PPRM mellan vecka 22 + 0 och vecka 32 + 6 [20]. I syfte att minska risken för neonatal sepsis orsakad av grupp B-streptococker rekommenderas intrapartal behandling med antibiotika (penicillin G 3 g × 4 iv alternativt klindamycin 600 mg × 3 iv vid typ 1-allergi) vid alla prematura förlösningar [10, 16, 20, 21].

Kvinnor med kliniska tecken på korioamnionit såsom feber, ömhet över uterus, illaluktande/missfärgad flytning, fostertakykardi eller förhöjt CRP ska antibiotikabehandlas och förlösas snarast [1, 22]. Det finns begränsad evidens för att behandling av bakteriell vaginos före vecka 20 kan minska risken för förtidsbörd. Vid behandling senare i graviditeten är evidensen otillräcklig för minskad risk för PPRM eller födsel före vecka 37 [10, 19, 23].

Kortikosteroider ges vid hotande förtidsbörd med eller utan vattenavgång för att påskynda den fetala lungmognaden och minska risken för neonatala komplikationer [10]. Steroider ges från och med vecka 23 + 0, men den borte gränsen i Sverige varierar mellan 32 + 6 och 33 + 6 [24]. Behandling ges vanligen med betametason 12 mg × 2 im med 24 timmars intervall [1].

Stark vetenskaplig evidens finns för att behandling (mellan vecka 26 och 34 + 6) leder till minskad neonatal dödlighet, färre fall av RDS (respiratory distress syndrome), cerebroventrikulär blödning, nekrotiserande enterokolit och systemiska infektioner inom de första 48 timmarna. Dessutom minskar behovet av andningsstöd och intensivvård. Evidensen är begränsad för vilken kortikosteroid som har bäst effekt, påverkan vid flerbörd och långsiktiga effekter [10, 15, 25]. Behandling med kortikosteroider mellan vecka 22 och 26 förbättrade överlevnaden signifikant i en svensk prospektiv observationsstudie av extremt för tidigt födda barn [7].

Om risken för förtidsbörd kvarstår efter sju dagar är det osäkert om dosen fortfarande har effekt. En Cochraneanalys ger stark vetenskaplig evidens för kortsiktiga effekter, med minskad förekomst och grad av neonatal lungsjukdom och allvarlig morbiditet, efter veckovis upprepade doser antenalt [26]. Detta måste dock vägas mot associationen med viss minskning i både födelsevikt och huvudomfång och otillräcklig evidens för vinster och risker på lång sikt, bl a avseende effekter på hjärnans utveckling. Åsikterna går isär avseende nyttan med upprepade doser, vilket gör det svårt att utfärda rekommendationer [10, 27, 28].

Värkhämning. Syftet med värkhämmande behandling är att förlänga graviditeten, i första hand med upp till 48 timmar för att möjliggöra behandling med kortikosteroider, och ge tid för eventuell transport till en neonatal intensivvårdsklinik [10, 29, 30]. Evidensen är otillräcklig vad gäller underhållsbehandling efter akut hotande förtidsbörd [31-35]. Kontraindi-

■ värkhämmande behandling

Beta-2-stimulerare

- Vid behov av snabb uterusrelaxation kan 0,25 mg terbutalin ges subkutant (kan upprepas).
- Infusionsterapi bör användas restriktivt.

Oxytocinreceptor-antagonister

- Atosiban ges stegvis enligt ett specifikt spändnings-schema.
- En initial bolusdos om 6,75 mg ges intravenöst under en minut. Därefter infusion i högdos: 18 mg/timme i 3 timmar följt av infusion i lågdos: 6 mg/timme i upp till 45 timmar.

Kalciumkanalblockerare

Konsensus saknas kring optimal dos av nifedipin, men Royal College of Obstetricians and Gynecologists rekommenderar 10 mg var 15:e minut i max 1 timme tills värkarna upphör.

Prostaglandinsynteshämmare/COX-hämmare

- Evidensen är otillräcklig för optimal dos, men indometacin ges oftast med en startdos på 50–100 mg (oftast rektalt), följt av 25–50 mg oralt var 4:e till var 6:e timme i max 48 timmar.



Överst: normal cervix. Nederst: kort cervix med funneling.

kationer för behandling är intrauterin fosterdöd, fetal missbildning, grav tillväxthämning, hotande fosterasfyxi, pågående blödning (vid misstanke om ablatio), intrauterin infektion, cervixdilatation >5 cm och svår preeklampsi [8].

Beta-2-stimulerare. Det finns stark vetenskaplig evidens för att värkhämning med beta-2-stimulerare, jämfört med placebo, minskar antalet för tidiga förlösningar inom 48 timmar; effekten inom sju dagar är osäker. Ingen effekt ses på neonatal morbiditet eller mortalitet. Behandlingen är associerad med många biverkningar: bröstsmärta, dyspné, takykardi, palpitationer, tremor, huvudvärk, illamående, kräkningar, hypokalemi, hyperglykemi och i sällsynta fall lungödem, vilket ofta medför att patienten inte fullföljer behandlingen. Beta-2-

stimulerare är inte längre förstahandsval med tanke på biverkningsprofilen [10, 15, 36, 37].

Kalciumkanalblockerare. Det finns få studier med stark vetenskaplig evidens för att kalciumkanalblockerare (framför allt nifedipin) jämfört med beta-2-stimulerare och magnesiumsulfat minskar antalet för tidiga förlossningar inom sju dagar efter behandling och före 34 veckors gestationsålder. Stark evidens finns för att den neonatala morbiditeten minskar: färre fall av RDS, nekrotiserande enterokolit, intraventrikulär blödning och neonatal ikterus. Färre biverkningar ses än vid beta-2-stimulerarbehandling, vilket resulterar i en lägre andel patienter som avbryter behandlingen. Fler studier behövs av hur olika doser/beredningar påverkar det neonatala och maternella utfallet [10, 15, 29, 38].

Oxytocinreceptorantagonister (atosiban) ger färre maternella biverkningar än beta-2-stimulerare, men i övrigt är evidensen otillräcklig vad gäller skillnader i värkhämmande eller neonatal effekt (födelse inom 48 timmar efter behandlingsstart, RDS, behov av IVA-vård) jämfört med placebo eller beta-2-stimulerare, och fler studier efterlyses [15, 30, 37, 39].

Prostaglandinsynteshämmare/COX-hämmare. COX-hämmare (endast indometacin, en icke-selektiv COX-hämmare) har i kontrollerade studier visats minska andelen prematura födselar och ge färre maternella biverkningar än placebo och andra värkhämmande läkemedel. Studierna är dock få och små, och evidensen är begränsad [10, 15, 40]. Viss risk för fetala biverkningar med för tidig slutning av ductus arteriosus samt oliguri har påvisats, vilket innebär att preparatet inte bör ges efter vecka 32 [1, 29, 30].

Magnesiumsulfat. Det saknas evidens för att den värkhämmande effekten av magnesiumsulfat skulle minska antalet födselar inom 48 timmar eller förhindra förtidsbörd [15]. I vissa studier har man sett att barn som exponerats för magnesiumsulfat in utero löper en ökad mortalitetsrisk [29, 41]. En nyligen publicerad Cochraneanalys ger dock inga hållpunkter för ökad mortalitet, däremot stark vetenskaplig evidens för en neuroprotektiv effekt med färre fall av cerebral pares och minskning av fall av svår grovmotorisk funktionsnedsättning. Fler studier behövs [42].

ANNAN BEHANDLING

Progesteron. Det finns stark evidens för att profylaktisk behandling med progesteron vid tidigare anamnes på förtidsbörd och/eller förkortad cervix har effekt jämfört med placebo. Information saknas om optimal dos, administrationsätt, behandlingstid, vid vilken gestationsålder behandlingen ska påbörjas samt behandling vid flerbörd [10, 15, 43].

Cerklage är en sutur kring cervix (sätts vaginalt eller abdominellt), och behandlingen används vid cervixinsufficiens (cer-

■ konsensus

De flesta är ense om att

- behandling med progesteron i preventivt syfte har visat lovande resultat i vissa grupper, i övrigt finns ingen riktigt effektiv preventiv strategi
- fokus riktas mot de kvinnor som uppvisar symptom på för tidigt värkarbete (PTL)/för tidig vattenavgång (PPROM) i syfte att förlänga tiden fram till förlossningen
- antibiotika vid PPROM fördröjer tiden till förlossning och minskar den maternella och neonatala morbiditeten
- antibiotika vid PTL utan kliniska tecken på infektion saknar effekt
- en omgång (två doser med 24 timmars intervall) kortikosteroider påskyndar den fetala lungmognaden och leder därmed till minskad neonatal morbiditet och mortalitet
- vissa värkhämmande läkemedel kan förlänga tiden till förlossning med upp till 48 timmar.

Åsikterna går isär vad gäller

- cerklage hos en kvinna med tidigare förtidsbörd utan aktuell cervixpåverkan
- upprepad dos av kortikosteroider.

vix öppnar sig utan värkar). Cerklage kan anläggas akut vid cervixpåverkan under graviditet eller profylaktiskt hos kvinnor som tidigare haft ett sent missfall eller förtidsbörd på grund av en cervixinsufficiens [1]. Evidensen är otillräcklig för att cerklage hos kvinnor med förkortad cervix (<15–25 mm) och utan anamnes på tidigare prematur födsel skulle minska risken för förtidsbörd. Det saknas också evidens för värdet av cerklage hos kvinnor med tidigare förtidsbörd men utan aktuell cervixpåverkan, medan det finns måttlig evidens hos dessa kvinnor vid förkortad cervix. Evidens saknas för cerklage vid flerbörd. Risker med cerklage är bla infektion, blödning, sammandragningar, vilka alla i sig kan leda till missfall/förtidsbörd [10, 15, 44, 45].

Sängläge. Vid sidan av farmakologisk behandling brukar sängläge ordinerats vid hotande spontan förtidsbörd (vid såväl PTL som PPROM). Evidensen är dock otillräcklig för denna rekommendation [15, 46, 47]. Trots detta är det i många länder vanligt att rekommendera sängläge, ofta inläggande på sjukhus. Sängläge är associerat med stora kostnader – för sjukvården och i form av inkomstbortfall för patienten [48]. Utöver denna aspekt finns det betydande hälsorisker med sängläge under graviditet. Risken för tromboemboliska tillstånd, som redan är ökad hos gravida, ökar ytterligare. Såväl ben- som muskelmassan minskar när skelettet inte belastas [49]. Strikt sängläge innebär också ökad psykosocial stress, med en ökad incidens av depression, sömnsvårigheter, oro och negativa känslor kring graviditeten [50].

■ Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

REFERENSER

- Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med.* 2010;362:529-35.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371:75-84.
- The EXPRESS Group. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA.* 2009;301(21):2225-33.
- Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet.* 2008;371:164-75.
- Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2(2):CD001058.
- Haas DM. Preterm birth. *Clin Evid.* (Online). 2010. pii:1404.
- Smith V, Devane D, Begley CM, Clarke M, Higgins S. A systematic review and quality assessment of systematic reviews of randomised trials of interventions for preventing and treating preterm birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;142:3-11.
- Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3(3):CD004454.
- Tocolytic drugs for women in preterm labour. *Green-top Guideline. No 1b. RCOG;* 2002.
- Sciscione AC. Maternal activity restriction and the prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202:232.e1-5.