

Vattenavgång utan värkar vid fullgången tid

State of the art

Socialstyrelsen klassificerar från och med år 2001 sin utgivning i olika dokumenttyper. Detta är ett **underlag från experter**. Det innebär att det bygger på vetenskap och/eller beprövad erfarenhet som tas fram av huvudsakligen externa experter på uppdrag av Socialstyrelsen. Experternas material ger underlag till myndighetens ställningstaganden. Författarna svarar själva för innehåll och slutsatser.

Dokumentdatum: 2002-01-24

Innehåll

Bakgrund	4
Definitioner	5
Epidemiologi	6
Etiologi/patogenes	7
Riskfaktorer.....	7
Patofysiologi	8
Prevention och screening	10
Symtom och klinisk bild	11
Utredning och diagnostik	12
Diagnostik av vattenavgång	13
Handläggning av vattenavgång utan värkar	15
Handläggning vid vattenavgång utan värkar – studerade alternativ	15
Naturligt förlopp.....	16
Aktiv eller exspektativ handläggning av vattenavgång.....	17
Komplikationer hos modern.....	20
Mödradödlighet.....	20
Infektioner hos modern	20
Komplikationer hos barnet	22
Barnadödlighet	22
Infektioner hos barnet	22
Apgar score <7 efter 5 minuter, navelsträngs-pH <7,10.....	22
Förlossning	24
Smärtlindring	25
Oxytocin eller prostaglandin för induktion?	27
Att välja exspektans eller induktion.....	29
Övervakning under exspektansperioden	31
Vattenavgång utan värkar i graviditetsvecka 34 –37	33
Kvinnornas egna åsikter	33
Uppföljning	34
Variabler av vikt vid kvalitetssäkring vid PROM.....	34
Framtiden	34
Dokumentinformation	Fel! Bokmärket är inte definierat.
Referenser.....	35

Bakgrund

En förlossning av tio börjar med vattenavgång utan värkar. Handläggningen av dessa fall har varierat mellan olika kliniker. Äldre rutiner har varit grundade på retrospektiva studier. Nu finns ett flertal randomiserade kontrollerade studier av vattenavgång utan värkar i fullgången tid och detta dokument är ett försök att sammanfatta det aktuella kunskapsläget inom området enligt socialstyrelsens kravspecifikation (<http://www.sos.se/mars/pum019/pum019.htm>).

Rangordning av styrkan i studiedesignen har angivits i kravspecifikationen.

1. Stora randomiserade kontrollerade studier.
2. Små randomiserade kontrollerade studier.
3. Icke randomiserade försök med samtida kontroller.
4. Icke randomiserade försök med historiska kontroller.
5. Kohortstudier.
6. Fall-kontrollstudier.
7. Tvärsnittsstudier (cross-sectional studies).
8. Surveillance (t.ex. databas- och registerstudier).
9. Analys av en serie konsekutiva patienter.
10. Fallbeskrivning.

Frågor som belyses är: Orsaker till, förekomst av och möjligheter till prevention samt optimala strategier för diagnostik och behandling. De studier som dokumentet bygger på är artiklar som hittats vid sökningar i medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) och Cochrane library (www.update-software.com/cochrane/default.htm).

Definitioner

Vattenavgång utan värkar definieras som *läckage av fostervatten innan värkarbetet börjar*. Om graviditetslängden vid vattenavgången är kortare än 37 fullgångna veckor, är benämningen *för tidig vattenavgång före fullgången tid*. Inträffar vattenavgången hos en kvinna vars graviditet är 37 fullgångna veckor eller mer, benämns det *vattenavgång utan värkar i fullgången tid*. I engelskspråkig litteratur motsvaras *vattenavgång utan värkar i fullgången tid* av *Prelabour Rupture of the membranes (PROM) at term* och *i icke fullgången tid* av *Preterm Prelabour Rupture of the membranes (PPROM)*. Tidigare använde man benämningen *premature rupture of the membranes*, men på senare tid har många skribenter ansett att PROM skall reserveras för *prelabour rupture of the membranes*. Enligt diagnoshandboken (ICD/10) skall man sätta *olika diagnoser* vid vattenavgång utan värkar före 37 fullgångna veckor, beroende på om värkarna kommer igång inom 24 timmar efter vattenavgången eller ej (Tabell 1). Vid vattenavgång i fullgången tid skall man skilja på spontan värkstart och induktion.

Tabell 1. Diagnossättning vid vattenavgång utan värkar enligt ICD 10.

Diagnoskod	Definition
O42,0	För tidig hinnbristning, värkarbetet börjar inom 24 timmar (grav.vecka 22+0 – 36+6)
O42,1	För tidig hinnbristning, värkarbetet börjar efter 24 timmar (grav.vecka 22+0 – 36+6)
O42,2	För tidig hinnbristning, värkarbetet fördröjt med terapeutiska åtgärder
O42,9	För tidig hinnbristning, ospecificerad
O75,6A	Vattenavgång utan sammandragningar i fullgången tid; förlossningen startar spontant
O75,6B	Vattenavgång utan sammandragningar i fullgången tid; förlossningen induceras
O756X	Fördröjd förlossning UNS efter spontan eller icke specificerad hinnbristning

Följande genomgång behandlar *vattenavgång i fullgången tid*. Vattenavgång utan värkar mellan vecka 34+0 och 37+0 kommenteras, medan vattenavgång utan värkar före vecka 34+0 (PPROM) *inte* kommer att avhandlas. Förkortningen *PROM* kommer att användas för diagnosen *vattenavgång utan värkar i fullgången tid*.

Epidemiologi

Vattenavgång utan värkar förekommer vid 6–19 procent av alla graviditeter¹. Skillnaderna i incidens beror på olika sätt att diagnostisera och definiera PROM, och på skillnader mellan olika populationer. I en del studier har inte alla kvinnor som kommer in med vattenavgång utan värkar fått diagnosen PROM, utan detta gäller enbart kvinnor som inte fått värkar inom varierande tidsintervall efter vattenavgången (1–12 timmar). De flesta siffror avseende prevalens bygger på sjukhusmaterial. I svenska randomiserade studier har man funnit att cirka 6 procent av kvinnorna fick vattenavgång utan värkar^{2, 3}. I en populationsbaserad studie fann man att prevalensen av PROM i Göteborg var 13 procent⁴. I den studien hade 20 procent av kvinnorna åtminstone vid en av sina graviditeter fått PROM. Av de fall av PROM som inträffat efter 34 fulla graviditetsveckor, inträffar 8 procent mellan graviditetsvecka 34 och 36, 49 procent mellan vecka 37 och 39, och 42 procent efter 39 fulla veckor³.

Etiologi/patogenes

Riskfaktorer

Det finns ett flertal riskfaktorer för vattenavgång utan värkar. De flesta av de studier som gjorts om detta är dock gjorda på kvinnor som råkat ut för PPROM och inte PROM. Denna genomgång bygger på studier gjorda på kvinnor som fått vattenavgång utan värkar i eller nära fullgången tid.

Genitala infektioner har rapporterats öka risken för vattenavgång utan värkar⁵, men klinisk korioamnionit är vanligare vid PPROM än vid PROM^{6,7}. I en randomiserad studie var PROM vanligare hos kvinnor som man undersökt vaginalt varje vecka fr.o.m. graviditetsvecka 37 (18 procent) än i kontrollgruppen som inte undersökts vaginalt (6 procent) (Relativ risk 3,2; 95 procent konfidensintervall 1,6, 6,7)⁸, men detta kunde inte verifieras i en annan studie⁹. Mills fann inget samband mellan coitus och PROM¹⁰. Spinillo undersökte kvinnor efter gestationsvecka 32 och fann att tidigare erfarenhet av för tidig förlossning (Odds Ratio [OR] 5,85; 95 procent konfidensintervall [CI] 1,56, 21,9), rökning (OR 3,9; 95 procent CI 1,62, 9,39) och preeklampsi (OR 11,0; 95 procent CI 1,77, 68,2) ökade risken för PROM, medan tidigare förlossning i fullgången tid minskade risken för PROM (OR 0,24; 95 procent CI 0,13, 0,47). Ekwo och medarbetare utförde multipel logistisk regression i en fall-kontroll studie av kvinnor som fått vattenavgång utan värkar¹¹. De fann ett samband mellan korioamnionit (definierat enligt Gibbs¹²) (OR 9,0; 95 procent CI 2,1, 38,8), gonokockinfektion (OR 5,6; 95 procent CI 2,2, 14,5) och urinvägsinfektion (OR 3,1; 95 procent CI 1,7, 5,8) och PPROM, men man fann inga sådana samband mellan dessa riskfaktorer och PROM. Man har därför frågat sig om det är olika riskfaktorer för PPROM och PROM. I en populationsbaserad Göteborgsstudie på enbart kvinnor som förlöst efter graviditetsvecka 33+6, fann man följande riskfaktorer för PROM vid multipel logistisk regression: Förstföderska (OR 2,0; 95 procent CI 1,5, 2,6), PROM i en tidigare graviditet (OR 3,0; 95 procent CI 1,6, 5,5), blödning i första trimestern (OR 3,0; 95 procent CI 1,6, 5,9) eller sjukhusvård under den aktuella graviditeten på grund av för tidigt värkarbete (OR 2,2; 95 procent CI 1,2, 4,0)⁴. Uppreppningsrisken när det gäller PROM har rapporterats vara 21–32 procent^{13,14}. I Göteborgsstudien var den 21 procent

Patofysiologi

De flesta studier av patofysiologin vid PROM baseras på undersökningar av kvinnor som fått PPRM och vars patofysiologi är multifaktoriell¹⁵. Om det är samma mekanismer som förorsakar PPRM och PROM är inte klarlagt. Fosterhinnorna är normalt mycket starka under den tidiga graviditeten^{16, 17}. Hinnorna blir gradvis svagare när kvinnan närmar sig fullgången tid¹⁶⁻²⁰. Man kan fråga sig om PROM vid fullgången tid kanske är mer fysiologiskt än patologiskt²¹.

I tredje trimestern består amnion av ett enkelt lager epitelceller, medan korion är tjockare och uppbyggd av 4–6 lager celler. Mellan dessa lager ligger bindväv som innehåller kollagena fibrer, retikulära fibriller och fibroblaster. Förändringar i kollagenets struktur och ökad nedbrytning eller minskad syntes av kollagen kan påverka hållfastheten hos hinnorna²². Hinnornas biokemi förändras runt fullgången tid. Som exempel kan man nämna en minskning av kollagen. Morfologiska studier på patienter som fått PROM har visat att hinnorna är tunnare nära stället för ruptur och att bindvävslagret innehåller en minskande mängd av dåligt organiserade kollagena fibrer²³. Man har påvisat minskat kollageninnehåll i amnion vid PROM¹⁹. Flera studier av PROM tyder på att de flesta kvinnor som råkar ut för vattenavgång gör det därför att proteolytiska enzymer medverkar till försvagning av hinnorna vid cervix eller i nedre uterinsegmentet^{23, 24}. Proteolytiska enzymer kan härstamma från bakterier i vagina/cervix, maternella inflammatoriska celler eller från semen. Ett viktigt proteolytiskt enzym som kan framkalla PROM är fosfolipas A₂, ett enzym som framförallt produceras av anaeroba bakterier. Fosfolipas A₂ katalyserar nedbrytningen av fosfolipider till arakidonsyra. Arakidonsyra omvandlas sedan till prostaglandiner genom cyclooxygenas och till leukotriener genom lipoxygenas. Närvaron av dessa eicosanoider kan leda till uteruskontraktioner med ökat intrauterint tryck, lokal försvagning av fosterhinnorna och minskad rörlighet mellan korion och amnion. Detta händelseförlopp kan slutligen resultera i PROM²⁴. Matrix metalloproteinaser (MMPs) är en familj av närbesläktade proteolytiska enzymer (kollagenas, gelatinas, stromolysin) som bryter ned kollagen. MMPs förekommer i fosterhinnorna och decidua tillsammans med specifika inhibitorer¹⁵. I samband med PPRM²⁵ kan man notera en ökad kollagenasaktivitet, som exempelvis kan förmedlas av inflammatoriska cytokiner vid genitala infektioner. Interleukin-1 (IL-1) och Tumour Necrosis Factor-alpha (TNF- α) stimulerar kollagenasaktivitet i flera olika celltyper, inklusive korionceller²⁶. Dessa cytokiner har hittats i fostervatten hos kvinnor som fått PROM och samtidig har en infektion i amnion²⁷. Cytokiner kan också påverka syntesen av glykosaminoglykaner. Till exempel ökar IL-1 hyaluronsyra-biosyntesen i korioncellerna, och en ökning av hyaluronsyra kan leda till ytterligare försvagning av hinnorna. Skinner och Liggins²⁸ fann också att hinnorna från kvinnor med vattenavgång hade en ökad koncentration av hyaluronsyra. Tjänjning av hinnorna (flerbörd och polyhydramnios) leder till ökad halt av prostaglandin E₂ och IL-8 samt ökad kollagenasaktivitet²⁹.

Studier in vitro har visat att programmerad celldöd, apoptos, medför att hinnorna blir tunnare i samband med förlossningen^{15,30}. En ökad apoptos kan noteras i området nära rupturstället i fosterhinnan hos kvinnor som fått PROM³¹.

Prevention och screening

Förstföderskor, kvinnor som fått vattenavgång utan värkar vid en tidigare graviditet, kvinnor som fått blödningar under första trimestern och kvinnor som haft prematura kontraktioner löper samtliga en större risk att råka ut för vattenavgång utan värkar⁴. Dessa riskfaktorer går knappast att påverka, men de kan eventuellt minskas om kvinnan slutar röka. Det finns ännu inga studier som visar att screening för infektioner och behandling av dessa skulle minska incidensen av PROM.

Symtom och klinisk bild

Den gravida kvinnan hör av sig till mödravårdcentralen eller förlossningsavdelningen på grund av att hon misstänker vattenavgång, samtidigt som hon inte har något värkarbete. För att säkerställa diagnosen måste man göra en undersökning. Hos 20–25 procent av de kvinnor som hör av sig på grund av misstänkt PROM kan diagnosen inte bekräftas^{32, 33}.

Utredning och diagnostik

Vid tveksamhet om huruvida det handlar om vattenavgång eller ej, skall man göra en spekulumundersökning. Eftersom klorhexidin dödar de flesta av bakterierna i perineum³⁴, kan man överväga att tvätta perineum med en klorhexidininlösning (2 mg/ml) före undersökningen. Det finns dock inga randomiserade kontrollerade studier som visar att klorhexidintvätt minskar risken att få intrauterin infektion efter en spekulumundersökning. Vaginal palpation skall endast utföras vid etablerat värkarbete eller vid induktion, eftersom det kan öka risken för infektion och det är tveksamt om man har nytta av den information som undersökningen ger. I en retrospektiv studie noterade Schutte att det fanns en ökad risk för feber hos kvinnor som fått PROM, om man gjorde en vaginal undersökning *mer* än 24 timmar före förlossningen, vilket inte var fallet vid vaginal undersökning *inom* 24 timmar före förlossningen³⁵. Wagner noterade även han att det fanns en större risk för infektioner hos kvinnor som fått PROM om man gjort en vaginal palpation vid ankomsten, än hos kvinnor som fått PROM och som man inte palperade³⁶.

En analys av randomiserade kontrollerade studier av PROM visar, att risken för neonatal infektion ökade vid exspektans (tabell 2) men inte vid aktiv handläggning, när vaginal palpation utförts på kvinnan vid ankomsten. Däremot fann man inte någon skillnad mellan exspektans och aktiv handläggning vad gäller infektionsrisk i de studier där man inte palperade vid ankomsten (tabell 3).

Tabell 2. Incidens av infektioner hos barnet i randomiserade studier där man gjorde en vaginal palpation vid moderns ankomst till förlossningsavdelningen.

Studie	n	Aktiv handläggning	Exspektativ handläggning	OR (95 % CI)
Fayez	112	0,0 %	5,4 %	0,15 (0,01; 2,99)
Duff	134	1,7 %	0,0 %	3,87 (0,16; 96,78)
Wagner	182	0,0 %	5,5 %	0,10 (0,01; 1,77)
Rydhström	277	0,7 %	4,5 %	0,16 (0,02; 1,34)
Sperling	124	0,0 %	0,0 %	
Hannah	3782	2,0 %	2,9 %	0,71 (0,45; 1,13)
Totalt	4611	1,7 %	2,9 %	0,57 (0,37; 0,87)

Tabell 3. Incidens av infektioner hos barnet i randomiserade studier där man inte gjorde en vaginal palpation vid moderns ankomst till förlossningsavdelningen.

Studie	n	Aktiv handläggning	exspektativ handläggning	OR (95 % CI)
Morales	317	0,0 %	0,0 %	–
Van der Walt	40	5,3 %	0,0 %	3,15 (0,12; 82,17)
Tamsen	93	0,0 %	4,2 %	0,22 (0,01; 4,77)
Grant	444	0,0 %	0,4 %	0,34 (0,01; 8,41)
Alcalay	154	1,3 %	1,4 %	0,92 (0,06; 15,05)
Shalev	566	2,1 %	0,8 %	2,73 (0,55; 13,66)
Ladfors	1012	2,2 %	2,2 %	1,02 (0,44; 2,37)
Totalt	2626	1,5 %	1,3 %	1,12 (0,58; 2,17)

När man ser ett vätskeflöde ur cervix eller ansamling av fostervatten i bakre fornix vid spekulumundersökning, anses detta vara ett säkert tecken på vattenavgång. Ser man inget fostervatten hos en frisk kvinna med en normal graviditet med fostret i huvudändläge, uppkommer frågan om man skall använda något test för att diagnostisera vattenavgång, eller om man kan låta kvinnan avvakta i hemmet eller eventuellt på en vårdavdelning. Här finns olika alternativ, men det saknas större randomiserade kontrollerade studier där man har jämfört utfallet vid olika handläggning.

Diagnostik av vattenavgång

Under åren har man använt många olika typer av test för att diagnostisera vattenavgång. Man har bland annat studerat fetalt fett, nitracin, kristallisation, langunohår, Evans blue, diaminoxidas, fibronektin och insulin-like growth factor binding protein-1.

För att motivera användningen av en testmetod krävs randomiserade kontrollerade studier, där alla kvinnor som kommer in för misstänkt vattenavgång testas. Endast ett fåtal studier av den eventuella nyttan med att använda test har gjorts. Nisell³⁷ och medarbetare fann ingen klinisk nytta med att använda ett fibronektintest på kvinnor som fått misstänkt vattenavgång. Det var ingen skillnad mellan patienter med ett positivt och ett negativt testsvar vad gäller antal komplicerade förlossningar eller när det gäller hur lång tid det tog från testet till spontant värkarbete. I Göteborgsstudien ställdes diagnosen vattenavgång enbart när fostervatten syntes vid spekulumundersökningen³². Ett test togs för att analysera diaminoxidas (DAO), för att man skulle se hur många kvinnor som fått vattenavgång enligt testet men som inte kunde bekräftas vid spekulumundersökningen. Hos 25 procent av de kvinnor som kom in för misstänkt vattenavgång kunde man inte verifiera vattenavgång vid spekulumundersökningen. Tolv procent av kvinnorna hade ett positivt

DAO, trots att man inte såg något fostervatten vid spekulumundersökningen. Här kunde man inte finna någon ökad infektionsrisk vare sig hos mödrarna eller barnen³².

Inga publicerade randomiserade kontrollerade studier har funnit ett bättre maternellt/neonatalt utfall i den grupp kvinnor som testats än i en kontrollgrupp. Ett av de test som används är kristallisationstest: Genom mikroskopering av ett slidinnehåll skall man kunna särskilja ett specifikt kristallisationsmönster hos fostervattnet. Detta test fungerar bra om man vet i förväg om kvinnorna fått vattenavgång eller ej (sensitivitet: 90–100 procent, specificitet: 83–92 procent)^{38–40}. Om man däremot använder testet när det är oklart om det handlar om vattenavgång, är både sensitivitet och specificitet lägre (51 procent respektive 71 procent)³⁸. Det är i denna grupp som det eventuellt finns behov av ett test. Problemet är att det inte finns studier av tillräckligt god kvalitet för att belysa eventuella fördelar med ett test i det fallet. Ett falskt positivt test kan skapa problem, eftersom det kan leda till en onödig och komplicerad induktion.

De studier som gjorts i Göteborg³² och Stockholm³⁷ visar att man klarar sig utan andra diagnostiska metoder än spekulumundersökning när man skall diagnostisera vattenavgång i en svensk population. Det kan ifrågasättas om de test som finns på marknaden idag skall användas vid misstänkt PROM, innan studier har visat deras värde.

Handläggning av vattenavgång utan värkar

Retrospektiva studier från USA under perioden 1960–80 visade en ökad risk för sjuklighet och död hos både mor och barn när tidsintervallet från vattenavgång till förlossning var förlängt^{41–47}. Detta ledde till att man förordade en aktiv handläggning vid vattenavgång utan värkar. En studie från 1982 visade att exspektativ handläggning ledde till lägre frekvens kejsarsnitt utan ökad sjuklighet hos barnet⁴⁸. Detta var bakgrunden till det stora forskningsintresse som lett till ett flertal randomiserade kontrollerade studier för att belysa potentiella för- och nackdelar med aktiv respektive exspektativ handläggning.

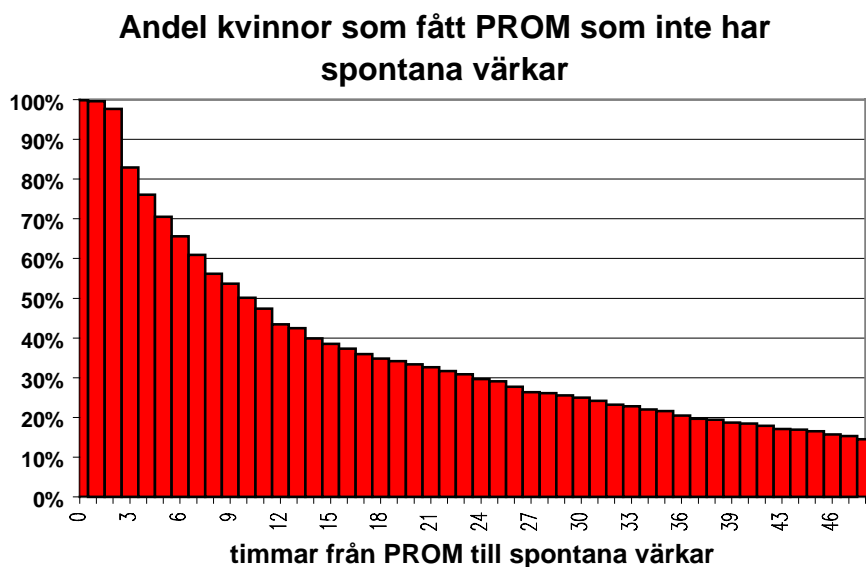
Handläggning vid vattenavgång utan värkar – studerade alternativ

I moderna randomiserade kontrollerade studier har man studerat sju olika sätt att handlägga vattenavgång utan värkar:

1. Omedelbar induktion.
2. Induktion efter 12 timmar.
3. Induktion påföljande morgon (max 24 timmars exspektans).
4. Induktion efter 2 dygn (max 48 timmars exspektans).
5. Induktion efter 3 dygn (max 72 timmars exspektans).
6. Induktion efter 4 dygn (max 96 timmars exspektans).
7. Avvakta att förlossningen kommer igång utan tidsbegränsning.

Naturligt förlopp

Omkring 80–90 procent av alla kvinnor med vattenavgång utan värkar får spontana värkar inom 24–48 timmar (figur 1)^{49, 50, 51}. Efter 72 timmar har 90–95 procent av kvinnorna fått spontana värkar och 95–98 procent är förlösta 7 dagar efter PROM^{44, 49, 51}. I en svensk studie behandlades 176 kvinnor med PROM konservativt genom kontroll av CTG och mätning av fostervattenmängd med ultraljud varannan dag. Nittio procent hade förlöst inom 85 timmar⁵². Eftersom det endast är en liten del av kvinnorna i de randomiserade kontrollerade studierna som fick vänta längre än 72 timmar mellan vattenavgång och förlossning, är det inte helt klarlagt om alla kvinnor kan rekommenderas exspektans oberoende av tid, eller om man bör föreslå exspektans under ett visst antal timmar. Det behövs 2 300 kvinnor i varje grupp för att göra en studie med syftet att upptäcka en eventuell fördubbling av frekvensen verifierad sepsis (från 1 procent till 2 procent) hos nyfödda efter >72 timmars exspektanstid. Om man räknar med att 6 procent av alla förlösta kvinnor ingår i en sådan studie och 10 procent av dem har fått PROM mer än 72 timmar före förlossningen, så krävs det cirka 384 000 förlossningar att utgå ifrån ($\alpha=0,05$, $1-\beta=0,80$).



Aktiv eller exspektativ handläggning av vattenavgång

När man konstaterat att en kvinna har fått PROM, finns det olika val beträffande övervakning och hur lång exspektans som skall rekommenderas. Man vill undvika ökad frekvens operativa förlossningar (kejsarsnitt och användning av sugklocka eller tång) och infektioner hos mor och barn. De tidsintervaller mellan vattenavgång och induktion som studerats i randomiserade kontrollerade studier, är 0–24 timmar i den aktiva gruppen och från 24 och upp till 96 timmar i exspektansgruppen (tabell 4).

Tabell 4. Randomiserade studier av PROM där man inducerat med oxytocin

	n	Studie plats	Cervixpalpation vid inkomst	Aktiv handläggning	Exspektativ handläggning
Fayez 1978	112	Kansas, USA	alltid	12 timmar	∞
Duff 1984	134	Texas, USA	alltid	12 timmar	∞
Morales 1986	317	Florida, USA	aldrig	0	∞
Van der Walt 1989	40	Pretoria, Sydafrika	aldrig	0	∞
Wagner 1989	182	California, USA	ibland	0	24 timmar
Tamsen 1990	93	Uppsala, Sweden	aldrig	0	∞
Rydhström 1991	277	Lund, Sweden	alltid	2 timmar	80 timmar
Grant 1992	444	Bellshill, UK	aldrig	0	24 timmar
Ray 1992	100	California, USA	aldrig	0	12 timmar
Sperling 1993	124	Copenhagen, DK	alltid	6 timmar	24 timmar
Natale 1994	242	Ontario, Canada	alltid	8 timmar	48 timmar
Alcalay 1996	154	Tel Aviv, Israel	aldrig	0	∞
Ottervanger 1996	123	Hague, Holland	?	0	48 timmar
Shalev 1995	566	Afula, Israel	aldrig	12 timmar	72 timmar
Hannah 1996	252 1	Multi-center-	ibland	0	96 timmar

		studie			
Hjertberg 1996	201	Stockholm, Sweden	alltid	12 timmar	24 timmar
Ladfors 1996	101 2	Göteborg, Sweden	aldrig	24 timmar	72 timmar

∞ = exspektans tills spontana värkar oberoende av tid

Det finns 17 publicerade studier som är randomiserade och kontrollerade, som behandlar PROM efter vecka 34 och som jämfört exspektans med aktiv handläggning med oxytocin^{2, 3, 36, 51, 53-65}. Försättningsvis bygger detta dokument i huvudsak på data från dessa studier, studier som också finns sammanställda i Cochrane library⁶⁶. De skiljer sig inbördes åt, exempelvis då det gäller tidsintervallen för att ingå i aktiv grupp eller exspektansgrupp (tabell 4). I 9 av studierna fick kvinnorna i de aktiva grupperna omedelbart oxytocin, medan man i 6 studier hade en exspektans på 2–24 timmar i de aktiva grupperna. I en studie hade man 12 timmar som gräns innan man satte in oxytocin i exspektansgruppen, i fyra studier 24 timmar, i två studier 48 timmar, i två 72 timmar, i en 80 timmar, i en 96 timmar och i sex studier avvaktade man tills förlossningen kom igång av sig själv, oberoende av tid.

De viktigaste variablerna som studerats var:

Komplikationer hos modern:

- Dödlighet.
- Sjuklighet.
- Infektioner.
- Korioamnionit.
- Postpartum endometrit.

Komplikationer hos barnet:

- Dödlighet.
- Sjuklighet.
- Infektioner.
- Apgar <7 efter 5 minuter.
- Navelsträngs-pH < 7,10.
- Vårdad på neonatalavdelning.

Förlossningsätt:

- Spontan vaginalförlossning.
- Instrumentell förlossning.
- Kejsarsnitt.

Smärtlindring:

- Epiduralanestesi.

Komplikationer hos modern

Mödradödlighet

I de randomiserade kontrollerade studierna förekom ingen mödradödlighet

Infektioner hos modern

Det finns inget konsensus om hur man sätter diagnosen korioamnionit. Gibbs förslag att den kliniska diagnosen skulle sättas när moderns temperatur var över 37,8°C och ytterligare två av följande kliniska tecken fanns: Takykardi hos modern, takykardi hos fostret, ömhet över uterus, illaluktande fostervatten eller leukocytos hos modern¹². Gunn⁴⁶ definierade korioamnionit som att kvinnan hade en temperatur över 38,0°C utan andra infektionstecken. En definitiv diagnos sattes när man såg purulent fostervatten.

Patologisk-anatomisk diagnostik av histologisk korioamnionit har begränsat värde när man tar hand om patienten, eftersom undersökningen inte kan göras före förlossningen⁶⁷. Om de extraplacentära hinnorna är inflammerade föreligger en histologisk korioamnionit, och det är vanligare vid PPRM (42 procent) än vid PROM (15 procent)⁶⁸.

I äldre retrospektiva studier där man handlade PROM på ett annat sätt än idag, fann man att risken för infektion ökade i takt med att tiden från vattenavgång till förlossning ökade⁴⁴. I de äldre studierna var det en blandning av PPRM och PROM, och man hade inga uppgifter om när den första vaginalpalpationen gjordes efter kvinnans ankomst till förlossningsavdelningen. I en översikt över randomiserade kontrollerade studier av PROM är det stora skillnader mellan olika studier när det gäller incidens av postpartum-endometrit (0–13 procent), vilket delvis kan förklaras av skillnader mellan olika populationer, olika handläggning av PROM och olika kriterier för diagnos (tabell 5). Endast två studier redovisade incidensen av korioamnionit (tabell 6).

Tabell 5. Incidens av endometrit i randomiserade studier av kvinnor som fått PROM.

Studie	n	Aktiv handläggning	Exspektativ handläggning	OR (95 % CI)
Fayez 1978	112	7,5 %	5,1 %	1,52 (0,33; 6,97)
Duff 1984	134	2,2 %	5,3 %	0,95 (0,21; 4,38)
Morales 1986	317	1,9 %	1,2 %	3,11 (0,76; 12,67)
Wagner 1989	182	1,1 %	8,3 %	0,32 (0,09; 1,13)
Van der Walt 1989	40	0,0 %	0,0 %	–

Tamsen 1990	93	0,0 %	2,0 %	0,16 (0,00; 7,93)
Rydström 1991	277	1,4 %	3,6 %	0,79 (0,21; 2,97)
Ray 1992	100	9,0 %	6,7 %	2,48 (0,74; 8,29)
Hannah 1996	378 2	0,6 %	3,3 %	0,60 (0,40; 0,90)
Ladfors 1996	101 2	0,2 %	0,8 %	0,50 (0,10; 2,51)
Totalt	604 9	2,3 %	3,1 %	0,74 (0,53; 1,02)

Tabell 6. Incidens av korioamnionit i randomiserade studier av kvinnor som fått PROM.

Studie	n	Aktiv handläggning	Exspektativ handläggning	OR (95% CI)
Hannah 1996	3774	2,2 %	2,1 %	1,06 (0,67; 1,69)
Ladfors 1996	1012	1,0 %	1,0 %	0,98 (0,28; 3,42)
Totalt	4786	1,9 %	1,9 %	0,98 (0,63; 1,51)

Allvarliga infektioner hos modern i samband PROM, som man tidigare rapporterat om⁴², har inte kunnat upptäckas i de omfattande randomiserade kontrollerade studier som gjorts. I en randomiserad studie fann Gibbs och medarbetare en lägre frekvens infektioner hos barnet efter det att modern fått antibiotika intrapartalt, än om barnet enbart fick antibiotika direkt efter förlossningen⁶⁹.

I en svensk population är incidensen korioamnionit låg och riskerna med induktion av förlossning låg. Ur praktisk synvinkel kan diagnosen korioamnionit ställas när en kvinna som fått PROM får feber $>37,9^{\circ}\text{C}$ utan andra uppenbara infektionstecken. Hon skall då få antibiotika intravenöst och förlossningen skall induceras.

Komplikationer hos barnet

Barnadödlighet

Retrospektiva studier under perioden 1960–80 visade en ökad barnadödlighet efter exspektans vid PROM⁴³. I randomiserade kontrollerade studier förekom barnadödlighet endast i en multicenterstudie från Canada, i vilken fyra barn dog perinatalt⁶⁴. Två barn dog av asfyxi efter 14 respektive 28 timmars vattenavgång. En GBS-sepsis orsakade en intrauterin fosterdöd efter 19 timmars exspektans, och ett barn dog av trauma efter ett komplicerat kejsarsnitt.

Infektioner hos barnet

I de studier där man inte gjorde en vaginal palpation då modern ankom till sjukhuset, var det inga skillnader vad gäller infektioner hos barnet mellan aktiv grupp och exspektansgrupp, vilket framgår av tabell 3. I de studier där man tvärtom gjorde en vaginal palpation vid ankomsten, var det fler infektioner i exspektansgruppen (tabell 2). I tre studier registrerades förekomsten av neonatal sepsis^{3, 64, 65}. Det var inte någon skillnad mellan grupperna när det gäller andelen barn med odlingsverifierad neonatal sepsis, som drabbade 0–2 procent av barnen.

Apgar score <7 efter 5 minuter, navelsträngs-pH <7,10

Man har inte funnit någon skillnad beträffande Apgar score <7 efter 5 minuter (Tabell 7) eller navelsträngs-pH <7,10 (Tabell 8) som beror på exspektativ eller aktiv handläggning.

Tabell 7. Apgar score <7 efter 5 minuter

Studie	n	Aktiv handläggning	Exspektativ handläggning	OR (95% CI)
Wagner 1989	182	0,0 %	1,0 %	0,15 (0,00; 7,61)
Tamsen 1990	93	2,3 %	0,0 %	8,70 (0,17; 443,2)
Rydhström 1991	277	0,0 %	1,4 %	0,13 (0,01; 2,14)
Ray 1992	100	1,8 %	0,0 %	6,16 (0,12; 316,7)
Shalev 1995	566	2,7 %	3,7 %	0,71 (0,28; 1,82)
Hannah 1996	3774	1,0 %	1,2 %	0,84 (0,45; 1,58)
Hjertberg 1996	201	1,0 %	0,0 %	7,32 (0,15; 368,7)
Ladfors 1998	1012	1,2 %	1,2 %	0,98 (0,32; 3,07)
Totalt:	6205	1,2 %	1,3 %	0,90 (0,57; 1,42)

Tabell 8. Navelsträngs pH <7.10

Studie	n	Aktiv handläggning	Exspektativ handläggning	OR (95% CI)
Hannah 1996	3774	2,2 %	2,1 %	1,06 (0,67; 1,69)
Ladfors 1998	573	1,7 %	1,7 %	1,02 (0,29; 3,55)
Total	4347	2,1 %	2,1 %	1,04 (0,67; 1,60)

Förlossning

Vid analys av eventuella skillnader mellan exspektans och aktiv handläggning bör man analysera förlossningar bland förstföderskor och omföderskor separat, eftersom förlossningsförloppen skiljer sig åt⁷⁰. Grant visade att risken för att behöva göra kejsarsnitt eller använda sugklocka/tång vid förstagångsförlossning, ökade mer vid omedelbar induktion än med 24 timmars exspektans (OR 1,57; 95 procent CI 1,08, 2,29). I Göteborgsstudien, där man jämförde 24 timmars exspektans med 72 timmars exspektans, fann man också att risken för kejsarsnitt eller sugklocka/tång ökade vid kortare exspektansperiod vad gäller förstföderskor (OR 1,77; 95 % CI 1,14, 2,76). I övriga studier och i metaanalys av förstföderskors förlossningar finns inte någon skillnad mellan aktiv handläggning och exspektans när det gäller frekvensen operativa förlossningar (tabell 9). Det fanns inga skillnader i frekvensen kejsarsnitt mellan aktiv grupp och exspektansgrupp (tabell 10). I de svenska studierna^{2, 3, 65} var kejsarsnittsfrekvensen 3–4 procent, medan man i t.ex. den kanadensiska multicenterstudien⁶⁴ hade en kejsarsnittsfrekvens på 14 procent. Detta tyder på att det inte bara är handläggningen av patienter som fått PROM som påverkar förlossningssättet, utan även andra faktorer som t.ex. organisationen av förlossningsverksamheten och hur man agerar under själva förlossningsförloppet ("management of labour").

Tabell 9. Instrumentella förlossningar och kejsarsnitt i studier av PROM, förstföderskor.

Studie	n	Aktiv handläggning	Exspektativ handläggning	OR (95% CI)
Rydström 1991	277	12,2 %	18,8 %	0,61 (0,32; 1,16)
Grant 1992	444	48,4 %	37,3 %	1,57 (1,08; 2,29)
Ottervanger 1995	123	23,0 %	9,7 %	2,63 (1,01; 6,83)
Hannah 1996	1493	39,2 %	42,0 %	0,89 (0,72; 1,09)
Ladfors 1996	640	18,6 %	11,5 %	1,77 (1,14; 2,76)
Hjertberg 1996	201	24,8 %	25,0 %	0,99 (0,52; 1,87)
Totalt	3178	32,4 %	30,9 %	1,08 (0,93; 1,25)

Tabell 10. Kejsarsnitt i randomiserade studier av PROM, förstföderskor

Studie	n	Aktiv handläggning	Exspektativ handläggning	OR (95% CI)
Rydhström 1991	277	2,9 %	3,6 %	0,79 (0,21; 3,00)
Grant 1992	444	17,4 %	11,1 %	1,68 (0,98; 2,88)
Ottervanger 1995	123	6,6 %	3,2 %	2,11 (0,38; 11,62)
Hannah 1996	1493	14,1 %	13,7 %	1,03 (0,77; 1,39)
Hjertberg 1996	201	4,0 %	4,0 %	0,99 (0,24; 4,09)
Ladfors 1996	640	4,4 %	4,3 %	1,02 (0,4; 2,18)
Totalt	3178	10,7%	9,6%	1,13 (0,90; 1,43)

Beträffande omföderskor har man inte funnit några skillnader i andelen operativa förlossningar mellan aktiv grupp och exspektansgrupp. Detta gäller både kejsarsnitt (tabell 11) och instrumentella förlossningar/kejsarsnitt (tabell 12).

Tabell 11. Kejsarsnitt i studier av PROM, omföderskor.

Studie	n	Aktiv handläggning	Exspektativ handläggning	OR (95% CI)
Hannah 1996	1028	4,3 %	3,9 %	1,10 (0,59; 2,03)
Ladfors 1996	365	2,7 %	1,1 %	2,43 (0,47; 12,70)
Totalt	1393	3,9 %	3,2 %	1,22 (0,69; 2,15)

Tabell 12. Instrumentella förlossningar och kejsarsnitt i studier av PROM, omföderskor.

Studie	n	Aktiv handläggning	Exspektativ handläggning	OR (95% CI)
Hannah 1996	1028	13,4 %	12,5 %	1,07 (0,75; 1,54)
Ladfors 1996	365	4,9 %	4,4 %	1,09 (0,41; 2,90)
Totalt	1393	11,1 %	10,4 %	1,07 (0,77; 1,50)

Smärtlindring

Man har inte funnit några skillnader i frekvensen av epiduralanestesi mellan grupper med aktiv respektive exspektativ handläggning (tabell 13).

Tabell 13 Andel kvinnor som fått epiduralanestesi i studier av PROM.

Studie	n	Aktiv handläggning	Exspektativ handläggning	OR (95 % CI)
Duff 1984	134	10,2 %	10,7 %	0,95 (0,31; 2,88)
Grant 1992	444	70,3 %	57,3 %	1,75 (1,19; 2,58)
Hannah 1996	3782	54,9 %	50,6 %	1,19 (1,04; 1,36)
Hjertberg 1996	201	37,6 %	34,0 %	1,17 (0,66; 2,08)
Rydström 1991	277	41,0 %	46,4 %	0,80 (0,50; 1,29)
Sperling 1993	124	8,1 %	9,7 %	0,82 (0,24; 2,82)
Van der Valt 1989	40	5,0 %	5,0 %	1,00 (0,06; 16,58)
Ladfors 1996	1012	16,5 %	15,1 %	1,10 (0,78; 1,53)
Totalt	6014	43,9 %	43,7 %	1,00 (0,91; 1,10)

Oxytocin eller prostaglandin för induktion?

Femton randomiserade kontrollerade studier har studerat skillnaderna i utfall mellan induktion med oxytocin och induktion med prostaglandin efter PROM^{55, 58, 64, 71–82}. Det var endast Hannahs studie⁶⁴ som hade fler än 201 deltagare. Inga skillnader i kejsarsnittsfrekvens (Tabell 14), perinatal dödlighet eller endometrit kunde hittas vid en metanalys⁸³. Prostaglandin var i jämförelse med oxytocin associerat med ett ökat antal korioamnioniter (OR 1,49; 95 procent CI 1,07, 2,09) och illamående/kräkningar hos modern (OR 2,17; 95 procent CI 1,14, 4,12)⁸³.

Tabell 14. Kejsarsnittsfrekvens i randomiserade studier av PROM, där man jämfört induktion med oxytocin med induktion med prostaglandin (PG)

	Studieplats	n	PG	oxytocin	OR
MacLennan 1980	Adelaide, Australien	23	0,0 %	23,1 %	0,14 (0,01; 1,57)
Lange 1981	Odense, Danmark	201	0,0 %	2,9 %	0,14 (0,01; 1,33)
Magos 1983	London	36	0,0 %	4,8 %	0,18 (0,00; 9,6)
Westergaard 1983	Odense, DK	193	5,5 %	4,8 %	1,16 (0,32; 4,18)
Ekman-Ordeberg 1985	Malmö, Sverige	20	0,0 %	40,0 %	0,09 (0,01; 0,79)
Moller 1987	Ålborg; DK	100	14,0 %	10,0 %	1,45 (0,44; 4,83)
Massil 1988	London	69	11,1 %	0,0 %	7,43 (1,00; 55,2)
Goeschen 1989	Hannover, Tyskland	60	2,9 %	12,0 %	0,24 (0,03; 1,81)
Van der Walt 1989	Pretoria, Sydafrika	40	0,0 %	30,0 %	0,10 (0,02; 0,56)
El-Qarmalawi 1990	Kuwait	100	8,0 %	20,0 %	0,37 (0,12; 1,15)
McQueen 1990	Glasgow	50	18,5 %	13,0 %	1,49 (0,33; 6,69)
Chua 1991	Singapore	94	19,1 %	14,9 %	1,35 (0,46; 3,93)
Ray 1992	Californien, USA	95	7,5 %	18,2 %	0,41 (0,13; 1,33)
Rymer 1992	Auckland, Australien	106	15,8 %	8,2 %	2,02 (0,63; 6,43)
Hannah 1996	Multicenter	2517	9,6 %	10,1 %	0,95 (0,73; 1,23)
Totalt		3704	9,1 %	10,3 %	0,88 (0,71; 1,09)

Om kvinnan efter samråd väljer induktion, är frågan vilken induktionsmetod man skall använda. Några fördelar med prostaglandin jämfört med oxytocin har inte påvisats⁶⁴. Oxytocin är billigare och lättare att styra. Därför bör oxytocin vara förstahandsmedlet vid induktioner. I en studie har man undersökt vilka kvinnor som löpte större risk än andra att utsättas för kejsarsnitt, med hänsyn till cervixmognaden vid första palpationen. Man fann att det inte var någon ökad risk för omfödelskor, oberoende av graden av cervixmognad³. För förstfödelskor med Bishop score (BS) som var under 3 var det däremot en förhöjd risk för kejsarsnitt (OR 5,4; 95 procent CI 2,2, 13,1) jämfört med förstfödelskor med Bishop score ≥ 3 . Om denna grupp av kvinnor (BS <3) skulle ha nytta av prostaglandin (?) har inte belysts i någon studie. Den kanadensiska multicenterstudien⁶⁴ saknade information om cervixstatus. Ett problem med att göra en sådan studie är att patienterna är ovanliga, endast 0,17 procent av alla förlösta kvinnor⁸⁴. Det skulle behövas 164 000 förlossningar för att hitta 560 förstfödelskor som fått PROM och hade Bishop <3 vid värkstart, vilket är det antal som skulle behövas för att studera en halvering av kejsarsnittsfrekvensen från 15 procent till 7,5 procent ($\alpha=0,05$, $1-\beta=0,80$).

Att välja exspektans eller induktion

Bland omfödorskor finns inga skillnader i andelen normal förlossning om man inducerar inom 24 timmar (påföljande morgon) eller om man avvaktar ytterligare två dygn (Tabell 12). En av de tre svenska studierna visar dock att aktiv handläggning leder till ökad risk för operativ förlossning bland förstfödorskor (Tabell 9).

Tabell 12. Instrumentella förlossningar och kejsarsnitt i studier av PROM, omfödorskor.

Studie	n	Aktiv handläggning	Exspektativ handläggning	OR (95% CI)
Hannah 1996	1028	13,4 %	12,5 %	1,07 (0,75; 1,54)
Ladfors 1996	365	4,9 %	4,4 %	1,09 (0,41; 2,90)
Totalt	1393	11,1 %	10,4 %	1,07 (0,77; 1,50)

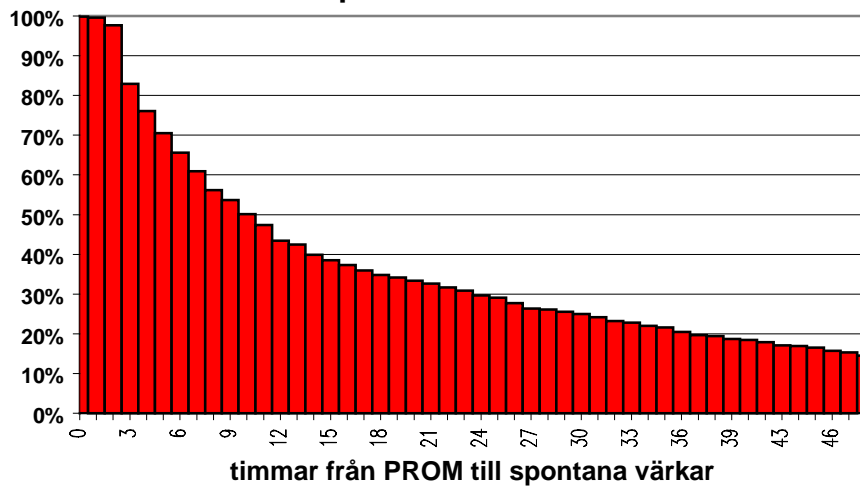
Tabell 9. Instrumentella förlossningar och kejsarsnitt i studier av PROM, förstfödorskor.

Studie	n	Aktiv handläggning	Exspektativ handläggning	OR (95% CI)
Rydström 1991	277	12,2 %	18,8 %	0,61 (0,32; 1,16)
Grant 1992	444	48,4 %	37,3 %	1,57 (1,08; 2,29)
Ottervanger 1995	123	23,0 %	9,7 %	2,63 (1,01; 6,83)
Hannah 1996	1493	39,2 %	42,0 %	0,89 (0,72; 1,09)
Ladfors 1996	640	18,6 %	11,5 %	1,77 (1,14; 2,76)
Hjertberg 1996	201	24,8 %	25,0 %	0,99 (0,52; 1,87)
Totalt	3178	32,4 %	30,9 %	1,08 (0,93; 1,25)

Det finns inga vetenskapliga resultat som visar om man bör inducera förlossning efter 12, 24, 48 eller 72 timmar. Flera studier talar för att man kan vänta upp till 72 timmar från vattenavgång till induktion utan att risken för komplikationer hos modern eller fostret ökar. Det finns inga studier som belyser för- och nackdelar med längre exspektansperioder. Efter 24 timmar har 22 procent av kvinnorna inte kommit igång med spontant värkarbete, och motsvarande procentandel efter 48 timmar är 11 procent (figur 1). Om incidensen av PROM är 13 procent, och om man kontrollerar kvinnan på

kliniken en gång om dagen, skulle detta innebära att 57 kvinnor vid en klinik med 4 000 förlossningar per år skulle behöva gå på en extra kontroll på ett år, om man väljer induktion efter 48 timmars exspektans. Klinikens möjlighet till övervakning, kvinnans resväg m.m. måste få påverka beslutet. Med tanke på de små skillnaderna mellan exspektans och induktion är det också rimligt att kvinnan själv ges möjlighet att påverka handläggningen.

Andel kvinnor som fått PROM som inte har spontana värkar



Övervakning under exspektansperioden

Det finns inga randomiserade kontrollerade studier som utvärderat olika övervakningsmetoder under exspektanstiden. I den enda studien med perinatal dödlighet⁶⁴, övervakade man modern inneliggande på sjukhus eller i öppen vård. Studien var dock inte randomiserad. Enligt protokollet skulle kvinnorna kontrollera sin temperatur två gånger om dagen, och höra av sig vid feber, missfärgat/illaluktande fostervatten eller vid andra komplikationer. Det förekom fall av fosterdöd i studien, och det kan inte uteslutas att det berodde på för dålig övervakning. I Göteborgsstudien³ kontrollerades de kvinnor som var inlagda på en avdelning, med CTG och temperaturkontroll två gånger om dagen. De kvinnor som inte var inlagda på sjukhus kontrollerades på mottagningen en gång om dagen med CTG och temp. Dessutom kontrollerade kvinnorna temperaturen hemma en gång om dagen, och de hörde av sig vid illaluktande/missfärgat fostervatten eller vid andra komplikationer. Två förlossningar inducerades i denna studie på grund av avvikande CTG. I studierna från Lund², Uppsala⁵⁶ och Stockholm⁶⁵ kontrollerade man CTG och temperatur var 12:e timme.

I Göteborgsstudien togs CRP när kvinnan kom in till sjukhuset och sedan dagligen fram till förlossning, i exspektansgruppen. De tre fall av korioamnionit som debuterade innan förlossningen startade, diagnostiserades på grund av feber utan CRP-förhöjning. Fem kvinnor i exspektansgruppen hade CRP över 40 mg/l. Tre av dem fick spontana värkar innan CRP-svaret kommit. En kvinna inducerades på grund av att hon enligt protokollet hade nått tidsgränsen, och en inducerades på grund av temperaturstegring innan CRP-svaret kommit. Slutsatsen av denna studie blev att man inte hade någon klinisk nytta av CRP-kontroller⁸⁴ av kvinnor som fått PROM efter vecka 34. I en studie från Dublin kunde man inte påvisa någon nytta med att mäta fostervattenmängden hos denna patientgrupp⁸⁵. Inga studier har publicerats om flödesmätning av arteria umbilicalis hos kvinnor som fått PROM. Inga studier talar för att man har någon klinisk nytta av att mäta fostervattenmängden eller göra flödesmätning på kvinnor som fått PROM.

I studierna från Lund och Göteborg gjorde man cervixodlingar på kvinnorna när de kom in till sjukhuset. I Göteborgsstudien hittades inget samband mellan positiv odling och ”clinical sepsis”. Ingen studie har kunnat påvisa att det kliniska utfallet blir bättre om man tar cervixodlingar på kvinnor som fått PROM. Odlingar kan därför inte rekommenderas.

Kvinnor med känd infektion av grupp B-streptokocker (GBS), som enligt klinikens rutiner skall behandlas med bensylpenicillin i samband med förlossning, räknas inte som normalpatienter och omfattas inte av riktlinjerna i dokumentet.

I en spansk studie har man studerat effekten av att behandla kvinnor som fått PROM profylaktiskt med ampicillin var 6:e timme och gentamycin 80 mg var 8:e timme. Man fann inga skillnader i korioamnionit (OR 0,68; 95 procent CI 0,31, 1,44) och endometrit (OR 0,19; 95 procent CI 0,01, 4,03).

Neonatal sepsis eller meningit diagnostiserades hos 1 av 371 barn till kvinnor i den antibiotikabehandlade gruppen och hos 7 av 362 barn till kvinnor i placebogruppen (OR 0,13; 95 procent CI 0,02, 1,12). Vaginal palpation gjordes när kvinnan kom in till sjukhuset och man inducerade förlossningarna efter 12 timmar.

I de randomiserade kontrollerade studierna (Tabell 4) fick kvinnorna ingen antibiotikaproylax. I de studier där man inte gjort vaginal palpation när kvinnan kom in till sjukhuset, fann man inga skillnader i incidensen neonatala infektioner mellan aktiv grupp och exspektansgrupp (Tabell 3). I Göteborgsstudien hade 10 procent av kvinnorna växt av GBS i cervix, men det förekom inget fall av GBS-sepsis hos barnen⁸⁴. Det finns inga data från randomiserade studier, där man avstått från att palpera cervix när kvinnan kom in till sjukhuset, som påvisat en högre infektionsfrekvens hos barnen i exspektansgruppen. Därför är det inte rimligt att rekommendera antibiotikaproylax.

Tabell 3. Incidens av infektioner hos barnet i randomiserade studier där man inte gjorde en vaginal palpation vid moderns ankomst till förlossningsavdelningen.

Studie	n	Aktiv handläggning	exspektativ handläggning	OR (95 % CI)
Morales	317	0,0 %	0,0 %	–
Van der Walt	40	5,3 %	0,0 %	3,15 (0,12; 82,17)
Tamsen	93	0,0 %	4,2 %	0,22 (0,01; 4,77)
Grant	444	0,0 %	0,4 %	0,34 (0,01; 8,41)
Alcalay	154	1,3 %	1,4 %	0,92 (0,06; 15,05)
Shalev	566	2,1 %	0,8 %	2,73 (0,55; 13,66)
Ladfors	1012	2,2 %	2,2 %	1,02 (0,44; 2,37)
Totalt	2626	1,5 %	1,3 %	1,12 (0,58; 2,17)

Om kvinnan skall observeras på sjukhus eller i hemmet under exspektanstiden har aldrig belysts i någon randomiserad kontrollerad studie. Det går inte att utifrån nuvarande studier slå fast vad som är den optimala kontrollen av dessa patienter, och det skulle krävas mycket stora patientmaterial för att kunna belysa problemet på rätt sätt.

Inga randomiserade kontrollerade studier har jämfört olika protokoll för övervakning, och man vet inte om mindre noggrann övervakning skulle leda till samma resultat.

Vattenavgång utan värkar i graviditetsvecka 34 – 37

Det finns inga tillräckligt stora studier som belyser hur vattenavgång mellan vecka 34 och 37 skall handläggas. Mindre än 10 procent av alla vattenavgångar efter vecka 34 inträffar i vecka 34–37. Det som talar för att man skall ha en aktiv handläggning är att risken för att PROM orsakats av en infektion är större i vid kort gestationsålder^{6, 7}, och att risken för allvarlig IRDS är liten efter vecka 34⁸⁶. Oberoende av handläggning, kommer flertalet av kvinnorna att få värkar inom ett par dagar. Ingen studie har varit tillräckligt stor för att kunna belysa om det innebär några fördelar för fostret att få chansen att mogna till ytterligare i livmodern, under förutsättning att graviditeten för övrigt är normal.

Kvinnornas egna åsikter

I en populationsbaserad svensk enkätundersökning föredrog 27 procent av 1 133 kvinnor som tidigare fått barn omedelbar induktion av förlossningen efter vattenavgång utan värkar, medan 30 procent föredrog induktion efter 24 timmar, 7 procent ville avvakta upp till 72 timmar och 35 procent hade ingen åsikt⁸⁷.

I den tidigare nämnda kanadensiska multicenterstudien följde man upp kvinnornas upplevelse av förlossningen, och slutsatsen blev att kvinnans egen uppfattning skulle beaktas när man bestämde hur man skulle handlägga vattenavgång utan värkar⁸⁸.

Uppföljning

Ett problem vid uppföljningen i Medicinskt födelseregister (MFR) av patienter som fått PROM, är att diagnosen *vattenavgång utan värkar* ofta inte sätts och rapporteras till MFR⁴.

Variabler av vikt vid kvalitetssäkring vid PROM

Förslag på variabler för att registrera kvaliteten på vården av patienter som fått PROM:

- Spontant värkarbete.
- Induktion med oxytocin.
- Induktion med prostaglandin.
- Förlossningssätt: Partus normalis, vaginal operativ förlossning, kejsarsnitt.
- Cervixstatus vid förlossningens början.
- Först- eller omföderska.
- Bedövning: Epiduralanestesi.
- Infektioner hos barnet: Uppdelade i verifierad sepsis, misstänkt sepsis, övriga barn som fått antibiotika.
- Infektioner hos modern: korioamnionit, endometrit, sepsis.

Framtiden

Problemgruppen i detta sammanhang är i huvudsak förstföderskor med en mycket omogen cervix (Bishop score <3). För övriga kvinnor som fått PROM är det ett bra utfall, oberoende av expektansperiodens längd. Frågan om prostaglandin är effektivare än oxytocin vid omogen cervix-status hos förstföderskor är inte belyst i någon studie.

Referenser

1. Grant J MK. Prelabour rupture of the membranes at term. In: : Chalmers I ME, MJNC Keirse,, ed. Effective care in pregnancy and childbirth. Oxford: Oxford University press, 1989.
2. Rydhström H, Ingemarsson I. No benefit from conservative management in nulliparous women with premature rupture of the membranes (PROM) at term. A randomized study. Acta Obstet Gynecol Scand 1991; 70:543-7.
3. Ladfors L, Mattsson LA, Eriksson M, Fall O. A randomised trial of two expectant managements of prelabour rupture of the membranes at 34 to 42 weeks. Br J Obstet Gynaecol 1996; 103:755-62.
4. Ladfors L, Mattsson LA, Eriksson M, Milsom I. Prevalence and risk factors for prelabor rupture of the membranes (PROM) at or near-term in an urban Swedish population. J Perinat Med 2000; 28:491-6.
5. Minkoff H, Grunebaum AN, Schwarz RH, et al. Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: a prospective study of the vaginal flora in pregnancy. Am.J.Obstet.Gynecol. 1984; 150:965-972.
6. Daikoku NH, Kaltreider DF, Khouzami VA, Spence M, Johnson JW. Premature rupture of membranes and spontaneous preterm labor: maternal endometritis risks. Obstet Gynecol 1982; 59:13-20.
7. Garite TJ, Freeman RK. Chorioamnionitis in the preterm gestation. Obstet Gynecol 1982; 59:539-545.
8. Lenihan JP, Jr. Relationship of antepartum pelvic examinations to premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol 1984; 63:33-7.

9. McDuffie RS, Jr., Nelson GE, Osborn CL, et al. Effect of routine weekly cervical examinations at term on premature rupture of the membranes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1992; 79:219-22.
10. Mills JL, Harlap S, Harley EE. Should coitus late in pregnancy be discouraged? *Lancet* 1981; 2:136-138.
11. Ekwo EE, Gosselink CA, Woolson R, Moawad A. Risks for premature rupture of amniotic membranes. *Int.J.Epidemiol.* 1993; 22:495-503.
12. Gibbs RS, Blanco JD. Premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1982; 60:671-9.
13. Conway DI PW, Morris A, Speller DC, Stirrat GM. Management of spontaneous rupture of the membranes in the absence of labor in primigravid women at term. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:947-951.
14. Asrat T, Lewis DF, Garite TJ, et al. Rate of recurrence of preterm premature rupture of membranes in consecutive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1111-1115.
15. Parry S, Strauss JF. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med* 1998; 338:663-670.
16. Artal R, Sokol RJ, Neuman M, Burstein AH, Stojkov J. The mechanical properties of prematurely and non--prematurely ruptured membranes. Methods and preliminary results. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125:655-9.
17. Parry-Jones E, Priya S. A study of elasticity and tension of fetal membranes and the relation of the area of the gestational sac to the area of the uterine cavity. *Br J Obstet Gynaecol* 1976; 83:205.

18. Lavery JP, Miller CE. Deformation and creep in the human chorioamniotic sac. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 134:366-75.
19. Skinner SJ, Campos GA, Liggins GC. Collagen content of human amniotic membranes: effect of gestation length and premature rupture. *Obstet.Gynecol.* 1981; 57:487-489.
20. Lavery JP, Miller CE, Knight RD. The effect of labor on the rheologic response of chorioamniotic membranes. *Obstet Gynecol* 1982; 60:87-92.
21. Garite TJ. Premature rupture of the membranes. In: Creasy RK, ed. *Maternal Fetal Medicine*. Philadelphia: Saunders W.B., 1999:644-658.
22. Hagberg H. Spontan prematurbörd: patofysiologi, prediktorer och handläggning. *Läkartidningen* 2000; 97:301-310.
23. Bou-Resli MN, Al-Zaid NS, Ibrahim ME. Full-term and prematurely ruptured fetal membranes. An ultrastructural study. *Cell Tissue Res* 1981; 220:263-78.
24. Polzin WJ, Brady K. Mechanical factors in the etiology of premature rupture of the membranes. *Clin.Obstet.Gynecol.* 1991; 34:702-714.
25. Vadillo-Ortega F, Gonzalez-Avila G, Karchmer S, Cruz NM, Ayala-Ruiz A, Lama MS. Collagen metabolism in premature rupture of amniotic membranes. *Obstet Gynecol* 1990; 75:84-8.
26. Casey ML, Cox SM, Beutler B, Milewich L, MacDonald PC. Cachectin/tumor necrosis factor-alpha formation in human decidua. Potential role of cytokines in infection-induced preterm labor. *J.Clin.Invest.* 1989; 83:430-436.

27. Romero R, Manogue KR, Mitchell MD, et al. Infection and labor. IV. Cachectin-tumor necrosis factor in the amniotic fluid of women with intraamniotic infection and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:336-41.
28. Skinner SJ, Liggins GC. Glycosaminoglycans and collagen in human amnion from pregnancies with and without premature rupture of the membranes. *J Dev Physiol* 1981; 3:111-121.
29. El Maradny E, Kanyama N, Halim A, Maehara K, Terao T. Stretching of fetal membranes increases the concentration of interleukin-8 and collagenase activity. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:843-9.
30. Easterling A BG, Skepper J, Nasr-Esfahani M. A scanning electron microscopic study of the chick chorioallantoic membrane: cell death and the involvement of oxygen free radicals. *Scanning Microsc* 1993; 1993?? kolla medline:87-95.
31. Leppert P, Takamoto N, Yu S. Apoptosis in fetal membranes may predispose them to rupture. *J Soc Gynecol Investig* 1996; 3:128a????
32. Ladfors L, Mattsson LA, Eriksson M, Fall O. Is a speculum examination sufficient for excluding the diagnosis of ruptured fetal membranes? *Acta Obstet.Gynecol.Scand.* 1997; 76:739-742.
33. Kragt H KM. How accurate is a woman's diagnosis of threatened preterm delivery? *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:317-323.
34. Vorherr H, Ulrich JA, Messer RH, Hurwitz EB. Antimicrobial effect of chlorhexidine on bacteria of groin, perineum and vagina. *J Reprod Med* 1980; 24:153-7.

35. Schutte MF, Treffers PE, Kloosterman GJ, Soepatmi S. Management of premature rupture of membranes: the risk of vaginal examination to the infant. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1983; 146:395-400.
36. Wagner MV, Chin VP, Peters CJ, Drexler B, Newman LA. A comparison of early and delayed induction of labor with spontaneous rupture of membranes at term. *Obstet Gynecol* 1989; 74:93-7.
37. Nisell H, Hagskog K, Westgren M. Assessment of fetal fibronectin in cervical secretion in cases of equivocal rupture of the membranes at term. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75:132-134.
38. de Haan HH, Offermans PM, Smits F, Schouten HJ, Peeters LL. Value of the fern test to confirm or reject the diagnosis of ruptured membranes is modest in nonlaboring women presenting with nonspecific vaginal fluid loss. *Am J Perinatol* 1994; 11:46-50.
39. Friedman ML, McElin TW. Diagnosis of ruptured fetal membranes. Clinical study and review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 104:544-50.
40. Mills AM, Garrioch DB. Use of the nitrazine yellow swab test in the diagnosis of ruptured membranes. *Br J Obstet Gynaecol* 1977; 84:138-40.
41. Shubeck F, Benson RC, Clark WW, Jr., Berendes H, Weiss W, Deutschberger J. Fetal hazard after rupture of the membranes. A report from the collaborative project. *Obstet Gynecol* 1966; 28:22-31.
42. Russel K, Anderson G. The aggressive management of ruptured membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1962; 83:930-937.

43. Lanier L, Scarbrough R, Fillingim D, Baker R. Incidence of maternal and fetal complications associated with rupture of the membranes before onset of labor. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 93:398-404.
44. Johnson JW, Daikoku NH, Niebyl JR, Johnson TR, Jr, Khouzami VA, Witter FR. Premature rupture of the membranes and prolonged latency. *Obstet.Gynecol.* 1981; 57:547-556.
45. Burchell R. Premature spontaneous rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1964; 88:251-255.
46. Gunn GC, Mishell DR, Jr., Morton DG. Premature rupture of the fetal membranes. A review. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106:469-83.
47. Webb GA. Maternal death associated with premature rupture of the membranes: an analysis of 54 cases. *Trans Pac Coast Obstet Gynecol Soc* 1966; 34:12-9.
48. Kappy KA, Cetrulo CL, Knuppel RA, et al. Premature rupture of the membranes at term. A comparison of induced and spontaneous labors. *J Reprod Med* 1982; 27:29-33.
49. Duff P, Sanders R, Gibbs RS. The course of labor in term patients with chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147:391-5.
50. Conway DI, Prendiville WJ, Morris A, Speller DC, Stirrat GM. Management of spontaneous rupture of the membranes in the absence of labor in primigravid women at term. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:947-51.
51. Morales WJ, Lazar AJ. Expectant management of rupture of membranes at term. *South Med J* 1986; 79:955-8.

52. Hagskog K, Nisell H, Sarman I, Westgren M. Conservative ambulatory management of prelabor rupture of the membranes at term in nulliparous women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73:765-769.
53. Fayeza JA, Hasan AA, Jonas HS, Miller GL. Management of premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1978; 52:17-21.
54. Duff P, Huff RW, Gibbs RS. Management of premature rupture of membranes and unfavorable cervix in term pregnancy. *Obstet Gynecol* 1984; 63:697-702.
55. van der Walt D, Venter PF. Management of term pregnancy with premature rupture of the membranes and unfavourable cervix. *S Afr Med J* 1989; 75:54-6.
56. Tamsen L, Lyrenas S, Cnattingius S. Premature rupture of the membranes--intervention or not. *Gynecol Obstet Invest* 1990; 29:128-31.
57. Grant JM, Serle E, Mahmood T, Sarmandal P, Conway DI. Management of prelabour rupture of the membranes in term primigravidae: report of a randomized prospective trial [see comments]. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99:557-62.
58. Ray DA, Garite TJ. Prostaglandin E2 for induction of labor in patients with premature rupture of membranes at term. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:836-43.
59. Alcalay M, Hourvitz A, Reichman B, et al. Prelabour rupture of membranes at term: early induction of labour versus expectant management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 70:129-33.

60. Sperling LS, Schantz AL, Wahlin A, et al. Management of prelabor rupture of membranes at term. A randomized study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72:627-32.
61. Natale R, Milne JK, Campbell MK, Potts PG, Webster K, Halinda E. Management of premature rupture of membranes at term: randomized trial [see comments]. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:936-9.
62. Ottervanger HP, Keirse MJ, Smit W, Holm JP. Controlled comparison of induction versus expectant care for prelabor rupture of the membranes at term. *J Perinat Med* 1996; 24:237-42.
63. Shalev E, Peleg D, Eliyahu S, Nahum Z. Comparison of 12- and 72-hour expectant management of premature rupture of membranes in term pregnancies. *Obstet Gynecol* 1995; 85:766-8.
64. Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. TERMPROM Study Group [see comments]. *N.Engl.J.Med.* 1996; 334:1005-1010.
65. Hjertberg R, Hammarstrom M, Moberger B, Nordlander E, Granstrom L. Premature rupture of the membranes (PROM) at term in nulliparous women with a ripe cervix. A randomized trial of 12 or 24 hours of expectant management. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75:48-53.
66. Tan BP, Hannah ME. Oxytocin for prelabour rupture of membranes at or near term. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2:CD000157.
67. Gibbs RS, Duff P. Progress in pathogenesis and management of clinical intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:1317-26.

68. Mueller-Heubach E, Rubinstein DN, Schwarz SS. Histologic chorioamnionitis and preterm delivery in different patient populations. *Obstet Gynecol* 1990; 75:622-6.
69. Gibbs RS, Dinsmoor MJ, Newton ER, Ramamurthy RS. A randomized trial of intrapartum versus immediate postpartum treatment of women with intra-amniotic infection. *Obstet Gynecol* 1988; 72:823-8.
70. O'Driscoll K, Meagher, D.,. Active management of labor. England: Ballière Tindall, 1986.
71. MacLennan AH GR. The effect of intravaginal prostaglandin F2alpha on labour after spontaneous and artificial rupture of the membranes. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1980; 20:87-90.
72. Lange AP, Secher NJ, Nielsen FH, Pedersen GT. Stimulation of labor in cases of premature rupture of the membranes at or near term. A consecutive randomized study of prostaglandin E2-tablets and intravenous oxytocin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981; 60:207-10.
73. Magos AL, Noble MC, Wong Ten Yuen A, Rodeck CH. Controlled study comparing vaginal prostaglandin E2 pessaries with intravenous oxytocin for the stimulation of labour after spontaneous rupture of the membranes. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90:726-31.
74. Westergaard JG LA, Pedersen GT, Secher NJ. Use of oral oxytocics for stimulation of labour in cases of premature rupture of the membranes at term. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62:111-116.
75. Ekman-Ordeberg G, Ulbjerg N, Ulmsten U. Comparison of intravenous oxytocin and vaginal prostaglandin E2 gel in women with unripe

- cervixes and premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1985; 66:307-10.
76. Moller M, Thomsen A, Sorensen J, Forman A. Oxytocin- or low-dose prostaglandin F₂α-infusion for stimulation of labour after primary rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66:103-106.
77. Massil HY, Baker AC, O'Brien PM. A comparison of oral prostaglandin E₂ tablets with intravenous oxytocin for stimulation of labor after premature rupture of membranes at term. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988; 67:703-9.
78. Goeschen K. Premature rupture of membranes near term: induction of labor with endocervical prostaglandin E₂ gel or intravenous oxytocin. *Am J Perinatol* 1989; 6:181-4.
79. El-Qarmalawi AM, Elmardi AA, Saddik M, el-Abdel Hadi F, Shaker SM. A comparative randomized study of oral prostaglandin E₂ (PGE₂) tablets and intravenous oxytocin in induction of labor in patients with premature rupture of membranes before 37 weeks of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1990; 33:115-9.
80. McQueen D, Neilson J, Whittle M. Pre-labour rupture of membranes with an unripe cervix: a random trial of management. *J Obstet Gynaecol* 1990; 10:495-498.
81. Chua S, Arulkumaran S, Kurup A, Anandakumar C, Tay D, Ratnam SS. Does prostaglandin confer significant advantage over oxytocin infusion for nulliparas with pre-labor rupture of membranes at term? *Obstet Gynecol* 1991; 77:664-7.

82. Rymer J, Parker A. A comparison of Syntocinon infusion with prostaglandin vaginal pessaries when spontaneous rupture of the membranes occurs without labour after 34 weeks gestation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1992; 32:22-4.
83. Tan BP, Hannah ME. Prostaglandins versus oxytocin for prelabour rupture of membranes at or near term. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2:CD000158.
84. Ladfors L. *Prelabour rupture of the membranes at or near term.* Department of Obstetrics and Gynaecology. Göteborg: University of Göteborg, 1998:55.
85. Robson MS, Turner MJ, Stronge JM, O'Herlihy C. Is amniotic fluid quantitation of value in the diagnosis and conservative management of prelabour membrane rupture at term? *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:324-8.
86. Hjalmarson O. Epidemiology and classification of acute, neonatal respiratory disorders. A prospective study. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70:773-83.
87. Ladfors L, Eriksson M, Mattsson Lk L, Kyleback K, Magnusson L, Milsom I. A population based study of Swedish women's opinions about antenatal, delivery and postpartum care. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.* 2001; 80:130-136.
88. Hodnett ED, Hannah ME, Weston JA, et al. Women's evaluations of induction of labor versus expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. *TermPROM Study Group. Birth* 1997; 24:214-20.

Dokumentinformation:

Institution: SOS, MARS

Titel: Vattenavgång utan värkar vid fullgången tid

Dokumentdatum: 2001-01-24

Version: 1.0

Personlig huvudman/huvudexpert: Ladfors, Lars
Överläkare,med dr
Kvinnokliniken
Sahlgrenska
Universitetssjukhuset/Östra
416 72 Göteborg
Tel. 031-343 4000
Fax: 031-258738
E-mail. Lars. Ladfors@vgregion.se

Dokumenttyp: State of the Art

Diagnoskod enl Klassifikation av sjukdomar 1997: O75

Åtgärdskod enl Klassifikation av kirurgiska åtgärder 1997:

ATC-kod: