

AMNIOINFUSION UNDER FØDSLEN

Godkendt på Sandbjerg 2008

Arbejdsgruppens medlemmer (2003): Birgit Bødker, Rikke Bek Helmig, Lone Hvidman, Jan Stener Jørgensen, Frank Pedersen. Hanne Brix Westergaard

Arbejdsgruppens medlemmer (2008): Hanne Brix Westergaard, Lone Krebs, Tom Weber, Rikke Bek Helmig, Jan Stener Jørgensen, Lone Hvidman, Birgit Bødker (Tovholder)

GUIDELINE TIL AMNIOINFUSION UNDER FØDSLEN

Indikation

- Oligohydramnios med eller uden variable decelerationer: AI anbefales.
- Tykt mekoniumtilblandet fostervand på fødesteder hvor der ikke er ”standard peripartal service” (CTG-overvågning inkl. skalp-pH, adgang til anæstesiologisk og neonatal service): AI anbefales.
- Tykt mekoniumtilblandet fostervand på fødesteder med ”standard perinatal service”: Effekten af AI er diskutabel. AI kan anvendes.

Kontraindikationer

Patologiske CTG-forandringer som indicerer umiddelbar forløsning/skalp-pH < 7,20

Mistanke om abruptio placentae

Svær præeklampsi

Manifest chorioamnionitis

Utensiler

NaCl – stue/legemstemperatur

Dropslange steril

Amnionkateter

Indfører

Hibitane?

Højt dropstativ

Procedure

1. Ved mistanke om truende asfyxi bør der tages skalp-pH (*Se skalp-pH guideline <http://www.dsog.dk/files/Skalp-pH.htm>*)
2. Med steril teknik forbindes ovenstående
3. Indfører må ikke føres højere op end svt. fingerspidsen
4. Amnionkateter føres op i amnionhulen uden modstand indtil STOP, lettest langs siden af barnets hoved.
5. Lad NaCl indløbe, 500 ml initialt – uden pumpe
6. Derefter 60 dråber/min – uden pumpe.

Overvågning

CTG overvågning under fødslen

Skalp-pH på vide indikationer

Baggrund

Brugen af amnioinfusion som metode til forebyggelse og behandling af navlesnorskompresion under fødslen blev første gang rapporteret af Miyazaki i 1983 (6). Saltvand eller Ringers laktat infunderes transcervikalt igennem et kateter til uterus kavitet eller transabdominalt igennem en "spinal" nål ved intakte fosterhinder. Teknikken er brugt profylaktisk i forskellige kliniske situationer, der ofte er associeret til oligohydramnios (variable decelerationer med og uden mekoniumtilblandet fostervand). Oligohydramnios ses ved graviditas prolongata, intrauterin væksthæmning, fostermisdannelse og spontan ruptur af fosterhinderne.

Ved amnioinfusion fortyndes mekoniumtilblandet fostervand. Dette har ført til en hypotese om at man kunne reducere risikoen for mekonium aspiration. Det diskuteres dog om effekten skyldes korrektionen af oligohydramnios. Mekonium findes i amnionvæsken i op til 22 % af alle fødsler (1), og er associeret til øget perinatal morbiditet og mortalitet, sectio på indikationen føtalt distress, lav Apgar score, neonatal acidose og mekoniumaspirationssyndrom (2,3).

Mekoniumaspirationssyndrom er en livstruende respiratorisk sygdom (4). Mekoniumaspirationssyndrom er årsag til 2 % af den perinatale mortalitet (5).

Amnioinfusion er forsøgt anvendt for at lette ekstern vending af UK til hovedstilling ved terminen (Benifla 1995) (7).

Amnioinfusion med antibiotika har været anvendt til behandling af amnionitis (Goodlin 1981) (8) og for at hindre infektion i forbindelse med PROM (Ogita 1988) (9). Amnioinfusion med saltvand er også brugt for at reducere infektionsrisikoen i forbindelse med langvarig vandafgang (Monahan 1995) (10).

Som det fremgår nedenfor, er der mange indikationer, hvoraf der kun er klar konsensus for anvendelse ved oligohydramnios med eller uden variable decelerationer og formentlig tale om en halvering af antallet af børn med mekoniumaspirationssyndrom ved anvendelse når det drejer sig om mekoniumtilblandet fostervand, om end evidens herfor har været meget svingende. Vi vil nedenfor gøre rede for de undersøgte terapiområder.

Endelig vil denne guideline også tage fat på et af de store diskussionsemner i forbindelse med amnioinfusion, hvorvidt chorioamnionitis udgør en absolut eller relativ kontraindikation.

Amnioinfusion ved potentiel eller mistænkt navlesnorskompresion i fødsel

Variable decellerationer antages oftest at være udløst af navlesnorskompresion og især i tilfælde med oligohydramnios. Formålet med amnioinfusion er at ophæve navlesnorskompresion i tilfælde med repetetive variable decellerationer under fødslen.

Emnet er belyst i et Cochrane Review (Hofmeyr GJ. "Amnioinfusion for umbilical cord compression in labour". The Cochrane Library, Issue 4, 2002 – sidst opdateret 1997) (12). Der er inkluderet 12 arbejder i alt omfattende ca. 900 kvinder (6,10,42-51). Mange studier er små; det største omfatter 300 kvinder (49). Den metodologiske kvalitet er svingende og ikke optimal, både hvad angår randomiseringsprocedure og utilstrækkelig blinding ved vurdering af effektmål. I flere af studierne, er moderat-tilsvage variable decellerationer eksklusionskriterium (43,49,50). Der er ingen oplysninger om anvendelse af skalp-pH i de inkluderede arbejder.

I en fornyet søgning er der ikke identificeret yderligere randomiserede, kontrollerede studier.

I den samlede analyse findes effekt af amnioinfusion i form af:

- Nedsat forekomst af variable decellerationer 38,5% versus 78,2% (OR 0,54, 95% CI 0,43-0,68).
- Nedsat risiko for indgreb både sectio og instrumentel vaginal forløsning. Sectio på indikationen føtalt distress reduceres fra 18,4% til 6,3% (OR 0,35, 95% CI 0,24-0,52), mens effekten på den generelle sectiofrekvens er mindre 15,0% vs. 26,5% (OR 56, 95% CI 0,42-0,75). Tendensen er den samme i hovedparten af studierne.
- Varighed af fødslen fra vandafgang til barnets fødsel er belyst i 2 arbejder og er signifikant længere i amnioinfusionsgruppen.
- Klart nedsat forekomst af Apgar <7 efter 1 minut i amnioinfusions-gruppen, 9,9% mod 28,3% (OR 0,35, 95% CI 0,23-0,53), mens der er en ikke signifikant effekt på forekomst af Apgar<7 efter 5 minutter 4,1% mod 5,3% (OR 0,75, 95% CI 0,39-1,44).
- I fem studier (44-48), der omfatter analyse af navlesnors pH findes værdier < 7,20 signifikant sjældnere i amnioinfusionsgruppen 11,9% vs. 25,1% (OR 0,51, 95% CI 0,35-0,74). I et lille arbejde (47) findes flere tilfælde med lav pH i behandlingsgruppen og i et andet lille studie (43) findes ingen forskel, mens resultatet er konsistent i de øvrige tre.
- I et arbejde findes oplysning om varighed af indlæggelse af barn og mor (48); signifikant færre børn var indlagt > 3 dage efter amnioinfusion. 5 arbejder omfattende ca. 400 kvinder oplyser om forekomst af navlesnorsfremfald hos i alt 2 kvinder i behandlingsgruppen, mens der ikke var nogle tilfælde i kontrolgruppen; et tilfælde af neonatal sepsis optrådte i amnioinfusionsgruppen.

Kommentarer

Der synes at være evidens for at amnioinfusion kan reducere forekomsten af variable decellerationer i tilfælde med mistænkt navlesnorskompresion og/eller oligohydramnios. Ligeledes at frekvensen af sectio reduceres betydeligt, især på indikationen føtalt distress, i afdelinger, der ikke anvender skalp-pH/STAN. Der foreligger ingen studier hvor man har anvendt STAN i forbindelse med amnioinfusion. Resultaterne af metaanalysen kan imidlertid ikke umiddelbart overføres til afdelinger, der anvender skalp-pH eller anden fosterovervågning så som STAN, som grundlag for sectio på indikationen føtalt distress. Der er en tendens til bedre Apgar score ved anvendelse af amnioinfusion, men ikke andre signifikante forskelle på det neonatale udkomme. Studierne er alt for små til at belyse risiko for alvorlige komplikationer hos moderen, ligesom større populationer ville indebære mulighed for bedre at vurdere effekten for børnene på længere sigt.

Amnioinfusion som profylakse ved oligohydramnios

Der findes et Cochrane Review, som søger at vurdere effekten af profylaktisk amnioinfusion sammenlignet med terapeutisk amnioinfusion ved oligohydramnios og decelerationer i fosterhjerteraktionen eller ved forekomst af tykt mekoniumfarvet fostervand ("Prophylactic versus therapeutic amnioinfusion for oligohydramnios in labour" dateret 1995 (11)). Der er kun 2 studier fra 1993 og 1994 med i alt 285 kvinder inkluderet, og konklusionen er, at der ikke er nogen fordel ved profylaktisk amnioinfusion. Tværtimod var profylaktisk amnioinfusion associeret til øget risiko for intrapartum feber.

I et andet Cochrane review ("Amnioinfusion for umbilical cord compression in labour" dateret 1997 (12)) vurderes effekten af amnioinfusion på det perinatale og materielle outcome ved mulig eller mistænkt kompression af navlesnoren eller mulig amnionitis. Heri indgår analysen af 12 studier. Såvel in- som eksklusionskriterierne for disse studier varierer meget. Der findes dog overordnet

positiv effekt, idet der var færre tilfælde med decelerationer, færre sectio pga. føtalt distress og kortere indlæggelsestid for mor og barn. Ved transabdominal amnioinfusion var lignende resultater (2 studier), og transabdominal amnioinfusion for at forebygge infektion med vandafgang over 6 timer var associeret til en reduktion i puerperal infektion (RR 0.50, 95 % sikkerhedsgrænser 0.26-0.97).

I en nyere metaanalyse fra 2000 (13) angående profylaktisk amnioinfusion ved intrapartum oligohydramnios konkluderes, at det neonatale outcome er signifikant bedret ved brug af profylaktisk amnioinfusion og at sectionraten falder, uden at man ser en øget risiko for endometritis. I alt 35 undersøgelser blev fundet, hvoraf 14 indgår i metaanalysen. Disse 14 er randomiserede, kontrollerede studier med i alt 1.533 patienter inkluderet. Studierne er fra perioden 1989-1999. Kvinder med oligohydramnios, som fik intrapartum amnioinfusion havde:

- en lavere sectionrate for abnorm fosterhjerteraktion (OR 0,23, 95% SG 0.15–0.35).
- overordnet en til lavere sectiofrekvens (OR 0,52, 95% SG 0.40–0.68),
- fosteracidose ved fødslen (OR 0.40, 95% SG 0.30-0.55),
- abnorm fosterhjerteraktion under fødslen (OR 0.24, 95% SG 0.17-0.34)
- Apgar score under 7 ved 5 min (OR 0.52, 95% SG 0.29-0.91).
- Postpartum endometritis rate var ens i de 2 grupper

Amnioinfusion ved chorioamnionitis

Klinisk chorioamnionitis forekommer i 0,5-2% af fødsler og er en hyppig årsag til intrapartum feber (14). Når den fødende har feber og tegn til manifest chorioamnionit gælder, at kvinden skal forløses. Antibiotikabehandling bør initieres straks, når diagnosen er stillet (jvf. Sandbjerg Guideline: Temperatur/feber subpartum http://www.dsog.dk/files/feber_intrapartum.pdf). Tidligt i graviditeten kan det være svært at beslutte at forløse en kvinde med klinisk chorioamnionitis men uden veer. Nyere studier tyder dog på, at børn født af mødre med chorioamnionitis under graviditeten har øget risiko for cerebral parese (15).

Brugen af amnioinfusion til enten at forebygge eller behandle chorioamnionitis er ringe undersøgt, hvorfor der kun findes få referencer i Medline og andre søgesystemer. Der findes ingen Cochrane Review om emnet.

I 1981 rapporterede Goodlin i et "Letter" om brugen af amnioinfusion med antibiotika til behandling af amnionitis (16). I et studie fra 1999 (17) blev kvinder i fødsel efter fulde 36 uger med mekoniumfarvet fostervand randomiseret til amnioinfusion +/- antibiotika (cefazolin)(90/93 kvinder). Konklusionen blev, at profylaktisk brug af cefazolin ikke signifikant reducerede forekomsten af maternel og neonatal infektion hos kvinder med mekoniumfarvet fostervand.

Ogita et al beskrev i 1988 brugen af amnioinfusion til 84 kvinder med PPRM før 33 uge(18). Før kateterinsertion var amnionvæskeskultur positiv hos 39,1%. Ved fødslen var kultur fra fostervandet kun positiv hos 4.3%. Kun 4 ud af 84 børn var inficerede. De fandt, at infektionsraten var meget lav hos de, der var behandlet over 3 dage.

I et prospektivt studie fra 1995 (10) blev 68 kvinder randomiseret til enten amnioinfusion eller standardbehandling. Hypotesen var, at irrigation af uterinkaviteten ved amnioinfusion hos kvinder med vandafgang over 6 timer kunne nedsætte risikoen for maternel infektion. Blandt kvinder, som fik amnioinfusion, fik signifikant færre puerperal infektion (9/36) i forhold til kontrolgruppen (16/32)(P<.033). Der var ingen tilfælde af sepsis i nogen af grupperne og ingen komplikationer til amnioinfusion.

I et nyere, mindre, prospektivt studie (19) blev kvinder med chorioamnionitis randomiseret til at få antibiotika +/- amnioinfusion. Hypotesen var at amnioinfusion ville reducere temperaturen. Fireogtredive kvinder a terme indgik i studiet. Konklusionen var, at profylaktisk amnioinfusion reducerede temperaturen til fødslen. Der var ikke forskel på forekomsten af postpartum endometritis i de to grupper. Der var ingen komplikationer til amnioinfusion. I en fornyet søgning (2008) er der ikke identificeret yderligere randomiserede, kontrollerede studier. (chorioamnionitis MeSH + amnioinfusion (ikke MeSH)). I de øvrige Cochrane reviews omhandlende amnioinfusion (11,12,20), nævnes chorioamnionitis kun direkte som eksklusionskriterium i 0/2, 4/12 og 5/12 af de inkluderede studier.

Amnioinfusion ved mekoniumtilblandet fostervand

Mekoniumtilblandet fostervand forekommer i 8-16% af alle fødsler (21). Tilstedeværelsen af tyk mekoniumtilblandet fostervand er et udtryk for oligohydramnios. Tykt mekoniumtilblandet fostervand er associeret med dårligt føtalt outcome (22), idet der kan forekomme mekoniumaspiration under fødslen eller i uddrivnings-fasen. Mekoniumaspiration er associeret med signifikant mortalitet. Sugning af luftvejene kan reducere risikoen for mekoniumaspiration (5). Evidensen for brug af amnioinfusion har været undersøgt i flere randomiserede undersøgelser og metaanalyser. Indtil starten af årtusindskiftet var der klar evidens for brug af amnioinfusion. Efterfølgende har Fraser et al i 2007 publiceret et stort multicenter randomiseret studie, som ikke kunne påvise en effekt. Dette er siden bekræftet i en fornyet metaanalyse fra 2007. Der er nedenfor redegjort for hvorledes evidensen har flyttet sig over årene.

Evidens -Cochrane review (1996)

Inkluderede studier

I det seneste Cochrane Review opdateret i 1996 (20) (Hofmeyr GJ. "Amnioinfusion for meconium-stained liquor in labour". Cochrane Database of Systematic Reviews 2002) fandt man 18 studier, hvoraf 12 blev inkluderet (23-41). I alt blev der inkluderet 942 patienter i interventionsgruppen mod 1.038 i kontrolgruppen.

Ingen af studierne kunne blinde interventionen for obstetrikeren, mens 6 studier havde blindet interventionen for neonatologen som vurderede børnene.

Et enkelt studie (23) foregik i Zimbabwe. Her havde man kun adgang til en begrænset peripartal overvågning. Til amnioinfusion anvendtes et simpelt system med babyventrikelsonde.

Der var stor variation i inklusionskriterierne i forhold til graden af mekoniumtilblandet fostervand defineret som tykt mekoniumtilblandet (5 studier (Adam (24), Eriksen (25-26), Iligan (27), Macri (28-29), Wenstrom (30))); moderat til tykt mekoniumtilblandet (4 studier (Cialone (31-32), Hofmeyr (33-35), Mahomed (23), Spong (36-37))); mekoniumtilblandet (2 studier (Alvarez (38), Moodley (39)) eller mere end spor af mekonium (1 studie (Sandovsky (40-41))).

Der var stor variation i hvorledes amnioinfusion administreredes: enkelt amnioinfusion (Adam 1000 ml., Iligan 500 ml. (24,27)); kontinuerlig (Moodley 10-15 ml./min. (39)) eller bouls + kontinuerlig (Alvarez, Cialone, Eriksen, Hofmeyr, Macri, Mahomed, Sandovsky, Spong, Wenstrom (23,25-26,28-38,40-41)).

Desuden var der blandt flere af de inkluderede studier afvigelser fra den allokerede gruppe og eksklusion af et stort antal inkluderede patienter fra de specifikke analyser.

Resultater

Resultaterne blev opdelt efter studier med standard og begrænset (23) peripartal overvågning.

Standard peripartal overvågning.

Tyk mekoniumtilblanding blev stort set elimineret (RR 0,03 (CI 95% 0,01-0,15)) og variable decelerationer reduceret (RR 0,65 (CI 95% 0,49-0,88)). Amnioinfusion førte til en reduktion i den totale sectio rate (RR 0,82 (CI 95% 0,69-0,97)). To studier rapporterede en øget brug af stimulation i amnioinfusionsgruppen (RR 1,51 (CI 95% 1,12-2,05)).

Der var ingen rapporterede perinatale dødsfald i de inkluderede studier. Hyppigheden af mekoniumaspirationssyndrom (RR 0,44 (CI 95% 0,25-0,78)) og antallet af indlæggelser på NICU (RR 0,45 (CI 95% 0,23-0,90)) blev reduceret.

Der var ingen forskel i hyppigheden af puerperal endometrit (RR 0,91 (CI 95% 0,53-1,54)).

Begrænset peripartal overvågning.

Amnioinfusion medførte en reduktion i Apgar scor efter 5 min. < 7 (RR 0,35 (CI 95% 0,17-0,72)), mekoniumaspirationssyndrom (RR 0,24 (CI 95% 0,12-0,48)), neonatal encephalopati (RR 0,07 (CI 95% 0,01-0,56)), brug af NICU (RR 0,56 (CI 95% 0,39-0,79)). Der var en knapt signifikant reduktion i den perinatale mortalitet (RR 0,34 (CI 95% 0,11-1,06)).

Kommentarer

Der er stor heterogenicitet blandt studierne i inklusionskriterierne i forhold til graden af mekoniumtilblandet fostervand, måden hvorpå amnioinfusion blev foretaget, hvilke primære endpoints man analyserede og hvorledes resultaterne faldt ud - også hvis man f.eks. alene analyserede studier hvor man inkluderede gravide med tykt mekonium.

Evidens – Frasers RCT (2005) og metaanalyse (2007)

Frasers publicerede i 2005 en multicenter RCT (NEJM 2005;353;9:909 (52)). Denne viste, at der var evidens for IKKE at anvende amnioinfusion ved tykt grønt vand, **med mindre** man er på et fødested, hvor man ikke anvender standard peripartal overvågning (CTG, skalp-pH eller STAN) og der ikke er anæstesiologisk eller neonatal service.

Efterfølgende er der i 2007 publiceret en metaanalyse af H Xu, J Hofmeyr, Fraser et al (BJOG,2007;114: 383-390)(53). Forfatterne inddelte de randomiserede studier efter studier med standard peripartal overvågning og studier med begrænset peripartal overvågning.

Resultater:

Standard peripartal overvågning.

I disse afdelinger fandt man ingen evidens for, at AI reducerede risikoen for mekoniumaspirationssyndrom (MAS) (RR 0.59, 95% CI 0.28–1.25), 5-min Apgar score < 7 (RR 0.90, 95% CI 0.58–1.41) eller kejsersnit (RR 0.89, 95% CI 0.73–1.10).

Begrænset peripartal overvågning.

I afdelinger med begrænset peripartal overvågning synes AI at reducere risikoen for MAS (RR 0.25, 95% CI 0.13–0.47). Sidstnævnte fund bør dog bekræftes i fremtidige studier.

”Letter” mellem referee og metaanalysens forfattere.

I januar 2008 var der en korrespondance mellem en af referees (Sanchez-Ramos) på ovenstående metaanalyse (indsendt til vurdering i BJOG primo 2007) og forfatterne af metaanalysen (Xu, Fraser & Hoffmeyr) (54-55).

Sanchez-Ramos undrer sig over, at der i forhold til det primært indsendte og vurderede manuskript og den endeligt publicerede metaanalyse er udeladt 3 arbejder og at yderligere 1 arbejde burde udelades pga. dobbeltpublikation. Sammenlignet med det oprindeligt indsendte manuskript og det endeligt publicerede er der et skift i evidensen fra effekt af amnioinfusion på MAS til ingen effekt!. I det oprindelige publicerede og godkendte manuskript var risikoen for MAS derfor i standard peripartal gruppen RR 0.53 (CI 95% 0.29– 0.98) og i den begrænsede peripartal gruppe RR 0.25 (0.13–0.47). Den samlede risiko for MAS var RR 0.46 (CI 95% 0.26–0.84).

Hertil svarer Xu og Fraser, at man ekskluderede 2 abstrakts og et ”dårligt studie” og at inklusion af studier med lav kvalitet modificerede resultaterne af metaanalysen (55). AI syntes at have en borderline effekt på risikoen for MAS i kliniske setups med standard peripartal overvågning (RR: 0.53, 95% CI: 0.29–0.98).

Kommentar

Guidelinegruppen har på baggrund af ovenstående skift i evidens valgt, ikke at komme med en entydig anbefaling, men lægge det frit for danske obstetrikere at anvende amnioinfusion ved mekoniumtilblandet fostervand, også i afdelinger med standard peripartal overvågning. Dog skal man have in mente at brugen af føtal skalp-pH eller STAN sandsynligvis kan have den samme effekt.

Referencer:

1. Katz VL, Bowes WA. Meconium aspiration syndrome: reflections on a murky subject. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:171-83.
2. Nathan L, Leveno KJ, Carmody III TJ, Kelly MA, Sherman ML. Meconium: a 1990s perspective on an old obstetric hazard. *Obstet Gynecol* 1994;83:329-32.
3. Berkus MD, Langer O, Samueloff A, Xenakis EM, Field NT, Ridgemay LE. Meconium-stained amniotic fluid: increased risk for adverse neonatal outcome. *Obstet Gynecol* 1994;84:115-20.
4. Carson BS, Losey RS, Bowes WA, Simmons MA. Combined obstetrics and pediatric approach to prevent meconium aspiration syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1976;126:712-5.
5. Davis RO, Philips JB, Harris BA, Wilson ER, Huddleston JF. Fetal meconium aspiration syndrome occurring despite airway management considered approach. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:731-6.
6. Miyazaki FS, Taylor, NA. Saline amnioinfusion for relief of prolonged variable decelerations. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:670-678.
7. Benifla JL, Goffinet F, Bascou V, Darai E, Proust A, Madelenat P. Transabdominal amnioinfusion facilitates external version manouever after initial failure. (translated) *J de Gynecol Obstet et Biol de la Reprod* 1995;24:319-322.
8. Goodlin RC. Intra-amniotic antibiotic infusions [letter]. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:975.
9. Ogita S, Imanaka M, Matsumoto M et al. Transcervical amnioinfusion of antibiotics: A basic study for managing premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:23-27.

10. Monahan E, Katz VL, Cox RL. Amnioinfusion for preventing puerperal infection. A prospective study. *J Reprod Med* 1995;40:721-23.
11. Hofmeyr GJ. Prophylactic versus therapeutic amnioinfusion for oligohydramnios in labour (Cochrane Review). In; *The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford:Update Software.*
12. Hofmeyr GJ. Amnioinfusion for umbilical cord compression in labour (Cochrane Review). In; *The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford:Update Software.*
13. Pitt C, Sanchez-Ramos L, Kaunitz, AM, Gaudier F. Prophylactic amnioinfusion for intrapartum oligohydramnios: A metaanalysis of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 2000;96:861-6.
14. Newton ER. Chorioamnionitis and intraamniotic infection. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36:795-808.
15. Yoon BH, Romero R, Kim CJ et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleucin-6, interleucin-1beta, and tumor necrosis factor-alpha), neonatal white matter lesions and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:19-26.
16. Goodlin RC. Intra-amniotic antibiotic infusions [letter]. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:975.
17. Edwards RK, Duff P. Prophylactic cefazolin in amnioinfusions administered for meconium-stained amniotic fluid. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999;7(3):153-7.
18. Ogita S, Mizuno M, Takeda Y, et al. Clinical effectiveness of a new cervical indwelling catheter in the management of premature rupture of the membranes: a Japanese collaborative study. *Am J Obstet Gynecol* 1988 Aug;159(2):336-41.
19. Parilla BV, McDermott TM. Prophylactic amnioinfusion in pregnancies complicated by chorioamnionitis: A prospective randomized trial. *Am J Perinatology* 1998;15:649-52.
20. Hofmeyr GJ. Amnioinfusion for meconium-stained liquor in labour (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford:Update Software.*
21. Woods JR, Glantz JC. *Maternal Fetal Medicine: Principles and Practice.* 3rd Edition. Philadelphia: WB Saunders, 1994.
22. Ziadeh SM, Sunna E. Obstetric and perinatal outcomes of pregnancies with term labour and meconium-stained amniotic fluid. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 264:84-87.
23. Mahomed K, Mulambo T, Woelk G, Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. The Collaborative Randomised Amnioinfusion for Meconium Project (CRAMP): 2. Zimbabwe. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:309-313.
24. Adam K, Cano L, Moise KJ. The effect of intrapartum amnioinfusion on the outcome of the fetus with heavy meconium stained amniotic fluid. *Proceedings of the 9th Annual Meeting of the Society of Perinatal Obstetricians, New Orleans, Louisiana, U.S.A. 1989;438.*
25. Eriksen N, Hostetter M, Parisi V. Prophylactic amnioinfusion in pregnancies complicated by thick meconium. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:344.
26. Eriksen NL, Hostetter M, Parisi VM. Prophylactic amnioinfusion in pregnancies complicated by thick meconium. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1026-1030.
27. Ilagan NB, Kazzi GM, Shankaran S, Liang KC, Womack SJ, Bronsteen RA, Quigg MH. Transcervical amnioinfusion for the prevention of neonatal meconium aspiration. *Pediatr Res* 1992;31(4):205A.
28. Macri CJ, Schrimmer DB, Leung A, Greenspoon JS, Paul RH. Prophylactic amnioinfusion improves outcome of pregnancy complicated by thick meconium and oligohydramnios. *Am J Obstet Gynecol* 1992;67:117-121.
29. Macri CJ, Schrimmer DB, Leung A, Greenspoon JS Paul RH. Amnioinfusion improves outcome in labor complicated by meconium and oligohydramnios. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:252.

30. Wenstrom KD, Parsons MT. The prevention of meconium aspiration in labor using amnioinfusion. *Obstet Gynecol* 1989;73:647-651.
31. Cialone PR, Abramowicz JS, Ryan RM, Sinkin RA, Sherer DM. Markedly significant decrease in neonatal morbidity associated with amnioinfusion for labor complicated by particulate meconium. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:319.
32. Cialone PR, Sherer DM, Ryan RM, Sinkin RA, Abramowicz JS. Amnioinfusion during labor complicated by particulate meconium-stained amniotic fluid decreases neonatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:842-849.
33. Gulmezoglu AM, Nikodem V, Hofmeyr GJ. Amniotic fluid index changes after amnioinfusion. *Proceedings of the 14th Conference on priorities in Perinatal care in South Africa* 1995:179-181.
34. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM, Buchmann E, Howarth GR, Shaw A, Nikodem VC, Cronje H, de Jager M, Mahomed K. The Collaborative Randomised Amnioinfusion for Meconium Project (CRAMP): 1. South Africa. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:304-308.
35. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM, Nikodem VC. Amnioinfusion for meconium-staining of the amniotic fluid: A randomized trial. *27th British Congress of Obstetrics & Gynaecology* 1995:64.
36. Spong CY, Ogunipe OA, Ross MG. Prophylactic amnioinfusion for meconium stained amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:285.
37. Spong CY, Ogunipe OA, Ross MG. Prophylactic amnioinfusion for meconium-stained amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:931-935.
38. Alvarez M, Puertas A, Suarez AM, Herruzo A, Miranda JA. Transcervical amnioinfusion in deliveries with meconium-stained amniotic fluid [Amnioinfusion transcervical en partos con liquido amniotico tenido de meconio]. *Prog Obstet Ginecol* 1999;42:365-372.
39. Moodley J, Matchaba P, Payne AJ. Intrapartum amnioinfusion for meconium-stained liquor in developing countries. *Tropical Doctor* 1998;28:31-34.
40. Sadovsky Y, Amon E, Bade ME, Petrie RH. Prophylactic amnioinfusion during labor complicated by meconium: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 1989;61:613-617.
41. Sadovsky Y, Amon E, Bade ME, Petrie RH. Prophylactic amnioinfusion during labor complicated by meconium: a preliminary report. *Soc Perinatal Obstetricians Ninth Annual Meeting, New Orleans, 1-4 February 1999.* 1999.
42. Busowski J, Pendergraft JS, Parsons M, O'Brien W. Transabdominal amnioinfusion prior to induction of labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995:172-287.
43. Chauhan SP, Rutherford SE, Hess LW, Morrison JC. Prophylactic intrapartum amnioinfusion for patients with oligohydramnios. A prospective randomized study. *J Reprod Med* 1992;37(9):817-820.
44. MacGregor SN, Banzhaf WC, Silver RK, Depp R. A prospective, randomized evaluation of intrapartum amnioinfusion. *J Reprod Med* 1991;36:69-73.
45. Nageotte MP, Freeman RK, Garite TJ, Dorchester W. Prophylactic intrapartum amnioinfusion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:557-562.
46. Nageotte MP, Bertucci L, Towers CV, Lagrew DL, Modanlou H. Prophylactic amnioinfusion in pregnancies complicated by oligohydramnios: a prospective study. *Obstet Gynecol* 1991;77:677-680.
47. Owen J, Henson BV, Hauth JC. A prospective randomized study of saline solution amnioinfusion. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1146-1149.

48. Schrimmer DB, Macri CJ, Paul RH. Prophylactic amnioinfusion as a treatment for oligohydramnios in laboring patients: a prospective, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:972-975.
49. Schrimmer DB, Macri CJ, Paul RH. Prophylactic amnioinfusion as a treatment for oligohydramnios in laboring patients: a prospective, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:305.
50. Strong TH, Hetzler G, Sarno AP, Paul RH. Prophylactic intrapartum amnioinfusion: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1370-1375.
51. Vergani P, Ceruti P, Strobelt N, Locatelli A, D'Oria P, Mariani S. Transabdominal amnioinfusion in oligohydramnios at term before induction of labor with intact membranes: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:465-470.
52. Fraser W, Hoffmeyer J, Lede R et al. Amnioinfusion for the prevention of meconium aspiration syndrome. *NEJM* 2005,353;9:909.
53. H Xu, J Hofmeyer, Fraser et al. Intrapartum amnioinfusion for meconium-stained amniotic fluid: a systematic review of randomised controlled trials. *BJOG*, 2007;114:383-390.
54. Sanchez-Ramos. Letter. *BJOG* 2008, 115: 409-10.
55. Xu, Fraser & Hoffmeyer. Letter. *BJOG* 2008, 115: 409-10.

Maternelle komplikationer til amnioinfusion

• Amnioemboli/ Lungeødem

Den alvorligste maternelle komplikation som er beskrevet i tilknytning til amnioinfusion er amnioemboli med eller uden dødelig udgang.

I de fleste studier tolkes lungeødem under amnioinfusion som udløst af amnioemboli, idet det anføres at lungeødem ses i 25-70% af tilfælde med amnioemboli (1,2)

I alt er 6 tilfælde af formodet eller sikker amnioemboli opstået under amnioinfusion rapporteret. Om der er en kausal sammenhæng med amnioinfusionen er ikke i nogen af tilfældene afklaret og flere af patienterne havde i andre faktorer som kunne disponere til lungeemboli:

- Dipple (3) rapporter i 1992 to ikke fatale tilfælde af amnioemboli muligvis relateret til AI.
Case 1: Præterme veer 32 uger. Tocolyse med Magnesiumsulfat. Pga. progression syntocinon. Dybe variable decelerationer. Amnioinfusion (NaCl: 600ml/45min) via intrauterint trykkateter. Ca. 1 time efter infusionsstart pludselig cyanose, dyspnø, og blodtryksfald samt tachycardi -amnioemboli bekræftet (pulm.art.mikr)
Case 2: 6.gangsfødende med kronisk ubehandlet hypertension. Spontan i fødsel. Tre timer efter HSP amnioinfusion (NaCl 800ml/60min). Efter 50 minutters infusion pludselig dyspnø, blodtryksfald og saturation på 80%. Amnioemboli eksklusionsdiagnose.
- Wegnelius (1995) (4):
Case 3: BT 170/110, proteinuri >3g/l. Let nedsatte trombocytter, ATIII og albumin, lav urinudskillelse. Meconiumfarvet fostervand. Fire timer efter HSP indledtes AI (NaCl) med infusionspumpe (500ml/50min), seks timer senere 200ml AI. Voldsom dyspnø, cyanose. Fulminant lungeødem. Forløst med cup. Intuberet og sederet. Hjertestop. Genoplives. Ukontaktbar i 48 timer. Herefter ukompliceret. Tilstanden tolkes som amnioemboli.

Femogtyve procent af patienter med amnioemboli får lungeødem. Dette ses hyppigst ved hypertone veer og hurtig dilatation af cervix. AI frarådes pga denne øgede risiko hos patienter med øget risiko for lungeødem, som f.eks. præeklamptikere.

- Maher (1994) (5) To tilfælde med dødelig udgang:
Case 4: Para 1 med tykt meconium. Efter HSP AI (NaCl 750ml/90min). +Infusionspumpe. Epidural smertelindring BT-fald til 90/50. Tre timer efter infusionsstart (i forbindelse med suppl af epiduralen) pludselig svær hypotension og dyspnø. Fødere svært asfyktisk barn. Tiltagende påvirkning, begyndende påvirkede koagulationsparametre, bevidstløshed og hjertestop. Obduktion viste stor amnioemboli i lunge.
Case 5: Para 1. Spontan vandafgang. Tykt meconium. AI (NaCl 125ml/h.) + infusionspumpe. Fire timer senere: epidural (intet BT-fald) Stimulation med syntocinon. Intrauterint trykkateter. Seksten timer efter indlæggelsen temperaturforhøjelse. I alt var der givet 1800ml NaCl ved amnioinfusion. Pga manglende progression sectio, - på vej til dette universelt krampeanfald med skumflod. Mors 70 min efter sectio. Obduktion: amnioemboli.
- Endnu ét tilfælde er rapporteret i litteraturen (Dragich 1991 (6))

I tre af cases anvendtes infusionspumpe. I 2 er dette ikke nævnt
To havde forhøjet BT (den ene præecampi)
To havde epidural

Teorier:

Trykgradient fra amnionhulen til moderens venøse system i forbindelse med stor infusion
Trykgradient i forbindelse med stort blodtryksfald under epiduralanlæggelse
Læsion i forbindelse med oplægning af kateter.
- alt sammen spekulativt og ej bekræftet.

Endometritis

Postpartum endometritis indgår som oftest som en sekundær effektparameter i studier vedr amnioinfusion ved mekonium eller variable decelerationer. I flere af disse studier er manifest chorioamnionitis et eksklusionskriterium.

- Cochrane: AI på mekoniumfarvet fostervand (7):
Ingen effekt på risikoen for puerperal endometritis. OR på poolede data: 0.91 (0.53 – 1.54)
Ingen effekt på risikoen for puerperal feber: OR på poolede data 1.09 (0.62 – 1.91)
- Cochrane: AI på navlesnorskompresion (8):
Kun et enkelt studie viser sign reduktion (9), de 2 største studier (Schimmer og Wu) viser en ikke signifikant reduktion. På poolede tal ses en signifikant reduktion af risikoen for endometritis (halvering): OR på poolede data: 0.45 (0.25 – 0.81).

I enkelte studier vurderes effekten af amnioinfusion på risikoen for udvikling af chorioamnionitis resp. puerperal endometritis, men disse studier er få og små.

Monahan (1995) (10): Randomiserede til +/- AI for at forebygge puerperal infektion og fandt en halvering af puerperal endometritis OR 0.5 (0.26 – 0.97). Kun dette ene studie har dette design og inkluderede 68 patienter. Inklusionskriteriet var alene, at kvinden var i fødsel og havde haft vandafgang i >6 timer. Eksklusion ved febrilia. Outcome: chorioamnionitis og puerperal endometritis. Der var gennemgående en meget høj frekvens af infektioner i populationen, men signifikant flere i gruppen uden amnioinfusion (16/32 vs. 9/36).

Moen (11) undersøgte AI's effekt på postpartum endometritis hos sectiopatienter. Retrospektiv 97 sectiopatienter (23 AI, 74 ej AI). Postpartum endometritis i AI-gruppen 13%, 38% i kontrolgruppen RR 0.34 (0.13-0.88)

Se også afsnittet om amnioinfusion ved chorioamnionitis.

Sectio

I flere studier har anvendelse af amnioinfusion vist sig at nedsætte sectioraten, -dels den generelle, dels pga føtal asfyksi:

- Cochrane: (AI ved meconiumfarvet fostervand): fald i generelle sectiorate. Odds ratio på poolede data: 0.82 (0.70 – 0.97) (7)
- Cochrane (AI ved navlesnorskompresion): Sectio på indikationen føtalt distress reduceres fra 18,4% til 6,3% (OR 0,35, 95% CI 0,24-0,52), mens effekten på den generelle sectiofrekvens er mindre: Odds ratio på poolede data: OR 0,56 (0,42-0,75) (8) (Der henvises til de respektive afsnit ovenfor)

Hypertone veer

Der er i flere studier beskrevet hypertone veer i forbindelse med amnioinfusion.

Wenstrom (12) rapporterer fra sin spørgeskemaundersøgelse på baggrund af 23.000 amnioinfusioner (se nedenfor) om 27 tilfælde af uterus hypertoni. Hypertoni er ikke defineret i studiet og tilstanden er formentlig svært underrapporteret. I samme undersøgelse rapporteredes om 4 tilfælde af uterusruptur.

Posner (13) fandt i et in vivo-studie, med måling med intrauterint trykkateter, signifikant øget basaltonus af uterus efter infusion af 250 ml NaCl i 10 patienter.

Komplikationer generelt

Wenstrom udsendte i 1995 spørgeskema til alle universitetshospitaler i USA, i alt 286 fødesteder vedr deres procedurer og komplikationsrater ved amnioinfusion. Responsraten var 65%. Responders repræsenterede 644.910 fødsler og 22.833 amnioinfusioner pr. år.

- Resultater:

Antal amnioinfusioner pr fødested var 2 – 2.000

Afdelingerne angav følgende indikationer for anvendelse: Variable decelerationer 98%, Meconiumfarvet fostervand 86 %, Oligohydramnios 68%, To centre anvendte det ved chorioamnionitis.

Metode: 84% anvendte saltvand, 78% varmede den op, 75% anvendte infusionspunper, 30% ekskluderede patienter med chorioamnionitis

49 centre (26%) rapporterede om mindst én AI-associeret komplikation:

Uterin hypertoni	27
CTG-forandringer	17
Amnionitis	7
Uterusruptur	4
Maternelt hjerte- eller respirationssvigt	3
Maternelt dødsfald	2

- I alt rapporteredes 60 tilfælde af komplikationer på 23.000 amnioinfusioner, heraf 9 alvorlige (død, hjertesvigt, uterusruptur)
- Ingen enkeltstående faktor blandt metoder og håndtering var korreleret til specifikke komplikationer.
- Det gennemsnitlige antal udførte amnioinfusioner var lige stort i gruppen af centre som rapporterede om komplikationer og ingen komplikationer.

Den rapporterede hyppighed af maternelle komplikationer til amnioinfusion er lav. Det største studie bygger på spørgeskema og ikke registerdata og er derfor behæftet med usikkerhed og risiko for underrapportering. Den kausale sammenhæng mellem amnioinfusion og de alvorligste bivirkninger lungeødem, amnioemboli og død er ikke påvist.

Referencer

1. Morgan M. Amniotic fluid embolism. Anesthesia 1979; 34 20-32
2. Clark SL Central hemodynamic alterations in amniotic fluid embolism. Am J Obstet Gynecol 1988; 158: 1124-6

3. Dibble LA, Elliott JP Possible amniotic Fluid Embolism Associated with Amnioinfusion. *J Mat Fetal Med.* 1992; 1:263-66
4. Wegnelius G, Bergstrom Mats, Ahlbom L, Thomassen Peter. A case of life-threatening pulmonary edema associated with amnioinfusion in labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 65: 237-9
5. Maher JE, Wenstrom KD, Hauth JC. Amniotic Fluid Embolism after Saline Amnioinfusion. Two cases and review of the literature. *Obstet Gynecol* 1994; 83:851-4
6. Dragich
7. Hofmeyr GJ. Amnioinfusion for meconium-stained liquor in labour (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library* Issue 4, 2002. Oxford: Update software.
8. Hofmeyr GJ. Amnioinfusion for cord compression in labour. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library* Issue 4, 2002. Oxford: Update software.
9. Owen J, Henson BV, Hauth JC. A prospective randomized study of saline solution amnioinfusion. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1146-1149.
10. Monahan E, Katz VL, Cox RL. Amnioinfusion for preventing puerperal infection. A prospective study. *J Reprod Med* 1995; 40(10): 721-3.
11. Moen MD, Besinger RE, Tomich PG, Fischer SG. Effect of amnioinfusion on the incidence of postpartum endometritis in patients undergoing caesarean section. *J Reprod Med* 1995; 40(5):383-6
12. Wenstrom K, Andrews WW, Maher JE. Amnioinfusion survey: prevalence, protocols and complications. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 672-6.
13. Posner MD, Ballgh SA, Paul RH. The effect of amnioinfusion on uterine pressure and activity. Preliminary report.

Amnioinfusion, teknik

Anlæggelse af kateter, procedure

Et kateter anvendeligt til intraamniotisk placering indføres. Placering så vidt muligt i modsatte side af placenta. Afhængigt af katetertype kan der anvendes introducer. Kateteret kan indføres v. hj. af alm. gu instrumentering, amnioskop eller blindt.

I litteraturen beskrives forskellige katetre anvendt. Der er ikke fundet egentlig veldokumenterede undersøgelser som tester forskellige katetertyper eller indføringsteknikker overfor hinanden.

Remedier

Katetertype valgt efter instruks på afdelingen. Der kan være tale om et kombineret kateter med mulighed for trykmåling.

Infusionsvæske. Der er ikke evidens for at pH, elektrolytter, Apgar hos barnet påvirkes af om der anvendes Ringerlaktat eller isotonisk NaCl.^{1) 2)}

Væske bør være opvarmet eller opvarmes ved varmetilførsel kontinuert, ofte blodvarmer. Et enkelt studie har påpeget store temperatur forskelle i opvarmet væske fra varmeskab.³⁾

Infusionen kan være trykstyret ved infusionspumpe eller højde angivelse⁴⁾. Der er på dyreforsøg opgivet neg. affekt af trykstigning intraamniotisk på 2-3 mmHg⁵⁾.

Infusionen

I de forskellige undersøgelser anvendes dels bolusinfusion dels kontinuert infusion. Et randomiseret studie har ikke vist forskelle i outcom på variable uanset teknik⁶⁾.

Ved anvendelse af bolus infunderedes 500ml over 30 min. Ved effekt på variable decelerationer da ikke yderligere, ellers gentaget bolus på 500ml over 30 min.

I den kontinuerte infusions studiearm anvendtes bolus på 500ml over 30 min evt. gentaget en gang og derefter infusionshastighed på 3 ml/min.

Overvågning

Kontinuert CTG, gerne med STAN. Mulighed for skalp pH på vide indikationer.

Sikkerhed

I forbindelse med anlæggelse af intraamniotiske trykkatetre er der beskrevet op til 30 % fejlplacering til det ekstraamniotiske område⁷⁾. Overvågning af returløb af fostervand, overvågning af tryk eller frit indløb bør med i overvejelserne ved anvendelse af intrauterine katetre.

Kasuistiske meddelelse vedr. dissemineret infektion med fuldminant forløb af streptokok gr. B meningitis er beskrevet⁸⁾.

Referencer

1. Gonzales JL et al. The Effects of amnioninfused solutions for meconiumstained amniotic fluid on neonatal plasma electrolyte concentrations and pH. J. Perinatology 2002;22,279-281
2. Puder KS et al. Amnioinfusion: does the choice of solution adversely affect neonatal electrolyte balance. Obst. Gyn. 1994 Dec;84 (6):956-9

3. Burrows WR et al. Warming fluid for amnioinfusion during labor. *J. Reprod Med* 1995 Feb;40(2): 123-6
4. Glantz JC, Letteney DL. Pumps and warmers during amnioinfusion: Is either necessary? *Obst Gyn* 1996 Jan;87(1):150-5
5. Yoshihara H et al. Effect of high amniotic fluid pressure on fetal circulation. *J Perinat Med* 2000;28(3):221-7
6. Rinehart BK et al. Randomized trial of intermittent or continuous amnioinfusion for variable decelerations. *Obst Gyn* 2000 Oct;96(4):571-4
7. Lind BK. The frequency of extramembranous placement of intrauterine pressure catheters. *Prim. Care Update Ob Gyns*. 1998 Jul 1;5(4):185.
8. Wolfe RR Jr, Norwick ML, Bofill JA. Fatal maternal beta-hemolytic group B streptococcal meningitis: a case report. *Am J Perinatol*. 1998;15(11):597-600.